

## 개심술 중 섬유소용해계의 활성화에 관한 연구

박이태\*·서경필\*\*·이정상\*\*

— Abstract —

### Activation of Fibrinolytic System during Open Heart Surgery

Yee-Tae Park, M.D.\*, Kyung-Phill Suh, M.D.\*\*, Jung Sang Lee, M.D.\*\*

Hemorrhagic tendency observed in open heart surgery patients has been attributed, among other causes, to increased fibrinolytic activity during extracorporeal circulation. But the exact mechanism of enhanced fibrinolytic activity which occurs during extracorporeal circulation is still unknown. So, we studied and compared the changes of parameters of fibrinolytic and protein C system according to time obtained from the plasma of 31 adult open heart surgery patients(ECC group) and 10 adult general thoracic surgery patients(control group), in order to confirm the hypothesis that the activated protein C system might affect the fibrinolytic system during extracorporeal circulation.

In ECC group, the the nature of the enhanced fibrinolytic activity that evolved during extracorporeal circulation was characterized by significant increase in fibrin degradation products( $P < 0.01$ ) and significant decrease in plasminogen and alpha2-antiplasmin( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) in spite of adequate amount of heparin administration. These changes were most pronounced in the early phase of extracorporeal circulation and normalized after termination of extracorporeal circulation. The results of these observations was the same after volume correction with the value of hematocrit. The change of volume corrected protein C ratio during extracorporeal circulation revealed similar pattern to those of plasminogen and alpha2-antiplasmin( $P < 0.01$ ), but volume corrected ratio of free protein S showed significant increase after the commencement of extracorporeal circulation then decreased after extracorporeal circulation.

Although the above mentioned changes occur similarly in both bubble type oxygenator-used and membrane oxygenator-used patients groups, but the degree of decrease was more severe in membrane oxygenator-used patients group( $P < 0.01$ ) and showed much slower recovery to reach to the preextracorporeal circulation level.

These results confirm the hypothesis that the enhanced fibrinolysis during extracorporeal circulation might be caused by the activation of protein C system and the activation is possibly linked to the appearance of thrombin from contact activation of blood after wide exposure to the synthetic surfaces of extracorporeal circuit.

**Key words:** Extracorporeal circulation, Enhanced fibrinolysis, Protein C system.

---

\* 영남대학교 의과대학 흉부외과학교실  
\* Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Yeungnam University Hospital.  
\*\* 서울대학교병원 흉부외과학교실 및 내과학교실  
\*\* Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery and Internal Medicine, Seoul National University Hospital.  
1989년 7월 25일 접수

## 1. 서 론

혈액을 체외의 산화기(oxygenator)로 보내 가스교환을 한후 다시 환자의 순환계로 돌려보내주는 체외순환법(extracorporeal circulation, 이하 ECC)의 발상은 이미 19세기 말부터 있었다. 그러나 혈액이 비생리적인 합성물질의 내면에 노출됨에 따라 곧 응고해버려 실제적인 체외순환의 연구는 heparin의 발견이 있는 후에야 가능하였다. 개심술에서 체외순환법을 사용하고자 하는 연구는 Gibbon에 의해 1930년대 부터 시도되어 왔다. 그 결과 1953년 Gibbon은 심방중격결손이 있는 젊은 여자 환자에게 인공심폐기를 사용하여 체외순환을 이용한 최초의 개심술을 성공시켰다<sup>40)</sup>. 그후 Dennis, Bjork, Crafoord, Lillihei, Kirklin 등 여러 선구적인 흉부외과의의 노력에 의해 인공산화기를 사용한 체외순환, 즉 심폐우회술(cardiopulmonary bypass)은 현재는 보편적으로 비교적 안전하게 쓰이게 되었다.

이와같은 체외순환의 보편화에도 불구하고 혈액관류(perfusion)후 신체조직의 구조적(structural)이나 기능적(functional) 손상의 증거가 없는, 완벽하고 안전한 체외순환법은 아직 정립되지 않고 있다. 즉 일부 환자에서 비정상적 출혈성향이나 여러 장기의 기능장애 등의 혈액관류후증후군(postperfusion syndrome or postpump syndrome)의 소견을 보이며 일부는 이로 인해 사망하기도 한다.

현재까지 연구된 바 체외순환의 손상효과는 혈액이 비정상적 상황에 노출되거나, 또는 동맥혈류가 비맥동성(non-pulsatile)이므로해서 야기된다. 이중 혈액이 비정상적인 환경에의 노출, 즉 합성물질로된 비내피면에 노출되므로 하여 오는 손상이 주된 것이다<sup>47)</sup>.

혈액이 비내피면에 접촉되어 일어나는 변화에 대한 연구는 지난 20여년간 주로 시험관내(in vitro)에서 이루어져 아직 임상적인 증거가 충분히 따르고 있지 않다. 혈액의 성분중 Hageman 인자(Hageman factor, Factor X II)는 세린(serine)계의 단백질분해효소(protase)로 음전하(negatively-charged)를 가진 합성변을 만나면 활성화된다. 활성화된 factor X II(factor X II a)는 prekallikrein(Fletcher factor), factor X I(plasma thromboplastin antecedent) high-molecular-weight kininogen(HMWK, Williams-Fitzgerald-Flaujeac factor)을 활성화시키는데 이중 일부는 상호활성화 기

능을 갖고 있다. 이상과 같이 일단 개시된 접촉성 활성화단백제는 혈중 세포를 활성화 시킨다. 혈소판을 부착(adhesion), 응집(aggregation)및 용해(lysis) 시키고 백혈구에 대해 화학주성효과(chemotactic effect), 응집(aggregation)및 superoxide와 elastase의 분비를 유도하며, 혈관내피세포에 손상을 준다. 뿐만 아니라 혈액중에 있는 4가지 단백질 응고계(coagulation humoral amplification system, coagulation cascade), 섬유소용해계(fibrinolytic cascade), 보체계(complement cascade)및 kallikrein과 bradykinin계(kallikrein and bradykinin cascade)를 직접 또는 간접적으로 활성화 시킨다. 이러한 접촉성 활성화 단백질의 작용 및 증폭 현상은 자연 단백질분해효소 억제적인 alpha2-macroglobulin, alpha1-antitrypsin 및 특히 C1 inhibitor(C1 INH)등에 의해 억제되어 조정되는 것으로 알려져 있다<sup>20, 24, 51, 53, 55, 64)</sup>.

이상과 같은 혈액이 비내피면과 만나 일어나는 비생리적 변화에 대한 시험관 연구가 활발히 이루어짐에 따라, 체외순환 중의 혈액응고계 및 섬유소용해계의 병태생리에 대한 이해도 증진되어왔다. 혈액응고 및 섬유소용해계의 변화에 기인하는 직접적인 임상증상은 ECC후에 발생하는 정상 또는 비정상적 출혈, 전과성혈관내응고증(disseminated intravascular coagulopathy, DIC), 혈전증 및 수혈량의 증가 등이다. 이중 비정상적 출혈은 체외순환을 이용한 개심술 중 1-5%의 빈도로 비교적 자주 볼 수 있는 합병증 중 하나이다<sup>7, 42, 44, 47)</sup>.

과거에는 이런 비정상적인 출혈성향이 heparin의 사용방법 혹은 protamine의 사용방법의 잘못으로 생긴다고 생각하여 여러 용량의 heparin의 중화(neutralization), 심지어는 protamine을 사용하지 않는 등 많은 방법에 대한 연구들이 있었다<sup>3, 31, 37, 38, 39, 41, 76)</sup>.

최근에 activated clotting time(ACT)의 임상적 이용은, 보다 안전한 heparin 사용법의 지표가 되고 있으나<sup>12, 13, 36, 54, 70, 76)</sup> 비정상적 출혈성향을 보이는 환자의 빈도는 크게 줄지 않고 있다. 또한 전기간 바와 같은 체외순환시 혈소판및 혈액응고성분의 감소가 밝혀짐에 따라, ECC 신선냉동혈장이나 혈소판농축액 등의 적절한 투여로 이와같은 합병증을 줄일 수 있을 것으로 생각하였으나<sup>30, 43, 46)</sup> 비정상적 출혈성향을 보이는 환자는 계속 발견되고 있다. 이러한 외과적으로 완벽한 지혈, heparin의 적절한 중화, 혈액응고성분과 신선한 혈소판의 충분한 투여에도 일어나는 비정상적

출혈성향의 한 원인으로 과다한 섬유소용해(excessive fibrinolysis)가 거론되어 왔다<sup>50, 56, 67, 76</sup>.

그러나 체외순환 중에 섬유소용해가 발생하는 기전에 대하여 의문이 많은 이유는 섬유소용해계의 활성화가 어느 정도 일어났는지 또는, 활성화가 일차적인 것인지 혹은 이차적인 것인지 등의 섬유소용해계 활성화의 병태생리를 분명히 알지 못하기 때문이다.

섬유소용해계의 주효소인 plasmin은 여러종류의 plasminogen activator에 의해 plasminogen으로부터 활성화되어 형성된다. Plasmin의 주작용은 섬유소및 섬유소원을 분해하며 또한 synthetic esterase, 단백호르몬, 혈청보체 및 혈액응고인자를 가수분해한다<sup>27, 63</sup>.

한편 형성된 plasmin은 유리형으로 존재하거나 섬유소에 결합된 형태로 존재한다. 유리형은 혈장내의 자연억제인자(natural inhibitor)에 의해 불활성화된다<sup>57</sup>. 혈장내의 자연억제 인자로 alpha2-macroglobulin, alpha1-antitrysin 및 antithrombin III 등이 있으나, 특이억제인자(specific inhibitor)인 alpha2-antiplasmin(alpha2-AP)은 혈장내의 plasmin에 의한 섬유소용해를 효과적으로 억제한다<sup>4</sup>.

Aoki<sup>2, 6</sup> 등에 의해 전과성혈관내응고증에 의해 섬유소용해가 증가된 환자에서 alpha2-AP가 감소됨이 입증된 바 있다.

ECC중 혈중에서 섬유소용해계의 활성화는 여러 자에 의해 관찰되고 보고되어 왔으며, 이는 Bick<sup>9</sup> 등에 의해 잘 정리, 보고되었다. 그러나 이러한 섬유소용해계가 활성화되는 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으며, 또한 임상적으로 비정상적 출혈에 미치는 영향에 대해서도 아직 정확하게 알려져 있지 않다. 1984년 Stibbe<sup>67</sup>는 체외순환중 euglobulin clot lysis time(ECLT) 및 tissue type plasminogen activator(t-PA)를 측정하여 t-PA 증가가 체외순환시 일어나는 섬유소용해계 활성화의 한 원임을 밝힘으로써, 이 병태생리 규명에 큰 기여를 하였으며 t-PA의 증가 원인으로서는 Emeis<sup>32</sup>가 주장한 physical stress, venous occlusion 및 catecholamine, histamine 등 여러 물질의 유리 등으로 생각하였다. 한편 1960년 Mammen<sup>52</sup> 등에 의해 발견되고 1976년 Stenflo<sup>66</sup> 등에 의해 C 단백질(protein C)이라고 명명된 C 단백질계(protein C system)는 C 단백질과 S 단백질 그리고 thrombomodulin으로 구성되어 있으며, 혈관내피세포의 표면 단백질인 thrombomodulin과 만나 thrombin-throm-

bomodulin 복합체가 되면 이 복합체는 C 단백을 활성화 시키고, 활성화된 C 단백질은 칼슘이온과 S 단백질의 존재하에 phospholipid micelles에 붙어 활성화 C 단백질 복합체(protein Ca complex)를 이루어 혈액응고인자 V와 V III(coagulation factor V and V III)을 비활성화시켜 강한 항응고 효과를 나타내고<sup>14, 18, 48, 49</sup> t-PA의 억제제를 중화 시킴으로써 혈중 t-PA치를 증가시켜 섬유소용해작용을 나타낸다<sup>17, 23, 45</sup>.

Stibbe<sup>67</sup> 등은 ECC중에는 heparin이 있으므로해서 thrombin이 생기지 않으므로 C 단백질계는 활성화 될 수 없고, 따라서 C 단백질계가 ECC중 t-PA 증가의 원인이 될 수 없다고 주장하였다. 반면에 Knoebel<sup>50</sup> 등은 체외순환 중의 cross-linked FDP의 증가를 통해 thrombin의 생성을 증명하고 또한 C 단백질계의 변화를 관찰하여 바로 이 C 단백질계가 t-PA 증가의 한 원인이라고 주장하였다. 그러나 이들도 C 단백질계의 활성화가 직접적으로 섬유소용해를 증가시키는지를 구체적으로 입증하지는 못했다. 따라서 본 연구에서는 체외순환을 이용하여, 개심술을 시행받은 환자에 있어서 섬유소용해에 관련된 인자와 섬유소용해의 최종산물의 변화를 관찰하므로 체외순환중 섬유소용해가 일어남을 증명하고, 아울러 C 단백질과 S 단백질의 변화를 관찰함으로써 C 단백질계가 섬유소용해의 활성화에 미치는 영향을 구체적으로 규명하고자 하였다. 또한 체외순환을 시행받은 환자들을 사용한 산화기에 따라 기포형산화기를 사용한 군과 막형산화기를 사용한 군으로 나누어서, 섬유소용해계의 활성화와 C 단백질계의 활성화의 변화 양상에 차이가 있는지를 관찰하고 그 차이에 대해 조사하고자 하였다.

## 2. 연구 목적

### 1) 궁극적 연구 목적

본 연구의 목적은 체외순환 중에 일어나는 섬유소용해계의 활성화에 C 단백질계가 미치는 영향을 관찰하여 체외순환 중 섬유소용해의 병태생리를 밝히고자 함에 있다.

### 2) 실행목표

가) 섬유소용해의 최종 산물인 섬유소분해물 섬유소용해계 활성화의 한 지표로 삼아, 일반 흉부수술을 시행받은 대조군과 체외순환을 이용하여 개심술을 받

은 군에서 각각 섬유소분해물을 측정, 비교하여 체외순환 중에 섬유소용해계가 활성화 됨을 관찰한다.

나) Plasminogen의 변화와 아울러 plasmin의 특이성 자연억제인자인 alpha2-antiplasmin의 변화를 측정하여, plasmin 생성의 역지표로 삼아 섬유소용해계가 활성화 되었음을 증명한다. 이들 지표 역시 체외순환군과 대조군을 비교 관찰하여 체외순환군에 한하여 변화임을 증명한다.

다) 체외순환 중, C단백과 이의 보조인자인 S단백의 변화를 측정하고 이들과 혈중 plasminogen, alpha2-antiplasmin, 섬유소분해물 및 섬유소원의 변화들의 상관관계를 분석하여, C단백계의 활성화에 의해 혈중 plasminogen 활성체가 증가되고 이에 의해 plasmin이 생성되어 섬유소용해에 기여함을 증명한다.

라) 체외순환에 사용된 산화기에 따라 기포형산화기를 사용한 군과 막형산화기를 사용한 군으로 나누어 섬유소용해 및 C단백계의 변화 양상이 차이가 있는지를 관찰한다.

### 3. 연구대상 및 방법

#### 1) 연구대상

1988년 5월부터 1988년 12월까지 서울대학교병원에서 체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 성인 31명을 대상으로 하였고, 환자의 선별은 수술시행순에 따라 무작위로 하였으며 남자환자가 27명에 4명의 폐경된 여자환자도 포함하였다(Table 1). 환자의 질환은 선천성 심질환 7례, 후천성 심질환중 판막질환증 21례, 관상동맥폐색증 2례, 심장내종양 1례였으며 환자의 연령은  $41 \pm 2.3$ 세(범위 18-64세)였으며, 체중은  $57 \pm 1.4$  kg(범위 45-78 kg), 체표면적은  $1.63 \pm 0.023$  m<sup>2</sup>(범위 1.40-1.85 m<sup>2</sup>)이었다. 대상환자의 술전 이학적 검사상 간비대를 보인 환자는 11례였으며 이중 술전 간기능검사에서 간기능 장애를 보인 환자는 6례였다. 대상 환자 중 술전 일주일 이내에 혈액응고계에 영향을 줄만한 약물을 복용하였거나 전혈이나 혈액성분제제를 수혈받은 예는 없었다. 수술전에 0.5-1L의 전해질을 교정한 5% 포도당용액을 8-12시간에 걸쳐 주입하였고, 수술전에는 1-2L의 Ringer's lactate 용액을 주입하였다. 수술은 전례에서 morphine sulfate(1-2 mg/kg), sodium pentothal (4-5 mg/kg), pancuroniumbromide(0.1-0.2 mg/kg), 그리고 N20-02

로 전신마취를 유도하고, 흉골 정중 종절개(median sternotomy)를 통하여 개심술을 시행하였다. 체외순환을 위해서 Shiley 100A 기포형산화기와 William Harvey hollow fiber나 Cobe CML의 막형산화기를 사용하였으며 사용한 심폐기(heart-lung machine)는 Console 5000 with five high-speed roller pump이었고 동맥관 중에는 Swank microblood filter type HF 6000(Pioneer Filters Inc., Portland, Oregon, USA)을 설치하였다. 순회관(circuit line)은 전혈 1pint, Ringer's lactate 용액(15 ml/kg), 15% mannitol(6 ml/kg), sodium bicarbonate(1.2 m Eq/kg)를 주입하여 체외순환 중 Hct치가 약 25%내외가 되도록 혈액희석(hemodilution)을 유도하였다. 또한 체외순환중에는 중등도의 저체온법(23-28°C)을 병용하였으며 관류량은 2.2-2.6 L/min/m<sup>2</sup>으로 유지하였다. 체외순환 중 응고방지를 위하여 체외순환 15분 전에 heparin을 300mg/kg 주입하였고, activated clotting time(ACT)을 Hemochron system(International technology corporation, New Jersey, USA)으로 측정하여 ACT가 450초 이상으로 유지할수 있도록 체외순환 시작 후 30분마다 대체로 100mg/kg의 heparin을 주입하였다. 체외순환 후에는 ACT가 정상치가 되도록 protamine을 주입하였다. 체외순환 후에는 신생냉동혈장과 혈소판농축액을 주입하여 혈액응고계를 정상화시키고자 했으며, 심폐기에 남아있는 피를 필요한 만큼 환자에게 돌려주거나 적정량의 전혈이나 Ringer's lactate 용액을 주입하여 정상적인 심박출에 필요한 전

**Table 1.** Clinical data in patients undergoing operation with or without extracorporeal circulation (ECC)

	Control	ECC
Number of patients	10	31
Age (year)	40 ± 1.2	41 ± 2.3
Body weight (kg)	55 ± 1.2	57 ± 1.4
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.61 ± 0.021	1.63 ± 0.023
Operation time (minute)	196 ± 5.3	276 ± 14.7
CPB time (minute)	-	128 ± 11.1
AXC time (minute)	-	80 ± 7.7
P-CPB time (minute)	-	41 ± 5.9

Note: Values are mean ± standard error for each items. There are no significant differences (P>0.05) of variables between two groups. CPB; Cardiopulmonary bypass. AXC; Aorta cross clamp. P-CPB; Partial cardiopulmonary bypass.

부하(preload)를 유지하고자 하였다. 수술에 소요된 시간은  $276 \pm 14.7$ 분(범위 150-540분)이었으며 체외순환 시간은  $128 \pm 11.1$ 분(범위 51-376분), 대동맥교차차단시간은  $80 \pm 7.7$ 분(범위 0-244분)이었고, 체외순환 시간중 폐순환이 있는 부분심폐우회시간(partial cardiopulmonary bypass time)은  $41 \pm 5.8$ 분(범위 9-125분)이었다(Table 1). 수술 후엔 중격동과 심낭 내에 흉관을 삽입하여 출혈량을 측정하여 하루 50 ml미만의 출혈을 보일 때 흉관을 제거하였다. 술후 24시간까지의 출혈량은 시간당 출혈량으로 볼 때  $38 \pm 3.8$  ml/hr(범위 15-120 ml/hr)이었다. 재수술을 필요로할 정도의 과다출혈을 보였던 환자는 없었으며, 술후 혈류역학적 상태유지를 위해 필요한 경우 hemoglobin 농도에 따라 전혈이나 다른 colloid 용액을 투여하였다.

한편 같은 기간동안 체외순환을 이용하지 않고 개흉술을 시행받은 성인 남자환자 10례를 대조군으로 삼았다. 이들의 질환은 폐종양 3례, 기관지확장증 3례, 농흉 2례, 기흉 2례였으며 연령은  $40 \pm 1.2$ 세(범위 19-63세), 체중은  $55 \pm 1.2$  kg(범위 47-69 kg), 체표면적은  $1.6 \pm 0.021$  m<sup>2</sup>(범위 1.45+1.83 m<sup>2</sup>)였다. 수술에 소요된 시간은  $196 \pm 5.3$ 분(범위 72-340분)이었다(Table 1).

## 2) 관찰방법

### 가) 검체의 채취방법 및 검체시기

검체는 중심정맥 카테터(central venous catheter)를 통하여 카테터에 차있는 20cc의 혈액을 버린 후 채취하였다. 채취 시기는 마취유도전(이하 Pre 1이라함); 마취유도직후(이하 Pre 2라함); 수술시작 순간(Incision time, 이하 Inc이라함); 대동맥 캐뉼라삽입직후(체외순환개시 직전, 이하 Pre ECC라 함); 체외순환개시 후 3분, 6분, 15분, 30분, 45분 경과시(이하 각각 3m, 6m, 15m, 30m, 45m이라함); 대동맥교차차단을 푼 직후(이하 Declamp라 함); 체외순환 후 30분 경과시(심낭봉합시, 이하 ECC end라 함); 수술후 1시간, 2시간, 12시간, 24시간 경과시(이하 각각 1hr, 2hr, 12hr, 24hr라함)이었다.

### 나) 각종 채취물의 측정

#### (1) 적혈구 용적율, 백혈구수 및 혈소판수

체외순환을 시행하는 도중의 혈구 성분의 변화를 관찰하기위해, 검체 채취후 검체를 ethylenediamin-

ettraacetic acid (EDTA, 1.5 mg/ml)로 항응고시킨 후 적혈구 용적율(% , 이하 Hct이라 함), 백혈구수(개/mm<sup>3</sup>, 이하 WBC라 함)및 혈소판수(X10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 이하 Plt라 함)를 측정하였다.

#### (2) 혈중 단백질농도(gm%, total protein)및 혈중 알부민농도(gm%, Alb)

체외순환을 시행하는 중의 일반적인 단백질성분의 변화를 보기위해 측정하였다.

#### (3) 프로트롬빈시간(% , PT) 및 섬유소원 농도(mg%, Fbg)

체외순환 중의 일반적인 혈액응고계의 변화를 관찰하기 위해 측정하였다. PT과 Fbg의 측정은 검체를 채취한 직후 sodium citrate(0.2cc)가 들어있는 시험관에 담아 잘 흔든 후 PT는 0.2 ml Dade, Thromboplastin reagent(American Dade, Aguada, Puerto Rico)를 이용하여 측정하였고, Fbg은 Data-Fi thrombin reagent(American Dade, Aguada, Puerto Rico)를 이용하여 측정하였다. PT는 정상치에 대한 상대적인 백분율(%)로 표시하였으며 Fbg의 농도는 mg%로 표시하였다.

#### (4) 섬유소분해물의 측정(ug/ml, FDP)

FDP의 측정은, 검체를 채취한 직후 slide agglutination method를 이용한 Thrombo-Wellcotest kit(Wellcome Diagnostics, Dartfort, England)를 사용하여 반정량적 측정을 시행하였다.

#### (5) Plasminogen(% of normal, PLG) 및 alpha2-antiplasmin(% of normal, alpha2-AP)의 측정

PLG과 alpha2-AP의 혈중농도 측정은 Laurell씨 로켓형 전기면역확산법(Laurell's rocket electro-immunodiffusion)을 이용하였다(Laurell, 1966, 1972). Plasminogen의 혈중농도 측정의 항혈청으로는 염소 antihuman plasminogen antibody(American diagnostica inc., New York, USA)를 alpha2-AP의 경우는 토끼 antihuman alpha2-AP antibody(American diagnostica inc., New York, USA)를 사용하였다. PLG과 alpha2-AP의 측정값은 정상인 pooled plasma에 대한 백분율로 표시하였다.

#### (6) C단백(% of normal protein C)및 S단백(% of normal, protein S)의 측정

C단백의 혈중농도 측정도 Laurell씨(1966, 1972)의 로켓형 전기면역확산법을 이용하였으며 염소 antihuman protein C antibody(American diagnostica inc.,

Nwe Youk, USA)를 사용하였다.

S단백의 혈중농도 측정 역시 염소 antihuman protein S antibody (American diagnostica inc., New York, USA)를 사용하여 Laurell씨 교차전기면역확산법(Laurell's crossed electroimmunodiffusion, Laurell & Mckay, 1981)을 이용하였다<sup>22,65</sup>). 이들 값 역시 정상인 pooled plasma에 대한 백분율로 표시하였다.

### 3) 성적의 분석

결과는 우선 실제 측정치를 이용하여 분석하였다. 그러나 체외순환군에서는 혈액의 회석 및 농축때문에 정확한 변화를 알기 어려워서 혈액량을 total protein이나 Hct으로 각각 교정할 필요가 있었다. 그런데 total protein은, 체외순환직후의 신선냉동혈장, 혈소판농축액등의 빠른 주입 때문에 Hct에 비해 혈액량을 정확히 반영하기 어렵다고 사료되었고 실제로 Hct으로 보정한 값과 차이를 보였다. 따라서 저자는 Stibbe(1984)나 Chenoweth(1981) 등의 경우를 따라 Hct으로 혈액량을 보정한 값을 이용하여 분석하였다.

통계처리는 McIntosh Apple 호환기종의 컴퓨터와 SPSS(PC+, SPSS Inc., USA) 프로그램을 이용하였다. 혈구 및 단백질성분, 섬유소용해계 성분 및 C단백계 성분의 측정치의 변화는 one-way ANOVA를 사용하여 시간에 따른 유의성을 조사하였고, 이들 지표가 체외순환군에 한정되어 유의하게 변화하는가는 체외순환군에 대한 대조군과의 시간에 따른 two-way ANOVA를 사용하여 조사하였다. 각군간의 유의한 차이가 있는 경우 unpaired t-test를 사용하여 p-value를 구하였고 그 결과  $P < 0.05$ 이면 유의한 차이가 있다고 하였다. 또한 기포형산화기를 사용한 군과 막형산화기를 사용한 군의 비교도 같은 방법에 의하였다.

## 4. 연구 성적

### 1) ECC중 일탈거인 혈구 및 단백질성분의 변화

산화기의 종류에 관계없이 체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 전 환자(체외순환군)에 있어 체외순환중 실제측정값(actual value)의 변화는 다음과 같다.

#### 가) 적혈구 용적율(Hct)

술전 40% 이상( $41 \pm 1.0\%$ )의 값을 보이던 Hct은 수술이 진행되어 체외순환이 시작되기 전까지 서서히

감소하다가 체외순환의 시작과 함께 급격히 감소하여 중증도의 저체온에 적당한 25% 내외의 값( $24 \pm 0.7\%$ )을 보인다. 체외순환 중에는 변동이 없다가, Declamp 및 체외순환이 끝나는 시간부터 빠른 증가를 보여 술후 2시간째( $37 \pm 0.9\%$ )에 술전 값에 이르고 그 이후에는 약간 감소한다(Fig. 1). 체외순환군에서는 이상과 같이 시간에 따라 의미있게 변하는 반면( $F = 25.06, P < 0.001$ ), 대조군에서는 계속 40% 이상의 값으로 변동이 없어 두 군간에는 통계적으로 차이가 있었다( $F = 101.41, P < 0.01$ ). 이와같은 차이는 수술중 측정치를 제외한 술 전후의 값만을 이용한 분석에서도 관찰되었다( $F = 43.75, P < 0.001$ ).

Hct(%)

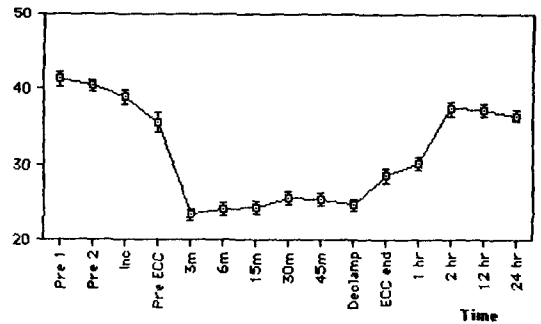


Fig. 1. Change in hematocrit value during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

#### 나) 백혈구수(WBC)

술전 정상치( $7,862 \pm 442.1/\text{mm}^3$ )를 보이던 WBC 역시 체외순환의 시작 즉, 혈액회석의 시기에 급격히 감소하여 체외순환중  $5000/\text{mm}^3$  정도를 유지하다가 Hct의 증가보다 일찍 급격한 증가를 보이기 시작한다. 이는 곧 술전치의 1.5배에 가까운 수준인  $12,123 \pm 840.0/\text{mm}^3$ 에 이르고 그 후에도 계속적인, 그러나 완만한 증가를 보인다(Fig. 2). 대조군에서는 수술중 감소는 없이, 수술후( $15,280 \pm 1238.5/\text{mm}^3$ )에 증가함을 보였으나 체외순환군과는 그 양상이 달랐다( $F = 25.49, P < 0.001$ ).

#### 다) 혈소판수(Plt)

Plt의 초기 변화 역시 Hct나 WBC의 변화와 유사하여 체외순환직후엔 술전( $207 \pm 10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ )에 비해 50%미만의 값( $93 \pm 4.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ )을 보인다. 이후 체외순환 중에 큰 변동을 보이지 않던 Plt는 체

WBC (/mm<sup>3</sup>)

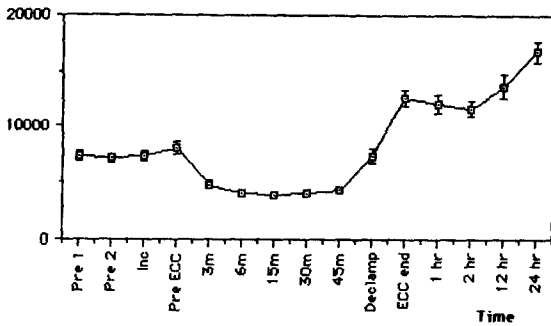


Fig. 2. Change in WBC count during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

Platelet ( $\times 10^3$ /mm<sup>3</sup>)

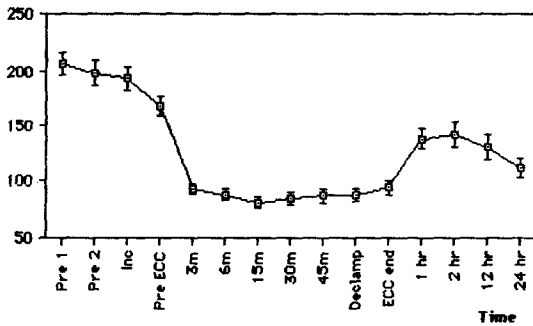


Fig. 3. Change in platelet count during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

외순환 후 수혈, 특히 혈소판 농축액의 주입 후인 술 후 1시간까지 급격한 증가를 보인다. 그러나 이 값은 술전에 비해 여전히 낮은 것이며 그 이후에도 서서히 감소한다(Fig. 3,  $F=14.44$ ,  $P<0.001$ ). 반면 대조군에서는 변동이 없어, 체외순환군과는 달랐다( $P<0.001$ ).

#### 라) Total protein

Total protein의 초기 변화 역시 전기한 혈구성분의 변화와 큰 차이가 없다. 그러나 체외순환과 함께 감소하는 정도는 매우 커서 술전수준( $6.01 \pm 0.14$  gm %)의 50% 미만( $3.37 \pm 0.09$  gm %)으로 된다. 체외순환중 30m에 약간 증가하는 양상을 보이는데 이는 통계적 의미가 없었다( $P<0.05$ ). Declamp 및 체외순환 후의 증가 양상은 Hct과 유사하나 신선동결혈장 및 혈소판농축액의 빠른 주입의 영향으로 이미 수술 후 1시간째에 술전 수준을 찾아( $6.40 \pm 0.12$  gm %), 그이

후 큰 변동이 없었다(Fig. 4). 대조군에서는 시간에 따른 변동이 없어 ( $P>0.1$ ), 체외순환군과는 달랐다.

#### 마) Alb

Alb의 변화는 total protein의 변화와 거의 동일한 양상을 보인다(Fig. 5).

### 2) ECC중 혈액응고계 및 섬유소용해계 활성화의 변화

#### 가) ECC중 일부 혈액응고 성분의 변화

##### (1) PT

PT는 Heparin 주입 전 85% 이상의 수준에서 주입 직후인 대동맥 캐뉼라 삽입시부터는 정상의 15% 미만의 낮은 수준으로 크게 감소하여 체외순환중 계속 낮은값을 보이다가, protamin을 주입한 시기, 즉 체외순환을 정지한 후 약 30분경부터 증가하기 시작하여,

Total protein(mg%)

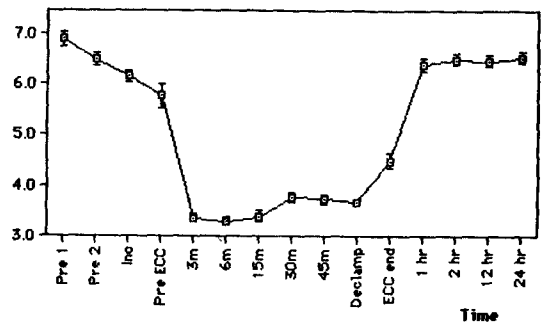


Fig. 4. Change in total protein concentration during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

Albumin(mg%)

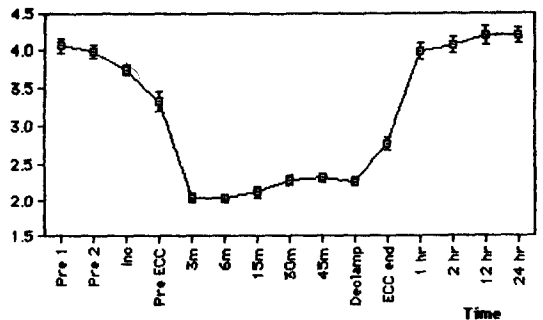


Fig. 5. Change in albumin concentration during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

Prothrombin time(% of normal)

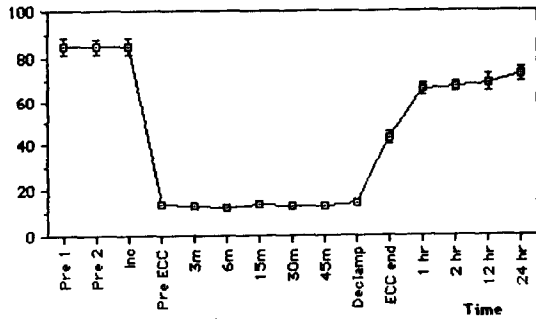


Fig. 6. Change in prothrombin time during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

protamin 이 모두 주입된 술후 1시간( $65 \pm 2.8\%$ )에는 수술전 수준이 되었다(Fig. 6). 한편 대조군에서는 계속 80%이상의 값으로 변화가 없었다( $P > 0.1$ )

(2) Fbg

Fbg은 초기엔 Hct나 total protein 등과 마찬가지로 감소하고 체외순환 중에는 비교적 일정하였다. 그러나 체외순환이 끝난후부터 보이는 증가는, 술후 2시간( $206 \pm 8.6\text{ mg}\%$ )에 수술전 수준( $230 \pm 14.6\text{ mg}\%$ )을 찾았고 그이후 계속 빠른 속도로 증가하여 술후 24시간째에는  $311 \pm 13.1\text{ mg}\%$ 로 증가하였다(Fig 7,  $P < 0.01$ ). 대조군에서는 수술중이나 수술후 2시간째 까지 250 mg% 정도로 크게 변화가 없었으나 수술후 12시간째에는  $346 \pm 54.6\text{ mg}\%$ 로 크게 증가하였다( $P < 0.01$ ).

이상의 혈액응고 성분도 일반적인 혈구 및 단백질성분

Fibrinogen(mg%)

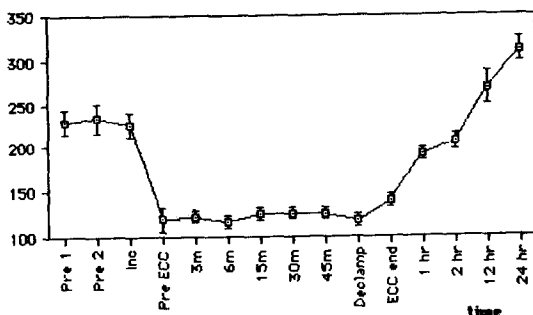


Fig. 7. Change in fibrinogen concentration during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

의 경우와 같이 체외순환군의 시간에 따른 변화를 대조군과 two way ANOVA를 이용하여 비교하여보면 모두 유의하게 달랐다( $P < 0.001$ ). 이는 수술전후의 값만을 이용한 비교에 있어서도 마찬가지였다( $P < 0.01$ ).

나) ECC중 섬유소용해계 성분의 변화

(1) 섬유소 분해물(FDP)

FDP의 측정엔 반정량적 방법을 이용하였다. 즉 결과물 희석배수로 하여, 0(1:5로 희석한 latex에 응집을 보이지 않을때), 5(1:5로 희석한 latex에는 응집을 보이나 1:20으로 희석한 latex에는 응집을 보이지 않을때), 20(1:20으로 희석한 latex에 응집을 보일때)으로 분석하였다. 술전에 거의 측정되지 않았으나 체외순환과 동시에 거의 전례에서 높은 값( $16.0 \pm 1.62$ )으로 측정되었으며, 체외순환동안 계속 높은 수준을 보였다. 이후 체외순환을 정리하면 급격한 감소를 보여 술후 1시간( $0.5 \pm 0.34$ )에는 다시 술전과 마찬가지로 거의 측정되지 않았다(Fig. 8). 반면에 대조군에서는 수술중에 FDP의 증가를 보인 예가 없었고, 오히려 수술후 일부례에서 낮은 값으로 측정되었다. 따라서 수술중 FDP의 증가는 체외순환을 이용하여 개입술을 시행받은 환자에서 보이는 변화임을 알 수 있었다(Fig. 9).

(2) Plasminogen(PLG)

체외순환군에서 수술전 plasminogen은  $70 \pm 3.1\%$  of normal로, 대조군의  $85 \pm 5.0\%$  of normal보다 약간 낮으나 정상수준이었다. 체외순환 초기에 급격히 감소하여  $35.2 \pm 2.4\%$  of normal의 값을 보였다.

FDP (dilutional factor)

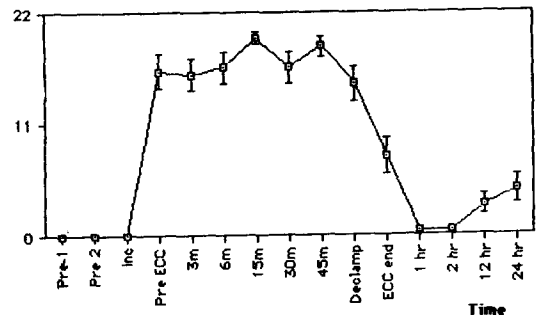
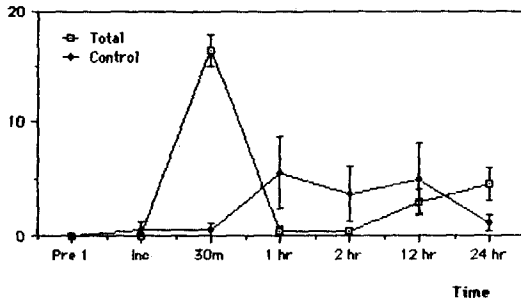


Fig. 8. Change in FDP value expressed as semiquantitative score during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

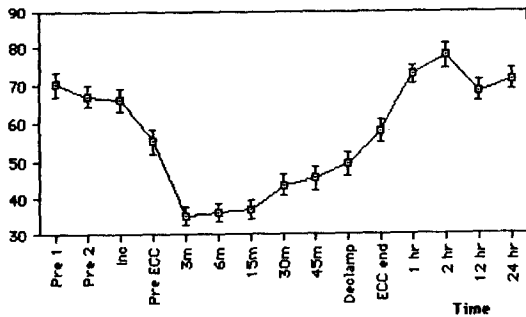


FDP (dilutional factor)



**Fig. 9.** Comparative changes in FDP value according to time between patients group undergoing operation with or without extracorporeal circulation. There is a significant difference by two way ANOVA ( $F=4.78$ ,  $P<0.01$ ).

Plasminogen (% of normal)



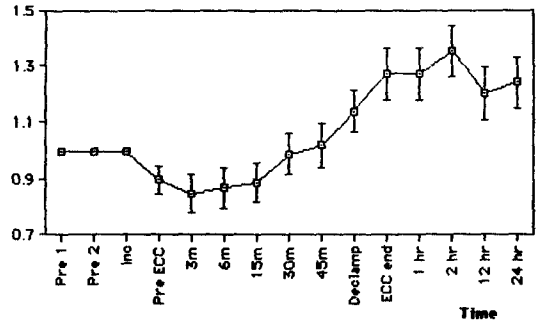
**Fig. 10.** Change in plasminogen concentration during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

PLG은 Hct이나 total protein과는 달리, 서서히 증가하여 수술후 1시간째에  $73 \pm 2.4\%$  of normal로 수술 전 수준을 찾았다(Fig. 10). 그러나 PLG은 인위적으로 조절되는 혈액의 희석 및 농축에 따라 그 값이 변할 수 있으므로, 실제값의 변화 자체가 PLG의 변화를 의미할 수 없었다. 이를 보정하기 위해 같은 시기에 채취한 Hct의 측정치로 나누고, 다시 이를 체외순환 전 측정치(Pre 1, Pre 2, Inc)에의 평균값에 대한 PLG의 volume corrected ratio로 환산하여 분석하였다. 그러나 체외순환초기에 역시 감소를 보여, PLG의 변화가 혈액희석효과(dilutional effect)에 의한 것이 아님을 알 수 있었다(Fig. 11,  $F=4.92$ ,  $P<0.05$ ). 대조군에서는 수술 경과중 시간에 따른 PLG의 유의한 변화가 없었다( $F=0.681$ ,  $P>0.5$ ).

### (3) Alpha2-antiplasmin(Alpha2-AP)

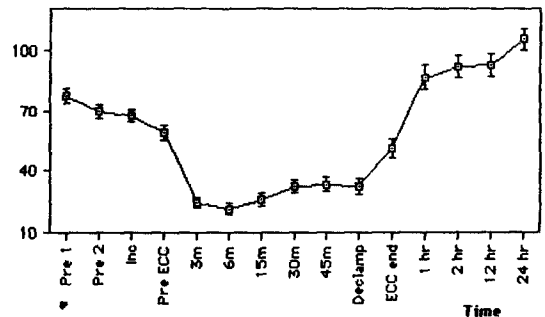
체외순환군에서 술전 측정치가  $78 \pm 3.9\%$  of normal, 대조군은  $77 \pm 5.2\%$  of normal를 보인 alpha2-AP는, 초기엔 계속 낮은 값을 가지다가 30m부터 완만한 증가를 보이고, Declamp 직후부터는 빠르게 증가하였다. 술후 1시간( $87 \pm 6.1\%$  of normal)에는 이미 수술전 보다 높은 값을 가졌으며( $P<0.05$ ), 그후 완만한 증가를 보였다(Fig. 12). alpha2-AP의 경우도 PLG과 같은 이유로 혈액량을 보정후, 체외순환 전 측정치의 평균값에 대한 비로 보정하여 보았다. 그결과 alpha2-AP의 변화 역시, 희석효과에 의한 것이 아님을 알 수 있었다(Fig. 13,  $F=7.73$ ,  $P<0.01$ ). 대조

Plasminogen (ratio)



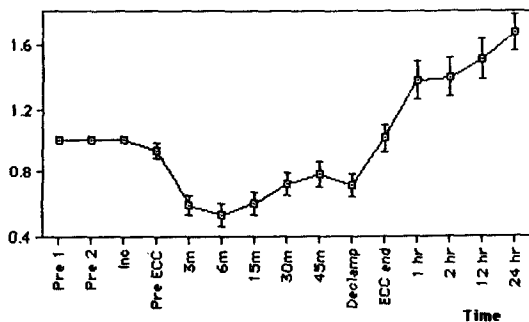
**Fig. 11.** Change in plasminogen value expressed as volume corrected ratio of mean of initial 3 values during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors). This graph shows significant changes of plasminogen according to time by one way ANOVA ( $F=4.92$ ,  $P<0.05$ ).

$\alpha_2$ -Antiplasmin (% of normal)



**Fig. 12.** Change in  $\alpha_2$ -antiplasmin concentration during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

$\alpha_2$ -Antiplasmin (ratio)



**Fig. 13.** Change in  $\alpha_2$ -antiplasmin value expressed as volume corrected ratio of mean of initial 3 values during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors). This graph shows significant changes of  $\alpha_2$ -antiplasmin according to time by one way ANOVA ( $F=7.73$ ,  $P<0.01$ ).

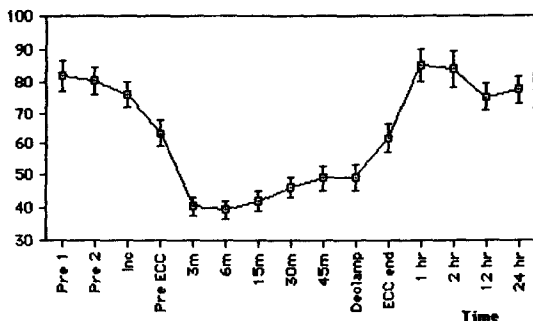
군에서는 수술 경과중 시간에 따른 alpha2-AP의 의미 있는 변화를 관찰할 수 없었다( $F=0.371$ ,  $P>0.5$ ).

#### 다) ECC중 C단백계의 변화

##### (1) C단백(protein C)

체외순환군에서 C단백의 출전 값( $82 \pm 4.8\%$  of normal)은 대조군( $95 \pm 8.8\%$  of normal)에 비해 낮았다( $P<0.05$ ). C단백도 PLG과 마찬가지로 체외순환중부터 완만한 증가를 보였다. 이 증가추세는 Declamp 및 ECC end 후 급격하게 증가하여 수술후 1시간째( $82.0 \pm 2.91\%$  of normal)는 이미 수술전 수준( $81.7 \pm 4.26\%$  of normal)을 찾았다(Fig. 14). 또한

Protein C (% of normal)



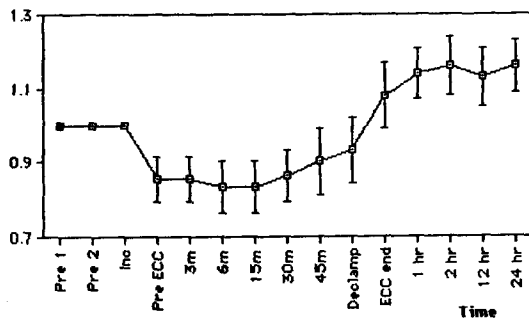
**Fig. 14.** Change in protein C concentration during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

C단백의 경우도 혈액량에 의해 영향을 받으므로 PLG이나 alpha2-AP와 같은 방법으로 분석하였다. 그결과 C단백 역시 감소가 있음을 알 수 있었는데 그 정도는 PLG(최대 13%의 감소)과 유사하였다(최대 12%의 감소)(Fig. 15).

##### (2) 유리형 S단백(free protein S)

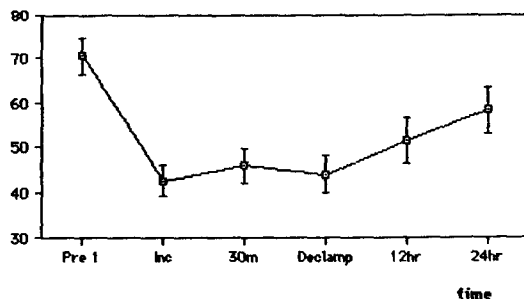
유리형 S단백의 체외순환 직후의 초기 변화는 측정하지 않아 알 수 없으나 체외순환동안(30m, Declamp)에 실제값은 감소하였으나(Fig. 16), 혈액량에 대한 보정한 측정치(Fig. 17)는 다른 측정치와 달리 상당한 증가를 보였다. 증가의 정도는 30m에 가장 심했다( $P<0.05$ ).

Protein C (ratio)



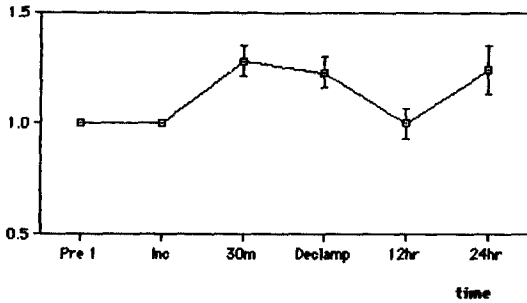
**Fig. 15.** Change in protein C value expressed as volume corrected ratio of mean of initial 3 values during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors). This graph shows significant changes of protein C according to time by one way ANOVA ( $F=5.31$ ,  $P<0.01$ ).

Free-protein S (% of normal)



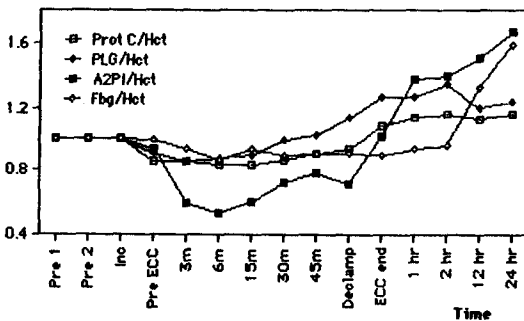
**Fig. 16.** Change in free-protein S concentration during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors).

Free-protein S (ratio)



**Fig. 17.** Change in free-protein S value expressed as volume corrected ratio of mean of initial 2 values during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors). This graph shows significant changes of free-protein S according to time by on way ANOVA ( $F=5.72$ ,  $P<0.01$ ).

Ratio



**Fig. 18.** Changes in protein C, plasminogen, 2-antiplasmin and fibrinogen values expressed as volume corrected ratio of mean of initial 3 values during and after extracorporeal circulation (mean  $\pm$  standard errors). This graph shows significant fall of all these parameters after commencement of extracorporeal circulation. But timing and rapidity of elevation are quite different ( $P<0.01$ ).

### (3) C단백과 섬유소용해계의 상관관계

C단백과 PLG, alpha2-AP 그리고 fibrinogen을 한 graph에 그려 서로의 상관관계를 관찰하였다(Fig. 18). 체외순환이 시작하면 이 모든 지표는 정도의 차이는 있더라도 감소하여, 6m부터 15m 사이에 가장 낮은 값을 보였다. 그후 C단백과 PLG, alpha2-AP가 증가하기 시작했는데 이들중 어느 지표가 먼저 증가하기 시작했는지 알기 힘들었다. Declamp 시기에 PLG

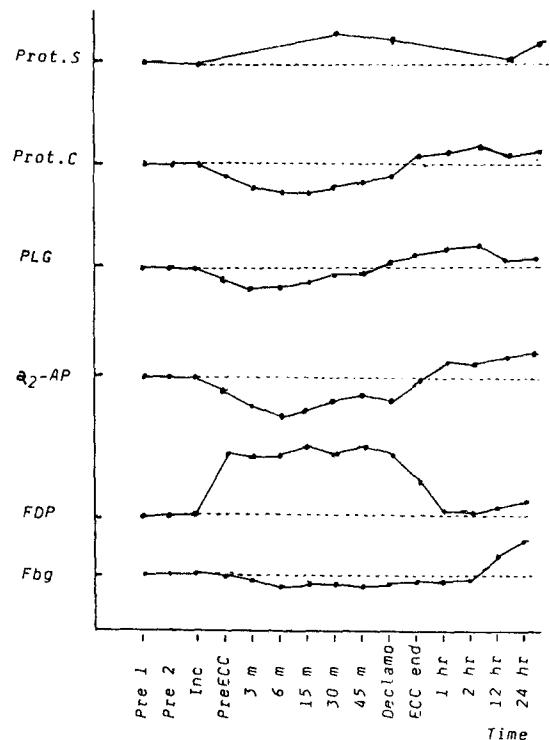
은 별 변화가 없으나 C단백은 증가가 약간 주춤거림을 보이고 alpha2-AP는 다시 감소함을 보였다. 술전 수준으로의 정상화는 PLG, C단백, alpha2-AP 그리고 Fbg인 순서로 이루어졌으며 Fbg, alpha2-AP는 수술후에 수술전보다 유의하게 증가하여 있었다( $P<0.01$ ). Fig. 19는 이들 지표는 물론, FDP와 S단백도 포함하여 변화양상을 도식화한 것이다.

### 3) ECC에 사용한 인공산화기의 종류에 의한 차이

현재 이용되고 있는 대표적인 두종류의 산화기, 즉 기포형산화기를 사용하여 ECC를 시행한 군(이하 B군이라 함)과 막형산화기를 사용하여 ECC를 시행한 군(이하 M군이라 함)간에 수술 및 수술후 각종 측정치의 변화 차이를 관찰하여 보았다.

#### 가) 기포형산화기를 사용하여 체외순환을 시행받은 환자

이들은 모두 15세로 선천성 심질환 6례, 판막질환 8례, 심장중양 1례였으며 연령은  $42 \pm 2.3$ 세(범위 18



**Fig. 19.** Relation of the changes in parameters of fibrinolytic system during and after extracorporeal circulation (means).

**Table 2.** Clinical data in patients undergoing open heart surgery using a bubble(B) or a membrane oxygenator (M)

	B	M
Number of patients	15	16
Age (year)	42 ± 2.3	40 ± 2.8
Body weight (kg)	56 ± 2.0	58 ± 1.9
Body surface (m <sup>2</sup> )	1.63 ± 0.031	1.65 ± 0.033
Operation time (minute)*	229 ± 14.4	321 ± 20.0
CPB time (minute)*	99 ± 11.4	157 ± 16.0
AXC time (minute)*	55 ± 6.6	104 ± 10.9
P-CPB time (minute)	35 ± 7.1	47 ± 4.3
Postoperative bleeding (cc/hr)	37 ± 5.0	38 ± 5.9

Note: Values are mean ± standard errors for each items.

CPB; Cardiopulmonary bypass. AXC; Aorta cross clamp. P-CPB; Partial cardiopulmonary bypass.

\*P<0.01

-64세), 체중은 56 ± 2.0 kg(범위 45-70 kg), 체표면적은 1.62 ± 0.031 m<sup>2</sup>(범위 1.47-1.83 m<sup>2</sup>)였다. 술전 간비대를 보인 예는 2례였고 이들 모두 간기능장애의 소견을 보였다. 이들은 전례에서 shiley 100A 기포형산화기를 이용하여 체외순환을 시행하였다. 이들 환자에 있어 수술시간은 229 ± 14.6분(범위 150-360 분)이었으며 체외순환시간은 99 ± 11.4분(범위 51-165분), 대동맥교차차단시간은 55 ± 6.6분(범위 0-100분), 부분심폐우회시간은 35 ± 7.1분(범위 10-92 분)이었다. 또 수술후 24시간까지의 시간당 출혈량은 37 ± 5.0 ml(범위 15-72 ml)였다(Table 2).

나) 막형산화기를 사용하여 체외순환을 시행받은 환자

모두 16례로 선천성 심질환 1례, 후천성 심질환중 판막질환 13례, 관상동맥폐색증 2례였으며 환자의 연령은 40 ± 2.8세(범위 18-60)였다. 또 이들의 체중은 58 ± 1.9 kg(범위 47-78 kg), 체표면적은 1.65 ± 0.32 m<sup>2</sup>(범위 1.40-1.87 m<sup>2</sup>)였다. 술전 간비대 소견은 9례에서 관찰되었고 이중 4례에서는 간기능장애의 소견도 보였다. 이들 중 4례에서 Cobe CML 막형산화기를 사용하였고 12례에선 William Harvey 막형산화기를 사용하였다. 이들 환자에 있어 수술시간은 321 ± 20.0분(범위 240-540분)체외순환시간은 157 ± 10.9분(범위 60-240분), 부분심폐우회 시간은 47 ± 9.3분(범위 9-125분)이었으며, 수술후 24시간까지의 시간당 출혈량은 38 ± 5.9 ml(범위 20-120 ml)이었다(Table 2).

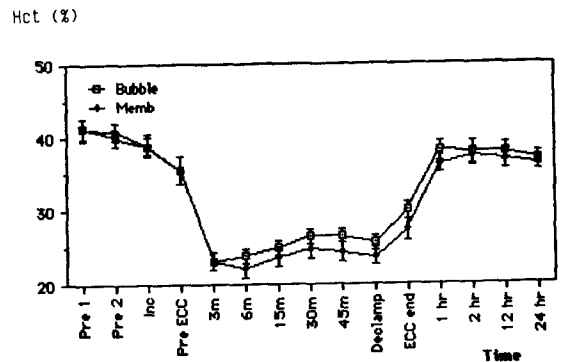
다) ECC의 인공산화기 종류에 의한 혈구 및 단백질 성분 변화의 비교

Hct의 변화(Fig. 20)은 물론, WBC(Fig. 21), Plt(Fig. 22), total protein(Fig. 23), 그리고 Alb(Fig. 24)의 변화 모두 두군간에 차이가 없었다.

라) ECC의 인공산화기 종류에 의한 혈액응고 및 섬유소용해계 성분 변화의 비교

(1) PT

PT 변화를 실제값으로 비교 한 결과 ECC end와 24 hr에 M군에서 낮은 값을 나타냄을 보였다(F=3.



**Fig. 20.** Comparative changes in hematocrit values during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean ± standard errors). There is no statistically significant differences by two way ANOVA (F=0.213, P > 0.5).

79,  $P < 0.05$ ). 그러나 수술전 측정치로 보정후 비교해 보니(Fig. 25) 두군간에 차이는 없었다( $F=0.43$ ,  $P < 0.5$ ).

즉 두군간의 변화 양상이 같음을 보였다.

### (2) Fbg

Fbg은 두군간에 술전치가 다를 뿐아니라 혈액량에 의해 영향을 받으므로 혈액량의 영향 및 술전치 차이를 모두 보정후 비교한 결과 두군간에 차이가 없었다(Fig. 26,  $F=0.15$ ,  $P > 0.1$ ).

### (3) FDP

FDP의 변화도 두군간에 차이가 없었다(Fig. 27,  $F$

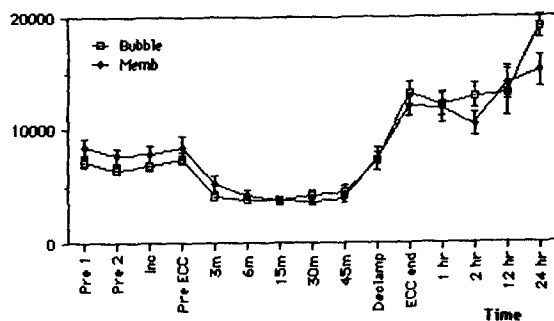


Fig. 21. Comparative changes in WBC count during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no statistically significant differences by two way ANOVA ( $F=0.681$ ,  $P > 0.5$ ).

Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )

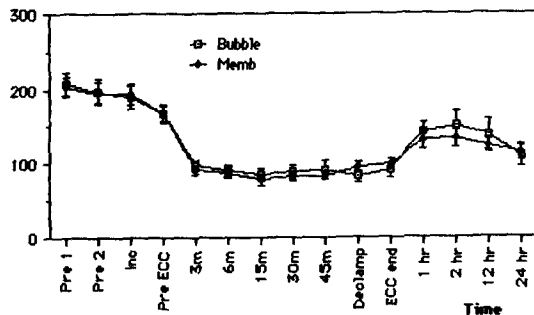


Fig. 22. Comparative changes in platelet count during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no statistically significant differences by two way ANOVA ( $F=0.153$ ,  $P > 0.5$ ).

$=0.51$ ,  $P > 0.1$ ).

### (4) PLG

PLG의 변화의 비교도 Fbg의 비교와 마찬가지로 단순한 실제값의 비교만으로는 정확할 수 없다고 보아 Hct으로 나누고 술전치에 대한 비율을 구하여 비교하였다(Fig. 28). 그결과 M군에서 45 m에, B군에 비해 의미있게 낮은 값을 보였다( $P < 0.05$ ).

### (5) alpha2-AP

alpha2-AP는 실제값의 비교에서는 물론 보정후의 비교에 있어서도 (Fig. 29) 가장 큰 차이를 보였다. 즉 B군에 비해 M군에서, 체외순환중(15 m, 30

Total protein (gm%)

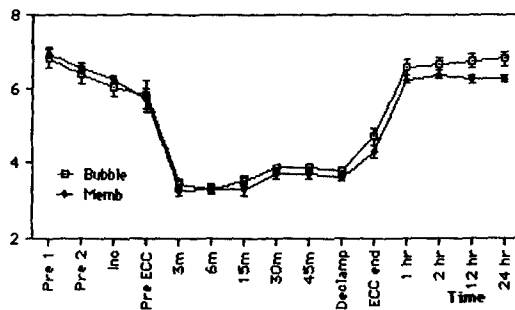


Fig. 23. Comparative changes in total protein concentration during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no statistically significant differences by two way ANOVA ( $F=0.288$ ,  $P > 0.5$ ).

Albumin (gm%)

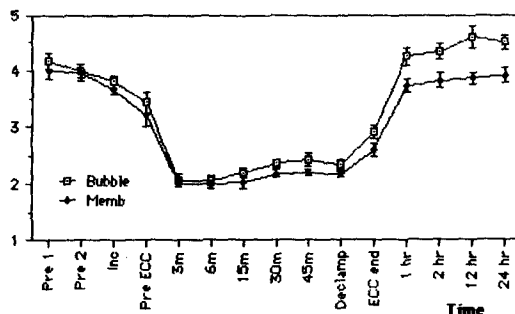


Fig. 24. Comparative changes in albumin concentration during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no significant differences by two way ANOVA ( $F=1.173$ ,  $P > 0.1$ ).

Prothrombin time (ratio)

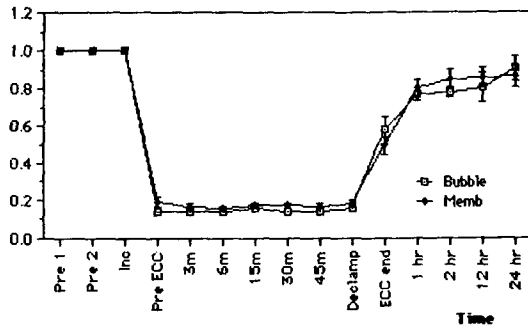


Fig. 25. Comparative changes in prothrombin time expressed as volume corrected ratio during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no statistically significant differences by two way ANOVA ( $F=0.52$ ,  $P>0.5$ ).

Fibrinogen (ratio)

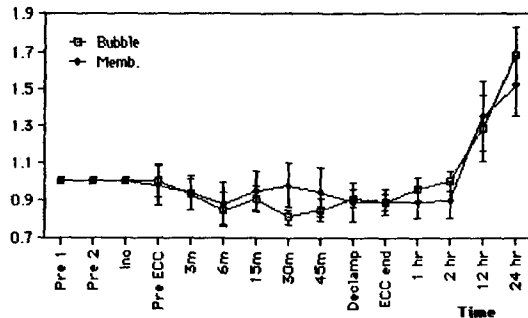


Fig. 26. Comparative changes in fibrinogen value expressed as volume corrected ratio during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no statistically significant differences by two way ANOVA ( $F=0.15$ ,  $P>0.1$ ).

m) alpha2-AP의, 감소가 두드러졌으며(각  $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ), 또 M군에서 더 느리게 증가함을 보였다.

마) ECC의 인공산화기 종류에 의한 C단백계 변화의 비교

(1) C단백

C단백은 두군간에서 변화의 양상은 같으나 M군에서 B군에 비해 계속 낮은 값을 가졌다. 이를 혈액량과 술전치로 보정후 보니(Fig. 30) M군에서 30m에 특히 낮은 값을 보였다( $P<0.01$ ).

(2) 유리형 S단백

S단백의 유리형의 농도는 M군에서 B군에 비해 체외순환중 높은 값을 보였다( $P<0.01$ ). 그러나 수술 후엔 차이가 없었다(Fig. 31)

바) 환자상태 및 인공산화기 종류에 의한 섬유소용해계 인자와 C단백계의 변화

산화기의 종류에 따른 PLG, alpha2-AP C단백계의 변화가 실제로 산화기 자체의 차이에 의해 비롯되는

FDP (dilutional factor)

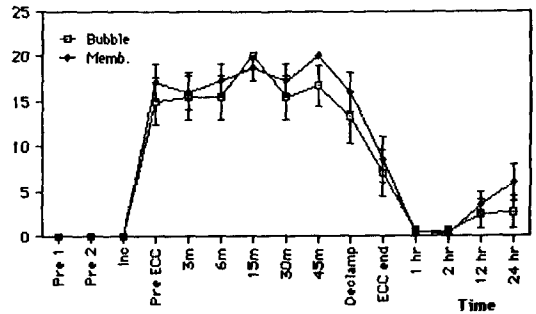


Fig. 27. Comparative changes in FDP value during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no statistically significant differences by two way ANOVA ( $F=3.78$ ,  $P>0.5$ ).

Plasminogen (ratio)

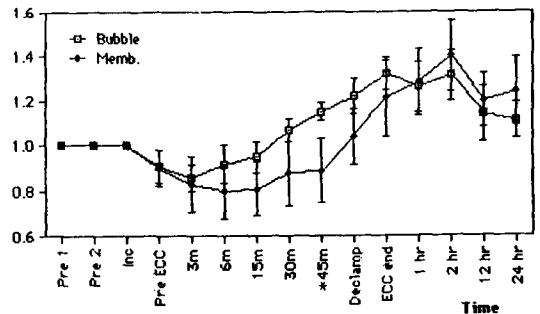
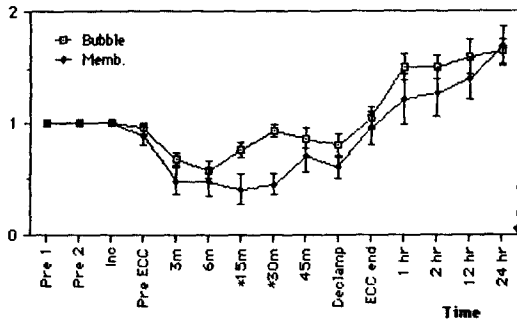


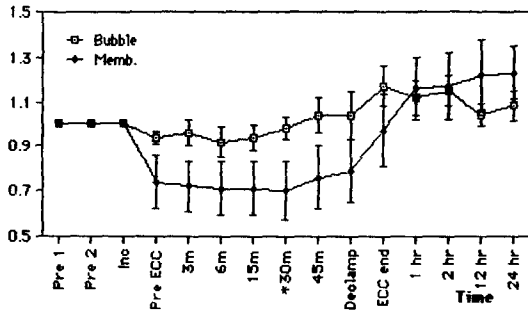
Fig. 28. Comparative changes in plasminogen value expressed as volume corrected ratio during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no significant differences by two way ANOVA ( $F=2.57$ ,  $P<0.5$ ). Especially a significant difference is noticed at 45 minute by unpaired t-test ( $P<0.05$ ). \* $P<0.05$

$\alpha_2$ -Antiplasmin (ratio)



**Fig. 29.** Comparative changes in  $\alpha_2$ -antiplasmin value expressed as volume corrected ratio during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no significant differences by two way ANOVA ( $F=5.74$ ,  $P<0.01$ ). Especially a significant difference are noted at 15 minute and 30 minute by unpaired t-test ( $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ). \* $P<0.01$ ,  $P<0.001$

Protein C (ratio)



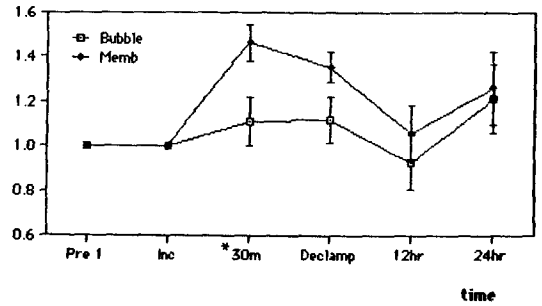
**Fig. 30.** Comparative changes in protein C value expressed as volume corrected ratio during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is no significant differences by two way ANOVA ( $F=3.46$ ,  $P<0.05$ ). Especially a significant difference is noted at 30 minute by unpaired t-test ( $P<0.05$ ). \* $P<0.05$

것인지, 혹은 술전 환자 상태나 수술 시간 등에 의해 생기는 것인지를 one way ANOVA를 사용하여 분석하였다.

(1) 술전환자 상태 및 산화기의 종류에 의한 분석

One way ANOVA를 이용하여 분석해본 결과 수술

Free-Protein S (ratio)



**Fig. 31.** Comparative changes in free-protein S value expressed as volume corrected ratio during and after extracorporeal circulation between bubble and membrane oxygenator-used groups (mean  $\pm$  standard errors). There is a differences by two way ANOVA ( $F=7.43$ ,  $P<0.01$ ). Especially a significant difference is noted at 30 minute by unpaired t-test ( $P<0.01$ ). \* $P<0.01$

전 간비대의 유무는, 체외순환중의 섬유소용해인자의 변화에 큰 영향을 미치지 않았다( $P>0.05$ ).

(2) 시간(수술시간, 체외순환시간, 대동맥교차차단시간) 및 산화기의 종류에 의한 분석

수술시간, 체외순환시간, 대동맥교차차단시간 등이 의미있게 다름(Table 2)에도 불구하고 두 군간의 섬유소용해제인자와 C단백계의 변화 양상은 차이가 없었다( $P>0.05$ ).

5 고 안

체외순환에 의해 야기되는 섬유소용해계 활성화의 병태생리에 대한 연구는 환자를 대상으로 하므로, 수술전후의 상태나 상황을 임의로 조절할 수 없어 시행함에 매우 어려움이 따른다. 그럼에도 불구하고 이를 대치할 적당한 모형이 없어, 많은 저자들이 대상환자의 기준 및 대조군 선정에 엄격하게 함으로써 어려움을 극복하고 연구를 시행하여 왔다. 그러나 대상환자의 선정기준에 있어서 연구자의 주관이 개입될 여지가 많으며, 또한 체외순환이란 상황이 여타의 조작과는 달리 신체의 거의 모든 생리작용에 영향을 미치는 것이므로, 자칫 잘못 판단된 선정기준은 연구결과를 크게 흐리게 할 가능성이 있다. 따라서 저자는 본 연구를 시행함에 있어, 이상과 같은 선택편견(selection

bias)을 피하기 위해 원칙적으로 일정기간 동안 체외 순환을 이용하여 개입술을 시행한 모든 성인환자들을 대상으로 하였다. 그러나 가임 연령의 여성인 경우, 월경에 관련하여 생길 수 있는 생리적인 혈액응고계 변화를 고려하여 대상에서 제외하였다.

본 연구의 일반적인 혈구 및 혈장단백의 측정치 및 그 변화는 연구성적에 밝힌 바와 같이 기존의 보고례와 같아<sup>11, 76)</sup> 본 연구가 특별한 환자를 대상으로 시행되지 않았으며, 특이한 체외순환방법이나, 수술전후의 조치가 없었음을 알 수 있었다.

ECC중의 섬유소용해계 활성화를 증명하기위해 기존의 연구가 취하고 있는 방법은, 주로 fibrin plate method, euglobulin lysis time 또는 labeled fibrin substrate의 용해를 이용하여, ECC중 형성되는 plasminogen activator를 간접적으로 증명하는 것이었다<sup>10, 59, 61)</sup>.

Plasminogen의 활성화에는 혈관내피 세포등 여러 종류의 세포<sup>5)</sup> 및 각종 혈구 등에서 발견되는 tissue type plasminogen activator(t-PA), urokinase에 관련된 plasminogen activator<sup>9)</sup> 그리고 Hageman factor의 접촉활성으로 Kallikrein이 생기고 이것이 다시 Hageman cofactor를 활성화시켜 생기는 proactivator가 있다<sup>11)</sup>. 이중에 특히 t-PA가 체외순환 중의 섬유소용해와 관계있다는 사실은 이미 보고된 바 있다<sup>67)</sup>.

본 연구에서는, ECC중의 섬유소용해계 활성화를 FDP의 증가를 이용하여 증명하였는데, 이는 plasminogen activator를 증명하는 방법에 비해 직접적인 증명이라는 장점이 있는 반면, 섬유소뿐 아니라 섬유소원(fibrinogen)의 분해산물도 같이 측정이 되며, 또 반정량적으로 분석하여 정량분석이 되지 못하는 단점이 있다. Knoebl<sup>50)</sup>등이 시행한 cross-linked FDP의 측정은 이와같은 단점을 보완해주는 것이긴 하나 아직 방법론에 있어 문제점이 제기되고 있어 완전한 해답은 되지 못한다. 그러므로 체외순환중 일어나는 섬유소용해계 활성화의 정확한 원인을 밝히기 위해서는, FDP의 측정이외에 보다 구체적인 직접적인 측정 방법을 필요로 하였다. 섬유소용해계의 전담효소(key enzyme)는 plasmin으로 plasminogen이 plasminogen activator에 의해 활성화되어 생성된다. Moriau<sup>57)</sup>는 이 plasmin의 농도의 변화를 측정 하였는데 생성유무, 즉 정성적인 측정정도에 그쳤다. 실제로 plasmin이 혈중이나 섬유소내에 생기면, alpha2-AP이 곧 붙어 P-AP 복합체(plasmin-alpha2-AP complex)를 형

성하여 혈장내에서 곧 사라지므로 정확한 측정이 거의 불가능하다. 그래서 본 연구에서는 plasmin의 전구물질이며 측정이 보다 용이한, plasminogen과 plasmin의 특이억제적인 alpha2-AP의 혈중농도의 변화를 관찰함으로써, 섬유소용해계의 활성화를 증명하려 하였다.

plasminogen은 beta-globulin으로 간에서 생성되며<sup>6, 62)</sup> plasminogen activator에 의해 활성 단백질 분해효소인 plasmin이 된다<sup>19)</sup> 따라서 혈중 plasminogen치의 감소는, 이러한 활성화에 의해 plasmin이 형성되었음을 뜻한다. 본 연구에서는, 체외순환중에 plasminogen치가 유의하게 감소함을 보여, plasmin에 의해 섬유소용해가 일어났음을 알 수 있다. 물론 plasminogen의 감소는, 이상과 같은 이유 외에도, 선천성 결핍증 혹은 선천성 plasminogen 이상단백증이나 심한 간질환이 있는 경우도 관찰할 수 있다<sup>68, 74)</sup>. 그러나 이 두가지 원인은 본 연구에 있어 체외순환전 측정치가 정상 수준이었고 또 수술 후 곧 plasminogen치가 정상화되므로, 본 연구에 있어서의 plasminogen감소 이유와는 무관하다고 생각된다.

한편 섬유소용해계가 활성화되면 plasminogen의 혈중농도뿐 아니라, plasminogen 활성화도(plasminogen activity)도 감소한다. 따라서 섬유소용해계의 활성화를 증명하기 위해서는 plasminogen 활성화도 측정함은 원칙이나, 이<sup>1)</sup>등의 보고와 같이 plasminogen 활성화도는 plasminogen 혈중농도와 직접 비례하므로, plasminogen의 혈중농도 측정만으로도 충분히 변화를 알 수 있다. 따라서 활동도를 측정하지 않음은 연구 결과에 전혀 영향을 주지 않는다고 사료된다.

일단 형성된 plasmin은 효소로 작용하여 단백질의 arginyl-tyrosin 결합을 끊어 섬유소용해를 일으킬뿐 아니라, 혈청보체 및 Kinin제도 활성화 시킨다<sup>73)</sup>. 따라서 혈장내에는 여기에 대한 방어기전으로 자연억제 인자를 가지고 있다. Plasminogen activator에 의해 plasmin이 형성되어 섬유소용해가 일어나면 alpha2-AP만이 유일하게 감소한다<sup>6)</sup>. 본 연구에서는 alpha2-AP는 plasminogen의 경우와 같이 체외순환이 시작함과 동시에 감소함을 보여, 혈장내의 plasminogen activator에 의해 plasminogen이 활성화되어 plasmin이 형성되었음을 간접적으로 입증해 준다. Alpha2-AP도 plasminogen과 마찬가지로 선천성 결핍이나 간질환에 의해 혈중농도가 감소할 수 있으나<sup>56)</sup> 술전 측정치가 정상수준이고 또 술후에 술전치에 비해



크게 증가하는 소견을 보여, 이들 두 가지 가능성을 충분히 배제할 수 있었다. Alpha2-AP의 활성화도 plasminogen의 경우와 같은 이유로 측정하지 않았다.

이상과 같이 체외순환중에는 plasminogen activator, 특히 t-PA에 의해 plasminogen이 plasmin으로 활성화 되어 섬유소용해가 일어난다. 그러나 체외순환 중에 t-PA의 분비가 촉진되는 이유나 그 기전에 대해서는 아직 불분명하다. Stibbe<sup>67)</sup> 등은 physical stress, venous occlusion catecholamine, serotonin, bradykinin, vasopressin 등의 분비가 t-PA 분비의 원인일 것이라고 가정하였으나, 이는 Stibbe 자신이 말한바와 같이, 뒷받침할만한 실제적인 증거가 없다. 한편 Knoebl<sup>50)</sup> 등은 체외순환중 cross-linked FDP의 증가를 관찰하여 thrombin의 형성을 증명하고, 이 thrombin이 C단백계를 활성화하여 t-PA의 혈중 농도를 증가시키는 것이라고 설명하였다. C단백계의 주된 작용이 활성화된 혈액응고인자 V와 VⅢ을 비활성화시킴으로서 나타내는 강한 항응고 작용과 t-PA의 억제제를 중화시킴으로 혈중 t-PA를 증가시키는 것임을 고려할 때, 체외순환중의 혈액응고인자 중 특히 V와 VⅢ의 감소, t-PA의 혈중치 증가, 그리고 FDP 특히 cross-linked FDP의 증가가 동시에 일어난다는 사실은 C단백계의 관련성을 크게 시사하는 것이다. 저자도 Knoebl의 주장과 마찬가지로, 체외순환중 섬유소용해계 활성화의 원인이 C단백계의 활성화에 있을 것으로 보았으며 연구 결과에서 밝힌 바와 같이 이 가설을 입증할 수 있었다. 그러나 본 연구에서의 C단백의 감소 양상은 Knoebl<sup>50)</sup> 등의 그것과는 상이하게 달라, 체외순환의 개시와 함께 감소하였다가 30분이 경과한 후에는 점차 증가하는 추세를 보였다(Fig. 15). Knoebl과 저자의 관찰에서 보이는 이와 같은 차이의 원인은 여러가지로 생각해 볼수 있다. 첫째, Knoebl은 혈액량 보정을 Ig G로 한 반면, 저자는 Hct을 이용하였다. 그런데 앞에서 말한 바와 같이, 저자는 Hct뿐 아니라 total protein이나 Alb으로도 혈액량을 보정하여 비교하여 보았을 때 감소 정도의 차이만 보일 뿐 감소 양상은 무엇을 이용하여 보정이나 동일하였다. 그러므로 혈액량 보정 방법의 차이가 결과의 차이를 가져왔다는 것은 타당치 않다. 둘째, 본 연구에서는 일부 출전 간기능의 상태가 나쁜 환자가 포함되어 있는데, 이들의 영향으로 C단백의 감소양상이 달리 나온 것이 아닌가 하는 것이다. 만일 간에서 생성되는 다른 혈장단백이 같이 감소하였다면 C단백의 감소는 소모

에 의한 것이 아니고 간에서의 생성부족에 의한 것이라고 보아야 타당할 것이다. 그러나 Fig. 18 및 19에서 보았듯이, 간에서 생성되는 섬유소원에 비해 C단백은 더 많이 감소하였다. 실제 섬유소원보다 더 많이 감소했다는 소견은 더욱 의미가 있었다. 만일 체외순환에 의해 전혀 영향을 받지 않는 성분과 비교하였다면 그 결과는 더욱 뚜렷하였을 것이다. 더우기 C단백의 반감기가 6시간 정도임을 감안한다면<sup>35)</sup> 출전에 정상이던 C단백이 체외순환 후 수분 이내에 감소하였다는 사실은 생성 부족이 아니라 소모에 의한 것이라는 결론이 내려진다. 셋째, Knoebl<sup>50)</sup>의 예에 비해 본 연구에서 초기에 heparin이 불충분하게 사용되었고 따라서 thrombin이 더 많이 형성되어 C단백이 더 활성화 되었을 가능성을 생각할 수 있는데 연구방법이나 성적에서 밝힌 바와 같이 본 연구에서의 heparin의 사용은 체외순환내내 ACT를 450초 이상으로 유지할만큼 충분한 양이었기에 heparin의 용량부족이 C단백 활성화의 원인이었으리라고는 생각되지 않는다. 따라서 본 연구에서 보이는 체외순환 직후에 C단백이 가장 많이 활성화되어 감소가 심했다가 체외순환 후 30분부터 증가를 보이는 것은 인공심폐기의 합성물질면에 혈액 성분과 표면흡착이 감소하는 달백질면이 형성되는 passivation 효과에 의해 C단백의 활성화가 덜 일어남을 의미한다<sup>21)</sup>. 접촉활성은 수분 내에 일어난다는 Vorman<sup>71,72)</sup> 등의 주장은 본 연구결과를 뒷받침한다.

한편 활성화된 C단백이 섬유소용해 작용을 나타내는데 있어 반드시 필요한 S단백은 혈장내에서 유리형으로나 C4-binding 단백질과의 결합형으로 존재한다<sup>22, 25)</sup>. 이 중에서 유리형만이 C단백의 보조인자로 작용하므로<sup>22)</sup> 저자는 유리형의 S단백의 측정치를 혈액량으로 보정후, 그 결과를 관찰하였다. 결과는 Fig. 17에서 본 바와 같이, 체외순환 중 높은 값을 보이다가 체외순환 종료 후에는 정상화 되는 양상이었다. 유리형의 S단백이 체외순환 중 오히려 높은 값을 보이는 이유는 S단백이 혈장 뿐 아니라 혈소판에도 축적되어 있다가, ECC 시작과 함께 혈소판이 활성화되어 분비되기 때문이라고 생각된다<sup>50,65)</sup>.

Knoebl<sup>50)</sup> 등은 체외순환에 의해 혈소판이 활성화되면 그에 따라 혈소판내의 유리형 S단백이 많이 분비되므로, 실제 혈장내에 있던 S단백은 소모에 의해 감소하였음에도 혈장 S단백의 측정치는 증가되어 나타나는 것이라고 보았는데 저자의 생각도 이와 일치하기에 대하여는 계속적인 연구가 요망된다.

이상에서와 같이 C단백, plasminogen, alpha2-AP, FDP 및 섬유소원은 체외순환과 관련하여 모두 의미 있는 변화를 보였다. 특히 이들의 감소 및 증가는 서로 관계가 있었다(Fig. 18, 19). 즉 체외순환에 의해 혈액이 비생리적 합성물질면과 광범위한 접촉활성이 일어나, 충분한 항응고제의 사용에도 불구하고 coagulation cascade가 진행하여 thrombin이 생성된다. Thrombin은 혈관내피세포 표면에 위치한 thrombomodulin과 결합하여, 혈장내의 S단백과 칼슘이온의 도움으로 C단백을 활성화시킨다. 활성화된 C단백은 활성화된 혈액응고자 V와 VⅢ을 불활성화 시켜 더 이상의 혈액응고가 일어나지 못하도록 하는 한편, plasminogen activator 억제제의 기능을 중화함으로써 혈류내 t-PA의 농도를 증가시켜 혈장내의 plasminogen을 plasmin으로 전환시켜, 이미 형성된 섬유소를 용해시킨다. 혈장내의 증가된 plasmin은, 특이성 자연억제인자인 alpha2-AP와 결합하여 plasmin-alpha2-AP 복합체가 형성되어 혈망내피계에서 제거된다<sup>21</sup>. 이상의 일련의 현상은 체외순환 개시 즉시 일어나서 체외순환 초기에 특히 두드러지다가, passivation 효과에 의해 체외순환중 약화된다. 그러나 Declamp 후 부분 폐순환의 시기에는 다시 일어났다가 체외순환이 종료되면 수분내에 소실된다. 체외순환 종료후 곧 소실되는 이유는 t-PA의 반감기가 수분밖에 되지 않기 때문이라고 생각된다<sup>67</sup>).

이상과 같이 저자는 ECC중에 섬유소용해의 증거인 FDP가 생성되었으며, alpha2-AP 및 PLG의 감소와, 아울러 이들을 변화시키는 C단백이 감소되었음을 입증하였다. 그러나 지금까지의 연구결과 및 그에 대한 분석은, ECC중 사용한 산화기의 종류를 고려치 않은 것이었다. 현재 전 세계적으로 널리 쓰이는 산화기는 기포형과 막형의 두가지로, 기포형산화기는 기포를 혈액내로 분사시킴으로써 가스교환이 가스-혈액 접촉면(gas-blood interface)에서 일어나도록 고안되어 있는 반면, 막형산화기는 혈액이 산화와 이산화탄소의 투과가 가능한 얇은 막 사이를 지나갈때 가스교환이 이루어 지도록 되어있다<sup>15, 18, 29, 33, 34, 69</sup>). 이와 같은 기전의 차이는 신체생리에 미치는 영향의 차이를 가져와, 사용된 산화기의 유형에 따라 ECC후 상이한 결과를 나타내는데<sup>15, 28, 29, 30, 60</sup> 특히 혈구 성분 및 혈장단백의 변화에 차이를 보인다. 체외순환에 의해 야기되는 섬유소용해에 대한 기존의 연구는 이중 한가지 산화기를 사용한 환자만을 대상으로한 것이거나<sup>26, 50</sup>,

<sup>57</sup>) 산화기의 유형을 무시한 것이었다<sup>67</sup>). 그런데 전기 한 바와 같이 기포형 산화기와 막형산화기는 신체생리에 미치는 영향이 다르므로 이를 무시하고 결과를 분석하는 것은 오류를 가져올 수 있다. 이러한 이유에서 사용한 산화기의 종류에 따라 두군을 비교 분석하였다. 사용한 산화기의 종류에 의한 환자의 분류에 있어서 본 연구에 선택편견의 가능성이 있다. 이는 본 연구가 실제 환자를 대상으로 하였으므로 수술자가 술전에 사용할 것을 결정하는 산화기에는 선택편견을 배제할 수 없어서 비롯되었다. 즉 막형산화기는 상대적으로 술전상태가 불량하고 수술시간이 길 것이라고 상되는 환자에게 사용된다. 예를 들면 같은 후천성판막질환 환자라도 단일막치환술의 대상환자는 기포형산화기를, 중복판막치환술의 대상환자는 막형산화기를 사용하는 등의, 수술자의 선택은 어느 정도 정형화되어 있다. 수술 전에 어떤 수술이 시행될 것인지를 정확히 예측하기 어렵고 또한 수술이 여러 시행자에 의해 이루어진 것이어서 어느정도 차이는 있으나, 대체로 상태가 불량한 환자들에게 막형산화기가 많이 이용되었다. 따라서 막형산화기를 사용한 환자군에서 술전 우심실부전이나 간기능장애를 보이는 경우가 많았고, 또 Table 2에서 본바와 같이 체외순환 시간도 의미있게 길었다( $P < 0.01$ ). 뿐만아니라 막형산화기를 사용한 환자군에서 삼첨판에 대한 조작은 폐순환이 있는 부분심폐우회하에 시행되므로 두군간의 부분심폐우회시간은 통계적으로 의미있는 정도의 차이는 아니더라도 막형산화기를 사용한 환자군에서 더 길었다( $0.05 < P < 0.1$ ). 이상과 같이 술전상태나 체외순환 및 수술시간의 차이가 심한 두군을 비교하는 것이 산화기의 유형에 의한 섬유소용해의 차이를 정확히 반영할 수 있는가는 사실 의심이 간다. 그러나 본 연구는 환자를 대상으로 하였으므로 이와같은 문제점을 연구자의 임의로 조절할 수 없었고, 따라서 이 문제는 연구결과를 분석할때 후향적(retrograde)으로 분석할 수 밖에 없었다. Fig. 20-24에서 보였듯이 일반적인 혈구 및 혈장단백 성분은, 단백성분이 체외순환후 막형산화기 사용군에서 약간 낮은 값을 가질 뿐 두군간에 거의 차이가 없었다. 이와같은 결과는 두군간의 환자 및 수술시간 등의 차이를 고려할 때 막형산화기의 상대적 인 우월함을 나타냈다고도 볼수 있다. 즉 같은 조건이라면 막형산화기를 사용하였을 때 체외순환 동안이나 그후에 일반적인 혈구 및 혈장단백 성분이 보다 적게 변화하였을 것을 시사해준다. 그러나 이는 어디까지

나 추측일뿐 본 연구에서는 증명할 수 없었다. 이상의 결과에 의한 확실한 결론은 두군간에 일반적인 혈구 및 단백질성의 변화가 거의 차이가 없었다는 것 뿐이다. 두군 모두 시행된 항응고요법의 방법이나 결과에 있어 동일하였다. 섬유소원의 변화도 두군 간에 차이가 없었으며 (Fig. 26), 섬유소용해의 최종산물인 FDP의 측정 정도는 Fig. 27에서 보는 바와 같이 차이가 없었다. 그러나 시행한 FDP의 측정방법이 양적 변화를 충분히 반영하지 못하는 것이기에 FDP의 비교상 차이가 없다는 사실이 두 군간의 섬유소용해의 정도 차이를 정확히 반영할 수는 없다고 생각된다. 실질적인 섬유소용해 정도의 차이를 알기 위해 plasminogen, alpha2-AP 그리고 C단백계 변화의 차이를 관찰하였다. 혈액량을 보정한 PLG의 비교상 (Fig. 28) 두 군은 뚜렷한 차이를 보였다. 즉 B군에서는 체외순환 시작 후에 즉시 plasminogen이 감소함을 보였다가 곧 다시 증가하기 시작하였는데 반해, M군에서는 6 m에서 15 m에 이르기까지 계속 감소하였다가 그 후 증가하기 시작하였고 정상화되는 속도도 느렸다. 이와같은 두군 간의 차이는 alpha2-AP에서도 마찬가지로 M군에서 B군에 비해 유의하게 감소되었고 더 느리게 수술 전 수준에 달했다 (Fig. 29). 또한 이와같은 두군의 차이는 C단백의 경우도 마찬가지였다 (Fig. 30). 이상의 결과로 막형산화기를 사용한 환자군에서 섬유소용해가 더 일어났다고 할 수 있는데, 이는 다음의 두가지로 해석될 수 있다. 첫째, 환자의 술전상태가 서로 다르기 때문에 이상의 결과를 보인 것이지 실제 섬유소용해는 차이가 없다는 해석이다. 만일 C단백이 체외순환에 의해 활성화되어 혈중 농도가 감소하자마자 간에서 곧 바로 생산을 충분히 할 수 있다면, 상대적으로 간기능의 저하된 M군에서는 비교적 늦게까지 C단백, plasminogen 및 alpha2-AP가 낮은 값을 보일 것이다. 그러나 실제로는 술전 alpha2-AP만이 통계적으로 의미있는 차이를 보였을 뿐 C단백과 plasminogen은 의미가 없었으므로 술전 간기능상태만으로 두군의 차이를 설명하는 것은 타당성이 결여된다. 실제로 두군에서 각각 간기능정도에 따라 분류했을 경우에도 차이가 없었다 ( $P > 0.05$ ). 둘째, 막형산화기 자체가 기포형산화기에 비해 섬유소용해를 더 일으킨다는 해석이다. 산화기는 혈액내의 이산화탄소를 제거하고 산소를 공급하도록 고안되어 있다. 이를 위하여 기포형산화기는 직접 혈액내로 기포를 보내므로, 그 접촉면에서 가스과 혈액이 접촉하여 단백질성을 변

성시키고 미세기포혈전을 유발하는 것이 가장 큰 단점으로 지적되어 왔다. 반면에 막형산화기는 혈액이 직접 gas와 만나지 않게 고안되어 있으므로 기포형산화기에서 볼수 있는 단점이 크게 개선되었고, 따라서 혈소판의 저능저하나 보체활성화 등에 의한 술후 합병증의 빈도가 감소될 수 있었다. 그러나 막형산화기에서는 가스교환을 위해 총면적 1 m<sup>2</sup>에서 5 m<sup>2</sup>에 이르는 polydimethylsiloxane, polypropylene, teflon 등으로 만든 얇은 sheet나 hollow fiber 내로 혈액을 통과시켜야 하므로, 기포형산화기에서 기포와 혈액의 접촉면의 크기가 정확히 측정되질 않아 접촉면의 차이로 인한 접촉활성의 정도가 정확히 비교될 수는 없으나, 혈액과 비혈관내피면과의 접촉시간은 막형산화기에서 더욱 길 것으로 생각된다. 따라서 circuit line과 filter의 합성물질면(synthetic surface)에서 일어나는 접촉활성의 정도가 같다고 볼때, 혈액이 합성물질면과 만나 일어나는 접촉활성은 막형산화기에서 더 일어날 것으로 생각된다. 전기한 바와같은 체외순환에서 생기는 광범위한 접촉활성은 heparin의 존재에도 불구하고 혈액응고제를 자극하여 thrombin을 생성한다. 사용한 막형산화기를 분해해보면 hollow fiber 벽을 따라 혈전이 생겨있는 것을 육안으로 관찰할 수 있는데, 이는 thrombin이 형성됨을 보여주는 좋은 증거이다. 체외순환중의 섬유소용해는 다른 기전보다는 C단백계의 활성화에 의해 일어나고 C단백은 thrombin에 의해서만 활성화되므로 막형산화기를 사용한 환자군에서 더 많이 감소하고 또 넓은 면에 passivation 효과를 나타낼 때까지 오랫동안 감소될 것으로 보인다. 따라서 plasminogen과 alpha2-AP도 더 많이, 더 늦게까지 감소하는 것으로 생각된다.

이와같이 M군에서 체외순환동안에 섬유소용해 인자의 활성화가 더욱 심하였음에도 불구하고 수술후 출혈때문에 재수술한 환자가 없었고 또 수술후 시간당 출혈량에서도 두군간에 큰 차이가 없었다. 그 이유는 비록 체외순환중에 M군에서 섬유소용해가 더 일어났으나, 체외순환의 종료후엔 t-PA가 수분 내에 소실되므로<sup>67)</sup> 두군에서 모두 임상적으로 문제가 되는 정도의 섬유소용해가 수술후 발생하지 않았기 때문이라고 본다. 물론 M군에서 혈소판의 기능장애가 적었다든지 혈액응고성분의 감소가 적었다든가의 정상적인 혈액응고에 유리할만한 이유가 따로 있었을 가능성은 있다. 이에 대해서는 별도의 연구가 있어야 하겠다. 본 연구에 의한 결과로 생각해 볼때 섬유소용해계 및 C

단백질의 성분들, 즉 C단백, plasminogen, alpha2-A-P 등은 혈액과 직접 접촉하는 모든 합성물질면의 재질 개발에 있어 중요한 척도로 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 출혈의 합병증이 일어난 군과 그렇지 않은 군간의 위의 성분들의 변화 및 그 차이에 대한 관찰을 할 때 섬유소용해제 및 C단백의 활성화가 개심술 후 출혈의 합병증에 미치는 영향에 관해 좀더 정확한 답을 줄 것이다. 이에 대하여도 계속적인 연구가 있어야겠다.

## 6 결 론

체외순환시 섬유소 용해제의 활성화가 일어나고 이 활성화에는 C단백제가 관여할 것이라는 가설을 세운 후, 이를 확인하기 위하여 체외순환군(체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 환자들)과 대조군(체외순환을 이용하지 않고 일반 흉부수술을 받은 환자들), 각각 연속적인 31명과 10명을 대상으로하여 수술전후의, 시간에 따른 섬유소용해제 및 C단백제의 성분의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 섬유소 용해제는 체외순환군에서는 활성화 되었으나, 대조군에서는 활성화 되지 않았다.

2. 체외순환군에서의 섬유소용해제 활성화는 체외순환 초기에 가장 심했고, 체외순환중 점차 약화되어, 체외순환 종료 후엔 관찰되지 않았다.

3. C단백제의 활성화도 체외순환군에서만 관찰되었으며, 활성화의 정도는 체외순환의 초기에 가장 높았다.

4. 섬유소 용해제 및 C단백제의 활성화는 사용한 산화기의 종류에 관계없이 관찰되었으나, 기포형산화기를 사용한 환자군보다 막형산화기를 사용한 환자군에서 두드러지게 관찰되었다.

이상의 결과를 토대로 다음의 결론을 내릴수 있었다. 체외순환시에 적절한 양의 heparin을 사용함에도 불구하고 C단백제가 활성화되며 활성화된 C단백제의 의해 plasminogen activator 억제제가 중화되고 이에 따라 t-PA의 혈중농도가 증가하여 plasminogen이 활성화된다. 이렇게하여 plasmin이 생겨나 섬유소용해제가 활성화됨을 보았다.

한편 이상의 C단백제 및 섬유소용해제 활성화는 사용된 산화기의 종류에 관계없이 나타났다. Plasmin, alpha2-AP이나 C단백이 초기에 많이 감소하는 경향도 두군에서 같았으나, 감소의, 정도는 막형산화기를

사용한 환자군에서 더 심했다( $P < 0.01$ ). 또한 정상화되는 시간도 막형산화기를 사용한 환자군에서 더 늦은 경향을 보였다.

이상의 성적에서, 저자는 체외순환중에 C단백제가 활성화됨으로써 섬유소 용해제가 활성화 된다는 가설을 확인할 수 있었다. 그리고 C단백제의 활성화되는 혈액이 인공심폐기의 비생리적인 합성물질면과 광범위하게 접촉하여 생성되는 thrombin에 의한다고 생각된다.

## REFERENCES

1. 이충근, 김성권, 이정상, 외 1인. 한국형출혈열에서의 섬유소용해제의 활성화에 관한 연구. 대한의학협회지. 1984, 27:1.
2. Aoki N. The behavior of alpha2-plasmin inhibitor in fibrinolytic states. *J Clin Invest.* 1977, 60:361.
3. Adkins JR, Hardy JD. Sodium heparin neutralization and the anticoagulant effects of protamine sulfate. *Arch Surg.* 1967, 94:175.
4. Aoki N, von Kaulla KN. Inactivation of human serum plasminogen activation by synthetic fibrinolysis inducers. *Thromb Diath Haemorrh.* 1969, 22:251.
5. Aoki N, Mori M, Sakada Y, et al. Abnormal plasminogen. *J Clin Invest.* 1978, 61:1186.
6. Aoki N, Yamanaka T. The alpha2-plasmin inhibitor level in liver disease. *Clin Chem Acta.* 1978, 84:99.
7. Bachmann F, McKenna R, Cole ER, et al. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975, 70:76.
8. Bernik MB, Wijngaards G, Rijken DC. Production by human tissues in culture of immunologically distinct, multiple molecular weight forms of plasminogen activators. *Ann NY Acad Sci.* 1981, 370:592.
9. Bick RL, Arbogast N, Crawford L, et al. Hemostatic defects induced by cardiopulmonary bypass. *Vasc Surg.* 1975, 9:228.
10. Blombaek M, Noren I, Senning A. Coagulation disturbances during extracorporeal circulation and the postoperative period. *Acta Chir Scand* 1964, 127:433.
11. Brown IW, Smit WW, Emmopns WO. An efficient blood heat exchanger for use with extracorporeal circulation. *Surgery.* 1958, 44:372.
12. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin

- therapy during extracorporeal circulation II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975, 69:685.
13. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975, 69:674.
  14. Canfield W, Neshemim M, Kisiel W, et al. Proteolytic inactivation of bovine factor Va by bovine activated protein C. *Circulation.* 1978, 58:Suppl 12:11-210. abstract.
  15. Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, et al. Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979, 78:655.
  16. Clark RE, Ferguson TB, Hagen RW, et al. Experimental and clinical use of an automated perfusion system and a membrane oxygenator. *Circulation.* 1974, 49, 50:Suppl I 2:213.
  17. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med.* 1986, 314:1298.
  18. Clowes GHA Jr, Hopkins AL, Neville WE. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1956, 32:630.
  19. Cole ER, Bachmann F. Purification and properties of a plasminogen activator from pig heart. *J Biol Chem.* 1977, 252:3729.
  20. Colman RW. Surgace-mediated defense reactions: The plasma contact activation system. *J Clin Invest.* 1984, 73:1249.
  21. Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis, basic principles and clinical practice. 2nd ed, J.B. Lippincott, Philadelphia. 1987, pp907-909.
  22. Comp PC, Doray D, Patton D, et al. An abnormal plasma distribution of protein S deficiency. *Blood.* 1986, 67:504.
  23. Comp PC, Esmon CT. Generation of fibrinolytic activity by infusion of activated protein C into dogs. *J Clin Invest.* 1981, 68:1221.
  24. Cooper NR, Miles LA, Griffin JG. Effects of plasma kallikrein and plasmin on the first component of complement. *J Immunol.* 1980, 124:1517.
  25. Dahlbaeck B. Interaction between vitamin K dependent protein S and the complement protein C4b-binding protein. *Semin Thromb Hemost.* 1984, 10:139.
  26. Davies GC, Sobel M, Salzman EW. Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1980, 61:808.
  27. Donaldson VH. Effect of plasmin in vitro on clotting factors in plasma. *J Lab Clin Med.* 1960, 56:614.
  28. Van den Dungen JJAM, Karliczek GF, Brenken U, et al. Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982, 83:108.
  29. Dutton RC, Edmunds LH Jr, Hutchinson JC, et al. Platelet aggregate emboli produced in patients during cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenators and blood filters. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974, 67:258.
  30. Edmunds LH, Ellison Y, Colman RW, et al. Platelet function during cardiac operation: Comparison of membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982, 83:805.
  31. Ellison N, Beatly CP, Blake DR, et al. Heparin rebound: Studies in patients and volunteers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974, 67:723.
  32. Emesis JJ. The vascular wall and fibrinolysis. *Hemostasis.* 1979, 8:332.
  33. Ennema JJ, Karliczek GF, Gerding A, et al. Hematological effects of a new hollow fiber membrane oxygenator: A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984, 32:96.
  34. Ennema JJ, Mook PH, Elstrodt JM, et al. A new hollow fiber membrane oxygenator with an integral heat exchanger: A hematological evaluation in dogs. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1983, 31:359.
  35. Epstein DA, Bergum PW, Bajaj SP, et al. Radioimmunoassays for protein C and factor X. *Am J Clin Pathol.* 1984, 82:573.
  36. Esposito RA, Culliford AT, Clovin SB, et al. The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983, 85:174.
  37. Friesen RH, Clemen AJ. Individual responses to heparinization for extracorporeal circulation. *J Tho-*

- rac Cardiovasc Surg. 1976, 72:875.
38. Gans H, Castanda AR. Problems in hemostasis during open heart surgery. *Ann Surg.* 1967, 165:551.
  39. Gans H, Subramanian V, Jhon S, et al. Theoretical and practical (clinical) considerations concerning proteolytic enzymes and their inhibitors with particular reference to changes in the plasminogen-plasmin system observed during assisted circulation in man. *Ann NY Acad Sci.* 1968, 146:721.
  40. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery, in *Recent Advances in Cardiovascular Physiology and Surgery.* Minneapolis: University of Minnesota. 1953, pp107-113.
  41. Gomes MMR, McGoon DC. Bleeding patterns after open-heart surgery. 1969, 60:87.
  42. Gralnick HR, Fischer RD. The hemostatic response to open heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971, 61:909.
  43. Harding AS, Shakoor MA, Grindon AJ. Platelet support for cardiopulmonary bypass. *Surgery.* 1975, 70:350.
  44. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanisms of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood.* 1980, 56:824.
  45. Van Hinsberg VWM, Bertina RM, van Wijngaarden A, et al. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood.* 1985, 65:444.
  46. Hope AF, Heyns A, Lotter MG, et al. Kinetics and sites of sequestration of indium III-labeled human platelets during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981, 81:880.
  47. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Hypothermia, cardiopulmonary arrest, and cardiopulmonary bypass. In *Kirklin & Barratt-Boyes(eds): Cardiac Surgery,* Wiley Medical, 1986, pp29.
  48. Kisiel W, Canfield WM, Ericsson LH, et al. Anticoagulant properties of bovine protein C following activation by thrombin. *Biochemistry.* 1977, 16:5824.
  49. Kisiel W. Human plasma protein C: isolation, characterization, and mechanism of activation by alpha-thrombin. *J Clin Invest.* 1979, 64:761.
  50. Knoebl PN, Zilla P, Fasol R, et al. The protein C system in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987, 94:600.
  51. Mammen EF. Natural proteinase inhibitors in extracorporeal circulation. *Ann NY Acad Sci.* 1968, 146:734.
  52. Mammen EF., Thomas WR, Seegers WH. Activation of purified prothrombin to autoprothrombin II. *Thromb Diath Haemorrh.* 1960, 5:218.
  53. Mandle RJ, Kaplan AP. Hageman factor dependent fibrinolysis: Generation of fibrinolytic activity by the interaction of human activated factor XI and plasminogen. *Blood.* 1979, 54:850.
  54. Mattox KL, Guinn GA, Rubio PA, et al. Use of the activated coagulation time in intraoperative heparin reversal for cardiopulmonary operations. *Ann Thorac Surg.* 1975, 19:634.
  55. Miles LA, Greengard JS, Griffin JH. A comparison of the abilities of plasma Kallikrein, factor XII, factor XI and urokinase to activate plasminogen. *Thromb Res.* 1983, 29:407.
  56. Miliam JD, Austin SF, Martin RF, et al. Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open heart surgery without transfusions. *Am J Clin Pathol.* 1981, 76:155.
  57. Moriau M, Masure R, Hurler A, et al. Haemostasis disorders in open heart surgery with extracorporeal circulation. *Vox Sang.* 1977, 32:41.
  58. Ogston D, Bennett B. *Biochemistry of naturally occurring inhibitors of the fibrinolytic enzyme system in hemostasis: Biochemistry, physiology and pathology,* London: John Wiley & Sons. 1977, pp230.
  59. O'Neill JA Jr, Ende N, Collins KS, et al. A quantitative determination of perfusion fibrinolysis. *Surgery* 1966, 60:809.
  60. Peterson KA, Dewanjee MK, Kaye MP. Fate of indium III-labeled platelets during cardiopulmonary bypass performed with membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982, 84:39.
  61. Porter JM, Silver D. Alterations in fibrinolysis and coagulation associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1968, 56:869.
  62. Raum D, Marcus D, Alper CA, et al. Synthesis of human plasminogen by the liver. *Science.* 1980, 208:1036.

63. Reagan CR. *Isolation and biological characterization of fragments of human growth hormone produced by digestion with plasmin. Endocrinology. 1975, 96:625.*
64. Schapira M, Despland E, Scott CF, et al. *Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. J Clin Invest. 1982, 69:1191.*
65. Schwartz HP, Heeb MJ, Wencel-Drake JD, et al. *Identification and quantitation of protein S in human platelets. Blood. 1985, 66:1452.*
66. Stenflo J. *A new vitamin K-dependnt protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization. J Biol Chem. 1976, 251:355.*
67. Stibbe J, Kluft C, Brommer EJP, et al. *Enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open-heart surgery in man is caused by extrinsic(tissue-type) plasminogen activator. Eur J Clin Invest. 1984, 14:375.*
68. Summaria L, Hsieh B, Robbins KC. *The specific mechanism of activation of human plasminogen to plasmin. J Biol Chem. 1967, 242:4279.*
69. Tsuji HK, Redington JV, Kay JH, et al. *The study of fibrinolytic and coagulation factors during open-heart surgery. Ann NY Acad Sci. 1968, 146:763.*
70. Verska JJ. *Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. Ann Thorac Surg. 1977, 24:170.*
71. Vroman L, Adams AL, Klings M, et al. *Fibrin, globulin, albumin and plasma at interfaces. Adv Chem. 1975, 145:255.*
72. Vroman L, Leonard EF(eds). *The behavior of blood and its components at interfaces. Ann NY Acad Sci. 1977, 283:2.*
73. Wohl Rc, Arzadon L, Summaria L, et al. *Comparison of the esterase and heman plasminogen activator activities of various activated forms of heman plasminogen and their equimolar streptokinase complexes. J Biol Chem. 1977, 252:1141.*
74. Wohl RC, Summaria L, Robbins KC. *Physiological activation of the human fibrinolytic system: Isolation and characterization of human plasminogen variants, chicago I and Chicago II. J Biol Chem. 1979, 254:9063.*
75. Young JA, Kisker CT, Doty DB. *Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Ann Thorac Surg. 1978, 26:231.*
76. Kalter RD, Saul CM, et al. *Cardiopulmonary bypass associated hemostatic abnormalities. J Thorac Cardiovasc Surg. 1979, 77:427.*