

## Fructose-1, 6-diphosphate가 첨가된 심근 보호액의 임상적용

김 형 목\* · 김 광 택\*

— Abstract —

### **Clinical Application of Cardioplegics Containing Fructose-1, 6-diphosphate in Open Heart Surgery**

H.M. Kim, M.D.<sup>\*</sup>, K.T. Kim, M.D.<sup>\*</sup>

Fructose-1, 6-diphosphate as an additive to cold crystalloid cardioplegia (St. thomas sol.) was studied prospectively in 60 patients undergoing open heart surgery from January 1, 1991, to June 30, 1991.

Thirty patients received cardioplegia with FDP (group I) and 30 patients received cardioplegia without FDP (group II). There were no differences between two groups preoperatively with regard to age, heart disease, cross-clamp time, cardiac enzymes, or hemodynamic measurements ( $p > 0.05$ ). Cardiopulmonary bypass was established using ascending aorta and venacava cannulation employing moderate systemic hypothermia (30°C nasopharyngeal temperature) and hemodilution. All patients received cardioplegia through the aortic root at aortic root pressure of 80mm Hg. The composition of the cardioplegic solution and its delivery were identical in both groups except for the addition of FDP (1.5 mg/mL) in group I. The cardioplegic infusate consisted of St. thomas Hospital solution. The initial dose was infused through the aortic root. Topical myocardial cooling with saline slush was employed in all patients.

Recorded operative data were cardiopulmonary bypass and cross-clamp times, amount of cardioplegic infusate. Blood samples for assessment of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and transaminases (GOT, GPT) were obtained before and at 1, 2, 3, 7th postoperative period.

Better myocardial protection effect was noted in group I than group II with respect to the % change of cardiac enzymes, although the differences were not significant. We conclude that FDP is a safe additive to crystalloid cardioplegia and may be beneficial in open heart surgery patients.

\*고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Medical College, Seoul, Korea  
1991년 6월 29일 접수

개심술에서 허혈성 심정지기간 동안의 심근보호법들에 대한 개선이 개심술의 생존율과 성공율을 극적으로 향상시켜 왔다는 것은 주지의 사실이다. 따라서 보다 나은 심근보호법을 개발하기 위해서 아직도 많은 노력들이 진행되고 있으며, 대개 이들은 효과적인 심근저손을 유도하거나 심정지액을 조성을 변화시킴으로써 좋은 결과를 기대하고 있는 것이다<sup>1,2,3,4)</sup>.

본 임상실험의 경우도 관상동맥을 통하여 개개의 심근세포까지 도달하는 심정지액에 세포대사과정에 직접 영향을 주는 대사촉진물질인 Fructose-1, 6-diphosphate(FDP, 상품명-ESAFOFINA)를 첨가함으로써 허혈성 심정지기간 동안의 심근세포손상을 최소화하고자 하는 목적에서 시도되었다.

실험 및 방법

본 임상실험은 일정기간 동안의 개심술환자 60명을 대상으로 하였으며, 심근보호효과를 관찰하기 위하여 심정지액(St, Thomas Hospital solution)에 FDP를 첨가한 30례를 실험군(group I)으로 심정지액만 사용한 30례를 대조군(group II)으로 하였다.

수술은 양군 모두 양와위에서 정중 흉골절개를 통해 심장을 노출시켜 전신적 헤파린 처치(3mg/kg) 5분 후에 삼관하였고 냉각 심정지액의 주입은 대동맥간에 거치된 도관을 통하여 처음에 10ml/kg의 용량으로 시작하여 30분 간격으로 5ml/kg씩 추가하였는데, 이때 실험군의 경우는 심정지액 1000ml 당 1.5g의 FDP가 첨가되어 있었다.

비교에 사용된 관찰지표는 각군의 연령, 키, 몸무게, 체표면적, 혈압(수축기/확장기), 혈청효소 GPT/GOT/LDH/CPK치, 체외순환시간, 대동맥차단시간, 심정지액의 사용량 등이었으며, 특히 혈압의 경우는 수술전과 개심술 직후에 혈청효소치의 경우는 수술전과 수술후 1일 및 7일째에 각각 측정하여 비교하였다. 동일군내에서의 수술전후 관찰값에 대한 비교(paired)나 양군간의 비교(non-paired)를 위하여 Minitab release 5.1(standard version) 통계프로그램을 이용하여 Student's t-test를 하였다.

수술전 관찰지표인 연령, 키, 몸무게, 체표면적, 혈압(수축기/확장기) 및 혈청효소 GPT/GOT/LDH/CPK치의 평균분포나 수술중 관찰지표인 체외순환시간, 대동맥차단 시간 및 심정지액 사용량의 평균분포에 있어서 양군간의 차이는 유의하지 않았다(p>0.05).

동일군 내에서의 수술전후 관찰값을 비교해 본 결과, 혈압(수축기/확장기)의 경우는 양군 모두 수술후 간에 유의한 변화가 보이지 않았으나(p>0.05) 심근손상의 지표로 사용되는 혈청효소 GPT/GOT/LDH/CPK치는 양군 모두에서 유의하게 변화하였다(p<0.05).

그림 I~IV는 혈청효소치에 대한 수술전 관찰값이 양군간에 유의한 차이가 없었으므로 양군의 술전 관찰값을 각각 10%로 하였을 때 술후 관찰값이 변화한 정도(%변화율)를 도식한 그림이다. 그러나 이러한 변화 정도에 대해 Two sample t-test(pooled)를 이용해 검증한 결과 양군간의 차이가 유의하지는 않았다(p>0.05).

각 관찰지표들의 평균 및 표준편차와 술후 %변화율은 표 1~4와 같다.

고 찰

Fructose-1, 6-diphosphate(FDP)는 세포내의 대사과정에 직접 영향을 주는 대사촉진물질로서 허혈이나

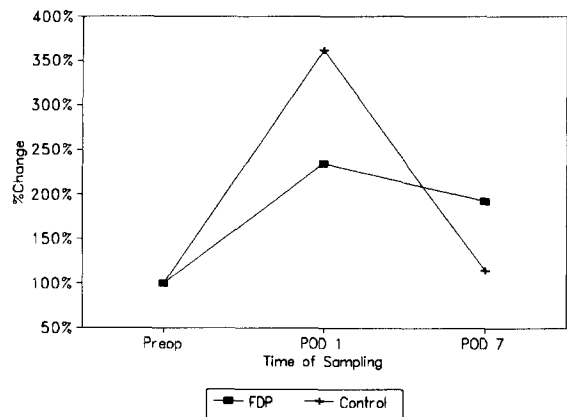


그림 I. % Change of GOT

표 1. 수술전 및 수술중 관찰지표(평균±표준편차)

군	연령(살)	키(cm)	몸무게(kg)	체표면적(M <sup>2</sup> )	심정지역(ml)	ECC시간(분)	ACC시간(분)
실험군	34±19.4	152±19.5	45±12.8	1.38±0.3	818±359.5	76±32.7	54±26.1
대조군	36±12.8	145±15.3	43± 9.1	1.32±0.2	987±454.7	100±43.3	72±36.9

(p<0.05)

표 2. 수술전후 혈압 (평균±표준편차) 및 % 변화율

군	수술전(mmHg)	수술후(mmHg)	%변화율
실험군	수축기: 112±14.0	117±10.5	105%
	확장기: 70±11.3	75±10.8	108%
대조군	수축기: 106±18.0	109± 7.2	103%
	확장기: 64± 9.1	72± 7.0	113%

(p>0.05)

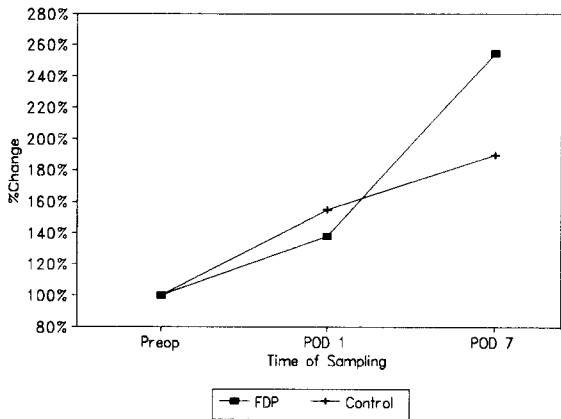


그림 II. % Change of GPT

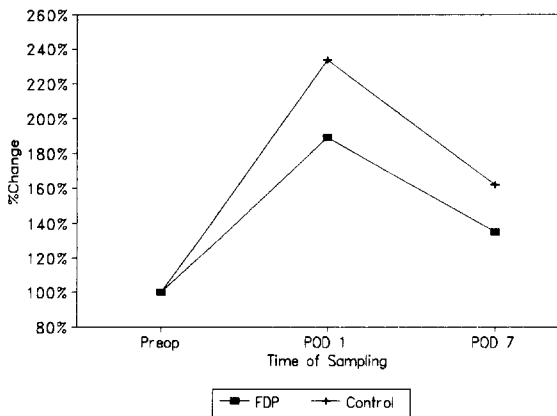


그림 III. % Change of LDH

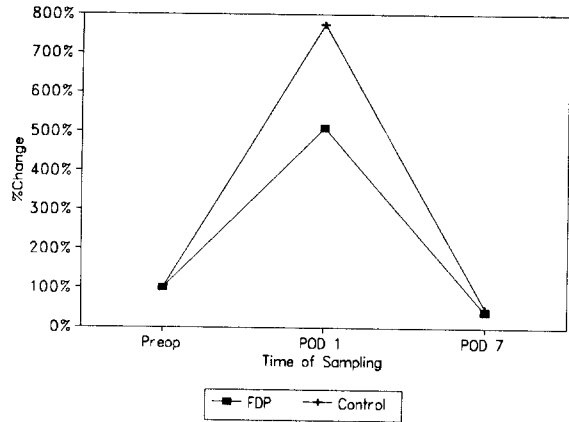


그림 IV. % Change of CPK

저산소 혹은 정상산소 대사상태에서 모두 세포의 phosphofructokinase의 활성을 조절하며 특히 저관류 상태에서 탄수화물대사에 의한 에너지생산을 증진시켜서 조직과 장기의 손상을 방지한다<sup>5,6)</sup>. 또한 백혈구에 의해 생성되는 toxic oxygen radical의 생성을 억제하므로 ARDS의 치료에 효과가 있다고도 한다<sup>7)</sup>. FDP의 반감기는 7~11분으로 심근에 친화력을 가지나 정상 심근의 경우는 혈액동화적으로나 심전도 상으로나 변화를 보이지는 않는다고 한다.

대동맥차단에 의해 심근허혈이 발생되면 심근대사는 호기성에서 혐기성대사로 바뀌면서 glycolysis가 활발해져 허혈성 심근세포에 필요한 에너지의 약 60%까지 공급이 가능해진다. 따라서 이후 수시간 동안은 glycolysis가 세포의 생존을 유지하는 필수적인 대사가 되는데 이때 phosphofructokinase의 활성정도가 glycolysis의 정도를 결정하는 중요한 인자가 된다. 그런데 만일 이 과정에서 glycolysis의 중간산물인 FDP가 고갈되어 버리면 phosphofructokinase의 활성이 억제되어 glycolysis가 실패하게 되고 반대로 FDP의 농도를 높여주면 억제된 glycolysis의 기능을 회복시켜 줄 수 있는 것이 실험으로 확인 되었다<sup>8)</sup>. 결국 허혈

표 3 수술전 및 수술중 관찰지표(평균±표준편차)

군		수술전(IU)	술후1일(%변화율)	술후7일(%변화율)	p
실험군	GPT :	26±10.0	36±12.8(138%)	67± 92.1(255%)	<0.05
	GOT :	42±20.6	99±25.2(234%)	82±132.5(193%)	<0.05
대조군	GPT :	22±19.6	34±10.5(155%)	41± 41.5(190%)	<0.05
	GOT :	32±12.9	115±154.2(362%)	36± 15.8(114%)	<0.05

표 4. 수술전후 혈청효소 LDH /CPK(평균±표준편차) 및 %변화율

군		수술전(IU)	술후1일(%변화율)	술후7일(%변화율)	p
실험군	LDH :	265±151.7	500±113.0(189%)	357±306.6(135%)	<0.05
	CPK :	210±234.7	1068±396.7(509%)	84±107.3( 40%)	<0.05
대조군	LDH :	190± 82.7	445±162.7(234%)	307±120.3(162%)	<0.05
	CPK :	155±343.3	1202±778.3(773%)	74± 65.3( 48%)	<0.05

성 심근세포에서의 FDP역할은 anarobic energy production의 효과를 배가시켜 준다고 볼 수 있다. 이러한 배경을 근거로 Markov는 심근경색이 발생한 환자들을 몇개의 군으로 나누어 FDP를 투약한 결과 임상적 예후나 심전도의 변화정도에서 유의한 결과를 보였다고 하며 특히 합병증이 없는 심근경색중에서 더욱 유리하였다고 한다<sup>9)</sup>. 본 실험의 경우는 관상동맥병변이 없는 심질환의 수술에서 FDP를 사용하였을 때 대조군보다 나은 심근보호효과를 기대하며 임상적용하였는데 그림 1~4에서 보는 바와 같이 혈청효소의 변화정도에서 FDP첨가군인 실험군의 %변화율이 적은 것을 볼 수 있었다. 저자들이 심근정지액에 FDP를 첨가하여 개심수술에 사용한 결과 FDP가 수술후 혈액학적 기능, 심장박동의 회복, 심근보호에 안전하고 효과있는 것으로 나타났다. FDP의 허혈상태에서의 심근보호효과에 관해서 임상적 적용과 연구가 필요하다.

## 결 론

저자들은 Fructose-1, 6-diphosphate가 첨가된 심근보호액의 임상적용을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수술전 관찰지표인 연령, 키, 몸무게, 체표면적, 혈압(수축기/확장기) 및 혈청효소 GPT/GOT/LDH/CPK 값의 평균분포나 수술중 관찰지표인 체외순환시간, 대동맥차단시간 및 심정지액 사용량의 평균분포에 있어서 대조군과 실험군간의 차이는 유의하지

않았다(p>0.05).

2. 동일군 내에서 혈압(수축기/확장기)의 경우는 양군 모두 수술전후 간에 유의한 변화는 없었다(p>0.05).

3. 동일군 내에서 심근손상의 지표로 사용되는 혈청효소 GPT/GOT/LDH/CPK 값은 양군 모두에서 유의하게 변화하였다(p<0.05).

4. 혈청효소 GPT/GOT/LDH/CPK치의 술후 변화정도는 FDP첨가군인 실험군의 %변화율이 적었다(p>0.05).

## REFERENCES

- Engleman RM, Rousou JH, Auvil J. : *The safety of prolonged ischemic arrest using hypothermic cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79: 705-12
- Clark RE, Magovern GE, et al. : *Nifedipine cardioplegia experience. result of 3-year cooperative clinical study. Ann Thorac Surg* 1983;36: 654-64
- Hearse DJ, Braimbridge MV, et al. In: *Protection of the ischemic myocardium: Cardioplegia. New York: Raven Press, 1981; 152-4*
- Heimiller RF, DeBoer LWV, et al. : *Myocardial recovery after Hypothermic arrest: a comparison of oxygenated crystalloid to blood cardioplegia: the role of calcium. Circulation* 1985;72(pt 2) : II 241-53
- McCullough TE, Walsh DA. : *Phosphorylation of glycogen in the perfused rat heart. J Biol Chem* 1979

; 254 : 7336

6. Webb WR. : *Metabolic effect of fructose diphosphate in hypoxic states. J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 ; 88 : 863-66
7. Markov KA. : *hemodynamics and metabolic effects of fructose 1-6 Diphosphate in Ischemia and Shock. Experimental and clinical observations. Annals of Emergency Medicine* 1986 ; 15
8. Opie LH. : *Metabolism of the Heart in health and disease. Am Heart J* 1968 ; 76 : 685-98
9. Markov AK, Oglethorpe N, et al. : *Hemodynamic, electrocardiographic and metabolic effects of fructose diphosphat on acute myocardial ischemia. Am Heart J* 1980 ; 100 : 639