

체외 순환후 Fructose-1, 6-diphosphate (FDP)가 적혈구에 미치는 영향**

이정렬* · 홍종면* · 김용진* · 노준량* · 서경필*

— Abstract —

Effect of Fructose-1, 6-diphosphate(FDP) on Red Blood Cells after Extracorporeal Circulation **

Jeongryul Lee, M.D., Jongmyun Hong, M.D., Yongjin Kim, M.D.,
Joon Ryang Rho, M.D., Kyungphill Suh, M.D.*

Extracorporeal cardiopulmonary bypass(CPB) has been associated with a wide variety of hematologic derangements, including a transient deformation and hemolysis of red blood cells(RBCs), which is supposed to be due to mechanical trauma and/or metabolic alterations. Since membrane integrity is, in part, maintained by energy requiring process, inadequate function of erythrocyte glycolytic pathway, which is inevitable during CPB, may cause depletion of high energy phosphate pool and result in hemolysis. The authors performed an investigation to assess whether administration of Fructose-1, 6-diphosphate (FDP), which has been known to enhance intracellular glycolytic activities, could counteract erythrocyte hemolytic events caused by CPB.

Sixty patients with cyanotic congenital heart diseases, who underwent open heart surgery under CPB longer than 60 minutes, were randomly divided into two groups depending on whether use of FDP(Group FDP) or not(Group Control). The age, sex, CPB time, pre-operative hemoglobin level, disease entities were all similar(Table 1), and membrane type oxygenators were used in all patients.

In Group, FDP, a dose of 250mg/kg body weight of FDP was administered by intravenous dripping every 12 hours from the morning of the operation to postoperative 48 hours. To demonstrate the degree and pattern of hemolysis of erythrocyte, reticulocyte count, indirect/direct bilirubin, haptoglobin, plasma hemoglobin, lactate dehydrogenase were measured every 12 hours from the time of cessation of CPB to 48 hours and RBC morphologic study, osmotic fragility test were done every 24 hours.

All parameters revealed less hemolytic in group FDP(Fig. 1-5), though the differences between two groups were not significant, except plasma hemoglobin, lactate dehydrogenase changes. A pattern of sequential changes of plasma hemoglobin, lactate dehydrogenase showed the highest level at the time of CPB stop and abrupt decrease in following 24 hours in both groups, and statistically significant differences were demonstrated

*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University

**본 연구는 1991년도 제일약품 연구비 보조에 의해 이루어진 것임

in group FDP at least for the first 12 hours postoperatively ($p < 0.05$).

The authors conclude that they can expect the beneficial effect of FDP on the maintenance of membrane stability of RBC probably by energy enhancement during the shock status of CPB, but FDP could not completely prevent the damaging effect on RBC by cardiopulmonary bypass

Key words : FDP

서 론

인공 심폐기를 이용한 체외순환은 개심술을 시행하기 위해서는 없어서는 안되는 필수적인 요소이며 그 기술 또한 해를 거듭함에 따라 정련되고, 발전되어온 것도 사실이다. 그러나 체외순환으로 인한 罹患率 (morbidity)은 여전히 높으며, 대부분의 경우에 있어서 중환자 집중 관리를 필요로 한다. 이러한 이환율을 높이는 요소는 세포막에 지방 과산화(lipid peroxidation)를 초래할 수 있는 酸素遊離基(O_2 free radical)¹⁾, 代替經路(alternative pathway)를 통한 補體(complement) 활성화²⁾, 補體複合體(complement complex)의 적혈구에의 축적³⁾, 溶血(hemolysis)⁴⁾, 혈소판 활성화⁵⁾, 혈액 응고⁶⁾, 폐실질내의 백혈구 분리(sequestration), 백혈구 감소증(leukopenia)³⁾ 등 여러 분야에서 입증된바가 있으며, 그중 산소 운반체인 적혈구에 대한 손상은 인공 심폐기 가동중의 피할 수 없는 허혈 또는 저산소상태로부터 야기되는 에너지 공급감소로 인한 적혈구막의 안정성 유지 불능 또는 혈액 흡인기, 혈액-가스 접촉면에서의 손상등에 기인한 직접적인 기계적 파괴로 대표될 수 있으며, 이는 용혈 및 적혈구 형태이상등을 초래하여 적혈구의 유체역학적(rheologic) 변성을 일으켜 미세순환에 장애를 일으키고⁷⁾, 조직의 산소 운반능력을 감소시켜 궁극적으로 뇌, 신장, 간장, 심장등 중요장기의 허혈성 손상을 가속화시키는 요인으로 작용한다고 추론할 수 있다.

일반적으로 조직이 국소적 혹은 전반적인 저산소증 또는 허혈상태에 노출되면 주로 無氣代謝에 의하여, 有氣代謝때만은 못하지만, 에너지(ATP)를 생성해내고 대신 최종산물로 락트산(lactic acid)을 축적시키며, 이렇게 축적되는 락트산은 세포내산증을 심화시키게 되고⁸⁾ 이는 phosphofructokinase라는 효소의 활성도를 현저히 감소시켜 세포내 Fructose-1, 6-diphosphate (FDP) 생성 단계에서 병목(bottle-neck)현상을 일으

켜⁹⁾ 無氣性 解糖作用(anaerobic glycolysis)마저도 중단시켜 세포내 에너지는 더욱 고갈되는 상태를 면치 못하게 되고 결국 생명을 유지할 수 없게된다¹⁰⁾. 이러한 관점에서 보면 FDP를 외부에서 세포내로 공급해 줄수만 있다면 병목 구간을 우회하여 무기 대사를 계속 진행시킬 수 있고 이과정에서 얻어지는 에너지를 이용할 수만 있다면 조직으로의 에너지 공급이라는 차원에서 훨씬 유리하다고 생각할 수 있겠다¹¹⁾. 실제로 이러한 이론적인 배경하에 심근 보호 효과를 분석한 보고는 국내외적으로 많으며¹²⁻¹⁵⁾ 본 연구자들은 FDP의 이러한 점에 착안하여 인공심폐기 가동중 과연 혈중 FDP가 적혈구 용혈과 형태학적 변형을 감소시켜 적혈구 세포막 보호효과를 발휘할 수 있는지 밝히고자 하였다.

연구대상 및 방법

연구대상

1991년 4월부터 1992년 3월까지 본 소아병원에서 시행한 체외순환 시간이 60분이상되는 선천성 청색성 심질환 환자 60명을 대상으로 무작위로 술전후 FDP를 정주한 30례를 실험군(FDP군), 투여하지 않은 30례를 대조군(Control군)으로 하였으며 환자의 평균연령, 심폐기가동시간, 병명분포, 술전 평균 혈색소치등은 표 1과 같았다.

연구방법

상기 환자군에 대하여 무작위로 수술 순서대로 교대로 두군을 분리하여 FDP를 체중 1kg당 250mg을 기준으로 마취유도 30분전에 정맥내로 點滴하고 이후 12시간 간격으로 이틀간 총 5회에 걸쳐서 같은 방법으로 투여하였다. 인공심폐기 가동에 의한 적혈구 손상의 정도를 관찰하기 위하여 주로 적혈구 용혈 또는 형태의 변화등을 직간접적으로 확인할 수 있는 妄想赤血球 수(reticulocyte count), 현장합토타로빈(plasma ha-

ptoglobin), 혈장 혈색소치(plasma hemoglobin), 乳酸脫水素酵素치(lactate dehydrogenase), 직, 간접 빌리루빈치를, 술전, 심폐기이탈직후, 그후 12, 24, 36, 48시간후 각변수에 대하여 총 6회씩 측정하여 술후 48 시간까지의 각 관찰지표들의 변화 추이를 관찰하고 두 군 간의 차이를 비교 분석하였으며 술전후의 적혈구의 현미경적 소견을 관찰해봄으로써 형태학적 변형의 정도를 비교 관찰하고, 滲透壓脆弱性(osmotic fragility) 검사를 통해 양군의 적혈구세포막의 안정성을 비교해 보았다(표 2).

통계처리

각 관찰지표에 대한 시간대별 측정치는 술전 관측치를 기준으로 변화된 양으로 보정하여 통계처리를 실시하였으며 통계 프로그램은 SAS를 이용하였고 양군간의 비교를 하여 non-paired Student t-test를 시행하여 p-value 0.05 이하를 유의수준으로 채택하였다.

결 과

술전 관찰 지표인 환자의 평균 연령, 심폐기 가동시

Table 1. Preoperative variables

Variables	Unit	Control Group(mean±SE) n=30	FDP group(mean±SE) n=30	p-value
Age	months	23.5± 6.7	27.4±3.9	NS
CPB time	minutes	134.8±10.0	138.8±9.6	NS
Preop Hb	gm%	14.2± 0.6	15.2±0.6	NS
Preop. diagnosis	cases			
	TOF	18	22	
	TAPVC	4	2	
	TGA	2	1	
	DORV	2	1	
	PA+VSD	2	0	
	C-ECD	1	2	
	SV	1	2	
Oxygenator used		membrane type	membrane type	

Legend. SE=standard error ; CPB=cardiopulmonary bypass ; NS=not significant ; Hb=hemoglobin ; TOF=tetralogy of Fallot ; TAPVC=total anomalous pulmonary venous connection ; TGA=transposition of the great arteries ; DORV=double outlet right ventricle ; PA+VSD=pulmonary atresia with ventricular septal defect ; C-ECD=complete endocardial cushion defect ; SV=single ventricle.

Table 2. Schematic Drawing of Experimental Design

	수술일 아침	심폐기 정지 직후	그후 12시간후	24시간후	36시간후	48시간후
FDP투여 용량 : 250mg /kg	*		*	*	*	*
측정항목						
망상적혈구치	*	*	*	*	*	*
합토글로빈치	*	*	*	*	*	*
혈장혈색소치	*	*	*	*	*	*
유산탈수소효소치	*	*	*	*	*	*
직, 간접 빌리루빈	*	*	*	*	*	*
삼투압취약성		*				
적혈구형태변화		*				

Legend. FDP=Fructose-1, 6-diphosphate ; 그후=심폐기정지후 ; *=투여시기 또는 측정시기.

간, 병명 분포, 술전 혈색소치등은 어떤 변수도 양군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1).

급성 또는 아급성 실혈시 부족한 적혈구수를 보충하기 위하여 증가되는 망상 적혈구(reticulocyte)수치는 적어도 술후 48시간동안은 술전에 비하여, 현저한 증가는 아니더라도, 어느정도 상승해 있는 양상을 보였으나 정상 범위를 크게 벗어나지는 않았으며 어떤 시간대에서도 양군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 어떤 원인인든 적혈구의 파괴가 발생하면 유리 혈색소와 결합되어 혈장 수치가 감소하게 되는 합토클로빈치는 술전에 비하여 심폐기 이탈 직후 현저한 감소를 보였으며 이후 서서히 그수치가 회복되어 술후 48시간이 되면 술전 수치와 비슷하게 되는 양상이었으며 이역시 각 시간대 별로 양군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 혈장 유리 혈색소치는 심폐기 이탈 직후 술전에 비하여 현저히 증가하는 양상을 보여서 적혈구 용혈의 훌륭한

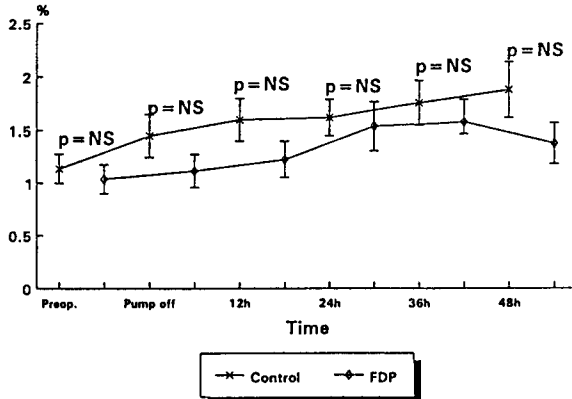


Fig. 1. Serial Changes of Reticulocyte

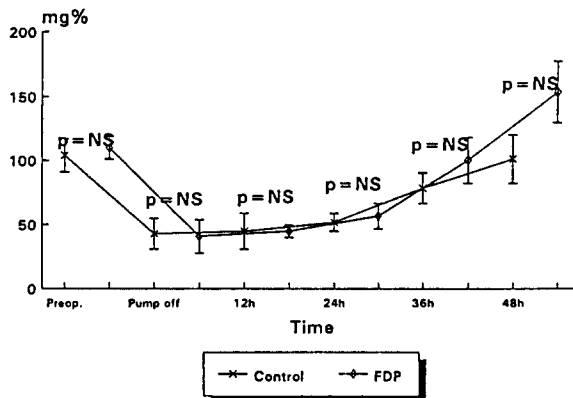


Fig. 2. Serial Changes of Haptoglobin

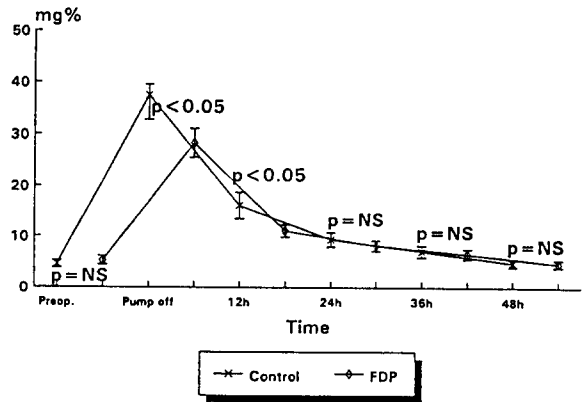


Fig. 3. Serial Changes of plasma Hb

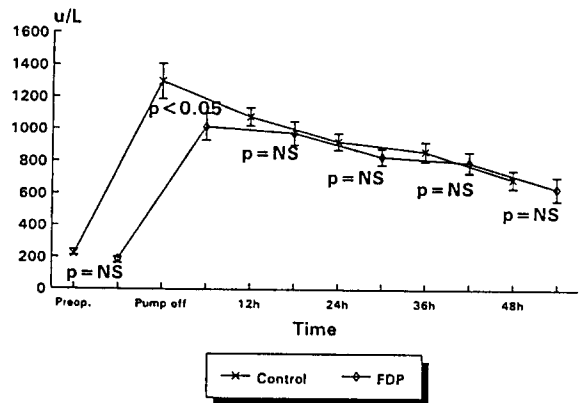


Fig. 4. Serial Changes of LD

증거를 보여 주었으며 술후 12시간까지도 상당히 높은 수준으로 유지 되었으며 특히 이시기에 FDP를 투여한 군에서 혈장 혈색소 遊離가 대조군에 비하여 적었으며 그 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$) (Fig. 3). 乳酸脫水素酵素치도 적혈구 용혈시 비교적 급성으로 그 수치가 상승하는 것으로 알려져 있는데 이 수치도 심폐기 이탈 직후 가장 현저하게 상승하였으나 FDP 투여군에서의 그 상승도는 대조군에 비하여 덜 하였으며 이역시 통계적으로 유의 수준에 있었고($p < 0.05$) 양군에서 모두 술후 48시간내에 술전 수준으로 환원되지는 않았다(Fig. 4). 간접빌리루빈치는 술전에 비하여 현저히 상승하는 양상을 보였으며 반면 직접빌리루빈치는 술전에 비하여 그수치가 거의 변동되지 않아서 적혈구 용혈의 간접적인 증거가 되었으나 양군간의 차이는 통계적으로 유의 하지 않았다(Fig. 5~1.2). 삼투압취약성(osmotic fragility)검사소견은

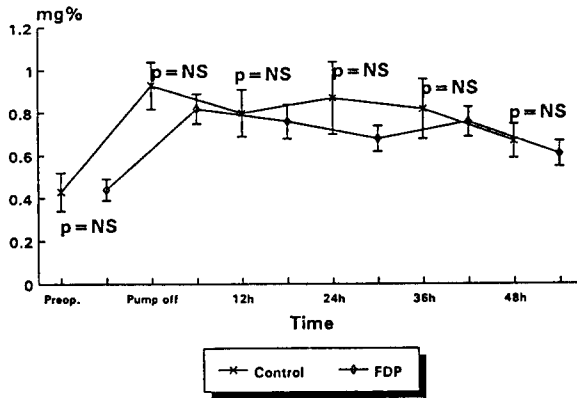


Fig. 5-1. Serial changes of indirect Bil

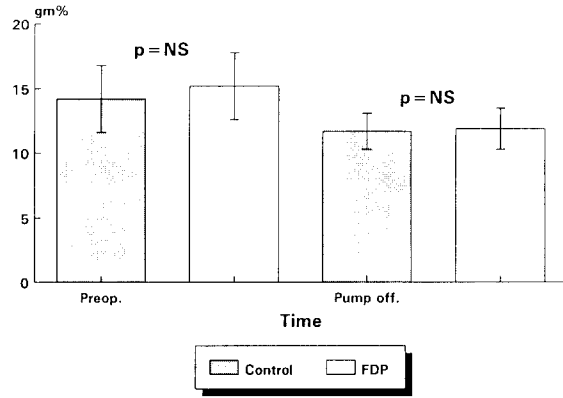


Fig. 6. Changes of Hemoglobin

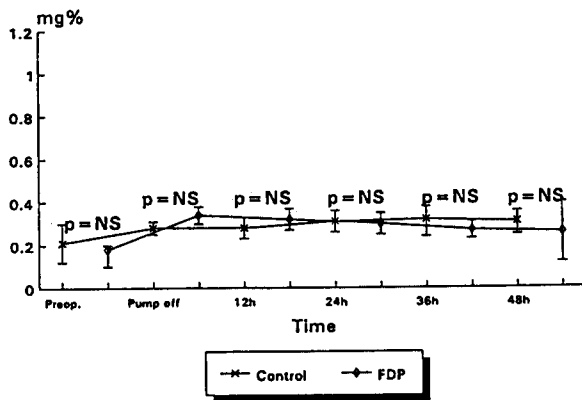


Fig. 5-2. Serial changes of Direct Bil

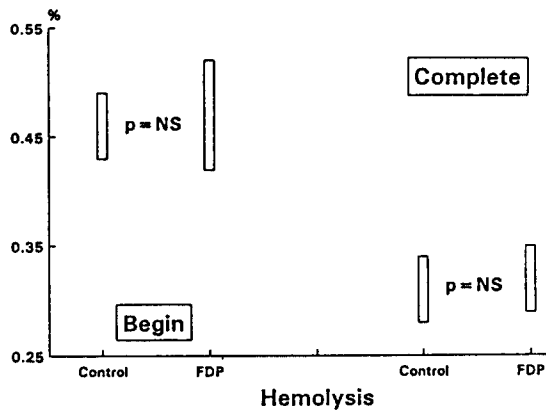


Fig. 7. Osmotic Fragility Test

용혈시작부터 완전용혈까지 모두 정상 범위였으며 양군간의 통계적인 차이는 존재하지 않았다($p>0.05$) (Fig. 7). 이상의 모든 변수들이 그림들에서 보다시피 FDP 투여군에서, 혈장 유리 혈색소치와 유산탈수소 효소를 제외하고는, 비록 통계적으로 유의한 차이를 보여주지는 않았지만 적혈구 용혈이 덜 일어난다는 사실을 시사하였다.

현미경적으로 관찰한 적혈구 소견은 強擴大一視野 (HPF) 당, 용혈의 증거라고 할 수 있는 分裂赤血球 (schistocyte)가 각각 대조군에서는 0.95 ± 0.17 (mean \pm standard error) 개, FDP군에서는 0.70 ± 0.18 개가 보여서 FDP군에서 약간 적은 수로 관찰되었으나 그 차이는 통계적으로 유의 수준에 있지는 않았다($p>0.05$) (Fig. 8). 그의 變形赤血球 (poikilocyte), 有棘赤血球 (acanthocyte, echinocyte), 橢圓赤血球 (elliptocyte) 등이 양군에서 모두 관찰되었으나 통계적 차이를 발견할 수 없을 정도였다.

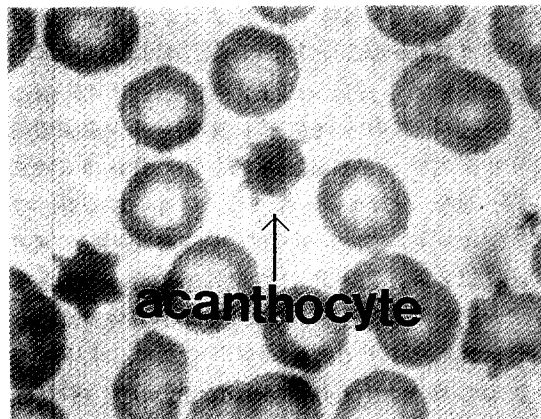


Fig. 8. 실험군 환아에서 체외 순환 정지후 채취한 혈액으로부터 얻은, 적혈구 용혈의 현미경적 증거인 유극적혈구의 모습.

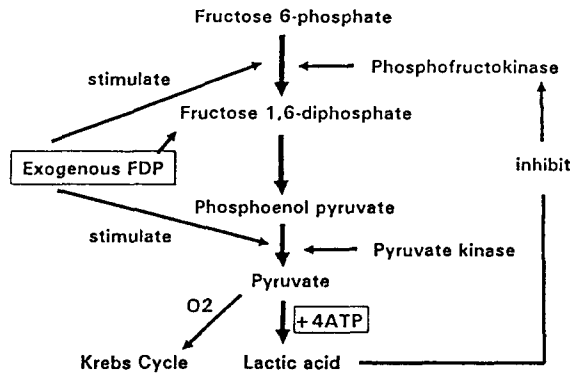


Fig. 9. 허혈상태에서 FDP는 해당작용에 의하여 생성 되는데, 이때 2mole의 ATP가 필요하며 Embden-Meyerhof 경로로 더욱 분해되어 Pyruvate까지 대사되면 Krebs 회로를 따라 38mole의 ATP를 생성하게 되나 저산소증이 심해지거나 무산소증이 되면 무기대사 경로를 통해 4mole의 ATP를 생성하고 결국 유산으로 분해된다. 유산에 의해 세포내 산증이 심화되면 phosphofruktokinase(PFK)의 활성도를 떨어 뜨려 FDP의 생성은 감소하게 된다. 이때 외부에서 FDP를 제공해주면 기질로서 작용할 뿐 아니라 PFK나 pyruvate kinase(PK)의 활성을 돕게된다.

고 안

1953년 Gibbon이 최초로 개심술에 인공심폐기를 이용한 이래 체외순환의 설계에 있어서의 기술적인 진보는 불분이기니와 생합성물(biosynthetic material)의 질적향상도 개선되었다. 이러한 요소들을 포함한 체외순환의 生理(physiology)의 이해로 과거 30년동안 인공심폐기에 의한 수술 사망율, 이환율은 급격한 감소를 보여왔다. 그러나 대부분의 환자는 아무 문제없이 회복이 되지만 일부에서는 체외순환에 의한 후유증으로 폐, 신장, 신경계통의 합병증, 혈액응고 결핍, 감염등을 보이는 경우가 있으며 이는 체외순환 자체가 인간이 고유하게 가지고 있는 맥동(pulsation)이나 혈류(flow)를 보장해줄 수 없고, 혈액이 異質表面(foreign surface)과의 접촉을 피할수 없으므로해서 파생되는 蛋白質 變性(protein denaturation)¹⁶⁾, 여러 酵素體系(enzyme system)의 活性化, 凝固要素의 消耗(consumption coagulopathy) 및 活性化 血小板 凝集(platelet aggregation), 脂肪 過酸化(lipid peroxidation), 補體多段階 活性化(complement cascade activation) 등¹⁷⁾ 다양한 반응에 기인하는 것으로 알려

져 있다.

체외순환의 주된 목적은 주요장기 및 조직을 관류시켜 충분한 산소를 운반해줌으로써 그 기능을 유지시키는데 있다. 체외순환 회로의 산화기(oxygenator)는 脫飽和(desaturated) 血色素를 酸化化 시켜주는 역할을 하며, 일단 체순환내로 유입된 산소화된 혈액의 혈류(flow)는 求心性 細動脈(afferent arteriole)의 緊張度에 직접 영향을 받게 되는데 실제로 체외순환 도중에는 血管作用性物質(vasoactive substance), 호르몬, 局所組織溫度(local tissue temperature), 代謝作用(metabolic activity) 등의 변동에 의해 血管 緊張度(vascular tone)가 상승하여, 비교적 動靜脈路(arteriovenous channel)들을 통한 短絡(shunt)이 초래되고, 결국 외견상으로는 충분한 조직 관류를 유지하는데에도 불구하고 불량한 조직산소화(poor tissue oxygenation)가 발생하게 되는 현상을 피할 수 없게 되며 雪上加霜으로 미세순환 지장으로 인해 低溫貫流液에 의한 細胞冷却도 불가하게 되므로 조직의 온도를 희망하는 온도로 하강시키는 일도 難題가 되어 조직 보존이 더욱 불리하게 된다¹⁸⁾. 또한 주로 적혈구에 의해서 세포 직전까지 운반되어 온 산소는 酸化血色素 解離曲線(oxyhemoglobin dissociation curve)에 의해 유리되는데, 체외순환 중의 동맥혈의 이산화탄소분압, 세포내 PH, 2,3-DPG 영향은 대체로 산소해리를 어렵게 만들수 있으며 따라서 세포 산소화는 더욱 불리하게 된다. 그러나 이렇게해서 유리된 血色素 間質(hemoglobin matrix)내의 산소는 농도 경사에 의해서 혈장에서 모세혈관벽과 세포막을 통과하여 세포내 표적기관으로 확산되어 들어 가는데 실제로 적혈구내의 산소분압은 100mmHg이며, 마이토콘드리아의 그것은 2-3mmHg정도 밖에 안되어 이러한 높은 분압 경사가 산소의 세포내로의 擴散을 용이하게 해주며 또한 세포내에서는 아주 낮은 산소 농도로도 有氣代謝를 가동시켜 생명 유지를 위한 에너지를 생성하고 있다¹⁹⁾. 이렇듯 체외순환은 세포 산소화에 필요조건은 될 수 있어도 필요충분조건은 될 수 없는 것이 사실이며 따라서 체외순환의 손상효과를 최소로 줄이는 차원에서 노력이 중요하다고 생각될 수 있겠다. 체내순환이건, 체외순환이건 산소 운반체로서의 적혈구의 역할은 의심할 여지가 없으며 따라서, 비록 체외순환이 여러가지 불리한 조건이긴해도, 적혈구를 보호하여 산소 운반에 지장이 없도록 해주는 것도 체외순환의 손상

효과를 줄이는데 일익을 담당할 수 있겠다고 쉽게 상상할 수 있으며 본연구 역시 이러한 맥락에서 시도되었다.

체외순환시 대부분의 경우 血稀釋法(hemodilution)을 사용하는데 이 경우 혈액의 粘度를 떨어뜨려 微細循環(microcirculation)의 개선은 기대할 수 있으나 반면 酸素運搬能(O_2 carrying capacity)은 감소하게 된다. 논란의 여지는 있으나 Kawashina 등²⁰⁾은 개심술시 적혈구분획치로 20%이하의 혈희석을 시행하는 것은 바람직하지 못하다고 보고하였다. 이와같이 혈희석을 시행함으로써 인공심폐기 가동직후 적혈구 분획이 30-50%정도 급격히 감소하는 것이 통례이고 체외순환도중에는 혈액 흡인 체계(suction system)부터 받는 剪斷應力(sheering stress)이나 혈액-가스 접촉면과 관련된 손상등으로 인해 적혈구가 기계적으로 파괴되어 용혈을 일으킨다¹⁸⁾. 양쪽이 오목한(biconcave) 적혈구 고유 모양은 變形可能性(deformability)을 내재하고 있어서 혈류학적으로 미세혈관까지 이상적인 순환을 가능케해주는 데^{7,21)}, 체외순환시에는 백혈구 활성을 매개로 활성화된 lysophosphatidylcholine 등의 혈장 요소가 원인이 되어 적혈구 세포막의 구조적인 변형을 초래하여 有棘赤血球(echinocyte)를 증가시켜서 미세순환 장애를 초래한다²²⁾. 또한 체외순환은 상대적인 shock 상태이므로 적혈구 세포내의 2,3 DPG 수준이 감소하여 세포의 산소이용율을 감소시킨다. 이러한 점을 고려하여 체외순환도중의 적혈구 손상을 최소화하려면 다방면에서의 손상을 줄이려는 노력이 필요하겠으나 본연구에서는 無氣代謝로 인한 적혈구 세포내의 에너지 생산 감소가 적혈구 세포막의 안정성을 파괴하여 나타날 수 있는 용혈 현상의 정도를 파악해 보고 이를 개선할 수 있는 방법을 모색해보고자 하였다.

허혈 또는 저산소증 상태에서는 解糖作用(glycolytic activity)이 보통의 有氣代謝 경로를 통한 에너지 생성의 부족분을 보상하게 되는데 허혈 상태가 진행됨에 따라 無氣代謝의 산물인 락트산이 축적되어 세포내 산중이 더욱 심화되며 이것은 다시 무기대사마저도 지장을 초래하여 무기대사성 해당작용은 감소하고 대신 세포내 포도당의 수준은 상승하게 된다⁸⁾. Embden-Meyerhof 경로를 통한 異化作用(catabolic activity)의 일련의 과정에 관계하는 효소들의 활성도가 점차적으로 떨어지는 것이 그원인으로 밝혀졌으며

그중에서도 특히 phosphofructokinase(PFK)라는 속도조절효소(rate limiting enzyme) 활성도의 저하가 허혈성 해당작용 억제의 가장 중요한 단계로 알려져 있다. 그러므로 허혈상태가 진행되면 PFK 활성도의 저하로 말미암아 六炭糖一磷酸鹽(hexose-monophosphate)가 FDP가 되는 구간에서 병목현상이 일어난다고 쉽게 이해할 수 있으며¹¹⁾(Fig. 7) 이 구간을 우회하여 외부에서 FDP를 보충해 줄수만 있다면 무기대사가 순조롭게 진행되어 1mole FDP당 4mole ATP를 생산하고 대사되어 락트산으로 분해되며 또한 포도당이 FDP로 분해되는 과정에서 2mole ATP가 소모되는 것까지 감안한다면 추가로 ATP 2mole의 이득도 확보할 수 있게 된다. 실제로 FDP에 관해서 심근 허혈이나 여러가지 원인의 쇼크(shock) 상태에서 無氣性 해당작용의 회복을 촉진한다는 증거를 발견한 보고들이 많으며²³⁾, 그 기전으로, FDP는 허혈상태에서 세포내로 유입되면 Embden-meyerhof 경로의 고에너지 기질(high energy substrate)로 참여할 뿐아니라 휘드백(feedback) 기전으로 직접 PFK의 활성도를 상승시키고, 조효소(coenzyme)로서 pyruvate kinase (PK)의 활성을 돕는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다¹¹⁾(Fig. 7).

이상에서 혈액흡인기, 산화기등로부터 받는 기계적 파괴, 백혈구 매개에 의한 각종효소들의 활성에 의한 적혈구막 구조의 변형 또는 파괴, 쇼크(shock)상태로 인한 에너지 고갈등의 원인으로 인한 적혈구막 유지 불능등 체외순환중의 불가피한 적혈구 손상의 결과는 적혈구 溶解(hemolysis)로 나타날 것이며 이에 연구자들은 網狀赤血球值, 합도글로빈치, 血漿血色素值, 적, 간접 빌리루빈치등의 술후 48시간내의 변화 推移를 관찰하여 적혈구 용혈의 직, 간접 증거 및 정도를 살펴본 결과 기계적인 파괴, 효소에 의한 파괴등이 차이가 없다고 가정할때 FDP를 투여 한 군에서 대체로 溶血의 정도가 적은 것을 확인하였으나 그차이는 모두 통계적으로 有意하지는 않았다. 단지 혈장 혈색소치(plasma hemoglobin), 및 乳酸脫水素酵素(lactate dehydrogenase)치가 체외순환정지 직후부터 12시간 동안 통계적으로 유의한 차이를 보여주어서($p < 0.05$) 용혈 직후 가장 단시간내에 상승하는 것으로 되어 있는 이 두가지 변수의 관점에서 본다면 두군에서 모두 체외순환으로 인한 적혈구 용혈 현상이 현저하긴 하였지만 FDP투여군에서 적어도 술후 초기 12시간내에는

용혈의 정도가 대조군에 비하여 덜했다는 사실을 확인하였다. 이상의 변수의 차이를 관찰하고 연구자들은 FDP 투여로 아주 적은 정도의 적혈구막 보호를 기대할 수 있으나 그 정도는 체외순환으로 인한 적혈구막 파괴현상을 완전히 역전시킬 정도는 아니라고 판단하였으며 이는 체외순환으로 인해 생긴 적혈구막 파괴에 대한 보호 효과를 FDP의 에너지 생성효과 하나로 설명한다는 것은 무리가 있고 적혈구 파괴의 원인이 다양하다는데 기인하며 적혈구 용혈을 보다 적게 하기 위해서는 신중한 혈액 흡입기의 사용, 막형산화기의 사용, 초기 심폐기 충전시 백혈구가 적은 적혈구의 사용 등 다각도에서의 노력이 필요하겠으며, 연구 설계에 있어서도 보다 좁은 범위내(질병명, 체외순환시간등)의 실험군의 선택, 관찰 시기의 연장, 보다많은 수의 증례의 포함등의 고려가 있어야겠다.

결 론

본 서울대학교병원 흉부외과학교실에서는 1991년 4월부터 1992년 3월까지 체외순환시간 60분 이상의 개심술을 시행한 청색성 선천성 심질환 환자 60례를 대상으로 체외순환으로 인한 적혈구 손상에 대한 果糖-1, 6-二磷酸(fructose 1, 6 diphosphate)의 적혈구막 보호 능력을 적혈구 형태 변화와 적혈구 용혈의 정도와 변화 추이의 관점에서 관찰하고 다음과 같은 결과를 얻고 FDP의 에너지 생성 효과로부터, 비록 소량이긴 하지만 적혈구막 보호 효과를 기대할 수 있으나 체외순환으로 인한 적혈구 용혈을 완전히 역전시킬 수는 없다는 결론을 얻었다.

1. 대상은 1991년 4월부터 1992년 3월까지 본 서울대학교 병원 소아흉부외과에서 60분 이상의 체외순환하에 완전교정술을 시행한 청색성 심질환 환자 60례로 무작위로 순서대로 30례씩을 택하여 FDP 투여군과 대조군으로 하였다.

2. 연령(FDP군:대조군=27.4±3.9:23.5±6.8개월), 체외순환시간(FDP군:대조군=138.8±9.6:134.8±10.0분), 술전 혈액소치(FDP군:대조군=15.2±0.6:14.2±0.6gm%), 병명 분포(표 1 참조)등 술전 변수들은 양군에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다(p>0.05).

3. 술후 측정된 용혈 지표는 대체로 FDP투여군에서 용혈의 정도가 적은것으로 관찰되어 아주 적은 정도의

차이를 보였지만 모든 변수가 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 다만 체외순환 직후부터 12시간까지의 血漿 遊離血色素(plasma hemoglobin), 乳酸脫水素酵素(lactate dehydrogenase)치는 양군에서 모두 현저한 증가를 보이며서 FDP군에서 통계적으로 유의한 정도로 덜 증가되는 양상이 관찰되었을 뿐(p<0.05), 網狀赤血球值(reticulocyte count), 함토클로빈치, 직, 간접 빌리루빈치, 滲透壓脆弱性(osmotic fragility)등은 어느 시간대에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05).

4. 적혈구 형태 변화의 현미경적 관찰 소견상, 용혈의 간접적인 증거가 될 수 있는 분열적혈구는 FDP군에서 0.70±0.18개, 대조군에서 0.95±0.17개로 FDP군에서 약간 적게 관찰 되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p>.05). 그외 변형적혈구(poikilocyte), 유극적혈구(acanthocyte), 타원적혈구(elliptocyt)등이 양군에서 모두 다수 관찰되었으나 통계적 차이를 발견할 수 없을 정도였다.

REFERENCES

1. Cavarochhi NC, England MD, O'Brien JF, et al. *Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: Is there a role for vitamine E?* *J Surg Res* 40: 519-27, 1986
2. Hammerschmidt DE, Stronek DF, Bowers TK, et al. *Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 81: 370-7, 1981
3. Salama A, Hugo F, Einrich D, et al. *Deposition of terminal C5b-9 complement complex on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypasses.* *N Engl J Med* 318: 408-14, 1988
4. Gans H, Krivit W. *Problems in hemostasis during open heart surgery. IV. On the changes in the blood clotting mechanism during cardiopulmonary bypass procedures.* *Ann Surg* 155: 353-9, 1962
5. Gomes MR, McGoon DC. *Bleeding patterns after open heart surgery.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 60: 87-97, 1970
6. Davis GC, Sobel M, Salzman EW. *Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B₂ levels during cardiopulmonary bypass.* *Circulation* 61: 808-14, 1980

7. Reinhart WH, Ballmer PE, Rohner F, et al. *The influence of extracorporeal circulation on erythrocytes and flow preproperties of blood. J Thorac Cardiovasc Surg* 100 : 538 - 45, 1990
8. Opie LH, Owen P. *Effect of extracellular PH on functional and metabolism of isolated perfused rat heart. Am J Physiol* 209 : 1075 - 80, 1965
9. Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. *Mechanism of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. Circ Res* 37 : 742 - 51, 1976
10. Opie LH, *Metabolism of the heart in health and disease. Am Heart J* 76 : 685 - 98, 1968
11. Webb WR. *Metabolic effects of fructose diphosphate in hypoxic and ischemic states. J Thorac Cardiovasc Surg* 88 : 863 - 6, 1984
12. 나국주, 최종범, 안병희 등. 환취의 적출 작업성 심장에서 허혈성 심장지시 Fructose-1, 6-diphosphate(FDP)의 심근 보호작용. 대한흉외지 23 : 646 - 53, 1990
13. 김형묵, 김광택. Fructose-1, 6-diphosphate가 첨가된 심근보호액의 임상적용. 대한흉외지 24 : 669 - 73, 1991
14. Markov AK, Oglethorpe N, Jones J, et al. *Prevention of arrhythmias with fructose diphosphate in acute myocardial ischemia. Circulation* 1980 ; 62 : Suppl 2 : 143, 1980
15. Ward WB, Wang T, Einzig S, et al. *Enhanced myocardial recovery following ischemia with enzyme inhibition and precursor infusion. J Am Coll Cardiol* 1 : 666A, 1983
16. Lee WH Jr., Krumbhaar D, Fonkalsrud EW, et al. *Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. Surgery* 50 : 29 - 39, 1961
17. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, et al. *Cardiopulmonary bypass associated hemostatic abnormalities. J Thorac cardiopulmonary Surg* 77 : 427 - 35, 1979
18. Komer C. Physiologic changes of cardiopulmonary bypass. In : *Casthely PA, Bregem D, eds. Cardiopulmonary bypass. New York : Futura Publishing Company, 37 - 84, 1991*
19. Sympton JC. Oxygenation-general review in cardiopulmonary bypass. In : *Taylor KM, ed. Principles of Cardiopulmonary Bypass. Baltimore, MD : Williams and Wilkins, 149 - 59, 1986*
20. Kawashima Y, Yamatomoto J, Manabe H, *Safe limits of hemodilution in cardiopulmonary bypass. Surgery* 76 : 391, 1974
21. Simchon S, Jan KM, Chien S. *Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. Am J Physiol* 253 : H893 - 903, 1987
22. Reinhart WH, Chien S. Ehinocyte-somatocyte transformation and shape control of human red cells : *morphological aspects. Am J Hematol* 24 : 1 - 14, 1987
23. Markov AK, Oglethorpe NC, Blake TM, et al : *Hemodynamic electrocardiographic and metabolic effects of fructose-1, 6-diphosphate on acute myocardial ischemia. Am Heart J* 100 : 639 - 46, 1980