

개심술 환자에서의 면역기능의 변화

— T lymphocyte subsets의 변화에 대한 관찰 —

황재준* · 신재승* · 이 건* · 박형주*
최영호* · 김학제* · 김형묵*

— Abstract —

Changes in Lymphocyte Subsets following Open-Heart Surgery ; A Study for Changes in Lymphocyte Subsets

Jae Joon Hwang, M.D., Jae Seung Shin, M.D., Gun Lee, M.D., Hyung Joo Park, M.D.*
Young Ho Choi, M.D., Hark Jei Kim, M.D., Hyoung Mook Kim, M.D.*

Cell mediated immunity is depressed following surgical procedure and the degree of immunosuppression is directly related to the magnitude of the procedure, blood transfusion, and length of operation^{1,9)}. So we would expect cardiac operations to be highly immunosuppressive, although little is known about their immunosuppressive effect. The nearly complete consumption of complement factors and decreased levels of IgM and IgG resulting in an impaired opsonizing capacity^{2,3,17)}. Additionally, peripheral blood mononuclear cell counts including T and B-lymphocytes and T-cell subsets are reduced^{4,8,13)}. Depression of cell-mediated immunity following open-heart surgery is potentially detrimental because it could increase the susceptibility of patients to viral and bacterial infection.

We reviewed 20 patients after cardiac operation to search for changes in peripheral blood lymphocyte subsets. Lymphocyte subsets were measured by flow cytometer and the preoperative values of lymphocyte subsets were compared with those from the first, fourth, and seventh days after operation. After cardiac operation, total numbers of T lymphocyte was severely depressed on the first postoperative day and returned to the preoperative level by the seventh day after operation. CD₃, CD₄, and CD₈ lymphocytes were decreased on the first postoperative day and returned to the preoperative level by the seventh day also.

There was four cases of wound infection and these patients had increased CD₄ lymphocyte and more decreased CD₁₉ lymphocyte compared with the non-infected group.

It is concluded from these data that cell-mediated immunity is significantly depressed for at least one week following open-heart surgery and this result was closely related to the postoperative infection.

Key word : Cell mediated immunity, T lymphocyte subsets

*고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Korea University

서 론

일반적으로 수술후 세포면역 기능은 저하되는 것으로 알려져있고, 그 저하 정도는 수술조작의 정도, 수술량, 수술시간등과 밀접한 관련이 있다^{1,9)}. 인공심폐기를 사용한 개심술은 다른 수술에 비해 면역기능의 저하 정도가 심하여 여러 변화를 가져올 수 있다. Complement factors의 소모와 IgM 및 IgG의 감소는 Opsonizing Capacity의 장애를 초래하며^{2,3,17)}, 말초혈액의 T-및 B-임파구수와 T-cell subsets의 감소를 유발하게 된다^{4,8,13)}. 이러한 면역기능의 저하에 의해 술후 세균및 바이러스 감염에 저항력을 약화시켜 나쁜 결과를 초래할 수 있다.

본 고려대학교 흉부외과학 교실에서는 20명의 환자를 대상으로하여 말초혈액내의 Lymphocyte Subsets의 변화를 Flow Cytometry 방법으로 측정하여 개심술후 면역기능의 변화와 이에따른 술후 감염등의 합병증과의 관련을 밝히고자 하였다.

연구대상 및 방법

연구대상

1992년 6월 및 7월에 시행한 20명의 개심술을 시행받은 환자로서 선천성 심질환이 7명, 후천성 심질환이 13명이었다. 여자 환자가 11명이고 남자 환자는 9명이었으며, 나이는 2세에서 66세로 평균 34.2세였다. 수술중이나 수술직후 수혈을 받은 11명의 환자를 수혈군, 나머지 9명의 환자는 비수혈군으로 분류하였으며, 술후 감염의 합병증이 동반된 4명의 환자를 감염군으로, 나머지 16명의 환자를 비감염군으로 나누었다. 또한, 체외순환 시간이 80분이상인 9명의 환자와 80분이하인 11명의 환자를 각각 다른 군으로 분류하였다.

연구방법

술전 및 술후 1일, 4일, 7일에 말초혈액을 채취하여 백혈구, 임파구, 단핵구, 및 과립구 총수를 측정하고 Lymphocyte Subsets으로 CD3, CD4, CD8, CD19, NK cell 등을 측정하고 HS(helper/suppressor)비를 계산하였다. 또한 이와같이 측정된 값과 대동맥 차단시간, 체외순환시간, 수혈여부 및 술후 합병증과의 관계를 관찰하였다. Lymphocyte Subsets의 측정방법은 말

초혈액 임파구를 lysed whole blood method로 준비하여 Simultest reagents로 염색한후 SimulSET software를 사용한 FAC Scan flow cytometer(Becton Dickinson Immunocytometry Systems)를 사용하여 분석하였다.

통계처리

측정된 자료를 정리하여 SAS 통계 프로그램을 이용하여 분석하였고, ANOVA(Scheffe's) 및 Unpaired T test를 시행하여 p value가 0.05이하인 경우 의미를 부여하였다.

결 과

임상특성

환자들의 임상특성은 Table 1에 요약 되어있다.

백혈구 수의 변화

술전 백혈구수는 평균 7635 ± 1801 에서 술후 1일째에 평균 14760 ± 5136 으로 증가되었으며($p < 0.05$), 술후 7일째에 평균 10085 ± 2469 로 감소하여 술전치와 유사하게되었다(Fig. 1).

임파구 수의 변화

총 임파구 수는 술전 평균 2553 ± 1434 에서 술후 1일째 평균 1288 ± 683 으로 매우 감소되었다가($p < 0.05$), 술후 7일째에 평균 2623 ± 1740 으로 회복되는 소견을 보였다(Fig. 2).

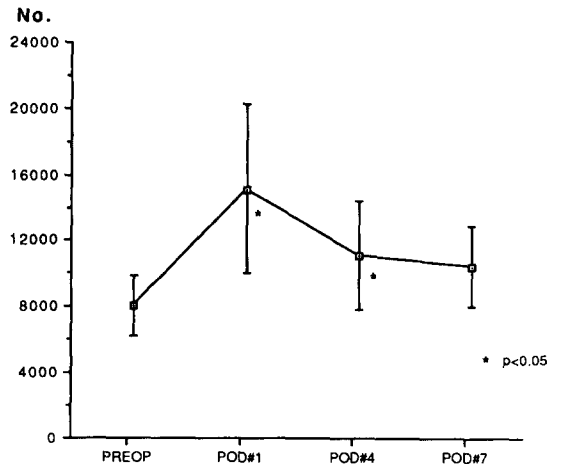


Fig 1. WBC Changes

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

Pt.No	Age (yrs)	Sex	Body Wt (kg)	CPB time (min)	ACC time (min)	NYHA	수혈량 (ml)	술후 감염	진단명
1	51	M	66.5	85	58	3	0	No	MR, TR
2	4	F	15	52	27	1	800	No	VSD
3	31	F	47	61	43	2	0	No	MS
4	41	F	49	136	96	2	0	No	MR
5	14	F	30	44	15	1	600	No	ASD
6	8	F	27.5	38	23	1	400	No	ASD
7	55	M	70	123	68	4	1800	No	UNSTABLE A.*
8	66	F	59	94	55	2	0	No	ANGINA P.**
9	58	F	60	56	43	2	0	No	ANGINA P.**
10	52	M	50	88	58	3	600	No	MR, TR
11	57	F	60.5	138	54	2	600	No	ANGINA P.**
12	41	F	60	112	79	2	0	Yes	UNSTABLE A.*
13	29	F	49.5	65	25	2	700	No	VSD
14	50	M	56	170	124	3	0	Yes	MR, AS
15	38	M	72	53	28	2	0	No	SVR***
16	52	M	69.5	77	37	3	1000	Yes	ANGINA P.**
17	2	M	10	92	46	1	460	Yes	ASD
18	2	M	11.5	63	52	1	800	No	VSD
19	2	F	8	42	17	1	280	No	VSD
20	30	M	55	77	57	2	0	No	AR

* Unstable angina.
 ** Angina Pectoris.
 *** Sinus Valsalva Rupture.

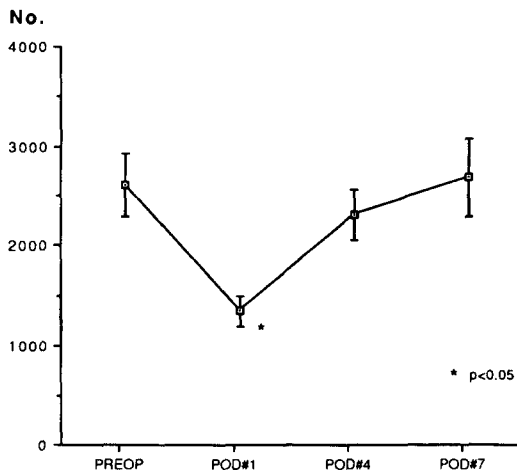


Fig 2. Changes of Lymphocyte

단핵구와 과립구 수의 변화

술전 단핵구의 수는 평균 496.90 ± 169.14 에서 술후 1일째 평균 1088.10 ± 450.72 로 증가하였다($p < 0.05$),

술후 7일째에 평균 774.55 ± 381.90 으로 감소하는 소견을 보였다. 과립구의 경우도 술전치 평균 4583.40 ± 1206.53 에서 술후 1일째 평균 12381.20 ± 4782.00 으로 매우 증가하는 소견을 보였으며($p < 0.05$), 술후 7일째에 평균 6715.35 ± 2758.99 로 술전치와 비슷하게 되는 것을 알 수 있었다(Fig. 3).

Lymphocyte subsets

T lymphocyte subsets 중 CD_3 , CD_4 , CD_8 의 비율은 술후 1일째에 감소 ($p < 0.05$)하였다가 술후 7일째에 증가되는 추세를 보였다(Fig. 4). B lymphocyte subsets 인 CD_{19} 은 술후 1일과 4일에 증가($p < 0.05$)되었다가 7일에 술전치와 비슷하게 감소하였다(Fig. 5). NK cell의 population은 술전치 평균 15.15 ± 7.98 에서 술후 7일째 평균 8.4 ± 3.25 로 계속 감소하는 소견을 보였다(Fig. 6)($p < 0.05$). HS ratio는 술전과 술후의 변화는 의미없게 나타났다($p < 0.05$)(Fig. 7).

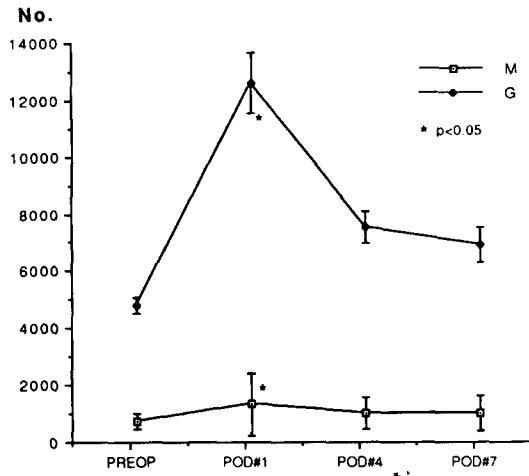


Fig 3. Changes of Monocytes and Granulocytes

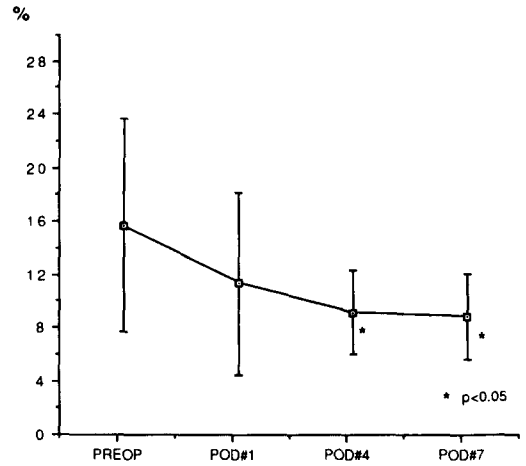


Fig 6. Changes of NK Cells

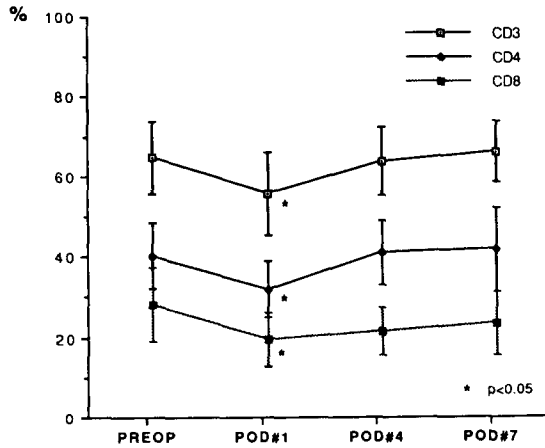


Fig 4. T Lymphocyte Changes

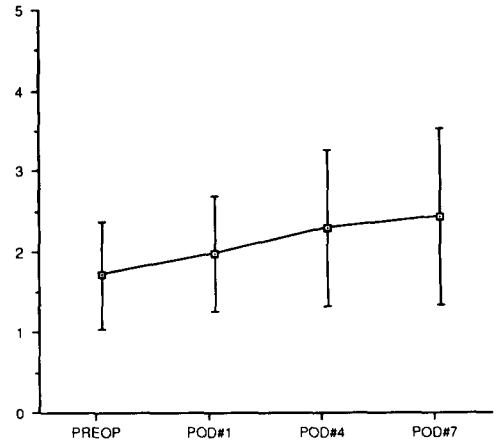


Fig 7. Changes of HS Ratio

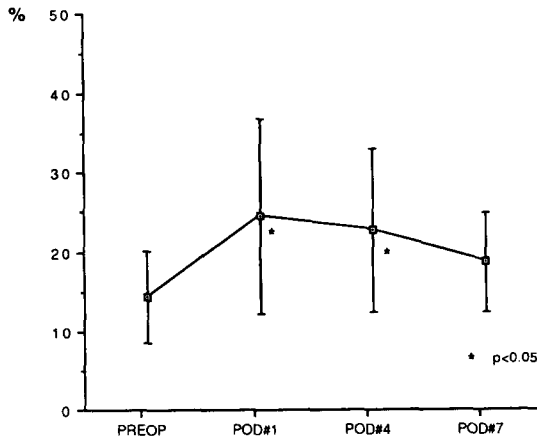


Fig 5. Changes of CD19

체외순환 시간과 수술 후 백혈량 및 입파구와의 관계

체외순환 시간이 80분 이상인 환자가 9명, 이하인 환자는 11명으로 나타났다. 체외순환 시간이 80분이상인 군에서 수술 후 백혈량이 평균 687.77 ± 545.57 로서 80분이하인 군에서 평균 259.09 ± 203.78 보다 월등히 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 수술 1일과 4일째 CD19 Lymphocyte의 수는 80분이상인 군에서 평균 218.88 ± 163.74 와 431.44 ± 278.15 로서 80분 이하인 군의 평균 440.63 ± 400.60 과 626.28 ± 576.06 에 비해 매우 감소하는 것을 알 수 있었다(Fig. 8) ($p < 0.05$). 하지만 CD3, CD4, CD8의 수는 80분 이상인 군과 이하인 군에서 의미있는 차이를 발견할 수 없었다.

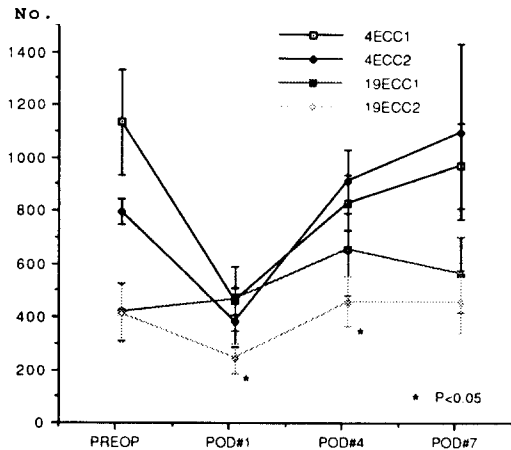


Fig 8. T Cell and B Cell Changes by ECC Group
4ECC1, 19ECC1 ; ECC time < 80min,
4ECC2, 19ECC2 ; ECC time > 80min.

수혈과의 관계

술중 혹은 술후 수혈받은 환자는 11명이었고, 비수혈군은 9명이었다. 수혈량은 280ml부터 1800ml까지 평균 402.00 ± 476.16 이었다. 수혈군과 비수혈군의 술전 및 술후 임파구 Subsets의 변화는 통계학적 유의성이 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 9).

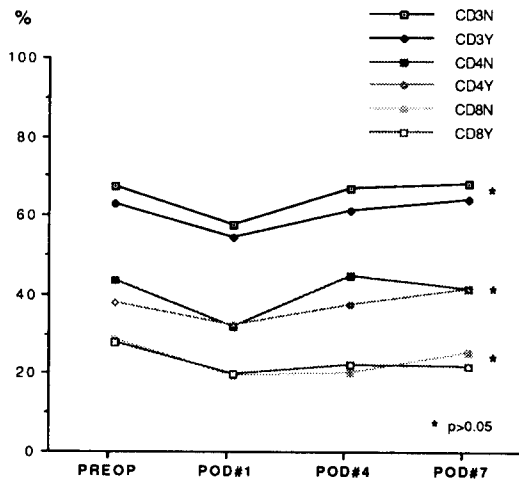


Fig 9. T Lymphocyte Changes by Transfusion Group
CD3N, CD4N, CD8N ; nontransfusion group
CD3Y, CD4Y, CD8Y ; transfusion group

술후 감염과의 관계

술후 창상감염이 발생한 환자는 모두 4명이었으며, 창상감염군에서 술후 1일째 CD4 임파구의 비율은 평균 34.25 ± 11.87 로써 비감염환자군의 평균 29.37 ± 5.07 에 비해 증가되는 추세를 보였으며 ($p < 0.05$), CD19 임파구의 비는 술후 1일째 평균 20.5 ± 2.88 로써 평균 24.56 ± 13.76 에 비해 유의하게 감소하는 양상을 보였으나 ($p < 0.05$), 술후 7일째에는 술전치와 거의 같은 수준으로 되는 것을 알 수 있었다 (Fig. 10).

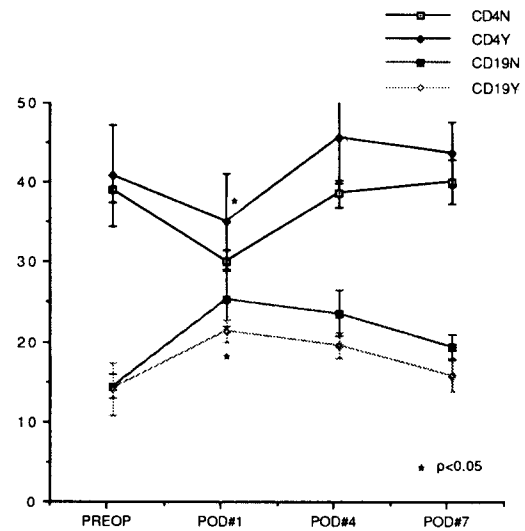


Fig 10. T Cell and B Cell Changes by Infection Group
CD4N, CD19N ; noninfection group
CD4Y, CD19Y ; infection group

술전 NYHA Class와의 관계

술전 NYHA functional Class와 임파구의 변화와의 관계는 통계학적 유의성이 없었다.

고찰

개심술후 면역기능의 저하는 여러 원인에 의해 유발될 수 있는데, 특히 세포면역기능의 저하와 밀접한 관계를 가지고 있다. 이러한 저하의 정도는 여러 술전 인자와 관련이 있으며, 수술후 합병증과도 연관이 있다. 이러한 관점에서 본 연구를 시행하였으며, 아직 미흡하기는하나 몇가지 중요한 결과를 얻을 수 있었다.

상기 결과를 볼때, 개심술후 세포면역기능의 저하는 명백한 것으로 생각할 수 있다. CD₄, CD₈은 술후 1일째 매우 감소하였다가 술후 7일째 술전 수준으로 증가하는 추세를 보였는데, 이는 다른 저자^{13,14)}의 결과와 일치 하는 것을 알 수 있다. 개심술후 면역기능의 장애는 주로 임파구의 숫적 저하 및 intrinsic function의 부족으로 기인하는 것으로 알려져있으며, 세포면역계가 체액성 면역계보다 많은 영향을 받는 것으로 되어 있다. 다른 여러 논문^{9,10,11)}에의하면, B cell이 관여하여 생성하는 circulating immunoglobulin의 저하는 관찰할 수 없고 T cell dependent lymphocyte function에는 저하가 있는 점으로 미루어보아, 면역계 기능 저하는 주로 T 임파구의 절대적 수의 감소와 기능의 저하로부터 기인하는것을 알 수 있다. 개심술후의 T 임파구의 감소기전은 아직까지 완전히 밝혀지지는 않았지만 혈중 Corticosteroid의 상승과 관련이 있는 것으로 추측할 수 있다¹²⁾. 즉 술후 Cortisol의 상승이 T 임파구의 기능을 억제한다. 하지만 술후 7일째 혈중 cortisol level이 최고치에 오르는 것에 비해 세포면역기능의 회복은 T 임파구중 cortisol-resistant population의 출현으로인한 것이라고 생각할 수 있다. 또 다른 여러 체액성 인자가 circulating T 임파구의 숫적 저하에 공헌할 것이라는것을 추측하지만 확실히 알려져 있는 것은 없는 상태이다. 이러한 점에서 볼때, 본 연구는 임파구의 숫적 면에서만 고찰한 것으로 질적면이나 감소 기전에관한한 미흡한 점이 있다.

위 결과에서 술전 NYHA Class 및 수혈과 임파구의 변화와는 별 관계가 없는 것으로 나타났는데, 다른 논문에의하면 수의 변화는 의미없지만 IL-2 생성과 관계 있는 것으로 보고하고있다. 즉 술전 NYHA Class가 높거나 수혈을 많이 받은 군에서 IL-2 생성이 감소하여 임파구의 기능이 감소한다^{4,6,7,13,15,16)}. 또한 HS비 (HELPER / SUPPRESSOR Ratio)는 술후 약간 증가하는 소견을 보였지만 통계학적 유의성은 없었다. 이는 다른 문헌에서 감소하는 결과와^{8,13,14)} 비교해 보았을때 상이한 결과를 보였다. 이러한 차이점은 본대상군의 평균 연령이 34.2세로 다른 연구군에비해 젊은, 연령 차이에서 기인한 것으로 생각된다.

한편, 본 연구 결과에서 알 수 있듯이, 임파구의 숫자가 기능이 감소되어있는 환자에 있어서 술후 백혈구 숫자가 아주 많이 증가되는 소견을 볼 수 있는데, 이는 세균성 감염에대한 방어기전의 하나로 생각할 수

있다. 그러나 바이러스나 곰팡이에 의한 감염은 주로 임파구에의해 방여되기때문에 임파구 기능에 저하가 생긴 개심술 환자에 있어서 중요한 문제가 될 수 있다. 따라서 술후 신부전이나 저심박출증의 합병증이 있는 환자에있어서 opportunistic pathogens에 의한 septic multi-organ failure가 발생할 가능성이 커질 수 있다는 것을 유추할 수 있다⁵⁾.

최근 immunomodulatory regimen을 투여하여 술후 면역기능의 저하를 줄여보려는 연구가 시행되고 있는 바, Thymomimetic 물질인 Thymopentin이나 Indomethacine 같은 물질을 동시에 투여했을 때 술후 T cell의 수나 기능의 저하를 적절히 막을 수 있다고 한다¹⁴⁾. 따라서 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 이러한 술후 T 임파구 기능의 저하에 관한 정확한 기전을 연구해야 할 것이며 나아가 술전에 위험 인자의 감지 및 술후 면역기능 저하의 방지를 위한 방법을 모색하여야 할 것이다.

결 론

본 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실에서는 위의 관찰을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 술후 총 임파구수는 술후 1일째 매우 감소되었다가 술후 7일째에 술전치로 회복되는 소견을 보였다.
2. 개심술후 백혈구의 급격하고 상당한 증가를 관찰할 수 있었다. 이는 감소된 임파구의 기능 상태에서 세균성 감염에대한 방어기전으로부터 기인하는 것으로 추측된다.
3. T cell subsets인 CD₃, CD₄, CD₈의 비율은 술후 1일째 감소하였다가 술후 7일째에 술전 수준으로 증가 되는 추세를 보였다.
4. B cell lineage인 CD₁₉는 술후 1일과 4일째에 증가 되었다가, T cell 수가 정상화되는 시기인 술후 7일째에 술전치와 비슷하게 감소되는 것을 알 수 있었다.
5. 술후 합병증으로 창상감염이된 4명의 환자들에 있어서는 비감염군에 비해 CD₄ 임파구수가 술후 1,4,7 일째에 모두 증가되어 있는 소견을 볼 수 있었고 B 임파구는 감소하는 양상을 관찰할 수 있었다. 이는 면역계에서 CD₄(Helper T cell)가 cytotoxic cell이나 antibody producing B cell의 활성화에 중요한 기능을¹⁸⁾하는 것을 생각할때, 감염환자에서 면역 반응으로 증가되었음을 유추할 수 있다.

6. 결론적으로, 개심술후에 세포면역 기능은 최소한 약 일주일간은 저하되게 되고 이러한 결과는 술후 감염과 밀접한 관계를 가지고 있다.

REFERENCES

1. Hofmann JU, Heim LR, Boulanger WJ, Decosse JJ. *The effect of surgery on cellular immunity. Wis Med J* 1973; 72: 249.
2. Burrows FA, Steele RW, Marmer DJ, Van Devanter SH, and Westerman GR. *Influence of Operations with Cardiopulmonary Bypass on Polymorphonuclear Leukocyte Function in Infants. J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 253-260.
3. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Kurth DM, Ozalins A, Lillehei RC, Bowers TK, et al. *Complement Activation and Neutropenia Occurring during Cardiopulmonary Bypass. J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 370-377.
4. Van Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Heijen CJ, et al. *Cardiopulmonary bypass and host defense functions in human beings. II. Lymphocyte function. Ann Thorac Surg* 1985; 39: 212-7.
5. Norenberg RG, Sethi GK, Scott SM, Takaro T. *Opportunistic Endocarditis following Open-heart surgery. Ann Thorac Surg* 1975; 10: 592-596.
6. Roth JA, Golub SH, Cukignan RA, Brazier J, Morton DL. *Cell-Mediated Immunity is Depressed Following Cardiopulmonary Bypass. Ann Thorac Surg* 1980; 31: 350-356.
7. Van Oeveren W, Kazatchkine MD, Maillet F, Fischer E, Capentier A, Wildevuur CR, et al. *Deleterious Effect of Cardiopulmonary Bypass. J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 888-899.
8. Hisatomi K, Isomura T, Kawara T, et al. *Cell mediated immune response following open heart surgery: the effect of cardiopulmonary bypass time. J Jpn Assoc Thorac Surg* 1987; 35: 1112-8.
9. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. *Immunodepression after major surgery in normal patients. Surgery* 1975; 78: 363.
10. Meyer KK, Mackler GL, Beck WC. *Increased IgA in women free of recurrence after mastectomy and irradiation. Arch Surg* 1973; 107: 159.
11. Roberts MM, Bathgate EM, Sterenson A. *Serum immunoglobulin levels in patients with breast cancer. Cancer.* 1975; 36: 221.
12. Yu DT, Clements PJ, Paulus HE. *Human lymphocyte subpopulations: effect of corticosteroid. J Clin Invest* 1974; 53: 565.
13. Hisatomi K, Isomura T, Kawara T, Yamashita M, Hirano A, Yoshida H, et al. *Mitogen Responsiveness and Interleukin-2 Production after Cardiac Operation. J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 580-591.
14. Markewitz A, Niesel T, Faist E, Lang S, Weinhold C, Reichart B. *Changes in Lymphocyte Subsets and Mitogen Responsiveness Following Open-heart Surgery and Possible Therapeutic Approaches. Thorac Cardiovasc Surgeon* 1992; 40: 14-18.
15. Palacios R. *Mechanism of T cell activation: role and functional relationship of HLA-DR antigens and interleukins. Immunol Rev* 1982; 63: 73-110.
16. Aarden LA, Brunner TK, Cerottini JC, et al. *Revised nomenclature for antigen-nonspecific T cell proliferation and helper factors. J Immunol* 1979; 123: 2928-9.
17. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD, Westaby S. *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857.
18. Stites DP, Terr AI. *Basic and Clinical Immunology. 7th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1987.*