

개심술시 CK-MB 치 변화(심근 보호)

황 석 하* · 김 응 중* · 임 승 평* · 이 영*

=Abstract=

Change of CK-MB in OHS by Using of Different Cardioplegia

Suk Ha Hwang, M.D.*, Eung Joong Kim, M.D.*, Seung Pyung Lim, M.D.*, Young Lee, M.D.*

Possible enhancement of myocardial protection with oxygenated crystalloid cardioplegia and blood cardioplegia were evaluated in a cardiac enzyme study. The bicarbonate-containing solution equilibrated with 100% oxygen becomes highly alkaline as carbon dioxide is released. 95% oxygen and 5% carbon dioxide was added to the crystalloid cardioplegic solution (St. Thomas' Hospital No. 2 Solution) for prevention of severe alkalinity of oxygenated crystalloid cardioplegia. Heart was arrested and reperfused every 20 minutes throughout the ischemic period with crystalloid cardioplegia or oxygenated crystalloid cardioplegia or blood cardioplegia.

Group I was a patient with crystalloid cardioplegia in 11 patients. Group II was a patient with oxygenated crystalloid cardioplegia in 9 patients. Group III was a patient with blood cardioplegia in 15 patients. The value of CK-MB was evaluated from the patient's serum at 6 hours, 24 hours, and 48 hours postoperatively.

In Group I and II, there was no significant change of CK-MB. In Group I and III, the value of CK-MB at postoperative 6 hours was 114 ± 83 ng/ml and 56 ± 22 ng/ml ($P < 0.05$).

In conclusion, blood cardioplegia was superior to crystalloid cardioplegia.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993;26:899-903)

Key words : Myocardial Protection, Cardioplegia

서 론

개심술시 저온 심정지액은 심장의 빠른 전기 기계적인 정지를 유도하며 심근온도를 저온 상태로 유지하여 심근세포 산소 요구량을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 정지된 무혈 시야를 얻을 수 있어 심정지액의 사용은 필수 불가결한 요소이며 수술 중 적절하지 못한 심근보호에 의한 심근손상은 술후 예후를 결정하는 가장 중요한 인자가 된다.

심정지액 산소화의 장점은 여러 저자들에 의해 이미 주장되어 졌으며¹⁻⁴⁾, 혈액, fluorocarbons, stroma-free hem-

oglobin 등이 산소전달 수단으로 이용될 수 있고, 또한 산소를 직접 결정성 용액에 용해시켜 사용할 수도 있다. 최근 혈성 심정지액의 여러 장점으로 관심이 높아지고 있지만 결정성 심정지액도 널리 이용되고 있는 실정이다.

저자는 본 교실에서 사용하고 있는 심근보호을 위한 방법인 결정성 심정지액에 산소화를 시켜 사용할 때와 혈성 심정지액을 사용시 심근손상의 정도가 어느 정도 인가에 대해 혈청내효소치 특히 심근에서만 유리되는 CK-MB 치의 측정으로 관찰하였다.

연구 대상 및 방법

* 충남대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

1992년 5월부터 1993년 7월까지 개심술을 시행받은 120례의 환자 중에 대조군으로 무작위로 추출한 11명의

Table 1. Group Identification

Cases	Crystalloid Cardioplegia		Blood Cardioplegia (Group III)
	Nonoxygenated (Group I)	Oxygenated (Group II)	
Cases			
ASD	3	1	
VSD	2	4	7
TOF	1	2	
MVR	3		5
AVR		2	1
DVR	2		2
No. of Cases	11	9	15
Age (yr)	29 (1~60)	15 (1~64)	31 (1~60)
Sex (M:F)	4 : 7	4 : 5	5 : 10
ACC Time (min)	65 (20~163)	50 (11~113)	62 (13~142)

ASD : Atrial Septal Defect, VSD : Ventricular Septal Defect,
TOF : Tetralogy of Fallot, MVR : Mitral Valve Replacement,
AVR : Aortic Valve Replacement, DVR : Double Valve Replacement,
ACC : Aortic Cross Clamp

비산소화 심정지액을 사용하는 군과 9명의 산소화 심정지액을 사용한 군과 15명의 혈성 심정지액을 사용한 군을 대상으로 하였다 (Table 1).

수술 방법은 심방중격 결손증을 제외한 개심술시 각 군에서 중등도의 저체온법으로 체외순환을 시행하였으며 대동맥 교차차단후 root cannula를 통하여 4℃의 심정지액 (St. Thomas' Hospital Cardioplegic Solutions No. 2)을 체중 Kg당 20ml를 빠르게 주입하였으며 매 20분마다 체중 Kg당 10~15ml의 심정지액을 반복 주입하였다. 국소냉각으로 심낭강에 0℃의 얼음절편을 넣어 심근의 온도를 더욱 떨어 뜨려 심근을 보호하였다.

산소화 심정지액을 사용한 군은 투여 직전 약 20분간 95% 산소와 5% 이산화탄소가 혼합된 혼합 기체를 이용하여 산소를 용해시켜 동일한 방법으로 root cannula에 주입시켰다. 이때 10℃ 심정지액의 pH는 6.96 ± 0.06으로 비산소화 군보다 다소 산성화되고 산소 분압은 620 ± 24 mmHg로 비산소화 군의 150 ± 7 mmHg보다 4배 이상 되었다.

혈성 심정지액을 사용하는 군에서는 환자의 혈액과 결

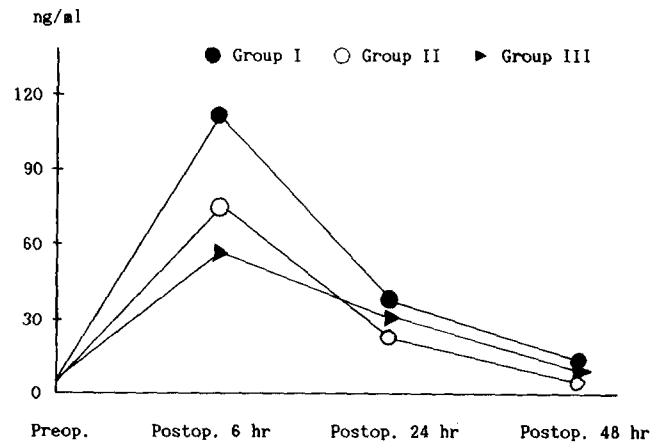


Fig. 1. Changes of CK-MB in each group.

Table 2. Changes of CK-MB

Group	Time	Pre-op.	Post-op.		
			6 hr	24 hr	48 hr
Group I		3	114	44	16
Group II		4	77	27	9
Group III		4	56	31	15

(ng/ml)

정성 심정지액을 1:1로 혼합하여 potassium 농도를 15 mEq/L로 만들어 사용하였다.

각 군은 술후 6시간, 24시간, 48시간별로 혈액을 채취하여 혈청내 CK-MB 치를 Abott Co IMx (MEIA)를 사용하여 측정하였다.

연구 결과

비산소화 심정지액을 사용한 군, 산소화 심정지액을 사용한 군, 혈성 심정지액을 사용한 군의 혈청내 효소치를 Table와 Fig로 나타내었다 (Fig. 1 및 Table 2).

I군과 II군사이의 CK-MB 치는 II군에서 CK-MB 치의 감소를 관찰할 수 있었으나 통계학적으로 의의 있지 않았다 (Fig. 2).

I군과 III군사이에서 CK-MB 치는 술후 6시간 검사치에서 각각 114 ± 83 ng/ml와 56 ± 22 ng/ml로 통계학적으로 의의 있는 감소를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3).

전체적으로 CK-MB는 술후 6시간에 최고치를 보이다 술후 24시간에 절반이하로 감소하고 특이 사항이 없는한

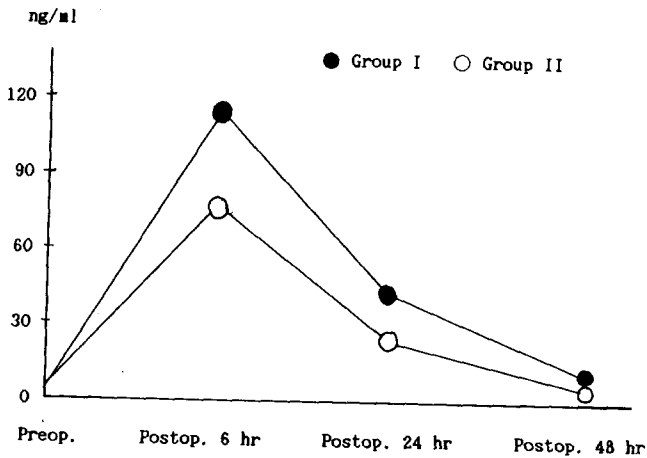


Fig. 2. Changes of CK-MB in nonoxygenated cardioplegia (Group I) and oxygenated cardioplegia (Group II). P value: insignificant.

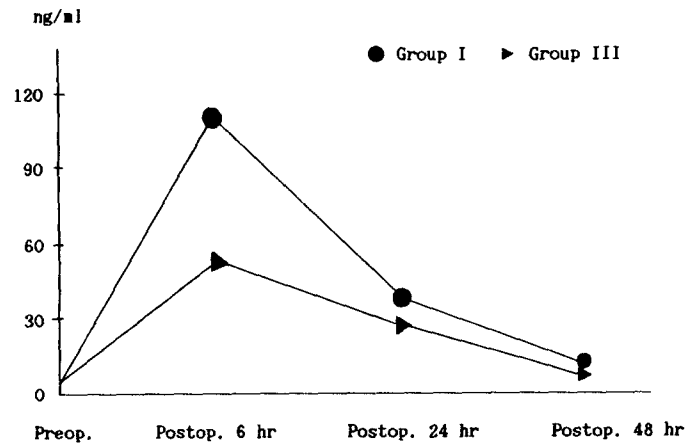


Fig. 3. Changes of CK-MB in nonoxygenated cardioplegia (Group I) and blood cardioplegia (Group III). p value at postoperative 6 hr: < 0.05.

술후 48시간에는 거의 술전 정상치로 감소함을 알 수 있었다.

대동맥 차단시간, 심근의 절개정도, 환자의 상태 등이 혈청 효소치 증가에 영향을 주는 것을 알 수 있었는데, 비교적 대동맥 차단시간이 짧은 심방 중격 결손증 환자에서 심근효소의 혈청유리가 아주 적음을 알 수 있었고 심근절개가 많은 TOF나, 환자 상태가 고위험군인 영유아에서는 대동맥 차단 시간과 관계없이 심근효소치의 증가를 관찰할 수 있었다.

고찰

개심술시 심근보호에 저온법과 관상동맥을 통한 심정지액의 관류가 기본이다. 저온법은 Bigelow 등이 1950년 T-table면 냉각에 의한 저온법만으로 심장수술이 가능할 것이라 보고하였으며 여러 저자들에 의해 연구되었다. 그후 Buckberg⁵⁾ 등은 저온법이 심근보호에 가장 기본이라 하였다.

심정지액의 관상동맥 관류는 1955년 Melrose⁶⁾가 고농도의 potassium 용액으로 심정지를 시도하였으며 여러 저자에 의해 적정량의 potassium 농도로 안전하고 효과적인 심정지를 유도할 수 있었다는 보고가 있었고, Follette⁷⁾ 등에 의해 2시간 대동맥 차단기간 동안 심정지액의 반복 투여로 안전하게 심근 보호를 할 수 있게 되었다.

정지된 심장과 무혈시아를 얻기 위해 대동맥 차단과 아울러 심정지액을 사용 하는데 이상적인 심근보호 효과를

얻기 위해 심정지액은 빠른 심정지를 가져와 심근의 전기기계적 운동에 의한 에너지 요구를 감소시키고, 차가운 심정지액 (4~8℃)을 사용하여 심근의 온도를 15~20℃로 낮추어 대사 요구량을 감소시킬 수 있어야 하며, 호기성 또는 혐기성 대사에 필요한 기질이 제공되어야 하며, 저온에서 신진 대사가 이루어질 수 있도록 적절한 pH가 유지되어야 하며, 외인성 첨가제나 또는 저칼슘혈증을 피하여 막안정화를 어느 정도 이루는 것이 중요한데 칼슘이 결합된 심정지액은 막안정화에 손상을 가져올 수 있으며 허혈성 및 재관류시 막의 인지질에 심각한 변화를 가져오는 세포독성인 산소 대사산물에^{8, 9)} 반대 작용을 할 수 있는 oxygen radical scavenger인 sulfuroxide dismutase¹⁰⁾, catalase, allopurinol, co-enzyme Q10¹¹⁾ 등도 심정지액에 유용한 첨가물이 될 수 있으며, 허혈손상 뒤에 동반될 수 있는 심근부종을 예방하기 위해 심정지액의 교질 삼투압과 삼투질 농도를 적절히 하여야 한다.

현재 심장 수술시 사용하는 심정지액은 혈성과 비혈성 심정지액으로 크게 대별되는데 이들 심정지액에 산소화를 시킴이 우수¹⁻⁴⁾하다는 여러 보고가 있다. 결정성 심정지액에 산소를 용해시키거나 fluorocarbons, stroma-free hemoglobin 또는 혈액 등이 매체로 이용될 수 있으나 저온 혈성 심정지액에 산소를 포화시킬 때 생길 수 있는 문제로서는 저온에서 산소 혈색소 해리 곡선이 좌측으로 이동하여 산소 이용도가 감소 하며¹²⁾, 20℃ 혈성 심정지액은 총포화 산소량의 50%를 유리시키지만 10℃에서는 37~38%만 유리시켜 어떤 온도에서나 거의 전부의 산소를 유리시키

는 결정성 심정지액과 비교되어질 수 있으며¹³⁾, 15°C 이하에서 blood sludging의 가능성, 비혈성 심정지액을 사용하면 관상동맥 협착시 혈액성 심정지액보다 더욱 우수하게 통과할 수 있으며 혈성 심정지액 사용시 microbubbles 혹은 이물질 등을 거를 수 있는 micropore filter의 사용이 가능하지 않으며¹⁴⁾ 균일한 심정지액의 전달에 관해서는 여러 저자들에게 의해 의문시되고 있으며¹⁵⁾, 혈성 심정지액 사용시 장치가 복잡한 점 등이 문제였으나 최근 일회용 혈성 심정지액의 송혈 장치가 개발되었고, 4°C 심정지액을 사용할 때 산소 섭취는 기본요구보다 10배 이상 초과할 수 있으며, 대동맥 차단 4시간까지도 4°C의 심정지액을 안전하게 사용할 수 있다는 것과¹⁶⁾, 분당 250 ml를 주입시킬 때 점성이 낮은 비혈성 보다 혈성에서 더욱 높은 대동맥압을 유지시켜 협착된 관상동맥 이하 부위에 심정지액 도달이 더 좋아¹⁷⁾, 심근 냉각에 좀 더 나은 것으로 여겨지고 있다.

동맥이 차단된 상태에서 심근에 산소와 에너지원이 고갈된다. 정상 호기 상태에서 심근은 유리 지방산, 포도당, 유산과 피루빈산 등을 이용하여 Krebs cycle로 들어가 대사를 진행하여 포도당 1 mol에서 36 mol의 ATP가 생성되지만 산소 이용도가 감소된 혐기성 상태에서는 피루빈산의 oxidative phosphorylation이 상당히 감소하고 피루빈산이 acetyl-CoA로 변하지 못하고 lactate-pyruvate 반응이 역전되어 1 mol의 포도당에서 2 mol의 ATP만 생산되고 심근에 lactate가 축적된다¹⁸⁾. 이와 같이 혐기성 상태에서는 처음에는 대사의 변화를 가져오나 시간이 경과하면 심근세포의 괴사를 초래하여 혈청내 심근 효소를 유리시킨다.

혈청내 CK는 특이성이 없어 한 번의 근육주사에도 2~3배의 효소치 증가를 초래할 수 있고 골격근 질환, 근육손상, 속, 알콜중독, 경련과 중추신경계 질환에서도 증가하여¹⁹⁾ 심근에서만 유리되는 효소를 측정하는 것이 정확한 심근손상을 나타내는 지Table가 될 수 있고 심장수술 경과 중의 심근손상의 훌륭한 지Table가 될 수 있으며 급성 심근경색시 경색후 4~8시간 내에 출현하여 12~24시간 내에 최고치에 도달하며 72시간 동안 지속될 수 있다. 심근에서 유리되는 CK는 60%가 CK-MM형이고 40%가 CK-MB형이므로 CK-MB는 총 CK의 40%를 초과할 수 없다²⁰⁾. SGOT¹⁹⁾는 일반적으로 심낭염, rheumatoid carditis, unstable angina에서는 상승을 일으키지 않으나 심근경색 이외에 증가할 수 있는 상황으로는 간출혈을 동반한 우심부전, salicylate나 opiate 또는 coumarin-type의 항응고제 투여, 근육 이영양증, 수술적 외상, 심장수술, 급성 채장염, 광범위한 중추 신경계 손상, 임신중독, 용혈성 crisis,

화상, 좌상, 신장과 비장 그리고 장의 경색, 갑상선 기능저하증 등에서도 증가할 수 있어 특이성이 결여되어 있다.

LDH¹⁹⁾는 심근경색후 3~4일에 최고치에 도달한 뒤 14일째까지 정상으로 회복되는데 심근에 주로 있는 LDH1 isoenzyme를 측정하여 95% 이상의 특이성을 가질 수 있고 용혈성 빈혈, 백혈병, 간질환, 신장질환, 울혈성 심부전 등에서 증가하는 것과 구별할 수 있다.

심정지액의 온도를 낮추면 pH가 상승하는데 37°C에서 pH가 7.4일 때 온도를 10°C로 낮추면 pH가 8.0으로 상승한다. 온도 효과와 더불어 중탄산염이 함유된 용액에 어떤 기체를 혼합시키면 이산화탄소의 분압을 변화시켜 수소의 온 농도와 pH를 변화시키는데 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합 기체로 산소화를 시키면 10°C의 pH 8이 7.0으로 세포내 neutrality 관점에서 상대적으로 산성화 하여지며 100% 산소로 산화시키면 저온유도 alkalosis를 더욱 악화시켜 10°C에서 pH가 9.2가 된다. St. Thomas' Hospital No. 2 심정지액의 최대 buffering 능력은 pH 6~7 사이 임이 Ulrich²¹⁾ 등에 의해 주장되었고 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합 기체를 용해시킬 때 가장 좋은 buffering 능력을 얻을 수 있다고 주장하고 있다.

Hendren²²⁾ 등은 acalcmic cardioplegia를 사용할 때 alkalosis는 calcium paradox를 초래하여 결과적으로 회복이 좋지 못하여 이를 방지하기 위해 심정지액에 칼슘이나 혈액을 추가하거나 산소화를 시킬 때 이산화탄소를 혼합할 것을 주장하였다.

호기성 또는 혐기성 대사에 에너지를 생산하기 위해 포도당이나 당원이 공급되어야 하는데 Ulrich²³⁾ 등에 의하면 St. Thomas' Hospital No. 2 심정지액에는 포도당 농도가 7~11 mmol/L일 때 가장 적절하다고 주장하였으나 본 실험에서는 포도당을 추가하지 않았다.

결 론

개심술시 결정성 심정지액에 산소화를 시켜 사용할 때와 혈성 심정지액을 사용시 심근에서 유리되는 CK-MB를 술후 여러 시간별로 검사하여 심근 손상 여부를 비교분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

혈성 심정지액을 사용시 술후 6시간에서 결정성 심정지액을 사용한 군보다 혈청 심근 효소 유리가 감소하여 보다 우수함을 입증하였으나 결정성 심정지액에 산소화를 시켰을 때의 장점을 입증하지 못했다.

연구 대상 환자 수의 제한과 고위험군의 개별화가 이루어지지 않았으며 심정지액의 포도당의 농도등이 문제점으

로 지적될수 있었으며 추후 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Bodenhamer RM, DeBoer LWV, Geffin GA, et al. *Enhanced myocardial protection during ischemic arrest. Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983;85:769-80
2. Roberts AJ, Moran JM, Sanders JH, et al. *Clinical evaluation of the relative effectiveness of multidose crystalloid and cold blood potassium cardioplegia in coronary artery bypass graft surgery.* Ann Thorac Surg 1982;33:421-33
3. Catinella FP, Cunningham JN, Adams PX, Snively SL, Gross RL, Spencer FC. *Myocardial protection with cold blood potassium cardioplegia during prolonged aortic cross-clamping.* Ann Thorac Surg 1982;33:228-33
4. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. *Advantages of the blood cardioplegia over continuous coronary perfusion and intermittent ischemia.* J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:604-17
5. Buckberg GD, Brazler JR, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. *Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart.* J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:87-94
6. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker HH, Baker JBE. *Elective cardiac arrest.* Lancet 1955;2:21-3
7. Follette DM, Fey K, Mulder DG, Maloney JV Jr, Buckberg GD. *Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia and appropriate PH reperfusion.* J Thorac Cardiovasc Surg 1977;74:682-94
8. McCord JM. *Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury.* N Engl J Med. 1985;312:159-63
9. Ambrosio G, Weisfeldt ML, Jacobus WE, Flaherty JT. *Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury: reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at the time of reflow.* Circulation 1987; 75:282-91
10. Steward JR, Blackwell WH, Crute SL, Loughlin V, Greenfield LJ, Hess ML. *Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:262-72
11. Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, et al. *Enhancement of myocardial salvage by intravenous Co-enzyme Q10 before surgical reperfusion with substrate enriched blood cardioplegia.* Surg Forum 1985;36:258-64
12. Severinghaus JW. *Oxyhemoglobin dissociation curve correction for temperature and pH variation on human blood.* J Appl Physiol 1958;12:485-97
13. Barner HB, Kaiser GC, Codd JE, et al. *Clinical Experience with Cold Blood as the Vehicle for Hypothermic Potassium Cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1980;29:224-7
14. Robinson LA, Braimbride MV, Hearse DJ. *The potential hazard of particulate contamination of cardioplegic solutions.* J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:48-58
15. Takamoto S, Levine FH, LaRaia Pj, et al. *Comparison of single-dose and multi-dose crystalloid and blood potassium cardioplegia during prolonged hypothermic aortic occlusion.* J Thorac Cardiovasc Surg 1980;79:19-26
16. Robertson JM, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, et al. *Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. I. Glutamate enrichment in normal hearts.* J Thorac Cardiovasc Surg 1984;88:395-401
17. Robertson JM, Buckberg GD, Vinten-Johansen J, Leaf JD. *Comparison of distribution beyond coronary stenoses of blood and asanguineous cardioplegic solution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:80-6
18. Foster DW. *Lactic Acidosis.* In: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E et al. *Harrison's principles of Internal Medicine 10th ed.* New York: McGraw-Hill International Book Co. 1983:679-82
19. Braunwald E, Alpert JS. *Acute Myocardial Infarction.* In: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 10th ed.* New York: McGraw-Hill International Book Co. 1983:1432-43
20. Pincus MR, Zimmerman HJ, Henry JB. *Clinical Enzymology.* In: Henry JB. *Clinical diagnosis and management.* 18th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1991:250-84
21. Von Oppell UO, King LM, Du Toit EF, et al. *Effect of oxygenation and consequent of pH changes on the efficacy of St. Thomas Hospital cardioplegic solution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:396-404
22. Hendren WG, Geffin GA, Love TR et al. *Oxygenation of cardioplegic solutions. Potential for the calcium paradox.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:614-25
23. Von Oppell UO, Du Toit EF, King LM et al. *St. Thomas' Hospital cardioplegic solution, beneficial effect of glucose and multidose reinfusions of cardioplegic solution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:405-12