

체외순환에 따른 백혈구의 폐내정체와 말초혈액내 숫적 동태에 관한 연구

김윤규* · 김양원* · 최석철** · 조광현*

=Abstract=

Transpulmonary Sequestration of Leukocyte and Changes of Peripheral Leukocyte Counts with Cardiopulmonary Bypass

Youn Kyu Kim, M.D.*, Yang Weon Kim, M.D.*, Seok Cheol Choi, Ph. D.***, Kwang Hyun Cho, M.D.*

Transpulmonary sequestration of leukocyte following cardiopulmonary bypass(CPB) has been recognized as one of main causes of postoperative pulmonary dysfunction. The purpose of this study is to investigate the effect of a single dose of prebypass corticosteroid on pulmonary leukostasis and postoperative pulmonary dysfunction. The study was performed prospectively in randomized-blind fashion for 50 patients from January 1995 to June 1995. All patients were divided into two groups; In the steroid group(n=25), corticosteroid(Solu-Medrol 30mg/kg) was injected prior to CPB and in the placebo group (n=25), normal saline was injected before CPB. The results were summarized as follows.

1. Total peripheral leukocyte counts decreased significantly at 5 minutes of CPB in all patients($P<0.01$), and began to increase progressively at later periods of CPB with neutrophilia. The significant rise remained at postoperative 7th day.
2. During partial CPB, transpulmonary leukostasis occurred in placebo group($P<0.001$), whereas it was prevented in steroid group.
3. In both groups, peripheral lymphocyte counts were stable during CPB, but began to reduce at time of intensive care unit(ICU) and the lymphocytopenia remained until postoperative 3rd day. The lymphocyte counts recovered on postoperative 7th day.
4. In both groups, peripheral counts of monocyte were relatively stable in the early period of CPB, and increased gradually in the later periods of CPB. This significant monocytosis remained throughout postoperative periods($P<0.05$).
5. The mean value of postoperative PaO₂ was lower than that of pre-CPB in placebo group($P=0.01$), but in steroid group, there was no significant difference($P=0.90$) and fever was higher in placebo group compared to steroid group($P=0.001$).

* 인제대학교 부산백병원 흉부외과학교실

** 인제대학교 부산백병원 흉부외과 체외심폐순환실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

** Department of Extracorporeal Circulation of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

† 위 논문은 1995년 제 27차 대한흉부외과 추계학술대회에서 구연발표 되었음.

논문접수일: 96년 1월 19일 심사통과일: 96년 3월 20일

통신저자: 김윤규, (614-735) 부산광역시 진구 개금동 633-165, Tel. (051) 894-3421, 890-6834, Fax. (051) 893-7233

We concluded that leukocyte activation and transpulmonary sequestration of leukocyte are caused by CPB and it is also noticed that administration of high dose corticosteroid before CPB is beneficial for the prevention of transpulmonary sequestration of leukocyte.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 700-12)

Key words: 1. Cardiopulmonary bypass
2. Leukocyte
3. Steroid.

서 론

체외순환(cardiopulmonary bypass; 이하 CPB로 약함)은 펌프-산화기 시스템에 대한 혈액의 접촉으로 보체계, 키닌계, 응고계, 그리고 섬유소 용해계 등의 반응증폭 및 호중구, 혈소판, 내피의 활성화와 같은 광범위한 전신성 염증성반응을 유도하며¹⁾ 이러한 염증성반응들은 술후, 모세관 투과성 및 세포 간질액의 증가, 발열, 백혈구 증가증, 출혈소인, 응고장애, 혈관수축, 체온저하, 그리고 심장, 폐, 신장을 포함한 다양한 장기 기능부전 등의 관류후 증후군(postperfusion syndromes)을 일으킬 것이다. 많은 연구들은 체외순환후 장기손상의 병인으로 활성화된 백혈구의 역할을 강조하고 있다²⁾. 백혈구는 체외순환동안 보체계를 포함한 여러가지 염증 매개체들에 의해 활성화될 수 있으며 활성화된 백혈구는 화학주성, 부착성, 자가응집능의 증가, 그리고 변연추향(margination) 및 장기내 축적과 함께 조직 손상을 일으키는 물질들을 분비해 낸다.

개심술후 종종 경험하게 되는 폐기능 부전은 활성화된 다형핵 호중구의 폐내 정체가 그 주된 요인으로서 폐 모세혈관내 점착 응집된 호중구는 산소-유래성 자유기(oxygen-derived free radicals; superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical, singlet oxygen), 단백질 분해효소(elastase, myeloperoxidase), 아라키돈산 대사산물들 등을 방출시켜서 혈관 긴장성의 변화, 혈관내피의 손상 및 온전성의 파괴를 가져온다³⁾. 이와같은 손상적 영향들은 폐의 조직학적 손상과 기능적 장애를 가져와 환자의 회복을 더디게하고 마침내 성인성 호흡곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome; 이하 ARDS로 약함)을 일으킬 가능성이 있다.

최근의 연구경향은 체외순환에 따른 각종 유해한 영향들의 원인적 규명뿐만 아니라 그 예방적 중재수단까지 연

구함으로써 술후 환자 상태를 호전시키는데 노력해 왔다. 이러한 연구들 중 일부는 체외순환 실시전 부신피질 호르몬제의 사용이 보체계 및 백혈구의 활성화를 억제 시키거나 혹은 둘 중 하나를 억제시켜서 술후 폐기능 부전의 발생을 경감시켜 주리라는 점을 시사하고 있다^{4,6)}.

본 연구는 체외순환을 이용한 심장수술후 초래 가능한 병인에 중추적 요인이 되고 있는 백혈구에 대해 수술동안 및 술후 시간대 별로 추적 조사하여서 그 변화 동태와 그에 따른 임상적 의미의 규명을 시도하였고 술후 폐기능 손상 징후와 기타 여러 관련 인자들을 분석하였다.

아울러 체외순환 개시전 투여한 부신피질 호르몬제(Solu-Medrol; 30mg/kg)가 이러한 모든 연구변수들에 어떤 영향을 미치며 기존의 여러 연구에서 설명된 예방적 효과가 있는지를 함께 조사 평가함으로써, 심장수술후 발생하는 여러 합병증들에 대한 근원적 이해와 이용 가능한 예방적 수단을 제시하여 보다 진일보된 환자의 임상관리를 도모코자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 1995년 6월까지 인제대학교 부속 부산 백병원 흉부외과에서 체외순환을 이용해서 심장수술을 시행한 환자중 술전 steroid 계통의 약물을 투여한 예, 폐질환이 있는 환자, 그리고 청색증형 심질환자를 제외한 환자들중 50명을 무작위로 선정해서 연구대상으로 하였다.

연구의 목적상 전체 환자들을 두 군(placebo 군, steroid 군)으로 나누었는데, placebo 군은 부신피질 호르몬제 대신 생리식염수를 투여한 환자들(n=25)으로써 대조군이고 steroid 군은 부신피질호르몬제를 투여한 환자군(n=25)이었다. 전체 환자들에 대한 특성은 표 1과 같고 이러한 모든 변수들은 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of the patient in two groups

Parameter	placebo group	steroid group
	(n=25)	(n = 25)
Sex (male : female)	12 : 13	7 : 18
Cardiac defect (congenital : acquired)	18 : 7	15 : 10
Age (years)	14 ± 13	15 ± 14(*)
Body weight (kg)	30.0 ± 22.3	35.3 ± 23.8 (*)
Body surface area (m ²)	0.9 ± 0.5	1.0 ± 0.5(*)
ACC (min.)	61.0 ± 33.4	64.5 ± 28.9(*)
TBT (min.)	76.4 ± 36.7	84.7 ± 35.8(*)
Perfusion rate (L/m ² /min.)	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.1(*)
Lowest body temperature (°C)	31.7 ± 2.0	31.0 ± 2.0(*)

Data are expressed as the mean ± standard deviation (sd).

* : No significance, P > 0.05.

Legend : ACC, Aortic cross-clamping time.

CPB, Cardiopulmonary bypass.

TBT, Total bypass time.

2. 연구방법

1) 연구 방식

전향적 비교 조사에 있어 흔히 발생하기 쉬운 인식적 편견을 배제시키기 위해 전체 연구대상 환자에게 대해 맹검법(blind fashion)을 시도하였다. placebo로는 생리식염수를 부신피질 호르몬제로는 Solu-Medrol(30mg/kg)을 선택하여 체외순환이 시작되기 20~30분전에 각각의 환자군에게 정맥내로 투여하였다.

2) 체외순환

인공심폐기는 5-roller pump(Stockert Co.®)를 사용하고 Bentley사의 막형 산화기와 GISH사의 순환회로를 전체 환자에 대해 동일하게 사용하였다. 체외순환 회로를 환자에게 연결하기전 heparin(3mg/kg)을 투여해서 혈액응고 활성화시간(activated clotting time; 이하 ACT로 약함)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였고 체외순환중에도 계속 감시하여 이 수준이 유지되도록 하였다.

체외순환 회로의 충전액으로는 체혈된지 3일이내의 전혈과 신선냉동 혈장, 15% mannitol(6ml/kg), sodium bicarbonate(1mEq/kg), cacl₂(0.6g), cantan(0.5~1g), hartmann 용액등을 이용하여 체외순환동안 적혈구 용적율이 25% 정도 유지되도록 하였다.

체외순환 종료후 protamine을 이미 사용한 heparin양의

1.5배로 투여해서 술전 ACT로 회복시켰다.

3) 백혈구 수 변화의 관찰

전신 마취후 모든 환자들의 요골동맥으로부터 채취한 혈액의 백혈구 수를 기준치(이하 Pre-CPB로 표시)로 하여 체외순환 시작 5분, 30분, 60분, 90분, 120분, 종료직후(이하 CBP-5, CPB-30, CPB-60, CPB-90, CPB-120, CPB-off로 각각 표시)에 채취한 각 혈액의 백혈구 수와 비교하였다. 또한 술후 변화를 관찰하였는데 체혈시기는 중환자실 도착, 술후 1일, 2일, 3일, 7일로 하였다(이하 ICU, POD-1, POD-2, POD-3, POD-7 등으로 표시).

4) 백혈구의 폐내정체

대동맥 교차차단의 제거후 폐의 재관류가 허용되는 부분 체외순환 실시 1분 경과시에 모든 환자의 우심방 및 좌심방으로부터 동시에 혈액을 채취해서 백혈구 수를 비교하였다.

5) 동맥혈 산소분압

전신마취 유도 직후 전체 환자의 요골동맥으로부터 채취한 동맥혈액의 산소분압(기준치, 이하 Pre-Pao₂로 표시)과 체외순환 종료직후 동일 부위에서 채취한 동맥혈의 산소분압(이하 Post-Pao₂로 표시)을 비교하였다(단, 모든 환자들의 술전, 술직후의 FiO₂와 두 비교군 간의 FiO₂는 가능한 동일조건이 되게 하였다).

6) 술후 발열 및 감염

전체 환자들의 술후 발열유무를 관찰하였는데 그 기준점을 38°C이상으로 하였고 발열을 보인환자들에 대해 혈액배양을 통한 감염 여부도 조사하였다.

7) 기타 변수들

양 군 환자들의 술후 기계적 호흡유지 시간과 중환자실에서 머문 시간을 비교하였다.

8) 각 검체의 처리 및 측정

동맥혈 산소분압 비교검체는 체혈 즉시 가스분석을 실시하였고 그의 나머지 혈액검체 역시 체혈 즉시 EDTA 항응고제가 들어 있는 진공튜브에 넣은 후 SYSMEX-NE 8000(Japan, TOA Co.®)으로 CBC profile을 검사하였다.

모든 검체의 총 백혈구 수와 호중구, 림프구, 단구 수의 변화를 관찰하였고 체외순환시의 혈액회석에 대해 아래의 공식을 이용하여 보정해 주어서 그 표시 단위를 numbers/ μ l로 하였다.

$$\text{corrected WBC counts(no. } /\mu\text{l)} =$$

$$\frac{\text{measured WBC counts} \times \text{Pre-CPB hematocrit}}{\text{hematocrit at each sampling point}}$$

Table 2. Changes of peripheral leukocyte counts in placebo group

Sampling Period	Total WBC (no./ μ l)	<i>P</i> value	Neutrophil (no./ μ l)	<i>P</i> value	Lymphocyte (no./ μ l)	<i>P</i> value	Monocyte (no./ μ l)	<i>P</i> value
Pre-CPB	7,991 \pm 2,617		4,500 \pm 2,093		2,675 \pm 835		630 \pm 230	
CPB-5	5,547 \pm 2,661	0.001	2,732 \pm 1,952	0.003	2,254 \pm 702	0.06	509 \pm 234	0.01
CPB-30	6,987 \pm 3,043	0.11	3,768 \pm 2,139	0.08	2,537 \pm 846	0.56	530 \pm 290	0.11
CPB-60	8,080 \pm 3,922	0.94	4,528 \pm 2,757	0.97	2,853 \pm 1,209	0.61	560 \pm 319	0.46
CPB-90	11,803 \pm 8,236	0.02	8,011 \pm 6,859	0.001	2,812 \pm 1,202	0.78	976 \pm 534	0.004
CPB-120	10,893 \pm 7,642	0.02	7,687 \pm 6,436	0.001	2,300 \pm 1,081	0.54	766 \pm 871	0.004
CPB-off	10,640 \pm 5,261	0.03	6,935 \pm 4,969	0.03	3,109 \pm 1,173	0.04	586 \pm 324	0.45
ICU	12,328 \pm 4,249	0.0001	8,827 \pm 3,463	0.001	2,544 \pm 1,018	0.65	872 \pm 382	0.01
POD-1	12,023 \pm 3,891	0.0001	9,870 \pm 3,611	0.001	1,232 \pm 623	0.0001	852 \pm 356	0.02
POD-2	11,614 \pm 3,006	0.0001	8,836 \pm 2,844	0.001	1,778 \pm 1,165	0.003	932 \pm 682	0.01
POD-3	10,278 \pm 2,889	0.008	7,106 \pm 2,445	0.001	2,240 \pm 1,003	0.05	851 \pm 579	0.02
POD-7	10,586 \pm 2,621	0.0003	6,016 \pm 1,989	0.01	3,268 \pm 1,663	0.05	945 \pm 551	0.01

Data are shown as the mean \pm sd.

P value : Statistical significance between Pre-CPB and each sampling period.

Legend : CPB, Cardiopulmonary bypass.

ICU, Intensive care unit.

POD, Postoperative day.

WBC, White blood cell.

우심방 백혈구 수(이하 RA WBC로 표시)와 좌심방 백혈구 수(이하 LA WBC로 표시)간의 차이는 'median cell count difference(이하 MCD로 표시)'라 표시하여서 다음의 공식으로 계산하였다.

$$* MCD(\text{no./}\mu\text{l}) = RA\ WBC - LA\ WBC$$

9) 자료의 분석 및 통계처리

양 군 백혈구의 숫적 변화는 반복측정 분산분석법(repeated measure ANOVA)을 적용하였고 우심방 및 좌심방의 백혈구 수의 비교와 술전 술후의 동맥혈 산소분압의 비교에는 paired t-test를 이용하였다. 그외 두 군 사이의 모든 독립변수들의 비교에는 unpaired t-test를 이용하였고 술후의 발열유무에 대해선 McNemar test로 분석하였다. 자료들의 통계처리는 SAS 통계 프로그램을 이용하였고 *P* 수준을 0.05 이하로 하였다. 가능한 모든 자료들의 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 백혈구의 변화

체외순환의 시작과 함께 양 군의 총 백혈구 수는 기

준치에 비해 유의하게 큰 감소를 보였으며 양 군의 결과는 다음과 같다.

1) placebo 군

총 백혈구 수, 호중구 수, 림프구 수, 단구 수의 기준치는 각각 7,991 \pm 2,617/ μ l, 4,500 \pm 2,093/ μ l, 2,675 \pm 835/ μ l, 630 \pm 230/ μ l 이었으나, CPB-5분때의 수치는 각각 5,547 \pm 2,661/ μ l, 2,732 \pm 1,952/ μ l, 2,254 \pm 702/ μ l, 509 \pm 234/ μ l로써 림프구를 제외한 나머지 세 항목의 결과는 유의한 감소를 보였으며 총 백혈구 수의 감소는 호중구 수의 절대적 감소에 의해 주도되었다. 그러나 그 이후 시기부터 총 백혈구 수, 호중구 수, 단구 수는 CPB-5분치에 비해 약간씩 회복되는 경향을 보여 CPB-90분때의 이들 수치는 기준치보다 유의하게 증가된 상태를 보였으며 마지막 관찰일인 POD-7까지 계속해서 기준치보다 높은 상태를 유지하였다(Table 2).

CPB-90부터 POD-7까지의 증가된 총 백혈구 수 역시 호중구 수의 증가에 기인한 것이었다. 이에 비해 림프구 수는 체외순환동안 내내 유의한 변화없이 유지되다가 CPB-off시 기준치보다 약간 증가된 경향을 나타내다가 (*P*=0.04), POD-1때 매우 심한 저하를 보였다(*P*=0.0001).

Table 3. Changes of peripheral leukocyte counts in steroid group

Sampling Period	Total WBC (no./ μ l)	P value	Neutrophil (no./ μ l)	P value	Lymphocyte (no./ μ l)	P value	Monocyte (no./ μ l)	P value
Pre-CPB	8,192 \pm 2,729		5,028 \pm 2,114		2,543 \pm 1,122		495 \pm 192	
CPB-5	6,025 \pm 2,331	0.001	3,341 \pm 1,967	0.001	2,173 \pm 640	0.06	424 \pm 127	0.06
CPB-30	6,859 \pm 2,690	0.01	3,950 \pm 2,046	0.002	2,388 \pm 924	0.44	426 \pm 162	0.06
CPB-60	7,691 \pm 3,611	0.61	4,883 \pm 2,927	0.64	2,455 \pm 1,119	0.80	396 \pm 168	0.01
CPB-90	9,333 \pm 4,132	0.02	6,646 \pm 3,649	0.001	2,021 \pm 724	0.12	557 \pm 197	0.41
CPB-120	13,996 \pm 5,462	0.001	10,978 \pm 4,949	0.0001	2,232 \pm 788	0.52	637 \pm 234	0.002
CPB-off	12,261 \pm 6,045	0.001	9,130 \pm 5,700	0.0004	2,468 \pm 1,196	0.67	556 \pm 209	0.22
ICU	12,098 \pm 3,800	0.001	9,591 \pm 3,373	0.0001	1,873 \pm 910	0.003	662 \pm 214	0.001
POD-1	15,188 \pm 3,929	0.0001	12,924 \pm 3,880	0.0001	1,292 \pm 804	0.0001	922 \pm 299	0.0001
POD-2	14,838 \pm 4,817	0.0001	12,220 \pm 4,885	0.0001	1,724 \pm 825	0.0001	866 \pm 190	0.0001
POD-3	11,622 \pm 3,934	0.0001	8,756 \pm 3,659	0.0001	2,048 \pm 1,000	0.01	771 \pm 257	0.0001
POD-7	12,036 \pm 4,227	0.0001	7,692 \pm 3,163	0.0001	2,943 \pm 1,887	0.17	1,012 \pm 536	0.0001

Data are shown as the mean \pm sd.

P value : Statistical significance between Pre-CPB and each sampling period.

Legend : CPB, Cardiopulmonary bypass, ICU, Intensive care unit, POD, Postoperative day, WBC, White blood cell.

Table 4. The comparison of placebo and steroid group for changes of peripheral total leukocyte and neutrophil counts

Sampling Period	Total WBC(no./ μ l)			Neutrophil(no./ μ l)		
	placebo	steroid	p value	placebo	steroid	p value
Pre-CPB	7,991 \pm 2,617	8,192 \pm 2,729	0.81	4,500 \pm 2,093	5,028 \pm 2,114	0.41
CPB-5	5,547 \pm 2,661	6,025 \pm 2,331	0.60	2,732 \pm 1,952	3,341 \pm 1,967	0.29
CPB-30	6,987 \pm 3,043	6,859 \pm 2,690	0.88	3,768 \pm 2,139	3,950 \pm 2,046	0.76
CPB-60	8,080 \pm 3,922	7,691 \pm 3,611	0.77	4,528 \pm 2,757	4,883 \pm 2,927	0.72
CPB-90	11,803 \pm 8,236	9,333 \pm 4,132	0.48	8,011 \pm 6,859	6,646 \pm 3,649	0.60
CPB-120	10,893 \pm 7,642	13,996 \pm 5,462	0.01	7,687 \pm 6,436	10,978 \pm 4,949	0.01
CPB-off	10,640 \pm 5,261	12,261 \pm 6,045	0.29	6,935 \pm 4,969	9,130 \pm 5,700	0.01
ICU	12,328 \pm 4,249	12,098 \pm 3,800	0.86	8,827 \pm 3,463	9,591 \pm 3,373	0.43
POD-1	12,023 \pm 3,891	15,188 \pm 3,929	0.01	9,870 \pm 3,611	12,924 \pm 3,880	0.02
POD-2	11,614 \pm 3,006	14,838 \pm 4,817	0.01	8,836 \pm 2,844	12,220 \pm 4,885	0.01
POD-3	10,278 \pm 2,889	11,622 \pm 3,934	0.24	7,106 \pm 2,445	8,756 \pm 3,659	0.75
POD-7	10,586 \pm 2,621	12,036 \pm 4,227	0.18	6,016 \pm 1,989	7,692 \pm 3,163	0.12

Data are shown as the mean \pm sd.

P value : Statistical significance between placebo and steroid group.

Legend : CPB, Cardiopulmonary bypass, ICU, Intensive care unit, POD, Postoperative day, WBC, White blood cell.

POD-2때에도 여전히 기준치보다 유의하게 저하된 상태였으나 POD-3때 이르러 점차 회복하는 경향을 보여 POD-7때에는 기준치 이상으로 완전히 회복하였다(Table 2).

2) steroid 군

총 백혈구 수, 호중구 수, 림프구 수, 단구 수의 기준치는 각각 8,192 \pm 2,729/ μ l, 5,028 \pm 2,114/ μ l, 2,543 \pm 1,122/ μ l,

495 \pm 192/ μ l이었으나, CPB-5분때의 수치는 각각 6,025 \pm 2,331/ μ l, 3,341 \pm 1,967/ μ l, 2,173 \pm 640/ μ l, 424 \pm 127/ μ l로써 림프구와 단구를 제외하고는 모든 기준치 보다 유의하게 저하되었으며 호중구 수의 절대적 감소가 총 백혈구 수 감소의 원인이 되었다.

CPB-5분 이후의 총 백혈구 수와 호중구 수는 placebo 군의 경우와 비슷한 추세로 회복되는 경향을 보여 POD-7때

Table 5. The comparison of placebo and steroid group for changes of peripheral lymphocyte and monocyte counts

Sampling	Lymphocyte(no./ μ l)			Monocytel(no./ μ l)		
	placebo	steroid	p value	placebo	steroid	p value
Pre-CPB	2,675 \pm 835	2,543 \pm 1,122	0.64	630 \pm 230	495 \pm 192	0.03
CPB-5	2,254 \pm 702	2,173 \pm 640	0.67	509 \pm 234	424 \pm 127	0.12
CPB-30	2,537 \pm 846	2,388 \pm 924	0.55	530 \pm 290	426 \pm 162	0.13
CPB-60	2,853 \pm 1,209	2,455 \pm 1,119	0.33	560 \pm 319	396 \pm 168	0.04
CPB-90	2,812 \pm 1,202	2,021 \pm 724	0.03	976 \pm 534	557 \pm 197	0.03
CPB-120	2,300 \pm 1,081	2,232 \pm 788	0.25	766 \pm 871	637 \pm 234	0.82
CPB-off	3,109 \pm 1,173	2,468 \pm 1,196	0.03	586 \pm 324	556 \pm 209	0.70
ICU	2,544 \pm 1,018	1,873 \pm 910	0.02	872 \pm 382	662 \pm 214	0.02
POD-1	1,232 \pm 623	1,292 \pm 804	0.77	852 \pm 356	922 \pm 299	0.45
POD-2	1,778 \pm 1,165	1,724 \pm 825	0.85	932 \pm 682	866 \pm 190	0.65
POD-3	2,240 \pm 1,003	2,048 \pm 1,000	0.50	851 \pm 579	771 \pm 257	0.53
POD-7	3,268 \pm 1,663	2,943 \pm 1,887	0.52	945 \pm 551	1,012 \pm 536	0.67

Data are shown as the mean \pm sd.

P value : Statistical significance between placebo and steroid group.

Legend : CPB, Cardiopulmonary bypass, ICU, Intensive care unit, POD, Postoperative day, WBC, White blood cell.

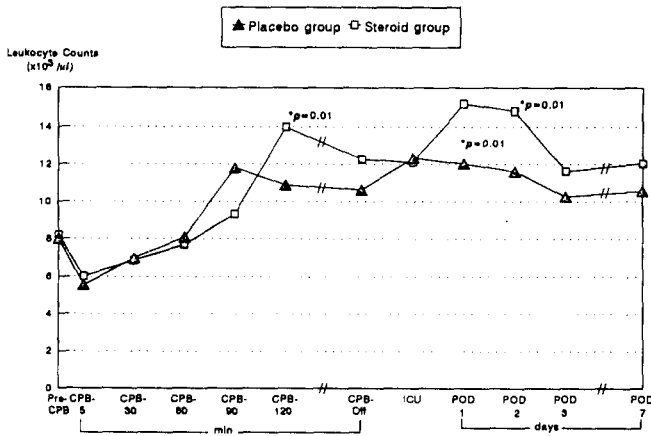


Fig. 1. Changes of total peripheral leukocyte counts in placebo and steroid group with CPB. Data are expressed as total peripheral leukocyte counts ($\times 10^3/\mu$ l) in placebo and steroid group (Pre-CPB, CPB-5~CPB120, CPB-Off, and POD1~7, refer to time points before, after and off of CPB).

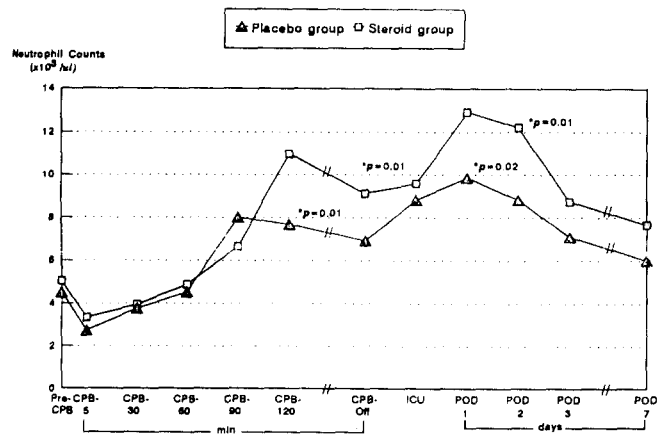


Fig. 2. Changes of peripheral neutrophil counts in placebo and steroid group with CPB. Data are expressed as peripheral neutrophil counts ($\times 10^3/\mu$ l) in placebo and steroid group (Pre-CPB, CPB-5~CPB120, CPB-Off, and POD1~7, refer to time points before, after and off of CPB).

에는 기준치보다 매우 유의한 증가를 나타내었다(Table 3).

림프구 수는 체외순환동안 거의 변화되지 않다가 ICU 시기에 급격히 떨어져 기준치와 유의한 차를 보였고(P=0.003), POD-1때엔 더욱 떨어져 최저치를 기록하였다(P=0.0001).

이러한 저하는 POD-2까지 지속되었고 POD-3때에 점차 회복되는 경향을 보였으나 여전히 기준치보다 낮은 상태였으며(P=0.01) POD-7에 이르러 완전히 회복되었다

(Table 3).

단구의 경우엔 CPB-60분때에 기준치 이하로 저하 되었다가(P=0.01) CPB-120때엔 기준치보다 유의한 상승을 하였다(P=0.002). 그 이후 ICU 시기때부터 POD-7까지 지속적인 상승을 보여서 술후 모든 시기때엔 기준치 보다 유의하게 높았다(Table 3).

3) 두 연구군 사이의 비교

총 백혈구 수의 경우 기준치에서 ICU치 까지 양 군간에

Table 6. CBC profile differences in RA & LA during partial CPB in placebo and steroid group(Transpulmonary leucocyte sequestration is expressed as MCD)

Parameters	placebo group				steroid group			
	Total WBC	Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte	Total WBC	Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte
RA(no./ μ l)	7,499 \pm 3,290	4,342 \pm 2,976	2,572 \pm 748	482 \pm 249	6,502 \pm 3,259	4,451 \pm 2,938	1,658 \pm 872	326 \pm 401
LA(no./ μ l)	4,784 \pm 2,866	2,515 \pm 2,562	1,916 \pm 652	287 \pm 175	5,733 \pm 3,215	3,850 \pm 2,789	1,566 \pm 846	269 \pm 139
MCD(no./ μ l)	2,715 \pm 423	1,830 \pm 414	655 \pm 95	194 \pm 44	768 \pm 44	601 \pm 149	91 \pm 26	57 \pm 11
* P value	0.003	0.01	0.01	0.003	0.41	0.46	0.71	0.15

P value : Significance between RA and LA.

Legend : WBC, White blood cell.

RA, Right atrium, LA, Left atrium, MCD, Median cell count difference. (MCD = WBC in RA - WBC in LA)

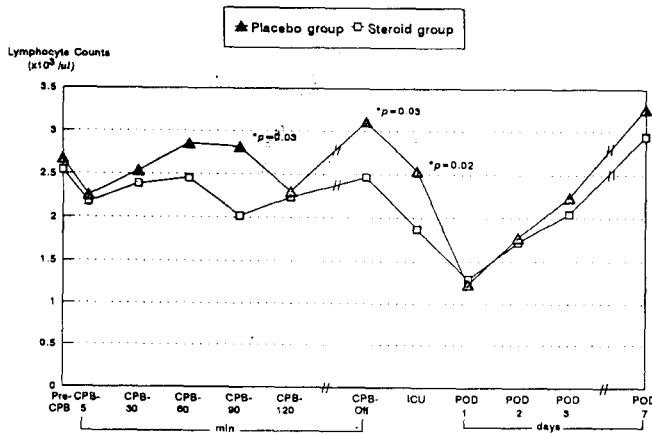


Fig. 3. Changes of peripheral lymphocyte counts in placebo and steroid group with CPB. Data are expressed as peripheral lymphocyte counts($\times 10^3/\mu$ l) in placebo and steroid group (Pre-CPB, CPB-5~CPB120, CPB-Off, and POD1~7, refer to time points before, after and off of CPB).

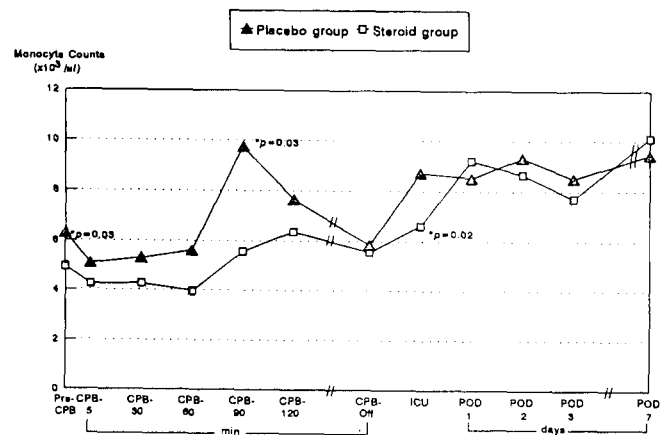


Fig. 4. Changes of peripheral monocyte counts in placebo and steroid group with CPB. Data are expressed as peripheral monocyte counts($\times 10^3/\mu$ l) in placebo and steroid group (Pre-CPB, CPB-5~CPB120, CPB-Off, and POD1~7, refer to time points before, after and off of CPB).

유의한 차가 없었으나, CPB-120, POD-1, 그리고 POD-2의 결과는 차이를 보며, steroid 군이 placebo 군 보다 이 세 시기에 유의하게 더 높았다(P=0.01, Table 4, Fig. 1).

호중구 수는 CPB-120, CPB-off, POD-1 그리고 POD-2 때 양 군 사이에 차이를 보였는데, steroid 군이 placebo 군 보다 유의하게 더 높았으며(P<0.05) 나머지 시기때엔 차이가 없었다(Table 4, Fig. 2). 그러나 림프구의 경우 그 양상이 조금 달라서 CPB-90, CPB-off, 그리고 ICU때 placebo 군이 steroid 군 보다 오히려 더 높았고(P=0.03, P=0.03, P=0.02) 나머지 시기에는 유의함이 없었다(Table 5, Fig. 3). 단구의 경우엔 placebo 군이 steroid 군에 비해 기준치, CPB-60, CPB-90, 그리고 ICU치가 더 높았으며(P=0.03, P=0.04, P=0.03, P=0.02) 나머지 시기들에 있어선 차이가 없었다(Table 5, Fig. 4).

2. 백혈구의 폐내 정체

1) placebo 군

부분 체외순환시 우심방 및 좌심방의 총 백혈구 수는 $499 \pm 3,290/\mu$ l, $4,784 \pm 2,866/\mu$ l이며 MCD는 $2,715 \pm 423/\mu$ l로써 유의한 차이가 있었다(P=0.003). 호중구 수는 우심방이 $4,342 \pm 2,976/\mu$ l, 좌심방이 $2,515 \pm 2,562/\mu$ l로써 MCD는 $1,830 \pm 414/\mu$ l였으며 유의 하였다(P=0.01).

림프구 수는 우심방이 $2,572 \pm 748/\mu$ l, 좌심방이 $1,916 \pm 652/\mu$ l, MCD는 $655 \pm 95/\mu$ l로써 유의한 차이가 있었다(P=0.01). 단구 수는 우심방이 $482 \pm 249/1$, 좌심방이 $287 \pm 175/\mu$ l, MCD는 $194 \pm 74/\mu$ l로써 역시 통계적 의미가 있었다(P=0.003).

즉, 부분 체외순환시 좌심방 백혈구의 수가 우심방 백혈

Table 7. Postoperative clinical findings and outcomes in placebo and steroid group

Parameter	placebo group (n=25)	steroid group (n = 25)	P-value
PaO ₂ (Pre-CPB :	301 ± 58:	294 ± 89:	0.01, 0.90*
Post-CPB, mmHg)	224 ± 68	330 ± 108	
Fever(> 38℃)	23	14	0.01**
MVSP (hours)	12.93 ± 7.16	12.80 ± 5.11	0.94**
ICU station time (hours)	162.87 ± 59.24	185.11 ± 95.96	0.33**
Blood culture(+)	none	none	-

Data are shown as the mean ± sd.

* : Comparison of Pre-CPB and Post-CPB in each group.

** : Comparison of placebo and steroid.

Legend : PaO₂, Partial oxygen pressure of arterial blood.

CPB, Cardiopulmonary bypass.

MVSP, Mechanical ventilatory supporting period.

ICU, Intensive care unit.

구 수에 비해 의미있는 저하를 나타냄으로써 이러한 백혈구들의 폐내 정체를 반영 하였다(Table 6, Fig. 5).

2) steroid 군

부분 체외순환시 우심방 및 좌심방의 총 백혈구 수는 각각 6,502 ± 3,259/μl, 5,733 ± 3,215/μl 이고 MCD는 768 ± 44/μl 이었다(P=0.41). 호중구 수는 우심방이 4,451 ± 2,938/μl, 좌심방이 3,850 ± 2,789/μl, MCD는 601 ± 149/μl 였다(P=0.46). 림프구 수는 우심방이 1,658 ± 872/μl, 좌심방이 1,566 ± 846/μl, MCD는 91 ± 26/μl 였다(P=0.71). 단구 수는 우심방이 326 ± 140/μl, 좌심방이 269 ± 139/μl, MCD는 57 ± 11/μl 였다(P=0.15).

이상과 같이 부분 체외순환시 steroid 군의 경우 우심방과 좌심방 사이에 백혈구 수의 유의한 차이가 전혀 없었다(Table 6, Fig. 6).

3. 동맥혈 산소분압

Placebo 군의 경우 Pre-CPB 동맥혈 산소분압은 301 ± 58mmHg, Post-CPB 동맥혈 산소분압은 224 ± 68mmHg로써 두 시기 사이에 유의한 차가 있었다(P=0.01, Table 7).

Steroid 군의 동맥혈 산소분압은 Pre-CPB시 294 ± 89mmHg, Post-CPB시 330 ± 108mmHg로 두 시기 사이에 유의한 차가 없었다(P=0.90, Table 7).

4. 수술 발열 및 감염

수술 발열환자는 placebo 군의 경우 23명, steroid 군의

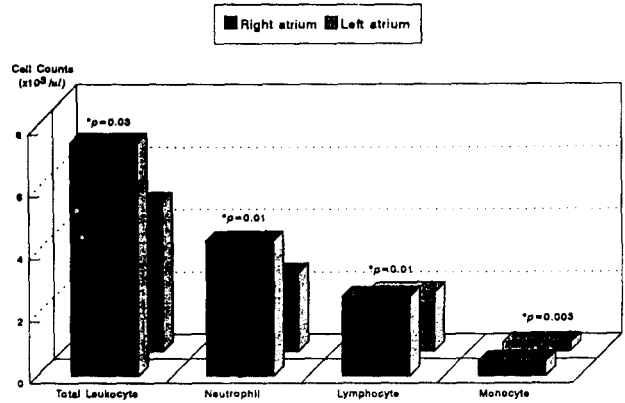


Fig. 5. CBC profile differences in RA and LA during partial CPB in placebo group showing significant transpulmonary leukocyte sequestration(*P<0.05)

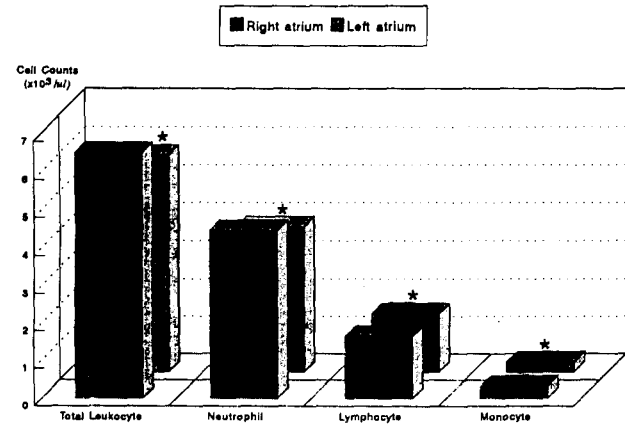


Fig. 6. CBC profile differences in RA and LA during partial CPB in steroid group showing no significance(*P>0.05)

경우 14명으로써 placebo 군이 의미있게 더 많았다(P=0.01, Table 7). 발열 환자들에 대한 수술 후 혈액배양의 결과는 두 군 모두에서 음성을 보였다.

5. 기타 변수들

기계호흡 유지시간은 placebo 군의 경우 평균 12.9 ± 7.1 시간, steroid 군의 경우 12.8 ± 5.1시간으로써 양 군 사이에 유의한 차가 없었다(P=0.94, Table 7). 중환자실에 머문 시간은 placebo 군의 경우 162.8 ± 59.2시간, steroid 군은 185.1 ± 95.9시간으로써 양 군 사이에 역시 유의한 차이는 없었다(P=0.33, Table 7).

고찰

체외순환은 체액성 매개체들(보체계, 키닌계, 응고계, 섬유계 용해계)과 세포성 매개체들(호중구, 대식세포, 혈소판)을 활성화시켜 광범위한 전신 염증성반응을 유도한다.^{1,2)}

특히 보체계와 백혈구가 체외순환에 따른 주요 병인으로 인식되어 왔는데 호중구는 체외순환동안 보체 활성화산물들, 칼리크레인(kallikrein), 혈소판 활성화인자(platelet-activating factor, 이하 PAF로 약함), 그리고 leukotrien B4(이하 LTB4로 약함)에 의한 자극과 체외순환 시스템의 합성표면들에 대한 직접접촉으로 인해 활성화될 수 있다.^{7,8)} 호중구는 활성화되면 화학주성의 변화, 자가 응집능의 증가, 다양한 단백질 분해효소의 방출, 부착성의 변화, 독성 산소기의 생성, 그리고 폐모세혈관 내의 정체 등이 일어난다.^{2,3,8,9)}

최근의 연구동향은 이러한 손상적 영향들을 효과적으로 예방해 줄 수 있는 중재수단에 그 관심의 초점이 모아지고 있으며, 일부 연구보고는 체외순환시 부신피질 호르몬제의 사용이 보체계와 백혈구 활성화를 방지해 줌으로써 수술 환자의 회복에 기여하리라는 점을 시사하고 있다.^{2,4-6)}

본 연구는 이러한 이론적 배경을 근간으로 체외순환에 따른 백혈구의 말초혈액내 수적 동태와 폐내정체 및 steroid(methyl-predni-solone sodium succinate : Solu-Medrol)의 예방적 효과를 함께 조사하였다. 총 백혈구의 수는 placebo 군의 경우, CPB-5분만에 기준치에 비해 현저한 감소를 보였고 이러한 저하는 호중구 수의 절대적 감소에 기인했음을 확인함으로써 과거 여러 연구저자들의 보고와 일치하였다.^{2,8,9)} 이러한 호중구 감소현상은 여러가지 복잡한 기전들이 연루되어 발생하는데 그들 중 하나가 보체활성산물의 영향이다. 체외순환은 고전경로 및 부경로 활성화를 통해 강력한 화학 주성물질이며 호중구 활성화제인 아나필라톡신 C3a와 C5a를 생성시킨다. C5a는 순환 호중구의 수용기와 함께 직접 상호작용하는 독특한 특성을 지니고 있다. 다형핵 호중구에 대한 C5a의 결합은 위족(pseudopod)을 형성시키고 호중구 막에 물결성 주름이 잡히게 해서 막의 연장(membrane spreading)을 일으켜 변연추향(margination)을 유도하며 자가응집능 및 내피에 대한 부착성의 증가를 가져와 백혈구 감소증과 폐내정체의 원인이 될 뿐만 아니라⁹⁾, 호중구 표면의 CR 3(complement receptor 3)과 같은 점착성 수용기의 표현을 즉시 상승시켜 체외순환시 펌프-산화기 시스템의 합성 이물질 표면에 대

한 호중구의 부착을 증가시킬 것이다¹⁰⁾.

또한, 체외순환시 보체계의 활성화 조각산물인 C3b는 이러한 합성표면들 위에서 에스테르 결합을 통해 표면수산기 그룹(surface hydroxyl groups)과 화학적으로 결합하고, 호중구 상의 표현된 CR 3는 합성표면들 상에서 이미 불활성화된 C3b를 인지하여 외부 이물질 표면에 대한 호중구의 부착을 증대함으로써 혈액투석 및 체외순환 실시 환자들에 있어 관찰되는 초기 백혈구 감소증의 원인이 된다.^{2,11,12)} 즉, 보체 조각산물인 C3b는 호중구 CR 3에 대한 결합자(ligand) 역할을 한다. 이러한 요인들 외에 체외순환 시작 초기 우심방 정맥혈액의 산화기로의 유출로 인해 폐혈류가 상대적으로 낮아질때 백혈구가 폐내 축적되어 수적 감소의 원인이 된다고 한다.

Quiroga 등¹³⁾은 체외순환 개시시 폐혈류가 초기치의 10%로 감소되었을때 동-정맥혈액 간의 총 백혈구 수의 차이를 보였고 이러한 저하는 폐혈류 변화시 호중구와 림프구의 폐내정체에 기인한 것이라 하였다. Steroid 군 역시 CPB-5분의 호중구 수는 placebo 군과 마찬가지로 기준치에 비해 유의한 감소를 일으켜 총 백혈구 수의 저하를 주도 하였는데 이는 일부 연구보고와는 약간의 상이함을 보였다. Hammerschmidt 등²⁾은 체외순환 동안 steroid 투여군이 비 투여군에 비해 호중구 수의 초기 감소가 보다 덜했으며 Tennenberg 등⁴⁾ 역시 이 의견에 동의하고 있다. 그러나 본 연구의 경우 CPB-5분의 호중구 수는 기준치의 약 60%, steroid 군은 기준치의 약 66%로써 두 군 사이에 통계적 유의성이 없었다. 본 연구와 타 연구들과의 이러한 차이의 원인을 규명하기는 사실 어려웠다. Fosse 등⁶⁾은 본 연구의 초기 소견과 일치하는 결과를 보였으며, 그들 역시 steroid 군에 있어 호중구의 초기적 저하를 예방하는데 실패했다고 한다. 그들은 가능한 이유로 동맥혈 여과필터와 체외순환 튜브내의 백혈구 응집물의 부착과 호중구에 대한 Methylprednisolone의 효과개시에 보다 시간을 요한다는 점들을 제시하고 있다.

CPB-5분때에 급격한 감소를 나타내었던 호중구 수는 그 이후부터 두 군 모두 점진적 회복을 보였고 POD-1때엔 전체 채혈시기중 가장 높은 증가를 보였으며(placebo: 219%, steroid: 257%). POD-7때도 여전히 각각의 기준치 보다는 유의하게 높은 상태를 보였다(placebo: 133%, steroid: 153%). 양 군 모두에 있어 이와같은 호중구 수의 절대적 상승은 총 백혈구 수 증가의 주된 요인이 됨으로써 Nguyen 등¹⁴⁾의 연구결과와 일치하였다. 이들은 수술 후 백혈구 수는 유의하게 증가하였고 이러한 증가는 주로 호중구 절대수의 상승에 기인했으며 수술 7일까지 지속되었다고

했다. 그러나 이러한 호중구의 변화양상을 양 군 사이에 좀 더 면밀히 비교해 보면 분명한 차이를 알 수 있다. 즉 기준치에서부터 CPB-90분까지의 호중구 수는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 CPB-120분때 부터 POD-7까지는 여러 시기에 걸쳐 steroid 군이 placebo 군에 비해 호중구 수가 보다 더 높은 증가경향을 보여 Hammerschmidt 등²⁾, Tennenberg 등⁴⁾ 그리고 Fosse 등⁶⁾의 의견과 상당부분 일치하였다. 다형핵 호중구의 변연추향 저장고의 주된 근원자는 폐 인데, 체외순환 동안 대부분의 시기는 폐순환이 이루어지지 않는 상태이므로 적어도 폐의 재관류 전까지 발생한 호중구 증가현상은 폐를 제외한 다른 변연추향 저장고나 골수로부터 새로운 백혈구들이 유리되어 나오는 것이 틀림없다. 그러나 체외순환 종료 및 그 이후 시기 동안의 백혈구 증가현상은 골수로부터 미성숙 백혈구(주로 락타이아 백혈구)의 방출과 큰 변연추향 저장고인 폐로부터 탈 변연되어온 호중구(demarginated neutrophil)로 인해 야기되는 것으로 생각된다⁹⁾.

본 연구에서 대동맥 교차차단의 제거후 백혈구의 폐내 정체에 대한 결과는 steroid 군의 경우 폐내정체가 없었는데 비해 placebo 군의 경우엔 우심방과 좌심방 사이에 백혈구수의 유의한 차를 보여 폐내 정체되었음을 시사하였다. 그러나 일부 연구는 체외순환동안 백혈구의 폐내정체가 일어나지 않았다고 하는데⁴⁾, 그 원인은 채혈시기에 있어서의 차이 때문인 것으로 사료 된다. 본 연구의 경우, 대동맥 교차차단의 제거후 심장이 제기능을 회복하여 박동하기 시작할 때 부분 체외순환을 통해 폐를 재관류시켰고 폐순환재개 약 1분 경과시 좌 우심방으로부터 동시에 채혈을 실시한데 비해 타 연구는 폐의 재순환 지속시간이 상당히 경과한 뒤나 아니면 체외순환의 종료후 채혈한 것으로 보여, 아마 적정 채혈시기를 놓친 것으로 보인다. 이러한 연구와 관련하여 적정 채혈시기의 선택이 중요한 관건으로 생각된다. 체외순환 동안 폐는 순환으로부터 제외되며 폐의 지지조직은 기관지 순환으로 관류되나 폐혈관계와 폐포는 관류되지 않은채 남아있어 허혈성 손상을 입기 쉬울뿐만 아니라 이미 폐조직에 정체되어 있던 혈액성분들의 활성화로 인해 가장 손상받기 쉬운 장기로 남게된다^{3,15)}. 혈관내피에 대한 호중구의 부착은 조직손상에 있어 아주 중대한 초기단계로써 활성화된 호중구의 손상적 물질들이 가까이 인접한 혈관내피에 방출되는 미세환경을 만들어 낸다⁹⁾. 지금까지 관찰된 본 연구의 결과를 요약해 보면 steroid 군이 placebo 군에 비해 더 높은 호중구의 보존효과와 백혈구(호중구, 림프구, 단구)의 정체의 예방을 가져다 준 것으로 보이며 이것은 부신피질 호르몬제의 여

러 작용기전에 의해 달성되는 것으로 사료된다. 부신피질 호르몬제는 항염증 효과와 면역억제 효과를 가지고 있으며 interleukin-1(이하 IL-1로 약함)과 interleukin-2(이하 IL-2)의 합성을 억제시켜서 항 발열효과를 발휘한다. 또한 부신피질 호르몬제는 phospholipase A2의 억제에 의해, 그리고 IL-1 및 TNF의 mRNA 전사(transcription)의 차단과 이러한 사이토카인(cytokine)의 해석(translation)을 차단시킴으로써 prostaglandins와 leukotrienes의 합성을 억제한다. 이외에도 비만세포와 호염기구로부터의 히스타민(histamine)의 방출 역시 억제시켜 준다고 한다^{16,17)}. Cavarocchi 등⁵⁾은 체외순환 실시 20분전에 정맥을 통해 투여한 고용량의 methylprednisolone이 체외순환동안 보체 활성화와 백혈구의 폐내 정체를 예방해주었다고 하며 일부 연구는 섬유소 용해계의 활성을 억제시켜 준다고 보고했다. 그러나 Fosse 등⁶⁾은 steroid가 보체 활성화는 예방해 주지 못했으나 슬후 말초혈액의 호중구수는 비 투여군에 비해 훨씬 높았으며 호중구의 기도내 유입 역시 감소시켜 주었다고 한다. 시험관 연구에서 methylprednisolone은 합성 화학주성 물질인 f-methionine-leucine-phenylalanine(이하 FMLP로 약함)이 과립백혈구 표면의 특이 수용기에 결합하는 것을 억제시켜 주었는데 그 기전은 용량- 의존성 방식에서 수용기의 수는 변화시키지 않고 FMLP-receptor 상호작용의 관계속도를 지연시킴으로써 가능하며 동시에 수용기 하향조절(receptor down-regulation)과 과립백혈구의 둔감성(desensitization)을 일으킨다¹⁸⁾. 부신피질 호르몬제의 이와같은 예방적 효과들을 얻기위해선 항염증 치료를 위해 사용하는 통상적인 양보다 더 많은 고용량(30mg/kg)을 보체활성전 즉 체외순환 실시전에 반드시 투여해야 하며 만일 체외순환시간이 120분을 초과할 경우 그 예방효과가 감소된다고 한다⁹⁾. 한편 본 연구에 있어 림프구의 숫적 변화양상을 살펴보면, placebo 군의 경우 체외순환 시기 동안 내내 유의한 변화없이 비교적 안정된 상태를 유지하여 기존의 연구보고를 관찰 할 수 있었다¹⁴⁾. 체외순환 종료직후의 림프구 수는 기준치에 비해 유의한 증가를 보였는데(기준치의 약 116%) 이러한 증가 기전을 규명하기 어려웠다. 그 이유는 본 연구에서는 총 림프구 수의 변화만을 조사하여서 subsets의 어떤 변화를 전혀 알수가 없었기 때문이다.

체외순환 종료직후 유의한 증가를 보였던 placebo 군의 림프구 수는 ICU때엔 기준치까지 떨어졌고 그 이후 급격한 감소를 보여 POD-1때에는 최저치를 나타내었고(기준치의 약 46%) POD-2때부터 회복세를 보이긴 했으나 POD-3의 결과는 기준치보다 여전히 유의하게 낮은 상태

였다(기준치의 약 84%). 심장수술후 흔히 관찰되는 림프구 수의 심한 저하는 주로 helper/inducer T 림프구 수의 강력한 감소에 의해 술후 24시간 내에 발생하여 술후 3-4일간 지속된다고 하며 B 림프구 보다 T 림프구가 체외순환에 의해 더욱 심한 영향을 받는다고 한다¹⁴⁾.

술후 림프구 수의 저하에 대한 설명 가능한 기전으로는 체외순환으로 인한 물리적, 기계적 손상외에도 혈중 코티솔(cortisol)농도의 상승을 지목하고 있다. 심장수술 동안 증가된 내인성 cortisol은 림프구 감소증을 유도하여 술후 림프구의 세포독성 기능에 간접적 영향을 미치며 혈중 cortisol 농도의 증가는 림프구 성장기와 골수에 대해 순환 림프구의 재분배를 증가하는 것으로 보고되었다¹⁴⁾.

steroid 군의 림프구 수 역시 체외순환 실시동안에는 placebo 군과 마찬가지로 비교적 유의한 변화없이 유지되었다. 그러나 체외순환 종료직후의 림프구 수는 placebo 군의 경우와는 달리 거의 기준치와 동일한 정도의 수치를 보였고 이후 급격히 감소되어서 ICU때는 기준치 보다 유의하게 떨어졌고(기준치의 약 74%) POD-1에는 결국 최저치를 나타내었다(기준치의 약 51%). POD-1 이후부터의 변화는 placebo 군의 경우와 동일한 양상을 보였으며 POD-7때엔 완전히 회복되었다(기준치의 약 116%). 이러한 림프구 수의 변화를 두 군 사이에 비교해본 결과, CPB-90분, CPB-off, 그리고 ICU 시기에 placebo 군이 steroid 군 보다 유의하게 더 높았다. 이와같은 차이는 아마 체외순환전 투여한 고용량의 steroid가 림프구의 숫적 변화에 일시적 영향을 미친 것으로 사료되나 좀 더 연구가 필요할 것 같다.

체외순환에 따른 단구 수의 변화를 살펴보면 placebo 군의 경우 CPB-5분 때에 유의하게 저하되었고 그 후로는 조금씩 회복하여서 CPB-90분 이후부터 POD-7까지 거의 전 시기에 걸쳐 기준치에 비해 유의하게 증가 되었다. steroid 군의 경우엔 체외순환 시작과 함께 유의하지 않은 약간의 감소경향을 보이다가 CPB-60분에 이르러 기준치 보다 유의한 저하를 보였고 이때의 수치는 전 채혈시기 중 가장 낮은 상태였다. 그 이후엔 placebo 군의 경우와 마찬가지로 점차 회복하기 시작하였고 ICU 시기부터 POD-7까지는 기준치 보다 계속 높은 상태를 유지하였다.

Quiroga 등¹³⁾은 체외순환 시기동안 내내 단구수는 변화되지 않았다고 하여 본 연구의 결과와는 약간의 차이를 보였다. 그러나 Haeffner-Cavaillon 등¹⁹⁾은 체외순환 동안 단구의 비율은 떨어졌다가 체외순환 종료후 증가하여 술후 48시간때 최고치에 달했다가 72시간 경과시 회복되었다고 한다. 본 연구에서 체외순환 종료 이후 POD-7까지의 단구

수의 증가는 분명히 체외순환에 의한 단구의 활성화를 의미할 것이다.

술후 폐기능 평가의 한 지표로 설정한 체외순환 전후의 동맥혈 산소분압의 비교결과는 placebo 군의 경우 Post-PaO₂치가 Pre-PaO₂ 보다 유의하게 감소됨으로써 체외순환의 유해한 효과들과 백혈구의 폐내정체로 인한 일시적 폐기능 부전 및 손상을 의심하게 하였다. 이에비해 steroid 군의 동맥혈 산소분압은 체외순환 전과 후 사이에 전혀 차이를 보이지 않아서, 투여한 부신피질 호르몬의 예방적 효과를 시사하였다. 술후 발열 유무를 관찰한 결과는 placebo 군의 경우 23명의 환자가 발열을 보인 반면 steroid 군의 경우 14명으로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과는 투여한 부신피질 호르몬이 발열인자들의 활성화를 어느정도 억제시켜서 술후 발열을 경감시켜 주었음을 시사하는 것이다. 심장수술후 발열은 흔한 현상으로써 그 원인물질로는 IL-1, IL-6, TNF, 내독소(endotoxin), 그리고 세균감염 등이 거론된다^{19,20)}. 심장수술은 여러가지 기전들에 의해 혈중 내독소 농도를 상승시키는데 체외순환 동안 내장계의 저관류는 창자벽에 손상을 줘서 문맥순환 내로의 내독소 누출을 일으킨다고 한다²¹⁾. 뿐만 아니라 수술동안 체외순환 회로, 펌프흡입기, 그리고 폐동맥의 검체들, 충전액, 심정지액, 수혈혈액, 심장국소냉각용 얼음 등에서 조차 상당량의 내독소가 함유되어 있다고 한다²⁰⁾. 본 연구에서 양 군의 발열환자들에 대해 실시한 혈액배양 결과가 모두 음성인 나옴으로써 세균감염에 의한 체온상승이 아니라 설명된 여러 발열인자들에 기인한 발열이었음이 명백하다.

이상의 연구조사를 통해 체외순환에 따른 백혈구의 활성화와 폐내정체, 그리고 그에 따른 폐손상 징후와 잠재적 유해성을 관찰할 수 있었으며 총 백혈구 수의 변화는 호중구 수의 절대적 변화에 기인한다는 사실 또한 규명할 수 있었다. 또한 과거 여러 연구들에서 설명된 부신피질 호르몬제의 예방적 효과도 일부 입증할 수 있었다.

결 론

인제대학교 부속 부산 백병원 흉부외과에서 1995년 1월부터 1995년 6월까지 체외순환을 이용한 심장수술환자 50명을 체외순환전 부신피질 호르몬제(Solu-Medrol 30mg/kg)를 투여한 steroid 군(n=25)과 투여하지 않은 placebo군(n=25)으로 나누어 체외순환에 따른 백혈구수의 변화양상과 폐내정체에 관해 비교연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체외순환은 말초혈액의 총 백혈구수를 유의하게 변화시키는데 초기엔 그 수를 저하시켰고 시간이 경과할수록 점차 상승시켰으며 이러한 숫적 변화들은 호중구 수의 변화에 기인하였다.
2. 부분 체외순환은 백혈구의 폐내 정체를 야기시키나 고용량의 스테로이드 사용으로 예방이 가능하였다.
3. 체외순환 동안 임파구수는 의미있게 변화되지 않고 체외순환 종료후 부터 3일 동안 유의한 감소를 보였으나 술후 7일엔 완전히 기준치로 회복되었다.
4. 단구수는 스테로이드의 사용유무에 관계없이 체외순환 초기엔 큰 변화가 없다가 이후 점차 상승하여 술후 7일 까지 유의한 증가가 지속되었다.
5. 스테로이드는 체외순환 종료직후 동맥혈 산소분압을 보다 덜 저하시키고 발열 역시 감소시켜 주었다.
결론적으로 체외순환은 말초혈액내 백혈구의 다양한 숫적 변화와 폐내정체를 일으키며 스테로이드의 사용이 백혈구의 폐내정체를 예방해 주고 일부 관류후 증후군을 완화시켜 주는 효과가 있었다.

참고 문헌

1. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. *Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:845-7
2. Hammerschmidt DE, Stroneck DF, Bowers TK, et al. *Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81:370-7
3. Royston D, Fleming JS, Desai JB, et al. *Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91:759-66
4. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, et al. *The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass.* Surgery 1986; 100:134-1
5. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91:252-8
6. Fosse E, Mollens TE, Osterud A, et al. *Effects of methylprednisolone on complement activation and leukocyte counts during cardiopulmonary bypass.* Scand J Cardiovasc Surg 1987; 21:255-61
7. Kirklin JK. *The postperfusion syndrome : inflammation and*

the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In. Tinker JH, ed. *cardiopulmonary bypass : current concepts and controversies, Philadelphia;* W. B. Saunders Co. 1989; 131

8. Zehr KJ, Poston RS, Lee PC, et al. *Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1995; 59:328-35
9. Gillinov AM, Redmond JH, Zehr KJ, et al. *Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac surg 1994; 57:126-33
10. Gu YJ, Van Deveren W, Boonstra PW, et al. *Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1992; 53:839-43
11. Chenoweth DE. *Complement activation during hemodialysis : Clinical observations, proposed mechanisms, and theoretical implications.* Artif Organs 1984; 8:281-7
12. Arnaout MA, Hakim RM, Todd RF III, et al. *Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis.* N Engl J Med 1985; 312:457-62
13. Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, et al. *The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass.* J thorac Cardiovasc Surg 1985; 90:91-6
14. Nguyen DM, Mulder DS, Shennib H. *Effect of cardiopulmonary bypass on circulation lymphocyte function.* Ann Thorac Surg 1992; 53:611-6
15. Cave AC, Manche A, Derias NW, et al. *Thromboxane A2 mediates pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in the rabbit.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:959-67
16. Patton HD, Fuchs AF, Hille B, et al. *Text book of physiology. 21st ed. Philadelphia;* W. B. Saunders Co. 1989; 1515-6
17. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. *Harrison's principles of internal medicine.* 13th ed. New York; McGraw-Hill. 1994; 84
18. Skubitz KM and Hammerschmidt DE. *Corticosteroids reversibly inhibit chemotactic peptide-receptor binding and granulocyte response, yet allow desensitization and receptor down-regulation.* Blood 1986; 68:830-6
19. Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, et al. *Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98:1100-6
20. Andersen LW, Baek L, Degen H, et al. *Presence of circulating endotoxins during cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93:115-9
21. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, et al. *Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93:832-7

=국문초록=

체외순환으로 인한 백혈구의 폐내정체는 술후 폐기능 부전의 주된 요인들 중 하나로 인식되고 있다. 본 연구의 목적은 체외순환전 투여한 부신피질 호르몬제(Solu-Medrol 30mg/kg)가 백혈구의 폐내정체와 일부 관류후 증후군에 예방적 효과가 있는지를 규명하는데 있다.

연구는 1995년 1월부터 6월까지 부산백병원 흉부외과에서 실시된 개심술 환자중 무작위로 선정된 50명을 대상으로 전향적 맹검법(blind fashion)으로 시행되었던바, 연구의 목적상 전체 환자를 부신피질 호르몬제를 투여한 steroid 군(n=25)과 투여하지 않은 placebo 군(n=25)으로 나누어 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체외순환은 말초혈액의 총 백혈구수를 유의하게 변화시키는데 초기엔 그 수를 저하시켰고 시간이 경과할수록 점차 상승시켰으며 이러한 숫적 변화들은 호중구 수의 변화에 기인하였고 술 후 7일까지 유의한 증가를 보였다.
2. 부분 체외순환은 백혈구의 폐내 정체를 야기시키나 고용량의 스테로이드 사용으로 예방이 가능하였다.
3. 양 군 모두에 있어 체외순환 동안 임파구수는 의미있게 변화되지 않고 체외순환 종료후 부터 3일 동안 유의한 감소를 보였으나 술후 7일엔 완전히 기준치로 회복되었다.
4. 단구수는 양 군 모두 체외순환 초기엔 큰 변화가 없다가 이후 점차 상승하여 술후 7일까지 유의한 증가가 지속되었다.
5. 술후 동맥혈 PaO₂는 placebo 군은 술전치에 비해 감소되었으나(P=0.01) steroid 군은 변화가 없었다(P=0.90). 술후 발열 역시 steroid 군에 비해 placebo 군이 더 높았다(P=0.001).

이상의 결과를 통해 체외순환을 이용한 심장수술 동안 백혈구의 활성화와 폐내 정체가 관찰되었고 steroid의 사용이 백혈구의 폐내정체를 예방해 주고 술후의 일부 관류후 증후군을 완화시켜 줌을 확인할 수 있었다. 따라서 체외순환전 고용량 스테로이드의 예방적 투여가 적절한 것으로 사료된다.

- 중심단어:** 1. 체외순환
2. 백혈구의 폐내정체
3. 스테로이드