

체외순환시 인터루킨-6의 생성과 염증반응간의 상관관계에 관한 연구

박 광 훈* · 최 석 철** · 한 일 용* · 최 국 렬*** · 최 강 주* · 조 광 현*

=Abstract=

Relationship Between Interleukin-6 Production and Inflammatory Response during Cardiopulmonary Bypass

Kwang Hoon Park, M.D.*. Seok Cheol Choi, Ph.D.**. Il Yong Han, M.D.*.
Kook Lyeol Choi, Ph.D.***, Kang Joo Choi, M.D.*, Kwang Hyun Cho, M.D.*

Background: With open heart surgery(OHS), it has been recognized that many postoperative complications and postperfusion syndrome are associated with the activations of complements and leukocytes. Recently, some investigators also demonstrated that interleukin-6(IL-6) linked highly with postperfusion syndrome. The purpose of this study was to investigate the sequential changes of the IL-6 and to clarify each IL-6 relationship to the complements(C3, C4) and inflammatory response following cardiopulmonary bypass(CPB). **Material and Method:** To determine serum levels of IL-6, complements, leukocytes, and biochemistic markers of liver and renal function, blood samples were taken from the radial artery in 30 adult patients undergoing OHS with CPB. **Result:** Serum IL-6 levels increased significantly at 10 minutes after CPB-on(CPB-10) in comparison with the control levels and reached the peak at CPB-off($p<0.05$). Serum complement levels declined rapidly at CPB-10 and remained at the lower levels during CPB($p<0.01$). Sequential changes of IL-6 levels had positive correlations with the changes of total leukocytes and neutrophil fractions($p<0.05$), but had negative correlations with lymphocyte fractions($p<0.05$). Changes of C3 related positively to monocyte fractions($p<0.05$). Postoperative levels of total protein and albumin, decreased significantly in comparison with the control levels($p<0.01$), while the postoperative levels of AST(aspartate transaminase) and bilirubin increased($p<0.01$). At CPB-off, IL-6 levels had negative correlations with total protein and albumin levels($r=-0.60, -0.47$ respectively, $p<0.05$), whereas C3 levels had positive correlations with albumin levels($r=0.40, p<0.05$). IL-6 levels, as well as neutrophil fractions, had positive correlations with aortic clamp time(ACT) and total bypass time(TBT) (IL-6; $r=0.82, 0.79$ respectively, neutrophil fractions; $r=0.50, 0.56$

*인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과학교실

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

**인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과 체외순환 연구실

Laboratory of Extracorporeal Circulation, Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

***인제대학교 데이터정보학과

Department of Data Science, Inje University

논문접수일 : 99년 10월 21일 심사통과일 : 2000년 4월 21일

책임저자 : 조광현(614-735) 부산광역시 부산진구 개금동 633-135번지, 부산 백병원 흉부외과학교실.

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다

respectively, $p < 0.05$), whereas lymphocyte fractions and albumin levels had negative correlations with ACT and TBT (lymphocyte fractions; $r = -0.52$, -0.58 respectively, albumin; $r = -0.58$, -0.55 respectively, $p < 0.05$). **Conclusion:** These data showed that elevated production of serum IL-6 during CPB may play a pivotal role in systemic inflammatory responses and prolonged CPB period may be associated with more severe postperfusion syndromes.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:407-18)

Key words : 1. Cardiopulmonary Bypass
2. Interleukin-6
3. Complement activation
4. Leukocyte

의 임상자료로 참고하기 위해 실시하였다.

서 론

체외순환은 전신성 염증반응을 일으켜 관류후증후군(postperfusion syndrome)의 원인이 되며, 이것은 모세혈관 투과성의 증가, 세포간질액의 증가, 말초혈관 수축, 발열, 심근 부종, 광범위한 뇌부종, 신장, 간, 폐 등의 기능부전, 그리고 출혈경향으로 특징지어진다¹⁾. 심장수술을 받는 대부분의 환자들은 정도의 차이는 있지만 체외순환에 의한 손상을 임상적으로 경험하게 되며, 때로는 치명적 합병증으로 진행되어 유병률 및 사망률 증가의 원인이 되기도 한다. 이 분야의 많은 연구에도 불구하고 관류후증후군의 병인적 기전은 아직 완전히 규명되지 않고 있다. 여러 연구자들은 체외순환동안 보체계의 활성화로 인해 생성된 C3a, C4a, C5a와 활성화된 백혈구가 관류후증후군의 원인적 물질이 된다고 설명하였다²⁻⁴⁾. 게다가 최근에는 cytokine 계열의 염증촉진성 면역학적 물질들이 체외순환으로 인한 전신성 염증반응의 매개체가 되어 관류후증후군의 유도에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 이들 cytokine들 중 특히 interleukin-6(이하 IL-6)는 생체내 여러 세포들에서 분비되어 면역계와 조혈계에 다양한 영향을 미치며 급성기 반응과 전신염증 반응 등에 관여하는 것으로 알려진 184개의 아미노산 구성물이다. 한편 체액성 면역계의 중심인 보체계 및 cytokine계의 활성화가 다 장기 기능장애로 귀결되는 관류후증후군과의 연관성에 대해서는 여전히 연구과제로 남아있다. 따라서 체외순환으로 인해 발생할지도 모를 다양한 합병증들의 예방과 적절한 치료를 위해서는 이와 같은 염증성 반응들의 발생 정도와 여러 변수들간의 상관관계 규명이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 체외순환이라는 비생리적 상황이 염증촉진성 물질인 IL-6에 어떤 영향을 미치며 그리고 IL-6가 보체계, 세포성 면역계, 일부 관류후증후군과는 어떤 상호관련성이 있는지를 규명하고 아울러 보체계의 활성화와 세포성 면역계 및 관류후증후군간의 상호연관성을 함께 조사하여 환자관리

대상 및 방법

1. 대상

1997년 9월부터 1998년 5월까지 인제대학교 부산백병원 흉부외과에서 체외순환을 이용한 개심술을 시행받은 환자들 중에서 술전 기왕의 면역계 질환을 갖고있거나, 면역계에 영향을 미칠수 있는 스테로이드 계통의 약물이나 기타 다른 약물을 투여한 경우와 또한 술전에 간, 신장 및 중요한 장기의 질환을 가지고 있는 경우를 제외시킨 30명의 환자들을 연구대상으로 하였다(Table 1, 2).

2. 방법

1) 체외순환

체외순환을 위해 사용한 인공심폐기는 5-head roller pump (Stöckert Co., Germany)였고 막형 산화기(Bentley Co., USA)와 순환회로(GISH Co., USA)를 모든 환자들에게 동일하게 사용함으로써 연구결과의 오차발생을 최소화시켰다. 체외순환 시스템을 연결하기 전 heparin(3 mg/kg)을 투여하여 혈액응고 활성화시간(activated clotting time, 이하 aCT라 함)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였다. 체외순환 충전액으로는 15% mannitol(6 ml/kg), sodium bicarbonate(1 mEq/kg), calcium chloride(0.6 g), ascorbic acid(1.0 g) 및 Hartmann 용액 등을 이용하여 체외순환 중의 적혈구 용적률이 20~25% 정도로 유지되도록 혈액희석시켰으며, 만일 적혈구 용적률이 18% 이하로 떨어지면 신선 농축적혈구를 첨가하였다. 체외순환이 끝난 후 환자의 체내 잔여 heparin의 중화를 위해 protamine을 이전 투여한 heparin의 1.5배 되는 양으로 투여하여 술전 aCT로 회복시켰다. 수술시에는 심정지 유도과 심근보호를 위해 crystalloid계 심정지액(심정지액 1호, 중외제약)을 상행대동맥의 기시부에 주입하거나 좌우 관상동맥구에 직접 주입하였으며, 냉각수를 이용한 심근의 국소냉각법과 체표면냉각법

Table 1. Demographic characteristics of patients

Characteristics	Value
Total cases	30
Sex(male : female)	18 : 12
Age(year)	37.64 ± 3.50
Weight(kg)	51.75 ± 4.25
BSA(m ²)	1.48 ± 0.07
ACT(min)	104.35 ± 12.73
TBT(min)	126.36 ± 11.75

Values were expressed as the mean ± standard error(SE).
Legend. BSA; body surface area, ACT; aortic cross clamping time, TBT, total cardiopulmonary bypass time.

등을 병용하여 심장지기간 동안 중등도의 저체온을 유지하여 심근 손상을 줄이도록 노력하였다.

2) Interleukin-6 (IL-6)

환자의 마취유도 직후 요골동맥에서 채취한 동맥혈의 IL-6 혈중농도를 기준치(Control)로 삼고, 체외순환 10분후(10 minutes after cardiopulmonary bypass, 이하 CPB-10이라 함), 대동맥 교차차단 제거직전(before aortic cross clamp release, 이하 B-ACR이라 함), 대동맥 교차차단 제거직후(just after aortic cross clamp release, 이하 J-ACR이라 함), 대동맥 교차차단 제거 5분후(5 minutes after aortic cross clamp release, 이하 ACR-5라 함), 체외순환 종료 직후(just after cardiopulmonary bypass, 이하 CPB-off라 함)에 연속적으로 채혈하여 그 혈중농도 변화를 관찰하였다. IL-6의 측정은 IL-6 kit를 이용한 면역방사선 분석법(immunoradiometric assay)을 사용하였으며 측정 기기는 gamma counter(125I)(Cobra Quantam, Packard Co., USA)를 이용하였으며 이 방법에 의한 IL-6의 정상치는 8 pg/ml 미만이다.

3) C3 및 C4

상기의 IL-6와 마찬가지로 Control, CPB-10, B-ACR, J-ACR, ACR-5, CPB-off의 각 시기별로 요골동맥을 통해 연속 채혈하였고, 채혈 즉시 원심분리시켜서 분리된 혈장을 분석전까지 -75℃에 냉동보관하였다가 상온화된 항혈청인 Turbitquant (Behring Werke AG, Marburg, Germany)를 사용하여 Behring Turbitimer (Behring Co.)로 대체 및 고전적 보체 활성경로를 각각 대변하는 C3와 C4의 농도를 측정하였다. 이 방법을 이용한 C3와 C4의 혈장내 정상 농도는 각각 50~90 mg/dl, 10~40 mg/dl이다.

Table 2. Operative procedures of patients

Op. procedure	No. of Case
Congenital cardiac disease(N=8)	
VSD closure	5
ASD closure	2
TOF correction	1
Acquired cardiac disease(N=22)	
MVR	8
DVR(MVR+AVR)	3
MVR+TVA	2
DVR+TVA	1
Re MVR	2
Re AVR	2
Re DVR	1
Re MVR+AVR+TVA	1
CABG	2
Total	30

Legend. VSD; ventricular septal defect, ASD; atrial septal defect, TOF; tetralogy of Fallot, MVR; mitral valve replacement, DVR; double valve replacement, AVR; aortic valve replacement, TVA; tricuspid valve annuloplasty, CABG; coronary artery bypass graft.

4) 혈액학적 변수의 측정

상기한 바와 동일한 시기에 채취한 혈액을 EDTA 항응고제가 들어있는 진공튜브에 넣은 후 총백혈구수와 호중구, 림프구, 단핵구 등의 수와 총백혈구수에 대한 각각의 분율을 SYSMEX-NE 8000(Japan, TOA Co.) 기기를 사용하여 각각 측정하였으며 그 표시단위는 numbers/mm³(이하 /mm³)로 하였다.

5) 간 및 신장기능의 측정

임상적으로 간기능 평가의 지표로 활용되는 총단백질, 알부민, AST(aspartate transaminase), ALT(alanine transaminase), 빌리루빈치를 술전과 술후에 각각 금식상태에서 측정하였고 또한 BUN(blood urea nitrogen)과 크레아티닌을 신장기능의 평가지표로 이용하여 체외순환을 이용한 개심술 후 간기능과 신장기능의 변화를 관찰하였다.

3. 자료의 분석 및 통계처리

IL-6, C3 및 C4, 총백혈구수와 호중구, 림프구 및 단핵구 분율(이하 %호중구, %림프구, %단핵구라 함) 등 측정변수들의 시간대별 연속적 변화는 반복측정 분산분석법으로 통계적 유의성을 검증하였고, 술전과 술후의 간 및 신장기능의 생화학적 변수 비교에는 paired t-test를 적용하였으며, 측정변수들간의 상관성 규명에는 Pearson's correlation analysis를

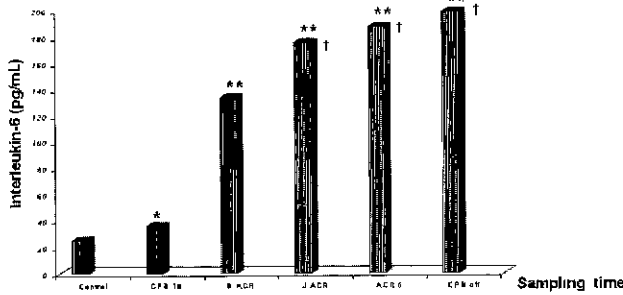


Fig. 1. Sequential changes of serum IL-6 during open heart surgery with CPB. * : P<0.05, ** : P<0.01(significant elevation compared to control level) + : P<0.05(significant elevation compared to B-ACR) CPB-10; 10 minutes after cardiopulmonary bypass, B-ACR: before aortic cross clamp release, J-ACR, just after aortic cross clamp release, ACR-5: 5 minutes after aortic cross clamp release, CPB-off: just after cardiopulmonary bypass off.

사용하였다. 자료 분석을 위한 통계 프로그램은 SAS (version 6.03)를 이용하였고, p값이 0.05 이하일 때 통계적 유의성이 있다고 판단하였으며 가능한 모든 자료들의 값은 평균±표준오차로 나타내었다.

결 과

1. IL-6

IL-6의 기준치는 25.10 ± 2.96 pg/ml였고 CPB-10에 35.43 ± 3.73 pg/ml, B-ACR에 132.92 ± 31.25 pg/ml, J-ACR에 175.46 ± 34.17 pg/ml, ACR-5에 187.65 ± 34.45 pg/ml로 지속적으로 증가하였으며 CPB-off시에 198.67 ± 32.52 pg/ml로 최고치에 도달하였다. 각 시간대별 측정치는 대조 기준치와 통계적 유의성이 있었다(p<0.05). 또한 J-ACR, ACR-5, CPB-off시의 혈중 IL-6의 농도증가는 B-ACR의 측정치를 제 2의 대조 기준치로 설정하여 대동맥 교차차단 전후를 비교하였을 때에도 역시 통계적인 유의성을 나타내었다(p<0.05, Fig 1).

2. C3 및 C4

혈장 C3 및 C4의 기준치는 각각 65.16 ± 2.42 mg/dl, 23.12 ± 1.30 mg/dl이었고 CPB-10에 각각 52.00 ± 1.49 mg/dl, 15.24 ± 0.58 mg/dl로 체외순환의 시작과 더불어 불과 수분만에 빠른 농도감소를 나타내었고, 이후 B-ACR에는 53.23 ± 1.39 mg/dl, 16.13 ± 0.60 mg/dl, J-ACR에는 52.70 ± 1.20 mg/dl, 15.83 ± 0.57 mg/dl, ACR-5에는 52.99 ± 1.39 mg/dl, 15.75 ± 0.58 mg/dl, CPB-off시에는 각각 52.63 ± 1.36 mg/dl, 15.64 ± 0.56 mg/dl으로

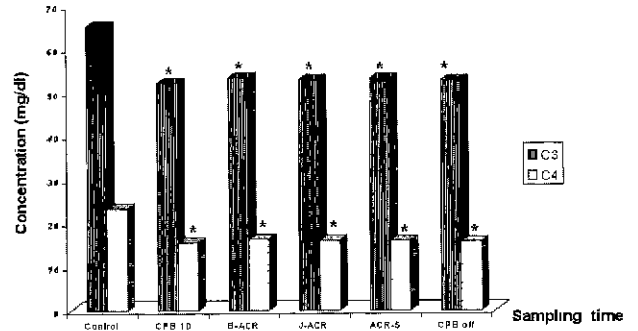


Fig. 2. Sequential changes of serum C3 & C4 concentrations during open heart surgery with CPB.

* P<0.01(significant diminishment compared to each control level), CPB-10; 10 minutes after cardiopulmonary bypass, B-ACR; before aortic cross clamp release, J-ACR; just after aortic cross clamp release, ACR-5: 5 minutes after aortic cross clamp release, CPB-off; just after cardiopulmonary bypass off

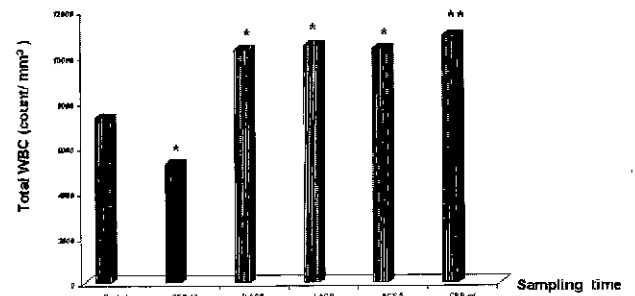


Fig. 3. Sequential changes of total leukocyte count during open heart surgery with CPB * P<0.05, ** . P<0.01 (significance compared to Control). CPB-10, 10 minutes after cardiopulmonary bypass, B-ACR: before aortic cross clamp release, J-ACR; just after aortic cross clamp release, ACR-5, 5 minutes after aortic cross clamp release. CPB-off; just after cardiopulmonary bypass off.

체외순환 종료시까지 지속적으로 낮은 농도를 유지하였으며, 각 시간대별 측정치는 대조 기준치와 통계적 유의성이 있었다(p<0.05, Fig 2).

3. 총백혈구수와 각 분획

총백혈구수의 기준치는 7306.09 ± 677.67 /mm³이었고 CPB-10에 5255.22 ± 607.72 /mm³로 잠시 감소하였다가 B-ACR부터 10314.35 ± 1234.22 /mm³로 백혈구수의 증가가 있었으며 이후 체외순환 종료시까지 지속적으로 높은 농도를 유지하였으며, 각 시간대별 측정치는 대조 기준치와 통계학적인 유의성이

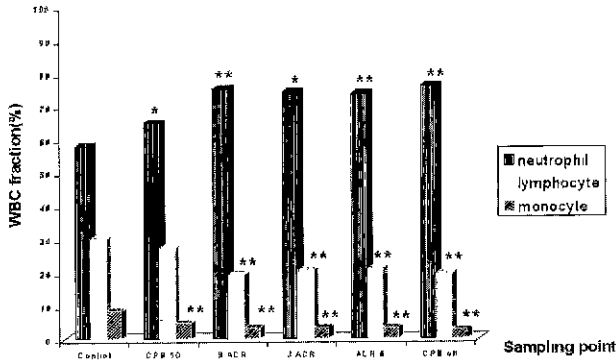


Fig. 4. Sequential changes of leukocyte fraction during open heart surgery with CPB * :P<0.05, **P<0.001 (significance compared to each control). CPB-10, 10 minutes after cardiopulmonary bypass, B-ACR: before aortic cross clamp release, J-ACR, just after aortic cross clamp release, ACR-5 5 minutes after aortic cross clamp release, CPB-off: just after cardiopulmonary bypass off.

Table 3. Comparison between the preoperative and the postoperative levels reflecting hepatic and renal function

Variable	Preoperative	Postoperative	P value
Total protein(gm/dl)	7.33 ± 0.19	5.67 ± 0.15	0.0001
Albumin(gm/dl)	4.35 ± 0.09	3.67 ± 0.07	0.0001
AST(u/l)	25.61 ± 1.60	86.17 ± 9.17	0.0001
ALT(u/l)	18.57 ± 2.17	21.00 ± 1.38	0.29
Bilirubin(mg/dl)	0.82 ± 0.08	2.0 ± 0.31	0.001
BUN(mg/dl)	15.39 ± 0.92	17.00 ± 1.08	0.15
Creatinine(mg/dl)	0.99 ± 0.06	1.10 ± 0.08	0.12

Data were expressed as mean value ± standard error(SE). AST; aspartate transaminase, ALT; alanine transaminase, BUN; blood urea nitrogen.

있었다(p<0.05, Fig 3). %호중구는 기준치 57.95±2.76%에 비하여 CPB-10부터 통계적으로 유의한 범위의 증가가 체외순환 종료시까지 지속되었으며, %림프구와 %단핵구는 각각 기준치가 30.03±2.70 /mm³, 8.52±0.40 /mm³였고 CPB-10에서부터 감소하여 체외순환 종료시까지 유의한 낮은 분율을 유지하였다(p<0.05, Fig 4).

4. 술 전 및 술 후 간, 신장기능의 생화학적 지표

간기능 평가지표 중 술후 총단백질, 알부민, AST, 빌리루빈 등은 술전에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였고(p<0.01) 술후 BUN, 크레아티닌 또한 술전 혈중농도에 비해

Table 4. Each correlation of postoperative IL-6, complements, leukocytes and biochemical markers with patient's age, ACT and TBT

Variable	Factor	Age	ACT	TBT
IL-6		0.03 [†]	0.82 ^{**}	0.79 ^{**}
C3		-0.10 [†]	-0.08 [†]	-0.11 [†]
C4		0.19 [†]	0.13 [†]	0.20 [†]
Total WBC count		-0.34 [†]	0.22 [†]	0.20 [†]
% Neutrophil		0.17 [†]	0.50 [†]	0.56 ^{**}
% Lymphocyte		-0.12 [†]	-0.52 [†]	-0.58 ^{**}
% Monocyte		-0.20 [†]	0.32 [†]	0.28 [†]
Total protein		-0.24 [†]	-0.33 [†]	-0.35 [†]
Albumin		-0.65 ^{**}	-0.58 ^{**}	-0.55 ^{**}
AST		-0.33 [†]	-0.03 [†]	-0.01 [†]
ALT		-0.24 [†]	-0.20 [†]	-0.22 [†]
Bilirubin		0.14 [†]	0.09 [†]	0.09 [†]
BUN		0.32 [†]	0.26 [†]	0.25 [†]
Creatinine		0.16 [†]	-0.20 [†]	-0.15 [†]

All data were expressed as coefficient rate(r).

†: p>0.05 (not significant), *: p<0.05, **: p<0.01 (significant positive or negative correlation). ACT; aortic clamping time, TBT; total bypass time, IL-6; interleukin-6, AST; aspartate transaminase, ALT; alanine transaminase, BUN; blood urea nitrogen.

상당한 증가를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(p>0.05, Table 3).

2. 각 변수들간의 상관성

1) 각 측정변수들과 연령, ACT 및 TBT와의 상관관계

각 측정변수들 중 IL-6, %호중구는 ACT 및 TBT와 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였고 %림프구, 알부민의 혈중농도는 유의한 음의 상관관계를 나타내었다(p<0.05). 측정변수들 중 알부민의 혈중농도는 연령과도 유의한 음의 상관관계를 나타내었다(p<0.01, Table 4).

2) 시간대별 IL-6와 총백혈구수 및 각각의 백혈구 분율과의 상관관계

체외순환 동안 시간대별 IL-6의 혈중농도 변화에 대해 총백혈구수는 기준치에서부터 CPB-off시까지 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으며(p<0.05), %호중구는 CPB-10을 제외한 모든 측정시간대에서 유의한 양의 상관관계를 나타내었다(p<0.05). %림프구는 B-ACR부터 CPB-off시까지 지속적으로 유의한 음의 상관관계를 나타내었으며(p<0.05), %단핵구는 기준치로부터 CPB-off시까지 어떤 상관관계도 나타

Table 5. Correlation between sequential IL-6 concentrations and leukocytes during CPB

IL-6		Control	CPB-10	B-ACR	J-ACR	ACR-5	CPB-off
Leukocyte							
① Total WBC ② %Neutrophil ③ %Lymphocyte ④ %Monocyte	Control	① 0.57 [*] ② 0.38 [*] ③ -0.36 [†] ④ -0.02 [†]					
	CPB-10		① 0.56 [*] ② 0.22 [†] ③ -0.21 [†] ④ 0.02 [†]				
	B-ACR			① 0.62 [*] ② 0.54 [*] ③ -0.57 [*] ④ 0.13 [†]			
	J-ACR				① 0.66 [*] ② 0.52 [*] ③ -0.56 [*] ④ 0.31 [†]		
	ACR-5					① 0.60 [*] ② 0.45 [*] ③ -0.49 [*] ④ 0.26 [†]	
	CPB-off						① 0.49 [*] ② 0.58 [*] ③ -0.60 [*] ④ 0.26 [†]

All data were expressed as coefficient rate(r).

†: p>0.05 (not significant), *: p<0.05 (significant positive or negative correlation).

CPB-10; 10minutes after initiation of cardiopulmonary bypass, B-ACR; before aortic cross clamp release, J-ACR; just after aortic cross clamp release, ACR-5; 5 minutes after aortic cross clamp release, CPB-off; just after cardiopulmonary bypass off.

Table 6. Correlation between C3 and C4 concentrations during CPB

C3 \ C4	Control	CPB-10	B-ACR	J-ACR	ACR-5	CPB-off
Control	0.75 ^{**}					
CPB-10		0.68 ^{**}				
B-ACR			0.62 ^{**}			
J-ACR				0.54 ^{**}		
ACR-5					0.58 ^{**}	
CPB-off						0.61 ^{**}

All data were expressed as coefficient rate(r).

*: p<0.01, **: p<0.001 (significant positive correlation).

CPB-10; 10minutes after initiation of cardiopulmonary bypass, B-ACR; before aortic cross clamp release, J-ACR; just after aortic cross clamp release, ACR-5; 5 minutes after aortic cross clamp release, CPB-off; just after cardiopulmonary bypass off.

내지 않았다($p>0.05$, Table 5).

3) IL-6, C3 및 C4와 슬후 간 및 신장기능의 생화학적 지표와의 상관관계

CPB-off시의 IL-6 혈중농도는 간기능 생화학적 지표 중 총단백질과 알부민의 혈중농도와 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으며($p<0.05$), CPB-off시의 C3 혈중농도는 알부민에만 유의한 양의 상관관계를 나타내었다($p<0.05$). CPB-off시의 IL-6, C3 및 C4 혈중 농도는 신장기능 생화학적 지표인 BUN, 크레아티닌 혈중농도와는 통계적으로 유의한 상관성을 나타내지 않았다(Table 7).

4) 시간대별 C3 및 C4와 총백혈구수 및 각각의 백혈구 분율과의 상관관계

체외순환 동안 B-ACR, J-ACR, ACR-5의 C3 혈중농도는 각 시간대별로 %단핵구와 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으나($p<0.05$), 총백혈구수, %호중구, %림프구와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 8).

5) 시간대별 IL-6와 C3 및 C4와의 상관관계

체외순환 동안 측정된 시간대별 IL-6의 혈중농도 변화는 C3 및 C4의 혈중농도 변화와 의미있는 상관성이 없었다($p>0.05$, Table 9).

고 찰

체외순환의 병태생리를 이해하는 보편적인 개념으로 많은 연구자들은 보체계의 활성화와 연관된 백혈구의 자극 및 관류후증후군의 발생을 제외하고 있다. 반면 일부에서는 보체 및 호중구의 활성화가 관류후증후군의 한 형태인 급성 폐손상과 관련이 없으며 또한 체외순환 후의 유해한 혈액학적 및 혈액학적 반응들 역시 보체계 활성화와 항상 상관성이 있는 것은 아니라고 주장하고 있다⁹. 최근에는 체외순환에 따른 염증성 손상의 발생에 있어 cytokine들의 역할에 관심이 모아지고 있으며 cytokine들 중 특히 IL-6는 Finkel 등⁶에 의한 동물실험에서 가역적인 negative inotropic 효과를 나타낸다고 증명됨으로써 한층 임상적 관심이 높아지게 되었다. 본 연구의 대상이 된 모든 환자들의 슬전 IL-6 농도는 정상범위였으나, 체외순환 실시 10분부터(CPB-10) 기준치에 비해 유의한 상승을 보였고 대동맥 교차차단 제거 직후(J-ACR)부터 체외순환 종료(CPB-off)시까지 매우 높은 농도로 증가하였다. 이는 기존의 연구자들⁷⁻¹¹이 체외순환 동안 IL-6 농도는 변함이 없거나, 아니면 대동맥 교차차단 제거 후나 체외순환 종료 후에 비로소 유의하게 상승한다고 보고한 것에 비해

Table 7. Each correlation of IL-6 and complements at CPB-off with postoperative biochemical markers

Factor	IL-6	C3	C4
Total protein	-0.60*	0.16 [†]	-0.05 [†]
Albumin	-0.47*	0.40*	-0.04 [†]
AST	-0.01 [†]	-0.02 [†]	-0.18 [†]
ALT	-0.20 [†]	0.33 [†]	0.12 [†]
Bilirubin	0.17 [†]	0.11 [†]	0.16 [†]
BUN	0.14 [†]	-0.27 [†]	0.06 [†]
Creatinine	0.22 [†]	-0.10 [†]	0.22 [†]

All data were expressed as coefficient rate(r).

†, $p>0.05$ (not significant), *: $p<0.05$ (significant positive or negative correlation).

AST, aspartate transaminase, ALT; alanine transaminase, BUN; blood urea nitrogen.

다소 차이를 보였다. 본 연구의 경우, IL-6는 대동맥 교차차단을 제거하기 전인 CPB-10, B-ACR에 이미 기준치에 비해 유의하게 증가함을 보였으며, 이러한 차이는 아마 대상 환자수, steroid등 약물투여 유무 및 심근 보호방법의 상이성 등에 의한 것으로 판단된다. Steinbery 등⁹의 연구를 제외한 나머지 연구결과들^{7,8,10,11}은 연구대상 환자수가 불과 10명 전후였으며, 또한 스테로이드의 투여나 혈액심정지액을 사용함으로써 체내 IL-6의 생성이 다소 억제되어 대동맥 교차차단 제거 전의 IL-6 농도가 상승하지 않았을 가능성이 있을 것으로 사료된다. 또한 개심술 중 IL-6의 생성에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인들은 제외시키고, 체외순환 동안의 허혈성 심정지 및 재관류만이 IL-6 농도증가의 원인인 것으로 주장하는 듯하다. 그러나 IL-6는 생체내에서 대식세포, 활성화된 T림파구, 혈관내피세포, 섬유아세포, 각질세포, 성상세포, 장상피세포, 폐포세포(alveolar type II), 상피세포 등과 같은 많은 종류의 세포들에 의해 합성되어 분비될 수 있으며¹²⁻¹⁴, 그람음성 박테리아의 감염이나 실험적인 TNF- α (tumor necrotic factor- α) 투여와 같은 급성기 반응¹⁵, 혹은 여러 유형의 복부수술을 받은 환자들에 있어서도 역시 증가한다고 한다¹⁶. 따라서, 본 연구에서 관찰된 대동맥 교차차단 제거 직전까지의 IL-6 농도의 증가는 심근이나 폐조직 세포를 제외한 전술한 다양한 세포들에 의해 분비되었을 가능성이 높고, 특히 체외순환 실시로 인해 활성화된 백혈구계 세포들이 IL-6 분비의 중요한 근원이 될 것이다. 개심술 동안 냉각 심정지액 및 냉각수

Table 8. Correlation between complements and leukocytes during CPB

Leukocyte \ Complement		C3/C4					
		Control	CPB-10	B-ACR	J-ACR	ACR-5	CPB-off
① Total WBC ② %Neutrophil ③ %Lymphocyte ④ %Monocyte	Control	① NC/NC ② NC/NC ③ NC/NC ④ NC/NC					
	CPB-10		① NC/NC ② -0.42*/NC ③ 0.43*/NC ④ NC/NC				
	B-ACR			① NC/NC ② NC/NC ③ NC/NC ④ 0.38*/NC			
	J-ACR				① NC/NC ② NC/NC ③ NC/NC ④ 0.45*/NC		
	ACR-5					① NC/NC ② NC/0.37* ③ NC/-0.37* ④ 0.41*/NC	
	CPB-off						① NC/NC ② NC/NC ③ NC/NC ④ NC/NC

All data were expressed as coefficient rate(r).

NC : p>0.05 (no correlation), * p<0.05 (significant positive or negative correlation).

CPB-10; 10minutes after initiation of cardiopulmonary bypass, B-ACR; before aortic cross clamp release, J-ACR; just after aortic cross clamp release, ACR-5; 5 minutes after aortic cross clamp release, CPB-off: just after cardiopulmonary bypass.

Table 9. Correlation between IL-6 and complements during CPB

IL-6 \ Complement		C3/C4					
		Control	CPB-10	B-ACR	J-ACR	ACR-5	CPB-off
Control		NC/0.47*					
CPB-10			NC/NC				
B-ACR				NC/NC			
J-ACR					NC/NC		
ACR-5						NC/NC	
CPB-off							NC/NC

All data were expressed as coefficient rate(r)

NC . p>0.05 (no correlation), * p<0.05 (significant positive correlation).

CPB-10; 10minutes after initiation of cardiopulmonary bypass, B-ACR; before aortic cross clamp release, J-ACR; just after aortic cross clamp release, ACR-5; 5 minutes after aortic cross clamp release, CPB-off: just after cardiopulmonary bypass.

를 이용한 적절한 심근 보호에도 불구하고, 대동맥 교차차단으로 인한 관상동맥의 순환 정지는 전체심근에 상당한 허혈성 손상을 일으킬 가능성이 높다. 또한 대동맥 교차차단 제거로 인한 심근의 재관류 역시 심근 손상을 더욱 기증시킬 것이다. Steinberg 등⁹⁾, Teoh 등¹⁰⁾, Kawamura 등¹¹⁾은 대동맥 교차차단의 제거 직후에 있어 IL-6의 급격한 증가를 증명하지 못하고 다만 교차차단 제거 후 상당한 시간이 경과한 뒤의 IL-6 농도증가와 대동맥 교차차단시간과의 상관성을 입증함으로써 심근으로부터의 분비 가능성을 간접적으로 시사하였고, Frerling 등⁸⁾은 대동맥 교차차단 시간과 IL-6농도간의 상관관계 규명에 실패하였다. 최근 Wan 등⁷⁾은 대동맥 교차차단의 제거 직후부터 체외순환 종료시까지 IL-6 농도의 급격한 증가를 규명하는 실험결과를 보고하였다. 본 연구에서 관찰된 J-ACR시점에서의 IL-6 농도의 급격한 상승, CPB-off시의 IL-6 농도와 대동맥 교차차단 시간 및 총체외순환시간간의 매우 높은 양의 상관관계는 체외순환동안의 허혈 및 재관류를 통하여 손상된 심근이 IL-6 분비의 매우 중요한 근원지임을 강하게 시사하는 것으로 사료된다. 분자생물학적 관점에서 허혈과 재관류 후의 IL-6 농도상승의 기전을 관찰한 연구에 따르면 허혈상태는 심근에서 IL-6의 mRNA를 상향조절시키고 재관류시에는 심근의 IL-6 mRNA의 세포표현이 증가하여 IL-6의 생성 및 분비의 중요한 원인이 된다고 한다¹⁷⁾. 체외순환으로 인한 IL-6 농도의 급격한 증가는 슬후 심근허혈 및 심근벽의 비정상적 움직임의 중요한 한 원인이 되어 "stunned myocardium"을 일으킬 수 있으며, 또한 IL-6는 다양한 슬후 염증반응 및 급성기 반응의 결정적 매개체 중의 하나가 될 수 있다^{18,19)}. 이와 같은 사실은 특히 개심슬후 중환자실에서 회복경과에 큰 영향을 미칠 것이기에 향후 IL-6의 분비 정도를 완화시키거나 생성된 IL-6를 제거할 수 있는 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

체외순환에 따른 보체계의 활성화는 이미 잘 알려진 비생리적 상황으로써 보체활성의 정도는 수술손상의 정도나 체외순환시간에 의존적이라고 한다²⁾. 본 연구의 경우 비록 C3와 C4 모두 체외순환 동안에 통계적으로 유의한 감소를 보임을 관찰함으로써 보체계의 활성화를 확인할 수 있었으나, 대동맥 교차차단 시간이나 총체외순환 시간과의 관련성을 보이지 않음으로 해서 기존의 연구보고를 확인할 수 없었다. 또한 여러 연구보고에서 체외순환 동안 보체 활성화는 cytokine 분비에 관여하는 것으로 제기되었으나⁹⁾ 본 연구에서는 체외순환동안 C3 및 C4 농도변화와 IL-6 농도변화 사이의 통계적 상관성이 없었으며, 보체계와 IL-6간의 임상적 연관성을 증명하기 어려웠다. 따라서 본 연구의 결과로 미루어 볼 때는 적어도 체외순환동안 보체계의 활성화에 의한 IL-6 생성보다는 오히려 전술한 다른 여러 가지 상황들이

IL-6의 생성 분비를 조장하리라는 추측이 더 설득력 있을 것 같다.

체외순환을 이용한 개심술시 흔히 염증반응의 한 지표로서 백혈구의 변화를 측정하고 있다. 그러나 백혈구가 체외순환 동안 어떤 기전에 의해 변화되는지, 또는 어떤 인자들과 어떠한 임상적 연관성이 있는지 정확하게 밝혀진 바는 없지만 체외순환으로 인한 보체계 활성화가 호중구를 자극하여 화학주성을 증가시키고 급성 염증반응을 유발함으로써 전체 백혈구수를 증가시키고 염증 부위로 호중구를 유도한다고 설명하고 있다^{20,21)}. 본 연구의 경우, 총백혈구수는 체외순환 시작과 함께 급격하게 감소하였으나(CPB-10까지), 이후 점진적으로 증가하여 체외순환 종료시까지 기준치보다 유의하게 높은 상태로 유지되었다. 처음 CPB-10에서의 총백혈구수 감소는 혈액희석의 영향과 체외순환의 실시로 인해 활성화된 백혈구가 산화기 내에 부분적으로 부착 혹은 소실되거나, 폐혈류속도의 변화로 인해 폐의 모세혈관에 정체된 결과로 사료된다. 시간대별 각 백혈구의 분획변화를 살펴보면 %호중구는 체외순환 시작과 함께 유의하게 증가하여 체외순환 종료시까지 지속되었으나, %림프구와 %단핵구는 체외순환 시작과 함께 유의하게 감소되어 체외순환 종료시까지 그 감소가 지속되었다. 체외순환 동안 이러한 %호중구의 증가는 급성 염증성 반응으로 인한 것으로 판단되며, %림프구의 감소는 체외순환과 외과적 스트레스로 인한 것으로 생각된다. 체외순환과 외과적 스트레스는 개심술동안 steroid, catecholamine, endorphin을 포함한 많은 호르몬들을 유리시키며, 이러한 호르몬들은 림프구에 영향을 미쳐 체외순환 동안 그 백분율을 매우 감소시킨다고 한다²¹⁾. 또한 체외순환 동안 발생한 염증성 반응은 prostaglandin E2(이하 PG E2라 함)의 생성을 촉진시키며, 이 PG E2는 T8 림프구를 활성화시켜 면역억제 기능을 촉진시킴으로써 총 T림프구수와 T4 림프구 분율을 감소시킨다고 한다²²⁾. 체외순환 동안 %단핵구의 감소는 활성화된 보체계와의 연관성을 들 수 있으며, 체외순환시 보체계의 활성화는 일시적인 단핵구의 감소를 유도할 수 있다²³⁾. 백혈구계의 변화와 IL-6 및 보체와의 상관성에 관한 본 연구결과는 체외순환 동안의 IL-6 혈중농도는 총백혈구수와 %호중구에 각각 매우 유의한 양의 상관관계를 보인 반면, 보체계와는 CPB-10 시점에서 C3와 %호중구 사이에, ACR-5 시점에서 C4와 %호중구 사이에 각각 불명확한 음 혹은 양의 상관성이 있었을 뿐 전체적인 시간대에는 거의 연관성이 없었다. 이로 미루어, 체외순환동안 총백혈구수와 호중구의 변화는 보체계에 의한 영향이라기 보다는 IL-6와 더 깊은 관련이 있는 것으로 사료된다. 특히 IL-6는 국소적으로 호중구를 자극할 수 있고²⁴⁾, 호중구의 산화적 방출능력(oxidative burst)을 유발하며²⁵⁾, 혈관내피세포의 ICAM-1(intercellular adhesion

molecule-1) 수용체 표현을 자극하여 혈관내피의 투과성을 증가시킨다²⁶⁾. 더욱이 IL-6는 호중구와 심근세포간의 상호작용에 필수적 매개체라는 동물실험 결과도 제시되었다²⁷⁾. 따라서 체외순환 동안 %호중구 증가와 심근의 허혈 및 관류후 IL-6농도의 급격한 증가간의 상호 연관성은 임상적으로 매우 심각한 염증성 합병증 유발의 중요한 매개 열쇠가 될 수도 있을 것이다. %림프구의 경우에도 체외순환동안 보체계의 변화와 거의 상관성이 없었고 IL-6농도와는 매우 유의한 음의 상관성을 보임으로써 이 두 변수간의 어떤 임상적 관련성이 높게 시사되었으나, 본 연구결과만으로는 더 깊은 의미 해석은 곤란하며 향후 cytokine계열과 림프구간의 인과적 관계에 대한 연구가 좀 더 필요할 것으로 사료된다. 그러나 %단핵구의 경우에는 전체 체혈시기 중 어떤 경우에도 IL-6와의 상관성이 전혀 없었으며, 오히려 체외순환동안 B-ACR, J-ACR ACR-5의 시기에서 C3의 농도변화와 양의 상관관계를 보임으로써 전술한 보체계의 활성화가 %단핵구의 감소에 직접적인 영향을 끼쳤음을 확인할 수 있었다. 백혈구계와 환자의 연령, ACT 및 TBT와의 상관관계에서는 %호중구, %림프구가 ACT 및 TBT과 각각 유의한 양 혹은 음의 상관성을 보였다. 따라서 ACT, TBT가 길어질수록 이러한 세포 성분들에 유해한 영향을 미칠 수 있으며, 이와 관련된 술후 합병증 역시 증가할 것으로 사료된다.

본 연구의 경우, 술후 24시간의 총단백질 및 알부민 농도는 술전에 비해 통계적으로 유의하게 저하되었고, AST 및 빌리루빈 농도는 유의하게 상승됨으로써 술후 24시간 경과후에도 체외순환으로 인한 손상적 효과가 상당히 지속되는 것을 알 수 있었다. 반면 술후 BUN과 크레아티닌 농도는 술전에 비해 약간 상승하였으나 통계적 유의성이 없었다. 따라서 체외순환으로 인한 관류후증후군의 발생은 신장보다는 간에서 좀더 가능성이 높은 것으로 시사되었다. 생화학적 인자들과 환자의 나이, ACT 및 TBT와의 상관관계에서는 대부분 유의한 상관성은 없었고 다만 술후 알부민 농도변화만이 상기 세 변수들과 유의한 음의 상관성을 나타냄으로써 환자의 연령이 높을수록, ACT 및 TBT가 연장될수록 술후 간기능과 관련된 위험도가 높으리라는 점을 시사하였다. 따라서 특히 연령이 높은 환자인 경우, 가능한 ACT 및 TBT를 줄이는 것이 체외순환으로 인한 술후 합병증 발생의 가능성을 감소시켜 줄 것이다. IL-6 및 보체계와 생화학적 변수들간의 상관관계에서 IL-6는 술후 총단백질 및 알부민 농도와 각각 유의한 음의 상관성을 보였고, C3은 술후 알부민 농도와 의미있는 양의 상관성을 보임으로써 체외순환 동안 증가된 IL-6의 생성이나 보체계 활성화가 일부 관류후증후군의 발생에 관여할 수 있다는 가능성을 시사하였다. 간은 급성기 반응에 결정적 역할을 수행하며 IL-6는 간세포 자극인자

(hepatocyte stimulating factor)인 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 체외순환으로 인해 증가된 IL-6 분비는 급성기의 단백질 합성을 조절하는 주요 인자이며 간의 급성기 단백질 합성능에 변화를 주어서 C-reactive protein 및 α 1-antitrypsin과 같은 단백질의 농도를 증가시키지만 총단백질 및 알부민 농도는 저하시킨다²⁹⁾. 그러므로 본 연구에서 관찰된 체외순환 종료직후 IL-6 농도와 총단백질 및 알부민 농도간의 음의 상관성은 관류후 증후군의 발생에 IL-6가 주요한 인자로서 관여하며 의미있는 임상적 지표가 될 수 있다는 사실을 시사하고 있다.

결론

체외순환 동안 IL-6농도의 변화와 보체계 활성화, 백혈구계, 기타 염증성 반응간의 상관관계를 규명하기 위하여 체외순환을 이용한 개심술을 시행받은 성인환자 30명을 대상으로 실시한 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

첫째, 체외순환은 IL-6의 생성을 자극하여 혈장농도를 증가시켰다.

둘째, IL-6는 백혈구계의 숫적 변화 및 술후 일부 생화학적 지표와 유의한 상관성을 보여 전신적 염증반응 및 관류후증후군의 유발인자가 될 수 있음이 시사되었다.

셋째, 대동맥 교차차단 시간과 총체외순환 시간이 길어질수록 IL-6의 생성 및 염증반응이 보다 증가하였다. 따라서 가능한 대동맥 교차차단 시간 및 총체외순환 시간을 단축시켜 IL-6의 생성 및 염증반응 발생을 줄여 주는 것이 개심술후 환자관리에 도움이 될 것으로 생각된다.

참고 문헌

- 1 Kirklin JK, McGiffin DC. *Early complications following cardiac surgery.* Cardiovasc Clin 1987; 17:321-42.
- 2 Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass. evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins.* N Eng J Med 1981; 304:497-503.
- 3 Howard RJ, Crain C, Franzini DA, et al. *Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation.* Arch Surg 1988; 123:1496-501.
- 4 Kirklin JK. *Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1991; 51:529-31.
- 5 Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. *Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 1008-16.
- 6 Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. *Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide.* Science 1992; 256:387-89.

7. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, et al. *Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:806-11.
8. Frerking B, Philip I, Dehoux M, et al. *Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:4 69-77.
9. Steiberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. *Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:1008-16.
10. Teoh K, Brandely CA, Gaudie J, et al. *Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery.* Circulation(supp II) 1995; 92:347-53.
11. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, et al. *Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury.* Can J Ane 1993; 40:1016-21.
12. Kishimoto T. *Blood: the biology of interleukin-6.* Blood 1989; 74:1-10.
13. Ogle CK, Mao J, Wu J, et al. *The production of tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-6 and prostaglandin E2 by isolated enterocytes and gut macrophages: effect of lipopolysaccharide and thermal injury.* J Burn Care Rehabil 1994; 15:470-77.
14. Crestani B, Comillet P, Dehoux M, et al. *Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and vivo.* J Clin Invest 1994; 94:731-40.
15. Stack G, Snyder EL. *Cytokine generation in stored platelet concentrates.* Transfusion 1994; 34:20-5.
16. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, et al. *Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status. detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery.* Surgery 1992; 111:201-09.
17. Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, et al. *Induction of interleukin-6 synthesis in myocardium: potential role in postperfusion inflammatory injury.* Circulation 1995; 92: 1866-75.
18. Finkel MS, Hoffman RA, Shen L, et al. *Interleukin-6 (IL-6) as a mediator of stunned myocardium.* Am J Cardiol 1993; 71:1231-32.
19. Nijsten MW, DeGroot ER, Tenduis HJ, et al. *Serum levels of interleukin 6 and acute phase responses.* Lancet 1987; 2:921.
20. Siminelakis S, Bossinakou I, Antoniou F, et al. *A study of the effects of extracorporeal circulation on the immunologic system of humans.* J Cardiothorac Vasc Ane 1996; 10:893-98.
21. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology.* 3rd ed. London, Mosby, 1993:1201-17.
22. Miller-Graziano CL, Fink M, Yan Wu J, et al. *Mechanisms of altered monocyte prostaglandin E2 production in severely injured patients.* Arch Surg 1988; 123:293-99.
23. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, et al. *Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes.* J Clin Invest 1977; 59:879.
24. Kharazmi A, Nielsen H, Rechnitzer C, et al. *Interleukin-6 primes human neutrophil and monocyte oxidative burst response.* Immunol Lett 1989; 21:177-84.
25. Yuan L, Inoue S, Sato Y, et al. *An evaluation of the effects of cytokines on intracellular oxidative production in normal neutrophils by flow cytometry.* Exp Cell Res 1993; 209:375-81.
26. Maruo N, Morita I, Shirao M, et al. *IL-6 increases endothelial permeability in vitro.* Endocrinology 1992; 131:710-14.
27. Youker KA, Smith CW, Anderson DC, et al. *Neutrophil adherence to isolated adult cardiac myocytes: induction by cardiac lymph collected during ischemia and reperfusion.* J Clin Invest 1992; 89:602-09.
28. Gaudie J, Richards C, Northemann W, et al. *IFN β 2/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor-specific acute phase gene regulation in hepatocytes.* Ann NY Acad Sci 1989; 577:46-59.
29. Nijsten MW, De Groot ER, Ten Duit HJ, et al. *Serum level of interleukin-6 and acute phase responses,* Lancet, 4th ed. Belgium, Edegem, 1987:921-23.

=국문초록=

배경: 개심술 후 발생하는 관류후증후군은 체외순환으로 인해 유발된 보체 및 호중구의 활성화에 의한 것으로 알려져 왔으며, 최근에는 Interleukin-6(IL-6) 역시 깊이 관련있는 것으로 보고되었다. 본 연구는 체외순환동안 IL-6 농도의 변화와 보체 및 염증성 반응간의 상관관계를 규명하기 위해 시행하였다. **대상 및 방법:** 체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 성인 환자 30명으로부터 일정한 시간간격으로 채혈하여 IL-6, C3 및 C4, 총백혈구수와 백혈구 분획 등의 농도변화 그리고 수술 후 간 및 신장기능을 나타내는 생화학적 지표를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다. **결과:** IL-6의 농도는 체외순환 10분부터 기준치에 비해 점진적으로 유의한 증가를 보여 체외순환 종료시에 그 혈중농도가 가장 높았다($p<0.05$). C3 및 C4는 체외순환 시작 10분에 의미 있는 감소를 보였고, 체외순환 종료시까지 유의하게 낮은 상태가 지속되었다($p<0.01$). 시간대별 IL-6의 혈중농도는 총백혈구수 및 호중구 분획과는 유의한 양의 상관성을 보였으며(각각 $r=0.66$, $r=0.58$, $p<0.05$), 림프구 분획과는 유의한 음의 상관성을 보인 반면($r=-0.60$, $p<0.05$), 시간대별 C3 농도는 단핵구 분획과 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.45$, $p<0.05$). 술후, 총단백질 및 알부민 농도는 술전에 비해 유의하게 감소하였으나 ($p<0.01$), AST와 빌리루빈 농도는 유의하게 증가하였다($p<0.01$). 체외순환 종료시의 IL-6는 술후 총단백질, 알부민 농도와 각각 유의한 음의 상관성을 나타내었고(각각 $r=-0.60$, $r=-0.47$, $p<0.05$), 체외순환 종료시의 C3는 알부민 농도와 유의한 양의 상관성이 있었다($r=0.40$, $p<0.05$). 체외순환 종료시의 IL-6 농도와 호중구 분율은 각각 대동맥 교차차단시간 및 총체외순환시간과 유의한 양의 상관관계를 나타내었고(IL-6: 각각 $r=0.82$, 0.79 . 호중구 분율: 각각 $r=0.50$, 0.56 ; $p<0.05$), 반면 림프구 분율과 술후 알부민 농도는 대동맥 교차차단 시간 및 총체외순환시간과 유의한 음의 상관관계가 있었다(림프구 분율: 각각 $r=-0.52$, -0.58 . 알부민: 각각 $r=-0.58$, -0.55 ; $p<0.05$). **결론:** 체외순환은 IL-6의 생성을 자극하여 혈장농도를 증가시키며 이와 같이 증가된 IL-6는 전신성 염증반응 및 관류후증후군의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

- 중심단어:** 1. 체외순환
2 IL-6
3 보체
4. 백혈구
5 염증반응.