

돼지에서 초저체온 순환정지 하의 역행성 뇌관류시 뇌대사, 혈류역학 지표, 뇌조직 소견 및 혈청 내 neuron-specific enolase 의 변화

김 경 환* · 안 혁*

=Abstract=

The Changes of Cerebral Metabolic and Hemodynamic Parameters, Brain Histology, and Serum Levels of Neuron-Specific Enolase During Retrograde Cerebral Perfusion Under Pofound Hypothermic total Circulatory Arrest in Pigs

Kyung Hwan Kim, M.D.*, Hyuk Ahn, M.D.*

Background: Retrograde cerebral perfusion(RCP) is currently used for brain protection during aorta surgery, however, for the safety of it, various data published so far are insufficient. We performed RCP using pig and investigated various parameters of cerebral metabolism and brain injury after RCP under deep hypothermia. **Material and Method:** We used two experimental groups: in group I(7 pigs, 20 kg), we performed RCP for 120 minutes and in group II(5 pigs, 20 kg), we did it for 90 minutes. Nasopharyngeal temperature, jugular venous oxygen saturation, electroencephalogram were continuously monitored, and we checked the parameters of cerebral metabolism, histological changes and serum levels of neuron-specific enolase(NSE) and lactic dehydrogenase(LDH). Central venous pressure during RCP was maintained in the range of 25 to 30 mmHg. **Result:** Perfusion flow rates(ml/min) during RCP were 130 ± 57.7 (30 minutes), 108.6 ± 55.2 (60 minutes), 107.1 ± 58.8 (90 minutes), 98.6 ± 58.7 (120 minutes) in group I and 72 ± 11.0 (30 minutes), 72 ± 11.0 (60 minutes), 74 ± 11.4 (90 minutes) in group II. The ratios of drain flow to perfusion flow were 0.18(30 minutes), 0.19(60 minutes), 0.17(90 minutes), 0.16(120 minutes) in group I and 0.21, 0.20, 0.17 in group II. Oxygen consumptions(ml/min) during RCP were 1.80 ± 1.37 (30 minutes), 1.72 ± 1.23 (60 minutes), 1.38 ± 0.82 (90 minutes), 1.18 ± 0.67 (120 minutes) in group I and 1.56 ± 0.28 (30 minutes), 1.25 ± 0.28 (60 minutes), 1.13 ± 0.26 (90 minutes). We could observe an decreasing tendency of oxygen consumption after 90 minutes of RCP in group I. Cerebrovascular resistances(dynes · sec · cm⁻⁵) during RCP in group I increased from 71370.9 ± 36914.5 to 83920.9 ± 49949.0 after the time frame of 90 minutes(p<0.05). Lactate(mg/min) appeared after 30 minutes of RCP and the levels were 0.15 ± 0.07 (30 minutes), 0.18 ± 0.10

*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

† 이 논문은 대한흉부외과학회 제31차 추계학술대회에서 구연되었음.

논문접수일 : 99년 12월 27일 심사통과일 : 2000년 4월 21일

책임저자 : 김경환(110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 병원 흉부외과. (Tel) 02-760-2348, 760-3971

(Fax) 02-764-3664 E-mail : kkh726@medicine.snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

(60 minutes), 0.19 ± 0.19 (90 minutes), 0.18 ± 0.10 (120 minutes) in group I and 0.13 ± 0.09 (30 minutes), 0.19 ± 0.03 (60 minutes), 0.29 ± 0.11 (90 minutes) in group II. Glucose utilization, exudation of carbon dioxide, differences of cerebral tissue acidosis between perfusion blood and drain blood were maintained constantly during RCP. Oxygen saturation levels(%) in drain blood during RCP were 22.9 ± 4.4 (30 minutes), 19.2 ± 4.5 (60 minutes), 17.7 ± 2.8 (90 minutes), 14.9 ± 2.8 (120 minutes) in group I and 21.3 ± 8.6 (30 minutes), 20.8 ± 17.6 (60 minutes), 21.2 ± 12.1 (90 minutes) in group II. There were no significant changes in cerebral metabolic parameters between two groups. Differences in serum levels of NSE and LDH between perfusion blood and drain blood during RCP showed no statistical significance. Serum levels of NSE and LDH after resuming of cardiopulmonary bypass decreased to the level before RCP. Brain water contents were 0.73 ± 0.03 in group I and 0.69 ± 0.06 in group II and were higher than those of the controls($p < 0.05$). The light microscopic findings of cerebral neocortex, basal ganglia, hippocampus(CA1 region) and cerebellum showed no evidence of cerebral injury in two groups and there were no different findings between them. We could examine the mitochondrial swellings using transmission electron microscopy in both groups(neocortex, basal ganglia and hippocampus), but they were thought to be reversible findings. Conclusion: Although we did not proceed this study after survival of pigs, we could perform the RCP successfully for 120 minutes with minimal cerebral metabolism and no evidence of irreversible brain damage. The results of NSE and LDH during and after RCP should be reevaluated with survival data.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:445-68)

Key words : 1. Cerebral perfusion
2. Cerebral metabolism
3. Brain injury
4. Total circulatory arrests induced

서 론

저체온법은 심장 수술시 장기 보호를 위하여 보편적으로 시행되고 있으며 그 가운데 초저체온법은 대동맥 박리, 대동맥류, 선천성 대동맥 질환 등에 있어서 뇌보호를 위하여 완전순환정지와 더불어 사용되는 유용한 수단이다. 그러나 초저체온법만으로는 뇌보호에 한계가 있으며 일반적으로 45분 이상의 완전순환정지를 시행한 경우에는 중추신경계 관련 합병증의 발생이 증가한다고 알려져있다¹⁾. 이의 보완목적으로 대동맥궁 동맥분지를 통한 전향성 혈액관류법, 상공정맥을 통한 역행성 혈액관류법 등이 시행되고 있고 안전한 완전순환정지시간을 늘이기 위해 많은 연구가 이루어지고 있다. 오랜 기간 동안의 완전순환정지 후에 나타날 수 있는 가장 문제되는 합병증이 허혈성 뇌손상 등 중추신경계 합병증으로 대동맥궁 수술을 시행한 환자에서 완전순환정지 시간이 45분이 넘는 경우 뇌졸중의 고위험 군이 되며 65분이 넘는 경우 사망률이 증가하는 것으로 알려져있다²⁾. 이러한 합병증 및 사망을 줄이기 위한 노력으로 전향성 뇌관류, 역행성 뇌관류, 뇌정지액(cerebroplegia) 주입법 등이 연구 및 시행되고 있는데 임상적으로는 독성 대사물질을 제거하면서 중

추신경계에 산소와 뇌대사에 이용되는 기질들을 공급하여 뇌보호의 효과를 유지할 수 있고 시행이 간편한 역행성 뇌관류가 많이 적용되고 있다. 완전순환정지 시간의 안전한 연장은 대동맥질환이 증가추세에 있는 근자의 상황에 비추어 볼 때 반드시 필요한 것이며 적지 않은 사망원인이 중추신경계 합병증으로 인한 것이라는 사실이 이를 뒷받침하고 있다. 역행성 뇌관류의 안전성 규명에 가장 중요한 뇌손상의 정도를 관찰함으로써 관류법의 안전성을 논할 수 있는 기본 자료가 될 수 있다고 사료되며, 향후 뇌손상을 줄일 수 있는 여러 가지 방법들을 이용한 파생 연구가 가능할 것이다. 뇌손상의 가능성을 평가하기 위하여 형태학적 변화, lactic dehydrogenase(이하 LDH라함)의 변화, neuron-specific enolase(이하 NSE라함)의 변화 등을 살펴보려 하는데, 그 중 NSE는 protein enolase의 γ, γ -dimer이고 분자량이 8만 dalton 정도인 glycolytic pathway의 용해성 효소이며, 정상적으로는 신경 세포질, 수지상 돌기, APUD(amine precursor uptake and dehydrogenation) 세포 내에 특이적으로 존재하며 이러한 이유로 신경 아세포증, 폐의 소세포암 등의 진단 및 예후를 판정하는 중요한 지표로 이용되어 왔다²⁻⁴⁾. 흰쥐와 사람에서 NSE를 측정할 결과 대개 12,500~16,500 $\mu\text{g/L}$ 가 정상치로

알려져 있으며 신경학적 손상을 조기에 파악할 수 있는 유용한 지표로 알려져있다⁹⁾ 돼지에서는 정상치에 대하여 알려진 바가 없는데 이번 연구에서 뇌관류 시행 전의 측정치를 바탕으로 정상치를 제시해 보려한다. 장시간의 역행성 뇌관류가 안전하게 유지될 수 있는지 아니면 어느 정도의 중추신경계 손상을 동반하게 될 것인지를 관찰하여 역행성 뇌관류법의 안전성을 규명하는 것이 연구의 가장 중요한 목표이며, 뇌조직 병리 소견을 관찰하여 역행성 뇌관류 후 뇌기능 회복을 판단하려한다.

대상 및 방법

초저체온하 완전순환정지 상태에서 역행성 뇌관류를 2시간 시행한 군(1군)과 1시간 30분 시행한 군(2군)으로 나누어 뇌대사 관련 지표, 뇌조직병리소견, 혈청 내 효소 변화 등을 관찰하였고, 식도 체온 및 직장 체온, 뇌전도를 지속적으로 시행하였다. 역행성 뇌관류가 완전순환정지법만을 사용하는 것보다는 우월하다는 전제하에 시행되었으며 90분간의 역행성 뇌관류 후에도 뇌손상의 보고가 있기 때문에 90분 군을 관찰하였고, 대개의 경우 대동맥 관련 수술이 120분을 넘지 않는 점을 고려하여 120분을 최대점으로 하여 1군과 2군으로 나누어 연구를 진행하였다. 돼지의 해부학적 특징으로 반기정맥이 관상 정맥동으로 환류되고 기정맥이 상대적으로 큰 점을 들 수 있는데 효과적인 뇌관류를 위해 심폐기 가동 전 혹은 가동 후 기정맥 및 반기정맥을 박리하여 혈류를 차단할 준비를 해 놓은 후 역행성 뇌관류시 이들 정맥의 혈류를 차단하여 하공정맥 또는 심장 내로의 혈류 우회를 최대한 방지하면서 연구를 진행하였다. 또한 상공정맥으로 뇌관류를 시행할 경우 앞서 기술한 방법을 모두 사용해도 상지정맥으로의 관류를 피할 수가 없기 때문에 양쪽 상지의 정맥부위를 압박대로 묶어 정맥을 일시 차단 후 뇌관류를 시행하였다.

1. 실험동물의 준비

체중 15~20 kg 의 돼지 12마리를 암수 구별 없이 이용하였다(Landrace species, 120분 군 7마리, 90분 군 5마리).

2 마취 및 수술 전 제반 준비

마취 전처치로 아트로핀 (0.03 mg/kg)을 정주하였고, xylazine (2.2 mg/kg), ketamine hydrochloride(20 mg/kg)을 근주하여 마취를 유도하였으며, 필요시에 thiopental sodium(15~20 mg/kg)을 정주하였다. 돼지를 체표면 냉각이 가능한 blanketrol이 깔려있는 수술대에 옮기고 양와위를 유지하였다. 심전도 전극을 붙이고 심전도를 감시하였으며, 기관절개술을 시행하여

내경 6.5~7 mm의 기관 내 튜브를 삽관 후 인공호흡을 유지하였다. 이때 FiO₂는 0.6으로 PaCO₂는 35~40 mmHg로 유지하였으며, 마취유지를 위하여 isoflurane(1~2%) 및 ketamine hydrochloride(2 mg/kg/hr)를, 그리고 필요에 따라 소량의 pancuronium bromide(0.2 mg/kg)를 사용하였다. 마취기는 ROYAL-88X Anesthesia Machine(ROYAL Medical Co. LTD, Korea)을 사용하였고 모니터는 SOLAR 8000 Patient Monitor Sync Master 510b(Samsung, Korea)를 이용하였다. 뇌전도 감시를 위하여 전극을 두개골 주위의 두피 4곳에 위치시켰으며, 이의 기록 관찰을 위하여 BIOPAC System(Santa Barbara, California) Model MP30과 노트북 컴퓨터를 연결한 뇌전도 기록 시스템을 이용하였다. 정상체온에서 뇌전도를 기록하였고, 체온 감소에 따라 뇌전도의 변화양상을 관찰하였다. Foley 카테타를 삽입하여 시간당 요량을 측정하였다. 서혜부 절개를 통하여 대퇴동맥에 동맥혈압측정 카테타를 삽입하고 대퇴정맥에 정맥카테타를 삽입하여 하지의 정맥압을 지속적으로 측정하였다. 경정맥에 중심정맥압 측정과 수액 주입이 가능한 카테타를 삽입하였으며 정맥주입 용액은 생리 식염수를 이용했다. 중심정맥압을 지속적으로 측정하였고, 중심정맥압 측정 카테타를 필요 시 내경정맥까지 빼내어 역행성 뇌관류 시행 직전 내경정맥 산소포화도가 95%가 넘는 것을 확인하였다. 비인두와 직장의 체온을 재고자 탐침(probe)을 삽입하였다.

3. 역행성 뇌관류 준비 및 시행

1) 돼지 상공정맥의 해부학적 형태

무명정맥이 사람에서와 달리 양쪽 모두 같은 모양으로 Y자 형태로 분지되어 있었고 상공정맥에서 무명정맥, 경정맥까지 정맥 조직을 절제 후 혈관 내부를 확인한 결과 거의 흔적만 남은 판막구조를 확인할 수 있었다. 반기정맥은 관상정맥동으로 환류되고 있었으며 3마리에서 부속 반기정맥(accessory hemiazygous vein)이 발견되었는데 이는 모두 무명정맥 직하부의 상공정맥으로 환류되고 있었다. 대동맥궁은 2개 완두동맥에서 경동맥과 쇄골하 동맥이 분지하는 양상이었으며 양쪽 완두동맥에 삽관하여 역행성 뇌관류 중 환류액을 측정할 수 있었다.

2) 역행성 뇌관류 시행상의 문제점

반기정맥(hemiazygous vein)을 결찰하지 않고 역행성 뇌관류를 시행한 경우 모두에서 심장으로 환류되는 정맥혈이 상대적으로 증가하여 하공정맥 캐놀라만으로는 심장 팽창을 막기에 어려움이 있어 모든 경우에 역행성 뇌관류를 시작함과 동시에 반기정맥을 결찰하는 것이 필요하였다. 돼지의 경우 양측 내유정맥이 매우 발달하여 역행성 뇌관류시 이를

통한 혈류 손실도를 것으로 생각되어 모두 결찰 후 뇌관류를 시행하였다. 쇄골하 정맥으로의 혈류 손실을 줄이기 위하여 돼지의 상지에 압박대를 설치하여 뇌혈류량을 증가시키고 하였다.

3) 역행성 뇌관류의 시행

중증 흉골 절개술 시행 후 심폐 바이패스가 가능하도록 심낭 절개한 다음 흉골 절개창을 상부로 연장하여 우측 완두동맥 및 우경동맥을 박리하였다. 헤파린(300 IU/kg)을 정주한 후 동맥캐놀라를 상행대동맥, 정맥캐놀라를 상공정맥과 하공정맥에 위치시켰다. 인공심폐기는 Stockert-Shiley CPB Machine(Shiley Inc., Irvine, California, USA)을 이용하였고, 기포형 산화기(bubble oxygenator, Bentley, Baxter Healthcare Co., Irvine, California, USA)를 이용하였으며, 충전액은 하트만액 450 cc, 전혈 150 cc를 혼합하여 600 cc정도로 하였다. 정맥 캐놀라를 동맥캐놀라와 Y자형으로 연결하여 완전순환정지 중 동맥혈을 이용한 역행성 뇌관류를 할 수 있도록 하였다. 하공정맥 캐놀라를 Y자형으로 연결하여 역행성 뇌관류시 하공정맥으로 환류되는 혈액을 저혈조에 모을 수 있도록 하였다. 심폐기 가동 후 완전순환정지 시 뇌혈류 조절은 α -stat를 채택하였다. 심장의 확장 방지를 위해 좌심방 부속지 또는 우상부 폐정맥에 벤트(vent) 카테터를 삽입하였으며, 심폐기 가동 시 유속은 50~55 ml/kg/min으로, 직장 체온은 18°C까지 낮추었다. 기정맥 및 반기정맥을 박리하여 혈류를 차단할 준비를 하였고, 심폐기 가동 중 동맥혈가스분석을 수시로 시행하여 필요시 교정하였으며, 술 중 헤마토크릿은 15~18%를 유지하였다. 혈액 가스분석에는 radiometer medical A/S (Copenhagen, Denmark)의 ABLTM 520 모델을 사용하였다. 상공정맥 주위를 박리하여 캐놀라를 조일 준비를 하고, 우완두동맥과 좌완두 동맥에 카테터를 삽입하여 역행성 뇌관류시 유출액을 받아낼 수 있도록 하였으며 이를 뇌혈류량 계산에 이용하였다. 저체온하의 완전순환정지 직전에 methylprednisolone(2 mg/kg), thiopental sodium(5 mg/kg)을 정주하였고, 머리 주위에 얼음주머니를 놓아 국소적 저체온이 유지되도록 하였다. 심근보호는 저체온법만으로 하고 별도의 심정지액은 사용하지 않았다. 심폐기 가동 후 비인두 체온을 15°C, 직장 체온을 18°C까지 낮추었고, 이때 내경정맥 산소포화도를 측정하여 95%가 넘는 것을 확인하였다. 완전 순환정지가 준비 되었으면 심폐기 혈류를 분당 100 cc정도로 하고 상공정맥 삼관을 조인 후 머리를 낮추고 완전순환정지를 시작하였으며, 상공정맥 카테터를 무명정맥 분지부에 위치시켰다. 기정맥 및 반기정맥의 혈류를 차단한 후에 역행성 뇌관류를 시작하였고, 이때 상지에 압박대를 거치하여 역행성 뇌관류시 뇌관류액이 증가할 수 있도록 하였다. 뇌관류를 연속적으로

시행하였으며 혈류는 상공정맥 압력이 25~30 mmHg를 유지하면서 관류량을 조절하였다. 관류액의 온도는 10°C로 하였다. 양측 완두 동맥에 삽입한 카테터를 통하여 역행성 관류 후 동맥으로 유출되는 혈액을 채취하였고, 채취를 하지 않는 시간대에는 경동맥압을 지속적으로 관찰하였다. 압박대에 압박대를 거치하고 기정맥과 반기정맥을 결찰한 후 우완두동맥으로 유출되는 혈액의 양을 측정하여 뇌혈류량으로 하였다. 1군에서는 7마리를 이용하여 2시간 동안 완전순환정지 및 역행성 뇌관류를 시행하였으며, 2군에서는 5마리를 이용하여 1시간 30분 동안 같은 방법으로 시행하였다. 이 기간 동안 뇌전도의 변화를 수시로 관찰, 기록하였다. 마취 직후, 심폐기 가동 후, 완전순환정지 직전에 상공정맥 및 대동맥에서 혈액을 채취하였으며, 2시간 완전순환정지 후 상공정맥관류를 줄이면서 체온을 올리고 심폐기를 재가동 하였다. 심폐기 재가동 후 15분, 30분, 60분에 혈액을 채취하였다. 혈액 채취를 마치고 정상 심기능 회복 후 마취 상태에서 심폐기회로의 정맥 캐놀라를 통하여 혈액을 저혈조로 받아내어 전신 허혈 상태를 유도하는 방식으로 돼지를 안락사 시키고, 뇌조직을 적출하였으며, 좌반구의 일부를 60°C로 유지된 건조기에서 72시간동안 건조하였다.

4. 측정 한 지표

취유도부터 역행성 뇌관류, 심폐기 재가동, 안락사 등 연구 전 시간대에 걸쳐 시간 및 체온 변화에 따른 동 정맥 혈압, 경정맥, 경동맥압, 혈중 산소함량, 혈당치, 혈중 pH, 혈중 lactate치, 혈청 neuron-specific enolase, 혈청 lactate dehydrogenase를 측정하여 시간대 별 변화를 비교 분석하였다. 뇌수분함량 및 뇌조직 소견을 관찰하였다. 상공정맥으로 역행성 뇌관류를 시행한 후 뇌혈류량을 측정하기 위하여 상지의 정맥을 압박대로 묶고 기정맥, 반기정맥을 결찰한 후 대동맥궁으로 환류되어 나오는 혈류를 측정하였다. 측정 시간은 마취유도 후, 심폐바이패스 직후, 완전순환정지 직전, 완전순환정지 후 15, 30, 60, 90, 120분(2군에서는 제외), 심폐바이패스 재가동 후 15분, 30분, 60분으로 하였다. lactate, lactate dehydrogenase 및 neuron-specific enolase의 측정을 위하여 각 시간 대에 채취한 혈액을 즉시 원심 분리하여 혈청을 보관하였다.

돼지를 안락사 시키기 직전 등공 반사 및 뇌전도를 관찰하였다. 안락사 유도 후 적출한 뇌조직 중 10% buffered formaldehyde에 보관한 좌측 뇌를 7일 후 꺼내어 신피질, 기저핵, 소뇌, 해마 등으로 나눈 후 1×1×0.5 cm 크기로 표본을 제작하여 광학 현미경하에서 병리조직학적 검사 시행하였다. glutaraldehyde 용액에 보존한 1mm 정방형 뇌조직의 투과 전자 현미경 소견을 관찰하였다. 뇌조직 수분 함량 및 건

조/습윤 비율을 구하였다.

다음은 측정된 주요 지표의 구체적 방법을 기술한 것이다.

1) 혈중 Lactate 측정방법

연구 대상군의 시간대 별 채취 혈액 3 ml를 plain tube에 채취하였다. 채취 후 즉시 2500 rpm에서 10 분간 원침하여 상층 혈청을 얻은 후 검사 전까지 -20℃에 보관하였다. TDx REA lactic acid reagent kit(Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA)와 TDx(Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) 기기를 이용하여 radiative energy attenuation 방법으로 측정, 산출된 혈중 lactic acid 농도를 구하였다.

2) 혈액 가스 분석

혈액을 채혈한 직후 헤파린에 혼합하여 얼음주머니에 보관해서 검사실까지 운반 후 즉시 자동화 혈액가스 분석기(Radiometer, Copenhagen, Denmark)를 이용하여 pH, PCO₂, PO₂, HCO₃⁻, O₂ Content, O₂ saturation, base excess, standard base excess, standard bicarbonate, total CO₂를 측정하였다.

3) 혈중 NSE 측정 방법

연구 대상군의 시간대 별 채취 혈액 3 ml 를 plain tube에 채취(역행성 뇌관류 중에는 상공정맥을 통한 관류혈과 대동맥을 통한 환류혈을 모두 채취)하였다. 채취 후 20-30분간 실온에 방치하고 2500 rpm에서 10분간 원침하여 상층 혈청을 얻은 후 검사 전까지 -20℃에 보관하였다. NSE 측정은 CanAg NSE EIA kit(CanAg Diagnostics, Sweden)를 이용하였다. Streptavidin이 도포된 microtiter plate에 표준물질 및 대조물질과 혈청 25 μL을 분주하고, biotin이 부착된 항 NSE 항체(anti-NSE MAb E21)와 peroxidase가 붙은 항 NSE 항체(anti-NSE MAb E17) 100 μL을 분주하여 300 rpm shaker위에 올려놓은 후 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. Kit에 포함된 세척액으로 6회 세척을 시행하고 tetra methylbenzidine(TMB) 기질용액을 100 μL 씩 분주한 후 실온의 300 rpm shaker 위에서 30분간 반응시켰다. 반응정지액 100 μL을 각 well에 넣고 peroxidase의 발색 정도를 405 nm에서 분광광도계로 측정하였으며, 농도를 알고 있는 6가지의 표준물질의 흡광도로 표준곡선을 구하여 각 검체의 NSE 농도를 산출하였다. 모든 검체는 정확성을 위하여 중복 측정하고 평균값을 최종 농도로 하였다. 시간별 NSE 농도의 차이를 구하고, 역행성 뇌관류 시행 전, 시행 중, 시행 후의 시간에 따른 혈중 NSE 농도 변화의 추이를 관찰하였다.

측정한 혈액학적 수치 및 혈액 가스분석 자료를 이용하여 다음을 계산하였다.

(I) Total vascular resistance (R)

$$R = 79920 \times (P_i - P_o) / Q \text{ (dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

(P_i: jugular venous pressure, P_o: brachiocephalic arterial pressure, Q: flow rate)

(2) Oxygen content

$$O_2 \text{ content} = (1.34 \times \text{hemoglobin} \times \text{oxygen saturation}) + 0.003 \times PaO_2$$

(3) Oxygen consumption (CMO₂)

$$CMO_2 = (O_2CTf - O_2CTr) \times Q / 100 \text{ (ml/min)}$$

(O₂CTf : oxygen content of perfused blood, O₂CTr: oxygen content of returned blood, Q: flow rate)

(4) Exudation of carbon dioxide (EXCO₂)

$$EXCO_2 = (tCO_{2f} - tCO_{2r}) \times Q / 1000 \text{ (mmole/min)}$$

(tCO_{2f} : carbon dioxide content of perfused blood, tCO_{2r} : carbon dioxide content of returned blood, Q : flow rate)

(5) Cerebral metabolic rate (CBR)

$$CBR = \text{cerebral blood flow} \times (\text{venous blood oxygen content} - \text{arterial blood oxygen content}) / 100 \text{ (ml/100gm/min)}$$

(6) Brain dry-wet ratio

$$= \text{dry weight} / \text{wet weight}$$

(7) Brain water content

$$= (\text{wet weight} - \text{dry weight}) / \text{wet weight}$$

5. 통계학적 처리

모든 수치는 평균과 표준편차로 나타내었으며 유의성의 검정은 SPSS(version 8.0) 통계 패키지를 이용하여 시행하였다. 두군간의 평균치의 비교에는 비모수 통계법인 Wilcoxon rank sum test를 이용하였고, 뇌수분 함량 및 뇌 건조/습윤 비율의 비교에는 세군(대조군 포함)간의 평균치 비교법인 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. 1군 또는 2군내에서 역행성 뇌관류시간에 따른 비교를 위해 시간대별 평균치의 변화 비율을 구하여 분산분석(ANOVA test)을 시행하였고, 유의하게 결과가 나온 경우, 사후 검정(post hoc test)은 Tukey test를 이용하였다. 두군에서 시간 경과에 따른 제반 지표들의 변화 양상 비교를 위해 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA test)을 이용하였다. 유의성의 검증은 유의수준 0.05 이하를 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 시간경과에 따른 체온, 중심정맥압, 혈압(경동맥압), 뇌전도, 동공 반사의 변화

각 군에서 시간 경과에 따른 비인두 체온, 중심 정맥압, 경

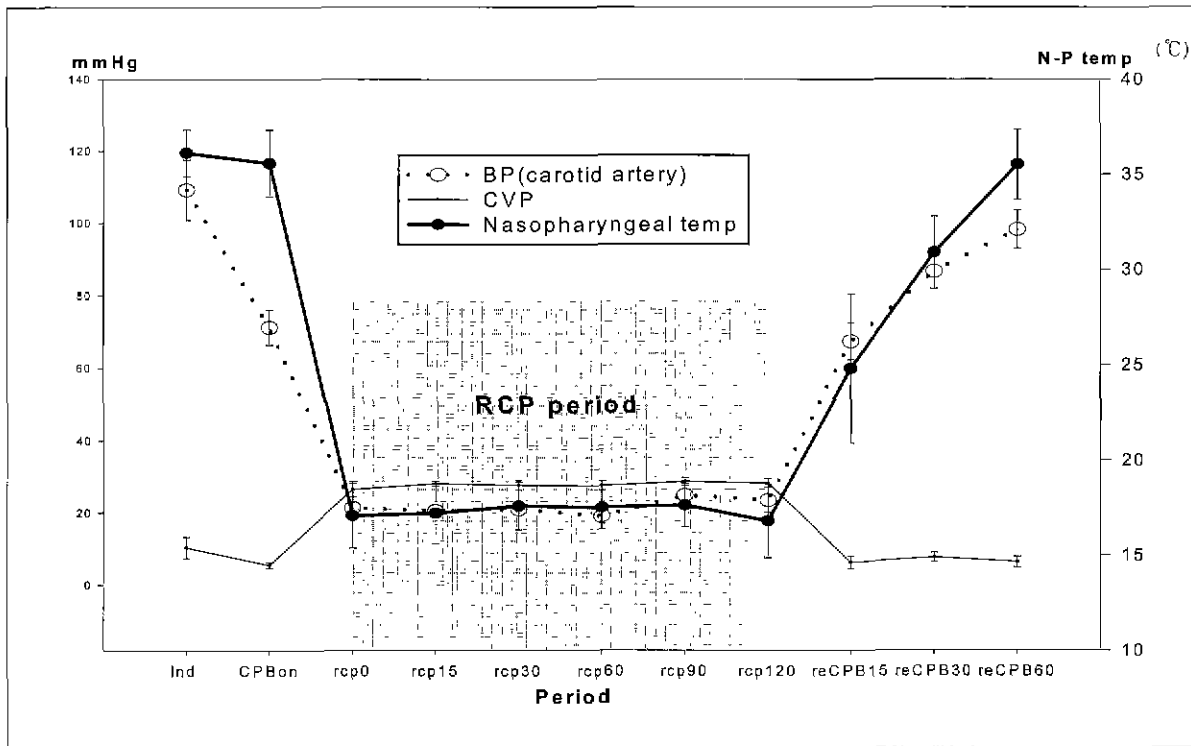


Fig. 1. Profiles of nasopharyngeal temperature, central venous pressure and systemic blood pressure(group I)
* RCP(rcp); retrograde cerebral perfusion, N-P temp(°C); nasopharyngeal temperature, BP; blood pressure. CVP; central venous pressure, Ind, induction of anesthesia. CPB; cardiopulmonary bypass, rcp30; retrograde cerebral perfusion for 30 minutes, reCPB; restart of cardiopulmonary bypass.

동맥압의 변화 양상을 그림에 나타내었다(Fig. 1, Fig. 2). 두 군 모두 직장 체온 18°C 이하에서 경정맥 산소포화도가 95% 이상, 그리고 제한적으로 시행한 뇌전도에서 등전도 파형을 보이는 양상을 확인한 후 완전 순환 정지 및 역행성 뇌관류를 시행하였는데, 이때 비인두 체온은 1군의 경우 15~17°C, 2군의 경우 14~16°C로 측정되었다. 역행성 뇌관류 기간 중 1군에서는 비인두 체온이 일정하게 유지되었으며, 2군의 경우 비인두 체온이 30분, 60분대를 지나면서 약간 상승하는 양상을 보였고 역행성 뇌관류 0분 군과 90분 군간에 비인두 체온을 비교한 결과 경계역의 유의성을 보였지만(ANOVA test, Post hoc Tukey test, p=0.07), 관류액의 온도를 10°C 이하로 유지하여 뇌전도 상 등전도 파형을 지속적으로 유지할 수 있었다. 중심정맥압은 두 군 모두에서 25-30 mmHg를 유지하였으며, 역행성 뇌관류 후 정상 심기능 회복 및 뇌전도(각 군에서 3마리씩만 시행되었음)의 정상화를 관찰할 수 있었다.

2 역행성 뇌관류 시행 시 각 군에서의 관류량

1군에서의 각 시간대 별 평균 관류량(ml/min, mean ± standard deviation)은 각각 110±46.2(0분), 114.3±56.8(15분),

130±57.7(30분), 108.6±55.2(60분), 107.1±58.8(90분), 98.6±58.7(120분) 이었고, 90분 관류 군에서는 86±11.4(0분), 82±13.0(15분), 72±11.0(30분), 72±11.0(60분), 74±11.4(90분) 이었다. 1, 2군 모두 역행성 뇌관류 시간이 경과할수록 측정치가 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다. 1군에서 각 시간대별 관류량, 특히 90분 이후의 관류량간에 유의한 차이는 없었다.

3. 관류량 및 환류량의 비교

관류량에 대한 환류량의 평균 비율은 1군의 경우 뇌관류 시작 직후 21%, 15분 후 22%, 30분 후 18%, 60분 후 19%, 90분 후 17%, 120분 후 16% 정도로 평균 18.8% 가 된다는 사실을 알 수 있었다. 2군의 경우는 뇌관류 시작 직후 20%, 15분 후 20%, 30분 후 21%, 60분 후 20%, 90분 후 17% 로 평균 19.6% 의 비율을 나타내었다. 이와 같은 결과로 돼지에서 역행성 뇌관류시 관류량의 약 1/5정도만이 대동맥궁으로 환류된다는 사실을 알 수 있었다. 역행성 뇌관류시는 관류량과 환류량의 차이가 많아 동맥을 통한 관류에서처럼 관류량을 뇌조직 혈류량으로 사용할 수 없어 환류량을 뇌혈류량으로 사용하여 각종 지표들을 계산하였다. 각 시간대의 환류량에

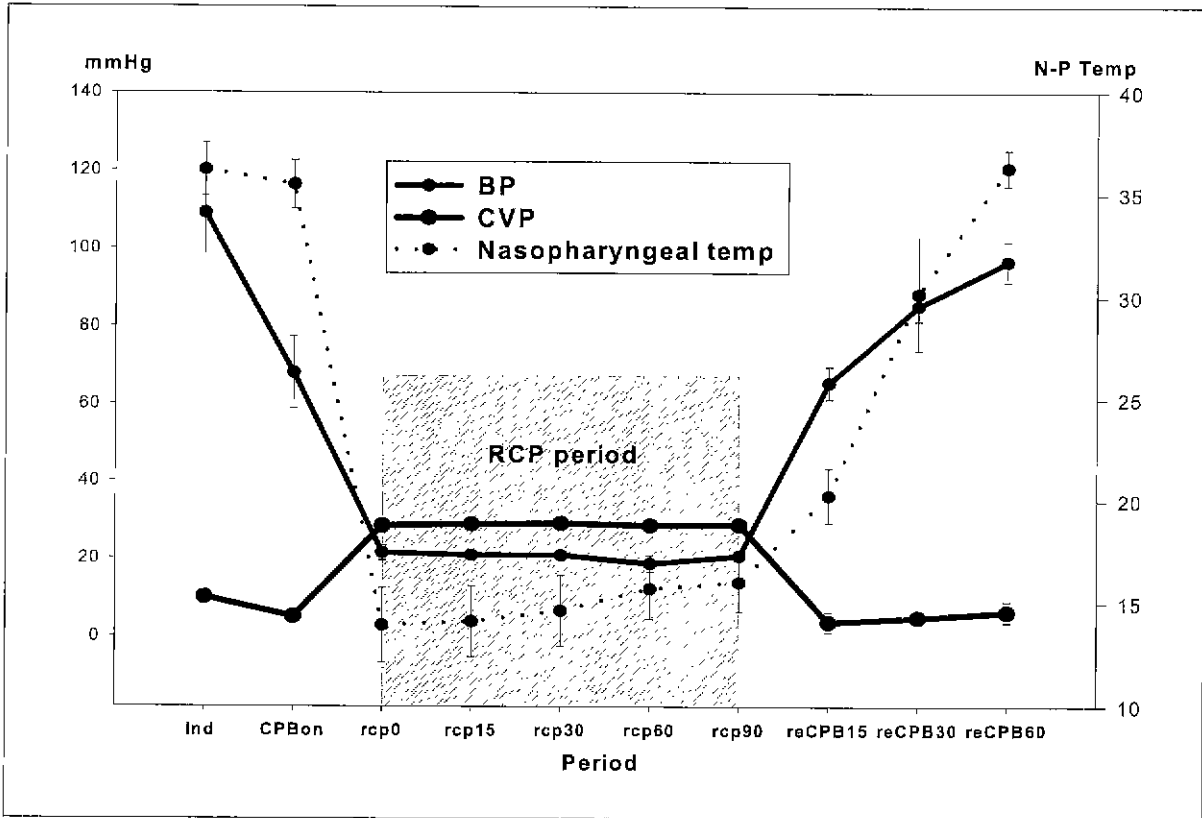


Fig. 2. Profiles of nasopharyngeal temperature, central venous pressure and systemic blood pressure(group II)
* RCP(rcp); retrograde cerebral perfusion, N-P temp(°C); nasopharyngeal temperature, BP; blood pressure, CVP; central venous pressure, Ind: induction of anesthesia, CPB; cardiopulmonary bypass, rcp30; retrograde cerebral perfusion for 30 minutes, reCPB, restart of cardiopulmonary bypass.

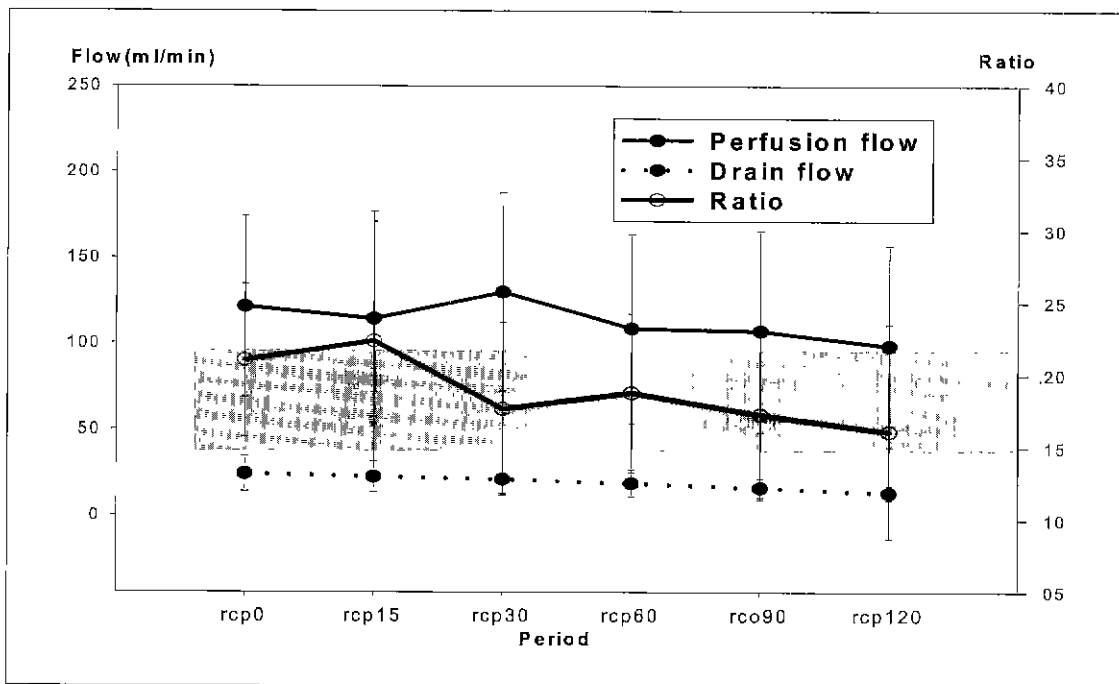


Fig. 3. Perfusion flow, drain flow and its ratio(drain flow/perfusion) during retrograde cerebral perfusion(group I). Shaded area indicates range of ratio. * rcp; retrograde cerebral perfusion

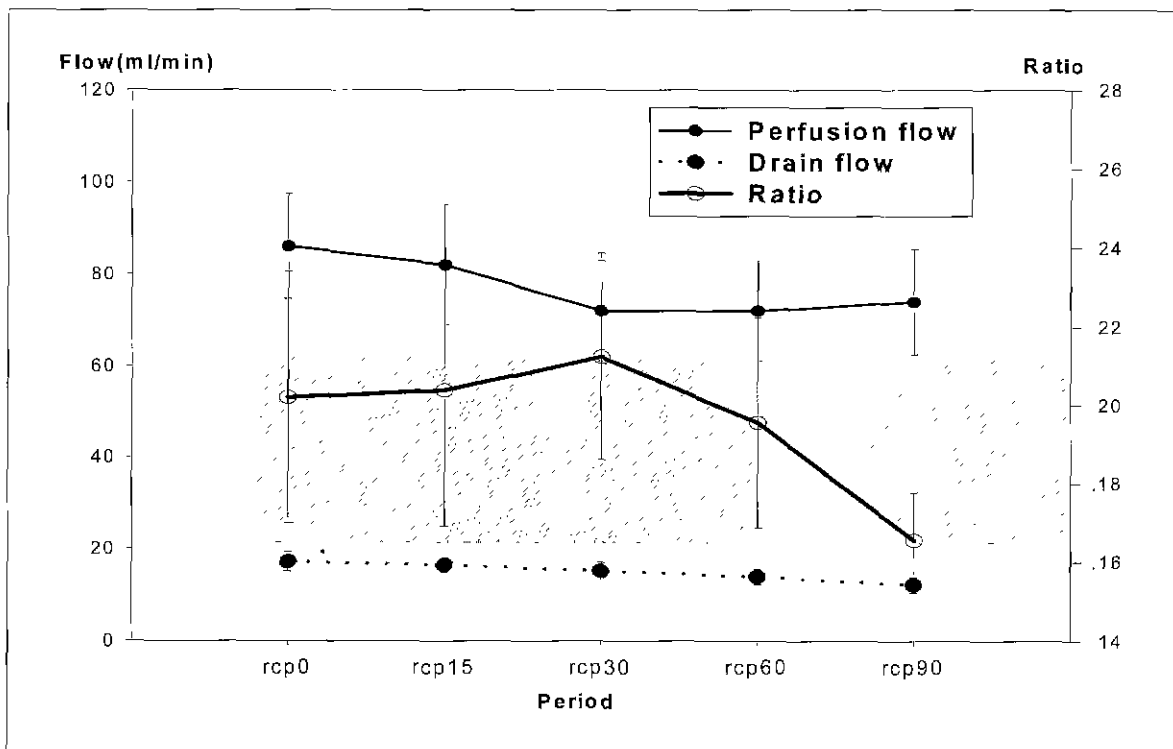


Fig. 4. Perfusion flow, drain flow and its ratio(drain flow/perfusion) during retrograde cerebral perfusion(group II) Shaded area indicates range of ratio. * rcp, retrograde cerebral perfusion

는 차이가 없었으며, 뇌관류시간에 따른 변화도 관찰할 수 없었다($p>0.05$, Fig. 3, Fig. 4).

4. 산소 소모량 (CMO_2)의 변화

1군에서 산소소모량(oxygen consumption, ml/min)은 1.84 ± 1.18 (15분), 1.80 ± 1.37 (30분), 1.72 ± 1.23 (60분), 1.38 ± 0.82 (90분), 1.18 ± 0.67 (120분)이었고 시간이 경과할수록 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.25$). 2군에서 산소소모량(oxygen consumption, ml/min)은 1.48 ± 0.31 (15분), 1.56 ± 0.28 (30분), 1.25 ± 0.28 (60분), 1.13 ± 0.26 (90분)이었고 15분에서 30분까지 증가하다가 그 이후부터 60분대, 90분대까지 서서히 감소하였으며, 30분대와 90분대간에 산소소모량의 차이가 경계역에서 유의하였다(ANOVA test with post hoc Tukey test, $p=0.09$ between 30 min period and 90 min period, Fig. 5).

5. 총 뇌혈관 저항의 변화

1군에서 총 뇌혈관 저항(total cerebrovascular resistance, dynes · sec · cm⁻⁵)은 40884.4 ± 19092 (15분), 45952.9 ± 26205 (30분), 52932.0 ± 25603 (60분), 71370.9 ± 36914.5 (90분), 83920.9 ± 49949.0 (120분)이었으며, 2군에서는 53991.7 ± 10443.5 (15분), 62683 ± 19425.5 (30분), 65714.1 ± 22670.3 (60분), 86031 ± 25798.9 (90분)이었다. 뇌관류시간이 증가할수록 뇌혈관 저항도 증가

하였으며, 이는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 각 시간대와의 비교에서는 1군에서는 15분대와 90분대, 15분대와 120분대, 30분대와 90분대, 30분대와 120분대, 60분대와 120분대간에 각각 유의한 차이를 보였다. 2군에서도 1군과 마찬가지로 15분대와 90분대, 30분대와 90분대간에 각각 유의한 차이를 보였다. 결국 역행성 뇌관류를 진행할수록 뇌혈관 저항은 지속적으로 그리고 90분대를 경과하면서 유의하게 증가하였다(Fig. 6).

6. 총 이산화탄소 생산물의 변화

1군에서 측정된 총 이산화탄소 생산물(total carbon dioxide exudation, mmole/min)은 0.34 ± 0.18 (15분), 0.27 ± 0.14 (30분), 0.26 ± 0.13 (60분), 0.30 ± 0.26 (90분), 0.19 ± 0.08 (120분)이었고, 2군에서는 0.19 ± 0.07 (15분), 0.17 ± 0.09 (30분), 0.18 ± 0.11 (60분), 0.16 ± 0.05 (90분)이었다. 두 군간에 각 시간대별로 총 이산화탄소 생산물의 변화는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 즉, 역행성 뇌관류 기간 중 총 이산화탄소 생산물은 비교적 일정하게 유지되었음을 알 수 있었다(Fig. 7).

7. 젖산 생산물의 변화

1군에서 측정된 젖산 생산물 (lactate exudation, mg/min)은

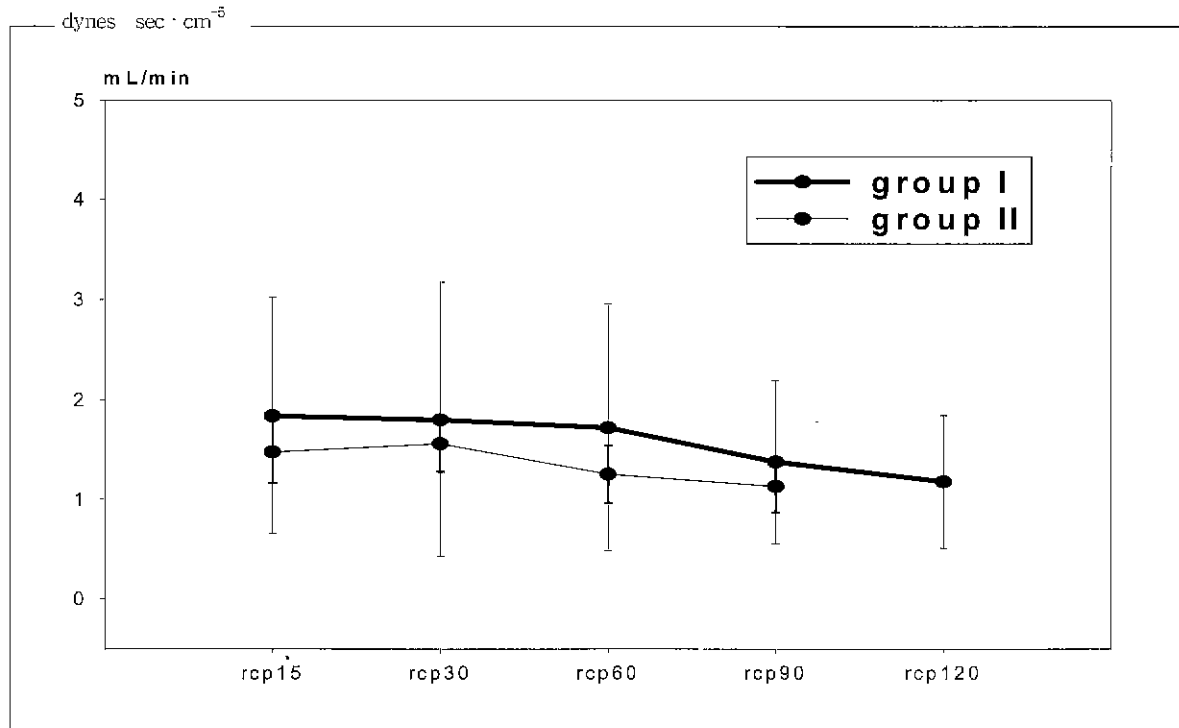


Fig. 5. Oxygen consumption in two groups during retrograde cerebral perfusion (p=0.09 between rcp30 and rcp90)
* rcp15; retrograde cerebral perfusion for 15 minutes

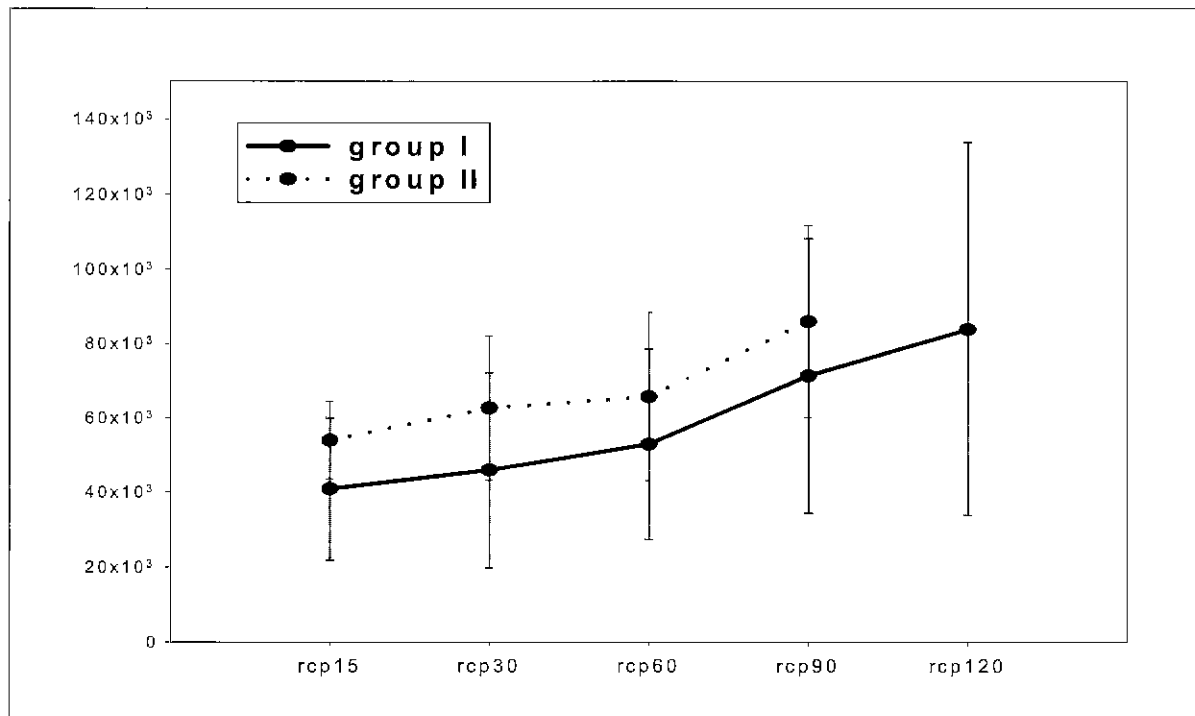


Fig. 6. Total cerebrovascular resistance in two groups during retrograde cerebral perfusion * rcp15; retrograde cerebral perfusion for 15 minutes

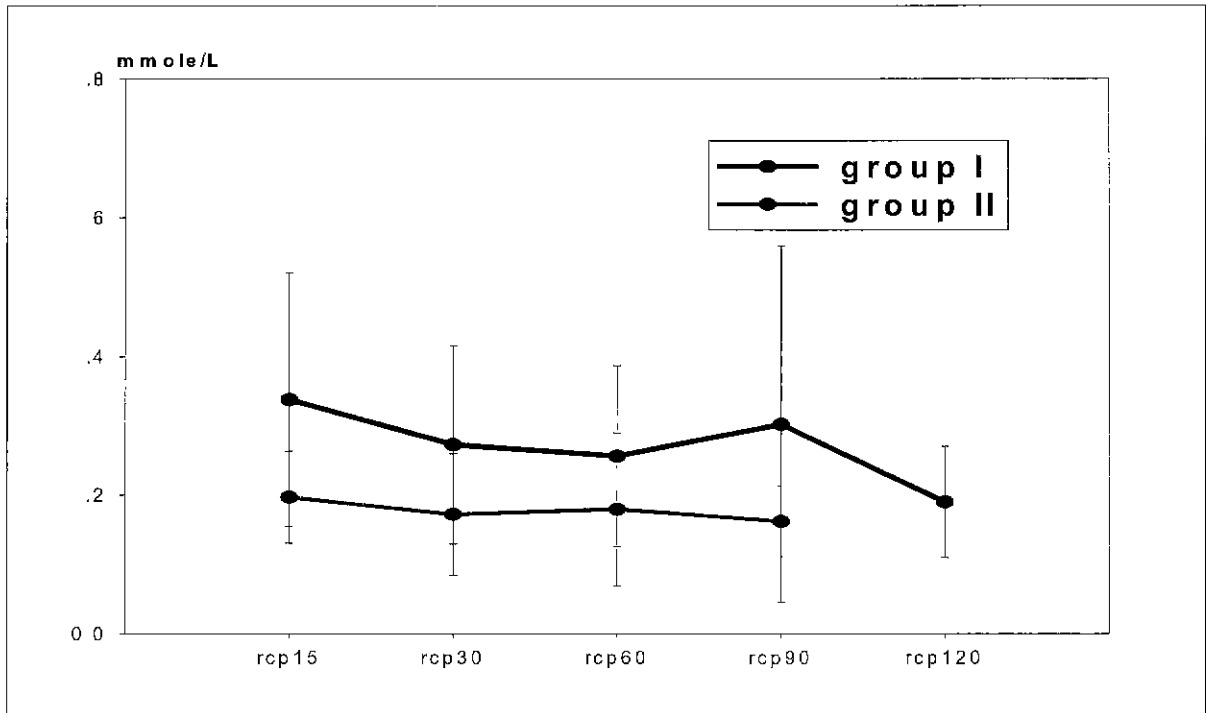


Fig. 7. Exudation of carbon dioxide in two groups during retrograde cerebral perfusion * rcp15, retrograde cerebral perfusion for 15 minutes

-0.10±0.35(15분), 0.15±0.07(30분), 0.18±0.10(60분), 0.19±0.19(90분), 0.18±0.10(120분)을 나타내었다. 역행성 뇌관류 후 15분이 경과하면서 젖산이 생성되었으며, 그 생산율은 120분을 걸쳐 비교적 일정하게 유지되었다. 2군에서도 -0.05±0.1(15분), 0.13±0.09(30분), 0.19±0.03(60분), 0.29±0.11(90분)로 시간 경과에 따라 젖산 생산이 일정하게 유지되었다 (Fig. 8).

8. 포도당 이용

1군에서 뇌관류 기간 중 포도당 이용(glucose utilization, mg/min)은 5.0±3.5(15분), 8.1±4.0(30분), 6.4±2.3(60분), 7.7±2.7(90분), 7.6±3.0(120분)으로 시간 경과에 따라 포도당 이용 양상은 일정하게 유지되었다.

9. 뇌조직 산증의 변화

1군과 2군에서 모두 관류혈액에서의 산도와 환류혈액에서의 산도 사이에 유의한 차이가 있었으나(p<0.001, repeated measures ANOVA), 각 군에서 혈액 산도의 변화는 시간 경과에 따라 유의한 차이가 없었다. 즉 역행성 뇌관류 시행 후 환류혈액에서의 산도가 유의하게 감소되는 것으로 나타났으나, 뇌관류시간이 경과함에 따라 산도가 더 증가되지는 않았으며, 또한 120분간의 뇌관류 후에도 혈액 산도가 더 이상 증가되지 않는다는 사실을 알 수 있었다(Fig. 9).

10. 혈액 가스 분석

마취 시작 시점에서 실험의 마지막 단계까지의 동맥혈(뇌관류 기간 중에는 관류혈액을 채취한 것으로 함.) 가스 분석 결과, 전반적으로 일정하게 유지되는 양상이었으며 실험 중 이산화탄소 분압이 증가한 경우 인공 호흡기를 조절하여 교정하였다. 두 군에서 모두 뇌관류를 마친 후 pH가 감소하였으나 각 시간대별로 비교하여 본 결과 통계학적으로 유의하지 않았으며 이에 대하여 즉시 교정을 시행하였다.

11. 뇌관류 기간 중 산소포화도의 변화

뇌관류 기간 중 두 군 모두에서 관류 혈액의 산소포화도는 100%를 유지하였으며 환류혈액에서의 산소포화도(oxygen saturation, %)는 1군에서 26.4±9.8(15분), 22.9±4.4(30분), 19.2±4.5(60분), 17.7±2.8(90분), 14.9±2.8(120분)이었고 2군에서는 32.8±26.4(15분), 21.3±8.6(30분), 20.8±17.6(60분), 21.2±12.1(90분)이었다. 뇌관류시간의 경과에 따라 환류액에서의 산소포화도가 감소하였으며, 통계학적으로는 분산분석 후 사후 비교에서 15분대와 120분대간에 경계역의 유의성(p=0.06)을 발견할 수 있었다(Fig. 10).

12. 뇌/수분 함량 및 건조/습윤 비율

뇌수분 함량은 1군에서 0.73±0.03, 2군에서 0.69±0.06였

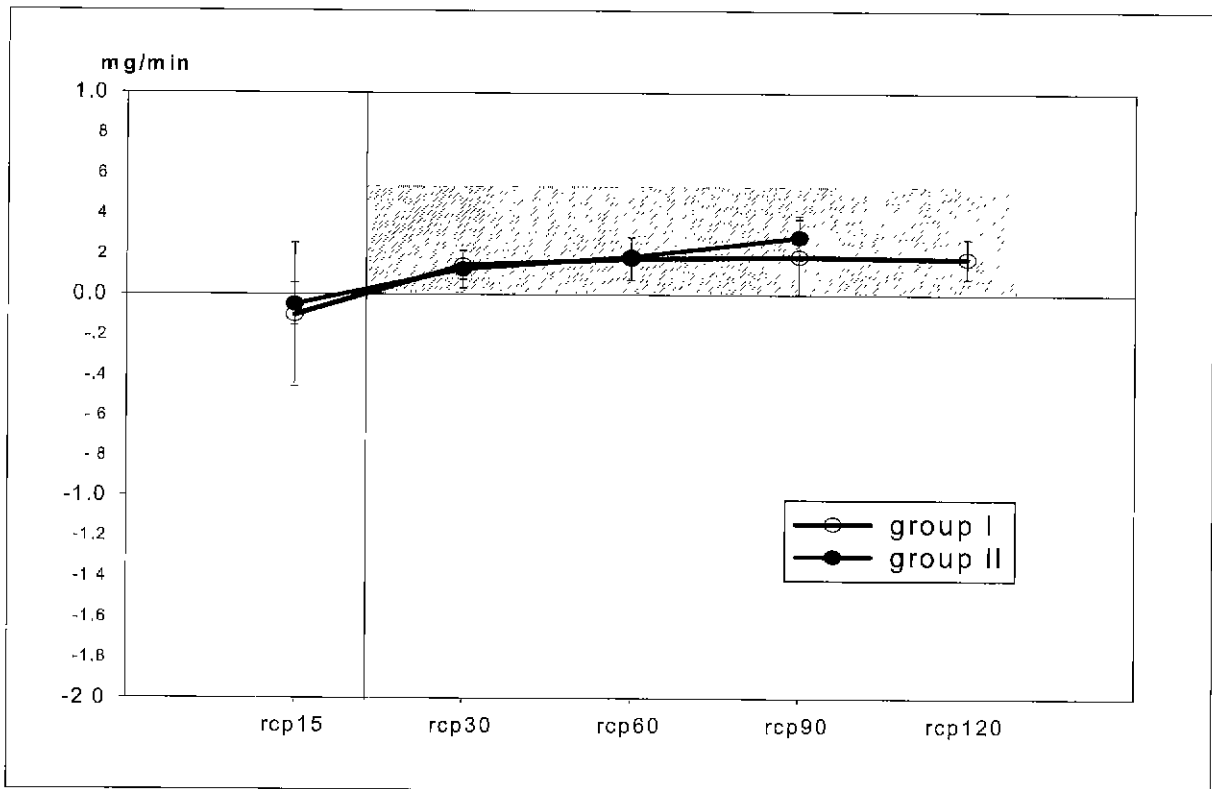


Fig. 8. Lactate exudation in two groups during retrograde cerebral perfusion
* rcp; retrograde cerebral perfusion

다. 이 실험과 무관한 정상 대조군(Landrace species, 4마리, 20 kg)에서는 0.13 ± 0.01 로 1군과 2군에서 대조군에 비해 유의하게 증가한 것을 알 수 있었으나($p < 0.01$), 두 군간의 차이는 없었다($p > 0.05$). 뇌 건조/습윤 비율은 1군에서 0.27 ± 0.03 , 2군에서 0.31 ± 0.06 , 대조군에서 0.86 ± 0.01 로 역시 대조군에 비해 1군과 2군에서 모두 유의하게 증가하였으며($p < 0.05$), 1, 2군간의 차이는 발견할 수 없었다($p > 0.05$, Fig. 11).

13. 역행성 뇌관류시 하공정맥 조임(snaring) 여부가 환류량에 미치는 영향

역행성 뇌관류를 시행하면서 하공정맥의 조임(snaring) 여부가 대동맥궁으로의 환류량에 대하여 120분간 역행성 뇌관류를 시행한 실험동물 중 4마리에서 결과를 관찰하였다. 하공정맥 조임을 시행한 군을 A군, 시행하지 않은 군을 B군이라고 할 때 뇌환류량(L/min)은 15분 후 A군에서 15.2 ± 1.1 , B군에서 11.8 ± 1.4 , 30분 후 A군에서 14.5 ± 0.8 , B군에서 11.1 ± 1.0 , 45분 후 A군에서 14.2 ± 0.6 , B군에서 10.6 ± 1.3 , 60분 후 A군에서 13.3 ± 0.7 , B군에서 9.8 ± 0.6 , 90분 후 A군에서 12.6 ± 1.2 , B군에서 9.7 ± 0.6 , 120분 후 A군에서 10.9 ± 2.7 , B군에서 8.5 ± 1.7 로, 하공정맥 조임을 시행한 군에서 그렇지

않은 군보다 역행성 뇌관류 기간 중 환류량이 증가하였다($p < 0.05$, repeated measures ANOVA, Fig. 12).

14. 혈중 neuron-specific enolase의 변화

1군에서 마취 유도 직후에 측정된 혈청 neuron-specific enolase는 $1.34 \pm 0.58 \mu\text{g/L}$ 이었으며, 2군에서는 $0.32 \pm 0.08 \mu\text{g/L}$ 였다. 돼지에서의 정상치가 알려진 바가 없어 일단 마취 유도 직후에 측정된 값을 기준으로 시간 경과에 따른 변화양상을 관찰하였다. 관류액과 환류액에서의 neuron-specific enolase 값은 1군에서 15분대에 1.37 ± 0.15 , 2.11 ± 0.43 30분대에 1.67 ± 0.98 , 2.16 ± 0.41 , 60분대에 1.46 ± 0.75 , 2.51 ± 0.57 , 90분대에 1.21 ± 0.52 , 2.38 ± 0.88 , 120분대에 1.29 ± 0.55 , $2.73 \pm 1.41 \mu\text{g/L}$ 이었고 환류액에서의 증가양상은 시간 대 별로 유의한 변화를 관찰할 수 없었으며($p > 0.05$, repeated measures ANOVA, Fig. 13), 2군에서는 15분대에 0.26 ± 0.07 , 0.29 ± 0.19 , 30분대에 0.22 ± 0.07 , 0.33 ± 0.21 , 60분대에 0.26 ± 0.07 , 0.38 ± 0.22 , 90분대에 0.26 ± 0.37 , $0.42 \pm 0.29 \mu\text{g/L}$ 이었으며 시간대 별 변화량에 대한 통계학적 유의성은 없었다($p > 0.05$, repeated measures ANOVA, Fig. 14). 뇌관류 기간 중 환류액에서의 neuron-specific enolase 값은 관류액에서보다 유의하게 증가하였으나 ($p < 0.05$), 뇌관류시간에 따른 변화는 통계적 유의성이

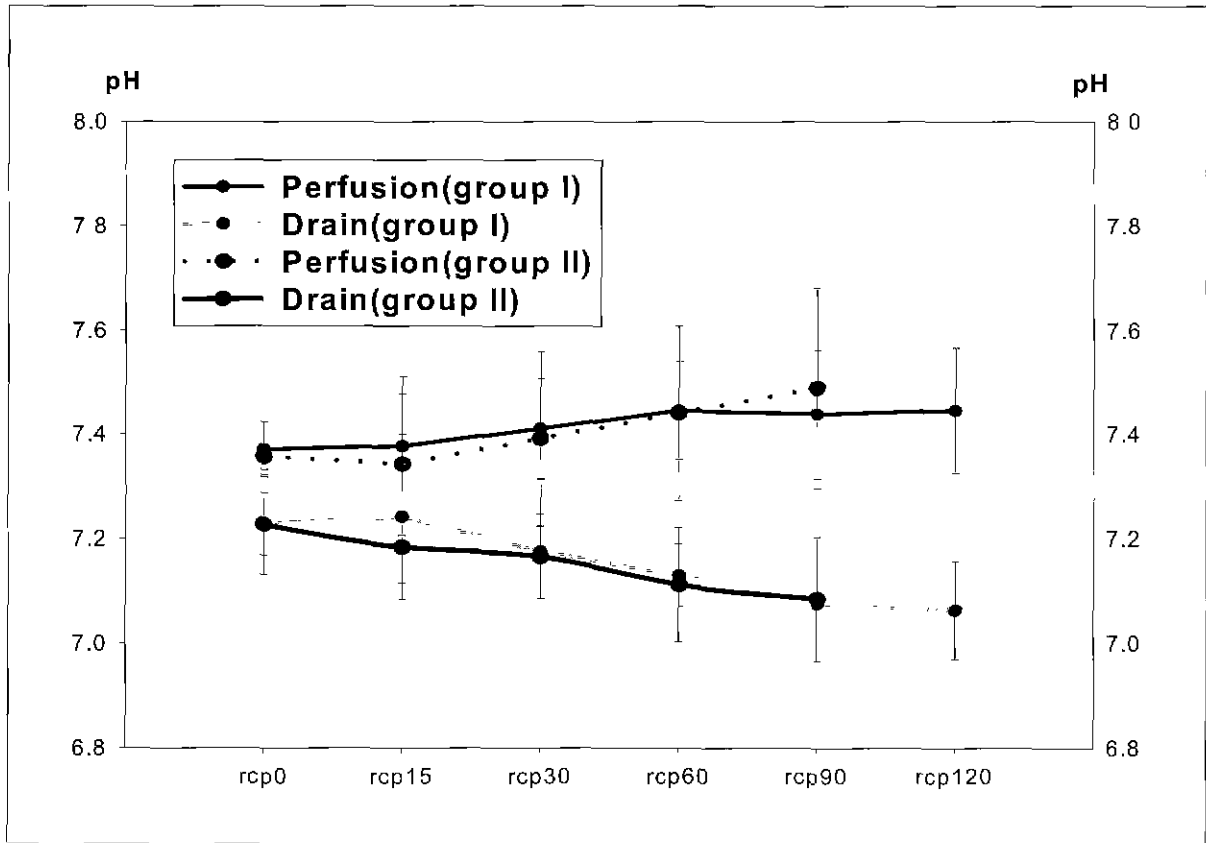


Fig. 9. Changes of cerebral acidosis between perfusion blood and drained blood in two groups during retrograde cerebral perfusion
* rcp15. retrograde cerebral perfusion for 15 minutes

없었다.

15. 혈중 lactic dehydrogenase의 변화

혈중 lactic dehydrogenase는 전반적으로 심폐기 가동 후 증가하는 소견을 보였는데 이는 기포형 산화기를 사용함으로써 발생한 용혈이 원인으로 생각된다. 역행성 뇌관류 기간 중 변화를 살펴보면 1군에서는 관류액과 환류액에서 각각 15분대에 974±198, 1090±492, 30분대에 972±385, 1051±458, 60분대에 1025±575, 1263±513, 90분대에 1032±414, 1387±541, 120분대에 1101±444, 1289±559 이었고, 2군에서는 15분대에 1793±774, 1795±858, 30분대에 1635±388, 1660±515, 60분대에 1466±680, 1866±663, 90분대에 1611±549, 1839±496(IU) 이었다. 두 군에서 모두 역행성 뇌관류 기간 중 환류액에서의 lactate dehydrogenase 치가 증가하였으나 통계적으로는 의미가 없었으며, 뇌관류시간의 경과에 따른 변화도 없었다 (p>0.05, repeated measures ANOVA).

16. 뇌조직의 광학 현미경 소견

신피질, 기저핵, 해마, 소뇌에서 각각 절편을 내어

hematoxylin-eosin 염색 하에 광학 현미경 소견을 관찰하였다. 두 군에서 모두 조직 피사 소견은 관찰할 수 없었고 1군에서 4마리, 2군에서 2마리에서 신피질, 기저핵, 소뇌에서 dark neuron을 관찰할 수 있었다. 통상적으로 dark neuron은 뇌조직 손상을 의미하지는 않으며 고정과정, 혹은 기타 과정에 의한 변화로 알려져 있으며 역행성 뇌관류 자체로 인한 중심 정맥압 증가에 의한 소견일 가능성이 가장 큰 것으로 판독되었다(Fig. 15,16). 비교적 정상 소견의 뇌조직 소견과 dark neuron이 관찰된 경우를 그림에 나타내었다. 또한 허혈에 가장 민감한 것으로 알려진 hippocampus CA1 region의 조직 소견에도 조직 손상을 시사하는 소견은 없었다. 뇌부종 소견은 두 군 모두에서 경도로 관찰되었으며 뇌세포 자체보다는 뇌간질 또는 교질 세포(glial cell)의 부종이 심한 것으로 관찰되었다. 역행성 뇌관류 120분 시행군이 90분 시행군과 비교하여 광학 현미경 소견 상으로 뇌조직 손상이 증가했다는 증거를 발견할 수 없었다.

17. 뇌조직의 전자 현미경 소견

신피질, 해마, 기저핵에서 정방향 절편을 내어 투과 전자

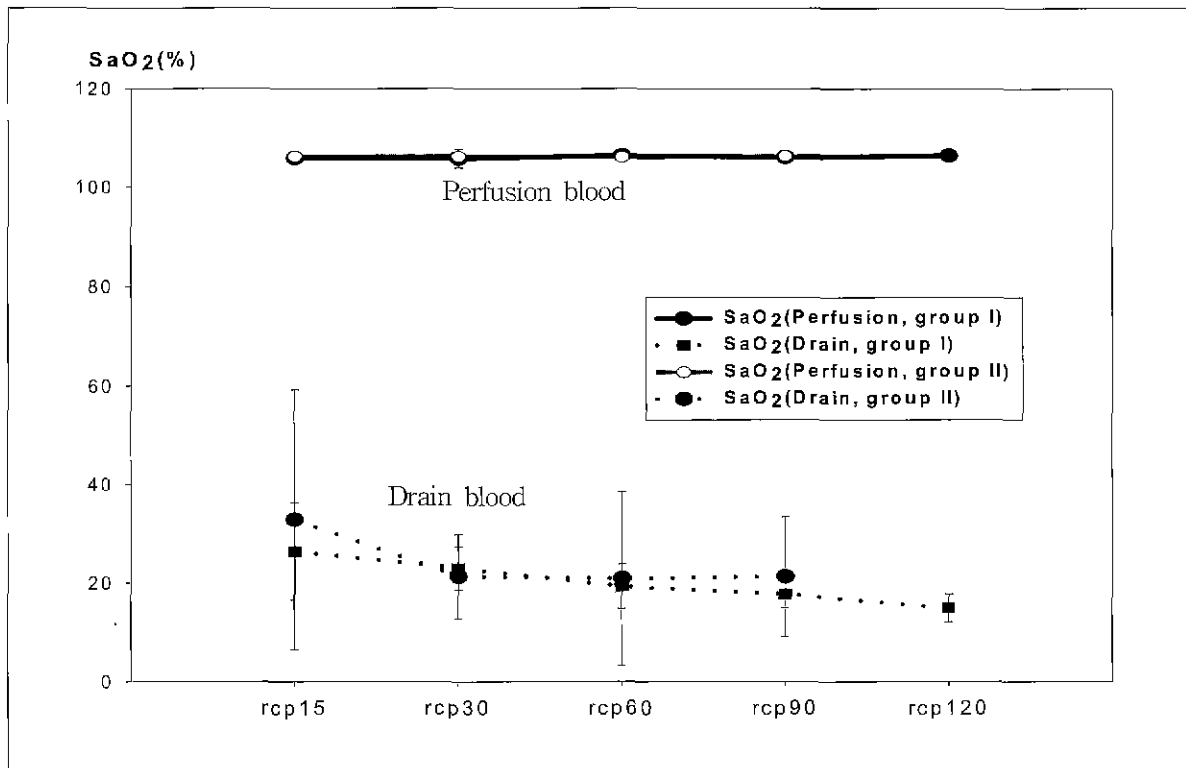


Fig. 10. Changes of oxygen saturation between perfused blood and drained blood in two groups during retrograde cerebral perfusion, * rcp15; retrograde cerebral perfusion for 15 minutes

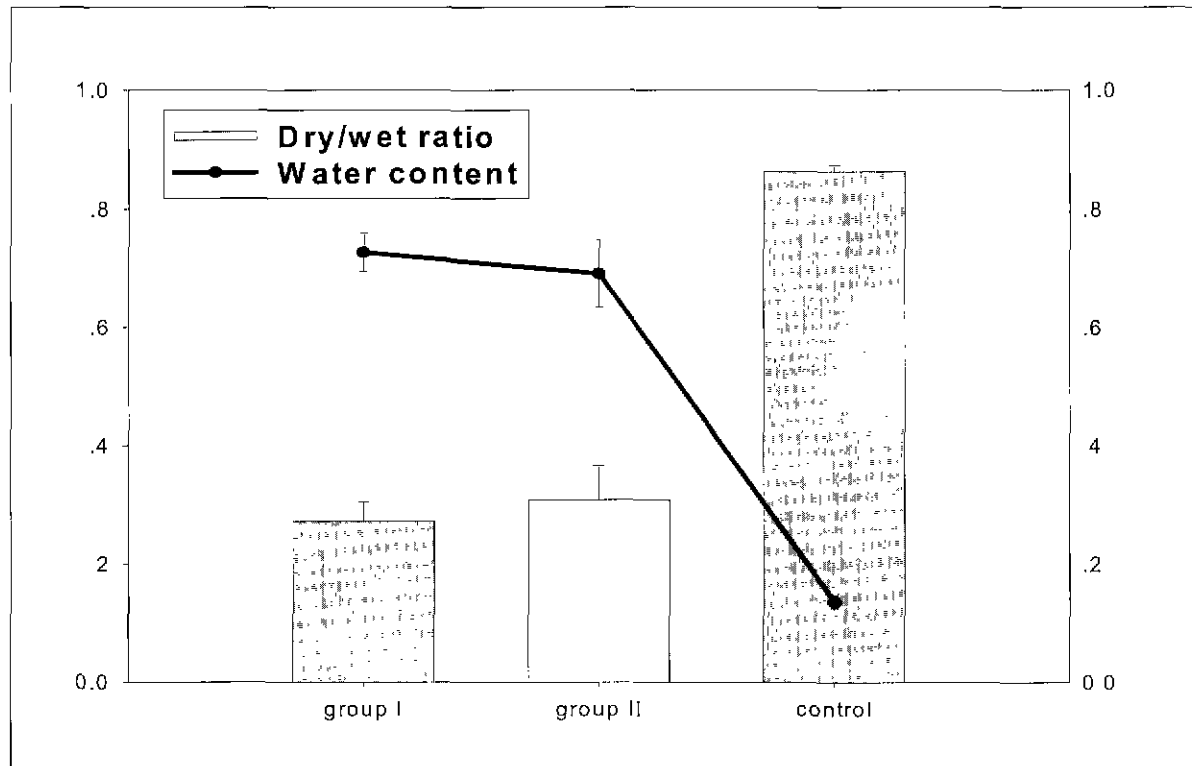


Fig. 11. Dry/wet ratio and water content of brain in three groups, Dry/wet ratio = wet weight(g) / wet weight(g)
Water content = (wet weight - dry weight) / wet weight

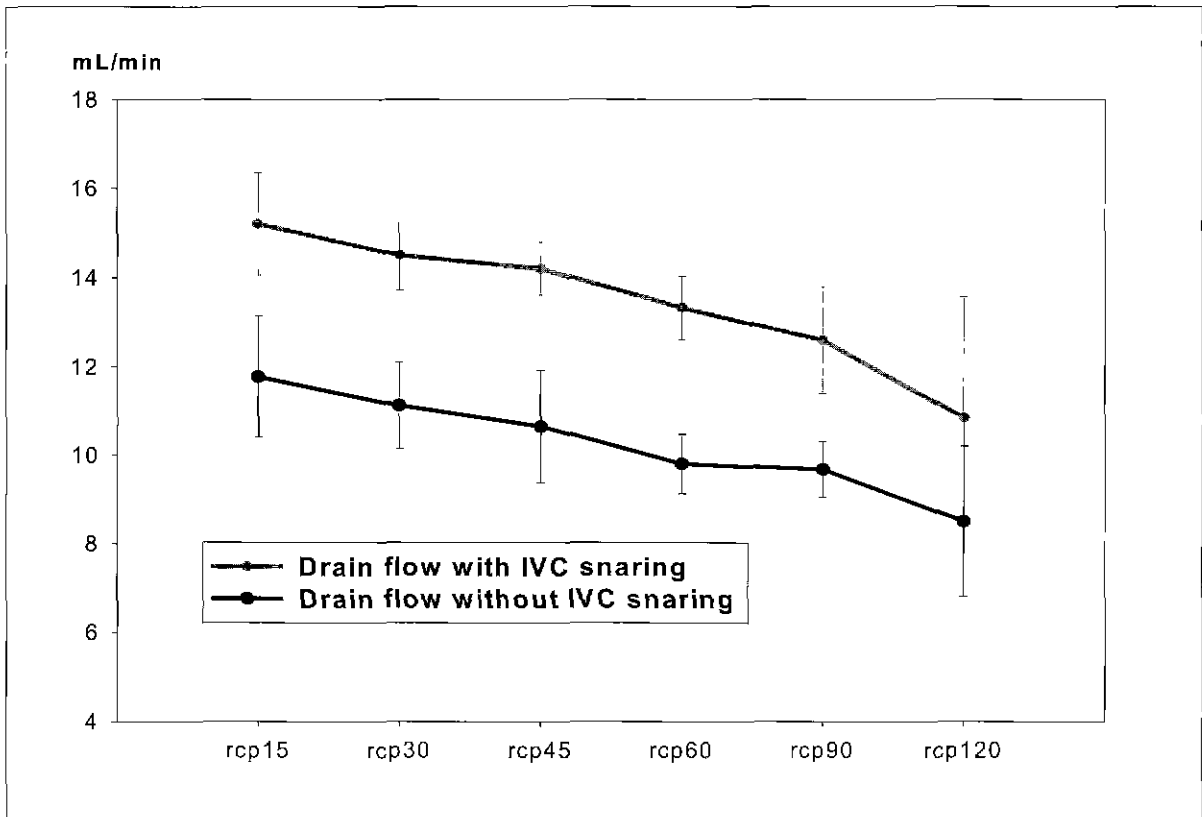


Fig. 12. Effect of IVC snaring on drained flow during retrograde cerebral perfusion
* rcp30, retrograde cerebral perfusion for 30 minutes

현미경 소견을 관찰하였다. 3곳 모두에서 미토콘드리아의 심한 부종을 관찰할 수 있었는데, 1군에서는 기저핵에서 비교적 심한 미토콘드리아의 부종이 관찰되었고 핵은 비교적 잘 유지되어 있었다. 기저핵에서 전반적으로 세포질의 부종이 심하게 관찰되었고 해마, 신피질에 비해 미토콘드리아와 세포질 전반에 걸친 부종이 가장 심한 소견을 보였다. 해마에서는 상대적으로 미토콘드리아의 부종이 가장 미미하게 관찰되었는데 통상적으로 전향성 뇌관류를 시행하거나 혹은 뇌 허혈 시 가장 민감한 부위가 해마인 것을 감안하면 특이한 소견이라 하겠다. 신피질에서 관찰된 미토콘드리아의 부종 정도는 해마와 기저핵에서의 그것과 비교하여 중간 정도의 소견이었다(Fig. 17). 2군에서도 비가역적인 미토콘드리아의 변화는 관찰되지 않았으며 부종 정도는 부위간의 차이 없이 중등도로 관찰되었다(Fig. 18).

고 찰

대동맥궁 수술시 뇌보호는 실질적으로 수술에 못지 않게 중요한 요소이며 이를 위한 뇌관류법의 도입은 필수적이라 할 수 있으며, 그 중 역행성 뇌관류는 별도의 삽관이 필요

없고 여러 가지 독성 물질을 제거할 수 있는 장점 등으로 인해 더 흔히 이용되고 있다. 국내에서는 1993년에 김치경 등⁶이 황견을 이용한 역행성 뇌관류 연구를 시행하여 중추신경계 기능보존 효과를 보았는데, 뇌관류 시행 중 상공정맥과 우측 무명동맥에서 각각 채혈을 하여 산소 함유량의 차이를 측정함으로써 뇌조직 산소 이용 및 대사물질 축적 방지에 역행성 뇌관류가 효과적 일 것이라고 주장하였다. 1996년에는 장병철 등⁷이 초저체온 하의 안전한 완전순환정지 기간을 뇌파 정렬 시스템을 이용하여 규명하려 하였다. 역행성 뇌관류 시작 시점에 대하여 뇌전도 파형 관찰, 내경정맥 산소포화도 관찰, 직장체온 관찰 등 여러 가지 의견이 있는데, 뇌조직의 대사가 최소화되는 시점에서 뇌관류를 시행하는 것이 가장 좋다는 의견에는 이견이 없으며, 내경정맥 산소포화도를 지표로 삼는 것이 가장 간단하고 신뢰할 수 있는 방법으로 사료된다⁸.

완전순환정지만을 단독으로 이용하는 것보다 전향성 혹은 역행성 뇌관류를 시행하는 것이 뇌보호의 측면에서 좋다는 보고가 있으며⁹, 뇌관류는 초저체온 하에서 뇌조직의 대사 활동이 완전히 정지되지 않고 여러 가지 대사변화가 여전히 계속되는 이유에서 시행되고 있고, 이와 같은 맥락에서 안전

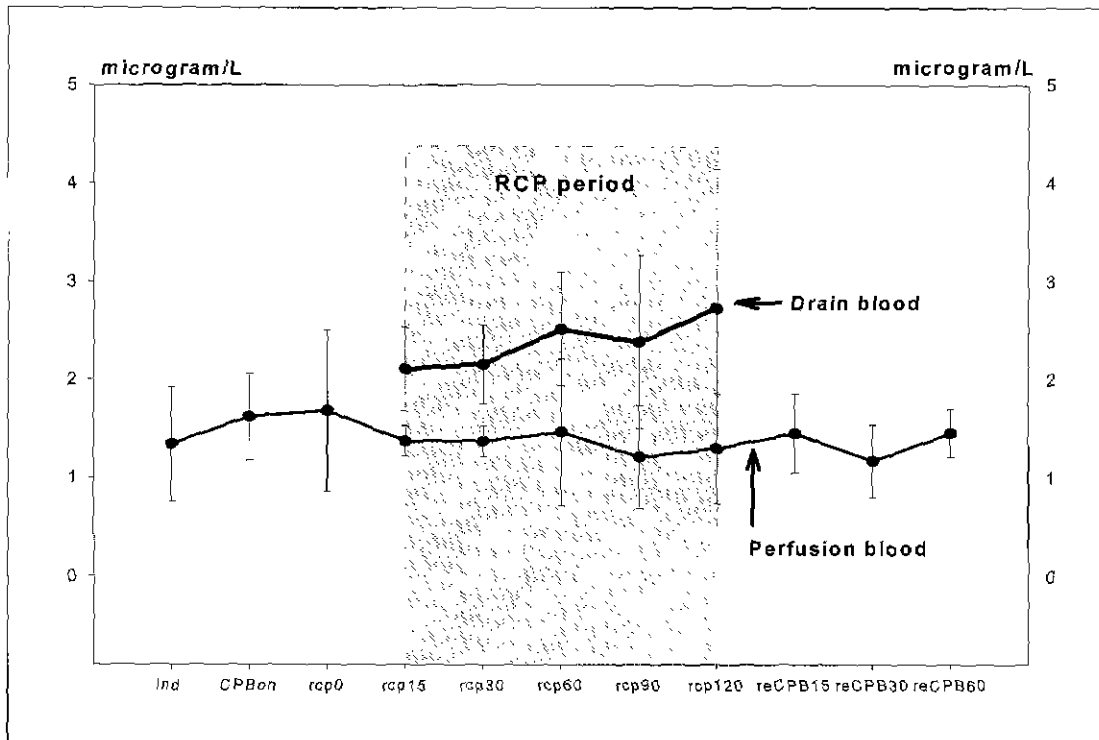


Fig. 13. Changes of serum neuron-specific enolase in group I. Shaded area indicates levels of neuron-specific enolase between perfused blood and drained blood during retrograde cerebral perfusion. * RCP(rcp); retrograde cerebral perfusion, Ind; induction of anesthesia, CPB; cardiopulmonary bypass, reCPB; restart of cardiopulmonary bypass, rcp30; retrograde cerebral perfusion for 30 minutes

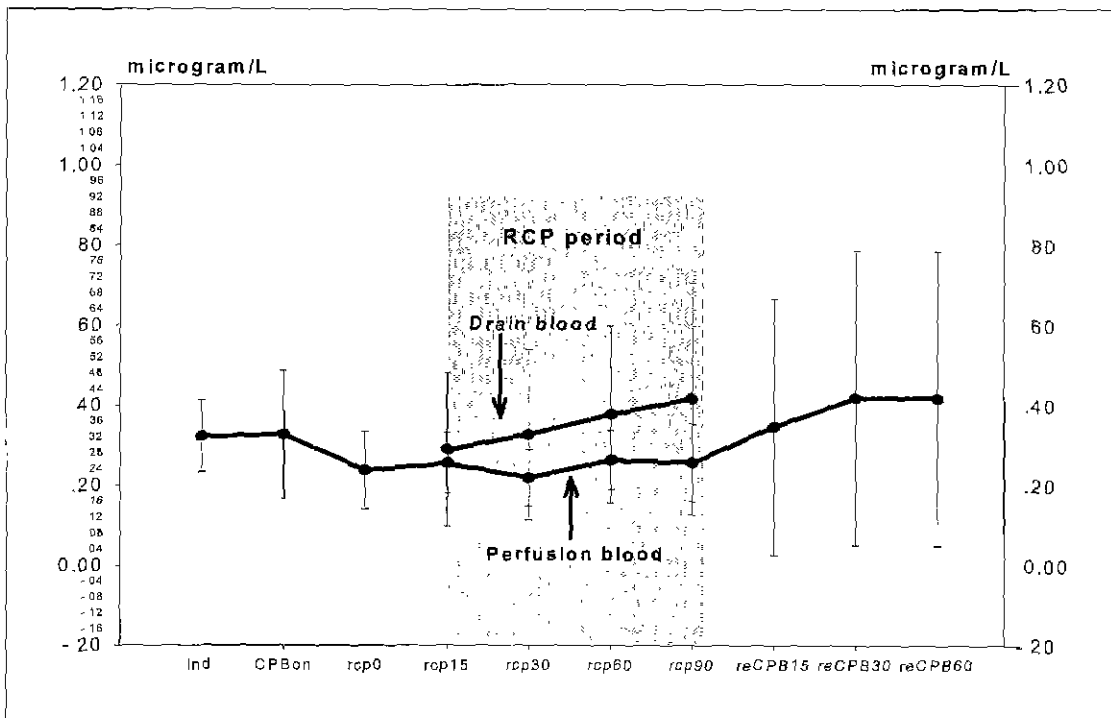


Fig. 14. Changes of serum neuron-specific enolase in group II. Shaded area indicates levels of neuron-specific enolase between perfused blood and drained blood during retrograde cerebral perfusion. * RCP(rcp); retrograde cerebral perfusion, Ind; induction of anesthesia, CPB; cardiopulmonary bypass, reCPB; restart of cardiopulmonary bypass, rcp30; retrograde cerebral perfusion for 30 minutes

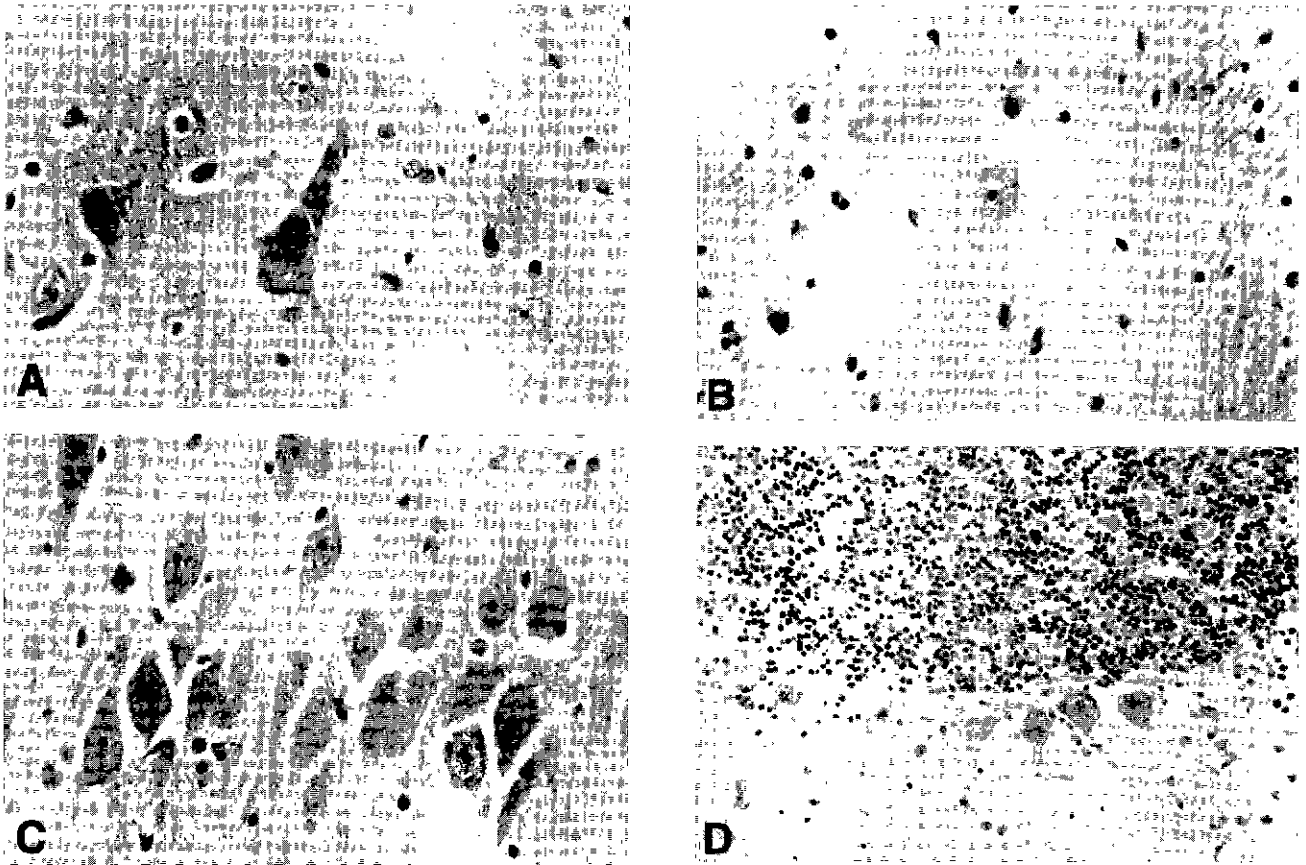


Fig. 15. Light microscopic findings of cerebral neocortex(A, x 400), basal ganglia(B, x 400), hippocampal CA1 region(C, x 400) and cerebellum(D x 200) in group I. There were no findings suggesting brain injury. Mild interstitial and cellular edema was seen.
* hematoxylin and eosin staining

성 및 효과에 대한 연구가 진행 중에 있다. 초저체온법 자체가 뇌대사율을 줄이고 고에너지 인산 화합물을 보존하는 효과가 있으나 완전순환정지 중에도 뇌조직은 계속해서 적은 양이나마 산소를 소비하고 있으며 이때 고에너지 인산 화합물이 결핍되면 재관류 후에 no-reflow 현상이 발생하여 술 후 합병증 발생의 가능성이 증가한다고 알려져 있어 이에 대한 해결이 앞으로의 연구 방향이 될 전망이다. 역행성 뇌관류는 Mills와 Ochsner 등이¹⁰⁾ 1980년에 심폐기 가동 중 생긴 공기 전색증을 치료하기 위해 인공심폐기를 상공정맥 방향으로 거꾸로 돌려 사용한 것이 최초의 보고이며, 그 이후 Lemole 등이¹¹⁾ 1982년에 대동맥궁 수술시 10분 간격으로 2분간 간헐적 상공정맥 관류를 시행하였고, 1989년 Ueda 등이¹²⁾ 지속성 역행성 뇌관류를 대동맥궁 수술시 시행한 이후 여러 외과의에 의해 많이 이용되고 있다. 그 후 일본에서 몇몇 연구결과들이 더 발표되었으며, 이에 맞추어 세계 각국의 외과의들에 의해서 실험 또는 시술되고 있는 상태이다. 하지만 아직도 그 결과의 올바른 해석에는 많은 시각차이가 있으며 개선된

결과들이 과연 역행성 뇌관류 자체만의 원인인지는 아직 불분명한 상태이다. Usui 등은¹³⁾ 역행성 뇌관류 연구에서 중심정맥압을 25 mmHg 전후에서 유지하였고 그러한 상태에서 역행성 뇌관류 기간 중 경동맥압이 8 mmHg 전후로 유지되었다고 했는데 본 연구에서는 경동맥압이 그보다는 더 높게 측정되었는데 이는 Trendelenberg 체위의 높이에 따른 차이로 생각된다. 실험 대상 동물이 다르다는 점, 말초 혈관 저항의 차이, 직장체온을 20℃ 전후로 맞춘 점 등이 본 연구와는 약간 차이가 있는 부분인데 대부분의 역행성 뇌관류 연구에서 찾아볼 수 있듯이 중심정맥압이 일정하다는 점을 제외하고는 대동맥궁으로 환류되는 양, 혈관 저항, 관류분포 등은 다양한 결과로서 제시하고 있다.

“역행성 뇌관류시 과연 뇌조직으로 올바른 관류가 이루어지겠는가?” 라는 문제에 대해서 몇 가지 연구가 있었는데, 1997년 Ye 등은¹⁴⁾ 돼지에서 india ink를 이용한 뇌관류의 적합성 연구에서 전향성 방법이 균등한 관류를 이루는데 더 유리하다고 하였고, 이에 비하여 역행성 뇌관류를 시행한 실

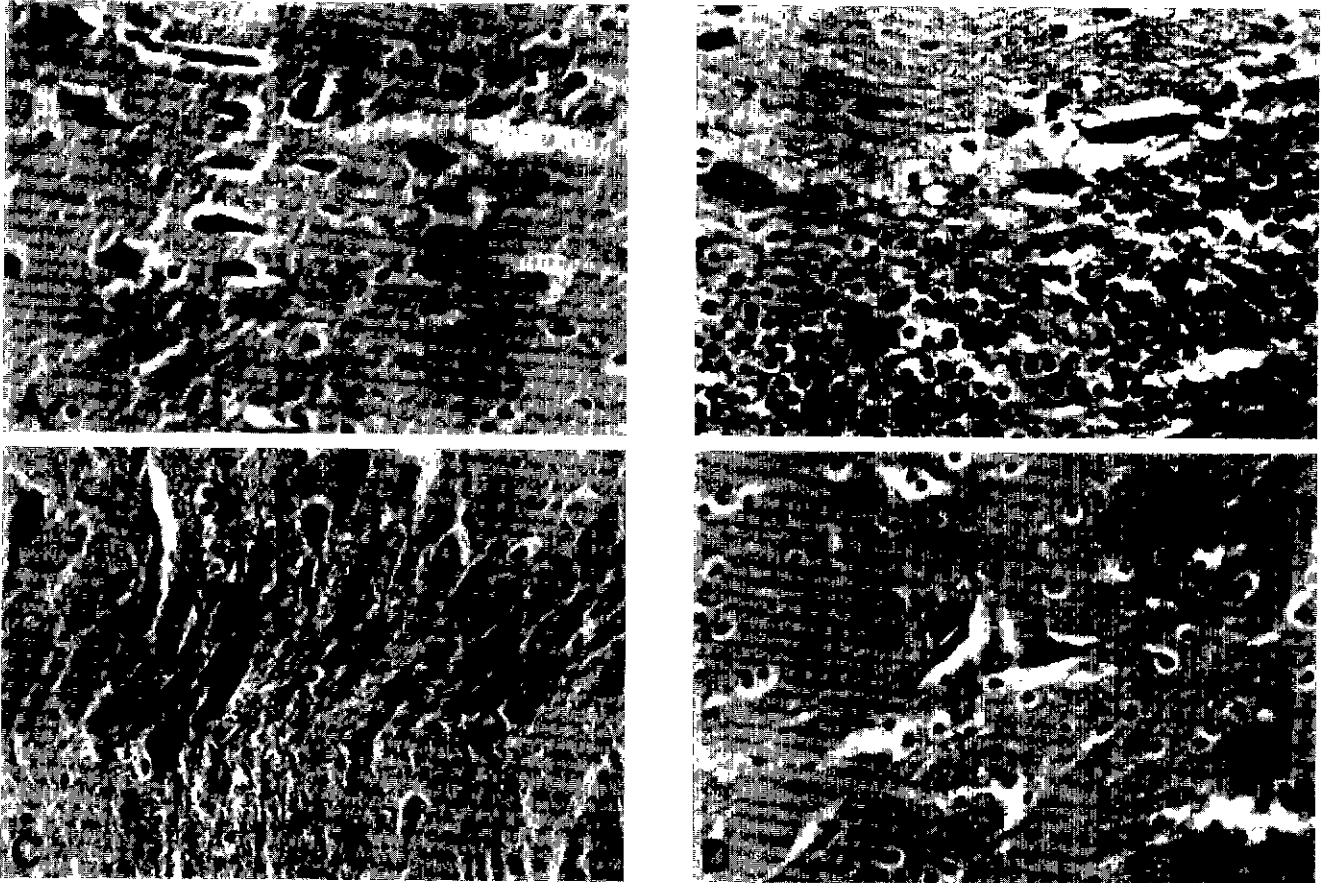


Fig. 16. Light microscopic findings of cerebral neocortex(A, x 400), basal ganglia(B, x 400), hippocampal CA1 region(C, x 400) and cerebellum(D, x 400) in group II. There were no findings suggesting brain injury. Mild interstitial and cellular edema was seen. There were no differences between two groups(Fig. 21 and 22)
* hematoxylin and eosin staining

혈군에서는 대부분의 ink가 하공정맥으로 환류되었고 소량만이 무명동맥을 통하여 대동맥궁으로 환류되었다고 하였다. 25~28 kg 의 돼지를 이용하였고, 역행성 뇌관류시 기정맥을 결찰 하였으며, 상공정맥 관류압을 35~45 mmHg로, 유속은 300~500 ml/min으로 하였다고 한다. Brux 등은¹⁵⁾ 1995년에 내경정맥에 판막이 존재하여 혈류를 방해하는 경우에 기정맥 (azygous system)이 중요한 역할을 한다는 것을 cadaver를 이용한 latex injection 실험으로 규명하였다. 사람에게 있어 내경정맥에 판막이 있는 경우에 기정맥을 결찰하지 않고 열어둠으로써 중추신경계와의 연결 통로 역할을 할 수 있다는 연구인데 기정맥의 결찰 여부에 관하여는 아직 이론이 있는 부분이라 하겠다. 역행성 뇌관류의 장점은 간편한 시술과 지속적인 관류의 유지인데, Usui 등은¹³⁾ 1994년에 황견을 이용한 역행성 뇌관류 모델에서 상공정맥의 압력변화에 따른 뇌부종 발생의 차이를 연구하여 25 mmHg 정도의 압력이 가장 적절하다고 하였다. 황견의 해부학적 특성 상 내경정맥에 판막이 많고 뇌혈류가 주로 외경정맥으로 환류되어 상공정맥

을 통한 뇌관류는 제한점이 있어 내상악 정맥(internal maxillary vein)에 삽관 후 회전펌프를 이용하여 관류를 시행하였고, 대동맥 삽관을 통해 환류되는 양을 측정하여 뇌혈류량을 계산하였다. 이 연구에서 저자들은 상공정맥압 25 mmHg 정도에서 분당 200 cc 정도의 뇌관류를 시켜 약 80%가 대동맥으로 환류되었다고 하는데 내상악 정맥을 통한 관류의 결과로 생각되며 인체에 실제로 적용하기는 힘든 결과로 생각된다. 그러나 산소소모량, 이산화탄소 제거율, 뇌척수액 압력 등을 측정하여 적절한 뇌관류 상황을 도출하였다고 할 수 있는 연구였다. 연구자에 따라 역행성 뇌관류시 환류량은 관류량의 2~25% 까지 보고하고 있는데 16 본 연구에서는 1군에서 21~16%, 2군에서 20~17%정도가 되었고 시간경과에 따라 조금씩 감소하는 양상을 보였는데 이는 뇌부종의 진행으로 인한 상대적 뇌혈류량이 감소, 비인두 체온의 하강에 따른 혈관저항의 증가 등에 의하여 생긴 결과로 추정된다

본 연구에서도 환류량/관류량 비율은 1, 2군에서 차이를

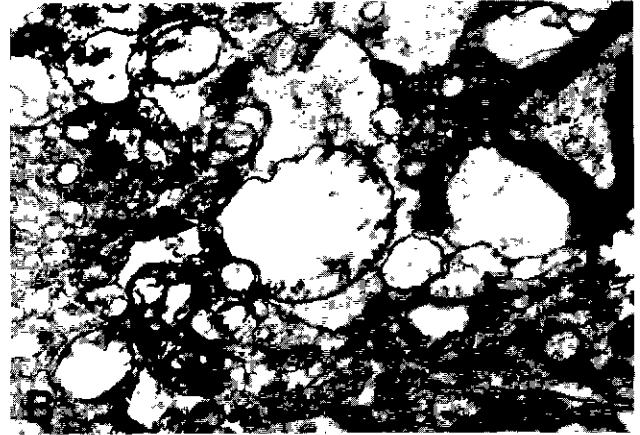
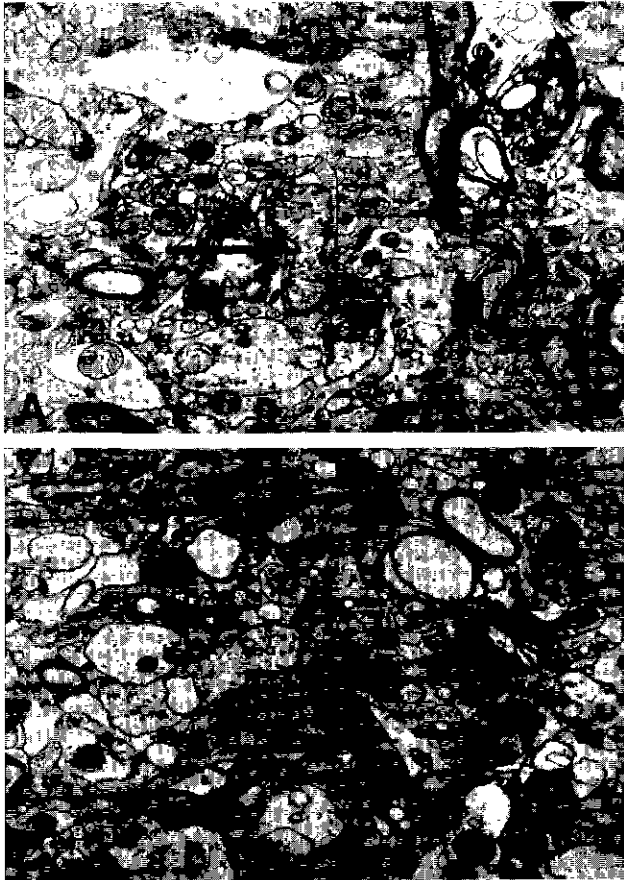


Fig. 17. Transmission electron microscopic findings of cerebral neocortex(A), basal ganglia(B), hippocampal CA1 region(C) in group I, Mitochondrial swellings were seen in A, B, C(arrows) and were more prominent in B.

보이지 않았으나 관류량 자체를 비교한 다면 1군이 2군보다 높은 측정치를 보였는데 이는 역행성 뇌관류의 정량화가 실질적으로 어렵다는 것을 시사하는 소견이라 하겠다. 역행성 뇌관류만으로는 전향성 뇌관류에 비교하여 완전한 뇌혈류 분포 및 만족할 만한 혈류량을 얻기에는 분명 무리가 있으며 비교적 적합한 모델로 알려진 돼지를 이용한 본 연구에서도 환류량은 약 1/5정도를 나타내었다. 결국 나머지 4/5정도는 다른 곳으로 관류가 되었다는 것인데 대개의 경우 기정맥 등을 통하여 하대정맥과 통하는 경우, 뇌 주변의 정맥동에 적체되어있는 경우 등을 생각할 수 있다. 본 연구에서는 기정맥, 반기정맥을 모두 결찰한 후 역행성 뇌관류를 시행하였는데 결국 이 경우에도 기타 부위로의 관류는 계속 일어난다고 할 수 있으며 기타 장기로의 관류 및 균등한 저체온의 유지라는 측면에서는 도움이 될 수도 있다고 사료된다. 연구자들에 따라서 실제로 임상에서 역행성 뇌관류를 시행할 경우 기정맥을 결찰하지 않는 경우도 적지 않은데 이 경우에도 기정맥을 통하여 하구정맥과 혈류교환이 일어나고 이 중 일부가 중추신경계에 국소적 혈류 공급을 담당한다는 보고도 있어¹⁵⁾ 결국 기정맥의 결찰 유무는 더 연구해 보아야 할 문제로 지적할 수 있겠다. 본 연구에서는 뇌혈류를 최대

화하기 위하여 기정맥, 반기정맥, 내유정맥 등을 결찰하고 양쪽 쇄골하 정맥을 지혈대로 묶었는데 기정맥을 결찰하지 않았을 경우 실제로 어떤 차이점이 있는가에 대하여 더 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서 대상동물로 돼지를 선택한 이유는 흉부외과 영역의 동물실험에서 많이 이용되고 있는 황견의 경우 뇌실질의 정맥 환류가 관막이 많은 외경정맥을 통하여 이루어지고, 내경정맥(internal jugular vein) 또한 매우 작고 관막들이 많아 역행성 뇌관류법의 시행이 기술적으로 어렵기 때문이며, 돼지의 경우는 경정맥에 관막이 없는 경우가 대부분이고 있더라도 불완전한 형태를 취하고 있으며 인간과 해부학적으로 유사성을 많이 띄고 있어 실험결과와 임상적용에 더 적합하다고 사료되었다.

Usui 등은¹³⁾ 중심정맥압을 변화하면서 시행한 역행성 뇌관류에서 산소 소모량이 중심정맥압에 비례하여 증가한다고 하였는데 25 mmHg를 기준으로 5 mmHg 감소할 때 산소소모량이 유의하게 감소하고, 25 mmHg이상일 경우 10 mmHg가 증가해야 산소 소모량이 유의하게 증가한다고 하였다. 이들의 연구는 적절한 중심정맥압을 찾기 위한 것이 목적이었고 그에 따른 산소 소모량의 변화를 언급하였는데 이번 구

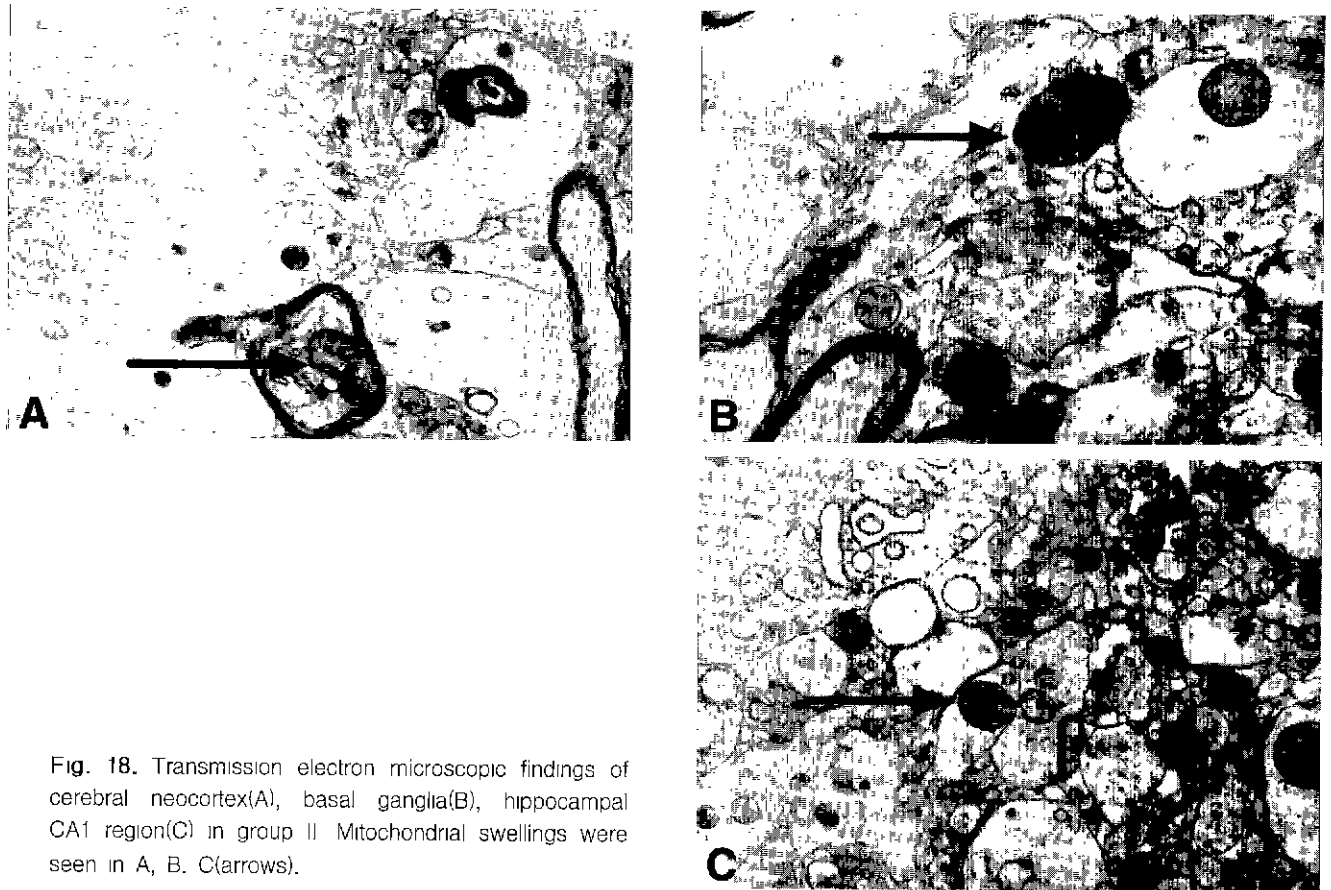


Fig. 18. Transmission electron microscopic findings of cerebral neocortex(A), basal ganglia(B), hippocampal CA1 region(C) in group II. Mitochondrial swellings were seen in A, B, C(arrows).

에서는 적절하다고 생각되는 중심정맥압을 계속 유지하는 상황에서 즉, 일정한 중심정맥압 하에서 역행성 뇌관류를 시행하였으므로 산소소모량이 감소한 것으로 생각되며 감소의 원인은 뇌혈관 저항의 증가, 뇌혈류의 감소, 뇌대사의 감소 등으로 설명될 수 있다. 뇌혈관 저항은 역행성 뇌관류 시간이 경과할수록 지속적으로 증가하는 양상이었는데 이의 원인에 대하여 Usui 등은¹³⁾ 중심정맥압의 변화와는 크게 관계가 없다고 하였다. 뇌관류 시간이 경과함에 따라 혈관저항이 증가하는 것은 뇌수분 함량의 증가, 관류액의 소실 등과 관계가 있는 것으로 사료된다. 역행성 뇌관류시 혈관저항의 감소를 위하여 알파 차단제, 칼슘 길항제 등을 사용하는 것이 도움이 될 지에 관하여 향후 연구의 필요성이 있다고 생각한다. 산소소모량은 대부분의 연구에서 저체온하 심폐관류시 산소 소모량의 5~20% 정도가 된다고 알려져 있는데^{13,17,18)}, 본 연구에서는 15%전후로 유지되었으며 비교적 역행성 관류 기간 전반에 걸쳐 일정하게 유지되었고 오히려 시간 경과에 따라 조금씩 감소하는 양상을 보였다. 다른 여러 보고에서는 시간 경과에 따라 산소 소모량이 증가한다는 결과가 많았는데, 대개의 경우 직장 체온 20℃를 기준으로 역행성 뇌관류를 시작하였다. 결국 본 연구와 차이가 나게 된

것은 역행성 뇌관류 시작 시점의 체온과 관계있다고 사료되며 뇌대사가 최소화되는 시점에서 완전 순환정지 및 역행성 뇌관류를 시행하면 오히려 시간 경과에 따라 산소소모량이 감소하며 이에 따라 비교적 안전하게 뇌관류기간을 연장할 수 있다고 생각되었다. 하지만 산소포화도 측면에서 보면 역행성 뇌관류가 진행되면서 약간 증가하는 양상을 보였으므로 산소소모량의 정량적 분석에는 뇌혈류량의 변화에 대한 분석이 전제되어야 할 것으로 사료된다. 뇌혈관 저항만을 본다면 관류 시작에 비해 90분을 경과하면서 유의하게 증가하는 양상을 보였으므로 관류액의 온도를 일정하게 유지하고 뇌대사가 유지된다고 하더라도 지속적인 뇌혈관 저항의 증가가 가져올 수 있는 뇌관련 합병증의 발생을 고려한다면 90분 이상 역행성 뇌관류를 시행하는 경우 뇌혈관 저항의 감소를 위한 조치가 필요하다고 사료된다.

총 이산화탄소 생산율은 비교적 일정하게 유지되었는데 이는 여러 기타 연구 결과와 일치하였으며 중심정맥압이 25 mmHg내외에서 혹은 약간 증가한 경우 이산화탄소 생산이 더 증가하지는 않았다고 하며 본 연구에서도 이는 증명되었다. 이산화탄소의 생산 역시 뇌대사와 관련하여 해석해야 할 지표로 생각되며 결국 역행성 뇌관류 기간 중 뇌대사를

이 증가하지 않았다는 증거로 해석하는 것이 옳을 것으로 사료된다. 뇌의 무산소대사에 대한 기간 및 정도의 측정을 위하여 젖산 생산율을 측정하였는데 역행성 뇌관류 15분대에는 생산의 증거가 없었고 30분대에서 나타나기 시작하였다. 60분, 90분, 120분을 걸쳐 젖산 생산율이 유의하게 증가하지는 않았으며 이를 토대로 역행성 뇌관류를 시행하여도 무산소대사를 완벽하게 없앨 수 있는 것은 아니나 뇌관류 30분을 지나서 생산되기 시작한 젖산이 더 이상 증가하지는 않게 하는 효과가 있었다는 것을 알 수 있었다. Kimura 등은¹⁹⁾ 완전순환정지 기간에 비례하여 젖산 발생이 증가하며 다음과 같은 회귀식으로 표현할 수 있다고 하였다.

$$\{\text{cerebral excess lactate}(\text{mmol/L})=(0.0744 \times \text{arrest duration}-1.17), r=0.78, p<0.001\}$$

그러나, 역행성 뇌관류 기간 혹은 뇌관류 후 심폐기 재가동 시에는 단순히 완전순환정지만을 시행한 경우와는 달리 젖산생산의 증가는 관찰할 수 없었으며 뇌관류 기간, 혹은 재관류 기간 전반에 걸쳐 비교적 일정하게 유지된다는 사실을 알 수 있었다. 1군과 2군의 비교에서도 젖산 생산율에 차이가 없다는 사실에 비추어 90분 이상 뇌관류를 시행한 경우라도 30분, 60분대와 비교하여 무산소대사가 증가하지 않고 일정하게 뇌대사를 유지할 수 있다는 사실을 도출할 수 있었다. 포도당 대사도 이와 비슷한 맥락에서 설명할 수 있으며 역행성 뇌관류 기간중 이용이 더 증가하지는 않았다 결국 산소소모율, 젖산 이용률, 포도당 이용률 등의 변화양상에 비추어 볼 때 일정한 환경이 유지되는 상황에서 비교적 안전하게 역행성 뇌관류 기간의 연장이 가능할 수 있다는 사실을 도출할 수 있었다. 이러한 결론 하에서 과연 얼마까지 연장이 가능하겠는가 라는 의문이 생기게 되는데 결국 이를 위해서는 장기 생존을 유도한 후 평가하는 것이 더 효과적일 것이라고 생각된다. 이와 비슷한 맥락으로 조직 산증이 역행성 뇌관류시간 경과에 따라 더 증가하지는 않았다는 것도 설명될 수 있다고 사료된다. 결국 뇌대사의 측면에서는 비교적 일관되게 90분, 120분에 관계없이 역행성 뇌관류가 유지되었다고 할 수 있다. 뇌의 조기 손상 여부를 판단하기 위해 측정한 neuron-specific enolase, lactate dehydrogenase의 결과와 형태학적 변화를 관찰하기 위해 시행한 광학 및 전자 현미경 소견이 이를 뒷받침해 주고 있다고 사료된다.

술 후 뇌기능의 올바른 보존에 대한 판단근거를 마련할 수 있는 검사로는 뇌전도 검사, 뇌 신경학적 검사, 산소포화도, 고에너지 인산 물질, 산소 소모율, 이산화탄소 제거율, 조직 산증의 정도, 젖산치 측정 등이 있고 그 외에도 비교적 최근에 신경세포에 특이적인 효소의 혈청 내 또는 뇌척수액 내 측정이 도움이 된다는 보고들이 있다. 뇌조직의 저산소증은 안전한 완전순환정지를 방해하는 가장 중요한 요소인데,

Ausman 등은²⁰⁾ 1993년에 적외선 측정기로 뇌조직의 산소포화도를 측정한 결과 고막체는 18°C에서도 헤모글로빈의 진행성 탈포화 작용이 일어나며 이는 완전순환정지 시간이 45분에서 65분 사이를 경과하면서 더욱 뚜렷한 양상을 보인다고 하였다. 초창기의 역행성 뇌관류가 단순한 정맥혈의 관류였던 것에 비해 동맥혈의 관류가 우세하게 된 원인이 바로 이에 근거하고 있다. 이에 부가하여 연구결과에서 제시한 바와 같이 무조건적으로 관류혈액의 산소 분압을 올리는 것은 크게 의미가 없으며 포화도 100%의 산소 공급이 더 의미가 있다는 것은 나름대로 중요한 사실이라고 생각된다. 또한 과도하게 산소 분압을 올리는 것이 오히려 뇌조직에 악영향을 미칠 수도 있다는 가설 하에 여러 가지 관련 지표를 측정하는 것도 의미가 있을 것으로 사료된다. 근래에는 MRS (magnetic resonance spectroscopy)를 이용한 ATP 및 phosphocreatinine 등의 측정과 pyruvate 측정을 통한 lactate 제거율의 측정이 비교적 믿을만한 지표로 이용되고 있다²¹⁻²³⁾. 뇌조직 내의 ATP, creatine phosphate, 뇌세포 내 pH 등을 보존하기 위해 기존의 뇌관류에 부가하여 뇌정지액을 주입하는 것이 도움이 된다는 연구결과를 제시하고 있는데 이의 효용성을 검증하기에 앞서 역행성 뇌관류의 안전성을 평가하는 것이 우선이라 사료된다. 역행성 뇌관류시의 뇌혈류량을 측정할 후 있는 방법으로 hydrogen clearance method, 방사성 동위 원소법, transcranial Doppler sonography 등을 이용할 수 있으며 이중 도플러를 이용한 뇌혈류 측정이 비교적 간단한 방법으로 되어있으나 성인의 경우에 두개골의 두께에 따라 차이가 많아 현실적으로 모든 환자에게 적용하기는 어려운 실정이다²⁴⁻²⁶⁾. 또한 상기 혈류 측정법은 전향성 뇌관류, 즉 동맥을 통한 정상적 관류법을 평가하는 데 더 적합하며 그 중 도플러를 이용한 측정법은 박동성 혈류일 때 정확히 평가되는 것으로 알려져 있어 본 연구에서는 대동맥궁으로 환류되는 혈류량을 기준으로 뇌혈류량을 삼았다. 술 후 뇌기능의 회복을 판단할 수 있는 검사로 뇌 신경학적 검사 소견, 뇌전도 소견, 조직소견판독과 활성화 물질 측정 (adenosine triphosphate, creatine pyrophosphate, etc), 혈청 또는 뇌척수액 내 효소 측정 등이 가장 믿을 만한 지표로 현재까지는 인정되고 있다. 수술 중 중추신경의 활동여부를 보여주는 방법으로 뇌전도가 사용되는데 뇌전기 무활동 (electrocerebral silence)은 등전성 뇌전도(isoelectric EEG)라고도 불리우며, Woodhall 등의²⁷⁾ 연구에 의하면 중추신경의 대사 불활성 시 발생하고 중추신경온도가 20°C에서 22°C일 때 발생한다고 알려져있다. 본 연구에서는 비인두 체온이 17°C 전후가 되는 지점에서 등전도 파형이 일률적으로 나타났다.

뇌조직의 손상에 대하여는 근래에 들어 관류 하 조직고정으로 비교적 신뢰할 만한 결과들을 제시하였는데, 대표적인

것이 1995년에 Imamaki²⁸⁾, 1996년에 Ye²⁹⁾ 등이 제시한 결과이다. 중등도로 냉각한 혈액을 관류한 군에서 뇌조직 손상이 있었고 관류혈액의 온도를 10°C로 낮추어 충분한 뇌보호 효과를 얻을 수 있었다는 것인데 이를 근거로 관류 혈액의 온도를 10°C 전후로 맞춘 후 연구를 진행하였다. 관류액의 온도를 일정하게 유지한다는 것이 역행성 뇌관류의 또 다른 장점이 될 수 있으며 이는 수술 중 통상적으로 발생할 수 있는 비인두 체온의 상승을 효과적으로 차단할 수 있는 유용한 방법이라 생각된다. 실제로 비인두체온이 18°C 이상으로 상승했던 경우도 있었는데 이 경우에도 뇌파의 이상 소견은 발견할 수 없었으며 뇌손상 관련 효소, 조직 소견 등에서 특별한 이상소견을 발견할 수 없었다. 뇌허혈에 관한 조직 변화에 관해 많은 연구들이 있었는데 통상적으로 뇌조직 손상은 적어도 24시간 이후에 나타나며 3일 후에 뚜렷하게 된다고 알려져 있다. 본 연구에서는 실험동물의 장기 생존을 유도하지는 않았으므로 대신 뇌조직의 부종 변화, 뇌-혈관 장벽 주위 및 정상 세포의 변화 정도를 심피질, 해마, 소뇌, 기저핵 등에서 관찰하였다. 해마(Hippocampus)의 경우 뇌조직 중 가장 대사율이 높은 부위이기 때문에 저산소증 또는 허혈성 손상 시 가장 민감한 부위로 조직학적 변화의 관찰이 중요한 의미를 가진다고 알려져 있는데 이번 연구에서는 해마 부위에 뚜렷한 조직손상을 발견할 수 없었으며 CA1 구역 또한 뚜렷한 조직 손상의 증거가 없었다. 역행성 뇌관류 후 약 3~4시간 정도에 뇌조직을 적출하여 광학 현미경 소견을 관찰한 것이 올바른 해석에 문제가 될 수 있어 이를 해결하기 위하여 투과 전자 현미경 검사를 시행하게 되었으며 이는 장기 생존을 유도하지 않는 연구에서 뇌조직 손상 여부를 판단하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 광학 현미경 소견에서 나타난 dark neuron은 Nissl substance가 뭉쳐서 생긴 정상적인 소견이며 뇌조직 손상을 의미하는 red neuron과는 구별되어야 하는 소견인데, 세포질이 호염기성으로 염색되면 dark neuron, 호산성으로 염색되면 red neuron으로 판독될 수 있는 소견이다. 미토콘드리아의 손상 정도를 판단하기 위하여 전자 현미경 소견을 관찰한 결과 역시 해마 부위가 기타 부위에 비해 더 손상이 심하다고 할 수는 없었다. 미토콘드리아의 부종 정도가 가장 심한 부위는 심피질 부위였는데 이는 상당히 특이한 소견으로 생각되며 통상적으로 전향성 뇌관류시 해마가 가장 손상이 심한 것에 비하면 주목할 만한 소견으로 생각된다. 본 연구에서 전자 현미경 소견 상 심피질, 해마, 기저핵에서 미토콘드리아의 부종이 모두 관찰되었으나 미토콘드리아의 모양이 정상적으로 유지되어있고, 일부 cisternae의 소실만이 관찰되어 조직학적으로 가역적인 것으로 판독되었으며, 이는 neuron-specific enolase의 변화 양상과 비교적 일치하는 결과를 나타

내었다. 또한, 뇌수분 함량의 현저한 증가를 광학 현미경 소견만으로 설명하기는 어려웠으나 전자 현미경 소견으로는 잘 설명되는 것으로 비추어 적어도 돼지를 이용한 역행성 뇌관류 실험 모델에서 뇌부종의 증가를 조기에 파악할 수 있는 수단이 될 수 있다는 사실을 알 수 있었다. 또한 광학 현미경 관찰 시 통상적으로 이용되는 hematoxylin/eosin 염색법 이외에 cytochrome P450계 손상, apoptosis, 지연성 신경손상 등을 규명하기 위해 면역 염색법, TUNEL 염색법 등을 시행해보는 것이 도움이 될 것으로 사료된다³⁰⁾.

조기 검출이 가능한 여러 지표에 대해서는 더 연구가 이루어져야 할 부분인데, Horn 등은³¹⁾ 1995년에 혈청에서 neuron-specific enolase의 측정으로 비가역적인 뇌손상이 나타나기 전에 미리 뇌손상의 정도를 판단할 수 있다고 제시하였다. 그들은 또한 neuron-specific enolase가 global cerebral injury의 초기에 중요한 진단 도구가 될 수 있다고 하였으며 예후 판정도 중요한 역할을 한다고 하였다. Hardemark 등은⁴⁵⁾ 백서에서 외상성 및 허혈성 뇌손상을 인위적으로 유발시킨 후 뇌척수액 및 혈청에서 neuron-specific enolase를 측정하였는데 손상 후 계속 증가하기 시작하여 7시간 30분에 최대치를 보이며 그 이후 36시간째에 정도의 상승을 보인 후 정상치로 감소해 가는 것을 관찰하였다. 이들은 또한 외상성 손상 시에는 S-100 단백질이 더 높게 나타났고, 허혈성 손상 시에는 neuron-specific enolase가 더 높게 나타났다는 사실에 주목하면서 외상성 손상 시에는 신경세포와 신경 교세포가 모두 손상을 받고, 허혈 손상 시에는 주로 신경세포가 더 손상에 취약하다는 점을 들어 그 이유를 설명하였다. 뇌손상에 대하여 초기에 발견할 수 있는 지표로서 혈청 내 S-100 단백질의 출현을 들 수 있는데 Blomquist 등은³²⁾ 1997년에 관상동맥 우회로 수술 환자와 판막 치환 수술 환자의 심폐기 가동 전후의 혈청 내 S-100 단백질을 측정하였으며, 뇌손상이 있는 경우 S-100 단백질이 정상적으로 혈청 내에서 제거되지 않고 남아있다는 결과를 제시하면서 심폐기 가동 후 뇌손상의 유용한 지표라고 주장하였다. S-100 단백질의 뇌척수액 내 또는 혈청 내 증가가 뇌손상의 정도와 비례한다는 사실이 Hardemark 등에²⁵⁾ 의해 1987년에 발표되었으며 특히 이들은 뇌졸중 환자에서 S-100 단백질과 neuron-specific enolase를 측정된 결과 혈청 내 측정치가 뇌척수액의 그것과 비교하여 비슷하거나 약간 낮은 편이라는 결과를 제시하여 혈청 내 측정의 유용성 또한 크다고 주장하였다. 본 연구에서 뇌손상의 조기 지표로 측정된 neuron-specific enolase는 인간과 백서에서 알려진 것과는 달리 정상치가 상대적으로 낮았으며, 1군과 2군에서 역행성 뇌관류 전에 나타난 정상치는 1.0 µg/L 전후였다. 이를 정상치로 하여 비교해본 결과 두 군에서 모두 역행성 뇌관류 기간 중 지속적으로 증가하는 양상을 보

이다가 재관류 후에는 더 이상 증가하지는 않는 양상이었다. 결국 뇌관류 후에 조직 손상이 더 이상 증가하지는 않는다는 사실을 알 수 있었는데, 뇌관류 기간 중 관류액보다 환류액에서 유의한 증가를 보인 부분은 향후 더 연구가 진행되어야 할 부분으로 생각된다. Hom 등의³¹⁾ 연구를 토대로 하여 판단해 볼 때 뇌손상을 받은 경우에는 재관류 후 미미하나 neuron-specific enolase가 증가하는 양상을 보였으며 이러한 양상은 그 손상의 정도에 비례하여 비교적 직선적으로 증가하였다는 점에 주목하면서 본 연구에서 뇌조직 손상이 왔다고 해석하기에는 무리가 있다고 결론을 내렸다.

심장을 비롯한 모든 장기에서와 마찬가지로 전향성 관류가 해부학적으로나 기능적으로 가장 이상적인 방법이라는 것은 의심의 여지가 없으나 대동맥 질환을 앓고 있는 환자의 대부분이 심한 동맥경화증을 가지고 있고 간혹 심한 석회화를 동반하는 경우도 적지 않은 점, 영아의 대동맥 수술 시 전향성 뇌관류법의 시행상의 제한점, 그리고 뇌혈관으로의 선택적 관류를 위해 복잡한 조작을 해야하는 점등으로 여전히 역행성 뇌관류의 장점은 남아있는 상태이다. 뇌조직 손상의 가능성, 뇌부종의 발생, 효과적 뇌관류의 유지의 의문점 등 역행성 뇌관류의 몇 가지 결점에도 불구하고 여전히 많은 외과외에 의해 지지 받고 있는 이유는 색전증 예방 외에 뇌조직 내의 독성물질 제거, 미세 입자 및 기포의 제거, 어느 정도의 뇌 대사활동 유지, 시행의 간편성 등의 장점이 있기 때문이며, 뇌관류법에 오류가 없다는 전제하에서 역행성 관류법이 안전하게 시행되어 뇌조직 보호에 기여하리라는 기대는 앞으로도 계속될 전망이다. 또한, 뚜렷한 이유는 제시하지 못하고 있으나 술 후 신경학적 검사 상 역행성 뇌관류를 시행한 군에서 회복이 더 빠르다고 알려진 연구도 있다.

결국 현재까지의 연구 결과 단순한 완전순환정지에 비해 뇌관류를 시행하는 것이 안전하게 완전순환정지 시간을 연장하는데 필요하다는 것은 어느 정도 인정된 사실이며 120분간 시행한 경우에도 뇌조직 손상 소견이 뚜렷하지 않은 점으로 미루어 비교적 안전하게 시행할 수 있는 뇌보호법이라는 결론을 잠정적으로 내렸다. 장기간 관류 시 뇌혈관 저항의 증가, 무산소 대사의 지속적 출현, 부분적이거나 조직 손상 관련 효소의 출현 등은 여전히 논의의 여지가 있는 부분이며 장기적 생존을 유도하는 연구가 필요하다는 여지를 보였다.

결 론

폐지에서 역행성 뇌관류를 시행하여 얻은 결과를 바탕으로 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 역행성 뇌관류 중 뇌대사가 비교적 일정하게 유지되었으며, 무산소 대사 산물이 초기에 발견되기는 하였으나 비교적 일정하게 유지되어 이 기간 중 뇌대사율이 더 증가하지는 않았다는 것을 알 수 있었다.
2. 뇌조직 손상을 파악하기 위하여 neuron-specific enolase, LDH, 조직 소견 등을 관찰하였는데, 두 군 모두에서 비가역적 뇌손상의 증거를 발견할 수 없었으나 관류기간 중 관류액보다 환류액에서 neuron-specific enolase 가 두 군에서 모두 증가하는 것을 알 수 있었다($p < 0.05$). 이러한 양상은 심폐기 재가동 후 모두 정상화되었다.
3. 뇌수분 함량은 역행성 뇌관류를 시행한 경우에서 본 연구와 무관한 대조군에 비해 현저하게 증가하였다($p < 0.01$). 보다 안전한 뇌관류 기간의 연장을 위하여 뇌혈관 저항 감소, 뇌수분 함량 감소, 뇌혈류량 증가 등이 선행되어야 한다는 사실을 도출할 수 있었다.
4. 뇌조직 손상을 조기 파악하는데 전자 현미경을 이용한 마이토콘드리아의 손상 여부를 파악하는 것이 중요한 단서가 될 수 있다고 사료되며 neuron-specific enolase을 이용한 조기 손상 파악은 비교적 장기간 생존 유도 후의 변화 양상과 더불어 고려하는 것이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ergin MA, O'Connor JV, Griepp RB. Experience with profound hypothermia and circulatory arrest in the treatment of aneurysms of the aortic arch. J Thorac Cardiovasc Surg 1982;84:649-55.
2. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. Stroke 1987;18:911-18.
3. Steinberg R, Gueniau C, Scarna. Experimental brain ischemia : neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. J Neurochem 1984;43:19-24
4. Hardemark HG, Persson L, Bolander HG. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. Stroke 1988;19:1140-4.
5. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. J Neurosurg 1989;71:727-31.
6. 김치경, 심재철, 김용환. 초저체온 순환정지시 역행성 뇌혈 관류의 실험적 연구. 대흉외지 1993;7:513-20.
7. 장병철, 유선국, 김선호. 초저체온하 대동맥수술 환자에서 완전 순환차단의 안전한 체온 및 기간에 대한 연구 -뇌파 Compressed Spectral Array의 임상적 응용-. 대흉외지 1997;30:752-60.
8. Hoka S, Tatchbayashi E, Okamoto H. Reduction of jugular

- venous oxygen saturation coincidental with electroencephalographic abnormality.* Anesth Analog 1993; 77:387.
9. Safi HJ, Iliopoulos DC, Gopinath SP. *Retrograde cerebral perfusion during profound hypothermia and circulatory arrest in pigs.* Ann Thorac Surg 1995;59:1107-12.
 10. Mills NL, Ochsner JL. *Massive air embolism during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 80:708-17.
 11. Lemole GM, Strong MD, Spagna PM *Improved results for dissecting aneurysms Intraluminal sutureless prosthesis.* J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:249-55.
 12. Ueda Y, Miki shigehito, Kusahara K. *Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion.* J Cardiovasc Surg 1990;31:553-8.
 13. Usui A, Oohara K, Liu T. *Determination of optimum retrograde cerebral perfusion conditions.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:300-8.
 14. Ye J, Yang L, Del Bigio MR. *Retrograde cerebral perfusion provides limited distribution of blood to the brain: a study in pigs.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114:660-5.
 15. Brux JL, Subati JB, Pegis JD. *Retrograde cerebral perfusion : anatomical study of the distribution of blood to the brain.* Ann Thorac surg 1995;60:1294-8.
 16. Bavaria JE, Pochettino A. *Retrograde cerebral perfusion in aortic arch surgery: Efficacy and possible mechanisms of brain protection.* Semin Thorac Cardiovasc Surg 1997;9(3):222-32.
 17. Nojima T, Magara T, Nakajima Y. *Optimal perfusion pressure for experimental retrograde cerebral perfusion.* J Card Surg 1994;9:548-59.
 18. Watanabe T, Iijima Y, Abe K. *Retrograde brain perfusion beyond the venous valves. Hemodynamics and intracellular pH mapping.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:1173-81.
 19. Kimura T, Muraoka R, Chiba Y. *Effect of intermittent deep hypothermic circulatory arrest on brain metabolism.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:658-63.
 20. Ausman JJ, McCormick PW, Stewart M. *Cerebral oxygen metabolism during hypothermic circulatory arrest in humans.* J Neurosurg 1993;79:810-5.
 21. Robbins RC, Balaban RS, Swain JA. *Intermittent hypothermic asanguinous cerebral perfusion(cerebroplegia) protects the brain during prolonged circulatory arrest.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:878-84
 22. Aoki M, Jonas RA, Nomura F. *Effects of cerebroplegic solutions during hypothermic circulatory arrest and short-term recovery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108: 291-301.
 23. Corbett RJ, Laptook AR, Nunnally RL. *Intracellular pH, lactate and energy metabolism in neonatal brain during partial ischemia measured in vivo by 31P and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy.* J Neurochem 1988;51: 1501-9.
 24. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW. *Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:658-64.
 25. Fukae K, Nakashima A, Hisahara M. *Maldistribution of the cerebral blood flow in retrograde cerebral perfusion* Eur. J Cardio-thorac Surg 1995;9:496-501
 26. Zimmerman AA, Burrows FA, Jonas RA. *The limits of detectable cerebral perfusion by transcranial Doppler sonography in neonates undergoing deep hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114:594-600.
 27. Woodhall B, Reynolds DH, Mahaley S. *The physiological and pathologic effects of localized cerebral hypothermia.* Ann Surg 1958;147:673-85.
 28. Imamaki M, Koyanagi H, Hashimoto A. *Retrograde cerebral perfusion with hypothermic blood provides efficient protection of the brain: A neuropathological study.* J Card Surg 1995;10:325-33.
 29. Ye J, Yang L, Del Bigio MR. *Neuronal damage after hypothermic circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion in the pig.* Ann Thorac Surg 1996;61:1316-22.
 30. Ishibashi H, Nitatori T, Kawazoe K. *Hippocampal neuronal death following deep hypothermic circulatory arrest in dogs: involvement of apoptosis.* Cardiovasc Surg 1999;7(5):558-64
 31. Horn M, Seger F, Schlote W. *Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia.* Stroke 1995;26:290-97.
 32. Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C. *The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury.* J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11: 699-703.

=국문초록=

배경: 대동맥궁 수술시 뇌보호를 위해 이용되는 초저체온 하의 역행성 뇌관류법은 그 안전성에 관한 연구가 미흡한 실정이다. 이에 돼지를 이용한 역행성 뇌관류를 시행하여 관류 중 뇌대사 변화 및 관류 후 뇌조직 손상 여부를 규명하려 하였다. **대상 및 방법:** 비인두 체온, 내경정맥 산소포화도 및 뇌전도를 지속적으로 감시 하면서 역행성 뇌관류를 120분(1군, 7마리), 90분(2군, 5마리)동안 각각 시행하여 뇌대사 관련 지표, 혈청 내 lactic dehydrogenase(LDH), neuron-specific enolase(NSE)의 변화, 조직 변화 소견, 뇌수분 함량 등을 관찰하였다. 역행성 뇌관류시 중심정맥압은 25~30 mmHg를 유지하였다. **결과:** 상공정맥을 통한 역행성 뇌관류시 분당 관류량(ml/min)은 시간별로 1군에서 30분: 130±57.7, 60분: 108.6±55.2, 90분: 107.1±58.8, 120분: 98.6±58.7, 2군에서 30분: 72±11.0, 60분: 72±11.0, 90분: 74±11.4 이었으며, 관류량에 대한 환류량의 비율은 1군에서 각각 18%, 19%, 17%, 16% 였고, 2군에서 각각 21%, 20%, 17% 였다. 산소소모율(ml/min)은 1군에서 30분: 1.80±1.37, 60분: 1.72±1.23, 90분: 1.38±0.82, 120분: 1.18±0.67, 2군에서 30분: 1.56±0.28, 60분: 1.25±0.28, 90분: 1.13±0.26 으로 비교적 일정하게 유지되었으며, 1군에서 90분을 경과하면서 감소하는 양상이었다(p=0.09). 뇌혈관 저항(dynes·sec·cm⁻⁵)은 1군에서 90분을 경과하면서 71370.9±36914.5에서 83920.9±49949.0으로 유의하게 증가하였다(p<0.05). 젖산 생산율(mg/min)을 15분대에는 보이지 않다가 30분대부터 나타났으며 1군에서 30분: 0.15±0.07, 60분: 0.18±0.10, 90분: 0.19±0.19, 120분: 0.18±0.10, 2군에서 30분: 0.13±0.09, 60분: 0.19±0.03, 90분: 0.29±0.11 로 두 군에서 모두 시간 경과에 따라 유의하게 증가되지 않았다 (p>0.05). 뇌관류시간 경과에 따른 포도당 이용률, 총 이산화탄소 생산율, 뇌조직 산증 변화 양상은 일정하게 유지되었고 환류혈액에서의 산소포화도 (%)는 1군에서 30분: 22.9±4.4, 60분: 19.2±4.5, 90분: 17.7±2.8, 120분: 14.9±2.8, 2군에서 30분: 21.3±8.6, 60분: 20.8±17.6, 90분: 21.2±12.1 였다. 각 군간의 대사 관련 지표의 유의한 차이는 없었다. 역행성 뇌관류 기간 중 혈청 NSE, LDH는 시간경과에 따라 두 군 모두 증가하는 양상이었으나 통계학적으로는 유의하지 않았으며, 심폐기 재가동 후 다시 정상화되는 양상을 보였다. 뇌전도 및 동공 반사가 정상화되는 것을 확인 한 후 약 3시간 후에 뇌를 적출하여 측정한 뇌조직 수분 함량은 1군에서 0.73±0.03, 2군에서 0.69±0.06으로 이 실험과 무관한 4마리의 돼지에서 측정된 값(0.14±0.01)보다 유의하게 증가하였으며 (p<0.05), 1, 2군간의 차이는 없었다(p>0.05). 심피질, 해마, 기저핵, 소뇌에서 조직 소견을 관찰한 결과 두 군에서 모두 뚜렷한 뇌조직 손상의 증거는 없었고, CA1 구역의 조직 손상도 관찰되지 않았다. 전자현미경 소견 상 미토콘드리아의 손상은 기저핵에서 가장 심했고 심피질, 해마의 순으로 나타났다. 그러나 이러한 손상은 모두 조직학적으로 가역적인 소견으로 판독되어 효소(NSE, LDH) 관찰 치와 비교적 일치되는 양상을 보였다. 결론: 장기생존을 유도하지 못한 연구 상의 한계점은 있으나 뇌대사율을 최소화하면서 120분간의 역행성 뇌관류를 시행할 수 있었으며 뚜렷한 뇌손상의 소견 없이 뇌조직이 비교적 안전하게 보존되었다. 120분간의 역행성 뇌관류 동안 NSE, LDH 등을 이용한 뇌조직 손상의 조기 검출 시도 결과 뇌손상은 뚜렷하지 않았으며 이는 생존 후 자료와 함께 재고되어야 할 것으로 생각된다.

- 중심단어: 1. 역행성 뇌관류
2. 뇌대사 지표
3. 뇌조직 소견
4. neuron-specific enolase