

# 체외순환에 따른 혈중 Interleukin-10 의 변화

홍 남 기\* · 이 동 협\* · 정 태 은\* · 이 정 철 · 한 승 세\*

=Abstract=

## Changes of Interleukin-10 level in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass

Nam Ki Hong, M.D.\*, Dong Hyup Lee, M.D.\*, Tae Eun Jung, M.D.\*,  
Jung Cheul Lee, M.D.\*, Sung Sae Han M.D.\*

**Background:** Cardiopulmonary bypass during open heart surgery causes systemic inflammatory response. IL-10 is an anti-inflammatory cytokine that inhibits inflammatory process and protects organ function by down regulation of pro-inflammatory cytokine release and maintenance of blood level balance with pro-inflammatory cytokines. **Material and Method:** Plasma IL-10 levels were measured and analyzed in 22 patients who underwent open heart surgery(11 cases of coronary artery bypass graft, 11 cases of valve replacement) under cardiopulmonary bypass since 1998 January to July at Department of Thoracic and Cardiovascular surgery, Yeungnam University Hospital. 1g of methylprednisolone was administrated to thirteen patients randomly. Blood samples were taken and collected at the time of induction of anesthesia, 10 min before cardiopulmonary bypass, 10 min after starting of CPB, 10 min after aortic cross clamping, 10 min after ACC release, and 10 min, 2 hours, and 15 hours after CPB respectively. The plasma levels of IL-10 were determined by enzyme-linked immunosorbent assays(ELISA). Wilcoxon-Raule Sum test was used for statistical analysis. **Result:** In all 22 patients, cardiopulmonary bypass time was  $171 \pm 41.4$  min and aortic cross clamp time was  $118 \pm 36.5$  min. Peak IL-10 level was achieved at 10 min after ACC( $361.0 \pm 52.81$  pg/ml) and was decreased sharply at 2 hours after CPB. Peak IL-10 level was correlated positively with aortic cross clamp time( $p=0.011$ ); however, it did not correlated with bypass time( $p=0.181$ ). In valve replacement group, mean IL-10 level at peak point was  $567.89 \pm 107.69$  pg/ml and was significantly higher than that of coronary artery bypass group( $205.67 \pm 192.70$  pg/ml)( $p<0.001$ ). ACC time in valve replacement group was significantly longer than that of coronary artery bypass group( $p<0.01$ ), however, bypass time was not( $p=0.212$ ). Thirteen patients with steroid pretreatment before starting of CPB showed relatively higher plasma IL-10 level than in control group, however, no statistical significance was noted( $p=0.19$ ). **Conclusion:** plasma level of IL-10 was increased in association with cardiopulmonary bypass and revealed peak at 10 min after ACC release. IL-10 level was correlated positively with ACC time. Therefore, systemic inflammatory

---

\*영남대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

논문접수일 : 2000년 5월 3일 심사통과일 : 2000년 7월 11일

책임저자 : 한승세(705-035) 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교 의료원 흉부외과. (Tel) 053-620-3881. (Fax) 053-626-8660.

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

response in association with cardiopulmonary bypass could be decreased by reducing ACC time during cardiac surgery.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:648-54)

**Key word** : 1. Cardiopulmonary bypass  
2. Aortic cross clamp  
3. Inflammatory response  
4. Interleukin

## 서 론

개심술때 이용하는 체외순환은 전신적인 염증반응을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 이런 염증반응은 대부분 임상적으로 큰 문제를 야기시키지는 않으나 가끔씩 심각한 장기 기능부전과 그에 따른 수술 사망을 초래하는 경우도 있다. 전신적 염증반응의 원인으로는 수술에 의한 조직 손상, 체외순환 회로와 혈액의 접촉, 막성 산화기와 roller pump에 의한 혈액세포들의 파괴, 그리고 폐의 재관류 손상 등이 복합적으로 작용하며, 염증반응에 관여하는 다양한 요소들로는 보체의 활성화, 혈액응고계, 섬유소용해계, kallikrein계, 백혈구의 활성화, oxygen free radical들, 내독소, 그리고 cytokine들의 분비 등이 있다. 염증성 cytokine들(IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 등)은 단핵구, 대식세포 또는 혈관내피세포 등에서 생산되는 다당류로서 수술에 일어나는 생리적인 반응에 불리하게 작용하여 저혈압, 범발성 혈액응고 장애, 그리고 속을 유도한다. 특히 TNF- $\alpha$ 와 IL-1은 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)을 포함한 백혈구-혈관내피세포 부착물질(neutrophil-endothelial adhesive molecule)의 발현을 상향 조절함으로써 체외순환과 관련된 폐와 심장의 재관류손상을 유도한다. 반면에 IL-10은 항 염증성 cytokine으로서 염증성 cytokine들의 생성을 하향 조절하고, 가용성 TNF 수용체의 분비를 촉진하며, 항상 염증성 cytokine들과의 혈중 균형을 유지함으로써 전신 염증반응을 억제하고 장기를 보호하는 기능을 가진다.

체외순환시 혈중에 IL-10은 증가하며 체외순환 시간, 허혈 시간이 분비와 관련이 있다고 알려져 있는데, 저지는 체외순환을 이용한 심장 수술의 전, 중 그리고 후에 있어서 혈중 IL-10치의 변화를 살펴보고, IL-10 분비에 관여하는 인자들을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

1998년 1월부터 7월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 흉부외과학 교실에서 체외순환하에 개심술을 시행한 22명의 환자를 대상으로 하였다. 총 22례 중 관동맥우회술과 판막치

Table 1. Clinical characteristics of the total 22 patients underwent the cardiopulmonary bypass.

Period	1998. Jan ~ July
Sex(male: female)	13:9
Age(yt)	52 $\pm$ 2.42
BSA(m <sup>2</sup> )	1.7 $\pm$ 0.1
Operation Coronary a. bypass	11 cases
graft Valve replacement	11 cases
Steroid pretreatment before CPB	13 cases

Values are mean  $\pm$  SE.

환술을 받은 환자가 각각 11례였다. 평균 연령은 52 $\pm$ 2.42세, 남녀 비는 13:9였다. 술 전에 심근 기능의 현저한 감소(EF<40%)가 있던 환자들과 스테로이드를 장기간 사용한 병력이 있던 환자는 연구대상에서 제외하였다(Table 1).

체외순환회로의 구성은 roller pump(Cobe사)와 membrane oxygenator(Baxter Healthcare Co, Bentley-SPIRALGOLD-HSR hollow fiber oxygenation system), HSR-4000 venous resevoir 및 arterial filter(Bentley AF-1040)등으로 구성되었으며 충전액은 전혈과 Hartmann 용액, heparin 2500 unit, sodium bicarbonate 40 mEq, 20% albumin 200 ml을 사용하였고, 혈액성 심마비액을 사용하였다. 체외순환 시작때의 혈류량은 2.4~2.5 L/m<sup>2</sup>/min로 하였고 모든 환자에게 중등도 저체온법(체외순환 중 평균 최저 직장 체온 27.4 $^{\circ}$ C)하에서 수술을 시행하였으며 저체온시 혈류량은 1.8~2.0 L/m<sup>2</sup>/min를 유지하였다. 항응고법은 heparin을 초기용량 300 unit/kg를 대동맥 cannulation 직전에 투여하였고 체외순환 중에는 30분 간격으로 ACT(activated clotting time)를 측정하여 450초 이상 유지하도록 하였으며, 체외순환 종료 후 100 unit의 heparin당 1 mg의 protamine으로 중화시켰다. 무작위로 선택된 13명의 환자에게는 마취유도 후 1 g의 methylprednisolone을 사용하였으며 모든 환자에게 aprotinin을 체외순환 전에 50만 KIU, 충전액에 100만 KIU, 체외순환 중에 100만 KIU 사용하였다.

혈액표본은 마취유도 직후, 체외순환 10분 전, 체외순환

Table 2. Plasma IL-10 level at following sampling points

Sampling time	mean IL-10 level (pg/ml)	SE
after induction of anesthesia	0.13	8.81
10 min before CPB	3.62	1.53
10 min after starting of CPB	2.63	1.01
10 min after ACC	9.20	5.05
10 min after ACC release	361.08	52.81
10 min after CPB stop	354.96	45.96
2 hrs after CPB stop	93.09	27.13
15 hrs after CPB stop	3.49	1.29

\*ACC; aortic cross clamp, CPB; cardiopulmonary bypass.

시작 10분 후, 대동맥차단 10분 후, 대동맥차단을 풀고 10분 후, 체외순환 종료 후 10분, 2시간 및 15시간 후에 각각 요골 동맥을 통하여 채취하였고, 표본은 즉시 EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid) 튜브에 담아 냉장 보관하였다가 4°C, 3000 rpm에서 원심분리하여 혈장을 분리한 다음 -72°C 냉동고에 보관하였다. IL-10치는 Genzyme사의 Predica Human IL-10 kit를 이용한 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)법으로 측정하였으며 5 pg/ml 이상을 양성치로 하였다.

측정된 혈중 IL-10 측정치는 최고치를 나타낸 시점을 기준으로 하여 수치의 변화에 영향을 미치는 인자들, 즉 대동맥차단 시간, 체외순환 시간, 스테로이드 사용 유무, 수술 종류 등에 따른 차이를 비교 분석하였고, 관동맥우회술군(11례)과 판막치환술군(11-례)로 세분하여 대동맥차단 시간과 체외순환 시간을 비교하였다. 통계적 검정방법은 Wilcoxon-Raule Sum test를 사용하였으며 p값이 0.05미만인 경우를 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

총 22명의 환자에 있어서 평균 체외순환 시간은 171±41.2분, 대동맥차단 시간은 118±36.5분이었다. IL-10은 마취유도 직후부터 체외순환 시작 10분 후까지는 대부분의 환자에서 측정되지 않았고, 대동맥차단 10분 후에 평균 9.20±5.05 pg/ml로 증가하였으나 마취유도 직후와 비교했을 때 의미있게 증가하지는 않았다. IL-10은 대동맥차단을 풀고 10분 후 평균 361±52.81 pg/ml으로 급격히 증가하였고, 체외순환 종료 10분 후에도 평균 354.9±45.96 pg/ml으로 높게 측정되었다. 체외순환 종료 2시간 후에 측정된 IL-10은 평균 93.09±27.13 pg/ml로 급격히 감소하였으나, 마취유도 직후와 비교하면 여전히 증가된 상태를 유지하였지만, 체외순환 종료 15

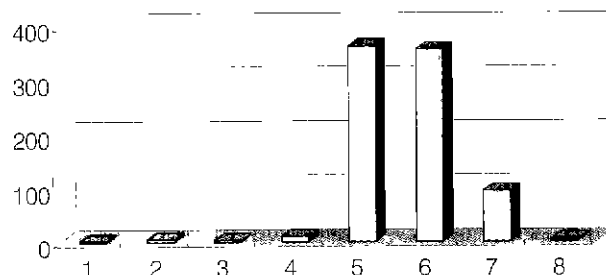


Fig. 1. Changes of plasma IL-10 level before, during and after cardiopulmonary bypass

1. after induction of anesthesia
2. 10 min before cardiopulmonary bypass
3. 10 min after starting of cardiopulmonary bypass
4. 10 min after aortic cross clamp
5. 10 min after aortic cross clamp release
6. 10 min after cardiopulmonary bypass stop
7. 2 hrs after cardiopulmonary bypass stop
8. 15 hrs after cardiopulmonary bypass stop

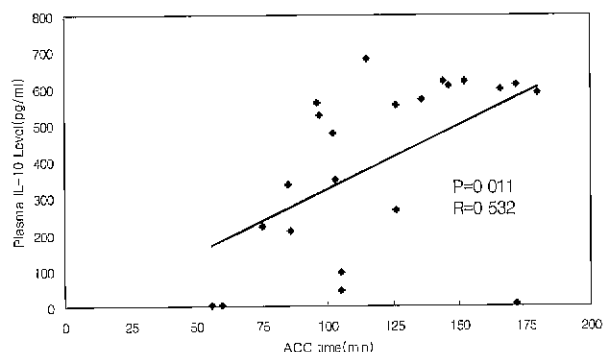


Fig. 2. Correlation between IL-10 levels at 10 min after aortic cross clamp(ACC) release and duration of ACC time

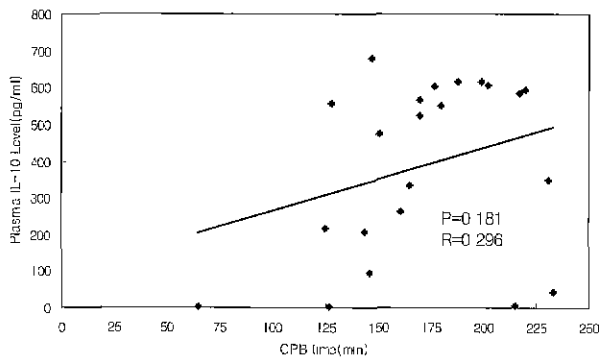
시간 후에는 평균 3.49±1.29 pg/ml로 대부분의 환자에서 측정되지 않았다(Table 2)(Fig 1).

IL-10의 최고 증가 시점인 대동맥차단을 풀고 10분 후의 IL-10치는 대동맥차단 시간과 비례하여 증가하였으나(p=0.011)(Fig 2), 체외순환 시간과는 유의한 관계를 보이지 않았다(p=0.181)(Fig 3)

수술 종류에 따라 비교했을 때 대동맥차단을 풀고 10분 후의 IL-10 평균치는 판막치환술군이 567.89±107.16 pg/ml, 관동맥우회술군이 205.67±192.70 pg/ml로 판막치환술군에서 관동맥우회술군보다 높게 나타났다(Table 3). 두 군 사이의 체외순환 시간을 비교했을 때 관동맥우회술군은 평균 151.09±14.93분, 판막치환술군은 180.82±8.59분이었으며 유의한 차이는 없었다(p=0.212). 그러나 두 군 사이의 대동맥차단 시간을 비교했을 때 관동맥우회술군은 평균 95.09±30.95분, 판

**Table 3.** Variables associated with peak IL-10 level at 10min after ACC release

Variables	IL-10 level(pg/ml)	p Value
<b>Operation</b>		
Valve replacement	567.88 ± 32.31	<0.001
Coronary a. bypass graft	205.67 ± 58.10	
<b>Steroid pretreatment</b>		
yes	462.49 ± 55.42	0.19
no	277.41 ± 87.12	



**Fig. 3.** Correlation between IL-10 levels at 10 min after aortic cross clamp release and duration of bypass time

막치환술군은 평균 141.73 ± 25.36분으로 판막치환술군이 관동맥우회술군 보다 대동맥차단 시간이 유의하게 길었다 (p<0.01)(Table 4).

마취유도 전에 methylprednisolone을 투여한 군에서 대동맥차단을 풀고 10분후의 IL-10치는 평균 462.49 ± 55.42 pg/ml 였고 비 투여군은 277.41 ± 87.12 pg/ml로 스테로이드 전처치를 한 군이 높았으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.19). 그리고 두 군 사이에 대동맥차단 시간은 유의한 차이가 없었다(p=0.713)

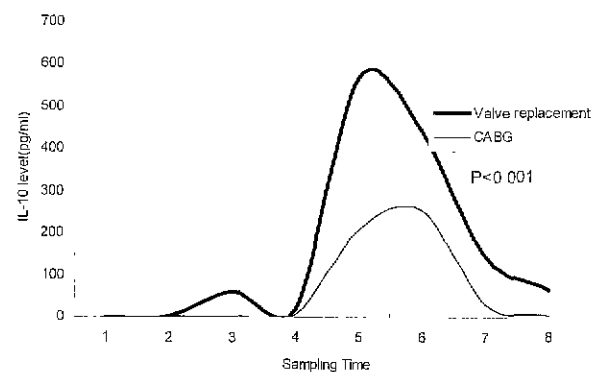
## 고 찰

체외순환은 전신적인 염증반응을 유발하는데 이의 원인으로는 수술에 따른 외상, 체외순환 회로에 혈액의 접촉, 심장과 폐의 허혈-재관류 손상 등이 알려져 있다. 체외순환은 비생리적 방법으로 전신에 산소공급과 혈액순환을 제공하는데, 혈액이 혈관내피세포가 아닌 체외순환 회로에 접촉하게 되면 여러 가지 생리적 이상이 일어나서 장기 기능에 손상을 주게된다. 혈액과 체외순환 회로 사이의 접촉은 체액성 면역계를 활성화시켜 Hageman factor(factorXII)의 활성화를 시작

**Table 4.** Comparison of demographic and clinical data of patient groups

	CABG	Valve replacement	p Value
Sex(M:F)	9:2	4:7	
Age(year)	54.55 ± 3.86	50.18 ± 2.97	
BSA(m <sup>2</sup> )	1.70 ± 0.12	1.66 ± 0.13	
CPB time(min)	151.1 ± 14.93	180.8 ± 8.60	0.212
ACC time(min)	95.1 ± 9.33	141.7 ± 7.65	<0.01

\* ACC; aortic cross clamp, CPB; cardiopulmonary bypass



**Fig. 4.** Changes of plasma IL-10 level in coronary artery bypass graft and valve replacement groups.

1. after induction of anesthesia
2. 10 min before cardiopulmonary bypass
3. 10 min after starting of cardiopulmonary bypass
4. 10 min after aortic cross clamp
5. 10 min after aortic cross clamp release
6. 10 min after cardiopulmonary bypass stop
7. 2 hrs after cardiopulmonary bypass stop
8. 15 hrs after cardiopulmonary bypass stop

으로 혈액응고계와 섬유소용해계가 활성화되어 모세혈관내 응고와 혈액응고인자의 소모를 유발한다. 보체계의 활성화와 kallikrein, bradykinin등의 분비가 일어나 혈관 저항을 감소시키고, 모세혈관 투과성의 증가와 간질액의 축적을 야기한다. 또한 백혈구를 활성화시켜 degranulation과 단백질 분해효소의 분비가 일어나며 혈소판의 응집과 degranulation이 일어나 혈소판 수 뿐 아니라 혈소판의 부착력과 응집력을 떨어뜨린다. 체외순환시 이러한 체액성, 세포성 면역의 활성화는 '관류후 증후군'으로 알려져 있는데 이는 백혈구 증가, 모세혈관 투과성 증가, 간질액 축적 및 장기 기능부전으로 나타나게 된다.

체외순환시 대동맥차단 후에 심장과 폐는 허혈상태에 놓이게 되며 대동맥차단을 풀고나면 재관류가 시작되는데, 이

러한 허혈-재관류시 심장과 폐에는 재관류 손상이 일어난다. 체외순환, 허혈-재관류시 chemotactic factor(C3a, C5a)와 cytokine들에 의해 중성구의 활성화가 일어나고, 활성화된 중성구에서 세포 독성 oxyradical이 생성되어 조직에 손상을 주게되며, 이는 허혈-재관류 손상의 기전들 중 한 가지를 이룬다. 허혈-재관류 손상은 허혈 시간과 강도에 비례하여 증가하며 전신적인 염증반응을 유발시키는데, Kukielka 등<sup>1)</sup>은 재관류로 인해 염증성 cytokine인 IL-6의 생성이 증가함을 보고한 바 있다.

Cytokine은 다양한 세포에서 분비되는 내인성 다당류로서 자연면역과 특이면역의 매개로 작용하며 염증반응의 조절과 미분화 백혈구의 성장 및 분화에 관여하며 체외순환시에도 증가한다. 염증성 cytokine에는 IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8등이 있으며 이들은 각각 고유의 작용이 있는데, TNF- $\alpha$ 는 주로 대식세포에서 분비되어 염증반응 및 세균, 기생충, 종양의 침범에 대한 숙주의 반응에 있어 중요한 매개 역할을 하며 임상적으로는 발열 및 뇌하수체 호르몬 분비의 조절, 속과 성인형 호흡곤란 증후군의 발생, 신장염과 급성 세뇨관괴사, 장염, 간괴사, 지방과 당 대사의 조절에 중요한 매개로 작용한다.

IL-1은 염증과 면역반응의 중요 매개체로 보체 anaphylatoxin과 내독소에 의해 분비되며 발열과 저혈압, 백혈구 감소증을 유발한다. Haeffner-Cavaillon 등<sup>2)</sup>은 IL-1이 체외순환시 증가하여 체외순환 종료 24시간 후에 최대치를 보이며 최고 체온과 상관관계가 있음이 보고한 바 있다.

IL-6는 단핵구 및 림프구, 혈관내피세포 등에서 분비되는데, Van<sup>3)</sup>에 의하면 IL-6이 급성기 반응성 단백질의 분비를 유도하며, 조직 손상의 표식자 및 폐혈증성 속의 예후로서 의미를 가진다고 보고되었으며, Butler<sup>4)</sup>는 체외순환시 IL-6이 발열과 백혈구 증가, 음성 nitrogen 균형, 혈관 투과성 증가, 간에서의 급성기 반응성 단백질의 합성을 유도한다고 보고하였다.

Interleukin-10(IL-10)은 35-kD의 다당류로 1989년 Fiorentino 등<sup>5)</sup>에 의해 Th2 세포의 상층액에서 발견되었으며 Th1 세포에서 분비되는 cytokine의 분비를 억제하는 기능으로 인해 "cytokine synthesis inhibitory factor" 라는 이름으로 처음 알려졌다.

IL-10은 처음에는 Th2 세포에서 생성되는 것으로 보고되었으나 Th1 세포를 비롯한 다양한 종류의 세포(T와 B 림프구, 단핵구, 중성구, 비만세포, 흉선세포 등)에서 생성된다. IL-10은 항 염증성 cytokine으로서 작용하는데, Bean과 Freiberg<sup>6)</sup>은 IL-10 전처치를 받은 쥐들에게 staphylococcal enterotoxin B를 주입하였을 때 치명적인 속으로 부터 쥐들을 보호할 수 있음을 보고함으로써 IL-10이 lipopolysaccharide에 의해 활성화된

대식세포와 단핵구에서의 TNF- $\alpha$  생성을 억제한다는 사실을 간접적으로 증명하였다. Taga 등<sup>7)</sup>은 IL-10을 단핵구와 배양했을 때 IL-2와 IFN- $\gamma$ 의 생성을 억제하고 mitogen에 의한 T 림프구 증식이 억제되었다고 보고한 바 있고, Viera 등<sup>8)</sup>은 IL-10이 단핵구에서 분비되어 IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CSF의 합성과 유전자 발현을 억제한다고 보고하였다. Moore 등<sup>9)</sup>은 IL-10이 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 등의 염증성 cytokine의 분비를 직접적으로 억제할 뿐 아니라 IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)와 가용성 TNF- $\alpha$ 수용체(sTNFR)의 분비를 유발시킴으로써 항 염증작용을 한다고 보고하였다. Bogdan 등<sup>10)</sup>은 IL-10이 대식세포에 작용하여 Th1 세포에 대한 항원 전달을 방해하며 lipopolysaccharide에 반응하여 생성되는 cytokine들(IL-1, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL12)의 합성을 억제할 뿐 아니라 NO(nitric oxide)생성을 억제하여 살균작용을 저해한다고 하였으며, Gorczynski 등<sup>11)</sup>은 동종 피부 이식을 받은 쥐에서 내인성 IL-10이 이식 거부반응을 막음으로써 IL-10이 이식 거부반응의 치료에도 유용할 것으로 보고하였다. Rousset 등<sup>12)</sup>에 의하면, IL-10은 대조적으로 비만세포와 B 세포를 활성화시키는데 사람에서 B 세포의 성장과 항체 분비를 증가시키고 쥐에서는 MHC II의 발현을 증가시키며, 비만세포의 성장 및 단백질분해효소의 발현을 증가시킨다고 한다. IL-10은 패혈증, 패혈증에 의한 속, 심한 외상, 성인성 호흡곤란 증후군, 자가면역성 염증질환, 이식 거부반응등에서 증가하며 체외순환 하에 개심술을 시행한 환자에서도 증가한다. Wan 등<sup>13)</sup>은 IL-10은 대동맥차단을 풀고난 뒤 급격히 증가하며, 심근 허혈시간과 비례한다고 하였으나, Le Moine 등<sup>14)</sup>에 의하면 동종이식 간의 허혈시간과 IL-10 치와는 관계가 없다고 보고된 바 있다. Kawamura 등<sup>15)</sup>은 체외순환시 IL-10은 대동맥차단을 풀고난 후 최고치를 나타내며 IL-6와 IL-8의 분비 또한 같은 시점에서 최고치를 보임으로써 항 염증성 cytokine인 IL-10과 염증성 cytokine들이 항상 혈중 균형을 유지함을 보고하였다. 이와 같이 IL-10은 항 염증성 cytokine으로서 염증성 cytokine의 증가에 따른 보상기전으로 작용하여 이들과 혈중 균형을 유지함으로써 장기의 기능을 보호하는 기능을 하는데, 염증성 cytokine의 증가는 체내 방어기전의 일부이나 조절의 균형이 깨지면 조직과 장기의 손상을 주게된다.

체외순환에 따른 염증반응을 줄이기 위해 aprotinin, corticosteroid, monoclonal antibody 등이 사용되고 있는데 aprotinin은 serine protease inhibitor로 급성 췌장염의 치료제로 처음 도입되었으며 plasmin에 의한 혈소판 표면의 glycoproteinGp-Ib의 분해를 억제함으로써 지혈작용에 효과가 알려지면서 개심술에 널리 사용되게 되었다. Aprotinin은 지혈작용 외에도 체외순환에 따른 염증반응을 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되고 있는데, Hill 등<sup>16)</sup>에 의하면

aprotinin을 체외순환 전, 중, 그리고 수술종료까지 투여한 군에서 체외순환 종료 24시간 후 측정된 혈중 IL-10치가 비투여군 비해 높았다고 하며, 체외순환 종료 30분 후 측정된 TNF- $\alpha$ 치가 대조군에 비해 의미있게 낮았다고 한다<sup>17)</sup>. 체외순환시 스테로이드 사용에 관해서는 아직 명확히 정립되지 않았는데, Hammerschmidt 등<sup>18)</sup>은 corticosteroid가 체외순환 중 lysosomal 효소 분비를 감소시키며 보체 활성화에 의한 백혈구 응집을 억제함을 보고하였고, Jansen 등<sup>19)</sup>은 체외순환시 TNF- $\alpha$ 의 생성을 감소시킨다고 보고하였다. 또한 Tabardel 등<sup>20)</sup>은 체외순환 전 스테로이드 투여가 TNF- $\alpha$ , IL-8 등의 염증성 cytokine의 분비를 억제하는 것 외에도 항 염증성 cytokine인 IL-10을 증가시킨다고 보고한 바 있으나, 반대로 Andersen 등<sup>21)</sup>은 체외순환 전 스테로이드를 투여한 환자군에서 endotoxin이 높게 측정되었다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 체외순환 전 스테로이드 투여군에서의 IL-10치는 비투여군에 비해 의미있게 높지는 않았으며 스테로이드 사용은 체내의 면역체계를 손상시키게 되므로 이의 규칙적인 사용에 대해서는 좀 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

### 결론

개심술시 체외순환은 전신적인 염증반응을 유발하는데 Interleukin-10은 항 염증성 cytokine으로서 체외순환시 증가하여 염증성 cytokine들의 생성을 하향 조절하고 이들과 혈중 균형을 유지함으로써 염증반응을 억제하고 장기를 보호하는 기능을 가진다.

본 연구에서 체외순환시 IL-10치의 변화는 대동맥차단 시간과 비례하여 증가하였으며, IL-10치가 염증성 cytokine에 비례하여 혈중 균형을 이루는 것을 고려할 때, 대동맥차단 시간을 줄임으로써 체외순환과 연관된 염증반응을 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. Kukielka GL, Smith CW, Mannig AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium: potential role in post reperfusion inflammatory injury. *Circulation* 1995;92:1866-75.
2. Haeffner-Cavaillon N, Rousselier N, Ponzio O. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1100-6.
3. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Ann Rev Immunol* 1990;8:253-78.
4. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response

- to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:553-9.
5. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse helper T cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th clones. *J Exp Med* 1989;170:2081.
6. Bean AGD, Freiberg RA. Interleukin 10 protects mice against staphylococcal enterotoxin B-induced lethal shock. *J Immunol* 1993;61:4937.
7. Taga K, Tosato G. IL-10 inhibits T cell proliferation and IL-2 production. *J Immunol* 1992;148:1143.
8. Viera P, Malefyt R, Dang MN, et al. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1172.
9. Moore KW, O'Gorra A, de Waal Malefyt R, Viera P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1993;11:168-90.
10. Bogdan, Vodovoz C, Nathan C. Macrophage deactivation by IL-10. *J Exp Med* 1991;174:1549.
11. Reginald M. Gorczynski, David Wojcik. A role for nonspecific(cyclosporin A) or specific(monoclonal antibodies to ICAM-1, LFA-1, and IL-10) immunomodulation in the prolongation of skin allografts after antigen-specific pretransplant immunization or transfusion. *J Immunol* 1994;152:2011-9.
12. Rousset F, Garcia E, DeFrance T, et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1992;89:1890-3
13. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: Lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:269-76.
14. Le Moine O, Marchant A, Durand F, et al. Systemic release of interleukin-10 during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:889-92.
15. Kawamura T, Wakusawa R, Inada K. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997;44:38-42.
16. Hill GE, Diego RP, Stammers AH, Huffman SM, Pohorecki R. Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:66-9.
17. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1658-62.
18. Hammerschmidt K, Stroncek DF, Bowers TK, et al. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:370-77.
19. Jansen NJG, Van Oeveren W, Broek LVD, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:515-25.
20. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Cortico-

steroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men Surgery 1996;119:76-80.

methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. J Cardiothorac Anesth 1989;3:544-9.

21. Anderson LW, Baek L, Thomsen BS. Effect of

**=국문초록=**

**배경:** 개심술시 체외순환은 전신적인 염증반응을 유발하는데 Interleukin-10 은 항 염증성 cytokine으로서 체외순환시 증가하여 염증성 cytokine들의 생성을 하향 조절하고 이들과 혈중 균형을 유지함으로써 염증반응을 억제하고 장기를 보호하는 기능을 가진다. **대상 및 방법:** 저자는 영남대학교 의과대학 부속병원 흉부외과학교실에서 1998년 1월 부터 7월 사이에 관동맥우회술을 받은 11명의 환자와 판막치환술을 받은 11명의 환자를 대상으로 혈중 IL-10을 측정하여 체외순환시 IL-10의 분비 추세 및 분비의 관련된 인자를 분석하였다. 총 22명중 13명을 무작위로 선택하여 마취유도전에 methylprednisolone 1g을 투여하였다. 혈액 표본은 마취유도 직후, 체외순환 10분 전, 체외순환 시작 10분 후, 대동맥차단 10분 후, 대동맥차단을 풀고 10분 후, 체외순환 종료 후 10분, 2시간 및 15시간에 동맥에서 채취한 뒤 혈장을 분리하여 ELISA법으로 측정하였다. 통계방법은 Wilcoxon-Raule Sum test로 하였다. **결과:** 전체 환자의 평균 체외순환 시간은  $171 \pm 41.2$  분, 대동맥차단 시간은  $118 \pm 36.5$  분 이었다. IL-10은 대동맥차단을 풀고 10분 후 최고치인 평균  $361 \pm 52.81$  pg/ml로 급격히 증가하였으며, 체외순환 종료 2시간 후 부터 급격히 감소하였다. IL-10의 최고 증가 시점인 대동맥차단을 풀고 난 뒤 10분 후의 IL-10치는 대동맥차단시간과 비례하여 증가하였으나( $p=0.011$ ), 체외순환 시간과는 유의한 관계를 보이지 않았다( $p=0.181$ ). 수술 종류에 따라 비교했을때 대동맥차단을 풀고 10분 후의 IL-10 평균치는 판막치환술군이  $567.88 \pm 32.31$  pg/ml, 관동맥우회술군이  $205.67 \pm 58.10$  pg/ml 으로 판막치환술군에서 관동맥우회술군보다 높게 나타났다( $p<0.001$ ). 두 군 사이의 대동맥차단 시간을 비교했을때 관동맥우회술군이  $95.09 \pm 30.95$ 분, 판막치환술군이  $141.73 \pm 25.36$ 분으로 판막치환술군이 관동맥우회술군보다 대동맥차단 시간이 유의하게 길었다( $p<0.01$ ). 그러나 두 군 사이의 체외순환 시간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.212$ ). 마취유도전 methylprednisolone을 투여한 군에서 대동맥차단을 풀고 10분 후의 IL-10치는 평균  $462.49 \pm 55.42$  pg/ml였고 비 투여군은  $277.41 \pm 87.12$  pg/ml로 투여군이 높았으나 통계적 유의성은 없었다( $p=0.19$ ). **결론:** 체외순환에 따른 IL-10치의 변화는 대동맥차단 시간과 비례하여 증가함을 알 수 있었으며, 대동맥차단 시간을 줄임으로써 체외순환과 연관된 염증반응을 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다.