

체외순환 시 정상 산소분압과 고 산소분압의 염증반응 및 심근손상에 관한 비교연구

김 기 봉* · 최 석 철** · 최 국 렬*** · 정 석 목** · 최 강 주* · 김 양 원*****
김 병 훈**** · 이 양 행* · 조 광 현*

=Abstract=

Comparison of Inflammatory Response and Myocardial injury Between Normoxic and Hyperoxic Condition during Cardiopulmonary Bypass

Ki-Bong Kim, M.D.*, Seok-Cheol Choi, Ph.D.** , Kook-Lyeol Choi, Ph.D.***,
Seok-Mok Jeong, M.D.** Kang-Joo Choi, M.D.*, Yang-Weon Kim, M.D.*****,
Byung-Hun Kim, M.D.****, Yang-Haeng Lee, M.D.*, Kwang-Hyun Cho, M.D.*

Background: Hyperoxemic cardiopulmonary bypass (CPB) has been recognized as a safe technique and is widely used in cardiac surgery. However, hyperoxemic CPB may produce higher toxic oxygen species and cause more severe oxidative stress and ischemia/reperfusion injury than normoxemic CPB. This study was undertaken to compare inflammatory responses and myocardial injury between normoxemic and hyperoxemic CPB and to examine the beneficial effect of normoxemic CPB. **Material and method:** Thirty adult patients scheduled for elective cardiac surgery were randomly divided into normoxic group (n=15), who received normoxemic CPB (about PaO₂ 120 mmHg), and hyperoxic group (n=15), who received hyperoxemic CPB (about PaO₂ 400 mmHg). Myeloperoxidase (MPO), malondialdehyde (MDA), adenosine monophosphate (AMP), and troponin-T (TnT) concentrations in coronary sinus blood were determined at pre- and post-CPB. Total leukocyte and neutrophil counts in arterial blood were measured at the before, during, and after CPB. Lactate concentration in mixed venous blood was analyzed during CPB, and cardiac index (CI) and pulmonary vascular

*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 데이터 정보학과

Department of Data Science, Inje University

****인제대학교 의과대학 일산 백병원 흉부외과학교실

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

*****인제대학교 의과대학 부산 백병원 응급의학과

Department of Emergency Medicine, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

논문접수일 : 2001년 4월 4일 심사통과일 : 2001년 8월 2일

책임저자 : 이양행(614-735) 부산광역시 부산진구 개금동 633-135번지, 부산 백병원 흉부외과학교실. (Tel) 051-890-6336

(Fax) 051-896-6801, E-mail : ctslee@ijnc.inje.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

resistance (PVR) were evaluated pre- and post-CPB. All of the parameters were compared between the groups. **Result:** Normoxic group at post-CPB had lower MDA (4.79 ± 0.7 vs $5.86 \pm 0.65 \mu\text{mol/L}$, $p=0.04$) and MPO levels (5.38 ± 1.01 vs $8.73 \pm 0.90 \text{ ng/mL}$, $p=0.02$), decreased total leukocyte counts ($10,484 \pm 836$ vs $13,572 \pm 1167/\text{mm}^3$, $p=0.04$) and higher AMP concentrations (1.23 ± 0.07 vs $1.00 \pm 0.04 \text{ nmol/L}$, $p=0.05$), as well as a reduction in PVR (90.37 ± 16.36 vs $118.12 \pm 12.21 \text{ dyne/sec/cm}^5$, $p=0.04$) compared to hyperoxic group. There were no significant differences between the two groups with regard to TnT, lactate concentrations, and CI. **Conclusion:** Normoxic CPB provides less myocardial and lung damage related to oxygen free radicals and low inflammatory responses compared to hyperoxic CPB at post-CPB. Therefore, these results suggest that normoxemic CPB is a safe and salutary technique that could be applied in all cardiac surgery.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:524-33)

Key words : 1. Cardiopulmonary bypass
2. Blood gas analysis
3. Myocardium, injuries
4. Inflammatory response syndrome, systemic
5. Vascular resistance

서 론

심장수술시 적용하는 체외순환은 오늘날 이미 보편화된 기법으로 널리 인식되고 있다. 체외순환시 대부분의 체외순환자들은 산화기를 통해 환자에게 공급하는 동맥혈액의 산소분압을 생리학적 정상범위(약 100 mmHg 진후)보다 훨씬 높은 고 산소분압 상태(약 300~500 mmHg 범위)로 유지하고 있으며, 이러한 고 산소분압 체외순환은 오랫동안 안전한 방법으로 인식되어 임상에 이용하여 왔다. 고 산소분압 체외순환이 저 산소성 미성숙 심장에 있어 심근의 재산소화 손상을 일으킬 수도 있음이 보고된 후^{1,2)} 보다 최근에는 산소유래 자유기(oxygen-derived free radicals)와 산화질소(NO)를 더 많이 생성시켜 산화성 심근손상을 유도할 수 있으며 이러한 유해효과들은 체외순환 중 동맥혈 산소분압을 정상분압에 가깝게 조절해줌으로써 완화될 수 있다는 보고가 있다³⁾. 이와 같은 연구문헌들은 매우 반응성이 강한 독성 산소종의 생성물이 재산소화 동안 산소분압과 세포의 산소대사에 의존적이라는 이론에 근거하고 있다⁴⁾. 그러나 체외순환시 산소분압과 관련된 병태생리학은 다른 분야보다 상대적으로 충분한 연구가 이루어지지 않았고 비교적 최근에 논의되기 시작한 까닭에 정상 산소분압 체외순환을 통상적 기법으로 임상에 채택하기 위해서는 더 많은 연구와 지식의 축적이 필요한 실정이다. 따라서 저자들은 본 연구를 통해 체외순환시 산소분압 차이에 따른 염증반응과 심근손상의 정도를 비교 분석하여 적절한 산소분압의 체외순환을 임상에 적용하기 위한 기초자료로 활용하고자 한다.

Table 1. Demographic characteristics in study population

Characteristics	Group	
	Normoxic Group	Hyperoxic Group
No. of Patients	15	15
Sex(male: female)	7:8	8:7
Age(year)	49.87 ± 5.35	46.93 ± 5.76
Weight(kg)	63.70 ± 6.75	65.94 ± 5.83
BSA(m ²)	1.68 ± 0.07	1.70 ± 0.06
Perfusion rate (L/m ² /min)	2.15 ± 0.05	2.17 ± 0.05
Hypothermia(°C)	31.40 ± 0.4	31.20 ± 0.3
ACT(min)	79.30 ± 6.74	85.85 ± 7.42
TBT(min)	110.73 ± 8.06	115.31 ± 9.62

Data were expressed as mean ± standard error(SE).

There was no difference in the characteristics between groups($p>0.05$).

Legend: BSA, body surface area; ACT, aorticcross-clamping time; TBT, total bypass time

대상 및 방법

1. 연구대상

1999년 10월부터 2000년 6월까지 인제대학교 의과대학 부 산백병원 흉부외과에서 체외순환을 이용하여 심장수술을 시행 받은 30명의 성인환자들을 연구대상으로 하였다. 환자들 중 수술 전 기왕의 면역계 질환자나 혈액 질환자, 면역계나 혈액학적으로 영향을 미칠 수 있는 스테로이드 혹은 기타 해당 약물들을 장기간 투여해 온 경우, 간이나 신장질환을

Table 2. Operative procedures of patients

Procedure	Group	
	Normoxic Group	Hyperoxic Group
MVR	2	4
MVR+TVA	4	2
Redo MVR	1	0
AVR	1	1
MVR+AVR	2	1
CABG	5	7
Total	15	15

Legend: MVR, mitral valve replacement; TVA, tricuspid valve annuloplasty; AVR, aortic valve replacement; CABG, coronary artery bypass graft

가진 경우는 연구대상에서 제외시켰다. 연구목적 상 대상환자들을 무작위적으로 정상 산소분압 체외순환군(이하 정상 산소군, n=15)과 고 산소분압 체외순환군(이하 고산소군, n=15)으로 분류하였다(Table 1, Table 2).

2. 연구방법

1) 체외순환

체외순환 시 인공 심폐기는 5-head roller pump (Stockert Co., Germany)를 사용하였으며 대상 모두에게 동일회사의 막형 산화기(Baxter Healthcare Co., USA)와 순환회로(GISH Co., USA)를 사용함으로써 연구결과의 오차발생을 최소화시켰다. 체외순환시스템을 환자의 심장에 연결하기 전 heparin(3 mg/kg)을 투여하여 혈액응고 활성화시간(activated clotting time, 이하 aCT)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였으며, 체외순환 충진액으로 신선 농축적혈구, 15% mannitol(6 ml/kg), sodium bicarbonate(1 mEq/kg), calcium chloride(0.6 g), ascorbic acid(1.0 g) 및 hartmann 용액 등을 사용하여 적혈구 용적률이 20~25% 정도 되게 유지하였다. 만일 체외순환 중 적혈구 용적률이 20%이하로 떨어지면 신선 농축적혈구를 첨가하였다. 체외순환은 그룹간에 동일한 방법으로 시행하였고 단지 체외순환 중 동맥혈액의 산소분압(이하 PaO₂로 표시)만 차이를 주고 시행하였다. 정상산소군의 경우 PaO₂를 약 120 mmHg(범위 100~140 mmHg)로, 그리고 고산소군의 경우 PaO₂를 약 400 mmHg(범위 350~450 mmHg) 상태로 체외순환을 하였다. 체외순환 종료 후 체내 잔여 heparin 중화를 위해 protamine을 수술전 투여한 heparin양의 1.5배로 투여하여 aCT가 수술전 수치로 회복되게 하였다. 수술시 심정지유도 및 심근보호를 위해 혈액 심정지액을 상행 대동맥의 기시부에 주입하거나 좌우 관상동맥에 직접 주입하였으며, 냉각수

를 이용한 심근의 국소 냉각법과 체표면 냉각법을 병용하였다.

2) 측정변수

(1) 염증반응 지표

① 총 백혈구 수 및 호중구 수

전신마취 유도직후 요골동맥으로부터 채취한 혈액을 기준치(이하 Pre-CPB로 표시)로 하여 체외순환 시작 10분 후(이하 CPB-10으로 표시), 체외순환 시작 30분 후(이하 CPB-30으로 표시), 대동맥교차차단 해제직전(before aortic declamp, 이하 B-ADC로 표시), 부분 체외순환 시(partial CPB, 이하 P-CPB로 표시), 체외순환 종료직후(이하 CPB-off로 표시) 등의 시기에 연속적으로 채혈한 동맥혈액 내 총 백혈구 수와 호중구 수를 각각 측정하여 두 그룹간에 비교하였다.

② Myeloperoxidase (MPO)

심장수술 시작전 우심방을 통해 카테터 14Fr(RMI Co., America)를 관상정맥구에 넣은 후 수술 전후로 관상정맥동 혈액을 각각 2 cc씩 채취하여 myeloperoxidase 농도를 측정하였다. 상품화된 kit인 Biotech MPO(Biotech, America)를 이용하여 SLT reader(Rainbow labinstrument, Austria)로 분석하였다.

(2) 심근의 과산화 및 손상 지표

○ Malondialdehyde (MDA)

체외순환 시작전 환자의 우심방을 통해 역관류 심정지액 주입 카테터 14Fr(RMI Co., USA)를 관상정맥구에 넣은 후 Pre-CPB와 CPB-off 때 각각 2 cc씩의 관상정맥동 혈액을 채취하여 MDA농도를 측정된 뒤 두 그룹간에 비교하였다. MDA는 상품화된 전용 kit (BIOXTECH LPO-586 Assay, Oxis International, Inc., USA)를 구입하여 Diode Array Spectrophotometer(HP8452A, Hewlett Packard, USA)로 분석하였다.

② Adenosine monophosphate (AMP)

Pre-CPB와 CPB-off시 관상정맥동 혈액을 각각 2cc씩 채취하여 AMP농도를 측정해서 양 군간에 비교하였다. 상품화된 cAMP 125IRIA kit (Biomedical Technology Inc., USA)을 이용하여 Y-counter 기기(Cobra 5010 II, Packard Co., USA)로 분석하였다.

③ Troponin-T (TnT)

Pre-CPB와 CPB-off시 관상정맥동 혈액을 각각 2cc씩 채취하여 TnT농도를 측정해서 양 군간에 비교하였다. 상품화된 kit TnT stat를 이용하여 생화학자동분석기 Elecsys 2010 (Boehringer mannheim Co., Germany)으로 분석하였다.

(3) 기타 변수

○ Lactate

Pre-CPB, CPB-10, CPB-30, B-ADC, P-CPB, CPB-off 시기별로 폐동맥으로 부터 혼합 정맥혈액을 채취하여 lactate 농도를 측정후 두 그룹간에 비교하였다. 상품화된 lactate kit를 구입하여 생화학 분석기인 Cobas Integra(Roche Co., Switzerland)로 분석하였다.

② 혼합 정맥혈 가스

Pre-CPB, CPB-10, CPB-30, B-ADC, P-CPB, CPB-off 시기별로 말초 정맥혈액을 채취하여 정맥혈 가스(pH, Po₂, Pco₂)를 분석후 두 그룹간에 비교하였다.

③ 혈동력학적 변수

수술전 환자의 내경정맥을 통해 Swan-Ganz 카테터를 폐동맥까지 넣고 Pre-CPB와 CPB-off때 심장지수와 폐혈관 저항을 각각 측정하여 양 군 간에 비교하였다.

3) 자료의 분석 및 통계처리

각 그룹내의 연속측정변수들(총 백혈구 수, 호중구 수, lactate, pH, Po₂, Pco₂)은 반복측정분산분석법으로, 특정시기 전후의 변수들(MDA, AMP, TnT, MPO, 심장지수, 폐혈관저항)은 paired t-test로 통계적 검정을 하였다. 두 그룹간의 각 독립변수(상기의 변수들)의 비교에는 unpaired t-test를 적용하였다. 자료분석은 SAS(version 8.06)를 이용하였고 p<0.05일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였으며 가능한 모든 자료의 값은 평균±표준오차로 표시하였다.

결 과

1. 염증반응 지표

1) 총 백혈구 수의 변화

총 백혈구 수는 정상산소군의 경우 기준치(5,964 ± 425/mm³)에 비해 CPB-10시(4,160 ± 338/mm³) 유의하게 저하되었다(p=0.03), CPB-30(6,783 ± 743/mm³)부터 증가하기 시작하여 CPB-off(10,485 ± 836/mm³)까지 높은 상태로 지속되었다(p=0.01). 고산소군의 경우 기준치(6,308 ± 650/mm³)에 비해 CPB-10시(4,983 ± 447/mm³) 유의하게 저하되었다(p=0.03), CPB-30(8,210 ± 891/mm³)부터 증가하기 시작하여(p=0.02), CPB-off(13,573 ± 1,167)까지 의미있게 높았다(p=0.01). 그룹간의 기준치와 CPB-10은 차이가 없었으나 나머지 체외순환 동안에는(CPB-30~CPB-off) 고산소군이 정상산소군 보다 유의하게 높은 백혈구 수를 보였다(p<0.05, Fig. 1).

2) 호중구 수

각 그룹의 호중구 수의 변화는 전체 채혈시기 내내 총 백혈구 수와 매우 유사한 양상으로 변화되었다. 양 군 간 기준치는 차이가 없었고 체외순환 동안 계속 고산소군이 정상산

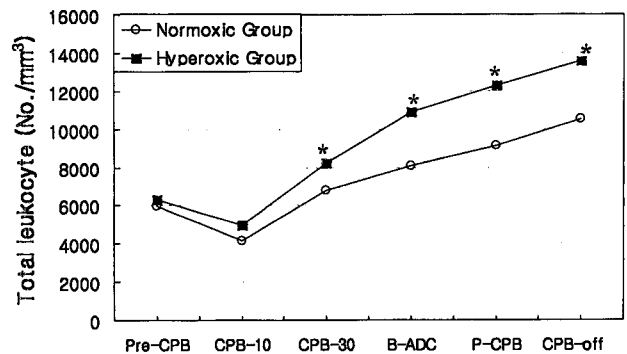


Fig. 1. Circulating total leukocyte counts in peripheral blood during CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. Hyperoxic group showed increased leukocyte counts compared with normoxic group during CPB(*p<0.05). Pre-CPB, before cardiopulmonary bypass; CPB-10, 10 minutes after CPB start; CPB-30, 30 minutes after CPB start; B-ADC, before aortic declamp; P-CPB, partial CPB.

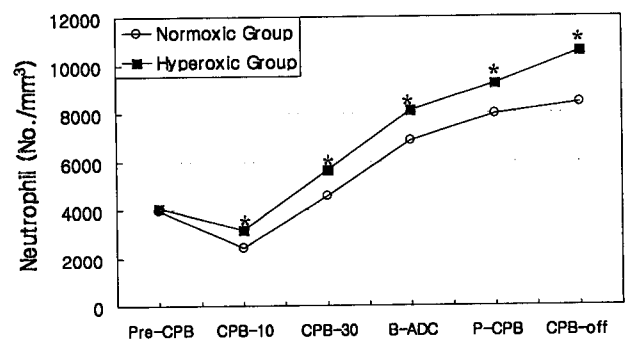


Fig. 2. Circulating neutrophil counts in peripheral blood during CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. Neutrophil counts were significantly low in the normoxic group compared with the hyperoxic group during CPB(*p<0.05). Pre-CPB, before cardiopulmonary bypass; CPB-10, 10 minutes after CPB start; CPB-30, 30 minutes after CPB start; B-ADC, before aortic declamp; P-CPB, partial CPB.

소군 보다 유의하게 높은 호중구 수를 보였다(p<0.05, Fig. 2).

3) Myeloperoxidase (MPO)

관상정맥동 혈액 내 MPO농도는 정상산소군과 고산소군 모두 기준치(각각 3.09 ± 0.58 ng/mL과 3.50 ± 0.46 ng/mL)에 비해 CPB-off 시(각각 5.39 ± 1.02 ng/mL과 8.73 ± 0.99 ng/mL) 유의하게 높았다(p<0.01). 양 군 간의 기준치는 차이가 없었으나 CPB-off시 고산소군이 정상산소군 보다 유의있게 높았다(p<0.05, Fig. 3).

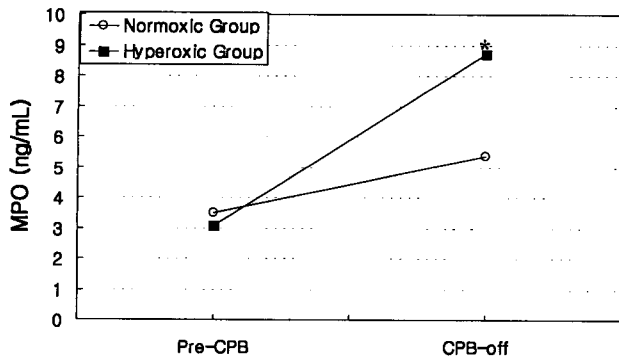


Fig. 3. Myeloperoxidase (MPO) concentration in coronary sinus blood before and after CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. Hyperoxic condition produced a higher level of MPO compared with normoxic condition during CPB (* $p < 0.05$).

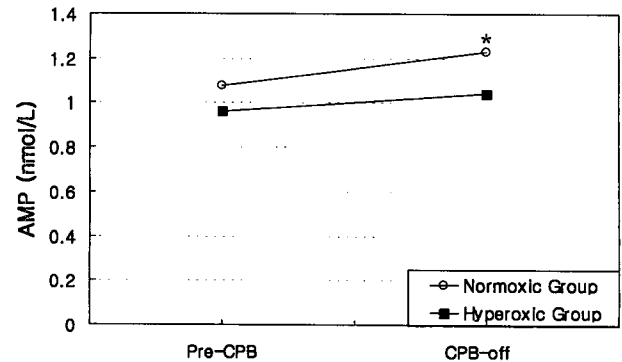


Fig. 5. Adenosine monophosphate (AMP) concentration in coronary sinus blood before and after CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. Hyperoxic condition led to more depletion of myocardial AMP, adenosine triphosphate precursor, than normoxic condition during CPB (* $p < 0.05$).

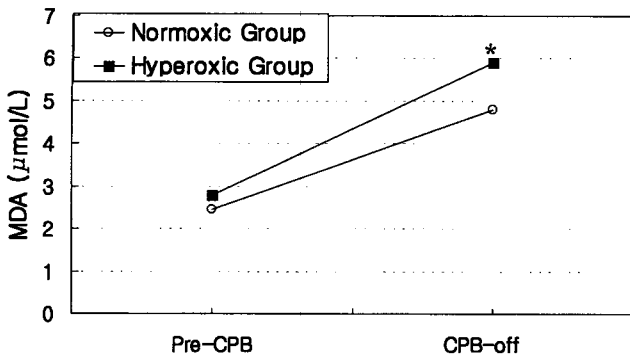


Fig. 4. Malondialdehyde (MDA) level in coronary sinus blood before and after cardiopulmonary bypass (CPB) in the normoxic group and the hyperoxic group. Hyperoxic condition resulted in increased release of MDA from myocardium at CPB-off (* $p < 0.05$).

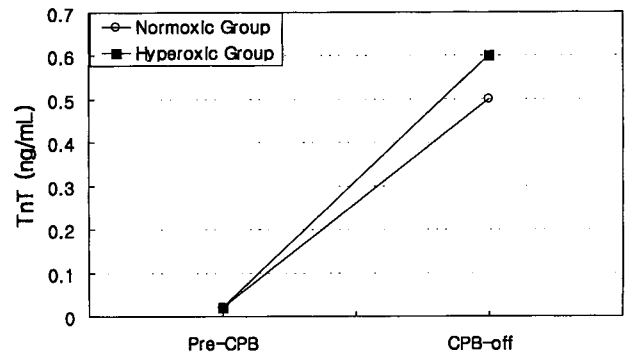


Fig. 6. Troponin-T (TnT) concentration in coronary sinus blood before and after CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. There was no significance between groups ($p > 0.05$).

2. 심근의 과산화 및 손상지표

1) Malondialdehyde (MDA)

관상정맥동 혈액 내 MDA농도는 정상산소군과 고산소군 모두 기준치(각각 $2.46 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$ 와 $2.78 \pm 0.22 \mu\text{mol/L}$)에 비해 CPB-off시(각각 $4.79 \pm 0.71 \mu\text{mol/L}$ 와 $5.90 \pm 0.65 \mu\text{mol/L}$) 유의하게 높았다($p < 0.05$). 양 군 간의 기준치는 차이가 없었으나 CPB-off시 고산소군이 정상산소군보다 더 높았다($p < 0.05$, Fig. 4).

2) Adenosine monophosphate (AMP)

관상정맥동 혈액 내 AMP농도는 정상산소군과 고산소군 모두 기준치(각각 $1.08 \pm 0.06 \text{nmol/L}$ 와 $0.96 \pm 0.05 \text{nmol/L}$)에 비해 CPB-off시(각각 $1.23 \pm 0.08 \text{nmol/L}$ 와 $1.04 \pm 0.04 \text{nmol/L}$) 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 양 군 간의 기준치는 차이가 없었

으나 CPB-off시 고산소군이 정상산소군 보다 유의하게 낮았다($p < 0.05$, Fig. 5).

3) Troponin-T (TnT)

관상정맥동 혈액 내 TnT농도는 정상산소군과 고산소군 모두 기준치(각각 $0.02 \pm 0.00 \text{ng/mL}$ 와 $0.02 \pm 0.00 \text{ng/mL}$)에 비해 CPB-off 시(각각 $0.50 \pm 0.04 \text{ng/mL}$ 와 $0.60 \pm 0.05 \text{ng/mL}$) 유의하게 높았다($p < 0.01$). 그러나 양 군 간의 비교에서는 기준치와 CPB-off시의 수치 모두 그룹간에 통계적 의의가 없었다($p > 0.05$, Fig. 6).

3. 기타 변수

1) 혼합 정맥혈의 Lactate 및 가스분석 결과

체외순환 중 혼합 정맥혈의 lactate 농도와 가스분석결과 (pH , Po_2 , Pco_2)는 어떤 측정시기 때에도 양 군 간에 유의한

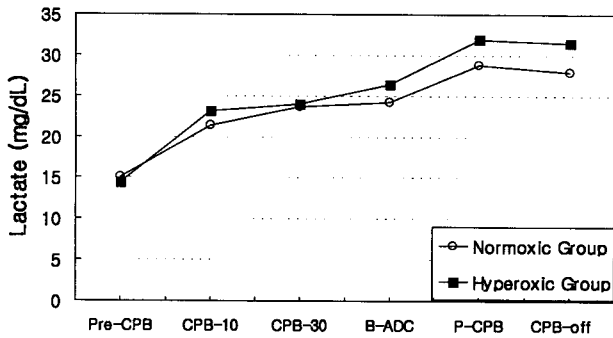


Fig. 7. Lactate concentration in venous blood during CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. There was no significant difference between groups($p>0.05$).

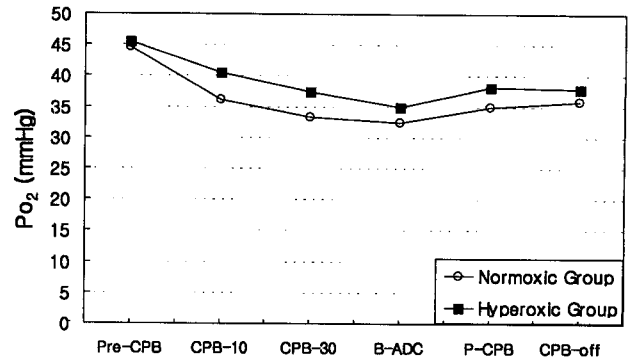


Fig. 9. Po₂ level in venous blood during CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. There was no significant difference between groups($p>0.05$).

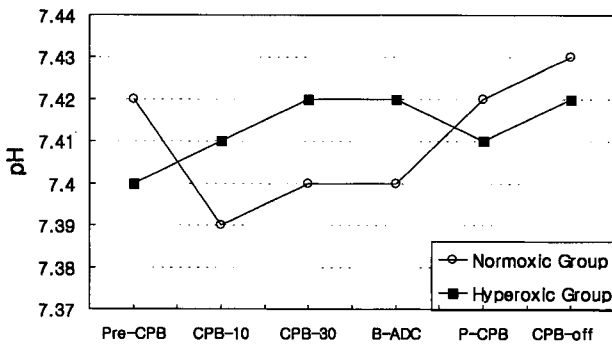


Fig. 8. pH in venous blood during CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. There was no significant difference between groups($p>0.05$).

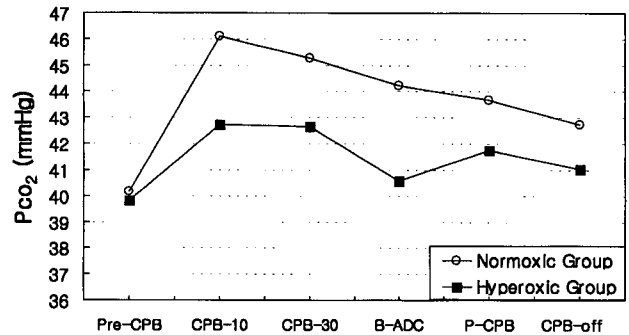


Fig. 10. Pco₂ level in venous blood during CPB in the normoxic group and the hyperoxic group. There was no significant difference between groups($p>0.05$).

차이가 없었다($p>0.05$, Fig. 7~10).

2) 혈동력학적 변수

CPB-off시 심장지수는 정상산소군(2.99 ± 0.20 L/m²/min)과 고산소군(2.75 ± 0.18 L/m²/min) 사이에 의미있는 차이가 없었으나($p>0.05$), 폐혈관저항은 고산소군(118.27 ± 12.21 dyne/sec/cm⁵)이 정상산소군(90.37 ± 16.36 dyne/sec/cm⁵) 보다 유의하게 더 높았다($p=0.04$, Table 3).

고 찰

체외순환은 호중구, 보체계, 아라키돈산(arachidonic acid) 대사 등을 변화시켜 반응성 산소중간 대사물, 즉 산소자유기를 생성시킬 수 있으며⁷⁾ 체외순환 중 동맥혈액의 고 산소분압 역시 산소자유기 생성의 주요 원인이 된다³⁾. 그러나 거의 대부분의 심장 센터에서는 청색성 심질환 수술뿐만 아니라 비청색성 심질환 수술 모두에서 고 산소분압 체외순환을 실시하고 있는 실정이다. Ihnken 등³⁾은 관상동맥 수술 환자

를 대상으로 한 임상 연구에서 정상 산소분압(PaO₂ 약 140 mmHg) 체외순환이 고 산소분압(PaO₂ 약 400 mmHg) 체외순환에 비해 백혈구 elastase, nitrate, creatine kinase, lactic dehydrogenase, 항산화 효소, MDA 등의 농도가 유의하게 더 낮았고 수술 후 폐기능 성적은 보다 좋았다고 보고한 바 있고, Belboul 등⁸⁾ 역시 정상 산소분압(PaO₂ 80~112 mmHg) 체외순환이 고 산소분압(PaO₂ 190~300 mmHg) 체외순환에 비해 수술 후 보다 개선된 임상결과를 가져다 주었다고 주장하였는데, 그들은 고산소분압군이 수술후 유병률, 부정맥 발생률, 기계호흡 보조시간, 출혈경향, 혈액제제 사용량이 높았을 뿐만 아니라, 심근경색, 호흡부전, 그리고 간효소 및 creatinine 농도의 유의한 증가 역시 있었다고 보고하였다. 체외순환 동안 동맥혈 산소분압을 낮춤으로써 산소유래 자유기의 생성 정도를 줄일 수 있다는 개념은 독성 산소종의 생성이 산소분압에 비례적이라는 이론에 근거하고 있다⁹⁾. Hearse 등¹⁰⁾은 체외순환을 이용하지 않은 실험동물 모델에서 재산소화에 따른 심근손상은 산소분압에 크게 의존적이며 산소분압을 낮춰 줌으로써 creatine kinase 유리농도가 감소되

Table 3. Comparison of postoperative hemodynamics between the normoxic and the hyperoxic group

Group	Variable	CI(L/m ² /min)		PVR(dyne/sec/cm ²)	
		Pre-CPB	CPB-off	Pre-CPB	CPB-off
Normoxic Group		2.82 ± 0.24	2.99 ± 0.20 [§]	139.27 ± 28.30	90.37 ± 16.36*
Hyperoxic Group		2.45 ± 0.17	2.75 ± 0.18	141.27 ± 20.22	118.12 ± 12.21

Data were expressed as mean value ± SE. §, not significant(p>0.05 compared to hyperoxic group). *, significant(p<0.05 compared to hyperoxic group). Legend: CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance.

있다고 하였다. 게다가 Boveris 등⁹⁾의 연구에 의하면 고 산소 혈증은 세포막 지질상(lipid matrix)에 용해되는 산소의 양을 급격하게 상승시켜 환원 전자운반기(reduced electron carrier)와 산소의 상호반응 가능성을 증가시킴으로써 산소자유기의 생성을 더욱 상승시킨다고 한다. 저 산소성 미성숙 심장에 대한 과거의 연구들¹²⁾은 체외순환 동안 고농도 산소가 심근 손상을 일으킬 가능성이 있다고 제의함으로써, 고 산소분압 체외순환은 특히 청색성 심질환의 경우 더욱 유해할 런지 모른다라는 점이 시사되었다. 그리고 Myers 등¹¹⁾은 체외순환 중 고 산소분압은 관류액내 가스성 증기를 형성하여 심각한 공기색전증의 원인이 될 수 있음을 지적하였다.

본 연구저자들 역시 이와 같은 고 산소분압 체외순환기법이 성인 심장 수술에서 저 산소분압에 비하여 더 유해할 수도 있음을 확인하였는데, 그 근거로 고 산소분압 체외순환군(고산소군, PaO₂ 약 400 mmHg)에서 관찰된 더 심한 염증 반응 징후(더 높은 총 백혈구 수 및 호중구 수 그리고 상대적으로 높은 myeloperoxidase 농도)와 심근손상(보다 높은 malondialdehyde 및 adenosine monophosphate)을 들 수 있다. 즉 체외 순환시기 동안 고산소군의 경우 정상산소군(PaO₂ 약 120 mmHg) 보다 유의하게 높은 총 백혈구 수 및 myeloperoxidase 농도를 보였고, 이러한 총 백혈구 수의 증가는 호중구 수의 절대적 증가에 기인하였다.

호중구는 여러 가지 다양한 기전들을 통해 체외순환의 병태생리에 관여한다. 체외순환으로 인해 활성화된 호중구는 대동맥교차 차단 해제직후 허혈/재관류 심근의 관상동맥 내피에 부착되어 심근세포 손상의 원인이 되며 호중구 표면상의 NADPH(nicotinamide adenin dinucleotide phosphate) oxidase는 superoxide anions, hydroxyl radicals, hypochlorous acid를 생성시킨다^{12,13)}. 이와 같은 산소 자유기는 세포막의 인지질 성분과 핵산을 과산화 시켜 세포에 손상을 주며¹⁴⁾, 또한 호중구의 혈관내피 부착은 응괴를 만들어 모세혈관 폐쇄를 일으키고 그로 인해 혈류 재개가 방해되는 'no-reflow phenomenon' 이 발생한다¹⁵⁾. 활성화된 호중구에 의해 생성된 산소 자유기는 세포의 sarcoplasmic reticulum에 의한 calcium 운반

능에 장애를 초래해서 calcium-stimulated magnesium-dependent ATP activity를 유의하게 저하시킨다^{13,15)}. 게다가 활성화된 호중구는 상당량의 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1(IL-1), IL-6, IL-8을 생성하며 이 cytokine들은 염증반응의 발생과 진행에 깊이 관여한다. 이러한 호중구의 병리적 효과는 비단 심장뿐만 아니라 폐에서도 일어날 수 있으며, 체외순환 중 활성화된 다량의 호중구는 폐순환 재개시 폐모세혈관의 내피에 부착되어 폐내 격질(pulmonary sequestration)됨으로써 전술한 여러 기전들에 의한 폐손상 발생의 원인이 된다¹⁶⁾.

Myeloperoxidase는 호중구의 primary granule 인 azurophilic granule에 저장된 효소로서 호중구 활성화의 특이적 표식자이다. 특히 myeloperoxidase는 H₂O₂를 HOCl(hypochlorous acid)로의 전환을 매개하는 효소인 까닭에 혈중 myeloperoxidase 농도의 증가는 더 많은 산소자유기 생성의 원인이 될 것이다. HOCl은 직접적인 세포 독성을 가지고 있어, protease를 활성화시키고 protease는 세포구조를 파괴한다¹⁷⁾.

따라서 본 연구의 정상산소군에서 관찰된 보다 낮은 총 백혈구 수와 호중구 수, 그리고 낮은 myeloperoxidase 농도는 체외순환시 동맥혈 산소분압의 조절이 백혈구와 관련된 유해효과들을 완화시켜 줄 수 있음을 시사하는 결과이다.

고 산소분압 체외순환이 임상적으로 더 유해하다는 두 번째 근거는 본 연구에서 고산소군의 경우 정상산소군 보다 CPB-off시 더 높은 MDA (malondialdehyde) 농도와 상대적으로 더 낮은 AMP (adenosine monophosphate) 농도를 보였다는 점이다. MDA는 산소자유기에 의해 세포막 지질 성분이 과산화될 때 유리되는 산물로서 산소자유기 매개 세포손상의 중요한 표식자이며¹⁾ AMP는 ATP의 전구물질이다. 그러므로 고 산소분압 체외순환은 허혈/재관류 시 더 많은 산소자유기를 생성하여 상대적으로 더 심한 심근손상을 일으켰을 것으로 판단된다. 또한 이러한 고 산소분압 동맥혈액을 심근 보호액으로 이용할 경우 부적절한 심근 보호를 제공하여 심근 AMP농도의 고갈과 그로 인한 ATP합성 저하를 가져와 수술 후 심장회복을 더디게 할 것이다.

체외순환중 산소자유기 생성과 그에 의한 조직손상은 매우 복잡한 과정과 기전에 의해 이루어진다. 체외순환을 이용한 심장수술은 거의 대부분의 경우 일정시간 동안 심장 및 폐로의 혈액순환을 중단한 채 실시해야 하므로 이러한 허혈 시기 동안 산소 결핍은 산소자유기의 근원지인 미토콘드리아 전자운반계의 일부와 아라키돈산 경로를 활성화시킨다^{18,19}. 자유기 생성 반응은 이와 같이 매우 낮은 산소분압 상태에서 일어나긴 하나 그것은 다만 시작에 불과하며, 또한 허혈상태 동안 SOD (superoxide dismutase), catalase, peroxidase, GSH (reduced glutathione)와 같은 항산화 효소의 조직내 함량이 매우 고갈된다²⁰⁻²². 산소자유기 생성은 산소분압에 크게 의존적인 까닭에²³ 허혈 조직에 대한 혈액 재관류는 더 많은 자유기 생성의 필요 충분 조건이 된다. 게다가 재관류에 의한 혈액공급은 추가적인 자유기 생성의 근원지인 다량의 활성화된 다형핵 백혈구를 제공해 주어 폭발적인 자유기 생성 (burst reaction)의 원인이 되며²⁴, 이 생성정도는 조직세포의 항산화 방어능을 훨씬 능가하게 된다. 이러한 불균형 상황은 세포의 과산화뿐만 아니라, sulphhydryl bounds의 산화에 의한 효소활성화, 단백질의 cross-linking, 그리고 DNA 손상과 같은 다양한 독성 효과를 일으킬 수 있으며^{25,26}, 정상 미토콘드리아 기능 및 sarcoplasmic reticulum 기능의 소실, 세포막투과성의 붕괴, 그리고 세포운반능 손상의 원인이 된다^{18,19,27}. 이러한 모든 현상들은 이른바 허혈/재관류 손상의 특징적 상황들이다. 이와 같은 기전들을 고려해 볼 때 분명 고산소분압 체외순환은 정상 산소분압 체외순환보다 상대적으로 더 많은 호중구 수의 증가와 산소자유기 생성을 가져와 허혈/재관류 손상을 일으킬 가능성이 높을 것이다.

한편 허혈/재관류는 심근내피의 산화질소(NO)생성을 감소시켜 관상동맥 경련(spasm)을 촉진시킬 뿐만 아니라²⁸ 폐에 대해서도 유사한 영향을 미칠 수 있다. 산소자유기로 인한 폐내 산화질소 생성능의 손상은 폐혈관 수축을 조장하여 폐혈관저항이 증가될 것이다²⁹. 이와 같은 현상이 본 연구에서도 관찰되었는데, 체외순환 종료직후 폐혈관저항은 고산소군에서 유의하게 더 높았다. 그러나 수술 후 심장지수는 두 그룹 사이에 특별한 차이 없이 비슷하였다. 본 연구자들이 이 연구를 계획할 때 가장 큰 우려는 체외순환 중 보다 낮은 동맥혈 산소분압이 더 많은 lactate를 생성할 가능성이었다. 그러나 체외순환 중 정상산소군의 각 시기별 lactate 농도와 정맥혈 가스(pH, Po₂, Pco₂) 결과들은 고산소군의 결과에 비해 유의한 차를 보인 경우가 없었다. 오히려 lactate 농도의 경우 통계적 유의성은 없었지만 정상산소군이 약간 낮은 경향을 보임으로써 체외순환중 lactate 생성률은 동맥혈 산소분압 보다 혈액 관류량에 더 의존적이라는 점이 시사되었고 정상산소분압 체외순환기법은 임상적으로 유용하고 안전한 방법이

며 일상적으로 이용 가능하다는 점을 확인할 수 있었다.

이상과 같이 이 연구의 결과들은 고 산소분압의 유해성과 위험성을 강조한 과거의 여러 연구관찰과 상당히 일치된 소견을 보임으로써 정상 산소분압 체외순환의 임상적 정당성과 당위성을 뒷받침해 주고 있다.

결론

저자들은 심장수술시 정상 산소분압 체외순환의 임상적 유용성과 일상적 기법으로의 이용가능성을 조사하기 위해 실시한 비교연구에서 다음과 같은 결론에 도달하였다.

첫째, 정상 산소분압 체외순환은 고 산소분압 체외순환에 비해 백혈구 관련 염증반응과 심근의 산화성 손상을 보다 적게 일으켜 심장 및 폐 보존효과가 있었다.

둘째, 정상 산소분압 체외순환의 이러한 임상효과는 수술 후 심장 및 폐기능의 개선에 유익하게 작용하여 환자의 회복에 기여하리라 판단된다.

셋째, 정상 산소분압 체외순환은 유용하고 안전한 기법이므로 심장수술시 일상적 임상적용이 가능할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, et al. *Studies of hypoxemic/reoxygenation injury : Without aortic clamping. II. Evidence for reoxygenation damage.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1171-81.
2. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, Sherman MP, Young HH, Ignarro LJ. *Role of controlled cardiac reoxygenation in reducing nitric oxide production and cardiac oxidant damage in cyanotic infantile hearts.* J Clin Invest 1994;93 :2658-66.
3. Ihnken K, Winkler A, Schlenak C, et al. *Normoxic cardiopulmonary bypass reduces oxidative myocardial damage and nitric oxide during cardiac operations in the adult.* J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 116 : 327-34.
4. Boveris A, Chance B. *The mitochondrial generation of hydrogen peroxide : general properties and effect of hyperbaric oxygen.* Biochem J 1973 ; 134 : 707-16.
5. Engler RL, Dahlgren MD, Morris MA, et al. *Role of leukocyte in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs.* Am J Physiol 1986;251(Heart Circ. Physiol. 2.0) : H314-22.
6. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al. *Oxygen free radical geneation during cardiopulmonary bypass : correlation with complement activation.* Circulation 1986; 74(Suppl):III130-3.
7. Greeley WJ, Bushman GA, Kong DL, Oldham HN, Perterson MB. *Effect of cardiopulmonary bypass on*

- eicosanoid metabolism during pediatric cardiovascular surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:842-9.
8. Belboul A, Al-Khaja N, Ericson C, et al. *The effects of hyperoxia during cardiopulmonary bypass on blood cell rheology and postoperative morbidity associated with cardiac surgery.* J Extra-Corp Technol 1991;23:43-48.
 9. Boveris A. *Mitochondrial production of superoxide radical and hydrogen peroxide.* Adv Exp Med Biol 1977;78:61-82.
 10. Hearse DJ, Humphrey SM, Bullock GR. *The oxygen paradox and the calcium paradox: Two facets of the same problem?* J Mol Cell Cardiol 1987 ; 10 : 641-68.
 11. Myers GJ, Legare JF. *Avoiding hyperoxemia at the start of cardiopulmonary bypass while optimizing gas flow and temperature.* J Extra-Corp Technol 1999;31:145-51.
 12. Harlan J. *Leukocyte-endothelial interactions.* Blood 1985;65 :513-25.
 13. Rowe G, Manson N, Caplan M, Hess M. *Hydrogen peroxide and hydroxyl radical mediation of activated leukocyte depression of cardiac sarcoplasmic reticulum : participation of the cyclooxygenase pathway.* Circ Res 1983;53:584-91.
 14. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Tayler KM. *Increased production of peroxidation products associated with cardiac operation : evidence for free radical generation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91: 759-66.
 15. Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavalei RS. *Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog.* Am J Pathol 1983;111:98-111.
 16. Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. *Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung.* Am J Pathol 1997;150:1773-84.
 17. Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J, et al. *Myeloperoxidase and elastase as marks of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:309-17.
 18. Hammond B, Hess ML. *The oxygen free radical system : potential mediator myocardial injury.* J Am Coll Cardiol 1985;6:215-20.
 19. Rao PS, Cohen MV, Mueller HS. *Production of free radicals and lipid peroxides in early experimental myocardial ischemia.* J Mol Cell Cardiol 1983;15:713-6.
 20. Meerson FZ, Kagan VE, Kozlov YP, et al. *The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart.* Basic Res Cardiol 1982;77:465-85.
 21. Harlan JM, Levine JD, Callahan KS, et al. *Glutathione redox cycle protects cultured endothelial cells against lysis by extracellularly generated hydrogen peroxid.* J Clin Invest 1984;73:706-13.
 22. Julicher RHM, Tjiburg LBM, Sterrenberg L, et al. *Decreased defence against free radicals in rat heart during normal reperfusion after hypoxic, ischemic and calcium-free perfusion.* Life Sci 1984;35:1281-8.
 23. Gauduel Y, Duvelleyoy M. *Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation.* J Mol Cell Cardiol 1984;16:459-70.
 24. Lucchesi BR, Romson JL, Jolly SR. *Do leukocytes influence infarct size?* In : Hearse DJ, Yellon DM, eds. *Therapeutic approaches to myocardial infarct size limitation.* New York : Raven Press, 1984:219-48.
 25. Turner JF, Boveris A. *Generation of superoxide anion by NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria.* Biochem J 1980;191:421-30.
 26. Ferrari R, Bongrani S, Cucchini F, Di Lisa F, Guarnieri C, Visioli O. *Effect of molecular oxygen and calcium on heart metabolism during reperfusion.* In: Bertrand ME, ed. *Coronary arterial spasm.* Lille France, 1982:46-59.
 27. Hess ML, Manson MH. *Molecular oxygen : friend and foe. The role of oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury.* J Mol Cell Cardiol 1984;16:969-85.
 28. VanBenthuyzen KM, McMurry IF, Horwitz LD. *Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vitro.* J Clin Invest 1987; 79:265-74.
 29. Haybron DM, Matheis GF, Buckberg GD, Sherman MP, Byrns R, Ignarro LJ. *Hypoxic pulmonary hypertension in the neonatal piglet is related to decreased intravascular endothelium-derived nitric oxide.* Surg Forum 1991;42: 285-7.

=국문초록=

배경: 체외순환 시 동맥혈액의 고 산소분압 유지는 오랫동안 안전한 기법으로 인식되어 임상에 이용하여 왔으나 고 산소분압은 정상 산소분압 보다 상대적으로 더 많은 독성 산소성분을 생성시켜 산화성 장기손상 및 재관류 손상의 원인이 된다. 저자들은 체외순환 시 동맥혈액을 고 산소분압 혹은 정상 산소분압 상태로 순환시켰을 때의 염증반응과 심근손상에 관해 비교검토하고, 정상 산소분압 체외순환의 임상적 유용성을 조사하기 위해 본 연구를 시행하게 되었다. **대상 및 방법:** 성인 심장병 환자 30명을 고산소분압군 (PaO₂ 400 mmHg, 고산소군, n=15)과 정상산소분압군 (PaO₂ 120 mmHg, 정상산소군, n=15)으로 나눈 뒤 다음과 같은 변수들을 측정하여 두 그룹간에 비교하였다. 체외순환 전후의 관상정맥동 혈액을 채취하여 myeloperoxidase (MPO), malondialdehyde (MDA), troponin-T (TnT), adenosine monophosphate (AMP)를 분석하였고, 동맥혈액 내 총 백혈구 수 및 호중구 수를 측정하였다. 혼합 정맥혈액의 lactate 농도, 심장지수, 폐혈관저항도 체외순환 전, 중, 후 시기별로 함께 측정하여 두 그룹간에 비교하였다. **결과:** 체외순환 후 정상산소군이 고산소군에 비해 더 낮은 MDA농도 (4.79 ± 0.7 vs 5.86 ± 0.65 μ mol/L, $p=0.04$)와 보다 높은 AMP농도 (1.23 ± 0.07 vs 1.00 ± 0.04 nmol/L, $p=0.05$)를 보였으나 TnT농도 (0.50 ± 0.08 vs 0.60 ± 0.08 ng/mL, $p>0.05$)는 유의한 차가 없었다. 체외순환 후 MPO농도 (5.38 ± 1.01 vs 8.73 ± 0.90 ng/mL, $p=0.02$)와 총 백혈구 수 ($10,484 \pm 836$ vs $13,572 \pm 1,167/\text{mm}^3$, $p=0.04$)는 정상산소군이 고산소군 보다 낮았다. 체외순환 후 lactate농도 (27.90 ± 3.41 vs 31.49 ± 4.87 mg/dL, $p=0.55$)와 심장지수 (2.99 ± 0.21 vs 2.75 ± 0.18 L/m²/min, $p=0.39$)는 양 군 간에 차이가 없었으나 폐혈관저항 (90.37 ± 16.36 vs 118.12 ± 12.21 dyne/sec/cm⁵, $p=0.04$)은 정상산소군이 더 낮았다. **결론:** 정상 산소분압 체외순환은 고 산소분압 체외순환에 비해 심근손상과 염증반응을 적게 유발하여 체외순환 후 심장 및 폐기능의 손상정도를 감소시킬 것으로 생각되며 이러한 결과는 정상 산소분압 체외순환이 심장수술에 유용하게 적용될 수 있음을 시사하고 있다.

- 중심 단어: 1. 체외순환
2. 산소분압
3. 심근손상
4. 염증반응
5. 폐혈관저항