

# 소아 개심술 후 변형 초여과법과 복막투석의 염증 매개체 (inflammatory mediator)의 감소에 대한 효과

성 시 찬\* · 정 민 호\*\*

= Abstract =

## Efficacies of the Modified Ultrafiltration and Peritoneal Dialysis in Removing Inflammatory Mediators After Pediatric Cardiac Surgery.

Si Chan Sung, M.D.\*, Min Ho Jung, M.D.\*\*

**Background:** Cardiopulmonary bypass induces an acute systemic inflammatory response mediated by complement activation and cytokine release. This response is likely to cause capillary leak syndrome and organ dysfunction in infants. Removing harmful cytokines and complement anaphylatoxins after cardiopulmonary bypass may attenuate this response. This study was conducted to see if the modified ultrafiltration and postoperative peritoneal dialysis can reduce plasma inflammatory mediators in pediatric cardiac surgery. **Material and Method:** 30 infants (age 1.1 to 12.6 months) who underwent closures of ventricular septal defect using cardiopulmonary bypass (CPB) were enrolled in this study. These patients were divided into three groups; 10 patients selected randomly underwent modified ultrafiltration (Group U), 10 with small body weights (<5 kg) received postoperative peritoneal dialysis (Group P), and 10 patients did not undergo modified ultrafiltration nor received peritoneal dialysis (Group C). Serum samples were obtained before and after CPB, and after peritoneal dialysis. Effluents sample were also obtained after modified ultrafiltration or peritoneal dialysis. C3a and interleukin-6 (IL-6) were measured by radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay respectively. **Result:** There was no differences in CPB time, aortic cross-clamping time, and lowest temperature during CPB. The effluents of peritoneal dialysis contained significant amount of C3a and IL-6, but there was no definitive decrease of serum concentration of C3a and IL-6. The effluents of modified ultrafiltration had some amount of C3a and negligible IL-6, and there was no decrease of serum concentration of these factors. **Conclusion:** The effluents of peritoneal dialysis contained significant amount of proinflammatory cytokine, IL-6 and complement, C3a. However this study failed to elucidate

---

\*동아대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Dong-A University

\*\*동아대학교 의과대학 미생물학교실

Department of Microbiology, College of Medicine, Dong-A University

† 본 논문은 동아대학교 학술연구조성비의 지원으로 이루어졌음.

논문접수일 : 2001년 5월 9일 심사통과일 : 2001년 9월 12일

책임저자 : 성시찬(602-103) 부산 서구 동대신동 3가 1번지, 동아의료원 흉부외과. (Tel) 051-240-5190, (Fax) 051-247-8753

E-mail: scsung@mail.donga.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

the decrease in serum levels of these factors. The modified ultrafiltration also was not able to reduce the serum levels of C3a or IL-6 in our study as well.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:745-53)

**Key words:** 1. Cardiopulmonary bypass  
2. Complement  
3. C3a  
4. Interleukin-6

## 서 론

체외순환은 혈액과 비혈관 내피막(nonendothelial surface)의 접촉으로 인해 혈액내 여러 가지 물질을 활성화 혹은 유리시켜 전신적인 염증반응을 유발하고 체외순환의 손상효과의 원인이 된다. 이 전신 염증반응은 보체의 활성화, adhesion molecule의 상향조절(up-regulation), 백혈구의 활성화, proinflammatory cytokine의 분비 등으로 특징 지워진다<sup>1)</sup>. 또한 이런 염증반응은 체외순환 후, 관류후 증후군(post-perfusion syndrome) 혹은 모세혈관 누출 증후군(capillary leak syndrome)의 원인이 되며 여러 중요 장기들의 기능장애를 유발한다<sup>2)</sup>. 특히 신생아와 유아에서는 이런 다장기 기능장애가 더 쉽게 초래될 수 있다<sup>3)</sup>.

체외순환시 보체계의 활성화로 인해 생성된 C3a, C5a anaphylatoxin들은 횡무근의 수축, 히스타민의 유리, 그리고 혈관 투과성의 증가 등을 일으키며 또한 단백질을 자극하여 여러 cytokine들의 분비를 조장한다고 한다<sup>1)</sup>. 특히 Kirklin 등<sup>4)</sup>은 보체활성화와 체외순환의 손상효과와는 서로 관련이 커서 술 후 심근기능장애, 폐기능장애 등 술 후 주요 합병증의 발현율과 C3a의 농도(level)와 깊은 연관관계가 있었다고 하였다.

cytokine들은 또 다른 중요한 염증 매개체(humoral mediator)로서 작용하여 쇼크, 조직손상, 발열반응 등을 일으킬 수 있으며 특히 Interleukin-6(IL-6)는 발열, 빈맥, 백혈구증가증, 혈관 투과성의 변화, 이화대사(catabolism) 등의 “급성기 반응(acute phase response)”으로 알려진 전신 염증 반응에 관여하는 것으로 알려져 있다.

체외순환으로 인하여 증가되는 염증성 매개체(inflammatory mediator)를 감소시키기 위해서는 염증반응을 억제하는 것과 이미 증가된 이들 매개체를 제거하는 것이다. 부신피질 호르몬의 사용, 체외순환 회로의 biocompatible coating, 특정 cytokine, adhesive molecule, 혹은 보체에 대한 monoclonal antibody의 사용등의 방법이 소개되었으나 결과가 확실치 않고 때로는 실제 사용하기가 힘들며, 너무 작용이 특이적(specific)이어서 전체 염증반응 연쇄고리(inflammatory cascade)

가 억제되거나 면역반응이 악화될 수 있는 등 많은 문제점이 있어 실제로 사용되는 경우는 드물다<sup>1)</sup>. 이에 저자 등은 소아의 개심술에서 비교적 빈번하게 시행되고 있는 복막투석 혹은 변형여과법이 이들 염증성 매개체를 제거할 수 있는가를 알아보기 위해 이 연구를 하게되었다.

## 대상 및 방법

1998년 8월부터 동아대학교 의과대학 흉부외과학 교실에서 심실중격결손증 수술을 받은 30명의 환자를 대상으로 하였다. 심실중격결손증 수술환자로 대상을 한정된 것은 심폐기 가동 시간이 유사한 환자군을 대상으로 하기 위함이었으며 이들 환자 중 대조군 환자와 변형 초여과법을 실시한 환자는 무작위로 선정하였으며 복막투석 환자군은 체중 5 kg이하 환자로 선정하였다. 변형 초여과법과 복막투석을 실시하지 않은 군을 대조군 C군(n=10), 변형 초여과법을 실시한 군을 U군(n=10), 복막투석을 실시한 군을 P군(n=10)로 나누어 연구하였다.

마취는 각 군 모두 동일하게 실시되었다. ketamine HCL (2mg/kg), fentanyl(5-10  $\mu$ g/kg), pancronium(0.2 mg/kg)으로 마취를 유도하고 fentanyl과 midazolam으로 마취상태를 유지하였으며 필요에 따라 isoflurane을 추가 사용하였다. 심폐기 가동 직전 methyprednisolone을 30 mg/kg 투여하였다. 심폐기 가동 중에는 isoflurane을 사용하지 않았고 fentanyl과 pancronium을 사용하였다. 술 후 심중환자실에서 기관내관(endotracheal tube)을 제거하기 전까지 morphine(20  $\mu$ g/kg/hour)을 투여하였다.

모든 환자에서 막형 산화기(Minimax plus, Medtronic, USA)를 사용하였으며 인공심폐기는 5-head roller pump(Sarns 9000, USA)를 사용하였다. 체외순환 충전액으로는 신선 CPD 혈액과 20% mannitol(2.5 ml/kg), sodium bicarbonate(1 mEq/kg), calcium gluconate(1 g), Hartman용액 등으로 구성하였고 체외순환 중 적혈구 용적율이 20~25%가 유지되도록 하였다. 항응고제로는 헤파린을 3 mg/kg 사용하여 activated clotting time을 450초 이상 유지하였으며 체외순환이 끝난 후 환자의 체

내 잔여 헤파린을 중화하기 위해 프로타민을 헤파린 투여 양의 약 1~1.5배를 투여하였다. 체온은 25~27℃까지 내렸으며 관류량은 2.7 l/min/m<sup>2</sup>로 유지하였다. 심근보호는 1:1 냉혈 심장지액의 사용과 함께 국소 냉각법을 이용하였다. 모든 환자는 도파민을 5 μg/kg/min으로 투여하면서 심폐기로부터 이탈시켰으며 심폐회로에 있는 혈액(pump blood), 혹은 농축 적혈구를 이용해 적혈구 용적률을 30%이상유지 하였다.

U군 환자들에서는 체외순환직후 상행대동맥으로부터 동맥관을 통해 160-170 ml/min로 혈액을 pumping해내어 hemofilter (FH 22 H, Gambro, USA)를 통해 여과한 다음 정맥관을 통해 우심방으로 주입하였고 전체 혈관내 혈액량이 줄어들면 저혈조(reservoir)에 남아있는 혈액을 있는 hemofilter를 통해 여과한 다음 역시 우심방으로 주입하였다. 변형 초여과법은 보통 저혈조에 혈액이 거의 남아있지 않을 때까지 시행하였다.

P군 환자들에서는 체외순환을 위한 캐놀라들을 제거한 후 수술창을 닫기 전 수술창으로부터 약 2, 3 cm 하방 복벽에 작은 구멍을 내어 Tenckhoff catheter (Sherwood Medical Company, USA)를 복강내 유치시켰다. 수술창을 닫은 후 체중 kg당 10 ml의 페리토졸 150(녹십자의료공업, 한국)을 20분간 복강내 유치, 40분 배액을 반복하여 술 후 24시간까지 계속하였다.

혈액의 C3a, IL-6를 측정하기 위해 여러 시점에서 요골동맥을 혈액을 통하여 채취하였다. 혈액채취 시점은 체외순환 시작 전(steroid 투여 전), 체외순환 후 30분, 체외순환을 마친 직후(변형 초여과 전, 프로타민 투여 전), 체외순환을 위한 캐놀라들을 제거한 후(변형 초여과 후, 프로타민 투여 후), 체외순환을 마친 후 6시간, 24시간 후였으며, 채취된 혈액은 EDTA가 들어 있는 vacutainer tube에 담아 7000 rpm으로 약 10분간 원심분리하여 혈장(serum)을 분리해낸 -80℃에 보관하였다가, 검체가 모두 모이면 일괄적으로 검사를 시행하였다. U군에서는 변형 초여과법으로 여과된 액을 같은 방법으로 보관하였고 P군에서는 체외순환 6시간 후 24시간 후에 나온 복막 배액(peritoneal effluent)을 각각 같은 방법으로 보관하였다.

혈액에서의 C3a 측정은 Human complement C3a des Arg [125I]assay system (Amersham Pharmacia Biotech, USA)을 이용한 radioimmunoassay 방법으로 정량적 분석을 실시하였다. 검체의 전처리 과정으로 동량의 침전시약(precipitating reagent)을 가하고 원심분리하여 침전물을 제거하였다. Assay buffer (gelatin과 0.01% sodium azide를 함유한 phosphate buffered saline)와 동량의 생리식염수(non-specific binding; NSB 및 0 standard; Bo), standard C3a des Arg(25, 10, 5, 2.5, 및 1 ng/50 μl), 혹은 전처리한 검체를 섞고 assay tracer(<130 kBq, 3.5 μCi [125I]C3a des Arg)를 첨가하였다. Total count (TC)용과

NSB용 tube를 제외하고 antiserum (rabbit anti-C3a des Arg)을 동량 첨가하여 상온에서 30분간 반응시켰다. TC용 tube를 제외하고 goat anti-rabbit second antibody를 동량 첨가하여 상온에서 30분간 반응시켰다. TC용 tube를 제외하고 생리식염수를 2 ml 첨가하고 2000 × g로 4℃에서 10 분간 원심분리한 다음, 상층액을 조심하여 제거하였다. 각 tube의 방사능은 gamma scintillation counter (Cobra II 5005, Packard, USA)에서 60초간 측정하였다. 각 standard와 검체의 percent bound는 다음과 같이 계산되었으며, logC3a des Arg 농도에 대한 standard의 %B/Bo 값으로 표준곡선을 만들고 검체의 농도 (ng/tube)를 산출하였다.

$$\%B/Bo = \frac{\text{standard/sample cpm} - \text{NSB cpm}}{\text{Bo cpm} - \text{NSB cpm}} \times 100$$

검체의 실질 환산농도는 ng/tube × 2(dilution factor) × 20 (50 μl sample volume) = ng/ml로 나타내었다.

혈청에서의 IL-6의 측정은 sandwich ELISA 방법으로 정량적 분석을 실시하였다. Coating Ab [IL-6 (Endogen)]는 coating buffer에 희석하여 flat-bottomed 96 well ELISA plate (Corning)에 하룻밤 동안 부착하고 0.05% Tween 20을 첨가한 phosphate buffered saline (PBS-T)으로 3회 세척하였다. Blocking은 3% BSA이 들어있는 PBS로 2시간 동안 실시하고 PBS-T로 3회 세척하였다. 각 well에 표준곡선 측정을 위해 정해진 농도로 2배 계단 희석한 standard cytokine (Peprotek)과 검체를 100 μl 씩 넣고 3시간 동안 반응시키고 PBS-T로 4회 세척하였다. Detection Ab [biotinylated anti-human IL-6 (Endogen)]는 1시간 동안 반응시키고 PBS-T로 5회 세척하였다. 여기에 HRPO-conjugated streptavidin (Endogen)을 첨가하여 30 분간 반응시키고 PBS-T로 6회 세척하였다. 효소반응은 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine 기질(Endogen)로 유발하고 0.18 M H2SO4로 중지하였다. 반응의 측정은 automated ELISA reader (Bio-Tek, EL312e)를 이용하여 효소반응 중지 전에는 630 nm, 중지 후에는 450 nm의 파장에서 측정하였다.

모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 통계처리 는 SAS version 6.12를 사용하였으며 각군의 나이, 체중, 체외 순환 시간, 대동맥차단 시간, 체온은 정도 등의 비교는 ANOVA로 분석하였고 각군간 C3a, IL-6의 시간대별 변화의 차이는 repeated measures ANOVA를 이용하였다. 통계학적 유의 수준은 p value 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

환아의 평균 나이는 C군, P군, U군 각각 7.8±4.9, 2.8±1.1

Table 1. Perioperative data of the patients

Variable	Group C	Group P	Group U
Age(months)	7.8 ± 4.9	2.8 ± 1.1 (p<0.05)	9.8 ± 4.3
Body weight(kg)	7.6 ± 2.3	4.1 ± 1.0 (p<0.05)	7.5 ± 1.8
CPB time(min)	98 ± 26	97 ± 10	108 ± 17
ACC time(min)	70 ± 22	67 ± 8	76 ± 15
lowest rectal temp.(°C)	27.6 ± 1.2	26.7 ± 0.9	26.9 ± 1.0

CPB, cardiopulmonary bypass; ACC, aortic cross-clamping

Table 2. Serum C3a levels (ng/ml)

Sample collection	Group C	Group P	Group U
Pre-bypass	435.1 ± 131.8	487.4 ± 245.3	324.2 ± 117.7
30min after bypass-on	1158.5 ± 148.3	1121.7 ± 276.2	1295.3 ± 276.6
Bypass-off	1294.1 ± 281.1	1129.3 ± 291.3	1352.6 ± 213.8
Operation-end	1739.0 ± 330.1	1653.6 ± 277.4	1734.0 ± 295.8
6 hours after operation	579.2 ± 319.3	854.6 ± 201.6	618.0 ± 217.6
24 hours after operation	229.9 ± 80.4	254.8 ± 151.2	293.5 ± 291.8

(p<0.05) 9.8 ± 4.3개월로 P군에서 다른 두 군에 비해 어렸다. 평균 체중은 7.6 ± 2.3, 4.1 ± 1.0 (p<0.05), 7.5 ± 1.8 kg으로 역시 P군에서 다른 두 군에 비해 작았다. 체외순환 시간은 C군, P군, U군 각각 98 ± 26, 97 ± 10, 108 ± 17분으로 각 군간에 차이가 없었고 대동맥차단 시간은 C군, P군, U군 각각 70 ± 22, 67 ± 8, 76 ± 15분으로 역시 각 군간에 차이가 없었다. 체외순환시 가장 낮은 체온은 27.6 ± 1.2°C, 26.7 ± 0.9°C, 26.9 ± 1.0°C로 차이가 없었다(Table 1). U군에서 변형 초여과법 전후의 적혈구용적률은 24 ± 2.3%에서 29.3 ± 3.2%로 상승하였고 평균 여과량은 235.6 ± 69.1 ml이었다. P군에 있어서 24시간 전 체 복막투석으로 인한 제거된 수분은 187.6 ± 73.5 ml이었다. 수술 후 사망한 환자는 없었으며 복막투석이나 변형 초여과법에 의한 합병증도 없었다.

### 1. 혈중 C3a 농도

심폐기 가동전 혈중 C3a 치는 C군, P군, U군 각각 435.1 ± 131.8, 487.4 ± 245.3, 324.2 ± 117.7 ng/ml이었으며, 심폐기 가동 30분은 각각 1158.5 ± 148.3, 1121.7 ± 276.2, 1295.3 ± 276.6 ng/ml, 심폐기 가동 종료 직후는 각각 1294.1 ± 281.1, 1129.3

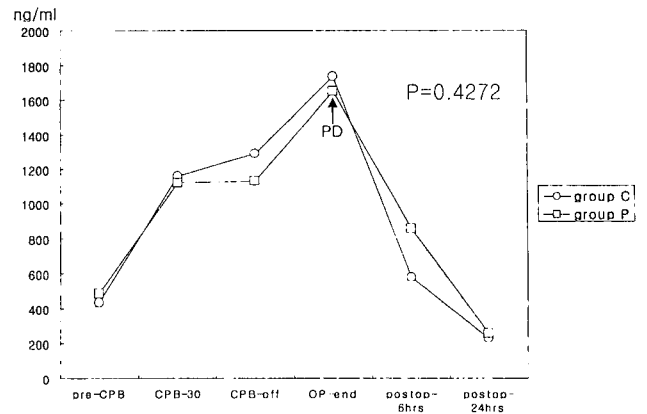


Fig. 1. Change of serum C3a levels in Group P

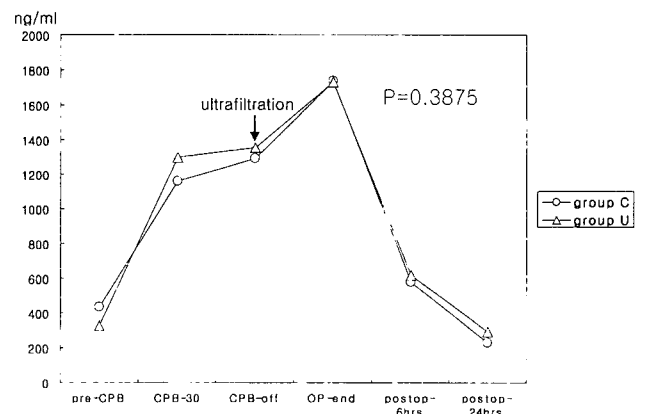


Fig. 2. Change of serum C3a levels in Group U

± 291.3, 1352.6 ± 213.8 ng/ml, 수술 종료 시는 각각 1739.0 ± 330.1, 1653.6 ± 277.4, 1734.0 ± 295.8 ng/ml, 수술 후 6시간에는 각각 579.2 ± 319.3, 854.6 ± 201.6, 618.0 ± 217.6 ng/ml, 그리고 수술 24시간 후는 각각 229.9 ± 80.4, 254.8 ± 151.2, 293.5 ± 291.8 ng/ml (p>0.05)이 이었다. 모든 군에서 혈중 C3a는 수술 종료시 최고치를 기록하였고 술 후 급속히 떨어져 술 후 24시간 때에는 술 전 수준이하로 하강하였다. 각 시점에서의 P군, U군의 혈중 C3a는 대조군과 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다(Table 2, Fig. 1,2).

### 2. 복막투석 배액(effluent)의 C3a 농도

수술 후 6시간, 24시간의 복막투석 배액(effluent)의 C3a의 농도는 각각 271.4 ± 155.0 ng/ml, 163.8 ± 113.2 ng/ml으로 이 당시 혈중농도와 비례하지는 않았지만 술 후 24시간의 복막투석 배액(effluent)의 C3a의 농도가 술 후 6시간 때보다 다소 낮았다. 상당히 높은 농도의 C3a가 복막투석으로 배출되었음에도 술 후 6시간, 24시간째 혈중 C3a의 농도는 C군, P군이

Table 3. Serum IL-6 levels (pg/ml)

Sample collection	Group C	Group P	Group U
Pre-bypass	19.0 ± 11.3	15.7 ± 6.5	13.7 ± 4.4
30min after bypass-on	27.7 ± 20.6	28.2 ± 36.6	28.6 ± 13.4
Bypass-off	119.5 ± 77.9	127.9 ± 60.1	80.5 ± 48.4
Operation-end	155.3 ± 73.8	245.1 ± 57.9 (p<0.05)	182.8 ± 70.4
6 hours after operation	131.5 ± 54.1	194.4 ± 65.7	146.1 ± 56.6
24 hours after operation	119.4 ± 58.4	222.9 ± 193.0	126.0 ± 51.8

Table 4. C3a and IL-6 levels of peritoneal dialysates and ultrafiltrates

	peritoneal dialysate		ultrafiltrate
	6 hrs after op.	24 hrs after op.	
C3a(ng/ml)	271.4 ± 155.0	163.8 ± 113.2	143.7 ± 158.4
IL-6(pg/ml)	232.2 ± 125.7	185.9 ± 148.5	below detection level

각각, 579.2 ± 319.3, 854.6 ± 201.6 ng/ml, 229.9 ± 80.4, 254.8 ± 151.2 ng/ml으로 대조군에 비해 낮지 않아서 복막 투석이 혈중 C3a의 농도를 낮추는 효과는 없었다(Table 4, Fig. 1).

3. 변형 초여과 여과액의 C3a 농도

변형 초여과법의 여과액의 C3a 농도는 143.7 ± 158.4 ng/ml 으로서 이 당시의 혈중 C3a 농도와는 많은 차이가 있었다. 변형 초여과법 전후의 혈중 C3a 농도는 각각 1352.6 ± 213.8 ng/ml, 1734.0 ± 295.8 ng/ml 으로 오히려 증가하여 변형초과요법이 혈중 C3a를 제거하는데는 크게 효과적이지 못함을 알 수 있었다(Table 4, Fig. 2).

4. 혈중 IL-6 농도

심폐기 가동 전 IL-6의 혈액농도는 C군, P군, U군 각각 19.0 ± 11.3, 15.7 ± 6.5, 13.7 ± 4.4 pg/ml (p>0.05)이었으며, 심폐기 가동 30분은 각각 27.7 ± 20.6, 28.2 ± 36.6, 28.6 ± 13.4 pg/ml, 심폐기 가동 종료직후는 각각 119.5 ± 77.9, 127.9 ± 60.1, 80.5 ± 48.4 pg/ml으로 가파른 상승을 보였으며, 수술 종료시는 각각 155.3 ± 73.8, 245.1 ± 57.9 (p<0.05), 182.8 ± 70.4 pg/ml 으로서 각 군 모두에서 최고치를 보였다. 수술 후 6시간에는 각각

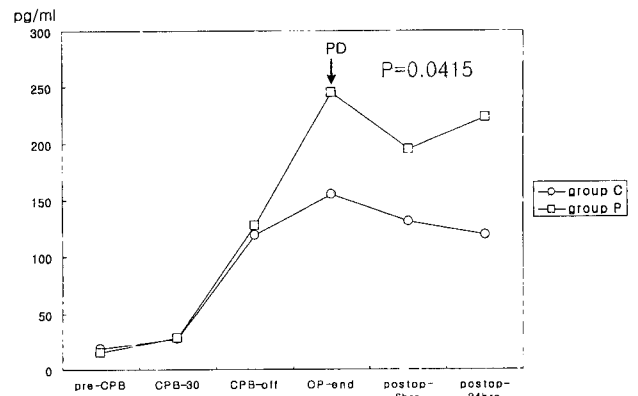


Fig. 3. Change of serum IL-6 levels in Group P

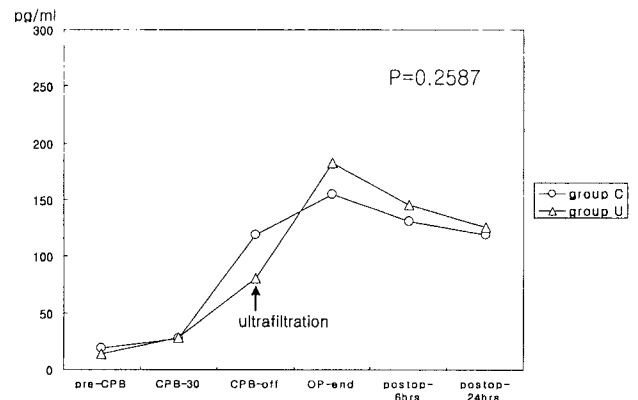


Fig. 4. Change of serum IL-6 levels in Group U

131.5 ± 54.1, 194.4 ± 65.7, 146.1 ± 56.6 pg/ml, 그리고 수술 24시간 후에도 각각 119.4 ± 58.4, 222.9 ± 193.0, 126.0 ± 51.8 pg/ml으로 매우 높은 농도를 유지하였다. 수술 종료시부터는 P군이 세 군중 가장 높은 농도를 유지하여 복막투석은 혈중 IL-6의 감소 효과가 없음 보여주었다(Table 3, Fig. 3,4).

5. 복막투석 배액(effluent)의 IL-6 농도

수술 후 6시간과 24시간의 복막투석 배액(effluent)의 IL-6의 농도는 각각 232.2 ± 125.7 pg/ml, 185.9 ± 148.5 pg/ml으로 이 당시 혈중농도와 거의 비슷한 수준의 높은 농도를 보였으나 수술 후 6시간, 24시간째 혈중 IL-6의 농도는 대조군에 비해 낮지 않아 복막투석이 혈중 IL-6농도를 낮추는 데는 효과가 없음을 보여주었다(Table 4, Fig. 3).

6. 변형 초여과 여과액의 IL-6 농도

변형 초여과법의 여과액에는 IL-6가 검출되지 않았으며 변형 초여과법 전후의 혈중 IL-6의 농도는 각각 80.5 ± 48.5 pg/ml, 182.8 ± 70.4 pg/ml으로 오히려 증가하여 변형초과요법

이 혈중 IL-6를 제거하는데는 크게 효과적이지 못함을 알 수 있었다(Table 4, Fig. 4).

## 고 찰

심장수술을 위하여 시행하는 체외순환이 혈액의 비생리적 표면과의 반응으로 인해 전신 염증성 반응을 야기하는 것에 대하여서는 잘 알려져 있으며 이 반응으로 성인보다 소아에서 장기들의 기능장애를 더 잘 일으킨다고 한다<sup>3)</sup>. 본 연구에서는 전신 염증성 반응의 매개체로서 중요한 C3a와 Interleukin-6의 혈중농도를 소아 개심술시 측정하였고 소아 개심술에 있어 심폐기 가동시간이 비슷한 동일 질환 환자를 대상으로 변형 초여과법과 복막투석이 C3a와 IL-6의 혈중농도에 어떤 변화를 일으킬 수 있는지를 알아보았다.

체외순환으로 인한 보체의 활성화는 classic pathway와 alternative pathway 모두에 의해 활성화되나 주로 혈액의 이물질(foreign body)과의 접촉으로 인한 alternative pathway의 활성화에 기인한다<sup>3)</sup>. C3a, C5a 모두 vasoactive anaphylatoxin으로 작용하여 혈관투과성을 증가시키고, mast cell로부터 히스타민을 유리시키며, 저혈압과 기도 횡문근(airway smooth muscle)의 수축을 야기하며 백혈구의 활성화에 중요하게 작용한다. Chenoweth 등<sup>5)</sup>은 성인 개심술에서 C3a가 심폐기 가동 직후부터 증가하기 시작하였고 술 후 곧바로 감소하였음을 보여 주었다. Steinberg 등<sup>6)</sup>은 역시 성인 환자에서 심폐기 가동 10분 후에 이미 심폐기 가동 전 수준의 4배정도 수준으로 상승하였고 protamine을 투여한 20분 후에 최고치에 도달하여 술 전 수준의 약 7배이상 상승하였음을 보여 주었다. 소아에서 C3a를 측정한 논문이 드물어 본 연구의 결과와 비교하기 어려웠으나 본 연구에서도 수술 직후 상승하여 심폐기 가동 30분 후에는 심폐기 가동 전 수준의 2.5배 정도로 상승하였고 수술 종료시(protamine투여 후)에 최고 수준을 유지하여 약 3배정도 상승하였으며 수술 6시간 후에는 심폐기 가동 전 수준보다 조금 높은 정도로 하강하였고 술 후 24시간 후에는 오히려 수술 전 수준보다 훨씬 낮은 수준을 유지하였다. 상승한 정도에서는 차이를 보였으나 상승 시점은 거의 일치하였다.

IL-6는 대식세포, 활성화 된 T림프구, 혈관 내피세포 등 많은 종류의 세포들에 의해 합성 분비될 수 있으며 체외순환시 활성화된 보체에 의해 활성화된 백혈구계 세포들이 IL-6 분비의 중요한 근원이 될 것으로 생각된다. tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )와 Interleukin-1이 IL-6의 생산을 유도한다고 알려져 있다. 또한 Ohzato 등<sup>7)</sup>은 복부수술을 시행한 환자에서도 IL-6가 증가하였다고 하였다. 체외순환 후 IL-6의 증가는 “급성기 반응(acute phase response)”의 한 양상으로 생각된

다. “급성기 반응”이라 함은 외상이나 감염에 대한 반응으로 여러 다양한 전신 혹은 대사성 변화를 일으키는 말로서 발열, 백혈구증가증, 혈소판증가증, 여러 가지 호르몬의 분비, Zn, Fe, Cu 등의 혈액농도의 변화, prostaglandin, leukotrienes, vasoactive amine들의 분비 등을 일으키는 것을 말한다. 이 급성기 반응과 간(liver)은 매우 밀접한 관련이 있다고 하는데 간에서 급성기 반응을 일으키는 급성기 단백질(acute phase protein)들을 생산하기 때문이다. IL-1, TNF $\alpha$ 도 간세포에서 급성기 단백질(acute phase protein)들의 생산을 자극하지만 주로 hepatocyte-stimulating factor가 주된 역할을 하는데 이 factor가 바로 IL-6이다. 그러므로 IL-6는 급성기 단백질(acute phase protein)들의 생산을 조절함으로써 “급성기 반응(acute phase response)”에 관여한다고 한다<sup>8,9)</sup>. 또한 Finkel 등<sup>10)</sup>은 동물실험에서 IL-6는 가역적인 negative inotropic 효과를 나타냈다고 하였다.

체외순환 후 IL-6 혈중농도는 Steinberg 등<sup>6)</sup>은 성인 심장수술에서 심폐기 가동 종료 후 3시간에 가장 높은 수치를 나타내었고 24시간 후에는 많이 하강하였으나 높은 수준을 유지하였다. 국내의 박광훈 등<sup>11)</sup>은 역시 성인에서 체외순환시 IL-6를 측정하였는데 체외순환 이후는 측정치 않아 체외순환 이후의 결과는 알 수 없지만 체외순환 종료시에 가장 높아 기준치의 약 8배정도 상승하였고 하여, 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. Tamok 등<sup>12)</sup>은 선천성 심기형 수술에서 체외순환을 이용하여 수술하였던 경우와 체외순환 없이 수술하였던 경우를 나누어 보체 활성화(complement activation), cytokine, adhesion molecule 등을 측정하였는데 IL-6의 수치는 수술 후 4시간 후에 최고 수준에 달하였으나 체외순환을 하였던 군과 하지 않았던 군사이에는 차이가 없었다고 하였다. 그래서 술 후 IL-6의 상승은 체외순환만의 효과가 아니라 마취, 외과적 손상(surgical trauma), 내피 병변(endothelial lesion) 등의 효과가 결합된 것이라는 것을 시사하였다.

변형 초여과법은 체외순환시 발생된 혈액희석과 염증반응에 의한 체내 수분 축적 및 이로 인한 조직의 부종현상을 감소시킬 수 있으며 혈중 혈색소의 농도를 혈액제제의 투여 없이 높일 수 있는 장점이 있다. 또 다른 중요한 장점으로 심기능의 개선과 폐혈관 저항감소의 효과가 있다고 하는데 이는 물론 조직의 부종 감소와 산소화 혈액의 폐순환과 밀접한 관계가 있겠지만 최근 체외순환시에 나타나는 염증반응의 매개체로 알려진 cytokine, C3a, C5a 및 기타 과민반응 유발물질들이 변형 초여과법에 의하여 제거되어 체외순환에 따른 비특이적 염증반응과 재관류 손상의 완화와 관련이 있을 것이라는 보고<sup>13-15)</sup>도 있다.

Wang 등<sup>13)</sup>에 의하면 변형 초여과법에 의해 특히 TNF $\alpha$ 는 많은 양이 제거될 수 있었으나 elastase, IL-6, IL-8 등은 매우

소량 제거되었다고 하였다. 이론적으로 분자량이 20 kD 이하의 물질은 제거될 수 있다고 하였으나, IL-6가 20-30 kD, IL-8이 10 kD, TNF $\alpha$ 가 17-50 kD임을 감안하면 단지 분자량의 차이에 의해 제거된다고 보기 어려우며 아마도 분자들의 conformation의 차이도 관여할 것이라고 하였다. Andreasson 등<sup>14)</sup>은 변형 초여과법으로 혈중 C3a등이 감소하였으며 여과액에서도 C3a가 검출되었다고 하였다. Wang 등<sup>13)</sup>은 여러 cytokine 들이 변형 초여과법으로 제거는 되었으나 혈중 농도들은 변형 초여과법 후가 전보다 상승하였고 하였다. Millar 등<sup>15)</sup>은 소아 개심술 환자의 수술에서 hemofiltration을 한 환자들이 술 후에 더 낮은 TNF- $\alpha$ 와 IL-6의 혈중 농도를 보였다고 하였으나 IL-6는 2명의 환자에서 큰 차이를 보였으나 나머지 환자에서는 큰 차이를 보이지 않았고 여과액에서의 cytokines도 측정하지 않았다. Grunenfelder 등<sup>16)</sup>은 성인 환자에서의 연구지만 상온 체외순환(normothermic cardiopulmonary bypass)에서 보다 저온 체외순환에서 adhesion molecule과 cytokine이 훨씬 증가하였고 변형 초여과법을 시행한 군에서 시행하지 않은 군보다 술 후 24시간 혈중 adhesion molecule과 cytokine 치가 의미있게 낮았다고 하였다.

저자들의 연구에서는 C3a는 여과액으로 제거는 되나 여과액의 농도가 혈액 농도의 약 10% 정도에 지나지 않았고 변형 초여과법을 마치고 수술종료시에는 변형 초여과법 이전 수준보다 더 증가하였으며 수술 종료시, 수술 6시간 후, 수술 24시간 후의 대조군에서의 C3a의 혈중 농도 변화와 차이가 없어 변형 초여과법이 C3a를 제거는 할 수 있으나 혈중 C3a농도에는 영향을 줄 수 있을 만큼 많은 양을 제거하지는 못할 것으로 생각되었다. IL-6는 저자들의 연구에서는 여과액에 거의 검출되지도 않았고 IL-6의 시간대별 혈중농도의 변화가 대조군과 차이가 없어 변형 초여과법이 IL-6의 혈중농도에는 영향을 끼치지 못 함을 보여주어 Wang<sup>13)</sup>, Millar<sup>15)</sup>, Grunenfelder<sup>16)</sup> 등의 결과들과 다른 양상을 보였다.

복막투석 역시 심장수술 후에 체내 수분 축적을 감소시킬 수 있는 방법중 하나이다. 변형 초여과법과 같이 짧은 시간 내 많은 양의 수분을 제거할 수는 없지만 수술 후 지속적으로 시행할 수 있고 혈액학적으로 급격한 변화를 초래하지 않는다는 장점이 있다. Werner<sup>17)</sup> Dittrich<sup>18)</sup> 등은 소아 개심술 후 체내 과잉 수분제거에 매우 효과적이며 심폐기능을 향상시켰다고 하였다. Mee<sup>19)</sup>는 개심술 후 복막투석시 혈액학 상태가 많이 개선되는 것을 자주 관찰할 수 있었다고 하였으며 아마도 복막투석이 어떤 심장억제 물질을 제거해주는 기능이 있지 않을까 의심한다고 하였다.

체외순환 후 복막투석 배액에서 C3a를 측정하는 논문은 아직 발견되지 않아 본 저자들의 연구가 처음으로 생각되어 타 연구의 결과들과 비교를 하지 못하였다. 물론 이 C3a가

복막을 통해 투과되는지 혹은 되지 않는지 알려져 있지 않고 투과된다면 어떤 방법으로 투과가 되는지에 대해서도 알려져 있지 않다. 대부분의 연구는 continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)를 하고 있는 환자들을 대상으로 이루어 졌는데 Barbano 등<sup>20)</sup>은 복막의 mesothelial cell에서 complement factor들을 생산 할 수 있음을 보여주었으며 Reddingius 등<sup>21)</sup>은 CAPD를 하는 소아 환자에 있어서 C4, C3의 복강/혈액농도 비가 낮음을 발견하였고 이는 복강내에서 보체가 활성화되기 때문이라고 하였다.

본 연구에서는 혈액과 복막투석 배액의 C3a의 농도 비가 술후 6시간 후에는 0.32 (271.4 $\pm$ 155.0 ng/ml vs 854.6 $\pm$ 201.6 ng/ml), 술 후 24시간 후에는 0.64 (163.8 $\pm$ 113.2 ng/ml vs 254.8 $\pm$ 151.2 ng/ml)로 차이를 보여 혈액의 C3a가 자유롭게 확산(diffusion)되어 복강내로 들어온다고 보기도 어렵다. 그리고 투석액의 복강내 20분간 저류가 혈액과 투석액과의 사이에 어느 정도 물질간 평형을 이루는 지도 알 수가 없다. 그러나 상당농도의 C3a가 복막투석 배액과 함께 제거됨에도 불구하고 혈중 농도는 대조군과 차이가 없어 복막투석이 혈중 C3a의 감소에는 기여하지 못하는 것으로 생각된다. 이는 복막투석 배액으로 배출되는 C3a의 양이 혈중농도를 변화시킬 만큼 소량이거나 복강내에 있던 보체가 투석액에 의한 자극 혹은 다른 원인으로 인해 활성화되어 배출되는 것으로도 생각할 수 있다.

IL-6 역시 CAPD를 하는 환자에 많은 연구가 되어있다. 복강내의 수술 혹은 감염, 혹은 복막염이 있으면 주로 복막의 mesothelial cell에 의해 많은 cytokine이 분비되는 것으로 알려져 있다<sup>22-24)</sup>. 그러나 정상인에서 복강내 cytokine의 양이나 개심술 후 복강내 cytokine의 양에서는 잘 알려져 있지 않다. Carozzi 등<sup>23)</sup>은 신부전환자에서 CAPD를 시작한 7일째 복막투석 배액에서 여러 cytokine을 측정하였는데 IL-6는 거의 검출되지 않을 정도였으나 시간이 지남에 따라 증가하였다고 하였다. 다행히 최근 Bokesch 등<sup>25)</sup>은 신생아에서 체외순환 후 복강내에 넣어 놓은 카테터를 통해 복강액을 배액하였는데 이 복강액의 IL-6농도가 체외순환 후 상승한 혈장농도 보다 훨씬 높게 유지되었으며 복강액의 농도가 증가함에 따라 혈장농도는 떨어졌다고 하였다. 혈장과 복강액 사이의 심한 cytokine 농도의 차이는 혈장의 cytokine이 쉽게 복강과 혈액 사이에 평형을 이루지 못함을 말해주며 체외순환 후 증가한 복강액의 cytokine 농도는 systemic spillover에 기인했을 것이라고 하여 복막이 cytokine들에 선택적 투과성을 보일 것이라고 하였다. 본 연구에서도 상당한 농도의 IL-6가 복막투석 배액에서 검출되었으나 술후 6시간 후에는 232.2 $\pm$ 125.7 pg/ml, 술 후 24시간 후에는 185.9 $\pm$ 148.5 pg/ml으로 당시의 혈중농도와 비슷하였다. 그러나 복막투석 6시간 후 24시간 후의 혈

중농도가 대조군과의 혈중농도보다 오히려 높아 복막투석 역시, IL-6의 혈중 농도를 감소시키는데는 효과가 없음을 보여 주었다. 혈중농도와 복막투석 배액의 IL-6농도가 비슷하였다는 것은 복막을 통해 평형을 잘 이룰 수 있다는 의미도 있을 수 있으나 지속적으로 IL-6가 복막배액을 통해 제거되었는데도 혈장 IL-6 농도가 대조군보다 낮지 않았다는 것은 복막 배액으로 배출되는 양이 혈장농도에 영향을 미칠 만큼 적던가 아니면 복강내 유치한 Tenckhoff catheter나 복막투석액에 의한 복막의 자극으로 인해 복막강내의 IL-6의 분비증가로 그 이유가 설명 될 수 있을 것으로 생각된다. 이에 대한 좀 더 진전된 연구가 필요할 것으로 생각된다. 복막투석이 혈장의 IL-6의 감소시킬 수 없었다는 본 연구의 결과는 Bokesch 등<sup>23)</sup>의 연구결과와 상반되나, Bokesch 등의 연구에서는 대조군이 없었으므로 진정한 의미에서 복강액의 배액이 혈장의 IL-6를 감소시킬 것이라는 결론은 내릴 수 없었을 것이다.

## 결 론

저자들은 변형 초여과법과 복막투석이 체외순환 후 증가된 혈중 염증 매개체(inflammatory mediator)를 제거할 수 있는지 이를 알기 위하여 본 연구를 진행하였다. 변형 초여과법의 여과액에는 C3a가 포함되어 있었고 복막투석 배액에도 상당한 농도의 IL-6와 C3a가 포함되어 있음을 확인하였으나 이들의 배출이 IL-6와 C3a의 혈액농도에는 영향을 주지 못하였음을 확인하였다.

## 참 고 문 헌

1. Miller BE, Levy JH. *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11:355-66.
2. Seghaye M-C, Duchateau J, Grabitz RG, et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:978-87.
3. McGiffin DC, Kirklin JK. *Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery*. In: Sabiston DC Jr, Spencer FC(eds): *Surgery of the Chest*. 6th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1995;1256-71.
4. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:845-57.
5. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. *Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins*. N Engl J Med 1981;304:497-503.
6. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. *Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:1008-16.
7. Ohzato H, Yoshiaki K, Nishimoto N, et al. *Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery*. Surgery 1992;111:201-9.
8. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG, Baumann H. *IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute-phase plasma proteins in vivo*. J Immunol 1989;142:808-12.
9. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. *Interleukin-6: The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat*. Ann N Y Acad Sci 1989;557:87-101.
10. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD. *Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide*. Science 1992;256:387-89.
11. 박광훈, 최석철, 한일용, 최국련, 최장주, 조광현. 체외순환시 인터루킨-6의 생성과 염증반응간의 상관관계에 관한 연구. 대흉외지 2000;33:407-18.
12. Tamok A, Hamsch J, Emmrich F, et al. *Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass*. Pediatr Cardiol 1999;20:113-25.
13. Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM. et al. *Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations*. Ann Thorac Surg 1996;61: 651-6.
14. Andreasson S, Gothberg S, Berggren H, Bengtsson A, Eriksson E, Risberg B. *Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants*. Ann Thorac Surg 1993;56:1515-7.
15. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J. et al. *Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg 1993;56:1499-502.
16. Grunenfelder J, Jund G, Schoeberlein A, et al. *Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults*. Eur J Cardiothoracic Surg 2000;17:77-83.
17. Werner HA, Wensley DF, Lirenman DS, LeBlanc JG. *Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:64-70.
18. Dittich S, Dahnert I, Vogel M, et al. *Peritoneal dialysis after infant open heart surgery: Observation in 27 patients*. Ann Thorac Surg 1999;68:160-3
19. Mee RBB. *Invited letter concerning: Dialysis after cardiopulmonary bypass in neonates and infants*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:1021-2.
20. Barbano G, Cappa F, Prigione I, et al. *Peritoneal mesothelial cells produce complement factors and express CD59 that inhibits C5b-9-mediated cell lysis*. Adv Perit Dial 1999;15:253-7.



21. Redingius RE, Schroder CH, Daha MR, Willems HL, Koster AM, Monnens LA. *Complement in serum and dialysate in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Peri Dial Int 1995;15:49-53.
22. Tasukada K, Katoh H, Shiojima M, et al. *Concentration of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery*. Eur J Surg 1993;159:475-9.
23. Carozzi S, Nasini MG, Ravera M, Sanna A, Tirota A, Lamperi S. *Peritoneal dialysis effluent, cytokine levels, and peritoneal mesothelial cell viability in CAPD: a possible relationship*. Adv Perit Dial 1997;13:7-12.
24. Koziol-Montewka M, Ksiazek A, Janicka L, Baranowicz I. *Serial cytokine changes in peritoneal effluent and plasma during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)*. Inflamm Res 1997;46:132-6.
25. Bokesch PM, Kapural MB, Mossad EB, et al. *Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass in neonates?* Ann Thorac Surg 2000;70:639-43.

**=국문초록=**

**배경:** 체외순환은 보체의 활성화와 cytokine의 유리에 의한 급성 전신성 염증반응을 일으킨다. 이 반응은 소아들에 있어 보세혈관 누출 증후군이나 여러 장기의 기능장애를 일으킬 수 있다. 유해한 cytokine들이나 보체 anaphylatoxin들을 제거함으로써 이들에 의한 염증반응을 완화시킬 수 있을 것이다. 개심술 후 변형 초여과법과 복막투석이 소아 개심술 후 혈중 염증 매개체를 감소시킬 수 있는가를 알아보기 위해 이 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** 모두 30명의 심실중격결손증 환자(생후 1.1~12.6개월)들을 대상으로 하여 이들을 10명씩 세 군으로 나누어 연구하였다. 10명은 변형 초여과법을 시행한 군(U군), 다른 10명은 체중이 작은 소아(5 kg 이하)들로서 술 후 복막투석을 한 군(P군), 나머지 10명은 변형 초여과법이나 복막투석을 시행하지 않은 대조군(C군)으로 나누었다. 체외순환 전후, 복막투석 후 혈청 샘플을 채취하였으며 변형 초여과의 여과액과 복막투석 배액을 채취하여 C3a와 인터루킨-6(IL-6)를 각각 radioimmunoassay법과 enzyme-linked immunosorbent assay법으로 측정하였다. **결과:** 각 군간에 체외순환 시간, 대동맥차단 시간, 저체온의 정도 등은 차이가 없었다. 복막투석 배액에는 상당한 농도의 C3a와 IL-6를 포함하고 있었으나 혈청 C3a, IL-6 농도의 저하는 없었다. 변형 초여과의 여과액에는 낮은 농도의 C3a가 검출되었고 혈청 C3a 농도에도 영향을 주지 못하였으며 IL-6는 검출되지 않았다. **결론:** 복막투석 배액에는 높은 농도의 C3a와 IL-6를 포함하고 있었지만 이들의 혈청 농도를 감소시키는데는 효과가 없었으며 변형 초여과법 역시 혈청 C3a와 IL-6의 감소 효과는 없었다.

**중심 단어:** 체외순환, 보체, C3a, 인터루킨-6