

개심술 환자에서 막형 산화기와 기포형 산화기를 사용시 C단백계 변화의 비교 관찰*

서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

서 경 필 · 김 진 국

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 성 권

= Abstract =

Comparative Study of Membrane Versus Bubble Oxygenator with Relation to the Changes of Protein C System in Patients Undergoing Open Heart Surgery

Kyung Phill Suh, M.D., Jhin Gook Kim, M.D.

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

Suhng Kwon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

The protein C system is a natural anticoagulant and profibrinolytic system consisting of protein C and protein S and thrombomodulin. Because the increased fibrinolysis and the decreased activities of coagulation factor V and VIII are observed in patients undergoing cardiopulmonary bypass, which are known main effects of activated protein C, we studied the protein C system in the plasma of patients undergoing operation with extracorporeal circulation (ECC group, 31 patients) and without ECC (control group, 10 patients).

The nature of the enhanced blood fibrinolytic activity that evolved during extracorporeal circulation was characterized by significant increase of fibrin degradation product(FDP) in ECC group($P<0.01$) but not in control group. The changes of protein C system also showed only in ECC group. The changes of protein C system were most pronounced in the early phase of cardiopulmonary bypass. The changes of FDP and protein C system were observed in both bubble and membrane oxygenator-used group, but the pattern and degree of change were quite different($P<0.01$), i. e., more severe in membrane oxygenator-used group.

These results confirm the disturbance of protein C system by extracorporeal circulation, which is possibly activated by the contact activation between blood and synthetic surface. So measurement of changes of protein C system could be used as a good method in the development of new materials for extracorporeal circulation.

KEY WORDS : Oxygenator · Changes of protein C system · Open heart surgery.

*본 연구논문은 1988년도 서울 대학교 병원 특진연구비의 일부 보조에 의한 것임.

서 론

체외순환이 개심술에 이용되고 또 체외순환이 혈액 생리에 미치는 연구가 지난 30년간 계속되어 왔음에도 불구하고 체외순환을 이용한 심폐우회술(cardiopulmonary bypass)후 야기되는 혈액응고계의 변화(alteration of hemostatic system)에 대하여는 아직 분명한 해답이 내려있지 않다. 임상적으로 문제가 되는 정도의 체외순환후의 비정상적 출혈성향 또는 과다 출혈의 빈도는 보고레마다 차이는 있으나, 대개 3-5% 정도라고 보고있는데^{1,2)} 실제로 그 원인이 되는 혈액응고계의 변화는 그보다 훨씬 많은 거의 모든 환자에서 관찰되며²⁾ 이들은 대개 다음의 3가지로 분류된다. 즉 혈소판수감소 및 기능저하^{3,4,5)}, 원발성 섬유소 용해(primary fibrinolysis)^{2,6,7,8)}, 그리고 혈액응고인자의 감소(defect in coagulation factors), 특히 응고 인자 V, VIII의 감소이다. 이상과 같이 체외순환에 의한 혈액응고계의 변화 동태가 어느 정도 밝혀짐에 따라, 최근 대부분의 흉부외과의는 체외순환시 섬유소 용해억제제를 사용하며 체외순환후 신선 혈액(fresh blood)이나 신선냉동혈장(fresh frozen plasma), 혈소판농축혈(platelet concentrate)등을 주입하여 과다 출혈 등의 합병증을 줄이려 노력하고 있다⁴⁾. 그러나 이는 어디까지나 임의적으로 결과를 보정하려는 시도이므로 합병증은 여전히 발견되고 있다. 따라서 치료의 방향은 체외순환후 발생하는 혈액응고계 변화의 근본적인 원인을 찾아 이를 해결하는 쪽으로 진행되어야 할 것인데 체외순환의 손상효과(damaging effect)가, 혈액이 비정상적 상황(abnormal environment)에 노출되므로 또 동맥혈류가 비맥동성(non-pulsatile)이므로 야기된다는 사실이 밝혀짐에 따라¹⁾, 최근에는 주로 사용하는 산화기의 유형^{10,11,12)}, cardiomy suction의 사용방법^{13,14,15)}등을 대상으로 이루어지고 있다.

특히 산화기의 유형에 따른 연구는 매우 활발하며 또 혈소판의 수나 기능저하를 척도로 많은 연구가 이루어져, 혈액응고에 관한 한 막형산화기를 사용함이 유리하다는 결론에 거의 접근하고 있다^{16,17)}. 그러나 막형산화기를 사용한 환자군에서 체외순환후 과다 출혈등 합병증이 여전히 발견되며, 또 기포형 산화기를 사용한 환자에 비해 양호하다고 하더라도 혈액응고계

의 변화가 거의 전례에서 발견되므로, 이상과 같이 결론짓는 것은 다소 성급하다. 또한 혈소판 수나기능을 척도로 이용함은 혈소판이 혈액내 고형성분 이므로 산화기자체에 의해서는 물론 suction 등에 의한 stress에 의해서도 손상을 받으므로¹⁾ 이상적인 산화기를 개발하기 위한 연구에 부적절할 수 있다. 따라서 혈소판의 수나기능이 아닌 다른 척도를 이용한 산화기 유형에 관한 연구 즉 안전한 체외순환을 찾으려는 시도가 필요하다.

한편 1960년Mammen등¹⁸⁾에 의해 발견되고 1976년 Stenflo등¹⁹⁾에 의해 C단백이라고 명명된 C단백계 (protein C system)는 혈액내의 자연 항응혈제로 protein C, protein S, 그리고 혈관내피 세포의 표면 단백질인 thrombomodulin으로 구성되어 있다. 혈액내에 무슨 이유에서든 thrombin이 생기면 표면단백인 thrombomodulin이 thrombin을 포착, thrombin-thrombomodulin 복합체를 형성하는데 이에의해 비활동성이던 protein C가 활성화 protein C(protein Ca)로 변한다. 활성화된 protein C는 칼슘이온과 S단백의 존재하에 phospholipid micelles에 붙어 활성화 C단백복합체(protein Ca complex)를 이루어 혈액응고인자 V와 VIII을 비활성화시켜 강한 항응고 효과를 나타냄은 물론 tissue-type plasminogen activator(t-PA)에의 억제제(inhibitor)를 무력화시킴으로써 섬유소 용해계를 활성화시킨다²⁰⁾. 1987년 Knoebl등²¹⁾은 체외순환중의 cross-linked FDP (fibrin degradation product)의 증가를 통해 thrombin의 생성을 증명하고 또한 이때의 C단백계의 변화를 관찰하여, 바로 이 protein C가 체외순환에 의해 야기되는 섬유소 용해계 활성화 및 혈액응고 인자 감소의 한 원인임을 밝혔다. 이 결과는 안전한 체외순환을 찾으려는 시도에 있어 매우 중요한 의미를 지니고 있어, 이 protein C계의 측정은 여타의 혈액응고계의 측정에 비해 보다 근본적인 체외순환이 신체생리에 미치는 영향을 알 수 있는 방법이 된다.

이에 저자들은 이 protein C계의 변화와 이에의한 결과로 생기는 섬유소 용해 활성화의 최종 산물인 FDP의 변화를 막형 산화기와 기포형 산화기를 사용하여 체외순환을 이용 개심술을 시행받은 환자에서 동시에 관찰함으로써, 체외순환에 사용되는 산화기의 유형에 따라 protein C계의 변화가 차이를 보이는지 규명코자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1988년 5월부터 1988년 12월까지 서울대학교병원에서 체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 성인 31명을 대상으로 하였고, 환자의 선별은 남자환자를 대상으로 수술시행순에 따라 무작위로 하였으나, 4명의 폐경된 여자환자도 포함되어 있다(표 1).

환자의 질환은 선천성 심질환 7례, 후천성 심질환중 관막질환증 21례, 관상동맥 질환 2례, 심장내종양 1례였으며 환자의 연령은 41 ± 2.3 세 (범위 18-64세)였으며, 체중은 57 ± 1.4 kg(범위 45-78kg), 체표면적은 1.63 ± 0.023 m²(범위 1.40-1.85m²)이었다. 대상환자의 술전 이학적 검사상 간비대를 보인 환자는 11례였으며 이중 술전 간기능검사상 간기능 장애를 보인 환자는 6례였다.

대상 환자중 술전 일주일 이내에 혈액응고계에 영향을 줄만한 약을 복용하거나 혹은 전혈(whole blood)이나 혈액성분(blood product)을 수혈받은 예는 없었다.

수술전에 0.5-1 L의 전해질을 교정한 5% 포도당 용액을 8-12시간에 걸쳐 주입하였고, 수술주에는 1-2 L의 Ringer's lactate 용액을 주입하였다. 수술은 전

례에서 morphine sulfate(1-2mg/kg) sodium pentothal, pancuronium bromide(0.1-0.2mg/kg), 그리고 N₂O-O₂로 전신마취를 유도하고, 흉골 정중 종절개(median sternotomy)를 통하여 개심술을 시행하였다. 체외순환을 위해서 Shiley 100A 기포형산화기와 Willam Harvey hollow fiber 나 Cobe CML의 막형산화기를 사용하였으며 사용한 심폐기(heart-lung machine)는 Console 5000 with five high-speed roller pump이었고 동맥라인(line)중에는 Swank microblood filter type HF 6000(Pioneer Filters Inc., Portland, Oregon, USA)를 설치하였다. 순회관(circuit line)은 전혈 1 pint, Ringer's lactate 용액 15ml/kg 및 15% mannitol(6ml/kg), epsilon aminocaproic acid(0.1gm/kg), penicillin(1000만 u/20kg), sodium bicarbonate(1.2mEq/kg)을 주입, 준비하였다. 이에 따라 체외순환중 약 25%내외의 적혈구 용적율치를 갖도록 혈액희석(hemodilution)을 유도하였다. 또한 체외순환 중에는 중등도의 저체온법(23-28°C)를 병용하였으며 관류량은 2.2-2.6 L/min/m²을 유지하였다. 체외순환중의 응고방지를 위하여는 heparin 300u/kg를 주입하였고, activated clotting time(ACT)을 Hemochron system(International technidyne corporation, New Jersey, USA)으로 측정하면서 ACT를 최소한 450초 이상으로 유지할수 있도록 heparin을 주입하였고 체외순환종료시에는 ACT가 정상치가 되도록 protamine(3mg/kg)을 주입하였다. 체외순환종료시에는 신선냉동혈장(fresh frozen plasma) 5unit, 혈소판 농축혈 5-6unit를 주입하여 혈액응고계를 정상화시키고자 했으며, 심폐기에 남아있는 피를 환자에게 돌려 주고 또 전혈 2-4 pint와 Ringer's lactate 용액 1-2 L를 주입하여 정상적인 심박출에 필요한 적절한 전부하(preload)를 유지하고자 하였다. 수술에 소요된 시간은 276 ± 14.7 분(범위 150-540분)였으며 체외순환 시간은 128 ± 11.1 분(범위 51-376분), 대동맥 교차차단 시간은 80 ± 7.7 분(범위 0-244분)이었고, 체외순환 시간중 폐순환이 있는 부분심폐우회 시간(partial cardiopulmonary bypass time)은 41 ± 5.9 분(범위 9-125분)이었다(표 1).

수술후엔 종격동과 심낭 내에 흉관을 삽입, 출혈량을 측정하여 하루 50ml 미만의 출혈을 보일때 흉관을 제거하였다. 술후 24시간까지의 출혈량은 시간당 출혈량으로 볼때 38 ± 3.8 ml/hr(15-120ml/hr)였다. 재수술을 필요로 할 정도의 과다출혈을 보이는 환자는

Table 1. Clinical data in patients undergoing operation With or Without extracorporeal circulation(ECC)

	Control	ECC
Number	10	31
Age(year)	40 ± 1.2	41 ± 2.3
Body weight(kg)	55 ± 1.2	57 ± 1.4
Body surface area(m ²)	1.61 ± 0.021	1.63 ± 0.023
Operation time(minute)	196 ± 53	276 ± 14.7
CPB time(minute)	—	128 ± 11.1
AXC time(minute)	—	80 ± 7.7
P-CPB time(minute)	—	41 ± 5.9

Note : Values are mean \pm standard error for each items. There are no significant differences($p > 0.05$) of variables between two groups. CPB : Cardiopulmonary bypass. AXC : Aorta cross clamp. P-CPB : Partial cardiopulmonary bypass.

없었으며, 출혈에 의해 감소된 전부하는 hemoglobin 농도에 따라 전혈, FFP, plasmanate로 보충하여 적정 선을 유지하였다.

체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 환자(체외순환군)중 기포형 산화기를 사용하였던 환자(B군)는 모두 15례로 선천성 심질환 6례, 후천성 심질환중 판막질환 8례, 심장종양 1례였으며 연령은 42 ± 2.3 세(범위 18-64세), 체중은 56 ± 2.0 kg(범위 45-70kg), 체표면적은 1.62 ± 0.031 m²(범위 1.47-1.83m²)였다. 술전 간비대를 보인 예는 2례였고 이들 모두 간기능장애의 소견을 보였다. 이들 전례는 Shiley 100A 산화기를 이용하여 체외순환을 시행하였다. 이들 환자에 있어 수술시간은 229 ± 14.6 분(범위 150-360분)이었으며 체외순환시간은 99 ± 11.4 분(범위 51-165분), 대동맥교차차단시간은 55 ± 6.6 분(범위 0-100분), 부분심폐회시간은 35 ± 7.1 분(범위 10-92분)였다. 또 수술후 24시간까지의 시간당 출혈량은 37 ± 5.0 ml(범위 15-72ml)였다(표 2).

반면 막형산화기를 사용하여 체외순환을 하였던 환자(M군)는 모두 16례로 선천성 심질환 1례, 후천성 심질환중 판막질환 13례, 관상동맥 질환 2례였으며 환자의 연령은 40 ± 2.8 세(18-60세)였다. 또 이들의 체중은 58 ± 1.9 kg(범위 47-78kg), 체표면적은 1.65 ± 0.033 m²(범위 1.40-1.87m²)였다. 이중 술전 간비대 소견은 9례에서 관찰되었고 특히 4례에서는 간기능장애의 소견도 보였다. 이들중 4례에서 Cobe CML 산화기를 사용하였고 12례에선 William Harvey 산화기를 사용하였다. 이들 환자에 있어 수술시간은 321 ± 20.0 분(범위 240-540분), 체외순환시간은 157 ± 16.0 분(범위 114-376분), 대동맥교차차단 시간은 104 ± 10.9 분(범위 60-244분), 부분심폐회시간은 47 ± 9.3 분(범위 9-125분), 었으며, 수술후 24시간까지의 시간당 출혈량은 381 ± 5.9 ml(범위 20-120ml)였다(표 2).

한편 대조군은 같은 기간동안 체외순환을 이용하지 않고 개흉술을 시행받은 성인 남자환자 10례를 대상으로 하였다. 이들의 질환은 폐종양 3례, 기관지확장증 3례, 농흉 2례, 기흉 2례였으며 연령은 40 ± 1.2 세(범위 19-63세), 체중은 55 ± 1.2 kg(범위 47-69kg), 체표면적은 1.61 ± 0.021 m²(범위 1.45-1.83m²)였다. 수술에 소요된 시간은 196 ± 5.3 분(범위 72-340분)였다(표 1).

Table 2. Clinical data in patients underging open heart surgery using a bubble(B) or a membrane oxygenator(M)

	B	M
Number	15	16
Age(year)	42 ± 2.3	40 ± 2.8
Body weght(kg)	56 ± 2.0	58 ± 1.9
Body suface area(m ²)	1.63 ± 0.031	1.65 ± 0.033
Operation time(minute)*	196 ± 53	276 ± 14.7
CPB time(minute)*	99 ± 11.4	157 ± 16.0
AXC time(minute)*	55 ± 6.6	104 ± 10.9
P-CPB time(minute)	35 ± 7.1	47 ± 4.3
Postoperative bleeding	37 ± 5.0	38 ± 5.9
(cc/hr)	37 ± 5.0	38 ± 5.9

Note : Values are mean \pm standard error for each items. There are significant differences($p < 0.05$) of operation and all extracorporeal circulation time-variables between two groups by t test. CPB : Cardiopulmonary bypass. AXC : Aorta cross-clamp. P-CPB : Partial cardiopulmonary bypass.

* < 0.01 .

2. 관찰방법

검체는 중심정맥 카테테르(central venous catheter)를 이용하여, 카테테르에 차있는 20cc의 혈액을 버린후 채취하였다. 채취 시기는 마취유도전(이하 Pre 1이라 함); 마취유도직후(이하 Pre 2라 함); 수술시작 순간(inclision time, 이하 inc라함); 대동맥 캐슬레 삽입직후(체외순환 개시 직전, 이하 PreECC이라 함); 체외순환개시후 3분, 6분, 15분, 30분, 45분 경과시(이하 각각 3m, 6m, 15m, 30m, 45m이라 함); 대동맥교차차단을 푼 직후(이하 Declamp이라 함); 체외순환후 30분 경과시(심낭 채봉합시, 이하 ECC end 이라 함); 수술후 1시간, 2시간, 12시간 경과시(이하 각각 1hr, 2hr, 12hr, 24hr 이라 함)였다.

검체의 측정은 우선 체외순환을 시행하는 도중의 혈구성분의 변화를 관찰하기위해, 검체채취후 검체를 ethylenediaminetetracetic acid (EDTA, 1.5mg/ml)로 항응고시킨후 적혈구 용적율(%), 이하 Hct이라 함), 백혈구수(개/mm3, 이하 WBC이라 함)및 혈소판수(개/mm3, 이하 Plt이라 함)를 측정하였고, 체외순환을

시행하는 중의 일반적인 단백질성분의 변화를 보기위해 혈중 단백질농도(gm%, total protein)와 혈중 알부민 농도(gm%, Alb)를 측정하였다.

또 체외순환중의 일반적인 혈액응고계의 변화를 관찰하기 위해 프로트롬빈 시간(%PT) 및 섬유원소 농도(mg%, Fbg)를 측정하였는데, 검체를 채취직후 citrate (0.2cc)가 들어있는 시험관에 담아 잘 흔든후, PT는 0.2ml Dade Thromboplastin(FS from dried rabbit brain)을 이용하여 측정하였고(American Dade, Aguada, Puerto Rico), Fbg은 Data-Fi thrombin reagent (from bovine thrombin)(American Dade, Aguada, Puerto Rico)을 이용하여 측정하였다. PT는 정상치에 대한 상대적인 백분율(%)로 표시하였으며 Fbg의 농도는 mg%로 표시하였다.

체외순환에 의해 야기되는 섬유소 용해계 활성화의 증명으로는 섬유소분해물의 측정($\mu\text{g/ml}$, FDP)의 측정을 이용하였는데, 역시 검체를 채취한 직후 slide agglutination method를 이용한 Thrombo-wellcotest kit (Wellcome Diagnostics, Dartfort, England)를 사용하여, 10 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 10-40 $\mu\text{g/ml}$, 40 $\mu\text{g/ml}$ 이상의 3가지 값으로 표시하는 반정량적 측정(semi-quantitative assay)를 시행하였다.

C단백계의 변화를 보기 위한 C단백(% of normal, protein C) 및 S단백(% of normal, protein S)의 측정은, protein C는 염소 antihuman protein C antibody(American Diagnostica inc., New York, USA)를 사용한 Laurell의 로케트 전기면역확산측정법(Laurell's rochet electroimmunoassay)를^{22,23)}, protein S는 염소 antihuman protein S antibody(American Diagnostica inc., New York, USA)를 사용한 Laurell씨 교차전기면역확산법(Laurell's crossed electroimmunodiffusion)²⁴⁾을 이용하여 시행하였다^{25,26)}. Protein C계의 측정값의 표시는 정상인 pooled plasma에 대한 백분율로 하였다.

3. 성적의 분석

결과는 우선 실제측정치를 이용하여 분석하였다. 그러나 체외순환군에서는 혈액의 희석 및 농축때문에 정확한 변화를 알기어려워서 혈액량을 total protein 또는 Hct로 각각 교정할 필요가 있었다. 그런데 total protein은, 체외순환직후의 FFP, PC 등의 빠른 주입 때문에 Hct에 비해 혈액량을 정확히 반영하기 어렵다고

사료되었고, 실제로 Hct로 보정한 값과 차이를 보였다. 따라서 저자는 Stibbe⁸⁾ 등과 Chenoweth²⁷⁾ 등의 경우를 따라, Hct로 혈액량을 보정한 값을 이용하여 분석하였다.

통계처리는 McIntosh Apple 호환기종의 컴퓨터와 SPSS(PC⁺, SPSS Inc, USA) 프로그램을 이용하였다. 혈구 및 단백질성분, 혈액응고나 섬유소 용해산물 및 C 단백질 성분의 측정치의 변화는, one way ANOVA를 사용하여 시간에 따른 유의성을 조사하였고, 이들 지표가 체외순환군에 한정되어 유의하게 변화하는가를, 체외순환군대 대조군과 시간에 따른 two way ANOVA를 사용하여 조사하였다. 각군간 유의한 차이가 있는 경우 paired 및 unpaired t-test를 사용하여 p-value를 구하였고 그결과 $p < 0.05$ 이면 유의한 차이가 있다고 하였다. 또한 기포형산화기를 사용한 군과 막형산화기를 사용한 군의 비교도 같은 방법에 의하였다.

연구실적

1. 체외순환군과 대조군의 비교

1-1. ECC중 일반적인 혈구 및 단백질성분의 변화 : 산화기의 종류에 관계없이 체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 전 환자(체외순환군)에 있어 체외순환중 실제측정값(actual value)의 변화는 다음과 같다.

1-1-1. 적혈구 용적율(Hct) :

술전 40% 이상($41 \pm 1.0\%$)의 값을 보이던 Hct는 수술이 진행되어 체외순환이 시작되기 전까지 서서히 감소하다가 체외순환의 시작과 함께 급격히 감소하여 중증도의 저체온에 적당한 25%내외의 값($24 \pm 0.7\%$)을 보였다. 체외순환중에는 변동이 없다가($24 \pm 0.8\%$), Declamp 및 체외순환이 끝나는 시간부터 빠른 증가를 보여 술후 2시간째($37 \pm 0.9\%$)에 술전값에 이르고 그이후에는 약간 감소하였다. 체외순환군에서는 이상과 같이 시간에 따라 의미있게 변하는 반면($F=25.06$, $p < 0.01$), 대조군에서는 계속 40% 이상의 값으로 변동이 없어 두 군간에는 통계적으로 차이가 있었다($F=101.41$, $p < 0.01$). 이와같은 차이는 수술중 측정치를 제외한 수술전후의 값만을 이용한 분석에서도 관찰되었다($F=43.75$, $p < 0.001$), (표 3).

Table 3. Blood cell component and absolute plasma concentrations (without volume correction) of various values measured in 31 patients undergoing cardiopulmonary bypass

	Hct(%)	WBC(/mm)	Plt(x100/mm)	Prot(gm%)	Alb(gm%)
pre 1	41+1	7826+442	207+10	6.9+0.1	4.1+0.1
pre 2	40+1	7133+375	198+11	6.5+0.1	4.0+0.1
Inc	38+1	7351+401	193+10	6.1+0.1	3.7+0.1
pre ECC	35+1	8014+563	168+8	5.7+0.2	3.3+0.1
3m ECC	23+1	4764+219	93+5	3.4+0.1	2.0+0.1
6m ECC	23+1	4078+219	88+5	3.3+0.1	2.0+0.1
15m ECC	24+1	3890+210	81+5	3.4+0.1	2.1+0.1
30m ECC	26+1	4060+251	85+6	3.8+0.1	2.3+0.1
45m ECC	25+1	4299+339	87+7	3.8+0.1	2.3+0.1
declamp	28+1	7389+645	87+5	3.7+0.1	2.3+0.1
ECC end	28+1	12667+690	94+6	4.5+0.2	2.8+0.1
1 hr post op	37+1	12123+840	138+9	6.4+0.1	3.9+0.1
2 hr post op	37+1	11633+757	142+11	6.5+0.1	4.1+0.1
12 hr post op	37+1	13736+1143	130+11	6.5+0.1	4.2+0.1
24 hr post op	37+1	16792+97 0	112+8	6.5+0.1	4.2+0.1

Note : Values are mean+standard error for each items.

Pre 1 ; preanesthesia. Pre 2 ; Onset of anesthesia. Inc ; Skin incision time. ECC ; Extracorporeal circulation. Hct ; Hematocrit. WBC ; White blood cell. Plt ; Platelet. Prot ; Protein. Alb ; Albumin.

1-1-2. 백혈구수(WBC) :

술전 정상치($7862 \pm 442.1/\text{mm}^3$)을 보이던 WBC 역시 체외순환의 시작 즉, 혈액회색의 시기에 급격히 감소하여 체외순환중 $5000/\text{mm}^3$ 을 유지하다가 Hct의 증가보다 일찍 급격한 증가를 보이기 시작하였다. 이는 곧 술전치를 넘어, 체외순환을 끝냈을 때는 이미 술전치의 1배반에 가까운 수준인 $12,123 \pm 840.0/\text{mm}^3$ 에 이르고 그후에도 계속적인, 그러나 완만한 증가를 보였다. 대조군에서는 수술중 감소는 없이, 수술후($15,280 \pm 1238.5/\text{mm}^3$)에 증가함을 보였으나 체외순환군과는 그 양상이 달랐다($F=25.49, p<0.001$), (표 3).

1-1-3. 혈소판수(Plt) :

Plt의 초기변화 역시 Hct나 WBC의 변화와 유사하여 체외순환 직후엔 술전($207 \pm 10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$)에 비해 50%미만의 값($93 \pm 4.9 \times 10^3/\text{mm}^3$)을 보였다. 이후 체외순환중에 큰 변동을 보이지 않던 Plt는 체외순환후 수혈, 특히 혈소판농축혈의 주입후인 술후 1시간째 까지 급격한 증가를 보였다. 그러나 이 값은 술전에 비해 여전히 낮은 것이며 그 이후에도 또 서서히 감

소하였다($F=14.44, p<0.001$). 반면 대조군에서는 변동이 없어, 체외순환군과는 달랐다($p<0.001$), (표 3).

1-1-4. 혈중단백농도(total protein) :

Total protein의 초기 변화 역시 전기한 혈구성분의 변화와 큰 차이가 없다. 그러나 체외순환과 함께 감소하는 정도는 매우 커서 술전수준($6.91 \pm 0.14\text{gm}/\%$)의 50%미만($3.37 \pm 0.09 \text{gm}/\%$)으로 되었다. 체외순환중 '30m'에 약간 증가하는 양상을 보이는데 이는 통계적 의미가 없었다(Declamp 및 체외순환후의 증가양상은 Hct와 유사하나 FFP 및 PC의 빠른 주입의 영향으로 이미 수술후 1시간째에 술전수준을 찾아($6.40 \pm 0.12\text{gm}/\%$), 그이후 큰 변동이 없었다. 대조군에서는 시간에 따른 변동이 없어, 체외순환군과는 달랐다($p>0.1$) (표 3).

1-1-5. 알부민농도(Alb) :

Alb의 변화는 total protein의 변화와 동일한 양상을 보였다(표 3).

1-2. ECC중 혈액응고제 및 섬유소용해계 활성화 :

1-2-1. 프로트롬빈 시간(PT) :

PT는 heparin 주입전 85% 이상의 수준에서, 주입 직후인 대동맥 캐눌레 삽입시부터는 정상 15% 미만의 낮은 수준으로 크게 감소하여 체외순환중 계속 낮은값을 보이다가, protamine을 주입한 시기 즉 체외순환을 정지한후 약 30분경부터 증가하기 시작하여, FFP가 모두 주입된 술후 1시간($65 \pm 2.8\%$)에는 수술 전 수준이 되었다. 한편 대조군에서는 계속 80% 이상의 값으로 변화가 없었다($p > 0.1$).

1-2-2. 섬유원소 농도(Fbg) :

Fbg은 초기엔 Hct나 total protein 등과 마찬가지로 감소하고 체외 순환중 비교적 일정하였다. 그러나 체외순환이 끝난 후부터 보이는 증가는 술후 2시간($206 \pm 8.6\text{mg}\%$)에 수술전 수준($230 \pm 14.6\text{mg}\%$)을 찾음에도 불구하고 그이후 계속 빠른 속도로 증가하여 술후 24시간째에는 $311 \pm 13.1\text{mg}\%$ 로 증가하였다($p < 0.01$).

대조군에서는 수술중이나 수술후 2시간째까지 250 mg%로 크게 변화가 없으나 수술후 12시간째에는 $346 \pm 54.6\text{mg}\%$ 로 크게 증가하였다($p < 0.01$).

이상의 혈액응고 성분도 일반적인 혈구 및 단백질 성분의 경우와 같이 체외순환군의 시간별 변화를, 대조군과 two way ANOVA를 이용하여 비교하여 보면 모두 유의하게 달랐다($p < 0.001$). 이는 수술전후의

값만을 이용한 비교에 있어서도 마찬가지였다($p < 0.01$).

1-2-3. 섬유소 분해물(FDP) :

FDP의 측정은 반정량적 방법을 이용하였으므로 결과를 희석 배수로하여, 0(1:5로 희석한 latex에 응집반응을 보이지 않을때), 5(1:5로 희석한 latex에는 응집을 보이거나 1:20으로 희석한 latex에는 응집을 보이지 않을때), 20(1:20으로 희석한 latex에 응집을 보일때)으로 정량화하여 분석하였다. FDP의 변화는 다른 변수에 비해 특이한 양상을 보였는데, 즉 술전엔 거의 측정되지 않던 FDP가 체외순환과 동시에 거의 전례에서 높은 값(16.0 ± 1.62)으로 측정되었으며, 체외순환동안 계속 높은 수준을 보였다. 이후 체외순환을 정지하면 급격한 감소를 보여 술후 1시간(0.5 ± 0.34)에는 다시 술전과 마찬가지로 거의 측정되지 않았다. 반면에 대조군에서는 수술중에는 FDP의 증가를 보이는 예가 없었고($p < 0.01$). 오히려 수술후 일부례에서 낮은값으로 측정되었다. 따라서 수술중 FDP의 증가는 체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 환자에 한하는 특이한 변화임을 알 수 있었다(그림 1).

1-3. C단백계의 변화 :

1-3-1. C단백(protein C) :

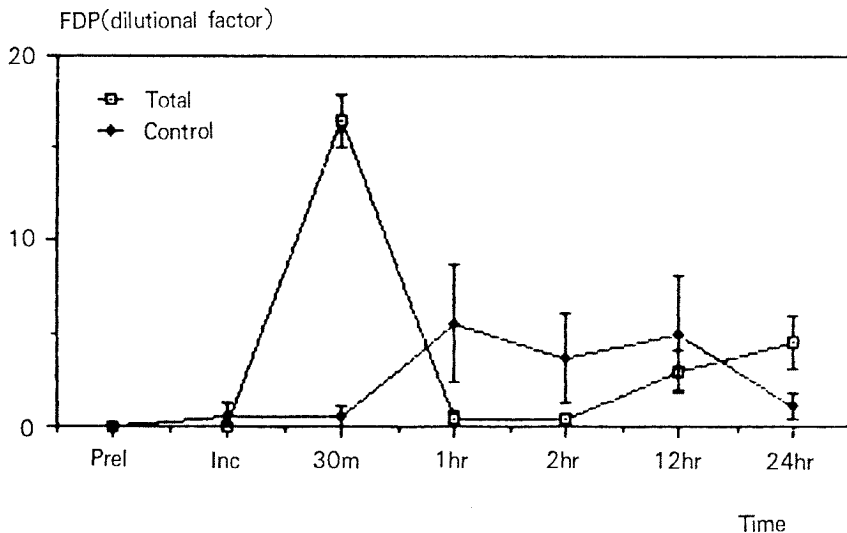


Fig. 1. Comparative time course of FDP(fibrin degradation product) values between patients undergoing operation with or without extracorporeal circulation. There is a significant difference by two way ANOVA($F=4.78$, $p < 0.01$)

Table 4. Protein C(per cent of normal plasma, without volume correction) of various values measured in 31 patients undergoing cardiopulmonary bypass and 10 patients undergoing general thoracic surgery

Control	ECC	Control
pre 1	81+5	101+7
pre 2	80+4	
Inc	75+4	951+9
pre ECC	63+4	
3m ECC	40+3	
6m ECC	39+3	
15m ECC	42+3	
30m ECC	46+3	88+9
45m ECC	49+4	
declamp	49+4	
ECC end	61+5	
1 hr post op	81+5	93+11
2 hr post op	83+6	99+10
12 hr post op	75+4	68+9
24 hr post op	77+4	78+11

Note : Values are mean+standard error. Abbreviations are as in Table 3.

체외순환군에서 protein C의 술전값($82 \pm 4.8\%$ of normal)은 대조군($95 \pm 8.8\%$ of normal)에 비해 낮았다($p < 0.05$). 체외순환 개시와 함께 크게 감소함을 보인 protein C도 체외순환중부터 완만한 증가를 보였다. 이 증가추세는 Declamp 및 ECC end 후 급격하게 증가하여, 수술후 1시간째($82.0 \pm 4.91\%$ of normal)는 이미 수술전 수준($81.7 \pm 4.26\%$ of normal)을 찾았다(표 4). 그러나 protein C는 인위적으로 조절되는 혈액의 희석및 농축에 따라 그 값이 변할 수 있으므로 실제값의 변화 자체가 protein C의 변화를 의미할 수 없었다. 이를 보정하기 위하여 같은 시기에 채취한 Hct의 측정치를 나누고, 다시 이를 체외순환전 측정치(pre 1, pre 2, Inc)에의 평균값에 대한 수술중 protein C의 값(ratio of changes of protein C, volume corrected)으로 환산하여 분석하였다. 그 결과 체외순환중 역시 감소가 있음을 보여 protein C의 변화가 혈액량의 의한 희석효과가 아님을 알 수 있었다($F=5.31$, $p < 0.01$) (그림 2).

1-3-2. S단백(protein S) :

유리형 protein S의 체외순환직후의 초기변화는 측정하지 않아 알 수 없었다. 체외순환동안(30m, Declamp)에는 실제값은 감소하였으나, 혈액량에 대한

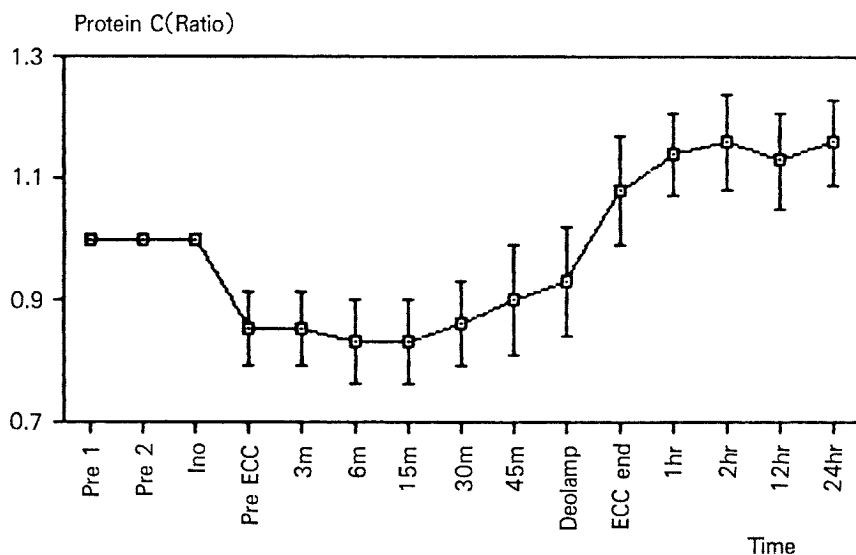


Fig. 2. Volume-corrected time course of protein C ratio of mean of initial 3 values around the extracorporeal circulation(mean± standard errors). This shows significant changes of protein C according to time after volume correction($F=5.31$, $p < 0.01$).

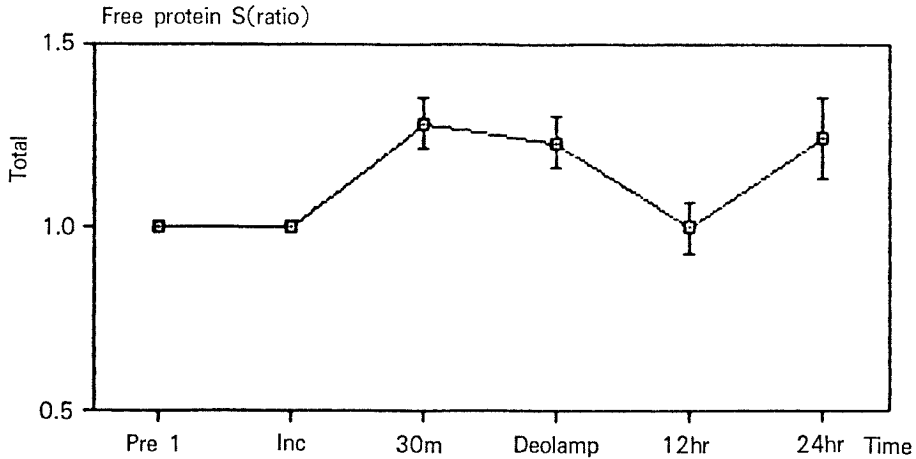


Fig. 3. Volume-corrected time course of free protein S ratio of mean of initial 2 values around the extracorporeal circulation(mean± standard errors). This graph shows significant changes of free protein S according to time after volume correction($F=5.72$, $p<0.01$).

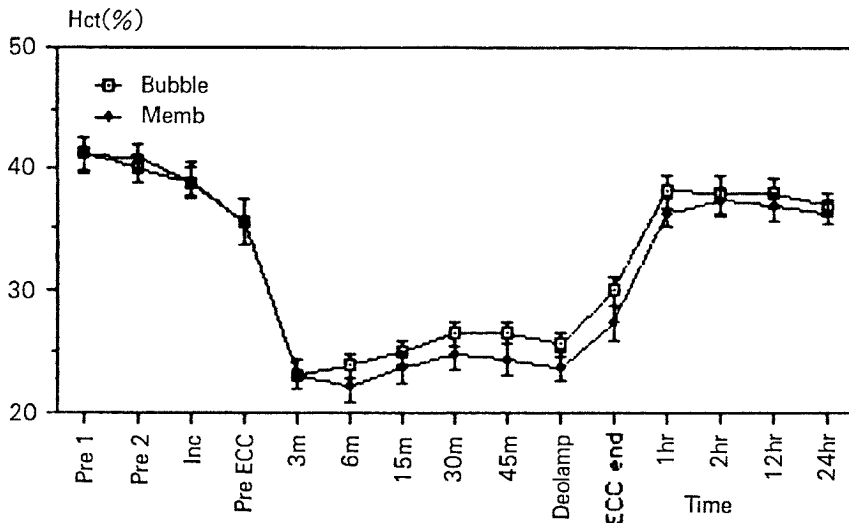


Fig. 4. Comparative time-course of actual hematocrit (Hct) value between bubble and membrane oxygenator-used groups. There is no statistically significant difference by two way ANOVA($F=0.21$, $p<0.5$).

보정한 측정치는, protein C와 달리, 상당한 증가를 보였다. 이러한 증가의 정도는 Declamp 후보다 30m때 더 심했다($p<0.05$), (그림 3). 한편 결합형(bound form)의 protein S의 변화도 같은 양상을 나타내었다. 이상의 protein C와 protein S의 수술경과중 시간에 따른 변화도 대조군과는 큰 차이를 보였다(각각 $F=7.38$, $p<0.01$; $F=6.04$, $p<0.05$).

2. 체외순환에 사용한 인공산화기의 종류에 의한 차이 :

현재 이용되고 있는 대표적인 두가지의 산화기, 즉 기포형산화기를 사용하여 체외순환 시행한 군(이하 B군이라 함)과 막형산화기를 사용하여 체외순환 시행한 군(이하 M군이라 함)간에 수술 및 수술후 각종

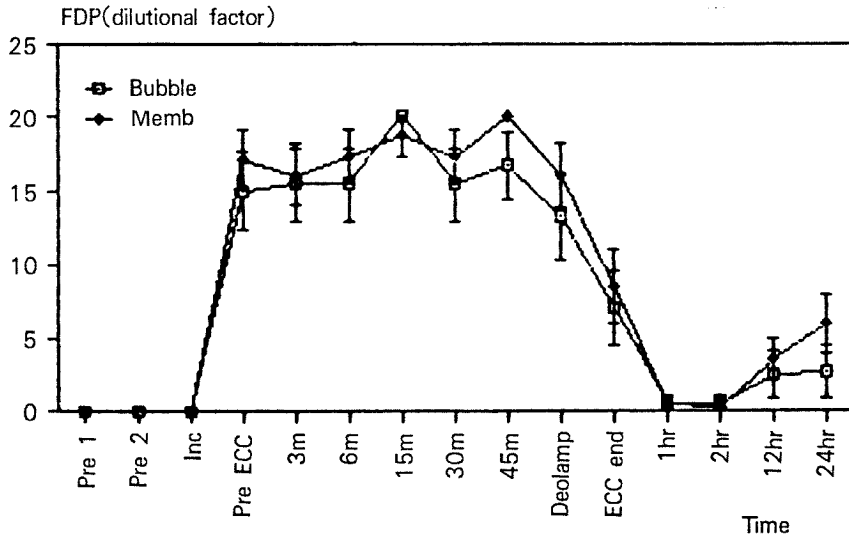


Fig. 5. Comparative time-course of FDP between bubble and membrane oxygenator-used groups. There is no significant difference by two way ANOVA ($F=0.378$, $p<0.5$).

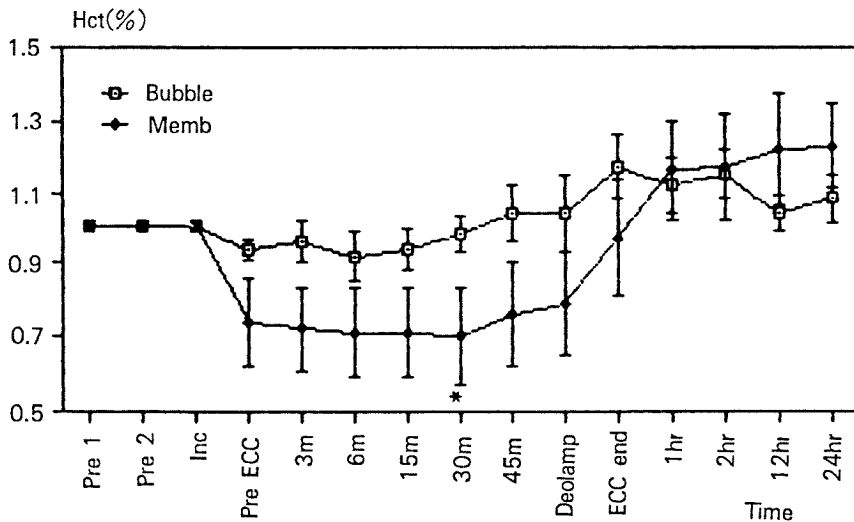


Fig. 6. Comparative time-course of ratio of volume-corrected protein C between bubble and membrane oxygenator-used groups. There is a difference by two way ANOVA ($F=3.46$, $p<0.05$). Especially a significant difference is noticed at 30 minute of extracorporeal circulation by unpaired t-test ($p<0.05$).

* $p<0.05$

parameter의 변화 차이를 관찰하였다.

2-1. 체외순환의 인공산화기 종류에 의한 혈구 및 단백질 성분 변화의 비교 :

Hct의 변화(그림 4)는 물론, WBC, Plt, total protein

및 Alb의 변화 모두는 두 군간에 차이가 없었다.

2-2. 체외순환 인공산화기의 종류에 의한 혈액응고 및 섬유소용해계 성분 변화의 비교 :

2-2-1. PT :

PT의 변화를 실제값에 의해 비교하나 ECC end와 24hr에 M군에서 낮은 값을 나타냄을 보였다($F=3.79$, $p<0.05$). 그러나 수술전 측정치로 보정후 비교해보니 두군간에는 차이가 없었다($F=0.43$, $p>0.5$). 즉 두 군간의 변화 양상은 같았다.

2-2-2. Fbg :

Fbg은 두군간에 술전치가 다를 뿐아니라 혈액량에 의해 영향을 받으므로 혈액량의 영향 및 술전치 차이를 모두 보정후 비교한 결과 Fbg은 두군간에 차이가 없었다($F=0.15$, $p>0.1$).

2-2-3. FDP :

FDP의 변화는 두군간에 차이가 없었다(그림 5, $F=0.51$, $p>0.1$).

2-3. ECC의 산화기의 종류에 의한 protein C계 변화의 비교 :

2-3-1. Protein C :

Protein C는 두군간의 변화의 양상은 같으나 M군에서 B군에 비해 계속 낮은 값을 가졌다. 이를 혈액량과 술전치로 보정후 보니 M군에서 30min에 특히 낮은값을 가졌다($p<0.01$), (그림 6).

2-3-2. Protein S :

Protein S의 유리형의 농도는 M군에서 B군에 비해 체외순환중 높은 값을 보였다($p<0.01$). 그러나 수술후엔 차이가 없었다.

2-4. 환자상태 및 산화기의 종류에 의한 C단백계의 변화 :

산화기의 종류에 따른 protein C계의 변화가 실제로 산화기 자체의 차이에 의해 비롯되는 것인지, 혹은 술전환자 상태나 수술 시간등에 의해 생기는 것인지를 one way ANOVA를 사용하여 분석하였다.

2-4-1. 술전환자 상태 및 산화기의 종류에 의한 분석 :

One way ANOVA를 이용하여 분석해본 결과 수술전 간비대의 유무는 체외순환중의 섬유소용해인자의 변화에 큰 영향을 미치지 않았다($p>0.05$).

2-4-2. 시간(수술시간, 체외순환기간, 대동맥교차 차단시간) 및 산화기의 종류에 의한 분석 :

수술시간, 체외순환기간, 대동맥교차 차단 시간등의 의미있게 다름(표 2)에도 불구하고 두 군간의 C단백계의 변화 양상은 차이가 없었다($p>0.05$).

체외순환에 의해 야기되는 신체 생리의 변화에 대한 연구는 실제 환자를 대상으로 하므로 수술전후의 상태나 상황을 임의로 조절할 수 없어, 시행함에 매우 어려움이 따른다. 그럼에도 불구하고 이를 대체할 적당한 모형이 없어 많은 저자들이 대상환자의 기준 및 대조군 선정을 엄격하게 함으로써 어려움을 극복하고 연구를 시행하여 왔다. 그러나 대상환자의 선정기준은 연구자의 주관에 개입될 여지가 많으며 또한 체외순환이란 상황이 여타의 조작과는 달리 신체의 거의 모든 생리작용에 영향을 끼치는 것이므로, 자칫 잘못 판단된 선정기준은 연구결과를 크게 흐리게 할 가능성이 있다. 저자들은 본 연구를 시행함에 있어, 이상과 같은 선택편견(selection bias)을 피하기 위해 원칙적으로 일정기간동안 체외순환을 이용하여 개심술을 시행한 모든 성인환자를 대상으로 하였다. 그러나 가임 연령의 여성의 경우, 월경에 관련하여 생기는 생리적인 혈액응고계 변화(hemostatic disturbance)를 고려하여 대상에서 제외하였다. 또한 일반적인 혈구 및 혈장단백 그리고 PT, Fbg의 변화를 측정하고, 이를 기존의 보고례와^{28,29)} 비교함으로써 본 연구가 특별한 환자를 대상으로 시행되지 않았으며 특이한 체외순환방법이나 수술전후의 조치가 없었음을 보이고자 하였고 연구 결과에서 밝힌 바와 같이 사실 그러하였다.

연구결과에서 FDP의 증가를 통해 보인 바와 같이 체외순환중에는 섬유소 용해계의 활성화가 일어난다. 이상과 같은 체외순환중의 섬유소 용해계 활성화는 plasminogen 활성화체, 특히 t-PA에 의해 plasminogen이 이 plasmin으로 활성화 되어 일어난다고 밝혀져 있다⁸⁾. 그러나 체외순환중에 t-PA의 분비가 촉진되는 이유나 그 기전에 대해서는 아직 불분명하다. Stibbe 등⁸⁾은 physical stress, venous occlusion이나 catecholamine, serotonin, bradykinin, vasopressin등의 분비가 t-PA 분비의 원인일 것이라고 가정하였으나, 이는 Stibbe 자신이 말한바와 같이, 뒷받침할만한 실제적인 증거가 없다. 한편 Knoebel등²¹⁾은 체외순환중 cross-linked FDP의 증가를 관찰하여 thrombin의 형성을 간접적으로 증명하고, 이 thrombin이 protein C계를 활

성화되어 t-PA의 활성화를 촉진하는 것이라고 설명하였다. Protein C계의 주된 작용이 혈액응고인자 V와 VIII을 비활성화시킴으로 나타내는 강한 항응고 작용과 t-PA의 억제제를 무력화시킴으로서 나타내는 t-PA의 활성화임을 고려할 때, 체외순환중의 혈액응고인자 특히 V와 VIII의 감소, t-PA의 활성화, 그리고 FDP 특히 cross-linked FDP의 증가가 동시에 일어난다는 사실은 protein C계의 관련성을 크게 시사하는 것이다. 저자들은 전기한 바와 같이 체외순환중 FDP가 증가함을 보이고 동시에 protein C계가 활성화됨을 보여 이를 입증하였는데, 본 연구에서의 protein C의 감소 양상은 Knoebl등²¹⁾의 그것과 상이하게 달라, 체외순환의 개시와 함께 감소하였다가 30분이 경과한 후엔 증가추세를 보였다. Knoebl등²¹⁾과 저자들의 관찰에서 보이는 이와 같은 차이의 원인은 여러가지로 생각해 볼수 있다. 첫째, Knoebl등²¹⁾은 혈액량 교정을 IgG로 한 반면, 저자들은 Hct를 이용하였다. 그런데 앞에서 말한 바와 같이 저자는 Hct뿐 아니라 total protein 이나 Alb으로도 혈액량을 보정하여 비교하여 보았으나, 감소정도의 차이만 보일뿐, 감소양상은 무엇을 이용하여 보정하나 동일하였다. 그러므로 혈액량 보정 방법의 차이가 결과의 차이를 가져왔다는 것은 타당치 않다. 둘째, 본연구 레에는 일부 술전 간기능의 상태가 나쁜 환자가 포함되어 있는데, 이들의 영향으로 protein C의 감소양상이 달라진 것이 아닌가 하는 것이다. 사실 Rodeghiero등³⁰⁾이 강조하였듯이 간에서 생성되는 다른 protein이 같이 감소하였다면, protein C의 감소는 소모에 의한 것이 아니고, 간에서의 생성부족에 의한 것이라고 보아야 타당할 것이다. 그러나 연구 결과에서 보였듯이 역시 간에서 생성되는 fibrinogen에 비해 protein C는 더 많이 감소하였다. 실제로는 fibrinogen이 섬유소용해에 의해 체외순환중 약간 감소하므로, protein C가 fibrinogen보다 더 많이 감소했다는 소견은 더욱 의미가 있었다. 만일 체외순환에 의해 전혀 영향을 받지않는 성분과 비교하였다면 그 결과는 더욱 뚜렷할 것이다. 게다가 protein C의 반감기가 6시간정도임을 감안한다면, 술전에 정상이던 protein C가 체외순환이라는 자극이 주어진지 수분내에 감소하였다는 사실은, 생성 부족때문이 아니라 소모에 의한 것이라는 결론이 내려진다. 셋째, Knoebl등²¹⁾의 예에 비해 본 연구레

에서 초기에 heparin이 불충분하게 사용되었고 따라서 thrombin이 많이 형성되고 protein C가 더 활성화되었을 가능성이 있다는 것인데, 연구방법이나 성적에서 밝힌 바와 같이 본 연구에서의 heparin의 사용은 체외순환 내내 Act를 450초이상 유지할만큼 충분한 것이었기에 heparin의 용량부족이 protein C 활성화의 원인이라고는 생각되지 않는다. 따라서 본 연구에서 보이는 protein C 변화의 양상은, 실제로 체외순환 직후에 protein C가 가장 활성화되고 그후 체외순환 30분부터는 인조혈관 내피면과 혈액의 접촉반응이 감소하는 passivation 효과^{31,32)}에 의해, protein C의 활성화가 덜 일어남을 의미한다. 접촉활성은 수분내에 일어난다는 Vroman 등의 주장^{33,34)}은 본 연구의 결과를 뒷받침한다.

한편 활성화된 protein C가 섬유소용해를 개시시키는 데에 있어 꼭 필요한 protein S는 혈장내에서 유리형이나 C4b-binding 단백질과의 결합형으로 존재한다. 이중에 유리형만이 protein C의 cofactor로 작용하므로, 저자 등은 유리형의 protein S의 측정치를 혈액량으로 보정후 그 결과를 관찰하였다. 결과는, 연구 결과에서 본 바와 같이, 체외순환중 높은 값을 가지다가 체외순환 종료후 정상화 되는 양상이었다. 유리형의 protein S가 체외순환중 오히려 높은 값을 보이는 이유는 protein S가 혈장뿐 아니라 혈소판에도 축적되어 있다가, 이들이 ECC 시작과 함께 혈소판에 활성화되면, 분비되기 때문이라고 생각된다. Knoebl등²¹⁾은, 체외순환에 의해 혈소판이 활성화된다면, 그에 따라 혈소판내의 유리형 protein S가 많이 분비되므로, 실제로 혈장내에 있던 protein S가 소모에 의해 감소하여도, 혈장 protein S의 측정치는 증가한다고 주장하였는데^{25,26)}, 저자 등의 생각도 이와 일치하나 이에 대하여는 계속적인 연구가 요망된다.

이상과 같이 protein C계는 체외순환과 관련하여 의미있는 변화를 보였다. Protein C계의 변화가 의미하는 바를 구체적으로 보면 다음과 같다. 즉 체외순환에 의해 접촉활성이 일어나 충분한 항응고계의 사용에도 불구하고 혈액응고현상이 발생하면 thrombin이 생성된다. Thrombin은 혈관내피세포내의 thrombomodulin과 결합하여, 혈장내의 protein S와 칼슘이온의 도움으로, protein C를 활성화시킨다. 활성화된 protein C는 혈액응고인자 V와 VIII을 불활성화시켜

더 이상의 혈액응고가 일어나지 못하도록 하는 한편, plasminogen activator inhibitor의 기능을 중화함으로써 t-PA를 활성화시킨다. 활성화된 t-PA는 혈장내의 plasminogen을 plasmin으로 전환시켜, 혈액 응고결과 형성된 섬유소를 용해시킨다. 한편 혈장내의 증가된 plasmin은, 대표적인 자연억제자인 $\alpha 2AP$ 와 결합하여 plasmin- $\alpha 2PI$ 복합체를 형성, 혈관내피계에서 제거된다.³⁵⁾ 이상의 일련의 현상은 체외순환 개시 즉시 일어나서 체외순환 초기에 특히 두드러지다가, passivation 효과에 의해 체외순환중 약화된다. 그러나 dec-lamp후 폐순환의 시기에는 다시 증가하나, 곧 체외순환이 종료되면 수분내에 소실된다. 이와같이 체외순환 종료후 곧 소실되는 이유는 t-PA의 반감기가 수분밖에 되지 않기때문이라고 생각된다⁸⁾. 이상과 같은 protein C계의 동태를 고려할 때 protein C의 측정은 저자들이 서론에서 밝힌 바와 같이, 체외순환의 손상효과를 줄이기 위한 산화기 및 인공재질면의 개발 연구에 적절한 척도로 이용될 수 있다.

현재 전세계적으로 널리 쓰이는 산화기는 기포형과 막형의 두 가지 종류로, 기포형산화기에선 기포를 혈액내로 분사시킴으로써 가스교환이 가스-혈액 접촉면(gas-blood interface)에서 일어나도록 고안되어 있는 반면, 막형산화기에서는 혈액이 산소와 이산화탄소와 투과가 가능한 얇은 막을 통과하여 지나갈 때, 기포등과 직접적인 접촉없이도, 가스교환이 이루어지도록 고안되어있다. 이와 같은 기전의 차이는 신체생리에 미치는 영향의 차이를 가져와 사용한 산화기의 유형에 따라, ECC후 상이한 결과를 나타내는데 특히 혈구 성분 및 혈장단백의 변화 차이가 두드러진다

36,37,38)

사용한 산화기의 유형에 따른 환자의 분류에 있어, 본 연구엔, 선택편견의 가능성이 있다. 이는 본 연구가 실제 환자를 대상으로 한 것이었기에, 수술자가 술전에 결정하는, 사용할 산화기에의 선택편견을 배제할 수 없어서 비롯되는 것인데, 실제로 같은 후천성 판막질환환자라도 단일판막치환술(single valve replacement)의 대상환자는 기포형산화기를, 중복판막치환술(double valve replacement)의 대상환자는 막형산화기를 사용하는등의 수술자의 선택은 어느 정도 정형화되어 있다. 수술전에 무슨 수술이 시행될지를 정확히 예측하기 어렵고 또한 수술이 여러 시행자에

의해 이루어진 것이어서 어느정도 차이는 있으나, 대체로 수술주위(perioperative) 상태가 불량한 환자들에게 막형산화가 많이 이용되었다. 따라서 막형산화기를 사용한 환자군에서 술전 우심실부전이나 간기능장애를 보이는 경우가 많았고 또 체외순환 시간이 의미있게 길었다. 게다가 막형산화기를 사용한 환자군에서 삼첨판폐쇄 부전증을 보이는 환자가 많았는데, 일반적으로 삼첨판에 대한 조작은 폐순환이 있는 부분심폐우회하에 시행되므로 부분 심폐우회시간은 막형 산화기를 사용한 환자군에서 더 길었다. 이상과 같이 술전상태나 체외순환 및 수술시간의 차이가 심한 두군을 비교하는 것이 산화기의 유형에 의한 protein C계의 변화의 차이를 정확히 반영할수 있는가는 사실의심이 간다. 그러나 본 연구는 실제치료의 대상이 되는 환자를 통한 것이기에 이와같은 문제점을 연구자의 임의로 조절할수 없었고, 따라서 이 문제는 연구결과를 분석할때 후향적(retrograde)으로 분석할수 밖에 없었다.

연구 결과에서 보였듯이 일반적인 혈구 및 혈장단백 성분은, 단백질성분이 체외순환후 막형산화기 사용군에서 약간 낮은 값을 가질 뿐 두 군간에 거의 차이가 없었다. 이와 같은 결과는 두군간의 환자 및 수술시간등의 차이를 고려할 때 상대적으로 막형 산화기의 우월함을 나타낸다고 볼 수 있다. 즉 같은 조건이라면 막형산화기를 사용하였을 때, 체외순환동안이나 그 후에, 일반적인 혈구 및 혈장단백 성분이 보다 적게 변화하였을 것이다. 그러나 이는 어디까지나 추측일뿐 본 연구에서는 증명할 수 없었다. 이상의 결과에 의한 확실한 결론은 두군간에 일반적인 혈구 및 단백질성분의 변화가 거의 차이가 없었다는 것뿐이다.

두군 모두 시행된 항응고요법의 방법이나 결과에 있어 동일하였다. 본 연구에서 관찰된 섬유소용해의 최종산물인 FDP의 측정 정도도 역시 차이가 없었다. 그러나 시행한 FDP의 측정방법이 양적 변화를 충분히 반영하지 못하는 것이기에, FDP의 비교에 있어 차이가 없다는 사실이, 두군간의 섬유소 용해의 정도 차이를 정확히 반영할 수는 없다.

Protein C의 변화는 두군간에 뚜렷한 차이를 관찰할 수 있었다. 즉 막형 산화기를 사용하였던 환자군에서, 기포형 산화기를 사용하였던 환자군에 비해, 체외순환의 초기부터 protein C는 두드러지게 감소하였으며

또 늦게 수술전 수준을 찾았다. 이상의 결과는 주로 혈액내 고형 성분의 변화를 측정하여 내려졌던 막형산화기가 체외순환의 손상효과가 적다는 기존의 보고와 전혀 배반되는 것으로, 막형산화기를 사용한 환자군에서 혈액응고계의 변화가 더 일어났다고 말할 수 있는 것인데 이는 다음 두가지로 해석할 수 있다. 첫째, 환자의 술전상태가 서로 크게 다르기 때문에 이상과 같은 결과를 보인 것이고 실제로는 두 군 간에 차이가 없든지 혹은 그 반대일 수 있다는 것이다. 만일 protein C가 체외순환에 의해 활성화되어 혈중농도가 감소하자마자 간에서 곧바로 생산을 시작하고 또 그 생산이 충분하다면, 상대적으로 간기능이 저하된 'M' 군에서는 비교적 늦게까지 protein C가 낮은 값을 보일 것이다. 그러나 실제로는 두 군간의 술전 측정값이 통계적으로 의미있는 차이가 없어 술전 간기능상태만에 의해 두군의 차이를 설명하는 것은 타당성이 결여된다. 또한 B, M군간의 환자를 각각 간기능 정도에 따라 분류후 비교했을 경우에도 차이가 없어($p > 0.05$). 술전 간기능 상태의 차이가 아닌 다른 이유에서 두 군간의 protein C 변화정도의 차이를 가져왔다고 생각된다. 둘째 실제로 막형산화기 자체가 기포형산화기에 비해 protein C 활성화를 더 일으킨다는 해석이다. 전기한 바와 같이 산화기는 혈액내의 이산화탄소를 제거하고 산소를 공급하도록 고안되어 있다. 이를 위하여 기포형산화기는 직접 혈액내로 기포를 보내므로 그 접촉면에서, 특히 산소와 혈액이 접촉하여, 단백질성을 변성시키고 미세기포혈전을 유발하는 것이 가장 큰 단점으로 지적되어 왔다. 반면에 막형산화기는 혈액이 직접 가스와 만나지않게 고안되어 있으므로 기포형산화기에서 볼수 있는 단점이 크게 개선되었고 따라서 혈소판의 저능저하나 보체활성화등에 의한 술후 합병증의 빈도가 감소될 수 있었다. 그러나 막형산화기에서는 가스교환을 위해 필연적으로 총면적 1m²에서 5m²에 이르는 넓은 막으로 혈액을 분산시켜야 하므로³²⁾, 혈액은 polydimethylsiloxane, polypropylene, teflon 등으로 만든 얇은 sheet나 hollow fiber 내를 천천히 흐르게 된다. 기포형산화기에서 기포와 혈액의 접촉면의 크기가 정확히 측정되질 않아 접촉면의 차이에 의한 접촉활성의 정도가 정확히 비교될 수는 없으나, 혈액과 비혈관내 피면과의 접촉 기간(contact duration)은 기포형산화

기의 경우에 비해 막형산화기에서 더욱 길게 된다. 따라서 tubing system과 filter의 인공면(synthetic surface)에서 일어나는 접촉 활성의 정도가 같다고 볼 때, 혈액이 인공면과 만나 일어나는 접촉활성은 막형산화기에서 더 일어난다고 생각된다. 전기한 바와 같이 접촉활성은 충분한 heparin의 존재에도 불구하고 혈액응고계를 자극하여 thrombin을 생성한다. 사용한 막형산화기를 분해해보면 hollow fiber 벽을 따라 혈전이 생겨있는 것을 육안으로 관찰할 수 있는데, 이는 Young 등이³⁹⁾ 막형산화기를 사용한 군에서 microemboli를 관찰한 것과 함께 thrombin이 형성됨을 보여주는 좋은 증거이다. 체외순환중의 protein C 활성화는 다른 기전보다는 thrombin에 의해서만 일어나고, thrombin의 생성은 항응혈제의 사용이 충분한 한 접촉활성에 의하여만 일어난다고 알려져 있으므로 접촉활성이 많은 막형산화기를 사용한 환자군에서 protein C는 더 많이 감소하고 또 넓은 면이 passivation effect를 보일때까지 오랫동안 감소한다.

한편 이와같이 M군에서 체외순환동안에 protein C계의 활성화가 더욱 심하였음에도 불구하고, 수술후 출혈때문에 재수술한 환자가 없었고 또 수술후 시간당 출혈량에서 두군간에 큰 차이가 없었다. 그이유는 비록 체외순환중에 'M' 군에서 protein C활성화가 더 일어났으나, protein C활성화에 의해 증가되는 t-PA가 체외순환 종료후 수분내에 소실되므로⁸⁾ 두군에서 모두 임상적으로 문제가 되는 정도의 섬유소용해는 수술후 발생하지 않았기 때문이라고 본다. 물론 'M' 군에서 혈소판의 기능장애나 혈액응고성분의 감소가 적었다든가의, 정상적인 혈액응고에 유리할만한 이유가 따로 있었을 가능성은 있다. 이에 대해서는 별도의 연구가 있어야 하겠다.

결 론

체외순환시 발생하는 섬유소용해계의 활성화와 혈액응고인자 감소의 한 원인이라고 알려진 C 단백질의 변화를 측정함은, 체외순환이 신체생리에 미치는 영향을 가능할 수 있는 좋은 방법이 된다는 가정하에 이를 확인하기 위하여, 체외순환을 이용하여 개심술을 시행받은 환자(체외순환군)와 체외순환을 이용치 않고 일반 흉부수술을 받은 환자(대조군) 각각 연속적인

31명과 10명을 대상으로, 수술전후의 시간에 따른 C 단백질의 성분의 변화를 관찰함은 물론 체외순환군을 사용한 산화기의 유형에 따라 분류후 비교 관찰함으로써 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 섬유소 용해계는 체외순환군에서는 활성화 되었으나 대조군에서는 활성화 되지 않았다.

2) C단백계의 활성화도 체외순환군에서만 관찰되었으며 활성화의 정도는 체외순환의 초기에 가장 높았다.

3) C단백계의 활성화는, 기포형산화기를 사용한 환자군보다 막형산화기를 사용한 환자군에서 두드러지게 관찰되었다.

이상의 결과를 토대로 다음의 결론을 내릴 수 있었다. 체외순환시에는 heparin의 충분한 사용에도 불구하고 C단백계가 활성화된다. C단백의 활성화는 혈소판이나 보체계의 변화가 접촉활성만이 아닌 직접적인 단백질변성의 효과에 상당부분 의존함과는 달리 거의 전적으로 접촉활성에만 의존하는 것이라고 생각한다. 따라서 C 단백질의 동태의 측정은 체외순환을 포함하여 혈액과 접촉하는 모든 인공면의 재질 개발에 있어 중요한 척도로 이용될 수 있다.

References

- 1) KirKlin JW, Barratt-Boyes BG : *Cardiac surgery 1st ed. pp44-59, John Wiley & sons, New York, 1986*
- 2) Moriau M, Masure R, Hurler A, et al : *Hemostasis Disorders in open-heart surgery with extracorporeal circulation. Vox Sang 32 : 41-51, 1977*
- 3) Mammen EF, Koets MH, Wolk AF, et al : *Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass. Semin Throm Hemost 11 : 281, 1985*
- 4) Porter JM, Silver D : *Alterations in fibrinolysis and coagulation associated with cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 56 : 869-878, 1968*
- 5) Harker LA, Malpass TW, Branson HE et al : *Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass : acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. Blood 56 : 824, 1980*
- 6) Milam JD, Austin SF, Martin RF, Keats AS, Cooley DA : *Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open heart surgery without transfusions. Am J Clin Pathol 76 : 155-62, 1981*
- 7) Kalter RD, Saul CM, Welstein L, et al : *Cardiopulmonary bypass. Associated hemostatic abnormalities. J Thorac Cardiovasc Surg 77 : 427, 1979*
- 8) Stibbe J, Klufft C, Brommer EJP, Gomes M, deJong D, Nauta J : *Enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open-heart surgery in man is caused by extrinsic(tissue-type) plasminogen activator. Eur J Clin Invest 14 : 375-82, 1984*
- 9) Gomes MMR, McGoon DC : *Bleeding patterns after open heart surgery J Thorac Cardiovasc Surg 60 : 87, 1970*
- 10) Liddicat JE, KSzaboles MB, Beall AC et al : *Membrane versus bubble oxygenator. Clinical comparison. Ann Surg 181 : 747, 1975*
- 11) Beaqll AC, Solis RT, KaKvan M, et al : *Clinical experience with the Teflo disposable membrane oxygenator. Ann Thorac Surg 21 : 144, 1976*
- 12) Van den Dungen JJAM, Karliczek GF, Brenken V, et al : *Clinical study of blood trauma during perfusion with membrane and bubble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg 83 : 108, 116, 1982*
- 13) Carson RG, Lande AJ, loey LA, et al : *The Lande-Edwards membrane oxygenator in total cardiopulmonary support in 110 patients during heart surgery. Surgery 72 : 913, 1972*
- 14) Kemma GD, Brownlee RT, Smith RC, et al : *A clinical comparison of seven models of oxygenator. J Extracorp Technol 7 : 1, 1975*
- 15) Okies JE, Goodnight SH, Litchford B, et al : *Effects of infusion cardiotomy suction blood during extracorporeal circulation for coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 74 : 440, 1077*
- 16) Peterson KA, Dewanjec MK, Kaye MP, et al : *Fate of indium III-labelled platelets during cardiopulmonary bypass performed with membrane and bubble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg 84 : 39, 1982*
- 17) Oeveren W, Kazatchkine MD, Latscha BD et al : *De-*

- literations effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89 : 926, 1985
- 18) Mammen EF, Thomas WR, Seegers WH : Activation of purified prothrombin to autoprothrombin II (platelet cofactor II or autoprothrombin II-A). *Thromb Diath Hemorrh* 5 : 218-49, 1960
 - 19) Stenflo J : A new vitamin K-dependent protein : purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 251 : 355-63, 1976
 - 20) Clouse LH, Comp PCC : The Regulation of Hemostasis : The protein C system. *New Engl J Med* 82 : 573-581, 1986
 - 21) Knoebel PN, Zilla P, Fasol R, et al : The Protein C system in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94 : 600-5, 1987
 - 22) Laurell CB : Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 15 : 45-52, 1966
 - 23) Laurell CB : Electroimmunoassay. *Scan J Clin Lab Invest* 29(Suppl 124) 21-37, 1972
 - 24) Laurell CB, McKay EJ : Electroimmuno-assay. in Colowick SP, Kaplan NO(eds). *Methods in enzymology* vol 73, pt B. Orlando. Fla. Academic 1981 pp339-369.
 - 25) Schwartz HP, Fischer M, Hopmeier P, et al : Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 64 : 1297, 1984
 - 26) Schwartz HP, Heeb MJ, Wencel-Drake JD, et al : Identification and quantitation of protein S in human platelet. *Blood* 66 : 1452-1455, 1985
 - 27) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al : Complement activation during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 304 : 497, 1981
 - 28) Brown IW Jr, Smith WW : Hematologic problems associated with the use of extracorporeal circulation for cardiovascular surgery. *Ann Int Med* 49 : 1035, 1958
 - 29) Brinsfield DI : Hematologic changes in long-term perfusions. *J Appl Physiol* 17 : 531, 1962
 - 30) Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S, et al : Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and anti thrombin III in acute leukemia. *Blood* 63 : 965, 1984
 - 31) Addonizio VP Jr, Macarak EJ, Nicolaov KC, et al : Effect of prostacyclin and albumin on platelet loss during in vitro stimulation of extracorporeal circulation. *Blood* 53 : 1033, 1979
 - 32) Edmunds LH Jr, Addonizio VP Jr : *Extracorporeal circulation in Hemostasis and thrombosis*, 2nd ed. pp901-912, Lippincott Philadelphia, 1987
 - 33) Vroman L, Adams AL : Finding with the recording ellipsometer suggesting rapid exchange of specific plasma proteins at liquid/solid interfaces. *Surface science* 16 : 438, 1969
 - 34) Vroman L, Adams AL, Klings M, et al : Fibrin, globulin, albumin and plasma at interfaces. *Adv Chem* 145 : 255, 1975
 - 35) Aok N : Natural inhibitor of fibrinolysis. *Progress in cardiovascular diseases*. 21 : 267, 1979
 - 36) Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, et al : Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78 : 655-666, 1979
 - 37) Ennema JJ, Mook PH, Elstrodt JM, et al : A new hollow fiber membrane oxygenator with an integral heart exchanger : A hematological evaluation in dogs. *Thorac Cardiovasc Surgery* 31 : 359-364, 1983
 - 38) Ennema JJ, Karliczek GF, Gerding A, et al : Hematological effects of a new hollow fiber membrane oxygenator : A clinical study. *J Thorac cardiovasc Surg* 32 : 96-99, 1984
 - 39) Young IA, Kisker CT, Doty DB : Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 26 : 231, 1978