

체외 순환에 따른 혈장 단백질량과 폐포 모세혈관 산소 분압차의 변화

전태국* · 박계현* · 최준영* · 이정렬* · 김용진* · 노준량* · 서경필* · 김종환*

— Abstract —

Changes in Plasma Protein Concentration and Alveolar — Arterial Oxygen Tension Difference Associated with CPB —

Tae Gook Jun, M.D., Kye Hyeon Park, M.D., Jun Young Choi, M.D., Jeong Ryul Lee, M.D.,
Yong Jin Kim, M.D., Joon Ryang Rho, M.D., Kyung Phill Sub, M.D., Chong Whan Kim, M.D.

Plasma protein concentration, plasma albumin concentration, hematocrit, and arterial blood gas tension were measured in 15 mongrel dogs undergoing heart transplantation with cardiopulmonary bypass.

The hemodilution due to priming solution resulted in a 49% decrease in plasma protein concentration, a 57% decrease in plasma albumin concentration, a 46% decrease in hematocrit. The measurements had returned to preperfusion values 1 hour after the end of cardiopulmonary bypass. The intraoperative changes in plasma protein and albumin concentration did not correlate with changes in alveolar-arterial oxygen tension gradients ($D[A-a]PO_2$). It is concluded that, in the absence of an increase in left atrial pressure, marked decrease in plasma protein concentration can be tolerated without the occurrence of pulmonary edema. And further study should be done to determine how to prepare an ideal priming solution.

I. 서 론

체외 순환을 이용한 개심술 후 때때로 폐기능의 저하가 관찰될 수 있으며, 특히 장기간의 심부전을 동반하거나 대동맥-폐동맥 사이에 측부 혈행(collateral circulation)이 많은 경우와 영아에서 흔히 볼 수 있

다^{1,2)}. 그 특징적인 소견으로서 호흡 작업량의 증가, 폐포-모세혈관 산소분압차, 심한 경우에는 좌심방 압력의 상승이 없음에도 불구하고 폐부종의 소견을 보이기도 한다³⁾. 개심술시 사용되는 체외순환의 관류액은 저 삼투압 용액을 사용하게 되는데, 그로 인하여 현저한 혈장 단백질량의 감소로 교질 삼투압의 감소를 초래한다.

이러한 교질 삼투압의 감소가 폐실질내 수분축적 및 폐부종에 어느 정도의 영향을 미치는가에 대해서는 잘 밝혀져 있지 않다. 이에 저자들은 체외순환시 혈청 단백질 및 알부민 양의 변화를 관찰하여, 그 변화가 폐포-모세 혈관 산소분압차로 나타낼 수 있는 폐기능 이상을 초래하는 요건으로 작용하는지 여부를 알고저 실험

*서울대학교 병원 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

**본 연구는 1990년도 서울대학교병원 대단위 연구비 보조에 의해 이루어진 것임

1990년 12월 17일 접수

연구를 시행하였다.

II. 실험대상 및 방법

1989년 4월부터 1990년 2월까지 서울대학교 병원 흉부외과 교실에서 시행한 실험적 심장 이식술을 받은 한국산 잠견을 대상으로 하였다.

총 15마리로서 평균 체중은 $14.2 \pm 1.3\text{kg}$ (범위 13-17kg)이었다.

Ketamine(10mg/kg), Pentotal sodium(10mg/kg) 및 $\text{N}_2\text{O}-\text{O}_2$ -Halothane 등으로 마취유도 및 마취유지 시킨후, 체외 순환 시작하기 전에 동맥혈 가스 검사치, 일반혈액검사치, 총 단백질 및 알부민양을 측정하였다. 체외순환 시작후 30분, 60분, 90분 때 상기 검사들을 실시하였고, 인공 심폐기 정지후 1시간, 6시간 때 다시 상기 검사를 실시하였다. 모든 검사는 상온에서 실시하였으며, 체외순환 도중에는 Plasma를, 체외순환 전후에는 serum을 분리하여 사용하였다. 체외 순환은 Bentley 산화기를 사용하여 체온을 26-28°C로 낮추고 혈구 회석법을 사용하였다.

관류액의 구성은 2 Pack의 전혈과 500ml의 Hartmann용액, 30ml의 8.4% sodium bicarbonate용액, 15ml의 KCl(2mEq/ml)용액, 70ml의 glucose용액 등과 4500U의 heparin을 사용하였고, 체외 순환시 관류액의 속도와 압력에 따라서 필요시 전혈, Hartmann용액 또는 glucose용액을 첨가하였으며, 총심폐기 관류 시간은 $125.2 \pm 17.3\text{min}$ 이었다. 모든 검사치를 비교 분석하여 시간에 따른 그 변화를 살펴 보았으며, $D[A-a\text{PO}_2]$ 를 계산하여 비교하였다.

$D[A-a\text{PO}_2]$ 의 계산은

$$D[A-a\text{PO}_2] = P_A\text{PO}_2 - P_a\text{PO}_2$$

$$P_A\text{PO}_2 = (760 - 47) \text{FiO}_2 - P_a\text{CO}_2 / 0.8 \text{로 하였다.}$$

또 체외순환 시작 1시간후에 측정된 총 단백질의 수치에 따라서, 총 단백질이 4.4g% 이상인 군과(n=7), 4.4g% 미만인 군 (n=8)으로 나누어 각 군간의 $D[A-a\text{PO}_2]$ 를 측정하여 비교하였다. 각 수치의 비교는 Wilcoxon rank sum test와 Student t-test를 통하여 유의성을 검정하였다.

III. 결 과

체외 순환 전후의 적혈구 분획, 총 단백질, 알부민 양 및 PaO_2 의 변화는 표1과 같다. 체외 순환전 적혈구 분획은 $32.9 \pm 6.90\%$, 총 단백질은 $4.32 \pm 0.69\text{g}\%$, 알부민 양은 $1.93 \pm 0.26\text{g}\%$ 이었으며, FiO_2 1.0에서 동맥혈 산소 분압은 $304 \pm 55.8\text{mmHg}$ 로 이때 $D[A-a\text{PO}_2]$ 는 $381 \pm 57.0\text{mmHg}$ 이었다. 관류액의 적혈구 분획은 $8.06 \pm 1.32\%$, 총 단백질은 $1.11 \pm 0.13\text{g}\%$, 알부민 양은 $0.28 \pm 0.15\text{g}\%$ 이었다. 심폐기 관류 30분 경과후 적혈구 분획은 $17.6 \pm 3.52\%$, 총 단백질은 $2.20 \pm 0.27\text{g}\%$, 알부민 양은 $0.82 \pm 0.18\text{g}\%$ 로 현저하게 감소하였으나 ($P=0.01$), 동맥혈산소 분압은 $340 \pm 81.8\text{mmHg}$, $D[A-a\text{PO}_2]$ 는 $349 \pm 79.2\text{mmHg}$ 로서 차이가 없었다($P>0.05$). 체외 순환이 계속되는 동안에는 적혈구 분획, 총 단백질, 알부민 양은 약간 증가한 추세이고, 동맥혈 산소 분압치는 약간 감소하는 추세이나 큰 변화는 없었다(그림 1). 체외 순환 정지후 1시간 이내에 적혈구 분획, 총 단백질, 알부민 양은 각각 $31.71 \pm 3.09\%$, $4.3 \pm 0.47\text{g}\%$, $1.72 \pm 0.18\text{g}\%$ 로 증가하여 ($P=0.01$), 체외순환전 수치에 근접하였으며, 동맥혈 산소 분압은 $273 \pm 61.9\text{mmHg}$ 로 감소하였으나 통계학적으로 의미는 없었다($P>0.05$). 또 체외 순환전에 측정된 $D[A-a\text{PO}_2]$ 는 $381 \pm 57\text{mmHg}$, 심폐기 정지 1시간후에 측정된 $D[A-a\text{PO}_2]$ 는 $405 \pm 63.8\text{mmHg}$ 로서 유의한 차

표 1. Mean values (\pm SD) during and after CPB

	pre bypass	perfusate	During bypass (min)			post bypass (hr)	
			30	60	90	1	6
Hematocrit (%)	32.9 ± 6.90	8.06 ± 1.31	17.6 ± 3.52	20.1 ± 2.59	23.4 ± 4.39	37.1 ± 3.09	34.5 ± 3.15
Total protein concentration(g%)	4.32 ± 0.69	1.11 ± 0.13	2.20 ± 0.27	2.41 ± 0.41	2.86 ± 0.44	4.39 ± 0.47	4.12 ± 0.75
Total albumin concentration(g%)	1.93 ± 0.26	0.28 ± 0.15	0.82 ± 0.18	1.08 ± 0.22	1.38 ± 0.21	1.71 ± 0.18	1.82 ± 0.17
$\text{PaO}_2(\text{mmHg})$	304 ± 55.8	-	340 ± 81.8	300 ± 58.0	285 ± 65.3	273 ± 6.29	-
$D[A-a\text{PO}_2](\text{mmHg})$	381 ± 57.0	-	349 ± 79.2	372 ± 60.7	393 ± 70.3	405 ± 63.8	-

IV. 고 안

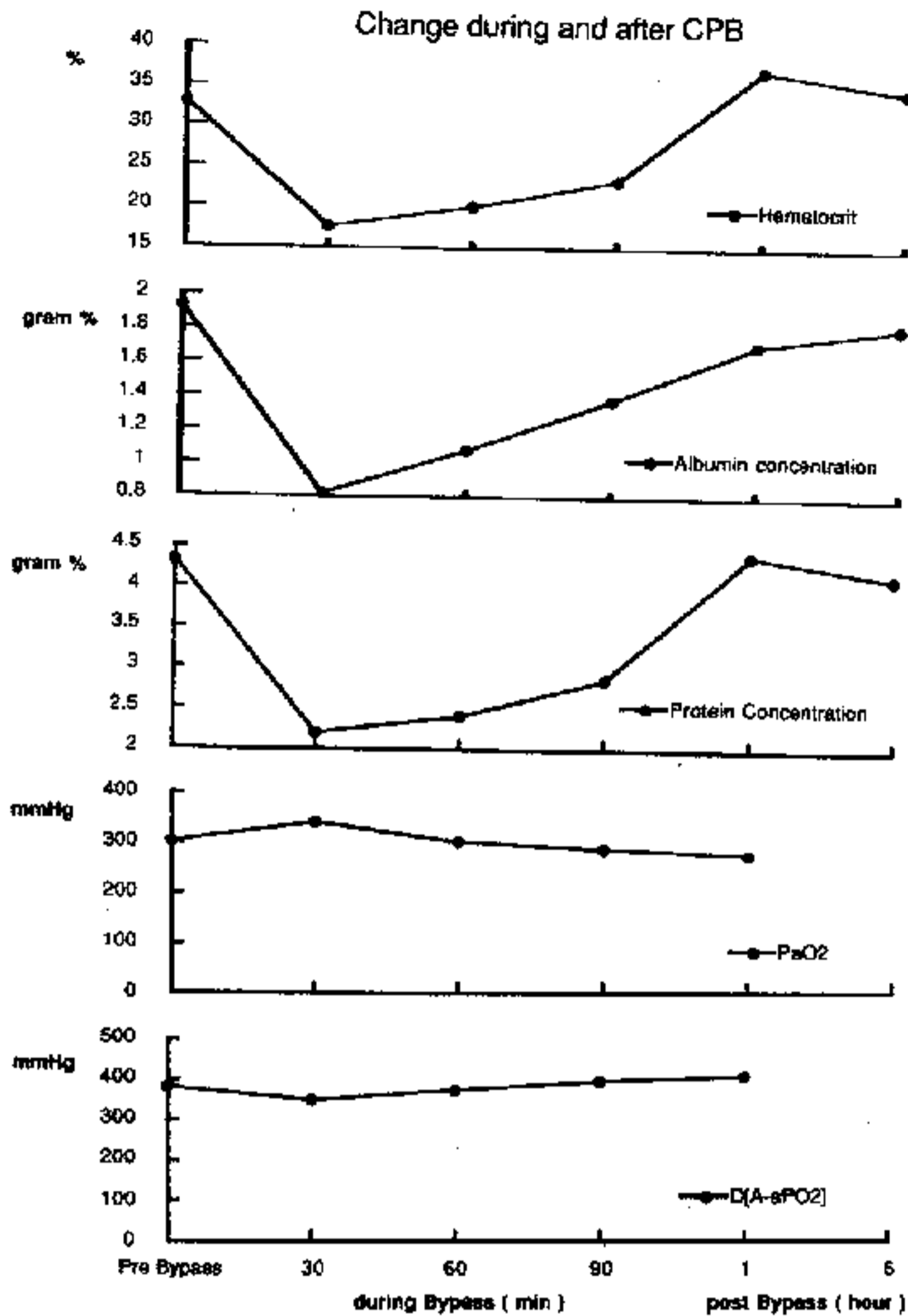


그림 1. Changes in Hematocrit, Protein and Albumin concentration, PaO₂ and D[A-aPO₂] during and after CPB

이를 보이지 않았다($p > 0.05$). 체외 순환 정지 1시간 후에 측정된 총 단백량을 기준으로 나눈 두군의 총 단백질량은 각각 $4.80 \pm 0.27\text{g}\%$ ($n=7$), $4.02 \pm 0.23\text{g}\%$ ($n=8$)로 유의한 차이를 보였으나 ($p=0.01$) 각각의 PaO₂와 D[A-aPO₂]는 각각 $279 \pm 70.0\text{mmHg}$, $262 \pm 60.8\text{mmHg}$ 와 $413.8 \pm 73.0\text{mmHg}$, $393 \pm 50.7\text{mmHg}$ 로서 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2). 또 총 단백질량과 그에 따른 D[A-aPO₂]의 관계는 그림 2에서 보듯이 서로 상관관계가 없었다.

표 2. Protein concentration and D [A-aPO₂] at post bypass 1 hour.

	Group I (n=7)	Group II (n=8)	P-value
Total protein concentration(g%)	4.8 ± 0.27	4.02 ± 0.23	0.01
PaO ₂ (mmHg)	279 ± 70.0	262 ± 60.8	>0.5
D[A-aPO ₂](mmHg)	413.8 ± 73.0	393 ± 50.7	>0.5

체외 순환에 있어서 혈구 희석법의 도입은 1961년 Zuhdi에 의하여 비롯되었다. Zuhdi 등이 5% 포도당 용액을 이용하여 시작한 혈구 희석법(hemodilution)은 이제 전세계적으로 보편화되었다. 혈구 희석법의 장점은 혈액의 절약 및 신선한 혈액의 보존, 인공 심폐기에 의한 혈액성분 손상 및 변질 방지, 저온에서 적절한 혈류유지 등을 들 수 있다⁴⁾. 또, 이러한 혈구 희석법은 체내의 수분축적, 혈액의 점도 감소, 산소 운반 능력의 감소, 혈관확장 등을 초래한다. 특히 혈구 희석법에 의한 혈장 단백질의 감소는 혈장 삼투압의 감소를 초래하여 체내 수분 축적의 중요한 기전을 제공한다⁵⁾.

체외 순환이 시작되면 희석에 의하여 혈장 단백질 농도가 현저하게 감소되며 체외순환이 계속되는 도중 서서히 증가한다(그림1). 이러한 단백질량의 변화는 교질삼투압의 변화와 일치한다^{6,7)}. English 등은 단백질량이 낮은 경우에도 높은 교질삼투압이 측정될 수 있으며 단백질량의 변화가 교질 삼투압의 변화와 일치하지 않는다고 하였으나⁸⁾, 이에 대하여 Marty 등은 삼투압 측정시 측정방법에 따른 오차라고 하였다^{6,9)}. 또, Webber 등은 알부민과 감마글로빈의 변화가 교질 삼투압 변화의 주 요소라고 설명하였다⁷⁾.

단백질량과 알부민량은 그림1에서 보듯이 체외순환중에 서서히 증가하며, 인공심폐기 정지 1시간 후에는 급격히 증가하여 체외순환전 농도에 근접한다. 일반적으로 체내 알부민량은 약 300gm 정도로 그중 170gm 정도가 맥관외에 존재하여 이중 일부가 맥관내 변화에 따라서 교체 될 수 있는 것으로 알려져 있다. Beattie 등은 체외순환 도중 맥관외 알부민의 약 40% 정도가 맥관내로 치환될 수 있다고 하였다¹⁰⁾. Skillman 등은 급성 출혈이 있는 경우 혈청 알부민이 4gm/hour 속도로 보충되며 이러한 현상은 체외순환

시에도 발생한다고 하였다¹¹⁾. 또 Cleland 등은 개심술 후에 혈장 용적이 축소하여 혈장단백 및 교질삼투압의 증가를 초래한다고 설명하였다¹²⁾.

저자들은 단백질량의 변화가 폐포-모세 혈관 산소 분압차의 변화와 상관관계가 없음을 밝혔다(그림 1, 2). 또, 단백질이 낮은 경우에도 단백질이 높은 경우와 비슷한 폐포 모세혈관 산소분압차를 보임을 알 수 있었다(표 2). Marty 등은 교질삼투압의 변화와 $D[A-aPO_2]$ 의 변화가 상관관계가 없음을 밝혔으며⁶⁾, Michalski 등도 동물실험을 통하여 비슷한 결과를 보고하였다¹³⁾. 또 Ohquist 등은 총 단백질이 2.4gm%까지 희석된 상태에서도 폐부종이나 폐포-모세혈관차의 증가 등이 발생하지 않았다고 보고하였다¹⁴⁾. 상기 현상은 다음과 같이 여러가지 요소를 고려하여 설명될 수 있다. Zarins 등은 baboon을 실험대상으로 하여 교질 삼투압을 76% 정도까지 저하시키고 폐 동맥 압력을 정상범위로 유지하면서 관찰한 바, 폐림프액 관류 속도가 7배정도 증가하였고, 또 림프액의 관류속도가 증가함에 따라서 림프액의 알부민 농도가 감소하며 림프액 알부민량/혈장 교질 삼투압 비율의 변화가 없음을 밝혔다¹⁵⁾. 즉 혈장 교질 삼투압의 감소가 림프액 양 및 관류속도를 증가시키지만 여과 압력에는 영향을 미치지 못한다¹⁶⁾. 또 다른 요소로서 조직압을 염두에 두어야 한다. 대부분의 조직의 간질간(interstitial space)은 쉽게 팽창되며 별다른 압력의 변화없이 상대적으로 많은 양의 수액을 저장할 수 있다¹⁷⁾. 그러나 폐의 모세혈관 주위의 간질간은 상피세포의 접합이 견고하고 교원질 섬유에 의한 골격이 갖추어져 있어서,

상대적으로 작은 간질액의 증가로서도 간질간 압력을 증가시켜 모세혈관으로부터 간질간으로의 수분 이동을 제한시킨다¹⁸⁾. 이와 더불어 수술중 최대 희석이 된 상태에서는 대부분이 폐관류가 정지되어 있다는 점과, 마취중에는 호기말 양압(positive end expiratory pressure)이 유지된다는 점을 간과할 수 없다¹⁹⁾. 호기말 양압은 폐의 기능 장기 용량(FRC)을 증가 시킬뿐만 아니라 폐포내 압력을 증가시켜 폐포 모세혈관의 압력하에 영향을 주어 수분 이동을 저하시킨다^{11,19)}.

폐포 모세혈관을 통한 수분이동은 Starling 가설로 설명된다^{8,20)}. 즉 부종의 형성은 교질 삼투압과 수압에 의하여 결정된다. 그러나, 폐혈증, 속, 임신중독증, ARDS 말기 등과 같이 혈관의 투과성이 증가된 상태에서는 Starling 가설이 적용되지 못한다^{21,22)}. 체외순환 시에도 모세혈관의 투과성 증가로 인하여 단백질과 같은 거대분자 성분이 혈관 밖으로 새어나와 간질간으로 이동되면 혈관막을 경계로 한 삼투압의 차이가 감소되어 결국 간질내로의 수분 이동을 증가시킨다²³⁾. 체외 순환에 의한 모세혈관의 투과성 증가는 보체계(complement system)의 활성화에 의한 것으로 알려져 있다^{24,25)}. 특히 Anaphylatoxins으로 알려져 있는 C3a, C5a의 농도를 측정해 보면 체외순환중에 높게 증가되어 있으며 체외순환 정지후에도 수시간 지속됨을 알 수 있다²⁴⁾.

혈관내에서 간질간으로의 수분 이동을 결정하는 주요소는 정수압과 삼투압의 차, 혈관막의 투과성 등으로 볼 수 있으며, 혈관막의 투과성이 증가되어 있는 상태인 체외 순환 상태에서는 수분 이동이 수압차에 의하여 결정될 수 있다고 하겠다.

따라서 체외순환을 동반한 개심술 시 정맥압 및 좌심방 압력을 낮게 유지하는 것이 바람직하다. 향후 이에 대한 연구가 필요하며 아울러 이상적인 심폐기 관류액에 대한 연구가 동반되어야 하겠다.

V. 결 론

저자들은 체외순환시 혈구 희석에 의한 적혈구분획, 혈장 단백질함량 및 알부민량의 변화를 관찰하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 체외순환전 적혈구 분획은 $32.9 \pm 6.90\%$, 총 단백질량은 $4.32 \pm 0.69g\%$, 알부민량은 $1.93 \pm 0.26g\%$, FiO_2 1.0에서 동맥혈 산소 분압은 $304 \pm 55.8mmHg$, $D[A-$

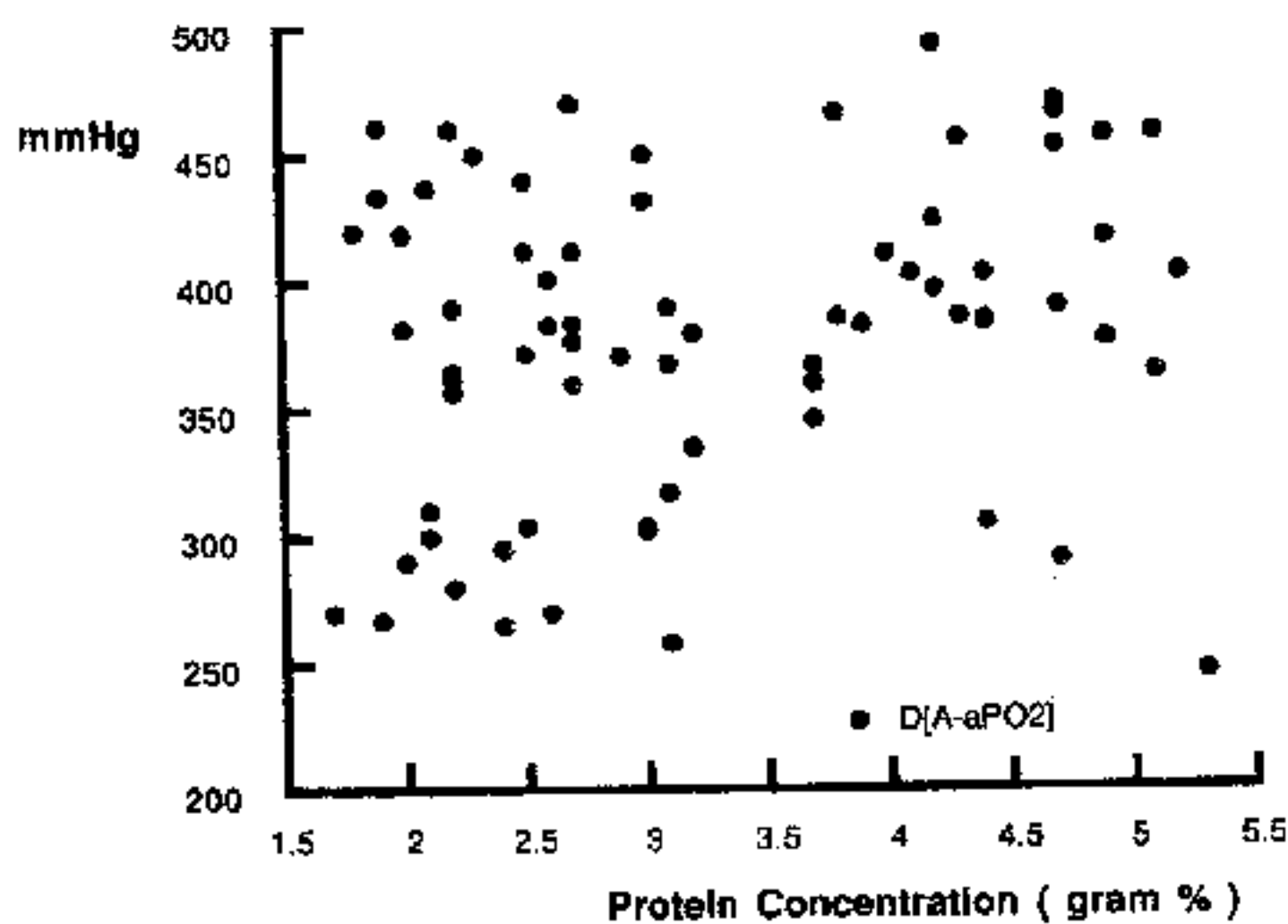


그림 2. Lack of correlation between plasma protein concentration and $D[A-aPO_2]$

aPO₂]는 381±57.0mmHg이었다.

2. 심폐기 관류 30분 경과후 적혈구 분획은 17.6±3.52%, 총 단백질량은 2.20±0.27g%, 알부민량은 0.82±0.18g%로 현저하게 감소하였다(P=0.01).

3. 체외 순환정지후 1시간 이내에 적혈구분획, 총 단백질량, 알부민량은 각각 31.71±3.09%, 4.3±0.47g%, 1.72±0.18g%로 증가하여 체외순환전 수치에 근접하였다(P=0.01).

4. 동맥혈 산소 분압 및 D[A-a PO₂]는 체외순환 도중 및 체외순환후에 변화가 없었다(P>0.05).

5. 단백질 및 알부민 량의 변화와 D[A-aPO₂]와는 서로 상관 관계가 없었다.

이상의 결과로 체외 순환시 혈장단백 및 알부민 양의 변화가 폐포-모세 혈관 분압차에 큰 영향이 없음을 밝혔다. 그러나, 체외순환의 폐에 대한 영향을 관찰하기에는 슬후 추적이 부족하였다. 향후 이에 대한 연구가 계속되어야 하겠다.

REFERENCES

1. Geha A, Sessler A, Kirklin JW : Alveolar arterial oxygen gradients after open intracardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 51 : 609, 1966.
2. Kirklin JW : Pulmonary dysfunction after open heart surgery. *Med Clin N Amer* 48 : 1063, 1964.
3. Parker DJ, Karp RB, Kirklin JW, Berdard P : Lung water and alveolar and capillary volumes after intracardiac surgery. *Circulation* 45(suppl I) : 1-139, 1972.
4. Lee WH, Rubin JW, Huggins MP : Clinical evaluation of priming solutions for pump oxygenator perfusion. *Ann Thorac Surg* 19 : 529, 1975.
5. Cooper JD, Maeda MD, Lowenstein E : Lung water accumulation with acute hemodilution in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69 : 957, 1975.
6. Marty AT, Matloff JM, Schauble J : Oncotic effects of dilutional bypass, albumin, and diuretics. *Arch Surg* 107 : 21, 1973.
7. Webber CE, Garnett ES : The relationship between colloid osmotic pressure and plasma proteins during and after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65 : 234, 1973.
8. English TA, Digerness S, Kirklin JW : Changes in colloid osmotic pressure during and shortly after open intracardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 61 : 338, 1971.
9. Marty AT, Intaglietta : Effect of anticoagulants on human plasma colloid osmotic pressure measurement. *J Appl Physiol* 29 : 740, 1970.
10. Beattie HW, Evans G, Garnett ES, Regoeczi E, Webber CE, Wong KL : Albumin and water fluxes during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovas Surg* 67 : 926, 1974.
11. Skillman J J, Awwad HDk, Moore FD : Plasma protein kinetics of the early transcappillary refill after hemorrhage in man. *Surg Gynec Obstet* 125 : 983, 1967.
12. Cleland J, Pluth JR, Tauxe WN, Kivklyn JW : Blood volume and body fluid compartment changes soon after closed and open intracardiac surgery. *J Thorac Cardiovas Surg* 52 : 698, 1966.
13. Michalski AH : Patterns of oxygenation and cardiovascular adjustment to acute, transient normovolemic anemia. *Ann Surg* 168 : 946, 1968.
14. Ohquist G, Settergren G, Lundberg S : Pulmonary oxygenation, central hemodynamics and glomerular filtration following cardiopulmonary bypass with colloid or non colloid priming solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 15 : 257, 1981.
15. Zarins CK, Rice CL, Peters RM, Virgilio RW : Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. *Cir Res* 43 : 925, 1978.
16. DeLeon RS, Paterson JL, Sykes MK : Changes in colloid osmotic pressure and plasma albumin concentration associated with extracorporeal circulation. *Br J Anaesth* 54 : 465, 1982.
17. Guyton AC, Lindsey AW : Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Cir Res* 7 : 649, 1959.
18. Levine OR, Mellins RB, Fishman AP : The application of Starling's law of capillary exchanges to the lungs. *J Clin Invest* 46 : 934, 1967.
19. Caldini P, Leith JD, Brennan MJ : Effect of continuous positive pressure ventilation on edema formation in dog lung. *J Appl Physiol* 39 : 672, 1975.
20. Civetta JM : A new look at the Starling equation. *Crit Care Med* 7 : 84, 1979.
21. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E : Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med*

287 : 690, 1972.

22. 김성덕, 최덕환, 고흥 : 호흡관리 중환자의 혈청 교질 삼투압에 관한 연구. 최신의학 25 : 1516, 1982.
23. Smith EE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW : *Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovas Surg* 94 : 225, 1987.
24. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Ste-

wart RW, Blackstone EH, Kirklin JW : *Complement activation during cardiopulmonary bypass : evidence for generation of C3a and C5a anaphylatixins. N Engl J Med* 304 : 497, 1981.

25. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD : *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg* 86 : 845, 1983.