

태아양 모델을 이용한 실험적 태아 심폐우회술

이 정 렬* · 임 흥 국* · 김 원 곤* · 김 종 성** · 최 정 연*** · 김 용 진*

=Abstract=

Experimental Fetal Cardiopulmonary Bypass in the Fetal Lamb Model

Jeong Ryul Lee, M.D.*, Hong Gook Lim, M.D.*, Won Gon Kim, M.D.*,
Chong Sung Kim, M.D.**, Jung Yun Choi, M.D.***, Yong Jin Kim, M.D.*

Background: We tested the technical feasibility of fetal cardiac bypass and collected baseline data on the fetal hemodynamics and placental functions related to the cardiopulmonary bypass in the fetal lamb model. **Material and Method:** Eleven fetuses at 120 to 150 days of gestation were subjected to bypass via trans-sternal approach with a 12 G pulmonary arterial cannula and 14 to 18 F venous cannula for 30 minutes. All ewes received general anesthesia with ketamine. In all the fetuses, no anesthetic agents were used except muscle relaxant. Eight served as a group in which placenta was excluded from the extracorporeal circulation by clamping the umbilical cord during the bypass (the oxygenator group) and in the remaining three, the placenta worked as the only source of oxygen supply (the placenta group). Observations were made every 10 minute during a 30-minute bypass and 30-minute post bypass period. No prostaglandin inhibitors were used both in ewes and in fetuses. **Result:** Weights of the fetuses ranged from 1.9 to 5.2 kg. In the oxygenator group, means of arterial pressure, PaO₂, atrial pressure, heart rate, and bypass flow rate ranged 69.8 to 82.6 mmHg, 201.7 to 220.9 mmHg, 4.1 to 4.3 mmHg, 169 to 182/min, and 140.3 to 164.0 ml/kg/min, respectively during bypass, but rapid deterioration of the fetal cardiac functions and the placental gas exchange was observed after the cessation of bypass. In the placenta group, means of arterial pressure decreased from 44.7 to 14.4 mmHg and means of PaCO₂ increased from 61.9 to 129.6 mmHg during bypass. Flow rate was suboptimal (74.3 to 97.0 ml/kg/min)

*서울대학교 어린이병원 흉부외과, 서울대학교의과대학 흉부외과학교실, 서울대학교 의학연구원부설 심장연구소

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Children's Hospital,

Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Medical Research Center, Heart Research Institute

**서울대학교병원 마취과, 서울대학교의과대학 마취과학교실

Department of Anesthesiology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

***서울대학교 어린이병원 소아과, 서울대학교의과대학 소아과학교실, 서울대학교 의학연구원부설 심장연구소

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul National University College of Medicine,

Seoul National University Medical Research Center, Heart Research Institute

† 본 논문은 1996년도 서울대학교병원 대형공동과제 연구비지원 결과의 일부임.

‡ 본 논문은 1998년 10월 22일 제30차 대한흉부외과 추계학술대회에서 구연되었음.

논문접수일 : 98년 9월 25일 심사통과일 : 98년 12월 8일

책임저자: 이정렬, (110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 어린이병원 흉부외과. (Tel) 02-760-2877, (Fax) 02-765-7117

E-mail: jrl@plaza.snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체는 대한흉부외과학회에 있다.

during bypass. All hearts fibrillated immediately after the discontinuation of bypass. **Conclusion:** In this study, the technical feasibility of fetal cardiopulmonary bypass was confirmed in the fetal lamb model. However, further studies with modifications of the bypass including an addition of prostaglandin inhibitor, an application of the total spinal anesthesia on the fetus, a creation of more concise bypass circuit, and a use of active pump are mandatory to improve the outcome.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:495-503)

Key word : 1. Fetus
2. Cardiopulmonary bypass
3. Model, experimental

서 론

최근들어 태아 심장질환에 대한 진단에 관심이 고조되면서 제태기간 18~20주 되는 태아에서부터 일부 복잡 선천성 심장질환까지 진단해내기에 이르렀을 뿐아니라¹⁾ 일부 선천성 심기형은 태아기에 외과적인 수술을 시행하는 것이 출생후에 시행하는 것보다 유리할 수가 있다는 가설이 동물실험으로 규명되고 있다. 일례로 출생후 좌우 심실유출로 협착을 보이는 심기형의 경우 그 정도나 범위가 상당히 다양한 양상을 보이는데 태생기 태아의 분화 과정에서 각기 다른 시점에서 시작된 혈류의 감소가 그 원인중에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 이런 심병변에 대하여 태아기 중 적정 시점에 협착을 완화시켜 줄 수 있다면 그때부터 혈류를 정상화시킬 수 있음은 물론, 결과적으로 심장 각 부위 형성을 보다 정상에 가까운 방향으로 유도할 수 있다. 그런데 이러한 태아 심장수술이 가능해지기 위해서는 여러 가지 극복해야 하는 장벽이 존재한다. 첫째 적절한 혈액학과 혈액의 가스 교환이 가능하고 동시에 체외순환 정지 후에도 심장, 태반 등 중요한 장기 기능을 원상 복귀시킬 수 있는 체외순환 기법이 전제되어야 한다. 실제로 최근까지의 연구를 살펴보면 심폐우회술후 태반의 가스 교환 기능이 소실되어 결국 태아가 생존하지 못하는 것이 커다란 장애 요인이었다. 둘째 태아 심근의 생리, 혈액학적인 특성에 대한 이해가 전제되어야 한다. 신생아에 대한 개심술이 비교적 낮은 사망율로 시행되고 있는 것도 신생아기에 해야하는 여러 복잡 심기형에 대한 수술을 시도하는 과정에서 여러 가지 신생 심근의 성인 심근과는 다른 심역학(cardiac mechanics), 병리조직학적, 대사적 특성에 대한 이해와 규명에서 비롯되었다고 할 수 있다. 따라서 태아기에 자궁내 심장 중재술을 시행한 환자의 술후 혈액학을 최적으로 만드는 혈액학, 태아 심근예비력(myocardial reserve)의 특성 등에 대한 연구가 절대적으로 병행되어야 한다. 셋째 동물 실험을 통한 수술수기의 연마, 수술 효과의 검증 등 태아 심장수술 자체와 관련된

기술적인 측면에서의 가능성이 진제되어야 한다. 왜냐하면 태아 심장은 생리 혈액학적으로 성인에 비하여 훨씬 그 예비력(reserve)이 적으며, 크기가 작고, 통상적인 기술 수준에서는 도저히 수술 자체의 난이점을 극복할 수가 없기 때문이다. 이에 본 연구자 등은 본 실험을 통하여 심폐우회술이 태아의 혈액학에 미치는 영향을 규명하고, 기술적인 측면에서의 구체적인 수술 방법을 개발하고 문제점을 파악 개선하며, 동시에 이런 과정에서 관찰될 수 있는 태아의 혈액학적, 병리 조직학적인 기초 자료를 수집 분석하여 향후의 유관 실험 또는 임상 태아 심장수술의 기틀을 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

실험동물 및 실험군의 분류: 임신 120일 내지 150일된 임신양을 이용하였으며 동물의 관리 및 실험은 서울대학교 병원 동물실험실에 규정된 관리 및 동물실험 시행지침에 따라 윤리적이고 인도적으로 행하였다. 태아 심장수술이 가능하기 위해서는 심폐우회술의 성패가 가장 중요하다. 왜냐하면 심폐우회술과 관련하여 아이코사노이드를 매개로 한 태반혈관 수축에 기인한 태반혈류의 감소가 태아의 혈류감소는 물론 극심한 호흡성 산증을 동반한 심기능실조를 유발하기 때문이다. 이러한 점에 착안하여 연구자 등은 실험군을, 전통적으로 시행되는 막성 산화기(Micro-safe, Polystan 회사제, 덴마크)와 롤러펌프를 이용한 심폐우회를 시도한 군(이후 산화기 군이라 칭함, n=8)과 태반혈류를 유일한 산소공급원으로 사용하면서 원심성펌프(Bio-pimp, Bio-Medicus 회사제, 미국)만을 이용하여 심폐우회를 시도한 군(이후 태반군이라 칭함, n=3)으로 이분하여 분석하였다. 술전 처치 및 마취: 실험양은 마취 유도전 24시간 금식시키고 당일 아침 체중을 측정하였다. 양이 실험실에 도착후 케타민 60 mg/kg을 근주하여 양이 진정되면 앞다리의 두정맥(cephalic vein)이나 반회족정맥(recurrent tarsal vein)에 20 G 정맥관을 삽관하여 정맥로를 확보하고 아트로핀(atropine) 0.015 mg/kg와 케타민(ketamine)

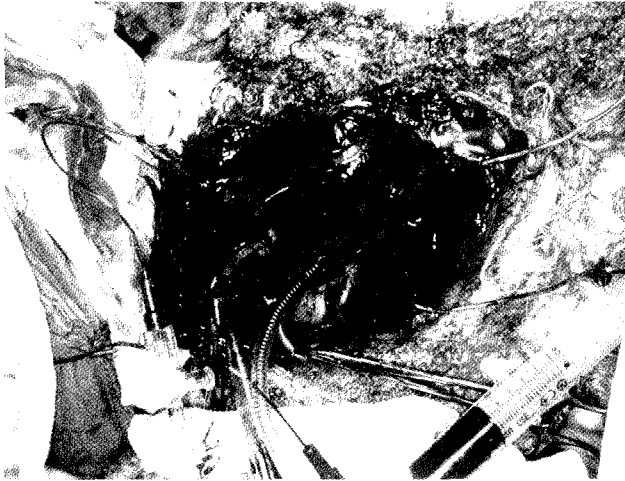


Fig. 1. Main pulmonary artery and right atrial auricle were cannulated using 12 G aortic and 14~18 F venous cannula in the fetal lamb for cardiopulmonary bypass.

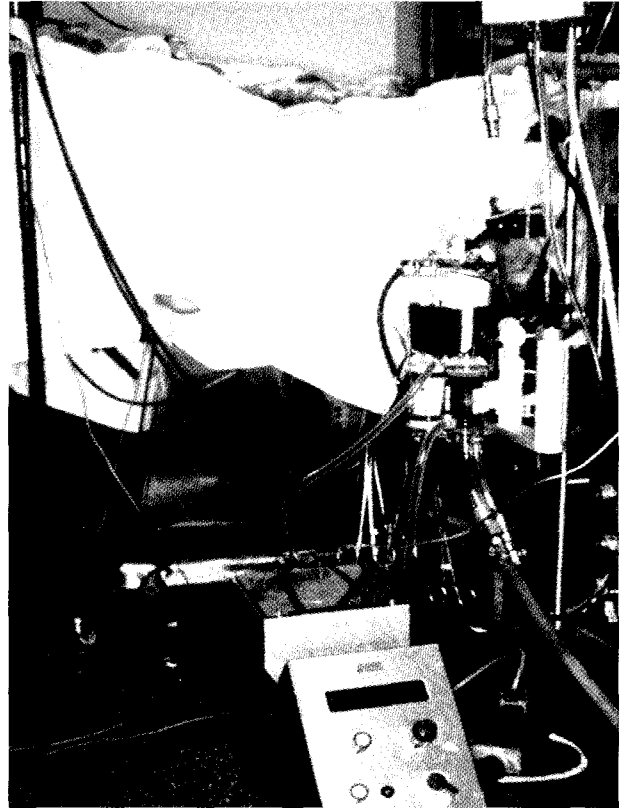


Fig. 2. In the oxygenator group, the bypass circuit consisted of a roller pump(AO, USA) and a membrane oxygenator(Micro-safe, Polystan Inc., Denmark). The umbilical cord was clamped during bypass.

100 mg을 정주 후 100% 산소로 마스크 환기를 시키면서 기관절개를 시행하여 내경 8 mm의 기관내도관을 삽관하고 근육이완제인 베큐로니움(vecuronium) 0.1 mg/kg를 정주 후 인공호흡을 시행하였다. 인공호흡시 일회 환기량은 15 ml/kg, 호흡수는 12~15/min, 흡입산소 농도는 1.0, 호기말양압은 5~10 mmHg로 환기시켰다. 환기 시작후 30분 간격으로 동맥혈 가스분석을 실시하여 동맥혈 이산화탄소 분압을 30~35 mmHg, 동맥혈 산소분압을 150~250 mmHg로 유지시켰다. 마취유지는 케타민을 5 mg/kg/hour 속도로 지속 정주하였고 간헐적으로 0.2 mg/kg의 베큐로니움을 정주하였다. 어미양의 마취수준이 적절한지를 관찰하기 위하여 혈액가스분석(blood gas analysis)을 30분 간격으로 시행하였고 어미양으로부터 130 ml의 혈액을 채취하여 심폐기충전액으로 사용하였다. 어미양에게 수액을 충분히 보충하여 탈수가 되지 않도록 주의하였으며 적혈구분획을 25% 이상으로 유지하였다. 태아양 수술방법 및 심폐우회술: 어미양의 정중 개복술후 위장관내 도관을 삽입하여 위장 팽창을 최소화하였으며 방광내 도관으로 소변을 방뇨시켰다. 자궁을 복강 밖으로 조심스럽게 노출시킨후 태아의 머리부분에 해당되면서 혈관분포가 적은 부위에 수직 자궁절개를 가하고 태아를 노출시켰다. 태아의 체온감소와 조작으로 인해 일어날 수 있는 악영향을 최소화하기 위하여 태아를 전부 노출시키지 않는 것이 바람직하나 본 연구에서는 보다 신속하고 정확한 심폐우회술의 시작을 위하여 전(全)태아를 자궁 밖으로 노출시키기로 하였다. 태아를 자궁 밖으로 빼어낸 뒤 케타민(50 mg/kg)과 근육이완제(succinyl choline 5 mg/kg)를 근육주사하고 태아의 사지를 고정시킨 후 정중흉골절개로 심장을 노출시킨 뒤, 경부를 박리하여 우 또는 좌측 경동맥에 삽관하고 원위부는 절찰하여 태아의

동맥압 및 동맥혈의 가스분석을 위한 혈액 채취 통로로 이용하였다. 주폐동맥에 헤파린 300 unit/kg를 정주하고 12 G 크기의 도관을 삽관하여 심폐우회 회로의 동맥관을 통한 동맥관의 주입로로 사용하였으며, 폐동맥압 감시용으로도 사용하였다. 정맥혈 환류를 위하여는 우심방에 14 내지 18 F 크기의 도관을 삽입하였다(Fig. 1). 심방압 측정을 위하여 22 G 주사침을 사용하였다. 산화기군에서의 체외순환은 정상체온(normothermia)하의 비맥동성(non-pulsatile) 체외순환펌프(AO 회사제, 미국)를 사용하였으며 인공산화기는 영아용 막형산화기(Micro-safe, Polystan 회사제, 덴마크)를 사용하였고 어미양에서 채혈한 혈액을 심폐기 충전액으로 사용하였다(Fig. 2). 충전액의 추가소요량은 생리식염수로 대체하였으며 관류량은 최대혈류량을 얻는 수준으로 유지하였다. 태반군에서는 같은 방법으로 단지 펌프만 원심성펌프(Bio-pimp, Bio-Medicus 회사제, 미국)를 이용하였다. 체외순환은 30분 시행하였으며 심폐기이탈후 심박동이 소실되지 않는 한 30분까지 관찰하였다. 감시장치 및 자료수집방법: 어미양의 동맥압, 심전도, 태아양의 동맥압, 심방압측정을 위하여 8-채널 Gould 감시장치(TA 6000 micropulsing, Gould 회사제, 미국)를, 혈액

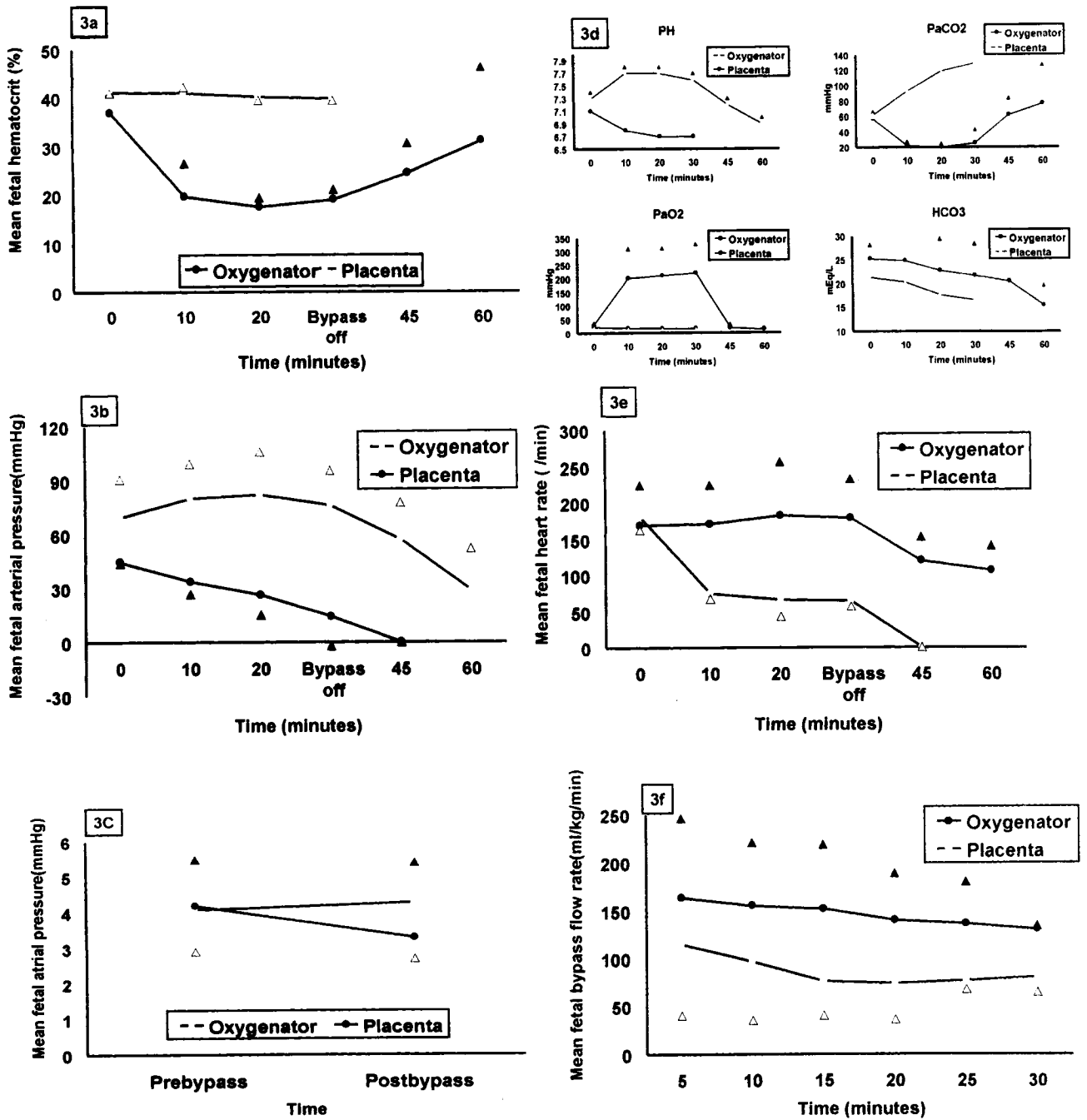


Fig. 3. Changes of fetal hemodynamics and bypass flow rate during bypass. a: Hematocrit, b: Mean fetal arterial pressure, c: Mean fetal atrial pressure, d: Fetal arterial blood gas analysis, e: Mean fetal heart rate, f: Mean fetal bypass flow rate.

가스분석을 위하여 혈액가스분석기(GEM premier, Instrumentation Laboratory 회사제, 미국)를 사용하였다. 태아의 경동맥을 통하여 동맥압을, 태아의 좌심방을 통하여 심방압을 측정하였으며 동시에 일정한 시간 간격으로 태아 동맥혈 가스 소견과 심폐우회 혈류를 측정하였고 심폐우회술 도중의 비인두 온도를 측정하였다. 심폐우회술 이탈 후 30분 동안 혈

역학과 혈압 변화의 관찰을 시도하였다. 이후 심근의 수분 함유량을 측정하기 위하여 좌심실 심근 일부를 채취하였다.

결 과

태아의 평균체중은 $3.6 \pm 1.3 (1.9 \sim 5.2)$ kg이었으며 제태기간

은 120~150일 정도였다. 산화기군에서는 심폐기 충전을 위하여 정질 용액이 혼합된 결과로 심폐우회 도중에는 적혈구 분획치가 20% 전후로 감소하였으며 심폐기이탈후 원상으로 회복되었다. 태반군에서는 시간 경과에 따른 적혈구분획치의 의미있는 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 3a). 산화기군의 동맥압은 심폐기이탈 전까지는 평균 69.8~82.6 mmHg 정도로 유지되었으나 이탈직후 30분 동안 평균 29.0~57.4 mmHg로 급격한 하강을 보였다. 태반군에서는 평균 44.7 mmHg에서 14.4 mmHg로 심폐우회 시작 직후 급격한 평균동맥압의 하강이 있었으며(Fig. 3b) 심폐우회 10분 이후에는 현저한 심기능 실조가 동반되었다. 두 군 모두에서 심방압은 4~5 mmHg로 시간 경과에 따른 유의한 변동이 없었다(Fig. 3c). 산화기군에서는 심폐우회술 도중 산화기의 도움으로 산소분압치가 평균 201.7~220.9 mmHg로 유지되었으나 이탈직후부터는 급격한 하강이 관찰되어 이 경우 혈류의 감소는 물론 이로 인한 심근의 저산소성 손상, 기능부전 등이 매우 급격하게 진행됨을 관찰하였다. 혈중 이산화탄소의 증가 속도 역시 산화기군에서는 심폐우회술 이탈 직후부터(61.9~71.0 mmHg), 태반군에서는 심폐우회술 직후부터 시작되었으며 그 정도는 태반군에서 의미있게 높았다(61.9~129.6 mmHg). PH와 HCO₃⁻ 역시 태반혈류의 급격한 감소를 시사하는 소견으로 일치하였다(Fig. 3d). 산화기군에서는 심폐우회 도중 169~182/min의 평균심박동수를 보였으나 이탈 직후 급격하게 감소하였으며 태반군에서는 심폐우회 초기부터 박동수의 급격한 감소를 보였다(75~64.3/min)(Fig. 3e). 산화기군에서 보다 높은 관류량이 관찰되었으나 두 군 모두에서 태아의 대사량을 충족할 만한 혈류의 확보에는 실패하여 산화기군에서는 평균 140.3~164.0 ml/kg/min, 태반군에서는 74.3~97.0 ml/kg/min으로 관찰되었으며 태반군의 경우 태반혈관 수축으로 인하여 총체혈류량이 산화기군에 비하여 적었기 때문에 관류량이 감소하였던 것으로 사료되었다(Fig. 3f).

고 찰

심장 초음파 검사기기의 발달과 소아 심장학의 진단 기술의 발전에 힘입어 선천성 심장 기형에 대한 조기 진단이 가능해졌으며 이의 연장선 상에서 선천성 심질환에 대한 태아기 진단의 시대가 국내외적으로 열려 가고 있다. 아울러 유전자적 접근, 선천성 심기형에 대한 태아심장 발생과정의 발생학적인 이상의 규명 등은, 기형이 심하지 않고 출생 후에도 완벽한 한 개체로서 구실을 할 수 있는 태아를 조기 도태시키는 우를 범할수 있겠다는 우려도 있으나, 한편으로는 일부 태아 심장중재(fetal cardiac intervention)가 심기형의 정도나 범위를 훨씬 완화시키거나 출생 후 보다 정상에 가까

운 심장으로 변화시키므로써 선천성 심기형 치료에 획기적인 전환점이 될 수도 있다. 태아 심장수술이 그 타당성을 인정받으려면 전통적인 치료방법으로는 출생 후 생존을 포함한 결과가 나빠야하고, 태아 심장수술 자체가 간결하여 수술에 따르는 기술적인 위험도가 낮아야 하고 병변이 이차적이라 일차적인 병변을 교정할 경우 이차적인 병변이 완화되거나 교정될 수 있어야 하는 등 여러가지 전제 조건이 필요하다. 동시에 태아 심장수술이 산모의 생존이나 향후 임신에 악영향을 초래해서는 안된다. 현실적으로 태아 심장수술 분야가 의학적이거나 윤리적인 측면에서 이러한 조건을 만족시킬 수 있으면서 임상에 적용될 수 있는 수준에는 미치지 못하고 있음에도 불구하고 주로 구미를 중심으로 국한된 병원에서 태아 심장수술에 관한 연구가 실험적인 수준에서 체계적으로 꾸준히 지속되어 오고 있다. 현재까지 알려진 바로는, 태아 심장수술을 시도하기 위해서 필요한 심폐우회술이 주로 아이코사노이드 계열의 프로스타글란딘 E₂를 매개로 한 태반의 혈관 수축에 기인한 태반 혈류 감소로 인한 태반 기능 부전의 결과 태아의 생존을 어렵게 하는 것으로 알려져 있다²⁾. 프로스타글란딘 합성 억제제인 인도메타신(indomethacin)³⁾, 과량의 스테로이드⁴⁾, 태아 전척추마취(total spinal anesthesia)⁵⁾, 고혈류(high flow) 체외순환⁶⁾, 맥동성 혈류(pulsatile flow)⁷⁾의 이용, 조직손상을 덜 초래하고 충분한 혈류를 유지할 수 있는 중축성(axial) 체외순환 펌프⁸⁾의 도입 등 다양한 방법으로 태반 기능부전을 회피하려는 노력과 시도가 진행되고 있으나 임상에 적용할 정도의 만족한 결과는 아직 확립되어 있지 않은 것이 세계적인 추세이다. 그러나 적어도 분명한 사실은 신생아 개심술이 그러했듯이 태아 개심술 역시 멀지 않은 장래에 그 기술적인 측면에서의 문제점 또는 난이점들이 차례로 극복될 전망이고, 태아기에 심장중재술을 시행함으로써 치료에 도움이 될 수 있는 환아군이 존재한다는 사실이다. 이러한 시점에서, 비교적 길지 않은 역사를 가진, 그리고 어느 정도 개척적인 분야인 태아 개심술 분야의 실험적인 시도를 통한 기초자료의 획득을 위하여 본 연구가 시행되었다.

1982년 Turley 등⁹⁾이 양태아 모델을 이용하여 태아에 개흉술을 이용하여 폐동맥협착, 대동맥협착, 횡격막탈장을 만든 후 다시 자궁 속에 넣어 만기(full-term)에 자가분만을 유도한 실험적인 시도가 태아 심장 관련 실험의 효시라 할 수 있으나 병변을 만들어 그 혈액학적 변화를 관찰하고 태아 심장수술의 가능성을 타진해보는 실험적인 시도 수준을 벗어나지 못하였다. 이후 1990년대 초반 Longaker 등¹⁰⁾이 일부 태아 질환이 출생 이전에 교정됨으로써 이득을 얻을 수 있다는 가정 하에 인간에서 횡격막탈장(diaphragmatic hernia), 심한 양측성 수신증(hydronephrosis), 천미골기형종(sacrocooccygeal

teratoma), 선천성낭성선종양기형(congenital cystic adenomatoid malformation) 등에 태아수술을 시도하고 태아와 산모의 무사(無事)를 보고하였다. 이후 태아 심장수술 특히 개심술을 위해서는 심폐우회술이 필요하므로 수술자체나 심폐우회술이 태반 또는 태아에 미치는 영향에 대한 연구가 진행되었다. Assad 등¹¹⁾은 심폐우회술에 의한 태반의 혈액학적 변화의 특성을 관찰하기 위하여 태반만 분리하여 우회술을 시행하고 관류압이 40 mmHg를 넘거나 관류량이 150 ml/kg/min 이상이어야 태반 혈류량이 일정하게 유지된다는 사실을 발견하였다. 또한 태반은 거대한 용적저장고(volume capacitor) 역할을 하기 때문에 태반 혈류가 증가하면 태반 자체의 용적도 쉽게 증가하고 태반 혈류가 감소하면 태반용적도 쉽게 감소한다²⁾. 따라서 심폐우회술 도중 고혈류를 만들기 위해서는 많은 용적이 필요하고 심폐기 이탈 후 태반 혈류를 정상화시켜야할 때에는 많은 용적의 제거가 필요하게 된다. 태아 심폐우회술 후 태아 심장기능부전의 가장 직접적인 원인이 태반 혈관저항의 증가에 기인한 태아의 이산화탄소혈증, 대사성산증, 말기심실세동 등이라는 사실을 관찰하였다. 그 기전을 규명하려는 과정에서 인도메타신(indomethacin)을 이용하여 주기성산화효소(cyclooxygenase) 작용을 억제함으로써 아라키돈산 연쇄반응을 차단했다니 태반 혈관저항의 증가가 초래되지 않는 사실을 발견하고 태반 혈관저항을 증가시키는 태반 혈관수축제가 아이코사노이드 생성물이라는 사실을 알게되었다³⁾. 또한 코르티코스테로이드(corticosteroid)를 이용하여 포스포리파아제(phospholipase) 작용을 억제시켜 역시 아라키돈산 연쇄반응을 차단함으로써도 비슷한 효과를 얻었으며, 트롬복세인과 프로스타글란딘 E₂가 중요한 매개체임을 발견하였다⁴⁾. 또한 심폐우회술을 포함한 태아에 대한 수술 자체가 태아의 심장 및 혈액학에 악영향을 주는 것으로 되어 있는데 임신 중기 또는 말기 태아는 내재적인 카테콜아민을 포함한 다양한 호르몬에 의하여 스트레스에 대하여 매우 민감하다. 실제로 수술 또는 심폐우회술 도중 순환 카테콜아민 수준이 정상의 50배 정도 상승한다¹²⁾. 이러한 상황에서 미성숙 심근인 태아심장이 증가한 후부하에 견디기 힘들며 실제로 심박출량이 감소하게 된다. 또한 초창기 실험시 할로테인(halothane)을 근간으로 한 전신마취하에 실험적 태아 심장수술을 시행하는 것이 보통이었는데 실제로 할로테인이 심근기능 저하제이고 통증이나 수술로 야기된 스트레스에 대한 반응을 충분히 차단하지 못할 뿐 아니라 총혈관저항을 증가시키고 태아의 저심박출증, 태반혈관저항의 상승, 고이산화탄소혈증을 초래한다¹²⁾. 이러한 점에 착안하여 Fenton 등⁵⁾은 할로테인 전신마취 대신에 테트라케인을 이용하여 대조(cisterna magna) 수준에서 전척추마취를 시행하여 수술 도중 태아의 혈액학이 개선될 뿐 아니라 인도메타신을

추가할 경우 태반 기능 역시 향상된다는 사실을 입증하였다. 정상 태아양의 심박출량은 350~1,000 ml/kg/min로 굉장히 많고 이 중 40% 정도는 태반혈류인데 실제로 태아 심폐우회술 시 캐놀라 크기, 정맥혈 배혈의 어려움 등으로 고혈류를 유지하기가 쉽지 않으며 혈관작용물질(vasoactive substance)의 생성 등으로 태반을 기능실조에 빠뜨리기가 쉽다¹³⁾. 또한 Assad 등¹⁴⁾은 제대혈관을 30분 정도 폐쇄하더라도 태반의 가스교환기능이 유지된다는 사실을 발견하였다. Fenton 등¹³⁾은 이러한 점에 착안하여 태아의 심폐우회술 도중 제대혈관을 겹자로 잡아 태반을 체외순환회로에서 제외시키고 막성산화기와 구심성펌프(Bio-pump, Bio-Medicus 회사제, 미국)를 이용한 순환회로를 만들고 200 ml/kg/min의 충분한 체관류량을 획득할 수 있었고 체외순환 이탈 후에도 더 낮은 태반혈류가 회복되는 것을 관찰하였다. 그 결과 이들은 30분 우회와 체외순환 정지 후 6시간 동안의 태반 혈류와 가스교환 기능을 감시할 수 있었다. 그러나 동맥혈의 이산화탄소 분압이 체외순환 정지 30분 후에는 급격히 상승하여 인공산화기 모델도 여전히 태반혈류의 급격한 감소현상을 차단하지는 못한다는 사실을 관찰하였다. 따라서 체외순환 회로에 산화기를 인공 막성산화기로 사용하는 것이 유리한지 또는 태반을 산화기로 쓰는 것이 더 이상적인지는 적어도 현재까지는 결론적이지 못하다. 다만 고혈류를 만들고 유지할 수 있는 기술적인 측면에서의 난제가 해결되고 심폐우회술 도중의 태반 혈관 수축 현상을 차단할 수만 있다면 태반을 산화기로 쓰는 것이 보다 생리적이라는 사실에는 이론의 여지가 없다. 실제로 1994년 이후의 실험을 보면 대부분이 태반을 산화기로 쓰면서 체외순환회로, 정맥혈배혈 방법, 인도메타신, 전척추마취의 추가 등 여러가지 수정을 도입하였는데 이는 태아의 심폐우회술 도중에 일어나는 태반의 여러 가지 변화가 기술적으로 조절이 가능해져가고 있다는 사실을 반증해주는 증거라 할 수 있다. Fenton 등¹⁵⁾은 1994년 상술한 방법을 사용하여 태반을 유일한 산화기로 쓰면서 제대기간 120~126일 되는 태아 양에서 정상온도하(normothermic)에 20분 동안의 심폐우회술을 시행하고 최대 250~300 ml/kg/min의 혈류를 얻을 수 있었을 뿐 아니라 태아를 다시 어미양의 자궁 속에서 키워 만기 출산(full-term delivery)을 유도하여 심폐우회술 후의 태아양의 장기 생존을 시도하였는데 80%의 태아양이 임신만기까지 유지되었으며 만기 출산한 양의 44%가 정상 분만되어 생존했으며 나머지는 건사화(mummification)되어 사산되었다. 최근 Reddy 등⁸⁾은 심폐기충전을 위한 용적을 없애고 체외순환에 노출된 표면을 최소화하기 위하여 회로를 가늘고 짧게 설계하고 구심성 펌프 대신에 내부 회전 중축성펌프(internal rotating axial pump, Hemopump, modified model HP24 sternotomy pump, Johnson & Johnson Inter-

ventional Systems, 미국)를 사용함으로써 훨씬 효율적인 정맥혈의 배혈은 물론, 회로를 소형화하는데 성공하여 도관을 채우기 위하여 15 ml 정도의 태아혈이 필요하였고 동력라인을 채우기 위하여 14~16 ml의 40% 포도당용액만이 필요하였다. Reddy 등¹⁶⁾은 동일한 회로를 이용하여 태아 장기(long-term) 생존실험을 시행하고 89%의 만기 생존 출산율을 이룩하였다. 더 나아가서 태아양에 Damus-Kaye-Stansel 술식을 시행한 후 주폐동맥결찰과 체폐동맥 단락술을 시행하여 동맥관 의존성 폐혈류 모델을 만든 후 태아양을 다시 어미양의 자궁 속에서 키워 90%의 생존출산이라는 경이적인 결과를 보고하였으며 출산된 생존 태아양의 심장을 이용하여 산소, 산화질소(NO), 저산소증이 폐혈류에 미치는 영향을 평가하는 실험을 하기에 이르렀다¹⁷⁾.

이러한 태아 심장수술의 세계적인 추세 및 역사적 배경을 토대로 본 연구팀은 향후 실현가능성이 있는 임상 태아 심장수술시대에 대비하기 위하여 양을 이용한 실험적 태아 심장수술을 시도하였는데 본 연구는 그 첫 단계의 실험으로, 태아 심장수술의 기술적인 측면에서의 가능성을 타진하고 가장 기초적인 궁금증을 해결하기로 하고, 실험군을 산화기군 및 태반군으로 나누어 이 두 군이 산화기 역할 및 체외순환혈류 확보에 어떻게 역할하는지 관찰하였다. 첫 시도하는 대부분의 실험이 그렇듯이 본 실험에서도 많은 시행 착오를 경험하였다. 우선 국내에서 양의 임신기간은 9월 중순부터 12월 중순 또는 말까지로 국한되어 있어 실험 시기가 극히 제한되어 있었으며, 일반 양사육장에서 임신양을 구하였기 때문에 과학적으로 제태기간을 정확히 계산하기 힘들었다. 정확하지는 않지만 수의학책에서 인용된 머리마루-엉덩이길이(crown-rump length)를 근거로 짐작하는 제태기간 추정표를 참조하였다. 또한 모든 임신양에 대하여 수술 하루전 X-선 사진과 초음파검사로 태아의 크기나 숫자를 파악하려 하였으나 술후 소견과 일치하지 않는 경우도 있었다. 특히 태아의 크기가 작거나 쌍둥이(일반적으로 50% 확률) 태아인 경우는 그러한 현상이 더 두드러졌다. 어미양 마취유도시 정맥혈 환원에 지장을 초래하므로 오래두는 것은 바람직하지 않았으며 실제로 어미양의 활력증상이 불안정적이 되거나 술전 태아초음파 검사상 태아곤란증후군(fetal distress syndrome)을 보이는 경우도 있었다. 또한 정맥로가 확보되면 생리식염수 1L를 빠른 속도로 주입하여야 급식으로 인한 탈수와 마취로 인한 혈압 강하를 방지할 수 있었다. 어미양의 마취 유지는 첫 단계 실험임을 감안하여 케타민 정맥마취제와 근육이완제를 함께 사용하였는데 어미양의 마취 상태는 비교적 안정적으로 유지가 되었다. 그러나 태반 혈류의 확보와 태아의 스트레스 반응을 억제하기 위하여는 고수위(high level) 척추마취가 유리할 수 있다는 사실을 간접적으로 확인할 수

있었다. 다시 말해서 본 연구팀이 사용한 정맥마취제로는 술중이건 술 후건 태반 혈류는 물론 태아의 활력증상을 유지시킬 수가 없었다. 양외위 상태에서 개복술을 시행하여야 하므로 복부 피하 정맥혈관의 충혈이 심한 것이 보통이며 개복술시 이런 혈관들을 터뜨리지 않으려는 세심한 주의를 기울여야 출혈을 최소화할 수 있다. 일단 개복이 완료되면 위장관에 도관을 삽입하여 감압(decompression)을 시켜야 수술시야를 확보할 수 있으며, 본 실험에서는 어미양의 방광에 삽관하여 소변량의 측정과 방뇨용으로 쓰도록 하였는데 방광상처, 염증가능성 등의 이유로 태아의 장기-생존 실험을 위해서는 적합치 않다고 사료되었다. 본 연구에서는 태아의 크기, 위치, 삽관의 가능성 등을 신속하고도 안전하게 시행하기 위하여 혈관 분포가 없는 부분의 자궁절개를 통해 태아를 모두 자궁 밖으로 꺼내어 실험을 실시하였는데 이런 방법은 태반손상, 자궁손상, 태반혈관 꼬임, 체온하강, 염증 등의 가능성을 높일 것이라고 사료되며 이를 위해서는 향후 보다 적은 노출하에 태아수술을 시행할 수 있어야 하겠다. 태아 혈액학의 특성상 동맥도관을 상행대동맥 근위부, 경동맥 또는 폐동맥에 시행할 수 있는데 본연구에서는 경동맥에 혈압 감시용 삽관을 시도하여 동맥체계에 도관이 집중되는 것을 방지하기 위하여 주폐동맥에 12 G 내경의 동맥도관을 삽입하였다. 주폐동맥은 조직이 굉장히 약해서 찢어지기 쉬웠으며, 동맥도관 끝이 동맥관을 막아서 관류가 어려운 경우도 발생하였다. 이 경우 관류량의 감소와 동맥혈압의 갑작스런 상승이 관찰되었으며, 따라서 주폐동맥 근위부에 삽관하고 캐놀라 끝이 동맥관을 막지 않도록 하는 주의가 필요했다. 동맥압 감시용 도관을 경동맥에 삽입하고 원위부는 결찰하여 경련(seizure)이 발생하는 것이 관찰되는 경우가 있었는데 이는 뇌관류혈 부족으로 인한 저산소성 뇌손상에 기인할 가능성이 있다. 그러나 조직학적인 소견으로 증명을 시행하지는 못했다. 정맥도관의 크기는 태아의 크기에 따라서 14~18 F를 사용하였으며 우심방이 작고 조직이 매우 약하므로 너무 크기 않은 도관을 선택한 경우에서 보다 높은 혈류를 보였고 열상 등의 합병증이 적었다. 삽관에 사용된 봉합사는 6-0 프롤린(prolene) 정도가 알맞았다. 본 연구에서 연구자 등은 전통적으로 시행하는 롤러펌프와 막성산화기 조합의 심폐우회가 태아의 혈액학에 미치는 영향이 궁금하였으며, 또한 수정을 가하지 않은 상태에서의 태반 모델이 태아에 어떻게 영향하는지가 궁금했으며 이를 규명하고 두 군을 비교해보았다. 그러나 결과에서 밝힌 바와 같이 태반군에서는 조기 태반 혈관 수축으로 말미암아 심폐우회술을 위한 충분한 혈류의 확보가 불가능하였을 뿐 아니라 그 결과 태아심근의 저산소성 손상을 초래하여 심박출량 유지도 불가능할 정도였다. 두 군 모두에서 심폐기 이탈 후에는 활력증상의 급격

한 저하가 관찰되었는데 이탈후 태반혈류의 회복이 안되었고, 체외순환 도중의 심근 손상이 그 원인으로 사료되었다. 산화기균에서 제대혈관을 폐쇄시켜야 했는데 손상을 최소화하기 위하여 고무끈으로 된 혈관검자(vessel loop)를 이용한 경우에서 가장 혈관 손상이 적었다.

결 론

연구자 등은 본 양태아 모델을 통하여 어미양에 대한 처치, 자궁조작, 태아심혈관 삽관, 체외순환 회로 구성 등 기술적인 측면에서의 가능성을 확인하였으며, 두가지 다른 방법으로 시행한 체외순환법이 적어도 현 단계에서는 태아의 혈액역학을 정상으로 유지하는 데는 실패하였으나 여러 가지 개선 가능한 부분을 확인할 수 있었다. 향후 태반혈류 확보 방법, 펌프의 개선, 마취방법의 개선 등에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Chang AC, Huhta JC, Yoon GY, et al. *Diagnosis, transport, and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102(6):841-8.
2. Hanley FL. *Fetal cardiac surgery.* In: Karp RB, Laks H, Wechsler AS. *Advanced cardiac surgery.* Mosby-yearbook, Inc. 1994;8:47-74.
3. Sabik JF, Assad RS, Hanley FL. *Prostaglandin synthesis inhibition prevents placental dysfunction after fetal cardiac bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103(4):733-42.
4. Sabik JF, Heinemann MK, Assad RS, Hanley FL, Castaneda AR. *High-dose steroids prevent placental dysfunction after fetal cardiac bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107(1):116-25.
5. Fenton KN, Heinemann MK, Hickey PR, Klautz RJM, Liddicoat JR, Hanley FL. *Inhibition of the fetal stress response improves cardiac output and gas exchange after fetal cardiac bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107(6):1416-22.
6. Hawkins JA, Clark SM, Shaddy RE, Gay Jr. WA. *Fetal cardiac bypass: Improved placental function with moderately high flow rates.* Ann Thorac Surg 1994;57: 293-7.
7. Champsaur G, Parisot P, Martinot S, et al. *Pulsatility improves hemodynamics during fetal bypass. Experimental comparative study of pulsatile versus steady flow.* Circulation 1994;90[part 2]:II47-50.
8. Reddy VM, Liddicoat JR, Klein JR, McElhinney DB, Wampler RK, Hanley FL. *Fetal cardiac bypass using an in-line axial flow pump to minimize extracorporeal surface and avoid priming volume.* Ann Thorac Surg 1996;62: 393-400.
9. Turley K, Vlahakes GJ, Harrison MR, et al. *Intrauterine cardiopulmonary surgery: The fetal lamb model.* Ann Thorac Surg 1982;34(4):422-6.
10. Longaker MT, Golbus MS, Filly RA, Rosen MA, Chang SW, Harrison MR. *Maternal outcome after open fetal surgery: A review of the first 17 human cases.* JAMA 1991;265(6):737-41.
11. Assad RS, Lee FY, Bergner K, Hanley FL. *Extracorporeal circulation in the isolated in situ lamb placenta: hemodynamic characteristics.* J Appl Physiol 1992;72(6): 2176-80.
12. Hanley FL. *Fetal responses to extracorporeal circulatory support.* Cardiol Young 1993;3(3):263-72.
13. Fenton KN, Heinemann MK, Hanley FL. *Exclusion of the placenta during fetal cardiac bypass augments systemic flow and provides important information about the mechanism of placental injury.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105(3):502-12.
14. Assad RS, Lee FY, Sabik JF, Mackenzie S, Hanley FL. *Tolerance of placenta to normothermic circulatory arrest.* J Matern Fetal Invest 1992;2:145-50.
15. Fenton KN, Zinn HE, Heinemann MK, Liddicoat JR, Hanley FL. *Long-term survivors of fetal cardiac bypass in lambs.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107(6):1423-7.
16. Reddy VM, Liddicoat JR, Klein JR, Wampler RK, Hanley FL. *Long-term fetal outcome after fetal cardiac bypass: Fetal survival to full term and organ abnormalities.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111(3):536-44.
17. Reddy VM, Liddicoat JR, Fineman JR, McElhinney DB, Klein JR, Hanley FL. *Fetal model of single ventricle physiology: Hemodynamic effects of oxygen, nitric oxide, carbon dioxide, and hypoxia in the early postnatal period.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112(2):437-49.

=국문초록=

배경: 본 연구에서 저자 등은 태아양 모델을 이용하여 태아 심폐우회술의 기술적인 측면에서의 가능성을 실험하고 심폐우회술과 관계된 태아의 혈액학과 태반기능에 관한 기초자료를 얻고자 하였다. **대상 및 방법:** 제태기간 120~150일 되는 11마리의 태아양을 이용하여 정중흉골절개하에 주폐동맥과 우심이에 각각 12 G, 14~18 F 크기의 도관을 삽관하여 30분 동안 심폐우회술을 시행하였다. 어미양은 케타민 정주를 이용한 전신마취를 시행하였고 태아양에 대하여는 근육이완제만을 사용하였다. 실험군을 롤러펌프와 인공 막성산화기(Micro-safe, Polystan 회사제, 덴마크)를 이용한 군(8마리, 산화기군)과 바이오펌프(Bio-pump, Bio-Medicus 회사제, 미국)와 태반을 산화기로 이용한 군(3마리, 태반군)으로 이분하여 혈류, 태아 혈액학 및 태반기능을 관찰하였다. **결과:** 태아양의 평균체중은 $3.6 \pm 1.3(1.9 \sim 5.2)$ kg이었다. 산화기군에서 심폐기 가동 중에는 평균동맥압 69.8~82.6 mmHg, 평균동맥혈산소분압치 201.7~220.9 mmHg, 평균심방압 4.1~4.3 mmHg, 평균심박동수 169~182 /min, 평균혈류 140.3~164.0 ml/kg/min로 유지되었으나 체외순환을 정지하는 순간부터 급격한 심기능 및 가스소견의 악화가 관찰되어 평균동맥압 29.0~57.4 mmHg, 평균동맥혈이산화탄소분압치 61.9~77.1 mmHg 등이었다. 태반군에서는 심폐우회 시작 직후 평균 44.7 mmHg에서 14.4 mmHg로 급격한 혈압 강하가 관찰되었고 이때 혈류는 평균 74.3~97.0 ml/kg/min 었다. 가스소견 역시 평균동맥혈이산화탄소분압치와 pH가 각각 평균 61.9~129.6 mmHg, 6.7~6.8이었으며 체외순환 정지후에는 심실세동으로 혈액학 측정이 불가능하였다. **결론:** 연구자 등은 본 연구를 통하여, 비록 태아의 장기생존을 위한 태아 혈액학의 유지 및 태반혈류의 확보에는 어려움을 겪었으나 양모델을 이용한 실험적 태아 심폐우회술을 시도하여 태아 심장수술의 기술적인 측면에서의 가능성을 확인하였다. 향후 프로스타글란딘 억제제의 추가, 태아에 전척추마취의 적용, 펌프의 개선 및 순환회로의 축소화 등의 수정된 태아 체외순환에 관한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.