

# 승모판막수술 시 히스티딘을 함유한 결정성 심정지액(Histidine-tryptophan-ketoglutarate Solution)과 저온 혈성 심정지액이 심근기능 보존에 미치는 영향 비교

최용선\* · 방서욱\* · 장병철\*\* · 이 삭\*\* · 박철희\* · 광영란\*\*

## A Comparison of the Effects of Histidine-tryptophan-ketoglutarate Solution versus Cold Blood Cardioplegic Solution on Myocardial Protection in Mitral Valve Surgery

Yong-Seon Choi, M.D.\*, Sou-Ouk Bang, M.D.\*, Byung-Chul Chang, M.D.\*\*,  
Sak Lee, M.D.\*\*, Chol-Hee Park, M.D.\*, Young-Lan Kwak, M.D.\*\*

**Background:** Ischemia-reperfusion injury related to unsuccessful myocardial protection affects postoperative ventricular function and mortality during open-heart surgery. We prospectively compared the effects of administration of histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution and cold blood cardioplegia (CBC) on myocardial protection and clinical outcome in patients undergoing mitral valve surgery. **Material and Method:** Seventy patients with mitral regurgitation (MR) undergoing mitral valve surgery were randomly divided into the HTK group (n=31) and the CBC group (n=31); eight patients were excluded. Perioperative hemodynamics, cardiac medications, pacing, postoperative outcomes and complications were recorded during the hospital stay. All patients received follow-up for at least 6 months postoperatively for morbidity and mortality. **Result:** There were no significant differences in the hemodynamics between the groups during the study period, except for the mean pulmonary artery pressure (MPAP), PCWP and CVP that were lower in the HTK group at 15 min after weaning of CBP. There were no differences for inotropic support and pacing during the 12 hrs postoperatively between the groups. CK-MB values on day 1 and day 2 were 77±54 and 41±23 for the HTK group and 70±69 and 44±34 for the CBC group, respectively (p=NS). Postoperative clinical outcomes were similar in both groups for at least 6 months during the follow-up period. **Conclusion:** These results suggest that the use of HTK solution is as safe as cold blood cardioplegia in terms of myocardial protection.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:399-406)

**Key words:** 1. Myocardial injury  
2. Cardioplegic solutions  
3. Myocardial protection

### 서 론

개심술 시 허혈성 심정지(ischemic arrest) 기간 동안 심

근 보호는 술 후 심근 기능의 보존을 결정하는 주요한 인자로 수술 중의 심근손상은 술 후 환자의 예후에 지대한 영향을 미치게 된다. 이에 심근 보호를 위해 다양한 심정

\*연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine

\*\*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실, 심혈관연구소

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine

논문접수일 : 2007년 4월 13일, 심사통과일 : 2007년 4월 27일

책임저자 : 광영란 (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

(Tel) 02-2228-8513, (Fax) 02-364-2951, E-mail: yikwak@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

지액들이 개발되었고 현재에는 혈성 심정지액이 탁월한 산소 운반 능력 및 완충 능력 등의 우수한 심근보호 효과로 보편적으로 사용되고 있다. 한편 Histidine-tryptophan-ketoglutarate 용액(HTK 용액)은 장기보존액 용도로 많이 사용되고 있는 결정성 심정지액으로 혈성 심정지액에 비해 주입이 간편하고 다량의 히스티딘 함유로 인한 탁월한 완충능력을 가지고 있어 심정지 유도 시 한 번의 주입으로 최대 2시간 동안의 심근 허혈 상태를 가능하게 하는 장점이 있다[1,2].

우리나라에도 선천성 심기형 소아와 판막질환 및 관상동맥질환의 성인 개심술에서 HTK 용액이 혈성 심정지액과 비슷한 정도의 심근보호 효과가 있다고 보고된 바 있다[3,4]. 특히 Sakata 등[5]은 단일 수술을 받은 성인 판막질환군에서 혈성 심정지액과 HTK 용액에 대한 비교 연구에서 HTK 용액이 심근 보호 효과에 있어 더 우수하다고 보고하였다. 그러나 이전의 연구들이 다양한 수술군을 포함하고 있거나[4] 두 심정지 용액의 온도가 다른 점[5] 등의 한계가 있을 뿐만 아니라 수술 후 심근 기능에 영향을 미칠 수 있는 마취약제, antifibrinolytics의 사용 유무 및 종류, corticosteroid의 사용 유무, 혈액학 유지를 위한 심혈관계 약물의 사용 지침 및 사용 빈도 등에 대한 언급이 없어[4,5] 수술 후 심근 기능에 미치는 여러 조건들을 통제한 상태에서 두 심정지액의 효과를 비교하였다고 보기 어렵다고 생각한다. 이에 본 저자들은 승모판막폐쇄부전으로 승모판막수술을 시행 받는 환자군에서 상기의 조건들을 통제하였을 때 두 심정지액이 심근 효소, 수술 직후와 중환자실에서 혈액학 변화, 심혈관계 약물 및 심장박동조율기의 사용 빈도에 미치는 영향을 살펴봄으로써 HTK 용액과 냉혈성 심정지액의 심근보호 효과를 비교하여 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

본 연구는 병원 임상연구심의위원회의 규정을 준수하였으며 승모판막폐쇄부전을 진단 받고 판막대치술 또는 판막성형술이 예정된 20세 이상의 성인 환자 70명을 대상으로 전향적으로 연구하였다. 수술 전 시행한 심초음파 소견상 승모판막협착증이 중등도 이상 동반된 경우, 좌심실박출계수가 50% 미만인 환자, 대동맥판막폐쇄부전이 Grade I 이상 동반된 환자, 개심술의 기왕력이 있는 환자 및 응급수술을 시행 받는 환자는 대상에서 제외하

였다. 환자들을 심정지액의 종류에 따라 각각 35명씩 냉혈 심정지액군(CBC군)과 HTK 심정지액군(HTK군)으로 분류하였고 수술 경험이 풍부한 A와 B 두 명의 외과 의사 수술한 환자만을 대상으로 하였다. 심정지액의 종류는 외과의가 무작위로 결정하였다.

### 2) 방법

모든 환자는 환자에서 마취유도를 위해 midazolam 2.5 mg, sufentanil 1.5~3.0  $\mu$ g/kg, rocuronium bromide 50 mg 을 정주한 후 기관내삽관을 시행하였다. 마취유지는 sufentanil 0.5~1.5  $\mu$ g/kg/h과 vecuronium 1~2  $\mu$ g/kg/min 지속정주 및 흡입산소분율 0.6에서 호기말농도 1% 이하의 isoflurane으로 하였고, 호기말이산화탄소분압이 30~35 mmHg가 되도록 조절호흡을 시행하였다. 요골동맥도관, 중심정맥도관 및 폐동맥도관의 삽관을 시행하였다. 혈액학적 변수들은 마취유도 전(T0), 체외순환으로부터 이탈 후 protamine을 정주하기 전(T1), 흉골 봉합 후(T2), 중환자실 도착 6시간 후(T3) 및 12시간 후(T4)에 측정하였다. 측정한 혈액학 변수들은 심박동수, 전신동맥압, 중심정맥압, 폐동맥압, 폐모세혈관쇄기압, 심박출지수, 혼합정맥혈 산소포화도, 우심실박출지수 등이었으며, 투약했던 모든 심혈관계 약물을 기록하였다. 마취유도 후 경식도심도초음파 소식자를 삽입하여 수술 기간 동안 심장 기능을 관찰하고 판막수술 후 판막의 기능을 평가하는 데 이용하였다.

정중흉골절개 후 상행대동맥에 동맥도관을 삽입하고, 두 개의 정맥도관을 삽입한 후 막형산화기를 이용한 체외순환을 시작하였다. 상행 대동맥에는 심정지액의 주입을 위한 주입관을 삽입하였다. 체외순환 중 심근 보호를 위해서 대동맥 차단 직후에 CBC군에서는 4~8°C의 고칼륨 심정지액(80mEq/L)을 혈액과 1:4로 혼합하여 20 mL/kg를 80~100 mmHg의 관류압으로 주입하였고, 매 20분마다 심정지 유지를 위해 저칼륨 심정지액(30 mEq/L)으로 변경하여 10 mL/kg를 80~100 mmHg의 관류압으로 주입하였다. HTK군에서는 상용화되어 있는 HTK 용액(Custodiol® 용액, Dr. Franz Kohler Chemie GMBH, Germany)을 4~8°C로 냉각하여 80~100 mmHg의 관류압으로 30 mL/kg를 한 번만 주입하였다. 관상정맥동으로 배액되는 다량의 HTK 용액은 따로 흡인장치로 흡입하지 않고 심폐기를 통해 혈액여과(hemofiltration)를 시행하였고 그 양을 기록하였다. 판막대치술은 전엽만 절제하고 후엽과 후방 유두근 및 건삭을 보존하는 술식을 사용

하였고 판막성형술은 Capentier type의 승모판막 성형술을 이용하였으며, 판막의 크기를 좁히기 위하여 Capentier ring (Edward Lifescience, USA)이나 Duran ring (Medtronic Inc, USA)의 annular ring을 사용하여 시행하였다[6].

체외순환 중 환자의 체온은 비인두와 직장에서 감시하였으며, 직장에서 측정된 온도가 경증도의 저체온(33~34°C)을 유지하도록 하였고, 재가온은 비인두에서 측정된 온도가 36.5°C를 넘지 않도록 하였다. 모든 환자에서 antifibrinolytics 제제로 tranexamic acid를 사용하였으며 체외순환 시작 전에 methylprednisolone 20 mg/kg을 정주하였다. 수술 중과 중환자실에서 평균동맥압은 50~80 mmHg로 유지하였고, 혈압 유지를 위해 필요에 따라 phenylephrine이나 norepinephrine 또는 sodium nitroprusside이나 nicardipine을 사용하였다.

체외순환으로부터의 이탈 중 경식도심초음파 상 좌심실 박출계수가 40% 미만으로 관찰되고 체외순환 종료 후 전 부하가 충분함에도 심박출지수가 2.2 L/min/m<sup>2</sup> 이하로 유지되는 환자에서는 dobutamine 2~5 µg/kg/min을 점적주입하였으며, 이 후 분당 100회 이상의 빈맥이 발생하면 dobutamine 사용을 중단하고, milrinone 50 µg/kg을 부하한 후 0.2~0.5 µg/kg/min 속도로 점적주입하였다. 또한 좌심실 박출계수가 40% 이상이나 심박출지수가 2.2 L/min/m<sup>2</sup> 이하로 지속되고 혈압이 감소하는 환자에서도 상기의 심근 수축촉진제를 사용하였다. 모든 환자에서 대동맥경자를 제거한 후에는 Trendelenburg 체위에서 대동맥의 심정지액주입관을 통해 심장 내 공기를 제거하면서 경식도심초음파를 관찰하여 심장 내 공기방울이 소실된 것을 확인한 후 체외순환을 종료하였다.

Creatine kinase-MB (CK-MB)값은 수술 1일과 2일째에 측정하여 심근 허혈 손상의 정도를 비교하였다. 술 후 인공호흡기 이탈 시간, 중환자실 재원 일수, 총 재원 일수, 수술 후 합병증, 재수술 및 사망률 등을 최소 6개월에서 최고 28개월까지 추적 관찰하여 단기 예후를 기록하였다.

통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고 모든 값은 평균±표준편차 또는 환자수(%)로 표시하였다. 두 군 간 측정값의 비교는 independent t-test, Chi-Square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였으며, 모든 통계 결과는 p값이 0.05 미만일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

Table 1. Demographic data

	HTK group (n=31)	CBC group (n=31)	p value
Age (yr)	51.2±13.3	50.7±14.1	0.897
BSA (m <sup>2</sup> )	1.7±0.1	1.7±0.2	0.316
Gender (M/F)	17/14	14/17	0.446
Hypertension	8	6	0.544
Diabetes mellitus	3	1	0.612
CHF	4	1	0.354
LVEF (%)	66±7	66±7	0.881
Acute symptom (months)	2.3±2.7	1.7±2.0	0.286
Chronic symptom (yrs)	4.7±7.0	2.5±3.9	0.131
Preoperative ECG			
NSR/A-fib	16/15	16/15	1.0
Preoperative medications			
Digoxin	12	12	1.0
ACE inhibitors	21	18	0.43
CCB	4	3	1.0
β-blockers	2	4	0.671
Diuretics	24	24	1.0

HTK=Histidine-tryptophan-ketoglutarate; CBC=Cold blood cardioplegia; BSA=Body surface area; CHF=Congestive heart failure; LVEF=Left ventricular ejection fraction; NSR=Normal sinus rhythm; A-fib=Atrial fibrillation; ACE=Angiotensin converting enzyme; CCB=Calcium channel blocker.

## 결 과

관상동맥우회술을 같이 시행하는 것이 수술 직전에 결정된 2명을 제외한 총 68명의 환자 중 34명에서 HTK 용액을 사용하였고 34명에서 저온 혈성 심정지액을 사용하였다. HTK군 중 1명의 환자와 CBC군 중 3명의 환자에서 수술 전 심초음파 결과와 달리 마취유도 후 시행한 경식도심초음파 상에서 좌심실박출계수가 50% 미만으로 감소되어 있어 이들은 연구 대상에서 제외하였다. HTK군에서 승모판막성형술을 시행한 환자 중 1명은 HTK 용액을 4,000 mL 주입 후에도 심정지가 유도되지 않아서 냉혈성 심정지액으로 교체하였고, 1명은 판막성형술 후 승모판역류가 남아 있어 체외순환을 2차례 더 시행하면서 HTK 심정지액을 총 3회 정주하여 총 2명의 환자를 결과분석에서 제외하였다. HTK군 중 8명에서 삼첨판륜성형술, 5명에서 냉동절제를 이용한 Maze 술식을 승모판막수술과 같이 시행하였고 CBC군에서는 9명에서 삼첨판륜성형술, 5명에서 Maze 술식을 같이 시행하였다. 승모판막대치술과 승모판막성형술 시행 받은 환자수의

**Table 2.** Operative data

	HTK group (n=31)	CBC group (n=31)	p-value
MV replacement	10 (32%)	15 (48%)	0.196
MV repair	21 (68%)	16 (52%)	
TAP	8 (26%)	9 (29%)	0.776
Maze	5 (16%)	5 (16%)	1.0
TAP+Maze	4 (13%)	2 (6%)	0.671
ACC time (min)	75±27	80±27	0.482
CPB time (min)	112±30	115±36	0.727
Pacemaker use after CPB weaning	14 (45%)	10 (32%)	0.243
Patients treated with (at OR)			
Vasopressors	4 (13%)	7 (23%)	0.508
Inotropic drugs	8 (26%)	7 (23%)	0.767
Vasodilators	4 (13%)	1 (3%)	0.354

HTK=histidine-tryptophan-ketoglutarate; CBC=cold blood cardioplegia; MV=Mitral valve; TAP=Tricuspid annuloplasty; ACC=Aortic cross clamping; CPB=Cardiopulmonary bypass; OR=Operating room.

군 간 차이는 없었다. 승모판막대치술 후에 판막 기능 이상이나 판막주위 역류(paravalvular leak)가 관찰된 경우는 없었으며, 승모판막성형술 후에는 승모판막역류가 없거나 경미한(trivial) 정도의 승모판막 역류만 남아 있었다.

수술 전 환자들의 임상적 특징은 군 간 차이가 없었다(Table 1). 체외순환과 대동맥경자시간은 HTK군이 112±30분과 75±27분, CBC군이 115±36분과 80±27분으로 군 간 차이가 없었다(Table 2). 수술실과 중환자실에서 심근수축촉진제 사용 빈도 및 심장박동조율기의 사용 빈도는 군 간 차이가 없었다(Table 2, 3). 다만 중환자실에서 심근수축촉진제를 사용한 후에도 저심박출량이 지속된 환자가 각 군에서 1명씩 있었다. HTK군에서 체외순환으로부터 이탈 후 평균폐동맥압(p=0.04)과 중심정맥압(p=0.009) 및 폐모세혈관쇄기압(p=0.015)이 유의하게 낮았다(Table 4). 동맥혈 가스 검사상 산성화와 칼륨 이온의 농도는 대동맥경자를 풀 후부터 체외순환 종료 시까지 두 군 간의 유의 있는 차이는 없었다. 체외순환 동안 총 수액의 이동을 계산하면(총 주입량-총 배출량) HTK군에서는 -940±901 mL, CBC군은 -1,103±938 mL으로 군 간 유의한 차이는 없었다.

CK-MB 수치는 수술 후 1일과 2일째 모두에서 두 군 간 유의한 차이가 없었고(Table 3) Maze 술식을 시행한 환자를 제외하면 CK-MB 수치가 수술 후 1일에는 각 군에서 HTK군과 CBC군에서 각각 57±22 ng/mL와 54±36

**Table 3.** Postoperative data

	HTK group (n=31)	CBC group (n=31)	p-value
CK-MB on day 1 (ng/ml)	77±54	70±69	0.649
CK-MB on day 2 (ng/ml)	41±23	44±4	0.732
Patients treated with (at ICU)			
Vasopressors	5 (16%)	7 (23%)	0.52
Inotropic drugs	8 (26%)	13 (42%)	0.18
Vasodilators	13 (42%)	15 (48%)	0.61
Pacemaker use at ICU	14 (45%)	14 (45%)	1.0
Atrial fibrillation	4 (13%)	3 (10%)	1.0
Re-operation	1	1	
Ventilatory care (hr)	12.1±5.1	14.7±7.8	0.179
ICU day	2.3±0.5	2.3±0.5	0.853
Hospital day	13.8±3.9	14.9±3.2	0.257

HTK=Histidine-tryptophan-ketoglutarate; CBC=Cold blood cardioplegia; CK-MB=Creatine kinase-MB; ICU=Intensive care unit.

ng/mL이고 수술 2일에는 33±13 ng/mL와 36±27 ng/mL로 군 간 차이가 없었다. 수술 후 인공호흡기 이탈 시간, 중환자실 및 병원 입원 기간은 두 군 간 차이가 없었다(Table 3). 수술 후 2007년 1월까지 외래를 다니는 62명의 환자 중 뇌신경계 및 심혈관계 관련 합병증을 보이거나 사망한 환자는 없었다.

## 고 찰

개심술 시 허혈성 심정지 기간 동안 심근 손상은 수술 후 심근 기능에 영향을 미치는 주요한 인자로 심정지액은 움직임이 없는 수술 시야를 제공하면서 동시에 심장 기능의 보존을 목적으로 한다. 대동맥경자 시행 후 심근에 혈액 공급이 중단되고 허혈 상태가 시작되면 세포에서는 혐기성 해당작용이 시작되면서 글리코겐(glycogen)이 분해되고 삼인산아데노신(ATP)이 빠르게 감소되며 산성화가 심해져 세포의 손상에 이르게 된다[7-9]. 이러한 심근의 허혈성 저산소증과 이어지는 재관류로 인한 세포의 손상과 괴사는 수술 직후 심장 기능과 밀접한 관련이 있고[10,11], 이는 환자의 장기적 예후와도 밀접한 관계가 있다[12].

지금까지 더 나은 심근 보호를 위해 다양한 심정지액이 연구되었으며 특히 혈성 심정지액과 결정성 심정지액의 비교 연구는 많이 보고되었다. 관상동맥우회술 시에는 혈성 심정지액을 투여 받은 환자에서 심근경색과

**Table 4.** Changes in hemodynamic variables

		T0	T1	T2	T3	T4
HR (beats/min)	HTK	81±17	83±12	85±10	85±9	86±11
	CBC	81±16	85±9	85±19	88±15	85±10
MBP (mmHg)	HTK	95±15	75±8	81±13	79±11	79±9
	CBC	93±9	73±12	82±12	76±9	77±10
MPAP (mmHg)	HTK	23±9	18±4*	19±3	20±5	18±4
	CBC	26±8	20±5	20±4	20±3	19±4
PCWP (mmHg)	HTK	14±5	11±3*	13±3	14±3	13±3
	CBC	16±6	13±4	15±4	14±3	13±4
CVP (mmHg)	HTK	4±3	7±2*	9±3	9±3	8±3
	CBC	6±2	8±3	9±3	8±3	8±3
PVRI (dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	HTK	208±139	184±66	153±45	140±117	119±43
	CBC	294±174	182±75	136±47	143±51	147±63
SVRI (dynes·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	HTK	2,063±719	1,765±390	2,027±647	1,612±419	1,573±408
	CBC	2,453±762	1,748±629	1,898±565	1,670±483	1,659±436
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	HTK	3.8±1.2	3.2±0.9	3.0±0.7	3.7±0.7	3.8±0.7
	CBC	3.4±0.7	3.2±0.8	3.3±0.9	3.5±0.9	3.4±1.0
RVEF (%)	HTK	33±12	29±7	27±5	28±5	30±4
	CBC	29±12	29±7	29±6	27±11	25±7

T0=Before induction of anesthesia; T1=15 min after the discontinuation of cardiopulmonary bypass; T2=After sternal closure; T3=6 hr after intensive care unit arrival; T4=12 hr after intensive care unit arrival; HR=Heart rate; MBP=Mean systemic blood pressure; MPAP=Mean pulmonary arterial pressure; PCWP=Pulmonary capillary wedge pressure; CVP=Central venous pressure; PVRI=Pulmonary vascular resistance index; SVRI=Systemic vascular resistance index; CI=Cardiac index; RVEF=Right ventricular ejection fraction; HTK=Histidine-tryptophan-ketoglutarate group; CBC=Cold blood cardioplegia group. \*=Showed statistically significant decrease of MPAP, CVP and PCWP in HTK group compared with group at the time of T1.

사망률의 빈도에는 차이가 없더라도 저심박출량 증후군이 의미 있게 감소되었고[13] 특히 고위험환자군에서는 혈성 심정지액이 심근 보호에 있어 효과적이라는 연구 결과들이 보고되었고[13-16], 판막질환수술에서도 유사한 연구결과들이 보고되었다[17,18]. 한편 HTK 용액은 성인 개심술 시 전통적인 결정성 심정지액보다 우수한 심근 보호 효과를 보였고[19], 승모판막대치술 시 혈성 심정지액보다 심근 보호 효과에 있어 더 우수하다는 연구결과들이 보고되었다[5].

혈성 심정지액은 혈액소의 산소 운반 능력에 따른 세포로의 산소공급 증가, 적혈구와 혈액소의 히스티딘에 의한 완충 능력과 혈액 희석이 적다는 등의 정상적인 생리 기전에 근접한 장점이 있지만 심정지액 주입 시 심폐기 내에 별도의 주입 회로를 준비해야 하고 심정지 유도 후 20~30분마다 심정지액을 추가로 투여해야 하기 때문에 수술을 잠시 중단해야 하며, 관상동맥에 잔존하는 혈액으로 인해 깨끗한 수술 시야를 확보하기 어렵다는 단점이 있다. 이에 반해 HTK 용액은 심정지 유도 시 10분 정도로 투여시간이 길지만 심정지 유도 시 다량의 일

회 주입으로 2~3시간까지의 안정적인 심정지가 가능해 중단 없이 수술을 지속할 수 있으며 깨끗한 수술 시야를 확보할 수 있다는 장점이 있다[1,2].

HTK 용액은 1975년 Bretschneider 등[9]에 의해 개발되어 유럽을 중심으로 장기 이식 시 관류 및 보존액으로 널리 사용되고 있으며 세포 내 전해질 조성에 기본을 두어 세포외 조성을 기준으로 한 심정지액보다 나트륨과 칼륨의 농도가 낮고 칼슘이 없다. 그리고 여기에 히스티딘(histidine), 트립토판(tryptophan), 케토글루타레이트(ketoglutarate) 및 만니톨(mannitol) 등이 첨가되어 전통적인 심정지액보다 뛰어난 심근 보호 효과를 기대할 수 있다[19,20]. 히스티딘은 강력한 완충제로 심근 허혈 동안 축적되는 대사산물에 의한 산성화를 완충하고, 혐기성 해당작용(glycolysis)을 증진시키며, ATP 저장량을 보존하고 고에너지 인산염(high-energy phosphates)의 양을 안정화시켜 심근 회복을 향상시킨다. 트립토판은 막안정화를 통해 히스티딘의 세포내 유입을 억제하여 완충능을 향상시킨다[7,21,22]. 케토글루타레이트는 대사기질로서 ATP 생성을 증가시키며 만니톨은 심근 세포의 부종을 감소시

키고 산소 자유기의 제거 기능을 향상시킨다[19,20].

Sakata 등[5]은 승모판막대치술 시 혈성 심정지액보다 HTK 용액이 심근 보호 효과에 있어 더 우수하다고 보고하였다. 하지만 이 연구에서는 두 명의 수술의 중 1명은 혈성 심정지액만을 다른 한 명은 HTK 용액만을 사용하여 '외과의'가 결과에 영향을 미칠 수 있는 여자가 있는 점과 혈성 심정지액은 15°C로 HTK 용액은 4°C의 온도로 사용하여 두 심정지액의 온도가 달랐다는 점 등의 연구고안상의 문제가 있으며, 이 중 11명의 환자가 다른 동반 수술을 시행 받았다. 위의 연구에서는 심근 허혈의 지표로서 creatine kinase (CK)만을 측정하였는데 이는 두 군 간 차이가 없었지만 심폐기 이탈 시 제세동이 필요한 경우와 심장박동조율기의 필요성이 적었다는 임상적인 지표들에 근거하여 HTK 용액이 심근 보호에 있어 보다 우수하다고 결론을 맺었다. 국내에서도 판막 수술 또는 관상동맥우회술을 시행 받은 40명의 환자에서 두 심정지액을 비교한 연구가 시행되었는데 대동맥 차단 직전과 재관류 직후에 요골동맥과 관상정맥동의 혈액에서 비교한 심근 효소(CK-MB, troponin I), 혈액학 변수 및 좌심실박출분율을 지표로 측정하여 살펴본 결과 HTK 용액이 심근 보호의 정도에서 냉혈성 심정지액과 유의한 차이를 보이지 않는다고 하였다[3]. 다만 HTK 용액군에서 총 재원일수가 다소 길었고 심폐기 이탈 시 제세동이 필요한 경우가 다소 많았다는 결과로 냉혈성 심정지액이 다소 우수한 부분이 있으나, 단일 수술을 받은 환자군에서 비교 연구가 차후 필요하다고 보고하였다[3].

수술 후 심근 기능회복에 영향을 미치는 인자들은 매우 다양하기 때문에 심정지액이 심근 기능에 미치는 영향을 알아보기 위해서는 많은 관련 인자들을 통제하는 것이 매우 중요하다고 생각한다. 그러한 점에서 본 연구는 이전의 연구들과 비교하여 두 심정지액의 심근보호 효과를 살펴보는 데 이점을 갖고 있다고 생각한다. 본 연구에서는 대상환자의 질환 및 수술이 결과에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 승모판막폐쇄부전을 진단 받고 판막대치술 및 판막성형술을 시행 받는 비교적 단일 수술군의 환자들을 대상으로 삼았다. 수술 전 진단을 승모판막폐쇄부전에 국한한 것은 승모판막협착의 경우 폐동맥고혈압과 이차적인 우심실부전이 동반된 환자와 그렇지 않은 환자 간의 예후가 많은 차이가 있기 때문이었다. 그리고 외과의가 미치는 영향을 최소화하였으며, 동일한 마취 방법을 시행하여 마취제가 미치는 영향을 배제하였다[23,24]. 또한 antifibrinolytic 중 심근 기능에 영

향을 미친다고 알려진 aprotinin의 사용을 배제하였으며, 양 군 모두에 corticosteroid를 사용하였다. 그럼에도 불구하고 본 연구에서도 HTK 심정지액 및 냉혈성 심정지액의 심근 보호 효과의 차이를 발견하지는 못하였다. 이 결과는 이전의 연구 결과들과 유사하게 혈액학 변수들 및 수술실과 중환자실에서의 심근수축촉진제 및 심장박동조율기의 사용 등의 군 간 차이를 관찰할 수 없었다. HTK군에서 체외순환으로부터 이탈 후와 흉골 봉합 후 심장충만압이 유의하게 낮았는데 이는 다량의 HTK 용액을 준 후 체외순환 동안 혈액여과(hemofiltration)를 하였기 때문으로 생각된다. 그러나 실제 체외순환 동안 총수액주입량과 배출량을 살펴보면 오히려 CBC군에서 통계적으로 유의한 차이는 아니나 다소 배출량이 많았다. 두 군에서의 심장충만압은 모두 정상 범위 내에 있었으며 두 군 간의 차이가 임상적으로 의미 있는 차이는 아니라고 생각된다. 심근 허혈의 지표로 살펴본 CK-MB는 수술 후 1일째 HTK군에서 다소 높았는데 이는 다른 연구에서 HTK 용액을 사용한 환자에서 수술 1일과 2일째 CK 값이 다소 높았던 결과[5] 및 혈중 CK-MB의 농도가 다소 높았다는 보고[3]들과 상응하는 결과이지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 중환자실 재원기간, 총 재원기간, 수술 후 합병증과 임상 경과는 군 간 차이가 없었던 점으로 미루어 전체적 임상적 성과에 있어서는 유의한 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

그러나 본 연구에서는 HTK군의 1명(3%)의 환자에서 심정지액과 관련되거나 관련이 의심되는 합병증을 경험하였다. 한 환자에서는 수술 전 시행한 검사상 대동맥판막역류가 없었음에도 불구하고 심정지가 일어나지 않아 냉혈성 심정지액으로 대치하였으며 이 후 별다른 문제 없이 수술이 종료되었고 환자 또한 순조롭게 회복하였다. 따라서 특별한 이유 없이 심정지 유도가 어렵거나 체외순환의 반복으로 심정지액의 반복적 사용이 요구되는 경우 다량의 HTK 심정지액 사용이 환자의 임상결과에 미치는 영향에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 두 심정지액의 심근 보호 효과를 비교하는 지표로 심근 효소인 CK-MB의 농도를 측정하였는데, 본 연구에 포함된 환자 수는 본 연구 결과의 표준편차로 CK-MB값이 30 ng/mL 이상 차이가 날 때 이를 확인할 수 있는 power가 80%로 이보다 더 작은 차이를 감별하기에는 연구에 포함된 환자수가 적다는 문제가 있다. 그러나 판막질환으로 수술을 시행 받는 환자에서 심

정지액의 심근보호 효과를 관찰하기 위해서 어느 정도의 CK-MB 값의 차이가 임상적으로 유의한가에 대해서는 알려진 바가 없어 연구에 필요한 환자수를 구하기 어려웠으며, 본 연구에 포함된 환자수는 호흡기 거치기간 및 재원 일수 또는 심박출량의 차이를 확인하기에는 충분한 power를 갖고 있어서 환자수가 두 심정지액의 임상 경과에 미치는 영향을 살펴보기에는 부족하지 않다고 생각한다.

## 결 론

본 연구에서는 승모판막폐쇄부전을 진단 받고 승모판막수술을 시행 받는 비교적 단일 질환의 단일 수술군의 환자들을 대상으로 심근 기능에 영향을 미치는 여러 인자들을 통제된 상태에서 HTK 용액과 냉혈 심정지액이 수술 후 심근 기능에 미치는 영향을 비교 분석하였다. HTK 용액과 냉혈 심정지액은 개심술 후 혈중 CK-MB의 농도와 혈액학 변수 및 임상 경과에 큰 차이가 없으므로 미루어 HTK 용액의 심근 보호 효과는 냉혈 심정지액과 임상적으로 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

- Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. *Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis.* Cardiovasc Surg 1975;16:241-60.
- Bretschneider HJ. *Myocardial protection.* Thorac Cardiovasc Surg 1980;28:295-302.
- Lee DH, Park NH, Keum DY, Choi SY, Lee KS, Yoo YS. *Comparison of myocardial protective effect between the cold blood cardioplegia and histidine-triptophan- ketoglutarate solution.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:735-41.
- Lee C, Kim YJ. *A prospective clinical trial of histidine-triptophan-ketoglutarate solution in congenital heart surgery.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:483-8.
- Sakata J, Morishita K, Ito T, Koshino T, Kazui T, Abe T. *Comparison of clinical outcome between histidine-triptophan-ketoglutarate solution and cold blood cardioplegic solution in mitral valve replacement.* J Card Surg 1998;13:43-7.
- Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al. *Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal.* Thorac Cardiovasc Surg 1980;79:338-48.
- Del Nido PJ, Wilson GJ, Mickle DAG, et al. *The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection.* J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:689-99.
- Kubler W, Spieckermann PG. *Regulation of glycolysis in the ischemic and anoxic myocardium.* J Mol Cell Cardiol 1970; 1:351-77.
- Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll B, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. *Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis.* J Thorac Cardiovasc Surg 1975;16:241-60.
- Galinares M, Shattock MJ, Hearse DJ. *Effects of potassium channel modulation during global ischaemia in isolated rat heart with and without cardioplegia.* Cardiovasc Res 1992; 26:1063-8.
- Careaga G, Arguero R, Chavez-Negrete A, et al. *Control of myocardial reperfusion injury with hypertonic-hyperosmotic solution in isolated rabbit heart.* Eur Surg Res 1995;27: 269-76.
- Fremes SE, Tamariz MG, Abramov D, et al. *Late results of the Warm Heart Trial: the influence of nonfatal cardiac events on late survival.* Circulation 2000;102(19 Suppl 3): 339-45.
- Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE. *Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials.* Circulation 2006;114(Suppl 1): 331-8.
- Kron IL. *Protection in the failing heart.* Ann Thorac Surg 1999;68:1971-3.
- Flack JE 3rd, Cook JR, May SJ, et al. *Does cardioplegia type affect outcome and survival in patients with advanced left ventricular dysfunction? Results from the CABG Patch Trial.* Circulation 2000;102(Suppl 3):III84-9.
- Schlensak C, Doenst T, Kobba J, Beyersdorf F. *Protection of acutely ischemic myocardium by controlled reperfusion.* Ann Thorac Surg 1999;68:1967-70.
- Jin XY, Gibson DG, Pepper JR. *Early changes in regional and global left ventricular function after aortic valve replacement. Comparison of crystalloid, cold blood, and warm blood cardioplegias.* Circulation 1995;92(Suppl II): 155-62.
- Bouchart F, Bessou JP, Tabley A, et al. *How to protect hypertrophied myocardium? A prospective clinical trial of three preservation techniques.* Int J Artif Organs 1997;20: 440-6.
- Careaga G, Salazar D, Tellez S, Sanchez O, Borrayo G, Arguero R. *Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients.* Arch Med Res 2001;32:296-9.
- Kober IM, Obermayr RP, Brull T, Ehsani N, Schneider B, Spieckermann PG. *Comparison of the solutions of Bretschneider, St. Thomas' Hospital and the National Institutes of Health for cardioplegic protection during moderate hypothermic arrest.* Eur Surg Res 1998;30: 243-51.
- Takeuchi K, Buenaventura P, Cao-Danh H, et al. *Improved protection of the hypertrophied left ventricle by histidine-*

containing cardioplegia. *Circulation* 1995;92(Suppl II):395-9.

22. Pulis RP, Wu BM, Kneteman NM, Churchill TA. *Conservation of phosphorylation state of cardiac phosphofructokinase during in vitro hypothermic hypoxia.* *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2151-8.

23. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, et al. *Myocardial*

*damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study.* *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:477-83.

24. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. *Cardio-protection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications.* *Anesth Analg* 2005;100:1584-93.

=국문 초록=

배경: 개심술 시 불충분한 심근 보호로 인한 허혈과 재관류 손상은 술 후 심실 기능과 예후에 영향을 미친다. 본 저자들은 승모판막 수술에서 HTK 용액과 냉혈 혈성 심정지액이 심근 보호와 임상 결과에 미치는 영향을 전향적으로 비교 분석하였다. 대상 및 방법: 승모판막폐쇄부전으로 승모판막수술을 받는 70명의 환자 중 8명의 환자를 제외한 31명에서 HTK 용액을(HTK군), 31명에서 냉혈 혈성 심정지액을(CBC군) 사용하였다. 수술 중과 후에 환자의 혈액학, 심혈관계 약물과 심장박동조율기의 사용, 임상경과 및 합병증을 관찰하였다. 모든 환자에서 최소 6개월 이상 사망률과 이환율을 추적 관찰하였다. 결과: 혈액학적 변수는 평균폐동맥압, 중심정맥압과 폐모세혈관쇄기압이 체외순환으로부터 이탈 후 시기에 HTK군에서 유의하게 낮았던 점을 제외하고는 모든 시점에서 군 간 차이가 없었다. 심근수축제와 심장박동조율기의 사용은 모든 시점에서 군 간 차이가 없었다. 수술 후 1일과 2일째 CK-MB 수치는 HTK군에서  $77\pm54$ ,  $41\pm23$  (ng/mL)로 CBC군의  $70\pm69$ ,  $44\pm34$  (ng/mL)와 유의한 차이가 없었다. 6개월 이상의 추적관찰 중 임상경과는 비슷하였다. 결론: 이상의 결과에서 HTK 용액은 냉혈 혈성 심정지액과 비슷한 심근 보호효과를 가짐을 확인할 수 있었다.

중심 단어 : 1. 심근 손상  
2. 심정지액  
3. 심근 보호