체외순환에 의한 폐순환 차단이 혈청 Angiotensin 변환 효소치에 미치는 영향

경희대학교 의과대학 마취과학교실

김 건 식 · 최 무 수 · 김 동 수 · 신 광 일

= Abstract =

The Effect of Extracorporeal Circulation on Serum Angiotensin Converting Enzyme (SACE) Levels

Keon Sik Kim, M.D., Moo Su Choi, M.D., Dong Soo Kim, M.D. and Kwang Il Shin, M.D.

Department of Anesthesiology, School of Medicine Kyung Hee University, Seoul, Korea

It is well known that the pulmonary capillary endothelium is rich in angiotensin converting enzyme(ACE), which is released in the event of smoking, acute lung injury, or some lung diseases such as Gauchers disease and hypertension.

Serum ACE levels may be clinically useful because they are reflections of pulmonary circulation.

In order to evaluate the effect of extracorporeal circulation and pulmonary perfusion on serum ACE levels, we measured serum ACE level during prebypass, total bypass(5', 30', 60') and pulmonary perfusion(30', 60', 24 hrs.) in 10 open-heart patients.

The result were as follows;

- 1) The SACE level before the beginning of extracorporeal circulation was $10.03 \pm 1.66 \mu/ml$ and decreased significantly to $2.79 \pm 0.63 \mu/ml$ ($p < 0.005$) 5 min. after extracorporeal circulation was initiated.
- 2) The decreased SACE level seen during extracorporeal circulation returned to a nearly normal ($9.33 \pm 1.8 \mu/ml$) 24 hrs. after pulmonary perfusion.
- 3) There were no significant correlations between the SACE level and the variation of age during extracorporeal circulation and pulmonary perfusion.

The above results suggest that SACE levels are proportional to the amount of pulmonary blood flow.

Key Words: Cardiovascular anesthesia, Angiotensin converting enzyme, Cardiopulmonary bypass

서 론

Angiotensin 변환 효소(angiotensin-converting enzyme, 이하 ACE라함)는 주로 폐혈관 내피에 존재하며 decapeptide angiotensin I을 활성화시켜 octapeptide angiotensin II로 전환시키는데 작용하는 효소로서 일종의 단백질로 구성되어 있다¹⁾.

1974년 Lieberman 등²⁾이 폐질환이 있는 환자에서 혈청 ACE치가 증가한다고 보고한 이래 만성 폐질환과 특히 sarcoidosis에서 혈청 ACE(이하 SACE)치가 의미있는 증가를 보인다는 보고가 있었으며^{3,4)} 그밖에 흡연자, 나병환자, 고혈압, Gaucher씨 병 등에서도 SACE치가 증가한다는 보고들이 발표되었다⁵⁻⁷⁾.

또한 전신의 외상 뿐만아니라 폐조직에 갑작스러운 손상이 있을 경우에도 SACE치가 증가한다고 하며 폐

Table 1. Distribution of Age and Cardiac Diseases

Disease Age(yr)	ASD	VSD	MS with AS	Aortic aneurysm	Total
~10	1	4	—	—	5
20~40	1	—	1	—	2
40~60	—	—	1	1	2
60~	—	—	—	1	1
Total	2	4	2	2	10

ASD; Atrial Septal Defect
MS; Mitral Stenosis

VSD; Ventricular Septal Defect
AS; Aortic Stenosis

손상 후 약 2시간이 지나면 대부분 SACE 치가 정상으로 회복된다고 하는데 이것으로 ACE 가 혈청내에서 급속히 분해, 제거됨을 추정할 수 있다고 한다⁸⁾.

한편 Krieger 등⁹⁾은 ARDS(adult respiratory distress syndrome) 경우에는 반대로 폐혈류량의 감소로 말미암아 ACE 의 합성이 저하되어 SACE 치가 감소한다고 하였으며 최근 Liebler 등¹⁰⁾은 폐순환이 차단되는 체외순환중 SACE 치의 변화를 관찰한 결과 폐순환 차단후 SACE 치는 급격히 감소한다고 보고하였다.

이에 본 저자는 개심술환자에서 폐순환이 차단되는 체외순환중 및 체외순환 회복후의 SACE 치의 변화를 관찰하고 이 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

1) 대 상

경희의대 부속병원 중앙수술실에서 선천성 및 후천성 심장질환 또는 대동맥류로 인하여 체외순환을 이용하여 개심술을 시행한 환자 중에서 술전 SACE 치가 정상범위에 속하는 남녀 10명을 관찰대상으로 하였으며 이들의 연령분포는 2세부터 70세까지이었다(Table 1).

2) 방 법

모든 관찰대상 환자에서 마취 전처치로는 Robinul 0.004 mg/kg 와 Morphine 0.1 mg/kg 를 수술실 도착 30분에서 1시간전에 근주하였다.

마취유도는 Thiopental sodium 3~5 mg/kg 와 Morphine 0.1 mg/kg 을 단독 혹은 병행하여 정주한 후 Succinylcholine 1 mg/kg 을 정주하여 기관내 삽관을 시행한 다음 반폐쇄식 순환 마취방법으로 halothane 0.5~1% 와 N₂O 를 단독 혹은 병행투여 하면서 마취를 유지하였다.

간헐적으로 근이완을 위해 vecuronium 0.8 mg/10 kg 을 투여하였다.

체외순환전의 SACE 치를 측정하기 위하여 마취유도 전에 요골동맥으로부터 동맥혈 5 ml 를 채혈하여 이것을 4°C 냉장고에 보관한 후 24시간 이내에 Cushman 과 Cheung 등이 제시한 modified spectrometric method 로 SACE 치를 측정하고 이 측정치를 대조군으로 하였으며 체외순환이 시작된 후 5분, 30분, 60분 그리고 체외순환이 종료한 후 30분, 60분, 24시간 후에 역시 같은 방법으로 각각의 SACE 치를 측정하고 이 측정치를 실험군으로 하였다.

체외순환 시간은 60분부터 115분까지로 평균 91분이었으며 체외순환시 사용된 인공심폐기는 Cobe stöckert 였고 oxygenator 는 bubble type 이었다.

통계처리는 student T-test 로 하였고, p 의 값이 0.005이하인 경우를 통계학적 의미가 있는 것으로 간주하였다.

성 적

1) 폐순환 차단에 의한 SACE 치 변화

체외순환전의 SACE 치는 평균 $10.03 \pm 1.66 \mu\text{ml/l}$ 이었으며 폐순환 차단 5분후의 SACE 치는 평균 $2.79 \pm 0.63 \mu\text{ml/l}$ 로 매우 유의하게 감소하였고($p < 0.005$) 30분에는 $2.94 \pm 0.34 \mu\text{ml/l}$, 60분에는 $2.94 \pm 0.42 \mu\text{ml/l}$ 로 역시 유의하게 감소하였다(Table 2, Fig. 1).

2) 폐순환 회복후의 SACE 치의 변화

체외순환이 끝나고 폐순환이 시작된 30분후의 SACE 치는 평균 $5.46 \pm 0.87 \mu\text{ml/l}$ 로 체외순환중에 비하여 유의하게 증가하였으나($p < 0.005$) 체외순환전의 대조군의 SACE 치에 비해서는 큰 차이가 있었다. 체외순환

Table 2. Changes of SACE in Regard to Extracorporeal Circulation Time and Pulmonary Reperfusion Time

SACE	PBP	TBP			PRF		
		5'	30'	60'	30'	60'	24 hr
Mean	10.03	*2.79	*2.94	*2.94	5.46	7.15	**9.33
S.D.	1.66	0.63	0.34	0.42	0.87	1.43	1.81

*p<0.005; as compared with control value

**No signif.; as compared with control value

S.D.; Standard Deviation

PBP; pre-bypass

TBP; total bypass

PRF; pulmonary reperfusion

Table 3. Changes of SACE in Regard to Variation of Age during Extracorporeal Circulation and Pulmonary Reperfusion

Age (Years)	U/ml	PBP	TBP			PRF		
			5'	30'	60'	30'	60'	24 hr
<10	Mean	10.14	2.62	2.98	3.08	5.36	7.08	9.12
	S.D.	1.24	0.37	0.36	0.43	0.85	1.11	1.18
>10	Mean	*9.92	*2.96	*2.90	*2.90	*5.56	*7.22	*9.54
	S.D.	2.15	0.82	0.37	0.41	0.97	1.84	2.43

*No Signif.; as compared with the value of aged below 10 years.

Fig. 1. Changes of SACE in regard to extracorporeal circulation time and pulmonary reperfusion time.

이 끝나고 60분후에는 $7.15 \pm 1.43 \mu\text{ml}$ 이었으며 24시간후에는 $9.33 \pm 1.81 \mu\text{ml}$ 로 체외순환전의 SACE 치와 거의 비슷하게 회복되었다 (Table 2, Fig. 1).

3) 연령에 따른 SACE 치의 변동

관찰대상 환자 10명을 10세 이하의 소아 환자군(5명)

Fig. 2. Changes of SACE in regard to variation of age during extracorporeal circulation and pulmonary reperfusion.

과 20세 이상의 성인 환자군(5명)으로 분류하여 연령의 차이에 따른 SACE 치의 변화를 관찰한 결과 소아 환자군에서의 체외순환 전 SACE 치는 평균 $10.14 \pm 1.24 \mu\text{ml}$ 이었고 폐순환 차단 5분후에는 $2.62 \pm 0.37 \mu\text{ml}$ 30분후에는 $2.98 \pm 0.36 \mu\text{ml}$, 60분후에는 $3.08 \pm 0.43 \mu\text{ml}$ 이었으며 폐순환 회복후 30분에는 $5.36 \pm 0.85 \mu\text{ml}$, 60분에는 $7.08 \pm 1.11 \mu\text{ml}$, 24시간에는 $9.12 \pm$

1.18 μ /ml 이었다.

또한 성인 환자군의 체외순환전 SACE 치는 평균 $9.92 \pm 2.15 \mu$ /ml 이었고 폐순환 차단후 5분에는 $2.96 \pm 0.82 \mu$ /ml, 30분에 $2.90 \pm 0.37 \mu$ /ml, 60분에 $2.80 \pm 0.41 \mu$ /ml 이었고 폐순환 회복후 30분에 $5.56 \pm 0.97 \mu$ /ml, 60분에 $7.22 \pm 1.84 \mu$ /ml, 24시간에는 $9.54 \pm 2.43 \mu$ /ml 을 보여 주었다 (Table 3).

따라서 소아 환자군이나 성인 환자군에서 폐순환 차단 및 회복에 따른 SACE의 변화는 의미있는 차이가 없었다 (Fig. 2).

고 찰

폐는 산소와 탄산가스의 교환을 주기능으로 하는 외에 산-염기의 상태조절, 혈액의 심장환류량 조절, 혈액내의 고형성분 여과 그리고 각종 호르몬 및 효소활동 등을 조절하고 있다는 점에서 폐기능의 중요성이 크게 강조되고 있다.

특히 폐가 각종 호르몬의 생성 및 대사되는 장기로서 또는 호르몬작용의 표적 장기로서의 기능이 널리 알려진 이래 폐도 일종의 내분비 기관으로서 인식되고 있는 실정이다.

ACE는 폐혈관 내피세포에서 생성 및 분비되는 일종의 단백질 효소로서 폐에서 불활성 형태인 angiotensin I 을 활성화시켜 angiotensin II 로 전환시키고 말초동맥혈관을 수축시켜 동맥혈압을 상승시키는데 기여하고 있을 뿐만 아니라 생체가 외부로부터 큰 외상을 받을 경우 ACE는 angiotensin I 을 angiotensin II 로 전환시키며 angiotensin II는 부신피질로부터 aldosterone의 합성과 분비를 자극하여 Na^+ 과 수분을 증가시키고 혈압을 상승시키는 중요한 작용을 하고 있다¹²⁾.

분비된 ACE는 혈청내에서 먼저 desialylation에 의해 불활성화되거나 그다음 간담도계에 흡수되어 lysosomal catabolism에 의해 불활성화 된다고 한다⁸⁾.

혈청내의 ACE치를 측정하는 방법으로는 Cushman과 Cheung 등^{11,25)}이 제시한 modified spectrometric assay가 가장 보편적으로 사용되는 방법이다.

1974년 Liberman²⁾이 제일 처음으로 17명의 만성 폐질환 환자중 15명에서 SACE치가 의미있는 증가소견을 보였다고 보고한 이래 연구가 거듭되어 왔다^{3,4)}.

특히 sarcoidosis에서 SACE치의 증가는 매우 의미가 있다고 하며 진단뿐만 아니라 그 예후판정에도 매우 중요한 인자가 된다고 하였다^{5,18,19)}.

그후 여러 질병에서 SACE치의 변화에 대한 연구

가 거듭되어 왔는데 그중에서도 Gauchers disease^{7,17)}, 나병¹⁸⁾에서 SACE치는 의미있는 증가를 보인다고 보고되었다.

Hollinger 등¹⁹⁾은 동물실험에서 갑작스런 폐조직 손상이 있을 경우에 짧은 시간내에 SACE치가 증가하며 증가된 SACE는 대부분 2시간 정도 지난 후에는 정상치로 돌아오는데 그 이유는 폐에서 분비된 ACE는 혈청내에서 proteolytic enzyme에 의하여 매우 빠른 시간내에 대사되기 때문이라고 하였다.

Parson 등²⁰⁾은 생쥐의 복막내에 tiourea와 paraquat를 주입하여 급성 폐부종을 유발한 뒤 SACE치를 측정한 결과 수시간 동안 일시적으로 SACE치가 증가된다고 보고하였다.

또 Newman 등²¹⁾도 bleomycin을 생쥐의 기관내에 주입하면 SACE치가 일시적인 증가소견을 보이며 carbon tetrachloride를 생쥐에게 경구 투여했을 때에는 24시간 정도 경과한 후 혈청내에서 ACE치가 증가한다고 하였다²²⁾.

이러한 급성 폐조직 손상후의 SACE치의 상승원인은 ACE가 고농도로 존재하는 폐모세혈관 내피세포의 손상으로 말미암아 ACE가 대량 혈중내로 분비되기 때문이라고 알려져 있으며 따라서 SACE는 급성 폐조직 손상을 유발시킨 실험동물에서 독물학적 손상의 정도를 판가름하는 지표가 된다고 하였다.

그러나 krigger 등²³⁾은 생쥐 실험에서 폐혈성 ARDS를 유발한 뒤 SACE치를 측정한 결과 매우 급격히 감소하였으며 이것은 혈관내의 혈액응고로 인하여 폐혈류량이 감소하여 결국에는 ACE의 합성에 장애를 받아 SACE치가 감소한다고 하며 ARDS의 진단에도 매우 유용하다고 하였다.

이 실험적 사실로 미루어 보아 ACE가 폐모세혈관 내피세포막을 구성하는 인자로서 혈관표면에서 폐혈류와 직접적으로 접촉하고 있기 때문에 폐조직 손상이 있으면 ACE가 곧바로 혈중내로 유입되어 SACE는 상승하게 되며 또한 폐혈류가 심히 감소하거나 차단되면 SACE는 감소하게 된다는 것을 알 수 있다.

1982년 Liebler 등¹⁰⁾은 관상동맥 성형술 시행 환자 10명을 대상으로 체외순환에 의한 폐순환 차단후의 SACE치의 변화를 관찰한 결과 폐순환 차단 5분만에 SACE치가 58%로 감소하였으며 체외순환이 끝나고 정상 폐순환 회복후 SACE치의 회복속도를 관찰한 결과 40분에 79% 24시간에는 88%로 비교적 느린 속도로 회복된다고 하였다.

이들은 또한 폐순환 차단후 5분에 SACE치가 58%

로 감소하므로 반감기는 5분 이하이며 이때 폐내에 잔존하는 ACE의 양은 42% 된다고 하였다.

이로 미루어 심폐정지시에도 SACE치는 상당히 감소되어 있으리라 추측할 수 있을 것이다.

본 관찰에서는 체외순환 5분후에 SACE치가 대조치 $10.03 \pm 1.66 \mu\text{ml}$ 에 비해 $2.79 \pm 0.63 \mu\text{ml}$ (26%)로 감소하였으며 체외순환이 끝나고 30분에 $5.46 \pm 0.87 \mu\text{ml}$ (53%), 60분에 $7.15 \pm 1.43 \mu\text{ml}$ (71%), 그리고 24시간 후에는 $9.33 \pm 1.81 \mu\text{ml}$ (92%)로 비교적 느린 속도로 회복되는 것을 알 수 있는바 이것은 폐에서 합성되고 분비되는 ACE가 합성속도에 비해 혈청내에서 제거되는 속도가 더욱 빠르기 때문인 것으로 생각된다.

결 론

경희의대 부속병원 중앙수술실에서 선천성 및 후천성 심장질환 또는 대동맥류로 인하여 체외순환을 이용하여 개심술을 시행한 환자 10명에서 폐순환 차단이 SACE치에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 폐순환 차단후 5분에 SACE치($2.79 \pm 0.63 \mu\text{ml}$)는 폐순환 차단전($10.03 \pm 1.66 \mu\text{ml}$)에 비하여 26%로 유의하게 감소하였다($p < 0.005$).

2) 폐순환 회복후 24시간에 SACE치($9.33 \pm 1.81 \mu\text{ml}$)는 폐순환 차단전에 비하여 92%로 유의하게 회복되었다.

3) 연령에 따른 SACE치의 감소와 회복속도에는 의미있는 차이가 없었다.

이와같은 결과로 보아 주로 폐혈관 내피에 존재하는 ACE는 폐혈류량의 증감에 따라서 증가 또는 감소한다는 것을 알 수 있으며 혈청내에서 ACE의 대사속도가 폐혈관내에서의 합성속도 보다 훨씬 더 빠르다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Soffer RL: *Angiotensin-converting-enzyme and the regulation of vasoactive peptides*. *Ann Rev Biochem* 45:73, 1976
- 2) Lieberman J: *A new confirmatory test for sarcoidosis. Serum angiotensin converting enzyme: effect of steroids and chronic lung disease*. *Am Rev Respir Dis* 109:743, 1974
- 3) Lieberman J: *Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme(ACE) level in sarcoidosis*. *Am J Med* 59:365, 1976
- 4) Lieberman J: *The specificity and nature of serum angiotensin-converting enzyme (serum ACE) elevation in sarcoidosis*. *Ann NY Acad Sci* 278:488, 1976
- 5) Hinman LM, Stevens C, Matthay RA: *Angiotensin converting activities in human alveolar macrophages: effects of cigarette smoking and sarcoidosis*. *Science* 205:202, 1979
- 6) Fanburg BL, Schoenberger MD, Bachus B et al: *Elevated serum angiotensin I converting enzyme in sarcoidosis*. *Am Rev Respir Dis* 114:525, 1976
- 7) Beutler E, Kuhl W: *The diagnosis of the adult type of Gauchers disease and its carrier state by demonstration of deficiency of β -glucosidase activity in peripheral blood leucocytes*. *J Lab Clin Med* 76:747, 1970
- 8) Ashwell G, Morell AG: *The role of wurface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins*. *Adv Enzymol* 41:99, 1974
- 9) Krieger B, Casey L, Kohler J et al: *Decreased ACE levels in septic ARDS*. *Circulation* 61:134, 1980
- 10) Liebler J, Gorin A: *Serum angiotensin converting enzyme(ACE) levels during cardiopulmonary bypass*. *Fed Proc* 41:8650, 1982
- 11) Cushman DW, Cheung HS: *Concentration of angiotensin converting enzyme in tissue of the rat*. *Biochem Biophys Acta* 250:261, 1971
- 12) Das M, Hartley JL, Soffer RL: *Serum angiotensin converting enzyme: isolation and relationship to the pulmonary enzyme*. *J Biol Chem* 252:1316, 1977
- 13) Kaplan J: *Polypeptide-binding membrane receptors: analysis and classification*. *Science* 212:14, 1981
- 14) Cushman DW, Cheung HS: *Spectrometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung*. *Biochem Pharmacol* 20:1637, 1971
- 15) Ashutosh K, Keighley JFH: *Diagnostic value*

- of serum angiotensin converting enzyme in lung disease. Thorax 31:552, 1976*
- 16) Mitchell DN, Scadding JG: *Sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 110:774, 1974*
 - 17) Lieberman J, Beutler E: *Elevation of serum angiotensin converting enzyme in Gaucher's disease. N Engl J Med 294:1442, 1976*
 - 18) Lieberman J, Rea TH: *Serum angiotensin converting enzyme in leprosy and coccidioidomycosis. Ann Intern Med 87:422, 1977*
 - 19) Holling MA, Patwell SW, Zuckerman JE et al: *Effect of acute lung injury on angiotensin converting enzyme in serum, lung lavage and effusate. Am Rev Respir Dis 121:373, 1980*
 - 20) Hollinger MA, Patwell SW, Zuckerman JE et al: *Effect of paraquat on serum angiotensin converting enzyme. Am Rev Respir Dis 121:795, 1980*
 - 21) Newman RA, Kimberly PJ, Stewart JA et al: *Assessment of bleomycin lung toxicity using angiotensin converting enzyme in pulmonary lavage. Cancer Res 40:3621, 1980*
 - 22) Hollinger MA: *Biochemical evidence for pulmonary endothelial cell injury following carbon tetrachloride administration in mice. J Pharmacol Exp Ther 222:641, 1982*
-