Korean J Anesthesiol 2009 May; 56(5): 535-42
DOI: 10.4097/kjae.2009.56.5.535

□ Clinical Research Article □

심장판막수술에서 수술 전 Tri-iodothyronine 투여의 효과

가천의과학대학교 길병원 마취통증의학교실, *연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

이지연 · 박희연 · 김범수* · 곽영란*

Cardiovascular effects of oral tri-iodothyronine in patients undergoing valvular cardiac surgery

Ji Yeon Lee, Hee Yeon Park, Bum Su Kim*, and **Young Lan Kwak***

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon,
*Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Cardiopulmonary bypass produces a state of functional hypothyroidism characterized by low levels of circulating tri-iodothyronine (T3). Theoretically, supplementing T3 should result in improved hemodynamics as well as patients' outcome. The aim of the present study was to determine whether pretreatment with single oral T3 could prevent serum T3 reduction, and improve hemodynamics and clinical outcome.

Methods: Forty-seven patients undergoing valvular heart surgery were included in the study. Patients were randomly assigned into two groups (T = T group; C = control group) the day before surgery and received single oral T3 40 μg or placebo before operation. Blood samples were collected for determination of serum levels of total T3, T4 and TSH before administration of oral T3 or placebo (baseline), 1, 6 and 18 hour after weaning of cardiopulmonary bypass. Hemodynamic parameters and medication were recorded during the intraoperative period and throughout the first 24 h after arrival at the intensive care unit.

Results: T3 levels were significantly higher in the T group 1 hr after weaning of cardiopulmonary bypass. T3 levels in the T group were all maintained within the normal range throughout the study period, whereas it was decreased to below normal level in the C group at 18 hr after weaning of cardiopulmonary bypass. In the T group, vasoactive agent requirements were reduced during and after cardiopulmonary bypass.

Conclusions: Pretreatment with single oral T3 prevented the reduction in T3 level after valvular heart surgery, with subsequent reduction in vasoactive agent requirement. **(Korean J Anesthesiol 2009; 56: 535～42)**

Key Words: Cardiopulmonary bypass, Tri-iodothyronine, Valvular heart surgery.

서 론

갑상선 호르몬은 거의 전신의 모든 장기에 영향을 미치는데 특히 심혈관계에는 심박수를 증가시키고 catecholamine에 대한 심장의 반응성을 증가시켜 수축력을 증가시키는 역할을 한다[1]. 만성적인 갑상선 질환이 순환기계에 미치는 여러 가지 영향에 대해서는 이미 널리 알려져 있다[2]. 뿐만 아니라 패혈증, 금식, 급성 심근 경색 그리고 심장수술 시에도 갑상선 호르몬 대사의 변화가 초래된다고 알려져 있다[3].

특히, 심장수술 시 체외순환은 일시적인 갑상선 기능저하증을 유발하는데, 이 경우 tri-iodothyronine (T3)는 감소하고, reverse tri-iodothyronine (rT3)은 상승하며, thyroxine (T4)과 thyrotropin (TSH)는 정상 수준을 유지한다[4-6]. 이러한 변화는 주로 T4가 T3로 전환되는 것이 억제되기 때문이며, 이외에도 분포용적의 갑작스런 변화와 T3의 반감기 감소가 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[3]. 또한, 심장수술 환자에서 체외순환으로부터 회복 시에 볼 수 있는 심장의 기능부전은 갑상선 기능저하증과 유사한 면이 많아 수술 중에 갑상선 호르몬을 보충하여 갑상선 호르몬의 감소를 예방하고자 하는 노력들이 있어왔다.

초기의 동물 연구에서는 갑상선 호르몬 주입으로 허혈심

Received: March 9, 2009.
Accepted: March 20, 2009.
Corresponding author: Young Lan Kwak, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134, Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: 82-2-2228-8513, Fax: 82-2-364-2951, E-mail: ylkwak@yuhs.ac
This paper is submitted for the thesis of doctoral degree.

Copyright ⓒ Korean Society of Anesthesiologists, 2009

근의 기능을 향상시키고 심박출량을 증가시킬 수 있었다[7]. 이후 임상연구는 주로 T3의 정맥 주입을 통해서 체외순환 후 T3의 감소를 예방하는 연구들이 이루어져 왔는데, 몇몇 연구에서는 심박출량의 증가와 전신혈관저항의 감소, 수축촉진제 사용빈도의 감소, 더 나아가 사망률의 감소를 보였다[8-10]. 그러나, 다른 연구들에서는 갑상선 호르몬 보충이 갑상선 호르몬 감소를 예방하기는 하지만 혈역학적인 개선효과나 예후에 미치는 영향은 미미하여 그 임상적 효과에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다[11,12]. T3의 정맥투여 시에는 투여 직후나 지속정주 동안에 T3가 정상 범위를 넘어서는 경우가 많아 안정적인 T3 유지에 어려움이 많다[11,12]. 또한 이전의 연구들은 대부분 심한 심실기능 부전을 동반한 환자를 대상하였는데, 최근 연구에 따르면 심실부전이 없는 환자에서도 비슷한 정도의 T3 감소가 관찰되었다[13]. 따라서 심실부전이 없는 환자에서도 심장수술 시 갑상선 호르몬의 보충이 요구될 것으로 생각된다. 그러나, 아직까지 심장판막수술 시 심한 심실 부전을 동반하지 않는 환자에서 T3 경구투여의 효과를 살펴본 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는 심장판막수술을 시행 받는 환자를 대상으로 경구용 T3의 복용이 갑상선 호르몬의 감소를 예방할 수 있는 지와 수술 후 혈역학적 변수와 심혈관계 약물 사용량 및 예후에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

심장판막수술 예정인 환자 47명을 대상으로 하였다. 임상연구를 시행하기에 앞서 병원 임상윤리위원회의 승인을 받았으며, 수술 전날 방문하여 환자에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 서면 동의서를 받았다. 갑상선 질환의 병력이 있거나 갑상선 호르몬 치료를 받았던 환자, 갑상선 호르몬 대사에 영향을 줄 수 있는 약제를 투약 중인 환자, 수술 전 외래에서 시행한 갑상선 호르몬 검사에서 비정상 소견을 보인 환자들은 연구에서 제외되었다. 이외에도 심장판막질환 외에 심근 경색이나 관상동맥 질환을 동반한 환자, 신질환이나 간질환을 동반한 환자들은 연구에서 제외되었다

환자를 수술 전날에 무작위로 대조군(control group, C군)과 갑상선 호르몬군(tri-iodothyronine group, T군)으로 나누었다. 수술 당일 전처치실에서 수술 및 마취 관리에 관여하지 않는 마취과 간호사가 미리 정해진 환자 군에 따라 T군은 경구용 T3 40 μg (Tetronine, Liothyronine Sodium, Dalim medical, Korea)을 C군은 위약을 준비하여, 각각 환자에게 소량의 물과 함께 복용하도록 하였다. 환자의 수술과 마취에 관여하는 의사와 간호사들은 대상 환자가 어느 군인지 알 수 없도록 하였으며, 갑상선 호르몬 복용을 제외한 모든 수술 및 마취 관리는 두 군에서 동일하게 시행하였다.

수술 전날 혈액검사를 통해 기준이 되는 T3, T4와 TSH 갑상선 호르몬 치를 검사하였다. 이후 체외순환으로부터 이탈 1시간 후, 6시간 후, 18시간 후에 각각 T3, T4와 TSH 갑상선 호르몬 치를 검사하였다. 5 ml의 혈액을 3,000 rpm으로 3분간 원심분리 후 혈청을 얻었으며, 각 혈청 표본은 −70°C에서 냉동 보관하였다. T3, T4와 TSH는 Bayer commercial kit (ADVIA, Centaur, USA)를 사용하여 chemoluminescence를 통해서 측정되었다. 각 검사의 정상치는 T3는 60−181 ng/dL, T4는 4.5−10.9 μg/dL, 그리고 TSH는 0.35−5.50 μIU/mL 이었다.

모든 환자는 수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.05 mg/kg를 근주받았고, digoxin과 이뇨제를 제외한 모든 심장약제를 평소대로 수술 당일 아침까지 복용하였다. 수술실 도착 후 심전도와 맥박산소계측기를 부착하고, 요골동맥에 20 G 카테터를 삽입하고 우측 내경정맥을 통해 폐동맥카테터를 거치했다. 마취유도를 위해 midazolam 2.0−3.0 mg, sufentanil 1.5−3.0 μg/kg 및 rocuronium bromide 0.9 mg/kg을 정주한 후 기관내삽관을 시행하였다. 마취유지는 sufentanil 0.5−1.5 μg/kg/h과 vecuronium 1−2 μg/kg/min 지속정주 및 호기말농도 1% 이하의 sevoflurane으로 하였다. 체외순환 시작과 이탈 시에 sufentanil 50 μg을 정주하고 체외순환 이탈 후에는 호기말 이산화탄소분압이 30−35 mmHg가 되도록 조절호흡을 시행하였다.

모든 수술은 한 명의 흉부외과 의사에 의해 시행되었다. 정중흉골절개 후 상행대동맥에 동맥도관을 삽입하고, 두 개의 정맥도관을 삽입한 후 막형산화기를 이용한 체외순환을 시작하였다. 체외순환 중 심근 보호를 위해서 저온 혈액-정질액의 심정지액 사용하였다. 체외순환 중에는 경도의 저체온(비인두 온도 32−34°C) 상태로 체온을 조절하였고 비박동성 관류를 2.0−2.4 L/m^2/min으로 유지하였다. 체외순환 중 항응고를 위해 헤파린 300 U/kg을 정주하였고, 이후 activated clotting time이 450초 이상 유지되도록 헤파린을 추가하였다. 체외순환이 끝난 후 헤파린 100 U 당 1 mg의 protamine을 정주하였다. 수술이 종료되면 중심체온을 36°C까지 올리고 나서 체외순환으로부터 이탈하였다. 수술 중과 중환자실에서 심박출지수는 2.0 L/min/m^{2}이상으로, 평균동맥압은 60−80 mmHg로 유지하고, 필요에 따라 phenylephrine, norepinephrine, vasopressin, milrinone, sodium nitroprusside를 사용하였으며 이를 기록하였다. 적혈구용적율은 체외순환 중에는 20%이상으로, 체외순환 후에는 25%이상으로 유지하였으며 혈당치는 250 mg/dl 이하로 유지하였다.

심박동수, 전신동맥압, 중심정맥압, 폐동맥압, 폐모세혈관쐐기압, 심박출지수를 수술 중과 중환자실 입실 24시간까지 관찰 기록하였다. 혈역학 변수들은 마취유도 후, 체외순환으로부터 이탈 후, 체외순환으로부터 이탈 1시간 후, 흉골

봉합 후, 중환자실 도착 6시간 후, 12시간 후 및 24시간 후에 측정하였다. 전신혈관저항지수는 폐동맥카테터를 통해 측정된 심박출지수를 바탕으로 산출하여 기록하였다. 혈역학 변수들을 기록하는 시점에 정주하고 있는 모든 심혈관계 약물 또한 기록하였다.

정상 혈청 내 T3수치의 표준편차가 60 ng/dL였으며 차후 경구용 T3 투여로 인한 실험군의 평균T3 상승으로 인해 생기는 두 군의 평균T3의 차이를 60 ng/dL이상으로 기대하고, 이때 α값을 0.05, 검정력을 0.9로 하여 각 군당 최소 환자수는 22명이었다. 따라서 중도 탈락수를 고려하여 각 군당 환자수는 26 명씩으로 하였다.

통계 분석은 SPSS (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 기술통계학적 분석을 통해 연속 변수는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하였다. 각 군의 수술 전 특성, 갑상선 호르몬 변화, 수술 중과 중환자실에서의 혈역학적인 변수, 수술 후 특성과 약물사용에 대하여 Student t test, Chi-squared test, Mann-Whitney U test 등으로 유의성을 검정하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Preoperative Characteristics of Patients

Variables	C group (n = 25)	T group (n = 22)
Age	54 ± 11	55 ± 12
Sex (M/F)	6/19	10/12
Body surface area (m^2)	1.57 ± 0.13	1.64 ± 0.20
Hypertension	2	9[a)]
Diabetes mellitus	1	3
Preoperative medications		
ACE inhibitor	6	8
ARA	6	4
β-blocker	3	4
CCB	2	2
Digoxin	9	4
Diuretics	17	14
LVEF	63 ± 9	64 ± 8
Atrial fibrillation (pre-op)	13	6
Operation		
MVR	14	14
AVR	5	5
DVR	6	3

All values are mean ± SD or number of patients. C group: control group, T group: tri-iodothyronine group, ACE: angiotension converting enzyme, ARA: angiotension receptor antagonist, CCB: calcium channel blocker, LVEF: preoperative left ventricular ejection fraction, MVR: mitral valve replacement, AVR: aortic valve replacement, DVR: double valve replacement, [a)]P < 0.05 compared to control group.

결 과

전체 52명의 환자가 계획되었으나, C군은 25명, T군은 22명으로 모두 47명의 환자가 연구에 포함되었다. 두 군에서 고혈압을 제외한 다른 수술 전 요인에서는 차이를 보이지 않았다(Table 1). 제외된 환자들은 체외순환 이탈 후 부적절한 수술 결과로 다시 체외순환에 들어간 환자가 4명(C군 1명, T군 3명), 수술실에서 혈뇨로 수술이 취소된 환자가 1명(T군)이었다.

수술 전 T3, T4, TSH값은 두 군에서 차이를 보이지 않았다. 두 군 간의 호르몬 차이는 체외순환으로부터 이탈 1시간 후에 T3만이 통계적으로 유의하게 T군이 C군 보다 증가된 결과를 보였으며(P = 0.001), 이외의 다른 시기에는 차이가 없었다. C군에서는 체외순환 이탈 후부터 18시간까지 T3는 계속적인 감소를 보였다. C군에서 체외순환 이탈 후 첫 1시간에는 수술 전 기준치 110.6 ng/dL에서 90.0 ng/dL로 19%의 감소를 보였으며, 계속적인 감소에 따라 체외순환 이탈 후 18시간에는 56.7 ng/dL로 정상치보다도 낮은 수치를 보였다. 이에 비해서 T군에서는 술 전 투약에 따라서 체외순환 이탈 후 첫 1시간에 오히려 T3 혈청치가 기준치보다 상승했다. 그러나 그 상승치도 147.2 ng/dL로 60－181 ng/dL의 정상치를 넘지 않았다. 이후에는 T군에서도 T3가 감소되기 시작하여 체외순환 이탈 후 18시간에는 62.7 ng/dL까지 감소하였으나 정상치를 벗어나는 결과는 아니었다. 체외순환 이탈 후 12시간과 18시간 모두 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). T4와 TSH는 모두 전 시기에서

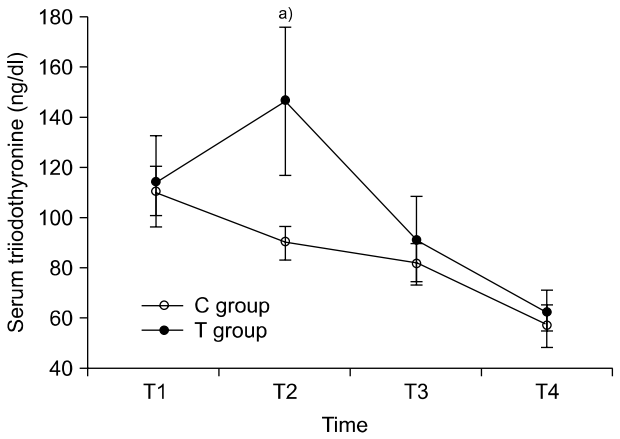

Fig. 1. The serum level of tri-iodothyronine was significantly higher in the T group 1 hr after weaning of cardiopulmonary bypass. C group: control group, T group: tri-iodothyronine group, T1: the day before surgery (baseline), T2: 1 hour after bypass weaning, T3: 6 hour after bypass weaning, T4: 18 hour after bypass weaning [a)]P < 0.05 compared to control group.

걸쳐 두 군 사이에 차이가 없었다. T4와 TSH 또한 체외순환 후에 감소하는 추세를 보였으나, 통계적인 차이는 없었으며, 감소하더라도 정상 범위를 유지하였다(Fig. 2, 3).

수술 전 혈역학 변수는 두 군간 차이가 없었다. 수술 동안 그리고 중환자실에서도 두 군간의 혈역학 변수의 차이는 없었다(Table 2, 3).

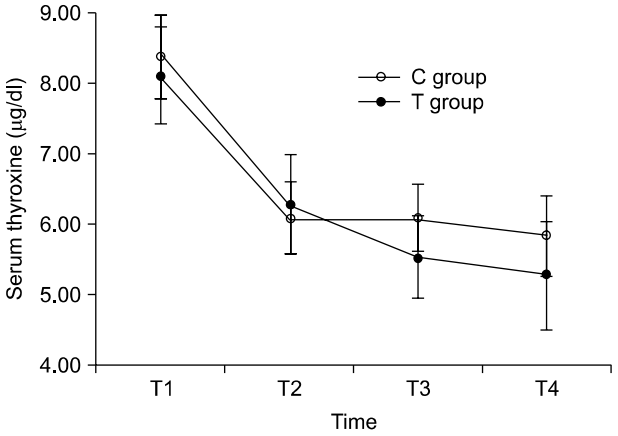

Fig. 2. The serum levels of thyroxine did not differ significantly between groups after baseline. C group: control group, T group: tri-iodothyronine group, T1: the day before surgery (baseline), T2: 1 hour after bypass weaning, T3: 6 hour after bypass weaning, T4: 18 hour after bypass weaning.

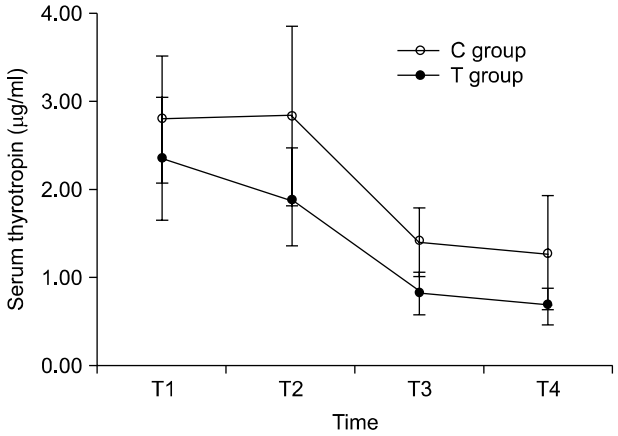

Fig. 3. The serum levels of thyrotropin did not differ significantly between groups after baseline. C group: control group, T group: tri-iodothyronine group, T1: the day before surgery (baseline), T2: 1 hour after bypass weaning, T3: 6 hour after bypass weaning, T4: 18 hour after bypass weaning.

Table 2. Hemodynamic Data during Perioperative Period

	Pre induction		End CPB		1 hour after weaning		Sternum close	
	C group	T group	C group	T group	C group	T group	C group	T group
HR (beats/min)	82 ± 17	78 ± 14	77 ± 12	75 ± 12	82 ± 13	79 ± 10	81 ± 11	80 ± 12
MAP (mmHg)	94 ± 14	93 ± 13	67 ± 11	64 ± 10	77 ± 10	75 ± 11	75 ± 11	73 ± 10
CVP (mmHg)	8 ± 6	6 ± 3	8 ± 3	8 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 3	10 ± 2
PCWP (mmHg)	21 ± 8	18 ± 6	15 ± 4	15 ± 3	16 ± 4	15 ± 3	16 ± 4	15 ± 3
CI (L/min/m^2)	3.2 ± 1.0	3.3 ± 1.0	3.0 ± 0.9	3.1 ± 0.8	3.1 ± 0.7	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.9	3.0 ± 0.5
SVRI (ml/m^2/beat)	2,204 ± 665	2,063 ± 422	1,668 ± 527	1,554 ± 687	1,809 ± 514	1,564 ± 368	1,771 ± 526	1,598 ± 663

All values are mean ± SD. C group: control group, T group: tri-iodothyronine group, CPB: cardiopulmonary bypass, HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, CVP: central venous pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, RVEF: right ventricular ejection fraction, CI: cardiac index, SVRI: systemic vascular resistance index.

Table 3. Hemodynamic Data in Intensive Care Unit

	6 hour after ICU arrival		12 hour after ICU arrival		24 hour after ICU arrival	
	C group	T group	C group	T group	C group	T group
HR (beats/min)	84 ± 10	82 ± 15	85 ± 15	82 ± 12	79 ± 7	80 ± 11
MAP (mmHg)	86 ± 13	86 ± 12	80 ± 13	80 ± 10	78 ± 12	80 ± 8
CVP (mmHg)	8 ± 3	9 ± 4	8 ± 3	8 ± 3	8 ± 4	8 ± 3
PCWP (mmHg)	14 ± 3	14 ± 3	15 ± 4	15 ± 3	14 ± 4	13 ± 3
CI (L/min/m^2)	3.3 ± 0.8	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.8	3.3 ± 0.5	3.3 ± 1.0	3.5 ± 0.4
SVRI (ml/m^2/beat)	1,980 ± 500	2,017 ± 830	1,896 ± 672	1,735 ± 333	1,769 ± 682	1,642 ± 220

All values are mean ± SD. C group: controlgroup, T group: tri-iodothyronine group, CPB: cardiopulmonary bypass, HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, CVP: central venous pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, RVEF: right ventricular ejection fraction, CI: cardiac index, SVRI: systemic vascular resistance index.

두 군에서 체외순환 시간이나 대동맥 겸자 시간에는 차이가 없었다. 본 결과, 체외순환 이탈 시기에는 norepinephrine의 사용량이 T군에서 C군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(Table 4). 이탈 시기에 vasopressin과 milrinone의 사용은 두 군간에 차이가 없었다. 체외순환 이탈 후에는 전반적으로 T군에서 심근 수축촉진제와 혈압상승제의 사용이 감소되었다. Norepinephrine을 지속 정주한 채로 중환자실로 이송된 환자는 C군에서는 7명(28%)인데 비해, T군에서는 1명(5%)이었으며, vasopressin의 경우에는 C군에서는 4명(6.25%)이 정주한 것에 비해, T군에서는 없었다. 각각의 약제 사용 환자의 수는 군간으로 통계적인 의미가 없었으나, 전체 혈압상승제가 요구된 환자수는 T군에서 8명, C군에서 1명으로 통계적으로 의미가 있는 차이를 보였다(Table 4). 심한 심실기능 저하나, 혈역학적인 불안정 때문에 체외순환을 다시 하게 된 경우는 없었으며, C군에서 1명, T군에서 3명이 각각 부적절한 수술결과로 인해서 다시 체외순환에 들어갔으며, 이 환자들은 연구에서 제외되었다. 수술 후 대동맥내 풍선 펌프(intra-aortic balloon pump)가 요구된 경우는 없었다.

중환자실에서의 약제 사용 또한 T군에서 C군에 비해 낮았다. 중환자실 도착 12시간과 24시간에 각각 norepinephrine과 milrinone이 요구된 환자수는 T군에서 C군에 비해 낮았으며, C군에서 중환자실에서 vasopressin의 정주가 요구된 환자는 없었다(Table 5).

두 군에서 기관내튜브 발관시기나 중환자실 재실기간에는 차이가 없었다. 다만 입원기간은 T군이 10일로 C군 13일에 비해 짧았다(P = 0.027). 수술 후 심방세동이 T군이 11명, C군은 5명으로 C군이 적었으나, 새로 발생된 심방세동은 각 군에서 1명으로 차이가 없었다. 수술 후에 인공 심박조율기를 사용한 환자 또한 T군이 13명, C군은 11명으로 차이가 없었다(Table 4). 수술 후 재수술을 요하는 환자는 각 군에서 1명씩 발생했으며, C군은 상처부위 감염, T군은 술 후 출혈 때문이었다. 전체 환자 중 1명의 환자가 사망하였는데, 이는 C군의 환자로 뇌출혈로 인해 사망하였다.

고 찰

본 연구에서 수술 전 경구용 T3 40 μg의 일회투여를 통해 심장판막수술을 받는 환자에서 수술 직후 시기에 T3 감소를 예방할 수 있었다. T3 경구 복용으로 인한 T3 상승은

Table 4. Pharmacologic Supports and Clinical Outcome in Postoperative Period

Variables	C group (n = 25)	T group (n = 22)
ACC time (min)	96 ± 36	104 ± 35
CPB time (min)	139 ± 56	140 ± 39
Temporary pacing	13	11
Atrial fibrillation (post-op)	11	5
Atrial fibrillation (new)	1	1
Medication during CPB		
Vasopressors		
Phenylephrine ([μg/kg]/n)	23 ± 23/23	21 ± 20/17
Norepinephrine ([μg/kg]/n)	8 ± 14/16	2 ± 2[a)]/15
Vasopressin (unit/n)	1 ± 3/7	1 ± 1/6
Inotropic agents		
Milrinone (mg/n)	0.5 ± 1.0/6	0.4 ± 0.9/3
Medication after bypass weaning in operation room		
Vasopressors (n)	8	1[a)]
Norepinephrine (n)	7	1
Vasopressin (n)	4	0
Inotropic agents		
Milrinone (n)	5	2

All values are mean ± SD or number of patients. C group: control group, T group: tri-iodothyronine group, ACC: aortic cross clamp, CPB: cardiopulmonary bypass, [a)]P < 0.05 compared to control group.

Table 5. Pharmacologic Supports and Clinical Outcome in Intensive Care Unit (ICU)

Variables	C group (n = 25)	T group (n = 22)
Medication during 6 hour after ICU arrival		
Vasopressors		
Norepinephrine (n)	6	2
Vasopressin (n)	2	0
Inotropic agents		
Milrinone (n)	8	2
Medication during 12 hour after ICU arrival		
Vasopressors		
Norepinephrine (n)	8	1[a)]
Vasopressin (n)	1	0
Inotropic agents		
Milrinone (n)	10	2[a)]
Medication during 24 hour after ICU arrival		
Vasopressors		
Norepinephrine (n)	7	0[a)]
Vasopressin (n)	1	0
Inotropic agents		
Milrinone (n)	8	0[a)]
Extubation time (hour)	13 ± 7	13 ± 5
ICU stay (day)	3 ± 1	3 ± 1
Hospital stay (day)	13 ± 6	10 ± 2[a)]
Reoperation	1	1

All values are mean ± SD or number of patients. C group: control group, T group: tri-iodothyronine group, ICU: intensive care unit, [a)]P < 0.05 compared to control group.

정상범위 내에서 이루어졌다. 또한 체외순환 이탈 후와 중환자실에서의 약제 사용을 줄일 수 있었으며, 입원기간이 감소하는 경향을 보였다.

갑상선의 기능과 순환기계는 서로 밀접하게 연관되어 있다. 갑상선 질환이 순환기계에 영향을 미치는 것처럼 심혈관계 질환들도 갑상선 호르몬의 대사에 영향을 미치게 된다. Franklyn 등은[14] 급성 심근 경색 후 4시간 안에 T3와 T4가 각각 20%와 40% 감소하는 것을 관찰하였다. 이후에 Holland 등은[6] 체외순환을 이용하는 심장수술 후 처음 몇 시간 내에 T3 수치가 75% 감소하고 생화학적 활성이 없는 reverse T3가 300% 증가하여 최소 24시간 동안 지속된다고 보고하였다. 많은 연구에서 체외순환 후 T3 감소가 보고되었으며, Klein과 Ojamaa는[15] 심장질환을 가진 환자에 있어서 변화된 갑상선 호르몬 상태가 심근 내 유전자 발현과 심장기능이상에 영향을 준다고 주장했다. 특히 573명의 심장질환 환자 중 T3가 낮은 군과 아닌 군을 추적 관찰한 결과 T3가 많은 요인들 중에서 사망을 예측하는데 가장 중요한 독립변수로 작용하였다(hazard ratio [HR] = 0.395, P = 0.003)[16]. 이에 따라 이런 환자를 대상으로 T3 감소를 예방하기 위한 노력이 계속되어 왔다.

체외순환이 요구되는 심장수술은 'nonthyroidal illness syndrome'을 유발할 수 있는 임상 상황으로써 많은 연구가 이루어져 왔다. Novitzky 등은[8,9] 심장수술에서 T3 정맥 주입을 통해서 심근수축촉진제의 사용을 줄이고, 고위험군의 환자에서 사망률을 감소시킬 수 있다고 보고했다. 그러나 이러한 연구들은 실제로 T3의 효과를 관찰하기에는 너무 적은 수의 환자를 대상으로 했으며 이중맹검법을 통한 controlled trial이 아니기 때문에 한계가 있었다. 이후에 Klemperer 등은[12] 좌심실박출계수가 40% 이하인 142명의 관상동맥우회술 환자를 대상으로 T3를 보충한 결과 심박출량은 증가하였으나, 약제의 사용이나 IABP의 사용에는 별차이가 없어, T3 정주로는 임상적인 예후의 개선이나 치료지침의 변화를 줄 수 없었다고 보고하였다. Bennett-Guerrero 등[11] 역시 T3 정주로 비슷한 결과를 보고하여 T3 보충 시 미미한 심근개선 효과를 보이나, 심근수축촉진제로 사용하기에는 제한이 있다고 하였다. 이와 같이 현재까지 심장수술에 있어서 T3의 예방적인 사용의 유용성은 아직도 논란이 여지가 많다. 뿐만 아니라 이렇게 많은 연구에도 불구하고 T3를 정주시 그 시기와 방법이 연구마다 다양하게 제시되어 있으며, 정주시기 동안에 T3가 정상범위를 과도하게 상승하는 경우가 많아 임상적용에 어려움이 있다[11,12].

이렇게 T3 정주의 경우에 많은 연구가 수행된 데 비해서 보다 간편한 T3의 경구투여에 대해서는 연구된 바가 거의 없다. Sirlak 등은[17] 관상동맥우회술 시 경구 T3 투여로 수술 후 T3의 감소를 막을 수 있었고, 체외순환 후 시기에 심박출량을 증가시킬 수 있었다. 그러나 1 주일 전부터 일당 125 μg의 T3 투여함으로 인해서 수술 전부터 TSH의 감소와 높은 T3를 보여 마치 갑상선 기능항진증과 같은 상황을 초래했다. Sirlak 등의[17] 연구 중에 T3 경구 복용에 따른 특별한 합병증이나 협심증을 호소하는 환자는 없었으며, 이전의 어떠한 연구도 T3 정주나 경구 투여로 인한 합병증을 보고한 바가 없다. 그러나 갑상선 호르몬이 거의 전신의 모든 장기에 영향을 미칠 수 있다는 것을 고려한다면 이러한 갑상선 호르몬의 과도한 증가로 인한 해로운 영향을 가능성을 배제할 수 없다. Magalhaes 등은[18] 심장판막수술에서 수술 24시간 전부터 수술 후 48시간까지 경구 T3 투여로 역시 수술 후 T3의 감소를 예방할 수 있었으며, 이 때 T3 수치는 정상범위에서 유지되었다.

이전의 두 연구들은 모두가 심박출계수가 감소된 심부전 환자들을 대상으로 하였다. 그러나 Sabatino 등의[13] 연구에 따르면 심한 좌심실 부전을 동반하지 않은 환자에서도 수술 후 3일 이상 T3의 저명한 감소를 보였다. 따라서 정상의 좌심실박출계수를 가진 환자 군에서도 수술 후 T3의 감소를 예방하기 위한 노력이 의미가 있을 것이다. 뿐만 아니라 이전의 연구들은 대부분 체외순환이 요구되는 관상동맥우회술을 대상으로 하였는데, 실제로는 심장판막수술의 경우에 체외순환 시간이나 대동맥 겸자 시간에 더 길고 수술 후 심실기능저하도 더 많이 동반된다. 이에 따라 본 연구에서는 이전 연구들과 달리 심실부전을 동반하지 않는 판막수술 환자를 대상으로 연구하였다.

본 연구에서는 수술 전에 간단히 일회 T3 복용만으로 수술 직후시기에 T3 감소를 예방하고, 정상 수준의 T3를 유지할 수 있었다. 뿐만 아니라 임상적으로 가장 심한 혈역학적인 변화를 보이는 체외순환 이탈시기에 혈압상승제(norepinephrine)의 사용량이 감소하였다(P = 0.038). 체외순환 이탈 후에도 T군에서 C군에 비해 혈압상승제를 요구되는 환자가 적었다(P = 0.025). 뿐만 아니라 중환자실에서도 T군에서 norepinephrine이나 milrinone의 사용이 감소하였다. 본 연구는 수술 후 T3의 감소를 예방하는 것을 목적으로 계획되어서 임상적인 결과를 보기에는 환자 수가 적음에도 불구하고, T군에서 수술 후 전체 입원기간이 감소하였다(P = 0.027).

그러나 본 연구에서도 많은 제한점이 있다. 우선 본 연구에서는 T3 경구제재가 발현시간이 2−3시간이고 약효지속시간이 2−3일임을 고려하여 일회복용만으로도 심장수술 후에 합병증 없이 충분한 효과를 얻을 것을 기대하였으나, 체외순환 이탈 후 6시간째부터는 T3가 감소되어 C군과 차이가 없었다. 따라서 T3 복용기간과 관찰기간을 더 길게 한 연구가 요구된다.

이전의 동물실험이나 임상연구들은 T3 상승에 따른 심박출량의 증가와 전신혈관저항을 감소를 보고하였으나[8,10,19],

본 연구에서는 두 군간의 혈역학적인 차이는 보이지 않았다. 이는 우선 T3 감소의 예방이 제한적이었으며, 더 주요한 요인은 모든 환자에서 일정한 심박출량이나 적정한 혈압을 유지하기 위해 혈역학적인 감시와 그에 따른 관리를 유지했기 때문일 것이다. 이에 따라 선행연구에서 보인 혈역학적인 차이를 확인하기 힘들었을 것이며, 또한 다른 연구와 달리 상대적으로 혈역학적으로 안정된 환자를 대상으로 하여 군간 차이를 확인하는 것이 어려웠을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 본 연구는 수술 후 T3의 감소를 예방하는 것을 목적으로 계획되어서 이러한 혈역학적인 개선효과를 확인하기에는 환자 수가 적어 추후에 더 많은 환자를 대상으로 연구가 필요할 것이다.

이전 연구에서는 T3 상승에 따라 심박수의 증가를 보고한 경우도 있었으며[11], 심방세동의 발생을 감소시켰다는 연구결과도 있었다[20]. 본 연구에서는 빈맥이나 부정맥과 같은 부작용을 보인 예는 없었으며, 전체 관찰기간 동안 심박수는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서는 C군과 T군에서 수술 전 심방세동을 보인 환자수가 차이가 나기 때문에 심방세동이나 인공 심박조율기의 사용은 군간 비교를 할 수 없었으며, 수술 후 새로 발생한 심방세동을 각 군당 1명으로 차이가 없었다.

최근에 심장질환에서 낮은 T3 수치가 중요한 예후인자 중 하나로 고려되고 있지만[16], 이러한 T3가 과연 나쁜 예후를 시사하는지 다만 안 좋은 예후의 결과로 나타나는 것인지는 아직까지는 알 수 없다. 하지만 이전까지의 연구 결과 갑상선 호르몬의 투여는 안전하며, 경구 투여의 도입으로 좀더 쉽게 접근이 가능해졌다. 본 연구에서는 수술 전 경구용 T3 40 μg의 일회투여를 통해 심장판막수술을 받는 환자에서 수술 직후 시기에 T3 감소를 예방할 수 있었으며, 수술 후와 중환자실에서의 약제 사용이 감소하였으며, 전체 입원 기간 또한 감소되었다.

본 연구에서는 심장수술 시 체외순환으로 인해 유발될 수 있는 T3감소를 예방하기 위해 심장판막수술 환자를 대상으로 경구용 T3 40 μg를 수술 전에 투여함으로써 수술 직후 시기에 T3 감소를 예방할 수 있었다. 뿐만 아니라 체외순환 이탈 후와 중환자실에서의 혈압상승제나 심근 수축촉진제 사용이 감소하는 경향을 하였으며, 전체 입원 기간이 감소되었다. 아직까지 심장수술 전에 경구용 T3의 복용은 그 시기나 방법 및 용량에 대해서 연구된 바가 적어 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344: 501-9.
2. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation 2007; 116: 1725-35.
3. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 151-64.
4. Bremner WF, Taylor KM, Baird S, Thomson JE, Thomson JA, Ratcliffe JG, et al. Hypothalamo-pituitary-thyroid axis function during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75: 392-9.
5. Robuschi G, Medici D, Fesani F, Barboso G, Montermini M, d'Amato L, et al. Cardiopulmonary bypass: a low T4 and T3 syndrome with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). Horm Res 1986; 23: 151-8.
6. Holland FW, Brown Jr PS, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". Ann Thorac Surg 1991; 52: 46-50.
7. Dyke CM, Ding M, Abd-Elfattah AS, Loesser K, Dignan RJ, Wechsler AS, et al. Effects of triiodothyronine supplementation after myocardial ischemia. Ann Thorac Surg 1993; 56: 215-22.
8. Novitzky D, Cooper DK, Swanepoel A. Inotropic effect of triiodothyronine (T3) in low cardiac output following cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: an initial experience in patients undergoing open heart surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1989; 3: 140-5.
9. Novitzky D, Fontanet H, Snyder M, Coblio N, Smith D, Parsonnet V. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. Cardiology 1996; 87: 509-15.
10. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 1128-34.
11. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. JAMA 1996; 275: 687-92.
12. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 1995; 333: 1522-7.
13. Sabatino L, Cerillo AG, Ripoli A, Pilo A, Glauber M, Iervasi G. Is the low tri-iodothyronine state a crucial factor in determining the outcome of coronary artery bypass patients? Evidence from a clinical pilot study. J Endocrinol 2002; 175: 577-86.
14. Franklyn JA, Gammage MD, Ramsden DB, Sheppard MC. Thyroid status in patients after acute myocardial infarction. Clin Sci 1984; 67: 585-90.
15. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone treatment of congestive heart failure. Am J Cardiol 1998; 81: 490-1.
16. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation 2003; 107: 708-13.
17. Sirlak M, Yazicioglu L, Inan MB, Eryilmaz S, Tasoz R, Aral A, et al. Oral thyroid hormone pretreatment in left ventricular dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 720-5.

18. Magalhaes AP, Gus M, Silva LB, Schaan BD. Oral triiodothyronine for the prevention of thyroid hormone reduction in adult valvular cardiac surgery. Braz J Med Biol Res 2006; 39: 969-78.
19. Novitzky D, Human PA, Cooper DK. Inotropic effect of triiodothyronine following myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass: an experimental study in pigs. Ann Thorac Surg 1988; 45: 50-5.
20. Klemperer JD, Klein I, Ojamaa K, Helm RE, Gomez M, Isom OW, et al. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1323-7.