

심장판막 수술 후 인지기능장애

연세대학교 대학원

의 학 과

김 대 희

심장판막 수술 후 인지기능장애

지도교수 이 윤 우

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2006 년 12 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 대 희

김대희의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2006 년 12 월 일

감사의 글

본 연구를 준비하고 진행하며 마무리하는 모든 과정을 꼼꼼히 지도해 주셨고, 또 이 논문의 완성을 위해 많은 노고와 지도편달을 주신 이윤우 교수님, 곽영란 교수님 그리고 장병철 교수님께 진심으로 감사드립니다.

항상 끊임없는 협조와 격려로 저를 대해 주신 홍용우 교수님, 방서욱 교수님, 오영준 교수님, 고신욱 교수님 그리고 모든 마취통증의학 교실 선생님께 감사드립니다.

마지막으로 항상 사랑으로 돌보아주시고 늘 지켜 보아 주신 부모님께 말로 표현할 수 없는 고마움을 전합니다.

저자 씀

<차 례>

국문 요약	1
I. 서론	2
II. 대상 및 방법	4
1. 대상	4
2. 방법	5
III. 결과	8
IV. 고찰	14
V. 결론	18
참고문헌	19
영문 요약	23

표 차례

Table 1. Patient characteristics	10
Table 2. Incidence of decrease in rSO ₂ below critical values	11
Table 3. Duration of decrease in rSO ₂ below critical values	11
Table 4. Relationship between rSO ₂ and the incidence of cognitive impairment	12
Table 5. Hemodynamic data	13

심장판막 수술 후 인지기능장애

연구배경: 심장 수술 후의 신경학적 장애는 아직까지도 그 발생빈도가 높으며 수술 후 회복장애의 가장 중요한 원인이다. 본 연구에서는 판막질환으로 심장 수술을 받는 환자에서 판막수술 후 인지기능 장애의 발생빈도를 알아보고, 수술 중 뇌산소포화도의 변화와 수술 후 인지기능장애의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 심장 판막수술이 계획된 69명을 대상으로 연구를 진행하였다. 인지기능 변화는 MMSE (mini-mental state exam), Trail-Making Test (Part A)와 Grooved Pegboard Test의 3가지 인지기능 검사를 수술 1일 전과 수술 7일 후 시행하여 측정하였으며, 수술 전 측정치 보다 수술 7일 후 측정치가 20% 이상 나빠진 경우를 인지기능장애로 정의하였다. 혈액학 변수 측정 및 동맥혈 가스 분석을 하여 기록하였으며 뇌산소포화도가 50% 이하, 40% 이하로 떨어진 기간 또는 마취 유도 직후 측정치의 80% 이하로 떨어진 기간을 측정하여 기록하였다.

결과: 수술 후 인지기능의 장애는 Trail-Making Test (Part A)에서 8명, Grooved Pegboard Test에서 4명, 두 검사 모두에서 2명의 환자가 장애를 나타내어 총 14명(24%)의 환자에서 나타났다. MMSE 검사에서 수술 전보다 20%이상 나빠진 환자는 없었다. 뇌산소포화도가 유의한 수준 이하로 감소한 빈도와 기간 모두 인지기능 장애가 나타나지 않은 군과 나타난 군 간에 유의한 차이는 없었다.

결론: 심장판막 수술 후 인지기능장애의 발생빈도는 과거 관상동맥우회술을 시행 받는 환자들에서 보고된 것에 비하여 낮았으며, 뇌산소포화도는 인지기능장애의 발생과 밀접한 상관관계가 없는 것으로 관찰되었다.

심장판막수술 후 인지기능 장애

<지도교수 이 윤 우>

연세대학교 대학원 의학과

김 대 희

I. 서 론

지난 수십 년 동안 수술, 마취 및 심폐회로 운영방법의 발전으로 심장 수술을 받는 환자의 사망률과 이환율은 크게 감소하였다.¹ 그러나 이러한 발전에도 불구하고 심장 수술 후의 신경학적 장애는 아직까지도 그 발생빈도가 높으며 수술 후 회복장애의 가장 중요한 원인이다.^{2,3} 심장 수술 후 뇌졸중과 같은 심각한 신경학적 장애의 빈도는 2-6% 정도로 보고되었으나 수술 후 인지기능의 장애는 훨씬 빈도가 높아 보고자에 따라 40-80% 까지도 보고되었다.^{4,5} 이러한 인지기능 장애는 수술 3개월 또는 6개월 후에는 10-24% 까지 감소되나 수술 5년 후의 인지기능 장애는 다시 42% 로 증가한다고 한다.⁴

심장 수술 후의 인지기능 장애는 주로 수술 중 뇌혈류로 유입되는 미세색전(microembolism) 또는 체외순환과 재가온 시기의 뇌의 저관류(hypoperfusion)에 의한 손상과 관련된 것으로 추측된다. 이는 수술 중 생기는 미세색전의 양과 수술 후 인지기능 장애가 관계가 있다는 연구와,⁶ 수술 중 낮은 관류압 및 재가온시의 산소공급과 소모의 불균형이 인지기능 장애와 연관이 있다는 연구 등을 통해 증명되었다.⁷ 수술 후 뇌기능 장애의 다른 위험 인자로는 고령, 당뇨병, 동맥경화로 석회화된 대동맥, 경동맥 협착, 전신 염증 반응, 수술로 인한 장애, 입원과 수술로 인한 환경 변화 등이 제시되고 있다.^{8,9} 그러나 이러한 대부분의 연구들은 심장 수술을 시행 받는 소

아나 관상동맥우회술을 시행 받는 성인에서 이루어졌으며,^{3,4,8,9} 수술 후 인지기능의 장애의 발생빈도가 더 높다고 알려진 판막수술을 시행 받는 환자들을 대상으로 한 연구는 많지 않다.^{10,11}

근적외선 뇌산소포화도 측정기는(cerebral oximeter; near infrared spectroscopy) 센서를 이마에 부착하여 대뇌 전두엽 피질의 조직 산소포화도(regional cerebral oxygen saturation, rSO₂)를 비침습적으로 측정할 수 있는 간단한 장치이다. rSO₂는 여러 실험 조건과 임상 상황에서 뇌산소화의 변화를 잘 반영한다고 알려져 있고,¹²⁻¹⁴ 뇌혈관 예비용량(cerebrovascular reserve capacity)을 비침습적으로 감시할 수 있으며,¹⁵ 주로 정맥혈 산소포화도를 측정하고 박동성 신호를 필요로 하지 않기 때문에 체외순환 동안에 전반적인 뇌관류를 측정하는데 많이 사용되고 있다. 그러나 아직까지 판막수술을 시행 받는 환자들에서 수술 중 rSO₂의 변화와 수술 후 인지기능 장애의 발생 간의 상관관계에 대한 연구는 아직 진행된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 판막질환으로 심장 수술을 받는 환자에서 판막수술 후 인지기능 장애의 발생빈도를 알아보고, 수술 중 rSO₂의 변화와 수술 후 인지기능장애의 연관성을 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 임상연구 위원회 승인 하에 대상 환자에게 마취와 연구 방법을 설명하고 동의를 구한 후 시행하였다. 세브란스병원 심장혈관외과에서 2006년 5월부터 2006년 10월까지 심장 판막수술이 계획된 20세 이상 성인 환자 중 69명을 대상으로 연구를 진행하였다. 연구 대상에서 제외된 경우는 정신과적 문제가 있는 환자, 인지기능 검사를 시행할 수 없는 환자, 협조가 잘 되지 않는 환자, 실험에 동의하지 않는 환자들이었다.

2. 방법

마취전처치는 시행하지 않았으며 모든 환자는 수술 전 환자의 과거력, 수술 전 검사 결과, 현재 투여 받고 있는 약물, 성별, 나이, 키 및 몸무게 등을 확인 후 기록하였다. 수술실에서 5채널 심전도, 맥박산소포화도, 요골동맥압, 중심정맥압, 폐동맥압, 비인두 및 직장 체온, 심박출량과 호기말 이산화탄소분압을 지속적으로 감시하였다. 마취유도 후 경식도심초음파소식자(Acuson®, Mountain View, USA)를 삽입한 후 심장의 기능 및 대동맥을 관찰하였으며, 상행대동맥, 대동맥궁 및 하행대동맥 중 죽상(atheroma)형성이 가장 심한 곳의 점수를 기록하였다.¹⁶

마취 방법은 모두 표준화시켜 시행하였으며, 마취유도는 midazolam (0.04-0.05 mg/kg)과 sufentanil (1-2 µg/kg) 정주로 하였고, rocuronium 0.9 mg/kg을 정주 후 기관내삽관을 시행하였다. 마취 유도 전 cerebral oximetry (INVOS 5100™, Somanetics, USA)의 탐식자(probe)를 양쪽 눈썹에서 5 mm 상방에 좌우를 구별하여 부착하여 rSO₂를 감시하였다.

마취유지는 sevoflurane (< 1%)과 sufentanil (0.03-0.06 µg/kg/hr)로 하였으며, 산소와 공기를 각각 1 L/min의 유량으로 혼합하여 흡입 산소분압을 0.6으로 하고 모든 환자에서 호기말 이산화탄소분압이 35-40 mmHg로 유지되도록 기계환기를 시행하였다. 수술 중 항섬유소용해제로 aprotinin을 마취유도 후에 2백만 KIU 부하정주하고, 50만 KIU/hr의 유지용량을 정주하면서 충진액(pump priming)에 2백만 KIU을 혼합하거나, tranexamic acid 6 g을 마취유도 후 30 분간에 걸쳐 정주하였다. 항섬유소용해제의 종류는 실험에 참가하지 않은 마취과 의사에 의해 결정되었다. 모든 환자에게 methylprednisolone 20 mg/kg을 마취유도 직후에 정주하였다.

정중흉골절개 후 상행대동맥에 동맥도관을 삽입하고, 하나 또는 두 개의 정맥도관을 삽입한 후 막형산화기를 이용한 체외순환을 시작하였다. 체외순환 중 심근 보호를 위해서 저온 혈액-정질액의 심장지액을 심근 보호를 위해서 관상동맥 내로 주입하였으며, 경도의

저체온(32-34℃) 상태로 체온을 조절하고 산소분율 0.6에서 비박동성 관류를 2.0-2.4 L/m²/min으로 유지하였다. 체외순환 중 평균동맥압은 50-80 mmHg으로 유지하였고, 혈압 유지를 위하여 필요에 따라 phenylephrine, norepinephrine 또는 sodium nitroprusside를 사용하였다. 최저 헤마토크릿치는 체외순환 중에는 20%, 체외순환 후에는 25%로 유지하였으며 혈당치는 250 mg/dl 이하로 유지되도록 하였다. 수술 중의 산-염기 관리는 α -stat 방법으로 관리하였다. 재가온은 비인두 온도가 36℃를 넘지 않도록 하였다.

개심술과 관련된 미세혈전에 의한 뇌손상을 최소화하기 위하여 대동맥죽상의 정도가 2점 이하인 환자들에서는 대동맥검자 시행 및 심정지액주입관 삽입 시와 이들을 제거할 때 양측 경동맥 압박을 5초 이상 시행하였다. 또한 모든 환자들에서 수술 후 심장내에 남게 되는 공기방울을 줄이기 위해, 체외순환 시작에서부터 대동맥검자를 풀 때까지 수술대에 이산화탄소를 주입하였다. 대동맥검자를 제거한 후에는 Trendelenburg 체위에서 대동맥의 심정지액주입관을 통해 심장내 공기를 제거하면서 이를 경식도심초음파를 통해 지속적으로 관찰하였고, 심장내 공기방울이 소실된 것을 확인한 후 체외순환을 종료하였다.

혈역학 변수 측정 및 동맥혈 가스 분석은 체외순환 시행 전(T1, 기준치), 체외순환 중(T2), 재가온 시작 10분 후(T3), 체외순환 종료 직후(T4), 수술 종료 직전(T5)에 각각 측정하여 기록하였으며 각 측정 기간 동안 rSO₂가 50% 이하, 40% 이하로 떨어진 기간 또는 마취 유도 직후 측정치의 80% 이하로 떨어진 기간을 측정하여 기록하였다.^{17,18} 혈역학 변수들로는 요골동맥압, 맥박수, 중심정맥압, 폐동맥압, 심박출량, 혼합정맥혈산소포화도 등을 측정하였다.

인지기능 변화는 MMSE (mini-mental state exam), Trail-Making Test (Part A)와 Grooved Pegboard Test의 3가지 인지기능 검사를 수술 1일 전과 수술 7일 후 시행하여 측정하였으며, 검사자 간의 오차를 없애기 위하여 모든 검사는 한 명의 검사자가 시행하고, 수술 전 측정치 보다 수술 7일 후 측정치가 20% 이상 나빠진 경우를 인지기능 장애로 정의하였다.

모든 결과는 평균 $\pm$ 표준 편차 또는 환자수로 표시하였으며, 통계는 통계자료 형식에 따라 인지기능 장애가 발생한 군과 발생하지 않은 군 간 연속성변수의 비교는 independent t-test 또는 Mann-Whitney U-검정을 사용하였고, 비연속성변수의 비교는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 군 내에서 기준치에 대한 시간대별 측정치의 사후비교는 반복측정분산법의 Dunnett's test를 이용하였다. 모든 통계분석은 Statistical Package for Social Sciences statistical software (SPSS 11.5, USA)를 사용하였으며, $P < 0.05$ 를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

III. 결과

대상환자 69례 중, 수술 후 인지기능의 장애는 Trail-Making Test (Part A)에서 8명, Grooved Pegboard Test에서 4명의 환자에서 나타났고, 두 검사 모두에서 2명의 환자가 장애를 나타내어 총 14명 (24%)의 환자에서 장애가 있는 것으로 나타났다. MMSE 검사에서 수술 전보다 20%이상 나빠진 환자는 없었다.

인지기능 장애가 나타나지 않은 군(정상군)과 나타난 군(장애군)간에 나이, 성별, 교육 수준, 수술 전 좌심실박출분율, 체외순환 및 대동맥검자시간, 수술시간, 수술 전 동반 질환, 수술 후 기관내삽관 기간, 중환자실 입실일수 및 총 재원일수는 양군 간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 체중과($p = 0.012$) 신장은($p = 0.030$) 장애군에서 유의하게 큰 것으로 나타났다(Table 1).

수술 중 rSO_2 가 40%이하로 내려간 환자는 전체 69례 중 22례로 이들은 수술 후 장애가 나타나지 않은 정상군 55례 중 19례와 장애가 발생한 장애군 14례 중 2례의 환자들로 두 군 간에 통계학적 차이는 없었다. 마찬가지로 rSO_2 가 5분이상 40% 이하, 50% 이하, 또는 체외순환전 수치의 20%이상 저하치로 내려간 환자의 빈도도 정상군과 장애군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

또한 두 군간의 rSO_2 최저치도 유의한 차이를 보이지 않았으며 40%이하, 50% 이하, 또는 체외순환전 수치의 20%이상 저하치로 떨어진 기간도 차이를 보이지 않았다(Table 3).

rSO_2 의 감소 정도 및 시간에 따라 환자군을 나누었을 때 rSO_2 가 40% 이하로 5 분 이상 떨어진 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 인지기능의 장애 빈도가 오히려 낮았으나 통계적 유의한 차이는 아니었으며($p = 0.124$), rSO_2 가 50% 미만으로 5분 이상 감소하였거나, 체외순환전 수치의 80% 이하로 5분 이상 감소한 환자군과 그렇지 않은 환자군 사이에도 인지기능장애의 발생 빈도는 차이가 없었다(Table 4).

rSO_2 는 정상군과 장애군 모두에서 체외순환 후 기준치에 비하여 감소하였다. 수술 중의 혈액학 변수들 및 동맥혈 가스검사 상 두 군

간의 동맥혈이산화탄소분압, 동맥혈산소분압, 혼합정맥혈산소포화도, 혈중 포도당 수치, 전신동맥압, 심박출지수, 직장 체온은 유의한 차이를 보이지 않았으며, 헤마토크릿치는 장애군에서 정상군에 비하여 전 수술 기간에 걸쳐 유의하게 높게 나타났다(Table 5).

Table 1. Patient characteristics

	Normal (n = 55)	Impairment (n = 14)	P-value
Age (yrs)	55.1 $\pm$ 12.8	48.9 $\pm$ 13.4	0.114
Sex (M/F)	21/ 34	8/ 6	0.161
Height (cm)	160.1 $\pm$ 9.6	166.5 $\pm$ 9.6	0.030
Weight (kg)	58.4 $\pm$ 12.0	67.4 $\pm$ 10.0	0.012
Education level (yr)	9.5 $\pm$ 5.7	7.4 $\pm$ 5.7	0.295
LVEF (%)	62.1 $\pm$ 11.7	61.6 $\pm$ 7.4	0.889
CPB duration (min)	141 $\pm$ 48	117 $\pm$ 40	0.092
ACC duration (min)	99 $\pm$ 36	88 $\pm$ 36	0.292
OP duration (min)	281 $\pm$ 83	262 $\pm$ 59	0.420
Aprotinin	35 (64%)	5 (36%)	0.074
Atheroma grade $\geq$ 2 (n)	9 (16%)	0	
Combined disease (n)			
diabetes mellitus	4 (7%)	0	
smoking	6 (11%)	1 (7%)	
COPD	1 (2%)	0	
PAOD	1 (2%)	1 (7%)	
renal dysfunction	4 (7%)	0	
hepatic dysfunction	3 (5%)	0	
CVA or TIA	5 (10%)	1 (7%)	
Time to extubation (hour)	15.7 $\pm$ 8.5	17.4 $\pm$ 16.1	0.585
ICU stay (day)	2.3 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.7	0.669
In-hospital stay (day)	15.5 $\pm$ 11.0	12.0 $\pm$ 6.6	0.249

Values are expressed as mean $\pm$ SD or number of the patients. LVEF, left ventricular ejection fraction; CPB, cardiopulmonary bypass; ACC, aortic cross clamp; OP, operation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PAOD, peripheral artery occlusive disease; CVA, cerebral vascular accident; TIA, transient ischemic attack; ICU, intensive care unit.

Table 2. Incidence of decrease in rSO₂ below critical values

	Normal	Impairment	P-value
Nadir rSO ₂ < 40%	19/ 55 (35%)	3/ 14 (21%)	0.523
rSO ₂ < 40% duration ≥ 5 min	19/ 55 (35%)	2/ 14 (14%)	0.124
rSO ₂ < 50% duration ≥ 5 min	29/ 49 (59%)	11/ 13 (85%)	0.112
rSO ₂ 20% drop duration ≥ 5 min	12/ 31 (39%)	3/ 8 (38%)	0.64

Values are expressed as number of the patients (%). Impairment, patients develop post-operative cognitive dysfunction; rSO₂, regional cerebral oxygen saturation.

Table 3. Duration of decrease in rSO₂ below critical values

	Normal	Impairment	P-value
Nadir rSO ₂ (%)	42.2 ± 9.4	42.2 ± 3.6	0.989
rSO ₂ < 40% duration (min)	20.2 ± 57.4	1.4 ± 2.9	0.269
rSO ₂ < 50% duration (min)	64.0 ± 88.2	35.5 ± 34.5	0.979
rSO ₂ 20% drop duration (min)	18.0 ± 35.1	28.2 ± 41.3	0.804

Values are expressed as mean ± SD. Impairment, patients develop post-operative cognitive dysfunction; rSO₂, regional cerebral oxygen saturation.

Table 4. Relationship between rSO₂ and the incidence of cognitive impairment

		Impairment / total N	P-value
rSO ₂ < 40%	duration < 5 min	12/ 48 (25%)	0.124
	duration ≥ 5 min	2/ 21 (10%)	
rSO ₂ < 50%	duration < 5 min	2/ 22 (9%)	0.112
	duration ≥ 5 min	11/ 40 (28%)	
rSO ₂ 20% drop	duration < 5 min	5/ 24 (21%)	0.64
	duration ≥ 5 min	3/ 15 (20%)	

Values are expressed as number of the patients (%).
 Impairment, patients develop post-operative cognitive dysfunction;
 total N, total number of patients demonstrated each rSO₂ values;
 rSO₂, regional cerebral oxygen saturation.

Table 5. Hemodynamic data

	Group	T1	T2	T3	T4	T5
rSO ₂ Lt	Normal	62 ± 10	56 ± 11 [†]	58 ± 11	54 ± 11 [†]	54 ± 10 [†]
(%)	Impairment	65 ± 11	59 ± 11	60 ± 9	54 ± 8 [†]	53 ± 8 [†]
rSO ₂ Rt	Normal	61 ± 10	54 ± 10 [†]	56 ± 10 [†]	53 ± 10 [†]	53 ± 9 [†]
(%)	Impairment	68 ± 11 [*]	58 ± 11 [†]	59 ± 9 [†]	54 ± 7 [†]	52 ± 6 [†]
SvO ₂	Normal	81 ± 9			76 ± 10	73 ± 15
(%)	Impairment	82 ± 15			78 ± 6	74 ± 7
PaCO ₂	Normal	33 ± 4	36 ± 6	36 ± 6 [†]	36 ± 4 [†]	36 ± 3 [†]
(mmHg)	Impairment	34 ± 3	34 ± 2	38 ± 8 [†]	34 ± 3 [*]	36 ± 3
PaO ₂	Normal	274 ± 64	345 ± 43 [†]	345 ± 43 [†]	242 ± 87	210 ± 78 [†]
(mmHg)	Impairment	281 ± 58	344 ± 41 [†]	318 ± 35	268 ± 74	235 ± 72
Glucose	Normal	114 ± 20	159 ± 68 [†]	217 ± 74 [†]	182 ± 55 [†]	127 ± 44
(mg/dl)	Impairment	114 ± 15	147 ± 53	207 ± 39 [†]	180 ± 48 [†]	155 ± 58
Hct	Normal	30 ± 4	24 ± 3 [†]	24 ± 3 [†]	25 ± 3 [†]	25 ± 3 [†]
(%)	Impairment	34 ± 3 [*]	26 ± 4 ^{*,†}	26 ± 3 [†]	27 ± 3 ^{*,†}	28 ± 3 [†]
CI	Normal	2.9 ± 0.7			3.3 ± 0.8	3.3 ± 0.7
(L/min/m ²)	Impairment	2.9 ± 0.6			3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.8
MBP	Normal	72 ± 11	64 ± 7 [†]	64 ± 10 [†]	70 ± 10	74 ± 10
(mmHg)	Impairment	74 ± 13	68 ± 10	63 ± 13	74 ± 10	81 ± 15 [*]
Temp.	Normal	36.3 ± 0.6	33.5 ± 0.9 [†]	35.6 ± 0.8 [†]	36.3 ± 0.4	36.4 ± 0.5
(°C)	Impairment	36.6 ± 0.5 [*]	33.8 ± 0.7 [†]	35.8 ± 0.8 [†]	36.4 ± 0.3	36.6 ± 0.4

Values are expressed as mean ± SD. rSO₂, regional cerebral oxygen saturation; Lt, left; Rt, right; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; Hct, hematocrit; CI, cardiac index; MBP, mean systemic blood pressure; Temp., rectal temperature. T1, before bypass; T2, during the bypass; T3, 10 minutes after rewarming; T4, after bypass; T5, after sternum closure. *, p > 0.05 between the two groups; [†], p > 0.05 compared to values at T1 in each group.

IV. 고찰

개심수술이 시작된 이후 수술과 관련된 합병증과 유병율을 줄이기 위한 많은 노력으로 근래 개심수술의 수술 결과는 매우 향상되었다. 그러나 아직도 수술 후 인지기능의 장애는 원인과 아울러 예방에 대한 많은 연구에도 불구하고 많은 환자에서 발생되고 있다. 본 연구에서 심장판막 수술 후 인지기능장애는 24%의 환자에서만 나타났다. 이러한 심장판막 수술 후 인지기능장애의 발생빈도와 강도는 기존의 관상동맥우회술을 시행 받는 환자들을 대상으로 한 연구에서의 결과들에 비해 매우 낮게 나타난 것이다.^{10,11} 하지만 본 연구에서 1) 인지기능검사 측정시기를 장애증상이 가장 심하게 나타나는 수술 후 1주일 이내에 시행한 점, 2) 인지기능장애를 여러 인지기능장애의 정의 중 가장 민감하다고 알려진 수술 전 측정치의 20%이상 저하로 정의한 점,¹⁹ 3) 여러 인지기능 검사 중 그 장애증상이 가장 먼저, 그리고 가장 빈번히 나타나는 인지수행 속도를 평가하는 Trail Making Test와 Grooved Pegboard Test에서도 수술 후 장애가 24%의 환자에서만 관찰된 점,²⁰ 4) 그리고 MMSE에서는 아무 환자에서도 장애를 보이지 않았다는 점들을 고려할 때 본 연구에서의 인지기능장애 진단이 이전의 연구들에 비하여 저평가 되었을 가능성은 없을 것으로 생각한다.^{4,5}

본 연구의 결과가 이미 보고된 연구 결과들과는 상반되게 나타난 원인으로는 첫째로 본 연구에서는 다른 연구에서는 시행되지 않았던 미세혈전에 의한 손상을 최소화시키기 위한 다양한 시도가 행해졌던 점을 생각해 볼 수 있다. 수술 중 수술시야내로 이산화탄소를 주입하여 개심술 후 미세혈전의 주요 원인이 되는 심장내 공기를 줄이도록 노력하고 있으며,²¹ 경식도심초음파 감시를 통해 심장내 공기들이 제거된 후 체외순환을 종료하는 것 또한 수술 후 미세혈전에 의한 합병증의 발생을 감소시킬 수 있다고 보고되었다.²² 대동맥 시술시 경동맥 압박을 시행하는 것의 효과에 대해서는 보고 된 바가 없으나 이 시기에 많은 뇌동맥 색전들이 발생한다고 보고되었기 때문에²³ 경동맥 압박이 공기나 플라크등에 의한 뇌손상을 줄이는데 도움이 될 수 있다고 생각한다. 실제 대동맥점자 조작 시 대뇌혈관에서 감지되는 미세

혈전의 수를 경두개도플러(transcranial Doppler)를 이용하여 저자들이 관찰한 결과 경동맥 압박으로 그 수가 현저하게 감소됨을 볼 수 있었다. 경동맥 압박이 오히려 경동맥의 죽상 해리를 초래할 수 있기 때문에 본 연구에서는 경동맥 압박을 대동맥의 죽상정도가 심하지 않은 환자들에서만 시행하였다. 둘째로는 이전의 연구와 상반된 내용의 판막질환환자와 관상동맥질환환자를 비교한 최근의 연구 결과들을 들 수 있다. Moraca 등은²⁴ 관상동맥우회술이 의뢰된 환자의 75%에서 수술 전에 이미 국소적 뇌관류장애가 있음을 단일광자방출컴퓨터단층촬영기(SPECT, single photon emission computed tomography)에서 관찰할 수 있었으며, 이들 환자가 뇌신경 합병증에 취약하다고 보고하였다. 한편 Iskesen 등은²⁵ 승모판막치환술을 시행 받는 환자와 관상동맥우회술을 시행 받는 환자에서 P300 auditory-evoked potential이 수술 후 두 군 간에 차이가 없다고 하였다. 마지막으로 관상동맥 수술 후 인지기능장애의 위험인자로 알려진 당뇨병, 대동맥의 죽상변화와 석회화, 말초혈관 폐쇄증, 신장기능장애, 경동맥 협착증 등의 유병율이 본 연구에 포함된 심장판막 환자군에서는 적었다는 점 등이다.

이전의 여러 연구에서 심장 수술을 받는 환자에서는 단기 언어기억(verbal short-term memory)을 담당하는 좌측 측두엽이 주술기에 가장 허혈에 빠지기 쉽고,²⁰ 이러한 결과로 수술 후 단기 언어 기억능력이 떨어지며, MMSE로서 이러한 수술 후 인지기능장애를 알아볼 수 있다고 제기되었다. Weissrock 등은²⁶ MMSE만을 인지기능장애 검사(수술 전 측정치보다 4점 이상 나빠진 경우를 인지기능장애로 정의)로 사용한 결과, 73 명의 환자 중 12명(15%)에서 수술 후 인지기능의 장애가 발생하였으며, 인지기능장애가 발생하지 않았던 환자군과 비교하여 나이, 체외순환기간과 최저체온에서 의미 있는 차이가 있었다고 보고하였다. 이와 달리 본 연구에서는 MMSE에서 장애를 보인 환자는 없었는데 이는 인지기능장애 발생의 가장 중요한 원인으로 생각되는 미세색전이나 뇌조직의 저관류에 의한 조직 저산소증이 앞서 언급된 시술들에 의해 본 연구 환자들에서는 임상적으로 유의한 수준으로 발생하지 않았음을 의미한다고 생각한다. Bokeriia 등은²⁰ Trail Making Test나 Grooved Pegboard Test에서 나타나는 인지수행능력

의 느려짐(psychomotor slowing)은 수술 후 1주일 내에 주로 일어나고, 2-4주 내에 급속히 회복되는 것으로 보아 심장수술 후 뇌영상에서 나타나는 뇌부종과 광범위한 뇌의 대사감소 때문일 수 있다고 하였다. 생화학적 대사장애의 원인으로는 수술적 조작에 의한 스트레스와 체외순환과 관련된 염증반응, 전신마취, 당뇨병, 신장기능이상, 수술 후 합병증 등을 열거하였다. 이들은 또, 이런 인지수행능력의 느려짐은 진정한 수술기 뇌손상으로 볼 수 없다고 하였다. 그러나 Trail Making Test와 Grooved Pegboard Test는 1995년 Consensus on neurobehavioral assessment에서 지정한 심장수술 후 인지기능장애 검사의 추천 항목으로 이에 대한 논의는 더 필요할 것으로 생각된다.²⁷ Gao등은²⁸ 이러한 인지수행능력의 느려짐 이외에도 모든 인지기능장애는 전신 염증반응과 가장 밀접한 연관이 있다고 하였다. 전신 염증반응은 환자의 혈액과 체외순환 회로와의 접촉, 대동맥 교차검자와 연관된 심장과 폐의 허혈-재관류 손상 및 수술적 조작, 실혈, 수혈 및 저체온과 연관된 비특이적 염증반응에 의해 발생하며 이러한 염증반응을 줄이는 것이 수술 후 인지기능 장애를 줄이는 중요한 전략이라고 Gao등은 주장하였다. 본 연구는 전신염증반응 억제를 위해 모든 환자에서 methylprednisolone을 체외순환 전에 정주하였다. 항섬유소용해제인 aprotinin의 경우 전신염증반응을 억제하고 개심술 후 뇌신경 합병증의 발생 빈도를 감소시킨다는 보고가 있다.²⁹⁻³¹ 본 연구에서 aprotinin은 연구에 참여하지 않는 마취과 의사에 의해 선택적으로 사용되었는데, 통계적 유의성은 없으나 ($p = 0.074$) 정상군에서 aprotinin 사용 빈도가 더 높았으며 앞으로 이에 대한 연구가 더 필요하다고 본다.

본 연구의 또 하나의 중요한 결과는 수술 중의 rSO_2 의 감소가 심장판막 수술 후 인지기능장애의 발생과 상관관계가 없다는 것이다. 심장수술 중의 rSO_2 감시를 주제로 한 49개의 논문을 재검토한 바에 따르면,¹⁷ rSO_2 를 기준치의 80% 이상으로 유지하고 그 절대치를 50% 이상으로 유지하는 것이 뇌합병증의 유병률을 줄일 수 있었다고 하였고, Yao등은¹⁸ rSO_2 가 40% 미만으로 떨어진 시간과 정도가, 다변량로지스틱 회귀분석 결과, 수술 후 인지기능 장애를 예측하는 유일한

인자라고 하였다. 위와 같은 연구결과를 토대로 본 연구에서도 rSO_2 가 50% 미만, 40% 미만, 기준치의 80% 이하로 5분 이상 감소된 환자의 빈도와 rSO_2 와 인지기능의 장애와의 관련성을 비교하여 보았으나, 장애군과 정상군 간에 이러한 변수들의 의미 있는 차이는 없었다. 앞서 언급한대로, 인지수행능력의 느려짐이 뇌조직의 저산소증 보다는 전신염증반응이나, 뇌의 부종 또는 대사성 변화에 기인한다면 뇌의 산소 공급과 소모의 균형을 나타내는 rSO_2 가 이를 예측하기는 어려울 수 있다고 생각된다.

결과에서 장애군과 정상군 간에 체중과 신장이 차이가 나는 것은 통계적 차이는 없으나 장애군에서 남자가 더 많았기 때문인 것으로 생각된다. 수술 전 헤마토크릿치의 차이로 인해 체외순환 중과 후에도 두 군 간의 헤마토크릿치 차이가 발생한 것으로 생각되는데, 장애군에서 헤마토크릿치가 높았던 것으로 미루어 헤마토크릿치의 차이에 따른 산소공급의 차이가 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 또한 다른 연구에서와는 달리 체외순환 후에도 rSO_2 값이 기준치로 회복치 않은 것은 헤마토크릿치가 수술 전에 비하여 낮은 상태로 유지되었기 때문으로 생각된다.

본 연구의 한계로는 전체 환자의 수가 적었고, 수술 후 장기추적을 하지 않아 인지기능의 빠른 회복을 확인할 수 없었으며, 다른 전신질환이 동반된 환자의 수가 적어 인지기능저하의 예측인자를 찾지 못한 점을 들 수 있다.

V. 결 론

심장판막 수술 후 인지기능장애의 발생빈도는 과거 관상동맥우회술을 시행 받는 환자들에서 보고된 것에 비하여 매우 낮았으며, rSO_2 가 50%이하로 유지된 환자에서도 rSO_2 는 인지기능장애의 발생과 밀접한 상관관계가 없는 것으로 관찰되었다.

참고문헌

1. Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD. Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;97:673-680.
2. Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, Pearson TA, Gott VL, Baumgartner WA, et al. Stroke following coronary artery bypass grafting: a ten-year study. *Ann Thorac Surg* 1985;40:574-581.
3. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. multicenter study of perioperative ischemia research group and the ischemia research and education foundation investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1857-1863.
4. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
5. Richard FM, Bill IW. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:45-53.
6. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994;25:1393-1399.
7. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1162-1166.
8. Hammon JW Jr, Stump DA, Kon ND, Cordell AR, Hudspeth AS, Oaks TE, et al. Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1618-1628.
9. Bruggemans EF, Van Dijk JG, Huysmans HA. Residual cognitive dysfunctioning at 6 months following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:636-43.

10. Braekken SK, Reinvang I, Russell D, Brucher R, Svennevig JL. Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1998;65:573-576.
11. Anne DE, Tania AW, Christof H, Manfred H. Early neurobehavioral disorder after cardiac surgery: a comparative analysis of CABG and valve replacement. *J Cardiothora Vasc Anesth* 2001;15:15-19.
12. Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS. validation of transcranial near-infrared spectroscopy for evaluation of cerebral blood flow autoregulation. *J Neurosurg Anesth* 1996;8 280-285.
13. Henson LC, Calalang C, Temp JA, Ward DS. Accuracy of a cerebral oxymeter in healthy volunteers under conditions of isocapnic hypoxia. *Anesthesiology* 1998;88:58-65.
14. Endoh H, Honda T, Komura N, Shibue C. A comparative study of transcranial doppler sonography and near-infrared spectroscopy for the assessment of cerebrovascular CO₂ reactivity. *Masui* 1998;47:1090-1095.
15. Holtschuh M, Woertgen C, Metz C, Brawanski A. Comparison of changes in cerebral blood flow and cerebral oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy after acetazolamide. *Acta Neurochi* 1997;139:58-62.
16. Katz ES, Tunick PA, Rusineck H, Ribakove G, Spencer FC, Kronzon I. Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: experience with intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1992 ;20:70-7.
17. Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systemic review of its clinical efficacy. *Can J Anesth* 2005;52:79-87.
18. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothora vasc Anesth* 2004;18:552-558.
19. Lewis MS, Maruff P, Silbert S, Evered LA, Scott DA. The sensitivity and specificity of three statistical rules for the

classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 2006;50:50-57.

20. Bokeriia LA, Golukhova EZ, Polunina AG, Davydov DM, Begachev AV. Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Brain Research Review* 2005;50:266-274.

21. Svenarud D, Persson M, van der Linden J. Effect of CO₂ insufflation on the number and behavior of air microemboli in open-heart surgery: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004;109:1127-1132.

22. Dalmas JP, Eker A, Girard C, Flamens C, Neidecker J, Obadia JF et al. Intracardiac air clearing in valvular surgery guided by transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis* 1996;5:553-557.

23. Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1759-1765.

24. Moraca R, Lin E, Holmes JH, Fordyce D, Campbell W, Ditkoff N et al. Impaired baseline regional cerebral perfusion in patients referred for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2006;131:540-546.

25. Iskesen I, Yilmaz H, Yildirim F, Selcuki D. Opening the cardiac chambers does not make any difference in p300 measurement. *Heart Surg Forum* 2006;9:770-773.

26. Weissrock S, Levy F, Balabaud V, Thiranos JC, Dupeyron JP, Steib A. Interest of the mini mental state examination to detect cognitive defects after cardiac surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:1255-1261.

27. Murkin JM, Newman SP, Stump BA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1289-1295.

28. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:3664-3670.

29. Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body SC, Murkin JM, et al. Full-dose aprotinin use in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of perioperative pharmacotherapy and patient outcomes. *Anesth Analg*. 2006;103:1082-1088.
30. Frumento RJ, O'Malley CM, Bennett-Guerrero E. Stroke after cardiac surgery: a retrospective analysis of the effect of aprotinin dosing regimens. *Ann Thorac Surg* 2003;75:479-483.
31. Harmon DC, Ghori KG, Eustace NP, O'Callaghan SJ, O'Donnell AP, Shorten GD. Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: a pilot randomized controlled study. *Can J Anaesth* 2004;51:1002-1009.

Abstract

Cognitive dysfunction after valvular heart surgery

Dae Hee Kim

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Youn-Woo Lee)

Background: Postoperative cognitive dysfunction commonly develops after cardiac surgery and often persists after several years. Unlike in congenital heart surgery or coronary artery bypass surgery, little has been studied about the cognitive dysfunction in valvular heart surgery. Cerebral oximetry noninvasively measures regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) and a number of studies have demonstrated a significant correlation between changes in intraoperative rSO₂ values and postoperative cognitive dysfunction. We, therefore, investigated the incidence of early postoperative cognitive dysfunction and its relationship with intraoperative rSO₂ values in patients undergoing valvular heart surgery.

Method: Sixty-nine patients undergoing elective valvular heart surgery without preexisting neurological disease were enrolled. Neurocognitive evaluation was performed with Mini-Mental State Exam (MMSE), Trail-Making Test (Part A), and Grooved Pegboard Test at 1 day before surgery and 7th postoperative day. Cognitive dysfunction was defined as 20% decrease in individual test scores compared to preoperative scores. During surgery, rSO₂ was continuously monitored and the incidence and duration of decrease in rSO₂ values were recorded as follows; 1) decrease in absolute rSO₂ values to less than 50% and 2) 40% and 3) a 20% decrease compared to baseline value, which are regarded as clinically significant.

Results: Fourteen patients (24%), 8 at Trail-Making Test (Part A), 4 at Grooved Pegboard Test, and 2 at both tests, demonstrated postoperative cognitive dysfunction. However, no one showed dysfunction at MMSE. The incidence and duration of decrease in

rSO₂ values below the predefined 3 cutoff values were not associated with the incidence of cognitive dysfunction. In addition, they were also similar between patients with and without cognitive dysfunction.

Conclusion: The incidence of postoperative cognitive dysfunction in valvular heart surgery was about 20% in this study, which was lower than the values previously reported in coronary artery bypass graft surgery. Changes in rSO₂ during surgery was not predictive for postoperative cognitive performance in patients undergoing valvular heart surgery.

Key Words : valvular heart surgery, cognitive dysfunction, cerebral oximeter