체외순환 초기에 pheniramine malate가 순환에 미치는 영향

*단국대학교 의과대학 마취과학교실

**삼성의료원

서울대학교 의과대학 마취과학교실

김석곤*·이상민**·이관우·김용락

= Abstract =

The Circulatory Effect of Pheniramine Malate at Initial Period of Extracorporeal Circulation in Pediatric Open Heart Surgery

Seok Kon Kim, M.D.*, Sang Min Lee, M.D.**, Gwan Woo Lee, M.D., and Yong Lak Kim, M.D.

*Department of Anesthesiology, Seoul National University, College of Medicine,
Seoul, Korea*

Plasma protein derivatives such as plasma protein fraction and 5% albumin are popular pump primes in extracorporeal circulation. But, the use of plasma protein fraction is in a dilemma due to its hypotensive effect. The aim of this study is to evaluate the effects of plasma protein fraction on arterial pressure and central venous pressure as one of the components of priming solution. And also in order to assess the role of histamine indirectly as a possible vasodepressive substance causing hypotension, we used one of the antihistamines as a indirect indicator.

Fourty pediatric cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass were randomly assigned to two groups as with or without pheniramine malate and plasma protein fraction 250ml was mixed in priming solution in all cases. Mean arterial and central venous pressure were checked just before cardiopulmonary bypass(baseline) and every one minute after pump-on for 5 minutes. Pheniramine malate, 0.75mg/kg, was added in prime solution 10 minutes before pump-on to twenty patients and not the other twenty patients. In both groups, mean arterial pressure at the beginning of pump showed significant decrease ($P < 0.05$) from baseline. But there were no differences between two groups. Central venous pressure showed no significant change between groups and intra-group.

These data suggest that other plasma expander other than plasma protein fraction should be considered for prime in pediatric cardiac surgery and other vasodepressive materials than histamine may play major role in inducing hypotension.

Key Words : Cardiac anesthesia, Plasma protein fraction, Hypotension, Antihistamine

서 론

개심술을 시행하기 위해서는 인공 심폐기를 사용하여야 하는데 혈액량이 절대적으로 적은 소아에서는 충진액으로 인한 혈액 희석의 영향으로 산소 운반능이 저하되고 내분비 및 각종 대사 물질의 농도 등이 심하게 변하게 된다^{1,2)}. 따라서 충진액에 crystalloid fluid뿐만 아니라 혈액 및 혈액 제제를 첨가하여 사용하고 있으며 이중 5% plasma protein fraction (PPF)이 자주 사용되고 있는 것 중의 하나이다.

PPF는 혈장 교질 삼투압을 유지시키며 혈장 용량 증량제로 임상에서 사용되고 있다. 이는 투여된 용량만큼 혈장이 증량되며 비교적 비싸지 않다는 장점이 있다. 그러나 이러한 기대 효과에 반하여 이 제제로 급속히 투여하면 심한 저혈압과 전신성 아나필락시스 반응이 일어난다는 보고^{3,4)}가 많다.

본 연구에서는 소아 개심술시 5% PPF가 함유된 충진액으로 체외 순환을 시행하였을 때 혈압이 어느 정도 감소하는지를 관찰하고, 항히스타민제인 pheniramine malate(Avil®)가 혈압 저하에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

서울대학교 어린이병원에서 체외 순환을 이용하여 선천성 심질환의 교정술을 받는 40명의 환아를 대상으로 하여 20명씩 대조군과 실험군으로 나누어 비교 관찰하였다.

환아들은 모두 전치치없이 수술실로 옮겨져 심전도 감시장치를 거친 후 atropine(0.02mg/kg), thiopental(3mg/kg), vecuronium(0.1mg/kg), fentanyl(10ug/kg)을 정주하여 마취 유도한 후 동맥압 측정을 위하여 요골 동맥 혹은 고동맥 천자를 시행하고 기관내 삽관을 시행하였다. 중심 정맥압의 측정을 위하여는 쇄골하 정맥에 천자를 시행하였다. 마취 유지는 체외 순환전까지는 간헐적인 fentanyl이나 isoflurane을 투여하였고 체외 순환시는 인공 심폐기에 fentanyl(30ug/kg), vecuronium(0.1mg/kg)을 혼합하여 유지하였다.

체의 순환 충진액은 체중에 따라 Hartmann씨 용액 400-700 ml에 heparin이 혼합된 적혈구 농축액 200 ml, 5% PPF 250 ml(녹십자, 한국), 6 mg/kg의 15% mannitol을 혼합하여 사용하였으며 그 밖에 bicarbonate, KCl을 적당량 추가하였다. 이때 실험군에는 0.75 mg/kg의 pheniramine malate(한독, 한국)를 충진액에 혼합하였다. 체외 순환시의 관류량은 처음 시작시는 목표량의 1/2에서 시작하여 3-4분에 목표량(영, 유아: 200 ml/kg/min, 소아: 150 ml/kg/min)에 도달하는 방법을 사용하였다.

연구를 위한 관찰은 체외 순환 직전(기준치), 체외 순환 시작 1분후, 그후로는 1분 간격으로 5분까지 평균 동맥압과 중심정맥압을 관찰하였다. 연구 결과는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였고 측정치는 SAS-PC(Ver 6.0)을 이용하여 군간은 t-test를 시행하였고 군내는 반복 측정분산 분석을 시행하여 $P < 0.05$ 의 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

연구결과

대조군과 실험군(avil group)의 연령, 체중, 신장은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

대조군의 경우 심방이나 심실 중격결손으로 수술을 받은 경우가 13례, 우심실유출로폐색으로 수술 받은 경우가 4례, 삼첨판 폐쇄증으로 수술 받은 경우 1례, 팔로사장이 1례, 부분적 폐정맥환류이상 교정을 받은 경우 1례이었다. 실험군은 심방이나 심실 중격 결손으로 교정술을 받은 경우가 13례, 우심실 유출로폐색이 2례, 좌심실유출로폐색이 1례, 팔로사

Table 1. Demographic Data(mean $\pm$ SD)

	Control group	Avil group
Age(year)	4.5 $\pm$ 3.8	3.8 $\pm$ 3.8
Sex(M:F)	11:9	9:00
Weight(kg)	16.3 $\pm$ 10.9	14.3 $\pm$ 9.3
Height(cm)	100 $\pm$ 28	98 $\pm$ 28

No statistical difference between two groups.

정 2레, 삼첨판 폐쇄증이 1레, 부분적 폐정맥판류이상 교정을 받은 경우가 1레이었다.

평균동맥압은 실험군과 대조군 모두에서 대조치에 비하여 체외순환시는 모두 유의한 감소를 보였고 실험군과 대조군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 2). 특히 판류량의 차이가 있는 체외순환 직후와 체외순환 5분후까지 평균동맥압의 차이가 없었다. 중심정맥압은 두 군 모두에서 기준치에 비하여 체외순환중에도 군간, 군내의 유의한 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

체외순환이 시작되면서 평균 동맥압은 감소하게 되는데 주된 원인은 혈액 희석으로 인한 점도의 감소⁵⁾이고 혈중 catecholamine의 농도 희석⁶⁾도 원인 중의 하나로 알려져 있다. 체외순환을 처음 시작할 때 심장의 심박출량이 유지되고 체외순환 회로에 무리한 힘이 가해지는 것을 방지하기 위하여 시작부터 정상적인 판류량으로 체외순환을 시행하는 것은 어려운 점이 있어 체외순환 시작후 서서히 판류

량을 증가시키는 데, 이것이 혈압 변화의 중요한 요인중에 하나가 될 수 있다. 이러한 혈압 감소에 5% PPF가 기여하는 부분을 알아본다는 것은 힘든 점이 있으나 5% PPF에 의한 히스타민 분비로 혈압 강하가 있다면 항히스타민제의 투여로 방지될 수 있을 것이다.

5% PPF가 심한 아나필락시스성 반응을 일으킨다는 사실은 1978년 McMillan등⁴⁾에 의하여 처음 보고되었다. 이들은 26세의 여자 환자에서 40 ml의 5% PPF의 투여로 인한 generalized tingling, 홍통, 갑작스런 혈압저하, urticaria등이 나타났으며 수액의 투여, epinephrine, diphenylhydrazine, steroid에 좋은 반응을 보였다고 보고하고 있다. 그러면서 체외순환중에는 더욱 자주 나타날 수 있다고 하였으며 Bland등⁷⁾도 체외순환시 급속히 투여되면 심한 저혈압의 효과가 있다는 것을 보고하였다.

이들은 항히스타민제의 투여로 알레르기성 반응을 차단할 수 없음을 알고 이런 반응에는 여러가지 mediator가 원인이 될 것이라고 추정하였다. Mozen⁸⁾은 급격한 혈압저하에는 Kinin system이 관여할 것이라는 제안과 함께 몇몇 제조회사의 5% PPF에

Table 2. Changes of Mean Arterial Pressure (MAP)

	Baseline	Time(min)				
		1	2	3	4	5
MAP(mmHg)						
Control group	63±16*	32±9	31±9	30±9	31±10	32±10
Avil group	62±10*	31±7	27±6	27±7	28±7	28±9

*; P<0.05 compared with intragroup values

Table 3. Changes of Central Venous Pressure (CVP)

	Baseline	Time(min)				
		1	2	3	4	5
CVP(cmH ₂ O)	12±4	10±7	11±7	10±7	10±6	10±6
Control group	11±4	9±4	9±4	8±4	8±4	8±5
Avil group						

*; P<0.05 compared with intragroup values

서 180 ng/ml 이상의 bradykinin의 농도를 관찰 보고하였다. 그러나 Talamo등⁹⁾이 밝혀낸 정상 이하의 혈장 농도인 2 ng/ml 이하의 bradykinin을 함유한 PPF에서도 심한 저혈압을 일으킬 수 있다는 것이 관찰되어 그 이외의 물질이 관여될 것이라는 연구 하에 Alving등¹⁰⁾에 의하여 prekallikrein activator (PKA)가 원인 물질임을 알게 되었고 Imanari등¹¹⁾은 radiochemical esterolytic procedure를 이용하여 심각한 저혈압의 원인은 prekallikrein activator인 Hageman factor fragrant(HFF)라는 것이 제시되었다.

PKA는 외부에서 부여된 bradykinin보다 더 심한 저혈압을 일으킨다. 이 이유는 bradykinin이 강력한 혈관 확장제이지만 정주되었을 때에 단지 일시적인 반응만을 보이고 약 80%가 폐를 통하여 한번 순환될 때 kininase에 의하여 불활성되나¹²⁾ PKA는 prekallikrein에 효소로 작용하여 환자에게 지속적인 bradykinin 생성을 유발하여 저혈압이 지속되기 때문이다. 또한 kallikrein이 Hageman factor를 활성화시키고 high-molecular-weight kininogen이 이러한 활성화 작용을 상승시키는 작용이 있어 아주 적은 양의 kallikrein으로도 체내의 prekallikrein activator의 추가 생성을 조장시킴도 알려졌다¹³⁾.

Van Rosevelt등¹⁴⁾은 prekallikrein activator와 bradykinin과의 관계를 측정하였다. 개심술을 시행한 성인 환자에서 충진액으로 PPF를 사용하기 전에 비하여 1분후 bradykinin의 유의한 증가($P < 0.0005$)가 있었으며 1분 30초간 22%에서 54%의 혈압 감소를 나타냈다. 또한 Hageman factor deficient plasma를 PPF와 incubation시킨 뒤 이 PPF의 prekallikrein activator양과 생성된 bradykinin의 양이 직선적인 상관관계($r = 0.94$, $P < 0.0005$)를 보임을 관찰하고 결국 충진액으로 사용한 PPF에 의한 저혈압은 prekallikrein activator에 의해 bradykinin이 형성되기 때문이라고 하였다.

그러나 Marks등¹⁵⁾의 연구에서는 정제된 HFF의 저혈압 유도 효과는 옥수수에서 추출된 HFF억제제와의 preincubation에 의해 막아질 수도 있으나 저혈압을 유발치 않은 PPF제제에 HFF를 넣고 일어

난 저혈압 정도와 HFF 억제제와 preincubation 시킨 후 일어난 혈압 하강은 차이를 보였다. 더우기 동물실험에서 HFF 또는 PPF부여 직전에 전처치한 억제제는 혈압의 하강을 막지 못한다는 것을 보여주었다. 이는 HFF 이외에 또 다른 원인이 있을 수 있다는 것을 제시해주는 결과라 하겠다.

본 실험에서는 5% PPF로 인한 심한 저혈압도 관찰되지 않았고 항히스타민의 전처치에도 유의한 차이가 없음은 일단 히스타민이 체외순환시 혈압 하강의 주요 원인이 안 된다는 것을 알 수 있다. 또한 체외순환 초기의 혈압 하강은 혈액 희석이 주된 원인이 되는 것으로 알려져 있을 뿐 아니라 관류량의 조절로 안전한 혈압을 유지시킬 수 있기 때문에 항히스타민의 효과는 나타나지 못한 것으로도 판단할 수 있겠다.

결론

소아 개심술시 5%가 함유된 충진액에 항히스타민제(pheniramine malate)를 추가하여 혈압 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체외순환후 5분간의 평균 동맥압의 변화는 항히스타민의 함유와 상관 없이 유의하게 변화하였지만 체외순환후에는 유의한 변화가 없었고 항히스타민이 함유된 군과 함유되지 않은 군간에도 유의한 차이가 없었다.
2. 중심 정맥압은 체외순환 전후에 유의한 차이가 없었고 항히스타민을 함유한 군과 함유하지 않은 군간에도 유의한 차이가 없었다.

이상으로 5% PPF가 함유된 충진액으로 체외순환시 평균 동맥압 감소는 히스타민 분비와 무관함을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Lake CL. Pediatric cardiac anesthesia. Norwalk: Appleton and Lange. 1988; 164-5
2. 김 중성, 함 병문, 도 상환. 소아 개심술시 혈장 교질 삼투압의 변화. 대한마취과학회지. 1992;

- 25: 1115-1121
3. Colman RW. Paradoxical hypotension after volume expansion with plasma protein fraction. *N Engl J Med* 1978; 299(2):97-8
 4. McMillin RD, Hood TR, Griffen WO Jr. Systemic anaphylaxis secondary to the use of 5 percent plasma protein fractions. *Am J Surg* 1978; 135(5): 706-7
 5. Gordon RJ, Ravin M, Rawitscher RE. Changes in arterial pressure, viscosity, and resistance during cardiopulmonary bypass. *J Thorc Cardiovasc Surg* 1975; 69: 552-561
 6. Balasarwathi K, Glisson SN, El Etr AA. Effect of priming volume on serum catecholamines during cardiopulmonary bypass. *Can Anaes Soc J* 1980; 27:135-9
 7. Bland JHL, Laver MB, Lowensteith E. Vasodilator effect of commercial 5% plasma protein fraction solutions. *JAMA* 1973; 224: 1721-4
 8. Mozen MM. Extended testing of albumin products: endotoxin and kinin activities, *Proceedings of the workshop on Albumin*. Edited by JT Sgouris, A Rene(DHEW Publication No. [NIH] 76-925). Washington, DC: Government Printing Office. 1976;292-304
 9. Talamo RC, Harber E, Austin KF. A radioimmunoassay for bradykinin in plasma and synovial fluid. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 816-827
 10. Alving BM, Hojima Y, Pisano JJ, Mason MS, Buckingham RE Jr, Mozen MM, et al. Hypotension associated with prekallikrein activator(Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction. *N Engl J Med* 1978; 299 (2): 66-70
 11. Imanari T, Wilcox GM, Pisano JJ. Sensitive radiochemical esterolytic assays for urokinase. *Clin Chem Acta* 1976; 71: 267-276
 12. Vane JR. The release and fate of vasoactive hormones in the circulation: the second Gaddum Memorial Lecture. *Br J Pharmacol* 1969; 35: 209-242
 13. Griffin JH, Cochane CG. Mechanisms for the involvement of high molecular weight kininogen in surface-dependent reactions of Hageman factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 2554-8
 14. Van Rosevelt RF, Bakker JC, Sinclair DM, Damen J, Van Mourik JA. Bradykinin-mediated hypotension after infusion of plasma protein fraction. *J Lab Clin Med* 1982; 100(2): 288-295
 15. Marks E, Hojima Y, Frech ME, Keiser H, Pisano JJ. An inhibitor from corn blocks the hypotensive action of plasma protein fraction and active Hageman factor. *Throm Res* 1981; 23: 97-102