개에서 Phenylephrine에 의한 유도고혈압이 뇌혈역학에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 마취과학교실 및 삼성의료원 마취과*

오용석 · 함태수* · 전영태 · 곽일웅

= Abstract =

Effects of Phenylephrine Induced Hypertension on the Cerebral Hemodynamics in Dogs

Yong-Seok Oh, M.D., Tae-Soo Hahm*, M.D., Young-Tae Chun, M.D. and Il-Yong Kwak, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University
and Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background: Induced hypertension has long been considered a potential adjunct to the management of focal cerebral ischemia. Whether induced hypertension causes an increase in cerebral blood flow(CBF), dependent on cerebral perfusion and/or an intracerebral redistribution of CBF by a vasoconstrictive effect of vasoconstrictor is controversial. In this study, effect of phenylephrine induced hypertension on the cerebral hemodynamics and mechanism of reduced ischemic area were studied.

Methods: Six mongrel dogs weighing between 13 and 18 kg were anesthetized with halothane 0.5 vol%-N₂O 1 L/min-O₂ L/min. Ventilation was controlled to maintain PaCO₂ within 35~40 mmHg. Cerebral blood flow was measured and calculated by the posterior sagittal sinus outflow method. Cerebral metabolic rate for oxygen(CMRO₂) was calculated. Intracranial pressure(ICP) was also measured. Phenylephrine was infused to increase mean arterial blood pressure(MAP) to a level 30% above baseline value and MAP was held constant for 20 minutes before CBF, ICP, CMRO₂ determination. These parameters were measured at 10, 20 minutes after induced hypertension.

Results: Induced hypertension resulted in increased MAP and decreased heart rate. There were no differences between baseline, hypertension 10 min, and hypertension 20 min in terms of PaCO₂, PaO₂, hematocrit and temperature. CBF was not changed after induced hypertension(39.1 ± 9.7 vs 40 ± 10 vs 40.2 ± 10.1 ml · 100g⁻¹ · min⁻¹ (mean ± SD) at baseline, hypertension 10 min, hypertension 20 min, respectively). Cerebral metabolic rate was not changed also after induced hypertension. ICP increased after induced hypertension significantly(20.5 ± 12.5 vs 26 ± 15.3 vs 29.8 ± 17 mmHg at baseline, hypertension 10 min, 20 min, respectively).

Conclusions: Phenylephrine is a cerebral vasoconstrictor and that causes redistribution of cerebral blood flow to ischemic brain area. (Korean J Anesthesiol 1996; 30: 1~6)

Key Words: Anesthetic techniques: induced hypertension. Brain: cerebral blood flow; cerebral metabolic rate for oxygen; metabolism. Pharmacology: phenylephrine. Sympathetic nervous system: alpha-adrenergic agonists; pharmacology

논문접수일 : 1995년 11월 16일

심사완료일 : 1996년 1월 29일

*이 연구는 95년도 서울대학교병원 지정진료 연구비 지원에 의한 결과임

서 론

뇌동맥류의 파열로 지주막하의 출혈에 의한 혈관 연축과 같은 급성뇌허혈시 치료방법의 하나로 승압제를 이용한 유도고혈압의 효과가 많은 논란의 대상이 되어왔다. 뇌의 허혈부위는 국소혈류의 감소와 자동조절기능의 상실로 뇌혈류는 뇌관류압에 의존하므로 승압제로 고혈압을 유도하여 뇌관류압을 증진시키려는 시도가 이루어졌다. 뇌허혈시 수축기압을 상승시켜 신경학적 손상을 호전시켰다는 많은 보고는 혈관연축시 치료의 방법으로 유도고혈압이 효과적이라는 이론적인 근거를 제시하였다^{1~4)}. 그러나 실제로는 두개내압의 증가, 뇌출혈의 가능성, 뇌부종의 악화, 동맥류의 재파열등의 합병증으로 임상적으로 극히 제한적으로 이용되어 왔다.

동맥류나 경동맥 수술과정중 일시적인 혈관결찰로 발생하는 국소뇌허혈시 허혈부위에 측부관류를 증진시키기 위하여 페닐에프린에 의한 유도고혈압이 제시되고 있다^{5,6)}. 수술중 흔히 사용되고 있는 승압제 페닐에프린은 α -아드레날린성 약제로 강력한 말초혈관의 수축을 유발하여 혈압을 상승시키는 약제인데 이를 이용한 유도고혈압은 뇌허혈의 범위를 감소시키는 것으로 보고되고 있다^{7,8)}.

승압제에 의한 유도고혈압이 뇌허혈을 예방하거나 치료할 수 있다는 이론적인 기전으로는 첫째 유도고혈압에 의한 뇌관류압의 증가는 뇌혈류를 증가시켜 뇌허혈부위의 혈류를 증진시킬 것이라는 것과 둘째 정상적인 뇌조직 주변의 뇌혈관이 페닐에프린에 의해 수축되어 허혈부위로 뇌혈류의 재분포가 일어나는 것으로 소위 inverse steal 현상때문일 것이라는 것이다.

따라서 본 연구에서는 개를 이용한 동물실험을 통해 페닐에프린에 의한 유도고혈압이 뇌혈역학에 미치는 영향을 관찰하여 뇌허혈시 페닐에프린에 의한 유도고혈압이 허혈부위를 감소시키는 기전을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

실험 동물은 평균체중이 15.4 ± 1.8 kg(mean $\pm$ SD)

인 한국산 잡견 6마리를 대상으로 마취전투약 없이 실험하였다. 혈색소치가 9.0 gm% 이하인 것은 실험에서 제외하였다.

전지 정맥에 18 gauge 카테테르를 꽂아 sodium thiopental 15 mg/kg을 정주하여 의식을 소실시킨 후 내경 8.0 mm의 기낭이 있는 기관내 튜브를 삽관하였다. 근이완을 위하여 vecuronium 4 mg을 정주한 후 마취기 부착 인공호흡기로 일회 호흡량 10 ml/kg, 호흡수는 동맥혈이산화탄소분압(arterial carbon dioxide tension, PaCO₂)이 35~40 mmHg가 유지되도록 12~15회/min로 하여 환기시켰다. 마취유지는 halothane 0.5 vol%와 N₂O 1 L/min, O₂ 1 L/min로 흡입시켰다. 근이완의 유지를 위하여 vecuronium 4 mg/hr로 지속적으로 정주하였다. 유지수액으로는 전지정맥을 통하여 생리식염수를 4~6 ml/kg/hr의 속도로 공급하였으며, 실험 도중 실험로 인한 수액 보충은 Dextran으로 하였다. 체온은 가열등과 보온대를 이용하여 인후두에서 측정한 온도가 37°C를 유지하도록 하였다.

대퇴부에 0.5% bupivacaine 2 ml를 침윤시킨 후 절개해서 대퇴정맥에 16 gauge 카테테르를 거치하여 시상동으로부터 나온 혈액을 재주입시키는 통로로 이용하였고, 대퇴동맥에도 16 gauge 카테테르를 꽂아 혈압을 측정하고 동맥혈 가스분석의 통로로 사용하였다.

Fig. 1. Experimental circuit.

실험견을 복와위로 하고 머리를 15 cm 정도 높게 위치시킨 후 0.5% bupivacaine으로 정중선을 국소마취하여 정중선을 따라 피부 절개하였다. 도출정맥(emissary vein)이 시상동과 연결되는 것을 막기 위하여 경막이 노출될 때까지 전두-두정골(fronto-parietal bone)을 양측으로 제거하였다. 노출된 두개골의 판간정맥(diploic vein)은 bone wax로 막았다. 전사골정맥(anterior ethmoidal vein)을 노출시켜 시상동과 연결되는 부분을 결찰하였다. 시상동의 후측부의 두개골을 약 1 cm² 정도 갈아내어 시상동을 노출하고, heparin을 300 units/kg 주사하여 전신적으로 항응고시킨 후, 후측시상동을 정중선으로 절개하여 16 gauge 카테테르를 앞쪽으로 2~4 mm 정도 삽입하고 카테테르 뒤쪽의 후측시상동을 surgicell로 채워 막았다. 이렇게 함으로써 시상동으로부터 카테테르를 통해 배출되는 혈액은 수액도관(extension tubing)을 통하여 깔때기 모양의 저장고에 모아 Harvard apparatus servo-controlled pump systems를 이용하여 대퇴정맥으로 재주입 하였으며 배출혈액의 양에 따라 재주입의 속도를 조절하여 저장고에는 혈액이 항상 일정한 수준을 유지하도록 하였다(Fig. 1). 시상동 정맥혈의 가스분석을 위해 혈액 채취는 시상동에 삽입된 카테테르에 연결된 수액도관 끝에서 하였다. 시상동을 통한 혈류는 용적이 표시된 실린더를 이용하여 1분간 측정하며 이를 3회 반복하여 평균치를 계산하였다. 가스분석은 대퇴동맥과 시상동에서 채혈한 혈액으로 하였다.

뇌압의 측정은 ventricular bolt pressure monitoring kit(Camino Lab, San Diego, U.S.A)를 뇌실내에 거치하여 시행하였으며, 기준점은 양쪽 콧구멍이 만나는 선으로 하였다.

뇌혈류의 측정은 1분동안 시상동으로부터 채혈한 혈액의 양을 A라고 하고 두개골을 제거하고 난후 측정된 뇌의 무게를 B로 하였을 때, CBF(ml/100g/min) = (A × 100)/(B × 0.43)으로 계산하였다. 분모의 0.43은, 개에서 시상동 혈류에 관여하는 대뇌의 영역이 전체 대뇌무게의 43%임을 나타낸 것으로 이미 발표된 것을 인용하였다.

뇌산소대사율은 동맥혈과 시상동 정맥혈의 산소함량을 아래의 (1)식으로 구한 다음, 이를 (2)식에 대입하여 계산하였다.

$$CO_2 = Hb \times 1.34 \times SO_2 + 0.0031 \times PO_2 \dots\dots\dots (1)$$

CO₂: oxygen content(ml/100 ml)

Hb: hemoglobin(g/100 ml)

SO₂: oxygen saturation

PO₂: partial pressure of oxygen(mmHg)

$$CMRO_2 = CBF \times C(a-v)O_2 \times 0.01 \dots\dots\dots (2)$$

CMRO₂: cerebral metabolic requirement for oxygen (ml/100g/min)

CBF: cerebral blood flow(ml/100g/min)

C(a-v)O₂: difference of arterial and sagittal sinus oxygen content(ml/100 ml)

실험견의 수술적 처치가 끝나면 30분 동안 혈액학이 안정되도록 한후 대조치로 평균동맥압, 심박수, 뇌압, 시상동혈류를 측정하고 동맥혈 및 시상동정맥혈의 가스분석을 시행하였다. 그후 페닐에프린을 syringe pump를 통해 지속적으로 투여하면서 평균동맥압이 기준치보다 30% 증가된 상태로 유지되도록 하였다. 페닐에프린의 투여로 혈압을 상승시킨 후 10분과 20분에 같은 측정 및 검사를 시행하였다. 실험이 끝나면 실험견을 2M KCl을 주입하여 죽인 후 대뇌를 적출하여 무게를 측정하였다.

모든 측정치는 평균±표준편차로 나타내었다. 자료 분석은 각 군간의 평균동맥압과 심박수, 뇌혈류, 뇌산소대사율, 뇌압의 비교는 repeated-measures ANOVA와 Sheffe's test와 PC SAS 6.04의 확률화 블록 계획법 모형에 의한 분산분석법(randomized block design)을 이용하였으며, 처리수준간의 비교는 Tukey의 studentized range test를 이용하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

페닐에프린에 의한 유도고혈압은 평균동맥압의 증가와 심박수의 감소를 가져왔다. 뇌압은 대조치 20.5±12.5 mmHg, 유도고혈압 10분 26±15.3 mmHg, 유도고혈압 20분 29.8±17 mmHg로 유도고혈압에 의해 증가를 보였다(Table 1).

뇌혈류는 유도고혈압에도 증가를 일으키지 않았다[대조치 39.1±9.7 vs 40±10(유도고혈압 10분) vs 40.2±10.1(유도고혈압 20분) ml · 100g⁻¹ · min⁻¹]. 뇌산

Table 1. The changes of Mean Arterial Pressure, Heart Rate and Intracranial Pressure after Phenylephrine Induced Hypertension(mean $\pm$ SD)

	Baseline	Hypertension 10 min	Hypertension 20 min
MAP(mmHg)	99.6 $\pm$ 21.6	131 $\pm$ 24.7*	132.3 $\pm$ 25.7*
HR(beats/min)	154.3 $\pm$ 8.6	133 $\pm$ 2.5*	137 $\pm$ 3.2*
ICP(mmHg)	20.5 $\pm$ 12.5	26 $\pm$ 15.3*	29.8 $\pm$ 17*

MAP; mean arterial pressure, HR; heart rate, ICP; intracranial pressure

* $p < 0.05$ compared with baseline values. There was no difference in any values between hypertension 10 min and 20 min.

소대사율은 대조치 $2.7 \pm 0.8 \text{ ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 유도고혈압 10분 $2.5 \pm 0.8 \text{ ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 유도고혈압 20분 $2.4 \pm 0.8 \text{ ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 로 차이가 없었다. 뇌관류압은 기준치에 비하여 유도고혈압후 유도고혈압 10분에 33%, 유도고혈압 20분에 29%의 증가를 보여주었다(Table 2). 적출한 대뇌의 무게는 $58 \pm 8 \text{ gm}$ 이었다.

고 찰

저자가 사용한 뇌혈류측정 방법은 대뇌의 혈류를 지속적으로 측정하는 방법으로서 국소뇌혈류의 변화는 알 수 없으나 대뇌 전체의 뇌혈류를 측정하는 데는 적절하였다. 저자의 연구에서 페닐에프린에 의한 유도고혈압은 뇌관류압의 증가에도 불구하고 뇌혈류를 증가시키지 않았다. 이는 유도고혈압에 의해 허혈부위의 혈류를 증진시키는 기전은 뇌전체의 뇌혈류의 증가보다는 페닐에프린의 뇌혈관수축에 의한 혈류의 재분포로 인한 결과로 생각된다.

뇌동맥류나 경동맥 수술시 뇌혈관의 결찰로 인해 원위부위는 뇌관류압이 급속히 감소하고 뇌혈류의 자동조절기능이 상실되어 허혈상태가 유발된다. 이러한 상태가 지속되면 뇌혈관의 마비가 초래되어 혈압의 변화에 따라 뇌혈류가 수동적으로 영향을 받게 된다. 따라서 허혈부위 조직의 생존은 측부관류를 통한 혈류에 의존하게 된다^{3,5)}.

오용석⁷⁾은 쥐에서 중뇌동맥결찰후 페닐에프린에

Table 2. The Changes of Cerebral Blood Flow, Cerebral Perfusion Pressure and Cerebral Metabolic Rate for Oxygen after Phenylephrine Induced Hypertension(mean $\pm$ SD)

	Baseline	Hypertension 10 min	Hypertension 20 min
CBF ($\text{ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	39.1 $\pm$ 9.7	40 $\pm$ 10	40.2 $\pm$ 10.1
CPP(mmHg)	79.1 $\pm$ 27.6	105 $\pm$ 34.1*	102 $\pm$ 37*
CMRO ₂ ($\text{ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	2.7 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 0.8	2.4 $\pm$ 0.8

CBF; cerebral blood flow, CPP; cerebral perfusion pressure, CMRO₂; cerebral metabolic rate for oxygen

* $p < 0.05$ compared with baseline values. There was no difference in any values between hypertension 10 min and 20 min.

의한 유도고혈압을 일으키어 허혈부위에서 뇌혈류를 측정하여 페닐에프린에 의한 유도고혈압이 뇌혈류가 낮은 부위 즉 0~6과 6~15 $\text{ml} \cdot 100\text{gm}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 의 뇌조직의 크기를 감소시켰다고 보고하였다. 여기서 저자는 두 가지의 가능성을 제시하였다. 첫째, 뇌관류압의 증가는 뇌혈류를 증가시켜 뇌허혈부위의 혈류를 증진시킬 것이라는 것과 둘째, 주변의 정상 뇌부위가 페닐에프린의 혈관수축 효과에 의해 뇌혈류의 재분포가 일어나는 현상 때문일 것이라고 하였다.

본 연구의 결과는 페닐에프린이 뇌혈관수축제라는 것을 밝힐 수는 없었으나 그 가능성을 암시하고 있다. 즉 정상적인 뇌를 대상으로한 저자의 실험에서는 페닐에프린에 의해 관류압이 증가되어 있는데도 뇌혈류는 일정하게 유지하고 있기 때문이다. 이는 혈류량은 관류압/혈관저항 공식에서 유출할 수 있다. 즉 뇌관류압의 증가에도 불구하고 뇌혈류가 일정하다는 것은 뇌혈관저항이 증가하였다고 볼 수 있다. 저자의 결과는 halothane으로 마취한 개에서 페닐에프린에 의한 유도고혈압시 뇌혈류가 변하지 않았다는 Chikovani등⁹⁾과 고양이에서 실험한 Waltz¹⁰⁾의 연구와 같은 결과이다. 따라서 페닐에프린에 의한 유도고혈압시 뇌혈류가 일정한 것은 뇌혈관이 수축하기 때문인데 뇌혈관의 수축이 뇌가 가지고

있는 자동조절기능 때문인지 혹은 페닐에프린의 직접적인 약리적 특성인지에 대해서는 논란이 될 수 있다.

Chikovani 등은 뇌혈류가 일정하게 유지하는 것이 halothane에 의해 붕괴된 자가조절기능이 페닐에프린에 의해 복구되었음을 암시하였다. 그러나 Morita 등¹¹⁾은 원숭이에서 halothane의 농도를 0.5%, 1.0%, 2.0%로 달리하여 실험하여 halothane 0.5%에서는 자동조절기능이 보존된다고 보고하였다. 또한 Grum과 Azmy¹²⁾는 사람에서 페닐에프린에 의한 심혈관계의 반응이 1%의 halothane 마취 시에는 변화되지 않는다고 하였다. Tsai 등¹³⁾은 쥐를 이용한 실험에서는 페닐에프린, 아드레날린, 노어아드레날린 투여시 모두 뇌혈류를 증가시켰다고 하면서 승압제에 의한 급격한 혈압상승이 자동조절기능을 손상시켜 뇌혈류를 증가시킨 것으로 보고하였다.

Giller 등¹⁴⁾은 사람에서 두개수술중 페닐에프린 또는 sodium nitroprusside로 혈압을 변동시켜 현미경하에서 혈관의 직경변화를 관찰하였는데, 뇌동맥혈관 중 큰 동맥은 4% 이내에서 변화하는데 반하여 작은 동맥은 21~29%의 변화를 보였다고 보고하면서 이들 약제에 의해 혈관수축과 이완이 되는 것을 증명하였다. 따라서 페닐에프린에 의한 유도고혈압시 뇌혈류를 일정하게 유지시키는 것은 뇌혈관을 수축시키므로서 이루어지는 것을 알 수 있다.

본 연구의 결과 페닐에프린에 의한 유도고혈압은 뇌혈류를 변화시키지 않았는데 뇌압의 증가를 가져왔다. 이는 두개내 혈액내 용적이 증가하였기 때문이며 이는 뇌정맥혈관계의 확장에 기인한 것으로 생각된다¹³⁾.

페닐에프린에 의한 유도고혈압이 뇌허혈부위의 국소뇌혈류를 증가시킨다는 보고는 많이 있다^{3,7,15,16)}. Muizelaar과 Becker³⁾는 사람에서 뇌동맥류 수술후 뇌허혈이 발생한 환자에서 페닐에프린에 의한 유도고혈압시 허혈부위에서 뇌혈류의 증가(18.8 ml/100 gm/min vs. 30.8 ml/100 gm/min)를 보고하였다. 오용석은 페닐에프린에 의한 유도고혈압으로 뇌허혈부위의 뇌혈류증가를 증명하였고⁷⁾, 또한 유도고혈압이 뇌부종을 악화시키지 않았으며 오히려 뇌부종의 범위를 감소시켰고 뇌대사부전의 면적도 감소시켰다고 보고하면서 뇌허혈부위의 뇌혈류가 증가하

였기 때문이라고 하였다⁸⁾.

결론적으로 저자의 연구에서 페닐에프린에 의한 유도고혈압은 뇌관류압의 증가에도 불구하고 뇌혈류를 증가시키지 않았다. 이는 페닐에프린에 의한 유도고혈압에 의해 허혈부위로의 혈류를 증진시키는 기전이 뇌전체의 뇌혈류의 증가보다는 페닐에프린의 뇌혈관수축에 의한 혈류의 재분포로 인한 결과로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams WW Jr. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 1987; 18: 365-72.
2. Farhat SM, Schneider RC. Observations on the effect of systemic blood pressure on intracranial circulation in patients with cerebrovascular insufficiency. *J Neurosurg* 1967; 27: 441-5.
3. Muizelaar JP, Becker DP. Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *Surg Neurology* 1986; 25: 317-25.
4. Simeone FA, Trepper PJ, Brown DJ. Cerebral blood flow evaluation of prolonged experimental vasospasm. *J Neurosurg* 1972; 37: 302-11.
5. Archie JP Jr, Feldtman RW. Linear response of collateral cerebral perfusion pressure during carotid clamping. *J Surg Research* 1989; 46: 253-5.
6. Hayashi S, Nehls DG, Kieck CF, Vielma J, DeGirolami U, Crowell RM. Beneficial effects of induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys. *J Neurosurg* 1984; 60: 151-7.
7. 오용석. 쥐에서 중뇌동맥 폐색후 페닐에프린에 의한 유도고혈압이 뇌허혈 범위에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. *대한마취과학회지* 1989; 22: 385-9.
8. 오용석. 국소뇌허혈시 페닐에프린에 의한 유도고혈압이 뇌부종에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1990; 23: 1-6.
9. Chikovani O, Corkill G, McLeish I, Ong S, Beilin D. Effect of canine cerebral blood flow of two common pressor agents during prolonged halothane anesthesia. *Surg Neurol* 1978; 9: 211-3.
10. Waltz AG. Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in nonischemic cerebral cortex. The phenomena of autoregulation and luxury perfusion. *Neurology* 1968; 18: 613-21.

11. Morita H, Nemoto EM, Bleyaert AL, Stezoski SW. Brain blood flow autoregulation and metabolism during halothane anesthesia in monkeys. *Am J Physiol* 1977; 233: 670-6.
 12. Grum DF, Azmy SS. Halothane anaesthesia does not modify the cardiovascular response to phenylephrine in man. *Can J Anaesth* 1990; 37: 873-7.
 13. Tsai ML, Lee CY, Lin MT. Responses of cerebral circulation produced by adrenoceptor agonists and antagonists in rats. *Neuropharmacology* 1989; 28: 1075-80.
 14. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Kruppner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993; 32: 737-41.
 15. Mutch WAC, Malo LA, Ringaert KRA. Phenylephrine increases regional cerebral blood flow following hemorrhage during isoflurane-oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 276-9.
 16. Hope DJ, Branston NM, Symon L. Restoration of neurological function with induced hypertension in acute experimental cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 1973; 56(suppl 64): 506-7.
-