

# 히스타민이 혈류역학 및 심전도에 미치는 영향에 관한 연구

서울대학교 의과대학 생리학교실

안 승 운 · 김 기 환 · 엄 용 의

=Abstract=

## Effects of Histamine on Hemodynamic Parameters and EKG in Dogs

Seung Woon Ahn, M.D., Ki Whan Kim, M.D. and Yung E Earm, M.D.

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

The effects of histamine on cardiovascular system in 6 dogs were analyzed. Mongrel dogs, 10 to 16 kg in body weight, were anesthetized with Nembutal (30 mg/kg) and arterial blood pressure, heart rate, central venous pressure, electrocardiogram were recorded and measured plasma potassium concentration. Histamine (100 µg/ml) was infused slowly at the rate of 0.25 ml/min through the external jugular vein until BP was 80/60 and maintained restored BP for more than 5 min. The process repeated 4~5 times. At each time before and after infusion every items were recorded and measured.

1. Arterial blood pressure was 142/105 (mean 117) mmHg in control and decreased to 90/60 (68) after histamine infusion.
2. Heart rate changed from 175 beat/min to 150 and central venous pressure from 6.2 to 5.2 cm H<sub>2</sub>O.
3. Plasma potassium concentration was 4.3 mEq/L and slightly increased to 4.7 mEq/L but it was not significant statistically.
4. Most characteristic changes revealed in EKG especially in T-waves. Height, Width, Steepness, and Slimness were increased 1.5~3.7 times than control level and Pointedness decreased 0.5 times than before.

### 서 론

히스타민(histamine)이 생체에 미치는 영향은 매우 다양하다. 히스타민의 주된 작용을 순환계에 미치는 영향, 평활근에 미치는 영향 및 외분비선(exocrine gland)에 대한 영향등 크게 세가지로 나눌 수 있다(Goodman and Gilman, 1970).

특히 심장 혈관계 즉 순환계에 미치는 영향은 매우 특징적인 것으로 토끼에서는 동맥 혈압을 올리는 작용을 하는 반면 고양이, 개, 사람등에서는 현저한 혈압 강하를 초래한다. 이런 상반된 작용은 히스타민이 구경(diameter)이 큰 혈관은 수축시키고 작은 혈관은 확장시켜 이 두 작용의 합으로 나타나는 혈압은 토끼에

서는 상승하고 고양이 등에서는 하강하게 된다고 한다. 특히 고양이에서는 폐 혈관계의 심한 수축에 의한 심장 박출량의 감소가 개에서는 간정맥(hepatic vein)의 수축에 의한 심장 박출량의 감소가 여기에 첨가되어 혈압 강하 현상이 심하게 된다(Dale and Laidlaw, 1919).

심장에 대하여 히스타민은 일반적으로 큰 작용을 나타내지 않으나 혈압 강하로 인한 압 수용기 반사(ba roreceptor reflex)에 의한 심장 박동수의 증가 및 관상동맥 혈류량의 증가가 수반된다고 한다(Goodman and Gilman, 1970). 또한 소량의 히스타민에는 심근의 수축력 및 심장 박동수의 증가를 초래하나 다량 투여시에는 수축력의 억제 및 전도 지연 등에 의한 기외 수축(extrasystole), 심실 세동(ventricular fibrillation)

현상이 나타나는데 이것은 심근 세포막에서  $\text{Na}^+$ 에 대한 전도도(conductance) 즉 투과성의 증가에 기인한다고 한다(Feigen et al., 1960). 이러한 현상은 항 히스타민제에 의해 상쇄되며(Flacke et al., 1967) 히스타민 자체는 심전도에 거의 영향을 미치지 않는다(Goodman and Gilman 1970). 또 히스타민은 혈중  $\text{K}^+$ 을 상당히 증가시키며 증가된  $\text{K}^+$ 은 주로 위·장관계의 평활근세포 내에서 혈장속으로 빠져나온 것으로 이런 현상은 부신(adrenal gland) 제거로는 소실되지 않는다(Macmillan and Vane, 1956).

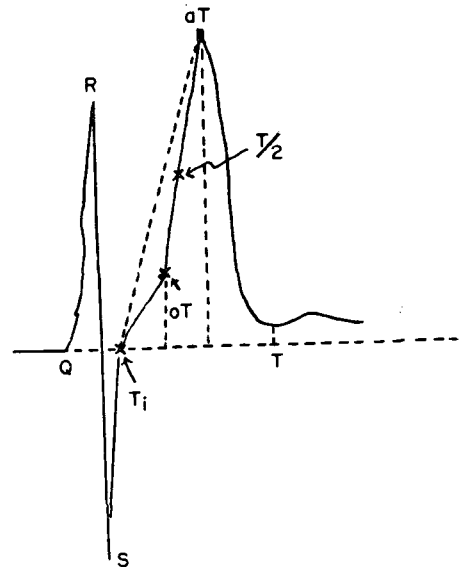
이와같이 히스타민은 혈중  $\text{K}^+$ 농도를 높이므로 고칼륨혈증(hyperkalemia)의 여러 순환계 기능에 변화를 초래할 것이 예상된다. 특히 이중에서도 심전도에 미치는 영향은 아주 특징적임이 잘 알려져 있다. 이에 저자들은 히스타민이 순환계에 미치는 영향을 동맥 혈압, 심장 박동수, 중심 정맥압 및 심전도를 중심으로 관찰 분석코자 하였다.

### 실험 방법

실험대상은 자웅의 구별은 하지 않고 체중 10~16 kg의 정상 잡견 6마리를 사용하였다. 냄부탈(Nembutal, pentobarbital sodium)을 체중 kg 당 30 mg을 정맥 주사하여 마취하였으며 기도관(endotracheal tube)을 기도에 삽입하여 호흡의 장애가 없도록 하였다. 동맥 혈압, 중심 정맥압을 측정하고 히스타민을 주입을 하기 위하여 총경동맥(common carotid artery), 고정맥(femoral vein) 및 경정맥(jugular vein)에 카늘라를 삽입하였다. 고정맥을 통한 중심 정맥압의 측정은 김·염(1975)의 방법에 의하여 실시하였다. 심전도는 핀(pin) 전극을 사지에 꽂고 표준 사지유도  $L_1$ 로 기록하였다. 동맥 혈압은 총경동맥에 꽂은 카늘라를 압력 변환기(pressure transducer, Linear-Core type, P-1000 A, Narco Co 제)에 연결하고 심전도는  $L_1$ 를 AC-DC preamplifier를 통하여 각각 Physiograph(Narco Co 제, Desk Model, DMF 4 B)에 연결 기록하였다. 중심 정맥압은 고정맥 카늘라에 가느다란 폴리 에칠렌관의 물기둥 높이(cm  $\text{H}_2\text{O}$ )로 측정하였다. 히스타민은 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 용액을 주입펌프(infusion pump)를 이용하여 0.25 ml/min의 속도로 서서히 주사하여 혈압이 80/60정도로 하강할때 중지하고 혈압이 다시 정상으로 회복되어 5분 이상 유지한 다음 앞서의 조작을 4~5회 반복하였다. 이때 히스타민 주입 전후의 혈장  $\text{K}^+$ 농도, 동맥 혈압, 심장 박동수, 중심 정맥

압 및 심전도를 측정 기록하였다. 혈장  $\text{K}^+$ 농도는 flamephotometer (Instrumentation Laboratory 제, model 143)를 사용 측정하였다.

심전도의 변화는 T-파(wave)를 중심으로 분석하였는데 Braun 등(1955)이 주장한 몇가지 기준에 따라 히스타민 주입 전후의 성적을 비교하였다. Braun 등이 주장한 기준중 높이(Height), 폭(Width), Steepness, Pointedness 및 Slimness를 택하여 계산하였는데 각각 정의는 그림 1에 나타났다. 심전도 기록은 사람의 기준에 따랐다. 먼저 높이는 T-파의 높이와 QRS 파의 높이와의 비를 잡았고 폭은 T-파의 시작에서 끝까지의 기간과 QT-기간 사이의 비로 잡았다. T-파의 시작은 판단하기 어려워서  $T_i$ 점과  $aT$ 점을 잇는 선에서 가장 멀리 떨어진 점 즉  $oT$ 점을 잡아서 T-파의 시작점으로 잡았다. Steepness는 T-파 높이와 T-파 상승기 사이의 비로 하였고 Pointedness는 T-파 상승기의 1/2이



$$\text{Height} = \frac{T\text{-amplitude}}{QRS}$$

$$\text{Width} = \frac{Q-T-Q_0T}{Q-T} \times 100$$

$$\text{Steepness} = \frac{T\text{-amplitude}}{Q_0T-Q_0T}$$

$$\text{Pointedness} = \frac{Q_0T-Q_0T/2}{\text{width}} \times 100$$

$$\text{Slimness} = \frac{T\text{-amplitude}}{\text{width}}$$

Fig. 1. Analytic items of T-wave.

**Table 1. Arterial blood pressure, heart rate, central venous pressure and plasma potassium concentration of control and histamine infusion**

No.	Exp.	Before infusion				After infusion			
		BP mm Hg	HR bt/min	CVP cm H <sub>2</sub> O	K <sup>+</sup> mEq/L	BP mm Hg	HR bt/min	CVP cm H <sub>2</sub> O	K <sup>+</sup> mEq/L
1		130/100	150	7.3	3.8	85/60	108	6.8	4.1
2		145/125	216	7.0	4.1	80/45	192	5.7	4.0
3		155/125	204	8.2	6.3	75/50	180	7.0	6.6
4		130/100	150	5.0	3.5	85/66	130	4.8	4.8
5		155/110	168	3.3	4.1	100/75	132	2.5	4.0
6		169/125	210	5.2	4.1	95/65	156	7.8	4.7
Mean		142/105 (117)	175	6.2	4.3	90/60 (68)	150	5.7	4.7

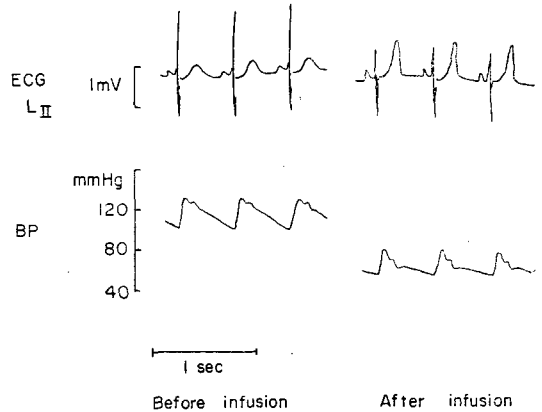
되는 점(T/2) 부터 정점까지의 시간과 폭(width) 사이의 비를 잡았다. Slimness는 T-파의 높이와 폭사이의 비를 잡았다.

**실험 성적**

히스타민을 주입하기 전과 후의 순환계의 변화 즉 동맥 혈압, 심장 박동수, 중심 정맥압 및 혈장 K<sup>+</sup>농도의 변화를 표 1에 표시하였다. 동맥 혈압 및 심장 박동수는 모든 예에서 현저한 감소를 보였으며 중심 정맥압은 약간 감소하였다. 즉 동맥혈압은 히스타민 주입 전에는 평균 142/105 (평균혈압 117)에서 주입후에는 90/60(평균혈압 68)로 감소하였고 심장박동수도 평균 175에서 150으로 감소하였으며 중심 정맥압은 6.2 cm H<sub>2</sub>O에서 5.7 cm H<sub>2</sub>O로 감소하였다. 한편 혈장 K<sup>+</sup>농도는 주입전 4.3 mEq/L에서 주입후에는 4.7 mEq/L로 증가하는 경향은 보였으나 통계학적으로 의의있는 증가는 아니었다.

**Table 2. Changes of T-wave pattern in EKG of control and histamine infusion. (Mean and range)**

Items	Before infusion	After infusion	Ratio
Height	0.17 (0.08~0.25)	0.39 (0.23~0.59)	2.3
Width(%)	32.3 (17.2~40.4)	48.5 (38.0~52.2)	1.5
Steepness	2.1 (1.4~2.5)	5.8 (3.0~7.8)	2.4
Pointedness (%)	39.2 (31.3~50.8)	20.1 (17.5~30.7)	0.5
Slimness	0.9 (0.4~1.2)	3.3 (2.5~3.8)	3.7



**Fig. 2. Typical pattern of EKG and blood pressure in normal and histamine infusion.**

표 2에 히스타민 주입전후의 T-파의 여러기준에 따른 성격을 보이고 그림 2에 주입전과 후의 대표적인 심전도 모양을 보인다. 히스타민 주입후에는 T-파의 높이가 굉장히 커지고 혈압은 상당히 감소한 것을 나타낸다.

표 2에 보인 바와 같이 높이는 주입전에 비하여 주입후에는 2.3배 증가하였고 폭은 1.5배 증가하였다. 또 Steepness는 2.4배 증가하였고 Pointedness는 0.5배 감소 즉 2배로 pointed 해졌다는 것을 뜻하며 Slimness는 3.7배 증가하여 가장 현저한 변화 항목임을 보였다.

**고 찰**

히스타민이 순환계에 미치는 영향은 상당히 광범위하다. 특히 혈압 강하, 모세혈관에서의 투과성 증가로 인한 효과 또한 위·장관계의 평활근에서 쏟아져 나오

는  $K^+$ 농도의 증가로 인한 효과 등이 특징적인 것이다 (Goodman and Gilman, 1970; Macmillan and Vane, 1956). 특히 혈압강하는 매우 심하나 histaminase에 의한 급격한 파괴에 의하여 5~10분 이내에 회복하는 것이 보통이다 (Macmillan and Vane, 1956). 본 실험에서도 100  $\mu$ g 정도 주입하면 혈압은 80/60 정도로 급격히 하락하였다가 주입을 중단하면 바로 회복하는 현상을 보였다.

중심 정맥압은 혈압강하 및 모세혈관에서의 투과성 증가로 인하여 상당한 감소가 예상되었으나 6.2 cm  $H_2O$ 에서 5.7 cm  $H_2O$ 로 약간 감소하는 경향을 보였는데 이는 혈압강하 및 모세혈관에서의 투과성 증가가 아주 일시적이기 때문에 그런 결과를 나타낸 것이라고 생각된다. 심장 박동수는 혈압강하로 인한 압수용기 반사 및 혈장  $K^+$ 농도의 증가로 인하여 증가할 것이 예상되었으나 평균 175에서 150으로 오히려 감소하였다. 이와 같은 결과는 위에서 기대한 히스타민의 작용 이외에 히스타민 자체가 박동수에 직접 영향을 주는 작용을 가진 것 처럼 보이거나 확실한 기전은 설명하기가 곤란하다.

혈장  $K^+$ 농도의 변화는 4.3 mEq/L에서 4.7 mEq/L로 약간 증가하였으나 그리 큰 것은 아니었고 이런 정도의  $K^+$ 농도 증가로 인하여 순환계 기능에 어떤 변화를 기대하기는 어려웠다. 심전도에 미치는 변화 또한 거의 없거나 경미할 것이 예상되었지만 사실은 변화가 있었다. 특히 심전도상에서 T-파의 변화가 가장 특징적이었다. Surawicz (1963)는 심전도상에서 T-파의 변화가 있기 위해서는 혈장  $K^+$ 농도가 6 mEq/L 이상으로 증가되어야 한다고 하였다. 한편 정상 개의 심전도에서 T-파는  $L_1$ 에서 100% 나타나며 주로 +방향으로 나타나고 일부는 -방향으로 나타난다 (Lombard and Witham, 1955; Horwitz, 1953). 본 실험 결과에서 보면 거의 전부 + 방향으로 나타났으며 T-파 출현 빈도는 100%였다. 혈장  $K^+$ 농도가 증가한 고 칼륨혈증에서 나타나는 T-파의 방향도 정상시의 T-파 방향과 그 빈도가 비슷하나 그 높이가 커진다는 보고가 많다 (Winkler et al., 1938; Coulter and Engen, 1972). 본 실험 결과에서도 정상 때와 마찬가지로 히스타민 주입 후에는 커진 T-파가 나타났으나 모두 + 방향으로 커진 것이 특징적이었다.

한편 Braun et al. (1955)이 주장한 T-파 변화를 분석하는 항목들을 분석 비교하면 높이(Height)는 0.45 이상을  $K^+$ 농도의 증가 혹은 기타 원인에 의한 T-파 높이의 증가 기준으로 삼았는데 본 실험 결과에서는 히

스타민 주입후의 값이 0.39로서 상기 기준에는 미달하였다. 그러나 히스타민 주입 전후의 비율이 2.3으로서 현저한 증가를 보였다. 폭(Width)는 40%이하를 좁아진 기준으로 하였는데 정상치는 보통 40%이하에 있다고 하였다. 본 실험 결과에서는 정상 32.3%, 히스타민 주입 후에 48.5%로 오히려 넓어졌다.

Steepness는 4.7이상일 때를 steep하다는 기준으로 삼았는데 여기서는 정상 2.1, 히스타민 주입후에는 5.8로 2.4배 증가함을 나타냈다. 이는 히스타민이 T-파의 Steepness를 증가시키는데 큰 작용을 나타낸 것이라고 할 수 있겠다. Pointedness는 pointed 정도의 역수에 해당하며 0.5배 오히려 감소하였는데 본 실험에서는 20.1%로 기준값인 30%이하에 해당되었다. 가장 중요한 기준 항목으로 Slimness는 정상에 비하여 3.7배나 증가한 3.3으로 기준값인 2.2를 50%정도 넘어섰다. 이상의 결과로 보아 혈장내  $K^+$ 농도의 변화(증가)는 매우 근소하였으나 심전도상 고 칼륨혈증의 가장 초기변화인 T-파의 변화가 매우 현저하였다는 사실을 알 수 있으며 T-파의 변화가 히스타민 주입 후에 일과성으로 나타나는  $K^+$ 농도의 변화를 가장 예민하게 반영하는 사실을 더욱 확인할 수 있었다.

## 결 론

히스타민이 순환계의 여러 기능에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 개를 실험동물로 사용하여 주입전과 주입후의 성적을 비교하였다. 동맥 압력, 심장 박동수, 중심 정맥압, 심전도 및 혈장  $K^+$ 농도를 측정 기록한 다음 100  $\mu$ g/ml 농도의 히스타민 용액을 0.25 ml/min의 속도로 혈압이 80/60 정도로 떨어질 때까지 주입한 직후에 위의 각 항목을 측정 기록하였으며 이와 같은 조작을 동일 개체에서 4~5회 반복하였다. 동맥 혈압은 종경동맥에서 압력 변환기를 통하여, 심전도는 사람에서와 같은 기록방법에 의하여 Physiograph에 묘기하였고 중심정맥압은 물기둥 높이(cm  $H_2O$ )로, 혈장  $K^+$ 농도는 IL flamephotometer를 이용 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 동맥 혈압은 142/105 (117)에서 히스타민 주입후에는 90/60 (68)로 감소하였다.
2. 심장 박동수는 175에서 150으로 중심 정맥압은 6.2 cm  $H_2O$ 에서 히스타민 주입후에는 5.7 cm  $H_2O$ 로 감소하였다.
3. 혈장  $K^+$ 농도는 4.3 mEq/L에서 히스타민 주입후 4.7 mEq/L로 증가하였으나 의의있는 것은 아니었다.

4. 심전도상 T-파의 변화가 가장 특징적이었는데 높이, 폭, Steepness, Slimness 등은 모두 히스타민 주입 후에 1.5~3.7배 증가하였으며 Pointedness는 0.5배로 감소하였다.

REFERENCES

1) Braun, H.A., B. Surawicz, and S. Bellet: *T-waves in hyperpotassemia. Am. J. Med. Sci.* 230:147, 1955.

2) Coulter, D.B., and R.L. Engen: *Differentiation of electrocardiogram changes due to asphyxia and to hyperpotassemia in dogs. J. Am. Vet. Med. Asso.* 160:1419, 1972.

3) Dale, H.H. and P.P. Laidlaw: *Histamine shock. cited from Goodman and Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th ed. Macmillan Co, 1970.*

4) Feigen, G.A., E.M.V. Williams, K.P. Janice, and C.B. Nielson: *Histamine release and intracellular potentials during anaphylaxis in the isolated heart. Circul. Res.* 8:717, 1960.

5) Flake, W., D. Atanackovik, R.A. Gillis, and M.H. Alper: *The action of histamine on the mammalian heart. J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 155:271, 1967.

6) Goodman, L.S. and A.G. Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4th ed. Macmillan Co. 1970.*

7) Horwitz, S.A., M.R. Spanier, and H.C. Wiggers: *The electrocardiogram of the normal dog: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 84:121, 1953.

8) Lombard, E.A. and A.C. Witham: *Electrocardiogram of the anesthetized dog. Am. J. Physiol.* 181:567, 1955.

9) Macmillan, W.H. and J.R. Vane: *The effect of histamine on the plasma potassium levels of cats. J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 118:182, 1956.

10) Surawicz, B: *Electrolytes and the electrocardiogram. Am. J. Cardiol.* 13:656, 1963.

11) Winkler, A.W., H.E. Hoff, and P.K. Smith.: *Electrocardiographic changes and concentrations of potassium in serum following intravenous injection of potassium chloride. Am. J. Physiol.* 124:478, 1938.

12) 김기환·엄응의 : 임파유동에 영향을 주는 인자에 관한 실험적 연구. 대한생리학회지 9(1):1, 1975.