

□ 원 저 □

# 실험적 급성 폐동맥색전증에서 Ketanserin과 Positive End Expiratory Pressure Ventilation이 혈류역학 및 환기에 미치는 영향

충북대학교 의과대학 내과학교실

이 상 도

동국대학교 의과대학 내과학교실

이 영 현

서울대학교 의과대학 내과학교실

한성구 · 심영수 · 김건열 · 한용철

= Abstract =

## Effect of Ketanserin and Positive End Expiratory Pressure Ventilation on Hemodynamics and Gas Exchange in Experimental Acute Pulmonary Embolism.

Sang Do Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea*

Young Hyun Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Kyungju, Korea*

Sung Koo Han, M.D., Young-Soo Shim, M.D., Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

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

**Background:** In acute pulmonary embolism it has been postulated that the constriction of bronchi and pulmonary artery secondary to neurohumoral response plays an important role in cardiopulmonary dysfunction in addition to the mechanical obstruction of pulmonary artery. Serotonin is considered as the most important mediator. Positive end expiratory pressure (PEEP) stimulates PGI<sub>2</sub> secretion from the vascular endothelium, but its role in acute pulmonary embolism is still in controversy.

**Methods:** To study the cardiopulmonary effect and therapeutic role of Ketanserin, selective antagonist of 5-HT<sub>2</sub> receptor, and PEEP in acute pulmonary embolism experimental acute pulmonary embolism was induced in dogs with autologous blood clot. The experimental animals were divided into 3 groups, that is control group, Ketanserin injection group and PEEP application group.

**Results:** Thirty minutes after embolization, mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance increased and cardiac output decreased. PaO<sub>2</sub>, P $\bar{V}$ O<sub>2</sub> and oxygen transport decreased and physiological shunt and PaCO<sub>2</sub> increased. After injection of Ketanserin, comparing with control group, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance and physiologi-

cal shunt decreased, while cardiac output, PaO<sub>2</sub> and oxygen transport increased. All these changes sustained till 4 hours after embolization. After PEEP application pulmonary vascular resistance, PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> increased, while physiological shunt, cardiac output and oxygen transport decreased. After discontinuation of PEEP, mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance decreased and were lower than control group, while PaO<sub>2</sub> and cardiac output increased and higher than control group. PaCO<sub>2</sub> decreased but showed no significant difference comparing with control group.

**Conclusion:** It can be concluded that Ketanserin is effective for the treatment of acute pulmonary embolism. With PEEP hemodynamic status deteriorated, but improved better than control group after discontinuation of PEEP. Thus PEEP may be applied carefully for short period in acute pulmonary embolism if the hemodynamic status is tolerable.

**Key Words:** Pulmonary embolism, Ketanserin, PEEP

## 서 론

급성 폐동맥색전증에서의 심폐기능 장애는 폐혈관계의 물리적 폐쇄와 신경체액성 반응에 의한 이차적인 기관지 및 혈관의 수축에 의하여 혈소판과 serotonin이 체액성 반응의 주 매개체인 것으로 알려져 있다. 그간 여러 종류의 혈관이완제가 폐동맥색전증의 치료에 시도되었으나 대부분 그 작용의 비특이성 때문에 혈류역학장애는 호전시키는 반면 가스교환장애는 악화시켜 이용되지 못하고 있다. 이에 반해 serotonin 길항제인 Ketanserin은 그 작용의 특이성으로 혈류역학장애뿐 아니라 가스교환장애도 호전시킬 수 있을 것으로 추측된다.

PEEP은 생리적 단락을 감소시키고 prostaglandin I<sub>2</sub>의 분비를 증가시키며 섬유소용해를 증가시키는 것으로 알려져 있고 한편 prostaglandin I<sub>2</sub>가 폐동맥색전증의 심폐기능장애를 호전시킨다는 보고가 있어 이들의 작용으로 미루어 PEEP이 폐동맥색전증의 심폐기능장애를 호전시킬 수 있을 것으로 추측된다. 반면에 PEEP에 의해 심박출량이 감소하고 특히 폐동맥색전증과 같이 기능적 잔기량의 감소가 유의하지 않은 질환에서는 그 정도가 더 심할 것이라는 점은 PEEP이 심폐기능장애를 오히려 악화시킬 수 있는 가능성도 가지고 있다.

이에 저자들은 Ketanserin과 PEEP이 급성 폐동맥색전증의 심폐기능 장애에 미치는 영향을 관찰하고 이를 기초로 이들이 급성 폐동맥색전증의 치료에 이용될 수 있는가를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험 동물

성에 관계없이 임상적으로 호흡기 및 심장질환의 증거가 없는 체중 14.3~16.2(15.1±0.3) kg의 한국산 잡견 13마리를 사용하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 체중 kg당 15 mg 정맥 투여하고 이후 충분한 마취상태를 유지하기 위해 간헐적으로 50 mg씩 정맥 투여 하였다. 대부분의 실험동물이 탈수 상태에 있어 생리식염수 500 ml를 실험 전 1시간동안 정맥주입하고 이후 시간당 60 ml의 속도로 유지하였다. 실험동물을 양와위의 자세로 하고 기관 삽관을 한 후 MA-1 호흡기(Bennett Respiration Unit, U.S.A.)를 이용하여 호흡용적(tidal volume) 400 cc, 분당 호흡수 15회로 고정시켜 실내공기로 기계적 환기를 시키며, pancuronium bromide 2 mg을 정맥투여하여 자기호흡을 방지시키고 이후 필요에 따라 1 mg씩 간헐적으로 정주 하였다. 우측 대퇴동맥에 카테터를 삽입하여 동맥압을 측정하고, 우측 외경정맥을 통해 5 Fr. Swan-Ganz 카테터(American Edwards Laboratories, U.S.A.)를 삽입하며, 급성 폐동맥색전증군은 색전 투여를 위해 좌측 외경정맥을 통해 직경 3 mm의 카테터를 우측 심방에 위치하게 하였다. 카테터가 혈병으로 막히는 것을 방지하기 위해 생리식염수 1,000 cc에 heparin 5,000 unit을 섞어 이 용액을 간헐적으로 카테터 내로 주입하였다. 실험동물을 대조군 3마리, Ketanserin 투여군 5마리 및 PEEP 적용군 5마리로 나누어 실험 하였다.

## 2. 실험 방법

색전은 실험 당일 실험 동물의 혈액 30 cc를 뽑아 실온에서 2시간 응고시킨후 이를 원심분리하여 무균적으로 혈병을 얻어 생리식염수로 세척하고 냉동실에서 3분간 얼린후 3~5 mm의 입방체로 잘라 만들었다. 이를 좌측 외경정맥을 통해 평균 폐동맥압이 40~45 mmHg가 될 때까지 서서히 주입하였다.

Ketanserin 투여군은 색전증 유발 30분 후에 Ketanserin (R 41468, Research Biomedical Inc.) 0.15 mg(체중 kg당)을 3분에 걸쳐 정맥투여 하였다. PEEP 적용군은 색전증 유발 30분 후부터 1시간 반동안 호기말압력을 8 cmH<sub>2</sub>O로 유지시킨후 PEEP을 제거하였다. 대조군중 1마리는 색전증 유발전과 유발 5시간 후에 <sup>99m</sup>Tc-1a-labeled macroaggregated albumin을 이용해 폐관류주사를 시행하였다.

## 3. 측 정

혈역학적 변화의 지표로 심박수, 평균동맥압, 평균폐동맥압, 폐모세관혈압 및 심박출량을 측정하였다. 압력의 측정은 카테터를 pressure transducer (P23ID, Gould)에 연결해 multichannel oscilloscopic recorder (VR 12, Electronics for Medicine, Inc.)를 이용하였고, 심박출량은 cardiac output computer (COM-1, American Edwards Laboratories, U.S.A)를 이용해 측정하였다. 심박출량은 thermodilution 기법으로 호흡주기중 흡기후 휴지기에 맞춰 3회 측정하여 이들의 평균치로 하였다. 동맥혈 및 혼합정맥혈 가스분석은 AVL 995 Automatic Blood Gas System (AVL Biomedical Instrument)을 이용하였고, 혈색소, 백혈구수 및 혈소판의 측정은 Sysmex CC-780 (TOA, Japan)을 이용하였다. 또한 혈소판 응집에 의한 오차를 배제하기 위해 말초혈액 도말검사를 병행해 혈소판 응집의 유무를 검정하였다. 폐혈관저항(pulmonary vascular resistance), 생리적 단락(physiological shunt), 혈액내 산소함량(oxygen content) 및 산소운반(oxygen transport)은 아래의 공식으로 구하였다.

Pulmonary vascular resistance (mmHg. min/L)

$$=(MPAP-PCWP)/\dot{Q}t$$

Physiological shunt (%)

$$=(CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - C\bar{v}O_2) \times 100$$

$$O_2 \text{ content (ml/dl)} = 1.34 \times Hb \times SO_2 / 100 + 0.003 \times PO_2$$

O<sub>2</sub> transport (ml/min/kg)

$$= CaO_2 \times \dot{Q}t \times 10 / \text{body weight (kg)}$$

MPAP: mean pulmonary arterial pressure (mmHg)

PCWP: pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)

$\dot{Q}t$ : cardiac output (L/min)

CaO<sub>2</sub>: arterial blood O<sub>2</sub> content (ml/dl)

C $\bar{v}$ O<sub>2</sub>: mixed venous blood O<sub>2</sub> content (ml/dl)

CcO<sub>2</sub>: capillary O<sub>2</sub> content (ml/dl; derives from the alveolar gas equation with the assumption that the respiratory quotient is one)

Hb: hemoglobin (gm/dl)

SO<sub>2</sub>: percent of saturated hemoglobin

PO<sub>2</sub>: oxygen tension (mmHg)

## 4. 통계 처리

자료는 평균과 표준편차로 표시하였으며, 통계 처리는 SPSSPC plus 통계 package를 이용해 student's t-test와 paired-t-test로 유의성을 검정하였고 유의수준은 p<0.05로 하였다.

## 결 과

색전증을 만드는데 사용된 혈병은 체중 kg당 0.30~0.89(0.63±0.16)gm 이었고, 세군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

### 1. 평균 폐동맥압

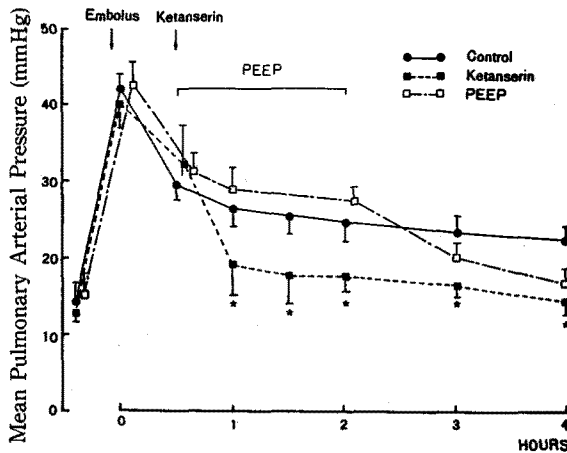
색전증 유발 직후 평균 폐동맥압은 38~46(42±2) mmHg 까지 상승 하였다(Table 1). 색전증 유발 30분 후 세군간에 유의한 차이는 없었고 이후 대조군은 4시간 까지 평균 폐동맥압의 유의한 변화가 없는 반면 Ketanserin 투여군은 Ketanserin 주입 30분후에 감소하여 (p<0.05) 색전증 유발 1시간 이후에는 대조군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05). PEEP 적용군은 PEEP 제거후 PEEP 적용기간중에 비해 감소하여(p<0.05), 색전증 유발 4시간후에는 대조군에 비해 낮았다(p<0.05). PEEP 적용기간중 대조군과는 유의한 차이가 없었

**Table 1. Profiles of Body Weight, Amount of Infused Clot and Mean Pulmonary Arterial Pressure Immediately after Embolization**

Group	Body Weight (Kg)	Infused Clot (gm/Kg body wt.)	MPAP** (mmHg)
Control	15.5	0.75	42
Control	14.7	0.49	44
Control	15.2	0.77	42
Ketanserin	15.2	0.89	42
Ketanserin	14.7	0.67	43
Ketanserin	15.3	0.47	38
Ketanserin	15.5	0.65	44
Ketanserin	16.2	0.70	43
PEEP	15.0	0.30	46
PEEP	14.7	0.73	44
PEEP	15.0	0.45	41
PEEP	15.3	0.70	40
PEEP	14.3	0.55	41
	15.1±0.5*	0.63±0.16*	42±2*

Note : \* ; mean ± S.D.

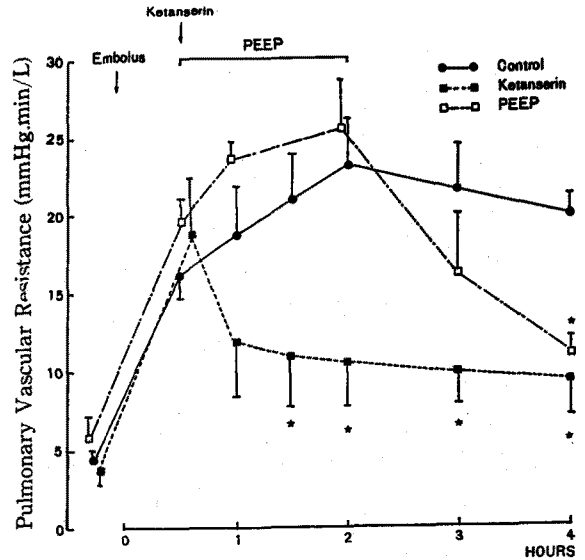
\*\* ; mean pulmonary arterial pressure measured immediately after embolization.



**Fig. 1. Effect of Ketanserin and PEEP on mean pulmonary arterial pressure in pulmonary embolism**

\*;  $p < 0.05$ , in comparison with control group

으나 Ketanserin 투여군에 비해서는 높았다( $p < 0.05$ ) (Fig. 1) (Table 2).



**Fig. 2. Effect of Ketanserin and PEEP on pulmonary vascular resistance in pulmonary embolism**  
\*;  $p < 0.05$ , in comparison with control group

## 2. 폐혈관저항

폐혈관저항은 색전증 유발 30분후 증가하였고( $p < 0.05$ ) 세군간에 유의한 차이는 없었다. 대조군은 혈병 투여 30분 이후 유의한 변화가 없었던 반면, Ketanserin 투여군은 Ketanserin 주입 30분후 감소하여( $p < 0.05$ ) 혈병 투여 2시간 이후에는 대조군에 비해 낮았다( $p < 0.05$ ). PEEP 적용군은 PEEP 적용후 증가하였고( $p < 0.05$ ), PEEP 적용기간중 대조군과는 유의한 차이가 없었으나 Ketanserin 투여군에 비해서는 높았다( $p < 0.05$ ). PEEP 제거후 폐혈관저항은 감소하여 2시간후(혈병투여 4시간후)에는 대조군에 비해 낮았다( $p < 0.05$ ) (Fig. 2) (Table 2).

## 3. 심박출량

심박출량은 색전증 유발 30분후 감소하였고( $p < 0.05$ ) 세군간에 유의한 차이는 없었다. Ketanserin 투여군은 혈병 투여 2시간 이후 모두 대조군에 비해 높았다. PEEP 적용군은 PEEP 적용기간중 감소해( $p < 0.05$ ) Ketanserin 투여군에 비해 낮았으나 대조군과는 유의한 차이가 없었다. 반면에 PEEP 제거후에는 심박출량이 증가해 PEEP 제거 2시간후(혈병투여 4시간후)에는 대조군에 비해 높았다( $p < 0.05$ ) (Fig. 3) (Table 2).

Table 2. Cardiopulmonary Function Parameters, before and after Embolization

Group*	Time** (hour)	0	0.5	1	2	3	4
MPAP	C	14.0±2.7	29.7±1.5	26.7±1.2	25.3±2.1	23.7±2.1	23.0±1.0
	K	13.0±0.8	32.3±5.6	19.8±4.0	18.0±1.4	17.8±1.3	16.0±1.4
	P	13.8±2.4	30.3±2.2	28.8±2.2	27.0±3.5	19.3±3.1	16.8±3.0
PCWP	C	4.0±1.0	4.7±0.6	5.3±0.6	4.7±1.5	3.7±0.6	4.3±0.6
	K	3.0±1.0	4.0±1.0	3.0±1.0	2.7±0.6	3.0±1.0	3.3±1.5
	P	3.7±0.6	4.3±0.6	7.0±1.0	7.3±1.2	4.3±0.6	3.3±1.2
PVR	C	4.7±0.6	16.3±2.1	19.3±4.2	23.0±3.6	21.7±3.8	20.3±0.6
	K	4.5±0.6	18.5±3.3	12.5±3.7	11.3±2.6	11.3±2.1	10.0±2.5
	P	5.5±1.3	18.3±3.1	21.3±4.2	22.5±7.1	13.8±5.7	10.3±1.7
CO	C	2.21±0.11	1.59±0.20	1.23±0.24	0.94±0.14	0.93±0.03	0.95±0.05
	K	2.19±0.09	1.56±0.08	1.37±0.17	1.32±0.12	1.31±0.12	1.32±0.13
	P	2.12±0.11	1.53±0.10	1.09±0.11	0.93±0.17	1.29±0.24	1.38±0.18
PaO <sub>2</sub>	C	106±3	77±8	73±8	75±9	77±2	71±5
	K	109±3	68±7	87±8	88±9	89±6	83±9
	P	112±4	66±3	70±5	83±10	88±14	81±12
Shunt	C	6.4±2.4	40.4±12.2	50.6±12.3	48.1±7.6	47.3±17.5	51.3±18.0
	K	4.8±2.0	52.5±18.8	25.4±17.2	19.4±9.7	17.6±7.1	16.5±4.7
	P	5.9±2.9	40.6±5.8	29.9±12.9	17.5±10.0	12.9±6.8	21.5±12.0
O <sub>2</sub> TR	C	305±78	192±18	152±51	118±36	114±26	115±29
	K	358±72	221±39	209±35	200±35	201±40	206±40
	P	352±60	225±45	161±42	149±46	211±63	220±57

Note : Data are expressed as mean ± S.D.

\* ; C : Control, K : Ketanserin, P : PEEP, MPAP : mean pulmonary arterial pressure (mmHg), CO : cardiac output (L/min), PVR : pulmonary vascular resistance (mmHg·min/L), PaO<sub>2</sub> : arterial oxygen tension (mmHg), O<sub>2</sub> TR : oxygen transport (ml/min), PCWP : pulmonary capillary wedge pressure (mmHg).

\*\* time before (0) and after embolization.

#### 4. 동맥혈 산소분압

동맥혈 산소분압은 색전증 유발 30분후 감소하였고 (p<0.05) 세군간에 유의한 차이는 없었다. 대조군은 이후 유의한 변화가 없는 반면 Ketanserin 투여군은 Ketanserin 주입 30분후 증가하여 (p<0.05) 혈병 투여 3시간후에는 대조군에 비해 높았다 (p<0.05). PEEP 적용군은 PEEP 적용후 증가하여 (p<0.05) 이후 대조군에 비해 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다 (Fig. 4) (Table 2).

#### 5. 생리적단락 (Physiological shunt)

색전증 유발 30분후 생리적단락은 증가하였고 (p<0.05) 세군 사이에 유의한 차이는 없었다. 대조군은 이후 유의한 변화가 없는 반면에 Ketanserin 투여군과 PEEP 적용군은 생리적단락이 감소해 혈병투여 2시간후에는 모두 대조군에 비해 낮았다 (p<0.05) (Fig. 5) (Table 2).

#### 6. 산소운반 (Oxygen transport)

색전 투여 30분후 산소운반은 감소하였고 (p<0.05) 세군간에 유의한 차이는 없었다. PEEP 적용군은

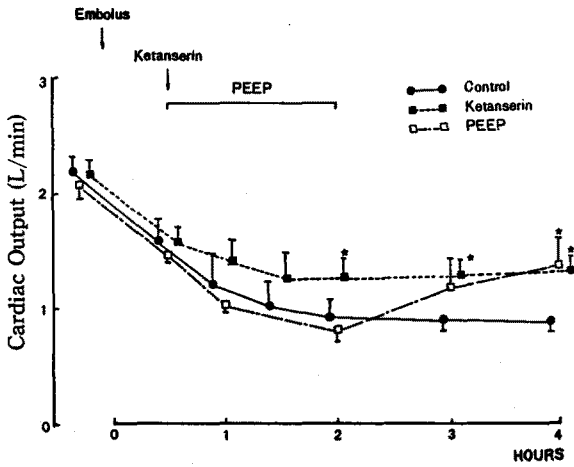


Fig. 3. Effect of Ketanserin and PEEP on cardiac output in pulmonary embolism  
\*;  $p < 0.05$  (versus control)

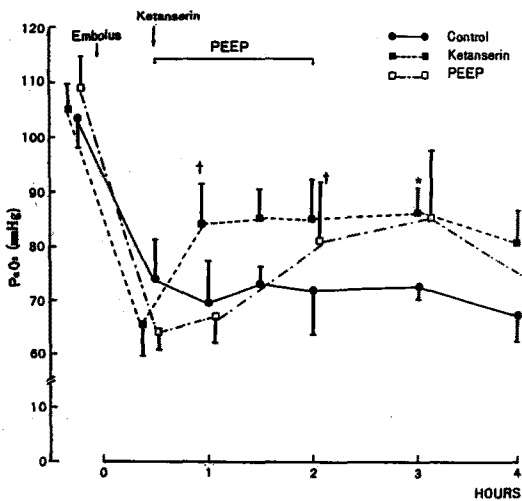


Fig. 4. Effect of Ketanserin and PEEP on arterial oxygen tension in pulmonary embolism  
†;  $p < 0.05$  (versus preceding measurement)  
\*;  $p < 0.05$  (versus control)

PEEP 적용 30분후 산소운반이 감소하였고( $p < 0.05$ ) PEEP 제거후에는 적용중에 비해 증가해 이후 대조군에 비해 높았다( $p < 0.05$ ). Ketanserin 투여군은 혈병 투여 2시간이후 대조군에 비해 높았다( $p < 0.05$ ) (Fig. 6) (Table 2).

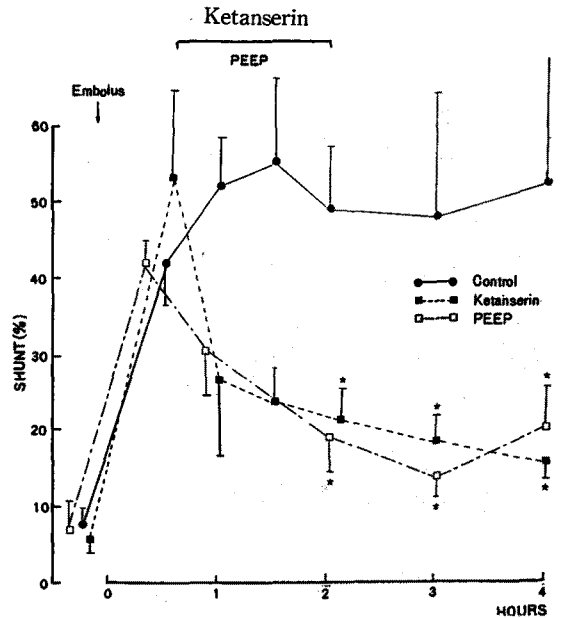


Fig. 5. Effect of Ketanserin and PEEP on physiological shunt in pulmonary embolism  
\*;  $p < 0.05$  (versus control)

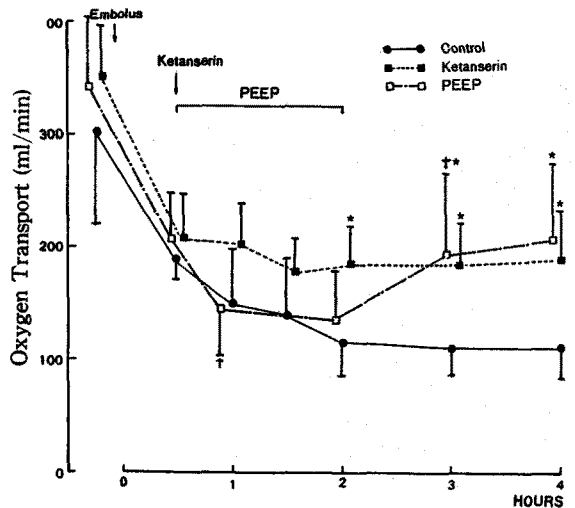


Fig. 6. Effect of Ketanserin and PEEP on  $O_2$  transport in pulmonary embolism  
†;  $p < 0.05$  (versus preceding measurement)  
\*;  $p < 0.05$  (versus control)

### 7. 동맥혈 이산화탄소분압 및 pH

동맥혈 이산화탄소분압은 혈병 투여 30분후 증가하였고( $p < 0.05$ ) 세군간에 유의한 차이는 없었다. 이후 대조군은 유의한 변화가 없었고 PEEP 적용군은 PEEP

적용 30분후 증가해 ( $p < 0.05$ ) 대조군에 비해 높았다 ( $p < 0.05$ ). Ketanserin 투여군은 Ketanserin 주입 30분후 감소하였고 ( $p < 0.05$ ) 대조군과는 유의한 차이가 없었다 (Fig. 7). 동맥혈 pH는 혈병 투여 30분후 감소하

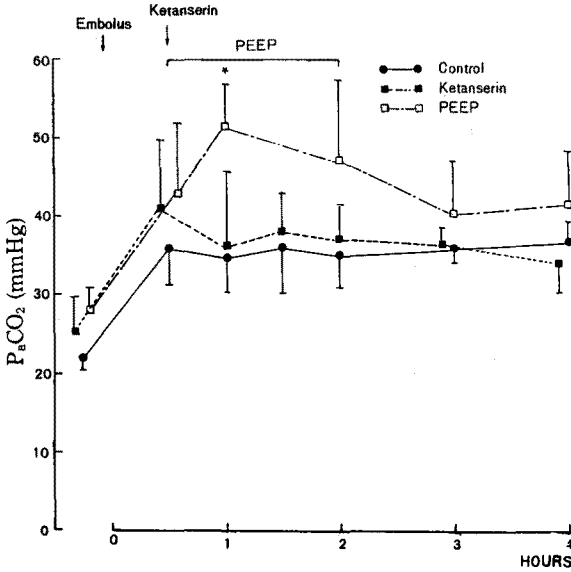


Fig. 7. Effect of Ketanserin and PEEP on arterial carbon dioxide tension in pulmonary embolism \*;  $p < 0.05$  (versus control)

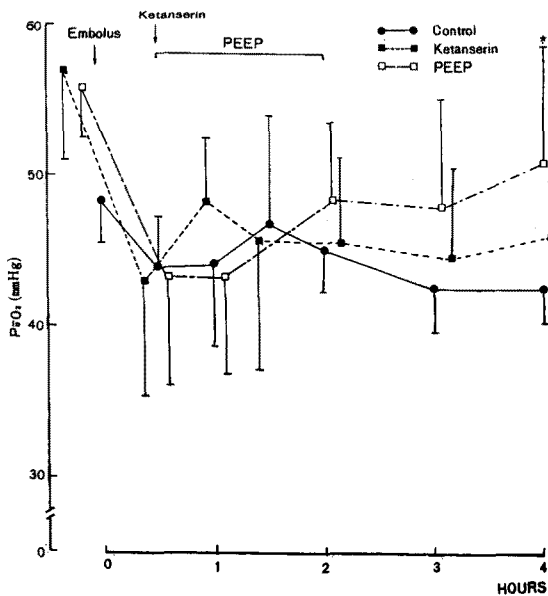


Fig. 8. Effect of Ketanserin and PEEP on mixed venous oxygen tension in pulmonary embolism \*;  $p < 0.05$  (versus control)

였고 ( $p < 0.05$ ) 세군간에 유의한 차이는 없었다. 이후 대조군과 Ketanserin 투여군은 유의한 변화를 보이지 않았으나 PEEP 적용군은 PEEP 적용후 감소하기 시작하여 PEEP 적용 1½시간후에는 대조군에 비해 낮았다 ( $p < 0.05$ ). PEEP 제거후에는 대조군과 유의한 차이가 없었다.

## 8. 기 타

혼합정맥혈 가스분압은 혈병 투여 30분후 감소하였고 ( $p < 0.05$ ) 세군간에 유의한 차이는 없었으며, PEEP 적용군은 혈병 투여 4시간후 대조군에 비해 높았으며 ( $p < 0.05$ ) Ketanserin 투여군은 대조군에 비해 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다 (Fig. 8). 평균동맥압은 실험기간중 유의한 변화가 없었고 세군간에도 유의한 차이가 없었다. 폐모세관혈압은 PEEP 적용군에서 PEEP 적용기간중에는 대조군에 비해 높았고 ( $p < 0.05$ ) 제거후에는 대조군과 유의한 차이가 없었다. Ketanserin 투여군은 Ketanserin 주입 30분후 대조군에 비해 낮았으며 ( $p < 0.05$ ), 이후에는 대조군과 유의한 차이가 없었다 (Fig. 9). 혈소판은 혈병 투여 4시간후 유의하게 감소하였다 ( $p < 0.05$ ). 투여된 혈병의 양과 혈소판의 감소 정도는 유의한 상관관계가 없었다. 백혈구는 혈병 투여 4시간후 유의하게 증가하였다 ( $p < 0.05$ ). 대조군중 1마리에서 시행한 폐관류 주사상 혈병 투여후 관류결손을 관찰할 수 있었다 (Fig. 10).

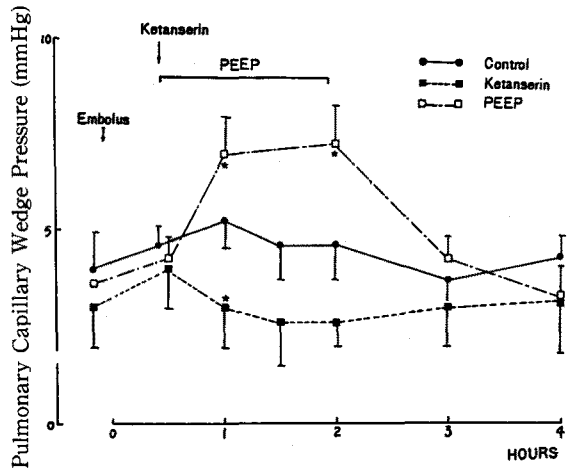


Fig. 9. Effect of Ketanserin and PEEP on pulmonary capillary wedge pressure in pulmonary embolism \*;  $p < 0.05$  (versus control)

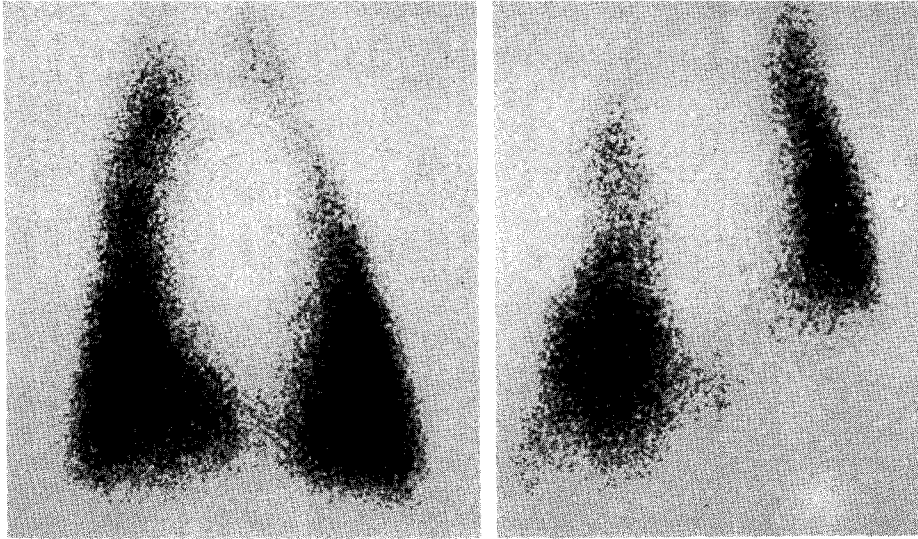


Fig. 10. Perfusion lung scan before embolization left and 5 hours after embolization right.

## 고 찰

폐동맥색전증은 정맥계에서 생긴 혈전이나 미립자물이 폐혈관계를 폐쇄하여 생기는 질환으로, 부검환자의 8~25%에서 발견되며<sup>1,2)</sup> 미국에서는 폐동맥색전증 환자가 연간 약 65만명으로 추정되고 있으나<sup>3)</sup> 국내에는 아직 이에 대한 자료가 없다. 한편 부검으로 발견된 예중 사망전에 진단된 예는 16~38%에 지나지 않고<sup>4,5)</sup> 또한 임상적으로 폐동맥색전증이 의심된 환자중 부검에서 폐동맥색전증이 증명된 예는 38~60%이다<sup>5,6)</sup>. 이같이 폐동맥색전증의 진단이 어려운 것은 폐동맥색전증의 임상증상 및 증후가 너무 다양하고 대부분 대량의 폐동맥색전증 이외에는 특징적인 증후가 없는 것이 큰 원인이라 할 수 있겠다. 급성 폐동맥색전증에서 관찰되는 심폐기능장애의 기전으로는 색전예 의한 물리적 폐쇄효과외에<sup>7)</sup> 이차적인 혈관 및 기관지의 수축이 알려져 있다. 이러한 이차적 변화의 원인으로는 저산소혈증, 산혈증, 과탄산혈증외에 교감신경과 폐동맥의 기계적 자극에 의한 신경반사와 체액성 매개체에 의한 반응등이 보고되고 있다<sup>8,9)</sup>.

급성 폐동맥색전증에서 체액성 매개체의 역할에 관한 연구는 논란이 많으나<sup>10)</sup> Smith의 보고이후 혈소판과 이로부터 분비되는 serotonin이 주 역할을 하는 것으로

알려져 있고<sup>6)</sup> 이의 12-hydroxyacids(12-HETE, 12-HPETE)와 thromboxane 등이 거론 되었으나<sup>11,12)</sup> 이들은 실제 임상적으로는 큰 역할이 없는 것으로 보고되고 있다<sup>13)</sup>. 급성 폐동맥색전증에서 serotonin의 역할은 주로 직경 3mm 이하의 기관지를 수축시켜 기도저항을 증가시키고 compliance를 감소시키며 세동맥과 세정맥을 수축시켜 폐동맥압을 상승시키고<sup>14)</sup> 혈소판의 응집을 촉진하며<sup>15)</sup> catecholamine과 angiotensin의 혈관수축작용을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>. serotonin 수용체로는 5-HT1과 5-HT2 수용체가 알려져 있으며<sup>17)</sup> 이중 5-HT2 수용체는 주로 혈관, 기관지 및 혈소판에 분포하여 기관지 및 혈관의 수축과 혈소판 응집의 촉진에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>.

폐동맥색전증의 치료는 물리적 폐쇄를 풀어주거나 예방하는 방법과 신경체액성 반응예 의한 이차적인 기관지 및 혈관의 수축을 이완시키는 방법으로 나눌 수 있다. 전자에 해당하는 방법으로는 heparin<sup>18)</sup>과 혈전용해제<sup>20,21)</sup> 및 전색제거술 등<sup>22)</sup>이 있다. 후자에 해당하는 방법으로는 혈관이완제가 근간이 되고 있으며 그간 여러 혈관이완제를 이용한 연구가 활발히 진행되어 왔다. hydralazine의 효과에 대해 Priebe 등은 혈류역학적 변화 및 가스교환장애가 모두 호전되었다고 보고하였고<sup>9)</sup> Bates 등도 혈류역학적으로 호전이 있었다고 보고한 반면<sup>23)</sup> Mckay 등<sup>24)</sup>과 Packer 등<sup>25)</sup>은 동맥혈 산소분압이



감소하여 가스교환장애는 오히려 악화된다고 보고하였다. 이외에 nitroglycerin, diazoxide, isoproterenol에 관해서도 일부의 보고를 제외하고는 대부분의 연구가 폐동맥압을 저하시킬 수 있었으나 가스교환장애는 오히려 악화되었다고 보고하였다<sup>9,24,26</sup>. Simonneau 등은 nifedipine이 저산소혈증에 의한 혈관수축에 따른 폐동맥고혈압을 저하시킬 수 있었으나 산소투여로 저산소혈증이 교정된 후에는 유의한 효과가 없었다고 보고하였다<sup>27</sup>. 이와같이 전술한 혈관이완제들이 대부분 폐동맥압을 저하시키는 데는 효과가 있으나 가스교환장애는 오히려 악화시키는 이유는 이들이 비특이적으로 혈관 및 기관지에 작용해 혈관 및 기관지의 보상기전으로서의 수축을 이완시켜 환기관류 불균형을 증가시키기 때문인 것으로 알려져 있다. 한편 최근에는 prostaglandin과 serotonin 길항제를 이용해 좋은 성적이 보고되고 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. prostaglandin I<sub>2</sub>가 폐동맥색전증의 심폐기능장애를 호전시키는 기전으로는 혈관이완, 섬유소용해의 촉진, 혈소판응괴의 억제등이 알려져 있다<sup>28</sup>. serotonin 길항제중 cyproheptadine이 5-HT<sub>1</sub> 수용체를 보다 특이적으로 억제하고 methysergide가 부분적 작용약(partial agonist)의 특성을 가진 데 비해 ketanserin은 혈관, 기관지 및 혈소판에 주로 분포한 5-HT<sub>2</sub> 수용체를 선택적으로 차단하는 것으로 알려져 있다<sup>15,29</sup>. Serotonin이 폐동맥색전증에 병발하는 심폐기능 장애에 차지하는 역할과 serotonin 길항제의 폐동맥색전증 치료제로서의 적합성을 알아보기 위해 본 연구에서는 ketanserin을 사용하였다. Ketanserin 투여군은 대조군에 비해 평균 폐동맥압의 감소를 보였고 또한 심박출량의 증가를 보였다. 동맥혈 산소분압은 대조군에 비해 높았으며 생리적 단락은 대조군에 비해 감소하였다. Ketanserin은 경도의  $\alpha$ -교감신경 차단효과가 있고 투여시 저혈압을 유발할 수 있으며 본 연구에서도 ketanserin 투여 30분후 혈압이 122 mmHg에서 101 mmHg로 하강하였으며 30분 후에는 다시 본래의 혈압으로 상승하였다. Ketanserin의 효과는 1회 식과(bolus)투여후 실험기간 3시간 30분간 계속 유지되었다.

PEEP (positive end expiratory pressure)은 1938년 폐부종 환자에서 처음 그 유용성이 보고된 이래<sup>30</sup> 최근 20여년간 임상에서 널리 사용되어 이제는 성인성호흡곤란증후군의 치료에 가장 중요한 역할을 담당하고 있는

반면 폐동맥색전증에서의 역할은 아직 확립되지 않은 상태이다<sup>31</sup>. PEEP이 급성 폐동맥색전증에 미치는 영향은 두가지로 나눌 수 있다. 하나는 PEEP 자체에 의한 효과로서 폐동맥압과 폐혈관저항의 상승, 심박출량의 감소, 동맥혈 산소분압의 증가, 생리적단락의 감소 및 사강의 증가에 의한 동맥혈 이산화탄소 분압의 상승 등이고, 다른 하나는 물리적 자극에 의해 분비가 증가된 prostaglandin I<sub>2</sub>에 의한 효과이다. 본 연구에서는 PEEP 적용 기간중 적용전에 비해 동맥혈 산소분압 및 폐혈관저항은 증가하였고 심박출량은 감소하였으며 생리적단락도 감소하였다. 한편 동맥혈 이산화탄소분압은 증가하였다. PEEP 제거 후에는 폐혈관저항은 감소하고 심박출량은 증가하여 대조군에 비해 평균 폐동맥압과 폐혈관저항 및 생리적단락은 낮았고 산소운반량 및 심박출량은 유의하게 높았다. PEEP 제거후의 이와같은 현상은 혈관 내피 세포로부터 분비된 prostaglandin I<sub>2</sub>의 효과로 생각할 수 있으며 이는 Utsunomiya 등<sup>32</sup>이 급성 폐동맥색전증에 prostaglandin I<sub>2</sub>를 투여한후 관찰한 결과와도 일치하는 소견이다. PEEP 적용시 심박출량이 감소하는 기전으로 PEEP의 기계적 자극에 의해 분비된 prostaglandin을 포함한 체액성 매개체에 의한 수축력 감소가 중요한 역할을 한다는 주장이 있고<sup>33-35</sup> Utsunomiya 등<sup>28</sup>은 급성 폐동맥색전증에서 PEEP을 제거한후 평균 폐동맥압은 유의하게 감소하였으나 심박출량은 증가하지 않았다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 PEEP 제거 후 평균 폐동맥압의 감소와 함께 심박출량의 증가를 관찰할 수 있어 체액성 매개체에 의한 수축력 감소는 PEEP 적용시 관찰되는 심박출량 감소의 중요한 원인이 아닐것으로 추측된다. 이는 최근의 다른 보고들과도 일치하는 소견이다<sup>36-38</sup>. PEEP 적용에 의해 생리적단락이 유의하게 감소함에도 불구하고 산소운반량은 오히려 감소하였으며 이는 심박출량의 감소에 기인한다. 즉 폐동맥색전증이 기능적잔기량의 감소가 유의하지않은 질환임을 고려할때 폐동맥색전증에서 PEEP의 적용은 성인성 호흡곤란증후군에서와는 달리 생리적단락의 감소에 의한 득보다는 심박출량의 감소에 의한 실이 더 큰 것으로 생각된다.

실험적으로 색전증을 일으키는데 흔히 쓰이는 물질로는 자가근육<sup>9</sup>, coil, gelfoam, detachable balloon, polyvinyl alcohol 및 ethanol 등이 있으나 이들은 주로 혈관의 물리적 폐쇄만을 일으킬 뿐 혈소판과 연관된 체

액성 매개체에 의한 이차적 반응을 관찰하기에는 적합하지 않다. 본 실험에서는 이러한 점을 보완하고 좀 더 실제 급성 폐동맥색전증에 유사한 반응을 일으키기 위해 실험 당일 실험동물 자신의 피를 이용해 신선한 혈병을 만들어 이용하였다. 세군간에 색전증의 정도를 비슷하게 하기 위해 혈병을 서서히 주입하며 평균폐동맥압을 관찰하여 평균폐동맥압이 40~45 mmHg에 이르면 혈병 주입을 중지하였다. 색전증의 정도를 결정하는데 혈병의 양보다 평균 폐동맥압을 이용한 것은 색전증에 의한 심폐기능의 장애는 혈관의 물리적 폐쇄와 함께 이차적인 신경체액성 반응이 복합되어 나타나고 폐색전증의 예후 결정에는 색전의 크기보다는 혈류역학적 변화가 더 중요한 요인으로 알려져 있기 때문이다. 실제 본 연구에서 평균 폐동맥압을 38~46 mmHg로 상승시키는데 사용된 혈병의 양은 체중 Kg당 0.30~0.89 gm 으로 실험동물에 따른 변화가 상당히 컸고, 따라서 각 실험동물의 기존 심폐기능과 신경체액성 반응이 폐동맥고혈압의 정도를 결정하는데 큰 비중을 차지하는 것으로 생각되었다.

사람은 개에 비해 소량의 serotonin에 감수성이 적으며 혈소판내의 serotonin 양도 적은 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. 따라서 실제 사람의 급성 폐동맥색전증에서 serotonin의 역할을 개를 대상으로한 실험결과만으로 결론짓기는 힘들며 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. Huet 등은 10명의 급성 폐동맥색전증 환자를 대상으로 ketanserin을 투여하여 동맥혈 산소분압이 유의하게 증가함을 보고한 바 있다<sup>16)</sup>.

## 요 약

**연구배경** : 급성 폐동맥색전증에서의 심폐기능 장애는 폐혈관계의 물리적 폐쇄와 신경체액성 반응에 의한 이차적인 기관지 및 혈관의 수축에 의하며, 혈소판에서 유리되는 serotonin이 체액성반응의 주 매개체인 것으로 알려져 있다. Positive End Expiratory Pressure(이하 PEEP 이라 칭함) 호흡요법은 성인성 호흡곤란증후군에서는 그 효과가 입증되어 널리 이용되고 있으나 폐동맥색전증에서의 역할은 아직 알려진 바 없다.

**방법** : 연구자는 5-hydroxytryptamine 2(이하 5-HT<sub>2</sub>라 칭함) 수용체의 선별 길항제인 ketanserin과 PEEP이 폐동맥색전증의 심폐기능 장애에 미치는 영향을 관찰하고 이들이 폐동맥색전증의 치료에 이용될 수

있을지를 검정해보기 위해 한국산 집견 13마리에 자가혈병을 이용하여 급성 폐동맥색전증을 일으킨 후 대조군과 ketanserin 투여군, PEEP 적용군에서 환기 및 혈류역학의 제지표를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

### 결과 :

1) 폐동맥색전증을 일으키는데 사용된 혈병은 체중 Kg당 0.30~0.89(0.63±0.16)gm 이었고 세 군간에 유의한 차이가 없었으며 평균 폐동맥압은 11~18(14±2) mmHg 에서 색전증 유발 직후 38~46(42±2)mmHg 까지 상승하였다.

### 2) 혈병 투여 30분후의 변화

혈병 투여 30분후 평균 폐동맥압 및 폐혈관저항은 증가하였고 심박출량은 감소하였으며, 동맥혈 산소분압과 산소운반량 및 혼합정맥혈 산소분압은 감소하였고 생리적단락과 동맥혈 이산화탄소분압은 증가하였으며(p<0.05) 세 군간에 유의한 차이는 없었다. 대조군은 이후 실험기간중 상기 지표에 유의한 변화가 없었다.

### 3) Ketanserin 투여후의 변화

Ketanserin 투여후 대조군에 비해 평균 폐동맥압과 폐혈관저항은 낮았으며 심박출량은 높았고 생리적단락은 낮았으며 동맥혈 산소분압과 산소운반량은 높았다(p<0.05). 동맥혈 이산화탄소분압은 ketanserin 투여 30분후 감소하였다(p<0.05). 평균 전신동맥압은 ketanserin 투여후 122 mmHg에서 101 mmHg로 하강하였고 한시간 후에는 투여전 수준으로 상승하였으며 통계적 유의성은 없었다. 혼합정맥혈 산소분압은 대조군에 비해 높은 경향을 보였으며 통계적 유의성은 없었다.

### 4) PEEP 적용군에서의 변화

PEEP 적용후 동맥혈 산소분압과 폐혈관저항은 증가하였고 심박출량은 감소하였으며 생리적 단락은 감소한 반면 산소운반량은 감소하였다(p<0.05). 한편 동맥혈 이산화탄소분압은 증가하였다(p<0.05). PEEP 제거후 평균 폐동맥압과 폐혈관저항은 감소해 대조군에 비해 낮았으며, 산소운반량과 심박출량은 증가해 대조군에 비해 높았다(p<0.05). 생리적단락은 대조군에 비해 낮았고(p<0.05) 동맥혈 이산화탄소분압은 감소해 대조군과 유의한 차이는 없었다. 혼합정맥혈 산소분압은 대조군에 비해 높았다(p<0.05).

5) 혈병 투여 4시간후 혈소판은 감소하였고 백혈구는 증가하였다(p<0.05).

**결론** : 이상의 결과로 5-HT<sub>2</sub> 수용체의 선별 길항제인

ketanserin은 폐동맥색전증의 치료에 유용할 것으로 생각된다. 한편 PEEP은 적용중에는 혈류역학적 제지표가 악화되었으나 제거후에는 오히려 대조군에 비해 유의하게 호전되었으므로, 폐동맥색전증의 초기에 혈류역학적 상태가 허용되면 조심스럽게 단기간 적용해볼 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Roe BB, Goldthwait JC: Pulmonary embolism: A statistical study of postmortem material at the Massachusetts general hospital. *New Engl J Med* **241**:679, 1949
- 2) Morrell MT, Dunnill MS: The postmortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br Med J* **55**:347, 1968
- 3) Bell WR: Current status of pulmonary thromboembolic disease. *Am Heart J* **103**:239, 1982
- 4) Uhland H, Goldberg LM: Pulmonary embolism: A commonly missed clinical entity. *Dis Chest* **45**:533, 1964
- 5) Modan B, Sharon E, Jelin N: Factors contributing to the incorrect diagnosis of pulmonary embolic disease. *Chest* **62**:388, 1972
- 6) Smith GT, Dexter L, Dammin GJ: Postmortem quantitative studies in pulmonary embolism. In: Sasahara, ed. *Pulmonary embolic disease*. p 120. New York, Grune and Stratton, 1965
- 7) Elkins RC, Lane M, Greenfield LJ: Pulmonary vascular response to experimental embolism and reversal by embolectomy. *J Surg Res* **25**:135, 1978
- 8) Gurewich V, Cohen ML, Thomas DP: Humoral factors in massive pulmonary embolism: An experimental study. *Am Heart J* **76**(6):784, 1968
- 9) Priebe HJ: Efficacy of vasodilator therapy in canine model of acute pulmonary hypertension. *Am J Physiol* **H1232**, 1988
- 10) Puckett CL, Gervin AS, Rhodes GR, et al: Role of platelet and serotonin in acute massive pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* **137**:618, 1973
- 11) Bowers RE, Ellis EF, Brigham KL, et al: Effects of prostaglandin cyclic endoperoxidase on the lung circulation of unanesthetized sheep. *J Clin Invest* **63**:131, 1979
- 12) Utsunomiya T, Krausz MM, Levine L, et al: Thromboxane mediation of cardiopulmonary effects of embolism. *J Clin Invest* **70**:361, 1982
- 13) Heffner JE, Sahn SA: The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **135**:482, 1987
- 14) Huval WV, Lelcuk S, Shepro D, et al: Role of serotonin in patients with acute respiratory failure. *Ann Surg* **200**(2):166, 1984
- 15) Vanhoutte PM, Cohen RA: The elusive role of serotonin in vascular function and disease. *Biochem Pharmacol* **32**(24):3671, 1983
- 16) Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, et al: Cardiopulmonary effect of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* **135**:114, 1987
- 17) Peroutka SJ, Snyder SH: Multiple serotonin receptors: Differential binding of [<sup>3</sup>H] 5-hydroxytryptamine, [<sup>3</sup>H] lysergic acid diethylamide and [<sup>3</sup>H] spiroperidol. *Mol Pharmacol* **16**:687, 1979
- 18) McIntyre KM, Sasahara AA: The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Card* **28**:288, 1971
- 19) Barritt DW, Jordan SD: Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* **1**:1309, 1960
- 20) Sharma GVRK, Cella G, Parici AF, et al: Thrombolytic therapy. *New Engl J Med* **306**:1268, 1982
- 21) Bergmann SR, Fox KAA, Ter Pogossian MM, et al: Clot selective thrombolysis with tissue type plasminogen activator. *Science* **220**:1181, 1983
- 22) 문석환, 김치경. 광문섭외 1인 : 만성 폐전색증의 전색제거술 치험. *대한흉부외과학회지* **21**(5):911, 1988
- 23) Bates ER, Crevey BJ, Sprague FR, et al: Oral hydralazine therapy for acute pulmonary embolism and low output state. *Arch Intern Med* **141**:1537, 1981
- 24) McKay CR, Chatterjee K, Raff GL, et al: Comparative hemodynamic and clinical responses to isuprel, diazoxide and hydralazine in severe precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* **47**:422, 1981
- 25) Packer M, Greenberg B, Massie B, et al: Deleterious effect of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *New Engl J Med* **306**(22):1326, 1982
- 26) Honey M, Cotter L, Davis N, et al: Clinical and hemodynamic effects of diazoxide in primary pulmonary hypertension. *Thorax* **35**:269, 1980

- 27) Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, et al: Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *New Engl J Med* **304**:1582, 1981
- 28) Utsunomiya T, Krausz MM, Valeri CR, et al: Treatment of pulmonary embolism with positive end-expiratory pressure and prostaglandin E2. *Surg Gynecol Obstet* **153**(2):161, 1981
- 29) Leysen JE, Awouters F, Kennis L, et al: Receptor binding profiles of R41468, a novel antagonist at 5-HT2 receptors. *Life Sci* **28**(9):1015, 1981
- 30) Barach AL, Martin J, Eckman M: Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* **12**:754, 1938
- 31) Petty TL: The use, abuse and mystique of positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* **138**:475, 1988
- 32) Utsunomiya T, Krausz MM, Valeri CR, et al: Treatment of pulmonary embolism with prostacyclin. *Surgery* **88**(1):25, 1980
- 33) Manny J, Grindlinger GA, Mathe AA, et al: Positive end expiratory pressure, lung stretch and decreased myocardial contractility. *Surgery* **84**:127, 1978
- 34) Patten MT, Liebman PR, Manny J, et al: Humorally mediated alterations in cardiac performance as a consequence of positive end expiratory pressure. *Surgery* **84**:201, 1978
- 35) Grindlinger GA, Vegas AM, Manny J, et al: Prostaglandin mediated decreases in contractility during PEEP. *Surg Forum* **30**:163, 1979
- 36) Santamore WP, Boye AA, Heckman JL: Right and left ventricular pressure volume responses in positive end expiratory pressure. *Am J Physiol* **246**:H114, 1984
- 37) Cassidy SS, Ramanathan M: Dimensional analysis of the left ventricle during PEEP: relative septal and lateral wall displacement. *Am J Physiol* **15**:H792, 1984
- 38) Martin C, Saux P, Albanese J, et al: Right ventricular function during positive end expiratory pressure. *Chest* **92**(6):999, 1987