

승모판막 수술후 동율동 유지에 대한 Quinidine 의 효과

윤 태 진* · 홍 종 면* · 백 완 기* · 안 혁* · 채 현* · 노 준 량* · 김 종 환*

=Abstract=

Oral Quinidine Therapy for the Maintenance of Sinus Rhythm after Mitral Valve Surgery

Tae Jin Yun, M.D.*, Jong Myun Hong, M.D.*, Wan Ki Baek, M.D.*, Hyuk Ahn, M.D.*,
Hurn Chae, M.D.*, Joon Ryang Rho, M.D.*, Chong Whan Kim, M.D.*,

Atrial fibrillation is commonly associated with organic mitral valve disease including rheumatic valvular heart disease or mitral valve prolapse and so forth. Although spontaneous sinus reversion may occur in some patients after mitral valve operation, recurrence of atrial fibrillation is the rule in most of these patients. We have tried to maintain sinus rhythm after mitral valve operation with oral quinidine therapy, and we will show the efficacy of this therapy in this report. From January 1986 to August 1992, 60 patients of mitral valvular heart disease, who had had atrial fibrillation preoperatively and gained sinus rhythm postoperatively, were selected for this study. These patients were divided into 2 groups: Control group (n=30) and Quinidine trial group (n=30). The age, sex, duration of symptoms, left atrial size and other risk factors of the reversion to atrial fibrillation were adjusted to be similar between the two groups. The maintenance rate of sinus rhythm was calculated by Kaplan-Meier method, and the rate was significantly higher in quinidine trial group than in control group (p=0.001). Univariate analysis was performed on the risk factors of reversion to atrial fibrillation, and the difference of maintenance rate between the two groups were corrected with this result: the difference was still statistically significant (p=0.0205). The quinidine levels were measured in postoperative days, and there was no difference of serum quinidine level between the quinidine success group and quinidine failure group. In conclusion, oral quinidine therapy was effective for the maintenance of sinus rhythm after mitral valve operation and there was no correlation between the serum quinidine level and clinical efficacy of quinidine therapy.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993; 26: 249-254)

Key words: Atrial fibrillation, Sinus rhythm, Quinidine therapy

서 론

승모판막 질환에 동반된 심방세동은 승모판막 질환에

대한 수술이후 동율동(Normal sinus rhythm)으로 전환되는 경우가 간혹 있으나^{1,2)}, 이러한 동율동은 수술 후 추적 조사 시 지속되지 못하고 심방세동으로 돌아가는 경우가 대부분이다. 승모판막 수술이후 동율동의 유지가 혈액학적으로 유리하고 혈전생성 및 혈전색전증을 방지함은 주지의 사실로, 수술 후 동율동 유지에 대한 많은 관심과 노력이 기울여지고 있지만 아직 이렇다 할만한 결론에 이르지 못한 듯하다.

본 서울대학병원 흉부외과학 교실에서는 승모판막수술

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실
* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery College of Medicine, Seoul National University
† 본 논문은 1992년도 서울대학교 임상연구비 일부보조에 의함

이후 동율동으로 전환된 승모판막 질환 환자에 대해 경구 Quinidine 요법을 적용하여 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 결과를 얻었기에 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1986년 1월에서 1992년 8월까지 승모판막질환으로 승모판막에 대한 개심술을 시행받은 환자중 수술전 심율동이 심방세동이었고 수술후 동율동으로 전환된 60명의 환자에 대해 대조군(n=30)과 Quinidine 투여군(n=30)으로 나누어 연구조사하였다.

1) Quinidine 투여군(n=30)

승모판막질환으로 수술전 심방세동이었고 환자중 수술 직후 동율동으로 전환된 환자중 Quinidine 투여가 금기가 되지 않는 환자에 한하여 수술 후 2일 이내에 Quinidine을 경구로 투여하였다(2일 이내에 기관내 삽관의 제거가 불가능하였던 경우에는 레빈관을 통하여 투여하였다). Quinidine은 1일 3회 200mg씩 투여하였으며, Quinidine요법이 실패하여 심방세동으로 전환된 경우를 제외하고 수술 후 6개월~1년 동안 계속 투여하였다. Quinidine 투여군의 평균연령은 37세 였으며, 남녀 성비는 1:1.5로 여자가 많았다. 환자들은 평균 10여년의 운동시 호흡곤란의 병력이 있었으며, 수술전 1~10년 정도 Digoxin을 투여받아 술전 심방세동에 대한 심실반응성(Ventricular response)는 모두

정상범위였다(70~90/min). 환자들의 좌심방크기, 평균 폐동맥압, 평균 체외 순환시간, 대동맥 차단시간등은 Table 1과 같다. 승모판막질환의 원인으로는 류마티스성이 26례로 가장 많았고, 기타 인공판막의 기능부전이 2례, 승모판 탈출증(Mitral valve prolapse)이 2례였다(Fig 1). 혈액학적 진단은 순수한 승모판막 협착증이 6례, 순수한 승모판막 폐쇄부전이 3례였으며, 나머지 21례는 협착과 폐쇄부전이 동반된 경우였다(Fig 2). 승모판막 수술의 종류는 승모판막 치환술이 가장 많았고(Fig 3), 대부분의 경우 대동맥판막 치환술 등의 술식을 병행하였다(Table 2). 환자들의 평균 기관내 삽관시간, 중환자실 체류시간은 각각 2일, 4일이였다. 환자들은 Quinidine의 투여 후 1, 3, 5, 7, 9일 혈액 채취를 시행하여 혈중내 Quinidine 농도를 측정하였다.

2) 대조군(n=30)

승모판막질환으로 수술전 심방세동이었고 환자중 수술 후 동율동으로 전환된 환자중 성별, 연령, 좌심방의 크기, 폐동맥압, 체외 순환 시간, 대동맥 차단시간 등이 Quinidine 투여군과 유사한 환자 30명에 대해 대조군으로 하였다. 대조군 환자들은 대동맥 차단 시간을 제외하고는 상기 변수들이 Quinidine 투여군과 유의한 차이가 없었다(Table 1). 환자들의 원인적 진단은 류마티스성이 27례로 가장 많았으며, 혈액학적 진단은 협착성(Stenosis dominant)이 Quinidine투여군에 비해 약간 많았다(Fig 2). 대조군 환자에 시행된 승모판막 수술은 전례에서 승모판막 치환술이였으며(Fig 3), 대부분의 경우 대동맥판막 치환술등을 병행하였다(Table 2). 환자들의 평균 기관내 삽관시간,

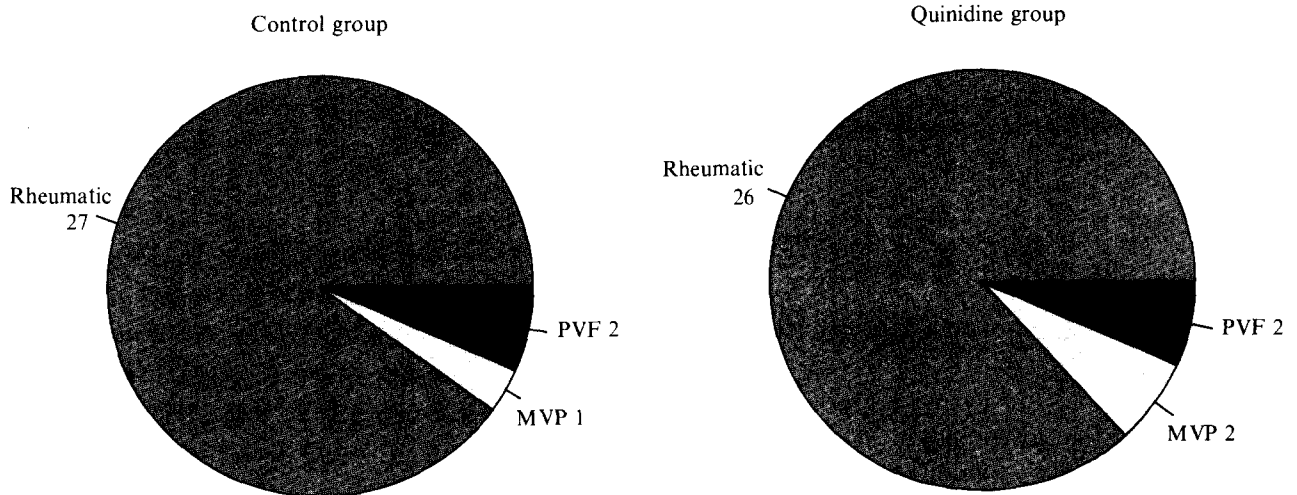


Fig. 1. Etiology of mitral valve disease in Control and Quinidine group
MVP: Mitral valve prolapse, PVF: Prosthetic valve failure

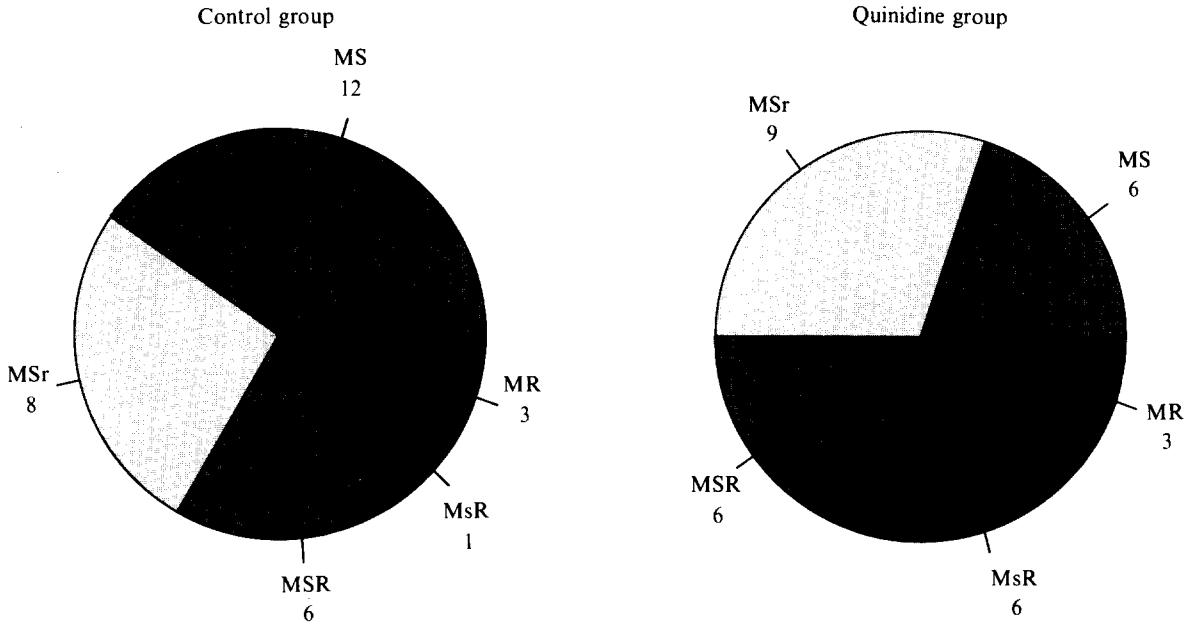


Fig. 2. Hemodynamic diagnosis of mitral valve disease in control and quinidine group
MS:Pure Mitral Stenosis, MR:Pure Mitral Regurgitation, MSr, MSR, MsR: Mixed lesions

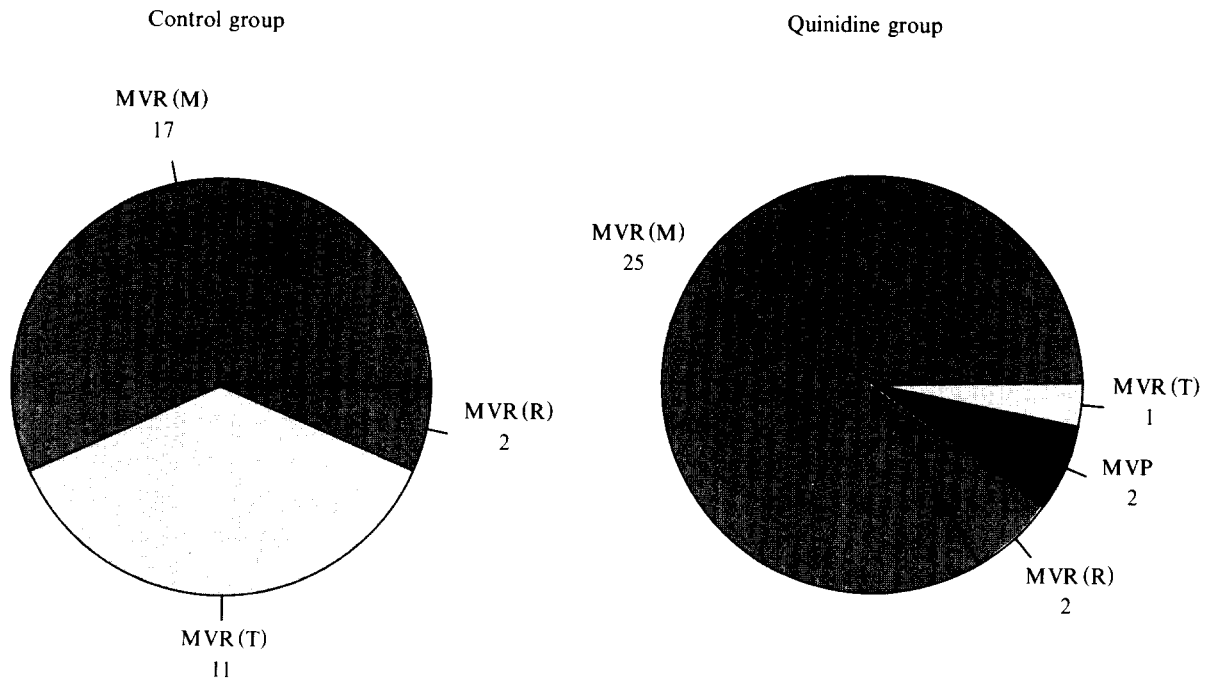


Fig. 3. Mitral valve procedures in Control and Quinidine groups
MVR(M):Miral valve replacement with mechanical valve,
MVR(T):MVR with tissue valve, MVR(R):Redo MVR,
MVP: Mtral valvuloplasty

Table 1. Patient profiles in control and quinidine groups (mean + standard deviation)

| | Control group | Quinidine group | p values |
|-----------------|---------------|-----------------|-----------|
| Age | 45 ± 9.2 | 37 ± 11.1 | 0.347(NS) |
| Sex ration(M:F) | 1:1 | 1:1.5 | 0.482(NS) |
| LA size | 54 ± 8.7 | 55 ± 9.6 | 0.559(NS) |
| MPAP | 37 ± 14.1 | 30 ± 13.2 | 0.071(NS) |
| Bypass | 120 ± 37.5 | 111 ± 37.6 | 0.793(NS) |
| ACC | 91 ± 38.1 | 75 ± 29.6 | 0.037(S) |

LA size: Left atrial size by 2-D Echo, MPAP: mean pulmonary artery pressure, Bypass: duration of cardiopulmonary bypass, ACC: duration of aortic cross-clamping

Table 2. Associated procedures

| | Control group | Quinidine group |
|------|---------------|-----------------|
| AVR | 10 | 14 |
| AVP | 1 | 0 |
| TVR | 1 | 1 |
| TAP | 2 | 2 |
| LAAO | 10 | 2 |

AVP: Aortic valvuloplasty, TAP: Tricuspid valvuloplasty, LAAO: Left Atrial auricle internal or external obliteration

중환자실 체류시간은 각각 2일, 5일이었다.

2. 연구 방법

대조군과 Quinidine 투여군에 대해 수술후 동율동이 유지되는 기간을 추적조사하여 Product-limit법에 의해 동율동 유지율을 산출하였다. 한편 동율동 유지에 대한 환자의 연령, 성별, 좌심방크기, 폐동맥압, 체외순환시간, 대동맥 차단시간 등 심방세동으로의 전환에 영향을 줄 수 있는 요인들을 단변수 분석하여 심방세동 전환의 위험도를 측정하였고, 대조군과 Quinidine 투여군 사이에 유의한 차이가 있는 대동맥 차단시간을 교란변수로 보고 대조군과 Quinidine 투여군의 동율동 유지율을 보정하였다. 통계적 처리에는 SAS-Package를 사용하였다.

결 과

1. 동율동 유지율

대조군과 Quinidine 투여군의 동율동 유지율을 Product-limit법에 의해 산출하면 Fig 4와 같았으며, 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0001).

Quinidine 투여군의 1개월, 6개월 및 1년 동율동 유지율은 각각 76.6%, 72.6%, 68% 였으며, Quinidine요법의 실

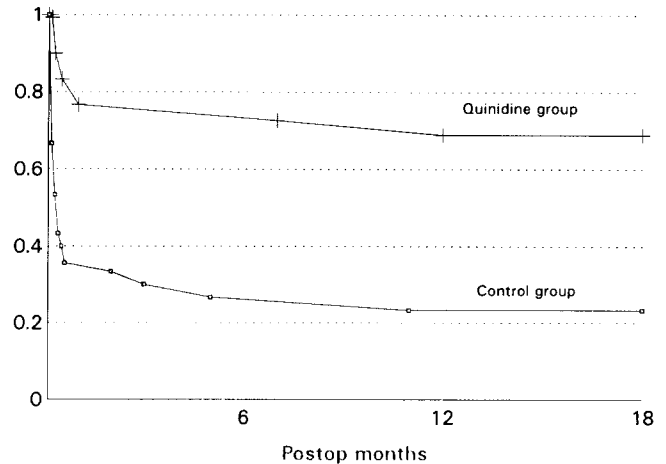


Fig. 4. Probability of maintenance of sinus rhythm in control group and quinidine group by product-limit method

패는 대부분 1개월 이내에 발생하였다. 한편 대조군의 1개월, 6개월 및 1년 동율동 유지율은 각각 34%, 26.6%, 23.3%로, 동율동 유지의 실패도 역시 대부분 1개월 이내에 발생하며 6개월 이후에는 드문 것으로 나타났다. 특히 동율동 유지를 실패한 환자의 82%는 1개월 이내에, 65%는 1주 이내에 심방세동으로 복귀하였으며, 이는 수술후 1개월 이내에 동율동 유지에 대해 보다 적극적인 노력이 필요함을 시사한다.

2. 심방세동 복귀의 위험인자 분석

대조군 및 Quinidine 투여군 전체(n=60)에 대해 환자들의 연령(50세 이상), 성별, 좌심방 크기(50 mm 이상, 60 mm 이상, 70 mm 이상), 평균 폐동맥압(30 mmHg 이상), 체외순환 시간(100분 이상), 대동맥 차단 시간(60분 이상) 등의 심방세동 복귀로의 위험인자에 대해 단변수분석을 시행하였다. 그 결과 대동맥 차단 시간만이 통계적으로 유의하게 나타났으며, 기타의 변수들은 환자의 연령이 약간 의미가 있을 뿐(P=0.097) 대체로 유의하지 않았다(Table 3). 대동맥 차단시간 이외에 약간의 통계적 의미를 가지는 연령, 좌심방 크기가 50 mm이상과 이하인 경우(p=0.2535)를 모두 교란변수로 보고 대조군과 Quinidine 투여군의 동율동 유지율 비교의 결과를 보정하였으며 그 결과도 통계적으로 유의하였다(p=0.0205).

3. 혈중 Quinidine 농도와 동율동 유지율

Quinidine 투여 후 1, 3, 5, 7, 9일의 평균 혈중 Quinidine 농도는 모두 치료 범위(1.3~5.0 ug/ml)에 속하였으며, 심방세동으로 복귀한 군에서 비교적 불규칙한 혈중농도를

Table 3. p-values of risk factors

| Risk factors | P-value |
|--------------|-------------|
| Age | 0.097 (NS) |
| Sex | 0.6581 (NS) |
| LA 1 | 0.2535 (NS) |
| LA 2 | 0.3817 (NS) |
| LA 3 | 0.9284 (NS) |
| MPAP | 0.4808 (NS) |
| Bypass | 0.4455 (NS) |
| ACC | 0.0036 (S) |

Age: Age > 50 years, Sex: Female gender, LA1: Left Atrial size > 50 mm, LA2: LA size > 60 mm, LA3: LA size > 70 mm, MPAP: mean Pulmonary Artery Pss > 30 mmHg, Bypass: Bypass time > 100 min, ACC: Aortic cross-clamping time > 60 min

Table 4. Serum quinidine level ($\mu\text{g/ml}$) in postoperative days

| | S | F |
|-----|------|------|
| # 1 | 2.45 | |
| # 3 | 3.46 | 1.8 |
| # 5 | 3.51 | 4.0 |
| # 7 | 3.21 | 3.55 |
| # 9 | 3.23 | 2.31 |

S: Quinidine success group, F: Quinidine failure group

보였지만 동율동 유지군과 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 4). 이는 Quinidine 요법을 시행함에 있어 혈중 Quinidine 농도와 동율동 유지율은 큰 연관이 없음을 시사한다.

고 찰

Quinidine은 제 1 군 항부정맥 약물에 속하며, 심근 세포의 탈분극 0기(Phase 0 action potential)의 억제 및 재분극(repolarization)의 지연을 유발하여 자극 전도 속도(Conduction velocity), 자동성(Automaticity) 등을 억제하는 일종의 막 안정화 약물(Membrane stabilizer)이다³⁾. 이 약물은 심실성 부정맥(Torsades de pointes or ventricular fibrillation)^{1, 4, 5)}이나 심실 기능 억제 및 말초 저항 감소로 인한 저혈압을 유발할 수 있어서, 혈중농도의 감시가 필요하고 좌심부전이 있는 환자에서는 금기로 되어있다. 특히 심방세동에 대한 치료의 목적으로 사용하는 경우 방실결절(Atrioventricular node)에 대한 간접적인 미주신경해리효과(Indirect vagolytic effect)로 오히려 심실 반응성을 상승시켜 심실성 빈맥 및 심실세동을 유발할 수 있으므로 Digoxin 요법의 병행이 필수적인 것으로 알려져있다. Quinidine

은 임상적으로 심방성, 심실성 조기수축의 억제, 심실성 빈맥 및 심실세동의 예방, 심방 조동 및 세동의 치료 및 예방, 회귀성 심실상성 빈맥의 치료 및 예방 등 거의 모든 심방성, 심실성 부정맥에 적용될 수 있으나, 심방 세동의 예방 효과에 대해서는 아직 이렇다 할 만한 결론에 이르지 못한 듯하다. 심방세동의 병력이 오래 될 수록 Quinidine의 치료 효과가 불량함은 이미 McAlister 등¹⁾에 의해 주장된 바 있고, 이는 심방세동에서 동율동으로 전환된 환자에 대한 심방세동 복귀의 예방효과도 심방세동의 병력에 따라 가감될 수 있음을 유추하게 한다. 특히 우리나라와 같이 류마티스성 승모판막 질환이 흔한 상황에서 장기간의 심방세동의 병력을 가진 환자는 쉽게 접할 수 있으며, 이들 중 수술후 동율동으로 전환된 환자에 있어 Quinidine이 얼마만큼의 동율동 유지효과를 보이는 가를 알아보는 것은 매우 흥미있는 일이다. 김종환 등²⁾은 291명의 단일 승모판막 치환환자에서의 술전, 술후 심전도 변화에 대한 보고에서, 술전 심방세동이던 환자의 42.4%에서 술후 동율동으로 전환되었으나 이들 중 동율동이 계속 유지된 환자는 연구 종료 시점에서 42.5%에 불과하고 심방세동으로의 복귀는 주로 수술후 1개월 이내에 빈발함을 주장하였다. 이는 저자들의 연구에서의 대조군의 결과(12개월 유지율 = 23.3%)와 차이를 보이는 듯한 인상이나, 위의 연구가 연구 종료 시점의 유지율인 점과 단일 판막 치환례만을 조사한 점 등을 고려하면 그 차이는 그리 크지 않다고 보아도 무방한 듯하다. 개심술 후 발생한 심방세동의 치료에 대해서는 많은 약제(Digoxin^{3, 6)}, Quinidine^{1, 7-10)}, Amiodarone¹¹⁻¹³⁾, disopyramide^{14, 15)}, sotalol 등의 beta-blocker¹⁶⁻¹⁸⁾, verapamil 등^{19, 20)}에 대한 보고들이 있으며, 각각의 치료율은 보고자에 따라 다르다. 하지만 이들 약제의 심방세동 예방효과에 대한 보고는 매우 드물며, 이들 보고의 결과를 토대로 유추할 수 밖에 없는 실정이다. Smith¹⁵⁾ 등은 심방세동 치료 실패의 위험인자로 술전 심방세동, 승모판막 수술 환자군 등을 제시하였으며, McAlister 등은 여기에 Propranolol 치료를 병행한 경우 및 심방 세동의 병력이 긴 경우 등을 추가하였다. 즉 저자들의 연구와 같이 긴 병력의 승모판막 질환을 가진 환자들의 심방세동은 가장 치료하기 어려운 환자군에 속하며, 이는 수술후 동율동으로 전환되었다고 해도 이를 유지하기도 가장 어려운 환자들로 간주될 수 있는 것이다.

심방세동 복귀로의 위험요인으로 보고 단변수 분석을 시행한 심방 세동의 병력, 환자의 연령, 좌심방 크기, 평균 폐동맥압, 체외순환시간, 대동맥 차단시간 등의 변수 중 대동맥 차단시간(60분 이상과 이하)만이 통계적으로 유의

한 결과를 얻었으며($p=0.0036$), 기타 변수들은 환자의 연령(50세 이상과 이하)이 약간 의미를 가질 뿐($p=0.097$) 대부분 유의하지 않았다. 대동맥 차단 시간이 통계적으로 유의함은 심방조직에의 허혈손상으로 인해 심방세동의 재발 가능성이 높아지는 것으로써 설명된다. 가장 민감한 위험요인으로 예상된 좌심방 크기는 50mm 이상과 이하($p=0.2535$), 60mm 이상과 이하($p=0.3817$), 70mm 이상과 이하($p=0.9284$)의 세군에서 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만 좌심방 크기는 심방세동의 병력과 깊은 연관이 있을 것으로 사료되는 바 향후 이에 대한 보다 치밀한 연구가 필요하리라 사료된다. 혈중 Quinidine 농도와 Quinidine의 임상적 효능이 큰 연관성이 없음은 McAlister 등에 의해 시사된 바 있으며, 저자들의 연구에서도 입증되었다. 다만 Quinidine 요법 성공군에서는 실패군에 비해 혈중 Quinidine 농도가 비교적 고른 분포를 보였고, 이것이 임상적으로 의미를 갖는 지에 대해서는 아직 미지수이다.

결 론

본 서울대학병원 흉부외과학 교실에서는 수술전 심방세동이 있다가 동율동으로 전환된 60명의 환자에 대해 Quinidine 요법을 적용하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Quinidine 투여군은 대조군에 비해 동율동유지율이 유의하게 높았으며($p=0.0001$), 6개월 및 1년 동율동 유지율은 각각 72.6% 및 68% 이었다.
2. 심방세동으로의 복귀의 위험인자는 대동맥 차단 시간으로 나타났으며, 이를 교란변수로서 각군의 동율동 유지율을 보정한 결과도 통계적으로 유의하였다($p=0.0205$).
3. 혈중 Quinidine 농도는 Quinidine의 임상적 효능은 큰 연관성이 없었으나, Quinidine 요법을 실패한 군에서 비교적 불규칙한 혈중농도를 보였다.

References

1. McAlister HF, Luke RA, Whitlock RM, Smith WM. *Intravenous amiodarone bolus versus oral quinidine for atrial flutter and fibrillation after cardiac operation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:911-8
2. 김종환. 심장판막치환환자의 심전도적 술후추적. 대흉외지 1984;17:231-243
3. Harrison DC, Kerber RE, Alderman EL. *Pharmacodynamics and clinical use of cardiovascular drugs after cardiac surgery.* Am J Cardiol 1970;26:385-93
4. Smith WM, Gallagher JJ. *Les Torsades de pointes: an unusual ventricular arrhythmia.* Ann Intern Med 1980;93:578-84
5. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. *Incidence and clinical feature of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care.* Am Heart J 1986;111:1088-93
6. Weiner B, Rheinlander HF, Decker EL, Cleveland RJ. *Digoxin prophylaxis following coronary artery bypass surgery.* Clin Pharm 1986;5:55-8
7. Williams JF, Morrow AG, Braunwald E. *The incidence and management of medical complication following cardiac operations.* Circulation 1965;32:608-29
8. Stern S, Borman JB. *Early conversion of atrial fibrillation after open-heart surgery by combined propranolol and quinidine treatment.* Isr J Med Sci 1969;5:102-7
9. Gavaghan TP, Feneley MP, Campbell TJ, Morgan JJ. *Atrial tachyarrhythmia after cardiac surgery: results of disopyramide therapy.* Aust NZ J Med 1985;15:27-32
10. Campbell TJ, Morgan JJ. *Treatment of atrial arrhythmias after cardiac surgery with intravenous disopyramide.* Aust NZ J Med 1980;10:644-9
11. Installe E, Schoevaerdt JC, Gadsis PH, Charles S, Tremouroux J. *Intravenous amiodarone in the treatment of various arrhythmia following cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981;81:302-8
12. Mostow ND, Vrobel TR, Noon D, Rakita L. *Intravenous amiodarone: emodynamics, pharmacokinetics, electrophysiology, and clinical utility.* Clin prog Electrophysiol Pacing 1986;4:342-57
13. Saal AK, Werner JA, Greene HL, Sears GK, Graham EL. *Effect of amiodarone of serum quinidine and procainamide levels.* Am J Cardiol 1984;53:1264-7
14. Gavaghan TP, Feneley MP, Campbell TJ, Morgan JJ. *Atrial tachyarrhythmia after cardiac surgery: results of disopyramide therapy.* Aust NZ J Med 1985;15:27-32
15. Smith WM, Neutze JM, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. *Open mitral valvotomy: effect of preoperative factors of result.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:738-51
16. Campbell TJ, Gavaghan TP, Morgan JJ. *Intravenous sotalol for the treatment of atrial fibrillation and flutter after cardiopulmonary bypass: comparison with disopyramide and digoxin in a randomised trial.* Br Heart J 1985;54:86-90
17. Mohr r, Smolinsky A, Goor DA. *Prevention of supraventricular tachyrrhythmia with low-dose propranolol after coronary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981;81:840-5
18. Matangi MF, Neutze JM, Graham KJ, Hill DG, Kerr Ar, Barratt-Boyes BG. *Arrhythmia prophylaxis after aorta-coronary bypass: the effect of mini-dose propranolol.* J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:439-43
19. Plumb VJ, Karp RB, Kouchoukos NT, Zorn GL, James TN, Waldo AL. *Verapamil therapy of atrial fibrillation and atrial flutter following cardiac operation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:590-6
20. Smith EE, Shore DF, Monro JL, Ross JK. *Oral verapamil fails to prevent supraventricular tachycardias following coronary artery bypass graft surgery.* Int J Cardiol 1985;9:37-44