

승모판막질환자의 체외순환술에 따른 혈중 atrial natriuretic peptide의 변화

이형민* · 이동협* · 이정철* · 한승세*

=Abstract=

Extracorporeal Circulation Influence on Plasma Atrial Natriuretic Peptide

Hyeong Min Lee, M.D.* , Dong Hyup Lee, M.D.* , Jung Cheol Lee, M.D.* , Sung Sae Han, M.D.*

Human atria play an important role in extracellular homeostasis through release of atrial natriuretic peptide.

To evaluate the relationship between plasma level of atrial natriuretic peptide (ANP) and many changes which can develop during extracorporeal circulation, we studied 16 patients undergoing, 12 cardiac operation and 4 thoracic operation.

Plasma level of ANP in cardiac patients group was significantly higher and more changeable than thoracic patients group.

After aortic cross clamp release, blood was filled at right atrium and right atrial pressure was rapidly increased. At the same time, plasma level of ANP was rised suddenly.

Increase of ANP level was correlated ($p < 0.05$) with the increase of total bypass time, but was not correlated statistical with aortic cross clamp time.

ANP level did not fall rapidly after aortic cross clamp while both atria were completely empty. This result was explained by intraoperative hypothermia at that time, which can inactivate plasmal endopeptidase and catalytic receptors of ANP.

The ANP level of atrial fibrillation group in cardiac patients were generally higher than normal sinus group, but there was no statistical correlation. (Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993;26:102-7)

Key words : ANP, Bypass, Homeostasis.

서 론

다양한 심장질환의 치료시 사용되는 체외순환술은 체내의 항상성 기전에 많은 변화를 유발시키는데 특히 보체의 (C3, C4) 활성화 및 소모, prostaglandin(E₂)의 생성, vasopressin과 catecholamine 분비 등의 예를 들 수 있다.

이러한 여러가지 변화는 종종 혈류량의 변동으로 인하여 술후 체내수분축적 또는 고혈압의 합병증을 일으키곤

한다.

Atrial natriuretic peptide(ANP)는 28개의 아미노산으로 구성된 호르몬으로 1981년 De Bold¹⁾에 의해 최초로 쥐의 심방근내에서 분리되었으며, 1984년 Kangawa 와 Matsuo²⁾에 의해 인간 ANP의 완전한 아미노산 구조가 밝혀지게 됨으로써 합성 및 정량적 분석이 가능하게 되었다.

이 ANP는 주로 심방근세포내의 분비파립에서 생성, 저장, 분비되는 것으로 알려져 있으며 나트륨배설, 혈관확장, aldosterone과 catecholamine 생성의 변화등을 통한 혈류량의 조절에 관여한다³⁾.

ANP를 분비시키는 가장 강력한 유발인자는 심방내벽의 신전(stretch)인 것으로 알려져 있다.

인공체외순환술은 수시간에 걸쳐 심장내에 여러가지 조

* 영남대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Yeungnam University Hospital

작을 가하거나 온도 그리고 압력의 심한 변화를 유발시키는 과정이므로 ANP의 정상적 분비에 상응한 변화를 초래할 수 있다.

그러므로, 혈중 ANP 농도와 수술중에 나타나는 여러 가지 변화들과의 상관관계를 보다 자세히 이해함으로써 심장 수술후 보여지는 부종 및 고혈압 등 부작용의 기전을 파악하고 이에 대한 예방 및 치료를 보다 효과적으로 할 수 있으리라 생각된다.

이에 저자는 체외순환술 전, 중, 및 후에 ANP 분비에 중요한 영향을 끼칠 것으로 생각되는 시기에 ANP 농도를 측정하여 우심방압의 변화, 총체외순환시간, 대동맥 차단시간, 체온의 변화, 및 심장박동리듬과의 관계를 살펴보았고 일반 개흉술을 시행한 환자들과도 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

1992년 4월부터 1992년 7월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 흉부외과에 입원하여 개심술을 시행한 10명과 개흉술을 시행한 4명의 환자를 대상으로 하였다.

개심술의 경우 남자가 3명, 여자가 7명이었고 평균연령은 $43 \geq 10$ 세였으며 수술은 승모판막치환술 6례, 승모판막치환술 및 삼첨판막성형술 2례, 승모판막 교련절개술 1례, 승모판막 및 대동맥판막 치환술 1례가 있었다. 대조군인 개흉술의 경우 남자가 3명, 여자가 1명으로 평균연령은 $52 \geq 12$ 세였으며, 폐엽절제술 3례, 폐낭종제거술이 1례 있었다(표 1).

개심술환자들은 양와위에서 전신마취를 시작한 후 흉골정중절개술, 심막절개술을 시행하고 막 산화기와 roller pump를 이용한 일반적인 인공체외순환술을 시행했으며, 모든 환자에서 1개의 동맥 cannula와 2개의 정맥 cannula를 삽입했다. 대동맥차단직후 냉각된 심정지액을 상행대동맥 또는 관상동맥 입구를 통해 주입했으며, 수술이 끝난 후 재가온과 함께 대동맥차단을 풀고 체외순환을 정지시

켰다.

혈액채취는 개심술의 경우 술전, 흉골절개직후, 대동맥차단 15분후, 대동맥차단을 풀고 15분후, 체외순환정지후 30분, 술후 1일째, 술후 2일째의 시기에, 개흉술의 경우는 술전, 개흉시, 폐수술직후, 술후 1일째의 시기에 요골동맥 압 측정선을 통해 혈액을 6cc 채취하여 얼음통에 담겨있는 EDTA vacutainer에 즉시 넣어 보관하였으며, 채혈이 끝난후 4°C에서 3000 rpm으로 20분간 원침시켜서 혈장을 분리하였고 분리된 혈장은 ANP 농도 측정때까지 -70°C에서 보관하였다.

ANP 측정은 Incstar(Tokyo, Japan)사의 방사면역 측정법 kit를 사용하여 정량분석하였고 동일 환자의 검체는 같은 kit에서 검사하였으며 같은 검체는 2회 측정하여 평균값을 대표값으로 택하였다.

위에서 명시한 각각의 해당시기에서 수술전 삽입한 중심정맥압 카테터를 통해 우심방압을 측정하였고, 각 환자들의 총체외순환시간과 대동맥차단시간을 측정기록하였다.

통계학적 분석은 linear regression analysis와 Student t-test를 이용하였으며 $p < 0.05$ 이면 통계적 유의성을 인정하였다.

결과

개심술의 경우 시기에 따른 ANP 농도를 살펴보면 수술전 $95.4 \geq 43.1$ pg/ml에서 대동맥차단을 풀고 난후 $155.8 \geq 80.7$ pg/ml로 통계적으로 유의성있게 ($p < 0.05$) 급격히 증가하였고 체외순환정지후에서도 수술전 보다 증가되는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(표 2)(그림 1).

술후 1일, 2일째까지도 혈중 ANP 농도는 $131.3 \geq 100.2$ pg/ml, $121.5 \geq 83.2$ pg/ml로 술전보다도 높은 상태로 유지되고 있었다.

이에 반해 개흉술의 경우는 수술전 $24.1 \geq 24.4$ pg/ml, 개흉시 $18.4 \geq 11.3$ pg/ml, 폐수술직후 $22.6 \geq 22.5$ pg/ml, 수

표 1. Clinical characteristics of patients

	Cardiac	Thoracic
Number of patient	10	4
Age(years)	43 ± 10	52 ± 12
Sex(M : F)	3 : 7	3 : 1
Operation		
MVR	6	Lobectomy 3
MVR + TVA	2	Resection of lung cyst 1
OMC	1	
DVR	1	

MVR : mitral valve replacement, DVR : double valve replacement, TVA : tricuspid valve annuloplasty,
OMC : open mitral commissurotomy.

표 2. Change of plasma level of ANP during extracorporeal circulation in cardiac patients

Sample time	ANP(pg/ml)
	Mean \pm SD
Preop state	94.4 \pm 44.1
After sternotomy	79.9 \pm 49.8
15min after ACC	97.3 \pm 36.4
15min after ACC release	154.8 \pm 81.9*
30min after bypass stop	157.5 \pm 76.9
Postop 24 hr	129.3 \pm 100.6
Postop 48 hr	120.8 \pm 85.7

ANP : atrial natriuretic peptide, ACC : aortic cross clamp,
SD : standard deviation.

* p < 0.05

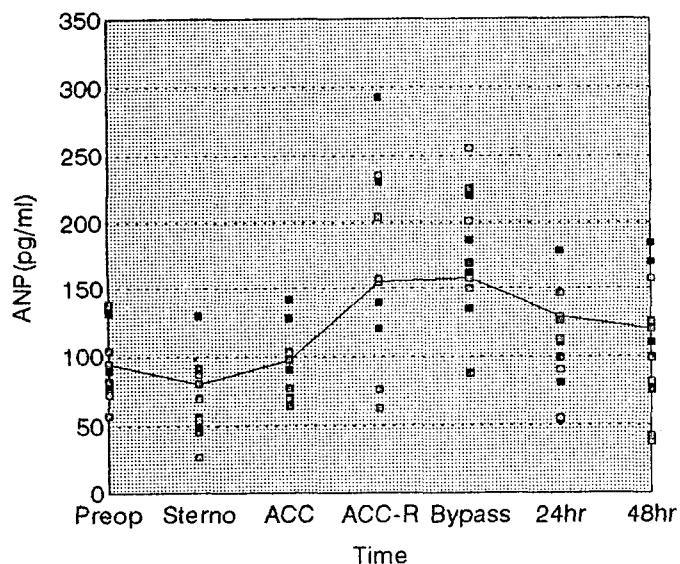


그림 1. Plasma level of ANP in cardiac patients

Preop : preop state.
Sterno : after sternotomy.
ACC : 15min after ACC.
ACC-R : 15min after ACC release.
ANP : atrial natriuretic peptide.
Bypass : 30min after bypass stop.
24 hr : postop 24 hr.
48 hr : postop 48 hr.

술후 31 \geq 23 pg/ml로 전반적인 ANP의 값이 개심술에 비해 월등히 낮았고 술중 변화도 미약하였다(표 3)(그림 2).

대동맥차단 후 아주 낮은 상태로 유지되는 우심방압은 대동맥차단을 풀고 난 후 우심방내로의 급격한 혈액충만에 의해 우심방압이 0mmHg에서 9.7 \geq 2.5 mmHg로 갑자기 상승하게 되는데 이 시기는 혈중 ANP 농도가 대동맥차단 후 97.3 \geq 36.4 pg/ml에서 대동맥차단을 풀고 난 후 154.8 \geq 81.9 pg/ml로 급격히 상승하는 시기와 일치하였다(그림 3). 그러나 체외순환 정지 후 그리고 술후 1일째, 2일째

표 3. Change of plasma level of ANP during thoracotomy in thoracic patients

Sample time	ANP(pg/ml)
	Mean \pm SD
Preop state	24.1 \pm 14.4
After thoracotomy	18.4 \pm 11.3
After operation	22.6 \pm 22.6
Postop 24 hr	31.1 \pm 23.6

ANP : atrial natriuretic peptide, SD : standard deviation.

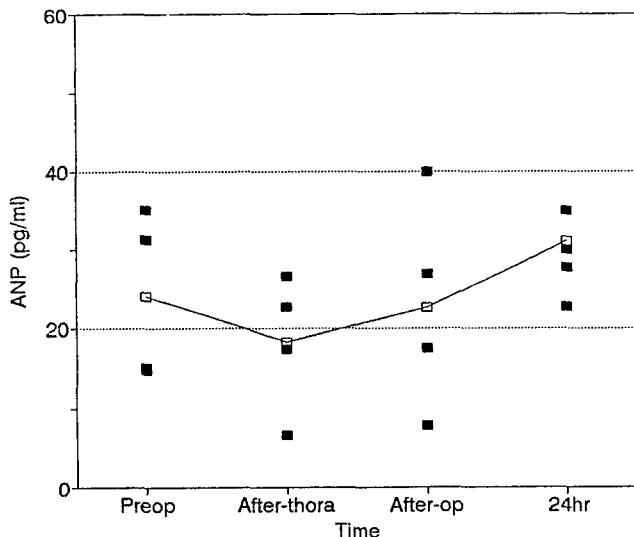


그림 2. Plasma level of ANP in thoracic patients.

Preop : preop state.
After-op : after operation.
After-thora : after thoracotomy.
24 hr : postop 24 hr.
ANP : atrial natriuretic peptide.

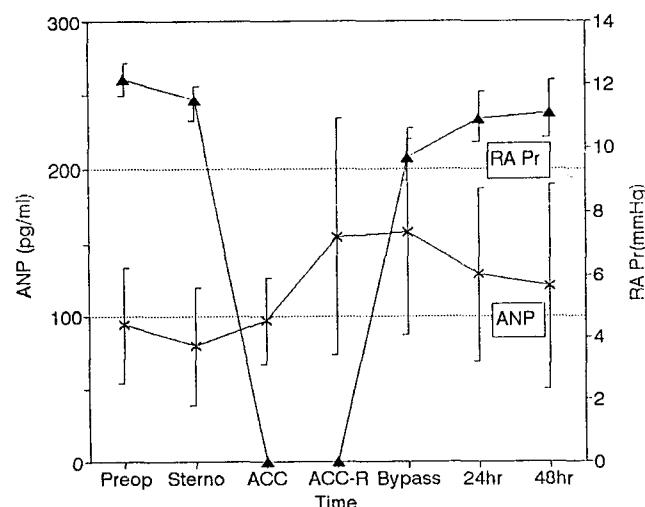


그림 3. Right atrial pressure and plasma level of ANP in cardiac patients.

ANP : atrial natriuretic peptide, RA Pr : right atrial pressure.

에 걸쳐서는 우심방압이 조금씩 증가하는 경향을 보인 반면 혈중 ANP 농도는 점차 감소하는 양상을 보였다.

총체외순환시간의 경우 순환시간이 증가할수록 ANP 농도가 증가하는 경향을 보였는데 특히 체외순환정지후의 시기에서 통계적으로 유의성이 ($P < 0.05$, $r=0.344$) 있었다 (그림 4).

대동맥차단시간과의 비교에서는 시간이 증가함에 따라 ANP의 농도도 증가하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 증명되지 못했다(그림 5).

수술중 체온의 변화와 ANP의 농도변화를 서로 비교 분석해보면 대동맥차단후 시기의 ANP 농도가 수술전 또는 흉골절개후 보다 감소하지 않고 일정이상의 농도를 유지하고 있음을 볼 수 있었다. 이는 체외순환시작이후 계속되고 있는 저체온($26.2 \geq 2.4 \sim 25.4 \geq 1.3^{\circ}\text{C}$)과 시기적으로 같으며 이 두가지는 서로 연관이 있는 것으로 보여졌다 (그림 6).

고 찰

혈중 ANP의 상승은 울혈성 심부전이나 심장판막질환이 있는 환자에게서 관찰되며 치료후 심부전이 호전되면 혈장 ANP 농도도 떨어지는 것으로 알려져 있다.

그외에도 관상동맥질환이나 신부전, 만성고혈압의 경우에도 혈중 ANP 농도가 상승되어 있다고 보고하고 있다.

본 연구결과에서는 심장질환이 없는 일반개흉술시행 환자에서 혈중 ANP 농도가 모두, 건강한 성인 정상치로 알려져 있는, 약 30~50 pg / ml 이하를 유지하고 있는 반면 개심

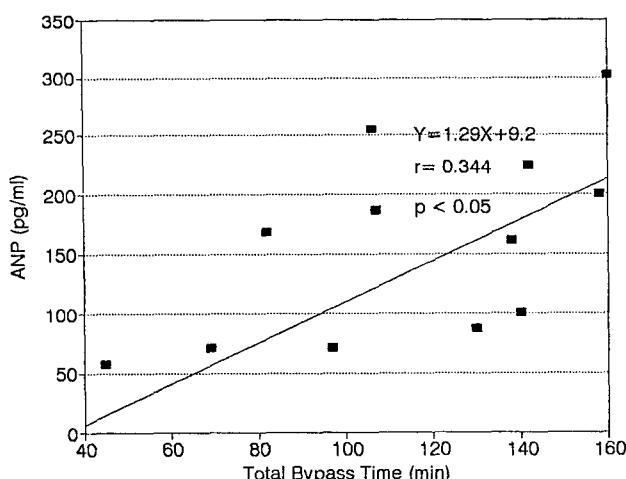


그림 4. Correlation of total bypass time with plasma level of ANP 'at after bypass stop'.

ANP : atrial natriuretic peptide.

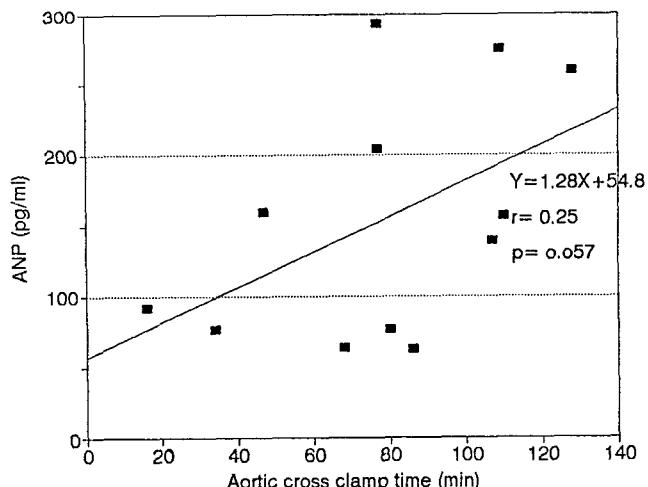


그림 5. Correlation of aortic cross clamp time with plasma level of ANP 'at 15 min after ACC release'.

ANP : atrial natriuretic peptide, ACC : aortic cross clamp.

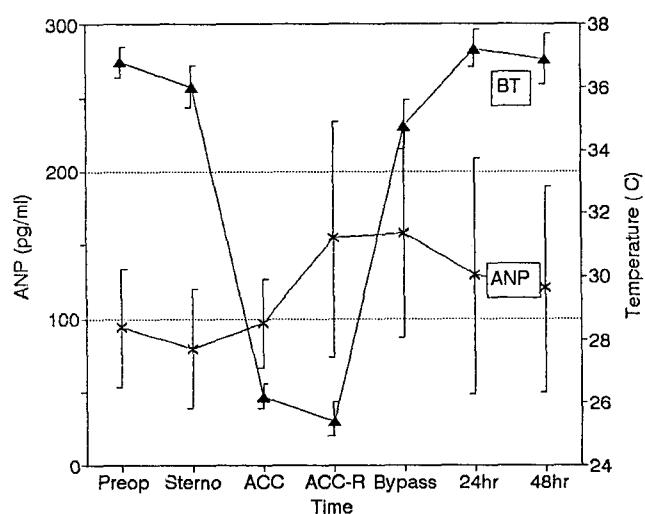


그림 6. Body temperature and plasma level of ANP in cardiac patients.

ANP : atrial natriuretic peptide, BT : body temperature.

술환자들은 아주 높은 수치를 나타내는 것을 알 수 있었다.

우심방압이 ANP 농도와 가장 관계가 있는 것으로 알려져 있는데, 과거 Raine 등⁴은 이 두가지가 서로 직선 상관관계를 보이는 것으로 밝혔으나 Asari 등⁵은 반드시 비례하는 것은 아니며 우심방압의 갑작스런 상승이 더욱 중요하다고 강조하였다. 본 연구에서도 이와 유사하게 체외순환술중 대동맥 차단을 풀고 난후 급작스런 우심방압의 증가가 유발되면서 ANP 농도도 상승하는 양상을 보였었다.

그러나 최근 Kross 등⁶과 같이 이 설명에 의문을 제시하

는 논문들도 발표되고 있어서 추후 보다 자세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

체외순환술중 혈중 ANP 농도의 변화에서 한가지 주목 해야 될점은 대동맥차단후 우심방이 완전히 빈 상태가 되어도 ANP 농도의 급작스런 감소가 나타나지 않는다는 것이다.

이것은 대개 네가지로 설명되고 있는데, 첫째, 심방은 비관상동맥 혈류에 의해 관류될 수 있어서 계속적인 ANP 분비가 가능할 수 있다는 것이고 둘째는 심장외의 다른 장기들에서 ANP 생성이 가능하다는 것이다.

Kawata 등⁷⁾과 Tanaka 등⁸⁾은 두뇌의 시상하부에서, Gardner 등⁹⁾과 Morel 등¹⁰⁾은 뇌하수체 전반부에서, Gardner 등¹¹⁾은 폐, 그리고 Gutkowska 등¹²⁾은 대동맥궁에서 ANP 호르몬을 발견했다.

셋째로는 대동맥차단시 25°C 이하로 계속 유지되고 있는 저체온에 의해 endopeptidase와 ANP의 catalytic receptor의 비활성화가 유발되고 결국에는 ANP의 대사에 지연을 가져오게 된다는 것이다⁹⁾.

넷째는 ANP의 제거에 관한 문제인데 초기에는 신장이 ANP의 제거에 가장 중요한 역할을 하는 것으로 여겨졌으나¹³⁾ 최근에는 Rodeheffer 등과 Bates 등¹⁴⁾이 개실험을 통해 폐가 ANP 호르몬이 분해되는 보다 중요한 장소임을 보고 있으며 우리나라에서도 서등¹⁵⁾이 심도자술을 통해 위의 내용을 증명하였다.

그러므로 체외순환이 시작되면 폐가 혈액순환에서 빠지게 됨으로써 전신 ANP의 제거율이 떨어지게 되고 결과적으로 대동맥차단후에도 ANP의 감소가 보여지지 않는다고 하였다.

총체외순환과 혈중 ANP 농도에서, Dewar 등¹⁶⁾은 서로 간에 상관관계가 있음을 통계적으로 증명하지는 못하였지만 본 저자들은 체외순환정지후에 측정한 ANP 농도는 총체외순환시간이 길어질수록 증가되는 것을 보였고 통계적으로 유의성이 있게 나타났는데 이는 순환시간이 길어짐에 따른 심장조작에 의한 자극의 증가, 저체온상태에서 장시간 노출 등이 그 원인일 것으로 생각되었다.

빈맥은 혈중 ANP의 농도를 증가시키는 또다른 중요한 요인으로 알려져 있는데, Roy 등¹⁷⁾과 Kojima 등¹⁸⁾은 심방 세동 및 심실빈맥환자에게서 ANP 농도가 높음을 밝혔고 Obata 등¹⁹⁾은 인공심박동기를 이용하여 심박동수를 증가시킴으로서 ANP 농도가 증가되는 것을 관찰하였다.

그러나 최근 Kross 등⁶⁾은 체외순환정지후 여러시간동안 빈맥이 계속되어도 ANP 농도는 점차 떨어지는 것을 관찰하였고 이에 빈맥이 ANP를 분비시키는 요인이 아닐 수도 있다는 지적을 하고 있었다.

한편 ANP 호르몬의 기능으로 나트륨배설 및 이뇨작용

이 중요시 되고 있는데 Schaff 등²⁰⁾은 심장수술중 특히 후반부에서 ANP가 세뇨관의 재흡수기능을 억제함으로써 나트륨배설을 유발시킨다고 보고하였다.

Kross 등⁶⁾의 연구에서는 수술직후 발생되는 나트륨배설 및 이뇨작용의 원인으로 ANP보다는 renin-angiotensin 계의 억제, 나트륨축척에 대한 신장의 부적절한 반응, 수분 공급, 체외순환 정지전후 발생되는 수분의 빠른 이동등의 이유를 들고 있었다.

이와같이 ANP의 정확한 기능 및 작용기전에 관해서는 아직 많은 논란이 있으며 이 호르몬의 구체적인 임상적 적용을 위해서는 추후 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

결 론

저자는 1992년 4월부터 1992년 7월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 흉부외과에 입원하여 개심술을 시행한 승모판막질환자 10명과 개흉술 시행환자 4명을 대상으로 하여 술전, 술중, 술후의 시기에서 혈중 ANP 농도를 측정하여 술중 나타날 수 있는 여러가지 변화들과의 상관관계를 비교 분석해본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

개심술에서의 혈중 ANP 농도가 일반 흉부수술의 경우 보다 월등이 높았다($p < 0.05$).

개심술의 경우 혈액채취시기에 따른 ANP의 양이 수술 전 보다 대동맥 차단을 풀고난 후에 통계학적으로 유의성 있게 ($p < 0.05$) 증가되었고, 체외순환정지후에서는 증가되는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다.

우심방압과 ANP의 관계에 있어서는 대동맥차단을 풀고 난 후 우심방내로의 혈액충만에 의해 우심방압이 급속이 증가하는 시기와 ANP 농도의 증가시기가 일치하였다.

총 체외순환시간과 ANP 농도를 비교해본 결과 체외순환정지후의 시기에서 통계적으로 유의하게 ($p < 0.05$) 순환시간이 증가할수록 ANP 농도도 증가하였다.

대동맥 차단시간과 ANP 농도의 비교에서는 대동맥차단을 풀고 난 후의 시기에서 시간이 증가함에 따라 ANP의 양도 증가하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다.

대동맥차단후에도 혈중 ANP 농도의 급격한 감소는 보여지지 않으며 이는 당시의 저체온과 관계있는 것으로 생각되었다.

References

1. De Bold AJ, Raymond JJ, Becosme SA. Atrial specific granules of the rat heart, light microscopic staining and histochemical reactions. J Histochem Cytochem 1978;26:1094-102.
2. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide

- (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:131-4.
3. Atlas SA: Atrial natriuretic factor. *A new hormone of cardiac origin*. *Recent Prog Horm Res* 1986;42:207-9.
 4. Raine AEG, Phil D, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P. *Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure*. *N Engl J Med* 1986;9:533-7.
 5. Asari H, Kondo H, Ishihara A, Ando K, Marumo F. *Extracorporeal circulation influence on plasma atrial natriuretic peptide concentration in cardiac surgery patients*. *Chest* 1989; 96:757-60.
 6. Kross J, Dries DJ, Kumar P, Bakhos M, Mathru M. *Atrial natriuretic peptide may not play a role in diuresis and natriuresis after cardiac operations*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1168-71.
 7. Kawata M, Nakao K, Morri N, Kiso Y, Yamashita H, Imura H. *Atrial natriuretic polypeptide-topographical distribution in the rat brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry*. *Neuroscience* 1985;16:521-46.
 8. Tanaka I, Misono KS, Inagami T. *Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus atria and plasma: Determination by specific radioimmunoassay*. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124:663-8.
 9. Gardner DG, Deschepper CF, Ganong WF, Hane S, Fiddes J, Baxter JD, et al. *Extra-atrial expression of the gene for atrial natriuretic factor*. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1986;83:6697-701.
 10. Morel G, Chabot JG, Gossard F, Heisler S. *Is atrial natriuretic peptide synthesized and internalized by gonadotrophs?* *Endocr* 1989;124:1703-10.
 11. Gardner DG, Deschepper CF, Baxter JD. *The gene for atrial natriuretic factor is expressed in the aortic arch*. *Hypertension* 1987;9:103-6.
 12. Gutkowska J, Cantin M, Genest J, Sirois P. *Release of immunoreactive atrial natriuretic factor from the isolated perfused rat lung*. *FEBS Lett* 1987;214:17-20.
 13. Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA, Yandle TG, Jans S. *Atrial natriuretic peptide in humans: production and clearance by various tissue*. *Hypertension* 1986;8:11-5.
 14. Bates ER, MiGille MJ, Mancini GBJ, Grekin RJ. *Pulmonary degradation of immunoreactive atrial natriuretic hormone in dogs*. *Circulation Suppl* 1987;76(4) IV-271.
 15. 서정돈, 김효수, 박성욱, 유규형, 김철호, 오병희, 등. *Atrial natriuretic factor*의 대사에 미치는 폐순환계의 역할. *순환기* 1988;18(4):553-8.
 16. Dewar ML, Walsh G, Chiu C. J, Kochamba G, Gutkowska J, Genest J, et al. *Atrial natriuretic factor: Response to cardiac operation*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:266-70.
 17. Roy D, Paillard F, Cassidy P. *Atrial natriuretic factor in atrial fibrillation and supraventricular tachycardia*. *J Am Coll Cardiol* 9:509-14, 1987.
 18. Kojima S, Fujii T, Ohe T, Karakawa S, Lida T, Hirata Y, et al. *Physiologic Changes During Supraventricular Tachycardia and Release of Atrial Natriuretic Peptide*. *Am J Cardiol* 1988;62:576-9.
 19. Obata K, Yasue H, Horio Y, Naomi S, Umeda T, Sato T, et al. *Increase of human atrial natriuretic polypeptide in response to cardiac pacing*. *AHJ* 1987;113:845-7.
 20. Schaff HV, Mashburn JP, McCarty PM, Torres EJ, Burnett JC. *Natriuresis during and early after cardiopulmonary bypass: Relationship to atrial natriuretic factor, aldosterone, and antiuretic hormone*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98: 979-86.