

# 패혈성 감염성 심내막염으로 개심술 후 발생한 Vasoplegic Syndrome에서 메틸렌 블루의 투여 후 혈압회복

— 1예 보고 —

이 석\* · 배미경\* · 이기종\* · 윤영남\* · 송석원\* · 김도균\*

## Restoration of Blood Pressure after Administering Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome, which Developed after Open Heart Surgery for Septic Infective Endocarditis

— A case report —

Sak Lee, M.D.\*, Mi-Kyung Bae, M.D.\*, Gi-Jong Yi, M.D.\*, Young-Nam Youn, M.D.\*, Suk-Won Song, M.D.\*, Do-Kyun Kim, M.D.\*

Vasoplegic syndrome occurs in 8~10% of patients following cardiac surgery, and this happens in part because of inducing the inflammatory response. Nitric oxide and guanylate cyclase play an important role in this response, and this is associated with increased morbidity and mortality. For our case, we administered methylene blue (MB), an inhibitor of guanylate cyclase, early after performing cardiopulmonary bypass in a patient with vasoplegic syndrome. The patient recovered immediately after MB administration and maintained an optimal blood pressure without the aid help of any vasopressors.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:305-308)

**Key words:** 1. Cardiopulmonary bypass  
2. Methylene blue  
3. Vasoplegic syndrome

### 증 례

3년 전에 완전방실차단으로 VDD형 인공심박동기 삽입술을 시행받은 83세 여자 환자가 내원 이틀 전부터 악화된 40°C의 고열과 호흡곤란으로 내원하였다. 환자는 내원 한 달 전, 인공심박동기 삽입부위를 꺾다가 피부가 벗겨진 과거력이 있었으며, 이후 미열과 감기증상으로 외부병원에서 흉부전산화단층촬영 후 폐렴 진단 하에 정맥 항생제 치료를 받아 왔으나 호전이 없어 본원으로 전원되었다.

내원 당시 이학적 검사상 인공심박동기 삽입부의 외번(eversion)과 함께 전선(wire)이 노출되어 있었으며, 좌흉골변을 따라서 4도의 전수축기 잡음이 청진되었다. 내원 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구 수 11,720/mL, 혈색소 7.5 g/dL, 혈소판 수치 90,000/mL였으며, C reactive protein (CRP)가 8.740 (0.0~0.8) mg/dL로 증가되어 있었다. 내원 당시 단순 흉부 방사선 소견상 심비대와 양측 폐부종 및 흉막삼출이 관찰되었다(Fig. 1A).

심초음파상 심한 삼첨판막 폐쇄부전과 함께 삼첨판막

\*연세대학교 의과대학 세브란스병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

논문접수일 : 2007년 1월 25일, 심사통과일 : 2007년 3월 5일

책임저자 : 김도균 (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, 세브란스병원 흉부외과

(Tel) 02-2228-8488, (Fax) 02-313-2992, E-mail: dkkim0327@hanmail.net

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

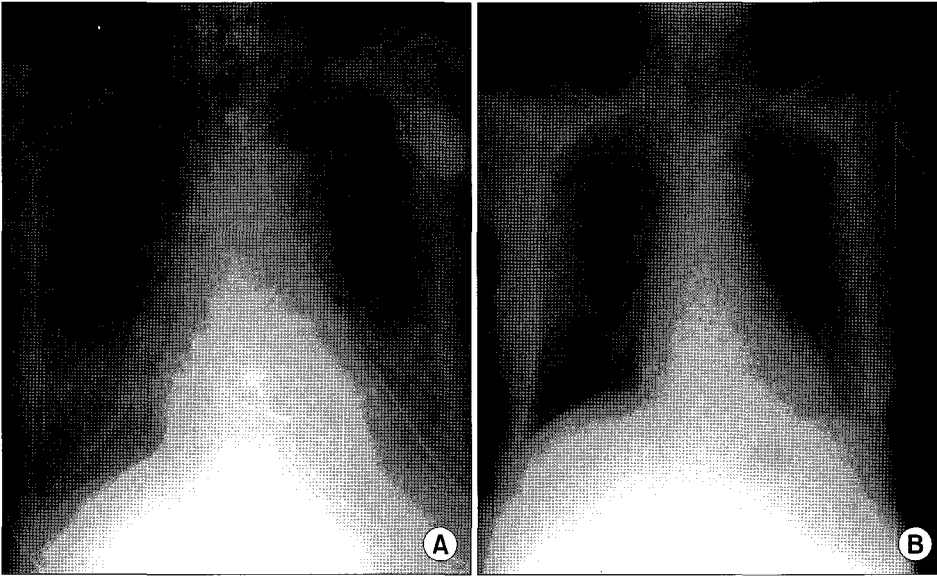


Fig. 1. (A) Preoperative chest X-ray shows bilateral interstitial pulmonary edema and large amount of pleural effusion. (B) Postoperative chest X-ray shows improved bilateral pulmonary edema without pleural effusion.

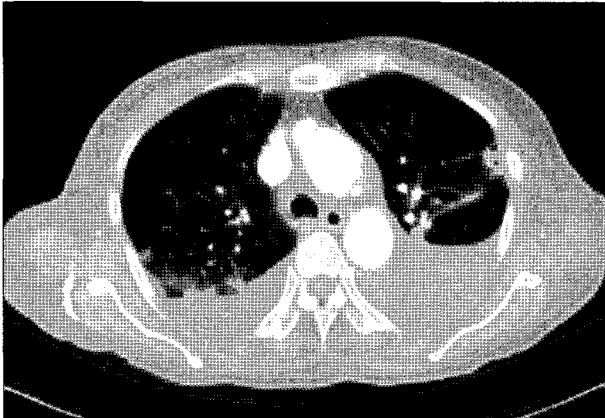


Fig. 2. Preoperative chest CT shows multiple subpleural nodules with or without cavitation suspicious of microabscess, and bilateral pleural effusion.

의 전후엽(anterior-posterior leaflet)에 약  $0.5 \times 0.7$  cm 크기의 균응집(vegetation)으로 의심되는 고반향의 물질(echo-genic material)이 관찰되었고, 우심방 압력이 38.4 mmHg로 증가되어 있었으나 좌심실 구축률은 63%로 좌심실기능은 유지되고 있었다. 외부병원에서 시행한 흉부 전산화 단층 촬영상 다발성의 미세폐농양(microabcess) 및 다량의 흉막삼출로 의심되는 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

혈액 배양 검사상 음성이었으나, 환자는 지속적인 정맥 항생제 투여에도 불구하고 다발성 폐경색이 진행되고 열이 소실되지 않아 수술적 치료를 결정하였다. 정중흉골절개 후 통상적인 방법으로 상행 대동맥에 동맥 캐놀라를,

우심방이과 하대정맥에 정맥캐놀라를 삽입하여 체외순환을 시행하였다. 우심방을 절개하고 삼첨판막을 노출시키자, 술 전 심초음파상에서 보였던 전후엽의 균응집을 관찰할 수 있었으며(Fig. 3), 이를 제거하고 Biocor 33 mm 조 직판막으로 대치하였다. 체외순환 동안 평균 동맥압은 65~70 mmHg로 잘 유지되었으며, 큰 문제없이 인공심폐기로부터 이탈할 수 있었다. 심폐기 이탈 후 한 시간 정도 활력증후가 안정적으로 유지되었으나, 이후 동맥압이 서서히 감소하였고, 당시 시행한 경식도초음파상 심실기능은 잘 유지되고 있으면서, 전신혈관저항(systemic vascular resistance)이  $400 \text{ dynes} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$  정도로 심하게 감소되어 있어 혈장 확장제(plasma expander)를 이용한 충분한 수액공급과 함께 norepinephrine ( $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ )과 vasopressin을 투여하였으나, 전신혈관저항이 계속 감소되어 있으면서 평균 동맥압이 40 mmHg 정도로 낮게 유지되었다. 술 전부터 환자가 패혈증 상태(septic condition)였고 체외순환 후 심한 저혈압이 발생된 것을 미루어 보아 vasoplegic syndrome (VS)으로 생각되어 methylene blue (MB) ( $1 \text{ mg/kg}$ )를 약 30분에 걸쳐 정주하였다. MB 투여 직후부터 동맥압이 상승하기 시작하였으며, 이후 혈압상승제 주입 없이도 평균 동맥압이 70 mmHg 이상으로 유지되었다. 환자는 이틀 후 인공호흡기를 제거할 수 있었으며, 수술 4 일째 일반병동으로 옮겨져 별 문제 없이 회복하였으며, 정맥 항생제 치료를 4주간 시행한 후 퇴원하여 외래 추적 중이다. 퇴원 당시 시행한 단순 흉부 방사선 소견상 심장 크기의 감소와 함께 양측 폐부종과 흉막삼출이 호전되었

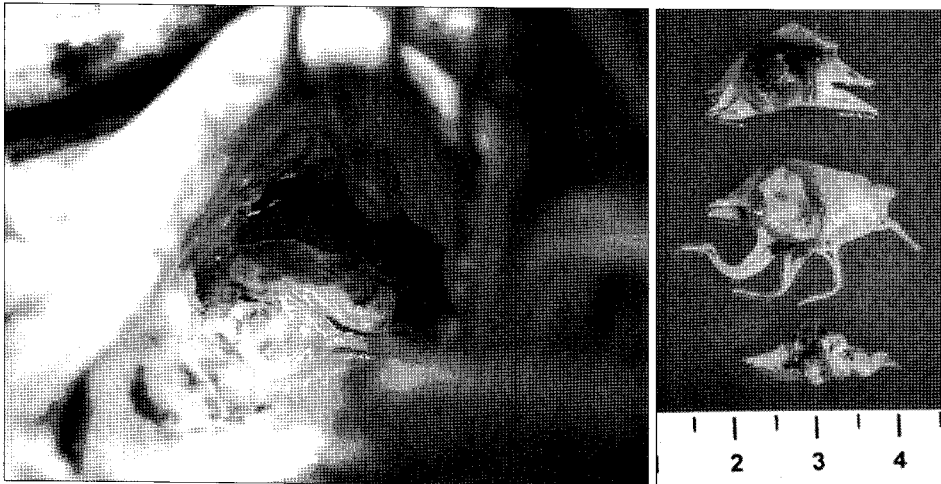


Fig. 3. Intraoperative and pathologic pictures shows about 1 cm sized vegetation on anterior & posterior leaflets of tricuspid valve.

다(Fig. 1B).

### 고 찰

체외순환의 시작과 함께 전신혈압과 혈관저항은 감소하는데, 이는 급성 혈액희석효과(acute hemodilution)와 심장지역 내의 칼슘결합(calcium-binding) citrate의 주입, 그리고 전신염증반응(systemic inflammatory response)에 기인하며, 이로 인해 nitric oxide (NO) 활성이 증가하여, 소수의 환자에서 Vasoplegic syndrome (VS)을 유발한다[1]. VS은 체외순환을 통해 심장수술을 받은 환자들의 8.8~10%의 빈도로 발생하며, 심박출지수는 정상(CI>2.5 L/min·m<sup>2</sup>)인데도 불구하고, 심한 저혈압(mBP<50 mmHg or SBP<85 mmHg), 전신혈관저항의 감소(SVR<600~800 dynes·s·cm<sup>5</sup> or SVRI<1,800 dynes·s·cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>), 소동맥 반응(arteriolar reactivity)의 저하, 중심정맥압의 감소(CVP<10 mmHg; PCWP<10 mmHg), 그리고 많은 양의 수액 및 혈관상승제(vasopressors)를 요구하는 조건으로 정의된다[1-4]. 최근 보고된 연구들에 의하면 술 전 헤파린 정맥 주입, 술 전 안지오텐신 전환효소 억제제, 그리고 칼슘 길항제 투여가 VS의 위험인자로 작용하며, VS은 술 후 임상경과와 사망을 높이는 것으로 알려져 있다[3,5].

VS의 전통적인 치료로 노에피네프린, 페닐에프린, 도파민과 같은 혈압상승제가 사용되고 있지만, 반응이 없거나 혈압상승 효과를 이루기까지 시간이 오래 걸리는 경우가 대부분이며, 이러한 약물치료에도 불구하고 사망률이 25% 정도로 높게 보고되고 있다. 최근 체외순환 후 발생하는 전신염증반응의 매개체로서의 nitric oxide의 역할이

발견되면서 이의 길항제인 메틸렌 블루(MB)가 VS의 치료에 사용되고 있다[3]. NO가 Guanylate cyclase 효소를 활성화시켜 cGMP를 생성하여 혈관평활근(vascular smooth muscle)을 이완시키는 것에 반해 MB는 Guanylate cyclase를 억제하여 cGMP생성을 감소시켜 염증반응을 제한하며, 특히 VS 환자들에서 다른 혈압상승제에 효과가 없는 경우에 시도해 볼 수 있는데, 빠른 시간 내에 혈압상승효과를 보이고, 지속적인 효과가 있는 것으로 알려져 있다[1,3]. Levin 등[3]은 56명의 VS 환자들을 대상으로 MB 투여군(15 mg/kg/hr)과 혈압상승제만을 투여한 대조군으로 나누어 혈압상승효과를 비교한 결과 MB 투여군에서는 2시간만에 VS으로부터 회복되었지만, 대조군에서는 회복시간이 48시간 이상 걸렸으며, 사망률도 통계학적으로 의미있게 더 높았다고 하였고, Leyh 등[6]도 54명의 노에피네프린-무반응성 VS 환자 54명에서 MB (2 mg/kg/20 min)을 투여하여 비슷한 결과를 보고하였다. 대부분의 연구들에서 술 후 단 한 번의 투여(single doses)로 전신혈관저항의 회복을 보였다고 보고하고 있으나[3,6,7], 반복적인 투여(repeat doses)로 지속적인 효과를 보았다는 보고도 있다[8].

MB의 투여는 노에피네프린 용량이 적어도 0.5 µg/kg/min 이상 요구되는 경우 시도해 볼 수 있으며, 부작용으로는 부정맥, 관상동맥 수축, 협심증, 심박출량, 신동맥 혈류, 또는 장간막 혈류의 저하, 폐동맥압의 상승이 알려져 있으나, 부정맥과 협심증은 대부분 자발적으로 소실되며, 용량-의존적이어서, 2 mg/kg 미만의 용량에서는 나타나지 않는다[2]. 다른 부작용으로는 두통, 혼란, 열감, 구토, 복통, 발한 등이 있을 수 있으며, 소변 색이 녹색으로 변하는 것이 특징적이다. 심한 신부전, MB에 대한 약물과민반

응이 있는 환자에서는 금기이며, G6PD 결핍증이 있는 젊은 환자에서는 주의해서 투여해야 한다[2].

본 증례에서는 패혈성 감염성 심내막염이 있는 환자에서 체외순환을 이용한 심장 수술 후 발생한 심한 저혈압과 전신혈관저항의 감소를 MB를 투여함으로써 회복시킬 수 있었으며, 국내에서는 아직 보고가 없으나 심장 수술 후 혈압상승제-무반응성 VS 환자들에서 MB를 시도함으로써 혈압상승제 사용 용량 및 기간을 단축시킬 수 있을 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Maslow AD, Stearns G, Batula P, Schwartz CS, Gough J, Singh AK. *The hemodynamic effects of Methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass.* Anesth Analg 2006;103:2-8.
2. Shanmugam G. *Vasoplegic syndrome - the role of Methylene blue.* Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:705-10.
3. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, et al. *Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery.* Ann Thorac Surg 2004;77:496-9.
4. Taylor K. *SIRS: the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations.* Ann Thorac Surg 1996;61:1607-8.
5. Mekontso-Dessap A, Houel R, Soustelle C, Kirsch M, Thebert D, Loisançe DY. *Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function.* Ann Thorac Surg 2001;71:1428-32.
6. Leyh RG, Kofidis T, Struber M, et al. *Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1426-31.
7. Evora PR, Ribeiro PJ, De Andrade JC. *Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations.* Ann Thorac Surg 1997;63:1212-3.
8. Grayling M, Deakin CD. *Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:426-7.

#### =국문 초록=

Vasoplegic syndrome은 심장 수술 후 8~10%의 빈도로 발생하고, nitric oxide와 guanylate cyclase가 중요 역할을 하는 염증반응에 유도함에 기인하며, 높은 사망률과 유병률을 나타낸다. 본 증례에서는 수술 전 패혈증이 있던 환자에서 심폐순환 후 vasoplegenic syndrome이 발생하였다. Gguanylate cyclase 억제제인 메틸렌 블루(MB)를 투여하여 환자는 즉시 호전을 보였으며 어떠한 혈압수축제의 도움 없이도 적절한 혈압을 유지할 수 있었기에 보고한다.

- 중심 단어 : 1. 심폐순환  
2. 메틸렌 블루  
3. Vasoplegic syndrome