

출혈량에 따른 출혈성 쇼크로 인한 백서에서의 생리 변화에 관한 연구

이주형, 이탁형, *김수찬, **정상원, ***김덕원
 연세대학교 일반대학원 생체공학협동과정
 *한경대학교 생물정보통신전문대학원
 **관동대학교 의과대학 응급학과
 ***연세대학교 의과대학 의학공학교실

The study on physiological changes of hemorrhagic shock in rats

Ju-Hyung Lee, Tak-Hyung Lee, *Soo-Chan Kim, **Sang-Won Chung, ***Deok-won Kim

The Graduate Program in Biomedical Engineering, Yonsei University

*The Graduate School of Bio & Information Technology, Hankyong National University

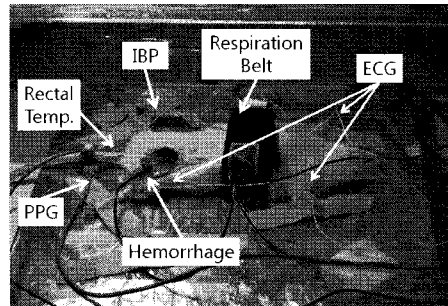
**The Dept. of Emergency Medicine, College of Medicine, Kwandong University

***The Dept. of Medical Engineering, College of Medicine, Yonsei University

e-mail : sssziq33@yuhs.ac, picf@yuhs.ac, firmware@hknu.ac.kr, gemini61@hitel.net, kdw@yuhs.ac

Abstract - 본 연구에서는 백서(SD rat)를 통하여 출혈량을 제어하여, 일정한 프로토콜 내에서 통합 시스템으로 생리적 데이터를 획득하고, 출혈량에 따른 생리적 변화를 관찰하는데 목적이 있다. 외상 환자의 사망 원인 중에서 높이 차지하고 있는 출혈성 쇼크의 효과적인 조기 치료 및 치료 효과 예측의 객관적 판정에 도움을 주고자, 컨트롤이 용이한 백서 11마리로부터 출혈성 쇼크와 상관관계가 높다고 알려진 자율 신경계의 생체 신호 변화 특이성인 심전도, 혈압, 체온, 호흡 등의 계속 방법으로 측정하고 정량적으로 분석하였다. 그 결과 출혈전과 출혈중, 출혈후 각각의 생체 신호 변화를 살펴 보았으며, 호흡수와 심박수, 심박변이도의 변화를 알 수 있었다.

동물 실험에 관한 법규를 준수하였다.



〈그림 1〉 백서로부터 출혈을 제어하기 위해 하대 정맥을 확보하고 생리적 신호(혈압, 심전도, 호흡, 체온)를 측정하기 위해 각종 센서를 부착한 실험 장면

1. 서 론

1990년에는 전세계적으로 상해로 인한 사망자가 500만 명으로 보고되었으며, 2020년에는 800만명까지 증가할 것이라고 한다[1]. 그리고, 상해로 인한 사망자중 1/3의 직접적인 사망원인은 출혈성 쇼크이다[2]. 이들 가운데 절반은 과다출혈로 사망을 하고 있으며, 우리나라의 경우에도 최근 8년동안 응급실에서 다발성 손상으로 사망한 환자들 중 74%의 원인은 저혈량성 쇼크로 판명됐다[3].

쇼크란 조직에 필요한 산소 요구량과 산소 공급 간의 불균형에 의해 유발되는 임상중후군을 말하며 이러한 조직의 산소 불균형 상태는 모든 형태의 쇼크에서 가장 기초적인 문제이다[4]. 쇼크는 그 원인에 따라 혈액량감소 쇼크(hypovolemic shock), 심장성 쇼크(cardiogenic shock) 등으로 구분되며, 쇼크 상태가 진행된 경우에는 임상양상이 뚜렷해지기에 진단에 어려움이 없다. 하지만 진행된 쇼크의 경우 주요 장기의 기능부전이 비가역적으로 변화를 일으킨 상태이므로 치료에 대한 효과가 좋지 않다. 반면에 쇼크 초기 상태에서는 뚜렷한 임상양상이 없기에 진단과 치료가 지연될 수 있다. 따라서 쇼크의 초기 상태 평가와 치료의 중요성이 강조되는 바이다.

쇼크 환자에서 상태와 예후를 평가하는 방법으로는 혈액학적 지표와 혈중 매개체 등이 주로 사용되고 있다. 혈액학적 지표로는 평균동맥압, 중심정맥압, 혈압, 맥박수, 심박출량, 심박출계수, 쇼크계수 등이 사용되고 있다 [5]. 이러한, 생체 신호의 변화를 이용하여 출혈성 쇼크의 객관적 지표에 대한 심전도, 혈압, SpO2 등의 생체 신호를 종합적으로 측정 분석하여 쇼크 모델의 제안한 연구는 매우 필요하나 현재까지 수행된 적이 없었다. 또한, 실시간 on-line 분석은 이미 여러 차례 보고가 되었으나, 대부분이 심전도 변이량의 주파수 분석과 같은 심전도에 대한 분석으로 그쳤고, 획득된 데이터의 분석 방법도 단순히 심박수 변이도(Heart rate variability)나 혈압 변이도(Blood Pressure Variability) 분석이 대부분이다.

따라서, 본 연구에서는 백서의 정맥을 통해 출혈을 조절하면서 심전도, 혈압, 체온, 호흡을 사망 직전까지 연속적이고 안정적으로 측정할 수 있는 통합 실험 장치를 구성하여 출혈에 따른 생리 신호의 변화를 관찰하고자 한다.

2. 본 론

2.1 실험 재료

체중 320~370g의 Sprague-Dawley rat 수컷 11마리에 대해 출혈을 일으켰으며, 15분 동안 체중 100g당 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으킨 출혈군은 각각 3마리, 5마리, 3마리를 가지고 출혈성 쇼크를 유도하였다. 이 백서(SD Rat)들은 복강 내 주사로 마취한 후(300g/0.18ml, Zoletil, Virbac, France) 앙와위(supine position)로 고정하였다. 양쪽 서혜부(inguinal area)에 최소한의 절개를 하여 <그림 1>과 같이 동맥혈압 측정을 위해 우측 대퇴동맥에 24gauge 카테터(Becton Dickinson Korea, Korea)를 삽입하였고, 출혈을 위해 좌측 대퇴정맥을 통해 하대정맥으로 22gauge 혈관 내 카테터를 삽입하였다. 실험동물과 실험은 연세대학교 의과대학의 실험동물위원회의 방침 및

2.2 측정 시스템과 분석

심전도, 동맥압, 호흡수, 체온의 아날로그 신호는 PowerLab 8/30 (ADInstruments, U.S.A)으로 입력받아 디지털 신호로 변환하여 PC로 보내진다. 모든 신호는 1kHz의 샘플링 주파수로 측정하였으며, 이것을 <그림 2>와 같이 LabChart Pro (AD Instruments, U.S.A)로 신호를 받아, 노이즈 제거와 피크값 검출 등의 1차적인 분석 후, LabVIEW 8.5 (National Instruments, U.S.A)를 이용 심박수 변이도(Heart rate variability)등을 분석하였고, 이러한 데이터 분석은 off-line으로 실시되었으며, 저장되어진 신호를 텍스트파일로 변환하여, 5분간의 자료로 분리하였고, 각각의 5분동안의 평균값을 구하여, 50% 오버랩을 하여 구했다.

(가) 심전도 측정

심전도는 침습적인 바늘 전극을 통해, Animal Bio Amp (ML136, AD Instuments, USA)에서 증폭된 후, A/D system (PowerLab 8/30, AD Instuments, USA)으로 보내졌다. 이를 가지고, 자율신경계의 활성정도를 정량적으로 평가하기 위해 심박변이도(HRV, heart rate variability)를 측정하였다. 심박변이도는 심장박동으로부터 다음 심장박동 사이의 간격(R-R interval)을 측정하고 그 변이를 관찰하는 것이다.

(나) 혈압 측정

IBP(Invasive blood Pressure)는 자체 제작하여 하드웨어를 만들었으며, 수는 혈압계를 이용하여 보정하였다.

(다) 호흡 측정

호흡수는 쥐의 흉곽에서 거드랑이로 이어지는 부분을 호흡벨트(AD Instruments, USA) 를 이용하여 흉곽의 체적변화를 측정하였다.

(라) 체온 측정

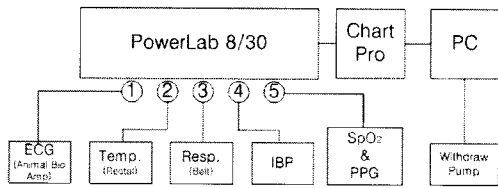
체온은 동물용 직장온도계 (RET-2, Physitemp, U.S.A) 를 이용, 일물적으로 항문으로부터 5cm 길이의 직장에 삽입하여 중심체온을 지속적으로 측정하였다. 실험 시작 전 수술시에 발생하는 체온손실을 방지하기 위하여 초기 온도를 전기 장판과 램프를 이용하여 유지했으며, 데이터를 받기 시작하는 실험 시작 후에는 자연스런 체온변화를 관찰하였다.

(마) 출혈량 제어

정량적으로 출혈량을 제어하고 생리 신호 변화와의 동기를 명확하게 하기 위해 withdrawal syringe pump(Pump 11 plus, Harvard Apparatus, U.S.A)는 RS232 통신 포트를 이용하여 PC 상에서 제어가 가능하도록 하였다.

모든 센서를 부착시킨 후, 15분간의 안정기 후 좌측 대퇴정맥에서 출혈을

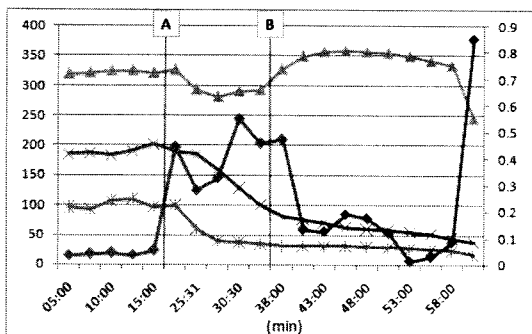
일으키고 사망할 때 까지 데이터를 획득해 봄으로써 통합 시스템을 검증해 보았다. 출혈은 15분 동안 체중 100g당 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으켜 출혈성 쇼크를 유도하고, 15분 이후 출혈을 멈추고, 사망시까지 관찰하였다. 사망은 평균동맥압(mean arterial pressure)신호가 잡히지 않을 때로 규정하였다[6].



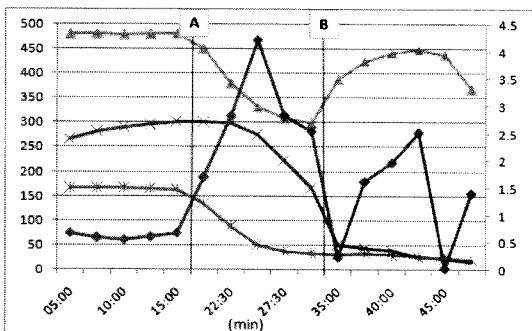
<그림 2> 측정 data들의 블록다이어그램

3. 결 과

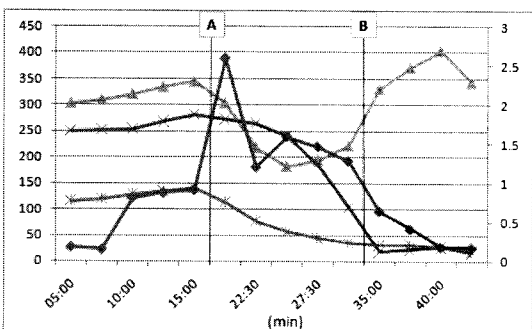
<그림3>은 15분 동안, 체중 100g당 각각 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으켜 출혈성 쇼크를 유도한 백서중 각 1마리에 관한 데이터이다. 출혈량은 다르지만, 출혈 시작후 혈압 감소와 함께 심박수가 감소하는 것을 볼 수 있었다. 그리고, 시간에 따라 심박수가 다시 증가하는 것을 볼 수 있었다. 또한, 출혈기에서 심박수의 LF/HF ratio는 증가 후, 시간에 따라 감소함을 볼 수 있었다.



(가) 2ml 출혈을 일으킨 백서



(나) 2.5ml 출혈을 일으킨 백서



(다) 3ml 출혈을 일으킨 백서

<그림 3> 백서에서의 시간에 따른 생리적 데이터 값들의 변화
(▲ : Heart rate, ◆ : LF/HF, * : 수축기혈압, x : 호흡수)
(A : 출혈시작, B: 출혈종료)

4. 고 찰

저혈량성 쇼크에서는 심박수는 대개의 초기 저혈압에서는 심박수의 증가를 보이며, 너무 빠른 심박수는 심실의 이완 시간을 단축시켜 심박출량의 감소를 일으키게 된다. 이러한 심박출량의 감소로 인한 산소 공급의 불균형이 일어나면 보상기전에 의해 먼저 심박출량이 증가하고, 다음으로 조직에서의 산소 소모량이 증가한다. 하지만 보상기전에도 불구하고 쇼크가 계속 지속되면 말초 조직에서 혐기성 대사가 일어나 젖산(lactic acid)을 형성하여 대사성 산증을 유발한다[7]. 출혈에 의한 보상기전으로는 혈액의 재분배를 위하여 소동맥을 수축하며, 심박출량을 증가시키기 위해 심박수(HR) 및 심근 수축력이 증가한다. 또한 정맥 환류의 증가를 위해 정맥 용량의 수축을 야기 시키며, 혈관수축 호르몬을 분비하여 혈관을 수축시킨다. 이러한, 보상기전들은 심장 및 뇌의 혈류를 유지하기위하여 발생하며, 소화기계, 근골격계, 신장으로서의 혈류는 감소하게 된다[8]. 본 연구에서는 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈군 모두에서 심박수 감소 후, 다시 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 앞서 말한 보상기전때문인 것으로 사료 된다. 또한, 본 연구에서는 꼬리에서의 맥파 측정을 위하여 압전센서(Piezo Electric Pulse Transducer)를 부착하였는데, 출혈전 안정기에서는 신호가 잘 잡히는 것을 확인하였지만, 출혈시작 후에는 신호를 측정할 수 없었다. 이러한 이유도, 앞서 말한 보상기전으로 인하여, 심장 및 뇌의 혈류를 유지하기 위하여 꼬리쪽의 혈류가 감소한 것이기때문으로 사료된다.

자율신경계는 교감신경계와 부교감신경계의 상호작용을 통하여 내장기관과 혈관 및 내분비선들의 활동을 조절함으로써 외부환경에 대한 인체 내의 항상성을 유지하는 중요한 역할을 담당하고 있다[9]. 그 중 교감신경은 동방결절, 방실전도경로, 그리고 심방 및 심실의 근육을 포함하는 전체 심장의 신경을 자극하여 활성화시킨다. 교감신경 활성이 증가되면 맥박수와 심장의 수축정도를 증가시키고 심장의 수축시간을 단축시킨다. LF/HF의 증가는 교감신경의 활성증가를 나타내고 감소는 교감신경의 활성의 감소를 나타낸다[10]. 본 연구에서는 출혈기때 LF/HF값이 증가하는 것을 볼 수 있었는데, 이는 교감신경의 증가 즉, 맥박수와 심장의 수축정도를 증가시키고 심장의 수축시간을 단축시키며, 전체 심장의 신경을 자극하여 활성화시켰다는 것을 알 수 있었다.

5. 결 론

본 연구에서는 외상환자의 사망 원인 중에서 높이 차지하고 있는 출혈성 쇼크의 효과적인 초기 치료 및 치료 효과 예측의 객관적 판정을 알아보기 위해, 백서(SD rat)을 통해 출혈량을 제어하여, 일정한 프로토콜 내에서 통합 시스템으로 생리적 데이터를 획득하였다. 그 결과, 호흡수와 심박수, 심박변이도의 변화를 알 수 있었다. 하지만, 각 실험체마다 실험시간이 각각 상이하기 때문에 비교, 분석하는 것이 불가능하였다. 따라서 추후 연구에서는 실시간 데이터에 대한 통계분석 및 각 실험체(subject)간의 자세한 분석을 위하여, 보간법(interpolation)을 이용해야 할 것이다.

본 연구는 출혈성 쇼크로 인한 자율신경계의 상관관계를 확인하고, 심혈관계의 정상적 혹은 병적 상태를 조기에 진단할 수도 있을 것이며, 그 기전을 이해하는데도 도움이 될 것이다. 또한, 표준화된 프로토콜을 갖춘 통합 시스템을 구축하게 된다면 출혈성 쇼크의 평가나 치료에서 감시 지표로 활용이 가능할 것이다. 그리고 비관혈적 측정법을 활용하므로 환자에게 불편감을 줄여주고, 교감신경계-부교감신경계의 균형에 대한 정보를 지속적으로 감시가 가능할 것이다.

본 연구는 2008년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. R01-2007-000-20819-0).

[참고 문헌]

- [1] CJ Murray and AD Lopez, "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study," Lancet, vol. 349, pp. 1498-1504, 1997.
- [2] CD Deakin and IR Hicks, "AB or ABC: pre-hospital fluid management in major trauma," J Accid Emerg Med, vol. 11, pp. 154-157, 1994.
- [3] I. B. Chang, "Analysis of causes of death of the patients with multiple traumas who died in emergent department," Annu. Meet Korea Neurosurg Soc, Seoul, Korea, Nov. 2007.
- [4] J. Markovchick, T. Pons, Emergency medicine secrets, 4th edition, Philadelphia, PA: Mosby, pp. 28-32, 2006.
- [5] Wilson M, David DP, Coimbra R, "Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review," J Emerg Med, vol. 24, pp.413-422, 2003.
- [6] Akira Takasu, MD, Toshihisa Sakamoto, MD, and Yoshiaki Okada, MD. Effect of Induction Rate for Mild Hypothermia on Survival Time D uring Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Rats. The Journal of TRAUMA: Injury, Infection, and Critical Care, 61, pp.1330-1335, 2006.
- [7] 이원로 외, "임상심장학," 고려의학, pp. 1-1220, 2002.
- [8] 김기운, "Handbook of practical emergency medicine," 군자출판사, pp. 1-840, 2007
- [9] Masaoka S, Lev-Ran A, "Heart rate variability in diabetes : relationship to age and duration of the disease," Diavetes Care, vol. 8, pp. 64-68, 1985.
- [10] Malik M, Camm AJ, "Heart rate variability," Armonk, NY : Futura Publishing company, 1995