

출혈성 쇼크를 일으킨 흰쥐에서 로지스틱 회귀분석을 이용한 생존율 예측

A survival prediction model of hemorrhagic shock in rats using a logistic regression equation

이탁형* 이주형* 정상원** 김덕원***

Tak Hyung Lee, Ju Hyung Lee, Sang Won Chung, Deok Won Kim

Abstract - Hemorrhagic shock is a common cause of death in emergency rooms. Since the symptoms of hemorrhagic shock occur after shock has considerably progressed, it is difficult to diagnose shock early. The purpose of this study was to improve early diagnosis of hemorrhagic shock using a survival prediction model in rats. We measured ECG, blood pressure, respiration and temperature in 45 Sprague-Dawley rats, and then obtained a logistic regression equation predicting survival rates. Area under the ROC curves was 0.99. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit chi-square was 0.86 (degree of freedom=8, p=0.999). Applying the determined optimal boundary value of 0.25, the accuracy of survival prediction was 94.7%

Key Words :Hemorrhagic shock, survival rate, logistic regression, animal study

1. 서 론

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

쇼크란 조직에 필요한 산소 요구량과 산소 공급 간의 불균형에 의해 유발되는 임상증후군을 말하며 이러한 조직의 산소 불균형 상태는 모든 형태의 쇼크에서 가장 기초적인 문제이다. 쇼크는 그 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. 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. 실험 재료 및 방법

2.1. 실험 동물

본 실험에서는 8주에서 9주령, 체중은 300에서 360g의 흰 쥐(Sprague-Dawley rats) 수컷 45마리를 사용하였다. 흰쥐는 Zoletil (0.21 ml/300 g, Virbac, France)을 이용하여 마취한 후 실험 테이블에 그림 1과 같이 앙와위(supine position)로 고정하였다. 양쪽 서혜부(inguinal areas)를 최소한 절개하여 우측 대퇴 동맥에 24 gauge 카테터(Becton Dickinson Korea, Korea)를 삽입 하였고, 출혈을 위해 좌측 대퇴정맥을 통해 하대 정맥으로 22 gauge 카테터를 삽입하였다. 실험동물과 실험은 연세대학교 의과대학의 실험동물위원회의 방침 및 동물 실험에 관한 법규를 준수하였다.

2.2. 측정 시스템

측정시스템의 하드웨어는 그림 2와 같이 심전도, 동맥압, 호흡수, 체온의 아날로그 신호를 PowerLab 8/30(ADInstruments)으로 입력받아 디지털 신호로 변환하여 PC로 보내진다. 모든 신호는 1kHz의 샘플링 주파수로 측정하였다.

저자 소개

- * 이 탁 형 : 연세대학교 생체공학협동과정 석사과정
- * 이 주 형 : 연세대학교 생체공학협동과정 석사과정
- ** 정 상 원 : 관동대학교 의과대학 응급의학과 교수
- ***김 덕 원 : 연세대학교 의과대학 의공학학교실 교수

(가) 심전도 측정

심전도는 침습적인 마늘 전극을 통해, Animal Bio Amp (ML136, AD Instruments, USA)에서 증폭된 후, A/D system (Power Lab 8/30, AD Instruments)으로 보내졌다.

(나) 혈압 측정

IBP(Invasive blood Pressure)는 Piezo-resistive silicon 압력센서(1620 Pressure, MSI Sensors, USA)와 자체 제작한 증폭기를 이용하여 측정하고, 수는 혈압계를 이용하여 보정하였다.

(다) 호흡 측정

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

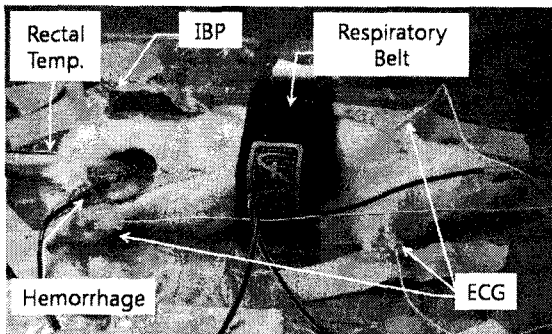
(라) 체온 측정

체온은 동물용 직장온도계 (RET-2, Physitemp, U.S.A)를 이용, 일률적으로 항문으로부터 5cm 깊이의 직장에 삽입하여 중심체온을 지속적으로 측정하였다.

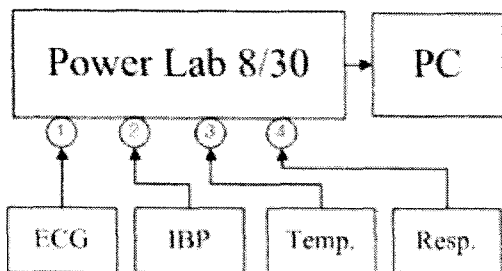
(마) 출혈량 제어

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

모든 센서를 부착시킨 후, 15분간의 안정기 후 좌측대퇴 정맥에서 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, 사망 시까지 관찰하였다. 사망은 평균 동맥압(mean arterial pressure)신호가 잡히지 않을 때로 규정 하였다[2].



<그림 1> 실험 준비가 끝난 장면



<그림 2> 측정시스템 연결도

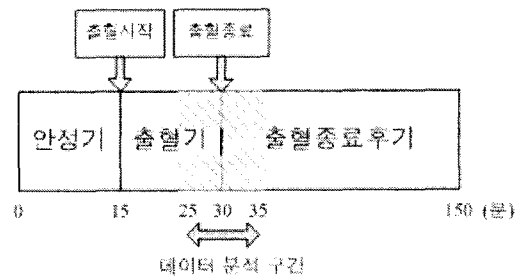
2.3. 실험 과정

실험실의 온도는 20.5에서 23.5℃, 습도는 40에서 60%를 유지하였다. 체온은 전기장판을 이용하여 안정기 전까지 36.5에서 37.5℃를 유지하였다.

카테터 삽입과 센서부착이 끝난 후 출혈이 시작되기 전 15분 동안 안정기를 가졌다. 실험군은 출혈량에 따라 세 군으로 나뉘어 졌으며 출혈량은 각각 2ml/100g, 2.5ml/100g, 3ml/100g이었고, 각 그룹 15마리의 흰쥐로 구성 되었다. 출혈 시간은 모든 그룹이 15분으로 동일하게 했다. 출혈은 대퇴정맥을 통해 일으켰으며 데이터 수집은 안정기 시작부터 사망 시점 또는 150분이 되는 시점 까지 이루어졌다. 데이터 수집 시작 후 150분이 될 때까지 살아있는 흰쥐가 있는 경우에는 안락사를 시킨 후 실험을 종료하였다. 사망시점은 평균 동맥압(mean arterial pressure) 신호가 잡히지 않을 때로 규정 하였다.

2.4. 데이터 분석

그림 3에서 사선으로 표시된 범위에 해당하는 출혈 종료 전 5분과 종료 후 5분의 데이터를 분석 하였다. 이 범위를 선택한 이유는 응급상황의 환자가 병원에 도착하여 치료를 받기 시작하는 시점을 가정했기 때문이다. 분석된 측정변수로는 ECG에서 얻어진 심박수(heart rate, HR), 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP), 평균혈압(mean blood pressure, MAP), 호흡(respiration, Resp), 체온(temperature, Temp)가 있다. 10분 구간에서 얻어진 데이터를 각 측정변수에 대해 1분씩 평균한 값을 구하였다. 이러한 방법으로 총 450개의 데이터 세트를 만들었다.



<그림 3> 실험 과정

다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression)에는 300개의 데이터를 사용하였고, 나머지 150개의 데이터를 이용하여 얻어진 회귀분석 식을 시험하였다. 통계분석에는 SPSS(SPSS Inc, USA)를 사용하였다. 로지스틱 회귀분석 식에 사용될 변수를 정하기 위해 전진선택법(forward selection method)을 사용하였다. 이때 생존 그룹은 1, 사망그룹은 0으로 표시했으며 로지스틱 회귀분석식의 출력 값은 0에서1사이의 값으로 생존율을 예측한다.

회귀분석식의 변별력(discriminatory power)는 receiver operating characteristic (ROC) 곡선의 곡선 아래영역을 이용하여 분석하였다. 구해진 식이 얼마나 적합한 가를 측정하기 위해 Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit chi-square statistic (HL) 방법을 사용하였다.

3. 결과

45마리의 흰쥐 중에서 2ml 출혈군은 15마리 모두 출혈 종료 후 2시간 까지 생존하였고 2.5ml 출혈군은 4마리가 생존하고 11마리가 사망하였다. 그리고 3ml 출혈군은 15마리 모두 사망하였다. 25분과 35분에 측정된 모든 데이터는 표 1에 나타난 것처럼 각 군 별로 평균±표준오차로 표시하였다. 2.5ml 군의 경우는 생존한 군과 사망한 군으로 구분하여 표시했다.

<표 1> 분석 데이터의 평균±표준오차

Group	HR (BPM)	SBP (mmHg)	MAP (mmHg)	Resp (BPM)	Temp (°C)
2ml (생존, n=15)	220.34 ±5.78	67.46 ±1.30	39.95 ±0.89	175.99 ±3.07	35.02 ±0.06
2.5ml (생존, n=4)	183.94 ±5.29	55.70 ±1.28	33.73 ±0.88	165.48 ±5.75	35.23 ±0.08
2.5ml (사망, n=11)	303.28 ±7.65	39.90 ±0.67	24.55 ±0.28	115.70 ±4.98	34.92 ±0.10
3ml (사망, n=15)	311.91 ±6.28	36.10 ±0.63	23.86 ±0.40	81.79 ±3.63	34.70 ±0.06

300개의 데이터 세트를 이용하여 로지스틱 회귀분석 식을 구하였다. 분석한 5개의 측정변수 중에서 가장 기여도가 높은 측정변수를 구하기 위해 표 2에 나타난 것처럼 생존율과 각 측정변수간의 상관계수를 구하였다. 체온을 제외한 4개의 측정변수가 생존율과 유의한 관계를 보였다.

<표 2> 생존율과 측정변수 간의 상관계수

측정변수	상관계수	p-value
HR*	-0.492	0.000
MAP*	0.733	0.000
SBP*	0.738	0.000
Resp*	0.612	0.000
Temp	0.077	0.248

*p<0.01

4개의 측정변수에 대해 전진 선택법을 적용하였다. 생존율과 유의하게 관계가 있는 것으로 판별되어 로지스틱 회귀방정식에 포함 된 변수는 SBP, HR, Resp 였고 MAP는 SBP에 종속적인 변수이기 때문에 제외 되었다. Nagelkerke R제곱 값은 0.883이었다. HL 카이 제곱 값은 0.86(자유도= 8, p = 0.999)이었다. 산출된 로지스틱 회귀방정식은 아래의 식(1)이다.

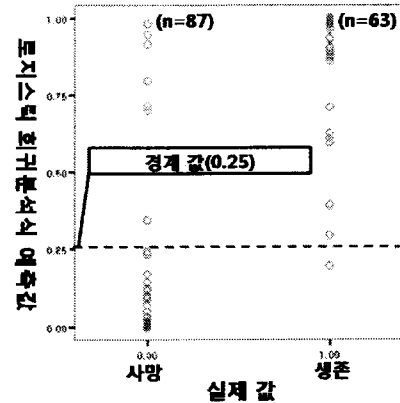
$$Survivalrate = e^{Z(1+e^Z)} \quad (1)$$

$$Z = -15.143 + 0.326 \times SBP - 0.018 \times HR + 0.024 \times Resp$$

로지스틱 회귀방정식의 결과 값에 따라 얻어진 모델 데이터에 대한 ROC 곡선의 곡선아래영역(area under curve, AUC)은 0.99로 산출된 모델의 성능은 매우 좋다고 할 수 있다. 그리고 ROC 커브를 이용해 구한 경계 값은 0.25였다.

이렇게 구해진 로지스틱 회귀방정식은 150개의 데이터 세트를 이용해 시험하였다. 그림 4는 시험한 데이터의 결과값 분포와 경계값을 적용 했을 때의 결과를 표시 한 것이다. 앞

에서 구해진 경계 값 0.25를 적용했을 때 정확도는 94.7%였다.



<그림 4> 로지스틱 회귀분석 결과 값 산포도

4. 고찰 및 결론

기존 연구 중에는 외상 환자에 대해 생존율을 예측한 것이 있다[3]. 그 연구에서는 심박수, 수축기 혈압, 체온, 호흡수, hematocrit, Glasgow Coma Scale의 6개의 변수를 사용하였다. 하지만 본 연구에서는 단지 SBP, HR, Resp 3개의 변수만을 사용하여 매우 높은 AUC 값(0.99)을 얻었다.

이 연구를 통해 얻어진 로지스틱 회귀방정식을 이용해 SBP, HR, Resp를 간단하게 측정함으로써 생존율을 예측한 것처럼, 이 식을 이용하면 사람에게 적용하여 출혈성 쇼크의 조기 진단이나 예후 판단이 가능 할 수 있을 것으로 사료된다. 특히 대규모 재난이나 전시 상황 같이 의료인력이 부족한 경우 치료의 우선순위를 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 그러므로 추후 연구에서는 본 연구결과를 어떻게 사람에게 적용할 것인지에 대해 초점을 맞추어야 할 것이다.

이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. R01-2007-000-20819-0).

참고문헌

- [1] 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
- [2] Akira Takasu, Toshihisa Sakamoto, and Yoshiaki Okada, "Effect of Induction Rate for Mild Hypothermia on Survival Time During Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Rats," J TRAUMA, vol. 61, pp. 1330-1335, 2006
- [3] DiRusso SM, Sullivan T, Holly C, Cuff SN, Savino J, "An artificial neural network as a model for prediction of survival in trauma patients: validation for a regional trauma area," J Trauma, vol.49 ,no.2, pp.212-220, 2000