

非線形 肺 가스 結合特性的 電氣的 모델化

이준탁*, 정형환**

* 동아대학교 전기공학과

** 동아대학교 전기공학과

초 록

본 논문은 인공폐의 설계 및 임상진단을 위한 허파기능의 연구 및 호흡생리의 요체인 폐모세혈관내 혈액의 Hb와 가스상 산소의 비선형 결합특성을 규명할 수 있는 새로운 산소포화 모델을 전기적 등가회로에 기초하여 유도하였다.

새로이 유도된 산소포화 모델은 종래의 모델에 비해 훨씬 간단하고, 광범위한 pH 및 각 생리 parameter 등의 변동에도 정확히 적용될 수 있었을 뿐 아니라, 결합반응과 등가인 2단 및 4단 RC 전기적 등가회로의 Simulation 결과로부터, Hb와 산소의 비선형 결합특성은 2단계의 복합 반응으로 취급하는 것이 타당함을 확인하였다.

1. 서 론

本論文은 인공폐의 설계 및 임상진단을 위한 허파기능의 연구 및 호흡생리의 요체인 폐모세혈관내 혈액의 Hb와 가스상 산소의 비선형 결합특성을 규명할 수 있는 새로운 산소 포화 모델을 제시한다. 혈액 내의 Hb의 산소해리에 관한 연구는 1901년 Hüfner의 가설을 토대로 1910년, A. V. Hill이 기본 이론식을 도출한 이래, Adolph와 Ferry에 의해 이론적 체계화가 시도되었다. 그러나, 산소포화도를 나타내는 수식적인 기초는 1925년의 G. S. Adair가 1923년의 Bock등의 논문에서 O₂ 및 CO₂의 해리곡선식을 수정 발표하였으며, 人間血液의 Hb system을 酸素와 4단계의 연속적인 結合反應으로 가정하였다.¹⁾ 이어 1941년 Dill과 Forbe는 온도 및 pH 변화시의 特性을 考察하였고, 1980년 吉田氏는 人工肺를 위한 모델을 제시 하였다. 그러나, 이들 모델은 人種 및 연령 등의 차이에 따른 Hb의 다양한 변화^{2),7)}에 제약되고, 수정의 요소가 많음이 확인되었다.

따라서, 本論文에서는 血液内 Hb의 酸素와의 非線形的의 生理特性에 부합하는 電氣的의 等價回路에 의해, pH 및 各 parameter 變動에 추종할 수 있는 새로운 酸素飽和 모델을 誘導하고, 그 結果의 타당성을 Computer Simulation을 통해 입증하고자 한다.

2. 酸素飽和 모델의 基本理論

2.1 血液의 酸素化

一般的으로, 호흡이란, 生命體의 O₂흡입 및 CO₂ 방출작용으로서, 體內氣體成分의 조절은 물론, 體液 및 血液의 pH조건, 수분, 열방출 기능에 필수적인 요소이며 허파의 폐포 내 기체상과 폐모세혈관 내 혈액 간의 기체전달 Mechanism은 막간 분압차에 의한 物理化學的인 수동확산⁸⁾으로 볼 수 있으며, 이의 기체 교환 모형도는 그림1과 같다.

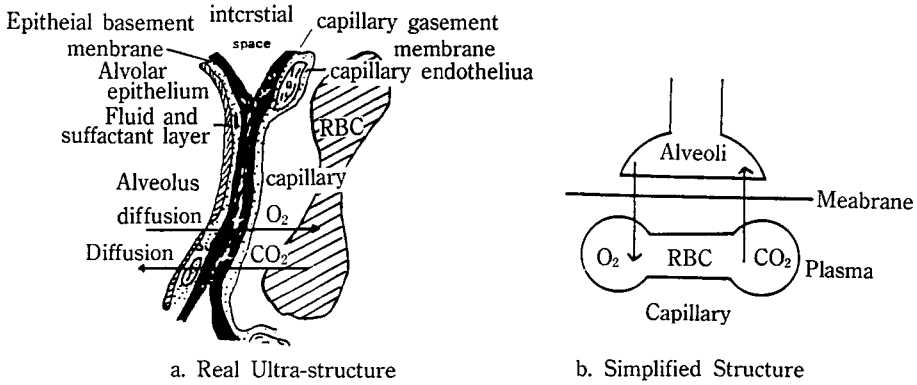


Fig. 1. Ultra-structure of the Gas Transport between Alveolus and Pulmonary Capillary

그림 1에서 폐모세혈관 내로 수동확산된 O₂는 RBC내의 Hb와 결합하게 되는 데, 그 정도는 폐모세혈관의 혈액량, 전해질, 인종과 연령에 따른 Hb의 분자구조, CO, PCO₂, PO₂등에 의해 각기 다른 非線形 結合特性을 나타낸다.

따라서, 혈액 내의 산소포화도^{6),7)}는,

$$\%SO_2 = f(PO_2, pH, PCO_2, Temp, [HCO_3^-], etc) \dots \dots \dots (1)$$

이며, 또는²⁾

$$\%SO_2 = \frac{\text{Total O}_2\text{용량 (ml)} - \text{단순용액의 O}_2\text{ (ml)}}{\text{혈액 내의 산소용량 (ml)}} \dots \dots \dots (2)$$

로 주어지나, 실제, 이들 함수관계는 복잡하다. 식(2)에서 알 수 있듯이, O₂의 일부는 물리적으로 혈장 및 적혈구 내에서 용해되나, 대부분이 RBC내의 Hb와 결합하는데, 적혈구는 직경이 약 8μm, 두께가 2μm의 원판상 세포로서, Hb가 25%, 수분 70%, 이온류 및 Hb 이외의 단백질이 약 5%로 構成되어 있다. Hb는 分子量이 17,000程度이고, 4개의 單位로 構成되며, 각 單位마다 Polypeptide인 Globin과 Fe의 Polyprine 착염인 Heme로 結合되어 있다. 따라서, Heme중의 Fe와 결합한다. PO₂=95mmHg인 동맥혈의 酸素飽和度는 97%, PO₂=40mmHg인 정맥혈에서는 75%정도이다. 이상과같은, Hb 및 O₂의 분압 上昇速度는 그림 1에서 알 수 있듯이, 혈장쪽이 약간 빠르다.

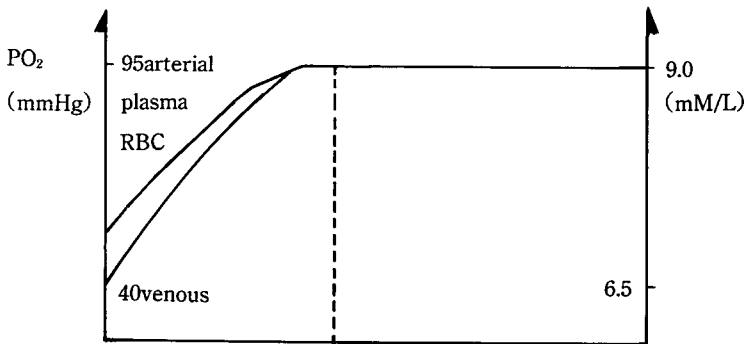


Fig. 2. Normal Time Course of PO₂ in RBC and Plasma

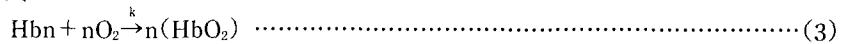
그림 2로부터 혼합 정맥혈의 酸素分壓 $PO_2=40\text{mmHg}$ 로부터 時定數 60ms에 해당하는 산소 용량은 8.264(mM/L)로 된다.

2.2 종래의 酸素飽和 모델

一般的으로, 酸素分布에 대한 酸素飽和는 Sigmoid形으로 나타난다. 그러나, 全 血液에 대한 산소 해리곡선의 형과 위치의 정상적인 변화범위는 CO의 영향이나 方法學的인 오차로 인해, 여러 論文에서 제시하는 Data가 서로 상이하며, 많은 분산 및 오차를 유발시키고 있다. 따라서, 현재 酸素飽和度의 決定에 주로 사용되는 종래의 式은 Hill의 式, Adair의 고전적인 Intermediate Compound Equation, Gomez의 Function등이 있다.

이들 式을 간단히 정리하면, 다음과 같다.

(1) Hill의 式

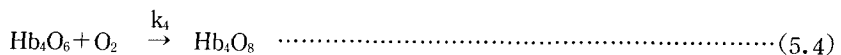
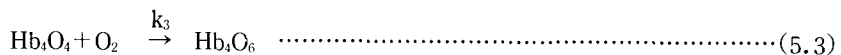
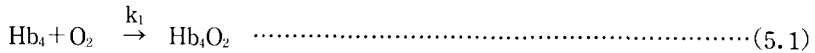


이 式은 Hb내의 Fe원자의 分子量 및 원자번호가 알려지기 전에 제안된 것으로 3개의 Fe원자가 한개의 Hb分子와 結合하고 있음을 가정하고 있는 것으로 Mass Reaction 법칙에 의해

$$\%SO_2 = 100 \times Kx^n / (1 + Kx^n) \dots\dots\dots(4)$$

와 같이 酸素飽和度가 決定된다. 여기서, x 는 O_2 의 分壓 PO_2 를 나타낸다.

(2) Adair의 Intermediate Compound Equation



이 式은 4개의 酸素分子가 한개의 Hb分子와 物理化學的으로 結合하기 까지 3단계의 中間複合反應을 수반하게 되며, 酸素飽和度는 式 (1)로부터

$$\%SO_2 = 100 \times \frac{k_1x + 2k_1k_2x^2 + 3k_1k_2k_3x^3 + 4k_1k_2k_3k_4x^4}{4(1 + k_1x + k_1k_2x^2 + k_1k_2k_3x^3 + k_1k_2k_3k_4x^4)} \dots\dots\dots(6)$$

로 주어진다. 이 式에 나타난 각 계수의 값은 Gibson과 Roughton에 의해 決定 되었다. 또한, G. R. Kelman은 式(6)를 변형하여³⁾

$$\%SO_2 = 100 \times \frac{a_1x + a_2x^2 + a_3x^3 + x^4}{a_4 + a_5x + a_6x^2 + a_7x^3 + x^4} \dots\dots\dots(7)$$

와 같이 構成하였으며, $a_1 \sim a_7$ 의 각 계수의 값은 Severinghaus에 의해 제안된⁵⁾ 38쌍의 PO_2 및 $\%SO_2$ 의 값을 代入하여 구해냈으며, 低分壓에서 음의 값을 가지게 되어 G. R. Kelman은 다시 式(7)을 2次 다항식

$$\%SO_2 = 0.3683x + 0.0584x^2 \dots\dots\dots(8)$$

로 변형하게 되었다. 그러나, 이 式은 10mmHg하에서는 확도가 높으나, 20mmHg 이상에서는 적용할 수 없다.

(3) Gomez function

이는 비교적 간단한 式으로 Dill과 Forbe의 曲線 Data를 기초로

$$\%SO_2 = 100 \times v / (1 + v) \dots\dots\dots(9)$$

$$v = 0.00925x + 0.0028x^2 + 0.0000306 \dots\dots\dots(10)$$

와 같은 경험적인 式을 유도 하였다. 이는, G. R. Kelman 모델보다 확도는 높으나, 60mmHg 이하에서 다소의 편차를 나타내고 있다. 아울러, 이론적인 근거가 불분명하다.

(4) Visser의 式

$$\%SO_2 = 100 \times [1 - \exp(-Ax)] \dots\dots\dots(11)$$

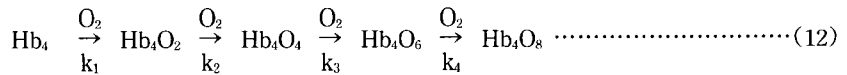
이는 40mmHg 이상의 分壓에 대해서만 적용이 가능하며, 以下の 分壓에 대해서는 적용할 수 없다.

3. 電氣的 等價回路에 의한 새로운 酸素飽和모델의 誘導

종래의 모델은 그 構成이 복잡하고 저분압 또는 고분압에서 많은 편차와 분산을 일으키고 있음을 지적한 바 있다.¹⁾ 따라서, 本 論文에서는 그 構成이 簡單하고, 적용범위가 넓은 새로운 酸素飽和 모델을 化學反應式에 對應하는 電氣的 等價回路로부터 誘導하고자 한다.

3.1 化學反應식의 모델

Hb와 O₂ 結合反應을 Adair의 비가역 4단계 복합반응으로 간주하였을 때, 各 反應物의 생성 및 소멸관계는 일련의 微分方程式으로 表現될 수 있으며, 反應에 必要한 酸素의 量은 充分한 것으로 가정한다. 혈액 내의 초기 Hb₄의 양은 그림 2로 부터 9mM/L로 하였다. 반응식은 다음과 같다.



$$d[Hb_4]/dt = -k_1[Hb_4] \dots\dots\dots(13)$$

$$d[Hb_4O_2]/dt = k_1[Hb_4] - k_2[Hb_4O_2] \dots\dots\dots(14)$$

$$d[Hb_4O_4]/dt = k_2[Hb_4O_2] - k_3[Hb_4O_4] \dots\dots\dots(15)$$

$$d[Hb_4O_6]/dt = k_3[Hb_4O_4] - k_4[Hb_4O_6] \dots\dots\dots(16)$$

$$d[Hb_4O_8]/dt = k_4[Hb_4O_6] \dots\dots\dots(17)$$

단, 反應의 전과정을 통하여

$$\frac{d[Hb_4]}{dt} + \frac{d[Hb_4O_2]}{dt} + \frac{d[Hb_4O_4]}{dt} + \frac{d[Hb_4O_6]}{dt} + \frac{d[Hb_4O_8]}{dt} = 0 \dots\dots\dots(18)$$

가 성립한다.

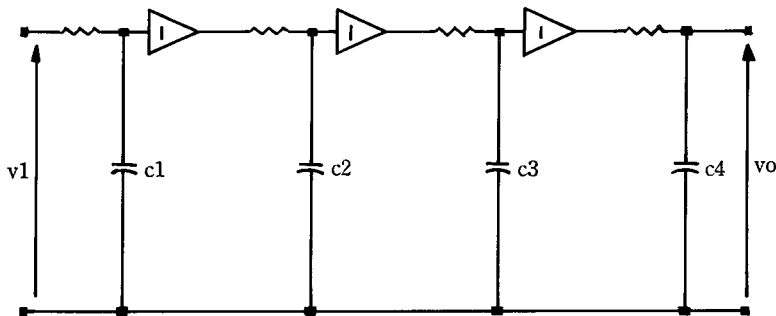


Fig. 3. 4 Stage Electrical Equivalent Circuit.

化學反應 微分方程式에 대응하는 電氣的 等價回路는 그림 1과 같은 4단 RC回路로 Simulation된다.

$$v_o/V_i = A_o / ((s + a_1) (s + a_2) (s + a_3) (s + a_4)) \dots \dots \dots (19)$$

로 되며, 단,

$$A_o = 1 / (R_1 C_1 R_2 C_2 R_3 R_4 C_4) \dots \dots \dots (20)$$

이고, $a_1 = R_1 C_1$, $a_2 = R_2 C_2$, $a_3 = R_3 C_3$, $a_4 = R_4 C_4$ 로 한다. 만약, $\tau = a_1 = a_2 = a_3 = a_4$

즉, 식(13)~(18)에서 反應係數가 全部 同一할때, 식(19)는

$$v_o/V_i = A_o / (s + \tau)^4 \dots \dots \dots (21)$$

로 간단히 되고, $A_o = 1/\tau^4$ 로 된다. 여기서, 입력 V_i 가 step함수 V 와 같으면 출력함수 $v_o(s)$ 는 $s = -\tau$ 에서 4개의 중복극점과 $s = 0$ 에서 극점을 갖는다. 한편, Normalized Response y 와 Normalized Time Ax 를

$$y = V_o(t) / A_o V \dots \dots \dots (22)$$

$$Ax = t / \tau \dots \dots \dots (23)$$

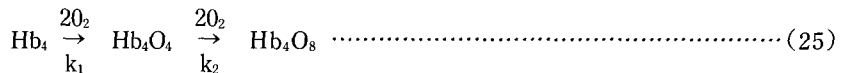
로 정의하면, 式(21)의 역 Laplace 변환으로 부터,

$$y = 1 - (1 + Ax + \frac{(Ax)^2}{2!} + \frac{(Ax)^3}{3!}) \exp(-Ax) \dots \dots \dots (24)$$

가 구해진다. 式(24)에서 x 를 PO_2 , $y \times 100 = \%SO_2$ 로 두게되면 分圧에 대한 酸素飽和度를 決定할 수 있다. 그런데, 式(22), (23)의 표현에서와 같이 分圧에 대한 $\%SO_2$ 와 시간변이에 다른 $\%SO_2$ 의 변화는 同一하다고 생각할 수 있다.

3.2 2단 RC등가회로 Model

이는 3·1절의 4단 回路를 2단으로 근사시킨 것으로



와 같은 O_2 와의 中間段階 反應이 생략된 2단계 反應으로 본 것이다. 따라서 3·1절에서와 同一 요령으로 풀이하면

$$y = 1 - (1 + Ax) \exp(-Ax) \dots \dots \dots (26)$$

이 얻어진다. 이는 式(24)의 괄호내 둘째 항까지를 더한것과 同一하다.

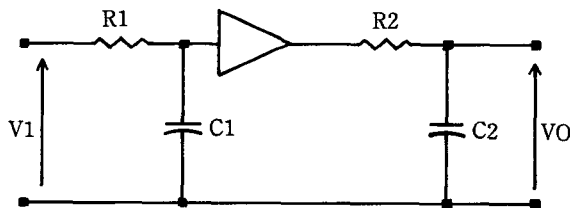


Fig. 4. 2 Stage Electrical Equivalent Circuit.

4. Simulation 結果 및 考察

이제까지 論한 종래의 모델과 電氣的 等價回路에 의해 새로이 유도한 모델을 Digital Computer로 비교하였다. 그림 5는, 그림 3의 4단 RC 等價回路에 해당하는 4단계 複合反應으로 가정하였을 때의 化學反應 微分方程式 式(13)~(18) 까지를 4계 Runge-Kutta Method로 풀이한 것으로 反應速度常數 $k_1 \sim k_4$ 의 선정에 따라, 특성이 크게 달라질 수 있으며, 各 段階의 反應物의 生成, 소멸과정은 쉽게 알 수 있으나, %SO₂ 곡선이 S자를 벗어나 지수함수꼴로 되고 있다.

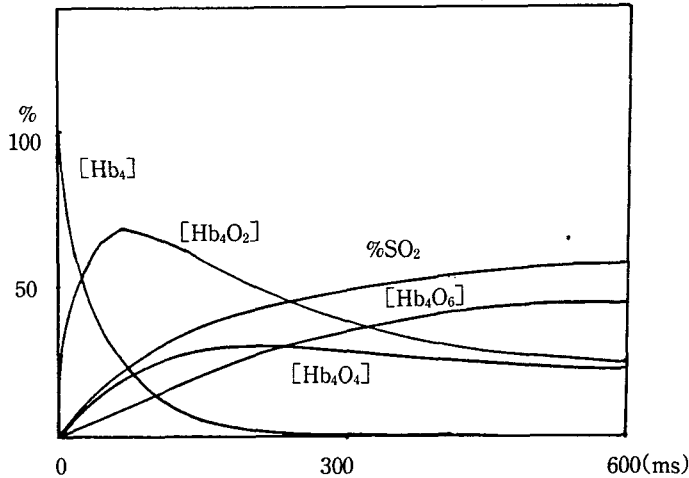


Fig. 5. Simulation Result (4 Stage)

반면, 그림 6은, 그림 4의 2단 等價回路에 해당하는 2단계 複合反應으로 간주하였을 때의 化學反應 微分方程式의 해로서 酸素飽和曲線에 일치 하였으며, $A=0.06$ 일때는 그림 2의 40mmHg를 기준한 시정수 60ms에 해당하고, A의 shift 特性은 PCO₃, [HCO₃⁻], pH, 온도 등에 기인하나 여기서는 다루지 않는다. 그림 7은 式(7), (8)의 G. R. Kelman 모델 및 電氣的 等價回路로 부터 유도한 새로운 모델을 비교한 것이다.

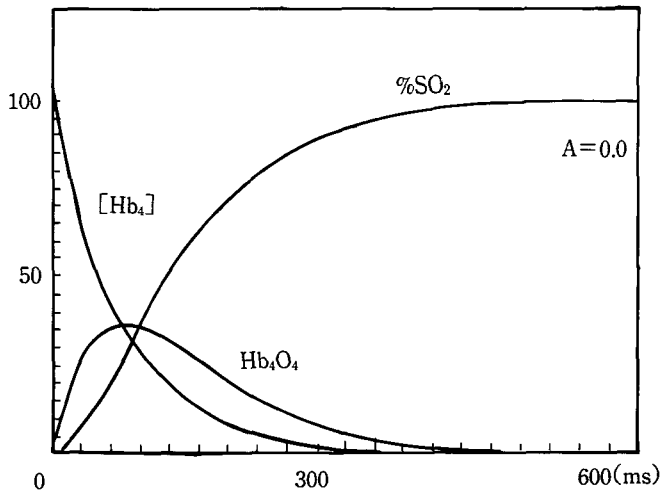


Fig. 6. Simulation Result (2 Stage)

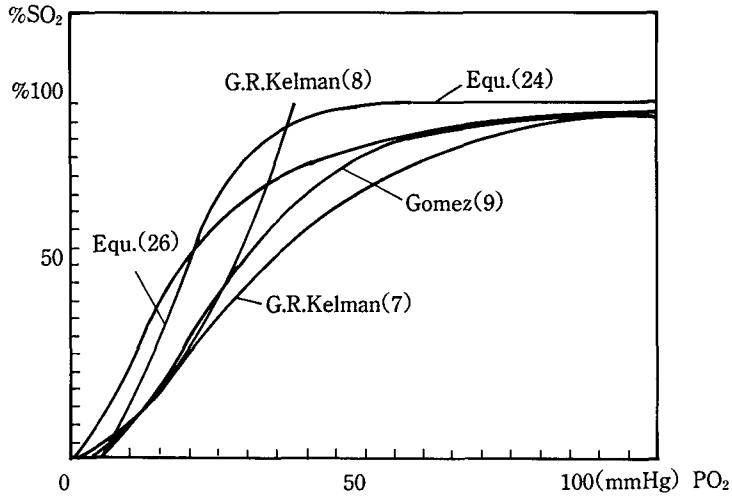


Fig. 7. Comparisons between Newly Derived Model and Conventional Ones

低分壓에서 G. R. Kelman 모델은 음의 값을 나타내며, 이탈도가 심하다. 그리고式(24)와 (26)의 RC等價回路에 의한 모델中, 4단 等價回路 모델은 심한 편차를 나타내고 있으나, 2단 等價回路 모델에 해당하는 식(26)의 새로운 모델은 표준 酸素飽和曲線에 거의 일치 하였다.

5. 結 論

人工肺의 설계 및 폐기능 연구의 요체인 폐모세혈관 내에서의 Hb와 폐 가스인 산소와의 非線形結合 特性에 관한 종래의 이론은 2단 또는 4단의 複合의인 反應을 가정하고 있는데, 이들 酸素飽和 모델은 인종 및 연령의 차이에 따른 Hb의 다양한 변화에 제약되고, 수정의 요소가 많음이 확인 되었다. 따라서, 本 論文에서는 폐모세혈관 내 Hb의 산소와의 비선형결합 특성을 쉽게 규명하고, pH 및 각 parameter 변동에 추종할 수 있는 새로운 酸素飽和 모델을, 結合反應과 等價인 電氣的 모델로 구성하여 그 타당성을 입증하였다. 本 論文에서 얻어진 결과는 다음과 같다.

- 1) 새로이 유도된 산소포화 모델은 종래의 비해 훨씬 간단하고, 광범위한 pH 및 각 생리 parameter 등의 변동 시에는, 산소분압의 수정만으로 바로 적용될 수 있다.
- 2) 전 반응 과정의 속도상수를 동일시 하여 simulation한 2단 및 4단의 RC등가회로의 step 응답으로부터, 2단 회로가 표준산소해리곡선에 훨씬 근접 하였다. 따라서, Hb와 산소의 비선형 결합 특성은 2단계의 복합 반응으로 취급하는 것이 타당하다.
- 3) 결합 반응에 있어서의 분압(mmHg)과 시간(msec)은 1 : 3.2로 대응하고 있었으며, 혼합 정맥혈의 분압을 기준한 시정수는 60msec로서, 이론치와 정확히 일치 하였다.

이상과 같은 본 연구에서의 결론은, 혈액의 전 폐순환 계통에서의 산소 및 이산화탄소의 생리학적 특성의 규명과 해석은 물론, 혈액 가스 분석기를 비롯한 인공폐 설계에 크게 기여할 것으로 믿는다.

References

1. 李浚柝 : 허파모델의 電氣的 디자인에 관한 研究 : 碩士學位論文, 1981.
2. Freds Grodins, Stanley M. Yamashiro : Respiratory Function of the Lung and Its control : Univ. of Southern "California(1978), pp."1-131
3. G. R. Kelman : Digital Computer Subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. : J. Appl. Physiol., 21(4), 1375-1376 (1966)
4. John Severinghaus : Blood Gas Calculator : J. Appl. Physiol., 21(3), 1108-1116 (1966)
5. John Severinghaus : Oxyhemoglobin Dissociation curve correction Temp. and pH variations in Human Blood : J. Appl. physiol., 12(7), 1305-1312 (1957)
6. B. A. Hills : Gas Transfer In the Lung : Cambridge at the Univ. Press (1974) : pp. 1-144
7. F. J. Roughton : Transport of O₂ and CO₂, Respiration : Washington D. C. Aps., Sect. 3, vol. 7 (1964) : pp. 735-825.

Electrical Modelling of Nonlinear Blood-Gas Reaction

Joon-Tark Lee Ph. D., Hyeng-Hwan Chung Ph. D.

Dept. of Electrical Engineering, Dong-A University, Busan, KOREA

Abstract

A newly derived O₂ Saturation Model which can be adapted to the design and study of Artificial Lung and Blood Gas Calculator etc. is introduced on the basis of Electrical Equivalent Circuits.

The presented 4 stage and 2 stage RC circuits have good correlatons with actual chemical reactions of Hemoglobin and Oxygen. However, from results of computer simulations, 2 stage equivalent model is more accurate than 4 stage and conventional O₂ saturation models.