

흰쥐에서 출혈성 쇼크 후 회복 시 저체온법 및 수액 치료에 따른 폐장의 염증성 변화

장원채* · 범민선* · 정인석* · 홍영주* · 오봉석*

Inflammatory Reponse of the Lung to Hypothermia and Fluid Therapy after Hemorrhagic Shock in Rats

Won Chae Jang, M.D.*, Min-Sun Beom, M.D.*,
In Seok Jeong, M.D.*, Young Ju Hong, M.D.*, Bong Suk Oh, M.D.*

Background: The dysfunction of multiple organs is found to be caused by reactive oxygen species as a major modulator of microvascular injury after hemorrhagic shock. Hemorrhagic shock, one of many causes inducing acute lung injury, is associated with increase in alveolocapillary permeability and characterized by edema, neutrophil infiltration, and hemorrhage in the interstitial and alveolar space. Aggressive and rapid fluid resuscitation potentially might increased the risk of pulmonary dysfunction by the interstitial edema. Therefore, in order to improve the pulmonary dysfunction induced by hemorrhagic shock, the present study was attempted to investigate how to reduce the inflammatory responses and edema in lung. **Material and Method:** Male Sprague-Dawley rats, weight 300 to 350 gm were anesthetized with ketamine (7 mg/kg) intramuscular. Hemorrhagic Shock (HS) was induced by withdrawal of 3 mL/100 g over 10 min. through right jugular vein. Mean arterial pressure was then maintained at 35~40 mmHg by further blood withdrawal. At 60 min. after HS, the shed blood and Ringer's solution or 5% albumin was infused to restore mean carotid arterial pressure over 80 mmHg. Rats were divided into three groups according to rectal temperature level (37°C [normothermia] vs 33°C [mild hypothermia]) and resuscitation fluid (lactate Ringer's solution vs 5% albumin solution). Group I consisted of rats with the normothermia and lactate Ringer's solution infusion. Group II consisted of rats with the systemic hypothermia and lactate Ringer's solution infusion. Group III consisted of rats with the systemic hypothermia and 5% albumin solution infusion. Hemodynamic parameters (heart rate, mean carotid arterial pressure), metabolism, and pulmonary tissue damage were observed for 4 hours. **Result:** In all experimental groups including 6 rats in group I, totally 26 rats were alive in 3rd stage. However, bleeding volume of group I in first stage was 3.2 ± 0.5 mL/100 g less than those of group II (3.9 ± 0.8 mL/100 g) and group III (4.1 ± 0.7 mL/100 g). Fluid volume infused in 2nd stage was 28.6 ± 6.0 mL (group I), 20.6 ± 4.0 mL (group II) and 14.7 ± 2.7 mL (group III), retrospectively in which there was statistically a significance between all groups ($p < 0.05$). Plasma potassium level was markedly elevated in comparison with other groups (II and III), whereas glucose level was obviously reduced in 2nd stage of group I. Level of interleukine-8 in group I was obviously higher than that of group II or III ($p < 0.05$). They were $1,834 \pm 437$ pg/mL (group I), $1,006 \pm 532$ pg/mL (group II), and 764 ± 302 pg/mL (group III), retrospectively. In histologic score, the score of group III (1.6 ± 0.6) was significantly lower than that of group I (2.8 ± 1.2) ($p < 0.05$). **Conclusion:** In pressure-controlled hemorrhagic shock model, it is suggested that hypothermia might inhibit the direct damage of ischemic tissue through reduction of basic metabolic rate in shock state compared to normothermia. It seems that hypothermia should be benefit to

*전남대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chonnam National University Medical School

논문접수일 : 2006년 8월 11일, 심사통과일 : 2006년 11월 1일

책임저자 : 오봉석 (501-757) 광주광역시 동구 학동 8번지, 전남대학교병원 흉부외과

(Tel) 062-220-6542, (Fax) 062-267-1636, E-mail: bsoh@chonnam.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

recovery pulmonary function by reducing replaced fluid volume, inhibiting anti-inflammatory agent (IL-8) and leukocyte infiltration in state of ischemia-reperfusion injury. However, it is considered that other changes in pulmonary damage and inflammatory responses might induce by not only kinds of fluid solutions but also hypothermia, and that the detailed evaluation should be study.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2006;39:879-890)

Key words: 1. Hypothermia
2. Shock
3. Lung
4. Hemorrhage
5. Reperfusion

서 론

쇼크란 조직이 필요로 하는 산소 요구량을 적절하게 공급해 주지 못하는 순환기계 병태 생리적인 상태를 말하며 이러한 상태가 지속되는 경우 각 장기의 기능 저하나 손상이 일어나며 궁극적으로는 다 장기 기능부전증을 초래한다[1]. 이러한 쇼크 상태에서 회복하기 위해서는 체내의 생리적 보상 기전이 가동되거나 외부에서의 약물에 의한 중재가 필요하며 약물 치료 시에는 체내의 항상성과 회복 기능의 손상이 일어나지 않도록 주의하여야 한다.

출혈성 쇼크에 대한 주요 치료 원칙은 출혈부에 대한 즉각적인 지혈과 수액에 의한 순환기계 혈류량을 적절하게 유지시켜 주는 것으로, 과거에는 출혈성 쇼크 시 과량의 수액을 빠른 시간 내에 충분히 공급해 혈류역학적인 안정을 취하는 신속한 소생 요법이 보편적으로 시행되었다. 그러나 이와 같은 방법은 단시간 내에 혈류역학적인 안정을 취할 수 있을지는 모르나, 체내의 지혈 기전에 나쁜 영향을 미쳐 오히려 출혈을 조장한다. 과도한 수액의 주입은 혈액 희석에 의한 응고장애와 혈류 및 혈압이 상승하고 혈액의 점도를 떨어뜨려 이차적인 출혈부의 혈액 응고 형성에 장애를 가져온다. 또한 과도한 수액의 공급은 각 장기의 부종이나 백혈구의 침윤을 유도하여 장기의 기능 저하, 감염의 위험을 증진시키고 체내에서의 자체적인 항상성 유지 노력의 이상을 초래하는 합병증을 유발한다. 따라서 최근의 출혈성 쇼크 시의 치료에서는 가능한 적은 양의 수액요법으로 최소한의 적정 생체 징후를 유지하면서 출혈성 쇼크에 대한 원인적인 치료를 서두르는 지연 소생이 권장되고 있다[2].

출혈성 쇼크 동물 실험 모델을 이용한 저체온법의 효과에 대한 연구나 린저액을 대체하는 여러 가지 수액제제를 이용한 출혈성 쇼크의 치료에 대한 연구들은 최근 권장되는 지연 소생술을 통한 출혈성 쇼크의 합병증이나 생존율을 향상시키기 위한 의미 있는 연구들로 여겨진다[3,4].

출혈성 쇼크 동물 실험 모델에서의 저체온법의 실시는 임상적으로 심한 외상 환자에서 발생하는 저체온증에 의한 여러 가지 합병증에도 불구하고 생존율의 향상에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 출혈성 쇼크 동물 모델에서의 저체온법에 의한 생존율 향상의 정확한 기전은 명확하지 않으나 체내 염증 반응을 현저히 감소시키고 기초대사율을 떨어뜨림으로써 허혈 후 장기 손상을 최소화시키는 장점이 있다[5].

Varicoda 등의 고장성 식염수(7.5% NaCl)를 이용한 수액 치료법은 적정 수액 공급의 양을 줄이면서도 동맥압과 심박 계수의 향상을 가져와 출혈성 쇼크 시 일차 선택 수액제인 린저액을 대체할 수 있는 수액제로 여겨지며[6], 임상적으로도 외상에 의해 뇌손상이 발생한 환자에서 초기 생리식염수 고장액을 사용함으로써 생존율을 향상시킨 연구 결과가 있다[7]. 그러나 고장성 식염수는 급격한 혈관내 용적을 증가시켜 출혈 환자에서는 출혈을 더욱 조장하는 단점이 있어 출혈성 쇼크 환자의 수액제로 사용하는 데는 임상적인 어려움이 있다.

따라서 저자는 Wu 등이 시행한 혈압 조절형 출혈성 쇼크 모델을 응용하여 흰쥐에서 출혈성 쇼크를 유도하고 지연 소생을 위해 표면 저체온법과 수액제제로서 린저액과 5% 알부민 교질액을 각각 독립적으로 사용하여 소생술을 시행한 후, 체내 대사의 변화 및 폐장의 염증성 변화와 손

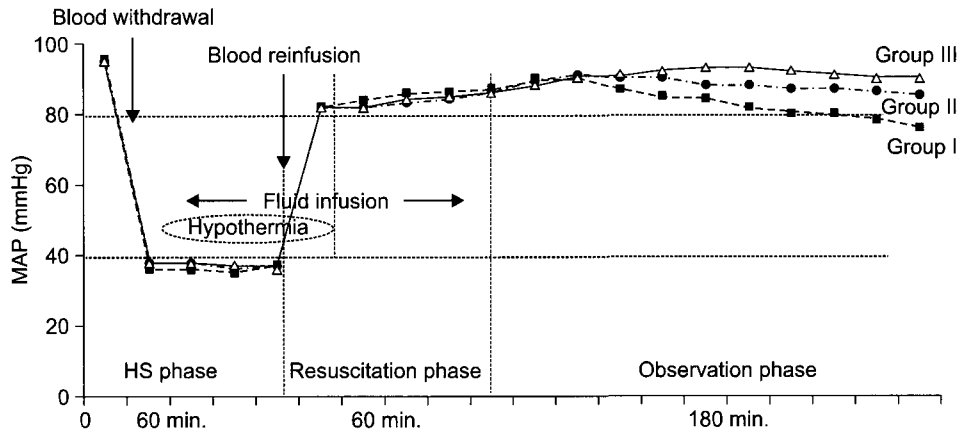


Fig. 1. Pressure-controlled hemorrhagic shock (HS) model in rats. Consisting of three phases. HS phase I (60 mins), resuscitation phase II (60 mins), and observation phase III (180 mins). During phase I, HS was initiated by constant withdrawal of 3 mL/100 g of blood over 10 mins. Thereafter MAP was maintained at the 35~40 mmHg by further blood withdrawal. At HS 60 mins. The shed blood and Ringer's solution or 5% albumin were infused to restore MAP \geq 80 mmHg. Rats were divided into three groups with rectal temperature level (37°C [normothermia] vs 33°C [mild hypothermia]) and resuscitation fluid (lactate Ringer's solution vs 5% albumin solution). MAP=Mean arterial pressure.

상의 정도를 분석하여 출혈성 쇼크에 대해 폐장의 기능을 보존할 수 있는 소생법을 연구해 보고자 하였다[3].

대상 및 방법

1) 실험 준비 및 계획

실험동물로 300~350 gm 정도의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rats) 30마리를 이용하였으며 ketamine (7 mg/kg)을 근육 내 주사하여 마취한 후 양와위 자세에서 사지를 결박하고 14-gauge 도관(Custom Product, Abbott Ireland, Sligo, Republic of Ireland)을 이용하여 기관삽입술을 시행한 후 Harvard 인공호흡기(Harvard rodent ventilator, model 683; Harvard Apparatus Company, S Natick, Mass, USA)를 이용하여 1회 호기량 3.0 mL, 분당 호흡수 80회, FiO₂ 20%로 인공호흡을 실시하였다.

직장 내 체온계를 삽입하고 전열 등을 이용하여 실험 전 직장체온을 37±1°C로 유지한 후 우측 목 부위의 피부를 절개하고 우측 경동맥과 경정맥을 확보한 후 우측 경정맥에 20-gauge 도관(Custom Product, Abbott Ireland, Sligo, Republic of Ireland)을 삽입하여 수액 공급로를 확보하고 우측 경동맥에 동일한 방법으로 20-gauge 도관(Custom Product, Abbott Ireland, Sligo, Republic of Ireland)을 삽입하고 2 U/mL의 헤파린이 포함된 생리식염수로 채워진 도관을 연결하여 도관을 세척한 후 압력변환기(MS20; Electro-medics, Englewood, Colo, USA)와 자료 수집기(F-CU8; Datex

Engstrom Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland) 및 감시기(D-VNC15; Datex Engstrom Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland)에 연결하여 경동맥압과 심박수를 측정하였다.

실험은 각각 10마리씩 3군(Group I: normothermia and infused lactate Ringer's solution, Group II: systemic hypothermia and infused lactate Ringer's solution, Group III: systemic hypothermia and infused 5% albumin solution)으로 나누어 시행하였고 실험 진행 경과에 따라 3단계로 나누어 시행하였다. 1단계는 출혈성 쇼크를 유도 및 유지하는 단계(60 min.)로 경정맥을 통해 3 mL/100 g의 혈액을 10~15분에 걸쳐 제거하여 평균 경동맥압을 35~40 mmHg가 되도록 유도하고 이와 같은 동맥압 상태로 약 45분간 유지하였다. 평균 경동맥압이 35~40 mmHg의 출혈성 쇼크 상태에서 I 군의 직장 체온은 37±1°C로 계속 유지하였고, II 군 및 III 군은 체표면을 알코올 솜을 이용하여 냉각하고 방풍기를 가동하여 직장체온이 33±1°C가 되도록 하였다. 경정맥을 통해 제거한 혈액은 헤파린 처리된 주사기에 보관하였고 평균 경동맥압이 40 mmHg 이상으로 상승하는 경우에는 추가적으로 경정맥을 통해 혈액을 제거하였으며, 평균 경동맥압이 35 mmHg 이하로 떨어지는 경우에는 I 군과 II 군은 린저액으로 III 군은 5% 알부민액을 주입하여 평균 경동맥압을 유지시켰다. II 단계는 소생 단계(60 min.)로 I 단계에서 제거한 혈액을 10~15분에 걸쳐 동일한 속도로 경정맥을 통해 재주입하였다. 혈액 주입

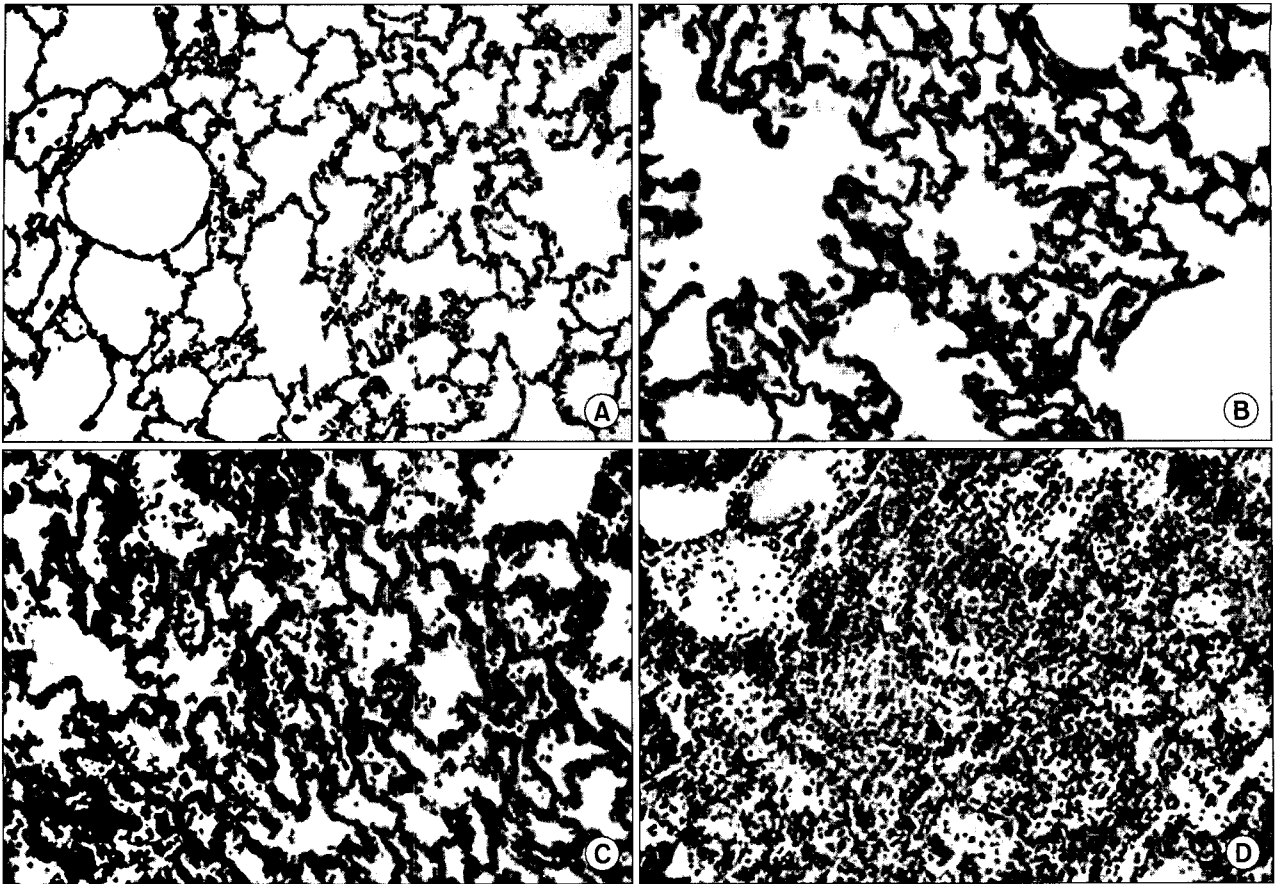


Fig. 2. Representative examples of the histologic scores, based on the degree of neutrophilic infiltration, hemorrhage, and edema in the interstitial and alveolar spaces. (A) HS 1=Normal, (B) HS 2=Mild, (C) HS 3=Moderate, (D) HS 4=Severe.

후 I, II 군에서는 시간당 40 mL/hr의 속도로 린저액을, III 군에서는 5% 알부민액을 동일 속도로 주입하여 평균 경동맥압을 80 mmHg 이상이 되도록 하였고 80 mmHg 이상이 되는 경우 수액의 주입을 멈추었고 평균 경동맥압의 유지가 필요한 경우 5~10 mL/hr의 주입 속도로 수액을 공급하였다. 모든 군에서 제거한 혈액을 모두 주입한 후 직장체온은 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. III 단계는 관찰 단계 (180 min.)로 모든 군에서 5% 포도당액을 시간당 1 mL 주입하면서 3시간 동안 소생 후의 경과를 관찰하였다(Fig. 1).

2) 자료 수집과 분석

경동맥 및 경정맥을 확보한 상태에서 심박수, 평균 경동맥압을 지속적으로 감시하면서 실험 전, I, II, III 단계 종료 직전의 심박수, 평균 경동맥압과 I 단계에서 출혈성 쇼크를 유도하기 위해 체혈한 혈액량, II 단계에서 평균 경동맥압 유지를 위해 공급한 수액량을 측정하였다. 또한

I, II, III 단계 종료 직전에 동맥혈을 채취하여 동맥혈의 pH, pCO₂, pO₂, bicarbonate, base excess, 칼륨, 적혈구 백분율을 측정하고(Rapidlab 865, Bayer Corp, RevereKusen, Germany), 혈장내 포도당, LDH를 측정하였다. 실험이 종료된 후 폐장에 발생한 손상이나 염증반응의 정도를 파악하기 위해 경동맥을 통해 혈액을 모두 제거한 후 정중흉골절개술을 실시하여 기관, 대동맥 근위부, 폐동맥, 폐 그리고 심장을 한꺼번에 분리하고 기관을 통해 약 1 mL의 생리식염수를 천천히 수차례 주입하여 기관지-폐포 세척을 실시하고 세척액을 수집하여 기관지-폐포 Interleukin (IL)-8을 측정한 후 10% 포르말린 용액에 조직을 고정하고 폐장을 분리하여 hematoxylin-eosin으로 조직을 염색한 후 좌우 폐 조직의 상하엽을 각각의 30~50 nm 두께의 초박절편으로 만들어 200배율의 광학현미경으로 관찰하고 폐장의 손상 정도를 조직학적 점수로 평가하였다.

조직학적 점수에 의한 폐장의 손상 정도의 확인은 폐포

Table 1. Physiologic parameters at baseline

	Group I	Group II	Group III
Heart rate (beat/min)	327 ± 34	332 ± 42	325 ± 25
Mean arterial pressure (mmHg)	96 ± 12	94 ± 10	95 ± 10
Arterial blood gas			
pH	7.45 ± 0.07	7.40 ± 0.06	7.43 ± 0.09
pCO ₂ (mmHg)	35.3 ± 9.2	37.2 ± 6.5	34.7 ± 7.8
pO ₂ (mmHg)	162 ± 72	143 ± 53	173 ± 65
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24.6 ± 4.9	22.8 ± 3.7	22.6 ± 4.3
Base excess (mmol/L)	3.5 ± 3.9	2.7 ± 2.3	2.9 ± 1.9
Potassium (mEq/L)	4.4 ± 0.4	4.5 ± 0.3	4.2 ± 0.4
Hematocrit (%)	36 ± 3	34 ± 2	36 ± 2
Laboratory data			
Glucose (mg/dL)	176 ± 27	153 ± 36	149 ± 23
LDH (U/L)	237 ± 38	259 ± 46	243 ± 27

LDH=Lactate dehydrogenase.

및 간질의 부종, 점상 출혈 유무, 백혈구 침윤의 정도에 따라 정상의 폐장 조직 소견을 보이는 경우 1점(정상), 폐포내에 간헐적인 백혈구와 적혈구의 침윤이 있으면서 정도의 울혈과 간질의 부종 소견이 보이는 경우 2점(경도), 폐포내에 부분적인 백혈구의 백혈구 침윤은 있으나 백혈구 경화 소견은 보이지 않고 중등도의 간질의 울혈 및 부종 소견이 보이는 경우 3점(중등도), 폐장의 경화나 폐포의 거의 전부분에 백혈구 침윤이 있으면서 간질에 심한 울혈 및 부종이 있는 경우 4점(고도)으로 평가하였다(Fig. 2).

3) 통계처리

모든 측정값은 산술평균 ± 표준편차로 표시하였고 통계 처리는 Window용 SPSS 12.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 군 간의 비교는 one-way ANOVA test를 사용하였다. One-way ANOVA test의 경우 Levene's test를 사용하여 비교군 간 분산이 같은 경우 Tukey와 Bonferroni 방법을, 비교군 간의 분산이 다른 경우는 Games-Howell과 Dunnett C 방법으로 post hoc test를 실시하였으며 p < 0.05일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 출혈성 쇼크기(I 단계)에서의 변화

실험 전 각 실험 군 간의 심박수, 평균 경동맥압, 동맥

Table 2. Physiologic parameters at the end of 60 minutes of hemorrhagic shock

	Group I	Group II	Group III
Heart rate (beat/min)	371 ± 54	286 ± 34*	271 ± 29*
Blood withdrawal (mL/100 g)	3.2 ± 0.5	3.9 ± 0.8*	4.1 ± 0.7*
Arterial blood gas			
pH	7.27 ± 0.33	7.26 ± 0.24	7.24 ± 0.34
pCO ₂ (mmHg)	45.4 ± 6.2	50.4 ± 10.5	49.6 ± 8.5
PO ₂ (mmHg)	101 ± 52	93 ± 69	76 ± 46
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	14.8 ± 6.9	16.5 ± 7.3	14.3 ± 8.7
Base excess (mmol/L)	-8.6 ± 5.9	-10.7 ± 5.3	-10.3 ± 8.4
Potassium (mEq/L)	5.7 ± 0.6	4.8 ± 0.5*	4.7 ± 0.5*
Hematocrit (%)	26 ± 3	25 ± 2	24 ± 2
Laboratory data			
Glucose (mg/dL)	153 ± 86	185 ± 63	174 ± 67
LDH (U/L)	322 ± 69	341 ± 83	327 ± 59

LDH=Lactate dehydrogenase. *p < 0.05, compared with normothermia and infused lactate Ringer's solution group (group I).

혈 가스 분석 및 혈청 포도당 농도, Lactic Dehydrogenase (LDH) 측정치 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

모든 실험군에서 출혈성 쇼크 후 평균 경동맥압을 35 ~ 40 mmHg으로 유지하기 위해 필요한 채혈량은 3 mL/100 g 이상의 체혈이 필요하였고, 저체온법을 실시한 II, III 군에서 3.9 ± 0.8 mL/100 g, 4.1 ± 0.7 mL/100 g으로 I군의 3.2 ± 0.5 mL/100 g에 비해 통계적으로 유의하게 많은 체혈이 필요하였다(각각 p < 0.05). I 단계 60분이 경과한 후의 심박수는 저체온법을 유도한 II, III 군에서 286 ± 34 회/분, 271 ± 29회/분으로 정상 체온군인 I 군의 371 ± 54회/분에 비해 통계적으로 유의하게 적었다(각각 p < 0.05). 각 군 간의 동맥혈의 pH, base excess의 차는 보이지 않았으나 실험 전의 pH, base excess에 비해 I 군은 7.45 ± 0.07, 3.5 ± 3.9 mmol/L에서 7.27 ± 0.33, -8.6 ± 5.6 mmol/L, II 군은 7.40 ± 0.06, 2.7 ± 2.3 mmol/L에서 7.26 ± 0.24, -10.7 ± 5.3 mmol/L 그리고 III 군은 7.43 ± 0.09, 2.9 ± 1.9 mmol/L에서 7.24 ± 0.34, -10.3 ± 8.4 mmol/L로 대사성 산증 소견을 보였다. 또한 혈장 칼륨 농도는 I 군에서 실험 전의 4.4 ± 0.4에 비해 5.7 ± 0.6으로 통계적으로 유의하게 상승하였고(p < 0.05), I 단계에서 측정된 II, III 군의 4.8 ± 0.5, 4.7 ± 0.5에 비해서도 통계적으로 유의하게 높았다(각각 p < 0.05). I 단계에서의 혈장 포도당 농도는 I 군에서 153 ± 86 mg/L로 185 ± 63

Table 3. Physiologic parameters at the resuscitation time after 1 hour

	Group I	Group II	Group III
Heart rate (beat/min)	362±78	339±24	324±20
Fluid required (mL)	28.6±6.0	20.6±4.0*	14.7±2.7* [†]
Arterial blood gas			
pH	7.32±0.58	7.36±0.43	7.33±0.21*
pCO ₂ (mmHg)	48.6±5.0	53.5±10.2	51.5±6.5*
pO ₂ (mmHg)	84±23	97±25	93±14
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.5±3.9	21.7±5.8	20.6±2.3
Base excess (mmol/L)	-5.9±4.6	-4.7±4.5	-8.2±3.6
Potassium (mEq/L)	5.8±0.5	5.1±0.4*	5.0±0.3*
Hematocrit (%)	29±6	30±4	32±3
Laboratory data			
Glucose (mg/dL)	78±34	165±65*	172±42*
LDH (U/L)	843±215	513±176*	463±84*

LDH=Lactate dehydrogenase. *p<0.05, compared with normothermia and infused lactate Ringer's solution group (group I).
†p<0.05, compared with systemic hypothermia and infused lactate Ringer's solution group (group II).

mg/L, 174±67 mg/L의 II, III 군과 비교하여 유의한 차이는 없었다. 또한 Behnia와 Molteni에 의해 폐 손상의 초기 감지자로 기술된 LDH는 각 군 간에 차이는 없었다(Table 2).

2) 소생기(II 단계)에서의 변화

출혈성 쇼크 단계에서 채혈한 혈액을 모두 재주입한 후 평균 경동맥압을 80 mmHg를 유지하기 위해 투여한 수액의 양은 I 군에서 린저액 28.6±6.0 mL, II 군에서 린저액 20.6±4.0 mL 그리고 III 군에서 5% 알부민액 14.7±2.7 mL로 수액량은 I 군에 비교하여 II, III 군에서 통계적으로 유의하게 적었다(각각 p<0.05). 소생기 60분 후의 심박동수는 I 군에서 362±78회/분으로 II 군의 339±24회/분, III 군의 324±20회/분과 비교하여 유의한 차이는 없었다. 동맥혈 가스 분석상 pH는 실험 I 단계에 비해서는 대사성 산증이 개선된 소견을 보였으며, 각 군 간의 유의한 차이는 없었다. 혈장 칼륨 농도는 각 군 모두 실험 I 단계의 측정치에 비해 약간씩 증가된 각각의 소견을 보였고 I 군에서 5.8±0.5 mEq/L로 II, III 군에 비해 유의하게 증가되어 있었다(각각 p<0.05). 혈장 포도당 농도는 I 군에서 78±34 mg/dL로 실험 I 단계에 비해 유의하게 감소되어 있었고(p<0.05), 동일한 II 단계에서 측정된 II 군의 165±65 mg/dL, III 군의 172±42 mg/dL에 비해서도 현저하게 감소

Table 4. Physiologic parameters at the resuscitation time after 4 hour

	Group I	Group II	Group III
No of survival	6	10	10
Heart rate (beat/min)	343±82	325±46	314±43
Mean arterial pressure (mmHg)	76±13	85±15*	90±11*
Arterial blood gas			
pH	7.37±0.24	7.33±0.32	7.38±0.62
pCO ₂ (mmHg)	42.9±7.1	49.7±2.6	49.3±9.3
pO ₂ (mmHg)	84.3±24.5	115.2±19.4	97.4±32.4
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	16.3±5.6	21.4±3.5	23.0±2.7
Base excess (mmol/L)	-2.8±4.1	-4.3±2.9	-2.5±2.1
Potassium (mEq/L)	5.7±0.7	5.0±0.5*	5.2±0.4
Hematocrit (%)	34±5	36±5	37±2
Laboratory data			
Glucose (mg/dL)	113±43	133±24	149±38
LDH (U/L)	1,032±621	723±343	521±127*

LDH=Lactate dehydrogenase. *p<0.05, compared with normothermia and infused lactate Ringer's solution group (group I).

되어 있었다(각각 p<0.05). II 단계의 LDH 측정치는 I 군 843±215 U/L, II 군 513±176 D/L, III 군 463±84 D/L로 실험 I 단계의 측정치에 비해 모든 군에서 통계적으로 유의하게 증가되어 있었으나 특히 I군에서의 증가율이 가장 높았으며 III 군에서의 증가율은 가장 낮았다(p<0.05)(Table 3).

3) 관찰기(III 단계)에서의 변화

관찰기 동안 I군의 실험 흰쥐 중 4예가 사망하였는데 120분이 지난 후 심박수 60 rate/min, 수축기 혈압 60 mmHg 이하로 유지되어 조기 실험 자료만 수집하였다. 사망한 4예를 제외한 각 실험군의 심박동수는 343±82회/분, 325±46회/분, 314±43회/분으로 유의성은 없었다. 동맥혈 가스 분석상 pH는 7.33~7.38로 II 단계의 측정치에 비해서는 약간 높았으나 실험 전 측정치에 비해서는 약간 낮은 소견을 보였다. 혈장 칼륨 농도는 I 군에서 5.7±0.7 mEq/L로 다른 군에 비해 상대적으로 약간 높았으며, II 군의 5.0±0.5 mEq/L 비해서는 통계적으로 유의하였다(p<0.05). 혈장 포도당 농도는 각 군 간 유의성은 없었다. 혈장 LDH 농도는 실험 II 단계에 비해 모든 군에서 상승한 소견을 보였고, II 및 III 군과 비교하여 I 군에서 1,032±621 U/L로 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 4).

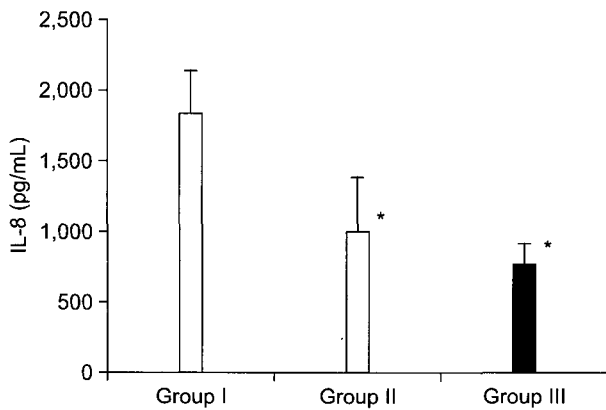


Fig. 3. Comparison of interleukin (IL)-8 in fluid of bronchoalveolar lavage (BALF) between the groups. There was significant differences of the level of IL-8 in BALF between normothermic group (group I) and systemic hypothermia groups (group II, III). Data represent the mean ± SD. * $p < 0.05$, compared with group I.

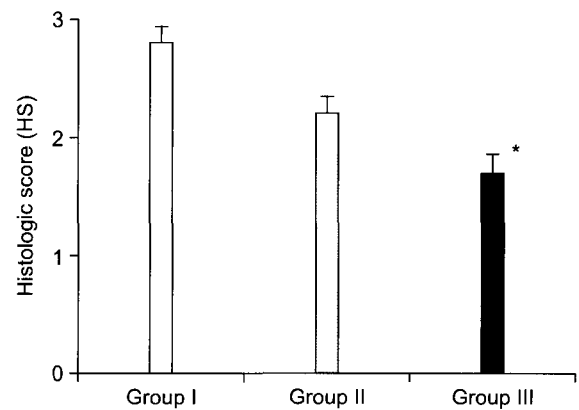


Fig. 4. Comparison of histologic scores between the groups. There was significant differences of histologic score between normothermia with infused latate Ringer's solution (group I) and systemic hypothermia with infused 5% albumin solution (group III). Data represent the mean ± SD. * $p < 0.05$, compared with group I.

4) 기관지-폐포내 Interleukin (IL)-8의 비교

실험 종료 후 시행한 기관지-폐포 세척액의 IL-8의 측정치는 I 군에서 1834 ± 437 pg/mL, II 군은 1006 ± 532 pg/mL, III 군은 764 ± 302 pg/mL로 I 군에서 II 및 III 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며(각각 $p < 0.05$), II 군과 III 군은 통계적인 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

5) 조직학적 점수의 정도 비교

폐장의 손상 정도를 평가한 조직학적 점수는 III 군 1.6 ± 0.6 , II 군 2.4 ± 1.3 그리고 I 군 2.8 ± 1.2 로 III 군에서 I 군과 비교하여 유의하게 폐장의 손상 정도가 적었다($p < 0.05$)(Fig. 4).

고 찰

외상에 의한 다량의 출혈은 치료의 시기가 늦거나 적절한 처치가 이루어지지 못한 경우 여러 가지 합병증이나 사망에 이를 수 있는 심각한 질환이다. 출혈에 의해 발생하는 저혈량성 쇼크는 대부분 흉부, 복부 혹은 골격근 등의 큰 혈관이 손상되어 발생하나 드물게는 여러 부위의 조그마한 출혈이 모여 발생하기도 한다. 쇼크란 조직에 공급되는 혈류량이 대사요구량에 미치지 못할 때 발생하는 복잡한 임상적 증후군으로 체내 혈류량의 약 40% 이상의 손실이 있는 경우에 발생하며, 생존에 필요한 기본

적인 산소나 영양분을 세포 단위에서 이용하지 못함으로써 대사산물들이 체내에 축적되어 세포단위에서부터 장기단위까지 기능부전을 초래하고 궁극적으로는 사망에 이르는 위험한 질환군이다[8].

따라서 출혈에 의한 쇼크 시 즉각적이고 신속한 처치로 적절한 혈류량을 유지하고 관류시킴으로써 주요 장기의 세포기능에 손상이 가지 않도록 산소와 영양소를 공급해 주어야 한다. 일반적인 쇼크 환자에서의 초기 치료의 가장 중요한 요소는 기도 확보, 호흡 그리고 순환계의 유지이다. 기도 확보와 호흡유지 후의 순환계의 유지는 특히 2차적인 쇼크 후의 합병증을 억제하는 데 중요하며 적절한 혈류량, 혈압 및 관류 속도를 유지하는 것이 필수적이므로 신속한 수액 요법이 필요하다.

수액 요법에 사용되는 제제는 크게 정질액과 교질액으로 구분할 수 있으며 임상적으로 각각의 사용에 따른 생리적 효과의 차이가 있다. 일반적으로 린저액 및 생리식염수 등은 정질액으로 분류되며 대부분의 임상적 상황에서 빠른 공급이 가능하고, 타 수액에 비해 가격이 저렴하며 알레르기 반응이 적고 혈액점도를 줄여 미세혈액 순환에 도움을 줄 수 있어 일차 선택 수액제로 많이 사용된다. 그러나 린저액의 경우 체내의 나트륨 전해질과 삼투압의 농도가 동일하여 체내에서 투여량의 약 25%만이 혈관 내에 존재하고 많은 양이 간질내로 이동하여 간질 부종을 일으킬 수 있는 단점이 있다. 5%, 25% 알부민 혹은 여러 종류의 다당류를 포함한 포도당 수액이 교질액 수액에

해당된다. 교질액은 정질액에 비해 분자량이 커 삼투압이 높으므로 간질내로의 수액의 이동이 적고 간질내의 수액도 혈관내로의 이동을 촉진하여 혈류량을 증가시키는 이점이 있다. 그러나 약간의 알레르기 반응과 혈액 응고 장애를 유발할 수 있고 주입 속도가 정질액에 비해 느리다는 단점이 있다. 최근 많은 연구가 진행되고 있는 고장성 식염수(7.5% NaCl)는 수액내 고농도의 염화나트륨을 함유시켜 삼투압을 높은 정질액으로 린저액과 같은 정질액의 장점인 비용, 주입 속도를 유지하면서 단점인 투여 후의 간질내의 부종 등을 최소화시킨 수액으로 혈류역학적으로 미세 순환의 개선, 심박계수, 장간막동맥 및 관상동맥의 관류량 등을 증진시키는 효과가 있다[9]. 출혈성 쇼크 후에 발생하는 주요 장기에 대한 합병증은 허혈에 의한 직접적인 주요 장기의 손상뿐만 아니라 허혈에 의해 발생하는 대사산물이나 산소 산화물에 의한 경우도 있다[10]. 허혈에 의해 발생하는 산소 산화물은 재판류 시 백혈구를 활성화시키며 각 장기 내피 세포의 미세 혈관에 직접적인 손상을 가한다. 과량의 산소산화물에 의해 발생하는 내피 세포의 손상은 출혈성 쇼크 후 미세 혈관의 투과성을 증가시키므로써 각 장기의 부종이나 울혈을 일으킨다. 출혈성 쇼크 시 시행하는 인위적인 저체온법의 시행은 실제로 여러 가지 연구들을 통해 산화 스트레스를 감소시키는 것으로 알려져 있다. Slikker 등은 저체온 시 항고사 단백질인 bcl-2의 발현이나 glutathion peroxidase의 활성화 등으로 허혈에 의한 세포의 손상을 감소시킨다고 하였다[11]. Zar와 Lancaster는 경도의 저체온법 시행으로 산소 산화물의 생성을 감소시켜 쇼크 후의 허혈에 의한 내피세포의 손상을 줄이는 것을 증명하였고[12], Yoshioka 등과 Baiping 등은 골격근 및 뇌조직 등의 각각의 세부 장기의 허혈 손상을 저체온법의 시행으로 감소시킬 수 있다고 보고하였다[13,14].

본 실험에서 출혈성 쇼크 상태에서 정상 체온을 유지한 군에서 소생 4시간 내에 4예에서 사망하여 경도의 저체온법을 시행한 군의 초기 생존율과 현격한 차를 보였다. 이처럼 출혈성 쇼크 동물 모델에서 저체온법의 시행은 쇼크 후의 생존율에 큰 영향을 미친다. 저체온법이 생존율 향상을 일으키는 기전에 대해서는 명확하지 않다. 본 실험에서 저체온법을 시행한 군에서 정상체온을 유지한 군에 비해 출혈성 쇼크 유도 후 평균 경동맥압을 40 mmHg 이하의 저혈압으로 유지하기 위해 체혈한 혈액량이 0.5~0.6 mL/100 g 더 많은 것으로 볼 때 저체온법이 적정 동맥압을 유지시키는 데 장점이 있는 것으로 추측하였다. 그러

나 Prueckner 등은 저체온법의 실시는 일시적인 체온의 하강에 의한 혈관 축소 등에 의해 정상체온을 유지군에 비해 체혈량은 많을 수 있으나 평균 동맥압을 유지하거나 상승시키는 것과는 무관하다고 하였다[15]. Jarrar 등은 출혈성 쇼크 후에 발생하는 각 기관의 기능 장애나 부전증은 대부분에서 급성 염증 반응에 의해 발생하고 저체온법을 실시함으로써 이와 같은 염증반응을 완화시켜 생존율의 향상을 가져온다고 하였다[16]. 출혈성 쇼크 후의 일시적인 허혈손상은 체내 염증 반응 물질인 싸이토카인의 분비를 증진시키고, 백혈구를 활성화시키며, 산소산화물의 축적을 가져오는 상호 작용에 의해 급성 염증 반응을 일으키나 경도의 저체온법을 실시함으로써 이와 같은 물질의 분비나 백혈구의 활성화를 억제하는 것으로 알려져 있다[17].

폐장은 모든 심박출량을 제공받는 체내의 유일한 장기로 수많은 폐포-모세혈관 형성이 잘 발달된 장기이다. 따라서 체내의 폐혈증이나 허혈에 의해 발생하는 산소산화물에 대해 민감하게 반응하며 특히 과량의 수액 공급 등에 의해 체내 단백질이 간질로 누출됨으로써 부종이나 울혈이 잘 발생한다[18]. 폐장은 본 실험에서 대부분의 경우에서 백혈구의 침윤 소견과 울혈 및 부종 소견을 보였다. 특히 백혈구의 침윤은 급성 염증 반응과 그에 따른 사망률과 밀접한 관련이 있다. Barroso-Aranda 등은 출혈성 쇼크 모델에서 항백혈구 항체 주입에 의해 사망률을 감소시킨 결과를 보고하였고[19], Wu 등은 동일한 쇼크 모델에서 폐장의 백혈구 침윤의 정도가 급성기 사망률과 관련 있는 것으로 보고하였다[3]. 본 실험에서 조직학적 검사를 통한 폐장의 백혈구 침윤의 정도를 보면 저체온법을 시행한 군들에서 정상체온을 유지한 군에 비해 상대적으로 폐장의 백혈구 침윤 혹은 손상의 정도가 적고 동일한 저체온법을 시행한 군에서도 상대적으로 수액의 공급이 적은 저체온법 및 5% 알부민액 투여군에서 린저액 투여군에 비해 백혈구 침윤의 정도가 적었다. 따라서 출혈성 쇼크 동물 모델에서의 출혈성 쇼크에 의한 폐장은 백혈구의 침윤 소견과 울혈 및 부종 등에 의해 폐장의 손상이 발생하나 저체온법 및 제한적인 수액 공급에 의해 폐장의 손상 억제할 수 있으리라 생각되었다. 그러나 출혈성 쇼크에서 소생한 후의 경과 관찰 기간이 비교적 짧아 백혈구의 침윤의 정도와 사망률과의 관계는 알 수 없었고 향후 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

Interleukin (IL)-1[beta], Interleukin (IL)-6, Interleukin (IL)-8, Tumor Necrosis Factor (TNF)-[alpha] 등은 체내 염증 반응

의 전구물질들로 출혈성 쇼크 후의 조직 손상의 정도를 아는데 중요한 물질들이다[16]. 이러한 염증 반응 물질들은 각 장기의 손상에 따라 민감하게 반응하는데, IL-6은 폐장이나 간장의 손상이 있는 경우[20], TNF-[alpha]는 심근의 손상이 있을 때 증가함으로 TNF-[alpha] 항체를 주입하여 심근 기능을 보존하기도 한다[21]. IL-8은 강력한 백혈구 활성화 인자로 특히 급성호흡부전증 환자 등의 호흡기계에서의 백혈구 침윤이나 증진을 도모함으로 폐장의 손상을 알 수 있는 염증반응 전구 물질이다[22]. 폐장의 직접적인 손상을 확인하기 위해 실험 후에 기관지-폐포 세척을 실시하고 기관지-폐포 세척액 내의 IL-8의 값을 측정하였다. IL-8은 저체온법을 실시한 II 및 III 군에서 $1,006 \pm 532$ pg/mL, 764 ± 302 pg/mL으로 정상체온을 유지한 I 군의 $1,834 \pm 437$ pg/mL에 비해 유의하게 낮아 저체온법이 폐포의 손상을 억제하는 데 유효하였다.

정상체온 유지군에서 저체온법 시행군에 비해 혈장 칼륨 농도가 높고 포도당 농도는 소생기에 낮음을 알 수 있었다. 혈장 칼륨 농도는 일반적으로 허혈 시간장, 근육, 중추신경계에서 상승하며 이는 세포막 사이의 이온 전위차를 유지하는 Na-K ATPase의 활성화에 필요한 에너지를 공급하지 못하기 때문에 발생하는 것으로 충분한 에너지의 공급과 소비가 이루어지는지를 보는 하나의 지표라 할 수 있겠다. 따라서 저체온군에서 출혈성 쇼크 단계에서 정상유지군에 비해 혈장 칼륨 농도가 낮은 것으로 보아 대사 균형이 보다 더 잘 이루어지는데 이는 저체온법에 의해 기초대사량을 줄임으로써 가능하였을 것으로 생각된다. 또한 같은 시기에 측정된 혈장 포도당 농도는 저체온법 시행군에서 높게 측정된 것으로 보아서도 이 시기에 에너지 소비 또한 적어 적은 당분해가 이루어졌음을 간접적으로 확인할 수 있었다. 이에 대한 기전은 저체온에 의해 인슐린 분비가 감소하여 내인성 포도당이 합성되고 이로 인해 전체적인 혈장 포도당 흡수가 감소하여 혈중 포도당 농도가 증가하는 것으로 추정된다.

임상적으로 저체온증은 중심 체온이 33~35°C인 경우 경도, 28~32°C를 중도, 28°C 미만인 경우를 고도로 나눌 수 있다. 갑작스런 심정지 시 경도와 중도의 저체온증의 경우 신경학적인 방어 기전이 나타나 환자의 회복에 도움을 주는 것으로 되어 있다. 출혈성 쇼크 후에 발생하는 저체온증은 응고장애, 심혈관계 기능 저하, 간 기능 저하 그리고 면역 기능 저하 등을 일으키며 이러한 합병증은 환자의 생존율과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[23]. Jurkovich 등은 외상 후 손상 정도와 저체온증과 밀접한

관련이 있으며 외상 후 체온이 32°C 이하로 내려가는 경우 모든 환자에서 사망한 것으로 보고하였다. 그 원인으로는 체온이 35°C 미만일 경우 혈소판 기능장애가 나타나 응고장애를 더욱 악화시키며 젖산의 축적으로 대사성 산증이 생성되어 심폐기능에 악영향을 주는데 32°C 미만인 경우에는 더욱 심해지기 때문이다[24]. 또한 Gentilello 등은 외상에 의해 저체온증을 보인 환자에서 급격한 체온 상승 요법이 생존율 향상에 도움이 된다고 하였다[25]. 그러나 출혈성 쇼크 후에 발생하는 임상적인 저체온증은 출혈성 쇼크 모델에서 시행하는 치료 목적의 조절 가능한 저체온법과는 구별되어야 한다[26]. 임상에서 일어나는 저체온증은 우선 외상의 정도와 관련이 있어 심한 외상에 의해 체온 조절 능력이 저하된 상태에서 다량의 찬 혈액이나 수액 투여 등에 의해 발생하는 경우가 많고 일시적인 체내 방어기전에 의해 주요 장기로의 혈액 공급을 유지하기 위해 말초 혈관의 수축이 일어나 체온이 하강하는 경우도 있다[27]. 특히 말초 혈관의 수축에 의해 발생하는 체온 하강은 몸의 떨림 현상이 일어나고 이러한 떨림에 의해 산소 소비량의 증가, 부정맥, 교감신경계의 항진 및 대사성 산증 등이 일어난다[28].

압력 조절형 출혈성 쇼크 모델을 이용한 본 실험에서 실험 준비 과정에서 제한 사항으로 첫째, 대부분의 경우 저체온법으로 알코올 솜 등으로 감싸 체온을 떨어뜨리는 표면냉각법을 사용하는데 32°C 이하의 중등도 이상의 급격한 저체온법을 실시하는 경우에는 상기에서와 같은 떨림 현상 등이 자주 발생하여 실험 전 충분한 마취가 필요하였으나 여건상의 이유로 보다 안전한 경도의 저체온법을 실시하였다. 둘째, 대퇴정맥을 포함한 사지정맥은 혈관이 가늘어 확보가 어렵고 확보한 경우에도 채혈 시에 정맥 허탈 등으로 일정시간에 채혈이 불가능하다. 따라서 이를 극복하기 위해서는 대퇴정맥을 통해 하대정맥 등의 심부정맥까지 도관을 진입시켜야 되는데 현실적으로 불가능하여 경정맥을 이용하였다. 셋째, 경동맥 및 경정맥을 이용함으로써 도관의 고정이 필요하여 기관삽입술을 시행하였는데 기관 삽입관의 내경이 적어 기관분비물에 의한 폐쇄가 빈번하여 이의 방지를 위해 인공호흡기를 부착하였다. 따라서 모든 군에서 동일한 호흡 조건이 되어 저체온법이나 수액의 양에 따른 동맥혈 가스 분석 등에서의 조건에 따른 측정값의 변화를 확인하기가 힘들었다. 끝으로 압력 조절형 출혈성 쇼크모델을 이용한 본 실험에서 실험 결과에 대한 제한점은 우선 장시간의 생존 여부를 확인할 수 없어 폐장의 변화와 생존율 간의 상호 관계를

구체적으로 나타낼 수 없었으며 폐장의 경우 폐장의 허혈에 의해 발생하는 F2-isoprostanes, 8-isoprostane, 8-epi-prostaglandin 등[29,30]의 산소 산화물에 대한 연구가 미미하였다. 따라서 향후 압력 조절형 출혈성 쇼크 모델을 이용한 실험을 통해 이에 대한 보완이 필요하리라 생각된다.

결 론

압력 조절형 출혈성 쇼크 모델에서 시행한 저체온법은 정상체온을 유지하고 있는 군에 비해 쇼크 상태에서의 기초대사량을 줄여줌으로써 허혈에 의한 조직의 직접적인 손상을 억제할 수 있으리라 생각된다. 또한 저체온법은 수액의 사용량을 줄여 주고 IL-8 등의 사이토카인 분비를 억제시키며, 백혈구의 침윤을 줄여줌으로써 쇼크 후 폐장의 기능 회복에 도움을 준다. 그러나 저체온법을 시행한 군에서도 투여하는 수액을 달리함으로써 폐장의 염증변화나 손상이 차이를 나타낼 수 있을 것으로 생각되며 이에 대한 세심한 연구가 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Hassoun HH, Mercer DW, Mooly FG, Weisbrodt NW, Moore FA. *Postinjury multiple organ failure: the role of the gut.* Shock 2001;15:1-10.
- Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, et al. *Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries.* N Engl J Med 1994;331:1105-12.
- Wu X, Stezoski J, Safar P, et al. *Mild hypothermia during hemorrhagic shock in rats improves survival without significant effects on inflammatory responses.* Crit Care Med 2003; 31:195-202.
- Attuwaybi B, Kozar RA, Rosemary A, et al. *Hypertonic saline prevents inflammation, injury, and impaired intestinal transit after gut ischemia/reperfusion by inducing heme oxygenase 1 enzyme.* J Trauma 2004;56:749-59.
- Crippen D, Safar P, Porter L, Zona J. *Improved survival of hemorrhagic shock with oxygen and hypothermia in rats.* Resuscitation 1991;21:271-81.
- Varicoda EY, Poli de Figueiredo LF, Cruz RJ Jr, Silva LE, Rocha e Silva M. *Blood loss after fluid resuscitation with isotonic or hypertonic saline for the initial treatment of uncontrolled hemorrhage induced by spleen rupture.* J Trauma 2003;55:112-7.
- Wada CE, Grady J, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. *Individual cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension.* J Trauma 1997;42:561-5.
- Tegtmeyer K. *Shock.* University of Minnesota Pediatric Critical Care Medicine 1998:1-90.
- Meyers C. *Fluid resuscitation.* Eur J Emerg Med 1997;4: 224-32.
- Childs EW, Udobi KF, Wood JA, et al. *In vivo visualization of reactive oxidants and leukocyte-endothelial adherence following hemorrhagic shock.* Shock 2002;18:423-7.
- Slikker W III, Desai VG, Duhart H, Feuers R, Imam SZ. *Hypothermia enhances bcl-2 expression and protects against oxidative stress-induced cell death in chinese hamster ovary cells.* Free Radic Biol med 2001;31:405-11.
- Zar HA, Lancaster JR Jr. *Mild hypothermia protects against postischemic hepatic endothelial injury and decreases the formation of reactive oxygen species.* Redox Rep 2000;5: 303-10.
- Yoshioka T, Shires GT, Fantini GA. *Hypothermia relieves oxidative stress in reperfused skeletal muscle following partial ischemia.* J Surg Res 1992;53:408-16.
- Baiping L, Xiujuan T, Hongwei C, et al. *Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation.* Stroke 1994;25:147-51.
- Prueckner S, Safar P, Kentner R, Stezoski J, Tisherman SA. *Mild hypothermia increases survival from severe pressure-controlled hemorrhagic shock in rats.* J Trauma 2001;50: 253-62.
- Jarrar D, Chaudry IH, Wang P. *Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanism and therapeutic approaches.* Int J Med 1999;4:575-83.
- Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. *Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia.* Am J Physiol 1986;251:G56-7.
- Razavi HM, Werhun R, Scott JA, et al. *Effects of inhaled nitric oxide in a mouse model of sepsis-induced acute lung injury.* Crit Care Med 2002;30:868-73.
- Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, et al. *Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock.* Circ Res 1988;63:437-47.
- Meng ZH, Dyer K, Billiar TR, et al. *Distinct effects of systemic infusion of G-CSF vs. IL-6 on lung and liver inflammation and injury in hemorrhagic shock.* Shock 2000; 14:41-8.
- Shahani R, Marshall JG, Rubin BB, et al. *Role of TNF-alpha in myocardial dysfunction after hemorrhagic shock and lower-torso ischemia.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;278:H942-50.
- Nakamura H, Ishizaka A, Sawafuji M, et al. *Elevated levels of interleukin-8 and leukotriene B4 in pulmonary edema fluid of a patient with reexpansion pulmonary edema.* Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1037-40.
- Patt A, McCroskey BL, Moore EE. *Hypothermia-induced coagulopathies in trauma.* Surg Clin North Am 1988;68: 775-85.

24. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman, et al. *Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival*. J Trauma 1987;27:1019-24.
25. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA. *Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study*. Ann Surg 1997; 226:439-47.
26. Mize J, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. *The forgotten vital sign: temperature patterns and associations in 642 trauma patients at an urban level I trauma center*. J Emerg Nurs 1993;19:303-8.
27. Rupp SM, Severinghaus JW. *Hypothermia*. In: Miller RD. *Anesthesia*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 1986; 1995-2002.
28. Laborit H, Huguenard P. *Practice of hibernation therapy in surgery and medicine (French)*. 1st ed. Paris: Masson. 1954.
29. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, et al. *Non-cyclooxygenases-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids*. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:10721-25.
30. Vacchiano CA, Temple GE. *Role of nonenzymatically generated prostanoid, 8-iso-PGF2 alpha, in pulmonary oxygen toxicity*. J Appl Physiol 1994;77:2912-7.

=국문 초록=

배경: 출혈성 쇼크는 허혈 시 발생하는 산소산화물 등에 의해 체내에 여러 가지 염증반응을 일으킴으로써 각 장기의 기능부전을 초래한다. 특히 폐장은 허혈 시 조기에 폐포 세포의 투과성이 증가하여 부종, 염증세포의 침윤 및 출혈 등이 일어나 호흡부전증을 초래한다. 또한 출혈성 쇼크 시 기본적으로 시행하는 수액 요법은 간질의 부종을 일으켜 폐장의 기능을 감소시킬 수 있는 위험 요소이다. 따라서 출혈성 쇼크 후 폐장의 기능 저하를 예방하기 위해서는 폐장의 염증 반응을 줄이고 폐부종을 최소화시키는 노력이 필요하다. 대상 및 방법: 300~350 gm 정도의 수컷 흰쥐를 이용하여 경정맥을 통해 약 3 mL/100 g의 혈액을 제거하여 평균 경동맥압 35~40 mmHg의 출혈성 쇼크 상태(I 단계, 60분)를 유도하고 유지한 후, 제거한 혈액을 재주입하고 수액요법을 실시하여 평균 경동맥압을 80 mmHg로 유지하는 소생 상태(II 단계, 60분)를 시행한 후 약 3시간 정도 경과를 관찰(III 단계)하였다. 실험동물은 3군으로 나누어 실험하였으며 I군(n=10)은 I 단계 시 직장체온을 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지하고 II 단계에서 린저액을 이용하여 수액요법을 실시하였다. II 군(n=10)은 I 단계 시 직장체온을 $33\pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지하고 II 단계에서 린저액을 이용한 수액요법을 실시하였다. III 군은 I 단계 시 $33\pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 체온을 유지하였고 II 단계에서 5% 알부민액을 이용하여 수액요법을 실시하였다. 각 군 모두 실험 전, I, II, III 단계 후반에 혈류역학적 인자(심박수, 평균 경동맥압), 동맥혈 가스 분석, 혈청내 포도당과 LDH, I, II 단계의 투여 수액량, 기관지-폐포 세척액의 Interleukin (IL)-8을 측정하였고, 조직검사를 통해 염증반응의 정도를 조직학적 점수로 평가하였다. 결과: I 군의 4예를 제외한 26예가 III단계까지 생존하였다. 각 군 간의 평균 경동맥압의 유의한 차이는 없었다. 그러나 실험 1단계에서의 채혈량은 I 군은 3.2 ± 0.5 mL/100 g으로 II, III 군의 3.9 ± 0.8 mL/100 g, 4.1 ± 0.7 mL/100 g에 비해 각각 유의하게 적었다 ($p<0.05$). II 단계에서의 투여 수액량은 I 군 28.6 ± 6.0 mL, II 군 20.6 ± 4.0 mL, III 군 14.7 ± 2.7 mL로 각 군 간에 통계적인 유의성이 있었다($p<0.05$). 혈청내 칼륨 농도는 I 군에서 II 군에 비해 소생술 후 유의하게 높았으며($p<0.05$), 포도당 농도는 II 단계의 I 군에서 타군과 비교하여 현저히 낮았다($p<0.05$). IL-8은 I 군 $1,834\pm 437$ pg/mL, II 군 $1,006\pm 532$ pg/mL, III군 764 ± 302 pg/mL로 I 군에서 II 및 III 군과 비교하여 통계적으로 유의하게 높았으며($p<0.05$), 폐조직의 조직검사를 통해 평가한 염증세포 분포 점수에서 III 군이 1.6 ± 0.6 으로 I 군 2.8 ± 1.2 에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다($p<0.05$). 결론: 압력 조절형 출혈성 쇼크 모델에서 시행한 저체온법은 정상체온을 유지하고 있는 군에 비해 쇼크 상태에서의 기초대사량을 줄여줌으로써 허혈에 의한 조직의 직접적인 손상을 억제할 수 있으리라 생각된다. 또한 저체온법은 수액의 사용량을 줄여주고 IL-8 등의 싸이토카인 분비를 억제시키며 백혈구의 침윤을 줄여줌으로써 쇼크 후 폐장의 기능 회복에 도움을 준다. 그러나 저체온법을 시행한 군에서도 투여하는 수액을 달리함으로써 폐장의 염증변화나 손상이 차이를 나타낼 수 있을 것으로 생각되며 이에 대한 세심한 연구가 있어야 할 것이다.

- 중심 단어 : 1. 저체온
2. 쇼크
3. 폐장
4. 출혈
5. 재관류