Oleic Acid로 유발한 급성호흡부전증 개에서 최적 호기말 양압호흡에 관한 연구

서울대학교 의과대학 마취과학교실

李國賢 · 陶商煥 · 崔益鉉 · 金光宇

= Abstract =

A Study on the Best Positive End-expiratory Pressure of Dogs in Acute Respiratory Failure Induced by Oleic Acid

Kook Hyun Lee, M.D., Sang Hwan Do, M.D., IK Hyun Choe, M.D. and Kwang Woo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure(PEEP) is a widely accepted method for the treatment of acute respiratory failure. But artificial ventilation with large tidal volume, high airway pressure and an inspired oxygen concentration of 100% are necessary for adequate arterial oxygenation in severe acute pulmonary parenchymal failure. It has been suspected that such therapy may cause irreversible pulmonary damage. The extracorporeal respiratory support has been called extracorporeal membrane oxygenation(ECMO), extracorporeal CO₂ removal(ECCO₂R) or extracorporeal lung assist(ECLA). They are prolonged venoarterial(VA) or venovenous(VV) bypass for the refractory hypoxemia which provides the diseased lung with rest. The respiratory rate can be lowered down to about 4~8 rates/min during ECLA. PEEP is known to improve the ventilation perfusion distribution with alveolar recruitment. Low frequency positive pressure ventilation is accompanied by PEEP to keep alveoli open during ECLA. The level of PEEP must be determined adequately because high PEEP may decrease the cardiac output especially during VV ECLA.

The experimental model for acute respiratory failure was induced by the intravenous injection of oleic acid 0.07 ml/kg on six mongrel dogs(15.8±0.7kg). After values of arterial oxygen saturation(SaO₂) and end-tidal CO₂(E_T-CO₂) were stabilized on the monitor, we measured control values of hemodynamic parameters. The stepwise increase of PEEP from 5 cmH₂O to 15 cmH₂O via 10 cmH₂O was followed by the comparison of the respective hemodynamic values at each PEEP with control. Compared with control, PEEP of 5 cmH₂O did not cause any changes and PEEP of 15 cmH₂O decreased cardiac output. At PEEP of 10 cmH₂O, the cardiac output and oxygen flux was maintained with normoxia. It was concluded that PEEP of 10 cmH₂O can be applied to clinical VV ECLA.

Key Words: Best positive end-expiratory pressure(PEEP), Acute respiratory failure, Oleic acid

* 이 논문은 1989년도 서울대학교 병원 특진연구비의 보조로 이루어졌음.

서 론

호흡부전증의 저산소혈증을 개선하기 위하여 개발된 인공호흡법중 호기말 양압(positive end expiratory pressure, PEEP)¹⁾은 병변이 발생한 폐장의 기능적 잔기용량(functional residual capacity, FRC)을 증가시키고, 폐장내 선트를 감소시켜, 환기-관류(V/Q) 불균형을 완화시킬 수 있음이 밝혀졌다²⁾. 현재 호흡부전증의 호흡보조법으로 PEEP는 널리 이용되고 있으나, PEEP가 호흡부전증의 병태생리(pathophysiology)에 어떤 영향을 미치는지는 의문으로 남아있다.

기계적 인공호흡은 혈액내 가스분압의 유지이외에 폐장에 알맞는 적절한 환경을 제공하는 것이 목적이며, 여러가지 환기법을 동원하여도 개선되지 않는 중증의 호흡부전증을 치료하기 위하여 extracorporeal lung assist(ECLA)³⁾가 개발되었다. 폐장의 휴식(lung rest)을 가능케하는 ECLA 실시중에도 PEEP는 사용되고 있다. venovenous(VV) ECLA는 적절한 심장기능을 전제로 하기 때문에⁴⁾ 심박출량의 저하를 피하고, 동맥혈 산소분압을 상승시킬 수 있는 PEEP의 설정이 요구되고 있다. Oleic acid 정주에 의한 호흡부전증 모델은 ECLA 실험에 자주 이용되

고 있는 바⁵⁾, 저자들은 잡견을 대상으로 호흡부전증을 유발시킨 후 적절한 PEEP를 결정하고자 하였다.

대상 및 연구방법(Fig. 1)

실험은 잡견(15.8 ± 0.7 kg) 6마리를 대상으로 실시하였다. Pentobarbital 25 mg/kg를 정주한 후 기관내 삽관을 하였고, 인공호흡기(Bear II ventilator, USA)로 F_{iO_2} 1.0하의 조절호흡을 실시하였다. 실험중 pentobarbital을 6 mg/kg/hr의 속도로 정주하였고, vecuronium 0.5~1 mg을 간헐적 정주하였다. 기관내 튜브에 Sara Cap CO_2 , O_2 and N_2O respiratory monitor(Biomedical systems, USA)를 연결하여 호기말 탄산가스 분압(E_TCO_2)이 40torr 전후가 되도록 1회 환기량(V_T)을 15 ml/kg, 호흡수 12~16회/min로 간헐적 양압호흡을 시행하였다. 방광내에 Foley tube를 삽입하였고, 가온매트를 깔아 체온을 37°C 전후로 유지하였다.

우측 대퇴동맥을 절개한 후 7.5 Fr, fiberoptic catheter(Opticath® p7110-EH, Abbott, USA)를 동맥내로 약 10 cm정도 삽입하여 동맥압력과 동맥혈 산소포화도(SaO_2)를 지속측정하였고, 동맥혈 채혈에 이용하였다. 다음은 우측 대퇴정맥을 절개하여 5 Fr. Swan-Ganz catheter(93A-132H-5F, American

Fig. 1. Two Swan-Ganz catheters are placed for monitoring hemodynamic changes after injection of oleic acid. Arterial pressure(AP) and arterial oxygen saturation(SaO_2) are monitored continuously by a 7.5 Fr. fiberoptic catheter in the aorta. Abbreviations used are: Ao, aorta; LV, left ventricle; RV, right ventricle; RA, right atrium; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava; FA, femoral artery; FV, femoral vein.

Edwards Lab, USA)를 폐동맥내에 거치하였으며, 폐동맥압, 폐모세혈관 차단압(PCWP), 중심 정맥압(CVP), 그리고 심박출량(CO)의 측정과 혼합 정맥혈의 채혈에 이용하였다. 심박출량의 측정은 Oximetrix 3 SO₂/CO compter(Abbott, USA)를 사용하여 열회석법에 의하여 3회 측정하여 평균치를 구하였고, 동맥혈과 혼합정맥혈의 가스분석은 Nova stat profile 5(Nova biomedical, MA, USA)를 이용하였다.

측정용 카테타의 삽입이 종료된 후, 5 Fr. Swan-Ganz catheter의 중심정맥압 측정용 라인을 통하여 oleic acid 0.07 ml/kg를 약 30분에 걸쳐 우심방내로 서서히 주입하였다. 1시간을 기다리면서 SaO₂가 감소

하며, E_TCO₂가 상승하는 것을 관찰하였다. 실험중 산혈증에 의한 base excess의 저하를 방지하기 위하여 sodium bicarbonate를 40~60 mEq/l 정주하였으며, calcium gluconate 500~1000 mg을 분할투여하였다. SaO₂와 E_TCO₂가 안정되어 일정한 숫자를 나타내면, 동맥압, 심박수, 폐동맥압, PCWP, CVP, CO 등을 측정하였고, 동맥혈과 폐동맥혈의 가스분석을 실시하여 이들을 대조치로 하였다. 다음은 Bear II ventilator의 PEEP를 5 cmH₂O, 10 cmH₂O, 그리고 15 cmH₂O로 단계적으로 상승시키면서 상기 측정을 반복 하였으며, repeated-measures analysis of variance를 이용하여 대조치와 비교하였고, 유의한 차이가 존재할 때 Bonferroni t test에 의하여 p<

Table 1. Hemodynamic and Blood Gas Analysis Data on Increasing Levels of PEEP

PEEP level(cmH ₂ O)	Control	5	10	15
HR(beats/min)	160±36	176±36	170±40	167±40
MAP(mmHg)	125±20	112±28	97±12	78±14*○
MPAP(mmHg)	22±6	21±7	19±6	24±3
PCWP(mmHg)	12±2	10±4	15±4	17±5*○
CVP(mmHg)	9±2	10±4	12±5	14±6*○
CO(ml/min/kg)	135±31	123±33	97±16	66±13*○△
CaO ₂ (ml/dl)	10.8±4.3	12.3±4.9	15.5±3.7*○	16.8±3.7*○
CvO ₂ (ml/dl)	6.5±3.4	7.9±3.9	9.6±2.4*	10.4±2.6*
O ₂ flux(ml/min)	229±53	228±49	205±53	123±25*○△
Os/O _T (%)	57±13	55±16	32±15*○	18±12*○
AaDO ₂ (mmHg)	541±112	561±26	484±98	330±66*○△
PH	7.19±0.20	7.20±0.21	7.17±0.22	7.18±0.25
Arterial PCO ₂ (mmHg)	75±25	81±29	71±38	63±36
PO ₂ (mmHg)	49±15	53±18	141±36*○	292±59*○
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	24±6	15±6	24±6	25±8
SO ₂ (%)	68±20	75±26	95±4*	99±1*○
PH	7.16±0.15	7.13±0.17	7.12±0.18	7.10±0.18
Mixed PCO ₂ (mmHg)	71±30	72±33	78±35	76±35
venous PO ₂ (mmHg)	32±8	36±14	44±8	49±13
blood HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	24±5	23±7	24±6	23±9
SO ₂ (%)	45±20	49±26	60±14	65±13*

*; P<0.05 compared with control(PEEP 0)

○; P<0.05 compared with PEEP of 5 cmH₂O

△; P<0.005 compared with PEEP of 10 cmH₂O

Values are mean±standard deviation, Abbreviations used are: HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CVP, central venous pressure; CO, cardiac output CaO₂, arterial O₂ content; CvO₂, mixed venous O₂ content; Os/O_T, pulmonary shunt; AaDO₂, alveolar-arterial oxygen tension difference.

0.05를 기준으로 통계적 검정을 하였다.

결 과

실험중 측정된 헤모글로빈 농도는 11.1 ± 2.5 gm% 이었다. Table 1의 실험결과에서, PEEP를 5 cmH₂O 사용한 경우는 대조치(PEEP 0 cmH₂O)와 비교하여 유의한 차이를 나타내지 않았다. 평균 동맥압(MAP)은 대조치의 125 ± 20 mmHg에서 PEEP 15 cmH₂O에서 78 ± 14 mmHg로 유의하게 감소하였다. PCWP와 CVP는 PEEP 15 cmH₂O에서만 유의하게 상승하였다. CO와, 폐포-동맥혈 산소분압차(AaDO₂), O₂ flux 등은 PEEP 15 cmH₂O에서 대조치와 PEEP 10 cmH₂O치 보다 유의하게 감소하였다. 대조치에서 보다 PEEP 10 cmH₂O와 PEEP 15 cmH₂O에서 섀트(Q_s/Q_T)는 유의하게 감소하였고, 동맥혈 산소분압(P_aO₂), 동맥혈 산소함량(CaO₂) 그리고, 혼합정맥혈 산소함량(CvO₂) 등은 증가하였다.

고 찰

급성 호흡부전증(acute respiratory distress syndrome)은 미만성 폐손상에 의하여 폐장의 유순도가 감소하고, 가스교환률이 감소하여 호흡곤란증과 저산소혈증 등의 증상을 나타내는 비특이성 질환을 통칭한다⁶⁾. 호흡부전증은 기능적 잔기용량의 감소를 동반하는 경우가 많으며, 폐포허탈(alveolar collapse)은 폐장내 섀트(intrapulmonary shunt)를 증가시키게 되어 동맥혈 산소분압(P_aO₂)은 감소하게 된다. 호흡부전증의 저산소혈증을 개선하기 위하여 사용되는 환기법 중에서 호기말 양압(PEEP)은 유효성이 인정되어 조절호흡(controlled ventilation)이나 자발호흡(spontaneous ventilation) 등에 병용하여 사용되고 있다^{7,8)}.

폐실질(lung parenchyme) 손상에 의한 급성 호흡부전증의 사망율은 높은 편으로, Bartlett등⁹⁾은 66%의 사망율을 보고하였다. Gattinoni등¹⁰⁾은 호흡부전증이 발생한 폐장을 전산화 단층촬영으로 검사하여, 폐질환은 균일하게 분포되어 있지 않으며, 정상으로 환기되는 부분은 전체폐의 20~30%에 불과하다는 사실을 확인하였고, 정상 폐조직이 고농도의 산소와 높

은 기도내 압력을 동반하는 과환기에 노출되어 결국 의원성(iatrogenic) 손상을 입게 될 가능성이 높다고 하였다. 중증의 호흡부전증 환자에 동맥혈 가스분압을 정상으로 유지시키기 위하여, 가혹한 환기조건을 지속하면 폐장이 비가역성(irreversible) 손상을 입게 된다는 사실이 실험적으로 밝혀지게 되었다¹¹⁾.

막형 산화기(membrane oxygenator)와 체외순환(extracorporeal circulation)을 이용한 체외식 폐보조요법은 난치성(refractory) 저산소혈증(hypoxemia)을 치료하기 위하여 개발되었으며(Mill등, 1972)¹²⁾, 기계적 인공호흡의 의원성 손상을 배제하고, 폐장의 회복을 돕기 위하여 폐의 기능적 휴식(lung rest)을 가능케 하는 목적으로 중증의 호흡부전증에 선택적으로 이용되고 있다. 호흡부전증의 가장 중요한 증상이 저산소혈증이므로, Bartlett등¹³⁾은 산화기로 산소를 공급하는 체외순환을 ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)라 하였고, Gattinoni등¹⁴⁾은 혈중 탄산가스를 체외순환으로 조절하는 방법을 ECCO₂R(extracorporeal CO₂ removal)이라 하였으며, 森岡등은 ECLA(extracorporeal lung assist)라는 용어의 사용을 주장하였다³⁾.

PEEP는 허탈된(collapsed) 폐포에 환기를 가능케 하여 폐포를 동원(recruitment)시키며, 환기-관류 불균형을 개선시키기 때문에, 폐의 휴식을 가능케 하는 ECMO와 ECCO₂R 중에도 사용되고 있다. 주로 신생아 호흡부전증에 이용되는 venoarterial(VA) ECMO에서는 분시 호흡수는 10회로 하고 PEEP는 4 cmH₂O를 사용하고 있으며, 성인에 이용되는 VV ECCO₂R에서는 약 15 cmH₂O의 PEEP를 사용하고 있다. 최근 소아의 호흡부전증에 VV bypass를 조기에 실시하려는 시도가 활발히 진행되고 있다. VV bypass는 적절한 심장기능을 전제로 하기 때문에 심기능에 장애를 초래하지 않는 PEEP의 선정이 요구된다. 따라서 oleic acid 0.07 ml/kg를 15 kg 전후의 잠전에 정주한 후 급성 호흡부전증을 유발시킨 후, 심박출량과 산소공급에 영향을 최소로 하면서 PaO₂를 상승시킬 수 있는 PEEP를 결정하고자 하였다.

oleic acid 정주 실험모델¹⁵⁾은 약 4~5시간 동안은 심폐기능에 악화를 초래하지 않고, 성인형 호흡부전증(adult respiratory distress syndrome)과 비슷한 병리학적 소견을 나타낸다. PEEP를 단계적으로 상승

시키면 심박출량은 PEEP 15 cmH₂O에서 유의하게 감소하였고, O₂ flux 역시 감소하였다. PEEP 10 cm H₂O에서는 폐장내 선트를 감소시키면서도, 심박출량의 감소를 초래하지 않았다. 따라서 oleic acid 정주에 의한 ECMO 실험모델에 적합한 PEEP 수준은 10 cmH₂O라고 판단되었다.

결 론

중증 호흡부전증에 선택적으로 사용되고 있는 체외식 폐보조법은 폐의 휴식을 가능케하며, 그 사이 폐의 회복을 도모하는 치료법이다. PEEP는 폐장내 환기를 균등하게 분산시키고, 폐포 허탈을 방지하기 때문에 ECLA 실시중에도 사용되고 있다. VV ECLA는 심박출량이 충분하여야 호흡보조 효과를 기대할 수 있기 때문에 과도한 PEEP의 사용은 피하여야 한다. 잡견에 oleic acid로 호흡부전증을 유발시킨 모델에 적절한 PEEP 수준은 10 cmH₂O이었으며, 소아의 ECLA에 이용되기를 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Pett TL, et al. *Acute respiratory distress in adults. Lancet* 1967; 2: 319-323.
- 2) Tyler DC. *Positive end-expiratory pressure: a review. Crit Care Med* 1983; 11: 300-305.
- 3) Terasaki H, Nogami T, Saito Y, et al. *Extracorporeal lung assist without endotracheal intubation and mechanical pulmonary ventilation. Crit Care Med* 1987; 15: 84-85.
- 4) Tanoue T, Terasaki H, Sadanaga M, et al. *To-and-fro extracorporeal lung assist(ECLA) through a single catheter-in premature goats as an experimental model of infant respiratory insufficiency. J Anesth* 1988; 2: 124-132.
- 5) 이국현, 김광우. 급성호흡부전증 개에서 막형 체외순환법에 관한연구. *대한마취과학회지* 1991; 24: 299-308.
- 6) Petty TL, Ashbaugh DG. *The adult respiratory distress syndrome. Chest* 1971; 60: 233-239
- 7) 김광우. 급성호흡부전증시 호기말 양압 호흡법이 심폐혈관계 및 환기능에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. *대한마취과학회지* 1982; 15: 255-266.
- 8) Covelli HD, Weled BJ, Beekman JF. *Efficacy of continuous positive pressure airway pressure administered by face mask. Chest* 1982; 81: 147-150.
- 9) Bartlett RH, Morris AH, Fairley HB, et al. *A prospective study of acute hypoxic respiratory failure. Chest* 1986; 89: 684-689.
- 10) Gattiononi L, Mascheroni D, Torresin A, et al. *Morphological response to positive end-expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. Intensive Care Med* 1986; 12: 137-142.
- 11) Tsuno K, Prato P, Kolobow T. *Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressure. J Appl Physiol* 1990; 69: 956-961.
- 12) Hill JD, DeLevall MR, Fallar RJ, et al. *Acute respiratory insufficiency: treatment of prolonged extracorporeal oxygenation. J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 551-562.
- 13) Bartlett RH, Gazzaniga AB, Huxtable FR, et al: *Extracorporeal circulation(ECMO) in neonatal respiratory failure. J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 826-833.
- 14) Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, et al. *Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal(LFPPV-ECCO₂R): an experimental study. Anesth Analg* 1978; 57: 470-477.
- 15) Scharf SM, Ingram RH: *Effects of decreasing lung compliance with oleic acid on the cardiovascular response to PEEP. Am J Physiol* 1977; 233: H635-H641.