

급성 폐손상에서 폐를 Recruit시키는 방법간의 비교 연구[†]

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과,
강북삼성병원 내과*, 삼성생명과학연구소

서지영, 강경우, 박상준, 김호철, 임시영*, 정만표,
한정호, 김호중, 권오정, 이종헌

= Abstract =

Comparison of Two Methods of Recruiting the Acutely Injured Lung

Gee Young Suh, M.D., Kyeong Woo Kang, M.D., Sang Joon Park, M.D.,
Ho Choel Kim, M.D., Lim Si Young, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Jeongho Han, M.D.,
Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D., Chong H Rhee, M.D.

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Samsung Biomedical Research Center, Seoul, Korea*

Background : To evaluate the efficacy of two methods of obtaining lung recruitment to reduce ventilator-induced lung injury (VILI).

Methods : Fifteen New-Zealand white rabbits were ventilated in the pressure-controlled mode while maintaining constant tidal volume (10 ml/kg) and fixed respiration rate. Lung injury was induced by repeated saline lavage ($PaO_2 < 100$ mmHg), and the pressure-volume curve was drawn to obtain P_flex. The animals were then randomly assigned to three groups and ventilated for 4 hours. In the control group (n=5), positive end-expiratory pressure (PEEP) less than that of P_flex by 3 mmHg was applied throughout the study. In the recruitment maneuver (RM) group (n=5), RM (CPAP of 22.5 mmHg, for 45 seconds) was performed every 15 minutes in addition to PEEP level less than P_flex by 3 mmHg. This phrase is unclear. In the P_flex group, PEEP of

[†]본 연구는 보건복지부 보건의료기술개발사업 HMP-97-M-2-0044의 보조로 이루어졌음.

Address for correspondence :

O Jung Kwon, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center
50 Ilwon Dong, Kangnam Ku, Seoul, Korea, 135-710

Phone : 82-2-3410-3421 Fax : 82-2-3410-3849 E-mail : ojkwon@smc.samsung.co.kr.

Pflex was given without RM. Gas exchange, lung mechanics, and hemodynamics parameters as well as pathology were examined

Results : 1) Both the control and RM groups showed decreasing tendency in PaO₂ with time. There was significantly decreased PaO₂ at 4 hr compared to 1hr(p<0.05). But in the Pflex group, PaO₂ did not decrease with time(p<0.05 vs other groups at 3, 4 hr). PaCO₂ did not show significant difference among the three groups. 2) There was no significant difference in static compliance and plateau pressure. Mean blood pressure and heart rate also did not show any significant difference among the three groups. 3) The pathologic exam showed significantly less neutrophil infiltration in the Pflex group than in the control group(p<0.05). There was borderline significant difference in hyaline membrane score among the groups (p= 0.0532).

Conclusion : Although recruitment maneuver of the injured lung may be important in decreasing VILI, it alone may not be sufficient to minimize VILI. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 500-512)

Key words : Respiratory distress syndrome, Adult ; Artificial ventilation ; PEEP ; Recruitment.

서 론

최근 급성호흡곤란증후군 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)의 사망률이 감소하고 있다는 보고가 있고^{1,2} 이는 ARDS환자의 보존적인 치료의 발달과 기계환기 방식의 변화에 의한 것이라는 분석이 나와 주목을 받고 있다. ARDS환자의 기계환기는 과거의 동맥혈가스검사의 정상화를 목표로 하는 용적중심의 기계환기에서 저 일회호흡량(tidal volume : V_T)을 주면서 허탈된 폐를 recruit시키고 고평부압을 제한하는 폐보호 전략의 기계환기로 바뀌고 있다³. 이런 폐보호 전략의 이론적인 배경은 바로 기계환기기-유발 폐손상(ventilator-induced lung injury : VILI)이다.

VILI의 발생 기전은 폐포의 과팽창과 허탈된 폐포의 반복적인 개방과 폐쇄에 의한 폐손상에 의한 것으로 알려져 있다⁴. 따라서 VILI를 최소화하기 위해서는 일회호흡량을 적게 해서 과팽창을 줄이고 허탈된 폐를 recruit시켜 반복적인 개방과 폐쇄에서 오는 폐손상을 최소화 해야 하나 아직까지 손상된 폐를 recruit시키는 최적의 방법에 대해서는 논란이 있는 상태이다.

폐를 recruit시킬 수 있는 방법 중에 하나는

ARDS환자의 호흡기계 압력-용적(pressure-volume : PV) 곡선에서 유순도가 낮은 부분에서 높은 부분으로 이행되는 부위(lower inflection point: LIP 또는 Pflex)를 찾아 그 이상의 호기말 양압(postive end-expiratory pressure : PEEP)을 유지해 주는 방법이 있을 것이며⁵ 또 하나는 더 낮은 PEEP을 유지하면서 간헐적으로 recruitment maneuver(RM)을 시행하는 방법을 생각할 수 있으나⁶ 이 두 가지 방법을 직접 비교한 연구는 없는 실정이어서 본 연구를 시행하였다.

연구방법

1. 실험동물의 준비

본 연구는 암수 구별 없이 3 kg 내외의 New Zealand White Rabbit(중앙실험동물, 서울)을 대상으로 하였다. 실험실 환경에 1 주일간 적응시킨 후 마취를 위해 ketamine 35mg/ml와 xylozaine 5mg/kg을 근육주한 후 동물을 양와위로 위치시키고 기관절개술을 시행하여 ID 3.5mm 기관내튜브(Mallinckrodt, Mallinckrodt Medical Co., Ireland)를 삽관하고 기계환기를 시작하였다. 기계환기는 Servo 900C 인공

호흡기(Siemens-Elcoma AB사, Sweden)로 압력조절 방식으로 시행하였으며 V_T 이 10 ml/kg 되도록 공급 압력을 계속적으로 조절하였고, 흡입 산소 분율은 1.0으로 유지하였고 PEEP은 2 mmHg(2.7 cmH₂O), 흡기대호기비는 1:1로, 이산화탄소 분압이 35-45 mmHg로 유지되도록 분당 호흡수를 조절하였다. 이후의 기계환기 설정은 PEEP의 변화 외에는 동일하게 유지하였다. 토끼의 귀정맥에 22G 카테테르(동방 D&B)를 삽입한 후, 실험기간 동안 0.9% NaCl 용액을 10 ml/kg/hr의 속도로 계속적으로 정주하였으며 pentobarbital을 4 mg/kg/hr로 정주하여 마취를 유지하며, 근이완을 위해 pancuronium 0.1mg/kg/hr를 infusion pump를 이용하여 정주하였다.

우측 고동맥에 cut down을 실시하여 cut down tube를 삽입하여 동맥압과 혈액채취에 사용하였다. 체온은 식도 내에 탐식자를 통해 감시하였고 하부에 항온대를 깔고 상부에는 가열등(heat lamp)을 설치하여 $39 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 평균 동맥압(mean arterial pressure, MAP), 맥박수와 체온은 Hewlett-Packard Monitoring System Model 78354C (Hewlett-Packard GMBH, Boeblingen, Germany)으로 측정하였다.

2. 가스교환, 폐역학 지표

동맥혈 가스 검사는 고동맥에서 채취한 혈액을 사용하여 288 Blood Gas Analyzer (CIBA-Corning Diagnostic Corp., Medfield, MA, USA)를 사용하여 시행하였다. 호기된 V_T 은 인공호흡기의 계기판으로부터 구하였으며 기도압은 P23XL pressure transducer (Ohmeda Inc, Madison, WI, USA)을 사용하여 TA11 recording system (Gould Instruments, Valley View, OH, USA)로 기록하였다. 실질적 일회호흡량(effective tidal volume, V_{Teff})은 V_T 에서 인공호흡기 circuit내의 compressible volume을 제외함으로써 구하였다. 고평부 기도압(plateau pressure,

Pplat)은 흡기말 정지를 시킨 후 3초후에 기도압이 안정된 것을 확인한 후 측정하였다. 호흡기계의 정적 유순도(static compliance, Cst)는 다음과 같은 공식을 이용하여 구하며 체중에 따른 오차를 줄이기 위하여 체중으로 나누어 표시하였다.

$$Cst = [V_{Teff} / (P_{plat} - PEEP)] / kg$$

3. 급성폐손상의 유도

모든 조작이 끝난 후 동물이 안정되면 폐손상을 유도하였다. 모든 지표들의 기저치를 기록한 후(base-line) 급성 폐손상의 유도를 위하여 Lachmann 등의 방법의 변형을 사용하여⁷ 식염수세척을 시행하였다. 따뜻한 식염수(37°C) 20 ml/kg를 기관내 튜브를 통해 주입한 후 15초동안 폐속에 유지시킨 후 배액을 시켰으며 세척 사이에는 기존의 인공호흡기 설정으로 기계환기를 계속하는데 항상 V_T 이 10 ml/kg가 되도록 공급압력을 조절하였다. 기관지세척은 PaO₂가 100 mmHg이하로 떨어질 때까지 시행하였으며 30분이 지난 뒤에도 PaO₂가 100 mmHg이하로 유지되어 폐손상이 어느 정도 안정되었다고 생각되면 실험을 시작하였다.

4. 압력-용적(PV) 곡선 및 Pflex의 측정

폐손상이 안정된 후 PV 곡선을 구하였다. PV 곡선은 50 ml 주사기를 사용하여 공기를 소량씩 주입하면서 해당되는 압력을 측정하여 그래프화 함으로써 구하였는데, 첫 10 ml는 공기를 2.5 ml씩, 그 후로는 5 ml씩 주입한 후 3초동안 기다려 기도압이 안정되는 것을 확인하여 그 당시의 압력을 기록하였다. 이 수치를 이용하여 x-축에는 기도압, y-축에는 주입공기량으로 하는 그래프를 구하였고 초반에 호흡기계 유순도(단위 압력당 용적의 변화)가 낮은 부분의 점을 연결한 선과 후반부 높은 부분의 점들을 연결한 선이 만나는 지점인 Pflex를 측정하였다.

5. 실험 protocol

Pflex를 측정된 후 동물들을 3군으로 무작위로 배정하여 실험을 하였으며 각 군당 5마리의 토끼에서 실험을 하였다. 대조군은 폐손상 직후 PEEP을 Pflex보다 3 mmHg(4.1 cmH₂O)의 낮은 PEEP을 유지하면서 다른 기계환기기 설정은 그대로 유지한 채 4시간동안 환기를 시행한 군이었다. RM군은 PEEP을 포함한 모든 기계환기기 설정은 대조군과 그대로 유지한 채 15분마다 RM을 시행하였던 군이었다. RM의 방법으로 22.5 mmHg(30.6 cmH₂O)의 continuous positive airway pressure(CPAP)을 45초 동안 유지하였다. 마지막으로 Pflex군은 다른 기계환기기 설정은 대조군과 동일하게 유지하였으나 PEEP만 Pflex의 높은 PEEP으로 유지하였던 군이었다. 모든 토끼들에서 전술한 가스교환, 호흡기역학, 그리고 혈액학적인 지표들을 1시간 간격으로 4시간 동안 측정하였다.

6. 조직학적 검사

실험이 끝나면 고농도의 KCl 주입으로 동물을 희생시켰다. 희생시킨 동물의 폐를 20 cmH₂O의 압력으로 기도를 통하여 formalin(Sigma, USA)을 주입하여 고정시켰으며 paraffin에 포매 hematoxylin과 eosin 염색을 시행하여 조직학적인 소견을 비교하였다. 조직은 dependent와 non-dependent 부위를 나누어서 부종, hyaline membrane, 호중구 침윤, 출혈 정도를 반정량적으로 0-3점까지 점수를 비교하여 분석하였으며 점수 부여시 사용된 기준은 Table 2와 같다. 따라서 각 토끼 당 2개 즉 각 군 당 총 10개의 조직에 대한 점수를 부여하였다.

통 계

각 군간의 기저치와 조직소견의 분석은 Kruskal-Wallis one-way analysis of variance(ANOVA)

검사를 시행하였으며 의미 있는 차이가 있는 경우 post-hoc Dunn's test를 시행하였다. 군간 그리고 각 군내의 시간에 따른 변수의 차이는 repeated measures ANOVA로 확인하였다. 어느 군간의 차이가 있는 지는 post-hoc Scheffe test로 관찰하였으며 구체적으로 어느 시점에서 차이가 있는 지는 있는지는 Bonferroni's correction for multiple comparisons로 확인하였고 각 군내에서 1시간의 수치와의 차이는 post-hoc Dunette's test를 이용하여 분석하였다. p 값이 0.05미만인 경우 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

15마리 전부 4시간 동안의 실험을 마칠 수 있었으며 폐세척은 평균 4.4회(2-7회), Pflex는 평균 8.9 mmHg(12.1 cmH₂O)였다. 각 군간 여러 지표들간의 차이는 발견되지 않았다(Table 1).

1. 가스교환 지표

모든 토끼들에서 급성 폐손상 유도 후 PaO₂는 50 mmHg이하로 감소하였다. 대조군에서 PEEP을 2에서 5.5 mmHg(9.0 cmH₂O)로 증가 시키고 1시간 후 PaO₂는 406.2±174.0 mmHg로 증가하였으며 시간에 지남에 따라 점차 감소하여 4시간 후에는 PaO₂가 205.2±94.7 mmHg로 1시간 후에 비해서 유의한 감소가 관찰되었다(Fig. 1A, p<0.05). RM군에서도 PEEP을 증가 시키고 15분마다 RM을 실시한 후 1시간에 PaO₂가 349.1±140.0 mmHg이었으며 점차 감소하여 4시간 후에는 169.0±130.5 mmHg로 1시간에 비해 유의한 감소가 관찰되었다(Fig. 1A, p<0.05). 그러나 Pflex 군에서는 PEEP을 Pflex로 증가시킨 후 1시간에 PaO₂는 559.7±49.2 mmHg로 증가하였으며 그 이후로 계속 500 mmHg 이상을 유지하여 2시간에서는 RM군에 비해, 3,4시간에서는 대조군에 비해 유의하게 높았다(Fig. 1A, p<0.05).

Table 1. Baseline characteristics of the three groups.

| | Control | Pflex | RM |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Bwt (kg) | 3.1 ± 0.1 | 3.0 ± 0.3 | 3.0 ± 0.2 |
| RR (/min) | 16.4 ± 2.2 | 15.8 ± 1.8 | 15.4 ± 4.0 |
| No of lavage(n) | 5.2 ± 1.5 | 3.8 ± 1.6 | 4.2 ± 1.9 |
| Pflex (mmHg) | 8.9 ± 1.3 | 8.3 ± 0.6 | 9.0 ± 1.0 |
| PaO ₂ | 595.0 ± 28.2 | 592.6 ± 18.8 | 590.2 ± 33.1 |
| PaCO ₂ | 39.0 ± 2.2 | 39.0 ± 4.4 | 38.1 ± 2.9 |
| Pplat (cmH ₂ O) | 11.4 ± 0.9 | 10.6 ± 1.8 | 10.1 ± 1.5 |
| Cst (ml/cmH ₂ O/kg) | 1.1 ± 0.1 | 1.3 ± 0.3 | 1.4 ± 0.3 |

Bwt : body weight, R : respiration rate, Pflex : lower inflection point, Pplat : plateau pressure, Cst : static compliance, RM : recruitment maneuver

Table 2. Criteria used to grade lung injury in pathologic specimen

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-----------------------------|----------------------|---|---|--|
| Edema | None | Focal | Diffuse (perivascular edema ≤ 15 μ m) | Diffuse severe (perivascular edema > 15 μ m) |
| Hyaline membrane | None | Focal (<5%) | Occasional (5-30%) | Diffuse multifocal (>30%) |
| Neutrophil infiltration* | Minimal (<50/HPF) | Patchy (50-200/HPF) | Diffuse (100-200/HPF) | Severe (>200/HPF) |
| Hemorrhage | None | Focal patchy hemorrhage, area < 10% | Multifocal hemorrhage, area 10-30% | Diffuse hemorrhage |

* average number of cells counted in 10 high power fields(HPF) at x400

PaCO₂는 폐손상 유도직 후 평균 55-60 mmHg사이로 증가하였으며 세군간 유의한 차이는 관찰되지 않았지만 RM군에서 4시간 PaCO₂가 70.1 ± 16.3 mmHg로 1시간의 59.1 ± 12.3 mmHg에 비해 유의한 상승이 관찰되었다(Fig. 1B, p < 0.05).

2. 폐역학 지표

Cst는 대조군에서 폐손상 전 1.13 ± 0.12 ml/cmH₂O

/kg에서 폐손상 후 0.63 ± 0.18 ml/cmH₂O/kg로 감소하였으며 PEEP을 상승시킨 후 1시간 후 0.77 ± 0.09 ml/cmH₂O/kg로 상승하였으며 그 이후 거의 일정하게 유지되었다. 다른 군에서도 유사한 변화를 보였으며 세 군간 유의한 차이는 없었다(Fig. 2A, p > 0.05). Pplat도 세 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2B, p > 0.05).

— Comparison of two methods of recruiting the acutely injured lung —

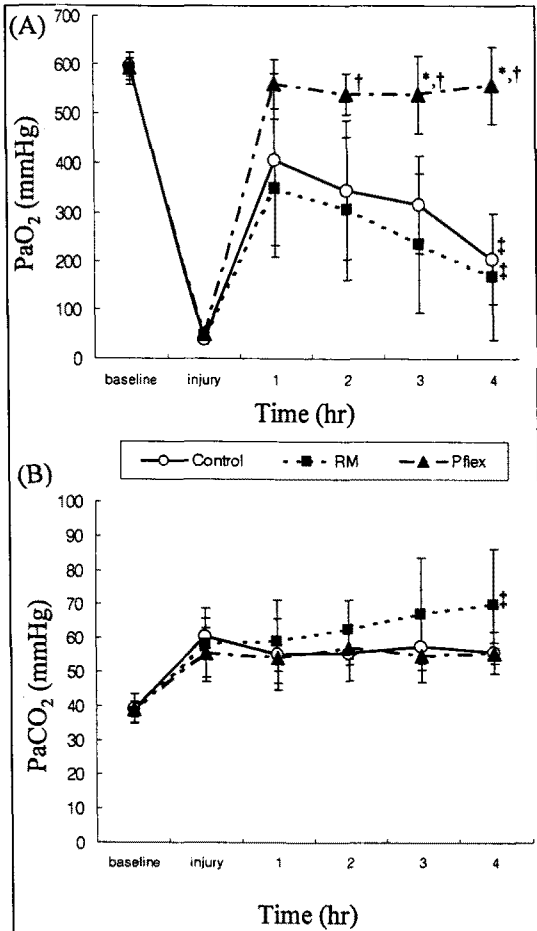


Fig. 1. Changes in (a) PaO₂ and (b) PaCO₂ in the control, recruitment maneuver (RM) and Pflex groups. (a) Only Pflex group did not show progressive decrease in PaO₂ with time. (b) with time. (b) No significant inter-group differences was seen for PaCO₂.

*p < 0.05 vs. control group, †p < 0.05 vs. RM group, ‡p < 0.05 vs. 1hr

3. 혈액학적 지표

MAP나 맥박수도 세 군간 유의한 차이가 관찰되지 않았으며 각 군에서 시간에 따른 차이도 발견되지 않았다.

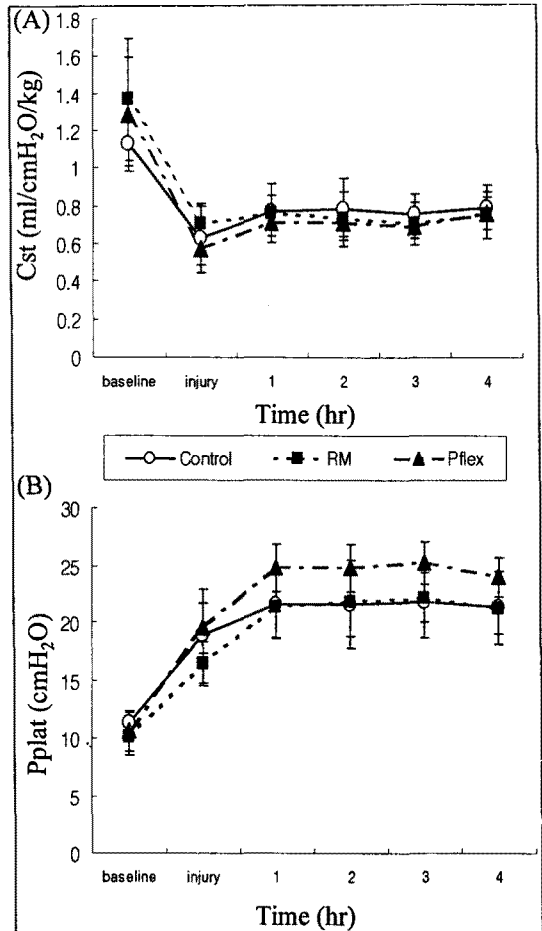


Fig. 2. Changes in (a) static compliance (Cst) and (b) plateau pressure (Pplat) in the control, recruitment maneuver (RM) and Pflex groups. There was no significant difference for Cst and Pplat among the three groups.

4. 폐조직 소견

전반적으로 모든 군에서 non-dependent 부위보다는 dependent 부위의 폐 손상이 심한 경향을 보였으며 n수가 작아 dependent 부위와 non-dependent 부위를 합하여 통계분석을 시행하였다. Pflex군에서 폐손상이 적은 경향을 보였으며 특히 호중구 침윤의 경우 Pflex군의 1.4 ± 0.8점으로 대조군의 2.5 ± 0.5점에

고찰

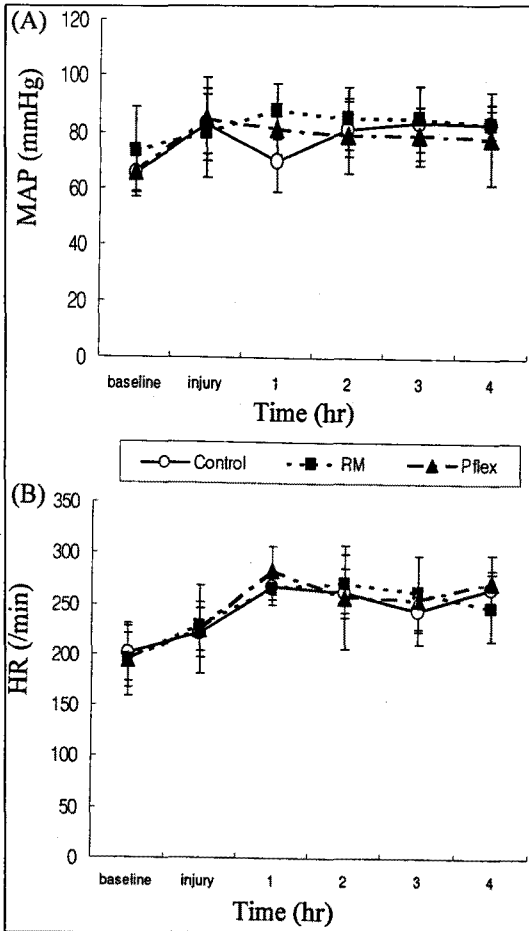


Fig. 3. Changes in (a) heart rate (HR) and (b) mean arterial pressure(MAP) in the control, recruitment maneuver(RM) and Pflex groups. No significant difference in HR or MAP was seen in the three groups.

비해 유의하게 낮았으며($p < 0.05$, Fig. 4,5) RM군은 중간 정도로 1.9 ± 1.1 점을 기록하였다. Hyaline membrane 점수도 대조군, RM군, Pflex군에서 각각 1.8 ± 0.9 , 1.0 ± 0.9 , 0.9 ± 0.6 점으로 Pflex군에서 낮은 경향을 보였다($p = 0.0532$). 부종이나 출혈도 Pflex군에서 적은 경향을 보였지만 통계적 유의성은 없었다.

본 연구의 결과는 손상된 폐를 충분히 recruit시키지 않으면 폐손상이 진행될 수 있다는 것과, 간헐적인 RM보다는 폐의 허탈을 방지할 수 있는 Pflex의 PEEP이 폐손상의 진행을 방지하는 데에 더 효과적이라는 것을 시사한다. 충분한 PEEP을 사용하지 않은 대조군에서 시간에 따른 PaO_2 의 감소가 관찰되었고 조직학적 손상 정도가 가장 심한 것을 알 수 있었으며 Pflex군에서는 시간에 따른 PaO_2 의 감소가 관찰되지 않았으며 조직학적으로도 폐손상의 감소가 관찰되었다.

VILI는 과거에는 압력상해(barotrauma)와 동의어로 사용하였으나 최근에는 기계환기 자체가 ARDS와 동일한 조직조건을 갖는 심한 폐손상을 일으킬 수 있다는 사실이 밝혀지면서 급성 폐손상에서 기계환기의 방법을 획기적으로 바꿔 놓은 개념이다. VILI의 두 가지 중요한 기전으로 과팽창과 허탈된 폐단위의 반복적인 개방과 폐쇄가 논의되고 있는 실정이다.

Gattinoni 등은 CT를 이용한 연구에서 ARDS환자의 폐의 유순도는 정상적으로 aeration되는 폐단위의 양과 비례하며 그 용적이 정상의 30% 정도 밖에 되지 않는다고 하여 "baby lung"이라는 개념을 주장한 바 있다⁸. 따라서 급성 폐손상을 받은 폐에 과거에 사용하던 고 일회호흡량으로 환기시키면 용적이 상대적으로 정상적인 폐포로 모이게 되어 그 폐포가 과도하게 팽창되어 손상을 받을 수 있으며⁹ 이를 용적상해(volutrauma)라고 한다. 또한 허탈된 폐포가 호흡에 따라 허탈과 개방을 반복하면 폐포가 불안정해지고, shearing force에 의한 상피세포의 손상과 더불어 모세혈관벽의 파괴를 초래할 수 있다[허탈상해(atelectrauma)]¹⁰. 허탈된 폐포의 벽은 폐포의 상호의존성(interdependence)에 의한 가중된 힘을 받게 되는데 Mead등은 개방되어 있는 폐포들 사이에 허탈된 폐포가 있을 때 그 폐포의 벽이 받는 힘은 $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 의 압력으로 팽창시켰을 때 $140 \text{ cmH}_2\text{O}$ 까지 다다를 것이라고 계산하였으며¹¹ 이런 상호의존성에 의한 폐손

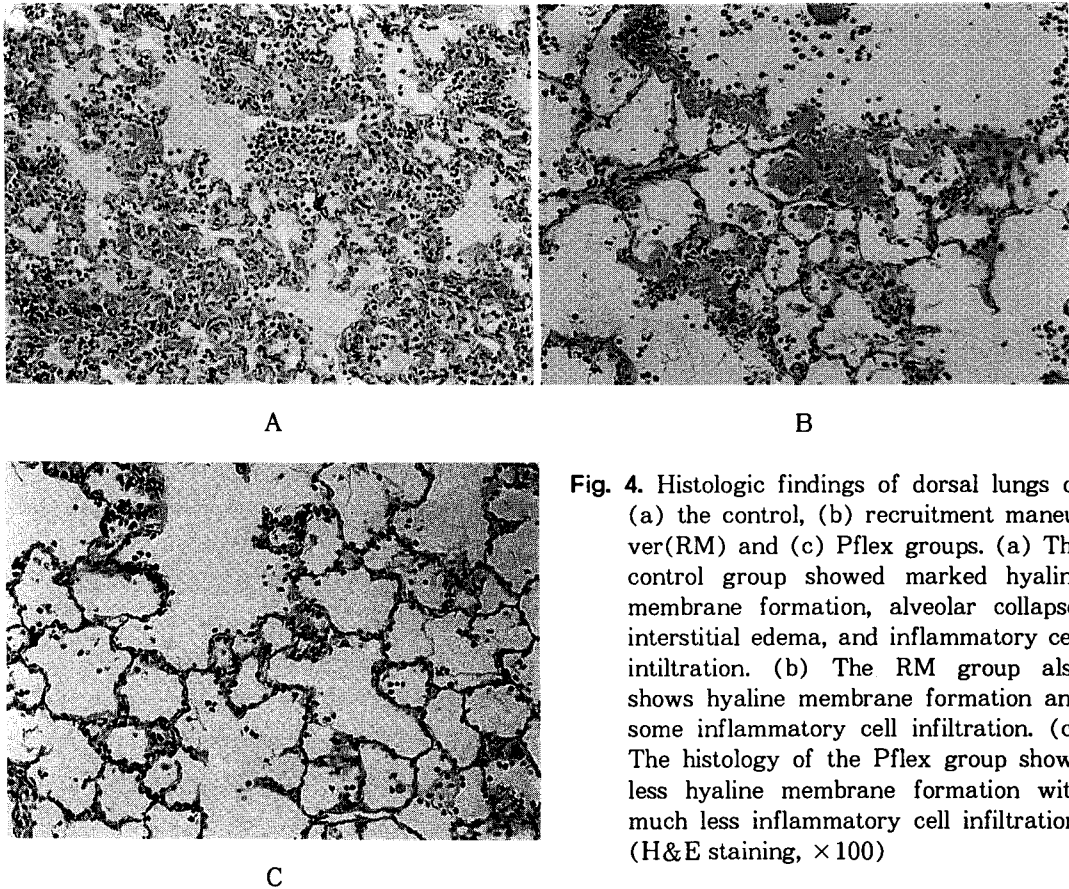


Fig. 4. Histologic findings of dorsal lungs of (a) the control, (b) recruitment maneuver(RM) and (c) Pflex groups. (a) The control group showed marked hyaline membrane formation, alveolar collapse, interstitial edema, and inflammatory cell infiltration. (b) The RM group also shows hyaline membrane formation and some inflammatory cell infiltration. (c) The histology of the Pflex group shows less hyaline membrane formation with much less inflammatory cell infiltration. (H&E staining, $\times 100$)

상도 VILI에 관여할 것이다.

이런 VILI는 그 자체가 폐의 염증성 반응을 항진시켜 염증세포들을 활성화시키고 cytokine 등과 같은 염증성 매개체의 생산을 증가하여 폐의 손상을 증폭시키며 폐혈증이나 더 나아가 다장기부전으로의 진행을 초래할 수 있을 것으로 생각되고 있다(biotrauma)¹².

최근 ARDS환자의 기계환기의 경향은 이런 VILI를 최소화하려는 방향인 폐보호전략(lung protective strategy)이며 이런 폐보호전략의 핵심은 폐포의 과팽창의 방지와 허탈된 폐를 recruit시키고 recruit된 폐를 유지하는 것이다(“open up the lung and keep the lung open”)¹³. 현재까지 전통적인 일회호흡량과 저일회호흡량을 비교한 무작위 비교연구 4개가 논문으로 발표되었는데^{6,14-16}, 각 연구마다 차이가 있지만

비교군보다 높은 PEEP을 사용한 Amato의 연구를 제외하고는 차이가 없었다. 그러나 최근 미국 NIH의 ARDSnet는 845명의 ARDS 환자에서 시행한 대규모 무작위 비교연구에서 저일회호흡량군(V_T 6 ml/kg)이 고일회호흡량군(V_T 12 ml/kg)에 비해 사망률을 유의하게 감소시킬 수 있었다고(40% vs 30%) 1999년 미국흉부학회에서 발표한 바 있어 작은 일회호흡량이 더 우월함을 시사하고 있다.

폐보호전략의 또 하나의 축은 허탈된 폐포를 다시 환기에 참여하도록 recruit시키는 것이다. 폐포가 recruit되면 기계환기와 연관된 여러 기계적인 힘을 감소시켜 폐손상을 막을 수 있다. 우선 허탈된 폐포가 개방되어 모든 폐포가 균일하게 확장되면 상호의존성에 의한 힘이 감소되거나 소실되는 것을 기대할 수 있

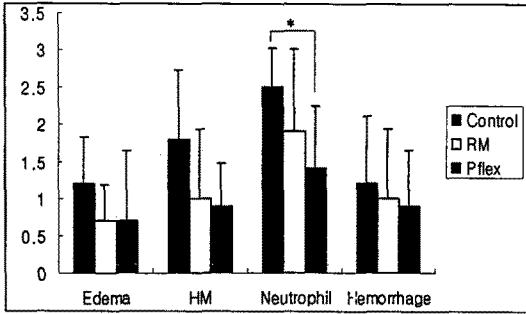


Fig. 5. Differences in edema, hyaline membrane formation(HM), and neutrophil infiltration(Neutrophil) between the control, recruitment maneuver(RM), and Pflex groups. Pflex group showed significantly less neutrophil infiltration than the control group while the difference in hyaline membrane score showed borderline significance($p=0.0532$), $*p<0.05$.

다. 또한 말단 기도를 개방 시키고 개방된 상태를 유지할 수 있다면 반복적인 개방과 폐쇄에 의한 손상도 감소시킬 수 있고 이런 증가된 폐용적은 소기도에 대한 지지력도 증가시키기 때문에 소기도가 폐쇄되려는 경향을 감소시킨다. PEEP을 주었을 때 상피세포의 손상이 감소하는 이유도 이와 관련되었을 것으로 생각된다¹⁷. 또한 폐포의 recruitment에 의해 환기가 균일하게 일어나게 되면 경모세혈관압이 감소하고 모세혈관에 작용하는 탄성압도 감소하게 되어 폐손상을 감소시킬 수 있고¹⁸ 또한 폐용적을 일정 수준이상 유지해 줌으로써 표면활성물질의 기능을 유지시킬 수 있다. 폐용적의 증가는 표면활성제의 분비를 촉진시킬 수 있으며¹⁹, 폐용적을 증가시키면 폐용적 감소에 의한 표면활성제를 불활성화나 반복적인 폐포의 허탈에 의한 표면활성물질의 기도쪽으로의 손실²⁰을 방지할 수 있을 것이다.

폐를 recruit시킬 수 있는 방법으로 높은 PEEP을 주는 방법과 더 낮은 PEEP을 주면서 간헐적인 RM을 하는 것을 들 수 있겠다. 폐를 충분히 recruit시키고 derecruit를 방지하기 위한 PEEP설정 방법에는 논란이 있으나 그 중 한 방법이 바로 압력-용적 곡선

[Pressure-Volume(P-V) curve]의 Pflex를 이용하는 방법이다. 초기 ARDS환자는 정상인과는 달리 정적 P-V곡선을 구하면 두 개의 꺾어지는 지점을 관찰할 수 있고, 이중 저용적의 지점을 lower inflection point(LIP 혹은 Pflex) 그리고 고용적의 지점을 upper inflection point(UIP)라고 한다. Pflex는 호흡기계의 유순도가 증가하는 부분이기 때문에 ARDS의 허탈된 폐가 열리는 압력을 의미하며 따라서 ARDS환자의 PEEP은 Pflex보다 높게 유지하여야 반복된 허탈과 개방으로 인한 VILI를 최소화할 수 있을 것이라고 생각할 수 있다. 본 실험에서도 Pflex군에서 다른 군에 비해 PaO₂의 유의한 상승이 관찰되었고 다른 군에서 보였던 PaO₂의 감소는 관찰되지 않았는데, 이는 PEEP에 의해 허탈된 폐포에 작용하여 recruit를 유지시켜 기계환기에 의한 폐손상이 감소하였음을 시사한다. 병리학적 조건도 이를 뒷받침하여 호중구의 침윤이 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 hyaline membrane의 형성도 borderline 유의성을 가지면서 감소하는 등 기계환기에 의한 폐손상의 감소를 시사해 주었다. 이는 유사한 모델을 사용했던 다른 연구자들의 결과와 상응하는 결과이다^{22, 23}.

그러나 Gattinoni등에 의한 CT연구들에서도 볼 수 있듯이 ARDS 폐는 폐손상 정도가 균일하지 않기 때문에 각 부분의 개방압(opening pressure)을 단순히 하나의 수치로 나타낼 수는 없으며²⁴, Pflex이상의 압력에서도 폐의 recruitment가 계속 일어난다는 증거들이 있어²⁵ Pflex의 임상적 중요성에 대한 논란이 있다. 또한 환자의 폐손상 정도가 일정하지 않고 변하는데 그때마다 근육이완제 등을 투여하면서까지 P-V 곡선을 구하는 것이 실질적이지 못하며 P-V곡선을 구하는 방법들이 규격화 되어 있지 않고 전문적인 인력과 시간이 필요하며 일부 방법들은 환자를 기계환기기로부터 분리해야 하는 등 어려운 점들이 있다. 더욱이 높은 PEEP은 혈액학적으로 영향을 주고 압력상해의 위험성을 높힐 수 있다.

Recruitment maneuver(RM) 혹은 sustained inflation은 높은 압력을 충분한 시간동안 폐에 적용

함으로써 가능한 한 많은 폐포 단위를 환기에 참여토록 하고자 하는 조작이다. 특정 폐포에서 recruitment가 일어나는 데에 필요한 압력과 시간은 허탈의 부위나 기전, 폐의 volume history, 호흡의 주기에 따라 폐의 기계적인 특성이 변하기 때문에 각기 다른 것으로 알려져 있고¹⁸ 실제로 어느 정도의 압력을 어느 정도의 시간으로 적용해야 하는냐는 전문가들 사이에도 이견이 있는 상태이다. 이런 recruitment maneuver는 마취과 영역에 처음 기술되었으며²⁶ ARDS 환자에서 처음 기술된 것은 Amato등의 보고로⁶ Amato등은 CPAP을 35-40 cmH₂O로 40초간 시행하였다고 기술하였다. 최근 Lapinsky등은 14명의 ARDS환자에서 CPAP 30-45 cmH₂O으로 20초간 폐를 recruit시켜서 이런 조작이 산소포화도를 증가시키며 안전하다고 보고하였다²⁷. 본 연구에서는 예비실험을 통하여 혈액학적으로 영향을 덜 주면서 조작이 가능하였던 22.5 mmHg(30.1 cmH₂O)의 CPAP을 45초간 지속시키는 방법을 RM로 사용하였으며 RM에 의한 폐손상 예방 효과가 있다면 그 효과를 극대화하기 위해서 15분마다 RM을 시행하는 방법을 사용하였다.

이런 RM가 손상된 폐에서 단계적으로 산소화를 향상시킬 수 있다는 보고는 있고²⁷ 또한 동물의 고빈도 환기 연구에서도 산소화와 폐역학을 향상시킬 수 있다는 보고들이 있다^{28, 29}. 특히 이런 RM는 손상된 폐의 환기가 P-V 곡선의 deflation limb쪽에서 이루어지게 함으로써 동일한 PEEP에서 더 많은 폐의 허탈을 방지할 수 있는 장점이 있을 수 있겠다(hysteresis)³⁰. 그러나 본 연구에서는 RM가 PaO₂의 점진적인 감소를 방지하거나 조직학적으로 폐손상의 정도를 유의하게 감소시킬 수는 없어 유사한 모델에 유사한 RM방법을 사용한 Rimensberger의 연구 결과와 상이한데³¹ 이런 차이점은 매우 흥미로우며 시사하는 바가 크다. 본 연구와 Rimensberger의 연구의 가장 큰 차이점은 PEEP의 적용이다. 본 실험은 RM후 일률적으로 Pflex보다 3 mmHg(4.1 cmH₂O) 낮은 PEEP을 적용하였고 Rimensberger는 소위 "optimal" PEEP

(폐를 충분히 recruit시킨 후 PEEP을 점차적으로 낮추어 PaO₂나 폐용적이 급격하게 감소하는 PEEP을 찾아 그보다 2 cmH₂O 높은 PEEP)을 찾아 적용하였다. 따라서 VILI를 최소화하기 위해서는 RM(open up the lung) 자체만으로는 부족하고 derecruitment를 방지할 수 있는(keep the lung open) 적절한 PEEP을 개체에 따라 설정하는 노력이 함께 이루어져야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 RM의 효과가 없었던 것을 설명할 수 있는 또 하나의 기전은 RM에 의한 폐포의 과팽창에 의한 손상이다. 그러나 본 연구의 조직검사 결과를 보면 모든 군에서 폐손상은 주로 dependent 부위에 더 심하였기 때문에 과팽창에 의한 폐손상이 본 연구에 영향을 주었을 가능성은 떨어진다. 본 연구에 폐의 유순도가 세 구간 차이가 없었던 이유는 Pflex군에서 유의하게 PEEP이 높았고 이런 상대적으로 높은 PEEP이 폐의 역학에 영향을 주었기 때문이라고 생각된다.

결론적으로 손상된 폐를 recruit시키는 것은 VILI를 줄일 수 있는 유용한 방법이다. VILI를 최소화하기 위해서는 RM만으로는 부족하며 RM후 derecruit를 방지하기 위해 충분한 PEEP을 사용하여 폐 허탈을 막는 것이 중요할 것으로 사료되며 앞으로 이에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

허탈된 폐를 recruit 할 수 있는 두 가지 방법의 효과를 비교하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

New Zealand산 백색 토끼 15마리를 기계환기를 시행한 후 반복적인 식염수 세척(20 ml/kg)으로 급성 폐손상을 유도하였고(PaO₅<100 mmHg, FIO₂ 1.0) 압력-용적 곡선을 구하여 Pflex를 얻었다. 토끼들을 3군으로 나누어 동일한 설정에서 4시간동안 기계환기를 시행하였는데 대조군(n=5)은 PEEP을 Pflex보

다 3 mmHg 낮게 유지하였으며, Recruitment maneuver(RM)군(n=5)은 PEEP은 대조군과 동일하게 유지하면서 15분마다 continuous positive airway pressure를 22.5 mmHg의 압력으로 45초 동안 지속시켰으며, Pflex군(n=5)은 RM 없이 PEEP을 Pflex 수준으로 유지하였다. 각 군에서 동맥혈가스검사, 폐역학, 혈액학적인 지표들을 측정하였고 병리학적 검사를 시행하였다.

결 과 :

1. 대조군과 RM군에서는 PaO₂가 점진적으로 감소하는 경향을 보여 4시간에는 PaO₂가 유의하게 감소하였다(p<0.05 vs 1hr). 그러나 Pflex군에서는 다른 군에서 보였던 PaO₂의 감소는 관찰되지 않아 3시간과 4시간에서는 다른 군과 비교하여 유의하게 높았다(p<0.05). PaCO₂는 세균간 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 2. 폐유순도나 고평부압도 세 군간 유의한 차이를 보이지 않았으며 혈압이나 맥박수도 세 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 3. 폐조직검사에서는 Pflex군의 호중구 침윤 점수가 1.4±0.8점으로 대조군의 2.5±0.5점에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05). Hyaline membrane점수도 대조군, RM군, Pflex군 순으로 낮은 경향을 보였다(p=0.0532).

결 론 :

결론적으로 손상된 폐를 recruit시키는 것은 VILI를 줄일 수 있는 유용한 방법이다. VILI를 최소화하기 위해서는 recruitment maneuver만으로는 부족하며 derecruit를 방지하기 위한 적절한 전략이 중요할 것으로 사료되며 앞으로 이에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thrax* 1998;53:292-4
2. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson

LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS):1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9.
3. Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1996;17:555-75.
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury : lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
5. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58-66.
6. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
7. Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:231-6.
8. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
9. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159-64.
10. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.
11. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution

- in lungs : a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596-608.
12. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-5.
 13. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;18:319-21.
 14. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
 15. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8.
 16. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338: 355-61.
 17. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1194-203.
 18. Adkins WK, Hernandez LA, Coker PJ, Buchanan B, Parker JC. Age effects susceptibility to pulmonary barotrauma in rabbits. *Crit Care Med* 1991;19:390-3.
 19. Nicholas TE, Barr HA. The release of surfactant in rat lung by brief periods of hyperventilation. *Respir Physiol* 1983;52:69-83.
 20. Faridy EE. Effect of ventilation on movement of surfactant in airways. *Respir Physiol* 1976;27: 323-34.
 21. Ranieri VM, Tortorella C, Grasso S. Pressure-volume relationship in the injured lung. In : Marini JJ, Evans TW, editors. *Acute lung injury*. Berlin : Springer;1998.p.213-35.
 22. Argiras EP, Blakeley CR, Dunnill MS, Otremski S, Sykes MK. High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987;59:1278-85.
 23. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1988;14:538-46.
 24. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993;269:2122-7.
 25. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury : evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1172-8.
 26. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia : a computed tomography study. *Br J Anaesth* 1993;71:788-95.
 27. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1999;25:

- 1297–301.
28. Bond DM, Froese AB. Volume recruitment maneuvers are less deleterious than persistent low lung volumes in the atelectasis-prone rabbit lung during high-frequency oscillation. *Crit Care Med* 1993;21:402–12.
29. Hwang JC, St. John WM. Facilitation and inhibition of phrenic motoneuronal activities by lung inflation. *J Appl Physiol* 1993;74:2485–92.
30. Rimensberger PC, Pristine G, Mullen BM, Cox PN, Slutsky AS. Lung recruitment during small tidal volume ventilation allows minimal positive end-expiratory pressure without augmenting lung injury. *Crit Care Med* 1999;27:1940–5.
31. Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and “optimal” positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1999;27:1946–52.