

논문 2010-47SC-1-8

출혈성 쇼크를 일으킨 흰쥐에서 선형회귀 분석모델을 이용한 출혈량 추정

(Blood Loss Prediction of Rats in Hemorrhagic Shock Using a Linear Regression Model)

이 탁 형*, 이 주 형*, 최 재 림*, 양 동 인*, 김 덕 원*,**

(Tak Hyung Lee, Ju Hyung Lee, Jae Rim Choi, Dong In Yang, and Deok Won Kim)

요 약

출혈성 쇼크는 응급실에서 일어나는 사망 원인의 많은 부분을 차지하고 있다. 본 연구의 목적은 출혈량에 따라 변화하는 생리적인 변수들의 특징을 알아보는 것이다. 또한 이를 이용하여 전체 혈액량 대비 손실된 혈액의 비율을 산출하는 선형회귀분석 모델을 만드는 것이다. 총 60마리의 흰쥐를 출혈량에 따라 체중 100g 당 15분 동안 0ml, 2ml, 2.5ml, 3ml로 정하여 총 4그룹으로 나누었다. 출혈 중에 변화하는 심박수, 수축기혈압, 이완기혈압, 호흡수, 체온 등을 분석하였다. 분석한 데이터를 무작위로 나누어 360개의 데이터 세트를 선형회귀 분석모델을 만드는데 사용했고 이 모델의 R (결정계수) 제곱 값은 0.80이었다. 나머지 360개의 데이터를 이용하여 만든 모델을 시험한 결과, 추정된 손실 혈액의 비율의 RMS (root mean square) 오차 값은 5.7%가 나왔다. 비록 선형회귀분석모델이 직접적으로 실제 임상에서 사용될 수 없지만 추가적인 연구를 통해 이 방법이 출혈성 쇼크의 소생술을 시행하는데 필요한 용액의 양을 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

Abstract

Hemorrhagic shock is a common cause of death in the emergency department. The purpose of this study was to investigate the relationship between blood loss as a percent of the total estimated blood volume (% blood loss) and changes in several physiological parameters. The other goal was to achieve an accurate prediction of percent blood loss for hemorrhagic shock in rats using a linear regression model. We allocated 60 Sprague-Dawley rats into four groups: 0ml, 2ml, 2.5ml, 3 mL/100 g during 15 min. We analyzed the heart rate, systolic and diastolic blood pressure, respiration rate, and body temperature in relation to the percent blood loss. We generated a linear regression model predicting the percent blood loss using a randomly chosen 360 data set and the R-square value of the model was 0.80. Root mean square error of the tested 360 data set using the linear regression was 5.7%. Even though the linear regression model is not directly applicable to clinical situation, our method of predicting % blood loss could be helpful in determining the necessary fluid volume for resuscitation in the future.

Keywords : Hemorrhagic shock, Linear regression, Blood loss, Rat

* 정희원, 연세대학교 생체공학협동과정
(Graduate Program in Biomedical Engineering,
Yonsei University)

** 평생회원, 연세대학교 의과대학 의학공학교실
(Dept. of Medical Engineering, College of Medicine,
Yonsei University)

※ 이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로
한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임
(No. 2009-0083613).

접수일자: 2009년11월3일, 수정완료일: 2010년1월5일

I. 서 론

2002년에는 전 세계적으로 상해로 인한 사망자가 약 500만 명으로 보고되었으며, 그 중 1/3의 직접적인 사망 원인은 출혈성 쇼크다^[1~2].

쇼크란 조직에 필요한 산소 요구량과 산소 공급 간의 불균형에 의해 유발되는 임상증후군을 말한다. 쇼크는

그 상태가 진행된 경우에는 임상양상이 비교적 뚜렷해 지므로 진단에 어려움은 없다. 하지만 상당히 진행된 쇼크의 경우 주요 장기의 손상으로 인해 치료에 대한 반응이 떨어지게 된다. 반면에 쇼크 초기 상태에서는 뚜렷한 임상양상이 없기 때문에 진단과 치료가 지연될 수 있다^[3]. 쇼크 환자에서 상태와 예후를 평가하는 방법으로는 혈액학적 지표와 혈중 매개체 등이 주로 사용되고 있으며, 주로 혈압이 초기 상태 진단에 사용되고 있다^[4]. 하지만 혈압이 심각하게 떨어진 경우는 이미 쇼크가 진행된 상태이기 때문에 초기 상태의 쇼크를 판별하는 데는 어려움이 있다.

출혈성 쇼크는 출혈량에 따라 15% 미만은 Class I, 15-30%는 Class II, 30-40%는 Class III, 40% 초과는 Class IV에 해당 된다^[5]. 따라서 출혈량의 추정 은 쇼크 상태를 진단하는 중요한 변수가 된다.

본 연구에서는 흰쥐의 대퇴정맥을 통해 일정하게 출혈을 시키면서 생체신호의 변화를 측정하였다. 측정된 생체신호는 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 호흡수 및 체온이었다. 출혈에 의해 변화하는 이 신호들을 이용하여 신호 측정 시점에서 출혈성쇼크의 진행 단계를 결정하는데 기준이 되는 전체 혈액에 대한 출혈량의 비율(%)을 예측할 수 있는 모델을 구축 하고자 하였다. 이를 위해 생체신호를 연속적으로 측정할 수 있는 통합 실험 장치를 구성하고 시간에 따른 생리 신호의 변화를 관찰했다. 이 자료를 이용하여 출혈성 쇼크 발생 시 출혈량을 추정할 수 있는 모델을 제안하고 검증 하고자 했다.

II. 방 법

1. 실험 동물 준비

본 실험에서는 8주에서 9주령으로 체중은 300에서 360g의 흰쥐(Sprague-Dawley rats) 수컷 60마리를 사용하였다. 동물은 연세대학교 의과대학 실험동물부에서 공급 받았으며 온도 22°C, 습도 55%의 specific pathogen free (SPF) 환경에서 사육되었다. 실험동물과 실험은 연세대학교 의과대학의 실험동물위원회의 방침 및 동물 실험에 관한 법규를 준수하였다.

실험에 사용된 흰쥐는 출혈량에 따라 각각 15마리씩 4군으로 나누고, 각 군별로 15분 동안 100 g당 0 ml, 2.0 ml, 2.5 ml, 3 ml를 출혈시켰다. 이것은 무게를 기준으로 전체 혈액량의 추정했을 때 각각 0, 32.8, 41.0,

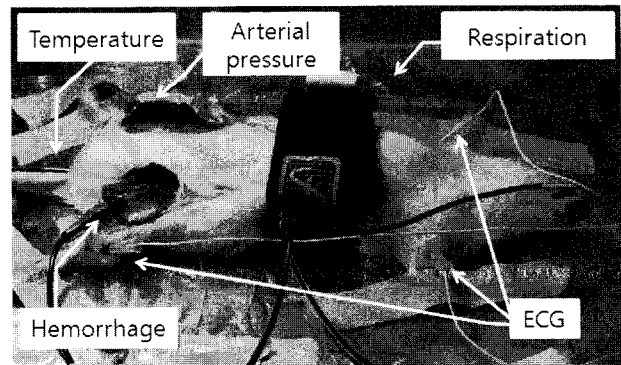


그림 1. 출혈성 쇼크 실험을 위한 구성 장면

Fig. 1. Photo of experimental setup for hemorrhage shock.

49.2%에 해당되는 양이다^[6].

Zoletil 50 (0.07 ml/100 g, Virbac, France)을 이용하여 복강 내 마취를 한 후 실험 테이블에 양와위(supine position)로 고정하였다(그림 1). 양쪽 서혜부(inguinal areas)를 절개하여 우측 대퇴동맥에 24 gauge 카테터(Becton Dickinson Korea, Korea)를 삽입 하였고, 출혈을 위해 좌측 대퇴정맥에 22 gauge 카테터를 삽입하였다. 우측 대퇴동맥에 삽입된 카테터는 heparin sodium (Choongwae Pharma Corporation, Korea)과 normal saline을 혼합한 용액(normal saline 500 cc당 heparin sodium 500 IU 비율)이 들어있는 관으로 혈압센서와 연결했다. 좌측 대퇴정맥에 삽입된 카테터는 heparin sodium 과 생리식염수가 혼합된 용액으로 차 있는 관을 통해 withdrawal syringe pump (Pump 11 plus, Harvard Apparatus, USA)와 연결하였다.

2. 측정 시스템

측정시스템의 하드웨어는 그림 2와 같이 심전도, 동맥혈압, 체온, 호흡의 아날로그 신호를 PowerLab 8/30 (AD Instruments, USA)으로 입력 받아 디지털 신호로 변환하여 개인용 컴퓨터로 전송하였다. 모든 신호는 1 kHz의 샘플링 주파수로 측정하였으며 시간에 따라 연속적으로 측정하면서 저장하였다. 심전도는 침습적인 바늘 전극을 통해, Animal Bio Amp (ML136, AD Instruments)를 이용하여 증폭하였다. 동맥혈압은 piezo-resistive silicon 압력센서(1620 Pressure, MSI Sensors, USA)와 자체 제작한 증폭기를 이용하여 측정했다. 혈압센서와 증폭기를 통해 나오는 신호는 혈압측정 시작 전에 수은 혈압계를 이용하여 보정하였다. 호흡수는 쥐의 흉곽에서 겨드랑이로 이어지는 부분을

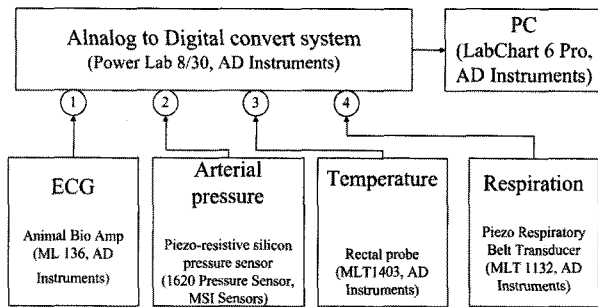


그림 2. 측정시스템 연결 블록다이어그램

Fig. 2. Block diagram of measurement system.

Piezo Respiratory Belt Transducer (MLT 1132, AD Instruments)를 이용하여 흉곽의 단면적 변화를 이용하여 측정하였다. 체온은 rectal probe for rats (MLT1403, AD Instruments)와 T-type Pod (ML312, AD Instruments)를 이용하여 측정했다. 항문으로부터 5cm 깊이의 직장에 온도계를 삽입하고 중심체온을 지속적으로 측정하였다. 모든 신호는 개인용 컴퓨터로 전송된 후 LabChart 6 Pro (AD Instruments)를 사용하여 분석 하였다.

3. 실험 과정

실험실의 온도는 20.5-23.5 °C, 습도는 40-60%로 유지하였다. 체온은 전기패드를 이용하여 카테터 삽입을 위한 처치 기간 동안 마취 직후 초기 체온으로 유지시켰다. 카테터 삽입과 센서부착이 끝난 후 그림 3처럼 출혈 시작 전 15분 동안 안정기를 가졌다. 출혈은 모든 그룹이 안정기 종료 후 15분 동안 대퇴정맥에 삽입한 카테터와 연결된 withdrawal syringe pump를 이용해 정해진 속도로 일정하게 시켰다. 데이터 수집은 안정기 시작부터 사망 시점 또는 안정기 시작부터 150분이 되는 시점까지 이루어졌다. 출혈을 일으킨 흰쥐가 자료 수집 시작 후 150분이 될 때까지 살아있는 경우에는 실험을 종료한 후 정해진 방침에 따라 안락사를 시켰다. 사망시점은 호흡이 없고 평균 동맥압(mean arterial pressure) 신호가 본 실험에 사용한 센서를 통해 0 mmHg로 측정되는 시점으로 규정하였다⁷⁾.

4. 데이터 분석

데이터 분석은 출혈량에 따른 측정 변수의 변화 분석과 출혈중의 생체신호 변화를 이용한 선형회귀 분석모델 산출로 구분 되어 이루어졌다. 마취제로 인한 시간에 따른 생리적인 변화를 알아보기 위해 0 ml 출혈군에

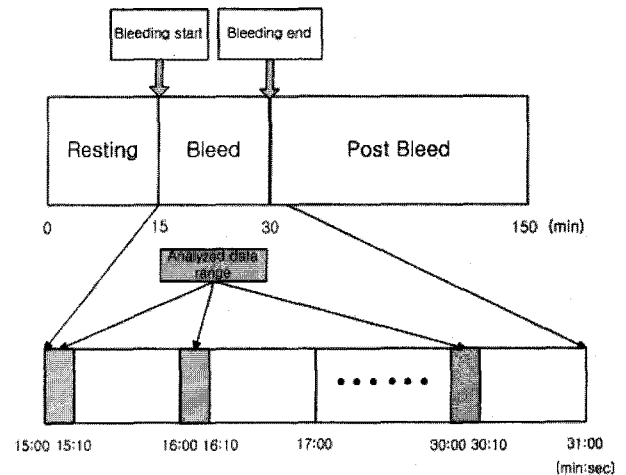


그림 3. 실험 과정 및 데이터 분석 구간

Fig. 3. Experiment protocol and analyzed data range.

서 안정기 시작, 출혈 시작, 출혈 종료 시점에 해당하는 0분 15분 30분의 데이터에 대해 SPSS 12.0 (SPSS Inc, USA)을 사용하여 Kruskal-Wallis 검정을 수행하였다.

출혈량 추정을 위한 선형회귀분석도 SPSS 12.0을 사용하여 수행하였으며, 이를 위해 그림 3에 나타난 것처럼 출혈기 15분 동안 1분마다 10초 구간에서 측정 변수의 평균값을 산출하였다. 선형회귀분석을 위해 사용된 변수는 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 호흡수, 체온이다. 실제로 출혈을 일으킨 2ml, 2.5ml, 3ml 군에서 한 마리당 16개의 데이터 세트가 만들어져서 총 720개의 데이터가 만들어졌다. 각 변수는 수집된 시점에서의 출혈비율과 함께 하나의 데이터 세트로 구성 되었다. 720개의 데이터 중 360개의 데이터를 이용하여 선형회귀분석 모델을 구성하고 나머지 360개의 데이터를 이용하여 산출된 모델의 성능을 검증하였다. 선형회귀분석 모델의 최적화를 위해서 모델 산출시 단계선택방법(stepwise method)을 사용하였다.

III. 실험

1. 비 출혈 군의 생리적 변화

마취제에 의한 생리적 변화를 관찰하기 위해 출혈을 일으키지 않은 실험군 15마리의 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 호흡수, 체온을 실험을 위한 처치 후 30분 동안 관찰 하였다. 이 시간은 출혈군에서 출혈이 종료되는 시점과 동일하고, 각 변수의 변화는 그림 4처럼 일어났다. 실험 시작 지점, 15분(출혈군에서 안정기종료), 30분(출혈군에서 출혈종료시점) 지점에서 얻은 측

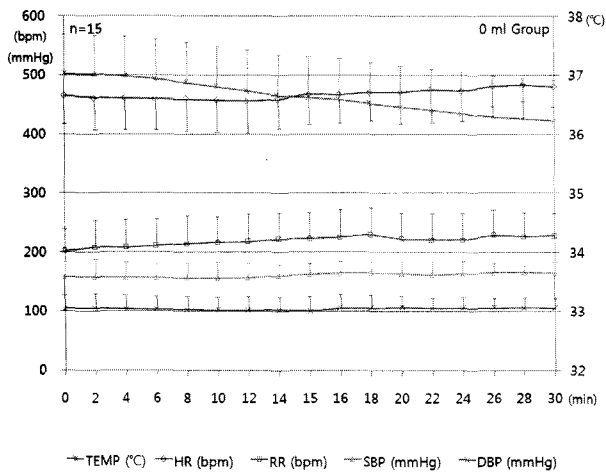


그림 4. 0 ml 그룹에서 측정 변수의 변화(평균, 표준편차). TEMP: 체온, HR: 심박수, RR:호흡수, SBP: 수축기혈압 DBP: 이완기 혈압

Fig. 4. Change of the measured parameters in 0 ml group (mean, SD). TEMP: body temperature, HR: heart rate, RR: respiratory rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

정변수에 대해 Kruskal-Wallis 검정 결과 심박수 ($p=0.56$), 호흡수($p=0.34$), 수축기혈압($p=1.00$), 이완기혈압($p=0.75$)은 유의한 차이가 없었으나 체온($p=0.01$)은 유의한 차이를 보였다. 이것은 혈압 측정과 출혈유도를 위해 카테터를 삽입하면서 양측 대퇴부를 절개해 놓은 부위에서 지속적인 체온 손실이 발생하기 때문으로 사료된다.

2. 출혈에 의한 생리적 변화

출혈 그룹별로 출혈에 따른 생리적인 변화를 관찰하였다. 측정된 변수는 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 호흡수, 체온이며 안정기 시작부터 출혈 종료 시점까지의 데이터를 평균과 표준편차로 표시하였다.

체온의 경우 그림 5에서 보듯이 모든 그룹에서 안정기 시작부터 지속적으로 떨어지는 경향을 보였다. 심박수는 2 ml 그룹에서는 종료시점까지 감소하였으나 다른 그룹에서는 출혈시작 후 감소하는 경향을 보이다가 종료되기 전에 다시 증가하는 경향을 보였다. 또한 심박수의 감소가 일어나는 시점이 2 ml 그룹과는 차이를 보였다. 이것은 출혈 속도의 차이로 인해 발생하는 것으로 보인다.

호흡수는 세 그룹 모두 출혈이 일어난 후 감소하는 경향을 보였으나 감소가 일어나기 시작하는 시점과 감

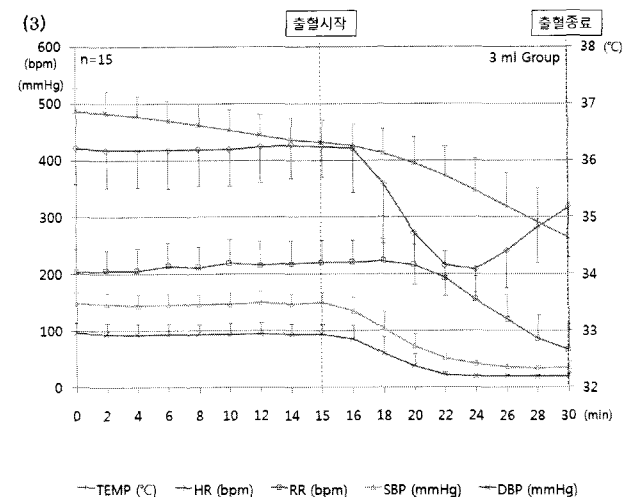
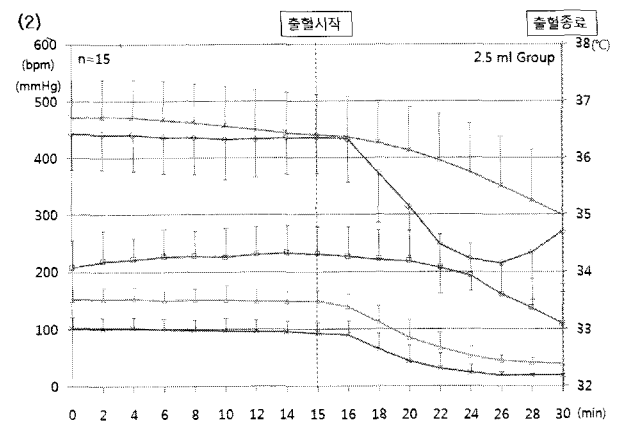
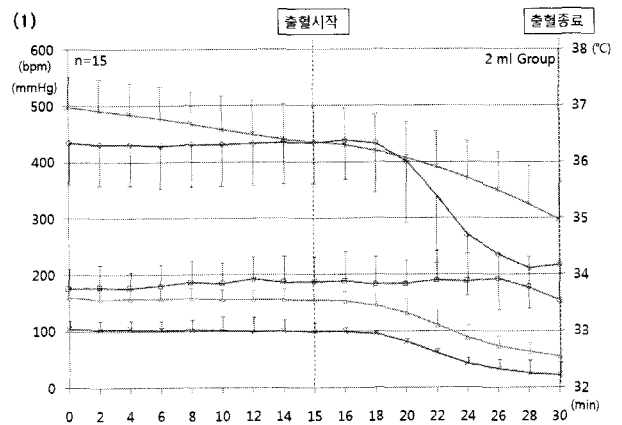


그림 5. 각 그룹에서 측정 변수의 변화(평균, 표준편차). (1): 2 ml 그룹, (2): 2.5 ml 그룹, (3): 3 ml 그룹. TEMP: 체온, HR: 심박수, RR:호흡수, SBP: 수축기혈압 DBP: 이완기 혈압

Fig. 5. Change of measured parameter in each group (mean, SD). (1): 2 ml group, (2): 2.5 ml group, (3): 3ml group. TEMP: body temperature, HR: heart rate, RR: respiratory rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

소량은 서로 차이를 보였다. 출혈량이 적을수록 호흡수의 감소가 늦게 일어났고 출혈 종료시점에서의 감소량도 작았다. 수축기혈압과 이완기혈압은 세 그룹에서 출혈시작 후 심박수 감소와 함께 감소하기 시작했다. 하지만 2.5 ml 그룹과 3 ml 그룹의 경우 출혈 중에 심박수 증가가 시작되었으나 혈압은 감소하는 경향을 유지 하였다.

3. 선형회귀분석 모델

출혈을 일으키지 않은 실험 군에서 체온이 시간에 따라 유의한 차이를 보였기 때문에 선형회귀분석 수행 시 독립변수에서 제외하였다. 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 호흡 모두 4가지 독립변수를 넣고 %출혈량을 종속변수로 넣어 선형회귀분석을 수행하였다. 그 결과는 (1)과 같다.

$$\% \text{ Blood Loss} = 52.727 - 0.299 \times \text{SBP} - 0.063 \times \text{RR} + 0.111 \times \text{DBP} \quad (1)$$

심박수가 회귀분석 식에서 제외된 것은 2.5 ml와 3 ml 출혈군의 생리적 변화 그래프에서 나타나듯이 서로 다른 출혈량에서 같은 심박수가 나타나는 경우가 있기 때문으로 사료 된다. 산출된 선형회귀 모델의 R (결정 계수) 제곱 값은 0.80이었고, 테스트용 데이터에 대입하여 검증한 결과 실제 %출혈량과 모델을 통해 예측된 %출혈량이 그림 6과 같은 관계를 보였으며 이때 5.7%의 RMS(root mean square) 오차를 보였다.

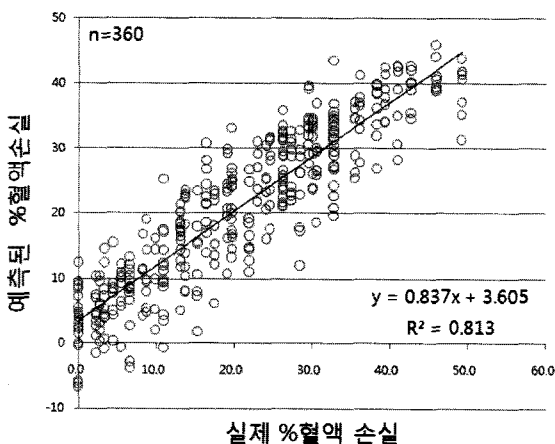


그림 6. 실제 %출혈량과 선형회귀분석모델을 사용해 예측한 %출혈량과의 관계

Fig. 6. Relationship between the actual and predicted % blood loss obtained using the linear regression model.

IV. 결 론

본 연구에서는 환주를 대상으로 출혈중의 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 호흡수의 변화를 살펴보고 이용하여 출혈성 쇼크 발생 시 전체 출혈량 대비 손실된 혈액량을 예측 하는 선형회귀 분석모델을 산출 하였다.

Chen 등에 의한 연구에서는 외상환자의 저혈량성 상태를 구분하는데 심박수와 수축기 혈압이 가장 최적의 변수로 선택되었었다^[8]. 본 연구결과에서도 2.5 ml 출혈군과 3 ml 출혈군의 경우 20분 이후에서 두 변수의 변화가 서로 다른 경향을 보였고 또한 호흡수의 감소도 일어났다.

Jefferson 등의 연구에서는 stepwise linear regression과 genetic algorithm neural network를 이용하여 출혈량을 예측했지만 단계적으로 출혈을 일으키며 실험을 수행했기 때문에 본 연구에서처럼 연속적인 출혈을 일으키며 획득한 데이터를 제시된 모델이 더 실제 상황에 가깝다^[9]. 또한 Jefferson 등의 연구에서는 혈액학적 변수 뿐 만아니라 혈액가스 분석을 통해 산출되는 PaO₂와 염기결핍(base deficit)등의 변수들도 포함 되어 본 연구에서 사용된 방법보다 혈액량 추정이 번거롭다.

본 연구를 통해 제안된 모델을 실제 응급상황에서 직접적으로 사람에게 적용하기에는 문제점이 있으나, 출혈에 의한 생리적 변화를 이용해 수학적으로 출혈량을 예측 할 수 있었다. 또한 추가적인 연구를 통해 응급실에서 소생술을 시행할 때 필요한 용액의 용량을 결정하는데 본 연구 방법이 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

[1] World Health Organization, "World Health Statistics 2008," World Health Organization Press, pp. 46-47, 2008.
 [2] Deakin CD, Hicks IR. "AB or ABC: pre-hospital fluid management in major trauma," J Accid Emerg Med, Vol. 11, no. 3, pp. 154 - 157, September 1994.
 [3] Collins. T, "Understanding Shock". Nurs Stand, Vol. 14, no. 49, pp. 35-41, August 2000.
 [4] Wilson M, Davis DP, Coimbra R, "Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review," J Emerg Med, Vol 24, no. 4, pp.

413-422, May 2003.

[5] Gutierrez G, Reines HD, Wulg-Gutierrez ME, "Clinical review: hemorrhagic shock," Crit Care, Vol 8, no. 5, pp. 373-381, October 2004.

[6] Yang S, Zou LY, Bounelis P, Chaudry I, ChathamJC, MarchaseRB, "Glucosamine administration during resuscitation improves organ function after trauma hemorrhage," Shock, Vol. 25, no. 6, pp. 600-607, June 2006.

[7] Akira Takasu, Toshihisa Sakamoto, Yoshiaki Okada, "Effect of induction rate for mild hypothermia on survival time during uncontrolled hemorrhagic shock in rats." J Trauma, Vol. 61 no. 6, pp. 1330-1335, December 2006.

[8] Chen L, McKenna TM, Reisner AT, Gribok A, Reifman J, "Decision tool for the early diagnosis of trauma patient hypovolemia." J Biomed Inform, Vol 41, no. 3, pp. 469-478, January 2008.

[9] Jefferson MF, Pendleton N, Mohamed S, Kirkman E, Little RA, Lucas SB, Horan MA, "Prediction of hemorrhagic blood loss with a genetic algorithm neural network." J Appl Physiol, Vol. 84, no. 1, pp. 357-361, January 1998.

저 자 소 개



이 탁 형(정회원)
 2008년 연세대학교
 의용전자공학과 학사졸업.
 2008년~현재 연세대학교 대학원
 생체공학협동과정
 <주관심분야 : 생체신호 계측 및
 분석, 의료기기 등>



이 주 형(정회원)
 2007년 연세대학교
 의용전자공학과 학사졸업.
 2008년 연세대학교 대학원
 생체공학협동과정
 석사졸업.
 <주관심분야 : 생체신호 계측 및
 분석, 의료기기 등>



최 재 림(정회원)
 2010년 연세대학교
 의용전자공학과 학사졸업.
 2010년~현재 연세대학교 대학원
 생체공학협동과정
 <주관심분야 : 생체신호 계측 및
 분석, 의료기기 등>



양 동 인(정회원)
 2008년 연세대학교
 의용전자공학과 학사졸업.
 2008년~현재 연세대학교 대학원
 생체공학협동과정
 <주관심분야 : 생체신호 계측 및
 분석, 의료기기 등>

김 덕 원(평생회원)-교신저자
 대한전자공학회 논문지
 제 45권 SC편 제3호 참조