

뇌사 장기기증자 관리

Organ Donor Management

김 성 주

성균관의대 삼성서울병원 외과

서울 강남구 일원동 50

Sung Joo Kim, M. D.

Department of Surgery

Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center

E-mail : kmhyj@smc.samsung.co.kr

Abstract

With the advances in surgical techniques and the emergence of potent immunosuppressive drugs, transplantation has been performed more commonly as the treatment modality for the patients with end-stage diseases of most major organs. And, because of donor organ restriction, the proper management of brain-dead donors in intensive care unit (ICU) has been recognized as a critical determinant for a successful transplantation of the harvested organ. Moreover, the favorable clinical outcomes of the recipients are directly associated with the well-preserved organ function of the brain-dead donor, which can be accomplished by the maintenance of optimal perfusion. However, brain-death causes various and profound physiologic changes such as cardiovascular, pulmonary, endocrine, or coagulation derangements. Therefore, for the maintenance of the organ from a brain-dead donor in a transplantable condition, invasive monitoring for hemodynamic stability, adequate ventilation support, and aggressive pharmacologic support including hormonal resuscitation to treat diabetes insipidus and to correct hormonal dysregulation are needed. This article reviews the pathophysiologic changes caused by brain death and the adequate management to preserve donor organs.

Keywords : Brain death; Organ preservation; Transplantation

핵심어 : 뇌사; 장기보존; 이식

공여 장기의 부족으로 효율적인 장기의 분배 및 이식을 위해서는 뇌사로 인한 잠재 기증자가 생겼을 때 각 장기 사용의 적합성 여부에 대한 검사와 아울러 장기이식이 가능한 상태를 유지하기 위한 신속하고 적절한 뇌사자 관리가 필요하다. 즉 뇌사로 판정되기 전 잠재 뇌사상태에서부터 체계적이고 집중적인 감시와 체계적인 관리가 뇌사자로부터 성공적인 이식이 이루어지기 위한 첫번째 단추인 것이다.

뇌사자 장기기증자 관리의 목적은 장기구득 전까지 최적의 생리학적인 환경을 조절하여 각 장기의 적절한 관류를 유지하는 것이다. 뇌사상태로 인해 중추신경계의 조절이 불가함으로 저혈압, 저체온, 전해질 불균형, 심장 기능 저하 등의 심각하고 광범위한 생리학적인 불균형이 초래된다(1).

뇌사자에서의 생리학적인 변화

1. 심혈관계의 변화(Cardiovascular Changes)

초기에는 뇌사와 동반되는 sympathetic outflow로 인한 autonomic storm에 의해 혈관 수축, 빈맥과 심근의 산소요구량 증가를 초래한다. Catecholamine은 관상동맥의 혈관수축을 일으켜 심근 산소공급을 저해하여 심히

혈의 상태를 유발할 수 있다. 또한 catecholamine surge는 세포내 칼슘의 증가와 관련이 있고 이는 adenosine triphosphate(ATP) 생성의 장애와 free radical의 증가를 초래하여 세포손상을 악화시킨다. 이러한 초기의 변화에 뒤이어 sympathetic tone이 감소하고 전신적인 혈관저항의 감소가 나타난다. 이로 인하여 혈액학적 불안정이 심화되고, 심장의 수축력-심박수 조절의 불균형, 부정맥, 심박출량 감소를 야기한다. 체순환에 있어서는 신경인성 쇼크(neurogenic shock)와 저혈량 쇼크(hypovolemic shock)로 유효 혈류량의 저하가 야기될 수 있다.

2. 호흡기계의 변화

심각한 뇌손상으로 인하여 뇌사자에서 흡인성 폐렴, 폐좌상 등의 호흡기계 합병증이 동반된 경우가 많다. 아울러 catecholamine surge로 전신적인 혈관 저항의 증가와 심박출량의 감소로 인한 폐동맥압의 상승은 모세혈관 내피세포의 손상을 초래하여 단백질이 풍부한 체액(protein-rich fluid)이 유출(leakage)되고 이로 인해 폐부종을 일으킨다. 또한 기계적 환기시에 고농도의 산소 분압과 높은 흡기말 양압(positive end-expiratory pressure, PEEP)의 유지로 산소독성과 압력손상을 받을 수 있다. 이러한 손상으로 심박출량의 감소, vasopressin 분비, rennin-angiotensin system의 활성화로 더욱 혈관수축과 장기 관류의 장애를 야기할 수 있다.

3. 신경-내분비의 변화

뇌사자에서의 내분비계의 변화는 주로 뇌하수체 전엽과 후엽의 기능장애에 의해 나타난다. 항이뇨호르몬의 감소가 나타나고 요붕증(diabetes insipidus) 증세가 80%에서 일어난다. 부적절한 배뇨, 심한 저혈량증, 고삼투압 고나트륨혈증은 신경인성 폐부종을 악화시킬 수 있다.

또한 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)의 분비이상과 tetraiodothyronine(T4)의 말초전환장애로 free triiodothyronine(T3)의 급격한 감소가 나타난다. 이로 인해 고에너지 인산의 결핍, 혐기성 대사의 증가와 젖산의 축적으로 심근 수축력의 감소를 야기한다. 이 결과 혈액학적 불안정과 장기기능이 악화되므로 이에 대한 대책으로 T3의 공급이 권장된다(2).

또한 인슐린 저하로 세포 내 glucose가 감소하므로 에너지 결핍 현상이 발생하여 혐기성 대사와 산증이 나타난다. 반대로 당을 포함한 다량의 수액 공급과 catecholamine 증가로 고혈당이 생길 수도 있다. 뇌하수체 전엽에서의 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)의 분비저하로 혈중 코티졸 level이 떨어져 스트레스에 대한 반응이 떨어진다. 이에 외부로부터 corticosteroid의 투여가 필요하다.

4. 기타 변화

뇌사상태 이후 혈액응고 장애도 흔히 일어난다. 뇌사된 뇌로부터 thromboplastin이 유리되며 범발성 혈관내 응고증이 20~30%에서 생기고, prothrombin time의 연장이나 저혈소판증도 흔히 일어난다. 체온의 유지에 있어서는 중추신경계의 조절장애로 인해 어려움이 있을 수 있다.

뇌사 장기기증자의 관리

뇌사기증자는 매우 불안정하여 주의깊고 철저하게 관리되어야 한다. 따라서 뇌사가 판정되면 빠른 장기 소생술로 장기의 기능을 최적화할 수 있다. 장기기증자 관리의 가장 큰 목표는 장기 획득 전에 최적의 생리학적인 환

경을 유지하여 각 장기에 안정적인 관류가 이루어지도록 하는데 있다.

1. 일반적인 뇌사 장기기증자의 관리

(1) 중환자실에서의 집중적인 감시 및 관리

(2) 이전의 치료와 약물처방을 중지하고 새로운 평가와 관리가 이루어져야 한다. 이전의 치료가 뇌기능의 보존을 위한 것이었다면 뇌사판정 이후는 이식을 위한 장기의 기능 최적화에 초점을 맞추어야 한다. 따라서 항경련제, 진통제, 완하제, 소화제, 항고혈압제, 항구토제, 해파린, 이뇨제 등은 필요없으며 중지한다.

(3) 집중적인 감시

① 혈압

- 동맥 내 도관을 통한 평균 동맥압(Mean Arterial Pressure, MAP) $\geq 70\text{mmHg}$

- 수축기 혈압(Systolic Blood Pressure, SBP) $\leq 160 \sim 170\text{mmHg}$

② 심박수(Heart Rate, HR) $60 \sim 120\text{beats/min}$

③ 체온(Body Temperature, BT) $36.5 \sim 37.8^\circ\text{C}$

④ 소변량 $0.5 \sim 3\text{mL/kg/hr}$

⑤ 중심정맥압(Central Venous Pressure, CVP) $6 \sim 10\text{ mmHg}$

(4) 기계적 환기 요법(Mechanical Ventilation)

(5) 체온 유지

warmed intravenous fluids, warming blanket, heated and humidified inspired gas 등을 이용하여 적절한 체온을 유지하여야 한다.

(6) 자세(Position)

상체를 약 30° 상승(안정적인 혈압 유지시)

(7) 지속적인 기도 흡인 및 자세의 변환

(8) 비위관(Nasogastric tube)의 유지 및 흡인

(9) 유지 수액요법(Maintenance fluid therapy)의 유지
 $5\% \text{ dextrose in } 0.45\% \text{ sodium chloride} + 20\text{mEq } 2\text{M KCL per liter at } 75\text{mL/h}$

(10) 혈당 검사(Blood Sugar Test)

매 2시간 마다 측정하여 $90 \sim 180\text{mg/dL}$ 로 유지한다.

(11) 전혈구계산검사, 동맥혈가스검사, 혈액응고검사, 일반화학검사(간기능검사, 신장수치검사, 전해질 검사), creatinine clearance, treponine level, 심전도, 심장초음파검사, 복부초음파검사

2. 뇌사자의 혈액학적 감시 및 조절

심혈관계 관리의 목적은 허혈 및 기타 손상으로부터 심장을 보호하여 다른 장기의 혈액 순환을 유지할 수 있도록 하는 데 있다. 혈액학적인 목표로 MAP $\geq 70\text{mmHg}$, SBP $\geq 100\text{mmHg}$, HR : $60 \sim 120\text{beats per minute}$, CVP $6 \sim 10\text{mmHg}$ 유지가 권장된다(3). 심장이식이 고려되지 않는 경우 더 높은 MAP가 목표될 수 있다. 저혈압이 지속되는 경우 dopamine, epinephrine, norepinephrine 등의 inotropic agent가 혈액학적 유지를 위한 최우선의 선택이었으나 최근에는 저용량의 vasopressin의 사용이 늘고 있다. Vasopressin은 요붕증에 대한 치료 외에 동맥혈압을 올려 inotropic agent의 요구량을 줄이며 신장, 간, 심장의 기능향상에 연관이 있다(4). 2.5U/hr 의 투여는 심장과 신장에 부작용 없이 MAP를 올리는데 대개 충분하다.

(1) Standard inotropic supprt

dopamine $\leq 10\mu\text{g/kg/min}$

(2) SBP $> 160\text{mmHg}$ or MAP $> 90\text{mmHg}$ 인 경우 고혈압의 치료가 이루어져야 한다.

Nitroprusside 0.5~5.0 μ g/kg per minute 또는 Esmolol 100~300 μ g/kg per minute 투약 후 100~500 μ g/kg bolus 투약한다.

(3) 심초음파 상에 Ejection Fraction(EF) <40%이거나 고용량의 dopamine(>10 μ g/kg/min)을 투약하거나 vasopressor를 쓰는 경우 심박출량(Cardiac Output, CO), 체혈관 저항(systemic vascular resistance, SVR) 등을 측정하기 위해 폐동맥 도관 삽관(Pulmonary Artery Catheterization, PAC)을 고려해야 한다.

※ PAC hemodynamic target

- Pulmonary Capillary Wedge Pressure(PCWP) 6~10mmHg
- Cardiac Index(CI) >2.4 L/min/m²
- Systemic Vascular Resistance(SVR) 800~1,200 dynes/s-cm⁵
- Left Ventricular stroke work index(LVSWI) >15g/kg/min

3. 호흡기계 보조: 기계적 환기

호흡기계 보조의 목적은 이식할 장기에 산소 공급을 최대화하는 데 있다. 이를 위한 기계적 환기의 목표는 산소 공급을 최대화시키면서 폐를 보호하는 데 있다. 따라서 tidal volume은 6~8ml/kg이 권장되며 이상적인 PEEP(5cmH₂O)의 적용이 권장된다. 또 peak inspiratory pressure는 30cmH₂O 이하로 유지하는 것이 바람직하다. 높은 tidal volume과 PEEP은 폐의 압력손상과 폐포의 cytokine release를 증가시킨다. 특히 폐이식을 고려하는 경우 FiO₂를 낮추고 PEEP을 5~10cmH₂O로 유지하고 methylprednisolone 15mg/kg(maximum 1g) 정맥 투여가 권장된다.

4. 호르몬 보조(Hormonal Resuscitation, HR)

호르몬 소생술(hormonal resuscitation)은 최근에 뇌사 장기 기증자 관리의 한 부분으로 권장되고 있다. 심초음파상에 EF ≤40% 또는 혈액학적으로 불안정하여 고용량의 dopamine(>10 μ g/kg/min)을 투약하거나 vasopressor를 쓰는 경우 호르몬 소생술(Hormonal Resuscitation)을 적용한다.

※ Hormonal resuscitation(2, 3)

- Methylprednisolone 15mg/kg bolus
- Triiodothyronine(T3) 4 μ g/hr bolus followed by infusion of 3 μ g/hr
- Arginine vasopressin 1U bolus followed by 0.5~4U/hour

5. 혈당의 조절

고혈당이 생기면 insulin 정맥투여(1U/hr IV infusion)를 시작하여 혈당치에 따라 용량을 조절한다(target range 120~180mg/dL). 혈당의 조절은 특히 췌장 구득시에 중요하다. β -세포에 과도한 스트레스를 피하는 것이 좋다.

6. 전해질의 교정 및 수액요법

혈청 포타슘은 3.5mEq/L 이하로 떨어지지 않도록 유지하여야 하고, 혈청 소듐은 130~150mEq/L, 소변량은 0.5~3 mL/hr으로 유지한다.

요붕증 치료의 목적은 저혈량을 교정하고 혈청 소듐을 정상수준으로 되돌리는 데 있다.

Low dose vasopressin infusion(0.5~0.6U/hr, 최대 용량 2.4U/hr)은 소변량을 조절 가능한 수준으로 낮출 수 있다. 그러나 심한 경우 합성체인 1-D-amino-8-D-arginine vasopressin(DDAVP)를 투약하는 것이 필요하다.

1) Diabetes insipidus의 정의

- ① Urine output > 4mL/kg per h
- ② Associated with rising serum sodium (≥ 145 mmol/L)
- ③ Associated with rising serum osmolarity (≥ 300 mOsm)
- ④ And decreasing urine osmolarity (≤ 200 mOsm)

2) 요붕증에 대한 DDAVP의 용량

DDAVP는 arginine vasopressin의 synthetic analogue로 비교적 순수한 항이뇨작용이 있으며 vasopressor 작용은 미약하다.

- ① 성인
1~4 μ g IV then 1~2 μ g IV every 6h, 목표 소변량 < 4mL/kg/h
- ② 소아
0.25~1 μ g IV every 6h, 목표소변량 < 4mL/kg/h

7. 감염 관리(Infection Control)

모든 뇌사 장기기증자에 대해 initial baseline blood culture를 시행하고 24시간 후에 반복한다. 경험적인 광범위 항생제는 적응증이 아니다. 수술 전후 항생제 사용에 대해서는 이식팀과 상의한다. 혈액배양 양성이나 확인된 감염이 장기 기증의 금기증은 아니다. 확인된 감염에 대해서는 항생제를 투약한다.

8. 수혈 지침

혈색소(hemoglobin)는 9~10g/dL으로 유지하고 혈구용적률(Hematocrit)은 25~30%이상 유지한다. 적혈구용적률이 25% 미만인 경우 충전 적혈구(packed RBC)를 수혈한다. 혈소판, 신선 냉동 혈장 등은 혈액응고장애의 정도에 따라 수혈한다. 🏥

참 고 문 헌

1. Karcioğlu O, Ayrik C, Erbil B. The brain—dead patient or a flower in the vase? The emergency department approach to the preservation of the organ donor. Eur J Emerg Med 2003; 10: 52
2. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chobalewski FL, Zaroff JG, Rosengard BM, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. Transplantation 2003; 75: 1336
3. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, Babcock WD, D'Alessandro A, Young JB, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28—29, 2001, Crystal City, Va. Circulation 2002; 106: 836
4. Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D, Dark JH. Use of low dose arginine vasopressin to support brain-dead organ donors. Transplantation 1995; 59: 58