

뇌사 장기 공여자에서 일산화질소 공급으로 호전된 저산소혈증

건양대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실²

박민지¹ · 윤효진¹ · 이경호¹ · 조아름¹ · 최인석² · 문주익² · 윤세희¹ · 황원민¹ · 윤성로¹

Improvement of Hypoxemia by Inhaled Nitric Oxide Gas Therapy in Potential Deceased Donor

Min Ji Park, M.D.¹, Hyo Jin Yun, M.D.¹, Kyung Ho Lee, M.D.¹, A Reum Cho, M.D.¹, In Seok Choi, M.D.², Ju Ik Moon, M.D.², Se Hee Yoon, M.D.¹, Won Min Hwang, M.D.¹ and Sung Ro Yun, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹, Surgery², College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

Potential diseased donors manifest altered physiological changes associated with pulmonary edema, profound hemodynamic and metabolic abnormalities. These derangements may be more significant after apnea tests which result in severe hypoxemia and cardiovascular complications. Nitric oxide (NO) inhalation therapy can be applied following apnea tests in the brain-dead donor whose ventilator support has been maintained with high positive end-expiratory pressure. Inhalation of NO gas causes selective dilation of blood vessels in only those lung segments that are actively participating in gas exchange (oxygen and carbon dioxide) at the alveolar capillary level. In other words, this increases the blood flow to areas of the lung where oxygen is being provided and thus improves oxygen levels in the body. We report on the case of a 14-year-old organ donor with inhaled NO therapy after apnea testing. The duration of NO inhalation therapy was 14 hours. This deceased donor, who suffered with severe hypoxemia and hemodynamic instability after apnea tests, improved after NO gas therapy and adequate vasoactive drugs. NO gas therapy will be helpful for improving oxygen delivery to pulmonary vessels. Two kidneys and one liver were successfully retrieved from donors. These recipients had well preserved function of allografts. Therefore, NO inhalation can be helpful in improvement of hypoxemia and increasing organ availability in deceased organ donors.

Key Words: Nitric oxide, Brain death, Anoxia, Organ transplantation

중심 단어: 일산화질소, 뇌사, 저산소혈증, 장기이식

서 론

장기이식의 기술 발전과 장기기증에 대한 의식 변화로

Received October 1, 2014
Revised December 4, 2014
Accepted December 5, 2014

Corresponding author: Won Min Hwang

Department of Nephrology and Organ Transplantation Center,
Konyang University Hospital, College of Medicine, Konyang University,
158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea
Tel: 82-42-600-9066, Fax: 82-42-600-9090
E-mail: hwangwm@kyuh.ac.kr

뇌사 장기 공여자 이식이 증가하고 있다. 뇌사는 불가역적인 신경학적 손상, 대뇌 기능의 임상적 소실 및 뇌간 기능의 임상적 소실로 정의될 수 있다(1). 뇌사자에서는 점진적인 혈류역학적 장애와 대사 장애가 나타나며 이는 다장기 기능 손상을 초래하므로 다장기 공여 뇌사자 관리 중 가장 중요한 것은 각 장기의 관류압 유지와 조직으로 산소 운반을 최적화시키는 것이다. 이는 장기이식 후 장기 기능 및 생존이 장기 공여 전과 유지기에 혈류역학적 안정을 얼마나 잘 유지했는가와 밀접한 관계가 있다. 그러나 뇌사 장기 공여자에서는 자율 신경의 불안정과 저혈압이 흔하

게 나타나며 폐부종이 유발될 수 있으며(2,3), 특히 뇌사 판정을 위한 무호흡검사 후 발생하는 저산소혈증과 불안정한 혈류역학적 상태는 장기 공여를 어렵게 할 수 있다. 본 저자들은 중환자실에서 뇌사 장기 공여자 관리 도중 뇌사 판정을 위하여 시행한 무호흡검사 후 악화된 저산소혈증이 일산화질소 공급을 시행함으로써 개선되어 성공적으로 장기 공여를 할 수 있었던 증례를 보고한다.

증례

14세 남자가 오토바이 교통 사고로 인한 저미막하 출혈 및 대뇌출혈, 두개저부 골절이 발생하여 혼수 상태로 외부 병원 중환자실에서 치료받던 중 수상 10일째 뇌사자 장기 기증을 위하여 본원 중환자실로 입실하였다. 특별한 가족력이나 과거력은 없었다. 입실 후 동맥 내 카테터와 중심정맥 카테터를 삽입하였고 감염 관리를 위하여 입실 직후 타 병원에서 거치하던 기관 내 삽관 튜브와 소변줄을 교환하였다.

입원 당시 혈압은 100/50 mmHg, 맥박은 110회/분으로 수액 투여 및 도파민 20 µg/kg/min 지속 정주를 시작하였다. 중심정맥압은 8 cmH₂O이며, 입실 후 촬영한 흉부 X선 검사에서 우중엽의 증가된 음영 및 양측 폐의 폐부종 소견을 보였다(Fig. 1). 흡입산소분율 0.8, 호기말양압 15 cmH₂O를 동반한 조절환기에서 실시한 동맥혈 검사상 pH 7.34, PaO₂ 106 mmHg, PaCO₂ 39.5 mmHg, SaO₂ 98.4%였다.

시간당 소변량이 300 mL를 초과하고 과나트륨혈증 및

혈중 삼투압이 증가된 소견을 보여 중추성 요붕증 진단 하에 바소프레신을 투여하기 시작하였다. 이후 1차 뇌사 판정을 위하여 환기보조를 중단하고 산소 10 L를 기관 내 삽관 내로 투여하면서 무호흡검사를 시행하였다. 그러나 환기보조 중단하고 2분 이내에 맥박 산소포화도가 78.2%까지 감소하여 흡입산소분율 1.0으로 환기보조를 다시 시작하였다. 1차 무호흡검사 후 시행한 동맥혈 검사는 pH 7.19, PaO₂ 65.2 mmHg, PaCO₂ 65.2 mmHg, SaO₂ 78.2%, PaO₂/FiO₂ ratio (P/F ratio) 65로 저산소혈증 소견을 보였으며 호기말양압을 20 cmH₂O까지 증가시키고 흡입산소분율을 1.0으로 유지하였다. 1시간 정도 지난 상태에서 혈압은 90/60 mmHg으로 감소하였고, 동맥혈 검사는 pH 7.24, PaO₂ 55.6 mmHg, PaCO₂ 65.2 mmHg, SaO₂ 81.9%, P/F ratio 55로 여전히 저산소증 상태였다. 심한 무호흡증에 의한 호흡성 산증과 대사성 산증으로 혈압이 감소하였고, 신장을 비롯한 각 공여예정 장기의 허혈성 손상이 우려되어 흡입성 일산화질소(nitric oxide) 공급을 시행하였다. 일산화질소 공급은 SLE3600 INOSYS (SLE limited, Surrey, UK)로 하였고, 이후 혈압은 120/80 mmHg, 동맥혈 검사는 pH 7.26, PaO₂ 214 mmHg, PaCO₂ 41 mmHg, P/F ratio 214로 저산소증은 호전되었다. 1차 뇌사 판정 시행 6시간 후에 2차 무호흡 검사를 시행하였으며, 흡입산소분율 0.8에서 시행한 동맥혈 검사상 pH 7.25, PaO₂ 64 mmHg, PaCO₂ 67.7 mmHg, SaO₂ 90%으로 저산소혈증을 나타내었으나, 흡입성 일산화질소를 지속적으로 공급하여 P/F ratio 150 이상으로 호전되었다. 흉부 방사선상 우중엽의 증가



Fig. 1. Chest X-ray at arrival to hospital based organ procurement organization.

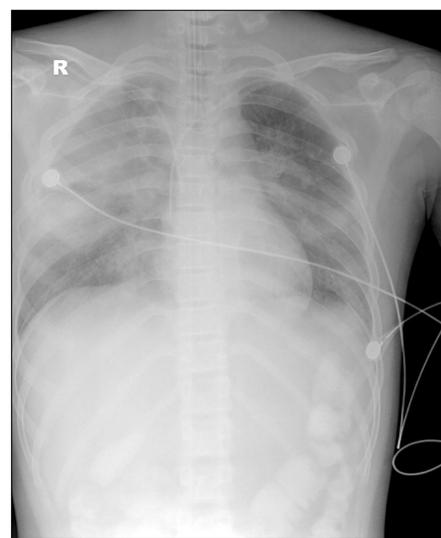


Fig. 2. Chest X-ray after nitric oxide supply.

Table 1. Arterial blood gas analysis and PaO₂/FiO₂ ratio

Variable	Arrival to HOPO	After 1st apnea test	Before NO gas apply	After NO gas apply	After 2nd apnea test	Go to OR
pH	7.345	7.197	7.249	7.244	7.254	7.308
PaO ₂ (mmHg)	106	65.2	55.6	114	64.0	156
PaCO ₂ (mmHg)	39.5	61.1	44.0	50.7	67.7	58.5
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21.2	27.3	17.8	19.8	22.8	24.2
SaO ₂ (%)	98.4	78.2	81.9	98.5	92.0	98.2
FiO ₂	0.8	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8
PaO ₂ /FiO ₂	132.5	65.2	55.6	114	80	195
BP (mmHg)	100/50	106/68	90/60	120/80	116/80	120/56

Abbreviations: HOPO, hospital based organ procurement organization; NO, nitric oxide; OR, operating room; BP, blood pressure.

된 음영은 다소 호전되었으나 전반적인 양 폐야의 음영의 변화는 없었다(Fig. 2). 혈류역학적 호전으로 정주하던 도파민을 감량하였으며 혈압 120/56 mmHg, 맥박 100회/분 상태로 중환자실 입실 16시간 20분 후 장기 적출을 위하여 뇌사자를 수술실로 이송하였다(Table 1). 이후 양측 신장과 간이 성공적으로 적출되어 세 명의 수혜자에게 이식되었다. 이식 후 1년째 이식 장기의 기능은 정상이었고 이식과 관련된 다른 합병증은 없었다.

고 찰

잠재 뇌사자에게서 실제적으로 장기를 기증받기 위해서는 최소 7시간에서 20여 시간까지의 뇌사판정 절차 시간 동안 최적의 치료를 필요로 한다. 뇌사는 신체 기관 전반에 심한 변화를 유발하며 특히 혈류역학적인 변화와 내분비 기능과 대사 과정의 이상 등의 복합 작용으로 생체징후에 이상이 흔히 발생한다. 이를 적절히 치료하지 않으면 결국 심혈관계 허탈로 진행되면서 이식에 사용될 수 있는 장기들이 손상되게 된다. Salim 등(4)은 69명의 잠재 뇌사자에서 혈압 상승제가 97.1%에서 필요하였고, 혈액응고장애 55.1%, 심장 허혈 30.4%, 젖산 산증 24.6%, 신부전증 20.3%, 그리고 급성 호흡부전증이 13.0%에서 나타났다고 보고하였다. 저산소증을 야기하는 급성 호흡부전증은 중증 외상을 동반한 뇌사환자들에게 발생하기 쉬운데 이러한 저산소증은 혈류공급이 많은 신장이나 간의 허혈성 손상을 일으켜 이식 후 기능회복에 시간이 지연되거나 생존율을 떨어트리는 결과를 초래한다.

급성호흡곤란 증후군이 발생된 뇌사환자는 호기말양압(positive end-expiratory pressure)을 증가시키고, 호흡량을 감소시키는 기계환기로 저산소증을 호전시키는 것이 일반적이다. 이러한 치료로 저산소증이 교정되지 않는 일부 환

자에서 폐용적을 전폐용량까지 일시적으로 증가시켜 허탈된 폐포 중 동원 가능한 폐포를 개방시키는 폐포동원술(recruitment maneuver)을 적용하거나 고빈도 제트환기법(high-frequency jet ventilation), 복와위 환기법(prone position ventilation), 액체 환기법(liquid ventilation) 등의 새로운 환기법들이 시도되기도 한다(5,6). 하지만, 확실한 효능이 입증된 방법은 없고 급성 호흡곤란 증후군의 원인 질환이 호전되어야 저산소증의 개선을 기대할 수 있다. 본 증례의 환자의 경우 뇌사 판정 과정 중 필수적인 무호흡 검사 후 저산소증이 악화되었고, 적절한 기계환기요법을 했음에도 불구하고 저산소증이 악화되어 공여장기에 심각한 손상 및 생체징후의 악화로 뇌사판정 중 기증자가 사망할 수 있었다.

이러한 급성 호흡곤란 증후군이 발생한 뇌사환자에 있어 일산화질소 흡입치료는 드물게 보고되고 있다(7,8). 폐혈관 확장제인 흡입성 일산화질소는 5~80 ppm의 농도도 기도를 통하여 흡입하였을 때 전신 혈관에는 영향을 미치지 않으면서 선택적으로 폐혈관 확장만을 유도할 수 있는 강력한 혈관확장제이다(9). 따라서 폐내 환기가 잘 되는 부위에 분포하여 그 부위의 혈류량을 증가시켜 환기-관류 불균형을 개선한다. 20 ppm (parts per million) 까지의 농도로 사용할 경우, 일산화질소는 산소화(oxygenation)를 개선하는 것으로 보고되었으나(10) 대규모의 무작위 연구에서는 인공 환기의 기간이나 사망률을 감소시키지는 못하는 것으로 나타났다(11). 따라서 현재로서는 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 흡입성 일산화질소를 기본 치료의 하나로 이용하는 것은 추천되지 않고 있다. 그러나 교정되지 않는 저산소증이 지속되는 환자에게는 보조적인 방법으로 시도해 볼 수는 있다. 그 밖에 nitroprusside, hydralazine, alprostadil (PGE1), epoprostenol (prostacyclin) 등의 기타 혈관확장제들도 효과가 있음이 입증되지는 않았다.

일산화질소의 급성 호흡곤란 증후군에 대한 장기적 효과는 논란이 많지만 투여 48시간까지는 저산소증을 호전시키는 것으로 알려져 있으며, 공여될 장기의 저산소증에 의한 조직 손상을 최소화하여 장기이식 성공률을 높일 수 있는 방법으로 여겨진다(11). 뇌사자 관리 시 급성 호흡곤란 증후군에 의한 저산소증이 발생했을 경우 본 증례에서 보고한 바와 같이 일산화질소 흡입 치료를 고려해 볼 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205:337-40.
- 2) Power BM, Van Heerden PV. The physiological changes associated with brain death: current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:26-36.
- 3) Bang EC, Koh SO, Han S, Kim JH, Nam SH. Management of the brain-dead organ donors. *Korean Soc Crit Care Med* 1996;11:171-7. (방은치, 고신옥, 한식, 김진호, 남순호. 장기 공여를 위한 뇌사 환자의 관리. *대한중환자의학회지* 1996;11: 171-7.)
- 4) Salim A, Martin M, Brown C, Belzberg H, Rhee P, Demetriades D. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. *Am Surg* 2006;72:377-81.
- 5) Marini JJ. How to recruit the injured lung. *Minerva Anesthesiol* 2003;69:193-200.
- 6) Kacmarek RM. Strategies to optimize alveolar recruitment. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:15-20.
- 7) Prodhan P, Casavant D, Medlock MD, Yager P, Kim J, Noviski N. Inhaled nitric oxide in neurogenic cardiopulmonary dysfunction: implications for organ donation. *Transplant Proc* 2004;36:2570-2.
- 8) Park ES, Son HW, Lee AR, Lee SH, Kim AS, Park SE, et al. Inhaled nitric oxide for the brain dead donor with neurogenic pulmonary edema during anesthesia for organ donation: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2014;67:133-8.
- 9) Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999;91:1090-121.
- 10) Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399-405.
- 11) Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603-9.