

뇌사환자의 갑상선 기능, 전신대사 및 중증도에 관한 연구

아주대학교 의과대학 마취과학교실, ¹외과학교실
²포천대학교 의과대학 마취과학교실, ³연세대학교 의과대학 마취과학교실

이영주 · 정금희² · 왕희정¹ · 문봉기 · 한연희³ · 이영석

Thyroid Function, Metabolism, and Severity Scorings in Brain Dead Patients

Young-Joo Lee, Kuem-Hee Chung², Hee-Jung Wang¹, Bong-Ki Moon
Yeun-Hee Han³ and Young-Suk Lee

Departments of Anesthesiology and ¹General Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
²Department of Anesthesiology, Pochun Medical College, Sunghnam, Korea
³Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives: Brain death may lead to hormonal depletion, metabolic derangement and multiple organ dysfunction. We have carried out present study to examine the effects of brain death on the thyroid function, metabolic indices, and the severity scoring systems.

Methods: 13 adults patients admitted for organ donation or brain death evaluation were examined after brain death was confirmed. Thyroid hormones measured were thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), and free thyroxine (FT4). The metabolic indices measured were arterial ketone body ratio (AKBR), lactic acid (LA), and base deficit (BD). as for reference to the severity scoring systems, APACHE III and multiple organ failure score (MOFS) were assessed on the day of brain death confirmation. Arterial blood was drawn for all measurements.

Results: As for the thyroid function, there were significant decreases in T3 (40.48 ± 20.96 ng/dL) and T4 (3.47 ± 2.15 μ g/dL), but no significant change in FT4 (0.75 ± 0.31 ng/dL) and TSH (1.12 ± 1.37 μ IU/mL) compared to the normal range. Significant decreases in AKBR (0.39 ± 0.31) and BD (-9.46 ± 5.83 mmol/L), and significant increase in LA (2.57 ± 2.46 mmol/L) in metabolic indices, were shown. as for severity scoring systems, APACHE III score (101.54 ± 19.41) and MOF score (9.11 ± 2.57) indicated a high mortality. There were significant correlation between thyroid hormones ($r=0.565-0.781$) but no correlation among other indices. Also, significant inverse correlations were shown between base deficit and lactic acid ($r=-0.660$), APACHE III score ($r=-0.726$) and MOF score ($r=-0.604$). The highest correlation was observed between APACHE III score and MOF score ($r=0.851$).

Conclusions: As for the thyroid function, significant decrease in T3 and T4, and almost normal range of FT4 and TSH imply the euthyroid sick syndrome. Abnormal finding of the metabolic parameters indicates an inhibition of the aerobic metabolic rate of the body as a whole. And the severity scoring parameters are compatible with high mortality. (Ajou Med J 1999; 4(1): 44~51)

Key Words: Metabolic indices, arterial keton body ratio; base deficit; lactic acid. Severity score, APACHE III score; MOF score. Thyroid function, T3; T4; FT4; TSH.

서 론

뇌사는 대뇌 및 뇌간의 기능 및 정상적인 신체의 항상성 기전의 심각한 변화를 초래해 급격한 신체적 사망을 유발하는 것으로 각종 호르몬 결핍, 대사성 교란 및 다장기 기능 부전을 일으키게 된다. 심각한 대뇌 병변을 동반한 장기기증 뇌사환자의 생리적 변화는 광범위한 혈관조절 장애 및 세포 대사장애를 일으켜 모든 장기의 기능이 교란되어 결국 “심혈관사”를 유발하게 되어 심정지까지는 몇 일 못 버틴다고 한다.¹

뇌사시 갑상선ホルモン치에 대한 연구결과는 상이하어, Novitsky등²⁻⁴은 뇌사유발 동물실험 및 뇌사환자에서 갑자기 뇌압이 증가함에 따라 급격한 갑상선 호르몬의 감소(T3, T4, FT4, FT3)와 정상 TSH 및 심한 대사성 산증을 보고하면서, 이런 현상은 미토콘드리아 기능 장애로 인한 호기성 대사의 저하가 신체 전반에서 일어나기 때문이라고 하였다. 그러나 다른 연구자들은 뇌사환자에서 T3, T4, FT3 저하, 정상 FT4와 TSH를 보고하면서 이는 갑상선 기능저하증보다는 euthyroid sick syndrome (ESS)에 더 가깝다고 하면서 다르게 설명하였다.⁵⁻¹⁰ 또한 이때 증가된 젖산염치와 낮은 갑상선 호르몬 치간에는 특별한 상관 관계는 없는 것 같다고 하면서, 젖산염치가 증가된 이유는 불분명하다고 하였다.⁴

Kitai등¹¹은 뇌사견 모델에서 간 에너지 상태의 변화를 동맥혈 케톤체비(arterial keton body ratio, AKBR)로 연구한 결과 Cushing phenomenon 기간 중에는 AKBR이 감소하나 뇌사후에는 정상치로 돌아오며 간의 에너지 대사가 잘 유지된다고 하였다.

Knaus등¹²⁻¹⁴은 환자의 중증도를 APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) 점수로 나타내고 이로써 사망률을 예측할 수 있다 고하였으며, Goris등¹⁵은 다장기부전시 장기부전의 정도를 MOFS (multiple organ failure score)로 표시하여 사망률과의 관계를 연구하였으나, 국내외에서 현재까지 뇌사환자의 중증도에 관한 연구는 보고된 것이 없다고 할 수 있다.

이상의 연구결과에 비추어 본 연구자들은 뇌사 판정을 받은 뇌사환자에서 뇌사로 인한 갑상선 기능, 전신 대사 및 중증도에 관하여 연구하고자 하며, 이들 지표 간의 상관 관계를 비교 연구하고자 한다.

대상 및 방법

본 연구의 대상 환자는 아주대학병원 외과계 집중치료실에 장기기증 및 뇌사판정을 위하여 입원한 성인 13명을 대상으로 하였으며, 전향적으로 연구하였다. 환

Table 1. Demographic data of the patients

Age (yr)	24.85±15.61
Sex (M/F)	10/3
BW (kg)	53.65±19.85
Time to brain death decision (h)	44.1±26.9 (34-201)
Causes of brain death (n)	
Traffic accident	6
Cerebral hemorrhage	4
Cerebral infarction	1
Hypoxic brain damage	2

자의 연령은 평균 25.5세(17~50세)이며 성별 분포는 남자 10명, 여자 3명이었고 뇌사의 원인은 교통사고로 인한 뇌출혈 6명, 뇌출혈 4명, 저산소성 뇌손상 2명, 뇌경색 1명이었다(Table 1). 대상환자들은 과거력상 특이한 질병(당뇨병, 고혈압 및 갑상선 질환)은 없었다. 집중치료실에 입실하여 일차 뇌사 판정할 때까지는 평균 44.1시간(34~201시간)이었다.

대상 환자들은 대부분 응급실에서 응급소생술 및 수액공급을 받았으며 집중치료실에 입실할 때에는 환자 상태는 어느 정도 안정된 상태였다. 뇌사 판정을 위한 무호흡 검사시 활력증상이 흔들릴 때는, 충분한 수액을 공급하고 승압제를 투여하여 활력증상을 안정시킨 후 무호흡 검사를 다시 실시하였다. 뇌사 판정은 대한의사 협회에서 정한 뇌사판정기준에 의하여 시행하였다. 1차 뇌사판정을 받은 후에 동맥혈을 채취하였으며 갑상선 기능 검사로는 triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), free thyroxine (FT4) 및 thyroid stimulating hormone (TSH)을 측정하였고, 전신 대사지표로는 AKBR, 동맥혈 젖산염(arterial lactic acid, ALA) 및 염기과다(base excess, BE)를 측정하였다. 연구 대상 환자들은 AKBR 측정치에 영향을 받지 않게 하기 위하여 혈당치 120~200 mg%, 수축기혈압 100 mmHg 이상 및 PaO₂ 70 mmHg 이상을 유지하도록 하기 위하여 혈당치가 200 mg% 이상인 경우는 인슐린을 투여하였고, 100 mg% 이하인 경우는 5% 포도당용액을 지속 주입하였으며, 혈압유지를 위하여 승압제를 투여하였다. Ozawa등¹⁶에 의하면 AKBR치는 정상은 1.0 이상, 아정상은 0.7~0.9, 경고수준은 0.4~0.7, 위험수준은 0.25~0.4, 0.25 이하는 가망 없는 것을 뜻한다.

중증도 측정은 뇌사판정 당일 24 시간의 APACHE III 점수와 MOF 점수를 기록하였다. APACHE III 시스템은 APACHE III 점수와 APACHE III 예후 예측 시스템의 두 가지로 구성되어 있다. APACHE III 점수는 17가지의 생리적 측정치나 검사치의 점수와 연령 점수, 만성 건강 평가점수를 합하여 계산한다. 급성 생리적 변화에

는 활력 징후, 산염기 불균형을 포함한 생리적 검사결과와 뇌신경학적 상태(심박수, 평균 동맥압, 체온, 호흡수, PaO₂, 혈액소치, 백혈구수, 혈장 creatinine, BUN, Na⁺, 알부민, bilirubin, 포도당농도 및 24시간 소변량과, 동맥혈 pH와 PaCO₂를 기준으로 한 산 염기 이상 및 안구개폐의 유무에 따른 신경학적이상)를 포함하고 있으며, 총 0~252점이 되고, 연령은 0~24점, 만성 건강상태평가는 0~23점으로 APACHE III 총점수는 0~299점이 된다. APACHE III 예후 예측 시스템은 APACHE III점수를 근거로 질병 분류와 중환자실 입실 전 치료장소 및 심폐 소생술 등의 인자를 적용하여 각 환자의 예측 사망률을 계산한다. 또한 이것은 상품화되어 프로그램 하나에 2만 불에 시판되고 있으므로 본 연구에서는 APACHE III 점수만을 측정하였다.

MOF 점수는 Goris등¹⁵의 점수 체계로 폐, 심장, 신장, 간, 혈액, 위장관계, 중추신경계 등 7가지 장기의 기능을 평가한 것이며, 각각 장기 부전의 정도에 따라 부전이 없을 때를 0점, 중증도의 부전이 있을 때에 1점, 중증의 부전이 있을 때에 2점을 주어 총 0~14점으로 계

산된다(Table 2).

갑상선 호르몬검사는 면역학적 방법(ASA 180 Chemiluminescence immunoassay, CIBA Corning, 미국)을 이용하여 측정하였다. AKBR 측정은 AKBR 측정기(Keto 340 System II, 이원전자 주식회사, 일본)를 사용하여 측정하였고, 동맥혈 젖산염치는 automated 효소분석 방법(YSI 23-L, Yellow Springs Instrument Co, 미국)으로 측정하였다. 염기과다는 혈액가스 분석기(Gem Premium, Mallinklot Co. 미국)를 사용하여 동맥혈 가스분석을 하여 측정하였다.

1. 통계 처리

본 연구 결과의 통계처리는 SPSS. PC 버전 7.5 프로그램을 사용하였다. 모든 자료는 평균±표준편차로 나타내었고, ALA와 TSH를 제외한 모든 관찰치는 정상범위의 가장 낮은 값과 ALA는 정상범위의 가장 높은 값과 one sample t-test를 시행하였고, TSH는 정상범위와 Chi Square test를 시행하였다.

Table 2. Multiple organ failure (MOF) score

Organ System	MOF Score	
	1	2
Pulmonary	Mechanical ventilation with PEEP ≤ 10 cmH ₂ O, FiO ₂ ≤ 0.4	Mechanical ventilation with PEEP > 10 cmH ₂ O, FiO ₂ > 0.4
Cardiac	Hypotension > 100 mmHg ;dopamine ≤ 10 µg/kg/min nitroglycerin ≤ 20 µg/kg/min	Hypotension ≤ 100 mmHg ;dopamine > 10 µg/kg/min nitroglycerin > 20 µg/kg/min
Renal	Serum creatinine ≥ 2 mg/dL (≥ 176.8 µmol/L)	Dialysis
Hepatic	Serum bilirubin ≥ 2 mg/dL (≥ 34.2 µmol/L) or SGOT ≥ 25 U/L	Serum bilirubin ≥ 6 mg/dL (≥ 102.6 µmol/L) or SGOT ≥ 50 U/L
Hematologic	Platelet < 50 × 10 ⁹ cells/L and/or WBCs ≥ 30 × 10 ⁹ cells/L	Disseminated intravascular coagulation; WBCs < 2.5 × 10 ⁹ cells/L or ≥ 60 × 10 ⁹ cells/L
Gastrointestinal	Acalculous cholecystitis Stress ulcer	Perforated gallbladder Bleeding from ulcer > 2 units of blood/24 hours; necrotizing enterocolitis; pancreatitis
Central nervous	Diminished responsiveness	Severely disturbed responsiveness and/or diffuse neuropathy

MOF score is the total of seven organ failure scores, with maximum of 14points. MOF Score 0; no failure, MOF Score 1; moderate failure, MOF Score 2; severe failure, PEEP; positive end expiratory pressure, SGOT; serum glutamic-oxaloacetic transaminase, WBCs; white blood cells, Originated from Goris, et al¹⁵

각 측정치간의 상관관계는 linear regression을 이용하여 비교 분석하였으며, *p*값이 0.05보다 작은 때를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 갑상선 기능 검사

T3는 평균 40.48 ± 20.96 ng/dL로 유의하게 낮았으며

(*P*<0.001), 세 명만이 낮은 정상치를 보였으며, 10명에서는 정상치 이하를 나타내었다. T4는 평균 3.47 ± 2.15 μg/dL (*P*<0.000)로 정상범위의 가장 낮은치 보다도 유의하게 낮았으며, 3명만이 낮은 정상치를 보이며 10명은 정상치 이하를 나타내었다. FT4는 0.88 ± 0.24 ng/dL로 정상범위의 가장 낮은 값과 비교할 때 별 차이가 없었으며, 대부분이 낮은 정상범위였고 4 명만 정상치 이하를 보였다. TSH는 1.45 ± 1.42 μIU/mL로 정상 범위 내에 속하였으며, 두 명을 제외하고 나머지는 정상범위에 속하였다. 13명의 환자중 세 번째 환자는 갑상선 기

Table 3. Summary of thyroid function, metabolic indices and severity scoring systems of the 13 brain dead patients

Patients No	Diagnosis	Age	Sex	T3	T4	TSH	FT4	AKBR	ALA	BE	APACHE III	MOFS
1	TA, ICH	24	M2	33.11	3.70	.04	1.01*	.26	4.5	-4.8	91	7
2	TA, SDH	22	R1	66.81*	7.00*	3.70*	1.13*	.38	1.0*	-12	114	8
3	HBD	18	R1	7.19	1.10	.03	.30	.12	6.5	-13	85	6
4	Pontine hemorrhage	46	M2	48.58	5.20	2.94*	1.01*	.12	1.4*	-5.1	91	10
5	TA, SDH	50	R1	11.80	2.17	.85*	.80*	.21	8.5	-18	121	12
6	TA, SDH, EDH	17	M2	56.60	4.70	2.71*	.96*	.68	2.9	-3.0	96	9
7	TA, ICH	30	M1	21.30	2.19	.19	1.09*	.19	5.9	-7.7	96	9
8	HBD	48	M1	26.80	2.90	.31	.98*	.55	4.3	-18	149	14
9	SDH	23	M1	4.20	.90	.81*	.65	.08	1.6*	-2.5*	97	7
10	TA, ICH	29	M1	69.30*	2.70	1.38*	.89*	.65	2.1	-6.0	100	8
11	SDH	41	M1	72.40*	8.13*	3.99*	1.20*	.27	6.3	-12	89	7
12	Cerebral infarct	21	M1	40.00	1.40	1.30*	.78	.42	6.2	-12	117	9
13	SAH	39	M2	48.10	6.04*	.57*	.70	1.17*	1.5*	-2.0*	74	6

*: shows normal level, BW; body weight T3; triiodothyronine, T4; thyroxine, TSH; thyroid stimulating hormone, FT4; free thyroxine, AKBR; arterial ketone body ratio, ALA; arterial lactic acid, BE; base excess, APACHE III; acute physiology and chronic health evaluation III MOFS; multiple organ failure score EDH; epidural hemorrhage ICH; intracranial hemorrhage HBD; hypoxic brain damage, SAH; subarachnoide hemorrhage, SDH; subdural hemorrhage, TA: traffic accident

Table 4. Thyroid function, metabolic indices and severity scores of the brain death patients

	Unit	Mean ± SD	Range	Normal range	P value
Thyroid function	T3 (ng/d)	40.48 ± 20.96	4.20 ~ 72.40	60 ~ 181	0.001
	T4 (μg/dL)	3.47 ± 2.15	0.9 ~ 8.13	6.0 ~ 12.0	0.000
	FT4 (ng/dL)	0.75 ± 0.31	0.21 ~ 1.13	0.8 ~ 2.5	0.627
	TSH (μIU/mL)	1.12 ± 1.37	0.03 ~ 3.7	0.35 ~ 5.50	0.418
Metabolic indices	AKBR	0.39 ± 0.31	0.08 ~ 1.17	1.0 ~	0.000
	ALA (mmol/L)	2.57 ± 2.46	0.9 ~ 8.5	0.7 ~ 2	0.021
	BE (mmol/L)	-9.46 ± 5.83	-18.0 ~ 2.0	-3 ~ +3	0.007
Severity scores	APACHE III	101.54 ± 19.41	74 ~ 149	0 ~ 299	
	MOF	9.11 ± 2.57	6 ~ 14	0 ~ 14	

T3; triiodothyronine, T4; thyroxine, TSH; thyroid stimulating hormone, FT4; free thyroxine, AKBR; arterial ketone body ratio, ALA; arterial lactic acid, BE; base excess, APACHE III; acute physiology and chronic health evaluation III, MOF; multiple organ failure

능은 모두 정상치를 나타내었고, 12, 13번째 환자도 T3을 제외한 나머지 호르몬치는 정상치를 보였다(Table 3, Table 4).

2. 전신 대사지표

AKBR는 0.39 ± 0.31 ($P < 0.000$)로 유의하게 낮았으며, 한 명만이 정상치를 보였고, ALA는 2.57 ± 2.46 mmol/L ($P < 0.021$)로 4명만이 정상 범위에 속하였고, BE는 -9.46 ± 5.83 mmol/L ($P < 0.007$)로 1명을 제외한 모든 환자에서 혐기부족을 나타내었다.

3. 중증도

APACHE III 점수는 101.54 ± 19.41 이었으며, MOF 점수는 9.11 ± 2.57 로 5장기 이상의 부전을 보이고 있었으며, 공히 100% 사망률을 예측할 수 있는 점수였다 (Table 3, 4).

4. 지표들간의 상관관계

갑상선 호르몬치들 간에는 $r = 0.565 \sim 0.781$ 로 유의한 상관 관계를 보였으나 ($P < 0.01 \sim 0.05$), 전신대사지표나 중증도와는 유의성이 없었다. 전신대사지표간에는 젖산염치와 혐기과다간에 $r = -0.660$ 의 유의한 반비례 관계를 보였고 ($P < 0.05$), 혐기과다와 APACHE III 점수간에는 $r = -0.726$ ($P < 0.01$), MOF 점수와는 $r = -0.604$ ($P < 0.05$)로 유의한 반비례 관계를 나타내었다. APACHE III 점수와 MOF 점수는 $r = 0.851$ ($P < 0.01$)로 유의성이 가장 높았다 (Table 5).

고찰

본 연구결과에 나타난 뇌사판정을 받은 환자의 갑상선 기능은 T3 및 T4는 대부분 정상치 이하를 보였으며, FT4와 TSH는 대부분이 정상범위에 속하였다. 뇌사는 대뇌와 뇌간이 완전히 기능을 상실한 상태로, 뇌사환자는 혼수상태에 있으면서 호흡중추, 심혈관중추, 시상하부-뇌하수체축 등의 손상을 나타내며 갑상선 기능저하도 일으키게 된다.¹⁷ 갑상선 호르몬인 T3과 T4의 반감기는 각각 1일과 7일이므로 갑상선에서 호르몬이 생성 또는 분비되지 않더라도 일반적으로 혈장치는 급격하게 변하지 않는다.¹⁸ 그러나 갑상선 호르몬은 거의 모든 체세포의 기질대사를 조절하므로 속, 뇌사 및 다장기 부전증과 같이 기질대사가 교란된 상태에서는 갑상선기능의 변화를 나타낸다.^{19,20} 뇌사에 대한 연구결과를 보면, Novitzky등²은 뇌사유발 동물실험에서 뇌사 1시간 후 급격하게 갑상선 호르몬(T3, T4, FT4, FT3)은 감소하나 정상 TSH를 보이며 16시간 후에는 혈청내 갑상선 호르몬이 거의 존재하지 않으며 심한 대사성산증을 보고하면서 이것은 뇌사로 인한 뇌하수체 전엽의 기능저하에 기인하며 이런 현상은 미토콘드리아 기능장애로 인한 호기성대사의 저하가 신체 전반에서 일어나기 때문이라고 하였다. 그리고 T3, T4가 반감기와 무관하게 감소하는 것은 뇌하수체의 negative feedback 작용의 저하에 기인한다고 한다.

그러나 Powner등³은 뇌사환자에서 FT3 저하, 정상 FT4와 TSH, 정상 혹은 증가된 RT3을 보고하면서 이는 갑상선 기능저하증 보다는 ESS에 더 가깝다고 하면서 Novitzky등과는 다르게 설명하였다. Howlett등⁷은 뇌사 후 수 시간 동안은 뇌하수체가 경막외에서 공급되는

Table 5. Pearson correlation of each variables

	T3	T4	FT4	TSH	AKBR	ALA	BE	APACHE III	MOF
T3	1.000	.781**	.609*	.753**	.456	-.409	.198	-.148	-.164
T4	.781**	1.000	.621*	.754**	.330	-.340	.129	-.254	-.182
FT4	.609*	.621*	1.000	.565**	.006	.006	-.025	.213	.296
TSH	.753**	.754**	.565*	1.000	-.025	-.295	.030	-.067	-.058
AKBR	.456	.330	.006	-.025	1.000	-.372	.270	-.089	-.077
ALA	-.409	-.340	-.140	-.295	-.372	1.000	-.660*	.224	.243
BE	.198	.129	-.025	.030	.270	-.660*	1.000	-.726**	-.604*
APACHE III	-.148	-.254	.213	-.067	-.089	.224	-.726**	1.000	.851**
MOF	-.164	-.182	.296	-.053	-.077	.243	-.604*	.851**	1.000

*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed), **: Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed), T3; triiodothyronine, T4; thyroxine, TSH; thyroid stimulating hormone, FT4; free thyroxine, AKBR; arterial ketone body ratio, ALA; arterial lactic acid BE; base excess, APACHE III; acute physiology and chronic health evaluation III, MOF; multiple organ failure

뇌하수체동맥에 의하여 혈액 공급을 받으므로 panhypopituitarism이 초래되지 않으므로 뇌사직후 저하된 갑상선 기능은 뇌압증가에 의한 ESS에 의한다고 하였다. Masson등¹⁰은 20명의 장기기증 뇌사환자에서 뇌사진단 전후 4시간 간격으로 3번 연속적으로 갑상선 기능을 연구한 결과 T3, T4는 유의하게 낮았으며, FT4는 약간 낮았으나 35%의 환자에서 정상범위였고, TSH는 정상치를 유지하였으며 이러한 결과는 전형적인 ESS의 결과라고 하면서 뇌사전후로 측정된 일련의 측정치에서 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 뇌사판정 후에 단 한번 갑상선 기능을 검사하였으나 T3, T4는 76%에서 저하되었으며, FT4는 69%, TSH는 85%의 환자에서 정상범위를 나타내었으므로 상기 연구 결과들로 비추어 볼 때 ESS와 유사한 소견을 보인다고 할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 뇌사판정에 소요된 기간이 다른 보고들^{21~23}보다 길어서, hypothalamic-pituitary-thyroid system의 반응을 충분히 배제할 수 있으므로 좀더 정확한 갑상선기능을 규명하기 위하여 갑상선의 방사성 요오드 섭취율이나, 갑상선 항체 검사 등이 필요하다고 보겠다.

Ozawa등^{16,24}은 간세포내 미토콘드리아의 산화 환원 능인 redox state (NAD⁺/NADH)는 energy charge와 밀접한 상관성을 가지며, 지방산의 beta-oxidation의 결과로 생성된 acetoacetate를 환원시켜 beta-hydroxybutyrate를 만들게 되며, NAD⁺/NADH와는 달리 케톤체는 자유롭게 미토콘드리아막과 원형질막을 통과하므로 acetoacetate/beta-hydroxylate의 비, 즉 케톤체비는 미토콘드리아의 redox 상태를 반영하게 되며, 간정맥의 케톤체비는 동맥혈의 케톤체비와 밀접한 상관성을 가지므로 간의 기능적 예비력은 AKBR로 간단히 평가할 수 있다고 하였다. 이들은 황달, 대량출혈, 간절제, 다장기 기능부전환자 및 간이식 환자에 있어서 AKBR이 간의 energy charge를 반영한다는 것을 확인하였다. 현재 AKBR은 간 자체의 기능뿐 아니라 신체 전체의 기능을 나타내는 것으로 속, 다장기 기능부전, 부상, 영양 등의 전체적인 예비력을 평가하는데 사용되고 있다.^{11,24,25}

본 연구에 의하면 AKBR는 평균 0.39로 대부분의 환자에서(93%) 심하게 저하되어 있었다. Yamamoto등²⁵은 다장기 기능부전 환자에서 AKBR이 0.4 이하로 4일 이상 지속된 경우 사망률이 급격히 증가한다고 보고하면서 AKBR의 한번 측정으로 환자의 상태나 예후를 평가하기는 용이치 않으며 연속적인 측정만이 예후 측정에 도움이 된다고 하였다. 그러나 Okamoto등²⁶에 의하면 뇌사 실험 전에서 뇌사 후 중심동맥압이 상당히 감소하였으나 AKBR은 별 변화가 없었고, Dopamine 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 주입 시에는 혈압과 AKBR이 잘 유지되었

으나, 내장혈관 수축을 일으키는 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 이상으로 주입 시에는 혈압은 유지가 잘 되었으나 AKBR은 1.07에서 0.66으로 감소하였고 GOT, GPT, LDH 등도 증가를 보임으로 간 대사의 저하를 나타내었다고 한다. Kitai등¹¹은 뇌사견 모델에서 간 에너지 상태의 변화를 AKBR로 연구한 결과 Cushing 현상기간 중에는 AKBR이 감소하나 오히려 뇌사후에는 정상치로 돌아오면서 간의 에너지 대사가 잘 유지된다고 하였다. 상기 보고들은 저자들의 결과와는 상반된다고 할 수 있으나, 본 대상 환자 중 6명이 장기기증을 하였으며 이때 모두 간이식이 시행되었고, 간이식후 이식된 간들이 모두 정상기능을 하였다. 그러므로 AKBR의 일과성 측정으로는 간의 예비력을 예측할 수 없다는 Yamamoto등의 연구 결과에서 보듯이 본 연구결과에서 나타난 일과성인 AKBR의 저하는 간의 기능적 예비력을 설명할 수 없다고 본다.

젖산염은 조직의 허혈시 혐기성 대사에 의해 생성이 증가되기 때문에 혈중 젖산염의 증가는 특정 장기라기 보다 전신적인 조직의 저관류 상태를 의미하여 조직의 산소 대사 이상의 전신적 지표로 유용하나, 젖산염이 간장과 심근에서 대사되어 제거되므로 정상범위의 혈액 젖산염 농도가 각 장기의 산소대사 이상이 없다는 것을 증명하는 것은 아니라고 한다.²⁷

본 연구에서는 뇌사자들의 ALA는 4.1 mmol/L로 상당히 증가되었으며 BE는 -9.9 mmol/L로 심한 염기부족을 보이는 대사성 산증을 나타내었으며 이들간의 상관관계는 $r = -0.660$ 으로 유의하였으나 AKBR과는 유의하지 않았다. Novitzky등²⁸은 뇌사 baboon에게 T3을 투여시 젖산염이 5.81 mmol/L에서 2.10 mmol/L로 감소하는 것을 보고하면서 장기이식에 적합한 장기의 대사성 상태를 교정하기 위하여 T3 투여를 권하였다. 또한 Novitzky등⁴은 뇌사 장기기증 공여자의 염기부족은 10.6 mmol/L, 젖산염은 5.1 mmol/L로 증가되었으며, 이들을 T3, cortisol 및 insulin으로 치료시 공히 2.4 mmol/L로 감소하는 것을 보고하면서 이는 호르몬 감소로 인한 혐기성대사의 증가에 기인한다고 하면서 뇌사장기 기증자에게 호르몬 투여를 권하였다. 그러나 Powner등⁵은 뇌사환자에서 증가된 젖산치와 낮은 갑상선 호르몬(FT3)치간에는 특별한 상관관계는 없는 것 같다고 하면서, 젖산치가 증가된 이유는 불분명하다고 하면서 이한가지 소견만으로 갑상선 저하증 이라고 단정할 수도 없고 갑상선 호르몬 투여도 결정할 수 없다고 하였다. 또한 Bittner등⁹은 뇌사 전에서 뇌사후 6시간 동안 관찰한 결과 pH, BE, HCO₃⁻가 저하된 대사성 산증이 뇌사 직후에 발생하여 실험기간 내내 지속되었으며 이때 갑상선 호르몬치(T3, T4)는 정상범위이었다고 하였다.

Chen²⁹은 뇌사전 모델에서 뇌사후 6시간부터 pH, BE, HCO₃⁻가 감소하는 현저한 대사성 산증을 나타내었으며 T3, T4는 정상이었다고 하였다. 본 연구에서 뇌사자들은 69%에서 ALA이 증가하고 염기부족 현상을 보이는 대사성산증을 보이며, T3 및 T4의 감소를 보였으나 이들간에 상관관계는 없는 것으로 나타났다. 또한 동맥혈 가스 분석을 장기기증 시점이나 사망 시까지 연속적으로 측정환자가 많았는데, 대부분 충분한 수액공급으로 대사성 산증이 상당히 교정되었다. 그러므로 저자들은 갑상선 기능의 저하를 ESS에 의한 현상이라고 간주하므로, 전신적 대사 증진의 목적 하에 T3의 투여는 고려하지 않는 것이 좋다고 생각된다.

보편적으로 많이 사용하고 있는 전반적인 중증도 평가 방법인 APACHE III 점수 체계는 Knaus등이 중증도의 두 APACHE^{13,14}가 각 변수에 동일한 점수를 부여한 것과는 달리 각 변수에 차등 점수를 주어 power point를 달리하여 예측력을 향상시킨 것이다. 이것은 사망률 예측에 있어서 가장 객관적이며 예측력이 높은 것으로 알려져 있고 중환자실의 운영 및 병원의 경제적 운영에 지대한 도움이 된다고 한다. Knaus¹⁴에 의하면 지주막하 출혈시 다른 질병(폐혈증, 폐렴, 장천공)보다 낮은 점수인 140점 이상에서 거의 100%의 사망률을 나타낸다고 하였다. Lee³⁰에 의하면 본원 중환자실에 입원한 SIRS에 속하는 환자중 사망자들의 입실 첫날의 APACHE III 점수가 92.9점이었으며, 김준식³¹에 의하면 본원 개원 1년간 중환자실의 APACHE III 점수통계에 의하면 100점 이상에서 100%의 사망률을 나타내었다. 본 연구대상이 모두 뇌손상을 입은 것을 감안할 때 APACHE III 101.5점은 거의 100%에 해당하는 사망률 예측을 시사한다고 할 수 있다.

본 연구에서는 모든 측정을 한 번만 하였으나 연속적인 측정으로 뇌사자의 전신상태의 변화를 연구하는 것이 필요하다고 사료된다.

다장기 기능부전 점수 체계로는 손상된 장기의 수와 그 부전 정도가 사망률과 밀접한 관계가 있음을 밝히며 그 동안 여러 가지가 소개되어 왔다.^{15,32,33} 본 연구에서는 Goris¹⁵이 소개한 7장기의 기능을 총 14점으로 분석한 MOF 점수를 사용하였으며, 이 것은 사망률 예측에 있어서 APACHE III에 비견할 만 하다고 한다. 또한 장기부전의 수에 따른 사망률을 예측할 때 장기부전이 2장기면 사망률은 0%, 3장기에서 19%, 4장기에서 41%, 5장기 이상은 100%라고 보고하였다. 본 뇌사자들은 최소 7점, 최고 14점이며 평균 9.14점으로 5장기 이상의 기능부전을 나타내었으며 이는 100%의 사망률에 부합한다고 할 수 있다.

결론적으로 뇌사자의 갑상선기능은 전반적으로 저하

하였으며, 전신대사지표인 AKBR의 감소나 ALA의 증가 및 염기부족은 전신적인 호기성 대사의 저하에 기인하고, 중증도의 지표인 APACHE III 점수나 MOF 점수는 100%의 사망률을 예측할 수 있는 점수라고 하겠다.

그러나 좀더 정확한 갑상선기능 검사가 필요하며 일과성이 아닌 집중치료실 입실 전부터의 연속적인 연구가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Power BM and Van Heerden PV: The physiological changes associated with brain death current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. *Anesth Intens Care* 23: 26-36, 1995
2. Novitzky D, Copper DKC and Wicomb WN: Endocrine changes and metabolic response: *Transplant Proc* 20(suppl): 33-8, 1988
3. Novitsky D, Wicomb WN and Cooper DKC: Electrocardiographic, Hemodynamic and Endocrine changes occurring during experimental brain death in the chacma baboon. *J Heart Transplant* 6: 63-9, 1984
4. Novitzky D, Cooper DKC and Reichart B: Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 43: 452-4, 1987
5. Powner DJ, Hendrich A and Lagler RG: Hormonal changes in brain dead patients. *Crit Care Med* 18: 702-8, 1990
6. McL Black P: Brain death. *N Engl J Med* 299: 338-401, 1978
7. Howlett TA, Keogh AM and Perry L: Anterior and posterior pituitary function in brain-dead donors. *Transplantation* 47: 828-34, 1989
8. Huber TS, Nachreiner RD and Alecy LG: Hormonal profiles in a animal model of brain-dead organ donor. *J Crit Care* 9: 7-17, 1994
9. Bittner HB, Kendall SW, Chen EP and Van Trigt P: Endocrine changes and metabolic responses in validated canine brain death model. *J Crit Care* 10: 56-63, 1995
10. Masson F, Thicoipe M, Latapie MJ and Maurette P: Thyroid function in brain-dead donors. *Transplant Int* 3: 226-33, 1990
11. Kitai T, Tanaka A, Terasaki M, et al: Energy metabolism of the liver in brain dead dogs assessed by ³¹P-NMR spectroscopy/and arterial keton body ratio. *Life Science* 49: 511-8, 1991
12. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al: APACHE-Acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9: 591-612, 1981
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 3: 818-29, 1985
14. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al: The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for

- critically ill hospitalized adult. *Chest* 100: 1619-36, 1991
15. Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, et al: Multiple-Organ Failure; Generalized Autodestructive Inflammation? *Arch Surg* 120: 1109-15, 1985
 16. Ozawa K, Aoyama H, Yasuda k, et al: Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure. *Arch Surg* 118: 1245-51, 1983
 17. Mohandas A and Chou SH: Brain death-A clinical and pathological study. *J Neurosurg* 35: 211-7, 1971
 18. Wyngaarden JB and Smith LH: Cecil Textbook of medicine. 16th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1982, pp1201-24
 19. Sumita S: Hormonal changes and pituitary histological and immunocytochemical studies of patients with multiple organ failure. *Masui* 43(10): 1541-51, 1994
 20. Shizoh S, Yoshihito U, Akiyoshi N, Hiroaki W, Mikito W, Akihiko K, et al: Suppression of the thyrotropin respons to thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness. *Crit Care Med* 22: 1603-09, 1994
 21. 방은치, 고신옥, 한신, 김진호 및 남순호: 장기공여를 위한 뇌사환자의 관리. *대한중환자의학회지* 11: 171-7, 1996
 22. Matuschak GM: Presented at the 13th International symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, March, 1993
 23. Carber C, Manylich M, Valero R and Garcia FLC: Timing used in the different phases of organ procurement process. *Transpl Proceed* 24: 22-3, 1992
 24. Ozawa K, Kamiyama Y and Kimura K: Contribution of arterial ketone body ratio to elevate plasma aminoacids in hepatic encephalopathy of surgical patients. *Am J Surg* 146: 299, 1983
 25. Yamamoto Y, Ozawa K and Okamoto R: Prognostic implications of postoperative suppression of arterial ketone body ratio: Time factor involved in the suppression of hepatic mitochondrial oxidation-reduction state. *Surgery* 107: 289-94, 1990
 26. Okamoto R, Yamamoto Y and Lin H: Influence of dopamine on the liver assessed by changes in arterial ketone body ratio in brain-dead dogs. *Surgery* 107: 36-42, 1990
 27. Mizock BA and Falk JL: Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20: 80-93, 1992
 28. Novitzky D, Copper DKC, Morrell D and Isaacs S: Brain death, triiodothyronine depletion, and inhibition of oxidative phosphorylation: relevance to management of organ donors. *Transplant Proc* 19: 4110-1, 1987
 29. Chen EP, Bittner HB, Kendall WH and Trigh PV: Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death. *Crit Care Med* 24: 1352-9, 1996
 30. Lee YJ, Moon BK, Chung SM and Lee YS: Predictive comparisons of arterial ketone body ratio (AKBR), thyroid hormones, lactic acid, APACHE III and multiple organ failure (MOF) score in systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS). *Crit Care Med* 25(suppl): A109, 1997
 31. 김준식, 이영주 및 조준필: 중환자에서 APACHE III와 사망률과의 관계. *대한응급학회지* 6: 58-65, 1995
 32. Mashall JC, Cook DJ and Christou NV: Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23: 1638-52, 1995
 33. Fry DE, Pearlstein L and Fulton RL: Multiple system organ failure. *Arch Surg* 116: 136-43, 1980
-