

우리나라에서 병원전 심정지 후 저체온치료의 결과와 현황 - 한국저체온치료연구회 환자등록체계를 이용하여 -

전남대학교 의과대학 응급의학교실, 가톨릭대학교 의학전문대학원 응급의학교실¹, 한림대학교 의과대학 강남성심병원 응급의학과², 인제대학교 일산백병원 응급의학과³, 아주대학교병원 응급의학과⁴, 서울아산병원 응급의학과⁵, 충북대학교 의과대학 응급의학교실⁶, 연세대학교 의과대학 응급의학교실⁷, 경북대학교 의과대학 응급의학교실⁸, 서울대학교 의과대학 응급의학교실⁹, 한림의대 성심병원 응급의학과¹⁰, 서울특별시 시립 보라매병원 응급의학과¹¹, 충남대학교 의과대학 응급의학교실¹², 중앙대학교 의과대학 응급의학교실¹³, 경희대학교 의학전문대학원 응급의학교실¹⁴, 순천향대학교 부천병원 응급의학교실¹⁵, 대구가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실¹⁶, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 응급의학과¹⁷, 한전의료재단 한일병원 응급의학과¹⁸, 연세대학교 원주의과대학 응급의학교실¹⁹, 울산대학교 의과대학 응급의학교실²⁰, 이화여자대학교 의과대학 응급의학교실²¹

이병국 · 박규남¹ · 강구현² · 김경환³ · 김기운⁴ · 김원영⁵ · 민진홍⁶ · 박유석⁷ · 박정배⁸ · 서길준⁹ · 손유동¹⁰ · 신종환¹¹ · 오주석¹ · 유연호¹² · 이동훈¹³ · 이종석¹⁴ · 임 훈¹⁵ · 장태창¹⁶ · 조규종¹⁷ · 조인수¹⁸ · 차경철¹⁹ · 최승필¹ · 최욱진²⁰ · 한 철²¹ · 한국저체온치료연구회

Outcome and Current Status of Therapeutic Hypothermia Following Out-of-hospital Cardiac Arrest in Korea from the Korea Hypothermia Network Registry

Byung Kook Lee, M.D., Kyu Nam Park, M.D.¹, Gu Hyun Kang, M.D.², Kyung Hwan Kim, M.D.³, Giwoon Kim, M.D.⁴, Won Young Kim, M.D.⁵, Jin Hong Min, M.D.⁶, Yooseok Park, M.D.⁷, Jung Bae Park, M.D.⁸, Gil Joon Suh, M.D.⁹, Yoo Dong Son, M.D.¹⁰, Jonghwan Shin, M.D.¹¹, Joo Suk Oh, M.D.¹, Yeon Ho You, M.D.¹², Dong Hoon Lee, M.D.¹³, Jong Seok Lee, M.D.¹⁴, Hoon Lim, M.D.¹⁵, Tae Chang Jang, M.D.¹⁶, Gyu Chong Cho, M.D.¹⁷, In Soo Cho, M.D.¹⁸, Kyoung Chul Cha, M.D.¹⁹, Seung Pill Choi, M.D.¹, Wook Jin Choi, M.D.²⁰, Chul Han, M.D.²¹, Korea Hypothermia Network

Purpose: Therapeutic hypothermia (TH) has become a standard strategy for reducing brain damage in the post-resuscitation period. The aim of this study is to investigate the outcomes and current performance of TH with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) survivors through the Korean hypothermia network (KORHN) registry.

Methods: We used the KORHN registry, a web-based, multicenter registry that includes 24 participating hospitals throughout the Republic of Korea. Adult comatose OHCA survivors treated with TH from 2007 to 2012 were included. The primary outcomes were neurologic outcome at hospital discharge and in-hospital mortality. The secondary outcomes were TH performance and adverse events during TH.

Results: A total of 930 patients were included; of these, 556 (59.8%) patients survived to discharge and 249 (26.8%) were discharged with good neurologic outcomes. The median time from return of spontaneous circulation (ROSC) to the start of TH was 101 (interquartile range (IQR): 46-200) minutes. The induction, maintenance, and rewarming durations were 150 (IQR: 80-267) minutes, 1440 (IQR: 1290-1440) minutes, and 708 (IQR: 420-900) minutes, respectively. The time from the ROSC to coronary angiography was 1,045 (IQR: 121-12,051) hours. Hyperglycemia (46.3%) was the most frequent adverse event.

Conclusion: Over one quarter of OHCA survivors (26.8%) were discharged with good neurologic outcome. TH performance was managed appropriately in terms of the factors related to the timing of TH, which were the start time for cooling and the rewarming duration.

Key Words: Out-of-hospital cardiac arrest, Induced hypothermia, Registries

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Chonnam National University, Gwangju, Korea, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea¹, Department of Emergency Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University, Seoul, Korea², Department of Emergency Medicine, Inje

책임저자: 박 규 남

서울특별시 서초구 반포대로 22

가톨릭대학교 의학전문대학원 응급의학교실

Tel: 02) 2258-6302, Fax: 02) 2258-1997

E-mail: emsky@catholic.ac.kr

접수일: 2014년 1월 18일, 1차 교정일: 2014년 1월 21일

게재승인일: 2014년 3월 31일

* 이 논문은 Clin Exp Emerg Med 2004 Vol(1) No(1)에 보고된 연구에 기초한 것임.

University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea³, Department of Emergency Medicine, Ajou University Hospital, Suwon, Korea⁴, Department of Emergency Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea⁵, Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea⁶, Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea⁷, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea⁸, Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea⁹, Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea¹⁰, Department of Emergency Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea¹¹, Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea¹², Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea¹³, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea¹⁴, Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Gyeonggi-do, Korea¹⁵, Department of Emergency Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea¹⁶, Department of Emergency Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University Medical Center, Seoul, Korea¹⁷, Department of Emergency Medicine, Hanil General Hospital, Korea Electric Power Medical Corporation, Seoul, Korea¹⁸, Department of Emergency Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea¹⁹, Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Ulsan University, Ulsan, Korea²⁰, Department of Emergency Medicine, Ewha Womans University, School of Medicine, Seoul, Korea²¹

Article Summary

What is already known in the previous study

The effectiveness of therapeutic hypothermia (TH) in cardiac arrest survivors has been proven. Several studies have reported on the outcome and status of post-cardiac arrest care including TH of their own countries.

What is new in the current study

Of 930 out-of-hospital cardiac arrest survivors treated with TH between 2007 and 2012, 59.8% survived to discharge and 26.8% were discharged with good neurological outcomes. This is the first report with large-scale multi-centered registries in Korea.

서론

많은 심정지 환자들은 자발순환이 회복되더라도 의식을 회복하지 못하거나 사망하게 된다¹⁾. 저체온치료는 심정지 이후에 진행되는 사립체 손상, 세포막 손상, 세포내 산성화, 활성산소의 형성, 흥분독성의 증가 등의 허혈-재관류 손상을 감쇠시켜서 신경손상을 감소시킨다²⁻⁵⁾. 미국심장협회(American Heart Association, AHA)는 심실세동이나 무맥성 심실빈맥으로 인한 병원전 심정지 환자에게 저체온 치료(목표체온, 32~34°C; 유지기간 12~24시간)를 Class I으로 권장하고 있으며, 체세동이 필요하지 않은 리듬이나 병원내 심정지 환자에게도 Class IIb로 권장하고 있다⁶⁾.

그러나, 위와 같은 가이드라인에도 불구하고, 아직도 저체온치료와 관련하여서는 그 적용대상이나 구체적 방법 등 확립되지 않은 영역이 많이 있다. 예를 들어, 병원전 심정지뿐만 아니라 병원내 심정지나, 체세동이 필요하지 않은 심정지에 대한 효과는 아직 분명하지 않고 최적의 목표체온이나 유지기간에도 이견이 있다⁷⁻¹²⁾.

나라별로 심정지의 원인과 초기 심정지 리듬의 분포, 심정지에 대처하는 체계가 다르며, 심정지후 치료정책 및 예후 또한 다르다¹³⁻¹⁷⁾. 그러므로 우리 실정에 맞는 가이드라인을 제시하기 위해서는 우리나라의 현황을 파악하여 그 근거를 제시해야 한다. 하지만, 우리나라에서 저체온치료를 받은 심정지 환자를 대상으로 한 다기관 등록체계의 연구 결과는 아직까지 발표된 바가 없다. 따라서 본 연구는 현재 우리나라의 저체온치료를 포함한 심정지 후 치료의 현황과 치료 결과를 파악하고자 한다.

대상과 방법

1. 대상 환자 및 등록체계

병원전 심정지 환자의 예후 향상과 저체온치료를 포함한 소생 후 치료의 질적 개선을 위해서 한국저체온치료연구회는 웹을 기반으로 하는 다기관 환자등록체계를 운영하였다. 2007년부터 2012년까지 병원전 심정지 후 자발순환은 회복되었지만 의식이 회복되지 않은 18세 이상의 성인들 중 저체온치료를 받은 환자들이 등록체계에 포함되었다. 18세 미만의 환자와 외상으로 인한 심정지, 뇌졸중으로 인한 심정지, 병원내 심정지는 제외되었다. 등록체계에 참가한 24개 기관의 연구자(investigator)가 환자의 기본적인 특성과 기저질환, 병원전 심정지 정보, 자발순환회복 후 호흡과 순환, 순환의 보조방법, 신경학적 상태와 검사방법, 저체온 치료 실행관련 정보, 합병증 발생률, 퇴원 시의 최종 임상결

과를 입력하였다. 3명의 임상시험요원(Clinical Research Associate, CRA)이 입력된 정보를 검토하였고, 최종적으로 자료 관리자(Data Manager, DM)가 기관 연구책임자에게 되먹임하여 정보입력을 완료하였다.

2. 연구 방법

등록체계를 통해 다음과 같은 변수를 추출하였다. 심정지 발생연도, 연령, 성별, 과거병력(관상동맥질환, 울혈성 심부전, 뇌졸중, 고혈압, 당뇨, 폐질환, 신장질환, 간경변, 암), 심정지의 목격여부, 목격자에 의한 심폐소생술 시행여부, 초기 심전도(심실세동, 무맥성 심실빈맥, 무수축, 무맥성 전기활성, 알 수 없는 경우), 심정지의 원인(심인성, 익수, 약물, 가사, 실혈, 기타 비심인성), 자발순환회복 이후 재관류 요법 및 순환보조 방법(관상동맥조영술, 관상동맥 중재술, 관상동맥우회술, 체외순환보조, 대동맥내풍선펌프, 지속신대체요법), 관상동맥조영술 시행까지의 시간, 심정지로부터 자발순환회복까지의 시간, 자발순환회복 후 혈당, 자발순환회복 후 Glasgow Coma Scale (GCS), 자발순환회복 후 저체온치료 시작까지의 시간, 저체온치료 유도 기간, 저체온치료 유지 기간, 저체온치료 재가온 기간, 목표 체온, 속의 여부, 저체온치료를 위해 이용한 방법(냉각담요, 얼음주머니, 냉각 식염수 정주, 냉각용 혈관내 카테터, 냉각수를 이용한 위와 방광 세척, 물수건, 선풍기, 부착형 냉각패드, 냉각리류, 체외순환), 중심체온 측정 위치, 저체온치료 시행 중 합병증의 여부(과냉각, 서맥, 저칼륨혈증, 고혈당, 출혈, 저혈압, 저체온치료 후 고체온증, 고칼륨혈증, 저혈당증, 발작, 폐렴, 패혈증), 퇴원 시 Cerebral Performance Category scale (CPC), 퇴원 시 사망의 여부를 포함하였다.

초기 심전도는 119 구급대 혹은 응급실에서 측정된 것 중 먼저 측정된 것으로 정의하였다. 자발순환회복은 순환이 20분 이상 유지되는 경우로 정의하였다. 심정지로부터 자발순환회복까지의 시간은 심정지의 목격 시간 혹은 심정지의 발견 시간으로부터 자발순환이 회복된 시간으로 정의하였다. 과냉각은 저체온치료 중 32도 미만, 고체온증은 38도 이상, 서맥은 분당 40회 미만, 저칼륨혈증은 3.0 mEq/L 이하, 고칼륨혈증은 5.0 mEq/L 이상, 저혈당은 80 mg/dL 미만, 고혈당은 180 mg/dL 이상, 저혈압은 수축기 혈압이 90 mmHg 미만 혹은 평균동맥압이 60 mmHg 미만으로 30분 이상 지속되거나, 이를 유지하기 위하여 약물이나 기기보조가 필요한 경우로 정의하였다. 발작은 임상적으로 혹은 뇌파검사상에서 확진된 경우 모두를 포함하였다. 폐렴은 흉부 X-선 검사에서 새로 발생하거나 진행되는 병변, 발열, 백혈구 증가, 화농성 객담이 배출되는 경우로 정의하였다.

3. 일차결과 및 이차결과

일차결과는 퇴원 시 신경학적 예후와 생존퇴원의 여부이다. 퇴원 시 CPC 점수를 이용하였는데, CPC는 점수에 따라 CPC 1(정상생활 가능), CPC 2(경도 장애), CPC 3(중증 장애), CPC 4(식물인간 상태), CPC 5(뇌사 혹은 사망)로 정의하였다¹⁸⁾. 신경학적 예후는 CPC를 기준으로 CPC 1, 2는 예후 우량군으로 CPC 3-5는 예후 불량군으로 정의하였다. 이차 결과는 저체온치료의 실행 행태, 저체온치료 관련 합병증의 발생이다.

4. 통계 분석

명목변수들은 빈도(백분율)로 표현하였고, 연속변수는 정규성 분포 검정 결과 모두 비정규 분포를 보였기 때문에 중앙값(사분위값)으로 표현하였다. 비정규 분포를 보인 연속변수의 경향분석을 위해서 Jonckheere-Terpstra 검정을 이용하였다. 통계분석은 PASW/SPSSSTM software, version 18 (IBM Inc., Chicago, USA)를 사용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하게 판정하였다.

결 과

1. 기관별 환자의 분포 및 일반적 특성

24개 기관에서 등록된 환자 수는 930례였으며, 각 증례의 입력정보 충실도의 중앙값은 99.1% (98.1~100%)였다. 기관당 등록 환자수의 중앙값은 26 (11-51)례였고, 최대 환자수 등록기관은 171례를, 최소 환자수 등록기관은 2례를 등록하였다. 6개 기관은 2007년 이전부터 저체온치료를 시행하였고, 2개의 기관은 2009년도부터, 6개 기관은 2010년도부터, 9개 기관은 2011년도부터 시작하였으며, 2012년에 이르러 시작한 기관이 1개였다. 참여한 기관의 지역적 분포는 Fig. 1과 같다. 연도별 환자의 분포는 2007년 39 (4.2%)례, 2008년 49 (5.3%)례, 2009년 75 (8.1%)례, 2010년 117 (12.6%)례, 2011년 274 (29.5%)례, 2012년 375 (40.3%)례로 해마다 증가하는 추세를 보였다.

대상 환자의 일반적인 특징은 Table 1에 기술하였다. 연령의 중앙값은 58 (46-70)세이다. 남성이 650 (69.9%)례로 여성보다 많았으며, 기저질환으로는 고혈압과 당뇨의 빈도가 높았다. 심정지가 목격된 경우는 622 (66.9%)례였으며, 목격자에 의한 심폐소생술은 281 (30.2%)례였다. 심정지 리듬은 제세동이 필요한 리듬의 경우가 243 (26.1%)례, 제세동이 필요치 않은 리듬이 653 (70.2%)례로 제세

동이 필요치 않은 리듬의 빈도가 높았다. 심정지의 원인으로서는 심인성 심정지가 564 (60.6%)례로 가장 많았다.

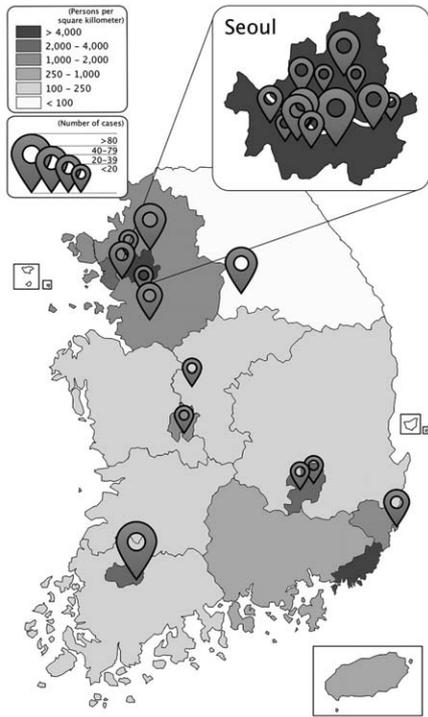


Fig. 1. Geographic distribution of the 24 participating hospitals.

2. 신경학적 예후와 생존을 및 심정지 리듬에 따른 분석

총 930례 중 249 (26.8%)례는 퇴원 시 예후 불량군이었으며, 556 (59.8%)례는 생존상태로 퇴원하였다. 체세동이 필요한 리듬인 243례 중 147 (60.5%)례가 예후 불량군이었으며, 생존군은 202 (83.1%)례였던 반면에 체세동이 필요치 않은 리듬인 653례 중 87 (13.3%)례가 예후 불량군이었고, 생존군은 327 (50.1%)례였다. 각 리듬에 따른 신경학적 예후와 생존군의 빈도는 Fig. 2와 같다.

3. 저체온치료 행태(시간, 방법, 체온측정 위치, 목표 체온)와 합병증 발생

자발순환회복 후 저체온치료 행태에 관련된 내용은 Table 2에 제시하였다. 자발순환회복 후 저체온치료까지 걸리는 시간의 중앙값은 101 (46-200)분이었으며, 목표 체온을 33°C로 설정하는 경우가 가장 많았다. 목표체온까지 도달하는 시간의 중앙값은 150 (80-267)분이었으며, 재가온에 걸린 시간의 중앙값은 708 (420-900)분이었다. 연구 기간 동안 시간이 흐름에 따라 자발순환회복으로부터 저체온치료 시작까지의 시간이 감소하는 경향을 보였고($p=0.002$), 재가온기간이 증가하는 경향을 보였다($p<0.001$). (Table 3). 중심체온은 직장에서 측정하는 경우

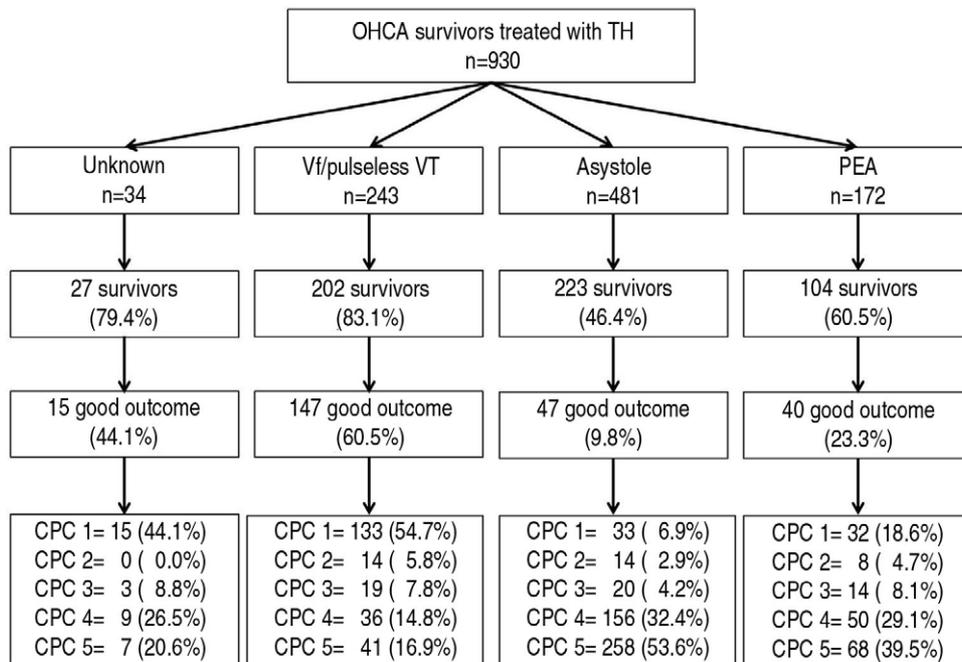


Fig. 2. Survival and neurologic outcome at discharge. Survival and neurologic outcome at discharge of the 930 out-of-hospital cardiac arrests treated with therapeutic hypothermia included in the study divided into initial rhythm of ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia, asystole, pulseless electrical activity, and unknown. Good neurologic outcome was defined as cerebral performance category 1 or 2.

OHCA: out-of-hospital cardiac arrest, TH: therapeutic hypothermia, Vf: ventricular fibrillation, VT: ventricular tachycardia, PEA: pulseless electrical activity, CPC: cerebral performance category scale

Table 1. Demographic data about patients and cardiac arrest events.

	n=930
Age (yr), median (IQR)	58 (46-70)
Male gender, n (%)	650 (69.9)
Comorbidity, n (%)	
Coronary heart disease	112 (12.0)
Congestive heart failure	29 (3.1)
Stroke	46 (4.9)
Hypertension	321 (34.5)
Diabetes mellitus	209 (22.5)
Lung disease	56 (6.0)
Renal impairment	58 (6.2)
Liver cirrhosis	12 (1.3)
Malignancy	27 (2.9)
Witness, n (%)	622 (66.9)
Bystander CPR, n (%)	281 (30.2)
First monitored rhythm, n (%)	
Vf/pulseless VT	243 (26.1)
Pulseless electrical activity	172 (18.5)
Asystole	481 (51.7)
Unknown	34 (3.7)
Etiology of cardiac arrest, n (%)	
Cardiac	564 (60.6)
Submersion	27 (2.9)
Drug	27 (2.9)
Asphyxia	111 (11.9)
Exsanguination	3 (0.3)
Other non-cardiac	127 (13.7)
Time from collapse to ROSC, min, median (IQR)	31 (22-42)
Glucose after ROSC, mg/dL, median (IQR)	242 (172-313)
GCS after ROSC, median (range)	3 (7)

IQR: interquartile range, CPR: cardiopulmonary resuscitation, Vf: ventricular fibrillation, VT: ventricular tachycardia, ROSC: return of spontaneous circulation, GCS: glasgow coma scale

Table 2. Therapeutic hypothermia characteristics.

	n=930
Time from ROSC to start of TH, min (IQR)	101 (46-200)
Target temperature, n (%)	
32° C	8 (0.9)
33° C	835 (89.8)
34° C	84 (9.0)
35° C	3 (0.3)
Time from start of TH to achieve target temperature, min, median (IQR)	150 (80-267)
Duration of maintenance, min, median (IQR)	1,440 (1,290-1,440)
Duration of rewarming, min, median (IQR)	708 (420-900)
Monitor site of temperature, n (%)	
Rectum	571 (61.4)
Esophagus	223 (24.0)
Bladder	157 (16.9)
Tympanic membrane	36 (3.9)
Axilla	21 (2.3)

ROSC: return of spontaneous circulation, TH: therapeutic hypothermia, IQR: interquartile range

Table 3. The performance of therapeutic hypothermia and coronary angiography after return of spontaneous circulation according to the year.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	p
Time from ROSC to TH, min, median (IQR)	108 (43-265)	168 (58-168)	112 (59-262)	111 (53-234)	97 (46-203)	92 (40-175)	0.002
Rewarming duration, min, median (IQR)	315 (150-600)	420 (305-848)	420 (300-638)	600 (360-780)	720 (505-900)	755 (608-1,020)	<0.001
Time from ROSC to angiography, hr, median (IQR)	12,820 (924-37,200)	12,981 (107-20,687)	14,083 (8,345-25,715)	5,659 (232-13,361)	450 (103-7,494)	236 (106-9,736)	<0.001

ROSC: return of spontaneous circulation, TH: therapeutic hypothermia, IQR: interquartile range

가 가장 많았으며, 84 (9.0%)례에서는 체온측정을 두 군데 이상에서 시행하였다.

저체온치료를 시행하면서 발생한 합병증의 발생빈도는 Table 4에 기술하였다.

4. 심장치료 및 저체온치료 방법

자발순환회복 후 시행되었던 심장치료와 순환보조치료의 빈도는 Table 5에 제시하였다. 자발순환회복 후 심인성속은 293 (31.5%)례에서 관찰되었다. 관상동맥조영술은 236 (25.4%)례에서 시행되었으나 관상동맥중재술은 86 (9.2%)례에서만 시행되었다. 자발순환회복 후 관상동맥조영술까지 시간의 중앙값은 1,045 (121-12,051)시간이었으며, 시간이 흐름에 따라 개선되는 추세를 보였다($p < 0.001$) (Table 3).

저체온치료를 시행하기 위해 다양한 방법들이 이용되었다(Table 6). 저체온치료 유도기에는 여러가지 체표냉각법과 체내냉각법들이 동시에 적용되었으며, 758 (81.5%)례의 환자에서 되먹임 기능을 갖춘 장비들이 이용되었다. 재가온의 방법으로 장비를 이용하지 않고 39 (4.2%)례에서는 수동적 재가온도 시행되었다.

Table 4. Adverse events during therapeutic hypothermia.

	n=930
Hyperglycemia	431 (46.3)
Pneumonia	345 (37.1)
Hypotension	335 (36.0)
Seizure	292 (31.4)
Hypokalemia	264 (28.4)
Overcooling	181 (19.5)
Sepsis	136 (14.6)
Bradycardia	123 (13.2)
Hyperthermia after rewarming	104 (11.2)
Hypoglycemia	85 (9.13)
Hyperkalemia	59 (6.34)
Bleeding	38 (4.08)

Table 5. Coronary reperfusion therapy and other circulatory supportive therapies.

	n=930
Coronary angiography	236 (25.4)
Percutaneous coronary intervention	86 (9.25)
Thrombolysis	6 (0.65)
Coronary artery bypass graft	8 (0.86)
Intraaortic balloon pump	39 (4.19)
Extracorporeal membrane oxygenation	34 (3.66)
Continuous renal replacement therapy	83 (8.92)

고 찰

총 930례의 저체온치료를 받은 심정지 환자가 등록되었는데, 249 (26.8%)례가 예후 불량군에 속하였으며, 556 (59.8%)례가 생존 퇴원하였다. 자발순환회복 후 저체온치료 시작까지의 시간은 101 (46-200)분이었고, 재가온에 소요된 시간은 708 (420-900)분이었다. 해가 지날수록 저체온치료의 시작 시간은 빨라지고 재가온은 천천히 유지하여 저체온치료 행위가 향상되는 추세였다. 관상동맥조영술은 236 (25.4%)례에서 시행되었고, 관상동맥조영술의 시행까지의 시간은 짧아지는 추세이긴 하지만 여전히 오랜 시간이 소요되었다. 소생 후 치료 도중 주로 발생하는 합병증은 고혈당, 폐렴, 저혈압, 발작 저칼륨혈증 등이었다.

저체온치료의 효과를 증명했던 두 개의 무작위 대조군 연구에서는 연구 대상의 초기 리듬이 모두 심실세동이었던^{19,20}. 제세동이 필요한 리듬인 경우에 비해 초기 심전도가 제세동이 필요하지 않은 리듬인 경우는 신경학적 예후나 생존율이 훨씬 낮은 것으로 알려져 있으며, 제세동이 필요하지 않은 리듬의 경우는 저체온치료의 유용성이 증명되지 않아서 미국심장협회도 Class IIb로 권고하고 있는 실정이다^{6,8,21,22}. 38개의 센터에서 986명의 환자를 등록시켰던 환자등록연구는 제세동이 필요한 리듬의 경우 56%의 예후 불량군과 61%의 생존율을 보고하였으며, 1,145명의 심정지환자를 대상으로 저체온치료의 효과를 비교했던 Dumas 등⁸의 연구는 제세동이 필요한 리듬의 경우 44%가 예후 불량군이었음을 보고하였다²¹. 또 372명의 심정지 환자를 대상으로 한 Soga 등²²의 연구는 제세동이 필요한 리듬의 경우 30일째 신경학적 예후가 좋은 환자가 66%였는데, 이들의 연구는 목격된 심정지만 포함하였다. 본 연구의 결과 초기 심전도가 제세동이 필요한 리듬인 경우 예후 불량군이 60.5%로 기존의 다른 연구들과 유사한 수준을 보였다.

Dumas 등⁸은 초기 심전도가 제세동이 필요하지 않은 심정지 환자의 경우 저체온치료 후 15%의 환자가 예후 불량군에

속함을 보고하였다. 본 연구의 결과는 14.6%의 환자가 예후 불량군에 속하여 비슷한 수준을 보였다. Soga 등²²의 연구와 Testori 등¹⁰의 연구는 제세동이 필요하지 않은 심정지환자에서 저체온치료 후 각각 32%와 35%의 높은 비율의 예후 불량군을 보고하였는데, 이들의 연구대상은 목격된 심정지만을 대상으로 하였고, 심정지 환자에 대한 대응체계가 발달한 나라들에서 시행된 연구들이기 때문에 달랐을 것으로 생각한다.

자발순환회복 후 가장 적절한 저체온치료의 시작 시간은 알려져 있지 않다. 무작위 대조군 연구에서는 105 (61-192)분 이내에 시작하였다²⁰. 동물실험 결과에 의하면 저체온치료를 지연하였을 경우 저체온치료의 효과가 감소된다고 보고되었기에, 저체온치료를 지연하는 것은 좋지 않은 것으로 받아들여진다²³. 따라서, 최근에 발표된 저체온치료 연구결과들을 보면, 저체온치료 시작까지의 시간이 90 (60-165)분, 57.5 (21-138)분으로 비교적 빠른 시간 이내에 시작하였다^{13,21}. 본 연구 결과도 자발순환회복 후 101 (46-200)분에 저체온치료를 시작하였으며, 시간이 지날수록 점점 짧아지는 경향을 나타내는 것으로 보아 점차 더 적극적으로 저체온치료를 시행한 것으로 볼 수 있다. 하지만, 저체온치료의 시작 시간은 Nielsen 등²¹의 연구에서도 예후와 유의한 연관관계를 나타내지는 않았다. 예후와 관련이 있는 다른 변수들의 영향을 감안한다면 예후에 큰 영향을 미치는 요소는 아닐 수도 있고, 많은 기관들에서 가능한 빠르게 저체온치료를 시작하려는 치료 지침을 갖고 있기 때문에 큰 차이를 내는 요소가 아닐 수도 있다.

저체온치료의 시작부터 목표체온까지 도달하는 시간인 유도기간을 가능한 짧게 함으로써 발생할 수 있는 합병증을 줄이는 것 역시 저체온치료에서 강조되는 점이다²⁴. 무작위 대조군 연구는 자발순환회복 후 목표체온에 도달하는데 8 (4-16)시간이 소요되었고, 또 다른 연구에서는 260 (178-400)분이 소요되었다^{20,21}. Yokoyama 등¹³은 환자등록체계정보를 이용한 연구에서 저체온치료 시작으로 부터 목표체온 도달까지의 시간을 3.0 (1.3-5.8)시간으로 보고하였는데, 본 연구의 결과는 150 (80-267)분으로

Table 6. Therapeutic hypothermia methods.

		Induction	Maintenance	Rewarming
External cooling	Blanket	344 (37.0)	320 (34.4)	295 (31.7)
	Ice bag	348 (37.4)	93 (10.0)	26 (2.8)
	Adhesive pad	193 (20.8)	193 (20.8)	176 (18.9)
	Garment	78 (8.4)	73 (7.8)	65 (7.0)
	Fan	62 (6.7)	8 (0.9)	3 (0.3)
	Linen	42 (4.5)	0 (0.0)	12 (1.3)
Internal cooling	Cold saline	636 (68.4)	73 (7.8)	21 (2.3)
	Intravascular catheter	261 (28.1)	265 (28.5)	247 (26.6)
	Lavage	74 (8.0)	33 (3.5)	0 (0.0)
	ECMO	15 (1.6)	15 (1.6)	10 (1.1)

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

크게 차이가 나지는 않았다.

최적의 저체온치료 유지기간도 아직 밝혀지지 않았지만, 미국심장협회 권고안은 12~24시간으로 발표하였다⁶⁾. 이는 두 개의 무작위 대조군 연구에서 12시간과 24시간 동안 저체온치료를 유지했기 때문이다^{19,20)}. 이들의 연구 이외에도 다수의 연구들은 유지기간을 12~24시간으로 유지하였다^{10,25-27)}. 일본의 환자등록체계 연구에서는 25 (24-43)시간으로 다른 연구들 보다 긴 시간 동안 유지하였지만 예후와의 연관성은 없었다¹³⁾. 하지만, 한 연구에서는 18시간 이상 목표체온이 잘 유지된 군이 그렇지 않은 군에 비해 신경학적 예후가 더 좋다고 보고하였다¹¹⁾. 이는 유지기간의 시간뿐만 아니라 목표체온 이내로 체온을 조절하는 것 또한 중요한 요소임을 의미하기도 한다.

유지기간이 종료되면 정상체온까지 재가온을 시행한다. 재가온기간 동안에도 전해질 불균형과 같은 합병증이 발생할 수 있기 때문에, 예후와의 연관성은 밝혀진 바가 없지만 가능한 천천히 재가온하는 것이 원칙이다²⁴⁾. 미국심장협회 권고안에는 재가온에 대한 구체적인 언급은 없으나, 많은 연구들에서 재가온은 시간당 0.25-0.5°C씩 올리는 방법을 사용했다^{6,8,9,12)}. 본 연구에서도 재가온에 걸리는 시간이 708 (420-900)분으로 기존의 연구들과 유사한 속도로 재가온을 시행하였으며, 시간이 지날수록 재가온에 소요된 시간이 증가됨을 확인되었는데, 이는 재가온의 원칙에 충실했음을 반영한다.

저체온치료와 더불어 소생 후 치료의 큰 범주는 관상동맥 재관류이다⁶⁾. 심정지 후 관상동맥조영술의 유용성에 대해서는 이견이 있긴 하지만, 저체온치료와 병행하는 데에 큰 어려움이 없는 것으로 밝혀져 있다^{21,28)}. 본 연구에서는 심인성 심정지의 41.8%의 환자에게 관상동맥조영술을 시행하였지만, 관상동맥조영술시행까지의 시간이 너무 오래 걸렸기 때문에 소생 후 치료로서 관상동맥조영술이 시행되었다고 보기 힘들다. 시간이 지날수록 점차 개선되고 있는 중이지만, 여전히 미진하여 개선의 여지가 많은 사항이다.

22개 기관에서 765명의 환자를 포함하여 합병증과 예후와의 관계를 분석한 연구에서는 폐렴(48%), 고혈당(37%), 발작(24%) 등이 높은 빈도로 나타났고, 고혈당과 항발작제의 사용이 사망과 관련이 있는 것으로 보고하였다²⁹⁾. 저체온 치료를 받았던 심정지 환자를 대상으로 한 63개의 연구를 정리한 메타분석에서는 고혈당(52.4%), 폐렴(38.0%), 저칼륨혈증(33.7%), 저혈압(20.8%), 등이 높은 빈도의 합병증이었음을 보고하였다³⁰⁾. 본 연구에서는 고혈당(46.3%), 폐렴(37.1%), 저혈압(36.0%), 발작(31.4%), 저칼륨혈증(27.4%) 등이 높은 빈도를 나타냈다. 합병증에 대한 정의가 달랐기 때문에 다른 연구와 정확하게 비교하기에는 어려움이 있지만, 고혈당과 폐렴은 다른 연구들과 마찬가지로 가장 높은 빈도의 발생률을 나타냈고, 저혈압과 발작의 빈도는 다른 연구들보다 높은 빈도로 나타났다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 저체온 치료를 받은 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 저체온치료의 유용성에 대해서 검증하지는 못했다. 둘째, 본 연구는 다기관이 참여한 연구이기는 하지만, 기관들 대부분이 대학 병원이며, 2차 혹은 3차 의료기관이고, 많은 기관들이 수도권에 위치하여 선택편견의 가능성이 높다. 셋째, 입력정보를 임상시험요원과 관리자가 검토하여 수정하도록 하였지만 의무기록을 바탕으로 입력하기 때문에 누락된 부분과 결측치가 존재하며, 이 또한 결과에 영향을 미칠 수 있다.

결론

전체 환자의 59.8%가 생존 퇴원하였으며, 26.8%의 환자는 좋은 신경학적 상태로 퇴원하였다. 저체온치료의 시작시간과 재가온시간은 치료원칙에 비추어 잘 유지되었으며, 부족했던 점은 시간이 지날수록 향상되고 있었다. 관상동맥조영술을 시행하는 시간도 향상되고 있다. 고혈당과 폐렴이 가장 빈발하는 합병증으로 나타났다.

참고문헌

1. Moulart VR, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2009;80:297-305.
2. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*. 1989;20:904-10.
3. Chopp M, Knight R, Tidwell CD, Helpert JA, Brown E, Welch KM. The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9:141-8.
4. Natale JA, D'Alecy LG. Protection from cerebral ischemia by brain cooling without reduced lactate accumulation in dogs. *Stroke*. 1989;20:770-7.
5. Sterz F, Leonov Y, Safar P, Johnson D, Oku K, Tisherman SA, et al. Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. Reperfusion with open-chest CPR or cardiopulmonary bypass. *Resuscitation*. 1992;24:27-47.
6. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S768-86.

7. Mikkelsen ME, Christie JD, Abella BS, Kerlin MP, Fuchs BD, Schweickert WD, et al. Use of therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2013;41: 1385-95.
8. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pene F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation.* 2011;123:877-86.
9. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, Hosseini-Khalili A, Li D, Slim HB, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation.* 2012;83:202-7.
10. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation.* 2011;82:1162-7.
11. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, et al. Duration of well-controlled core temperature correlates with neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1838-44.
12. Kim JJ, Yang HJ, Lim YS, Kim JK, Hyun SY, Hwang SY, et al. Effectiveness of each target body temperature during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2011;29:148-54.
13. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, Tahara Y, Hazui H, Arimoto H, et al. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. *Circulation J.* 2011;75:1063-70.
14. The Italian Cooling Experience (ICE) Study Group. Early-versus late-initiation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Preliminary observations from the experience of 17 Italian intensive care units. *Resuscitation.* 2012;83: 823-8.
15. Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest ? A nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation.* 2007;72:207-13.
16. Bouwes A, Kuiper MA, Hijdra A, Horn J. Induced hypothermia and determination of neurological outcome after CPR in ICUs in the Netherlands: Results of a survey. *Resuscitation.* 2010;81:393-7.
17. Kim JY, Shin SD, Ro YS, Song KJ, Lee EJ, Park CB, et al. Post-resuscitation care and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide propensity score-matching analysis. *Resuscitation.* 2013;84:1068-77.
18. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA.* 2004;291:870-9.
19. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-63.
20. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-56.
21. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:926-34.
22. Soga T, Nagao K, Sawano H, Yokoyama H, Tahara Y, Hase M, et al. Neurological benefit of therapeutic hypothermia following return of spontaneous circulation for out-of-hospital non-shockable cardiac arrest. *Circulation J.* 2012;76:2579-85.
23. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1993;21:1348-58.
24. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* 2009;37:1101-20.
25. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:1277-83.
26. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2007;73:46-53.
27. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med.* 2006;34:S490-4.
28. Reynolds JC, Callaway CW, El Khoudary SR, Moore CG, Alvarez RJ, Rittenberger JC. Coronary angiography predicts improved outcome following cardiac arrest: propensity-adjusted analysis. *J Intensive Care Med.* 2009;24:179-86.
29. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med.* 2011;39:57-64.
30. Xiao G, Guo Q, Shu M, Xie X, Deng J, Zhu Y, et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2012;30:90-100.