

# 병원 내 심장정지 환자의 목표체온조절에 관한 연구: 연구자주도 단일기관 무작위배정 평가자맹검 예비 임상 연구 프로토콜

울산대학교 의과대학 서울아산병원

TTM-36 IHCA Trial 연구자

## Targeted Temperature Management at 36°C after In-Hospital Cardiac Arrest Trial (TTM-36 IHCA Trial): Study Protocol for an Investigator-Initiated, Single-Center, Randomized, Controlled, Assessor-Blinded, Pilot Clinical Trial

TTM-36 IHCA Trial investigators

Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Targeted temperature management (TTM) has neuroprotective effects in comatose patients despite restoration of spontaneous circulation (ROSC) after out-of-hospital cardiac arrest. However, no TTM trials have been performed for in-hospital cardiac arrest (IHCA).

**Methods:** We aim to enroll 60 comatose adults with ROSC after IHCA. Eligible patients are randomly assigned in a 2:1 ratio to either the intervention group or the control group with stratification according to the electrocardiography rhythm. Core body temperature is maintained at 36 °C for the initial 72 hours (TTM-36) in the intervention group. Fever control using conventional methods is attempted in the control group. The primary efficacy outcome is Cerebral Performance Category (CPC) of 3-5 at 180 days. The secondary efficacy outcomes include CPC of 3-5 at 7 days and 30 days; modified Rankin Scale of 4-6 at 7 days, 30 days, and 180 days; daily measured serum levels of neuron specific enolase for the first 5 days; predefined electroencephalography patterns suggesting poor prognosis; repeated measurements of brain MRI including diffusion-weighted imaging, fluid attenuated inversion recovery, susceptibility-weighted imaging, high resolution T1-weighted imaging, diffusion tensor imaging, and resting state functional MRI at 4 days, 30 days, and 180 days; detailed neuropsychological tests; questionnaire for depression, quality of life, activities of daily living, and neuropsychiatric symptoms; and scales for parkinsonism and ataxia. The safety outcomes include cardiac re-arrest, arrhythmia, pneumonia, septic shock, infection, bleeding, and shivering.

**Results:** We are currently recruiting the study patients.

**Conclusion:** The results of this trial are expected to provide evidence for feasibility, safety, and efficacy of TTM-36 in patients with IHCA.

J Neurocrit Care 2016;9(1):7-15

**Key Words:** Heart arrest; Hypoxic ischemic encephalopathy; Body temperature; Induced hypothermia

## 서론

심장정지 환자에 대한 일차적인 처치는 심폐소생술이다. 하

지만, 심폐소생술 후 심장박동이 회복되더라도(restoration of spontaneous circulation, ROSC) 상당수의 환자들은 혼수상태가 지속된다.<sup>1</sup> 결국 심장정지 환자들 중 대부분은 사망하거나 심각한 후유 장애를 가진 채 생존하게 되는데, 이에 대한 주요 원인은 저산소허혈뇌병증이다.<sup>2,3</sup> 저산소허혈뇌병증은 심장정지 상태에서 뇌에 필요한 산소와 혈액공급이 차단될 뿐만 아니라 ROSC에 따른 재관류손상 때문인 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 심장정지로 인해 뇌혈류가 차단된 상태에서 뇌세포는 에너지 결핍으로 부종과 사멸 과정을 거친다. 아울러 뇌혈류가 재개(재관류)되면서 활성산소, 염증반응, 혈관내피세포손상에 의한 이차

Received: May 15, 2016 / Revised: May 20, 2016

Accepted: May 23, 2016

Address for correspondence: Sang-Beom Jeon, MD, PhD  
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan  
College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505,  
Korea

Tel: +82-2-3010-3440, Fax: +82-2-474-4691

E-mail: sbjeonmd@gmail.com

적인 뇌손상과 뇌부종이 초래된다. 이러한 저산소허혈뇌병증은 ROSC 후 첫 수일 동안 지속된다.<sup>5,6</sup> 따라서, 심장정지 환자의 치료는 심폐소생술로 종료되어서는 안되며, ROSC 후 수일간 뇌신경 보호를 위한 적극적인 처치가 병행되어야 한다.

심장정지 후 ROSC에도 불구하고 의식회복이 없는 환자를 대상으로 시행해 볼 수 있는 뇌신경보호 전략은 현재까지 목표체온 조절법(targeted temperature management, TTM)이 거의 유일하다. 뇌손상 환자의 체온을 낮추면 뇌 대사율이 감소하고, 혈관-뇌 장벽이 안정화되며, 뇌부종이 감소하고, 자유라디칼 형성이 감소되며, 흥분성 신경전달물질의 분비를 낮추면서 염증과 신경세포자멸사가 감소한다.<sup>7,8</sup> 이미 많은 동물 실험에서 TTM의 이러한 뇌신경 보호 효과가 입증되었다.<sup>9</sup> 특히, 병원 밖(지역사회)에서 발생한 심장정지(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)의 원인이 심실세동/심실빈맥이면서 심폐소생술 후 ROSC에도 불구하고 혼수상태가 지속되는 환자들을 대상으로 한 임상연구결과가 발표된 바 있다.<sup>10,11</sup> 이에 따르면, OHCA 환자들을 대상으로 목표체온 32-34°C (33°C)로 TTM을 시행하면 사망률과 후유장애 발생률이 감소하였다. 그러나, 최근 OHCA 환자들을 대상으로 TTM의 목표체온을 33°C와 36°C로 설정하여 비교한 연구에 따르면, TTM의 두 목표체온 간에 생존율과 후유장애 발생에 있어서 유의한 차이가 확인되지 않았다. 이 때문에 TTM의 유효성에 대해 논란이 일고 있다. 최근 진료지침에 따르면, 심폐소생술 후 의식이 회복되지 않은 OHCA 환자에게 목표체온 33°C와 36°C의 TTM이 모두 추천된다.<sup>12,13</sup> 하지만, TTM의 적응증, 목표체온, 지속시간 등에 대해 아직 명확히 밝혀지지 않았기 때문에 TTM을 주제로 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

병원에 입원 중인 환자의 심장정지(in-hospital cardiac arrest, IHCA)는 OHCA와 비교하여 여러모로 많은 차이가 있다. OHCA의 발생 빈도는 인구 100,000 명당 연간 76명인데 비해, IHCA의 발생 빈도는 1000 병상일당 0.92명일 정도로 매우 높다.<sup>14,15</sup> 또한, IHCA의 경우 환자의 예후가 OHCA에 비해 나쁘다. 심장정지 후 확인되는 첫 심전도 리듬의 경우, OHCA는 비교적 좋은 예후를 시사하는 심실세동과 심실빈맥이 흔한데 비해, IHCA는 불량한 예후를 시사하는 무맥박전기활동(pulseless electrical activity)과 심장무수축(asystole)이 더 많다.<sup>15</sup> 또한 IHCA는 다양한 기저질환이 동반된 환자가 많기 때문에 OHCA에 비해 예후가 나쁘다.<sup>16</sup> 게다가 이러한 기저질환 때문에 TTM의 목표체온이 낮을 경우 OHCA에 비해 부작용에 더 취약할 가능성이 있다. OHCA 환자의 주된 사망원인이 저산소 허혈뇌병증임에 비해, IHCA 환자의 주 사망원인은 다발성장기 부전이다.<sup>17</sup> 사실, TTM이 뇌신경보호에 미치는 영향에 대해서는 많은 연구결과가 있는 것과는 대조적으로 다발성장기부전

이나 신체 전반에 대한 긍정적인 효과에 대해서는 연구가 부족하다.<sup>12,13</sup> 지금까지 OHCA 환자를 대상으로 임상연구가 여러차례 진행된 것과 대조적으로 아직까지 IHCA 환자를 대상으로 한 TTM 연구가 시행되지 못한 이유는 이러한 배경과 무관하지 않은 것 같다. 그럼에도 불구하고, 심장정지 발생 장소가 병원 안인지 밖인지에 따라 뇌손상이 발생하는 병리기전이 크게 다르지 않을 것이다. ROSC에도 불구하고 혼수상태가 지속되는 환자들의 생존율을 높이고 뇌손상을 감소시킬 가능성이 있는 거의 유일한 뇌신경보호법이 TTM임을 감안할 때, IHCA 환자들에게도 TTM은 충분히 시도해 볼 만한 치료법이다.<sup>12,13</sup> 하지만, 이에 대한 임상시험 결과는 아직 발표되지 않았기 때문에 IHCA 환자를 대상으로 TTM을 시행하는 것에 대한 충분한 근거는 아직 부족한 실정이다. 게다가 체온조절요법을 위해서는 많은 노동과 비용이 소요되지만 중환자실 인력 부족과 보험급여가 적용되지 못하는 현실이다. 이 때문에 IHCA를 대상으로는 TTM 치료가 별로 활용되지 못하고 있다.<sup>18</sup>

본 연구자들은 IHCA 환자들을 대상으로 TTM이 신경학적 예후를 개선시킬 수 있는지 알아보기 위한 전향적 무작위대조 연구를 계획하고 있다. 이를 위해 본 예비연구에서는 IHCA 후 ROSC에도 불구하고 의식이 즉시 회복되지 않는 환자들을 대상으로 목표체온 36.0°C의 상태로 첫 3일간 유지하는 TTM이 실제 진료현장에서 즉각 실행가능하고, 안전하고, 저산소허혈 뇌병증의 증상과 대리지표의 호전을 가져올 수 있는지 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 연구 디자인

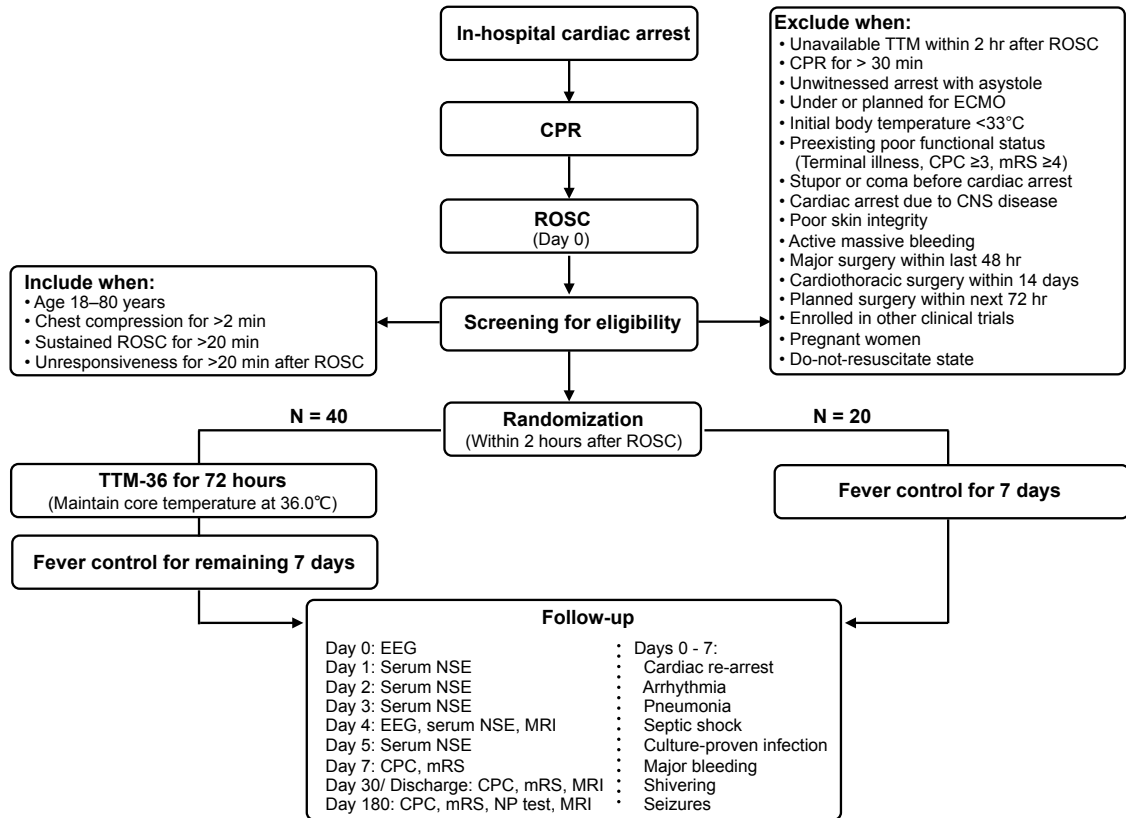
본 연구는 단일기관 무작위배정 평가자맹검 예비 연구이다. 병원 입원 중 심장정지가 발생한 환자 60명을 심박동 회복 2시간 내에 실험군과 대조군에 무작위 배정한다. 심장정지 환자 60명이 본 연구에 등록되면 환자등록 과정은 마무리되며, 이들의 180일째 지표가 모두 확인되면 본 연구는 중단된다(Fig. 1).

### 연구 대상

아래의 포함기준을 만족하고 제외기준을 만족하지 않는 모든 환자들이 본 연구 대상이다.

#### 1) 포함 기준

- (1) 나이 18-80세
- (2) 병원 입원 중 발생한 심장정지에 대해 심장마사지를 2분 이상 시행함
- (3) 심폐소생술 후 심장박동회복 상태가 20분 이상 유지됨



**Figure 1.** Flow chart of study design. CNS, central nervous system; CPC, cerebral performance category; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; EEG, electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging; mRS, modified Rankins Scale; NP test, neuropsychological test; NSE, neuron specific enolase; ROSC, restoration of spontaneous circulation; TTM, targeted temperature management.

(4) 심장박동회복 후 20분이 경과하여도 불려도 의식저하로 인하여 반응이 없고 명령 수행을 제대로 하지 못함

2) 제외 기준

- (1) 심장박동회복 후 2시간 이내에 TTM을 시행할 수 없는 상황
- (2) 심장마사지 30분 이상 시행
- (3) 심장정지 발생 당시 목격자가 없으며 첫 심전도에서 심장 무수축이 관찰됨
- (4) 체외순환기 적용 중이거나 적용 계획 있음
- (5) 심부체온 33°C 이하
- (6) 말기 질환으로 기대여명 6개월 미만
- (7) 입원 전 Cerebral Performance Category (CPC) 점수 3-5점<sup>19</sup>
- (8) 입원 전 modified Rankin Scale (mRS) 점수 4-6점<sup>20</sup>
- (9) 심장정지 발생 전에도 의식저하로 혼수 또는 혼미 상태 지속
- (10) 심장정지 발생이 중추신경계질환에 의한 것으로 추정되는 경우(뇌졸중, 뇌종양, 루게릭병 등)
- (11) 피부질환으로 인하여 피부부착패드 적용이 힘든 환자(화상, 아물지 않은 수술 상처, 욕창, 연조직염 등)

(12) 다량의 출혈이 멎지 않는 경우

(13) 48시간 이내 주요 수술 시행 받음

(14) 14일 이내 심장 흉부 수술 받음

(15) 72시간 이내 수술을 계획하고 있는 경우

(16) 다른 임상연구에 이미 등록된 경우

(17) 임신부

(18) 심폐소생술거절요청을 받은 경우

(19) 환자의 대리인과 담당 의사가 본 연구 참여에 동의하지 않는 경우

**선별 및 무작위 추출**

입원 중 발생한 모든 심장정지 사례에 대해 연구진들이 실시간 스크리닝한다. 이들 중 포함기준에 해당하며 제외기준에 해당되지 않는 환자들이 본 연구 대상자가 된다. 본 연구에 참여한 환자들은 동의서 구득 즉시 2:1 비율로 실험군 또는 대조군에 무작위 배정된다. 무작위 배정할 때 심장정지 후 첫 심전도 리듬이 심실세동 또는 심실빈맥인 경우와 그렇지 않은 경우로 층화한다. 무작위 배정은 온라인 접속으로 실시간 이루어지며, 연구

자, 환자, 환자대리인 모두 배정 결과를 미리 알지 못한다. 연구의 특성 때문에 치료 과정 중 의료진 또는 환자 대리인이 무작위 배정 결과를 알 수 있지만, 유효성 평가 지표를 확인하는 연구자(신경과 전문의)와 환자는 무작위 배정 결과를 알지 못한다.

**중재**

실험군과 대조군 모두에서 환자등록 직후 체온측정용 도뇨관을 삽입하며 실험군은 추가로 체온측정용 식도관을 삽입한다. 체온측정용 도뇨관을 중환자실 모니터에 연결하여 측정된 체온을 환자의 심부체온으로 정의한다. 두 군 모두에서 심부체온을 실시간 모니터로 확인할 수 있으며, 담당의료진이 매 시간마다 심부체온을 의무기록과 증례기록서에 기록한다. 추가로, 실험군은 체온측정용 식도관을 삽입하여 체온조절장치의 체온입력단자에 연결함으로써 환자의 체온 정보가 실시간 체

온조절장치에 전달되도록 한다. 실험군은 TTM 시행을 위해 몸통 양쪽과 양 다리에 총 4개의 Arcticgel™ Hydrogel Coated Pads를 부착하고, 이를 체온조절장치인 Arctic Sun® 5000 Temperature Management System (Medivance Inc., Louisville, CO, USA)에 연결한다. 실험군은 최대 속도로 심부체온 36.0°C에 도달하도록 한다. 실험군의 심부체온이 33.0-35.5°C로 36.5°C보다 낮을 경우 그대로 지켜보다가 저절로 상승하여 35.5°C가 되면 체온조절장치를 작동시킨다. 목표체온 36.0°C 상태로 체온조절장치를 작동시켜 72시간 동안 그 상태로 유지한다. 이후 시간당 0.1°C의 속도로 재가온하여 36.5°C가 되면 체온조절장치의 작동을 중지한다. 실험군에서 체온조절장치가 작동되는 동안 검사나 시술을 위해 중환자실 밖으로 환자를 이동해야 할 경우, 피부부착패드를 환자에게서 제거하지 않은 채 이동하는 동안에만 패드 연결부위를 체온조절장치에서 분리한다. 재가

**Table 1.** Timing of outcome assessment

	Day = 0	Day = 1	Day = 2	Day = 3	Day = 4	Day = 5	Day = 6	Day = 7	Day = 30	Day = 180
<b>Efficacy outcome</b>										
Serum NSE		x	x	x	x	x				
EEG	x				x					
MRI (DWI, FLAIR, SWI, brain volume)					x				x	x
MRI (fMRI, DTI)									x	x
Mortality								x	x	x
CPC score and mRS								x	x	x
Neuropsychological test*										x
Questionnaire†										x
UPDRS										x
ICARS										x
<b>Safety outcome</b>										
Cardiac arrest after randomization	x	x	x	x	x	x	x	x		
Arrhythmia	x	x	x	x	x	x	x	x		
Pneumonia	x	x	x	x	x	x	x	x		
Septic shock	x	x	x	x	x	x	x	x		
Culture-proven infection	x	x	x	x	x	x	x	x		
Major bleeding	x	x	x	x	x	x	x	x		
Shivering, BSAS	x	x	x	x	x	x	x	x		

NSE, neuron specific enolase; EEG, electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging; DWI, diffusion-weighted imaging; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; SWI, susceptibility-weighted imaging; fMRI, resting state functional magnetic resonance imaging; DTI, diffusion tensor imaging; CPC, Cerebral Performance Category; mRS, modified Rankin Scale; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale; BSAS, Bedside Shivering Assessment Scale.

\*Seoul Neuropsychological Screening Battery II (SNSB II) including tests for attention, language, visuospatial function, memory, frontal and executive function, Clinical Dementia Rating (CDR), Global Deterioration Scale (GDS), Mini Mental State Examination (MMSE), and Barthel Index

†Beck Depression Inventory (BDI), Shor-Form 36-item Health Survey (SF-36), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Neuropsychiatric Inventory (NPI), and Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE).

온 후 열이 발생할 경우 담당의료진의 판단에 따라 해열제, 얼음 팩, 젖은 수건, 물 마사지, 선풍기 등 다양한 방법의 해열 치료를 적극적으로 진행한다. 담당의료진의 판단에 따라 체온조절장치가 다시 적용되는 것이 본 연구 프로토콜을 통해 금지되지는 않는다. 대조군에서 열이 발생할 경우에도 적극적으로 해열 요법을 시행한다. 해열 치료의 구체적인 방법은 실험군과 대조군에서 차이가 없지만, 대조군에게 체온조절장치를 적용하는 것은 허용되지 않는다. 중환자실 환자에 관한 국제진료지침에 따라 이번 연구에서 환자의 열은 심부온도 38.3°C로 정의한다.<sup>21</sup>

## 결과 변수

본 연구는 예비임상연구로서 실행가능성(feasibility), 안전성(safety), 유효성(efficacy) 변수를 평가한다(Table 1).

### 1) 실행가능성(총 연구기간 2년 동안 평가)

- (1) 연구기간 2년 동안 총 60명의 환자 등록
- (2) 연구대상 가능성 있는 환자 중 50%가 연구에 참여
- (3) 실험군 또는 대조군 배정 이후 다른 군으로 재배정되는 사례 10% 이내
- (4) 등록된 환자들 중 90% 이상 추적 완료

### 2) 안전성 변수(각 환자당 무작위 배정 후 7일 동안 평가)

- (1) 무작위 배정 후 다시 발생한 심장정지에 대한 심폐소생술 시행
- (2) 부정맥: 심실세동, 심실빈맥, 심방세동, 심방조동, 빈맥(분당 130회 이상 1시간 이상 지속), 서맥(분당 40회 이하 1시간 이상 지속)
- (3) 폐렴: 흉부방사선촬영에서 침윤이 관찰되고 발열, 백혈구 증가증, 화농성 객담 배출 중 2가지 이상 발생<sup>21</sup>
- (4) 패혈증 쇼크: 패혈증으로 인하여 적절한 수액요법에도 불구하고 수축기 혈압이 90 mmHg 이하, 평균 혈압 70 mmHg 이하, 또는 수축기 혈압 감소 40 mmHg 이상<sup>22</sup>
- (5) 배양검사를 통해 확인된 감염
- (6) 주요 출혈: 2시간 이내 적혈구 수혈 2 팩 이상 시행
- (7) 오한: The Bedside Shivering Assessment Scale 2-3점<sup>23</sup>

### 3) 유효성 변수(각 환자당 무작위 배정 후 180일 동안 평가)

- (1) 180일째 CPC 점수 3-5 (일차 유효성 변수)
- (2) 7일째 및 30일째 CPC 점수 3-5
- (3) 7일째 mRS 점수 4-6
- (4) 첫 5일간 혈청 뉴런특이에놀라아제(neuron specific enolase) 최고값
- (5) 예후 불량을 시사하는 뇌파 패턴: 광범위한 진폭 억제

(generalized suppression), 돌발 억제양상 동반 뇌전증 모양방전(burst-suppression with generalized epileptiform activity), 편평한 배경의 전신주기뇌전증모양방전(generalized periodic epileptiform discharge on a flat background), 뇌파 반응 없음(no electrographical reactivity), 발작(electrographical seizures), 뇌전증지속상태(electrographical status epilepticus)

- (6) 4일째 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 소견: 확산강조영상(diffusion-weighted imaging, DWI)과 액체감쇠역전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상에서 확인된 total MRI score,<sup>24</sup> 전체 뇌 영역 중 겔보기확산계수(Afferent Diffusion Coefficient, ADC) 값  $650 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$  미만 영역이 차지하는 비율, 전체 뇌 영역 중 ADC 값  $450 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sec}$  미만 영역이 차지하는 비율, susceptibility-weighted imaging (SWI)에서 확인된 미세출혈(cerebral microbleeds)의 개수
- (7) 첫 7일간 근간대경련(myoclonic seizure), 강직간대발작(tonic-clonic seizure) 또는 뇌전증지속상태(status epilepticus)
- (8) 30일째 및 180일째 생존 여부
- (9) 30일째(또는 30일 이내 퇴원 시 퇴원 직전) 및 180일째 뇌 MRI 소견: SWI에서 확인된 미세출혈 개수, resting state functional MRI (fMRI) 소견(connectivity strength 값과 비율), 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI) 소견(global mean diffusivity, gray matter mean diffusivity, white matter mean diffusivity, mean fractional anisotropy, proportional increase of white matter global fractional anisotropy, proportional increase of white matter global mean diffusivity), 고해상도 T1-weighted imaging으로 측정된 뇌 용적 및 기저 상태와 비교한 용적 변화율
- (10) 신경심리검사결과: Seoul Neuropsychological Screening Battery 제2판(SNSB II)을 통한 주의집중력, 언어 기능, 시공간기능, 기억력, 전두엽 및 실행능력, 전반적 인지 기능, 일상생활능력 평가
- (11) 환자와 보호자를 대상으로 한 설문 평가: 우울증(Beck Depression Inventory), 삶의 질(Short-Form 36-item Health Survey), 일상생활능력(Instrumental Activities of Daily Living), 정신병 증상(Neuropsychiatric Inventory), 인지기능(Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly), 파킨슨병증(Unified Parkinson's Disease Rating Scale), 실조증(International Cooperative Ataxia Rating Scale)



**자료 관리 및 통계 분석**

각 환자에 대해 고유의 연구 번호가 부여된다. 모든 수집된 자료는 표준화된 증례보고서에 기재된다. 수집된 자료는 모두 전산화되어 암호 설정된 파일의 형태로 잠금장치가 있는 연구용 컴퓨터에 저장될 것이며, 연구종료 후 3년 동안 보관된 후 원본과 복사본 모두 영구 삭제된다. 증례기록서와 같은 문서화된 자료는 잠금장치가 있는 장소에서 연구종료 후 3년까지 보관하며, 이후 문서 내용 식별이 불가능하도록 파쇄 및 폐기처분 된다. 자료관리자는 본 연구계획서에 명시된 연구책임자와 공동연구자로 제한한다. 첫 환자 등록 후 6개월마다 data monitoring committee를 개최한다. 이를 통해 실행가능성의 문제점이 발견될 경우 프로토콜 개정을 검토하고, 안전성에 중대한 문제점이 발견될 경우 조기 종료 여부를 논의하고, 유효성 측면에서 실험군과 대조군 간에 유의한 차이가 발견될 경우에도 조기 종료를 시행할 예정이다.

연속형 변수에 대해 요약 통계(평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)로 나타내며, 범주형 변수에 대해 빈도와 비율로 나타낸다. 해당하는 경우, 결과 제시를 표와 추정된 치료의 차이에 대한 신뢰구간을 포함하여 나타낸다. 두 군 간의 인구학적 자료 비교는 변수의 특성에 따라 chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test, t-test 등을 시행한다. 본 연구의 피험자로부터 얻어진 자료 중 대리지표에 관한 부분은 intention to treat (ITT) 분석법과 per protocol (PP) 분석법의 두 가지 형태로 분석된다. ITT 분석법은 무작위 배정 후 피험자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함한다. PP 분석법은 ITT 분석에 포함되는 피험자 중 임상시험계획서대로 TTM을 완료한 피험자로부터 얻어진 자료를 분석에 포함시킨다. 유효성과 안전성에 대한 분석 모두 일차적으로 ITT 분석법을 적용하고, PP 분석법으로 추가 분석한다. 유효성 평가 지표에 대한 분석은 시간에 따른 생존분석을 위해 Cox proportional hazard 모델을 적용하며, Kaplan-Meier 곡선과 로그순위 분석을 활용한다. 그 외, 변수의 특성에 따라 chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test, t-test 등을 시행한다. 결측치는 대체하지 않고, 분석에서 제외한다. 모든 통계 검정에는 유의수준 0.05의 양측 검정을 사용한다.

**윤리적 고려 및 동의서**

본 시험은 헬싱키 선언과 서울아산병원 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 받은 시험계획서에 따라 진행되며, 식품의약품안전청 및 The International Council on Harmonisation (ICH)가 정한 임상시험관리기준(Good Clinical Practice, GCP)에 준하여 실시될 것이다. 시험의 목적과 시술 방법 및 특성은 피험자 보호자에게 설명문을 통해 설명하며, 본 시험의

목적과 위험 등을 알고 동의서를 작성한 지원자만 시험에 참여할 수 있다. 지원자는 시험 중 언제라도 자유의사에 의해 시험을 그만둘 수 있으며 또한 이를 알고 있다. 시료의 검사와 분석을 위하여 시험기관 이외로 시료가 전달되는 경우는 발생하지 않으므로, 이에 따른 개인 정보 유출의 가능성은 없다.

**결 과**

본 연구는 clinicaltrials.gov (NCT02578823)에 등록되어 있고, 2016년 4월 첫 환자 등록 후 현재 환자 등록을 진행 중이다. 본 연구진은 향후 2년간 총 60명의 환자가 등록되고 이들의 180일째 추적 검사가 완료되면 최종 연구 결과를 학술지를 통해 발표할 예정이다.

**고 찰**

아직까지 IHCA 환자를 대상으로 TTM을 시행하는 것이 안전하고 효과적인지에 대한 후향적 연구 결과들은 서로 일치하지 않으며, 이는 무작위대조연구를 통해 증명된 바가 없다.<sup>25-27</sup> 따라서, 본 연구자들은 IHCA 후 심장박동 회복에도 불구하고 의식 회복이 없는 환자들을 대상으로 TTM 시행에 관한 전향적 무작위대조연구를 시행하고자 한다. 본 연구는 이를 위한 예비연구이다.

TTM의 목표체온과 그 유지 기간에 대해서는 많은 논란이 있다. 2002년에 시행된 전향적 무작위 대조연구의 경우, 12-24 시간 동안 체온을 32-34°C 로 유지하는 치료법을 적용하였다. 이를 토대로 그동안 국내외 진료지침은 TTM 치료 시 목표체온을 32-34°C 상태로 12-24시간 유지하도록 추천하였다. 하지만, 2013년 발표된 Nielsen의 전향적 무작위 대조연구<sup>28</sup>는 이러한 목표체온과 그 유지 기간에 대해 큰 논란을 불러 일으켰다. Nielsen 등<sup>28</sup>은 OHCA 환자 950명을 대상으로 체온 33°C 를 목표로 28시간을 유지한 그룹(TTM-33)과 체온 36.0°C 를 목표로 유지한 그룹(TTM-36)을 비교하였다. 아울러, 두 군 모두에서 28시간이 경과하더라도 첫 3일 동안에는 열이 나는 것에 대해 적극적으로 치료하였다. 그 결과, 두 군 간에 생존율과 뇌손상 발생률에 있어서 유의한 차이가 없었다. 이 연구 결과는 체온을 낮추는 치료가 정상체온을 유지하는 방법과 비교하여 별다른 차이가 없는 것으로 자칫 오해받을 수도 있다. 여기서, Nielsen 등<sup>28</sup>이 목표로 제시하였던 36.0 °C 라는 온도에 주목할 필요가 있다. 중환자를 대상으로 한 정상 체온과 열의 정의는 대개 2008년 미국중환자의학회와 미국감염병학회가 공동 제창한 진료지침에 따른다.<sup>21</sup> 이에 의하면, 정상 체온은 37.0°C 로 정의되며, 0.5-1.0°C 수준의 변동은 정상적으로 발생할 수 있

고, 체온이 38.3°C 이상일 때 열이 있다고 정의한다. 따라서, 넓게 보자면 정상체온은 36.0-38.0°C에 해당하고, 좁게 보자면 36.5 C-37.5°C 가 정상 체온 범위에 해당한다. 따라서, Nielsen의 연구<sup>28</sup>의 TTM-36 그룹의 목표체온인 36°C는 낮은 수준의 정상체온 내지는 매우 경미한 수준의 저체온에 해당된다. 한편, 심장정지 환자들은 첫 수일 동안 열이 나는 경우가 많고, 열이 나는 환자들의 예후는 나쁜 것으로 알려져 있다.<sup>29</sup> 따라서, Nielsen의 연구<sup>28</sup>에서 TTM-36 그룹은 저체온요법 치료군에 대한 단순한 대조군이 아니며 체온에 관하여 상당한 정도의 치료가 적용되었다고 볼 수 있다. 그들의 연구 결과에 따라 TTM-36과 TTM-33이 동등한 수준의 치료 효과가 있다면 굳이 더 낮은 온도인 33°C 를 목표로 할 필요가 없다. 목표체온이 낮을수록 저체온에 의한 부작용이 발생할 가능성은 더 높아지기 때문이다.<sup>2</sup> 또 이 연구에서 한 가지 더 주목할 점은, 두 군 모두 TTM이 종료된 후에도 첫 3일 동안 체온이 정상범위에 해당하도록 적극적으로 치료했다는 점이다. 심장정지 후 첫 3일간은 열이 나는 경우가 많고 열이 나는 환자는 뇌손상이 진행되는 경향이 있음을 감안한다면, 심장정지 후 첫 3일간 체온을 적극적으로 조절하는 전략이 필요할 수 있다.<sup>6,29</sup> 이를 근거로, 본 연구에서는 치료군에게 목표체온 36°C 로 3일간 유지하는 프로토콜을 적용한다.

이상의 임상연구결과를 종합하면, 심장정지 환자를 대상으로 TTM을 시행하면 환자의 생존율이 높아지고 후유증 발생률이 줄어들 수 있다. 하지만, 지금까지의 연구는 대부분 CPC 점수를 토대로 한 전반적 수행능력(performance)을 평가지표로 삼았다. 그 결과, 체온조절요법을 통해 심장정지 환자의 예후가 좋아질 수 있다는 점은 인정되지만, 구체적으로 어떤 기전으로 환자의 상태가 좋아질 수 있는지 불명확하다. 체온조절요법에 의해 환자의 상태가 좋아지는 이유가 언어기능, 집중력, 시공간인식 등 인지기능과 관련된 것인지, 기저핵 손상으로 인한 파킨슨병증이나 소뇌 손상으로 인한 실조증이나 떨림이 좋아지는 것인지, 의식장애나 근력약화가 호전되는 것인지 불분명하다. 게다가, 체온조절요법을 통해 이러한 환자들의 일상생활(activity of daily living)이나 삶의 질(quality of life)이 호전될 수 있는지에 대한 연구도 충분하지 않다. 특히, TTM 치료를 통한 신경학적 호전이 객관적인 영상검사로 증명된 바 없다. 심장정지로 인해 저산소허혈뇌병증이 발생하면 뇌신경세포 내에 있던 뉴런특이예놀라아제가 혈액으로 유리되어 혈청 뉴런특이예놀라아제 농도가 증가되는데, 이는 심장정지 환자의 신경학적 예후 평가에 있어서 중요한 의미를 가진다.<sup>30,31</sup> 하지만, TTM에 의해 뉴런특이예놀라아제 증가가 억제될 수 있는지 알려지지 않았다. 그리고, 저산소허혈뇌병증은 DWI와 FLAIR 영상에서 고신호강도로 나타나고, 이는 감소된 ADC 값으로 정

량화하여 비교할 수 있다. 이러한 MRI 검사는 뇌손상 정도가 신호강도 변화로 반영되므로 뇌의 구조적 이상을 객관적으로 평가할 수 있다. 그러나, 저산소허혈뇌병증은 일반적인 MRI 검사에서 드러나는 이상만으로는 충분히 설명되지 않는다. 이러한 환자들의 미세한 뇌기능 변화는 어쩌면 뇌 각 부분의 연결성(connectivity) 감소로 설명될 수 있을 것이다.<sup>32</sup> 하지만, 이에 대해 전향적인 연구가 아직 보고된 바 없다. 이러한 뇌의 연결성은 fMRI와 DTI로 객관적으로 그리고 정량적으로 평가할 수 있다. 저산소허혈뇌손상에 의한 뇌세포의 감소 정도 또한 MRI volumetry로 정량화할 수 있다. 본 연구는 TTM의 치료 효과를 생존율이나 전반적 수행능력 등의 개략적인 호전뿐만 아니라 세밀한 신경심리검사결과, 삶의 질, 일상생활수행능력, 파킨슨병증, 실조증, 혈청 뉴런특이예놀라아제, MRI, fMRI, DTI, 뇌 용적 측정 등으로 다각적이고 구체적인 방법으로 평가해 보고자 한다.

본 연구는 IHCA 발생 후 의식 회복이 없는 환자들을 대상으로 체온조절장치를 이용하여 심장정지 발생 후 3일 동안 심부 체온 36°C로 일정하게 유지하는 방법과 통상적인 수단으로 열을 떨어뜨리는 방법을 비교하여 환자들의 신경학적 증상과 뇌손상의 정도를 객관적으로 비교하는 전향적 무작위대조 예비 연구이다.

## ACKNOWLEDGEMENTS

1. 본 연구는 Bard Medical Division, C. R. Bard, Inc.와 보건복지부 보건의료연구개발사업(HI12C1847)의 지원으로 이루어진다.
2. TTM-36 IHCA Trial 연구자들: 서울아산병원 감염내과 최상호; 신경과 강동화, 고명아, 권순익, 김종성, 김중구, 김효재, 노지훈, 박계원, 백준현, 유호성, 이민환, 이상암, 이은재, 이재홍, 이지현, 이채원, 이한빈, 전상범(주연구자), 전지예, 정선주, 정수, 조성양; 신경외과 박중철; 심장내과 안정민, 이승환; 영상의학과 정승채; 외래간호2팀 박영순; 응급의학과 김원영, 서동우, 손창환, 유승목; 의학통계학과 윤성철; 일반외과 홍석경, 김태현; 중환자간호팀 강이슬, 김세라, 김정연, 박가영, 박은혜, 배수진, 손정숙, 손진, 신유정, 안서영, 양경순, 이남주, 이선주, 이순행, 이주리, 이진미, 이효진, 임은옥, 임옥분, 정연화, 정윤경, 정지영, 조민정, 최은주, 최선희, 한명자; 중환자실 문경민, 성길명, 오유나, 이승주, 이윤경; 진단검사의학과 전사일, 조은정; 호흡기내과 고윤석, 김원영, 배수현, 백문성, 임채만, 허진원, 홍상범; 흉부외과 주식중, 임주영

## REFERENCES

- 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.
- Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010;363:1256-64.
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2003;29:1911-5.
- 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(18 Suppl 3):S768-86.
- Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation* 2010;26:5-13.
- Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, Hsia AW, Eyngorn I, Bammer R, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009;65:394-402.
- Bardutzky J, Schwab S. Antiedema therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:3084-94.
- Georgiadis D, Schwab S. Hypothermia in acute stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:119-27.
- Colbourne F, Corbett D, Zhao Z, Yang J, Buchan AM. Prolonged but delayed postischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1702-8.
- 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.
- 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.
- Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132(18 Suppl 2):S465-82.
- Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-22.
- Merchant RM, Yang L, Becker LB, Berg RA, Nadkarni V, Nichol G, et al. Incidence of treated cardiac arrest in hospitalized patients in the United States. *Crit Care Med* 2011;39:2401-6.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
- Nolan JP, Soar J, Smith GB, Gwinnutt C, Parrott F, Power S, et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation* 2014;85:987-92.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.
- 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.
- Safar P. Resuscitation after brain ischemia. In: Grenvik A and Safar P. Brain failure and resuscitation, 1st ed. New York: Churchill Livingstone. 1981;155-84.
- Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19:1497-1500.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-49.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
- Badjatia N, Kowalski RG, Schmidt JM, Voorhees ME, Claassen J, Ostapkovich ND, et al. Predictors and clinical implications of shivering during therapeutic normothermia. *Neurocrit Care* 2007;6:186-91.
- Hirsch KG, Mlynash M, Jansen S, Persoon S, Eyngorn I, Krasnokutsky MV, et al. Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest. *J Neuroimaging* 2015;25:430-7.
- Dankiewicz J, Schmidbauer S, Nielsen N, Kern KB, Mooney MR, Stammet P, et al. Safety, feasibility, and outcomes of induced hypothermia therapy following in-hospital cardiac arrest-evaluation of a large prospective registry\*. *Crit Care Med* 2014;42:2537-45.
- Kory P, Fukunaga M, Mathew JP, Singh B, Szainwald L, Mosak J, et al. Outcomes of mild therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2012;16:406-12.
- Nichol G, Huszti E, Kim F, Fly D, Parnia S, Donnino M, et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2013;84:620-5.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
- Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007-12.



30. Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC; Post Cardiac Arrest Service. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:1025-9.
31. Cronberg T, Rundgren M, Westhall E, Englund E, Siemund R, Rosen I, et al. Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest. *Neurology* 2011;77:623-30.
32. Koenig MA, Holt JL, Ernst T, Buchthal SD, Nakagawa K, Stenger VA, et al. MRI default mode network connectivity is associated with functional outcome after cardiopulmonary arrest. *Neurocrit Care* 2014;20:348-57.