

대구가톨릭대학교 의과대학 학생연구 안내서



2022. 3.



대구가톨릭대학교 의과대학
DAEGU CATHOLIC UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

대구가톨릭대학교 의과대학 학생연구 프로그램

대구가톨릭대학교 의과대학의 교육목적은 사랑과 봉사를 바탕으로 보건의료와 의학 교육 및 연구 분야의 역량있는 전문인, 사회봉사와 발전에 기여하는 소명의식을 가진 의료인을 양성하는 것입니다.

모든 학생들이 달성해야 할 졸업성과에는 생명현상을 이해하는데 필요한 의학연구방법과 연구윤리를 습득하고 의학 발전을 위해 이를 효과적으로 활용할 수 있는 역량을 갖추는 것이 포함되어 있습니다.

이에 학생들에게 기초/임상 연구경험을 제공하여 의과학 분야의 역량있는 전문인으로 성장할 수 있도록 "학생연구 프로그램"을 시행하고자 합니다. 안내서에 소개된 교수님들의 연구주제 및 내용을 살펴보고, 함께 연구하고 싶은 교수님의 연구에 자유롭게 신청하여 주시기 바랍니다. 관심있는 학생들의 많은 참여를 바랍니다.

대구가톨릭대학교 의과대학 사명, 핵심가치, 교육목적, 졸업성과

사명

가톨릭 정신을 바탕으로 역량있는 의료인을 양성하고 의학 발전과 지역사회에 기여한다.

핵심 가치

학생과 교육영역	연구 영역	봉사 및 사회적 책무 영역
문제해결능력	연구윤리	미래의료변화에 능동적 대응
역량있는 전문인	과학적 방법과 원칙	사회 공헌
과학적 지식	의학발전 기여	책임감

교육 목적

대구가톨릭대학교의 교육이념인 사랑과 봉사를 바탕으로 보건의료와 의학교육 및 연구 분야의 역량 있는 전문인, 사회봉사와 발전에 기여하는 소명의식을 가진 의료인을 양성하는 것이다.

졸업 성과

1. 임상 진료에 필요한 기본적인 의학 지식과 임상 술기를 습득하여 환자의 문제 해결에 활용할 수 있다.
2. 환자 정보와 과학적 근거에 의한 임상추론과 진료역량을 갖추어 환자진료에 활용할 수 있다.
3. 가톨릭 생명윤리를 바탕으로 환자안전과 환자권리를 중심으로 하는 진료를 제공할 수 있다.
4. 환자의 고통을 전인적 차원에서 이해하고, 합리적 의사소통능력과 협력에 기반을 둔 리더십을 갖추어 의료 영역 전반에 활용할 수 있다.
5. 사람과 환자 그리고 사회에 대한 다양하고 심층적인 이해를 바탕으로 법과 사회 규범에 따라 행동할 수 있다.
6. 자기성찰과 자기개발을 통하여 미래 의료에 능동적 대응에 필요한 자기 주도적 학습을 할 수 있다.
7. 개인과 인구 집단에서의 보건의료체계의 기본적인 개념과 원리를 이해하고 질병예방과 건강증진을 위해 이를 효과적으로 활용할 수 있다.
8. 의료 국제화 시대에 필요한 의사소통능력을 키우고, 다문화에 대한 이해와 보편적 인권의식을 겸비한 글로벌 역량을 갖춘다.
9. 생명현상을 이해하는데 필요한 의학연구방법과 연구윤리를 습득하고 의학 발전을 위해 이를 효과적으로 활용할 수 있다.
10. 가톨릭 사회윤리에 입각한 봉사정신을 바탕으로 의사의 직무를 수행할 수 있다.



학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	허미선	소 속	해부학
	연락처	010 9307 9604	이메일	mshur@cu.ac.kr
주요 연구분야	해부학			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	<p>근육돌레띠 파열 수술 시 넓은등근 힘줄이전술을 위한 넓은등근 힘줄의 형태학적 및 형태계측학적 연구 (Morphological and morphometric study of the latissimus dorsi tendon for its transfers in rotator cuff tears)</p>
연구내용	<p>근육돌레띠 파열은 흔히 발생하는 어깨병변으로 심한 통증을 동반하고 움직임을 제한한다. 다양한 수술방법들이 근육돌레띠 파열을 치료하기 위해 사용되고 있으며, 그 중 넓은등근 힘줄이전술은 다양한 수술방법에 사용 되어져 왔다. 힘줄의 너비 및 두께, 부착형태 등은 근육 수축 시 근육의 힘과 수축방향, 움직임과 밀접하게 관련되므로 이에 대한 명확한 자료가 필요하다. 따라서 이 연구의 목적은 넓은등근 힘줄의 닿는 형태 및 부착부위, 너비 및 두께, 주위 신경과의 위치관계에 대한 해부학적 결과를 관찰하는데 있다.</p>
연구방법	<p>한국성인시신 11구 (22쪽)의 넓은등근 닿는 부위를 해부하여, 넓은등근 힘줄의 닿는 형태 및 부착부위를 관찰하고, 넓은등근 힘줄의 너비 및 두께를 계측한다. 또한 넓은등근 힘줄 주위에 위치하는 노신경과 겨드랑신경의 위치관계를 관찰한다.</p>
기대성과	<p>넓은등근 힘줄에 관한 형태학적 및 형태계측학적 결과는 근육돌레띠 파열 수술 시 다양한 수술 방법에 사용될 수 있으며, 수술 후 근육의 효과적인 수축과 어깨와 팔의 움직임에 유용한 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 또한 넓은등근 힘줄 주위에 위치하는 노신경과 겨드랑신경의 위치관계에 대한 결과는 수술 시 신경손상의 위험을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.</p>

학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	홍재우	소 속	생리학
	연락처	053-650-4247	이메일	jhong@cu.ac.kr
주요 연구분야	Cytokine Biology, Inflammation and Immunity			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	Cytokine Receptor 기술 기반 염증성 질환 조절기술 개발
연구내용	<p>본 연구의 목표는 rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriasis등과 같이 inflammatory cytokine이 많이 발현되는 염증성 질환을 극복하기 위하여 수용체 기술을 이용한 새로운 단백질 치료제를 개발하는 것임.</p> <p>TNFα, IL-1β, IL-6와 같은 pro-inflammatory cytokine에 대한 억제치료제 개발 시장은 2020년 현재 1천억달러에 달하는 시장이 형성되어 있으며 2028년에는 1천3백억달러의 규모로 성장할 것으로 예상됨.</p> <p>현재 활발하게 연구가 진행중인 항체치료제는 현재 이용중인 환자들이 면역반응을 나타내기 시작할 경우 새로운 대체제를 개발해야 하는 상황이며 항체들은 binding affinity면에서 수용체에 비하여 10-100배 이상 떨어짐.</p> <p>이러한 한계를 극복하기 위하여 본 연구진의 수용체 단백질 응용기술을 이용하여 새로운 신약을 개발하기 위한 PoC 연구를 수행하고자 함.</p>
연구방법	<p>1. Anti-IL1 biologics의 anti-inflammatory function의 in vitro 검증</p> <p>- 제작된 단백질을 다양한 cell line에 처리하여 각 ligand (TNFα, IL-1β, IL-6)에 대한 억제작용을 하는지에 대하여 검증작업을 수행할 예정임.</p> <p>2. 제작된 Biologics의 anti-inflammatory function의 in vivo 검증</p> <p>- Humanized mouse에 pro-inflammatory cytokine을 주사한 후에 제작된 단백질을 주입하여 염증반응을 억제하는 지에 대한 검증을 수행.</p>
기대성과	<p>본 학생연구 프로그램을 통하여 참여하는 학생이 Biomedical science의 다양한 분야를 접할 수 있는 기회를 제공하고자 함. 기본적인 유전공학적 기술과 bioinformatics, 분자생물학, 세포배양, 면역학 실험 및 동물 실험에 걸쳐 다양한 연구방법에 대한 이해를 할 수 있음.</p> <p>또한 본 연구에 대한 관심과 흥미가 있을 경우 장기적으로 기초의학 연구를 수행함으로써 단백질 신약 개발의 기초과정을 배울 수 있을 것으로 사료됨. 연구실에서 수행중인 각종 증양, 염증관련 연구를 접할 수 있는 기회를 가짐으로서 기초의학연구에 대한 시야를 넓힐 수 있는 기회가 될 수 있음.</p>

학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	송권호	소 속	세포생물학
	연락처	053-650-4752	이메일	khsong@cu.ac.kr
주요 연구분야	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 종양분자생물학, 항암면역치료 분야 ◆ 본 연구는 항암면역치료에 대한 내성 획득 기전 규명 연구와 이를 극복하는 항암면역치료법 개발에 관한 연구임. ◆ 본 연구는 인류의 암 치료에 공헌할 수 있는 실용화 가능성이 높은 임상중개연구를 지향함. 			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	항암 면역치료 불응성 극복을 위한 분비성 면역내성인자 발굴
연구내용	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 항암면역치료를 극대화하기 위해서는 다양한 항암면역내성 기전을 이해하고 이를 극복하는 기술 개발이 필요함. ◆ 선행연구를 통해 면역치료내성 암세포에서 특이적으로 증가한 종양유래 분비성 인자가 항암면역내성을 유도할 수 있음을 확인함. 주목할만한 점은 이들 분비인자들은 영양소 결핍과 같은 스트레스 상황에서 자가포식 의존적으로 분비가 유도될 수 있다는 것을 확인함. ◆ 본 연구에서는 선행연구를 통해 선별한 분비성 면역내성인자 후보를 이용하여 PD-1/PD-L1 면역치료 내성암에서 유전자 발현을 비교하고 시험관내 면역내성 평가를 통해 분비성 면역내성인자를 발굴 하고자 함
연구방법	<ol style="list-style-type: none"> 1. PD-1/PD-L1 항체치료 내성암 세포에서 후보 분비성 면역내성인자들의 발현 비교 <ul style="list-style-type: none"> ◆ Real-time PCR법을 이용하여 후보 인자들의 유전자 발현을 비교 분석함. 즉, 모암세포에 비해 PD-1/PD-L1 면역치료 내성암에서 발현이 증가된 후보 인자를 선별함 2. 시험관내 항암면역내성 평가 <ul style="list-style-type: none"> ◆ siRNA법을 이용하여 항암면역치료 내성암에서 후보 인자의 발현저하 후, 시험관내 면역내성평가를 통해 최종 후보를 선별하고자 함.
기대성과	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 최근 주목받고 있는 항암면역치료에 대한 전반적인 이해와 함께 항암면역내성 획득에서 분비성 면역내성 인자들의 역할을 이해할 수 있음. ◆ 면역내성관련 후보인자들의 임상적용가능성을 평가하기 위해 다양한 NGS 데이터 베이스를 이용한 생물정보학 활용법을 배울 수 있음. ◆ 본 연구의 수행 결과에서 규명된 면역내성 인자들은 향후 신규항암면역내성 치료제 개발의 기반이 될 것으로 기대됨. 따라서 본 연구수행은 참여학생의 임상중개연구에 대한 관심을 증대시킬 수 있을 것으로 사료됨.

학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	김성우	소 속	내분비내과학
	연락처	6504143	이메일	sungwoocap@cu.ac.kr
주요 연구분야	Endocrinology, Epidemiology, Healthcare data			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	근감소증환자의 장기적인 사망률 및 임상경과
연구내용	<p>근감소증은 근육량이 감소된 상태를 말하며, 노화 및 호르몬변화, 다양한 기저질환등과 관련이 있다. 최근 근감소증이 다양한 대사질환의 위험 및 사망률과 관련이 있다는 것이 보고 되고 있다.</p> <p>이러한 근감소증은 진단 방법에는 hand grip strength 측정, 골밀도/체성분검사를 통한 사지 근육량의 측정 등이 있다. 하지만 골밀도/체성분검사를 대규모로 시행하기는 어려움이 있기에, 근감소증에 대한 대규모 연구는 부족한 상태이다.</p>
연구방법	<p>최근 빅데이터에 대한 관심이 높으며, 여러 분야에 이용되고 있다. 국내 사용가능한 보건 의료 빅데이터 자료로는 국민건강보험공단 DB, 건강보험심사평가원 DB, 질병관리청 DB 등이 있다.</p> <p>국민건강영양조사는 질병관리청에서 시행하며, 매년 표본추출된 일반인을 대상으로 다양한 검사 및 설문을 진행하고 있다. 검사 항목은 연도별로 차이가 있으며 2008-2011년 4년에 걸쳐 시행한 대규모의 골밀도검사 데이터를 포함한다.</p> <p>하지만 국민건강영양조사 데이터는 cross-sectional data로 특정 질환 및 사망의 위험을 보기는 어렵다. 이러한 점들을 보완하기 위해 최근 보건 의료 빅데이터들을 통합하기 위한 시도가 이루어지고 있다.</p> <p>우리는 국민건강영양조사에 더 추출된 환자의 기본 정보 및 골밀도 데이터와 다른 보건 의료 빅데이터에서 추출된 장기적인 경과에 대한 데이터의 통합을 통해 근감소증 환자의 장기적인 사망률 및 임상경과를 알아보고자 한다.</p>
기대성과	<p>각각의 보건 의료 빅데이터들은 일반적인 병원 단위의 연구에서 하기 힘든 대규모의 연구가 가능하며, 검사들의 정확성 역시 잘 관리되고 있다. 따라서 본 연구는 근감소증 환자의 경과에 대한 대규모 연구를 통해 근감소증의 임상적 중요성을 규명하는데 도움이 될 것으로 사료된다.</p>

학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	배한준	소 속	순환기내과학
	연락처	010-8862-6740	이메일	dcmcbae@cu.ac.kr
주요 연구분야	심뇌혈관 질환, 대기오염, 부정맥			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	심장대사증후군과 우울증상
연구내용	국민건강영양조사 자료를 활용하여 성,연령 표준화 유병률을 산출하고 관련된 대사증후군의 요소와 개인적 -사회-경제학적 요인에 대한 분석
연구방법	하단 상세 기술
기대성과	<ul style="list-style-type: none"> - 대사증후군과 우울증에 대한 연구는 많이 진행되고 있으나 한국인 전체를 대상으로 한 연구는 많지 않으며 관련된 사회-경제학적-개인적 요소들과의 연관성에 대한 유병율을 조사하여 취약 계층에 대한 정신심리적 상담 및 심혈관계 질환의 예방을 위한 정책 및 사회적 인식 개선의 기틀을 마련할 수 있을 것으로 사료됩니다. - 대사 증후군과 우울증은 관련된 요소가 많이 있으며 이와 관련된 요소들에 대한 분석을 통해 총체적인 접근을 마련할 수 있을 것으로 사료됩니다.

학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	고 상 봉	소 속	정형외과학
	연락처	053-650-4283 010-9359-8497	이메일	bong@cu.ac.kr
주요 연구분야	정형외과학, 해부학			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	MRI 영상을 이용해 골반 정렬 및 척추 정렬에 대한 장요근의 영향에 대해 알아보 고자 하였으며, 대퇴골두와 장요근의 관계에 대해 알아보고자 한다.
연구내용	본원에서 일상적인 골반 MRI를 촬영한 환자들을 대상으로 시상면 MRI 상에서 아래 의 여러 가지 인자들을 분석한다. 평가 인자들: Sacral slope, Pelvic incidence, Psoas major angle(superior pubic ramus의 정점에서 psoas major 근육이 이루는 각도), Axial MRI에서 psoas major 근육과 femoral head 사이의 거리. Femoral head의 반경
연구방법	각 평가인자들과 요추 전만각, 골반 정렬, 요추 정렬 등과 연관관계를 파악한다.
기대성과	장요근은 처음 15도에서 고관절 비구내에 대퇴골을 안정시키는 역할을 하고, 15-45도에서 기립동작(erector action)을 유지하며, 45-60도까지 대퇴골의 효과적인 굴곡근 역할을 한다고 알려져 있다. 하부 근막(lower fascicles)은 하부 요추와 상부 근막을 굴곡시켜 상부 요추를 신전하는 것으로 보인다. 하지만 굴곡 신장 운동은 작 은 반면, 압축 및 전단력이 커져서, 척추를 S 자 형태로 압박하고, 요부 전만을 만들 어 준다. 요추 부위에서 anchoring retinaculum은 장요근을 제자리에 유지하게 하 여 요추 만곡과는 무관하게 요추 전만증의 증가에 작용한다. 보행중에 고관절 굴곡 이 시작되는 동안과 스윙 단계(swing phase)의 후반기에 동측의 장요근이 활성화 된다. 장요근은 주로 요추의 안정화 역할을 하며 각각의 작용은 다음과 같다. 1990 년 Panjabi등에 의한 해부학 연구에서 장요근이 요추의 외측 안정화에 더 큰 역할 을 한다고 하였으며, Janevic 등은 장요근의 압박력을 통해 척추의 안정화를 얻게 하며 이로 인해 척추 강직이 발생한다고 하였다. 지금까지의 이러한 연구는 장요근 의 축상 MRI 상을 사용하여 시행되어 왔으며 시상 정렬에 대한 연구는 거의 없다. 또한, 일반적으로 장요근은 해부학적으로 대퇴골두를 안정화 시키는데 도움을 준다 고 알려져 있지만 이는 축상 MRI를 이용한 연구가 대부분 이었다. 이에 장요근에 의해 하지와 척추 사이 정렬의 상관관계를 알 수 있을 것으로 사료된다.

학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	송석균	소 속	정형외과학
	연락처	010-4104-9705	이메일	ossong@cu.ac.kr
주요 연구분야	<p>고관절 및 주위 골반에 발생하는 여러 질환, 고관절 주위 골절 뿐 아니라 최근 고관절 분야에서 새로이 조명을 받고 있는 고관절 관절경 및 관절보존에 관한 최신지견</p> <p>1) 고관절 관절경에 의한 수술적 치료 시 위험인자의 분석 및 수술 후 예후에 대한 분석</p> <p>2) 인공 고관절 치환술 후 합병증에 대한 분석 및 삽입된 인공 고관절의 생존율을 증가시키는 방법에 대한 연구</p> <p>3) 고령화로 인해 발생하는 고관절 주위 골절 환자의 생존율 증가와 기능 유지를 위한 수술법, 골절의 정복에 필요한 수술 기구 및 임플란트의 개발 등에 대한 연구</p>			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	고관절 수술에서 피부소독시 Iodophor와 chlorohexidine gluconate의 수술 부위 감염 예방효과 비교
연구내용	현재 정형외과 영역에서 흔히 사용되고 있는 두 가지 소독액을 이용하여 세가지 방법으로 1) Iodophor로 문지르고 소독 (2 step)과 2) Iodophor로 문지르고 chlorohexidine gluconate로 소독(2 step) 3) chlorohexidine gluconate로 문지르고 Iodophor로 소독 (2 step)을 시행하여 고관절 부위의 피부상재균 감소 효과를 비교하고자 한다.
연구방법	<p>환자에게 동의를 받은 후 Block randomization을 이용하여 1:1:1 비율로 환자를 그룹 1, 그룹 2, 그룹 3으로 나눈다.</p> <p>연구 중에 생길 수 있는 가변성을 최소화하고 연구자가 연구하고자 하는 요인(소독액에 따른 수술 부위 감염 예방효과 비교) 이외의 예후 요인이 미치는 영향을 피하여 치료가 가지는 효과에 대한 평가를 편향없이 내리기 위해 Block randomization을 사용하고자 한다.</p> <p>아래와 같이, 해당 환자를 3개의 그룹으로 나누어</p> <p>그룹1: Iodophor 소독액으로 문지르고 칠하고 말리기</p> <p>그룹2: Iodophor 소독액으로 문지르고 chlorohexidine gluconate 칠하고 말리기</p> <p>그룹3: chlorohexidine gluconate 소독액으로 문지르고 Iodophor 칠하고 말리기</p> <p>5분간 소독하고 2분간 충분히 말린 후 수술 부위 피부를 면봉으로 swab 후에 blood agar plate와 Mackonkey plate에 culture를 시행한다.</p> <p>아래의 사항에 대하여 조사하려고 한다.</p> <p>1. 3개의 그룹에서 피부 소독 후 (2분간 말린 후)와 수술 종료 후 (피부 봉합 후) 균양성율의 차이를 비교하고자 한다.</p>

	<p>2. 3개의 그룹에서 피부 소독 후 (2분간 말린 후)와 수술 종료 후 (피부 봉합 후) 배양되는 균 종류의 차이를 비교하고자 한다.</p> <p>3. 나이, 성별, BMI, 기저질환, 수술 시간, 수술 종류에 따른 차이를 비교하고자 한다.</p>
<p>기대성과</p>	<p>수술부위감염은 수술 후 가장 흔한 합병증의 하나로 여겨지며, 입원기간의 연장 및 의료비의 증가의 원인이 되며, 사망의 원인이 될 수도 있다. 특히 인공관절수술 환자에서의 수술부위감염은 더욱 심각한 문제를 유발하는데 유병률이 최근 증가하고 있으며 앞으로도 더욱 늘어날 전망이다. 수술부위감염의 가장 중요한 위험인자 중 하나가 수술 부위 상처에 박테리아의 존재이기 때문에 수술 절개 전에 효과적인 피부 소독방법을 통해서 피부의 상재균으로부터 박테리아의 직접 침투를 막는 것이 중요하다. 수술 전 피부소독은 피부에 박테리아 수를 감소시킴으로 궁극적으로 수술 후 상처부위 감염을 예방하는 중요한 단계가 될 수 있다. 수술 전 피부소독을 할 때는 적절한 소독액을 사용하여야 하는데 povidone-iodine(PVI)과 chlorohexidine gluconate(CHG)가 가장 흔하게 사용된다. 현재 많은 병원에서 정형외과 영역의 수술 전에 가장 흔하게 사용되는 소독액인 aqueous PVI와 Alcohol-based CHG를 이용하여 표준 피부 소독 방법인 scrub-and-paint method를 이용하여 연구를 진행할 계획이다. 이 연구의 목적은 두가지로 첫 번째는 고관절 주변의 피부에 존재하는 상재균을 검사하는 것이고, 두 번째는 피부상재균을 제거하는데 어떤 소독액과 소독방법이 가장 효과적인가를 평가하는 것이다. 가장 효과적인 소독액과 소독방법을 찾아냄으로 인공관절 수술을 포함한 고관절 수술에 있어 감염률을 낮출 수 있을 것으로 기대된다.</p>

학생연구 프로그램 연구계획서

지도교수	성 명	서 영 우	소 속	응급의학과
	연락처	010-8594-9858	이메일	emseo@cu.ac.kr
주요 연구분야	응급의료체계, 응급정신건강의학			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	감염병 대유행이 자해, 자살에 미치는 미치는 영향 연구
연구내용	COVID-19 대유행 전후 대한민국의 자해, 자살 환자의 발생을, 방법, 예후를 비교해본다.
연구방법	응급실을 방문한 자해, 자살 시도 환자의 나이, 성별, 방법 등등을 조사하고 COVID-19 대유행 전후의 비교하고 상관 인자를 분석, 예측해본다.
기대성과	<ol style="list-style-type: none"> 1. 감염병 대유행이 전국의 자해, 자살 환자에게 미치는 영향에 대한 이해 2. 대규모 자료 연구에 대한 기초적인 이해

학생연구 프로그램 연구계획서

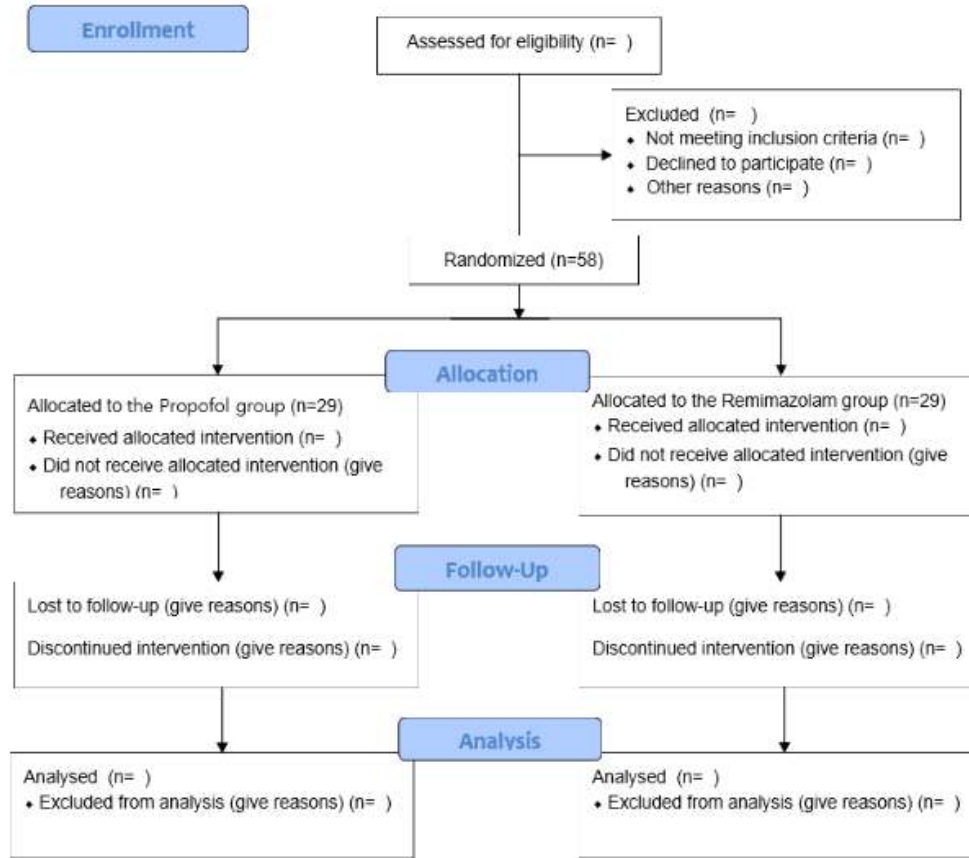
지도교수	성 명	김중해	소 속	마취통증의학
	연락처	010-2808-4195	이메일	usmed12@gmail.com
주요 연구분야	Evaluation of autonomic nervous activity using heart rate variability and blood pressure variability			

○ 「학생연구 프로그램」 수행할 연구내용

연구주제	Comparison of hemodynamic responses to propofol and remimazolam administration during anesthesia induction
연구내용	<p>수술 중 저혈압(hypotension)은 환자들에게 매우 부정적인 결과들을 초래한다. 5분 정도의 짧은 시간 동안의 저혈압(초기 수축기 혈압[systolic blood pressure] 보다 41-50 mmHg 낮은 수축기 혈압)은 심근경색의 위험도를 3배 증가시킨다 [1]. 5분 정도 수축기 혈압이 90 mmHg보다 낮은 경우가 심근과 신장 손상을 일으키는 최소 조건이라고 보고가 되기도 했다[2]. 평균 동맥압(mean arterial blood pressure)이 10분 이상 80 mmHg보다 낮으면 사망률을 증가시키고, 혈압이 더 낮거나 그 기간이 더 길면 위험도도 같이 증가한다[3]. 수술 중 발생하는 저혈압의 1/3은 마취유도와 수술시작 사이에 발생한다[4,5]. 따라서, 저혈압으로 인한 합병증을 예방하여 환자의 안전을 지키기 위해서 마취유도 후 저혈압의 예방이 매우 중요하다.</p> <p>Propofol은 마취의 빠른 발현과 마취로부터의 빠른 각성으로 인해 전세계적으로 널리 쓰이고 있는 전신마취 유도제이다[6]. 그럼에도 불구하고, propofol은 저혈압을 일으키는 단점이 있다. 그에 대한 기전은 정확히 알려지지 않았으나 심근 수축력(myocardial contractility)의 저하[7-10], 정맥혈관의 이완(venous dilation)으로 인한 정맥 환류(venous return)의 감소[7,11,12] 또는 동맥혈관의 이완(arterial dilation)으로 인한 전신혈관저항(systemic vascular resistance)의 감소 [7,13,14]가 그 기전으로 제시되어 왔다.</p> <p>또한 교감신경계(sympathetic nervous system)는 혈관 긴장도(vascular tone)를 조절함으로써 혈압(blood pressure)를 결정하는데[15], propofol이 교감신경계를 포함한 자율신경계(autonomic nervous system)에 영향을 주는 것으로 보고가 되었다. 많은 연구들이 propofol 주입 후에 부교감신경에 비해 높은 교감신경계의 활성도를 보고하였다[16-22]. 증가된 교감신경 활성도가 propofol로 인한 저혈압에 대한 보상기전이라고 추정을 한다. 하지만, 교감신경 활성도의 감소 및 교감신경의 저혈압에 대한 반응의 감소도 보고가 되기도 했다[23]. 또한 교감신경에 비해 부교감신경의 활성도가 더 잘 유지된다는 보고도 있다[24].</p> <p>이에 비해서 최근에 도입된 전신마취 유도제인 remimazolam의 저혈압의 발생률은 propofol에 비해 낮은 것으로 알려져 있다[25]. 그 외에도 propofol에 비해 정맥로를 통한 주입 시 통증이 없고, flumazenil이라는 역전제(antagonist)가 있다는 장점도 있어서 매우 각광을 받고 있다. 하지만, remimazolam에 의한 저혈압은 여전히 발생하고 있고, propofol과 달리 remimazolam에 의한 저혈압의 기전에 대해서는 연구가 거의 전무하다. Remimazolam과 유사한 benzodiazepine인 midazolam에 의해 발생하는 저혈압의 기전을 보면 propofol과 비슷하게 전신혈관저항(systemic vascular resistance)의 감소, 정맥혈관의 이완(venodilation)으로 인한 정맥환류(venous return)의 감소, 직접적인 심근 억제로 인한 심박출량(cardiac output)의 감소가 있다[26]. 반면, midazolam 같은 benzodiazepine은 뇌간(brain stem)에 위치하고, 혈압을 조절하면서[27], 심장의 부교감신경의 활성도에 관여를 하는 gamma-amino-butyric-acid (GABA) 수용체를 항진하여[28-30] 부교감신경의 활성도를 감소시키기도 한다[31-34]. 따라서, remimazolam과 midazolam이 속한 benzodiazepine은 저혈압을 일으키는 하지만, 부교감신경의 활성도 또한 감소가 되기 때문에[35,36] 저혈압을 일으키는 여러가지 다른 마취제와 같이 사용하여 저혈압의 정도를 감소시키는데 쓰이기도 한다[22,36].</p> <p>하지만, 다른 연구에서는 midazolam이 부교감신경을 항진시키면서, 교감신경을</p>

	<p>억제시킨다고 보고하기도 했고[37], 교감신경과 압력수용기반사(baroreflex)를 동시에 억제를 한다고 보고하기도 했다[38].</p> <p>이와 같이, propofol과 midazolam을 포함한 benzodiazepine에 의한 저혈압의 기전이 아직 확립되지 않았고, 새로 나온 remimazolam에 의한 저혈압에 대한 연구가 거의 되어 있지 않은 실정에서 이 연구를 통하여 remimazolam과 propofol에 의한 자율신경계의 변화와 혈압의 변화를 비교하여 remimazolam에 의한 저혈압의 기전을 규명하고자 한다. 그리하여 향후 그 기전에 적합한 약물의 사용으로 remimazolam에 의한 저혈압을 예방하거나 치료를 할 수 있을 것으로 기대가 된다.</p>										
연구방법	<p>1) 연구디자인</p> <p>이 연구는 전향적(prospective), 단일기관(single center), 평행그룹(parallel group), 이중맹검(double- blinded), 무작위 배정 대조(randomized controlled) 연구이다.</p> <p>2) 대상자 포함기준 및 제외기준</p> <p>포함기준</p> <p>① 나이: 20세에서 60세</p> <p>② 미국마취과학회 신체등급(Table 1) 1 또는 2</p> <p>Table 1. 미국마취과학회 신체등급</p> <table border="1" data-bbox="443 846 1447 1019"> <tr><td>1</td><td>전신질환이 없는 건강한 환자</td></tr> <tr><td>2</td><td>수술질환이나 동반질환으로 경도나 중등도의 전신질환을 가진 환자</td></tr> <tr><td>3</td><td>일상생활에 제약을 주는 고도의 전신질환을 가진 환자</td></tr> <tr><td>4</td><td>생명을 위협할 정도의 심한 전신질환을 가진 환자</td></tr> <tr><td>5</td><td>수술에 관계없이 24시간 이내에 사망할 확률이 50%인 환자</td></tr> </table> <p>③ 수술 시간이 2시간 30분 이내인 중등도 위험 또는 저위험 수술(예) 이비인후과 코 수술(functional endoscopic sinus surgery)또는 복강경을 이용한 담낭제거술(laparoscopic cholecystectomy))</p> <p>제외기준</p> <p>① 심한 허혈성 심장질환, 울혈성 심부전, 고혈압, 당뇨, 갑상선 질환 등 자율신경계에 영향을 주는 질병</p> <p>3) 무작위 배정 및 맹검</p> <p>연구대상자들은 마취유도를 propofol또는 remimazolam으로 할 것이고 군간 환자 수 비율은 1:1이다. 군 배정은 2, 4, 또는 6 중에서 무작위로 선택된 크기의 블록들을 무작위로 배열하여 만든 무작위 수(random number)를 이용하여 할 것이다. 무작위 순서는 이 연구와 관계가 없는 조수(assistant)가 만들고 관리하고 봉인된 불투명한 봉투에 보관될 것이다.</p>	1	전신질환이 없는 건강한 환자	2	수술질환이나 동반질환으로 경도나 중등도의 전신질환을 가진 환자	3	일상생활에 제약을 주는 고도의 전신질환을 가진 환자	4	생명을 위협할 정도의 심한 전신질환을 가진 환자	5	수술에 관계없이 24시간 이내에 사망할 확률이 50%인 환자
1	전신질환이 없는 건강한 환자										
2	수술질환이나 동반질환으로 경도나 중등도의 전신질환을 가진 환자										
3	일상생활에 제약을 주는 고도의 전신질환을 가진 환자										
4	생명을 위협할 정도의 심한 전신질환을 가진 환자										
5	수술에 관계없이 24시간 이내에 사망할 확률이 50%인 환자										

CONSORT 2010 Flow Diagram



CONSORT flow diagram (58명의 환자들을 1:1 무작위로 두 군 중 한 군에 배정을 한다[각 군당 29명])

군의 배정은 모든 연구대상자에게 알려지지 않도록 한다. 마취를 시행하는 연구자 및 결과측정자에게 마취유도제의 종류를 알지 못하게 하기 위해서 infusion pump를 그들의 시야밖에 위치시킨다. 만약 연구대상자의 안전을 위협하는 사건(심정지, 극심한 저혈압, anaphylaxis등)이 발생하면 그 연구대상자는 이 연구에서 배제가 되고 그 사건은 연구윤리위원회(institutional review board)에 보고가 될 것이다. 언제라도 연구대상자는 이 연구에 대한 동의를 철회할 수 있으며 연구자도 연구가 환자의 안전에 위협을 준다면 환자를 연구에서 배제할 수 있다. 이러한 내용들은 증례기록지(case report form)에 기술이 될 것이다.

4) 비밀유지

환자의 사적인 정보(이름, 주민등록번호, 전화번호, 주소, 가족관계, 교육정도, 직업, 병력번호)는 수집되지 않을 것이고, 수집된 연구 데이터는 암호화되어 비밀리에 보관이 되고 연구가 종료된 뒤 3년 뒤에 폐기가 될 것이다.

5) 마취방법

술 전 24시간 동안 카페인, 술 등을 금하고, 수술 전날 자정부터 금식을 한다. 수술전 처치 약물은 복용하지 않는다. 환자가 수술실에 도착을 하면 심전도(electrocardiogram: ECG), 말초산소포화도(pulse oximetry), 비침습적혈압을 감시

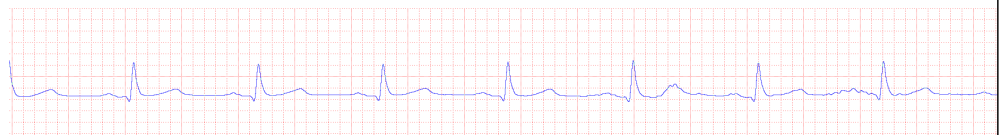
한다. 비침습적혈압 커프를 감은 상지에 신경자극기(M-NMT module, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland)를 설치한다. 척골 신경(unlar nerve)이 지나는 손목의 내측에 2개의 전극(electrode)을 부착하고 음의 전극이 몸통에서 더 먼 쪽(distal)에 위치하도록 한다. 환자의 이마에는 마취 깊이 측정을 위한 Bispectral index 센서(BIS, VISTA monitoring system, Aspect Medical Systems Inc., Norwood, MA, USA)를 부착한다. 환자의 머리 뒤에 원형 베개를 두어 sniffing position을 취하게 한 후 10분간 조용한 상태에서 상온에서 수술실 환경에 적응을 한 후, 초기 혈압을 측정한다. Propofol 군에서는 Marsh 약동학 모델(pharmacokinetic model)을[39,40] 이용하여 효과처 농도(effect site concentration)를 4 $\mu\text{g/ml}$ 로 설정하여 propofol을 주입하여 마취를 유도(anesthesia induction)한다. 이 후 수술 시작 직전까지 효과처 농도를 4 $\mu\text{g/ml}$ 로 유지한다. Remimazolam 군에서는 remimazolam을 처음 2분간 12 mg/kg/hr로 주입을 하고 그 후 1 mg/kg/hr로 수술 시작 직전까지 유지한다. 마취 유도 시작 후 환자에게 100% 산소를 공급하고 의식을 소실하고 자발 호흡이 사라지면 마스크를 환자의 안면에 밀착을 하고 호흡량을 분당 11회 이상 24회 미만의 횡수로 양압환기(positive pressure ventilation)를 시킨다. 호흡량을 통해 환자 폐의 유순도(compliance)를 느낄 수 없고 호기말 이산화탄소 농도(end-tidal carbon dioxide concentration)의 수치가 측정되지 않으면 환자의 턱을 당기거나(jaw thrust) 구인두 기도기(oropharyngeal airway)를 넣어 막힌 기도를 개방시켜 환자의 호흡을 유지한다. 마취 유도제 주입 후 5분간 환자의 기도를 유지하면서 환자에게 아무런 자극을 주지 않고 기다린다. 5분이 지나면 remifentanil을 Minto 약동학 모델을[41] 이용하여 효과처 농도를 4 ng/ml로 설정하여 주입한다. 동시에 신경자극기를 작동시켜 1 Hz로(1초에 1번) 전기적 자극을 조금씩 세게 주어 최대상위자극(supramaximal stimulation)을 찾아 영점조정(calibration)을 한다. 영점조정 후 Train of four (TOF) 자극을 주어 TOF 비(TOF ratio)가 측정되면 rocuronium을 1 mg/kg를 주입한다. 위에서 서술한 방법으로 환자의 기도는 계속 유지한 상태에서 TOF 수(TOF count)가 0이 되면 기관내 삽관(endotracheal intubation)을 시행한다. 기관내 삽관 후 마취유도 후 설정된 마취제의 주입 속도는 계속 유지하고, remifentanil의 효과처 농도는 0 ng/ml로 재설정하여 remifentanil의 주입을 수술 시작 직전까지 중단한다. 50% 산소와 공기의 혼합 기체로 기계환기를 시행하고, 호기말 이산화탄소 수치를 35-40 mmHg로 유지하기 위해 일회 호흡량(tidal volume)과 호흡수(respiratory rate)를 조절하는데, 호흡수는 10-24회 사이로 유지한다. 혈압의 측정은 마취 유도 후 5분간은 1분 간격으로 측정하고 그 후 5분 간격으로 측정을 하되 기관삽관 직후에는 측정 간격과 상관없이 혈압을 1분 측정한다. Propofol과 remifentanil은 목표농도조절주입(target controlled infusion) 펌프(Orchestra Base Primea with module DSP, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)를 이용하여 주입한다. 위의 방법에도 불구하고 BIS값이 60이상으로 유지가 되는 경우 BIS를 60이하로 낮추기 위해서 마취제의 용량을 증량시키고, 그 환자는 이 연구에서 제외한다.

6) 환자감시장치에서 데이터의 추출

환자의 활력증후(vital signs)는 CARESCAPE Monitor (B650, GE Healthcare, Finland Oy, Helsinki, Finland)로 측정하고 Vital Recorder (vitaldb.net, Seoul, Korea)를 [42] 이용하여 기록하여 저장한다. Vital Recorder가 설치된 laptop 컴퓨터와 환자 모니터는 RS232케이블, ATEN 케이블(ATEN, Taipei City, Taiwan), null modem으로 교차연결을 한다. 혈압, 심박수와 같은 숫자 데이터는 4초에 한 번씩 기록이 되고, 심전도(electrocardiogram) 파형은 300 Hz, 말초산소포화 파형(plethysmography)은 100 Hz, 호기말 이산화탄소 파형은 25Hz, BIS 모니터에서 나오는 뇌파는 128 Hz로 기록이 된다.

7) 심박수 변이(Heart rate variability)에서 frequency domain의 계산

Vital Recorder에서 마취 유도 5분전부터 수술시작 5분후 까지의 데이터를 추출한다. 그 중에서 심전도 파형만 csv 파일로 저장을 하고 그 csv 파일은 WinDaq Waveform Browser (DATAQ Instruments, Akron, OH, USA)에 로딩을 한다.



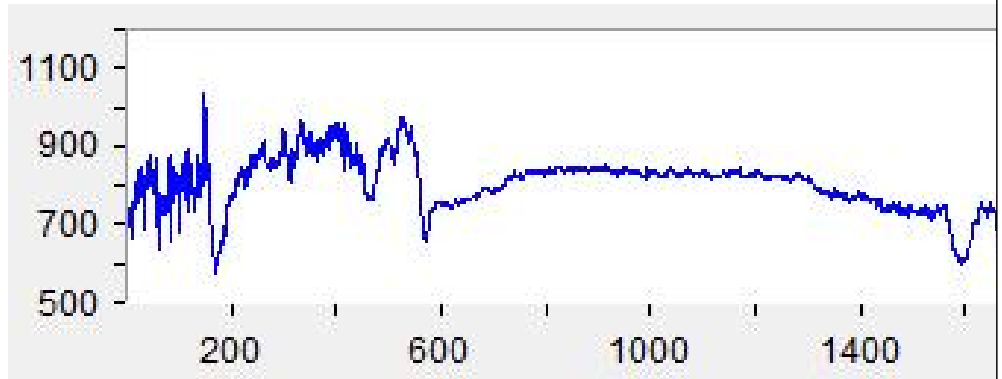
Advanced CODAS 분석 소프트웨어(DATAQ Instruments)를 이용하여 심전도의 R peak를 찾는다.

혹시 R peak이 찾아지지 않거나 잘못 찾아지는 경우에는 인위적으로 올바른 R peak을 삽입한다. Advanced CODAS분석 소프트웨어를 사용하여 RR 간격(RR interval)을 계산한다. 바로 전의 RR 간격과 20% 짧거나 긴 RR 간격은 부정맥으



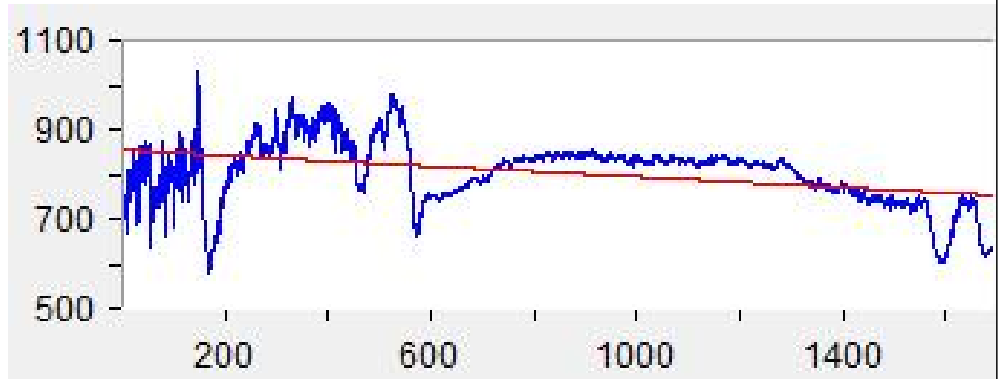
로 인한 것으로 간주하고 바로 근처에 있는 RR 간격으로 대체한다. 3개 이상의 비정상적인 RR간격이 있는 심전도 파형은 분석에서 제외한다.

X축은 시간(초[second]), Y축은 RR 간격(밀리초[millisecond])인 tachogram을 그리고

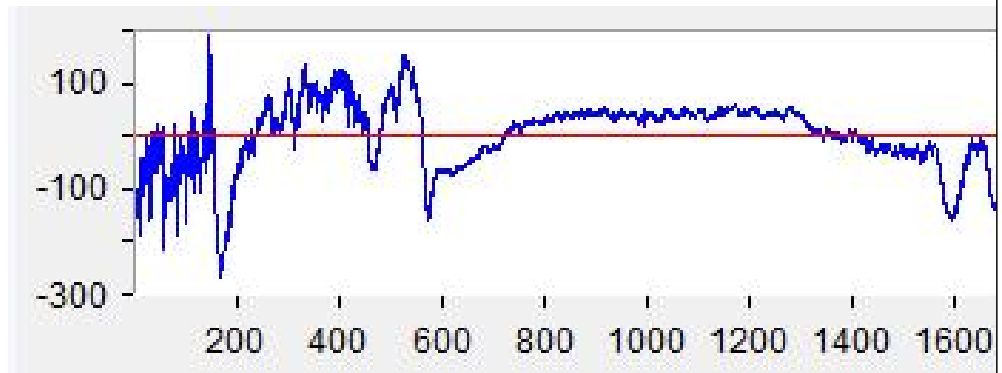


RR간격에 해당하는 시간의 간격을 같게 하기 위해서 RR간격에 해당하는 점과 점사이를 직선으로 연결하고(linear interpolation) 4 Hz로 다시 resampling을 한다.

Tachogram의 X축과 Y축 데이터를 이용하여 선형회귀분석(simple linear regression)을 하면 데이터들이 선형회귀선을 따라 기울어진 것을 알 수 있다.



이렇게 기울어진 경향을 수평으로 만들기 위해(detrending) 선형회귀분석의 잔차(residual)값으로 tachogram을 새로 그리면 다음과 같다.



Detrending이 된 tachogram을 100초씩 나누어 90초만큼 중복되게 한다.

각각의 100초짜리 Window에 Hamming windowing을 적용하고[43]

$$W(j) = 0.53836 - 0.46164 \cos\left(\frac{2\pi n}{L-1}\right): \text{Hamming function}$$

: length of a segment

: samples for fast Fourier transform

Hamming windowing

$$X_k(j) W(j)$$

$k = 1, \dots, K$: serial number of each segment

각 window에 Fourier transform을 적용하면

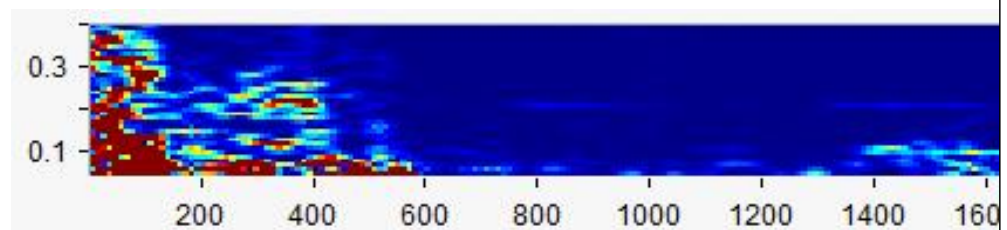
Fourier coefficients for K segments with a length of L

$$A_k(n) = \frac{1}{L} \sum_{j=0}^{L-1} X_k(j) W(j) e^{-i2\pi jn/L} \quad j = 0, \dots, L-1 \quad n = 0, \dots, L-1 \quad k = 1, \dots, K$$

$$\text{Periodogram for each segment } I_k(f_n) = \frac{L}{U} |A_k(n)|^2$$

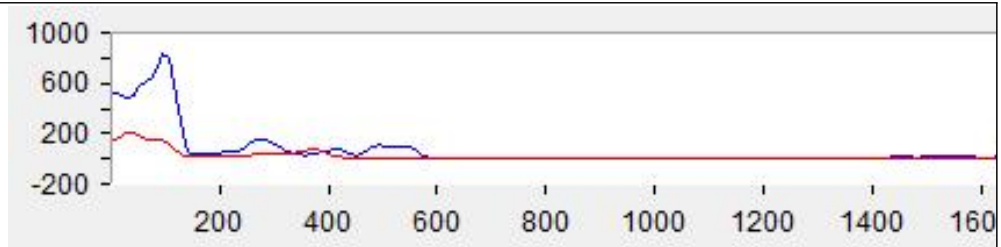
$$U = \frac{1}{L} \sum_{j=0}^{L-1} W^2(j)$$

Rainbow scale을 이용한 spectrogram을 만들 수 있다.

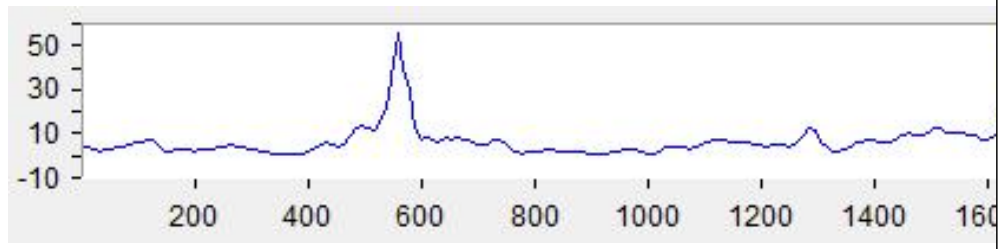


Y축에서 0.04-0.15 Hz에 해당하는 부분(LF: low frequency power)은 심장의 교감신경 활성화도(sympathetic nervous activity)를 나타내고 0.15-0.4 Hz에 해당하는 부분(HF: high frequency power)은 심장의 부교감신경 활성화도(parasympathetic nervous activity)를 나타내며, 그 둘의 비는 LF/HF 교감-부교감신경 활성화도의 균형정도(sympathovagal balance)를 나타낸다.

여기에서 LF와 HF에 해당하는 부분을 적분(integration)을 하여 따로 추출하면 다음과 같다.



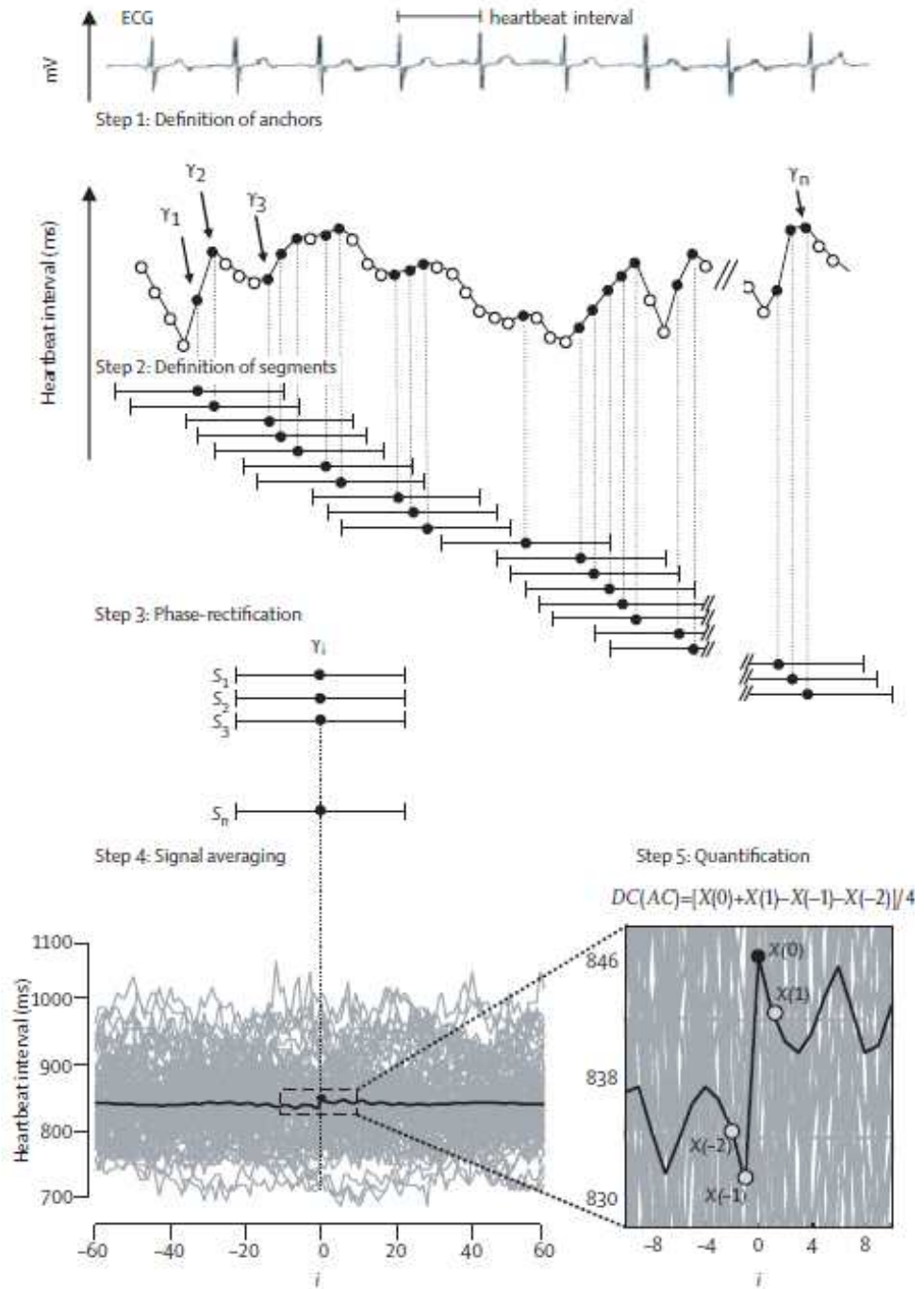
파랑색 선은 LF, 붉은색 선은 HF이다.
이를 바탕으로 LF/HF를 계산하면 다음과 같다.



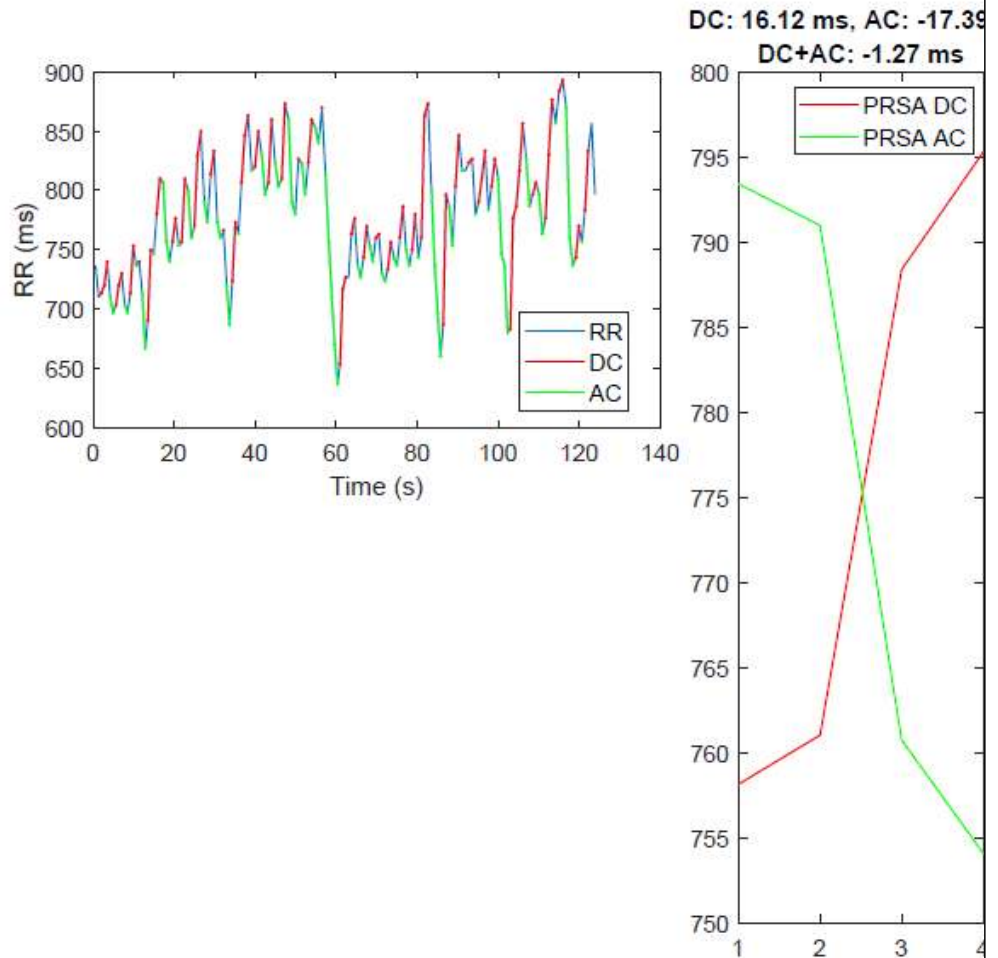
위의 심박수 변이의 계산은 DADiSP software version 6.7 (DSP Development Corp., Newton, MA, USA)를 이용한다.

8) 심박수 감속 능력(deceleration capacity)의 계산(Phase Rectified Signal Averaging: PRSA)[44]

- Step 1:** 바로 전의 RR 간격보다 긴 RR간격을 anchor로 정의한다($\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \dots$).
 - Step 2:** Anchor 전후에 위치한 여러 RR간격을 선택하여 하나의 segment로 정의한다. 각 anchor에 해당하는 segment는 중복이 될 수 있다.
 - Step 3:** 각각의 anchor를 중심으로 해서 segment를 일렬로 나열한다.
 - Step 4:** 각각의 segment의 첫번째 RR간격들의 평균을 구한다(phase rectification). 이어서 차례로 두번째 RR 간격들의 평균을 구하고, 이를 반복하여 마지막 RR간격들의 평균까지 구한다. Anchor에 해당하는 RR간격들의 평균을 $X(0)$, anchor 바로 앞의 RR간격들의 평균을 $X(-1)$, anchor 바로 뒤의 RR간격들의 평균을 $X(1)$ 으로 정의해서 같은 원칙으로 $X(n)$ 을 정의한다.
 - Step 5:** Deceleration capacity (DC) = $[X(0)+X(1)-X(-1)-X(-2)]/4$ 로 계산해서 구한다.
- 바로 전의 RR간격보다 짧은 RR간격을 anchor로 정의하면 DC와 같이 acceleration capacity (AC) = $[X(0)+X(1)-X(-1)-X(-2)]/4$ 와 같이 구할 수 있다.
- Deceleration capacity도 부교감신경의 활성도를 나타낸다.



상기 설명한 Phase Rectified Signal Averaging은 MATLAB® (version 9.10.0.1739372, MathWorks, Inc., www.mathworks.com, Natick, MA, USA)을 이용하여 다음과 같이 실행한다.



9) 심박수 변이(heart rate variability)의 time domain 계산

- ① **Standard deviation of RR intervals of normal sinus beats that originate from the sinoatrial node of the right atrium (SDNN):** 정상 RR 간격의 표준편차(standard deviation)
 - ② **Percentage of adjacent normal-to-normal sinus beat RR intervals with a difference between them of more than 50 milliseconds (pNN50):** 근처의 정상 RR간격 간의 차이가 50 msec 이상이 되는 RR간격들의 퍼센트
 - ③ **Standard deviation of successive differences in RR interval (SDSD):** RR간격 차이들의 표준편차
 - ④ **Root mean square of successive differences in RR interval (rMSSD):** RR간격 차이들의 평균의 제곱근
 - ⑤ **Interquartile range of successive differences in RR interval (IRRR):** RR간격 차이들의 사분위 범위(interquartile range)
 - ⑥ **Median of absolute values of successive differences in RR interval (MADRR):** RR간격 차이들의 절대값들의 중앙값(median)
- 상기 6개의 값들은 심장의 부교감신경 활성도를 나타낸다.
- ⑦ **Baseline width of the triangular interpolation of the normal-to-normal RR intervals histogram (TINN):** 정상 RR간격 히스토그램을 삼각형 모양으로 추정 후 그 삼각형의 밑변의 길이

$$TINN = \frac{\text{total number of RR intervals} \times 7.8125 \text{ milliseconds} \times 2}{\max(\text{number of RR intervals} \in \text{each bin})}$$

7.8125 msec는 히스토그램 각 막대의 밑변의 길이이다.

⑧ **심박수변이 지수(HRV index):** RR간격의 전체 개수/히스토그램에서 높이가 가장 높은 막대에 해당하는 RR간격의 개수

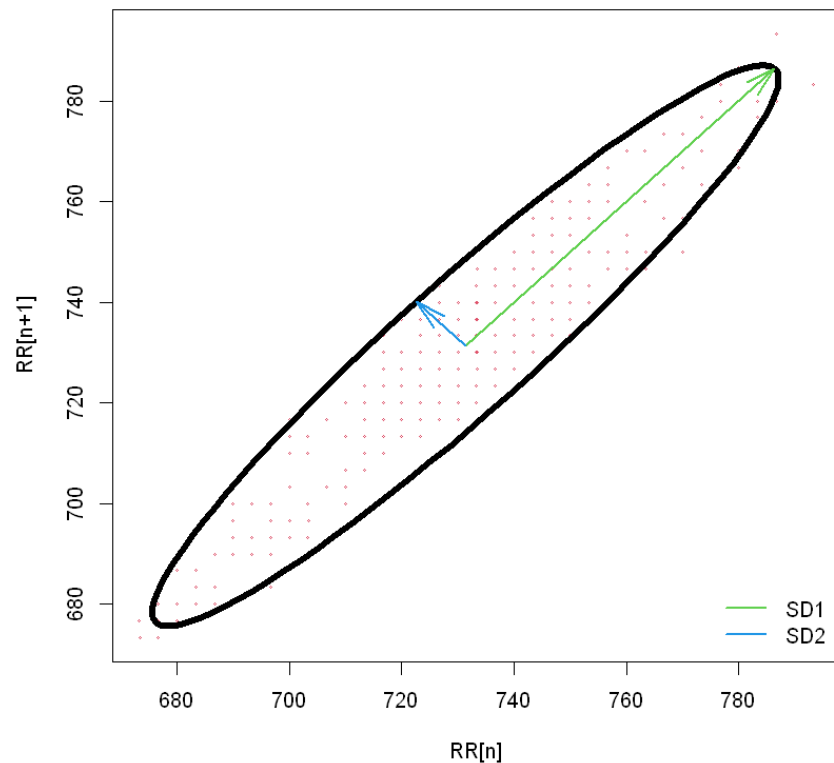
$$HRV \text{ index} = \frac{\text{total number of RR intervals}}{\max(\text{number of RR intervals in each bin})}$$

상기 2개의 값들은 심박수변이의 전체적인 활성도를 나타낸다. 하지만 HF보다 LF에 의해 더 큰 영향을 받는다[45].

10) 심박수변이의 비선형 분석(non-linear analysis)

① **Poincare plot**은 바로 전의 RR간격을 X축에 바로 후의 RR간격을 Y축에 그린 그래프로, 이 그래프를 바탕으로 타원을 추정하여 그리고 y=x 선으로부터 각각의 점까지의 거리들의 **표준편차(SD1)** 및 y=x과의 중심점을 수직으로 관통하는 선으로부터 각각의 점까지의 거리들의 **표준편차(SD2)**를 구한다.

Poincare plot



SD1은 압력수용기반사(baroreflex) 및 HF와 상관관계가 있고 SD2는 압력수용기반사 및 LF와 관계가 있다. SD1/SD2는 LF/HF와 상관관계가 있다[45].

② **Sample entropy와 approximate entropy:** [m (서로 비교해야 하는 sequence의 길이) = 2, r (match가 이루어지는 기준) = 0.2*데이터의 표준편차]로 설정하고 sample entropy와 approximate entropy를 구한다 [46]. Sample entropy는 approximate entropy를 계산할 때 vector 자신을 비교함으로써 생기는 편향을 줄여주는 효과가 있다. 이 두 값들은 자료들의 규칙성과 복잡성을 평가하여 이 값들이 높으면 RR 간격들의 변화를 예측할 수 없다는 것을 의미한다.

심박수변이의 time domain의 계산과 비선형분석은 RHRV package (version 4.2.5, <https://CRAN.R-project.org/package=RHRV>)를 이용한다. Sample entropy와 approximate entropy는 TSEntropies package (version 0.9, <https://CRAN.R-project.org/package=TSEntropies>)를 이용하여 구한다. 이 2 package는 R 프로그램(version 4.1.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>)에 설치하여 이용한다.

11) 일차평가변수와 이차평가변수들(primary outcome variable and secondary outcome variables)

① **일차평가변수:** 마취제 투여 전 5분 동안과 비교해서 마취제 투여 후 5분 동안의 LF/HF의 퍼센트 변화

② **이차평가변수**

> 마취제 투여 전5분 동안, 마취제 투여 후 5분 동안, 기관내 삽관 후 5분 동안, 수술 시작 전 5분 동안의 평균 LF, 평균 HF, 평균 LF/HF, 평균 심박수(heart rate), DC, AC, AC-DC, time domain 측정치들, SD1, SD2, SD1/SD2, sample entropy, approximate entropy

> 마취제 투여 직전, 기관내 삽관 직후, 수술 시작 직전의 수축기 혈압(systolic blood pressure), 이완기 혈압(diastolic blood pressure), 평균동맥압(mean arterial blood pressure)

마취제 투여 후 5분 동안 수축기 혈압이 최대로 낮을 때의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균동맥압

12) 목표한 대상자 수 및 산출근거

본 임상시험은 사전에 시행했던 예비연구(pilot study)를 바탕으로 대상자 수를 산출하였다. 기존의 예비연구 10명(각 군당 5명)의 데이터에서 마취제 투여 전 5분 동안과 비교해서 마취제 투여 후 5분 동안의 LF/HF의 퍼센트 변화의 차이의 평균과 표준편차는 Propofol 군에서 45.5 (51.3)%, Remimazolam 군에서 105.5 (110.4)%이다. 귀무가설에서 두 군 간의 평균차이는 0, 대립가설에서 두 군 간의 평균차이는 60.0%으로 하여 제1형 오류(type I error)를 양측검정(two-sided)으로 5%로 허용한 상태에서 Mann-Whitney-Wilcoxon test를 시행했을 때 통계적 검정력(statistical power)를 90%로 유지하기 위해 필요한 환자수는 각 군당 26명이다. 이 결과는 각 군의 귀무분포(null distribution)를 Tukey 분포 [평균: 0, 표준편차: 1, 왜도변수(g): 0.5, 첨도변수(h): 0]로, Propofol 군의 대립분포(alternative distribution)를 Tukey 분포[평균: 45.5, 표준편차: 51.3, 왜도변수(g): 0.5, 첨도변수(h): 0], Remimazolam군의 대립분포를 Tukey분포[평균: 105.5, 표준편차: 110.4, 왜도변수(g): 0.5, 첨도변수(h): 0]로 한 2000개의 Monte-Carlo 표본을 이용하여 구하였다. LF/HF의 분포는 보통 정규분포보다는 우측으로 꼬리가 늘어진 분포를 하는 경향이 있기 때문에 Tukey분포의 왜도변수를 0.5로 하였다. 탈락율을 10%로 하면 최종적으로 필요한 환자수는 58명(각 군당 29명)이다. 대상자 수 산출은 PASS 15.0 software (NCSS, Kaysville, UT, USA)을 이용하였다.

13) 통계학적 분석

정규성(normality) 검정은 Shapiro-Wilk test를 이용한다. 정규분포를 이루는 (normally distributed) 연속변수는 평균(표준편차)[mean(standard deviation)]으로 표현하고, 정규분포를 이루지 않은 연속변수는 중앙값(제1사분위수-제3사분위수)[median(1st quartile-3rd quartile)]로 표현한다. 범주형 변수(categorical variables)는 환자수(퍼센트)[number of patients (percentage)]로 표현한다.

두 군 간에 정규분포를 이루는 연속변수를 비교하기 위해서 독립 2 변수 student t 테스트(independent 2-sample student's t-test)를 이용한다. 정규분포를 이루지 않은 연속변수를 비교하기 위해서는 Mann-Whitney-Wilcoxon test를 이용한다. 정규분포를 이루는, 시간 시점에 따른 자료를 분석하기 위해서는 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of variance)을 이용한다. 정규분포를 이루지 않은, 시간 시점에 따른 자료를 분석하기 위해서는 R 프로그램의 nparLD package (nonparametric analysis of longitudinal data) [47]을 이용한다. 반복측정 분산분석에서 사후분석(post-hoc test)을 위해서는 대응 student t 테스트(paired student's t-test)를 이용한다. 시간 시점에 따른 자료의 사후분석을 위해 P값은 Bonferroni correction을 해서 조정하였다. 두 군 간에 범주형 변수를 비교하기 위해서는 카이제곱 분석(chi-square analysis)을 시행한다.

LF/HF(교감-부교감신경 활성화)와 마취제 주입 후 최저혈압과의 관계를 조사하기 위해서 단순 선형회귀분석(simple linear regression analysis)를 시행한다. 만약, 선형회귀분석의 가정이 안 맞는 경우에는 분위수 회귀분석(quantile regression)이나 비선형 회귀분석(non-linear regression)을 시행한다.

통계학적으로 유의한 P값은 <0.05이고, 모든 통계학적 분석은 양측검정(2-sided)을 한다. 통계분석은 NCSS 2021 Statistical Software (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss), IBM SPSS software version 20.0.0 (IBM, Armonk, New York, USA, www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software) 및 R version 4.1.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, r-project.org)을 사용할 것이다.

15) 참고문헌

1. Hallqvist L, Granath F, Fored M and Bell M. Intraoperative Hypotension and Myocardial Infarction Development Among High-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Nested Case-Control Study. *Anesth Analg* 2021; 133: 6-15.
2. Ahuja S, Mascha EJ, Yang D, Maheshwari K, Cohen B, Khanna AK, et al. Associations of Intraoperative Radial Arterial Systolic, Diastolic, Mean, and Pulse Pressures with Myocardial and Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2020; 132: 291-306.
3. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC and van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth* 2018; 121: 706-21.
4. Maheshwari K, Turan A, Mao G, Yang D, Niazi AK, Agarwal D, et al. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia* 2018; 73: 1223-8.
5. Sudfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, Reese PC, Pinnschmidt HO, Reuter DA, et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2017; 119: 57-64.
6. Wood M and Stark R. John (Iain) Glen Wins 2018 Lasker Prize for Development of Propofol: An Award for All of Anesthesiology. *Anesthesiology* 2018; 129: 1055-6.
7. Pagel PS and Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993; 78: 100-8.
8. Royse CF, Liew DF, Wright CE, Royse AG and Angus JA. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology* 2008; 108: 87-93.
9. Stowe DF, Bosnjak ZJ and Kampine JP. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992; 74: 547-58.
10. van Klarenbosch J, Stienen GJ, de Ruijter W, Scheffer GJ and de Lange JJ. The differential effect of propofol on contractility of isolated myocardial trabeculae of rat and guinea-pig. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 742-8.
11. Green DW. Cardiac output decrease and propofol: what is the mechanism? *Br J Anaesth* 2015; 114: 163-4.
12. Muzi M, Berens RA, Kampine JP and Ebert TJ. Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg* 1992; 74: 877-83.
13. Claeys MA, Gepts E and Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.
14. Saugel B, Bebert EJ, Briesenick L, Hoppe P, Greiwe G, Yang D, et al. Mechanisms contributing to hypotension after anesthetic induction with sufentanil, propofol, and rocuronium: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput* 2021.
15. Charkoudian N, Joyner MJ, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM and Wallin BG. Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. *J Physiol* 2005; 568: 315-21.
16. Galletly DC, Buckley DH, Robinson BJ and Corfiatis T. Heart rate variability during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 72: 219-20.
17. Howell SJ, Wanigasekera V, Young JD, Gavaghan D, Sear JW and Garrard CS. Effects of propofol and thiopentone, and benzodiazepine premedication on heart rate variability measured by spectral analysis. *Br J Anaesth* 1995; 74: 168-73.
18. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M and Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 2003; 98: 34-40.
19. Lafreniere G, Milne B, Brunet DG, Adams MA and Parlow JL. Autonomic circulatory and cerebrocortical responses during increasing depth of propofol sedation/hypnosis in humans. *Can J Anaesth* 2000; 47: 441-8.
20. Maenpaa M, Penttila J, Laitio T, Kaisti K, Kuusela T, Hinkka S, et al. The effects of surgical levels of sevoflurane and propofol anaesthesia on heart rate variability. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 626-33.
21. Riznyk L, Fijalkowska M and Przesmycki K. Effects of thiopental and propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anaesthesia. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 128-34.
22. Win NN, Kohase H, Yoshikawa F, Wakita R, Takahashi M, Kondo N, et al. Haemodynamic changes and heart rate variability during midazolam-propofol co-induction. *Anaesthesia* 2007; 62: 561-8.

23. Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology* 2005; 103: 20-4.
24. Deutschman CS, Harris AP and Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994; 79: 373-7.
25. Doi M, Morita K, Takeda J, Sakamoto A, Yamakage M and Suzuki T. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth* 2020; 34: 543-53.
26. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR and Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.
27. Suzuki M, Kuramochi T and Suga T. GABA receptor subtypes involved in the neuronal mechanisms of baroreceptor reflex in the nucleus tractus solitarii of rabbits. *J Auton Nerv Syst* 1993; 43: 27-35.
28. Gillis RA, Namath J, Easington C, Abrahams TP, Guidotti A, Quest JA, et al. Drug interaction with gamma-aminobutyric acid/benzodiazepine receptors at the ventral surface of the medulla results in pronounced changes in cardiorespiratory activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 863-70.
29. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J and Olkkola KT. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 243-67.
30. Taveira Da Silva AM, Pineo S and Gillis RA. Gamma-aminobutyric acid type A receptor blockade at the intermediate area of the ventral surface of the medulla counteracts the cardiorespiratory depression produced by intravenous midazolam. *Pharmacology* 1992; 45: 154-61.
31. Adinoff B, Mefford I, Waxman R and Linnoila M. Vagal tone decreases following intravenous diazepam. *Psychiatry Res* 1992; 41: 89-97.
32. DiMicco JA. Evidence for control of cardiac vagal tone by benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology* 1987; 26: 553-9.
33. Haxhiu MA, van Lunteren E, Cherniack NS and Deal EC. Benzodiazepines acting on ventral surface of medulla cause airway dilation. *Am J Physiol* 1989; 257: R810-5.
34. Hockman CH and Livingston KE. Inhibition of reflex vagal bradycardia by diazepam. *Neuropharmacology* 1971; 10: 307-14.
35. Galletly DC, Williams TB and Robinson BJ. Periodic cardiovascular and ventilatory activity during midazolam sedation. *Br J Anaesth* 1996; 76: 503-7.
36. Sultan S and Hegazy N. Utilizing heart rate variability: Midazolam prevents the sympathovagal imbalance caused by fentanyl/propofol induction. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology* 2015; 8: 31-5.
37. Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K and Shimada Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth* 1995; 42: 1003-9.
38. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, et al. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986; 65: 113-9.
39. Marsh B, White M, Morton N and Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8.
40. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406.
41. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
42. Lee HC and Jung CW. Vital Recorder-a free research tool for automatic recording of high-resolution time-synchronised physiological data from multiple anaesthesia devices. *Sci Rep* 2018; 8: 1527.
43. Harris FJ. On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. *Proceedings of the IEEE* 1978; 66: 51-83.
44. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674-81.
45. Shaffer F and Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 2017; 5: 258.
46. Byun S, Kim AY, Jang EH, Kim S, Choi KW, Yu HY, et al. Entropy analysis of heart rate variability and its application to recognize major depressive disorder: A pilot study. *Technol Health Care* 2019; 27: 407-24.
47. Noguchi K, Gel YR, Brunner E and Konietzschke F. nparLD: an R software

	package for the nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. Journal of Statistical software 2012; 50.
<p style="text-align: center;">기대성과</p>	<p>propofol과 midazolam을 포함한 benzodiazepine에 의한 저혈압의 기전이 아직 확립되지 않았고, 새로 나온 remimazolam에 의한 저혈압에 대한 연구가 거의 되어 있지 않은 실정에서 이 연구를 통하여 remimazolam과 propofol에 의한 자율신경계의 변화와 혈압의 변화를 비교하여 remimazolam에 의한 저혈압의 기전을 규명하고자 한다. 그리하여 향후 그 기전에 적합한 약물의 사용으로 remimazolam에 의한 저혈압을 예방하거나 치료를 할 수 있을 것으로 기대가 된다.</p>