

만성폐쇄성폐질환의 급성악화로 입원했던 환자에서 장기간 사망의 예측인자

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

정해선, 이진화, 천은미, 문진욱, 장중현

Predictors of Long-term Mortality after Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD

Hae-Sun Jung, M.D., Jin Hwa Lee, M.D., Eun Mi Chun, M.D., Jin Wook Moon, M.D. and Jung Hyun Chang, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Acute exacerbations form a major component of the socioeconomic burden of COPD. As yet, little information is available about the long-term outcome of patients who have been hospitalized with acute exacerbations, although high mortality rates have been reported. The aim of this study was to determine predictors of long-term mortality after hospitalization for acute exacerbation of COPD.

Methods : We performed a retrospective cohort study of consecutive patients admitted to the hospital for COPD exacerbation between 2000 through 2004. Patients who had died in hospital or within 6-months after discharge, had tuberculosis scar, pleural thickening or bronchiectasis by chest radiography or had been diagnosed with malignancy during follow-up periods were excluded.

Results : Mean age of patients was 69.5 years, mean follow-up duration was 49 months, and mean FEV₁ was 1.00L (46% of predicted). Mortality was 35% (17/48). In the multivariate Cox regression analysis, heart rate of 100/min or more ($p=0.003$; relative risk [RR], 11.99; 95% confidence interval [CI], 2.34-61.44) and right ventricular systolic pressure (RVSP) of 35mmHg or more ($p=0.019$; RR, 6.85; 95% CI, 1.38-34.02) were independent predictors of mortality.

Conclusion : Heart rate and RVSP in stable state may be useful in predicting long-term mortality for COPD patients admitted to hospital with acute exacerbation.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 205-214)

Key words : COPD, Mortality determinants, Heart rate, Right ventricular systolic pressure

서 론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 점진적으로 진행하고 폐의 비정상적인 염증상태를 수반하며 완전히 가역적이지 않은 기류제한을 특징으로 하는 질병상태를 말한다. 미국에서는 사망 원인 중 4위를 차지할 만큼 사망률이 높은 질환의 하나이며, 2020년에는 세계적으로 공중보건에서 5위의 질병부담이 될 것으로 예측하는 중요한 문제이다¹.

만성폐쇄성폐질환 환자는 1년 중 1-3회 급성 악화를 일으키며, 이들 중 3-16%는 병원 입원이 필요하다². 만성폐쇄성폐질환 환자의 병원내 사망률은 4-30%에 이르고, 급성 악화로 인한 호흡부전이 사망의 중요한 원인으로 알려져 있다³. 지금까지 연구 결과 나이³⁻⁹, 동반질환^{3,4,10}, 질환의 중증도¹¹⁻¹³, 폐기능^{5,7,9,11}, 고탄산혈증의 정도^{11,14}, 부정맥¹⁴ 등이 만성폐쇄성폐질환 환자에서 사망의 예측인자로 보고되었다.

만성폐쇄성폐질환 환자에서 사망 관련 위험인자를 아는 것은 치료 과정에서 중점적으로 고려하여 정기적으로 추적 관찰하여야 하는 점이 무엇인지 알 수 있게 해주며, 이를 통해 예후를 추정할 수 있기 때문에 중요하다.

본 연구는 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 1회 이상 입원했던 환자를 대상으로 생존자군과 사망자군으로 구분하여 장기 추적 관찰시 사망 관련 위험인자를 찾아보고자 하였다.

Address for correspondence : Jin Hwa Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine 911-1 Mokdong Yancheon-gu, Seoul 158-710 Korea
Phone : +82-2-2650-6007, Fax : +82-2-2655-2076,
E-mail : jinhwalee@ewha.ac.kr
Received : Nov. 22. 2005
Accepted : Feb. 1. 2006

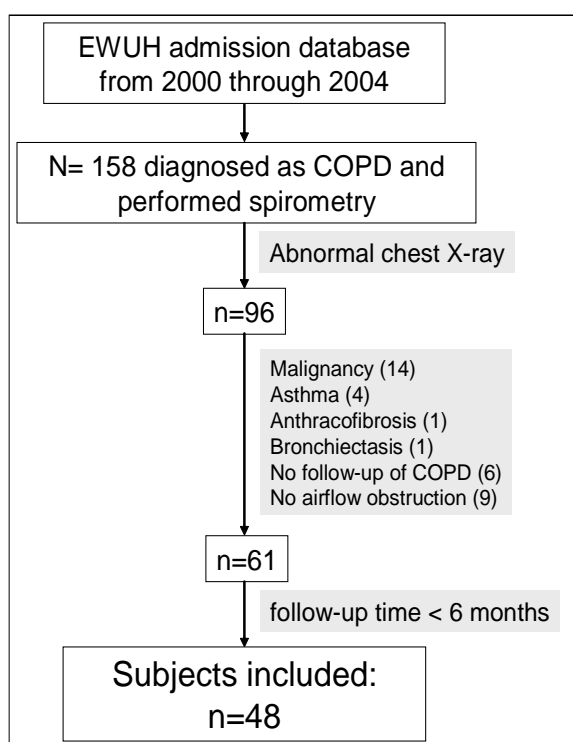


Figure 1. Study design. EWUH, Ewha Womans University Hospital.

대상 및 방법

1. 대상

2000년부터 2004년까지 이대목동병원에 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 입원한 환자 중 폐기능 검사를 1회 이상 시행한 적이 있는 158명에 한하여 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 이 중 흉부 X-선 사진을 검토하여 폐결핵 반흔, 흉막 비후 또는 기관지확장증이 있는 경우를 제외하였으며, 추적 기간 중 악성종양으로 진단받거나 만성폐쇄성폐질환으로 진료를 받지 않은 경우를 제외하였고, 추적 기간이 6개월 미만인 경우를 제외하여, 총 48명이 연구대상 환자로 선정되었다(Figure 1).

2. 정의

만성폐쇄성폐질환은 기침, 가래, 또는 호흡곤란이 있으면서 완전히 가역적이지 않은 기류폐쇄로, 폐기

능검사 결과 기관지확장제 흡입 후 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)에 대한 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 비(FEV₁/FVC)가 0.7 미만으로 정의하였다^{15,16}. 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화는 화농성 객담, 객담 양의 증가, 그리고 호흡곤란의 악화 중 한 가지 이상이 나타날 때로 정의하였다^{16,17}.

3. 방법

대상 환자의 나이, 성별, 키, 체중, 체질량지수, 동반질환, 흡연, 추적기간, 생존여부 등을 조사하였고, 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 인한 입원시 혈압, 맥박, 호흡수, 체온, 동맥혈가스분석, 전체혈구계산, creatinine, 혈당, 전해질 등을 조사하여 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II(APACHE II) 점수¹⁰를 계산하였으며, 적혈구침강속도, C-반응단백, 알부민, 빌리루빈을 조사하였다. 추적기간 중 중환자실 입원 여부와 기계환기 치료 유무, 경구스테로이드 유지 여부, 급성악화의 빈도와 그로 인한 재입원 여부 등을 조사하였다.

폐기능은 안정 상태에서 Vmax spectra 22(Sensor-medics, USA)를 사용하여 미국흉부학회의 폐기능검사 지침에 따라 시행하였다¹⁷. 만성폐쇄성폐질환의 중증도 분류는 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)¹⁶의 기준에 따라 경증을 FEV₁의 정상예측치가 80% 이상으로, 중증증을 50% 이상이면서 80% 미만, 중증증 30% 이상이면서 50% 미만, 최고중증증 30% 미만으로 정의하였다.

외래에서 추적 관찰 중이거나 퇴원 전에 환자가 안정된 상태에서 경흉부심초음파 검사를 HP 2500(Philips, USA)으로 시행하였다. 심초음파 중 기록되는 심전도에 따라 심장박동수를 기록하였고, 심첨부 four-chamber view에서 연속파도플러로 수축기 동안 삼첨판 역류 속도(tricuspid regurgitation velocity, TR velocity)를 측정하여 Bernoulli 공식($4 \times \text{TR velocity}^2$)에 의해 삼첨판에서 우심방과 우심실의 압력 차를 계산한 후 우심방 압력을 10mmHg의 고정된 값으로 하여 우심실수축기압(right ventricular systolic

Table 1. Baseline characteristics in survivors and non-survivors with COPD*

Variable	All patients (n=48)	Survivors (n=31)	Non-survivors (n=17)	p value
Male sex (%)	41 (85)	25 (81)	16 (94)	NS
Height (cm)	161.5±8.7	159.4±9.1	165.3±6.3	0.024
<166 cm	35 (73)	26 (84)	9 (53)	0.021
Weight (kg)	51.7±10.2	52.3±10.2	50.7±10.5	NS
Body mass index (kg/m ²)	19.9±3.8	20.6±3.6	18.6±4.0	0.088
<21kg/m ²	30 (63)	16 (52)	14 (82)	0.035
Associated diseases				
Hypertension (%)	5 (10)	5 (16)	0 (0)	NS
Diabetes mellitus (%)	2 (4)	2 (7)	0 (0)	NS
Liver disease (%)	2 (4)	1 (3)	1 (6)	NS
Smoking				
Smoker (%)	42 (88)	26 (84)	16 (94)	NS
Current smoker (%)	24 (50)	15 (48)	9 (53)	NS
Ex-smoker (%)	11 (36)	7 (41)	18 (38)	NS
Never-smoker (%)	6 (13)	5 (16)	1 (6)	NS
Pack-years†	43±29	46±35	37±16	NS

NS, not significant.

*Data are no. (%) or mean±SD.

† Data came from ever-smokers.

Table 2. Clinical characteristics in survivors and non-survivors with COPD during follow-up period*

Variable	All patients (n=48)	Survivors (n=31)	Non-survivors (n=17)	p value
Follow-up time (months)	49.5±29.8	49.0±27.0	50.3±35.0	NS
Maintenance of oral steroid (%)	13 (27)	9 (29)	4 (24)	NS
Number of acute exacerbation	3.9±3.2	3.5±3.3	4.5±3.2	NS
Hospitalization	3.4±3.0	3.1±3.0	3.9±2.8	NS
Visit to emergency room†	0.1±1.1	0.4±1.0	0.6±1.3	NS
ICU admission (%)	24 (50)	12 (39)	12 (71)	0.035
Mechanical ventilation (%)	9 (19)	6 (19)	3 (18)	NS
Readmission (%)	30 (63)	18 (58)	12 (71)	NS
Time to readmission‡	16.3±16.9	19.9±19.1	10.8±11.8	NS

NS, not significant.

*Data are no. (%) or mean±SD.

† Discharge after emergency care without admission.

‡ Data came from patients who admitted again after discharge.

pressure, RVSP)을 다음 식과 같이 계산하였다¹⁸.

$$RVSP \text{ (mmHg)} = 4 \times TR \text{ velocity}^2 + 10$$

4. 통계분석

통계분석은 SPSS 11.0(SPSS Inc, Chicago, IL) 프로그램을 이용하였다. 생존한 환자와 사망한 환자 사이에 연속변수의 비교는 Student *t*-test를, 범주형 변수의 비교는 χ^2 test를 사용하여 분석하였다. 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였던 변수와 만성폐쇄성폐질환의 환기장애 정도가 사망과 관련되어 있는지를 알기 위해 각각 Cox 회귀분석을 시행하였으

며, 이 중 독립적인 사망의 예측인자를 찾기 위해 다중 Cox 회귀분석을 이용하여 생존분석을 시행하였다. *p* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

대상 환자는 총 48명으로, 평균 연령이 69.5세였고, 그 중 남자가 41명, 여자가 7명이었다. 평균 추적 기간은 49개월이었고, 평균 FEV₁은 1.00L로 정상예측치의 46%였다. 사망자가 17명으로 사망률은 35%였다.

생존자군과 사망자군으로 나누어 비교하였을 때,

Table 3. Baseline characteristics in survivors and non-survivors with COPD at admission*

Variable	All patients (n=48)	Survivors (n=31)	Non-survivors (n=17)	p value
Age (years)	69.5±10.2	69.2±9.4	69.9±11.9	NS
Systolic blood pressure (mm-Hg)	127±27	124±22	133±35	NS
Diastolic blood pressure (mm-Hg)	75±13	73±13	78±14	NS
Mean blood pressure (mmHg)	92±16	90±14	96±20	NS
Pulse rate (/min)	98±23	97±22	99±25	NS
Respiratory rate (/min)	26±7	26±7	25±5	NS
Body temperature (°C)	36.9±0.9	36.7±0.8	37.3±1.1	NS
Hospital stay (days)	13.6±10.7	13.7±9.5	13.6±13.0	NS
APACHE II	10.5±3.9	10.3±3.9	11.0±3.9	NS

NS, not significant; APACHE II, acute physiology and chronic health examination II.

*Data are mean±SD.

Table 4. Laboratory characteristics in survivors and non-survivors with COPD at the admission*

Variable	All patients (n=48)	Survivors (n=31)	Non-survivors (n=17)	p value
Arterial pH	7.42±0.06	7.41±0.06	7.42±0.05	NS
PaO ₂ (mmHg)	59.2±16.2	61.2±18.0	55.5±11.9	NS
PaCO ₂ (mmHg)	43.4±13.1	43.5±15.1	43.2±9.0	NS
D(A-a)O ₂ (mmHg)	95.5±16.4	95.4±18.8	95.7±11.2	NS
Hemoglobin (g/dL)	13.2±1.4	13.4±1.3	13.0±1.7	NS
Hematocrit (%)	28.8±4.3	39.0±3.9	38.3±5.1	NS
WBC counts (x1,000/mm ³)	10.2±5.2	10.0±5.2	10.5±5.4	NS
Platelet counts (x1,000/mm ³)	242±86	248±93	231±73	NS
ESR (mm/hr)	32±27	29±25	38±32	NS
C-reactive protein (mg/dL)	6.5±6.9	7.0±7.3	5.4±5.9	NS
Blood urea nitrogen (mg/dL)	16.2±7.9	15.2±7.0	18.0±9.2	NS
Creatinine (mg/dL)(<1 mg/dL (%))	0.88±0.25 31 (65)	0.94±0.25 16 (52)	0.79±0.22 15 (88)	0.047 0.011
Glucose (mg/dL)	131±37	137±42	121±24	NS
Albumin (g/dL)	3.8±0.6	3.8±0.6	3.8±0.5	NS
Total bilirubin (mg/dL)	0.6±0.2	0.6±0.2	0.6±0.2	NS
Sodium (mmol/L)	140±5	140±5	140±5	NS
Potassium (mmol/L)	4.2±0.6	4.2±0.6	4.1±0.6	NS

NS, not significant; D(A-a)O₂, alveolar-arterial oxygen difference; WBC, white blood cell counts; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

*Data are no. (%) or mean±SD.

사망자군의 평균 키가 생존자보다 유의하게 컸고 ($p=0.024$), 체질량지수가 작았으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.088$). 체질량지수가 21kg/m^2 을 기준으로 하였을 때, 21kg/m^2 미만인 환자가 사망자군에서 생존자군보다 유의하게 많았다($p=0.035$). 그 외 동반질환이나 흡연 유무에 따른 차이는 없었다(Table 1).

추적관찰 기간에 중환자실 입원 치료를 받은 경우가 사망자군에서 생존자군보다 유의하게 많았으나 ($p=0.035$), 경구스테로이드 사용, 급성악화의 빈도, 재입원율과 재입원까지의 기간 등에는 차이가 없었다

(Table 2).

급성 악화로 입원시 생체징후, 재원기간과 APACHE II 점수는 생존자와 사망자 사이에 차이가 없었다 (Table 3).

입원시 시행한 혈액검사 중 사망자군의 creatinine 이 생존자군보다 유의하게 낮았지만($p=0.047$), 그 외 동맥혈가스검사, 혈색소, 염증지표, 혈당, 알부민 등은 차이가 없었다(Table 4).

안정시 시행한 폐기능검사 결과 사망자의 평균 FEV₁과 FVC가 생존자군보다 작았지만 통계적으로

Table 5. Lung function in survivors and non-survivors with COPD in stable state*

Variable	All patients (n=48)	Survivors (n=31)	Non-survivors (n=17)	p value
FEV ₁ /FVC (%)	45.4±12.6	45.5±11.0	45.3±15.4	NS
FEV ₁ (L)	1.00±0.44	1.02±0.42	0.97±0.48	NS
FEV ₁ % predicted	46.1±23.0	49.3±24.0	40.2±20.4	NS
FVC (L)	2.26±.71	2.27±0.73	2.24±0.70	NS
FVC % predicted	69.6±21.3	72.6±20.6	64.3±22.0	NS
COPD severity†				NS
Mild (%)	5 (10)	3 (10)	2 (12)	NS
Moderate (%)	11 (23)	10 (32)	1 (6)	0.038
Severe (%)	23 (48)	14 (45)	9 (53)	NS
Very severe (%)	9 (19)	4 (13)	5 (29)	NS

NS, not significant; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity.

*Data are number (%) or mean±SD.

† Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria as follows: mild, FEV₁≥80% of predicted; moderate, 50%≤FEV₁<80%; severe, 30%≤FEV₁<50%; very severe, FEV₁<30%

Table 6. Echocardiographic variables in survivors and non-survivors with COPD in stable state*

Variable	All patients (n=35)	Survivors (n=25)	Non-survivors (n=10)	p value
Heart rate (/min)	84±18	79±14	96±23	0.009
<100/min (%)	31 (89)	24 (96)	7 (70%)	0.029
Left atrium (cm)	3.8±0.7	3.8±0.8	3.9±0.6	NS
LVEDD (cm)	4.7±0.8	4.8±0.8	4.5±0.7	NS
LVESD (cm)	2.8±0.7	2.9±0.7	2.6±0.7	NS
%FS	40±8	40±8	43±7	NS
Ejection fraction (%)	65±9	64±10	66±8	NS
RVSP (mmHg)	36±11	33±7	45±14	0.032
<35mmHg (%)	19 (54)	17 (68)	3 (20)	0.010
E (m/s)	0.66±0.16	0.66±0.17	0.67±0.12	NS
A (m/s)	0.93±0.17	0.91±0.18	0.98±0.12	NS
Ratio E/A	0.74±0.25	0.76±0.28	0.69±0.12	NS
PHT (ms)	78±20	80±21	73±12	NS

LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; %FS, LV percent fractional shortening; RVSP, right ventricular systolic pressure; E, peak E velocity; A, peak A velocity; PHT, pressure half time.

*Data are number (%) or mean±SD.

유의한 차이는 없었다. 생존자군과 사망자군 사이에 GOLD 기준에 따른 중증도 분포를 비교하였을 때 차이가 없었으나, 중등도(50%≤FEV₁<80%) 환기장애를 가진 환자 수가 생존자군에서 사망자군보다 더 많았다(p=0.038)(Table 5).

안정 상태에서 시행한 심초음파 결과, 사망자군의 심장박동수가 생존자군보다 유의하게 빨랐고(p=0.009), 우심실수축기압이 높았다(p=0.032). 그 외 좌심실박출율 등 다른 지표에서는 차이가 없었다(Table 6).

사망의 예측인자를 분석하기 위해 생존자군과 사망자군 사이에 차이를 보였던 변수에 대해 Cox 회귀

분석을 시행한 결과, 만성폐쇄성폐질환 환자에서 사망률은 중환자실에 입원한 경력이 있을수록(상대위험도: 3.181, p=0.047), 심장박동수가 분당 100회 이상일 때(상대위험도: 7.746, p=0.009), 그리고 우심실수축기압이 35mmHg 이상일 때(상대위험도: 5.150, p=0.039) 유의하게 증가하였다(Table 7).

다중 Cox 회귀분석을 시행하여 다른 변수의 영향을 보정한 결과, 분당 100회 이상의 심장박동수와(상대위험도: 11.988, 95% 신뢰구간: 2.339-61.442, p=0.03) 35mmHg 이상의 우심실수축기압이(상대위험도: 6.852, 95% 신뢰구간: 1.380-34.021, p=0.019) 만성폐쇄성폐질환 환자에서 사망에 영향을 주는 유의한 독

Table 7. Predictors of long-term mortality in patients with COPD: univariate analysis

Variables		Relative risk	95% confidence interval	p value
Height (cm)	<166	1		
	≥166	1.459	0.543-3.917	0.454
BMI (kg/m ²)	<21	1		
	≥21	0.362	0.103-1.272	0.113
ICU admission	No	1		
	Yes	3.181	1.017-9.946	0.047
Creatinine (mg/dL)	<1	1		
	≥1	0.328	0.073-1.467	0.145
FEV ₁ % predicted	≥80	1		
	50 to <80	1.688	0.301-9.479	0.552
	30 to <50	0.403	0.045-3.590	0.416
	<30	0.959	0.318-2.897	0.941
Heart rate (/min)	<100	1		
	≥100	7.746	1.680-35.714	0.009
RVSP (mmHg)	<35	1		
	≥35	5.150	1.087-24.389	0.039

BMI, body mass index; ICU, intensive care unit; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; RVSP, right ventricular systolic pressure.

Table 8. Multivariate analysis based on Cox regression model for predictors of long-term mortality in patients with COPD

Variables		Relative risk	95% confidence interval	p value
Heart rate (/min)	<100	1		
	≥100	11.988	2.339-61.442	0.003
RVSP (mmHg)	<35	1		
	≥35	6.852	1.380-34.021	0.019

RVSP, right ventricular systolic pressure.

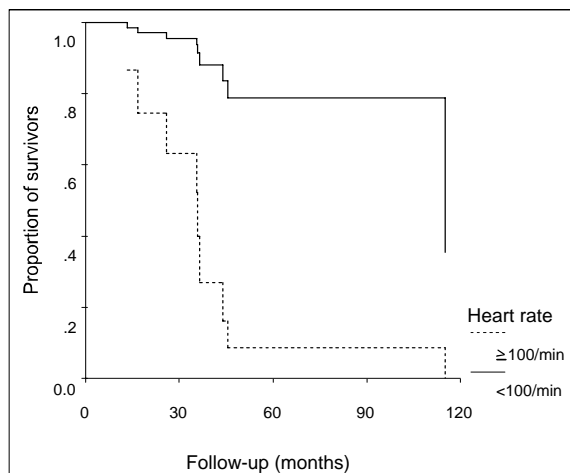


Figure 2. Survival curve during follow-up for the presence or absence of tachycardia in stable state of COPD.

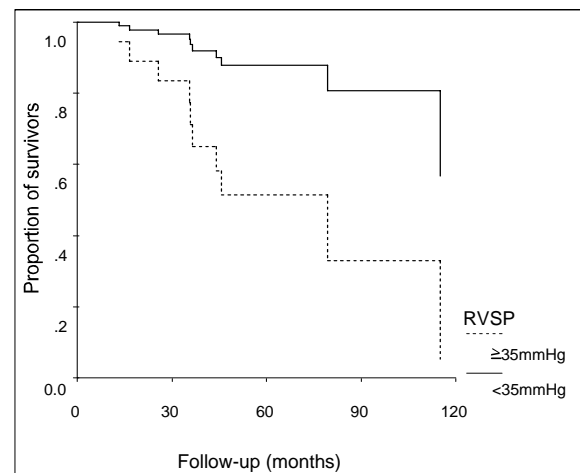


Figure 3. Survival curve during follow-up for different levels of right ventricular systolic pressure (RVSP) measured using echocardiography.

립변수였다(Table 8, Figure 2 and 3).

고 찰

만성폐쇄성폐질환은 환자의 삶의 질을 저하시키고 사회경제적 부담을 증가시키는 질환으로, 급성 악화로 인한 잦은 입원과 이와 연관된 높은 사망률이 잘 알려져 있다. 본 연구는 5년 동안 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 입원한 적이 있는 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구로, 퇴원 후 6개월까지 사망하지 않고 추적 관찰이 가능한 환자에 대하여 사망률이 35%로 비교적 높은 사망률을 보였다. 상대적으로 대상 수가 적으며 개개 환자마다 추적기간이 달라서 다른 연구와 정확한 비교가 어렵지만, 다른 연구도 이 질환의 급성 악화와 관련하여 높은 사망률을 보고하였다. 지금까지 연구 중 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 입원한 환자의 사망률에 대한 가장 대규모 연구는 Conner 등⁶에 의한 전향적 코호트 연구로, 5개 병원에서 1,016명의 입원 중 사망률이 11%, 1년 후 사망률이 43%, 2년 후 사망률이 49%이었다. Seneff 등¹⁹은 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 인한 호흡부전으로 기계환기를 받은 환자의 사망률이 24%이고, 이중 65세 이상 환자의 사망률이 30%, 퇴원 1년 후 사망률이 59%라고 보고하였다.

본 연구에서 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 입원했던 환자에서 장기 추적 관찰시 사망과 관련된 독립적인 예측인자로, 가장 유의한 변수는 안정시 측정된 심장박동수였다. 빈맥은 이완기에 좌심실의 충만기를 짧게 하여 조기 충만이 충분히 이루어지기 전에 심방의 수축을 가져온다. 이런 빈맥은 저산소증이나 베타2-작용제, 테오필린 등의 약제뿐 아니라 정맥으로의 순환 감소나 저혈량 등에 의한 좌심실의 전부하 감소에 의해서도 일어날 수 있다²³. 지금까지의 연구 중 만성폐쇄성폐질환환자에서 사망의 예측인자로 심장박동수에 대한 연구는 드물다. 최근 Lacasse 등²⁴이 만성폐쇄성폐질환 환자 147명과 건강한 대조군 25명을 대상으로 운동부하검사를 시행하여, 안정시 심장박동수, 운동시 최고 심장박동수 및 운동 후 심장박동

수의 회복 정도(운동시 최고 심장박동수와 운동중단 1분 후 심장박동수의 차이)와 사망률의 관계를 조사하였다. 연구 결과 만성폐쇄성폐질환 환자의 안정시 심장박동수가 대조군보다 빠르고, 운동 후 심장박동수 회복이 느렸다. 또 만성폐쇄성폐질환 환자 중 안정시 심장박동수는 사망자군에서 생존자군보다 유의하게 높았고, 사망의 상대위험도가 1.03배였다. 특히 다중회귀분석 결과 FEV₁과 함께 운동 후 심장박동수의 회복 정도가 독립적인 사망의 예측인자로, 운동 후 심장박동수의 회복이 느릴수록 사망의 위험이 증가하였다. Burrows 등²⁵이 만성폐쇄성폐질환 환자 200명을 대상으로 한 연구에서도, 안정시 심장박동수가 생존의 주요한 예측인자임을 보고한 바 있다. Anthonisen 등⁵은 저산소증이 없는 만성폐쇄성폐질환 환자 985명을 3년 동안 추적 관찰한 결과, 사망률이 23%였고 FEV₁이 가장 중요한 사망의 예측인자였는데, FEV₁과 나이를 보정하였을 때 안정시의 심장박동수가 사망과 관련되어 있음을 보고하였다. 위에 언급한 연구와 다르게 본 연구에서 FEV₁은 사망과 관련된 인자가 아니었는데, 대상 환자의 차이에 기인할 수도 있지만, FEV₁ 단독으로 예후를 예측하는 데 제한적임이 이미 제시된 바 있다^{26,27}.

본 연구에서 또 다른 사망의 독립적인 예측인자는 우심실수축기압으로, 35mmHg 이상 상승되었을 때 사망 위험이 유의하게 증가하였다. 심초음파에서 우심실수축기압은 폐동맥압을 대변하는 지표로, 그 정확성에 대해서는 논란이 있으나 비침습적이라는 장점 때문에 널리 사용되어 왔다. 이전의 많은 연구에서 폐동맥고혈압은 만성폐쇄성폐질환에서 독립적인 사망의 예측인자로 알려졌다. Dallari 등²⁰이 장기간 산소 치료를 받고 있는 만성폐쇄성폐질환 환자 166명을 4개월 동안 추적 관찰하여 사망의 예측인자를 조사한 결과, 평균 우심실수축기압이 생존자군에서 30mmHg, 사망자군에서 42mmHg로 사망자군에서 유의하게 높았고, 우심실수축기압이 35mmHg 이상인 군에서 사망률이 높음을 보고하였다. Skwarski 등²¹은 장기 산소 치료를 받고 있는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 우심실수축기압이 29mmHg 이상이었을 때 예후가 불량함을 보고하였고, Wuertemberger 등²²도 우심실

수축기압이 30mmHg 이상을 사망의 예측인자로 보고하였다.

그 밖에도 본 연구에서 사망자군의 평균 키가 생존자군에 비해 유의하게 크고, 체질량지수가 작았다. 특히 체질량지수를 21kg/m^2 을 기준으로 하였을 때¹⁵, 21kg/m^2 미만인 환자가 사망자군에서 더 많았는데, 생존분석 결과 사망의 예측인자는 아니었다. 이는 이전에 발표된 연구와 다른 결과로, 대상 환자의 특성이나 숫자, 추적기간이 다르기 때문일 것이다. 이전의 연구에서 체질량지수는 만성폐쇄성폐질환 환자의 영양 상태를 판단하는 기준으로 사용되었고, 낮은 체질량지수가 사망의 예측인자로 나타났다. Chailleux 등²⁸은 장기간 산소치료를 받고 있는 만성폐쇄성폐질환 환자 4,088명에서 체질량지수에 따른 5년 생존율을 조사하였는데, 체질량지수가 20kg/m^2 이하인 군에서 24%, $20\text{--}25\text{kg/m}^2$ 에서 34%, $25\text{--}30\text{kg/m}^2$ 에서 44%, 30kg/m^2 이상에서 59%로, 낮은 체질량지수가 사망을 예측할 수 있는 독립적인 지표라고 하였다. Landbo 등²⁶은 Copenhagen City Heart Study 코호트로부터 2,132명의 만성폐쇄성폐질환 환자를 전향적으로 17년간 추적 관찰하여, 체질량지수가 낮은 환자를 정상인 환자와 비교한 결과 남성에서는 1.64배, 여성에서는 1.42배로 사망 위험이 증가했다고 보고하였다. Celli 등²⁷은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 체질량지수(Body mass index), FEV₁으로 측정된 기도폐쇄의 정도(airway Obstruction), 호흡곤란(Dyspnea) 및 운동능력(Exercise capacity index)을 합친 BODE 점수를 계산하여 점수가 높을수록 사망 위험과 호흡계통의 원인으로 사망할 위험이 각각 증가한다고 보고하였고, BODE 점수가 FEV₁ 단독보다 더 나은 사망의 예측인자라고 발표하였다.

본 연구에서 사망자군에서 혈청 creatinine이 유의하게 낮았는데, creatinine이 골격근육량을 반영하는 지표임을 고려할 때 사망자군에서 생존자군에 비해 상대적으로 골격근육량이 작다고 추측할 수 있다. Fuld 등²⁹은 만성폐쇄성폐질환 환자 38명을 두 군으로 나누어 각각 속임약과 creatine을 투여하였더니, creatine 보충이 fat-free mass, 말초근육의 강도와 내구성을 향상시킴을 확인한 바 있다.

그 외 다른 연구에서 사망의 예측인자로 알려졌던 나이^{3,7}, 남성³, 경구스테로이드^{7,30}, PaCO₂^{7,12}, 동반질환^{3,4}, 재입원⁴, APACHE II 점수¹²는 본 연구 결과 사망의 예측인자가 아니었다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째, 후향적인 연구로 사망의 예측인자로서 예비변수 선정이 제한되어 주관적인 호흡곤란이나 운동능력 등을 포함하지 못한 점, 둘째, 개개인에 따라 추적기간이 다르다는 점, 셋째, 결핵 유병률이 높은 우리나라에서 폐결핵 반흔이 있는 환자를 제외하면서 대상 환자 수가 적어졌다는 점, 넷째, 사망의 원인을 분석하지 못하였다는 점이 있다. 17명의 사망자 중 5명에서 사망 원인이 밝혀졌는데, 각각 패혈쇼크, 급성심근경색, 다기관부전, 급성호흡부전, 기흉이었다.

본 연구를 통해 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 입원했던 환자에서 장기간 추적 관찰시 안정 상태의 빈맥과 폐동맥고혈압이 사망을 예측하는 독립적인 위험인자임을 확인하였다. 따라서, 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 치료 받고 퇴원한 환자를 추적 관찰할 때, 정기적인 심장박동수 측정과 심초음파 검사를 통한 우심실수축기압 측정이 예후 측정에 도움이 될 것이다. 앞으로 만성폐쇄성폐질환 환자에서 사망의 예측인자에 대한 전향적인 대규모 연구가 필요하다.

요 약

배 경 :

만성폐쇄성폐질환의 급성 악화는 주요한 사회경제적 부담이다. 이 질환의 높은 사망률이 잘 알려져 있지만, 아직까지 급성악화로 입원했던 환자의 장기 예후에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 본 연구의 목적은 만성폐쇄성폐질환의 급성악화로 입원했던 환자에서 장기간 사망의 예측인자를 알아보기 위함이다.

방 법 :

2000년부터 2004년 사이에 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 입원한 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 입원 중 또는 퇴원 후 6개월 이내에 사망하거나 흉부 X-선 촬영에서 결핵반흔, 흉막비후나 기관지 확장증이 동반된 경우, 추적기간 중 악성종양을 진단

받은 환자는 제외하였다.

결 과 :

평균 연령은 69.5세였고, 추적기간은 49개월이었으며, 평균 FEV₁은 1.00L(예측치의 46%)였다. 사망률은 35%(17/48)였다. 다중 Cox 회귀분석 결과 분당 100회 이상의 빈맥과($p=0.003$; 상대위험도, 11.99; 95% 신뢰구간, 2.34-61.44) 35mmHg 이상의 우심실수축기압이($p=0.019$; 상대위험도, 6.85; 95% 신뢰구간, 1.38-34.02) 사망 위험을 높이는 독립적인 예측인자였다.

결 론 :

만성폐쇄성폐질환의 급성악화로 입원했던 환자의 장기간 사망 위험을 예측하는 데 안정시 심장박동수와 우심실수축기압이 유용할 것이다.

참 고 문 헌

- Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121(Suppl):121S-6S.
- Yun SH. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Crit Care Med* 2003; 18:1-6.
- Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1180-6.
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121:1441-8.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
- Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictors of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267-71.
- Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:895-902.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005;128:518-24.
- Goel A, Pinckney RG, Littenberg B. APACHE II predicts long-term survival in COPD patients admitted to a general medical ward. *J Gen Intern Med* 2003;18:824-30.
- Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1840-9.
- Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from: <http://www.thoracic.org/copd/>.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 1256-76.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. 6th ed. London: Lippincott Williams & Wilkins ;2005.
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
- Dallari R, Barozzi G, Pinelli G, Meright V, Grandi P, Manzotti M, et al. Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 1994;61: 8-13.

21. Skwarski K, MacNee W, Wraith PK, Silwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991;100:1522-7.
 22. Wuertemberger G, Zielinsky J, Sliwinsky P, Auw-Haedrich C, Matthys H. Survival in chronic obstructive pulmonary disease after diagnosis of pulmonary hypertension related to long-term oxygen therapy. *Lung* 1990;168:762-9.
 23. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al.. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease: an echocardiography and doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670-5.
 24. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:877-86.
 25. Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:865-71.
 26. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
 27. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
 28. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANT-ADIR observatory. *Chest* 2003;123:1460-6.
 29. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:531-7.
 30. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:33 7-42.
-