

혈액요소질소(BUN) 수치의 초기 변화가 급성 췌장염 환자의 사망을 예측할 수 있는가?

(Early Changes in Blood Urea Nitrogen Predict Mortality in Acute Pancreatitis. Gastroenterology 2009;137:129-135)

요약: 급성 췌장염은 다양한 임상 경과를 취하는 질환으로 알려져 있다. 비록 대부분 환자가 경한 임상 경과를 보이나 약 15% 환자에서는 생명을 위협하는 중한 임상 경과를 보인다. 따라서, 임상 경과 초기에 중한 임상 경과를 취하는 환자를 선별해줄 수 있는 임상 지표가 중요하다. Ranson 체계뿐만 아니라 다양한 다변수체계가 급성 췌장염 환자의 사망을 예측하는 데 있어 혈액요소질소 수치를 포함하고 있다.¹⁴ 또한, 일부 연구에서 헤마토크리트(hematocrit)를 이용한 혈액농축(hemoconcentration)이 급성 췌장염 환자에서 췌장 괴사^{5,6}와 장기 부전⁶을 조기에 예견할 수 있는 지표로 알려져 있다. 혈액요소질소와 헤마토크리트/헤모글로빈은 기본적인 혈액 검사로서 혈관 내 체액량 변화에 대한 정보를 제공하며 조기 체액 보충에 대한 초기 반응을 평가하는 데 유용하다.

따라서, 이번 연구에서는 병원 내 사망을 예측하는 데 있어 반복적인 혈액요소질소와 헤모글로빈 측정이 유용한가를 알아보고자 하였다.

2003년 1월부터 2006년 12월까지 69개 미국 내 병원에서 모아진 임상 데이터베이스를 기초로 하여 ICD-9-CM 코드 577.0 (international classification of diseases, 9th revision, clinical modification)에 따라, 급성 췌장염으로 진단된 18세 이상 성인을 대상으로 후향 코호트 연구를 수행하였다. 대상 환자들은 병원 입원 첫 48시간 이내에 혈액요소질소와 헤모글로빈이 3회 이상 반복 측정되었다.

대상 환자 5,819명의 전체 사망률은 1.6% (95명)였다. 병원 입원 후 48시간 전기간을 통해 생존자군과 비교하여 비생존자군에서 혈액요소질소 수치가 지속적으로 높았다 (repeated measures ANOVA F-test for between-group comparison; $p < 0.001$). 또한 혈액요소질소 수치는 비생존자군에서 시간이 경과함에 따라 지속적으로 증가하는 경향을 보였고 생존자군에서는 지속적으로 감소하는 경향을 보였다 (ANOVA F-test for time-interaction; $p < 0.0001$). 반면, 헤모글로빈은 양 군 사이에 차이가 없었고 시간 경과에 따라 양 군 모두에서 감소하는 경향을 보였다. 췌장염에 의한 사망을 예측하는 데 있어 입원 당시 혈액요소질소 수치의 odds

ratio는 2.9 (1.8-4.8, $p < 0.0001$), 입원 24시간 후에 혈액요소질소 수치가 5 mg/dL 증가함에 따라 odds ratio는 2.2 (1.8-2.7, $p < 0.0001$)로 혈액요소질소가 높아질수록 췌장염에 의한 사망이 현저하게 증가되었다. 반면, 입원 당시 헤모글로빈 수치와 입원 24시간 후에 헤모글로빈 수치가 1 g/dL 증가함에 따라서는 차이가 없었다. 병원 내 췌장염에 의한 사망 예측에 있어 입원 당시와 24시간 경과 후 혈액요소질소 수치가 정확도가 가장 높았다(AUC at admission 0.79 vs AUC at 24 hours 0.89; χ^2 ; $p < 0.0001$).

결론으로 대규모, 병원 내 코호트 연구에서 급성 췌장염에 의한 사망 예측 시 질환 초기에 연속적인 혈액요소질소 측정이 가장 유용한 단독 지표임을 확인할 수 있었다.

해설: 급성 췌장염과 관련된 전체 사망률은 진단 방법 및 치료법의 개발로 감소하였으나, 중증 췌장염 환자의 사망률은 15-30%로 여전히 높다.^{7,9} 급성 췌장염의 사망 시기는 초기, 후기 두 개의 정점을 보이는 것이 특징이다. 발병 초기에 췌장 조직의 손상에 의한 반응으로 염증 사이토카인인 interleukin-1 (IL-1), IL-6, TNF- α 등이 과다하게 지속적으로 분비되어 폐, 신장 등 다발 장기 손상을 초래하게 되어 사망에 이른다. 초기 사망자의 대부분은 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)에 의한 다장기 부전으로 사망하고, 후기 사망은 괴사된 췌장 조직의 세균 감염으로 인한 패혈증이 주된 원인이다.

급성 췌장염 치료에서 중증 급성 췌장염의 조기 진단, 집중 치료군의 선별 및 예후의 예측은 매우 중요하다. Ranson 체계, Glasgow 체계, APACHE II 점수 외에도 여러 예후 인자들이 알려져 있고, 연구마다 다양한 결과를 보이고 있어 현재까지 만족할 만한 예후 인자는 정립되어 있지 않다. 이중 APACHE II 점수는 중환자의 상태 판정에 이용된 지표로 12개의 다양한 변수를 점수로 합산하는 체계로 임상에서 항상 사용할 정도로 친숙해지는 데 시간이 많이 걸리고 연령에 너무 많은 비중을 두고 있으나, 내원 후 수 시간 내에 예후 판정이 가능하고 수시로 반복 측정할 수 있는 장점이 있어 사망 예측에 있어 유용한 지표로 인정되고 있다. 이러

한 다변수체계가 복잡하다는 제한점을 극복하고 발병 초기에 예후를 추정할 수 있는 손쉬운 단일 지표에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. C-reactive protein, polymorphonuclear (PMN) elastase, IL-6, phospholipase A₂, trypsin, trypsinogen activation peptide (TAP) 등에 관한 연구가 있지만 중증도 예측의 유용성은 연구마다 다르고 일부 지표는 임상에 적용하는 데 다소 제한이 있다.

이번 연구는 몇 가지 제한점이 있는데, 첫째, 급성 췌장염 환자의 사망과 관련된 인자를 혈관 내 체액량 결손과 신기능 장애 등에 국한하여 추정하였다. 그러나, 위에서 언급한 것처럼 급성 췌장염 환자의 초기 사망은 염증 사이토카인에 의한 전신염증반응증후군 후 다장기 부전으로 사망하는 것으로 알려져 있어 폐부전을 포함한 다양한 사망 원인이 고려되어 있지 않았다는 문제점이 있다. 둘째, 혈액요소질소 수치 변화가 급성 췌장염 환자의 다장기 부전에 의한 초기 사망을 예측하는 데 유용할 수 있으나 급성 췌장염 환자의 패혈증에 의한 후기 사망까지 예측하기는 어려울 것으로 생각한다. 셋째, 급성 췌장염 환자의 예후와 관련하여 이전에 많이 이용되었던 다변수체계, C-reactive protein, 전산화단측촬영 중증도 지수와의 직접적인 비교가 없었던 것도 아쉬운 점이다.

그러나, 이번 연구는 이전에 사용되던 복잡한 다변수체계를 대신하여 비교적 초기에 저렴하고, 비침습적이며, 간단하게 혈액요소질소 수치를 반복 측정함으로써 급성 췌장염 환자의 사망을 예측하는 데 유용하게 이용될 수 있음을 보여주었다.

현재까지 급성 췌장염과 관련된 예후를 정확하게 예측할 수 있는 지표는 없다. 그러나, 미국소화기학회 권고안¹⁰에 따르면 APACHI-II 점수가 가장 유용하며 8점 이상 시 중증 췌장염으로 판정하고 있다. 전산화단측촬영은 중증 췌장염이 의심될 때 적어도 췌장염 발병 72시간 후에 시행하는 것을 권고하고 있으며 혈액 검사 소견은 임상적인 판단, 다변수체계, 컴퓨터단측촬영 등에 보조적인 역할을 하며 췌장염 발병 48시간 후 C-reactive protein 수치가 150 mg/L 이상 시 중증으로 판정할 수 있다.

향후 췌장염의 병태 생리에 관한 연구가 진행되어 췌장염의 합병증 및 다발 장기 부전의 발생 기전이 명확히 규명된

다면 개별 환자들의 임상 경과를 예측할 수 있는 보다 이상적인 중증도 평가법이 개발될 수 있을 것으로 기대한다.

(정리: 서울대학교 보라매병원 내과학교실 정지봉)

참고문헌

- Harrison DA, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2007;35:1703-1708.
- Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT, et al. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Ann Surg* 2006;243:380-388.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-1703.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974;61:443-451.
- Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, et al. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2130-2134.
- Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367-372.
- Gullo L, Migliori M, Olah A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24:223-227.
- Garg PK, Madan K, Pande GK, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:159-166.
- Company L, Saez J, Martinez J, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:144-148.
- Baillie J. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-2021.