

전신성 염증 반응 증후군(SIRS) 환자에서 사망률 예측 지표로서의 주기적인 혈중 젖산 농도

아주대학교 의과대학 마취과학고실, *응급의학교실 †일반외과학교실

이영주 · 박종석* · 문봉기 · 왕희정†

= Abstract =

Prognostic Implication of Serial Blood Lactate Concentrations in SIRS Patient

Young-Joo Lee, M.D., Jong-Seok Park, M.D.*, Bong-Ki Moon, M.D.
and Hee-Jung Wang, M.D.†

Departments of Anesthesiology and Critical Care Medicine, *Emergency Medicine
and †General Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Introduction: Lactic acid in circulating blood should provide an index between balance of oxygen consumption and metabolic rate in sepsis or any state of shock. The purpose of the study was to determine the prognostic power of the lactate, the time factor of the blood lactate levels between survivors and non-survivors and the correlation between APACHE III score and blood lactate level in SIRS patients.

Method: The study was performed on 99 patients over 16 years old who were admitted to the SICU with the criteria of SIRS. The blood lactate concentrations were assayed with arterial blood drawn in intervals ranging from 4 to 24 hours and the APACHE III scoring was done in the first 24 hours of SICU admission and daily until discharge or death for 2 weeks. The highest lactate level of the day was recorded. They were divided into two groups, survivors (n=61) and non-survivors (n=38), according to the outcome.

Result: There were significant difference of the first day (D1) as well as peak lactate level between the survivors and the non-survivors (3.02 ± 3.05 vs 7.41 ± 4.78 , 3.24 ± 2.70 vs 7.82 ± 4.88 mmol/L). Significant difference of the lactate as well as APACHE III were identified between the survivors and the non-survivors during a 14-days of observation period. Significant correlations were shown between lactate and APACHE III while the study was being conducted. The peak lactate presented superior to the D1 lactate in mortality prediction.

Conclusion: Blood lactate concentration could be used as a prognostic index as well as APACHE III score. Serial blood lactate concentration assays are necessary to predict the outcome.

Key Words: APACHE III score, Blood lactate, Prognostic implication, SIRS

서 론

책임저자 : 이영주, 수원시 팔달구 원천동 산 5
아주대학교 의과대학 마취과학고실
우편번호: 442-749, Tel: 031-219-6025
Fax: 031-219-5579
E-mail: lecyj@madang.ajou.ac.kr

전신성 염증 반응 증후군(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)은 감염성 혹은 비감염성의 다양한 원인질병에 의하여 전신적 염증반응이 연속적

으로 진행되는 경우를 뜻하며 이것은 중환자실에 입원하는 환자의 이병률 및 사망률의 주원인이 된다.

젖산은 당 대사의 최종 산물로 1 mmol/L/kg/hr의 속도로 생산된다. 정상인에서의 혈중 젖산 농도는 2 mmol/L 이하이며 심한 운동을 하게 되면 혐기성 대사가 증가하여 4 mmol/L까지도 올라갈 수 있다.^{1,2)} 젖산은 주로 근육, 뇌, 적혈구, 피부, 소화관에서 생성되고 간장 및 신장, 심근 등에서 대사되며, 총 젖산 생성의 30%는 간에서 포도당 신생에 이용되는 것으로 알려져 있다.³⁾ 이러한 젖산의 이용은 운동 등의 생리적 조건, 간의 저관류, 저산소증, 산혈증, 알칼리혈증 등에 영향을 받는다.⁴⁾ 그러나 정상범위의 혈중 젖산염 농도가 각 장기의 산소대사에 이상이 없다는 것을 증명하는 것은 아니라고 한다.^{5,6)}

과젖산혈증은 중환자에서 주로 조직의 저관류에 의하여 흔히 관찰되는 대사장애이며, 이러한 젖산의 청소율은 생존율과 연관되는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 모든 과젖산혈증은 젖산 생성과 젖산 이용의 불균형에 기인한다고 할 수 있다. 그러므로 순환 혈액내의 젖산은 패혈증이나 속에서 체내의 대사율과 산소 소비의 균형을 나타내는 지표로 이용할 수 있다. 임상에서 주기적인 혈중 젖산의 측정은 중환자의 생존율 예측과 속 치료의 반응을 평가하는 데 널리 이용되고 있으며 지금까지 많은 연구결과가 발표되어 왔다. 일례로 Weil과 Afifi⁸⁾ 연구에 의하면 속 환자에서 혈중 젖산이 두 시간 이상 8 mmole/L 이상으로 증가된 경우에는 생존율이 80% 이상 감소하는 것으로 보고한 바 있다.

중환자의 중증도 평가는 사망률, 이병률 및 생존의 질을 예측하는데 사용될 수 있으며 이 중에서도 가장 많이 주목을 받는 것은 사망률 예측에 관한 것이다. 저자들은⁹⁾ SIRS 환자에서 중환자실 입실 직후의 동맥혈 젖산 농도와 APACHE III 점수로 사망률 예측에 관하여 연구한 바에 의하면 단 한번 측정된 혈중 젖산 농도는 생존자군과 사망자군 간에 유의있는 차이가 없었다.⁹⁾ Manikis등¹⁰⁾은 혈중 젖산농도를 4일간 연속적으로 초기 및 최고치를 관찰한 결과 초기치 보다는 최고치가 다장기부전이 발생한 환자나 사망한 환자에서 유의하게 높았다고 하였다. 그러므로 본 연구에서는 SIRS 환자에서 중환자실 입실 당일부터 2주 동안 퇴원하거나 사망할 때까지 매일 혈중 젖산 농도를 측정하고 APACHE III 점수를 기록

하여 생존자군과 사망자군 간의 혈중 젖산 농도 및 APACHE III 점수와와의 관계를 시간에 따라 분석하고, 그들과 사망률 예측력과의 상관관계가 있는지를 관찰하였다.

연구대상 및 방법

○○ 의과대학 외과계 중환자실에 입원한 16세 이상의 SIRS의 기준에 합당한 99명의 환자를 대상으로 하였다. 관상동맥 질환이나 화상환자는 제외하였으며 입원한 후 16시간이 지난 환자만 대상으로 하였다.

SIRS에 속하는 환자의 선정기준은 미국흉부사협회/중환자 의학협회의 정의에 의거하여 항암제 투여에 의한 호중구 감소증과 백혈구 감소증을 제외하고, 1) 체온이 38°C 이상이거나 35°C 이하, 2) 심박동수가 분당 90회 이상, 3) 호흡수가 분당 20회 이상이거나 동맥혈 가스분석 검사에서 이산화탄소 분압이 32 mmHg 이하, 4) 백혈구 수치가 12,000/cu mm 이상이거나 4,000/cu mm 이하인 경우이거나, 미숙한 호중구(bend form)가 10% 이상인 경우 중 두 가지 이상을 만족하는 경우이다.¹¹⁾

대상 환자는 생존 여부에 따라 생존자군(61명)과 사망자군(38명)으로 나누었으며 사망자군에는 중환자실에서 사망한 환자뿐 아니라 가망이 없어서 퇴원한 환자중 퇴원 후 48시간 내에 사망한 경우를 포함시켰다. 전향적으로 연구하여 후향적으로 분석하였다. 가망이 없어서 퇴원한 환자는 퇴원 후 48시간에 전화로 확인하거나 사망진단서 발급유무로 사망을 확인하였다.

입원시의 환자들의 진단명은 패혈증이 44명으로 가장 많았고 교통사고가 33명, 파종성 혈관내 응고 가 2명, 체장염이 2명, 기타 환자가 18명이었다.

혈중 젖산농도는 입원 첫날부터 2~3일은 하루 6~8시간 간격으로 동맥혈을 채취하여 측정하여 가장 높은 수치를 기록하였고 젖산치가 정상치에 도달하면 하루에 한번 측정하였으며 입원 당일을 제외하고는 첫 번째 채취는 아침 6시에 하였다. APACHE III 점수는 하루에 한번씩 동일한 기간동안 측정하였다. 2주 동안 환자가 퇴원하거나 사망할 때까지 젖산 농도와 APACHE III 점수를 측정하였다.

혈중 젖산 농도는 동맥혈에서 채혈하여 biosensor

분석방법(Ciba-Coming biosensor 865, Ciba-Coming co, 미국)으로 측정하였다.

본 연구 결과의 통계분석은 SPSS, PC 버전 10.0 프로그램으로 처리하였고 모든 자료는 평균±표준 편차로 나타내었다. 두 군간의 혈중 젖산 농도와 APACHE III 점수는 Student's t-test와 Mann-Whitney U-test를 사용하였으며, 동맥혈 젖산 농도와 APACHE III 점수와의 상관 관계는 Pearson correlation을 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 혈중 젖산 농도의 특이도 및 민감도 등은 matrix method를 이용하였으며 젖산 농도의 cutoff point는 4.0 mmol/L로 하였다.

결 과

대상환자 99명 중 남자가 66명, 여자가 33명이었으며 평균 연령은 52.3세이었다.

생존자군 61명, 사망자군 38명으로 사망률은 38%이었다.

입원시의 환자들의 진단명은 폐혈증이 44명으로 가장 많았고 교통사고가 33명, 파종성 혈관내 응고가 2명, 헤장염이 2명, 기타 환자가 18명이었다.

입원 첫날의 동맥혈 젖산수치는 사망자군 7.41±

4.78 mmol/L, 생존자군 3.02±3.05 mmol/L이었고, 젖산의 최고 수치는 각각 7.82±4.88 mmol/L, 3.24±2.70 mmol/L이었으며 동맥혈 젖산의 최고 수치가 입원 첫날 수치보다 유의하게 높았다. 입원 첫날의 APACHE III 점수는 사망자군 89.5±28.1, 생존자군 53.0±19.9이었고, APACHE III 최고 점수는 각각 98.1±27.9, 56.2±19.8이었으며, APACHE III의 최고 점수가 입원 첫날 점수보다 유의하게 높았다. 중환자실 재실 기간 및 연령은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

혈중 젖산 농도의 변화를 생존자군과 사망자군에서 2주간 비교 관찰한 결과는 입원 첫날부터 9일 동안 유의한 차이를 보였으며 특히 첫 3일간의 차이가 두드러졌다(Fig. 1).

APACHE III 점수의 변화를 생존자군과 사망자군에서 2주간 비교 관찰한 결과는 입원 첫날부터 2주일간 유의한 차이를 보였으며 수치의 차이도 2주 동안 비슷하게 나타났다(Fig. 2).

입원 당일의 혈중 젖산 농도와 APACHE III 점수와의 상관관계는 R=0.587로 유의하게 나타났다. 2주일동안의 혈중 젖산 농도와 APACHE III 점수간의 상관관계도 첫 1주일간은 R점수가 0.472부터 0.702로 유의성이 있었으며 2주일째에는 R점수가 0.600부터 0.915로 14일째의 수치를 제외하고는 첫 1주일보다 더 높은 유의성을 보였다(Fig. 3, Table 2).

입원 당일의 혈중 젖산 농도와 젖산의 최고치의

Table 1. Comparisons between Survivors and Non-survivors in SIRS Patients

	Survivor	Non-survivor
N	61	38
Age (yr)	50.2±19.4	50.1±17.0
Sex (M/F)	40/21	26/12
Lactic acid (D1)	3.49±2.74 (0.3~10.6)	7.41±4.78 (1.0~19.5)*
Lactic acid (peak)	3.64±2.65 (0.3~10.6)†	8.51±5.68 (1.0~26.7)*†
APACHE III (D1)	56.2±20.9 (21~114)	91.4±27.7 (49~150)*
APACHE III (peak)	58.1±20.2 (22~114)†	98.1±27.9 (45~150)*†
ICUD (days)	16.3±13.8	19.0±19.3

Values are Mean±SD with range. Unit of lactic acid: mmol/L. ICUD: stay days of ICU *vs. survivor group (p<0.05) †vs. D1. D1: first day of admission

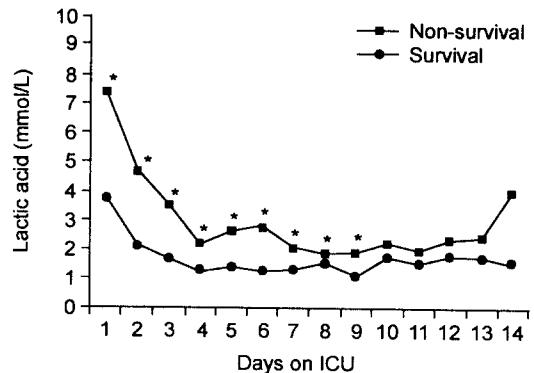


Fig. 1. Changes of arterial lactic acid concentration between survivor and non-survivor during fourteen days of study period. *vs. survivor group (p<0.05) LA-NS: lactic acid non-survivor, LA-S: lactic acid survivor.

Table 3. Comparison of Mortality Prediction between D1 and Peak Level of the Lactic Acid

	Lactic acid D1 (%)	Lactic acid peak (%)
Sensitivity	76	85
Specificity	64	73
Positive pred value	63	67
Negative pred value	84	88
Accuracy	69	77

Cut point is 4 mmol/L. D1: first day of admission

민감도는 각각 76%, 85%, 특이도는 64%, 73%, 양성 예측도는 63%, 67%, 음성 예측도는 84%, 88%, 정확도는 69%, 77%로 젖산의 최고치가 사망률 예측에 있어서 우위를 나타내었다(Table 3).

고 찰

SIRS 환자에서는 과대사로 인하여 세포에서의 산소 요구량과 산소 소모량이 증가하게 된다. 그러나 세포손상이 증가할수록 세포에서의 산소 공급과 소모에 불균형이 초래되어 조직의 저산소증이 나타나게 된다. 손상에 대한 세포의 대사 지수에는 혈중 젖산, 염기부족, AKBR 등이 있다.^{3,12,13)}

본 연구는 SIRS 환자에서 2주간에 걸쳐 혈중 젖산 농도를 측정하여 사망률을 예측한 결과 입원 첫날 생존자군과 사망자군에서 유의한 차이를 보였으며(3.6 : 6.4 mmol/L) 이는 다른 연구결과들과^{14~18)} 유사하다고 할 수 있다. 저자들의 지난번 연구에서⁹⁾ 중환자실 입실 직후의 동맥혈 젖산농도를 SIRS 환자에서 측정된 결과 유의한 결과를 얻지 못하였는데 이는 입원직후 단 한번의 혈중 젖산 농도만을 측정하여 결과를 분석하였기 때문이 아닌가 싶다. 그 이유인즉 본 연구에서는 혈중 젖산 농도를 입원 첫날부터 2~3일간은 하루 6~8시간 간격으로 동맥혈을 채취하여 측정하여 가장 높은 수치를 택하여 기록하였는데, 기록에 의하면 첫날의 최고치는 입원직후인 경우도 있으나 2~3번째에 최고치를 보인 경우들이 상당히 있었다. 또한 Bakker등¹⁴⁾에 의하면 패혈성 속 환자에서 혈중 젖산치가 생존자군은 입원 직후가 가장 높았으나 사망자군은 입원 16시간에 가장 최고치

를 보였고, Nast-Kolb등¹⁵⁾은 부상환자를 대상으로 연구한 결과 사망하거나 생존한 환자 공히 입원 후 6시간에 최고치를 나타내었다. 본 연구에서는 입원 후 2주 동안의 혈중 젖산 농도의 최고치를 택하여 분석한 결과 이들은 대부분이 입원 후 1~3일에 최고치에 달하였으나 경우에 따라서는 2주일 째에 최고치에 도달하며 사망한 경우도 몇몇 있었으며, 혈중 젖산 최고치가 생존자군과 사망자군 간에 유의한 차이를 보일 뿐만 아니라 첫날 젖산치보다 유의하게 높았다. 그 동안 보고된 연구 중에는 2주간 연속적으로 연구하여 혈중 젖산의 첫날치와 최고치를 비교한 논문은 없었으나, Manikis등¹⁰⁾은 부상 환자에서 혈중 젖산 농도를 4일간 연속적으로 초기 및 최고치를 다장기부전증의 유무와 생존여부에 따라 연구한 결과 혈중 젖산 농도의 초기치 보다는 최고치가 다장기부전이 발생한 환자나 사망한 환자에서 유의하게 높았다고 하였다. 그러므로 연속적인 젖산 측정이 환자의 이병률 및 사망률 예측에 있어 중요하다는 것을 시사한다고 하겠다.

혈중 젖산은 보고들에 의하면 연속적인 측정으로 속의 진단, 치료반응 측정, 예후결정 등에 이용되어 왔으며 지금까지 발표된 많은 연구들은^{14~18)} 입원 첫 24시간 동안이나 4~5일간의 젖산치로 예후를 측정하는 것이었다. 그러나 Nast-Kolb등은 저자들의 연구와 유사하게 2주간에 걸쳐 사망자군과 생존자군 중 다장기부전증이 있었던 군과 없었던 군으로 나누어 관찰한 결과 2주 내내 유의한 차이를 보였으나, 본 연구에서는 9일 까지만 유의한 차이를 보이고 그 이후는 차이가 없었다. 이는 전자의 연구에서는 사망자군에서 혈중 젖산치가 2주 내내 3 mmol/L 이상으로 높게 나타났으나 본 연구에서는 2 mmol/L 정도를 보였기 때문이 아닌가한다. 이는 정상범위의 혈액 젖산 농도가 각 장기의 산소대사 이상이 없다는 것을 증명하는 것이 아니라는 것을 입증한다고 할 수 있다.^{5,6)} 또한 연속적인 연구들에서 초기에는 사망자군과 생존자군 간에 혈중 젖산 농도의 차이가 큰 것을 관찰할 수 있는데 이 역시 연속적인 젖산 측정의 중요성을 시사한다고 하겠다.

APACHE III 시스템은 Knaus등¹⁹⁾이 고안한 것으로 APACHE II 점수와 APACHE III 예후 예측 시스템의 두 가지로 구성되어 있다. APACHE III 점수는 17가지의 생리적 측정치나 검사치의 점수와 연령 점

수, 만성 건강 평가점수를 합하여 계산한다. 본 연구에서 APACHE III 점수는 생존자군과 사망자군 간에 입원 첫날뿐 아니라 최고치가 유의한 차이를 보였으며, 2주간 측정된 결과 내내 유의한 차이를 보였으며 그 차이를 거의 일정하게 유지하였다. 이는 저자들의 지난번 연구에서 중환자실 입실 당일 SIRS 환자에서 측정된 결과와도 유사하며 그 동안 여러 연구들의 결과와도 부합된다고 할 수 있다^{20~23)} 이는 대부분이 패혈증 및 교통사고 후 부상으로 신체적 및 생리적 상태가 나쁜 환자의 예후 판정에 유효한 도구가 됨을 다시 한번 입증한다고 하겠다.

2주일 동안 측정된 APACHE III 점수와 젖산과의 상관관계에서 첫날 상관계수는 $r=0.587$ 로 지난번 저자들의 결과와 유사하게 유의하며, 첫 일주일간 r 값이 0.5~0.7로 유의하게 나타났으며 제 2주일간의 측정기간 중 후반으로 갈수록 r 값이 상승하는 경향을 관찰할 수 있는데 이 역시 연속적인 젖산 측정의 중요성을 시사하며 간단한 혈중 젖산의 측정으로 복잡한 APACHE III 점수 측정을 어느 정도는 대신 할 수도 있다고 본다.

혈중 젖산 농도 4.0 mmol/L를 cutoff point로 하여 첫날 젖산치와 최고치의 사망률 예측을 민감도, 특이도 등으로 비교한 결과 모두 입원 첫날의 젖산치보다 최고치가 각각 85%, 73%로 사망률 예측력이 더 높은 것으로 나타났는데, 이는 Uhl등¹⁶⁾에 의한 혈중 젖산 농도는 사망자에서 유의하게 증가되었으며 결과 예측력의 정확도는 80% 정도라는 보고와 거의 비슷하다고 하겠다.

결론적으로 SIRS 환자에서 혈중 젖산 농도는 APACHE III 점수에 비견할 예후 예측력을 가지며 특히 젖산의 최고 수치가 예후 예측력이 높으므로 SIRS 환자에서 연속적인 혈중 젖산의 측정이 필요할 것으로 생각되며, 간편하고 빠른 혈중 젖산 농도 측정으로 시간적 경제적인 방법으로 환자의 예후를 예측할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Kruse JA, Carlson RW: Lactate metabolism. Crit Care Clin 1987; 3: 725-46.
- 2) Mizock BA: Lactic acidosis. Disease-A-Month 1989; 35: 237-300.
- 3) Kreisberg RA: Pathogenesis and management of lactic acidosis. Annu Rev Med 1984; 35: 181-93.
- 4) Bernard DJ, Christine C, Benoit M, Jean-Francois T, Maite G, Luc M, et al: Relationship between blood lactate and early hepatic dysfunction in acute circulatory failure. J Crit Care 1999; 14: 7-11.
- 5) Nelimarkka O, Halkola L, Niinikoski J: Renal hypoxia and lactate metabolism in hemorrhagic shock in dogs. Crit Care Med 1984; 12: 656-62.
- 6) Fahey JT, Lister G: Oxygen transport in low cardiac output states. J Crit Care 1987; 2: 288-305.
- 7) Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Kahn RJ: Serial lactate determinations during circulatory shock. Crit Care Med 1983; 11: 449-51.
- 8) Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity at acute circulatory failure (shock). Circulation 1970; 41: 989-1001.
- 9) 이영주, 정성미, 홍정숙, 문봉기, 왕희정, 이영석: 전신성 염증반응 증후군에서 중증도 및 전신대사 지수에 의한 예후 예측 비교. 대한마취과학회지 1999; 37: 700-5.
- 10) Manikis P, Jankowski S, Zhang M, Kahn RH, Vincent JL: Correlation of blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. 1995; 13: 619-22.
- 11) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
- 12) Yamamoto Y, Ozawa K, Okamoto R, Kiuchi T, Maki A, Hitoshige Lin, et al: Prognostic implications of postoperative suppression of arterial ketone body ratio: Time factor involved in the suppression of hepatic mitochondrial oxidation-reduction state. Surgery 1990; 107: 289-94.
- 13) Moomey CB, Melton SM, Croce MA, Fabian TC: Prognostic value of blood lactate, and oxygen-derived variables I an LD 50 model of penetrating trauma. Crit Care Med 1999; 27: 154-61.
- 14) Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL: Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 1996; 171: 221-6.
- 15) Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, Schneider I, Trupka A, Ruchholtz S, et al: Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries.

1997; 42: 446-55.

- 16) Uhl W, Beger HG, Hoffman G, Hanisch E, Schild A, Waydhas C, et al: A multicenter study of phospholipase A2 in patients in intensive care unit. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 323-30.
 - 17) Vitek V, Cowley RA: Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg* 1971; 173: 308-13.
 - 18) Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL: Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 404-8.
 - 19) Knaus WA, Douglas PW, Elizabeth AD, Jack EZ, Marilyn B, Paulo GB, et al: APACHE III prognostic system, risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-36.
 - 20) Friendland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screaton NJ, Versely MJ, et al: Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24: 1775-81.
 - 21) 김준식, 이영주, 조준필: 중환자에서 APACHE III와 사망률과의 관계. *대한응급학회지* 1995; 6: 58-65.
 - 22) 김상운, 권우형, 구자일, 송선교, 김홍진, 권평보 등: 중환자에 대한 예후판정지표의 평가. *외과학회지* 1994; 47: 457-69.
 - 23) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: Prognosis in acute severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1995; 13: 818-29.
-