

폐결핵을 동반한 입원 환자에서
사망과 연관된 위험 인자

연세대학교 대학원

의 학 과

김 종 환

폐결핵을 동반한 입원 환자에서
사망과 연관된 위험 인자

지도교수 리 원 연

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2012년 1월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 종 환

김종환의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2012 년 1 월 일

감사의 글

우선 석사 논문이 완성될 수 있도록 해주신 하느님께 감사 드립니다. 또한, 항상 관심과 도움을 주신 교수님들과 동료들께 감사 드립니다. 학창 시절부터 전문의가 될 때까지 늘 신경을 써서 챙겨주시고 조언해주신 교수님들의 배려로 석사학위과정을 마무리할 수 있게 되었습니다. 막연하게만 생각했던 논문의 주제를 설정해주시고 논문의 진행 방향에서부터 교정까지 도와주신 리원연 교수님께 다시 한번 감사 드립니다. 또한, 논문의 부족한 점을 지적해주시고 진단검사의학적으로 많은 도움을 주신 어영 교수님, 석사 논문 외에도 다양한 기회를 갖게 해주시고 조언해주신 김상하 교수님, 언제나 자상하고 든든하게 뒷받침해주시고 계시는 신계철 교수님과 용석중 교수님께도 감사 드립니다. 그리고, 군대전역 후에 병원 생활에 빨리 적응할 수 있도록 많은 도움을 준 이선녕, 이석정 선생님에게도 감사 드립니다.

마지막으로 부족한 저를 위해 언제나 기도하고 믿어주는 사랑하는 부모님과 부인에게 너무 고맙고, 바쁜 병원 생활로 함께 잘 있어주지 못해 부인과 딸에게 너무 미안하고, 사랑한다고 전합니다.

저자 씀

차 례

| | |
|------------------|-----|
| 그림차례..... | iii |
| 표차례..... | iii |
| 국문요약..... | 1 |
| I. 서론..... | 3 |
| II. 대상 및 방법..... | 5 |
| 1. 대상..... | 5 |
| 2. 방법..... | 6 |
| III. 결과..... | 8 |
| IV. 고찰..... | 18 |
| V. 결론..... | 23 |
| 참고문헌..... | 24 |
| ABSTRACT..... | 27 |

그림차례

| | |
|--|----|
| Figure 1. Diagram of selecting patients..... | 5 |
| Figure 2. Age distribution of decedents..... | 17 |

표차례

| | |
|---|----|
| Table 1. Characteristics of pulmonary tuberculosis (TB) patients..... | 10 |
| Table 2. Chief complaints at admission..... | 11 |
| Table 3. Comorbid diseases of the patients..... | 12 |
| Table 4. Microbiology and Radiologic findings of the patients..... | 13 |
| Table 5. Laboratory findings of the patients at admission..... | 14 |
| Table 6. Causes of death in decedents..... | 15 |
| Table 7. Factors of mortality in patients with PTB by multiple regression analysis..... | 16 |

국문요약

폐결핵을 동반한 입원 환자에서 사망과 연관된 위험 인자

폐결핵은 과거에 비해 유병률 및 사망률은 낮아졌으나 아직도 인구 10 만 명 당 4.8%의 사망률을 보이고 있으며 적절한 치료를 하지 못하는 경우 결핵에 의한 후유증 및 약제내성결핵 균주가 발생하여 개인 및 사회적으로 문제가 되고 있다. 현재 치료 방법은 과거 수십 년 동안 큰 변화가 없는 상태에서 결핵이 동반된 사망환자에서 사망과 연관된 인자를 확인하는 것은 환자를 치료하고 예후를 결정하는 데 도움이 될 것으로 판단된다.

이에 본 연구는 결핵으로 치료 받던 중 사망한 환자 67 명과 생존한 환자 179 명의 의무기록, 혈액학적, 미생물학적, 영상의학적 소견을 비교하여 두 군에서 의미가 있는 인자를 찾고자 하였다. 응급실을 통한 입원, 초기 중환자실 치료, 결핵 치료 중 입원, 결핵치료 임의 중단 과거력, 전신 쇠약감, 의식변화, 기저질환 유무, 내성균주 유무는 사망자군에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$). 사망자군에서 재원 기간, 침범된 폐구역수, 백혈구 수치, 혈액요소질소, 크레아티닌, C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)은 유의하게 증가되어 있었고 혈색소, 림프구 수치, 나트륨, 알부민, 총 콜레스테롤은 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.05$). 다변량분석에서는 백혈구 수치, 혈액요소질소, 입원 당시 중환자실 치료, 결핵 치료 중 입원, 재원 기간이 폐결핵이 동반된 입원환자에서 사망에 영향을 미친 독립된 인자로 나타났다.

본 연구의 결과로 입원 당시의 환자 상태 및 질병의 정도가 사망에 영향을 미칠 수 있는 인자로 환자의 예후에 중요한 역할을 한다고 생각되며 이 연구가 향후 결핵에

대한 연구의 기초자료로 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다.

핵심되는 말: 폐결핵, 사망, 위험 인자

폐결핵을 동반한 입원 환자에서 사망과 연관된 위험 인자

지도교수 리 원 연
연세대학교 대학원 의학과
김 종 환

I. 서 론

세계보건기구의 발표에 따르면 결핵은 2009 년에 전세계적으로 940 만 명의 환자가 발생하였으며 결핵을 앓고 있는 환자수는 1,400 만 명 정도이고 사망자 수는 약 130 만 명 정도이다.¹ 우리나라에서는 결핵 유병률이 꾸준히 감소해온 상태이며 통계청의 통계에 따르면 결핵은 현재 사망 원인의 10 위권 밖으로 밀려났다.² 그러나, 이런 상황에서도 폐결핵은 감염성 질환 가운데 이환율과 사망률이 높은 질환 중 하나이다.

폐결핵은 치료를 위한 입원은 드물지만 호흡곤란과 같은 증상 및 전신상태의 악화 등으로 입원 치료가 필요한 경우도 있으며 적절한 결핵 치료에도 불구하고 인구 10 만 명 당 약 5%정도의 사망률을 보이고 있다.³ 이런 환자들 중에 많은 수는 치료 전 또는 치료 도중에 사망하였다.⁴ 사망의 원인으로는 결핵이 직접적인 원인이거나 결핵 외의 기저질환 악화 및 폐 외의 다른 장기의 문제 등이 있다.⁵ 폐렴과 같은 호흡기 감염질환에서는 입원 당시 환자의 상태, 혈액 검사 소견 등을 통해 사망률을 판단할 수 있는 PORT⁶, CURB⁷ 등과 같은 지표가 있어 환자의 예후를 판단하는 데 도움을 받을 수 있으나 우리나라에서 비교적 흔하게 접하게 되는 폐결핵에 대해서는

이와 같은 예후인자에 대한 조사 및 자료가 적은 상태이다. 또한, 다른 질환에서는 다양한 치료법과 신약이 개발되고 있으나 결핵에 있어서는 과거 경험적 치료에 바탕을 두고 발전해온 약제 감수성 결핵의 표준 치료 요법이 지난 수십 년 동안 유지되고 있다.⁸ 현재 치료 방법에 큰 변화가 없는 상태에서 사망과 연관된 인자를 확인하는 것은 환자를 치료하고 예후를 결정하는 데 도움이 될 것으로 판단된다.

이런 상황을 고려하여 한 대학병원에 입원했던 환자 가운데서 폐결핵이 동반된 사망 환자의 의무 기록을 조사하여 환자의 상태에 대한 특성을 확인하고 생존자와 비교하여 사망에 영향을 미치는 인자가 무엇인지에 대해 알아보려고 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2006년 12월부터 2011년 1월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 외래 및 응급실로 내원한 환자 중에서 국제질병분류(ICD-10)에 결핵으로 진단된 환자는 총 2,340명이었다. 20세 미만, 객담검사 음성인 환자, 폐외결핵만 존재하는 환자, 비결핵 항산균 및 결핵에 대한 검사를 시행하지 않은 환자는 제외하였다. 폐결핵 환자 1,021명 중에서 조직 검사만으로 진단받은 환자를 제외하고 도말 검사 및 결핵균 배양 검사를 통해 폐결핵을 진단받은 환자는 960명이었으며, 폐결핵 치료 중에 입원하거나 입원 후 폐결핵을 진단받은 환자에서 사망한 환자는 67명이었다(Figure 1). 대조군은 객담 검사로 폐결핵을 진단받은 환자 중에서 퇴원한 환자로 나이와 성별을 짝지은 179명을 대상으로 하였다.

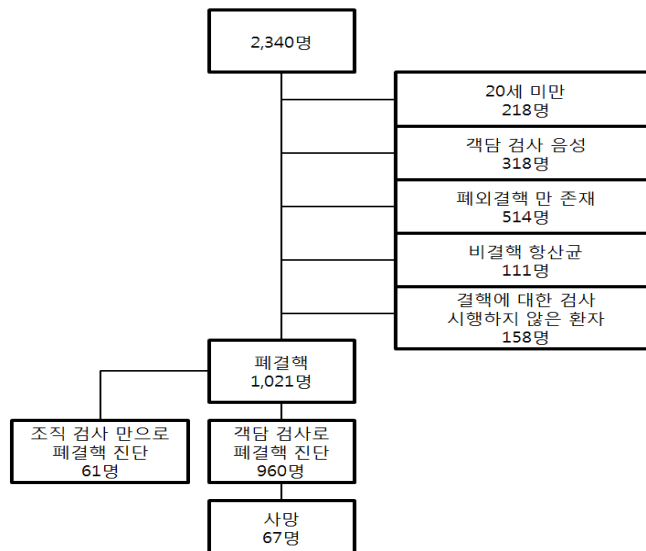


Figure 1. Diagram of selecting patients

2. 방법

대상 환자의 의무 기록을 후향적으로 조사하여 입원 당시 환자의 주증상, 동반질환, 사망원인, 입원하여 시행한 혈액검사, 방사선 소견 및 결핵과 관련된 검사 여부 등을 확인하였다.

(1) 임상양상

의무기록을 통해 입원환자의 주증상, 동반질환, 입원시 외래 또는 응급실 경유 여부, 초기 중환자실 치료 여부, 입원 기간 등을 확인하였다.

(2) 혈액검사

백혈구 수치, 혈색소, 림프구 수치, 나트륨, 칼륨, 혈액요소질소, 크레아티닌, 알부민, 총콜레스테롤, 혈당, AST, ALT, 빌리루빈, CRP, 동맥혈가스 검사 등을 확인하였다.

(3) 미생물학적 검사

객담 검체에서 항산균 도말 검사, 배양 검사, 약제 감수성 검사를 확인하였으며 본 연구는 도말 검사와 배양 검사 중 적어도 한가지가 양성인 환자들을 대상으로 하였다. 배양 검사에서 비결핵 항산균이 동정된 경우는 제외하였다.

(4) 흉부 방사선 검사

폐병소범위에 따른 중등도 분류는 미국 국가결핵원의 기준을 적용하였다.⁹ 입원 당시 흉부 방사선 사진을 이용하였으며, 경도는 한쪽 또는 양쪽폐에 소범위에

국한되고 공동이 없는 경우이고 중등도는 경미한 살포성병변으로 범위가 1 측폐를 넘지 않거나 조밀융합병변이면 그 범위가 한쪽폐 1/3 미만이거나 공동직경의 합이 4 cm 미만인 경우이다. 중증의 경우에는 병소가 중등도를 넘는 경우이다. 또한, 좌우엽을 각각 상, 중, 하로 나누어 침범한 엽의 개수도 확인하였다.

(5) 사망원인 분석

결핵이 사망의 직접적인 원인이라고 판단하는 기준은 배양 검사가 양성인 중추신경계 침범, 호흡 부전은 없으나 음성질소평형 소견을 동반한 폐결핵의 악화, 다른 사망 원인이 없는 상태에서 약제 내성 균주가 동정된 경우, 사망 직전 대량 객혈이 있었던 경우와 호흡부전이 발생할 다른 원인이 없는 호흡부전을 포함하였다.²

(6) 통계분석

통계분석은 SPSS program (version 18, IBM corporation, Armonk, New York, USA)을 사용하였다. 연속형 변수의 통계 수치는 평균±표준편차로 표시하고, 이산형 변수는 빈도수 또는 퍼센트로 나타내었다. 사망군과 대조군 간의 연속 변수의 비교는 T 검정을 이용하였고, 이산형 변수는 chi-square test 를 이용하였으며 비교 대상군 수가 적은 경우에는 Fisher' s exact test 를 적용하였다. 통계적으로 유의하게 나온 항목 또는 영향이 있을 것이라고 생각한 항목을 통해 다중회귀분석방법을 시행하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결과

사망자군은 총 67 명으로 평균 나이는 67.1 ± 15.9 세였으며, 남자는 41 명(61.2%)이었다. 응급실을 통한 입원과 중환자실로 입원한 경우, 긴 재원 기간, 내원 당시 결핵 치료 중이었던 환자 및 치료를 임의로 중단했던 과거력이 있던 환자는 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$, Table 1).

전체 입원 환자의 입원 당시의 주증상으로는 기침, 호흡곤란, 가래, 발열, 객혈, 전신쇠약감 등이 있다. 사망자군에서는 호흡곤란(47.7%)이 가장 흔하고 전신쇠약감(17.9%)이 두 번째로 흔한 증상이었다. 생존자군에서는 기침(49.1%)이 가장 흔한 증상이었고 그 다음으로 가래(37.4%)와 호흡곤란(35.1%)이 비슷한 빈도를 보였다. 이러한 주 증상들 중에 전신쇠약감과 의식 변화 소견이 두 군간에 유의한 차이를 보이고 있었다($p < 0.05$, Table 2).

동반질환을 가지고 있는 환자는 사망자군에서 53 명(79.1%), 생존자군에서 113 명(63.1%)으로 동반질환의 존재 유무는 두 군에서 유의한 차이가 있었다. 전체 환자에서 동반질환은 고혈압, 폐결핵 과거력, 당뇨, 호흡기 질환, 뇌혈관 질환, 악성종양, 심혈관 질환, 만성 간염, 신장 질환의 순으로 존재하였다. 동반질환에서 신장 질환을 제외하고는 두 군 사이에 유의한 의미를 가지는 질환은 없었다($p < 0.05$, Table 3).

미생물학적 비교를 하였을 때 도말 검사, 배양 검사, PCR 양성 소견은 두 군 간에 의미있는 소견은 보이지 않았으나 내성균주의 유무는 사망자군에서 15 명(22.4%)으로 생존자군(11.7%)에 비해 유의한 차이가 있었고($p = 0.019$), 내성균주 중에서 다제내성결핵균주 만이 통계학적 의미가 있었다($p = 0.041$). 영상의학적 소견에서 침범된 폐구역은 사망자군에서 3.3 ± 1.5 개, 생존자군에서 2.1 ± 1.0 개로

사망자군에서 유의하게 높았으나($p < 0.05$), 흉부방사선촬영에 따른 중증도 분류 및 동공의 유무는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 4).

내원 당시에 시행한 혈액 검사에서 백혈구, 혈액요소질소, 크레아티닌, CRP 는 사망자군에서 유의하게 높았고, 혈색소, 림프구 수치, 나트륨, 알부민, 총 콜레스테롤은 유의하게 낮았다($p < 0.05$, Table 5).

전체 환자에서 가장 흔한 사망 원인은 패혈성 쇼크 24 명(35.8%)이었으며 다음으로 급성호흡곤란증후군 16 명(23.9%)이었다. 폐결핵이 사망의 직접적인 원인이 된 환자는 32 명(47.8%)으로 사망의 주요 원인은 패혈성 쇼크 15 명(46.8%), 급성호흡곤란증후군 9 명(28.1%), 객혈 7 명(21.8%), 호흡부전 1 명(3.1%)이었다. 폐결핵이 직접적인 사망원인이 아닌 환자군에서도 패혈성 쇼크(9 명, 25.7%)가 가장 흔한 원인이었으며 원인은 주로 폐렴(8 명, 88.9%)에 의한 것이었고 객혈 외의 출혈(14.2%) 및 폐동맥색전증(14.2%)이 같은 빈도로 발생하였다. 객혈은 결핵에 의해 사망한 환자군에서만 발생하였으며 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$, Table 6).

두 군에서 유의한 차이를 보이거나 의미가 있을 것으로 생각되었던 변수를 다중회기분석을 통해 분석한 결과에서 백혈구 수치, 혈액요소질소, 초기 중환자실 치료, 결핵 치료 중 입원 여부, 재원 기간이 독립적으로 사망에 영향을 미치는 인자였다(Table 7).

Table 1. Characteristics of pulmonary tuberculosis (TB) patients

| | Decedents (n=67)(%) | Survivors (n=179)(%) | OR (95% CI) | P-value |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------|---------|
| Age, years | 67.1±15.9 | 64.9±15.5 | | 0.326 |
| Sex | | | | |
| Male | 41(61.2) | 101(56.4) | 1.22(0.69-2.16) | 0.500 |
| Female | 26(38.8) | 78(43.6) | | |
| Smoking history | 35(52.2) | 92(51.3) | 1.05(0.59-1.87) | 0.870 |
| Admission route | | | | |
| OPD | 11(16.4) | 71(39.7) | | |
| ER | 56(83.6) | 108(60.3) | 3.35(1.64-6.82) | 0.001 |
| Initial admission ward | | | | |
| General ward | 37(55.2) | 165(92.2) | | |
| ICU | 30(44.8) | 14(7.8) | 9.56(4.62-19.78) | <0.001 |
| Hospital length of stay, days | 23.0±24.3 1-80 [†] | 13.9±15.8 3-39 [†] | | 0.006 |
| Under treatment for pulmonary TB at admission | 17(25.4) | 15(8.4) | 3.72(1.73-7.97) | <0.001 |
| History of stopping anti-TB medication by oneself | 8(11.9) | 5(2.8) | | 0.010* |

Abbreviation: OR, odds ratio; CI, confidence interval; OPD, outpatient department; ER, emergency room; ICU, intensive care unit

*: Fisher' s exact test; [†]: 2.5-97.5 percentile

Table 2. Chief complaints at admission

| | Total (n=246)(%) | Decedents (n=67)(%) | Survivors (n=179)(%) | OR (95% CI) | P-value |
|----------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-----------------|---------|
| Cough | 98(39.8) | 10(14.9) | 88(49.1) | 0.18(0.09-0.38) | <0.001 |
| Dyspnea | 95(38.6) | 32(47.7) | 63(35.1) | 1.68(0.95-2.97) | 0.072 |
| Sputum | 69(28.0) | 8(11.9) | 61(37.4) | 0.26(0.12-0.58) | 0.001 |
| Fever | 46(18.6) | 4(5.9) | 42(23.4) | 0.21(0.07-0.60) | 0.002 |
| Hemoptysis | 30(12.1) | 9(13.4) | 21(11.7) | 1.17(0.51-2.70) | 0.717 |
| General weakness | 27(10.9) | 12(17.9) | 15(8.3) | 2.39(1.05-5.41) | 0.033 |
| Poor oral intake | 17(6.9) | 6(8.9) | 11(6.1) | 1.50(0.53-4.24) | 0.439 |
| Nausea/vomiting | 8(3.2) | 4(5.9) | 4(2.2) | | 0.216* |
| Change of consciousness | 5(2.0) | 4(5.9) | 1(0.5) | | 0.020* |

Abbreviation: OR, odds ratio; CI, confidence interval
 *: Fisher' s exact test

Table 3. Comorbid diseases of the patients

| | Total (n=246)(%) | Decedents (n=67)(%) | Survivors (n=179)(%) | OR (95% CI) | P-value |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|---------|
| Comorbid diseases | 166(67.4) | 53(79.1) | 113(63.1) | 2.21 (1.14-4.29) | 0.017 |
| Hypertension | 80(32.5) | 21(31.3) | 59(32.9) | 0.93 (0.51-1.70) | 0.809 |
| Old pulmonary TB history | 42(17.0) | 13(19.4) | 29(16.2) | 1.25 (0.60-2.57) | 0.552 |
| Diabetes mellitus | 41(16.6) | 14(20.8) | 27(15.0) | 1.49 (0.73-3.05) | 0.276 |
| Pulmonary diseases | 32(13.0) | 12(17.9) | 20(11.1) | 1.74 (0.80-3.78) | 0.162 |
| Cerebrovascular diseases | 23(9.3) | 8(11.9) | 15(8.3) | 0.48 (0.60-3.68) | 0.393 |
| Malignancy | 20(8.1) | 9(13.4) | 11(6.1) | 2.31 (0.94-6.01) | 0.063 |
| Cardiovascular diseases | 13(5.2) | 6(8.9) | 7(3.9) | 2.42 (0.78-7.47) | 0.115 |
| Chronic hepatitis | 6(2.4) | 2(2.9) | 4(2.2) | | 0.665* |
| Renal diseases | 3(1.2) | 3(4.4) | 0 | | 0.020* |

Abbreviation: OR, odds ratio; CI, confidence interval

*: Fisher' s exact test

Table 4. Microbiology and Radiologic findings of the patients

| | Decedents (n=67)(%) | Survivors (n=179)(%) | OR (95% CI) | P-value |
|--|------------------------|-------------------------|-----------------|---------|
| AFB smear positive | 57(85.0) | 132(73.7) | 2.03(0.96-4.30) | 0.061 |
| Culture positive | 60(89.6) | 172(96.1) | 0.35(0.12-1.04) | 0.049 |
| TB-PCR positive | 41(61.2) | 141(78.8) | 0.76(0.32-1.85) | 0.549 |
| Drug-resistance Tbc | 15(22.4) | 21(11.7) | 2.39(1.14-5.04) | 0.019 |
| MDR-Tbc | 4(6.0) | 2(1.1) | | 0.041* |
| Numbers of lung field involved on chest X-ray | 3.3±1.5 | 2.1±1.0 | | <0.001 |
| Cavitary lesion | 21(31.3) | 60(33.5) | 0.91(0.50-1.65) | 0.746 |
| Severity on chest X-ray | | | | |
| mild | 6(9.0) | 18(10.1) | | |
| moderate | 27(40.3) | 100(55.9) | | |
| severe | 34(50.7) | 61(34.1) | | 0.050 |

Abbreviation: OR, odd ratio; CI, confidence interval; AFB, acid fast bacilli; TB-PCR, Mycobacterium tuberculosis complex-polymerase chain reaction; MDR, multi drug resistance

*: Fisher' s exact test

Table 5. Laboratory findings of the patients at admission

| | Decedents (n=67) | Survivors (n=179) | P-value |
|---|------------------------|-------------------------|---------|
| WBC ($10^3/\mu\text{L}$) | 12.48±7.68 | 8.82±4.02 | <0.001 |
| Hb (g/dL) | 11.28±2.07 | 12.13±1.97 | 0.003 |
| Lymphocyte ($10^3/\mu\text{L}$) | 0.90±0.64 | 1.27±0.72 | <0.001 |
| Sodium (mEq/L) | 134.96±6.09 | 136.62±5.71 | 0.047 |
| Potassium (mEq/L) | 4.32±0.86 | 4.28±0.62 | 0.724 |
| Blood urine nitrogen (mg/dL) | 31.56±31.45 | 17.10±13.46 | <0.001 |
| Creatinine (mg/dL) | 1.38±1.48 0.3-6.0* | 0.87±0.51 | 0.007 |
| Albumin (g/dL) | 2.93±0.61 | 3.43±0.57 | <0.001 |
| Glucose (mg/dL) | 150.85±78.51 | 152.99±86.92 | 0.860 |
| AST (U/L) | 49.12±69.18 10-222* | 47.58±83.42 14-220* | 0.894 |
| ALT (U/L) | 30.29±45.92 3-126* | 34.89±78.04 7-144* | 0.652 |
| Total Bilirubin (mg/dL) | 1.10±1.69 0.2-2.5* | 0.89±1.66 0.2-2.5* | 0.378 |
| Direct Bilirubin (mg/dL) | 0.64±1.51 0-1.4* | 0.45±1.50 0-1.8* | 0.406 |
| Total Cholesterol (mg/dL) | 119.75±44.90 | 140.64±40.84 | 0.001 |
| CRP (mg/dL) | 12.71±8.96 | 7.40±7.68 0.1-26.28* | <0.001 |
| Initial Pa _{0₂} (mmHg) | 78.41±28.86 | 85.94±25.68 | 0.071 |
| Initial Pa _{CO₂} (mmHg) | 32.99±7.40 | 33.55±6.28 | 0.612 |

Abbreviation: WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CRP, C-reactive protein

*: 2.5-97.5 percentile

Table 6. Causes of death in decedents

| Cause of death associated with pulmonary TB (n=32)(%) | |
|--|----------|
| Septic shock | 15(46.8) |
| ARDS | 9(28.1) |
| Hemoptysis | 7(21.8) |
| Respiratory failure | 1(3.1) |
| Cause of death which did not associate with pulmonary TB (n=35)(%) | |
| Septic shock | 9(25.7) |
| ARDS | 7(20.0) |
| Bleeding except hemoptysis | 5(14.2) |
| PTE | 5(14.2) |
| Respiratory failure | 2(5.7) |
| Cardiovascular disease | 3(8.5) |
| Malignancy | 2(5.7) |
| MODS | 2(5.7) |

Abbreviation: ARDS, acute respiratory distress syndrome; PTE, pulmonary thromboembolism; MODS, multiple organ dysfunction syndrome

Table 7. Factors of mortality in patients with PTB by multiple regression analysis

| | B | S.E | significance | OR | 95% CI |
|---|--------|-------|--------------|-------|-------------|
| WBC | 1.285 | 0.460 | 0.005 | 3.62 | 1.47-8.91 |
| Hb | 0.181 | 0.452 | 0.689 | 1.20 | 0.49-2.91 |
| Lymphocyte | 0.541 | 0.525 | 0.304 | 1.72 | 0.61-4.81 |
| Sodium | -0.025 | 0.529 | 0.963 | 0.98 | 0.35-2.75 |
| Blood urine nitrate | 1.935 | 0.600 | 0.001 | 6.93 | 2.14-22.45 |
| Creatinine | -1.257 | 0.694 | 0.070 | 0.29 | 0.07-1.11 |
| Total cholesterol | 0.116 | 0.770 | 0.881 | 1.12 | 0.25-5.08 |
| CRP | 0.620 | 1.217 | 0.610 | 1.86 | 0.17-20.20 |
| Albumin | 0.755 | 0.593 | 0.203 | 2.13 | 0.67-6.81 |
| General weakness | 0.315 | 0.695 | 0.650 | 1.37 | 0.35-5.35 |
| Change of consciousness | 2.658 | 1.429 | 0.063 | 14.27 | 0.87-234.73 |
| Admission route | -0.117 | 0.533 | 0.826 | 0.89 | 0.31-2.53 |
| Initial ICU care | 2.045 | 0.556 | 0.000 | 7.73 | 2.60-23.00 |
| Under treatment for pulmonary TB at admission | 1.896 | 0.586 | 0.001 | 6.66 | 2.11-20.98 |
| History of stopping anti-TB medication by oneself | 1.296 | 0.943 | 0.169 | 3.65 | 0.58-23.16 |
| Drug-resistance TB | 0.963 | 0.599 | 0.108 | 2.62 | 0.81-8.48 |
| Comorbid diseases | 0.974 | 0.519 | 0.061 | 2.65 | 0.96-7.32 |
| Hospital length of stay | 1.260 | 0.467 | 0.007 | 3.52 | 1.41-8.81 |
| Severity on chest X-ray | | | | | |
| Mild | | | 0.835 | | |
| Moderate | -0.487 | 0.812 | 0.549 | 0.62 | 0.16-3.02 |
| severe | -0.413 | 0.829 | 0.618 | 0.66 | 0.13-3.36 |

Abbreviation: B, regression coefficient; SE, standard errors; OR, odds ratio; CI, confidence interval; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; PTB, pulmonary tuberculosis

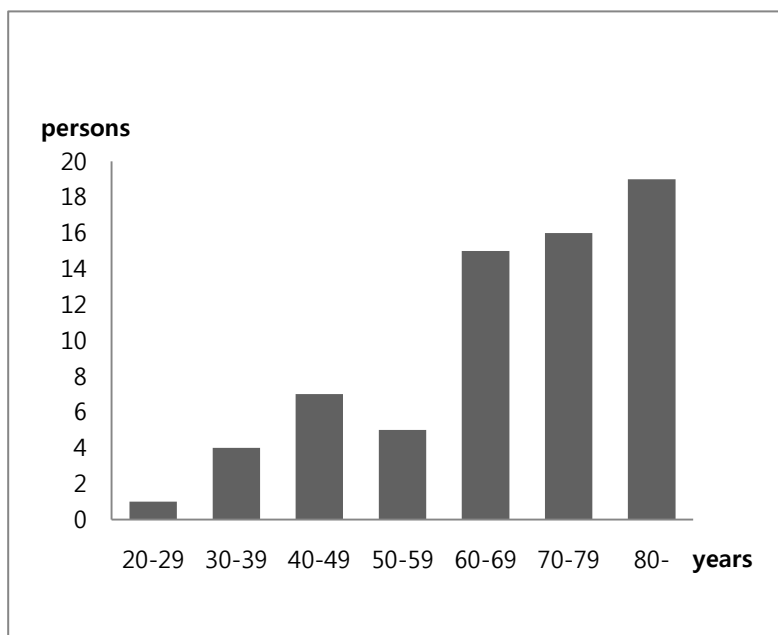


Figure 2. Age distribution of decedents

IV. 고찰

대한결핵협회에서 발표한 2010 년도 결핵 신환자 통계를 보면 인구 10 만 명 당 36,305 명의 결핵환자가 발생하였다.³ 이 중 28,176 명은 폐결핵 환자이고 실제로 진단되지 않았거나 신고되지 않았을 환자까지 고려한다면 보다 많은 환자가 있을 것으로 추정된다. 또한, 인구 10 만 명 당 사망률은 4.8%로 2000 년도의 7.2%에 비해 감소되어 국내 사망원인의 10 위권 밖에 있으며 최근 4 년 간은 큰 변화를 보이지 않고 있다. 본 연구에서 1,021 명의 호흡기 결핵 환자 중 미생물학적 검사에서 양성 소견을 보여 폐결핵을 진단받은 환자는 960 명이었고, 결핵을 동반한 67 명이 입원한 후 사망하였으며 사망률은 약 6.9%이었다. 이는 대한결핵협회가 2010 년도에 발표한 사망률 4.8%와 차이가 있었다.

Nguyen 등¹⁰은 North Carolina 에서 시행한 연구에서 약 10 년 동안 5,311 명의 결핵 환자 중 721 명(13.5%)의 환자가 사망한 것을 보고하였다. 이 연구에서는 고령, 속립성 또는 뇌수막 질환, 인간 면역 결핍 바이러스(HIV)가 결핵 사망의 위험인자로 보고하였다. Nahid 등¹¹은 San Francisco 에서 시행한 연구에서 1990 년부터 2001 년 동안 565 명의 환자 중에 37 명(6.6%)이 사망하였고 HIV 동시 감염, 결핵 진단 당시 고령, 객담 도말 양성, 결핵 치료를 잘 받지 못한 경우가 사망과 관련 있는 인자로 보고하였다. Low 등¹²은 Singapore 에서 2000 년부터 2006 년까지 7,433 명의 환자를 대상으로 한 연구에서 884 명(11.9%)이 사망하였다고 보고하였다. 당시 위험 인자는 고령, 남성, 말레이 민족, 미생물학적 확진, 장기 요양 시설에 있었던 과거력, 적어도 아이소니아지드에 내성이 있는 균주 등이었다. Lefebvre 등¹³은 유럽연합에 속해있는 15 개 국가에서 2002 년부터 2004 년까지 39,566 명의 환자를 대상으로 연구하였고 3,085 명(7.8%)이 사망한 것으로 보고하였다. 조사한 결핵 환자에서의

사망에 대한 위험인자에는 고령, 아이소나리아지드와 리팜핀에 대한 내성이 사망에 대한 연관성이 강한 인자였으며, 그 외에 남성, 결핵 치료 과거력 등이 있었다. 아프리카에서는 결핵 자체와 연관된 위험인자보다 주로 HIV 동반 감염과 연관된 사망에 대한 보고가 많다.¹⁴⁻¹⁵ 국내에서는 결핵과 관련된 사망 인자에 대한 논문이 거의 없으나 신 등¹⁶이 2006 년도에 시행한 연구에서 사망환자 27 명, 대조군 54 명을 대상으로 비교 분석하였으며 동반 질환, 응급실을 통한 입원, 초기 중환자실 치료, 내원시 호흡곤란, 전신쇠약감, 속립성 결핵, 혈색소, 혈액요소질소, 알부민, 콜레스테롤, AST, CRP 에서 유의한 차이를 확인하였으며, 이 중 초기 중환자실 치료와 알부민이 독립인자로 확인되었다. 아프리카를 제외한 다른 지역에서는 고령이 위험인자였으며 그 외에 HIV, 성별, 내성균주 중에서 주로 아이소나리아지드 내성균주가 포함되었다. 본 연구를 포함한 국내 연구는 연령과 성별을 짝지어 분석하였기 때문에 연령 및 성별이 위험인자에서 제외되었다. 그러나, 사망환자의 연령분포를 보면 60 세 이상의 고령환자에서 그 수가 증가되어 있는 것을 볼 수 있으며(Figure 2) 이를 통해 연령의 증가도 사망과 연관된 인자일 수 있음을 고려해야 하겠다. 내성균주 중에서는 다제약제내성균주에서만 두 군간에 의미가 있었으나 선택된 환자에서 각 약제에 따른 내성균주 동정 수가 많지 않았기 때문에 통계적 의미가 있다고 판단하는데 어려움이 있다. 그리고, 대부분의 환자에서 HIV 에 대한 검사는 이뤄져 있지 않았기 때문에 위험인자여부는 알 수 없는 상태이나 국내에도 HIV 환자가 과거에 비해 증가되고 있는 상태로 신¹⁶ 등이 언급한 것처럼 HIV 와 연관된 연구도 필요할 것으로 판단된다.

생물학적, 지역적, 환경적 요인이 비슷한 국내 논문과 결과를 비교해 보면 국외 논문과는 다르게 비교적 많은 위험인자 항목이 겹치는 것을 확인할 수 있었다. 입원 당시 환자의 전신상태 및 집중치료가 필요한 상황으로 판단할 수 있는 응급실을 통한 입원, 초기 중환자실 치료, 전신쇠약감, 혈액요소질소, CRP 와 같은 인자 및

영양상태를 확인할 수 있는 혈색소, 알부민, 총 콜레스테롤과 같은 인자가 두 논문에서 의미가 있었다. 그 외에 동반질환 유무가 있었으며 초기 중환자실 치료는 공통된 독립인자였다. 이를 통해 우리나라에서는 입원 당시 환자의 전신상태, 영양상태 및 집중치료가 필요한 상황이 환자의 예후에 큰 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었다. 이는 Rao¹⁷ 등이 사망과 관련된 인자는 결핵의 중증 및 만성 정도뿐만 아니라 환자의 기본적 건강 상태도 영향을 미친다고 했던 것과 일치한다.

본 연구의 환자들은 입원 당시 증상에서 기침, 호흡곤란을 가장 많이 호소하였으나 사망자군에서는 기침 증상이 없는 경우가 통계적 유의성을 보이고 있었으며 전신쇠약감과 의식변화가 있던 환자에서는 두 군 사이에 통계적 의미가 있었다. 또한, 사망자군에서 53 명(79.1%)이 동반질환이 있었으며 동반질환의 유무는 두 군 사이에 통계적 의미가 있었다. 동반질환 중에 폐결핵 과거력 또는 만성폐쇄성폐질환, 미만성폐질환, 천식과 같은 호흡기 질환은 두 군 사이에 유의한 차이는 없었고, 말기 신부전을 포함한 신장질환 만이 유의한 차이가 있었다.

미생물학적 통계에서 Low¹² 등과 Lefebvre¹³ 등이 보고한 것처럼 본 연구에서도 객담도말 및 배양 검사의 양성 여부보다 내성균주의 유무가 의미있었으며 특히 다제내성약제균주에서 의미가 있었다.

영상의학적으로 폐구역을 6 개로 나누어 두 군 간의 침범된 폐구역수를 비교하였을 때 사망자군에서 폐침범이 의미있게 많았으나 방사선 사진을 통해 3 단계로 중등도를 나누었을 때는 통계적 유의성은 없었고($P=0.05$) 다변량검정에서도 독립된 인자로 나타나지는 않았다.

입원 당시 혈액 검사에서 백혈구 수치 및 CRP 의 증가는 두 군 사이에 의미 있는 차이가 있었으나 백혈구 수치 만이 사망과 연관된 독립인자로 나타났다. 백혈구와 CRP 수치는 내원 당시 환자의 염증 반응 상태가 사망에 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 것으로 판단되며, 최근 Rasmussen¹⁸ 등은 procalcitonin 도 결핵에서 질환의

중증 정도 및 사망을 예측하는 데 도움이 될 수 있다고 보고하였다. 추후 연구에서는 procalcitonin 과의 연관관계에 대해서도 확인하는 것이 필요하겠다.

일반적으로 영양상태 평가에 도움을 주는 혈장 단백질에는 알부민, 전알부민, 트랜스페린, 페리틴 등이 포함된다.¹⁹ Goldwasser 등²⁰ 은 알부민 수치가 감소할 수록 사망률이 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서 알부민은 사망자 군의 수치가 대조군에 비해 의미있게 낮았으나 독립인자로 나타나지는 않았으며 좀 더 정확하게 영양상태를 파악하기 위해서는 체질량지수도 함께 측정하는 것이 도움이 될 것으로 판단된다.

사망환자에서 32 명(47.7%) 만이 폐결핵이 사망과 직접적인 관련이 있었으며 가장 흔한 원인은 패혈성 쇼크와 연관되어 있으나 폐결핵이 직접 원인이 아닌 사망자군과 의미있는 차이를 보인 증상은 객혈(7 명, 21.8%)이었다. Davis⁵ 등이 보고한 내용에서도 41 명의 사망환자 중 20 명(49%) 만이 결핵이 원인이 되어 사망하였으며 객혈로 인한 사망은 4 명(20%)으로 본 연구와 비슷한 결과를 보였다.

본 연구와 신¹⁶ 등의 연구에서 시행한 다변량분석에서 공통된 독립인자로 초기 중환자실 치료가 유일하였다. Zahar²¹ 등은 결핵의 진단과 치료의 지연 및 기계환기를 요하는 중증의 활동성 폐결핵은 높은 사망률을 보인다고 언급하였으며, 중환자실 환자에서 호흡부전과 연관된 결핵의 치료가 늦으면 사망률은 높아진다고 보고하였다. 국내에서 강²² 등이 중환자실로 입원한 43 명의 폐결핵 환자에 대해 시행한 연구에서 12 명이 사망하였으며, 본 연구에서는 44 명이 중환자실로 입원하였으며 30 명이 사망하였다. 이 연구에서 단변량분석에서 의미있는 항목은 주증상 중 기침, 침범된 폐구역 수, 림프구 수치, 알부민, 콜레스테롤, CRP 등이 있었으며 다중회귀분석에서 호흡부전이 사망에 영향을 미치는 독립적인 인자였다.

본 연구를 통해 결핵이 동반된 환자에서 사망과 연관된 인자들에 대해 확인할 수 있었으나 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 대조군 선정에 있어 나이와 성별을 맞춰

짜지었으나 대조군의 고령 환자는 22 명이 부족하여 분석에 영향을 미쳤을 수 있으며 내성균주와 같은 인자에서는 적은 수가 선택되어 실제와는 다른 결과가 나타날 수 있다. 둘째, 과거 의무기록 만을 가지고 후향적 연구로 진행하였기 때문에 이에 대한 제한이 있다. 셋째, 입원 중 우연히 발견된 폐결핵 중에는 질환의 정도가 경도이어서 사망과 직접적인 연관성이 없는 경우도 있을 수 있겠다. 넷째, 입원하여 사망한 환자만을 사망자군으로 정하였기 때문에 치료에도 불구하고 회복의 가능성이 없어 퇴원 후 사망한 경우에 대한 자료는 알 수 없어 실제 사망과 연관된 인자와 차이가 있을 수 있겠다.

폐결핵의 치료에 있어서 질병이 진행하여 악화된 상태에서 치료하는 것은 사망 확률이 높아질 수 있으므로 환자의 전신상태를 안정적으로 유지하고 초기에 진단하여 질환이 악화하기 전에 적절한 치료를 시행하는 것이 결핵으로 인한 사망을 줄이는 데에 기여할 수 있을 것으로 판단된다.

V. 결론

본 연구는 결핵이 동반된 입원 환자 중 사망한 환자에서 사망과 연관된 인자를 알아보고자 시행하였다.

환자의 전신상태를 유추해 볼 수 있는 초기 중환자실 치료, 응급실을 통한 입원, 재원 기간, 폐침범 구획 수, 혈액요소질소, 크레아티닌, 동반질환 유무와 같은 인자와 염증 정도를 알 수 있는 백혈구 수치, CRP 및 영양상태를 파악할 수 있는 혈색소, 림프구 수치, 알부민, 총 콜레스테롤이 사망환자에 있어 의미있는 인자로 나타났다. 그 외의 인자로는 결핵 치료 중 입원 여부, 자의로 치료 중단, 내성균주 여부, 나트륨이 있었으며 백혈구 수치, 혈액요소질소, 초기 중환자실 치료, 결핵 치료 중 입원 여부, 재원 기간이 사망에 영향을 미치는 독립적인 인자로 나타났다.

본 연구를 통해 향후 결핵으로 입원한 환자에 있어 예후를 판단하는데 도움이 될 수 있겠으며 국내의 타 기관과 함께 결핵에 대한 연구에 있어 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. World Health Organization Report - Global Tuberculosis Control Geneva, Switzerland; 2010
2. Kostat.go.kr[Internet]. Daejeon: STATISTICS KOREA; c1996- [cited 2011 NOV 17]. Available from: <http://kostat.go.kr/>.
3. Knta.or.kr[Internet]. Seoul: Korean National Tuberculosis Association; [cited 2011 NOV 17]. Available from: <http://www.knta.or.kr/>.
4. Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F, Kwanjana JH, Salaniponi FM. High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5: 1000-5
5. Davis CE, Jr, Carpenter JL, McAllister CK, Matthews J, Bush BA and Ognibene AJ. Tuberculosis. Cause of death in antibiotic era. *Chest* 1985;88:726-9
6. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50
7. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, Saikku P. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301
8. Hall RG, Leff RD, Gumbo T. Treatment of active pulmonary tuberculosis in adults: current standards and recent advances. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy* 2009;29:1468-81

9. Hong YP. Chapter 13. Clinical Diagnostic Classification. In: Hong YP, Kim SJ, editors. Tuberculosis. 4th ed. Seoul: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 1993. p.142-3.
10. Nguyen LT, Hamilton CD, Xia Q, Stout JE. Mortality before or during treatment among tuberculosis patients in North Carolina, 1993-2003. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:257-62
11. Nahid P, Jarlsberg LG, Rudoy I, Jong BC, Unger A, Kawamura LM, Osmond DH, Hopewell PC, Daley CL. Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases* 2011;11:1
12. Low S, Ang LW, Cutter J, James L, Chee CB, Wang YT, Chew SK. Mortality among tuberculosis patients on treatment in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:328-34
13. Lefebvre N, Falzon D. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir J* 2008;31:1256-60
14. Meintjes G, Schoeman H, Morroni C, Wilson D, Maartens G. Patient and provider delay in tuberculosis suspects from communities with a high HIV prevalence in South Africa: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2008;8:72
15. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:143-52
16. Shin SR, Kim CH, Kim SE, Park YB, Lee JY, Mo EK, Kim CH, Eom KS, Jang SH, Kim DG, Lee MG, Jung KS. Predictors on In-hospital Mortality Following In-hospital Diagnosis of Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:233-8
17. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1998;114:

1244-52

18. Rasmussen TA, Søgaaard OS, Camara C, Andersen PL, Wejse C. Serum procalcitonin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:251-6
19. DeLegge MH, Drake LM. Nutritional Assessment. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:1-22
20. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997;50:693-703
21. Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lassence A, Lucet JC, Regnier B, Schlemmer B, Bedos JP. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001;27:513-20
22. Kang JY, Kim MS, Kim JS, Kang HH, Kim SS, Kim YH, Kim JW, Lee SH, Kim SC, Moon HS. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Patients with Pulmonary Tuberculosis Admitted to Intensive Care Units. *Tuberc Respir Dis* 2010;68:259-266

ABSTRACT

Risk factors related with mortality in patient with pulmonary tuberculosis

Chong Whan Kim

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Won-Yeon Lee)

Background and objective. The prevalence rate of pulmonary tuberculosis (PTB) is steadily decreasing in South Korea. However, PTB is a disease with relatively high mortality and morbidity rates. In 2008, the number of deaths caused by PTB in Korea was 2,125, with a mortality rate of 4.3%. Although there are internationally many studies and statistics about risk factor of PTB mortality, we have few domestic paper. The aim of this study is to determine predictive factors for mortality among the in-hospital patients associated with PTB.

Methods. We reviewed medical records of 2,122 adult patients diagnosed with tuberculosis at Yonsei University Wonju Christian Hospital from December 2006 to January 2011. In this study period, 960 patients were diagnosed with PTB by positive Acid fast bacilli smear and/or mycobacterial culture of the respiratory specimen. We compared the groups of patients deceased (group D) and

patients discharged alive with PTB (group A). Patients selected for group A were approximately three times the number of group D in match with age and sex. The total number of patients was 67 (41 males, 26 females) in group D, and 179 (101 males, 78 females) in group A.

Results. Mean ages of group D and group A were 67.1 and 64.9 years, respectively. At the time of admission, most common symptoms of group D's were dyspnea (47.7%) and general weakness (17.9%). Mortality was significantly associated with increased values of white blood cell (WBC), blood urine nitrogen (BUN), creatinine, C-reactive protein (CRP), numbers of involved lung field and length of hospitalization. Also, it was associated with decreased values of hemoglobin, lymphocyte, sodium, albumin and cholesterol. Furthermore, admission through the emergency department (OR:3.35, 95% CI: 1.64-6.82, P<0.05), initial intensive care unit admission (OR:9.56, 95% CI: 4.62-19.78, P<0.05) and drug resistant PTB (OR:2.39, 95% CI: 1.14-5.04, P<0.05) affected mortality in PTB patients. Independent predictors associated with PTB mortality are WBC, BUN, initial intensive care unit care, admission during treatment of tuberculosis and hospital day.

Conclusion. In our study, parameters associated with nutritional status, disease severity at the time of admission, and drug resistant status were significantly associated with in-hospital mortality of pulmonary tuberculosis.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Mortality, Risk factor