말기 암 환자에서
여명 예측지수(*PPI, PaP*)의 타당도 검증

연세대학교 보건대학원
역학통계학과
김 영 성

말기 암 환자에서
여명 예측지수(*PPI, PaP*)의 타당도 검증

지도 강대룡 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2007년 6월 28일

연세대학교 보건대학원

역학통계학과

김 영 성

김영성의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 보건대학원

2007년 6월 28일

차 례

국문요약 ····· iv

Ⅰ. 서론 ····· 1

1. 연구의 필요성 ····· 1
2. 연구의 목적 ····· 2
3. 이론적 배경 ····· 3

Ⅲ. 연구방법 ····· 7

1. 연구의 틀 ····· 7
2. 연구대상 및 자료수집 방법 ····· 8
3. 측정변수 ····· 9
4. 자료 분석방법 및 통계기법 ····· 10

Ⅳ. 연구결과 ····· 11

1. 연구대상자의 일반적인 특성 ····· 12
2. 완화의료 예후지수(Palliative Prognostic Index : PPI), 완화의료 예후점수(Palliative Prognostic Score: PaP)와 실제 여명일수와의 관계 ····· 13
3. 전문의가 계산한 PPI, PaP와 실제 생존일수와의 상관분석 ····· 14
4. 완화의료 예후지수(PPI)의 타당도 검증 ····· 15
5. 완화의료 예후점수(PaP)의 타당도 검증 ····· 18
6. PPI, PaP 항목별 생존일수에 미치는 영향 ····· 20

Ⅴ. 고찰 ····· 22

Ⅵ. 결론 ····· 26

참고문헌 ····· 27

부록 ····· 29

ABSTRACT ····· 38

표 차 례

표 1. 연구에 사용된 변수 및 내용 ····· 9
표 2. 연구대상자의 일반적인 특성 ····· 12
표 3. PPI, PaP와 실제 생존일수 ····· 13
표 4. PPI, PaP와 실제 생존일수와의 상관관계 ····· 14
표 5. 실제 생존일수에 따른 PPI의 타당도 ····· 16
표 6. 실제 생존일수에 따른 PaP의 타당도 ····· 18
표 7. 사망 비교 위험도 ····· 20
표 8. 사망 비교 위험도 ····· 21

그 림 차 례

그림 1. 연구의 틀 ····· 7
그림 2. PPI에 따른 두 그룹(5점 기준)간의 생존기간 분석 ····· 17
그림 3. Cut-off point ····· 17
그림 4. PaP에 따른 두 그룹(7점 기준)간의 생존기간 분석 ····· 19
그림 5. PaP에 따른 세 그룹간의 생존기간 분석 ····· 19

국문요약

본 연구는 여명이 6개월 정도 예측되는 호스피스병동에 입원한 말기 암 환자들을 대상으로 외국에서 사용되고 있는 여명 예측지수(PPI, PaP)의 타당도를 검증하고자 하는 연구이다.

연구 대상은 2006년 1월부터 2007년 4월까지 호스피스 병동을 운영하는 경기 소재 종합병원에서 입원했던 226명의 환자들을 대상으로 분석하였으며 주요 결과는 다음과 같다.

1. 2006년 1월부터 2007년 4월까지 대상자는 총 226명 이었고 남자는 118명(52.21%), 여자는 108명(47.79%)이었으며 평균 연령은 65.49±12.84세였고 평균 생존기간은 32.14±47.27일 이었다. 원발 병소는 폐 69명(30.53%), 간 24명(10.62%), 위 52명(23.01%), 자궁 18명(7.96%), 대장 25명(11.06%), 췌장 26명(11.50%), 유방 12명(5.31%) 이었다.

2. 완화의료 예후지수(Palliative Prognostic Index: PPI), 완화의료 예후점수(Palliative Prognostic Score: PaP)와 실제 여명과의 관계는 점수가 낮을수록 생존일수가 증가함을 보였다.

3. 전문의가 계산한 PPI, PaP와 실제 생존일수를 상관분석으로 비교하였다. PPI의 경우 Person's 상관계수가 -0.371, PaP는 -0.447로 음의 관계를 보였다. 즉 예후지수의 총점이 작을수록 오래 생존하였음을 보여주었고 이는 통계학적으로 유의하였다.

4. 완화의료 예후지수(PPI)의 타당도 검증은 기존에 사용하던 PPI와 본 연구에서 ROC(Receiver Operating Characteristic)커브를 이용하여 정해진 Cut-off point를 비교하여 타당도를 검증하였다. 6점을 기준으로 하여 6점 이상일 때 여명이 3주 미만이라는 예측에 대한 민감도는 76%, 특이도는 81.7%이었고, 5점을 기준으로 하였을 때는 민감도 82%, 특이도 75%였다, 이외에 각각의 원발 병소별로 각각의 민감도와 특이도를 계산하였다. 또한 본 연구에서 정해진 Cut-off point를 기준으로 하여 Kaplan-Meier 방법으로 생존곡선을 얻었으며, 로그변환

분석에서 5점 이하인 군이 5점 이상인군에 비해 의미있게 오래 생존하는 것으로 나타났다. 이는 통계학적으로 유의하였다(P=0.0002).

5. 완화의료 예후점수(PaP)의 타당도 검증은 본 연구에서 ROC커브를 이용하여 정해진 Cut-off point를 기준으로 하여 두 개의 군으로 나누어 민감도와 특이도를 계산하였다. 7점 이하 일때 여명이 30일 이상이라는 예측에 대한 민감도는 78%, 특이도는 80%이었다. 또한 본 연구에서 정해진 Cut-off point를 기준으로 하여 Kaplan-Meier 방법으로 생존곡선을 얻었으며, 로그변환 분석에서 7점 이하인 군이 7점 이상인군에 비해 의미있게 오래 생존하는 것으로 나타났다. 이는 통계학적으로 유의하였다(P<0.001).

6. CoX's 비례함수를 이용하여 실제 생존일수를 종속변수로 하고 PPI, PaP의 각각 항목들을 독립변수로 하여 항목별 생존일수에 미치는 영향을 계산하였다. PPI의 경우 5가지 항목 중 나이와 성별을 통제한 경우, 부종(HR=1.366, P<0.0344)의 유무가 가장 생존일수에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 또한 PaP의 경우에는 백혈구 수치(HR=1.370, P<0.0062)가 생존일수에 가장 영향을 미치는 것으로 나타났다.

본 연구결과를 종합하면 여명 예측지수(PPI, PaP)는 우리나라 말기 암 환자의 여명예측에 타당한 도구로 증명되었다. 기존에 사용하던 예후지수와 새로운 기준값을 구하여 우리나라 실정에 적용하여도 민감도, 특이도의 상대적인 비율의 차이가 있었으나 역시 타당도가 입증되었다.

향후 우리나라에서 다양한 지역과 기관에 걸쳐 원발병소, 증상, 수행 능력, 임상병리 검사 결과, 합병증 등을 포괄하는 예후예측 연구를 지속적으로 시행할 필요가 있다.

Ⅰ. 서 론

1. 연구의 필요성

우리나라에서도 암에 의한 사망률이 증가하고 있고, 최근 다양한 암 치료기법의 발달에 따라 여명도 늘어나는 추세이다. 늘어나는 말기 암 환자를 진료하는데 있어 완치를 치료목적으로 두는 것은 환자나 가족, 의료진 모두 적절치 않다는 것을 알고 있고, 여명예측에 따라 입원 당시에 환자에게 꼭 필요한 의료행위와 적절한 완화의료를 해야 한다고 생각하고 있다. 이러한 이유로 믿을 만한 여명예측은 완화의료의 근간을 이룬다. 여명의 정도에 따라 생의 마지막 치료에 대한 선택이 달라지고 그 선택에 따라 환자를 존엄한 임종에 이르게 할 수도, 고통을 더 주게 될 수도 있기 때문이다. 즉 적절한 의료를 적절한 시점에 제공하기 위해서 여명예측이 필요하다. 또한 여명예측은 의료의 적절성을 판단하는 중요한 잣대로도 사용되고, 환자 자신에게는 생애정리와 죽음을 수용할 준비를 적극적으로 해야 할 시기임을 일깨우게 하며 환자 가족들에게는 환자를 떠나보낼 마음의 준비, 치료기간 예측에 따른 비용준비 등의 현실적 문제에 도움을 줄 수 있다(Yun YH. 2001).

본 연구에서는 말기 암 환자 진료의 질 향상을 목표로 하며 세부적으로는 말기 암 환자의 여명을 예측하는 외국지표를 국내 말기 암 환자에게 적용하여 지표의 타당성을 보고자 하였으며, 여명예측 지표와 의료인의 예측시기를 비교하여 의사에게 피드백을 주어 예측의 정확도를 높이고자 한다. 마지막으로 이를 토대로 국내 말기 암 환자의 특성을 파악하여, 국내 여건에 맞는 예후예측 지수를 개발에 기여하고자 한다.

2. 연구의 목적

본 연구의 목적은 우리나라 말기 암 환자를 진료함에 있어서 진료의 질을 향상시키고자 하였으며 구체적인 세부목적은 다음과 같다.

첫째, 호스피스 병동에 입원중인 말기 암 환자들의 일반적인 특성을 알아본다.

둘째, 여명 예측지수(PPI, PaP)의 타당도를 검증한다.

셋째, 여명 예측지수 중 실제 생존일수에 영향을 미치는 인자를 확인한다.

넷째, 우리나라 실정에 맞는 예후지수 개발에 기여하고자 한다.

3. 이론적 배경

호스피스(hospice)의 어원은 본래 라틴어인 호스피탈리스(hospitalis)와 호스피티움(hospitium)에서 기원 되었다. 호스피스는 말기 환자에 대한 잘못되고 부적절하며 무관심한 치료에 대한 반발로 시작되었다. 그 동안 의학은 임종환자의 육체적, 정신적, 사회적, 영적 고통은 잘 인식하지만 그 고통을 해결하려는 일은 거의 하지 않았고 다만 생명 연장을 위한 처치만 하였다. 그 결과 환자들의 삶이 연장되는 것이 아니라 임종시간만이 늘어나는 것이다. 호스피스는 이러한 잘못된 치료에 대한 반응이며 의료현실의 일반적인 환멸에 대한 반발이다. 호스피스는 의사혼자 서하는 것이 아니라 환자와 보호자를 포함하여 간호사, 사회복지사, 성직자 등 모든 분들이 참여하여 단순히 육체적 증상뿐만 아니라 정신적, 사회적, 영적인 면까지 포함한 전인적인 치료를 하는 것이다. 즉 치료의 초점은 환자와 가족들의 요구에 맞게 개별적으로 시행한다(이경식 et al, 2006).

호스피스 치료의 일반적인 원칙은 다음과 같다.

첫째, 사람은 유일무이하며 그 무엇보다도 바꿀 수 없을 만큼 개개인 한 사람, 한 사람이 소중하다.

둘째, 환자와 가족, 치료자들은 환자의 인간 존엄성을 최대한 반영하며 모든 치료 단계에서 삶의 질을 높이는데 모든 노력을 한다.

셋째, 각 개인에게 최대한 좋은 방법을 제시하며 환자의 치료 증진을 위한 모든 노력을 제공한다.

넷째, 환자나 가족들이 어쩔 수 없는 죽음을 받아들이도록 서로 공유하고 그들을 도와주도록 힘쓴다.

여명예측의 원칙

암은 비교적 예측 가능한 여명을 갖고, 말기의 급격한 진행을 특징으로 한다. 우리나라 10대 암의 5년 생존율은 다음과 같다. 남성은 방광암 57.8%, 후두암 51.8%, 대장암 48.6%, 비 호지킨스 림프종 40.4%, 위암 39.3%, 백혈병 25.8%, 식도암 10.7%, 폐암 9.4%, 간암 9.3%, 췌장암 6.7%이다. 여성은 갑상선암 92.9%, 유방암 75.7%, 자궁경부암 73.9%, 난소암 62.3%, 대장암 50.3%, 위암 41.2%, 백혈병 30.4%, 폐암 11.8%, 간암 10.7%, 췌장암 9.1%이다(통계청, 2002). 외국의 자연경과 보고에 따르면 대장암 4기에서 5개월, 진행성 위암에서 5개월, 두경부의 편평상피 세포암 4기가 4개월, 폐의 비소세포성 암 3b와 4기가 4-5개월, 간세포암이 1개월, 췌장암 3개월이 생존 중앙값(median survival data)이다. 또한 환자의 수행상태는 여명 예측에서 가장 중요한 단일 요인이다(McCusker J, 1984). 암 환자는 생의 마지막 3개월에 기능의 70-80%를 소실한다. 수행상태는 환자의 기능을 포괄적으로 나타낸다(염창환 et al, 2002). 수행지수는 Karnofsky Score(0-100, 정상 100, 죽음 0)와 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group ; 0-4, 정상 0, 와상 4)가 널리 쓰인다. 국가간 비교연구가 많이 이루어진 것은 Karnofsky Score이고, ECOG는 분류가 보다 간단하여 쓰기에 편하다(최윤선, 1997).

말기 환자의 여명예측에 도움이 되는 인자로 암의 종류, 합병증, 환자의 수행상태(performance status), 환자의 증상과 징후, 여러 가지 임상병리 결과, 의사의 예측등이 알려져 있고, 현재까지 개발된 위의 인자들을 포함하는 단일 여명예측 지수로는 ECOG, Karnofsky Score, 완화의료 수행지수(Palliative Performance Scale; PPs), 완화의료 예후지수 (PPI), 완화의료 예후점수 (PaP), Taiwan 예후지수 등이 있다. 완화의료 예후지수(PPI)는 Morita등이 제시하였으며 6점 이상이면 3주 미만 생존을 예측하는데, 이의 민감도는 80%, 특이도는 85%로 보고되었다(Morita T et al, 1999). 완화 의료 예후 점수(PaP)는 Maltoni등이 제시하였으며 이는 30일 이상 살 확률을 세 군으로 나누어 예측한 것으로 PaP이 5.5점 이하면 한 달 살 확

률이 70%를 넘고, 5.6점 이상 11.0점 이하면 한 달 살 확률이 30-70%, 11점 초과면 한 달 살 확률이 30%미만이라고 보고하였다(Maltoni M et al, 1999).

지금 까지 일반적으로 시행하는 여명예측의 원칙은 다음과 같다(서상연, 2005).

- 기능저하의 속도는 일정하다. 환자가 다달이 기능이 저하되면 여명을 몇 개월로 보고, 한주가 다르게 저하되면 수주 여명, 나날이 저하되면 수일로 예측한다.
- 예측의 가장 중요한 단일 요인은 기능 상태(수행상태)이다.
- 치료가 실패한 시기 혹은 재발시기(말기 판정시기), 원발암의 종류, 합병증을 고려한다.
- 환자의 기능은 계단모양으로 진행하여 급격한 변화를 보인다.
- 여명예측의 본질적 한계를 감안하여 범위를 넓게 잡는다.
- 일정기간 환자를 관측하면 예후에 대한 임상적 느낌이 생긴다.
- 의사들은 생존기간을 낙관하는 경향이 있다.
- 예후지수도 적극 활용한다.

말기 암의 여명은 평균 6개월이다. 항암치료를 받지 않은 전이된 고형암은 6개월 미만의 여명을 갖는다(수행 상태가 좋은 전립선암과 유방암은 제외). 악성 복수, 흉수, 장폐색이 동반되면 여명 6개월 미만이며 항암치료 실패 후 여명은 평균 4개월이다. 악성 고 칼슘혈증, 악성 심낭 삼출, 전이성 뇌수막염, 다발성 뇌전이로 방사선 치료를 받지 않는 경우에는 여명 평균은 2개월이며, 완화의료 병동 입원기간은 전 세계적으로 평균 1개월이다(서상연, 2005).

Ⅲ. 연구방법

1. 연구의 틀

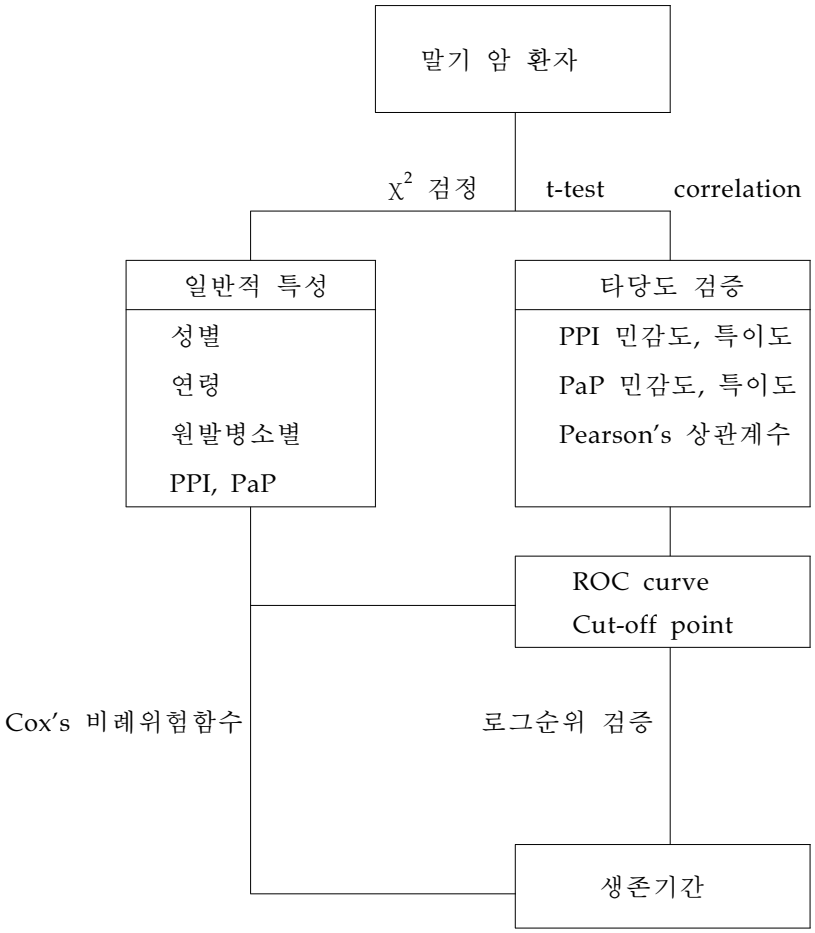


그림 1. 연구의 틀

2. 연구 대상 및 자료수집 방법

연구대상은 호스피스, 완화의료 표준과 규정(국립암센터, 2004)에서 규정한 호스피스 완화의료 대상자 즉, 적극적인 항암치료(수술, 약물요법 등)로서도 환자의 경과가 더 이상 호전되지 않으리라고 판단되고 전신상태가 악화되는 환자 중 암환자로 완화의료를 받기 위해 경기소재 일개 종합병원 호스피스 병동에 입원 치료 중인 사람들 중 2006년 1월부터 2007년 4월까지 입원한 말기 암 환자를 대상으로 조사하였다. 이중 여러 번 입원한 환자의 경우에는 처음 입원만을 기준으로 하였으며, 총 환자수는 400여명이었으나 다빈도 암(위, 폐, 간, 유방, 자궁, 췌장, 대장)만을 선정하여 226명을 대상으로 하였다.

입원당일의 완화의료 예후지수(PPI)와 완화의료 예후점수(PaP)를 의무 기록지에 기록하였다. PPI는 PPS, 경구 섭취량, 부종, 휴식 시 호흡곤란, 섬망 여부를 이용하여 계산하였다. PPS는 Karnofsky score를 교정한 것으로 환자의 전반적인 상태에 따라 0점(죽음)에서 100점(정상)으로 분류된다. PaP는 호흡곤란, 식욕 감퇴, Karnofsky score, 의사의 예후 예측, 백혈구 수, 임파구 수(%)를 이용해서 계산하였다.

완화의료 예후지수(PPI)와 완화의료 예후점수(PaP)를 전문의가 기록한다.

3. 측정변수

표 1. 연구에 사용된 변수 및 내용

변수	범주
성별	남자, 여자
연령	호스피스 병동 입원당시 연령
원발부위	폐암 간암 위암 자궁암 대장암 췌장암 유방암
생존기간	입원부터 사망일까지의 기간
PPI (3주이상 생존 가능성)	완화의료 수행 지수 경구 섭취량 부종 휴식시 호흡곤란 섬망
PaP (30일 생존 가능성)	호흡곤란 식욕부진 Karnofsky Score Clinical prediction of survival 백혈구 수 임파구 수
전이 여부	유 무
치료 종류	항암 수술 방사선 치료 항암 , 수술 항암, 방사선 치료 수술, 방사선 치료 모두 무

4. 자료 분석 방법 및 통계기법

본 연구에서는 2006년 1월부터 2007년 4월까지 호스피스 전문병원에 입원한 환자에 대해 정리된 자료이다. 이는 SAS 9.1 통계프로그램을 이용하여 분석하였다. 통계적 유의성은 $p<0.05$ 인 경우 유의한 것으로 정의 하였다.

1) 말기 암 환자의 일반적인 특성, 원발 병소에 따른 분포를 기술통계량, χ^2-test, independent two-sample t-test를 통해 알아 보았다.

2) PPI , PaP 타당도(민감도, 특이도)를 계산하였고, Pearson's상관계수를 측정하였다.

3) PPI, PaP를 ROC curve를 이용하여 새로운 Cut-off point를 찾았다.

4) PPI, PaP를 두 그룹으로 나누어 생존함수를 Kaplan-Meier method를 이용하여 알아보았다.

5) PPI, PaP의 각각 항목들을 독립변수로 하여 항목별 생존일수에 미치는 영향을 콕스의 비례위험 회귀모형(Cox's proportional hazards model)를 이용하여 측정하였다.

Ⅳ. 연구 결과

1. 연구대상자의 일반적인 특성

본 연구의 대상자는 2006년 1월 1일부터 2007년 4월 30일까지 호스피스 전문 병원에 입원한 환자로 총 226명을 대상으로 하였다.

연구대상의 일반적인 특성은 표 2와 같다. 총 226명중 남자는 118명(52.21%)이었고 여자는 108명(47.79%)이었으며 평균 연령은 65.49±12.84세였고 평균생존기간은 32.14±47.27일 이었다. 원발 병소는 폐 69명(30.53%), 간 24명(10.62%), 위 52명(23.01%), 자궁 18명(7.96%), 대장 25명(11.06%), 췌장 26명(11.50%), 유방12명(5.31%) 이였다.

표 2. 연구대상자의 일반적 특성

변수	범주	명(%)/평균±표준편차
환자총원		226(100%)
성별	남	118(52.12%)
	여	108(47.79%)
연령		65.49±12.84
평균생존일수		32.14±47.27
PPI(완화의료 예후지수)	6점 미만 6점 이상	6.44±3.45
PaP(완화의료 예후점수)	5.5미만 5.6 - 11 11.1이상	9.29±4.26
원발암 장소		
폐		69(30.53%)
간		24(10.62%)
위		52(23.01%)
자궁		18(7.96%)
대장		25(11.06%)
췌장		26(11.50%)
유방		12(5.31%)

2. 완화의료 예후지수(*PPI*), 완화의료 예후점수(*Pap*)와 실제 여명과의 관계

PPI, PaP는 부록 1, 2과 같은 방법으로 구하였고, 실제 생존일수의 평균은 32.14±47.27일 이었으며, 점수에 따른 생존일수의 평균은 다음과 같다.

표3. PPI, PaP에 따른 실제 평균 생존일수

		평균±표준편차
PPI		
	6점 미만	54.42±60.24
	6점 이상	14.77±21.80
PaP		
	5.5미만	66.57±70.20
	5.6 - 11	31.85±39.18
	11.1이상	11.62±13.29

3. 전문의가 계산한 *PPI, PaP*와 실제 생존일수와의 비교

실제 생존일수와 PPI, PaP의 상관계수는 표 4에서 보여주듯이 PPI는 -0.371, PaP는 -0.447으로 음의 상관관계를 보여주고 있다. 즉 예후지수의 결과가 작을수록 오래 생존하였음을 보여주고 있다. 또한 두 예후 지수를 비교하였을 경우 PaP가 PPI보다 조금 더 강한 음의 상관관계를 보여주고 있다. 즉 예후 지수의 총점이 작을수록 오래 생존하였음을 보여 주었다. 또한 PaP가 PPI보다 더 생존일수에 대한 예측에 강한 음의 상관관계를 보였다.

표 4. PPI, PaP와 실제 생존일수와의 상관관계

변수	Pearson's 상관계수(p값)
PPI	-0.3713 (<0.0001)
PaP	-0.4472 (<0.0001)

4. 완화의료 예후지수(*PPI*)의 타당도 검증

기존에 사용하던 PPI(6점 기준; model 1)와 본 연구에서 ROC 커브를 이용하여 정해진 Cut-off point(5점 기준; model 2, 그림 3)를 비교하여 타당도를 검증해 보았다. 6점을 기준으로 하여 6점 이상일 때 여명이 21일 미만이라는 예측에 대한 민감도는 76%, 특이도는 81.7%이었고, 5점을 기준으로 하였을 때는 민감도 82%, 특이도 75%였다. 이외에 각각의 원발 병소별로 각각의 민감도와 특이도를 비교하였다(표 5). 또한 본 연구에서 정해진 Cut-off point를 기준으로 하여 Kaplan-Meier 방법으로 분석해 다음과 같은 생존곡선을 얻었으며(그림 2), 로그변환 분석에서 5점이하인 군이 5점 이상인군에 비해 의미있게 오래 생존하는 것으로 나타났다(P=0.0002).

표5. 실제 생존일수에 따른 PPI 의 타당도

	Model 1*			Model 2**			
원발부위	민감도	특이도	P값	민감도	특이도	AUC++	P값
총	76%	81.7%	<.0001	82%	75%	0.79(5)+	<.0001
폐	73.5%	74.2%	0.0002	73.5%	74.3%	0.85(5)	0.0017
간	57.2%	100%	0.0049	71.4%	88.2%	0.82(6)	0.0001
위	92.6%	77.8%	<.0001	88%	77.8%	0.88(5)	<.0001
자궁	63.6%	100%	0.0275	63.6%	100%	0.91(5)	0.0009
대장	66.7%	81.3%	0.0498	66.7%	81.3%	0.81(5)	0.0082
췌장	81.9%	73.3%	0.0172	81.8%	73.3%	0.86(5)	<.0001
유방	66.7%	88.9%	0.2482	66.7%	88.9%	0.96(5)	0.0417

주) P값은 카이검정에 의해 얻어짐

* PPI < 6기준인 표본

** PPI < 5기준인 표본

+ Cut-off point

++ AUC; Area Under Curve

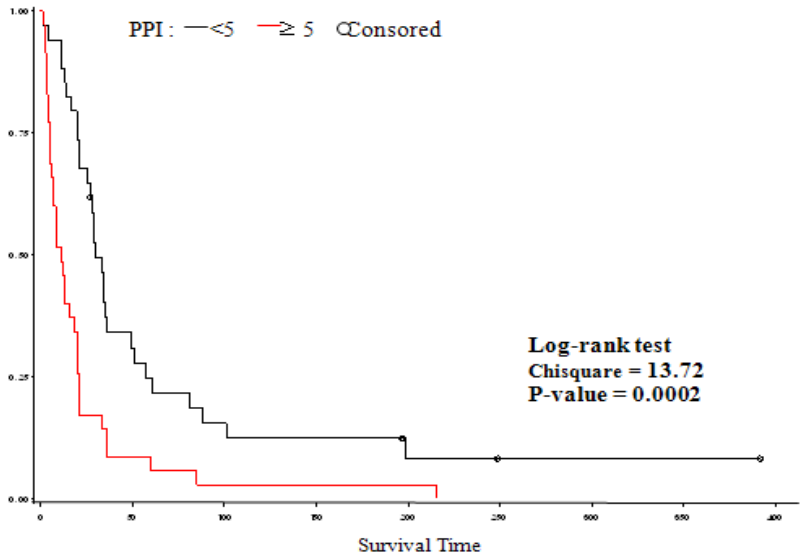


그림 2. PPI에 따른 두 그룹(5점기준)간의 생존기간분석

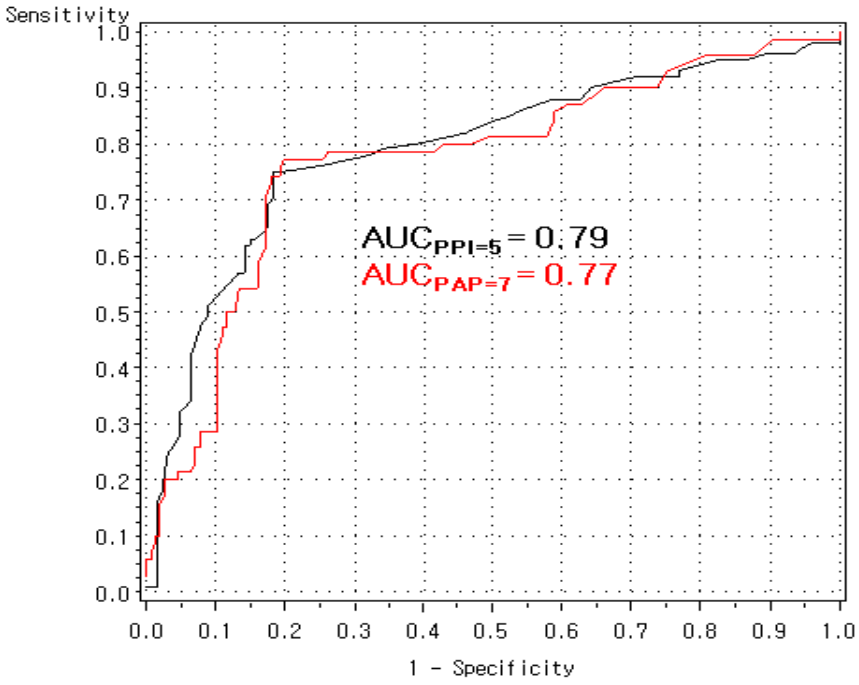


그림 3. Cut-off point

5. 완화의료 예후점수(*PaP*)의 타당도 검증

본 연구에서 ROC 커브를 이용하여 정해진 Cut-off point(7점 기준; 그림 3)를 기준으로 하여 두 개의 군으로 나누어 민감도와 특이도를 계산하였다. 7점 이하일때 여명이 30일 이상이라는 예측에 대한 민감도는 78%, 특이도는 80% 이었다(표 6). 또한 본 연구에서 정해진 Cut-off point를 기준으로 하여 Kaplan-Meier방법으로 분석해 다음과 같은 생존 곡선을 얻었으며(그림 4), 로그변환 분석에서 7점 이하인 군이 7점 이상인군에 비해 의미있게 오래 생존하는 것으로 나타났다(P<0.001). 또한 기존의 세 그룹으로 분류한 경우에도 총점이 낮을수록 오래 생존하는 것으로 나타났다(그림 5, P<0.0001).

표6. 실제 생존일수에 따른 PaP 타당도

원발부위	민감도	특이도	AUC++	P값
총	78%	80%	0.77(7)+	<.0001
폐	60.9%	76.1%	0.73(7)	0.0022
간	83.3%	100%	0.97(7)	<.0001
위	77.8%	70.6%	0.80(7)	0.0049
자궁	87.5%	64.7%	0.86(9)	<.0001
대장	100%	57.9%	0.92(8)	0.0114
췌장	83.3%	100%	0.99(6)	0.0191
유방	100%	90%	0.95(7)	0.1701

주) P값은 카이검정에 의해 얻어짐

++AUC;Area Under Curve

+Cut-off point

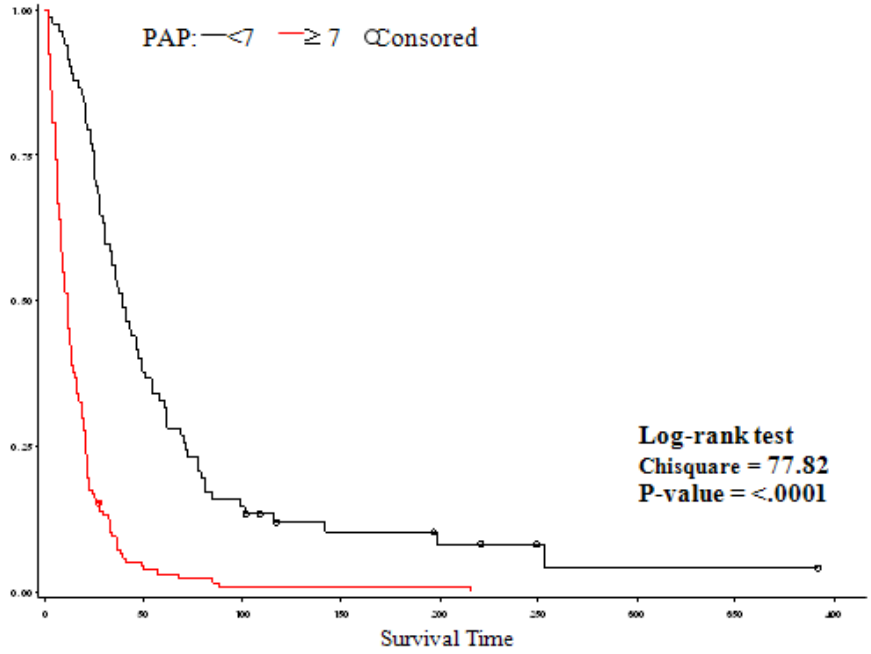


그림 4. PaP에 따른 두 그룹(7점 기준)간의 생존기간 분석

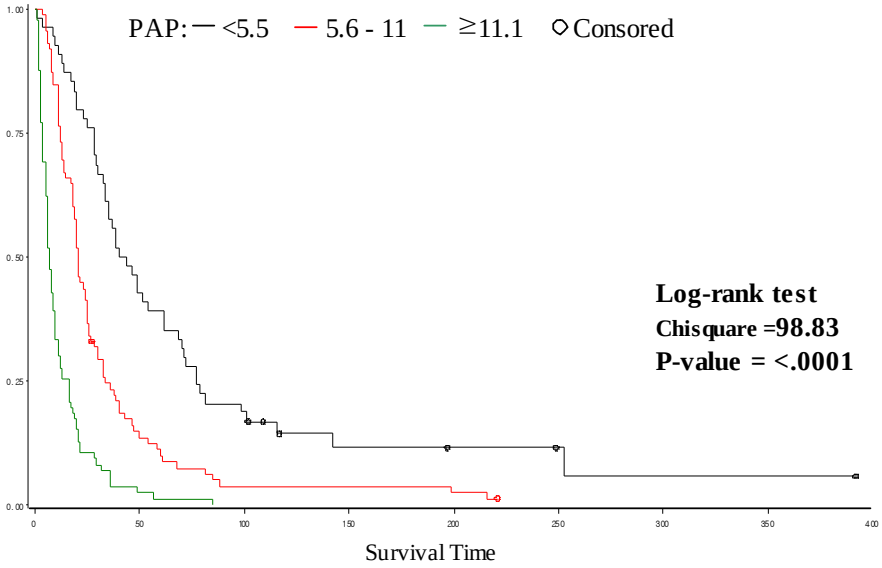


그림 5. PaP에 따른 세 그룹간의 생존기간 분석

6. *PPI, PaP* 항목별 생존일수에 미치는 영향

CoX's비례함수를 이용하여 실제 생존일수를 종속변수로 하고 PPI, PaP의 각각 항목들을 독립변수로 하여 항목별 생존일수에 미치는 영향을 계산하였다. PPI의 경우 5가지 항목 중 나이와 성별을 통제한 경우, 부종(HR=1.366, P<0.0344)의 유무가 가장 생존일수에 영향을 미치는 것으로 나타났다(표 7). 또한 PaP의 경우에는 백혈구 수치(HR=1.370, P<0.0062)가 생존일수에 가장 영향을 미치는 것으로 나타났다(표 8).

표 7. 사망 비교위험도

변수	HR	95% CI	P값
연령	1.006	0.997 - 1.016	0.1968
성별	0.882	0.674 - 1.153	0.3564
PPS	1.262	1.11 - 1.434	0.0004
경구섭취	1.271	1.082 - 1.493	0.0034
부종	1.366	1.023 - 1.824	0.0344
안정시 호흡곤란	1.171	1.077 - 1.272	0.0002
섬망	1.080	0.98 - 1.19	0.1188

주) P값은 콕스의 비례위험 함수 모형에서 얻어짐

표 8. 사망 비교위험도

변수	HR	95% CI	P값
연령	1.0.3	1.002 - 1.023	0.0168
성별	0.953	0.728 - 1.248	0.7284
호흡곤란	0.814	0.581 - 1.141	0.2328
식욕부진	1.116	0.814 - 1.53	0.4966
일상활동 상태	1.159	1.002 - 1.339	0.0463
임상예측기간(의사)	1.351	1.237 - 1.476	<.0001
백혈구 수	1.370	1.094 - 1.716	0.0062
임파구 수	1.106	0.96 - 1.275	0.1641

주) P값은 콕스의 비례위험 함수 모형에서 얻었음

Ⅴ. 고 찰

본 연구는 2006년 1월부터 2007년 4월까지 호스피스 병동에 입원했던 말기 암 환자를 대상으로 외국에서 사용되는 여명 예측지수(PPI, PaP)의 타당도를 검증하였다.

1. 연구자료 및 방법에 대한 고찰

본 연구는 완화의료를 받기 위해 경기소재 일개 종합병원 호스피스 병동에 입원 치료 중인 사람들 중 2006년 1월부터 2007년 4월까지 입원한 말기 암 환자를 대상으로 조사하였다. 이중 여러 번 입원한 환자의 경우, 처음 입원만을 기준으로 하였으며, 총 환자수는 400여명이었으나 다빈도 암(위, 폐, 간, 유방, 자궁, 췌장, 대장)만을 선정하여 226명을 대상으로 하였다.

본 연구에서 대상자 추출에서의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 대상이 226명이었다는 점이다. 전체적으로는 그 수가 작지는 않았지만, 다빈도 암으로 구분을 한 경우, 원발 병소가 위, 폐, 간, 자궁, 유방, 췌장, 대장인 경우의 수가 상대적으로 작기 때문에 결론에 대한 신뢰성이 떨어진다. 임상에서의 유용한 적용을 위해서는 추후 대규모의 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다. 둘째로, 연구대상이 한 의료기관에 입원한 호스피스 환자에 국한되어 있어 이번 결과를 전체 말기 암 환자에게 적용하기에는 무리가 있다. 우리나라에서는 호스피스 병동에 입원할 정도면 가족이 환자에게 상당한 관심을 가지고 있어 다른 환자들에 비해 의료 이용을 잘 해왔을 가능성이 크기 때문에 입원하지 않거나 민간요법만을 받는 경우를 포함한 전체 말기 암 환자에게 적용하기에는 무리가 있다. 실제로 우리나라에서 말기 암으로 판정을 이후 입원 치료를 받은 적이 있는 환자는 45.4%뿐이고 32.4%의 환자가 의료적인 진료(한방진료를 포함)를 전혀 받지 않으며 28.7%의 환자가 상황버섯 등의 민간요법을 받는다는 보고가

있다(최윤선, 1997). 입원하지 않고 외래 치료만 받거나 의료기관을 전혀 이용하지 않는 환자들에게도 여명 예측지수를 적용할 수 있는지 여부는 불명확하다. 추후 외래 방문 말기 암 환자를 대상으로 여명 예측지수를 산출하는 등의 방법으로 타당도를 검증해 보려는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

2. 연구결과에 대한 고찰

우리나라 원발 암의 장기별 사망 분율은 폐(20%), 위(18.7%), 간(17.7%), 대장(8.1%), 췌장(4.6%)이며, 이번 연구 대상(총 입원 환자는 440여명 이었으나. 다빈도 암만을 선정하여 226명)에서는 폐(30.53%), 위(23.01%), 췌장(11.05%), 대장(11.06%), 간(10.62%) 순 이었다. 위의 순서를 보면 순위의 차이만 조금 있을 뿐 원발 암의 종류는 비슷함을 알 수 있다. 이중 흔한 암은 아니지만 진단과 동시에 암 자체의 악성도가 높아서 짧은 여명이 예견되는 췌장의 경우는 일반적 통계보다 본원에서 실시한 연구에서는 조금 더 다 빈도로 관찰되었다.

이번 연구에서 평균 생존 기간은 32.14±47.27일이었다. 일반적으로 알려져 있는 호스피스 입원 후 사망 시까지의 기간 1개월과 비슷하게 조사되었다(Bruera E. et al, 1992). 이는 본 연구에서 현재 생존해 계신 분들(10명 이내)과 동일인이 수 차례 입원하였을 경우 처음 입원만을 대상으로 하여 연구를 진행한 것이 어느 정도 영향을 미쳤다고 생각된다.

Morita등의 연구에서 PPI는 6점 이상이면 3주 미만 생존 예측이 민감도는 80%, 특이도는 85%, 양성 예측도 71%, 음성 예측도 90%로 나타난 반면 이번 연구에서는 민감도 76.0%, 특이도 81.7%로 나타나 알려진 것보다 민감도는 낮으나 특이도는 높은 것으로 나타났다. 또한 ROC curve를 이용한 Cut-off point 5점을 기준으로 한 경우에는 민감도 82%, 특이도 75%로 나타났다. 서로의 경우 민감도,

특이도의 차이가 반대로 나타났으나 그 차이는 미미함을 알수있다. 또한 다 빈도 암별로 민감도와 특이도를 양 쪽 그룹으로 나누어 분석한 결과도 표 5에서 보듯이 비슷하게 관찰 되었다. 특이 환자수가 적은 자궁, 대장, 췌장, 유방의 경우에는 같은 수치가 나왔다. 이는 환자 수의 부족으로 좀 더 많은 환자수를 대상으로 연구가 진행 되어져야 함을 보여준다. 또한 Kaplan-Meier 방법을 통한 예후의 전반적인 비교로 볼 때 5점 미만군과 5점 이상군에서도 뚜렷한 차이를 보이는 것으로 5점을 기준으로 한 예후 예측의 유용성은 우리나라에서도 충분히 있는 것으로 기대된다. 또한 Cox's 비례함수를 이용한 경우 부종의 유무가 PPI에 가장 영향을 미친 변수로 발견되었다. 추후 이 항목에 대한 자세한 검토가 필요하리라 생각된다. PaP는 Maltoni등의 연구에 따르면 5.5이하이면 한 달 살 확률이 70%를 넘고, 5.5초과 11.0이하이면 한 달 살 확률이 30-70%, 11.0초과면 한달 살 확률이 30%미만이라고 보고하였다. 이번 연구에서는 5.5미만이면 약 평균 66.57일, 5.5이상-11이하 이면 평균 31.85일, 11점 초과이면 11.62일의 평균일수를 보였다. 이 또한 우리나라에서도 충분히 사용가능 하리라 생각되어 진다. 또한 Cox's 비례함수를 이용한 경우 백혈구의 수치가 PaP에 가장 큰 영향을 미친 변수로 발견되었다. 실제 백혈구 수치는 말기 암 환자에게 있어서 암 자체에 의해서 상승되는 경우도 있고, 면역력 저하로 인한 각종 감염에 의해 상승되는 경우 등 여러 가지 요인이 있을 수 있다. 따라서 추후 정확한 혈액검사의 기준이 필요하리라 생각된다. 또한 의사의 옛측에 대한 P값이 가장 유의하게 나타났다. 이는 연구 진행 전부터 말기 암 환자를 상당기간 진료한 경험이 영향을 미쳤으리라 생각된다.

마지막으로 PPI, PaP와 생존일수의 Pearson's 상관계수 값을 비교하면 PPI보다 PaP가 더 실제 생존일수와 높은 상관성을 보이는데, 이는 각각의 세부사항이 여명에 미치는 영향의 차이는 정확히 알 수 없으나 의사의 여명예측이 PaP에 포함되어 이러한 차이가 생기는 것으로 추측된다. PPI의 경우 일본에서 만들어진 것이고 PaP의 경우 유럽에서 만들어진 예후 지수이므로, 연구 전 암의 발생빈도가 비슷한 동양에서 사용된 PPI의 경우가 좀 더 타당도나 상관계수가 높으리라

예상되었으나, 오히려 PaP의 경우가 타당도는 비슷하나 상관계수가 더 높은 것으로 해석되었다. 이는 PaP 항목 중에 있는 여러 가지 중 비교적 객관적인 혈액검사 소견이 포함되어 그러리라 생각되며, 또한 말기 암 환자들의 경우 대부분 여러 장기로 전이가 되어있을 뿐 더러 연구에 참여한 경우 분들이 말기 암으로 대부분 모든 치료에 반응이 없는 상태였기 때문이라 생각된다.

몇 가지 제한점에도 불구하고 본 연구에서는 단일 예후지수로 최근 개발된 PPI와 PaP를 한국인에게 적용시켜 봄으로써 완화의료의 중요한 축이라고 할 수 있는 여명예측에 대한 이해도를 높이고 실제로 입원중인 말기 암 환자에게 이를 적용할 수 있는 근거를 제공했다는 점에서 의의를 찾을 수 있다. 이러한 연구가 계속되면 앞으로 임상에서 말기 암 환자의 여명을 보다 확신을 가지고 예측하여 치료방침 결정에 유용하게 사용하고 환자 및 보호자에게도 충분한 정보를 제공할 역할을 할 것을 기대한다.

Ⅵ. 결 론

암은 우리나라 사인의 1위이고, 2003년 우리나라 통계청 자료를 보면 전체 사망자의 25.9%가 암에 기인한다. 최근 다양한 암 치료기법의 발달에 따라 여명이 늘어나는 추세이고, 암 발생률과 암 사망률은 계속 증가하므로 여명예측의 중요성은 점점 커지고 있다. 하지만 아직도 많은 의사들은 경험이나 감으로 예후를 예측하여 적절한 완화 의료를 제공하지 못하고, 보호자 및 환자에게 임종 대비를 위한 충분한 정보를 제공하지 못한 측면이 있다.

본 연구 결과를 종합하면 완화의료 예후지수(PPI, PaP)는 우리나라 말기 암 환자의 여명예측에 타당한 도구로 증명되었다. 기존에 사용하던 예후지수와 새로운 기준 값을 구하여 우리나라 실정에 적용하여도 민감도, 특이도의 상대적인 비율의 차이가 있었으나 역시 타당도가 입증되었다.

향후 우리나라에서도 다양한 지역과 기관에 걸쳐 원발 병소, 증상, 수행 능력, 임상 병리 검사 결과, 합병증 등을 포괄하는 예후 예측 연구를 지속적으로 시행할 필요가 있다.

참고문헌

한국표준질병, 사인분류 통계청 2002

호스피스-완화의료 표준화 규정, 국립암센터, 2004

염창환, 말기 암 환자에서 임상변수를 이용한 생존 기간 예측, 한국호스피스. 완화의료 학회지, 2002;5(2);111-124.

이경식, 이혜리, 홍영선 et al, 완화의학(암환자의 증상조절, 2판), 2006

Yun YH, Development of terminal cancer prognostic score as an index in terminal cancer patients. , Oncology Report 2001;8;759-800.

McCusker J. The terminal period of cancer: definition and descriptive epidemiology. J Chronic Dis 1984;37:377-385

서상연. 말기 암환자의 여명 예측. 대한의사협회 제 31차 종합학술대회 초록집.서울:대한의사협회2005.

Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimated survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study. J Pain Symptom Manage 1992;7:82-6

Hardy JR, Turner R, Saunders M et al, Prediction of survival in a hospital-based continuing care unit. Eur J Cancer 1994;30A:284-288

Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. Cancer 1995;75:2613-2622

Forster LE, Lynn J. Predicting life span for applicants to inpatient hospice. Arch Intern Med 1988;148:2540-43

Sconwetter RS, Treasdale TA, Storey P et al. Estimation of survival time in terminal cancer patients: an importance to hospice admissions. Hosp J 1990;6:65-79

Parkes CM. Prognosis should be based on proved indices not intuition[commentary]. BMJ 2000;320:473

Lamont EB, Christakis NA. Cimplexities in prognostication in advanced cancer. JAMA 2003;290:98-104

Morita T, Tsunoda J, Inoue S et al. The palliative prognostic index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. Support Care Cancer 1999; 7: 128-33

Maltoni M, Nanni O, Pirovano M et al. Successful Validation of the Palliative Prognostic Score in terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage 1999; 17: 240-7

Pirovano M, Maltoni M, Nanni O et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage 1999;17:231-9

최윤선. 한국 호스피스의 현황과 전망. 가정의학회지 1997;18(8):774-782

박테레지아. 호스피스 병동 입원 환자의 삶의 질 변화. 한국 호스피스-완화의 료 학회지.

Marco Pirovano, MD. A new palliative prognostic score; A first step for the staging of terminal ill cancer patients. Journal of pain and symptom management 231. Vol, 17 no.4 April 1999.

Nicholas A. Extent and determinants of error in doctor's prognosis in terminally ill patients: prospective cohort study. BMJ vol 320, 19 February 2000.

Rong-Bin Chuang, MD. Prediction of survival in terminal cancer patients in taiwan: constructing a prognostic score. Journal of pain and symptom management 115. Vol, 28 no.2 August 2004.

Paul Glare. A systematic review of physicians's survival prediction in terminally ill cancer patients. BMJ vol 327, 26 July 2003.

〈 부록 〉

부록 1. Palliative Prognostic Index

			Max
Palliative performance scale	10-20	4.0	4.0
	30-50	2.5	
	>60	0	
Oral intake	Severely reduced	2.5	2.5
	Moderately reduced	1.0	
	Normal	0	
Edema	Present	1.0	1.0
	Absent	0	
Dyspnea at rest	Present	3.5	3.5
	Absent	0	
Delirium	Present	4.0	4.0
	Absent	0	
Total			15

PPI = PPS score(4.0 for PPS= 10-20, 2.5 for PPS = 30-50, and 0 for PPS ≥60) + oral intake score (2.5 for severely reduced, 1.0 for moderately reduced, and 0 for the others) + edema score (1.0 for present and 0 for absent) + dyspnea score (3.5 for dyspnea at rest and 0 for the others) + delirium score (4.0 for present and 0 for absent)

부록 2. Palliative prognostic score

PaP score and Classification of Patients in Three Risk Groups	
Dyspnea	
No	0
Yes	1
Anorexia	
No	0
Yes	1.5
Karnofsky Performance Status	
>30	0
<20	2.5
Clinical prediction of Survival(weeks)	
>12	0
11-12	2.0
9-10	2.5
7-8	2.5
5-6	4.5
3-4	6.0
1-2	8.5
Total WBC	
Normal(4.8-8.5)	0
High(8.5-11)	0.5
Very high(>11)	1.5
Lymphocyte %	
Normal(20-40)	0
Low(12-19.9)	1.0
Very Low(<11.9)	2.5
Total	***0-17.5***

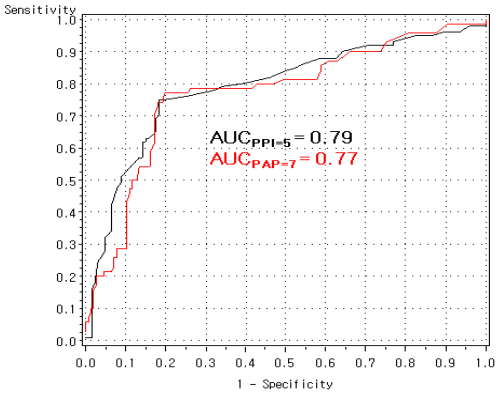
Risk Groups According to Total Score;	
30-day survival probability	Total score
>70%	0-5.5
30-70%	5.6-11.0
<30%	11.1-17.5

부록 3. Palliative Performance Scale.

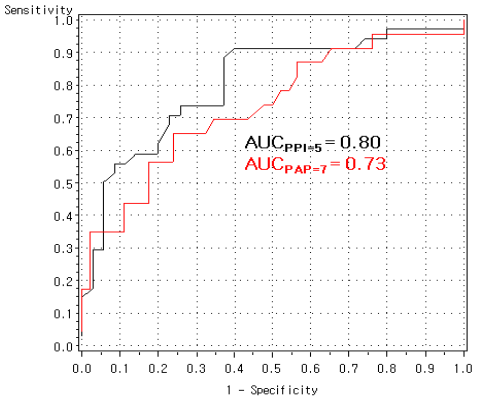
%	*Ambulation*	*Activity and Evidence of disease*	*Self-care*	*Intake*	*Level of Consciousness*
100	Full	Normal Activity No Evidence of Disease	Full	Normal	Full
90	Full	Normal Activity Some Evidence of Disease	Full	Normal	Full
80	Full	Normal Activity with Effort Some Evidence of Disease	Full	Normal or Reduced	Full
70	Reduced	Unable to do Normal Job/work Some Evidence of Disease	Full	Normal or Reduced	Full
60	Reduced	Unable to do Hobby/house work Significant Disease	Occasional Assistance Necessary	Normal or Reduced	Full or confusion
50	Mainly Sit/Lie	Unable to do Any Work Extensive disease	Considerable Assistance Required	Normal or Reduced	Full or confusion
40	Mainly in bed	As Above	Mainly Assistance	Normal or Reduced	Full or drowsy or confusion
30	Totally Bed Bound	As Above	Total Care	Reduced	Full or drowsy or confusion
20	As above	As Above	Total Care	Minimal Sips	Full or drowsy or confusion
10	As above	As Above	Total Care	Mouth care Only	Drowsy or Coma
0	Death	-	-	-	-

부록 4. ROC curve

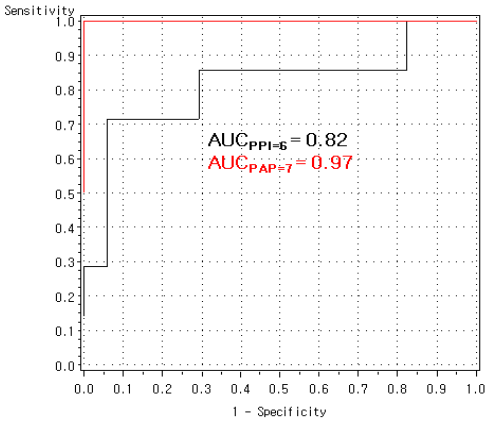
전체



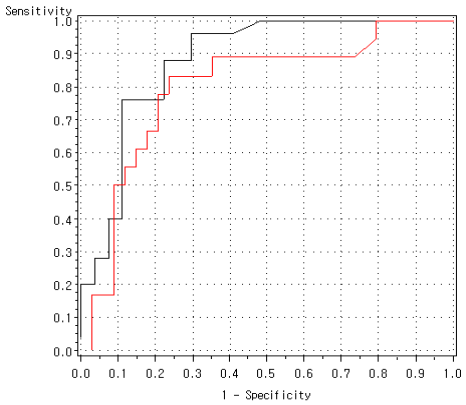
폐암



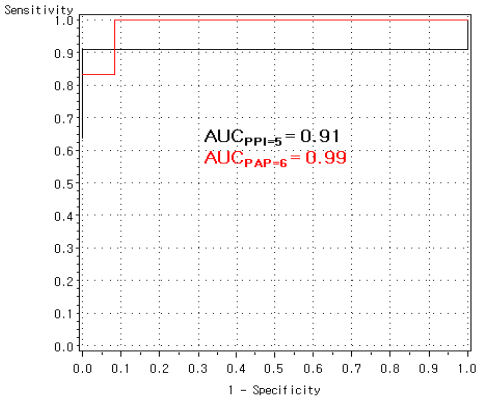
간암



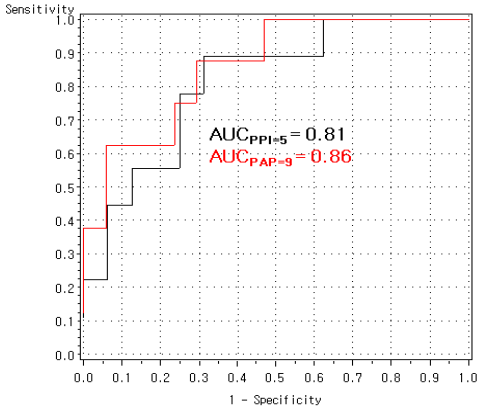
위암



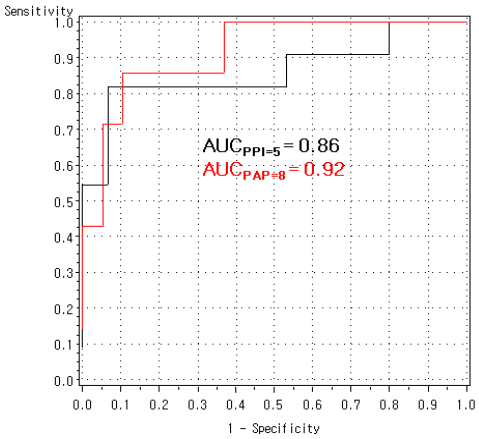
자궁암



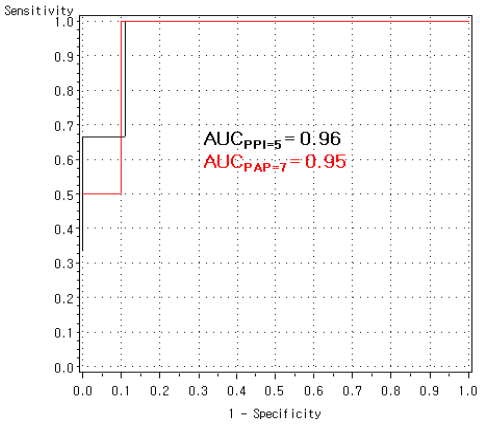
대장암



췌장암

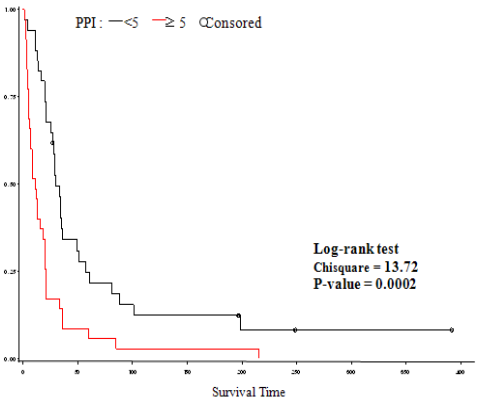


유방암

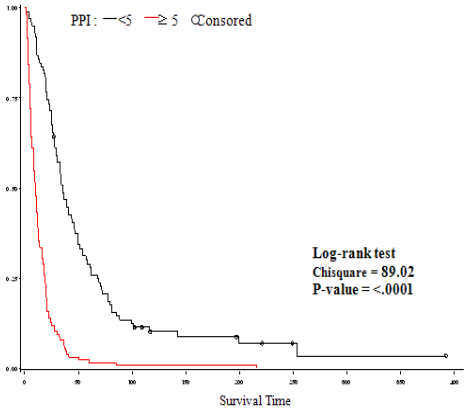


부록 5. Cox 비례함수(PPI)

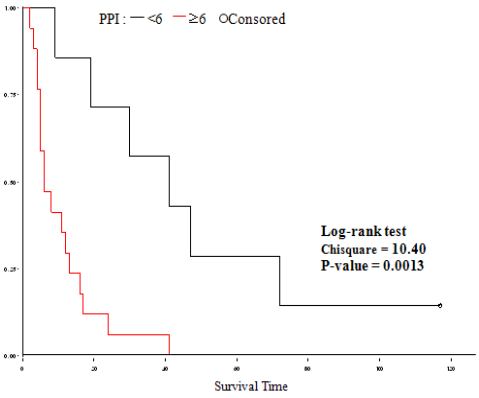
전체



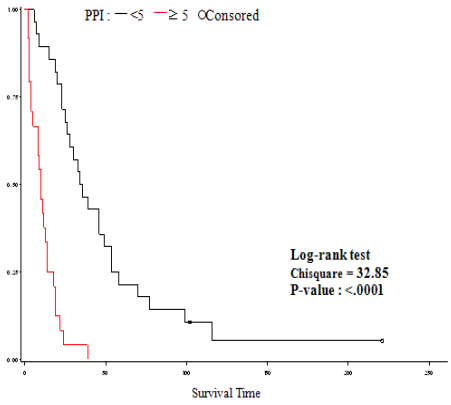
폐암



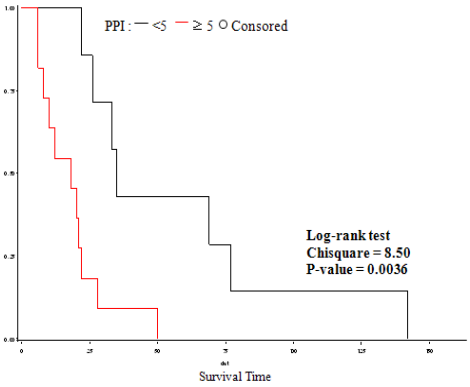
간암



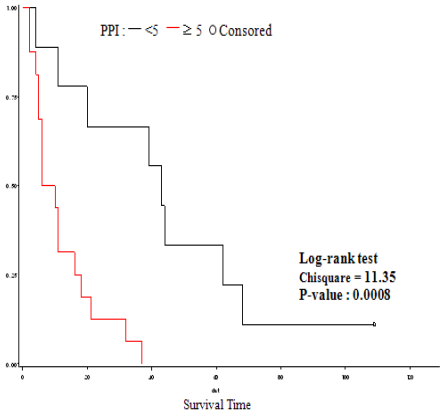
위암



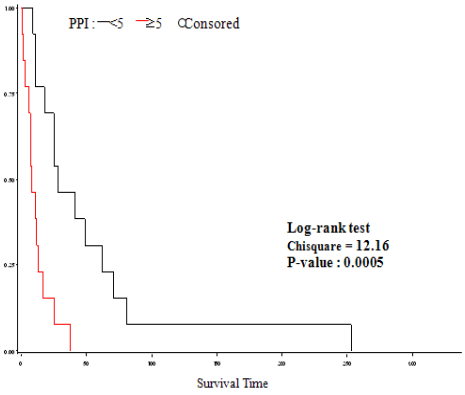
자궁암



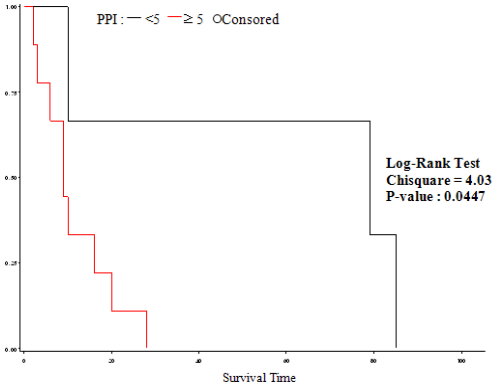
대장암



췌장암

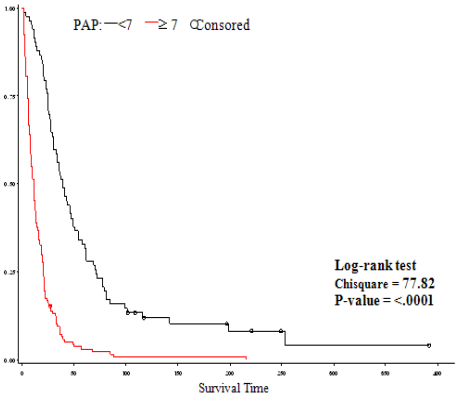


유방암

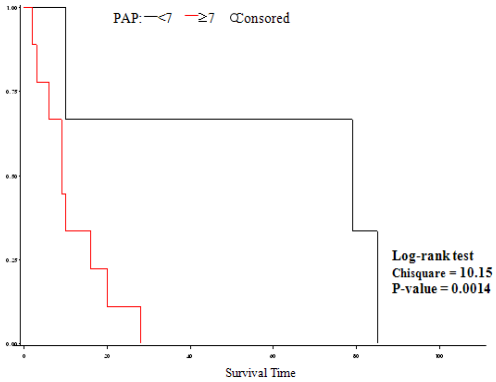


부록 6. Cox 비례함수(PaP)

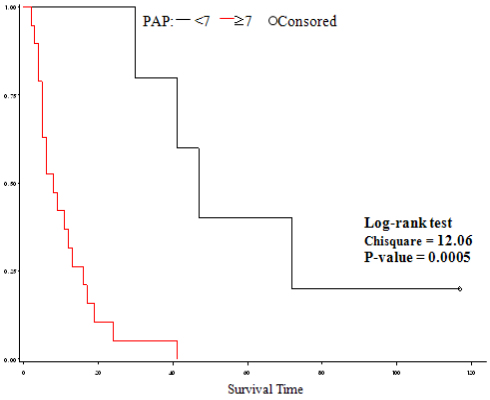
전체



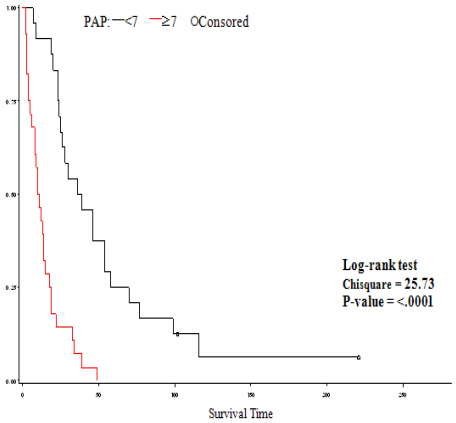
폐암



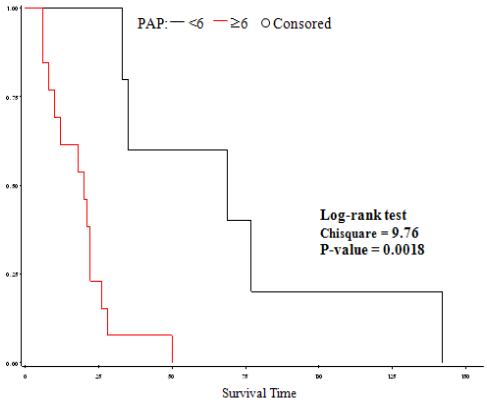
간암



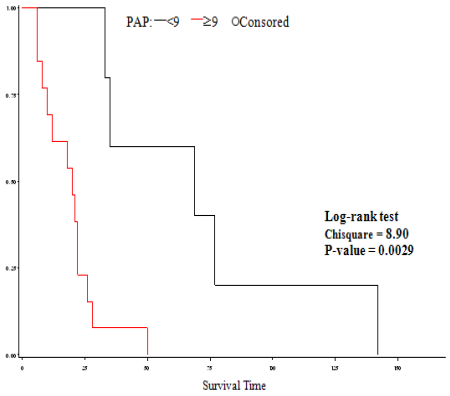
위암



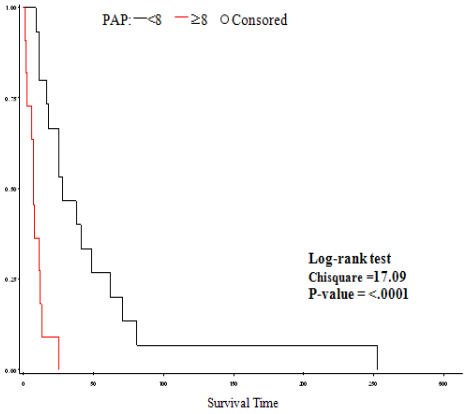
자궁암



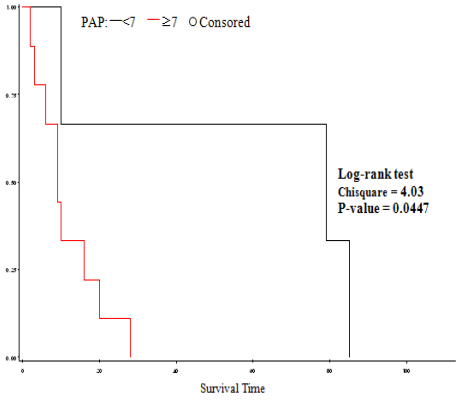
대장암



췌장암



유방암



ABSTRACT

Validation of the Scoring System(PPI, PaP) for Survival Prediction in Terminal Cancer Patients

Young Sung Kim, M D.
Graduate School of Public Health
Yonsei University
(Directed by Professor Dae Ryong Kang, Ph. D.)

Background: Accurate prediction of survival in terminal cancer patients is important for planning on effective palliative care. But the prediction of survival most often relies on the physicians' prediction. Recently, simple prognostic scores such as Palliative Prognostic Index(PPI) and Palliative Prognostic Score(PaP), have been developed to estimate the duration of survival. The aim of this study is to validate these prognostic scores and physicians' prediction for terminally ill cancer patients in Korea to determine its value in clinical practice.

Methods: The subjects of this study were 226 terminal cancer inpatients of 1 hospital who had died from January 2006 to April 2007. All patients' PPI, PaP, physicians' prediction were recorded on admission by physicians.

Results: When a PPI of more than 6 was adopted as a cut-off point, 3 weeks' survival was predicted with a sensitivity of 76% and a specificity of 81.7%, When a PPI of more than 5 was adopted as a cut-off point, 3 weeks' survival was predicted with a sensitivity of 82% and a specificity of 75%, When 3 groups were made by PaP(group A : ≤5.5, group B: 5.6-11, group C: >11), the mean survival days were 67days for group A, 32 days for group B, and 11.62 days for group C. When a PaP of more than 7 was adopted as a cut-off point, 30 days survival was predicted with a sensitivity of 78% and a specificity of 80%. Physicians' prediction of survival showed a moderate correlation (correlation coefficient, PPI = -0.371, PaP = -0.4772).

Conclusion: PPI was proved as a reliable survival prediction tool in Korea. Physicians' survival prediction had a correlation with actual survival and presumed to be more accurate when combined with an other prognostic score.

Key words : terminal cancer, palliative care, PPI, PaP