

Medical

응급진료센터에 내원한 급성 담관염 환자에서 혈액요소질소/알부민 비를 이용한 28일 사망률 예측의 유용성

연세대학교 의과대학 응급의학교실, 연세대학교 의과대학 연구부 통계지원팀¹⁾

강현솔 · 정성필 · 유제성 · 주영선 · 공태영 · 고동률 · 홍정화¹⁾ · 박유석 · 정현수 · 박인철

Usefulness of BUN/Albumin Ratio in Prediction of 28-day Mortality in Patients with Acute Cholangitis

Hyun Sol Kang, M.D., Sung Phil Chung, M.D., Ph.D., Je Sung You, M.D., Young Seon Joo, M.D., Tae Young Kong, M.D., Dong Ryul Ko, M.D., Jung Hwa Hong, M.S.¹⁾, Yoo Seok Park, M.D., Hyun Soo Chung, M.D., Ph.D., Incheol Park, M.D., Ph.D.

Purpose: We evaluated the blood urea nitrogen (BUN)/albumin (B/A) ratio in patients with acute cholangitis to determine the prognostic significance of the B/A ratio as a marker of early mortality in critically ill patients with acute cholangitis.

Methods: We retrospectively analyzed medical records in two emergency departments (ED) and screened eligible adult patients who were admitted to the ED with acute cholangitis. The B/A ratio was evaluated as the BUN value divided by albumin level on each hospital day. The clinical outcome was mortality after 28 days.

Results: A total of 461 patients with acute cholangitis were included in this study. Multivariate Cox proportional hazard models showed that higher B/A ratio on ED admission (day 1) (Hazard Ratio (HR): 1.182; 95% Confidence Interval (CI): 1.076-1.298, $p < 0.001$) and day 4 (HR: 1.192; 95% CI: 1.019-1.395, $p = 0.028$) were independent risk factors for mortality at 28 days. Our study showed that the increased 28-day mortality was associated with a B/A ratio > 6.83 on day 1 (HR: 4.065; 95% CI: 4.123-43.737, $p < 0.001$) and a higher B/A ratio (> 6.26) on day 4 (HR: 7.16; 95% CI: 1.412-

36.333, $p = 0.018$) in patients with acute cholangitis.

Conclusion: The ratio of BUN to albumin on ED admission is a promising prognostic marker of 28-day mortality in patients with acute cholangitis.

Key Words: Cholangitis, Blood urea nitrogen, Albumins, Prognosis

Department of Emergency Medicine and Department of Research Affairs, Biostatistics Collaboration Unit¹⁾, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Article Summary

What is already known in the previous study

No prognostic factor for wide use in prediction of mortality in acute cholangitis has been introduced. Early studies showed that patients with severe cholangitis had high blood urea nitrogen (BUN) and low albumin.

What is new in the current study

The ratio of BUN to albumin on ED admission is higher in non-survivors than in survivors and is a promising prognostic marker of 28-day mortality in patients with acute cholangitis.

서론

급성 담관염은 담도의 급성 감염과 염증을 의미하며, 1877년에 Charcot에 의해 처음으로 “Hepatic fever”로 보고 되었다^{1,2)}. 급성 담관염의 특성들 중에서 간헐적 발열과 더불어 우상복부 통증, 황달, 오한 발생을 Charcot’s triad 라고 한다¹⁾. 급성 담관염은 담도 내 세균 증식의 증가와 담도 내압 상승에 의해 세균 또는 내독소(endotoxin)가 혈관계 안으로 전위되어(Cholangio-venous reflux) 체내에 퍼지면서 간농양, 패혈증과 같은 중증 감염으로 이어질 수 있는 질환이다¹⁾. 급성 담관염은 1980년대 이전에는

책임저자: 유 제 성
서울특별시 강남구 언주로 211
강남세브란스병원 응급의학과
Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 2019-4820
E-mail: youjsmd@yuhs.ac

접수일: 2015년 7월 16일, 1차 교정일: 2015년 7월 20일
게재승인일: 2015년 9월 10일

50%의 사망률을 보였으나, 그 이후에는 조기 진단, 보존적 치료 발달 및 응급 담도 배액술(emergency biliary drainage)을 시행하면서 사망률이 10~30%까지 낮아졌다. 하지만 아직까지 급성 담관염의 급성기에 비가역적인 쇼크를 동반한 다발성 장기부전 발생으로 인한 사망으로 여전히 치명적인 질병으로 알려져 있다^{1,3-5}. 담도석, 흡연력, 나이, 담석, 유두주위 계실(peripapillary diverticulum), 백혈구 수(White Blood Cell count), C-반응단백질(CRP), 장기간 항생제 사용, 저혈압, 총 빌리루빈(Total bilirubin)을 포함한 여러 인자들이 화농성 담관염을 일으킨다고 알려져 있다⁶⁻¹². 이를 토대로 급성 담관염에서 응급 담도 배액술 시행의 예측과 중증도를 예측하고 이를 바탕으로 사망률을 감소시키기 위한 여러 연구들이 진행되어 왔으나 급성 담관염의 사망률을 예측하기 위해 널리 사용되는 지표는 아직까지 없다. 그 동안 알려진 담관염의 예후 인자들을 종합하여 도쿄 가이드라인(Tokyo guideline)이 만들어졌고, 급성 담관염에 의한 사망을 예측하기 위해 위험인자 등을 고려한 급성 담관염의 예후 점수 평가표(Scoring system) 또한 여러 연구가 이루어져 왔다^{2,13,14}. 하지만, 이 가이드라인과 점수 평가표는 고려해야 할 변수가 많고 계산식이 복잡하여 간단하게 적용하기 어려우므로 응급진료센터에서 간단한 방법으로 급성 담관염의 중증도를 예측할 수 있는 임상 지표가 필요하다. 여러 연구들에 의하면 중증의 담관염 환자에서 혈액요소질소(BUN) 상승과, 알부민(albumin) 감소를 보였고, BUN/Albumin (B/A) ratio가 지역획득폐렴(Community-acquired pneumonia) 환자의 사망률과 중증도를 간단하게 예측할 수 있는 독립적인 예측인자임이 확인되었다^{13,15-19}. 여러 연구들을 고려 했을 때, B/A ratio가 급성 담관염에서 초기 사망률 예측과 연관이 있을 것으로 생각된다. 응급진료센터로 내원하여 급성 담관염을 진단 받은 환자들에서 초기 사망과 같은 중증도 및 예후 예측이 가능한 지표로서 B/A ratio의 임상적 유용성을 평가하는 것이 이 연구의 목적이다.

대상과 방법

1. 대상 환자 및 의무기록 조사

이 연구는 2010년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 수도권 두 개 지역응급의료센터에 내원하여 입원한 환자 중 최종 진단명이 급성 담관염으로 진단된 20세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 의무기록과 검사 결과를 후향적으로 검토하였다. 이 연구는 본원의 연구윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인 하에 진행되었다. 급성 담관염은 (1) 화농성 담즙의 관찰, (2) 담

즙 배액 후 임상적 경과 호전, (3) 담관 감염이 유일한 감염원인 환자에서 항생제 치료 후 임상적 경과 호전 중 1개 이상 만족하는 경우로 진단하였다¹³. 급성 담관염으로 응급진료센터 내원하기 전 14일 동안 항생제 치료를 받았던 환자, 면역력이 저하된 환자(내원 14일 안에 항암 치료를 받았던 기왕력, 인간면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus) 감염자, 면역억제제 복용 중인 환자), 투석을 받거나, 만성 신부전 환자(Cr>1.5 mg/dL), 폐렴, 요로감염, 간농양 등 다른 감염이 동반되었던 환자, 위장관 출혈이나 폐색전증 등 비감염 질환 동반 환자를 연구에서 제외하였다. 대상 환자들의 나이, 성별, 과거병력 등의 인구학적 특성 및 위험요인들을 후향적으로 조사하였다. 응급의료센터 내원 당시 수축기 혈압, 체온, 호흡수, 심박수 등의 활력 징후, 백혈구 수, 혈소판 수, 헤모글로빈, 크레아티닌, 알라닌아미노전달효소(ALT: Alanine transaminase), 감마-GTP (Gamma-Glutamyl transpeptidase), 총 빌리루빈, CRP, 적혈구침강속도(ESR), 포도당(glucose) 혈액 검사, 혈액 배양 검사 결과를 통해 균혈증 여부를 확인하였고, 내시경역행담췌관조영술(ERCP), 경피경간담즙배액술(PTBD)과 같은 치료 방법을 조사하였다. B/A ratio는 응급진료센터 내원 당시 (Day 1), 내원 다음 날(Day 2), 내원 2일 후(Day 3)와 내원 3일 후(Day 4), 그리고 내원 4일 후(Day 5)에 정맥을 통해 채취된 혈액을 통해서 얻어진 혈액요소질소(BUN)과 알부민(Albumin)을 이용하였다. 혈액요소질소와 알부민은 2개 병원 모두 5 cc serum separation tube (SST) 검체 용기에 담아 automated chemistry analyzer (Hitachi 7600, Hitachi, Tokyo, Japan)로 분석하였다. 연구의 일차적인 결과(primary outcome)는 응급진료센터 내원 후 28일 이내 사망으로 정하였고, 각 대상 환자의 사망 여부를 확인하여 사망군과 생존군으로 분류하여 두 군을 비교하였다.

3. 분석 방법

수집한 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차 또는 중위수[25%, 75%]의 형태로 제시하였다. 사망군과 생존군의 비교를 위해 범주형 변수는 카이제곱 검정을, 연속변수는 Student's *t*-test 또는 Mann-Whitney U test로 분석하였다. 인구학적 특성, 진단검사 결과, 치료방법 등과 28일 사망 사이의 관계를 확인하기 위해 Univariate Cox proportional analysis를 시행하였으며, 독립적인 예후 인자를 밝히기 위해 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis를 시행하였고 그 결과는 hazard ratios (HRs)와 95% confidential intervals (CIs)로 표시하였다. 28일 사망에 대해 생존군과 사망군 사이의 B/A ratio를 비교하

였다. 그리고 28일 사망을 기초로 해서 Kalplan–Meier analysis survival curve와 log–rank test를 통하여 B/A ratio가 생존군과 사망률의 차이가 있음을 다시 확인하였으며, 사건(event)과 시간(time)을 고려하여, Contal and O’Quigley technique을 이용하여 B/A ratio에 대한 최적의 결정점(cut–off point)은 hazard ratio가 최대가 되는 곳으로 선택하였다^{20,21)}. 수집한 자료의 분석은 SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)와 MedCalc (version 12.7.0 MedCalc Software, Ostend,

Belgium)을 이용하였으며, *p*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적 특성

본 연구 기간 동안에 급성 담관염으로 응급의료센터에

Table 1. Baseline characteristics of patients stratified according to 28-day mortality.

Variables	Mean ± SD or Frequency (%)		28-day mortality	
	(n=461)	Death (N=17)	Survival (N=444)	<i>p</i> -value
Sex				0.870
Male	253 (54.9)	9 (52.9)	244 (54.9)	
Female	208 (45.1)	8 (47.1)	200 (45.1)	
Age, years	66.2 ± 13.0	70.7 ± 11.2	66.1 ± 13.1	0.153
Comorbidities				
Neoplastic disease	134 (29.1)	12 (70.6)	122 (27.5)	<0.001*
Liver disease	33 (7.2)	3 (17.7)	30 (6.8)	0.114
Cardiovascular disease	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)	>0.999
Cerebrovascular disease	20 (4.3)	0 (0.0)	20 (4.5)	>0.999
Vital sign				
Systolic blood pressure (mmHg)	123.9 ± 26.8	106.9 ± 25.8	124.6 ± 26.6	0.008*
Heart rate (pulses/min)	89.0 ± 18.9	99.6 ± 23.2	88.6 ± 18.6	0.018*
Body temperature (° C)	37.2 ± 1.0	36.9 ± 1.1	37.2 ± 1.0	0.147
Respiratory rate (breaths/min)	16.0 ± 2.4	16.5 ± 2.4	16.0 ± 2.3	0.392
Laboratory data				
White blood cell counts	11043.2 ± 5418.4	13874.1 ± 9932.5	10934.8 ± 5157.9	0.242
Hemoglobin	13.0 ± 2.0	11.5 ± 2.4	13.0 ± 2.0	0.002*
Platelet	217073.8 ± 92032.3	156647.1 ± 115267.6	219387.4 ± 90385.9	0.006*
ESR	51.7 ± 36.0	42.9 ± 35.1	52.0 ± 36.0	0.374
C-reactive protein	82.7 ± 83.9	160.4 ± 70.3	80.1 ± 83.2	0.001*
Glucose	141.3 ± 50.9	123.2 ± 61.0	142.0 ± 50.5	0.136
Creatinine	0.9 ± 0.7	1.4 ± 0.9	0.9 ± 0.6	0.007*
BUN/Albumin ratio on day 1	4.8 ± 3.5	11.6 ± 7.0	4.5 ± 3.0	0.001*
BUN/Albumin ratio on day 2	5.5 ± 4.3	12.2 ± 7.2	5.3 ± 4.0	0.029*
BUN/Albumin ratio on day 3	5.3 ± 4.6	10.9 ± 6.7	5.0 ± 4.3	0.022*
BUN/Albumin ratio on day 4	4.9 ± 4.6	11.7 ± 9.0	4.6 ± 4.1	0.060
BUN/Albumin ratio on day 5	5.2 ± 4.3	7.8 ± 2.2	5.1 ± 4.3	0.135
Alanine transaminase	181.3 ± 217.1	124.5 ± 167.5	183.5 ± 218.6	0.272
Total bilirubin	3.5 ± 3.4	6.6 ± 4.5	3.4 ± 3.3	0.009*
Gamma-GTP	411.2 ± 380.0	298.4 ± 210.3	415.6 ± 384.7	0.067
Bacteremia	200 (43.4)	14 (82.3)	186 (41.9)	0.001*
Treatment				
ERCP	302 (65.5)	3 (17.7)	299 (67.3)	<0.001*
PTBD	81 (17.6)	8 (47.1)	73 (16.4)	0.004*

Continuous variables were compared by independent two-sample t-test, and categorical variables were compared by chi-squared test or Fisher exact test.

SD: standard deviation, ESR: erythrocyte sedimentation rate, BUN: blood urea nitrogen, Gamma-GT: gamma-glutamyl transpeptidase, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, PTBD: percutaneous transhepatic biliary drainage

*: *p*-value<0.05

내원하여 연구에 포함된 환자는 총 548명이었다(Table 1). 이 중 2주 내 항암치료 받은 19명, 기존의 크레아티닌 수치를 알 수 없었던 2명, 담낭염이 주 진단이었던 11명, 만성 신부전 환자 8명, 폐렴, 요로감염, 간농양 등 다른 감염이 동반되었던 환자 23명, 면역억제제 복용 중인 환자 21명, 위장관 출혈 동반 환자 2명, 폐색전증 동반 환자 1명이 각각 제외되어 총 461명을 최종적으로 본 연구의 대상으로 포함되었다. 대상 환자의 평균 나이는 66.2 ± 13.0 세였으며, 남자가 253명(54.9%), 여자가 208명(45.1%)이었으나 생존군과 사망군 사이에 차이는 보이지 않았다($p=0.870$). 과거력상 종양성 질환(Neoplastic disease)은 134명(29.1%), 간질환(liver disease)은 33명(7.2%), 심혈관계 질환은 3명(0.7%), 뇌혈관계 질환은 20명(4.3%)이었다. 이 중 종양성 질환은 생존군과 사망군 사이에 차이를 보였다($p<0.001$). 응급실 내원 당시 활력징후에서 평균 수축기 혈압과 평균 심박동수에서 두 군 사이에 차이를 보였다. 임상적으로 주로 측정하는 백혈구 수, 포도당, 적혈구침강속도, 알라닌아미노전달효소, 감마-GTP는 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 하지만 CRP, 크레아티닌, 총 빌리루빈이 사망군에서 의미 있게 높았으며, 헤모글로빈, 혈소판 수는 사망군에서 의미 있게 낮았다. B/A ratio의 평균값은 Day 1, 2, 3에서 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 1). 생존한 환자들(41.9%)에 비해서 28일내 사망한 환자들(82.4%)이 혈액에서 세균이 배양되는 경우가 많았으며($p=0.001$), 내시경역행담체관조영술을 적게 시행하였고($p=0.001$), 경피경간담즙배출술을 많이 실시하였다($p=0.004$). 전체 환자 중 17명(3.7%)이 28일 이내에 사망하였다.

2. B/A ratio의 28일 이내 사망률에 대한 예측력

응급의료센터 내원 후 28일 이내 사망률에 대해 단변량 분석 결과 수축기 혈압, 종양성 질환, 헤모글로빈, 혈소판 수, CRP, B/A ratio (Day 1), B/A ratio (Day 2), B/A ratio (Day 3), B/A ratio (Day 4), 총 빌리루빈, 균혈증 발생, 내시경역행담체관조영술 시행의 경우 사망 여부와 관련이 있었다(Table 2). Multivariate Cox proportional hazard model을 시행한 결과 응급진료센터 내원 당시와 Day 4에 시행한 B/A ratio가 급성 담관염 환자의 28일 사망에 있어 독립적인 위험인자임을 확인하였다(Day 1-HR: 1.182; 95% CI: 1.076-1.298, $p<0.001$), (Day 4-HR: 1.192; 95% CI: 1.019-1.395, $p=0.028$) (Table 3). Contal and O'Quigley technique을 이용하여 B/A ratio에 대한 최적의 결정점을 구하였으며, Day 1에 B/A ratio의 최적의 결정점이 >6.83 ($p<0.001$)일 때 (HR: 4.065; 95% CI: 4.123-43.737, $p=0.001$), Day 4에 >6.26 ($p=0.008$)일 때 (HR: 7.16; 95% CI: 1.412-36.333, $p=0.018$) 급성 담관염 환자에서 응급진료센터 내원 후 28일 이내 사망률이 높았다 (Fig. 2).

고 찰

급성 담관염은 담도 내 세균 증식과 세균 또는 내독소의 혈관계 안으로 전위를 통해 패혈증과 패혈성 쇼크가 발생한다. 이러한 합병증 발생으로 상태가 악화되는 경우가 많이 발생하고, 다발성 장기 부전에 이르러 사망이 자주 발생하므로 응급진료센터에 내원한 급성 담관염 환자의 질병의 초기에 정확한 환자의 중증도 및 예후 예측이 필요하다¹⁾.

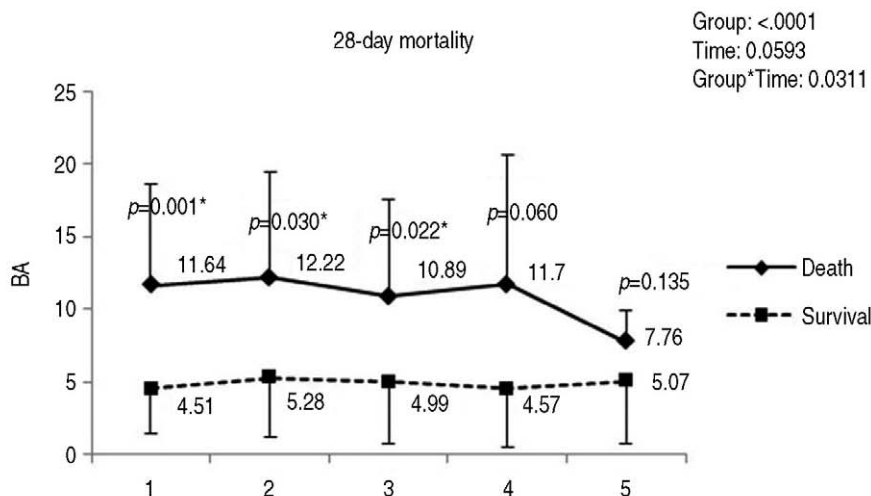


Fig. 1. Differences of blood urea nitrogen to serum albumin ratio between non-survival and survival groups with respect to 28-day mortality.

우리의 연구에서 사망 환자에서 B/A ratio가 생존 환자에 비해 의미 있게 높았고, 응급진료센터 내원 당시(HR: 1.182; 95% CI: 1.076-1.298, $p < 0.001$)와 내원 후 72 시간(HR: 1.192; 95% CI: 1.019-1.395, $p = 0.028$)에 시행한 B/A ratio가 높을수록 응급의료센터 내원 후 28일 이내 사망률이 높은 것을 확인하였다. Ugajin 등¹⁸⁾의 연구에서 지역획득폐렴에서 사망률을 예측하기 위한 B/A ratio의 최적의 결정점을 12.44(민감도 57.9%, 특이도 94.5%)로 집중치료가 필요한 경우의 최적의 결정점을 9.85(민감도 62.1%, 특이도 91.8%)로 제시하였다. 우리

의 연구는 사건과 시간을 고려하여 최적의 결정점을 결정하였으며, 응급진료센터 내원 당시에 시행된 B/A ratio의 최적 결정점이 >6.83 , 내원 3일 후에 >6.26 일 때 위험비(Hazard ratio)는 각각 4.065 (95% CI: 4.123-43.737; $p = 0.001$)와 7.16 (95% CI: 1.412-36.333; $p = 0.018$)으로 28일 사망률 예측을 통한 중증도 예측에 의미가 있었다.

여러 연구들에 의하면, 혈중 알부민은 신체 보호 효과(protective effects)를 가지며 낮은 농도의 혈청 알부민은 감염이 있는 중증 환자의 사망률과 중증 이환율과 연관이 있다고 알려져 있다²²⁻²⁴⁾. 알부민의 보호 효과 기전은 지

Table 2. Univariate cox proportional analysis for 28-day mortality variables.

	28-day mortality	
	HR (95% CI)	p-value
Sex		
Male	0.879 (0.339-2.281)	0.792
Female	1 (reference)	
Age, years	1.033 (0.988-1.079)	0.154
Comorbidities		
Neoplastic disease	3.868 (1.335-11.208)	0.013*
Liver disease	2.074 (0.591-7.280)	0.255
Cardiovascular disease	2.516 (0.136-46.430)	0.535
Cerebrovascular disease	0.463 (0.025-8.449)	0.604
Vital sign		
Systolic Blood Pressure (mmHg)	0.981 (0.963-0.999)	0.035*
Heart rate (pulses/min)	1.020 (0.997-1.044)	0.091
Body temperature (°C)	0.598 (0.333-1.075)	0.086
Respiratory rate (breaths/min)	1.145 (0.940-1.395)	0.178
Laboratory data		
White blood cell counts	1.006 (0.999-1.012)	0.078
Hemoglobin	0.775 (0.620-0.970)	0.026*
Platelet	0.999 (0.999-1.000)	0.015*
ESR	0.988 (0.971-1.005)	0.160
C-reactive protein	1.006 (1.001-1.010)	0.022*
Glucose	0.990 (0.977-1.002)	0.112
Creatinine	1.331 (0.990-1.788)	0.058
BUN/Albumin ratio on day 1	1.153 (1.097-1.211)	<0.001 *
BUN/Albumin ratio on day 2	1.088 (1.028-1.152)	0.004*
BUN/Albumin ratio on day 3	1.056 (1.001-1.114)	0.044*
BUN/Albumin ratio on day 4	1.068 (1.011-1.127)	0.019*
BUN/Albumin ratio on day 5	1.032 (0.929-1.145)	0.559
Alanine transaminase	0.999 (0.996-1.002)	0.422
Total bilirubin	1.092 (1.019-1.170)	0.013*
Gamma-GTP	0.999 (0.997-1.001)	0.308
Bacteremia	3.935 (1.107-13.989)	0.034*
Treatment		
ERCP	0.145 (0.041-0.509)	0.026*
PTBD	2.063 (0.757-5.624)	0.157

HR: hazard ratio, ESR: erythrocyte sedimentation rate, BUN: blood urea nitrogen, Gamma-GT: gamma-glutamyl transpeptidase, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, PTBD: percutaneous transhepatic biliary drainage

*: p -value <0.05

Table 3. Multivariate cox proportional hazard model for 28-day mortality.

Variables	Demographics+		Demographics+		Demographics+		Demographics+	
	BUN/Albumin ratio on day 1		BUN/Albumin ratio on day 2		BUN/Albumin ratio on day 3		BUN/Albumin ratio on day 4	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Comorbidities								
Neoplastic disease	1.801 (0.451-7.199)	0.405	1.291 (0.194-8.589)	0.792	0.625 (0.081-4.842)	0.653	0.874 (0.070-10.866)	0.917
Vital sign								
Systolic Blood pressure (mmHg)	1.006 (0.981-1.031)	0.633	0.997 (0.967-1.028)	0.846	0.995 (0.966-1.025)	0.733	0.964 (0.914-1.017)	0.182
Laboratory data								
Hemoglobin	1.161 (0.853-1.582)	0.343	1.181 (0.779-1.789)	0.433	0.924 (0.595-1.435)	0.724	1.176 (0.679-2.036)	0.562
Platelet	1 (0.999-1)	0.246	0.999 (0.998-1)	0.206	1 (0.999-1.001)	0.534	1 (0.999-1.001)	0.623
C-reactive protein	0.997 (0.990-1.004)	0.425	0.997 (0.987-1.007)	0.549	0.994 (0.983-1.006)	0.327	0.992 (0.979-1.005)	0.206
BUN/Albumin ratio on day 1	1.182 (1.076-1.298)	0.001*						
BUN/Albumin ratio on day 2			1.078 (0.951-1.223)	0.238				
BUN/Albumin ratio on day 3					1.103 (0.964-1.261)	0.154		
BUN/Albumin ratio on day 4							1.192 (1.019-1.395)	0.028*
Total bilirubin	1.008 (0.882-1.151)	0.909	1.014 (0.815-1.263)	0.899	0.975 (0.803-1.184)	0.797	0.921 (0.714-1.187)	0.525
Bacteremia	4.642 (0.541-39.801)	0.161	3.499 (0.358-34.221)	0.282	2.627 (0.257-26.904)	0.416	1.739 (0.152-19.822)	0.656
Treatment								
ERCP	0.226 (0.055-0.937)	0.041*	0.458 (0.092-2.288)	0.342	0.204 (0.026-1.603)	0.131	0.160 (0.018-1.463)	0.105

BUN: blood urea nitrogen, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography

*: p-value<0.05

급까지 명확히 알려져 있지 않을 지라도, 동물 실험 연구에서 알부민은 내독소혈증(endotoxemia)에서 동맥의 반응성을 향상시키고, 허혈-재관류 손상의 감소 및 항염증반응을 유도하는 것으로 알려져 있다²⁴. 급성 염증 단계에서는 내독소(endotoxin), 사이토카인(cytokine), 보체(complement), 케모카인(chemokine) 등에 의해 알부민의 모세혈관을 통한 누출이 증가하게 된다^{2,3}. 또한 여러 사이토카인들이 알부민 합성을 저하시키고, 혈관 내벽에서 이화작용을 증가시켜 알부민 농도는 더 낮아지게 된다²⁵. 혈액요소질소는 환자의 수화(hydration) 상태를 반영하는 것으로 생각되며, 질병의 상태가 악화되는 경우 탈수(dehydration) 상태로 진행되고, 신장을 통한 요소의 재흡수가 증가되어 혈액 검사상에서 혈액요소질소가 자주 증가되는 것으로 알려져 있다¹⁹. 이를 바탕으로 Ugajin 등¹⁸은 B/A ratio가 지역획득폐렴에서 사망률과 중증도를 정확히 예측할 수 있다는 보고하였다. Akpınar 등¹⁹은 지역획득폐렴에서 예후 인자로서 B/A ratio에서 알부민의 저하가 혈액요소질소 증가보다 더욱 중요한 요소였다고 보고하였다.

이전부터 담관염의 중증도를 예측하기 위하여 전세계적으로 많은 연구가 진행되어 왔다. 전통적으로 흔히 사용해 오던 Charcot's triad는 진단의 민감도가 낮으며, 질병의 중증도 예측과는 관련이 떨어졌다. 최근 개정된 도쿄가이드라인은 지금까지 알려진 담관염의 예후 인자들(환자 상태, 검사결과 등)을 종합하여 중증도를 구분하기 위해 만들어졌다¹³. 특히 심혈관계, 신경계, 호흡기, 신장, 간, 혈액학적 기능 장애 중 1개 이상을 만족시킬 때 중증 담관염(grade III)으로 정의하였고, 백혈구 수치의 이상, 고열, 75세 이상의 고령, 고빌리루빈혈증, 저알부민혈증 중 2개

이상을 만족시킬 때 중등도 담관염(grade II)으로 나누었으며, 등급 II, III 이외의 담관염을 경도 담관염(grade I)으로 중증도를 구분하였다¹³. 또한 Salek 등¹⁴은 간농양 유무, 총 빌리루빈, 부분트롬보플라스틴시간(PTT)을 이용해 예후 점수 평가표 만들었고, Gigot 등²의 연구에서 급성 신부전, 간농양, 악성 담도협착, 간경화 유무, 성별, 나이를 이용해서 예후 점수 평가표를 만들어 급성 담관염의 사망률을 예측하고자 하였다. 하지만 급성 담관염 환자의 중증도 예측을 위한 도쿄 가이드라인이나 예후 점수 평가표는 적용하는 데 있어 매우 복잡하고 추가적으로 필요한 진단검사가 많아 연속적으로 환자의 중증도를 평가하는데 있어 한계가 있다. 급성 담관염에서 병력청취, 생체징후, 일상적으로 시행하는 혈액검사에서 중증도 및 사망률을 예측할 수 있는 단일 독립 인자는 보고되어 있지 않으며, 다만 균혈증(Bacteremia)이 중증도와 관계가 있다는 보고가 있으나 결과를 확인하는데 시간이 오래 소요되어 응급의료센터 환경에서 적용하기에 무리가 있다. 최근 연구에서 지역획득폐렴, 요로감염 등과 달리 급성 담관염에서 생화학표지자를 단독으로 사용하여 중증도를 예측하고자 하는 연구는 많이 이루어지지 않았으며, 특히 Shinya 등²⁶의 연구에서 급성 담관염 환자의 중증도에 따라 프로칼시토닌의 농도의 차이를 보여 중증도 예측을 위한 유용한 지표로 제시하였다. Qin 등⁹의 연구에 의하면 급성 화농성 담관염에 대한 독립적인 위험인자로서 CRP 증가의 중요성을 제시하였다. 하지만, B/A ratio는 초기 일상적으로 시행하는 혈액을 통한 일반화학검사서 확인이 가능하고, 계산이 간편하며, 일반화학검사는 중증 환자에서는 환자 상태의 모니터링을 위해 반복적 시행되고 있는데 추가적인 비용이나

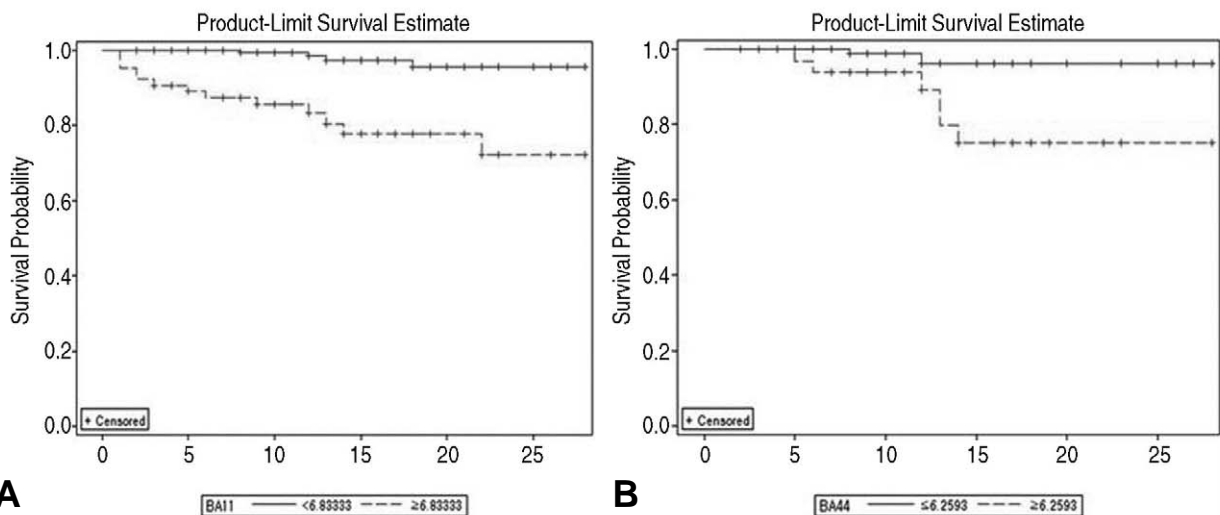


Fig. 2. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a predictor of mortality at 28 days.

Our study demonstrated that the increased 28-day mortality was associated with a B/A ratio >6.83 on day 1 (A) (HR: 4.065; 95% CI: 4.123-43.737, $p=0.001$) and a higher B/A ratio (>6.26) on day 4 (B) (HR: 7.16; 95% CI: 1.412-36.333, $p=0.018$) in patients with acute cholangitis.

시간 소요 없이 결과를 얻어 급성 담관염 환자의 단기 사망률을 예측할 수 있는 독립적인 인자이기에 임상적으로 의미가 있다.

이번 연구는 후향적 연구로 시행되어 몇 가지 제한점들이 있다. 첫째, 후향적 연구로 선택 바이어스(selection bias)의 존재 가능성이 있고 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 통제하지 못하였을 가능성이 있다. 둘째, 후향적 연구로 입원 기간 동안 급성기에 매일 일반화학검사를 시행할지라도 모든 환자가 매일 동일한 시점에 시행하지 못하였고, Day 1 B/A ratio는 461명 모두 측정하였으나 이후 Day 2는 245명, Day 3은 211명, Day 4는 185명, Day 5는 128명이 측정 되어 결측치가 있어 계속 변화하는 환자의 상태를 정확하게 반영하지 못했을 수 있다. 셋째, 우리의 연구를 통해서 급성 담관염의 급성기의 B/A ratio와 28일 사망률과의 연관성을 확인하였지만, 해당 질병을 가진 환자의 장기간의 임상 경과를 확인 할 수 없었다. 넷째, 마지막으로 두 병원간의 진단과 치료를 표준화하려는 노력에도 불구하고, 후향적인 연구로서 두 병원 및 환자간의 치료 프로토콜의 차이 등으로 인한 환자 예후에 영향을 줄 수도 있다는 점이다. 추후 전향적 다기관 연구를 통해 담관염의 급성기에 B/A ratio가 28일 사망률을 통한 중증도 예측이 가능한 인자로서 유용성을 확인할 필요가 있다.

결론

B/A ratio는 매우 간단하게 측정이 가능하며, B/A ratio의 증가는 급성 담관염에서 28일 사망률을 예측하기 위한 중요한 인자이다. 급성 담관염 환자에서 응급진료센터 내원 당시와 내원 3일 후 측정된 B/A ratio 증가 시 적절한 치료 방법의 적용을 위한 집중 모니터링이 필요하다.

참고문헌

- Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:15-26.
- Gigot JF, Leese T, Dereme T, Coutinho J, Castaing D, Bismuth H. Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Ann Surg.* 1989;209:435-8.
- Lee DW, Chung SC. Biliary infection. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997;11:707-24.
- Kawada N, Takemura S, Minamiyama Y, Inoue M. Pathophysiology of acute obstructive cholangitis. *J Hep Bil Pancr Surg.* 1996;3:4-8.
- Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992;326:1582-6.
- Yeom DH, Oh HJ, Son YW, Kim TH. What are the risk factors for acute suppurative cholangitis caused by common bile duct stones? *Gut Liver.* 2010;4:363-7.
- Pang YY, Chun YA. Predictors for emergency biliary decompression in acute cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:727-31.
- Tsujino T, Sugita R, Yoshida H, Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, et al. Risk factors for acute suppurative cholangitis caused by bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:585-8.
- Qin YS, Li QY, Yang FC, Zheng SS. Risk factors and incidence of acute pyogenic cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11:650-4.
- Thompson J, Bennion RS, Pitt HA. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surg.* 1994;8:139-44.
- Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg.* 1992;79:655-8.
- Rosing DK, De Virgilio C, Nguyen AT, El Masry M, Kaji AH, Stabile BE. Cholangitis: analysis of admission prognostic indicators and outcomes. *Am Surg.* 2007;73:949-54.
- Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:548-56.
- Salek J, Livote E, Sideridis K, Bank S. Analysis of risk factors predictive of early mortality and urgent ERCP in acute cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:171-5.
- Feinfeld DA, Bargouthi H, Niaz Q, Carvounis CP. Massive and disproportionate elevation of blood urea nitrogen in acute azotemia. *Int Urol Nephrol.* 2002;34:143-5.
- Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, Mayumi T, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:557-65.
- Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Ng M, Lai CL, Lam SK. Acute cholangitis-predictive factors for emergency ERCP. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1633-7.
- Ugajin M, Yamaki K, Iwamura N, Yagi T, Asano T. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio independently predicts mortality and severity of community-acquired pneumonia. *Int J Gen Med.* 2012;5:583-9.
- Akpınar EE, Hoşgün D, Doğanay B, Gülhan M. The Role of Albumin Level and Blood Urea Nitrogen/ Albumin Ratio in Prediction of Prognosis of Community Acquired Pneumonia. *J Pulm Respir Med.* 2013;3:159.

20. Yune HY, Chung SP, Park YS, Chung HS, Lee HS, Lee JW, et al. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker in out of hospital cardiac arrest. *PLoS One*. 2015; 10:e0120677.
21. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebailly P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res*. 2007; 13:2928-35.
22. Domínguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, Galdos P, Díez Balda V, de la Serna JL, et al. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1980;7:19-22.
23. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010;25:276-81.
24. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2011;26:287-94.
25. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth*. 2000;85:599-610.
26. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21:777-85.