

Neurology

## 뇌 지주막하 출혈환자의 예후예측을 위한 심전도 변화를 포함한 요인 분석

홍주영<sup>1</sup> · 유제성<sup>1</sup> · 김민정<sup>1</sup> · 이해선<sup>2</sup> · 박유석<sup>1\*</sup> · 정성필<sup>1</sup> · 박인철<sup>1</sup>

연세대학교 의과대학 응급의학교실<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 연구부 통계지원실<sup>2</sup>

### Prognostic Factor Analysis Including Electrocardiogram Change in Patients with Subarachnoid Hemorrhage

Ju Young Hong, M.D.<sup>1</sup>, Je Sung You, M.D.<sup>1</sup>, Min Joung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hye Sun Lee, M.D.<sup>2</sup>,  
Yoo Seok Park, M.D.<sup>1\*</sup>, Sung Phil Chung, M.D.<sup>1</sup>, Incheol Park, M.D.<sup>1</sup>

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>1</sup>,

Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>2</sup>, Korea

**Purpose:** The prognostic factors of subarachnoid hemorrhage (SAH) are still not completely known. Several studies suggested that electrocardiogram (ECG) changes can act as a predictor of outcome in SAH patients. The purpose of this study was to describe the prognostic factors, including ECG changes, which are predictive of unfavorable outcome in non-traumatic SAH patients.

**Methods:** We retrospectively selected patients from our prospectively collected database of 202 SAH patients who visited the emergency medical center. The outcome was assessed using the Glasgow Coma Scale at six months after the occurrence of SAH.

**Results:** In the univariate analysis, a high score in one of the conventional systems (Hunt and Hess system, World Federation of Neurosurgical Societies [WFNS] scale, and Fisher grade), advanced age, accompanying intracranial hemorrhage or intraventricular hemorrhage, ECG changes (ST depression or Tall T), and a history of hypertension were associated with unfavorable outcome. The multivariate analysis showed three prognostic factors (ECG changes, age and high score in the conventional system) for unfavorable outcome. Using this result, three novel models corresponding to the three conventional systems were constructed to predict an unfavorable outcome in such patients. The area under the curve for model 1 (containing the WFNS scale) was 0.912, that of model 2 (containing the HH system) was 0.913, and that of model 3 (containing the Fisher system) was 0.885. Compared with the WFNS, HH or Fisher grade alone, each model exhibited superior accuracy.

**Conclusion:** ECG can be described as an independent predictor of poor outcome, and the novel models which contain the ECG changes were found to be more accurate in predicting an unfavorable outcome in SAH patients compared with the conventional scoring system.

**Key Words:** Subarachnoid hemorrhage, Electrocardiography, Retrospective studies, Prognosis

책임저자: 박 유 석

서울특별시 서대문구 연세로 50

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02-2228-2460, Fax: 02-2227-7908, E-mail: pys0905@yuhs.ac

접수일: 2016년 9월 1일, 1차 교정일: 2016년 9월 2일, 게재승인일: 2016년 10월 12일

## Article Summary

### What is already known in the previous study

*The prognostic factors of subarachnoid hemorrhage (SAH) are still not completely known. Several studies suggested that electrocardiogram (ECG) changes can act as a predictor of outcome in SAH patients. There are several systems predict SAH patients' outcome but there is no systems containing ECG as a prognostic factor.*

### What is new in the current study

*ECG change, advanced age, and conventional systems are associated with unfavorable outcome of SAH patients. Novel models containing these three factors were found to be more accurate in predicting an unfavorable outcome in SAH patients compared with the conventional scoring system alone.*

## 서론

지주막하 출혈은 지주막하 공간에 일어나는 출혈로 발병률은 100,000명 당 9-11명이다. 이는 전체 뇌혈관 질환의 4%를 차지하지만, 상대적으로 젊은 나이에 발병하며 약 50% 환자에서는 장애가 발생하거나 사망에 이른다<sup>1-3)</sup>. 이에 환자의 예후를 예측하고 치료방법을 결정하는데 있어 기준이 필요하다<sup>4)</sup>. 1956년 Botterell 등<sup>5)</sup>이 첫 번째 등급 시스템을 발표한 이후로 현재까지 다양한 예후 예측 시스템이 개발되어 왔다. 이 중 Hunt and Hess (HH) grade, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) scale, Fisher grade가 세계적으로 가장 널리 쓰이고 있다.

현재까지 환자의 예후를 예측할 수 있는 단독 인자들로 나이, 기존의 질병력(고혈압 유무, 당뇨 유무, 기존의 뇌 질환 과거력), 내원 당시의 혈압, 내원 당시의 의식수준, 뇌동맥류의 크기, 심전도의 이상소견 등이 있다<sup>6,7)</sup>. 이중 심전도 이상소견은 40%-90%의 지주막하 출혈 환자에게서 관찰된다<sup>8-10)</sup>. 이는 교감신경의 과 활성화로 인한 자율신경계 조절 이상으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 교감신경의 과 활성화는 뇌출혈의 정도를 반영하기 때문에 이로 인한 심전도 이상이 환자의 뇌출혈 정도를 나타내며 이를 통해 예후를 예측할 수 있다는 가설의 연구들이 진행되어 왔다<sup>8,9,11-14)</sup>. 하지만 심전도 이상의 예후예측인자로서의 역할에 대해서는 아직까지 논란이 있다. 몇몇 연구에서는 QTc 간격 연장이나 ST 분절의 이상이 가장 예후와 연관이 있다고 하였으나<sup>8,9,14)</sup>, 다른 연구들에서는 심전도

이상과 예후는 큰 관계가 없다고 하였다<sup>10,15,16)</sup>. 이러한 불확실성으로 인해 기존의 뇌 지주막하 출혈 환자를 평가하는 체계에서는 심전도 변화를 하나의 변수로 포함하고 있지 않다. 하지만 심전도검사는 비교적 저렴하고 응급의료센터 환경에서 간단하게 시행할 수 있는 검사로, 심전도 이상이 환자의 질병 초기에 발생하는 점에서 초기에 예후를 예측할 인자로 고려해볼 가치는 충분하다.

따라서 저자들은 이번 연구를 통해 심전도 이상 소견을 포함한 지주막하 출혈 환자의 질병 초기에 예후를 예측할 수 있는 인자를 찾아보고자 한다.

## 대상과 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2009년 1월 1일부터 2015년 3월 1일까지 세브란스병원 응급의료센터로 방문하여 지주막하 출혈을 진단받은 환자를 대상으로 후향적으로 시행하였다. 이 중 18세 미만, 최초 심전도 검사 결과가 없는 경우, 병원 도착 시 심정지 상태인 경우, 외상성 지주막하 출혈인 경우는 제외하였다. 또한 타 병원에서 전원 온 환자는 최초 심전도 검사 결과를 알 수 없고, 본원 응급의료센터로 내원하기 전에 심혈관계에 영향을 미치는 약물이 투여되었기 때문에 제외시켰으며 타 병원으로 전원간 경우 역시 예후를 평가할 수 없어 제외하였다.

### 2. 연구 방법 및 자료선정

자료는 1명의 연구자가 의무기록조사를 통해 수집하였다. 인구학적 특성으로 나이, 성별을 조사하였고, 임상적 특징으로 고혈압, 당뇨, 심혈관, 뇌혈관 질환 등의 과거력 및 응급의료센터 내원 당시 최초의 활력징후를 수집하였다. 신경학적 이상소견과 의식수준을 기준으로 HH 및 WFNS를 평가하였다. 뇌 컴퓨터단층촬영 결과는 영상의학과 전문의가 작성한 판독을 기준으로 뇌동맥류의 위치와 크기, 뇌실내 출혈 및 뇌내 출혈 동반 여부를 수집하였다. 또한 의료영상저장전송시스템(picture archiving and communication system; Centricity, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)의 거리측정도구를 이용하여 응급 의학과 전공의 1명이 Fisher grade를 평가하였다. 최초 심전도 검사 결과는 환자의 예후를 모르는 한 명의 응급의학과 전문의가 분석하였다. 심전도 이상소견은 모두 4가지로 분류 하였는데 ST분절 상승, ST분절 하강, T파 반전 및 큰 T파 발생이다. 각각의 정의는 다음과 같다. 1) ST분절 상승은 각 리드에서 0.1 mV 이상의 상승이 있는 경우로 정의하였으며, 앞 가슴벽 리드 중 V2, 3에 대해서만 나이

와 성별에 따라 여성의 경우 0.15 mV, 남성의 경우 40세 이상이면 0.20 mV, 40세 미만이면 0.25 mV를 기준으로 정의하였다. 2) ST 분절 하강은 0.05 mV 이상 하강한 경우로 정의하였다. 3) T파 반전은 T파의 크기가 0.01 mV 이상 아래로 내려간 경우로 정의하였다. 4) 큰 T파는 T파의 크기가 1 mV를 넘는 경우로 정의하였다. 또한, QT 연장을 확인하기 위하여 Bazett's 공식으로 보정된 QTc 값을 수집하였다. 환자의 예후는 발병 후 6개월 시점에서의 Glasgow 예후 척도(Glasgow Outcome Scale, GOS)로 평가하였으며 1, 2, 3점은 나쁜 예후(poor outcome), 4, 5 점을 좋은 예후(good outcome)로 구분 하였다.

### 3. 분석 방법

자료의 분석은 SAS ver. 9.2 (SAS Inc., Cary, NC, USA) 및 R ver. 3.1.3 (Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria; www.R-project.org) statistical packages를 이용하였다. 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차로 제시하였다. 단변량 분석에서 범주형 변수는 카이제곱검정 또는 Fisher exact test로 분석하였고, 연속형 변수는 *t* 검정으로 분석하였다. 단변량 분석에서 의미 있는 결과가 나온 변수들을 대상으로 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 기존의 점수 체계인 HH, WFNS, Fisher grade는 서로 상관성이 높아 각각 분석하였다. 이를 통해 심전도 이상 소견 및 기존의 점수 체계를 포함하는 3가지 예측 모형을 만들었으며, 각 모형의

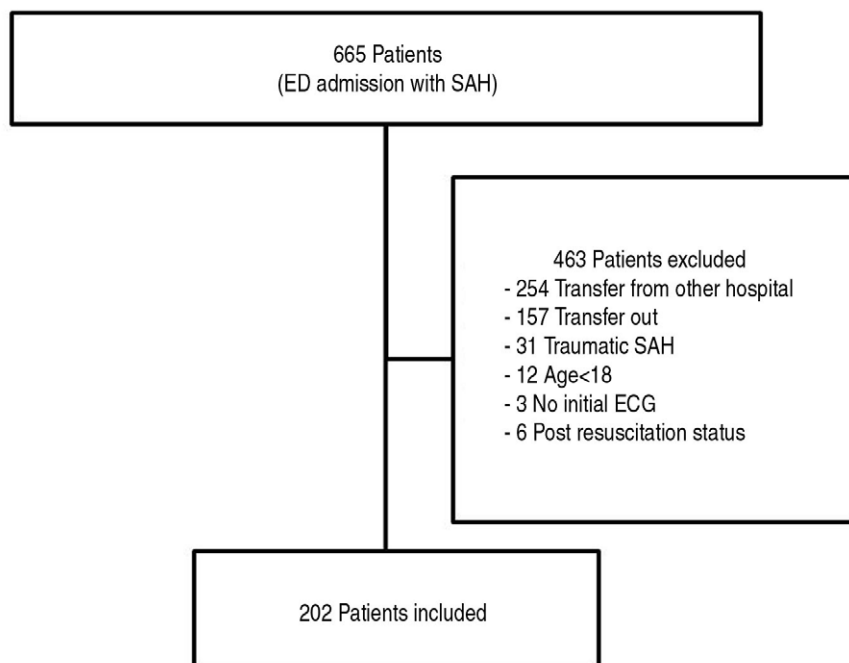
receiver operating characteristic (ROC) 곡선 및 이 곡선의 면적(area under the curve, AUC)을 측정하여 기존의 점수체계의 예측력과 비교하였다. 각각의 결과는 *p*값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의 하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자군의 일반적 특성

연구 대상 기간 중 본원 응급의료센터를 방문하여 지주막하 출혈을 진단받은 환자는 모두 665명 이었다. 이중 타 병원에서 전원 온 환자 254명, 타 병원으로 전원을 간 환자 157명, 외상 성 지주막하 출혈 31명, 18세 미만 12명, 최초 심전도가 없는 환자 3명, 도착 당시 심정지 상태였던 환자 6명을 제외한 202명의 환자가 이번 연구에 포함되었다(Fig. 1).

대상 환자의 평균 나이는  $57.0 \pm 13.4$ 세이었으며, 남자가 72명 (35.6%) 여자가 130명 (64.4%)이었다. 환자의 예후는 발병 후 6개월 시점에서 GOS 1-3점을 나쁜 예후, GOS 4, 5점을 좋은 예후 군으로 분류하였다. 전체 환자 중 좋은 예후를 가진 환자는 111명 (55.0%)이었으며, 나쁜 예후를 가진 환자는 91명 (45.0%)이었다. 환자의 인구학적 및 임상적 특성 중 예후와 연관이 있는 특성은 연령, 도착 당시의 혈압, 고혈압의 병력이었으며, 고령의 환자 ( $p < 0.001$ ), 도착 당시 혈압이 높은 환자( $p = 0.003$ ), 고혈



**Fig. 1.** Study population.

ED: emergency department, SAH: subarachnoid hemorrhage, ECG: electrocardiography

압의 병력( $p=0.007$ )이 있는 환자의 예후가 좋지 않았다. 뇌 전산화 단층촬영에서 뇌동맥류의 크기는 예후와 연관성이 없었으나( $p=0.258$ ), 뇌실내 출혈( $p<0.001$ ) 또는 뇌내 출혈( $p<0.001$ )이 동반된 경우는 예후가 좋지 않았다. 기존의 점수 체계인 WFNS, HH, Fisher grade 역시 환자의 예후에 따라 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다(Table 1).

## 2. 지주막하 출혈환자의 심전도 변화 및 예후와의 관계

전체 환자 중 95명(47.0%) 환자에서 심전도 변화가 나타났다(Fig. 2). 각각을 살펴보면 ST 분절 상승이 17명(8.4%), ST 분절 하강이 31명(15.3%), T파 반전이 21명(10.4%), 큰 T파가 10명(5.0%)에서 나타났다. 이중 ST 분절 하강( $p<0.001$ )과 큰 T파( $p=0.006$ ) 발생이 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한, QTc 간격은 예후가 나쁜 군에서 통계적으로 유의하게 연장되어 있었다( $458.1\pm 39.14$  vs.  $479.1\pm 53.0$  msec,  $p=0.002$ ) (Table 2).

## 3. 지주막하 출혈 환자의 예후와 관련된 요인의 다변량 분석 및 ROC 곡선

다변량 분석을 통해 선정된 독립변수들을 대상으로 후진 제거 법의 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 기존의 점수

체계인 HH, WFNS 및 Fisher grade를 각각 포함한 3가지 모형 모두에서 의미 있는 변수는 나이, 심전도 상 ST분절 하강 또는 큰 T파 형성 및 기존의 점수 체계였다(Table 3). ST분절 하강 및 큰 T파 형성은 독립적으로 발생하여 하나의 변수로 묶어서 분석하였다. 새롭게 개발한 세가지 모형과 기존의 점수 체계의 예측력을 ROC 곡선의 면적을 통해 비교해 본 결과, 세가지 모형 모두 기존의 점수 체계만을 단독으로 사용할 때에 보다 예측력이 향상되었다(Fig. 3). 하지만 세가지 모형의 예측력은 서로간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다( $p=0.350$ ).

## 고 찰

최근 10년간 지주막하 출혈 환자의 예후는 수술적 치료의 기술 및 후 처치가 발달함에 따라 점차 개선되고 있다. 따라서 새로운 치료적 방법의 치료 효과와 예후를 평가하고 보다 좋은 치료적 접근법을 확립하기 위해서는 질병 초기 상태에서 예후를 예측하고 치료 방식에 따라 환자의 예후가 어떻게 개선되는지를 평가할 수 있는 체계가 필요하다<sup>1-3)</sup>. 또한, 지주막하 출혈은 환자 및 가족이 예측하지 못한 가운데 갑작스럽게 발생하는 질환이기 때문에 준비가 되어있지 않은 가족 및 환자에게 앞으로의 예후가 어떨지를 설명할 때 초기 환자 상태를 바탕으로 예후를 예측할 수 있는 도구가 있다면 많은 도움이 될 수 있다. 본 연구는 심

**Table 1.** Clinical characteristics of study populations

	Good outcome (N=111)	Poor outcome (N=91)	Total (N=202)	<i>p</i> value
Age	53.7±12.3	61.1±13.7	57.0±13.4	<0.001
Sex (male)	36 (32.4)	36 (39.6)	72 (35.6)	0.305
Vital sign				
Systolic blood pressure (mmHg)	154.5±29.3	169.6±41.0	154.5±35.7	0.003
Heart rate (/min)	80.5±17.5	84.7±22.1	82.4±19.8	0.137
Respiratory rate (/min)	15.5±2.2	16.7±6.0	16±4.3	0.072
Body temperature (°C)	36.4±0.5	36.3±0.7	36.4±0.6	0.123
Chronic comorbidities				
Hypertension	32 (28.8)	43 (47.3)	75 (37.1)	0.007
Diabetes mellitus	7 (6.3)	9 (9.9)	16 (7.9)	0.435
Cerebrovascular accident	5 (4.5)	3 (3.3)	8 (4.0)	0.516
CT findings				
Aneurysm sizes (mm)	4.0±3.2	4.6±4.9	4.3±4.0	0.258
Intracerebral hemorrhage	7 (6.3)	26 (28.6)	33 (16.3)	<0.001
Intraventricular hemorrhage	17 (15.3)	41 (45.1)	58 (28.7)	<0.001
Scoring systems				
Fisher grade	2.9±0.8	3.1±0.5	3.2±0.8	<0.001
WFNS scale	1.2±0.7	3.1±1.6	2.0±1.5	<0.001
Hunt and Hess system	2.1±0.6	3.4±1.1	2.6±1.1	<0.001

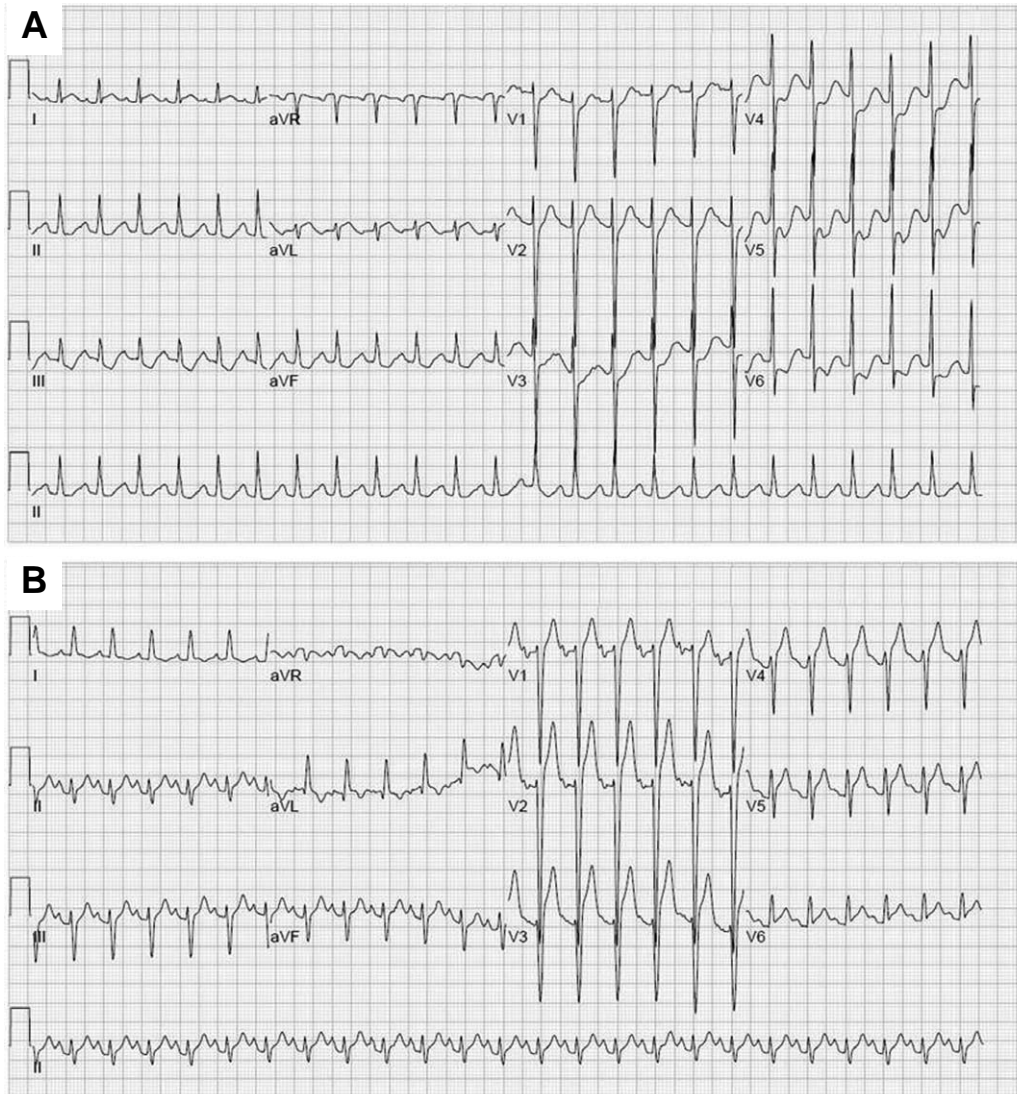
Values are presented as mean ± standard deviation or n (%).

CT: computed tomography, WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies

전도 결과를 포함한 최초 환자 상태를 바탕으로 예후를 예측할 수 있는 인자를 찾는 연구이다.

1956년 이후로 지주막하 출혈 환자의 예후를 예측하기 위한 분류 및 점수 체계는 계속적으로 개발 되어왔다<sup>6)</sup>. 이 중 가장 널리 쓰이고 있는 체계는 HH, WFNS, Fisher grade 등이 있다<sup>17)</sup>. HH는 환자의 증상 및 의식수준을 바

탕으로 질병상태를 5단계로 나누는 것으로 가장 널리 통용되고 있는 체계이다<sup>18)</sup>. 이 체계는 환자의 예후를 잘 반영하는 것으로 알려져 있으며<sup>18)</sup>, 이번 연구에서도 환자의 예후와 유의한 관계가 있으며 ( $p < 0.001$ ) 예측력이 높음을 확인하였다 (AUC=0.826). 하지만 HH는 그 체계를 나누는 기준이 모호하며 각 단계별 차이가 명확하지 않다는 한계가



**Fig. 2.** Typical electrocardiogram change in patients with subarachnoid hemorrhage. (A) ST depression. (B) Tall T wave.

**Table 2.** Electrocardiogram changes in subarachnoid hemorrhage patients

	Good outcome (N=111)	Poor outcome (N=91)	Total (N=202)	<i>p</i> value
ST elevation	6 (5.4)	11 (12.1)	17 (8.4)	0.125
ST depression	2 (1.8)	29 (31.9)	31 (15.3)	<0.001
T wave inversion	11 (9.9)	10 (11.0)	21 (10.4)	0.821
Tall T wave	1 (1.0)	9 (9.9)	10 (5.0)	0.006
QTc	458.1 ± 39.1	479.1 ± 53.0	467.6 ± 46.9	0.002

Values are presented as n (%) or mean ± standard deviation.

있다<sup>6)</sup>. WFNS는 글래스고우 혼수 척도를 다섯 단계로 나누어 분류하고, 이중 2단계와 3단계를 구분하는 기준으로 신경학적 증상을 추가한 체계로 HH의 단점을 보완하였다. 이 체계 또한 본 연구에서 환자의 예후와의 상관도가 통계적으로 유의함이 확인되었다( $p < 0.001$ ; AUC=0.813). 그러나 중증도가 높지 않은 2단계와 3단계사이의 예후 차이가 명확하지 않다는 문제가 제기되었으며 이를 보완하기 위한 WFNS scale (mWFNS)이 개발되었으나 이 역시 3단계와 4단계 사이의 예후 차이가 모호한 한계가 있다<sup>19,20)</sup>. Fisher grade는 최초 뇌 컴퓨터단층촬영에 나타난 출혈의 양과 모양을 바탕으로 혈관 연축에 대한 예측 인자로 개발되었으나 예후와의 연관성도 알려져 있어 널리 사용되고 있다. 이번 연구에서도 환자의 예후와 통계적으로 의미 있는 관련성이 확인되었다( $p < 0.001$ ; AUC=0.746). 하지만, Fisher grade 1, 2에 해당하는 환자가 사실상 거의 없고, CT상의 출혈량이 실제와 다르다는 한계가 있어 단독 예측인자로 사용하기에 충분하지 않다<sup>21)</sup>.

기존의 점수 체계 외에도 현재까지 많은 연구를 통해 지주막하 출혈의 예후와 관련된 인자들이 제시되어 왔다. 대표적 인자로 환자의 나이, 최초의 신경학적 상태, 뇌동맥류의 크기와 위치, 컴퓨터단층촬영에서의 혈액의 양, 뇌실 내 출혈이나 뇌내 출혈의 동반여부 등이 있다. 또한 환자의 과거 고혈압, 심장병, 간질환의 유무 역시 환자의 신경학적 예후와 관련이 있다고 밝혀져 있다<sup>7)</sup>. 2007년 Rosengart 등<sup>22)</sup>은 3,567명을 대상으로 한 연구에서 환자의 나이, 입원 당시 신경학적 증상의 정도, 뇌동맥류의 위치 및 고혈압 유무가 중요한 예후 인자임을 입증했다. 이번 연구에서 환자의 나이는 나쁜 예후 군에서 통계적으로 의미 있게 많았다. 하지만 뇌동맥류의 위치나 크기는 예후와 연관성을 보이지 않았다. Rosengart 등<sup>22)</sup>의 연구에서는 뇌동맥류가 기저동맥에 위치할 때 그 예후가 좋지 않은 것으로 나타났으나 본 연구에서는 기저동맥에 위치한 경우의 수가 2건으로

매우 작아 그 예후와의 연관성이 반영되지 않았을 가능성이 있다. 또한, Ablat 등<sup>24)</sup>은 205명을 대상으로 한 연구에서 뇌동맥류의 위치에 따라 환자를 여섯 군으로 구분하고 출혈량, 혈관 연축, 환자의 예후와의 관계를 분석하였는데 뇌동맥류의 위치와 환자의 예후간에 통계학적으로 의미 있는 연관성이 나타나지 않았다. 따라서 뇌동맥류의 위치와 환자의 예후와의 관계는 아직까지 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다. Naval 등<sup>23)</sup>은 1,134명의 환자를 대상으로 한 연구에서 환자의 나이와 최초의 신경학적 상태 및 고혈압, 울혈성 심부전, 만성 신부전, 중앙, 간경화등의 동반 유무가 환자의 예후와 연관성이 있다고 밝히고 이를 바탕으로 한 새로운 점수 체계를 만들었다. 이번 연구에서는 단변량 분석에서 고혈압의 과거력이 있는 환자가 더 예후가 좋지 않았지만, 다변량 분석에서 통계적으로 차이가 없었다. 이는 고혈압의 과거력을 가진 환자의 경우 고령의 환자가 많아 나이 변수가 더 큰 영향을 미치기 때문인 것으로 생각된다.

심전도 변화와 환자 예후와의 관계는 많은 연구가 진행되었지만 여전히 논란의 여지가 있다. 몇몇 연구에서는 QTc 연장이나 ST 분절의 이상이 가장 예후와 연관이 있다고 밝혔으나<sup>8,9,14)</sup> 다른 연구들에서는 심전도 이상과 예후는 큰 관계가 없다고 밝혔다<sup>8,10,15,16)</sup>. 이러한 불확실성으로 인해 심전도 변화는 기존의 점수체계에서 예후인자로 인용되지 않았다. 하지만 심전도검사는 비교적 저렴하고 쉽게 얻을 수 있는 진단 도구이며 응급의료센터에서 쉽게 시행할 수 있는 검사로 초기에 환자를 평가할 때 사용하기 적합한 도구이다. 때문에 이번 연구에서는 지주막하 출혈 환자의 조기 예측 인자로 심전도 변화를 이용할 수 있는지 재평가하는데 중점을 두었다. 이를 위해 기존의 연구에서 알려진 모든 심전도 변화를 조사하였으며, 이 중 QTc 연장, ST 분절 하강 및 큰 T파 발생이 두 군간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. ST 분절 하강과 큰 T파 발생은 동시에

**Table 3.** Novel prediction models from multiple binary logistic regression analysis for predicting 6-month outcome in subarachnoid hemorrhage patients.

	Model 1 (AUC: 0.912)		Model 2 (AUC: 0.913)		Model 3 (AUC: 0.885)	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
STD or Tall T	21.801 (4.845-98.088)	<0.001	17.033 (3.823-75.882)	<0.001	37.152 (8.157-169.222)	<0.001
Age	1.069 (1.033-1.106)	<0.001	1.069 (1.034-1.106)	<0.001	1.057 (1.025-1.090)	<0.001
WFNS	2.945 (2.031-4.270)	<0.001	-	-	-	-
HH	-	-	4.799 (2.784-8.273)	<0.001	-	-
Fisher	-	-	-	-	5.362 (2.730-10.531)	<0.001

Each conventional scoring system was entered individually into the multivariate logistic regression analysis with clinical variables and laboratory variables. A total of three models were generated by a stepwise multivariate analysis method. Model 1 includes electrocardiogram (ECG) change (STD or Tall T), age, and WFNS; model 2 includes ECG change, age, and Hunt and Hess system; Model 3 includes ECG change, age and Fisher grade.

STD: ST depression, WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies, HH: Hunt and Hess system, AUC: area under the receiver operating characteristic curve, OR: odds ratio, CI: confidence interval

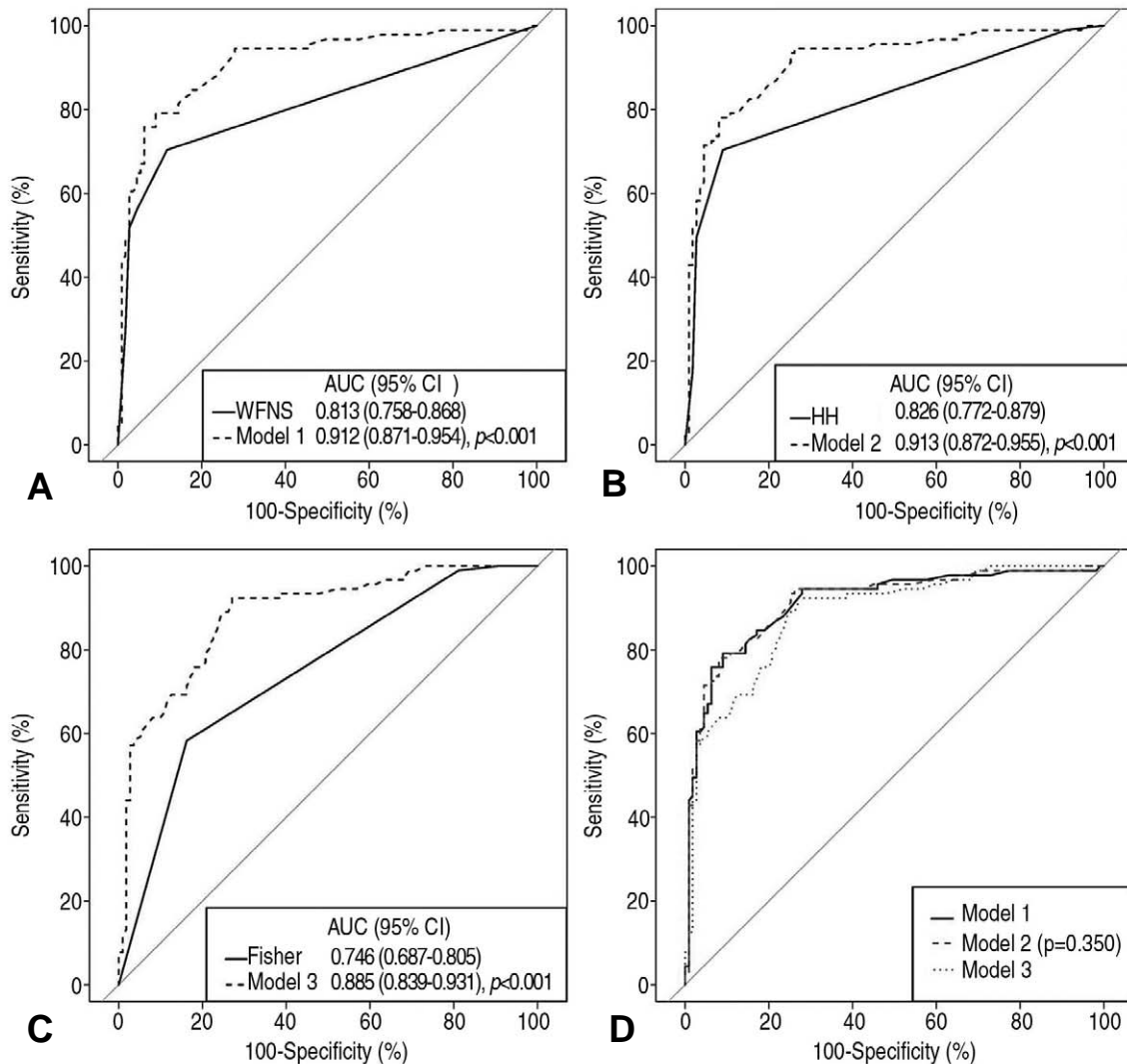


일어날 수 없기에 이번 연구에서는 두 가지 변화를 하나의 변수로 이용하였다.

이번 연구를 통해 저자들은 심전도 변화, 나이 및 기존의 점수체계를 포함한 새로운 예측모형을 개발하였다. 이 모형들과 기존의 점수체계와의 예후 예측력을 비교해 본 결과 모든 새로운 모형이 기존의 점수체계보다 예측력이 향상되는 것을 확인하였다. 따라서 위의 세가지 요소를 포함하는 새로운 점수체계를 개발하면 기존 점수체계의 단점을

보완하고 예측력을 향상시킨 모형을 만들 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구의 제한 점은 다음과 같다. 첫 번째, 한 명의 연구자가 자료를 수집하고 분석하여 자료의 수집 및 분석 과정에서 주관적 해석으로 인한 오류가 발생했을 수 있다. 하지만, 주관적 해석이 작용할 수 있는 영상분석의 경우 영상의학과 전문의의 판독을 기준으로 하였고, 심전도 분석은 예후를 알지 못하는 응급의학과 전문의가 분석함으로써 이로



**Fig. 3.** Comparisons of the novel prediction models versus the conventional scoring systems for predicting 6-month unfavorable outcome.

(A) Model 1 was composed of electrocardiogram (ECG) change, age and World Federation of Neurosurgical societies' scale (WFNS) as predictive factors and showed an area under the curve (AUC) value of 0.912 (95% CI 0.871-0.954,  $p < 0.001$ ). The AUC of WFNS was 0.813 (95% CI 0.758-0.868). (B) Model 2 was composed of ECG change, age and Hunt and Hess grade (HH) as predictive factors and showed an AUC value of 0.913 (95% CI 0.871-0.954,  $p < 0.001$ ). The AUC of HH was 0.826 (95% CI 0.772-0.879). (C) Model 3 was composed of ECG change, age and Fisher grade as predictive factors and showed an AUC value of 0.885 (95% CI 0.839-0.931,  $p < 0.001$ ). The AUC of Fisher grade was 0.746 (95% CI 0.687-0.805). (D) Comparison of three models' receiver operating characteristic curves.

AUC: area under the receiver operating characteristic curve, CI: confidence interval, WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies, HH: Hunt and Hess scale, Fisher: Fisher grade

인한 오류를 줄이고자 하였다. 두 번째, 타 병원에서 전원 오거나 타 병원으로 전원을 간 많은 환자가 분석에서 제외되어 선택편향이 작용했을 가능성이 높다. 하지만, 이들 환자들은 심전도 검사 등 초기 상태를 정확하게 확인할 수 없거나 추적관찰이 어려워 제외되었다. 세 번째, 임상적으로 고령의 환자에게 침습적이고 적극적 처치를 하지 않는 경우가 더 많기 때문에 안 좋은 예후를 가질 수 있다는 문제점은 본 연구에서 반영되지 않았다. 보다 정확한 분석을 위해서 같은 치료방법을 이용한 환자 군으로 제한하여 해당 요인들이 환자의 예후요인이 될 수 있는지를 평가해볼 필요가 있다. 네 번째, 발병 후 응급의료센터에 도착할 때까지의 시간이 30분에서 360시간까지 다양하기 때문에 발병 시점으로부터 심전도를 찍을 때까지 걸린 시간 역시 다양하다. 때문에 심전도 변화가 도착 당시에 사라졌을 가능성을 배제할 수 없고, 실제로 있었을 심전도 변화가 본 연구에서 반영되지 않았을 가능성이 있다. 다만, 본 연구는 응급실 최초 도착 당시 환자를 평가하여 그 예후 인자를 선별하여 임상적으로 적용하는 것이 목적이므로 응급진료센터 도착 후 얻은 최초의 심전도를 이용한 것만으로도 임상적 적용 가치는 충분하리라 생각된다. 다섯 번째, 환자의 의무기록 및 검사결과에 의존한 후향적 연구로 내원 당시의 의식수준이나 신경학적 이상을 평가한 임상이가 다양하여 변수로 작용했을 가능성이 있다. 마지막으로 본 연구는 한 개의 센터에서 이루어진 연구로 이번 연구를 통해 확인된 예후 예측 인자를 바탕으로 새로운 점수 체계를 만들고 이에 대한 외적 타당도 검증이 필요하리라 생각된다.

## 결론

이번 연구를 통해 저자들은 지주막하 출혈의 예후를 예측할 수 있는 조기 인자로 ST 분절 하강 또는 큰 T 파 발생, 나이 및 기존의 점수체계임을 확인하였다. 또한 이 세 가지 요소를 포함하는 새로운 모형은 기존의 점수 체계 단독보다 좀 더 정확하게 예후를 예측할 수 있을 것으로 생각된다.

## References

- de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1365-72.
- Okon M, Adebobola NI, Julius S, Adebimpe O, Taiwo AO, Akinyemi A, et al. Stroke incidence and case fatality rate in an urban population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:771-7.
- Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21:221-33.
- le Roux AA, Wallace MC. Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21:235-46.
- Botterell EH, Lougheed WM, Scott JW, Vandewater SL. Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1956;13:1-42.
- Wan A, Jaja BN, Schweizer TA, Macdonald RL; on behalf of the SAHIT collaboration. Clinical characteristics and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with intracerebral hematoma. *J Neurosurg*. 2016;125:1344-51.
- Germanson TP, Lanzino G, Kongable GL, Torner JC, Kassell NF. Risk classification after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 1998;49:155-63.
- Schuiling WJ, Algra A, de Weerd AW, Leemans P, Rinkel GJ. ECG abnormalities in predicting secondary cerebral ischemia after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:853-8.
- Kawasaki T, Azuma A, Sawada T, Sugihara H, Kuribayashi T, Satoh M, et al. Electrocardiographic score as a predictor of mortality after subarachnoid hemorrhage. *Circ J*. 2002;66:567-70.
- Katsanos AH, Korantzopoulos P, Tsivgoulis G, Kyritsis AP, Kosmidou M, Giannopoulos S. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions. *Int J Cardiol*. 2013;167:328-34.
- Kawahara E, Ikeda S, Miyahara Y, Kohno S. Role of autonomic nervous dysfunction in electrocardiographic abnormalities and cardiac injury in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Circ J*. 2003;67:753-6.
- Fodstad H, Kelly PJ, Buchfelder M. History of the cushing reflex. *Neurosurgery* 2006;59:1132-7.
- Ibrahim GM, Macdonald RL. Electrocardiographic changes predict angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2102-7.
- Huang CC, Huang CH, Kuo HY, Chan CM, Chen JH, Chen WL. The 12-lead electrocardiogram in patients with subarachnoid hemorrhage: early risk prognostication. *Am J Emerg Med*. 2012;30:732-6.
- Sommargren CE. Electrocardiographic abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage. *Am J Crit Care*. 2002;11:48-56.
- Davis TP, Alexander J, Lesch M. Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: a clinical review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1993;36:245-60.
- Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage



- grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005; 2:110-8.
18. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28:14-20.
  19. Sano H, Satoh A, Murayama Y, Kato Y, Origasa H, Inamasu J, et al. Modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading system. *World Neurosurg*. 2015;83:801-7.
  20. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg*. 1988;68:985-6.
  21. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1-9.
  22. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:2315-21.
  23. Naval NS, Kowalski RG, Chang TR, Caserta F, Carhuapoma JR, Tamargo RJ. The SAH Score: a comprehensive communication tool. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:902-9.
  24. Abla AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, et al. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2014;120: 391-7.