

Medical

## 응급진료센터에 내원한 기계적 장폐색 환자에서 델타 뉴트로필 지표를 이용한 30일 사망률 예측의 유용성

한세희<sup>1</sup> · 유제성<sup>1</sup> · 정성필<sup>1</sup> · 이해선<sup>2</sup> · 공태영<sup>1\*</sup> · 김지훈<sup>1</sup> · 고동률<sup>1</sup> · 주영선<sup>1</sup> · 좌민홍<sup>1</sup> · 박인철<sup>1</sup>

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

### Usefulness of Delta Neutrophil Index to Predict 30-day Mortality in Patients with Mechanical Bowel Obstruction

Sehee Han, M.D.<sup>1</sup>, Je Sung You, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Sung Phil Chung, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Hye Sun Lee, Ph.D.<sup>2</sup>,  
Taeyoung Kong, M.D.<sup>1\*</sup>, Ji Hoon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Dongryul Ko, M.D.<sup>1</sup>, Youngseon Joo, M.D.<sup>1</sup>,  
Minhong Choa, M.D.<sup>1</sup>, Incheol Park, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>1</sup>, Department of Research Affairs, Biostatistics Collaboration Unit, Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>2</sup>, Korea

**Purpose:** Mechanical bowel obstruction (MBO) is a common emergency problem resulting in high morbidity and mortality. The delta neutrophil index (DNI), reflecting the fraction of circulating immature granulocytes, is associated with increased mortality in patients with infection and/or systemic inflammation. This study was conducted to investigate the relationship between DNI and 30-day mortality in patients with MBO.

**Methods:** We retrospectively identified consecutive patients (>18 years old) with MBO admitted to the emergency department from January 1, 2013 to April 30, 2015. The diagnosis of MBO was confirmed using clinical and radiological findings. The DNI was determined on each day of hospitalization. The outcome of interest was the 30-day mortality and the prognostic value of DNI for 30-day mortality was ascertained by Cox proportional hazards model analysis.

**Results:** A total of 518 patients with MBO were included in this study. According to multivariate Cox proportional hazard models, higher DNI at admission (hazard ratio [HR], 1.080; 95% confidence interval [CI], 1.036-1.126;  $p < 0.001$ ) was a strong independent predictor of short-term mortality. Among patients with MBO, a DNI >1.9% on admission (HR, 9.410; 95% CI, 2.671-33.145;  $p < 0.001$ ) was associated with increased 30-day mortality. Furthermore, the accuracy of DNI for predicting 30-day mortality was superior to that of other parameters.

**Conclusion:** The DNI can be measured rapidly and simply on emergency department admission without additional cost or time burden. Increased DNI values are associated with 30-day mortality in patients with MBO.

**Key Words:** Delta neutrophil index, Mechanical bowel obstruction, Mortality

책임저자: 공 태 영

서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02-2019-3030, Fax: 02-2019-4820, E-mail: grampian@yuhs.ac

접수일: 2017년 6월 14일, 1차 교정일: 2017년 6월 14일, 게재승인일: 2017년 8월 21일

## Article Summary

### **What is already known in the previous study**

*The delta neutrophil index reflects the fraction of circulating immature granulocytes as a component of the systemic inflammatory response syndrome criteria. The pathogenesis of mechanical bowel obstruction is significantly associated with inflammation.*

### **What is new in the current study**

*The delta neutrophil index on emergency department admission is higher in non-survivors than in survivors and is a promising prognostic marker of 30-day mortality in patients with mechanical bowel obstruction.*

## 서 론

기계적 장폐색은 응급실에서 흔하게 접하는 외과적 응급 질환이며 급성 복부 질환의 약 20%를 차지하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 장폐색의 치료 방법은 의학의 발전에 따라 변화하여 왔으며 그에 따른 괄목할 만한 치료 효과의 개선이 있었다<sup>2)</sup>. 19세기까지는 대증적 치료가 일반적인 원칙이었기 때문에 사망률이 30%–60%에 달했으나, 20세기 이후부터 방사선 진단 기술, 수액 요법, 항생제 및 수술 방법의 발전과 더불어 환자의 사망률은 크게 감소하였다. 그럼에도 불구하고, 보고에 따라 차이는 있으나, 아직까지도 3%–14% 정도의 높은 사망률 및 중증 이환율을 보이는 것으로 알려져 있다<sup>3,4)</sup>. 장폐색으로 인한 사망은 장내 세균 및 내독소(endotoxin)의 체내 흡수가 주된 병리 기전으로 생각되고 있다<sup>5,6)</sup>. 폐색된 장에서는 세균의 증식이 증가되며 장내 압력이 상승하게 된다. 이로 인해 세균과 내독소가 혈관계 및 림프계 안으로 흡수되면서 전신성 염증 반응이나 패혈성 쇼크가 발생하고 결국 사망으로 이어지게 된다. 그동안의 연구를 통해 고령, 면역 억제제의 사용, 만성 간 질환 및 신장 질환의 병력, 수혈 등이 이 같은 병리 기전의 악화 인자로 제시되었으나 임상에서 간편하게 활용될 수 있는 일반화된 지표는 아직까지 없는 상황이다<sup>7,8)</sup>.

델타 뉴트로필 지표(delta neutrophil index, DNI)는 혈액 내 미성숙 과립구(immature granulocytes)를 반영하는 수치로서, 세균 감염 및 전신성 염증 반응의 발생과 밀접한 연관 관계가 있는 것으로 알려져 있다<sup>9)</sup>. 최근의 연구에서 DNI는 패혈증, 급성 담관염, 복막염 등의 환자에서 쇼크 및 사망과 같은 부정적 예후의 독립적 예측 인자임이 보고되었다<sup>10–12)</sup>. DNI는 자동 혈액 분석기의 일종인

ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany)을 이용하여 측정된다. ADIVA 2120은 독립적인 측정법인 peroxidase와 lobularity/nuclear density channel을 이용하여 백혈구를 측정하는데, peroxidase channel에서 측정된 호중구와 호산구를 합한 값에서 lobularity channel에서 측정된 다형핵 호중구의 값을 뺀 차이 값이 DNI다<sup>9)</sup>. 이 지표는 특정 혈액검사 장비에서 전체혈구계산(complete blood count, CBC)을 시행하면서 자동으로 계산된 값을 얻을 수 있으므로 추가 비용 없이 빠른 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다<sup>13)</sup>.

지금까지의 장폐색과 관련한 많은 연구들은 교역성 장폐색과 단순성 장폐색을 구분하는 표지자를 찾는 데에 초점을 맞추었다<sup>14,15)</sup>. 수술적 치료를 통해서만 해결이 가능한 교역성 장폐색을 초기에 구분하여 환자 예후의 향상을 꾀하고자 했기 때문이다. 그러나 장폐색 환자의 예후에는 장의 허혈성 변화뿐 아니라 세균, 내독소의 체내 전위 및 염증 반응 등과 같은 다양한 병리 기전과 생리적 방어 기전, 임상적 특성 등이 복합적으로 영향을 끼친다<sup>16)</sup>. 이러한 점을 감안할 때, 폐색된 장의 해부학적, 조직학적 특징뿐 아니라 인체의 병리적 변화를 조기에 파악하여 중증도를 인지할 수 있는 지표를 찾아내는 것 역시 중요하다고 할 수 있다. 이에 본 연구에서는, 세균 감염 및 염증 관련 질환에서 예후 예측의 유용성이 입증된 DNI가 기계적 장폐색 환자의 단기 사망률과 같은 중증도 예측에 의미가 있는지 확인하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상 환자 및 의무기록 조사

이 연구는 2013년 1월 1일부터 2015년 4월 30일까지 세브란스병원 응급실에 내원하여 입원한 환자 중 기계적 장폐색으로 진단된 만 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 의무기록과 검사 결과를 후향적으로 분석하였으며, 본원의 연구윤리위원회(institutional review board)의 승인 하에 진행되었다(No. 3–2016–0002). 연구진들은 연구 기간 동안 응급실 진단명이 장폐색 또는 장중첩(International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; K561–563, K565–566)인 환자들의 의무기록과 영상 소견을 검토한 후 연구 포함 여부를 최종 결정하였다. 기계적 장폐색은 환자의 임상 양상과 컴퓨터단층촬영술(computed tomography, CT)의 결과를 통해 진단하였다. 환자가 복통 및 구역, 구토, 복부 팽만감, 대변 및 가스의 배출이 잘 되지 않는 등의 증상을 가지며, CT상 장관의 확장 및 공기 액체 음영, 폐색 근위부 소장외 확장 및 원위부 장관의 허탈과 대장에서의 공기 음영이 소실된 경우 등을 장폐

색으로 정의하였다. 본원의 적정 진료 지침에 따라 응급실에서 촬영한 CT는 영상의학과 전문의의 공식 판독이 24시간 이내에 이루어지는 것이 원칙이었으며, 이에 따라 대상 환자의 복부 CT 결과에는 영상의학과 전문의의 공식 판독이 존재하였다. 기계적 장폐색 진단에 합당하더라도 타병원에서 전원 온 환자, 내원 7일 이내에 항암 치료를 받았거나 과립구 주화 인자(gramulocyte chemolactic factor)를 투여 받은 환자, 혈액 질환이 있는 환자, 자가 면역 질환이 있는 환자, 폐렴, 요로감염, 간농양 등 다른 감염 질환이 동반된 환자, 위장관 출혈이나 장간막 경색(mesenteric infarction) 등 비감염 질환이 동반된 환자는 본 연구에서 제외하였다. 대상 환자들의 나이, 성별, 병력 등의 인구학적 특성 및 위험 요인들을 후향적으로 조사하였다. 응급의료센터 내원 당시 평균 동맥압, 체온, 호흡수, 심박수 등의 활력 징후, 백혈구 수, 혈소판 수, 헤모글로빈, 크레아티닌, 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase), 총 빌리루빈, C-반응단백질(C-reactive protein, CRP), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 포도당(glucose) 혈액 검사, 전산화 단층 촬영상의 특징, 장폐색 발생 원인, 폐색된 장의 조직병리학적 특징을 조사하였다. 환자의 사망 및 생존 여부에 대해 별도로 기록하였으며, 환자가 30일 이내 퇴원한 경우 외래 기록을 검토하여 생존 여부를 확인하였다. 외래 진료에 오지 않아 생존, 사망 여부가 불확실한 경우 전화 연락을 통하여 환자의 생사를 확인하였다.

## 2. 델타 뉴트로필 지표의 측정

DNI는 환자 내원 직후(Day-0)와 내원 후 24시간(Day-1), 48시간(Day-2), 72시간(Day-3)에 연속적으로 측정하였으며, 이는 CBC 검사를 하며 자동으로 계산되었다. CBC는 자동 혈액분석기(ADVIA 2120, Siemens Healthcare Diagnostics)를 이용하여 시행하였다. ADVIA 2120은 유체역학을 바탕으로 2개의 독립적인 백혈구 분석 방법을 가지고 있는데 peroxidase 채널은 덩스텐 할로젠을 기반으로 빛을 조사하여 굴절되거나 흡수되는 정도를 측정하여 백혈구를 크기와 염색 정도에 따라 구분하고 lobularity/nuclear density 채널은 레이저 다이오드를 기반으로 빛을 조사하여 백혈구를 구분하게 된다. Peroxidase 채널에서는 호중구와 호산구를 구분해 내고, lobularity/nuclear density 채널에서는 다형핵 호중구를 구분해 내며, 두 채널의 차이 값이 DNI가 되는 것이다. 이것은 CBC 결과 중 백혈구 분율을 이용하여 “DNI=(cytochemical reaction을 이용한 myeloperoxidase 채널에서 분석된 백혈구 분율)-(reflected light beam을 이용하여 nuclear lobularity channel에서 분석된 백혈구 분율)”의 공식으로 계산할 수 있다.<sup>9,13)</sup>

## 3. 통계 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 카이 제곱 검정을, 연속형 변수는 Student's *t*-test 또는 Mann-Whitney U-test로 분석하였다. 인구학적 특성, 진단검사 결과, 치료 방법 등과 30일 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 ratio (HR)와 95% confidence interval (CI)로 표시하였다. 30일 사망에 대해 생존군과 사망군 사이의 DNI를 비교하였다. 그리고 30일 사망을 기초로 해서 Kaplan-Meier analysis survival curve와 log-rank test를 통하여 DNI가 생존군과 사망군 간 차이가 있음을 다시 확인하였다. DNI의 사망 예측에 대한 최적의 결정점(cut-off point)을 찾기 위하여 두 가지 방법을 사용하였다. 사망 사건(event)의 발생만을 고려한 receiver operating characteristic (ROC) 곡선 분석과, 사망 사건의 발생과 시간(time)을 모두 고려한 Contal and O'Quigley technique을 이용하였으며, DNI에 대한 최적의 결정점은 Contal and O'Quigley technique에서 HR이 최대가 되는 곳으로 선택하였다. 또한, DNI의 예후 예측력을 다른 생화학적 지표들과 비교 분석하였다. 감염 질환 및 위장관 염증 질환에서 중증도의 유의한 예측 인자로 알려져 있는 CRP<sup>17)</sup>, 백혈구<sup>3)</sup>, 크레아티닌<sup>18,19)</sup>, 혈중 총 이산화탄소(total CO<sub>2</sub>)<sup>20)</sup> 수치와 DNI의 30일 사망 예측력을 Harrell's C-index 통하여 비교하였다. 수집한 자료의 분석은 SAS ver. 9.2 (SAS Inc., Cary, NC, USA)와 MedCalc ver. 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 장폐색으로 응급의료센터에 내원하여 연구에 포함된 환자는 총 908명이었다(Table 1). 이 중 만 18세 미만의 환자 162명, 응급실에서 검사를 시행 받지 않은 환자 36명, 마비성 장폐색 환자 95명, 타병원에서 전원 온 16명, 2주 내 항암 치료를 받은 29명, 혈액 질환이 동반된 4명, 폐렴, 요로감염, 간농양 등 다른 감염이 동반되었던 환자 15명, 만성 염증 질환이 있는 환자 19명, 위장관 출혈 동반 환자 5명, 장간막 경색이 동반 환자

**Table 1.** Clinical characteristics of patients stratified by 30-day mortality

Variables	Total	Death (N=16)	Survival (N=501)	p-value
Sex, male	303 (58.61)	7 (43.75)	296 (59.08)	0.220
Age (yr)	60.70 ± 15.76	67.00 ± 15.08	60.50 ± 15.75	0.104
Mean blood pressure (mmHg)	95.61 ± 15.22	87.85 ± 14.77	95.85 ± 15.18	0.038
Pulse rate (/min)	87.7 ± 17.64	102.63 ± 17.19	87.22 ± 17.46	<0.001
Body temperature (°C)	36.54 ± 0.54	36.75 ± 0.66	36.54 ± 0.54	0.122
Etiology of bowel obstruction				0.139
Unknown	21 (4.06)	1 (6.25)	20 (3.99)	
Adhesion band	143 (27.66)	3 (18.75)	140 (27.94)	
Torsion of mesentery	20 (3.87)	0 (0)	20 (3.99)	
Simple adhesion, stricture	211 (40.81)	4 (25.0)	207 (41.32)	
Inflammation	29 (5.61)	1 (6.25)	28 (5.59)	
Tumor/mass	93 (17.99)	7 (43.75)	86 (17.17)	
CT finding				
Ascites	261 (50.48)	8 (50.0)	253 (50.5)	0.969
Decreased enhancement	21 (4.06)	0 (0)	21 (4.19)	>0.999
Intramural gas	5 (0.97)	0 (0)	5 (1.0)	>0.999
Mesenteric edema	9 (1.74)	0 (0)	9 (1.80)	>0.999
Closed loop	47 (9.09)	0 (0)	47 (9.38)	0.383
Whirl sign	28 (5.42)	0 (0)	28 (5.59)	>0.999
Pathology				0.708
Ischemic change	60 (11.61)	2 (12.50)	58 (11.58)	
Non-ischemic change	457 (88.39)	14 (87.50)	443 (88.42)	
Past medical history				
Hypertension	150 (29.01)	7 (43.75)	143 (28.54)	0.090
Diabetes mellitus	68 (13.15)	5 (31.25)	63 (12.57)	0.046
Pulmonary disease	43 (8.32)	1 (6.25)	42 (8.38)	>0.999
Chronic liver disease	36 (6.96)	5 (31.25)	31 (6.19)	0.003
Cardiovascular disease	48 (9.28)	2 (12.50)	46 (9.18)	0.653
Chronic kidney disease	16 (3.09)	1 (6.25)	15 (2.99)	0.399
Abdominal operation	356 (68.86)	8 (50.00)	348 (69.46)	0.106
Malignancy in abdomen	268 (51.84)	7 (43.75)	261 (52.10)	0.614
LAB				
White blood cell (10 <sup>3</sup> /μL)	9.69 ± 4.09	11.75 ± 8.69	9.63 ± 3.85	0.345
Hemoglobin (g/dL)	13.49 ± 2.16	11.52 ± 2.80	13.55 ± 2.11	<0.001
Platelet (10 <sup>3</sup> /μL)	265.89 ± 105.19	283.69 ± 182.02	265.32 ± 102.06	0.694
Blood urea nitrogen (mg/dL)	20.19 ± 11.73	25.84 ± 13.87	20.01 ± 11.62	0.051
Creatinine (mg/dL)	1.05 ± 1.19	1.34 ± 1.05	1.04 ± 1.19	0.323
aPTT (sec)	31.10 ± 5.41	30.37 ± 4.71	31.13 ± 5.43	0.582
Prothrombin time (INR)	1.02 ± 0.38	1.17 ± 0.186	1.01 ± 0.38	0.005
Aspartate transaminase (IU/L)	25.83 ± 13.42	28 ± 22.39	25.76 ± 13.06	0.696
Alanine transaminase (IU/L)	19.04 ± 15.29	22 ± 28.39	18.94 ± 14.73	0.674
Total bilirubin (mg/dL)	0.81 ± 0.79	0.72 ± 0.40	0.81 ± 0.79	0.382
Albumin (g/dL)	4.08 ± 0.57	3.13 ± 0.76	4.11 ± 0.54	<0.001
Glucose (mg/dL)	132.76 ± 35.73	124.88 ± 30.23	133.02 ± 35.89	0.370
Potassium (mmol/L)	4.30 ± 0.52	4.11 ± 0.60	4.30 ± 0.52	0.151
ESR (mm/hr)	37.21 ± 28.57	53.54 ± 35.83	36.71 ± 28.22	0.036
C-reactive protein (mg/L)	30.76 ± 58.60	85.65 ± 55.560	29.02 ± 57.90	<0.001
Delta neutrophil index (%)				
Day-0	2.03 ± 5.26	7.18 ± 9.51	1.87 ± 4.99	0.042
Day-1	1.88 ± 5.35	4.09 ± 10.23	1.81 ± 5.14	0.439
Day-2	1.81 ± 6.02	5.29 ± 14.08	1.68 ± 5.53	0.465
Day-3	1.33 ± 4.14	8.96 ± 16.80	1.09 ± 2.85	0.262

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

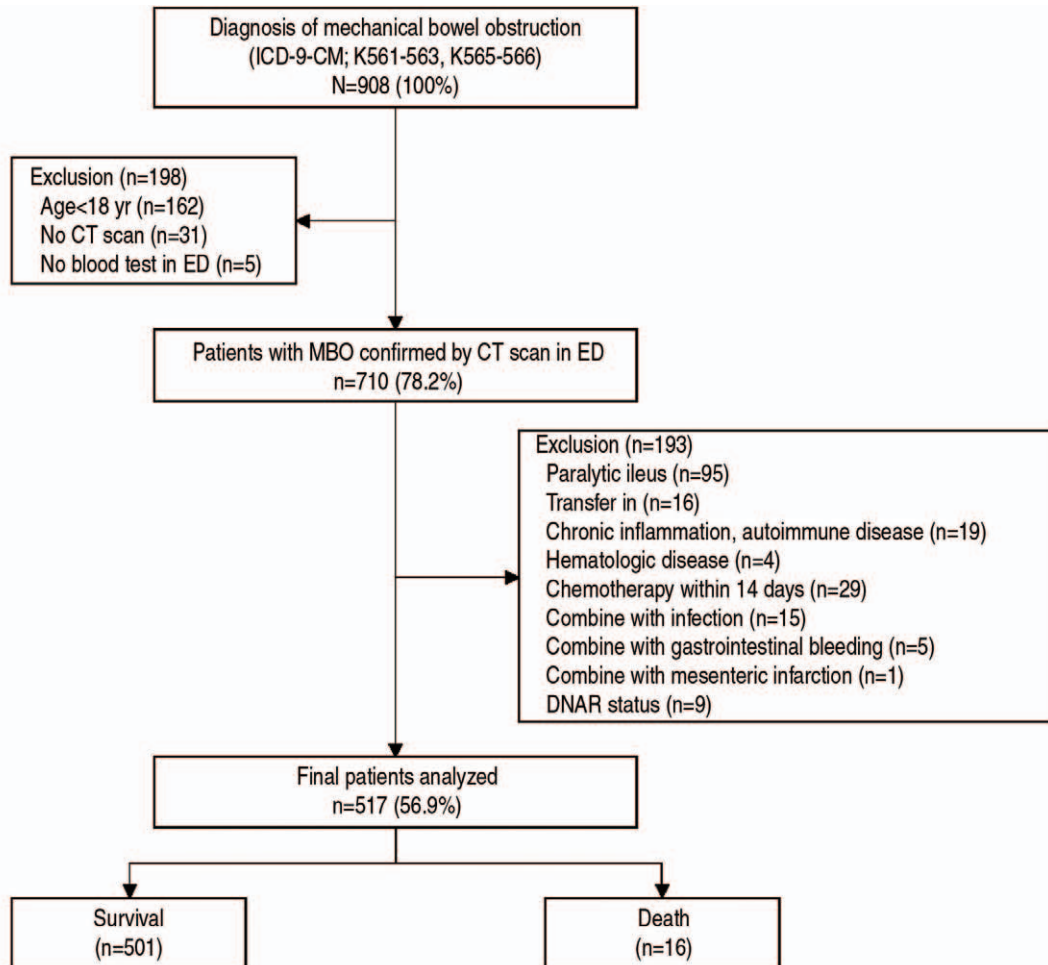
CT: computed tomography, LAB: laboratory, aPTT: activated partial thromboplastin time, INR: international normalized ratio, ESR: erythrocyte sedimentation rate

1명, 소생 치료 거부(do not attempt resuscitation) 환자 9명이 각각 제외되어 총 517명이 최종적으로 본 연구의 대상으로 포함되었다(Fig. 1). 대상 환자의 평균 나이는  $60.70 \pm 15.76$ 세였으며, 남자가 303명(58.6%), 여자가 214명(41.4%)이었으나 생존군과 사망군 사이에 차이는 보이지 않았다( $p=0.220$ ). 과거력상 당뇨병이 있는 환자는 68명(13.2%) 복부의 수술력이 있는 환자는 356명(68.9%)이었으며, 복부의 종양성 질환이 있었던 환자는 268명(51.8%)이었다. 만성 간질환(liver disease)은 36명(7.0%), 심혈관계 질환은 48명(9.3%), 만성 신질환은 16명(3.1%)이었다. 이 중 당뇨병과 만성 간질환은 생존군과 사망군 사이에 각각 차이를 보였다( $p=0.046$  and  $p=0.003$ ). 응급실 내원 당시 활력징후에서는 평균 동맥압과 심박동 수에서 두 군 사이에 차이를 보였다( $p=0.038$  and  $p<0.001$ ). 임상적으로 주로 측정하는 백혈구 수, 혈소판 수, 포도당, 알라닌아미노전달효소, 혈중요소질소, 크레아티닌 농도는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 하지만 CRP, ESR은 사망 군에서 의미 있게 높았으며,  $tCO_2$ , 헤모

글로빈, 알부민은 사망군에서 의미 있게 낮았다. 생존한 환자와 30일 내 사망한 환자들의 조직 병리 검사를 확인하였으며, 장점막의 허혈성 변화는 두 군 간 차이가 없었다( $p=0.708$ ). DNI의 평균값은 Day-0에서만 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였으며( $p=0.042$ ), Day-1, Day-2, Day-3에서는 통계적 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 전체 환자 중 16명(3.1%)이 30일 이내에 사망하였다.

## 2. DNI의 30일 이내 사망률에 대한 예측력

응급의료센터 내원 후 30일 이내 사망률에 대해 단변량 분석 결과 심박동수, 만성 간질환, 헤모글로빈, 알부민, CRP, DNI (Day-0, Day-3)이 사망 여부와 관련이 있었다(Table 2). Multivariate Cox proportional hazard model을 시행한 결과 Day-0에 시행한 DNI가 기계적 장폐색 환자의 30일 사망에 있어 독립적인 위험 인자임을 확인하였다(HR, 1.086; 95% CI, 1.021-1.155;  $p=0.009$ ) (Table 3). 30일 사망의 고위험군으로 판단할 수 있는 유



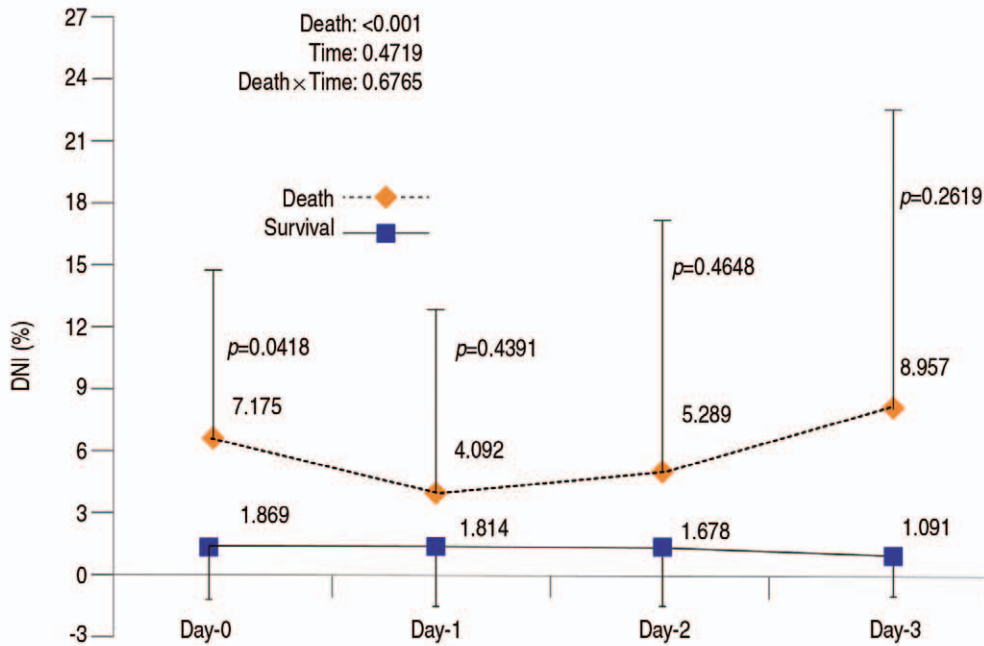
**Fig. 1.** Flow diagram of patient enrollment.

CT: computed tomography, ED: emergency department, MBO: mechanical bowel obstruction, DNAR: do not attempt resuscitation

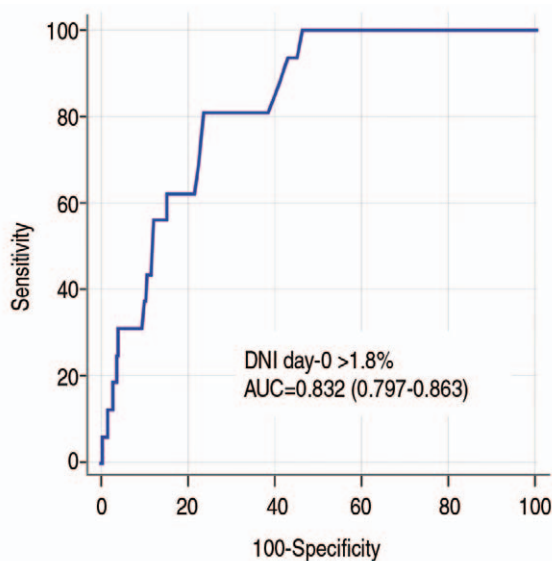


효 결정점을 찾기 위해 ROC 곡선 분석을 실시하였으며, Youden 지수가 최대가 되는 DNI Day-0의 1.8을 결정점으로 구하였다. 이 결정점을 기준으로 하여, DNI Day-0 > 1.8일 경우의 30일 사망 예측의 곡선 하 면적(area under the curve, AUC)과 민감도, 특이도를 확인하였다. DNI Day-0 값이 > 1.8 ( $p < 0.001$ )일 때, 사망 예측의

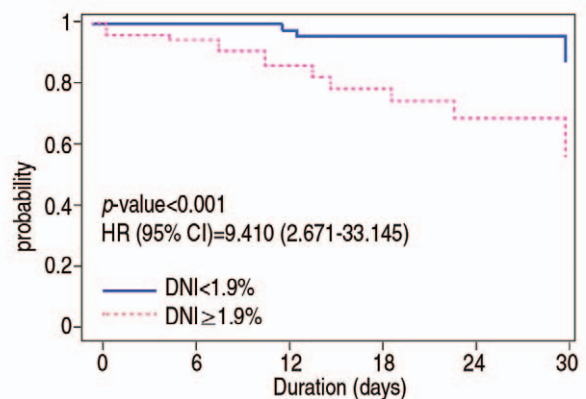
AUC (95% CI)는 0.832 (0.797-0.863), 민감도 81.25%, 특이도 76.25%로 나타났다(Fig. 3). 또한, 사망의 발생뿐 아니라 발생 기간까지 고려한 통계 방법인 Contal and O'Quigley technique을 이용하여 DNI에 대한 최적의 결정점을 구하였으며, Day-0에 DNI의 최적의 결정점이 > 1.9 ( $p < 0.001$ )일 때(HR, 9.410; 95% CI,



**Fig. 2.** Linear mixed model of the delta neutrophil index (DNI) to estimate differences between groups over time according to 30-day mortality.



**Fig. 3.** The receiver operating characteristic curves for predictability of the delta neutrophil index (DNI) according to 30-day mortality. AUC: area under the curve



**Fig. 4.** Delta neutrophil index (DNI) as a predictor of 30-day mortality. Our study demonstrated that the increased 30-day mortality was associated with DNI > 1.9% on Day-0 (HR, 4.065; 95% CI, 4.123-43.737;  $p = 0.001$ ). HR: hazard ratio, CI: confidence interval

**Table 2.** Univariable Cox proportional hazard regression analysis for predictors of 30-day mortality.

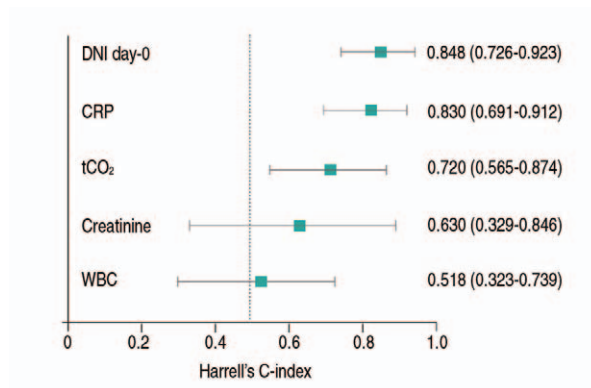
Variables	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Male	1 (reference)	
Female	0.710 (0.264-1.911)	0.498
Age (yr)	1.022 (0.999-1.046)	0.052
Mean blood pressure (mmHg)	0.978 (0.949-1.008)	0.152
Pulse rate (beat/min)	1.036 (1.011-1.063)	0.005
Body temperature (°C)	1.354 (0.646-2.835)	0.422
Etiology of bowel obstruction		
Unknown	1 (reference)	
Adhesion band	0.275 (0.034-2.249)	0.229
Torsion of mesentery	0.285 (0.008-9.687)	0.485
Simple adhesion, Stricture	0.224 (0.030-1.690)	0.147
Inflammation	0.661 (0.055-7.996)	0.745
Tumor/mass	0.438 (0.064-3.006)	0.401
CT finding		
Ascites	0.868 (0.325-2.321)	0.778
Decreased enhancement	1.006 (0.053-18.999)	0.997
Intramural gas	2.314 (0.121-44.113)	0.577
Mesenteric edema	1.672 (0.090-31.125)	0.730
Closed loop	0.289 (0.016-5.259)	0.402
Whirl sign	0.584 (0.031-10.879)	0.718
Pathologic finding		
Ischemic change	1 (reference)	
Non-ischemic change	1.883 (0.425-8.350)	0.405
Treatment		
Operation		
Conservative care		
Past medical history		
Hypertension	1.429 (0.530-3.853)	0.481
Diabetes mellitus	2.580 (0.895-7.440)	0.080
Pulmonary disease	0.636 (0.084-4.819)	0.661
Chronic liver disease	7.020 (2.414-20.411)	<0.001
Cardiac disease	1.130 (0.255-4.998)	0.872
Chronic kidney disease	2.004 (0.262-15.347)	0.503
History of abdominal operation	0.511 (0.192-1.364)	0.180
Malignancy in abdomen	0.766 (0.285-2.060)	0.598
LAB		
White blood cell (10 <sup>3</sup> /μL)	1.066 (0.979-1.162)	0.142
Hemoglobin (g/dL)	0.765 (0.628-0.932)	0.008
Platelet (10 <sup>3</sup> /μL)	1 (0.996-1.004)	0.985
Blood urea nitrogen (mg/dL)	1.014 (0.984-1.045)	0.371
Creatinine (mg/dL)	1.112 (0.837-1.477)	0.465
aPTT (sec)	0.959 (0.850-1.080)	0.488
Prothrombin time (INR)	1.560 (0.780-3.119)	0.209
Aspartate transaminase (IU/L)	1.016 (0.985-1.047)	0.325
Alanine transaminase (IU/L)	1.017 (0.994-1.042)	0.151
Total bilirubin (mg/dL)	0.749 (0.230-2.447)	0.633
Albumin (g/dL)	0.185 (0.089-0.381)	<0.001
Glucose (mg/dL)	0.994 (0.978-1.009)	0.424
Potassium (mmol/L)	0.674 (0.283-1.605)	0.373
ESR (mm/hr)	1.008 (0.992-1.023)	0.336
C-reactive protein (mg/L)	1.005 (1.001-1.010)	0.026
Delta neutrophil index (%)		
Day-0	1.080 (1.036-1.126)	<0.001
Day-1	1.017 (0.958-1.079)	0.580
Day-2	1.018 (0.956-1.084)	0.580
Day-3	1.087 (1.032-1.146)	0.002

CI: confidence interval, CT: computed tomography, LAB: laboratory, aPTT; activated partial thromboplastin time, INR: international normalized ratio, ESR: erythrocyte sedimentation rate

**Table 3.** Multivariable Cox proportional hazard regression analysis for predictors of 30-day mortality

Variables	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Pulse rate (beat/min)	1.027 (0.997-1.057)	0.076
Chronic liver disease	7.998 (2.083-30.710)	0.003
Hemoglobin (g/dL)	1.062 (0.829-1.361)	0.634
Albumin (g/dL)	0.422 (0.155-1.147)	0.091
C-reactive protein (mg/L)	0.998 (0.990-1.007)	0.691
DNI, Day-0 (%)	1.086 (1.021-1.155)	0.009

CI: confidence interval, DNI: delta neutrophil index



**Fig. 5.** Comparison of Harrell's c-index for biomarkers according to 30-day mortality. Harrell's c-index showed discriminative abilities for risk stratification of 30-day mortality.

DNI: delta neutrophil index, CRP: C-reactive protein, tCO<sub>2</sub>: total amount of carbon dioxide, WBC: white blood cell

2.671-33.145;  $p < 0.001$ ), 장폐색 환자에서 응급진료센터 내원 후 30일 이내 사망률이 의미 있게 높았다(Fig. 4). 기존의 중증 감염 질환 등에서 유용한 예측 인자로 보고되었던 다른 생화학적 지표와 DNI의 예측력을 비교하였다. DNI Day-0의 C-index는 0.848 (95% CI, 0.736-0.923)로서, CRP, 백혈구, 혈중 총 이산화탄소, 크레아티닌의 C-index에 비해 높은 것으로 나타나, 기계적 장폐색 환자의 30일 사망 예측에 있어 다른 생화학적 지표에 비해 우수한 경향성을 보였다(Fig. 5).

## 고 찰

본 연구에서는 기계적 장폐색 환자에서의 초기 DNI가 환자의 30일 내 사망을 예측할 수 있는지 확인하고자 하였다. 이를 위해 내원 직후, 내원 24시간, 내원 48시간, 내원 72시간에 DNI를 연속적으로 측정하였으며 이 값들과 사망 사건과의 통계적 연관성을 확인하였다. 단변량 분석 결과 사망 환자들에서 Day-0와 Day-3에 측정된 DNI가 생

존환자들에 비해 의미 있게 높았으며, 혼란 변수를 통제한 다변량 분석에서는 응급실 내원 직후 시행한 DNI Day-0가 환자의 30일 내 사망을 독립적으로 예측할 수 있는 것으로 확인되었다. 그동안의 다양한 연구에서 DNI가 감염 질환을 포함한 여러 중증 질환에서 합병증 발생 및 높은 사망률과 관련이 있다는 보고가 있었다. 이런 연구들 중에서 특히 DNI가 기계적 장폐색 환자에서 교액성 장폐색을 예측할 수 있는 가능성에 대한 연구가 이루어졌다. Cha 등<sup>15)</sup>은 31개월간 응급실에 내원한 160명의 기계적 장폐색 환자를 대상으로 DNI가 교액성 장폐색과 관련이 있는지를 연구하였다. 연구 결과 DNI 값의 증가는 교액성 장폐색 발생과 관련이 있었고, 교액성 장폐색 환자에서 DNI의 평균 값은 3.2%였으며 비교액성 장폐색 환자에서는 평균 값이 0%로 나타났다. 또한, 정성적 분석에서도 교액성 장폐색 예측에 있어 0.713 (95% CI, 0.636-0.782)의 높은 곡선 아래면적을 보여 신뢰할 만한 예측 인자임을 보여주었다. 그러나 이 연구에서는 교액성 장폐색 예측을 위한 DNI의 최적의 결정점을 보여주지는 못하였다. 우리의 연구에서는 사망 사건과 시간을 고려한 최적의 결정점을 확인하였으며, 응급실 내원 직후 시행된 DNI의 값이 >1.9% 일 때 위험비는 9.410 (95% CI, 2.671-33.145;  $p < 0.001$ )으로 30일 사망률 예측을 통한 중증도 예측에 의미가 있었다. 한편, 본 연구에서의 다변량 분석 결과 DNI Day-0뿐 아니라 만성 간질환의 존재도 장폐색 환자의 30일 사망과 밀접한 연관 관계를 보이는 것으로 나타났다. 이는 기존의 연구 결과와 유사한데, Alese 등<sup>21)</sup>은 미국 내 장폐색 환자 200만여 명을 대상으로 한 대규모 연구에서 만성 간질환이 있을 경우, 장폐색 환자의 병원 내 사망률이 1.83배 (95% CI, 1.53-2.19;  $p < 0.001$ ) 높아진다는 것을 보고하였다.

DNI는 응급실에서 초기에 일상적으로 시행하는 일반혈액검사서 확인이 가능하고, 추가적 비용이나 시간 소요 없이 시행할 수 있어, 장폐색 환자의 중증도 예측에 활용 가능한 독립적인 지표로서 임상적으로 의미가 있다. 여러 연구들에 의하면, 혈액 내 미성숙 과립구를 반영하는 수치인 DNI는 체내 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 과다 분비 및 면역 마비(immune paralysis)



현상과 깊은 관련이 있는 것으로 알려져 있다<sup>22)</sup>. 또한, 높은 DNI는 감염이 있는 중환자의 사망률 및 중증 이환율과 연관이 있다고 보고되고 있다<sup>13)</sup>. 이의 기전에 대해서는 지금까지 명확히 알려져 있지는 않지만, 동물 실험에서, 내독소(endotoxin)의 체내 투여량과 혈액 내 미성숙 과립구가 선형적 비례관계를 보였으며<sup>23)</sup>, 미성숙 과립구의 존재가 면역 반응의 심각한 저하와 관련성이 있는 것으로 나타났다<sup>24)</sup>. 급성 염증 단계에서는 내독소, 사이토카인(cytokine), 보체(complement), 케모카인(chemokine) 등에 의해 골수에서의 과립구의 생성 및 유출이 급격하게 증가하게 되며, 이 과정에서 면역 기능이 성숙되지 않은 미성숙 과립구까지도 혈액 내로 배출되는 것으로 생각된다. Manz 등<sup>25)</sup>은 세균 감염 및 내독소에 의해 발생하는 이 같은 현상을 'Emergency granulopoiesis'로 명명하였으며, 중증 감염성 질환의 예후 인자 및 새로운 치료 지표로서의 가능성을 주장하였다. 이를 바탕으로 Hwang 등<sup>10)</sup>은 DNI가 중증 폐혈증 환자에서 중증도와 초기 사망률을 정확히 예측할 수 있다고 보고하였다. 또한, Park 등<sup>13)</sup>은 폐혈증으로 중환자실에 입원한 환자의 파종성 혈관 내 응고 및 폐혈성 쇼크 발생 예측에 있어 DNI가 C-반응단백질이나 젖산 농도보다 뛰어난 예측력을 보였다는 연구결과를 발표하였다. 그 밖에도 Yune 등<sup>22)</sup>은 허혈-재관류 손상 및 전신적 염증 반응을 병리적 특성으로 하는 심정지 후 소생 환자에서의 나쁜 신경학적 예후와 사망률에 DNI가 밀접하게 연관된다는 사실을 보고하였다.

지금까지 장폐색 환자의 중증도를 예측하기 위하여 전세계적으로 몇몇의 연구가 진행되어 왔다. Jeppesen 등<sup>4)</sup>은 고령, 만성 폐질환의 병력, 미국마취과학회의 전신상태분류점수(American System of Anesthesiology score) III 단계 이상, 대상성 질환의 존재를 주요 위험 인자로 제시되었다. Zielinski 등<sup>8)</sup>의 연구에서는 폐색된 장의 해부학적 특징, 폐혈증 발병 여부, Charlson 동반질환지수를 이용해서 예후 점수 평가표를 만들어 장폐색의 사망률을 예측하고자 하였다. 하지만 이 같은 시도들은 적용하는 데 있어 매우 복잡하고 추가적으로 필요한 진단 검사가 많아 응급실 환자의 중증도를 평가하는 데 있어 한계가 있다. 장폐색에서 병력청취, 생체징후, 일상적으로 시행하는 혈액검사를 통해 중증도 및 사망률을 예측할 수 있는 단일 독립 인자는 보고되어 있지 않으며, 다만 균혈증(bacteremia)의 발생이 중증도와 관계가 있다는 보고가 있으나, 이 역시 결과를 확인하는 데 시간이 오래 소요되어 응급실 환경에서 적용하기에는 무리가 있다.

우리의 연구 결과에서는 사망군과 생존군 사이에 폐색된 장 조직의 병리학적 특성의 차이는 관찰되지 않았다. 사망군에서는 12.5%, 생존군에서는 11.6%의 환자에서 병리 검사상, 장 조직의 허혈성 변화가 관찰되었으며 통계적으로 차이는 없었다( $p=0.708$ ). 이는 기존의 알려진 사실과

차이가 있으나, 이전에도 우리의 연구 결과와 유사한 실험 연구가 발표된 적이 있다. Cevikel 등<sup>26)</sup>은 쥐를 이용한 동물 실험에서 C-반응단백질이 흡수되는 내독소 및 장내 세균의 양에 비례하여 상승하는 것을 관찰하였으나, C-반응단백질의 농도의 상승이 교액성, 비교액성 여부에 따른 차이는 보이지 않았다고 보고하였다. 우리 연구의 결과와 Cevikel 등<sup>26)</sup>의 실험 연구의 결과는 장폐색 환자의 예후에 교액성 장폐색의 존재보다는 다른 매개 인자가 작용할 수 있다는 가능성을 시사한다. 그러나 이러한 결과가 어떤 기전으로 일어나는지, 혹은 단지 우연의 현상인지, 독립적으로 영향을 주는 다른 요인이 있는 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다.

이번 연구는 후향적 연구로 시행되어 몇 가지 제한 점들이 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 일반혈액검사를 시행했는지라도 모든 환자가 매일 동일한 시점에 시행하지는 못하여, 계속 변화하는 환자의 상태를 정확히 반영하지 못했을 수 있다. 셋째, 우리의 연구를 통해서 기계적 장폐색 환자의 급성기 DNI와 30일 사망률과의 연관성을 확인하였지만, 해당 질병을 가진 환자의 장기간의 임상 경과를 확인할 수 없었다. 넷째, 후향적 연구로서 주치의에 따른 치료 방법 및 프로토콜 등의 차이로 인해 환자 예후에 영향을 줬을 수 있다는 점이다. 추후 전향적 다기관 연구를 통해, 장폐색 환자에서의 급성기 DNI 값을 통한 30일 사망률 예측의 정확성에 대해 재확인할 필요가 있다.

## 결론

미성숙 과립구를 반영하는 수치인 DNI는 CBC와 동시에 시행되므로 추가적인 시간이나 비용 없이 빠르게 결과를 얻는 장점이 있다. 응급실 내원 시 증가된 DNI 값은 기계적 장폐색 환자의 30일 사망과 독립적 연관성이 있는 중요한 인자이다. 기계적 장폐색 환자에서 응급실 내원 시 DNI가 상승되어 있을 경우 적절한 치료 방법의 적용을 위한 집중 모니터링이 필요하다.

## References

1. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg.* 2000;87:1240-7.
2. Foster NM, McGory ML, Zingmond DS, Ko CY. Small bowel obstruction: a population-based appraisal. *J Am*

- Coll Surg. 2006;203:170-6.
3. Halis N, Sogut O, Guloglu C, Ozgonul A, Gokdemir MT, Durgun HM. Factors associated with morbidity and mortality in patients with mechanical bowel obstruction. *J Acad Emerg Med.* 2012;11:1-5.
  4. Jeppesen MH, Tolstrup MB, Kehlet Watt S, Gogenur I. Risk factors affecting morbidity and mortality following emergency laparotomy for small bowel obstruction: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016;28:63-8.
  5. Wilkison EE, Lehman EP. The relationship of lysozyme to the mechanism and cause of death in intestinal obstruction. *Surg Forum.* 1953;94-100.
  6. Khelimski AM. The mechanism of death in intestinal obstruction. *Arkh Patol.* 1957;19:56-8.
  7. Pujahari AK. Decision making in bowel obstruction: a review. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:pe7-12.
  8. Baghdadi YM, Morris DS, Choudhry AJ, Thiels CA, Khasawneh MA, Polites SF, et al. Validation of the anatomic severity score developed by the American Association for the Surgery of Trauma in small bowel obstruction. *J Surg Res.* 2016;204:428-34.
  9. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38:241-6.
  10. Hwang YJ, Chung SP, Park YS, Chung HS, Lee HS, Park JW, et al. Newly designed delta neutrophil index-to-serum albumin ratio prognosis of early mortality in severe sepsis. *Am J Emerg Med.* 2015;33:1577-82.
  11. Kim H, Kong T, Chung SP, Hong JH, Lee JW, Joo Y, et al. Usefulness of the delta neutrophil index as a promising prognostic marker of acute cholangitis in emergency departments. *Shock.* 2017;47:303-12.
  12. Lim TS, Kim BK, Lee JW, Lee YK, Chang S, Kim SU, et al. Use of the delta neutrophil index as a prognostic factor of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: implications of a simple and useful marker. *PLoS One.* 2014;9:e86884.
  13. Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:299.
  14. Tanaka K, Hanyu N, Iida T, Watanabe A, Kawano S, Usuba T, et al. Lactate levels in the detection of preoperative bowel strangulation. *Am Surg.* 2012;78:86-8.
  15. Cha YS, Lee KH, Lee JW, Choi EH, Kim HI, Kim OH, et al. The use of delta neutrophil index and myeloperoxidase index as diagnostic predictors of strangulated mechanical bowel obstruction in the emergency department. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5481.
  16. Kapan M, Onder A, Polat S, Aliosmanoglu I, Arikanoglu Z, Taskesen F, et al. Mechanical bowel obstruction and related risk factors on morbidity and mortality. *J Curr Surg.* 2012;2:55-61.
  17. Gavela T, Cabeza B, Serrano A, Casado-Flores J. C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:416-9.
  18. Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F, et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *Crit Care.* 2017;21:188.
  19. Biondo S, Pares D, Frago R, Marti-Rague J, Kreisler E, De Oca J, et al. Large bowel obstruction: predictive factors for postoperative mortality. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1889-97.
  20. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Liborio AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med.* 2009;37:2733-9.
  21. Alese OB, Kim S, Chen Z, Owonikoko TK, El-Rayes BF. Management patterns and predictors of mortality among US patients with cancer hospitalized for malignant bowel obstruction. *Cancer.* 2015;121:1772-8.
  22. 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.
  23. Navarini AA, Lang KS, Verschoor A, Recher M, Zinkernagel AS, Nizet V, et al. Innate immune-induced depletion of bone marrow neutrophils aggravates systemic bacterial infections. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:7107-12.
  24. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissieres P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41:820-32.
  25. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol* 2014;14:302-14.
  26. Cevikel MH, Ozgun H, Boylu S, Demirkiran AE, Aydin N, Sari C, et al. C-reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *ANZ J Surg.* 2004;74:900-4.