

Critical care

응급실로 내원한 패혈성 쇼크 환자에서의 급성 신 손상 발생의 예측 인자로서 젖산/알부민 비율의 유용성

이정우¹ · 유제성¹ · 정성필¹ · 좌민홍¹ · 공태영^{1,2}
고동률¹ · 황윤정¹ · 이용희¹ · 박인철¹ · 김시내³

¹연세대학교 의과대학 응급의학교실, ²강원대학교 대학원 의학과 응급의학교실,
³연세대학교 의과대학 연구부 통계지원실

Lactate/albumin ratio for the prediction of the development of sepsis-induced acute kidney injury in the emergency department

Jeong Woo Lee¹, Je Sung You¹, Sung Phil Chung¹, Minhong Choa¹, Taeyoung Kong^{1,2},
Dong Ryul Ko¹, Yoon Jung Hwang¹, Yong Hee Lee¹, Incheol Park¹, Sinae Kim³

¹Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Department of Emergency Medicine, Graduate School of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, ³Department of Research Affairs, Biostatistics Collaboration Unit, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: The early prediction of acute kidney injury (AKI) in sepsis and the provision of prompt treatment may improve the outcomes. This study investigated the efficacy of the lactate/albumin ratio (LAR) in predicting severe AKI in cases of septic shock.

Methods: This retrospective, observational cohort study was performed on patients integrated prospectively in a critical pathway of early-goal-directed therapy (EGDT)/SEPSIS. Adult patients with septic shock, who were admitted to the emergency department with a normal kidney function or stage 1 disease based on the Acute Kidney Injury Network classification between January 1, 2014 and September 30, 2017, were analyzed. The outcomes were the development of sepsis-induced severe AKI within 7 days.

Results: A total of 343 patients were enrolled. An increase in the LAR value at admission (odds ratio [OR], 1.85; P=0.001) was a strong independent predictor of the development of severe AKI. The increasing predictability of AKI was closely associated with a L/A ratio ≥ 0.794 at admission (OR, 14.66; P<0.001). The area under the receiver operating characteristic curve value of the L/A ratio (0.821; 95% confidence interval [CI], 0.774-0.861; P<0.01) was higher than that of lactate (0.795; 95% CI, 0.747-0.838; P<0.01) for predicting severe AKI (P=0.032).

Conclusion: L/A ratio was found to be an independent predictor of the development of severe AKI in septic shock. The prognostic performance of the L/A ratio for predicting AKI of critically ill sepsis patients was superior to that of lactate measurements.

Keywords: Sepsis; Acute kidney injury; Lactic acid; Albumins; Prognosis

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: 2018년 7월 20일, 1차 교정일: 2018년 10월 15일, 게재승인일: 2018년 10월 16일

Capsule Summary

What is already known in the previous study

Sepsis-induced acute kidney injury (AKI) is closely associated with clinically poor outcomes and increased mortality. Early prediction and timely preventive treatment for AKI in patients with septic shock may be necessary to improve the clinical outcomes.

What is new in the current study

A higher lactate/albumin ratio is an independent predictor of severe AKI development in septic shock.

서 론

패혈증 환자에서 급성 신 손상(acute kidney injury)의 발생은 사망에 결정적 영향을 미치는 요인으로 알려져 있다.¹⁻³ 전 세계 23개국 54곳의 중환자실 환자를 대상으로 진행된 다기관 연구에 따르면, 중증 패혈증 환자에서 급성 신 손상의 발생률은 50% 이상인 것으로 조사되었으며, 패혈성 급성 신 손상의 발생은 환자의 사망에 독립적인 영향을 미치는 강력한 예후 인자로 확인되었다.⁴ 패혈증 환자에서 급성 신 손상의 발생이 높은 사망률로 이어지는 것은 손상이 발생했을 경우 이를 빠르게 회복시킬 수 있는 방법이 사실상 존재하지 않는다는 점과, 발생 가능성이 높은 환자를 초기에 찾아내기 어려워 적극적인 예방 요법을 시행하기 어렵다는 점에서 그 원인을 찾을 수 있다.⁵ 따라서, 패혈증 환자에서 급성 신장 손상이 발생할 가능성이 높은 환자를 초기에 인지할 수 있는 생화학적, 임상적 지표의 발견은 신 손상 발생을 막기 위한 예방법을 빠르게 적용함으로써 환자의 예후 개선에 기여할 수 있을 것이다.⁶

패혈증 또는 패혈성 쇼크 환자에서 신 손상이 발생하는 과정에는 다양한 병리가 관여하지만, 신장 조직으로의 저관류와 이로 인한 신장 세포의 파괴가 가장 핵심적인 것으로 생각되고 있다.^{7,8} 젖산(lactate)은 조직 및 장기의 저관류 상태를 반영하는 높은 민감도를 가지는 지표로 알려져 있으며, 이러한 이유로 혈중 젖산 농도는 그 동안 패혈증 환자의 진단, 치료, 중증도 예측 지표로서 널리 활용되어왔다.^{9,10} 그러나 한편으로, 혈중 젖산 농도가 체내 생성물뿐 아니라 제거율에도 크게 영향을 받으므로, 이를 고려하지 않은 단순한 1-2회의 측정만으로는 환자의 예후를 충분히 나타내기 어렵다는 반론도 꾸준히 제기되었다.^{11,12} 최근 몇몇 연구에서는 패혈증 또는 패혈성 쇼크 환자의 예후 인자로서 혈중 젖산 농도를 혈중 알부민(serum albumin) 농도

로 나눈 값인 젖산/알부민 비율의 예후 지표로서의 역할을 제안하였으며, 젖산 단독 측정에 비해 정확한 예후 예측력을 나타낸다는 사실을 보고하였다.¹³⁻¹⁵ 혈중 알부민 농도는 체내의 기저 건강 상태를 나타내는 지표이자 체내 카테콜아민(catecholamine)에 대해 높은 감수성을 가지고 있으며, 인체의 항상성 변화에 따라 민감하게 반응하는 신뢰성 높은 중증도 지표라는 것이 기존의 연구를 통해 알려졌다.¹⁶ 특히, 패혈증이 악화됨에 따라, 인체의 젖산 수치와 알부민 수치가 서로 역으로 변화되는 현상이 다양한 연구에서 보고되었다.^{14,15} 이러한 점들에 착안하여, 본 연구진들은 젖산/알부민 비율이 패혈성 쇼크 환자에서 급성 신 손상 발생과 유의한 연관성이 있을 것으로 생각하였으며, 혈중 젖산 농도 단독 값에 비해서도 좀 더 정확한 예후 예측력을 보일 수 있을 것이라 추정하였다.

본 연구에서는, 응급실에 내원한 정상적 신기능을 가진 패혈성 쇼크 환자에서 입원 7일 이내 중증 급성 신 손상의 발생과 초기 젖산/알부민 비율 값의 통계적 연관성을 확인하고자 한다. 또한, 젖산/알부민 비율의 급성 신 손상 발생에 대한 예측력이 다른 생화학 지표와 비교하여 예후 지표로서의 가치를 확인해 보고자 한다.

방 법

1. 연구 대상 및 자료 수집

본 연구는 전향적으로 수집된 자료를 후향적으로 분석한 연구이며, 세브란스병원 임상연구 심의센터에서 연구 절차 및 진행에 대한 허가를 받은 후 이루어졌다. 연구의 후향적 특성으로 인해 대상자에게 동의를 획득하는 과정은 면제되었다(No. 3-2018-0137). 연구 기간은 2014년 1월부터 2017년 9월까지였으며, 세브란스병원 응급진료센터에 내원 후 패혈성 쇼크로 진단되어 ‘early-goal-directed therapy (EGDT)/SEPSIS’ 치료 프로토콜을 적용 받은 만 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 본원에서는 2007년 11월부터 적정 진료의 일환으로 패혈증 치료의 국제적 지침인 ‘Surviving Sepsis Campaign Guidelines’에 근거한 패혈성 쇼크 환자 대상의 표준진료지침을 마련하여 환자에게 적용하였다.¹⁷⁻²⁰ 이 표준진료지침은 ‘Surviving Sepsis Campaign Guidelines’ 지침의 변경(update)에 따라 수정 및 보완되는 과정을 거쳤으며, ‘EGDT’ 프로토콜에 대한 패러다임의 변화에 따라 2015년 6월, 명칭이 ‘EGDT’에서 ‘SEPSIS’로 변경되었다.¹⁸⁻²³ 본 진료 지침은 패혈성 쇼크 환자의 신속하고 표준화된 진료를 위해 고안되었으며, 응급의학과 의료진, 중환자 의학 전문의, 감염내과 전문의로 구성된 팀 접근을 통한 신속하고 통합적이며 전문적인 진료를 추구하였다. 본 진료지침

에서는 패혈성 쇼크를 감염의 병소가 있는 것으로 추정되고, 전신 염증성 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)의 조건을 충족하며, 혈청 젖산의 농도가 4 mmol/L 이상이거나, 적절한 수액 요법(20-30 mL/kg) 후에도 지속적으로 수축기 혈압이 90 mmHg 미만일 때로 정의하였다.²⁴ 전신성 염증 반응 증후군의 조건은 (1) 체온 <36°C 또는 >38°C, (2) 빈맥(심박동수>90회/분), (3) 빈호흡(호흡수>20회/분 또는 동맥혈 가스분석 검사에서 이산화탄소 분압이 32 mmHg 이하), (4) 백혈구수<4,000개/mm³ 또는 >12,000개/mm³ 또는 band 형태의 백혈구>10%의 4가지 조건 중 2가지 이상을 만족하는 경우로 정하였다. 만 18세 미만의 환자, 적극적인 치료를 거부한 do not resuscitation 환자, 패혈성 쇼크의 원인 병

소 제거를 위해 응급 수술을 시행 받은 환자, 외상, 임신 중인 환자, 급성 관상 동맥 증후군이 복합된 환자, 위장관 출혈이 동반된 환자, 본원에서 6시간 이내에 타 병원으로 이송된 환자는 'EGDT/SEPSIS' 표준진료지침의 적용에서 제외되었다. 또한 본 연구에서는, 'EGDT/SEPSIS' 표준진료지침을 적용 받았더라도, 연구 목적에 따라, 응급실 내원 시 이미 신 사구체 여과율이 30 mL/min/1.73 m² 미만이거나, 혈중 크레아티닌 농도가 기저 값의 2배 이상 상승이 되어 있는 환자, 말기 신 질환 환자, 신장 이식 수술을 받은 과거력이 있는 환자, 저혈량증이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 또한, 혈액암(hematologic malignancy)으로 치료를 받고 있거나, 악성 종양(malignancy)으로 항암 화학 요법을 받고 있는 환자, 7일 내 타 병원으로 이송

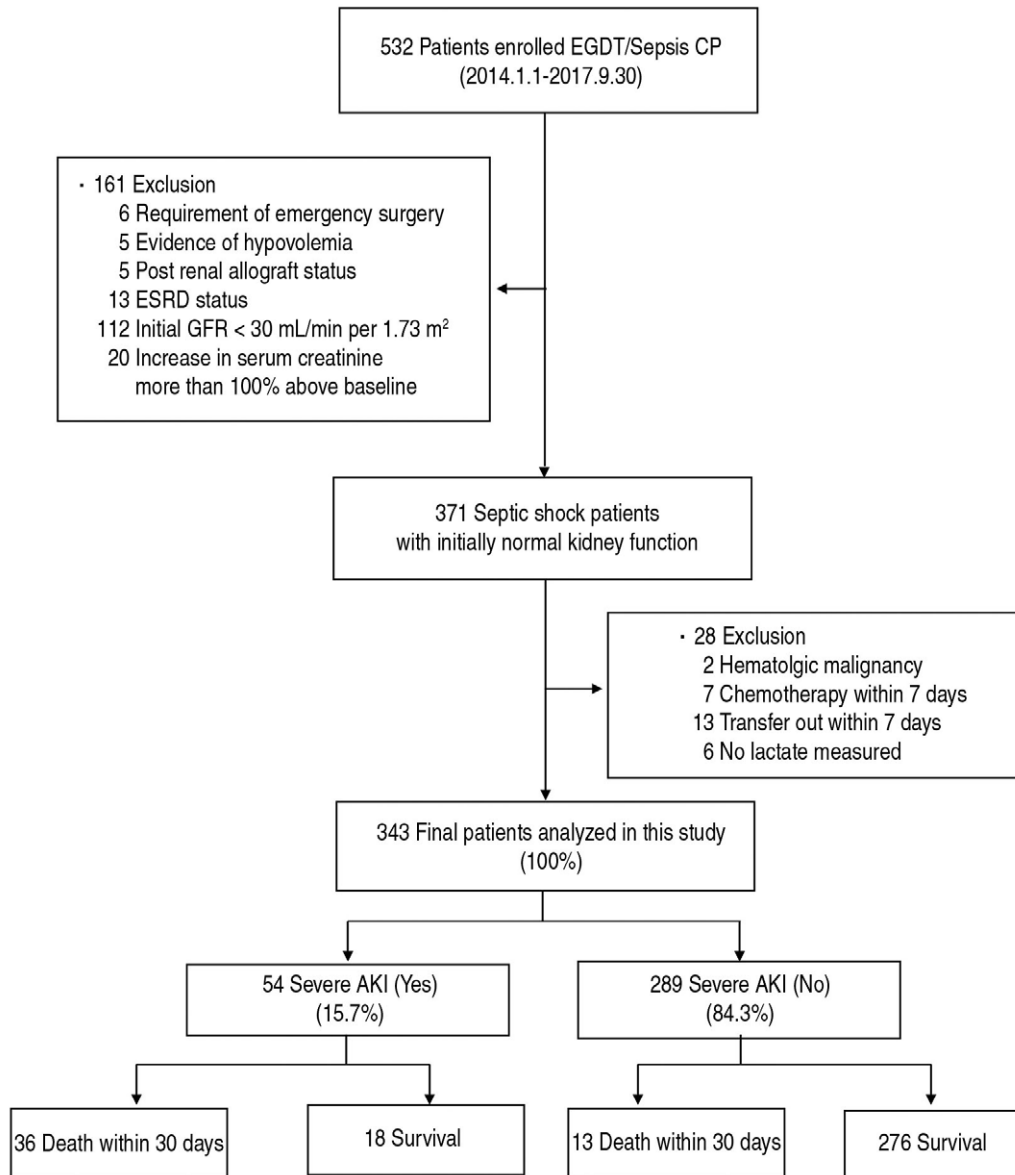


Fig. 1. Flow chart of patient enrollment and clinical outcomes. EGDT, early-goal-directed therapy; CP, critical pathway; ESRD, end-stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; AKI, acute kidney injury.

간 환자, 혈중 젖산 농도가 측정되지 않은 환자 등도 제외하였다(Fig. 1).

응급실 내원 시 환자들의 나이, 성별, 병력 등의 인구학적 특성 및 위험 요인들을 조사하였다. 또한, 환자의 응급실 재원 기간 중의 평균 동맥압, 체온, 호흡수, 맥박수, 글라스고우 혼수척도(Glasgow Coma Scale) 등의 생체 징후 및 동맥혈 검사 결과, 혈중 전해질 수치, 크레아티닌 수치, 헤마토크리트(hematocrit), 백혈구 수(white blood cell count) 등을 종합하여 The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) 점수를 측정하였다.²⁵ 또한, 환자에게 승압제를 사용한 기간 및 내원에서부터 항생제 투여까지 걸린 시간도 조사하였다. 이 외에도 내원 시 사구체 여과율(glomerular filtration rate) 및 기저 사구체 여과율, 헤모글로빈(hemoglobin) 수치, 혈소판(platelet) 수치, 호중구의 비율(neutrophil ratio), 프로칼시토닌(procalcitonin), C-반응 단백질(C-reactive protein), 혈액 배양 검사 결과 및 혈중 젖산 농도, 알부민 농도, 젖산/알부민 비율 등을 확인하였다. 재원 기간 중 신독성 약물의 사용 여부, 신 대체 요법의 적용 여부 등도 전자의무기록을 통해 확인하였다.

2. 급성 신 손상의 정의

중증 급성 신 손상의 발생 여부는 Acute Kidney Injury Network (AKIN)에서 고안하고 정의한 중증도 분류 시스템(classification/staging system)에 의해 평가되었다.²⁶ 이 중증도 분류 시스템에서 정의한 기준에 따라, 급성 신 손상의 발생 및 심각성을 반영하는 지표로서 혈청 크레아티닌 수치의 증가 또는 소변량의 감소를 사용하였다. 본 연구에서 확인하고자 한 1차 유효성 평가 지표는, 대상 환자에서 AKIN 중증도 분류 시스템에서 정의한 3단계(신대체 요법 필요, 혈청 크레아티닌 수치가 기저 값에 비해 300% 이상 증가, 혈청 크레아티닌 수치가 0.5 mg/dL 이상 급성 상승함과 동시에 4.0 mg/dL 이상의 절대값, 소변 산출량이 시간 당 0.3 mL/kg×24시간 또는 12시간 이상의 펩뇨) 이상의 신 손상이 내원 7일 이내에 발생하는지 여부였다. 급성 신 손상과 관련된 AKIN의 진단 기준은 Acute Dialysis Quality Initiative에 의해 제안된 Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease (RIFLE)의 진단 및 중증도 분류 기준을 수정하여 제안된 것이며, AKIN 기준을 바탕으로 미국과 유럽에서 진행된 대규모 급성 신 손상 역학 연구 결과 이의 유효성이 입증된 바 있다.^{27,28} 각 환자들의 혈청 크레아티닌 수치의 변화를 계산하고, 펩뇨 여부를 확인하기 위하여 전자 의무 기록을 분석하였으며, 이를 통해 AKIN 3기 이상의 중증 급성 신 손상의 발병 여부를 확인하였다. 또한, 본 연구에서는 기저 크레아티닌 수치를 응급실 내원 6개월 전까지의 기간 중 측정된

최저 혈청 크레아티닌 수치로 정의하였다. 응급실 내원 전 혈청 크레아티닌 수치를 확인할 수 없는 환자의 경우, 입원부터 퇴원까지의 기간 중 가장 낮은 값을 기저 크레아티닌 값으로 정의하였다.

3. 자료의 분석

수집한 자료는 범주형 변수는 건수(%)로, 연속형 변수는 평균±표준편차의 형태로 제시하였다. 급성 신 손상의 발생군과 미발생군의 비교를 위해 범주형 변수는 카이 제곱 검정을, 연속형 변수는 Student's t-test 또는 Mann-Whitney U test 검정을 사용하였다. 젖산/알부민 비율과 급성 신 손상 발생과의 독립적 연관성을 확인하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 결과는 odds ratios (ORs)와 95% confidence interval (CI)로 표시하였다. 이 외에도, 중증 급성 신 손상 발생에 대한 젖산/알부민 비율의 예후 예측력을 다른 생화학 검사들과 비교 분석하였다. 패혈증 및 패혈성 쇼크에서 중증도 예측의 유용한 지표로 알려져 있는 C-반응 단백질 및 프로칼시토닌, 신 손상의 발생과 연관성이 있을 것으로 추정되는 내원 시 사구체 여과율, 그리고, 혈중 젖산 농도 및 알부민 농도 각각의 값을 젖산/알부민 비율과 비교 분석하였다. 수신자조작 특성(receiver operating characteristics, ROC) 분석을 수행하여, 곡선 하 면적(area under curve)을 통해 비교하였다. 수집한 자료의 분석은 SAS ver. 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)와 MedCalc ver. 12.7.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 이용하였으며, P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특징

본 연구 기간 동안에 패혈성 쇼크로 'EGDT/SEPSIS' 표준진료지침을 적용 받은 환자 중, 내원 당시에는 중증 급성 신장 질환의 징후가 없었으며, 제외 기준에도 해당되지 않아 연구 대상자로 포함된 환자는 총 343명이었다(Fig. 1). 이 중 54명의 환자(15.7%)에서 7일 이내에 중증 급성 신 손상이 발생하였으며, 전체 연구 대상 환자들의 30일 사망률은 14.3%였다. 급성 신 손상 발생 여부에 따라 30일 사망률은 큰 차이를 보였으며, 신 손상이 발생한 군에서는 66.7%의 사망률을 발생하지 않은 군에서는 4.5%의 사망률을 보였다. 급성 신 손상 발생에 따른 사망의 위험 비는 22.57 (95% CI, 9.20-55.36; P<0.001)로 나타났다(Fig. 2B). 대상 환자의 평균 나이는 66.1±15.9세였으며, 고혈압, 당뇨, 만성 신 질환, 울혈성 심부전의 병력은 급성

신 손상 발생군과 비발생군 사이의 통계적 차이를 보이지는 않았다. 환자의 임상적 중증도를 나타내는 척도인 APACHE II 점수의 평균은 18.1 ± 7.5 였으며, 급성 신 손상 발생군과 비발생군 사이에 유의한 차이를 보였다. 임상적으로 주로 측정하는 백혈구, 혈소판, 헤모글로빈, 호중구 비율 수치는 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 또한, 환자의 기저 사구체 여과율 및 기저 혈중 크레아티닌 수치도 두 군 간 차이가 없었다. 그러나, C-반응 단백질, 프로칼시토닌, 프로트롬빈 시간(prothrombin time), 균혈증 발생 비율 및 혈중 젖산 농도는 급성 신 손상 발생군에서 의미 있게 높았으며, 응급실 내원 시점의 사구체 여과율과 혈중 알부민 수치는 신 손상 발생군에서 의미 있게 낮았다. 신 독성 물질과 관련해서는, 아미노글리코사이드(aminoglycoside), 암포테리신(amphotericin) 항생제와 비스테로이드형 항염제(non-steroid antiinflammatory drugs)의 사용 비율은 두 군 간 차이를 보이지 않았지만, 조영제(contrast agent)의 사용 비율은 신 손상 발생군에서 의미 있게 낮았다(Table 1).

2. 젖산/알부민 비율의 7일 이내 중증 급성 신 손상 발생과의 독립적 연관성

젖산/알부민 비율과 급성 신 손상 발생과의 독립적 연관성을 확인하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 회귀 분석 모형에는 젖산/알부민 비율 외에도 기존 연구에서 급성 신 손상 발생 및 젖산, 알부민 농도 등과 연관성이 있는 것으로 알려진 다양한 임상 지표들을 포함시켰다. APACHE II 점수, 내원 당시 신 사구체 여과율, 고혈압, 당뇨, 만성 신 질환, 간경변증의 병력, 그리고, 조영제,

암포테리신 사용 여부, 승압제 사용 기간 등이 회귀분석 모형의 독립변수로 포함되었다. 그 결과, 응급진료센터 내원 시 측정된 젖산/알부민 비율과 패혈성 쇼크 환자의 7일 내 중증 급성 신 손상 발생 사이의 독립적 연관성이 확인되었다(OR, 1.85; 95% CI, 1.28-2.68; $P=0.001$) (Table 2). 젖산/알부민 비율 지표의 예후 예측 지표로서의 효율 측정과 최적의 역치(optimal cut-off value)를 선택하기 위해 시행된 Youden Index 추정에서 젖산/알부민 비율의 민감도는 88.9% (95% CI, 77.4-95.8%), 특이도는 64.7% (95% CI, 58.9-70.2%)였으며, 양성예측도는 32% (95% CI, 24.5-39.5%), 음성예측도는 96.9% (95% CI, 94.4-99.3%), 최적의 역치 값은 0.794였으며, 최적의 역치 값에 따른 곡선 하 면적은 0.768 (95% CI, 0.717-0.818)이었다(Fig. 2A).

3. 젖산/알부민 비율과 다른 생화학적 지표와의 예측력 비교

다른 생화학적 검사들과 젖산/알부민 비율 간의 중증 급성 신 손상 발생에 대한 예측력을 비교하였다. 젖산/알부민 비율의 7일 내 급성 신 손상 발생 예측에 대한 곡선 하 면적은 0.821 (95% CI, 0.774-0.861; $P<0.001$)로서 혈중 젖산 단독 측정치 및 혈중 알부민 단독 측정치에 비해 통계적으로 우수한 예측력을 나타냈다. 또한, C-반응 단백질과 프로칼시토닌, 내원 시 사구체 여과율에 비교해서도 젖산/알부민 비율은 상대적으로 높은 예측력을 보였다 (Table 3, Fig. 3).

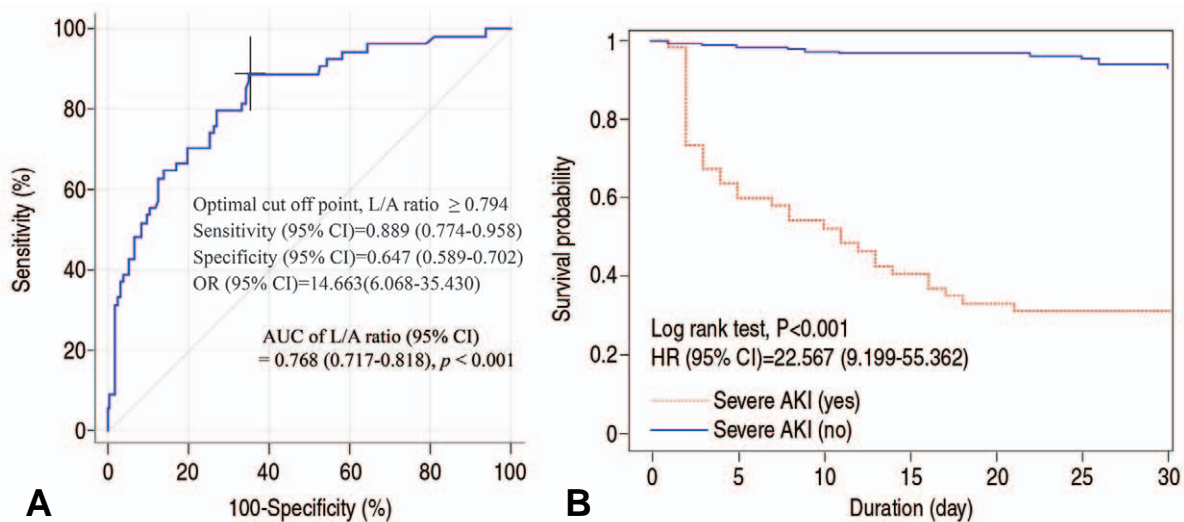


Fig. 2. (A) The receiver operating characteristic curves for the predictability of the lactate/albumin ratio (L/A ratio) according to the development of severe acute kidney injury (AKI). (B) The development of severe AKI as a predictor of 30-day mortality. AUC, area under the curve; CI, confidence interval; OR, odds ratio; HR, hazard ratio.

고 찰

본 연구에서는 패혈성 쇼크 환자에서 중증 급성 신 손상의 발생과 젓산/알부민 비율과의 연관성을 확인하고자 하였다. 이를 위해, 초기 신장 기능이 정상이었던 패혈성 쇼크 환자의 입원 7일 이내의 중증 급성 신 손상의 발생과 젓산/알부민 비율과의 통계적 유의성을 확인하였다. 단변량 분석 결과, 연령, APACHE II 점수, 조영제 사용 여부, 내원 시 사구체 여과율, 프로트롬빈 시간, 프로칼시토닌, 균

혈증, 젓산/알부민 비율이 급성 신 손상 발생과 관련이 있는 것으로 나타났으며, 혼란 변수를 통제한 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 응급실 내원 직후 측정된 젓산/알부민 비율이 환자의 7일 내 급성 신손상 발생과 독립적 연관성이 있음을 확인할 수 있었다. 또한 생화학적 지표가 예측력 비교에서도, 젓산/알부민 비율은 젓산 농도 단독 수치에 비해 급성 신 손상 발생에 대해 좀 더 높은 예측력을 보이는 것으로 나타났다. 지금까지 젓산/알부민과 패혈증 환자의 다발성 장기 부전(multiorgan dysfunction syndrome) 및 사망률과의 연관성을 보고한 연구는 있었지만, 급성 신

Table 1. Clinical characteristics of the study patients stratified according to the development of severe AKI

Variable	Total (n=343)	Development of severe AKI		P-value
		No (n=289, 84.3%)	Yes (n=54, 15.7%)	
Age (yr)	66.1 ± 15.9	65.2 ± 16.3	71.2 ± 12.5	0.003*
Male sex	163 (47.5)	135 (46.7)	28 (51.9)	0.488
Body weight (kg)	59.4 ± 11.4	59.0 ± 11.2	61.3 ± 12.3	0.186
APACHE II score (point)	18.1 ± 7.5	16.3 ± 5.9	27.7 ± 7.8	<0.001*
Comorbidity				
Hypertension	136 (39.7)	111 (38.4)	25 (46.3)	0.277
Diabetes mellitus	86 (25.1)	68 (23.5)	18 (33.3)	0.127
Chronic kidney disease	8 (2.3)	7 (2.4)	1 (1.9)	>0.999
Congestive heart failure	8 (2.3)	5 (1.7)	3 (5.6)	0.116
Liver cirrhosis	9 (2.6)	8 (2.8)	1 (1.9)	>0.999
Nephrotoxic exposures				
Contrast agents	218 (63.6)	194 (67.1)	24 (44.4)	0.002*
NSAIDs	30 (8.8)	23 (8.0)	7 (13.0)	0.290
Aminoglycoside	6 (1.8)	4 (1.4)	2 (3.7)	0.240
Amphotericin	3 (0.9)	1 (0.4)	2 (3.7)	0.066
Management of septic shock				
Duration of vasopressors (day)	2.9 ± 2.1	2.7 ± 2.0	3.8 ± 2.3	0.001
Admission to antibiotics administration time (hr)	3.0 ± 1.2	3.0 ± 1.1	2.9 ± 1.4	0.490
Laboratory data				
GFR on admission (mL/min/1.73 m ²)	70.7 ± 36.3	74.7 ± 37.3	49.2 ± 19.7	<0.001*
Baseline creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.132
Baseline GFR (mL/min/1.73 m ²)	124.8 ± 72.5	124.5 ± 67.5	126.3 ± 95.8	0.893
WBC count (× 10 ³ /μL)	12.7 ± 8.1	12.7 ± 7.8	12.2 ± 9.6	0.701
Hemoglobin (g/dL)	12.0 ± 2.3	12.1 ± 2.2	11.6 ± 2.5	0.106
Platelet count (× 10 ³ /μL)	205 ± 100	207 ± 95	192 ± 121	0.388
Prothrombin time (sec)	14.0 ± 6.5	13.4 ± 3.9	17.1 ± 13.2	0.047
Neutrophil ratio (%)	84.2 ± 12.0	84.7 ± 10.9	81.5 ± 16.7	0.187
C-reactive protein (mg/L)	120.7 ± 101.6	117.9 ± 99.9	136.0 ± 109.5	0.229
Procalcitonin (ng/mL)	14.5 ± 24.5	11.6 ± 21.3	29.2 ± 33.7	<0.001
Albumin (g/dL)	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.6	2.9 ± 0.9	0.001
Lactate (mmol/L)	3.3 ± 3.0	2.7 ± 2.4	6.2 ± 4.1	<0.001*
Bacteremia	147 (42.9)	117 (40.5)	30 (55.6)	0.04*
Lactate/albumin ratio	1.1 ± 1.1	0.9 ± 0.8	2.3 ± 1.7	<0.001*

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

AKI, acute kidney injury; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; GFR, glomerular filtration rate; WBC, white blood cell.

* P<0.05.

손상 발생과의 연관성을 확인한 연구는 없었다.^{14,15,29} 본 연구는 패혈성 쇼크 환자의 초기 젖산/알부민 비율이 환자의 중증 급성 신장 질환 발생과 독립적 연관성이 있음을 보고한 최초의 연구이다. 또한, 젖산/알부민 비율이 젖산 단독 수치에 비해 급성 신 손상 발생의 예측 지표로서 높은 가치를 보여주었다는 점에서 의의가 있다.

혈중 젖산 농도는 패혈성 쇼크를 정의하는 한 요소로서, 대부분의 응급실 및 중환자실에서 시행되고 있는 일반적이고 보편화된 검사이다.^{30,31} 그 동안 다양한 연구를 통해, 혈

중 젖산 농도는 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자의 조직 관류 상태 및 세포 내 산소 공급의 결핍을 정량적으로 나타내는 신뢰성 높은 지표로 알려져 왔다.^{9,32} 젖산의 전구 물질인 피루브산은 조직의 관류 저하와 산소 결핍으로 인해 미토콘드리아의 산화적 인산화와 삼인산아데노신(adenosine triphosphate)의 합성 및 NADH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide)의 재생산화가 방해받을 때 생산되는 특징을 가진다.¹¹ 이러한 특성 때문에, 혈압이나 맥박과 같은 혈액학적 지표만으로는 확인하는 어려운

Table 2. Multivariable logistic regression analysis of the predictors of the development of severe acute kidney injury

Variable	Multivariable logistic regression	
	OR (95% CI)	P-value
APACHE II score (per 1 point)	1.20 (1.12-1.28)	<0.001*
History of hypertension	0.47 (0.18-1.18)	0.106
History of diabetes mellitus	2.44 (0.89-6.67)	0.082
History of chronic kidney disease	0.39 (0.04-4.28)	0.438
History of liver cirrhosis	0.88 (0.08-9.16)	0.912
Use of contrast agent	0.70 (0.30-1.66)	0.415
Use of amphotericin	6.38 (0.34-121.45)	0.218
Duration of vasopressors (per 1 day)	1.13 (0.93-1.38)	0.215
GFR on admission (per 1 mL/min/1.73 m ²)	0.98 (0.96-0.99)	0.011*
Lactate/albumin ratio	1.85 (1.28-2.68)	0.001*

OR, odds ratio; CI, confidence interval; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GFR, glomerular filtration rate.

* P<0.05.

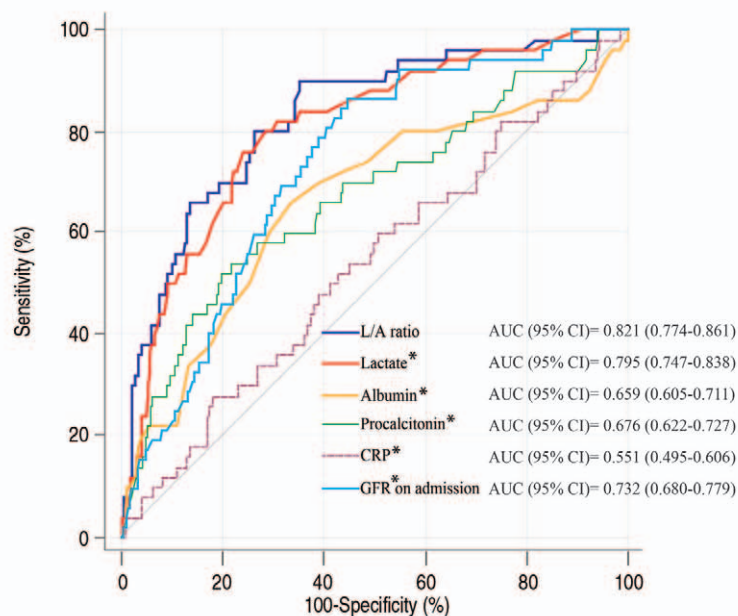


Fig. 3. Comparison of the area under the curve (AUC) for the L/A ratio in the prediction of the development of severe acute kidney injury (AKI). The AUC showed discriminative abilities in the risk stratification of the development of severe AKI. L/A ratio, lactate/albumin ratio; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; GFR, glomerular filtration rate. * P<0.05 (vs. AUC of L/A ratio).

Table 3. Comparison of biomarkers for the prediction of severe acute kidney injury using the AUC

Variable	AUC (95% CI)	P-value	P-value (vs. L/A ratio)	P-value (vs. lactate)	P-value (vs. albumin)	P-value (vs. CRP)	P-value (vs. procalcitonin)	P-value (vs. GFR on admission)
L/A ratio	0.821 (0.774-0.861)	<0.001*	Reference	0.032*	0.001*	<0.001*	0.009*	0.049*
Lactate	0.795 (0.747-0.838)	<0.001*	0.032*	Reference	0.021*	<0.001*	0.034*	0.175
Albumin	0.659 (0.605-0.711)	<0.001*	0.001*	0.021*	Reference	0.023*	0.774	0.215
CRP	0.551 (0.495-0.606)	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.023*	Reference	0.006*	<0.001*
Procalcitonin	0.676 (0.622-0.727)	0.335	0.009*	0.034*	0.774	0.006*	Reference	0.287
GFR on admission	0.732 (0.680-0.779)	0.652	0.049*	0.175	0.215	<0.001*	0.287	Reference

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; L/A, lactate/albumin; CRP, C-reactive protein; GFR, glomerular filtration rate.

* P<0.05.

조직 및 세포 단위의 미세 혈류 장애나 산소 공급 불균형까지도 반영할 수 있어 패혈증 환자에서 매우 유용한 예후 인자로서 널리 활용되었다.³³ 그런데, 혈중 젖산 농도의 단일, 단독 측정 시, 이에 대한 해석에 있어 신중을 기할 필요가 있다는 지적이 그 동안 꾸준히 제기되어왔다. Meyer 등³⁴은 체내 에피네프린(epinephrine)이 투여된 경우, 젖산이 포도당 신생 합성의 전구체로서 작용하여, 젖산 농도가 인체 조직의 관류 개선과 무관하게 감소될 수 있음을 보고하였다. 또한, James 등¹²은 젖산 농도가 에피네프린 투여에 따른 근골격 세포의 Na/K-adenosine triphosphatase 활성의 상향 조절 및 피루브산 대사의 억제와 같은 기전에 의해 조직 관류 상태와 무관하게 수치가 변화할 수 있다고 주장하였다. 이러한 젖산 농도의 특성은 에피네프린의 화학적 유사체인 노르에피네프린(norepinephrine)을 승압제로 사용하는 대부분의 패혈성 쇼크 환자에서 중증도 예측 지표로서의 정확성에 의문이 제기될 수 있다. 특히, 많은 연구들에서 젖산의 제거 과정에 있어 간 기능과 신장 기능에 따른 영향이 큰 것으로 보고되었으며, 이에 따라 젖산 농도를 신 손상 발생의 예후 지표로 사용함에 있어 적절성에 의문이 제기되는 것도 사실이다.^{12,33,35,36} 이러한 문제점을 극복하기 위해 최근 젖산/알부민 비율을 패혈성 쇼크 환자에서의 예후 예측 지표로 제안한 연구들이 보고되었다.¹³⁻¹⁵ 혈중 알부민은 급성기 염증 반응에서 감소되는 것으로 알려져 있으며, 낮은 혈중 알부민 수치는 중환자의 염증 반응 정도와 밀접한 관계가 있는 것으로 그 동안의 연구를 통해 확인되었다.^{37,38} 특히, 젖산과 알부민은 모두 패혈증에서 유의한 예후 인자임과 동시에, 역방향의 상관성이 존재하는 것으로 알려져 있어, 이 두 값의 비율을 활용한다면 좀 더 높은 예후 예측력을 얻을 수 있을 것이라 생각할 수 있다.^{13,15} Wang 등¹⁵은 중환자실 패혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 다발성 장기 부전의 발생과 젖산/알부민 비율의 독립적 연관성이 있음을 보고하였다. Lichtenauer 등¹⁴이 진행한 5년간 중환자실에 입원한 패혈증 환자 348명의 자료를 대상으로 한 연구에 따르면 젖산/알부민 비율이 0.15 이상일 때, 병원 내 사망의 위험비(hazard ratio)가 4.3배 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 단일 기관 연구 외에도, 10곳의 응급센터가 포함된 다기관 등록 체계를 바탕으로 한 Shin 등¹³의 연구에서는 젖산/알부민 비율 값이 1.32 이상일 때, 중증 패혈증 환자의 28일 사망률에 대한 민감도는 66%, 특이도가 62%로 나타났으며, ROC 분석을 통해 젖산/알부민 비율이 젖산 농도 단독 값에 비해 28일 사망 예측에 있어 우수한 지표임을 보고하였다.¹³ 우리의 연구에서는 젖산/알부민 비율 값이 0.794 이상일 경우, 중증 급성 신 손상의 발생 가능성이 14.7배 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 젖산/알부민 비율은 젖산 농도 단독 값에 비해 통계적으로 유의하게 높은 신 손상 발생에 대한 예측력을 나타냈다. 이 뿐 아니라, 패혈증 환자의 신 손

상 발생에 대한 신뢰성이 있는 예측 지표로 알려진 C-반응 단백질, 프로칼시토닌, 초기 사구체 여과율 등과 비교해서도 우수한 예측 지표로서의 가치를 통계적으로 확인하였다. 패혈증 또는 패혈성 쇼크 환자에서 급성 신손상의 발생은 환자의 사망률과 직접적인 연관 관계가 있음은 기존의 많은 연구들을 통해 확인하였다. 본 연구에서도 급성 신손상의 발생이 패혈성 쇼크 환자의 높은 단기 사망률과 깊은 연관성을 보임을 확인할 수 있었다. 연구 대상 환자 중, 급성 신손상이 발생한 환자의 30일 사망률은 66.7%였으며 이는 신손상이 발생하지 않은 환자에 비해 22.57배 높은 수치였다. 이는, 패혈성 쇼크 환자의 사망률 감소와 같은 예후 개선을 위해서는 우선적으로 급성 신손상 예방을 위한 조치가 고려되어야 함을 시사한다고 하겠다. 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자에서의 급성 신손상의 발생은 환자의 예후 악화의 결정적 요인임에도 불구하고, 그 동안 이를 조기에 예측할 수 있는 지표의 부족으로 적극적 예방 요법의 적용에 어려움이 있었다. 혈중 젖산 농도 및 알부민 농도는 패혈증 환자에서 일반적으로 시행되는 기본 검사이다. 본 연구에서 확인된 젖산/알부민 비율의 패혈성 쇼크 환자의 급성 신손상 발생에 대한 높은 예측력 및 측정의 보편성을 생각할 때, 이는 향후 예후 예측 지표로서 높은 가치를 가진다고 볼 수 있다.

본 연구에는 몇 가지의 제한점이 있다. 첫째, 표준화된 진료 지침을 적용 받은 동일한 질환군의 환자가 대상자에 포함되긴 하였지만, 후향적 자료 분석을 실시한 연구로서, 선택 바이어스(selection bias)의 존재 가능성이 있고 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 통제하지 못하였을 가능성이 있다. 둘째, 패혈증 치료에 대한 국제적 진료 지침의 변화에 따라, 표준화된 진료 지침을 시행 받은 패혈성 쇼크 환자라고 할 지라도, 치료 방법에 있어서는 세부적으로 차이가 있었을 가능성이 있으며, 이것이 급성 신손상 발생을 포함한 임상적 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 마지막으로, 표준진료지침을 적용하였으나, 최근의 연구들을 통해 급성 신손상 발생 예측의 유용성이 제한된 다양한 생화학적 지표들(pro-inflammatory cytokine, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, presepsis)에 대한 검사를 강제할 수는 없었다. 이로 인해, 본 연구진은 젖산/알부민 비율과 이러한 다양한 생화학 검사들과의 예후 예측력을 비교할 수는 없었다. 추후 전향적 다기관 연구를 통해 패혈성 쇼크 환자의 초기 젖산/알부민 비율과 입원 7일 내 중증 급성 신손상 발생과의 연관성 및 인과 관계 그리고 다양한 새로운 생화학 지표들과의 우열에 대해 확인할 필요가 있다.

결론적으로, 젖산/알부민 비율은 간단하게 측정할 수 있으며 패혈성 쇼크 환자의 급성 중증 신손상 발생과 독립적 연관성을 가지는 지표이다. 패혈성 쇼크 환자에서 응급센터 내원 시 측정된 젖산/알부민 비율이 상승되어 있는 경우

에는 급성 신손상 발생의 예방을 위해 빠르고 적극적인 치료 방법의 적용이 필요하다.

ORCID

Sung Phil Chung (<https://orcid.org/0000-0002-3074-011X>)

Minhong Choa (<https://orcid.org/0000-0003-0338-994X>)

Taeyoung Kong (<https://orcid.org/0000-0002-4182-7245>)

Dong Ryul Ko (<https://orcid.org/0000-0002-3098-2784>)

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGMENTS

이 논문은 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업이다(NRF-2017R1A2B4012378).

REFERENCES

1. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
2. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-9.
3. Kolhe NV, Stevens PE, Crowe AV, Lipkin GW, Harrison DA. Case mix, outcome and activity for patients with severe acute kidney injury during the first 24 hours after admission to an adult, general critical care unit: application of predictive models from a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme database. *Crit Care* 2008;12 Suppl 1:S2.
4. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S198-203.
5. Katayama S, Nunomiya S, Koyama K, et al. Markers of acute kidney injury in patients with sepsis: the role of soluble thrombomodulin. *Crit Care* 2017;21:229.
6. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:

- 217-30.
7. Tyden J, Herwald H, Hultin M, Wallden J, Johansson J. Heparin-binding protein as a biomarker of acute kidney injury in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61:797-803.
 8. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:22-30.
 9. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015;43:567-73.
 10. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2014;18:503.
 11. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:315-21.
 12. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354:505-8.
 13. Shin J, Hwang SY, Jo IJ, et al. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting 28-day mortality in critically ill sepsis patients. *Shock* 2018;50:545-50.
 14. Lichtenauer M, Wernly B, Ohnewein B, et al. The lactate/albumin ratio: a valuable tool for risk stratification in septic patients admitted to ICU. *Int J Mol Sci* 2017;18: E1893.
 15. Wang B, Chen G, Cao Y, Xue J, Li J, Wu Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015;30:271-5.
 16. Yin M, Si L, Qin W, et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. *J Intensive Care Med* 2018;33:687-94.
 17. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
 18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
 19. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.
 20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45: 486-552.
 21. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
 22. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
 23. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
 24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
 25. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-10.
 26. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
 27. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-702.
 28. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37:2552-8.
 29. Choi SJ, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Association between the lactate/albumin ratio and mortality in pediatric septic shock patients with underlying chronic disease: retrospective pilot study. *Minerva Pediatr* 2016 Jul 13 [Epub]. pii: R15Y9999N00A16071302.
 30. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:417-27.
 31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304-77.
 32. Ryoo SM, Lee J, Lee YS, et al. Lactate level versus lactate clearance for predicting mortality in patients with septic shock defined by Sepsis-3. *Crit Care Med* 2018;46:e489-95.
 33. Hsu YC, Hsu CW. Septic acute kidney injury patients in emergency department: the risk factors and its correlation to serum lactate. *Am J Emerg Med* 2019;37:204-8.
 34. Meyer C, Stumvoll M, Welle S, Woerle HJ, Haymond M, Gerich J. Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285: E819-26.
 35. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected criti-

- cally ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42:202-10.
36. Sterling SA, Puskarich MA, Jones AE. The effect of liver disease on lactate normalization in severe sepsis and septic shock: a cohort study. *Clin Exp Emerg Med* 2015;2:197-202.
37. Yap FH, Joynt GM, Buckley TA, Wong EL. Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:202-7.
38. Dominguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, et al. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1980;7:19-22.