

Critical care

응급실로 내원한 산후 출혈 환자의 중증도 예측 인자로서 젖산 농도의 유용성

조영준¹ · 유제성¹ · 정성필¹ · 좌민홍¹ · 공태영^{1,2} · 고동률¹ · 황윤정¹ · 이용희¹ · 박인철¹ · 김시내³

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

The usefulness of lactate as an early predictor of the severity of emergency department patients with postpartum hemorrhage

Young Joon Cho¹, 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: Only a few studies have examined the role of lactate reflecting on tissue hypoperfusion determining the severity of postpartum hemorrhage (PPH) patients in the emergency department (ED). This study evaluated the utility of the arterial lactate level as a prognostic marker of severity in PPH patients admitted to an ED.

Methods: This retrospective, observational cohort study was conducted on patients integrated prospectively in a critical pathway of SPEED (Severance Protocol to save postpartum bleeding through Expeditious care Delivery). Adult primary PPH patients admitted to the ED between July 1, 2010 and March 31, 2017 were analyzed. The outcomes were the development of severe PPH including death, hysterectomy, surgical treatment, and massive transfusion.

Results: A total of 112 patients were enrolled in this study. An increase in the arterial lactate value was a strong independent predictor of severe PPH. The increasing predictability of severe PPH was closely associated with an arterial lactate ≥ 3.15 mL/L at admission (odds ratio, 13.870; $P < 0.001$).

Conclusion: Lactate is an independent predictor of severe PPH and is suitable for a rapid and simple estimation of the severity of PPH. Emergency physicians can use lactate to determine the initial treatment strategies more precisely.

Keywords: Postpartum hemorrhage; Prognosis; Lactic acid

서 론

전 세계적으로 매년 50만명 이상의 여성들이 임신 및 출산과 관련한 합병증으로 사망한다.^{1,2} 특히 산모 사망의 약 25% 정도는 분만 3기의 합병증인 산후 출혈, 즉 분만 후 첫 24시간 이내에 발생하는 출혈에 의한 것으로 알려져 있

다.³ 현대 의학의 발전으로 산후 출혈로 인한 모성 사망은 감소하는 추세이나, 아직도 산과적 출혈은 선진국 및 우리나라에서 폐색전증, 임신성 고혈압과 더불어 모성 사망의 3대 원인으로 꼽히고 있다.⁴ 또한, 사망까지 이어지지 않는더라도 대량의 산후 출혈로 인해 자궁 절제술(hysterectomy)을 시행해야 되는 경우도 있어서, 영구적 생식 기능 상실이라는 측면에서 볼 때 산후 출혈의 심각성은 매우 높

책임저자: 공 태 영

서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 응급의학과

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

접수일: 2018년 7월 20일, 1차 교정일: 2018년 9월 29일, 게재승인일: 2018년 10월 5일

Capsule Summary

What is already known in the previous study

Lactate is a marker used widely to predict the severity of trauma and hemorrhagic shock. Prompt risk stratification in patients with postpartum hemorrhage could be critical role for optimal treatment.

What is new in the current study

A higher lactate value is an independent predictor of severe postpartum hemorrhage development. Emergency physicians can use the arterial lactate level quickly determine the severity of postpartum hemorrhage and the initial treatment strategies.

다고 하겠다.⁵ 산후 출혈 환자의 중증도는 출혈의 양과 밀접한 관계가 있다.⁶ 그러나 그 동안의 연구를 통해 의료진에 의한 산후 출혈의 초기 출혈량 평가가 부정확하다는 사실이 알려져 왔다.^{7,8} 특히 타 병원에서 이송된 경우가 대부분인 응급실 산후 출혈 환자의 경우, 출혈량을 정확하게 평가하는 것은 더욱 어려운 일이다.⁶ 응급실 기반의 연구에서도 이 같은 사실이 보고되었는데, 여러 임상 상황에서 응급의학과 의사에 의해 시행되는 출혈량 평가가 정확하지 못하고, 부정확한 출혈량 평가로 인해 치료 방향의 결정에 있어 오류가 생긴다는 사실이 알려져 왔다.^{9,10} 부정확한 출혈량 평가는 적절한 치료 방법과 치료 시기의 결정에 있어 오류를 일으키거나, 혹은 과도한 처치를 유발하게 되어 환자의 예후를 악화시키는 데 결정적 요인이 될 수 있다.¹¹ 따라서, 내원 초기 환자의 출혈량과 중증도를 정확하게 판단할 수 있는 임상적 지표를 찾아내는 것은 산후 출혈 환자의 예후 개선을 위한 핵심적 요소라고 할 수 있다. 전통적으로 대량 출혈이 있는 환자에서의 초기 중증도 평가는, 심박수, 혈압, 맥압, 의식 상태, 소변량, 호흡수 등과 같은 생체 징후를 통해 주로 이루어졌다. 그런데, 이러한 생체 징후는 인체의 보상 기전으로 인해 환자의 중증도를 민감하고, 정확하게 반영하는 데에는 본질적으로 한계가 있는 것으로 알려져 있다.^{12,13} 또한, 타 병원에서 이송된 산후 출혈 환자들 경우 승압제 사용, 수액 치료, 수혈 등으로 인해, 응급실 내원 시점의 생체 징후가 왜곡될 가능성도 있어, 이 지표가 환자의 중증도를 정확하게 반영할 수 있는지에 대한 의문이 제기된다.⁶

인체 조직의 혐기성 대사의 산물인 젖산 농도는 그 동안 중증 외상, 상부 위장관 출혈 등과 같은 대량 출혈과 저혈량성 쇼크를 병리적 특성으로 하는 질환들에서 예후 예측의 유용성이 확인되었다.¹⁴⁻¹⁷ 조직 및 세포의 저관류로 인

한 저산소 상태에서 증가하는 젖산 농도의 특성상 대량 출혈 환자에서의 유의한 예후 예측력은 높은 과학적 설득력을 가진다고 볼 수 있다. 최근의 연구에서도, 혈중 젖산 농도를 활용하여, 산후 출혈 환자의 대량 수혈 여부를 예측할 수 있다는 보고도 있었다.¹⁸ 그러나, 현재까지 산후 출혈 환자 대상의 예후 지표로서 젖산 농도의 유용성을 조사한 연구는 소수에 불과하며, 중증 산후 출혈 예측에 있어 동맥혈 젖산 농도의 최적의 변별점(optimal cut-off point)을 찾아낸 연구는 이루어지지 못하였다.^{18,19} 이에 본 연구에서는 응급실로 내원한 분만 후 출혈 환자의 사망, 자궁 적출술, 응급 수술 시행, 대량 수혈과 같은 환자의 부정적 예후 및 높은 중증도가 내원 시 동맥혈 젖산 농도와 어떤 연관성이 있는지 확인해 보고자 하였으며, 중증 산후 출혈 예측을 위한 젖산 농도의 최적의 변별점을 찾고자 하였다. 또한, 동맥혈 젖산 농도를 다른 임상적 지표들과 비교 분석하고, 다른 지표에 추가되었을 경우의 예측력 상승 여부를 확인하여 예후 지표로서의 가치를 확인하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상 및 자료 수집

본 연구는 전향적으로 수집된 자료를 후향적으로 분석한 연구이며, 본원의 임상연구 심의센터에서 연구 절차 및 진행에 대한 허가를 받은 후 시행되었다. 연구의 후향적 특성으로 인해 대상자에게 동의를 획득하는 과정은 면제되었다(No. 3-2018-0145). 연구 대상 기간은 2010년 7월부터 2017년 3월까지였으며, 산후 출혈로 서울의 일개 지역응급의료센터에 내원한 만 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 하였다. 본원에서는 2010년 3월부터 적정 진료의 일환으로 분만 후 출혈 환자를 대상으로 한 ‘SPEED (Severance Protocol to save postpartum bleeding through Expeditious care Delivery)’ 표준진료지침을 마련하여 환자에게 적용하였으며, 응급의학과 의료진, 산부인과 의료진, 영상의학과 전문의로 구성된 팀 접근을 통한 전문적이고 신속한 진료를 진행하였다. 타 병원에서 산후 출혈 환자의 전원 통보를 받으면, ‘SPEED’ 진료 지침에 의해 도착 예정 환자의 이름을 전산에 등록하여 빠른 처방이 가능할 수 있도록 조치하였다. 또한, 전원 연락을 받은 산부인과 의사는 자궁 내 폐킹을 포함한 지혈을 위한 술기를 준비한 상태에서 응급센터에 대기하였으며, 병원 내 혈액 은행에 연락하여 ‘Universal O’ 혈액의 재고량에 대한 파악 및 출고 준비를 요청하였다. 환자가 도착하면, 응급의학과 의료진은 환자에게 수액 치료와 수혈, 중심정맥도관삽입 및 요골 동맥 내관 삽입을 즉각적으로 시행하였으며 이와 동시에 산부인과 의료진은 내진 및 지혈 술기와 약물 치료를 실시하였

다. 이후 필요한 경우 영상의학과 전문의의 유기적인 협조 하에 경피적 혈관 색전술을 시행하였으며, 약물 치료나 비침습적 처치가 실패한 경우 응급 수술을 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 본 연구는 ‘SPEED’ 표준진료지침을 시행 받은 환자를 대상으로 하였으며, 이 환자들 중 분만 후 24시간 내 발생한 산후 출혈이 아닌 환자, 동맥혈 젖산 농도의 측정이 이루어지지 않은 환자, 내원 전 심정지가 있었던 환자, 24시간 이내 타 병원으로 전원을 간 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 대상자들의 응급실 내원 당시의 나이, 산과력 등의 인구학적 특성 및 예후와 연관될 것으로 추정되는 요인 및 검사 결과값들을 조사하였다. 개별 환자의 임상적 중증도를 파악하기 위한 지표로서 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수를 계산하였다. SOFA 점수는 호흡기계, 혈액응고계, 간담도계, 심혈관계, 중추신경계, 신장계 등 총 6가지 기관의 손상에 따른 점수를 각각 구한 뒤 총점을 구하였다. SOFA 점수 체계를 계산하기 위하여 사용된 측정값은 내원 당일에 측정된 값을 이용하였다. 내원 당시의 쇼크 인덱스(shock index), 체온 등의 활력 징후를 조사하였으며, 백혈구 수, 혈소판 수, 헤모글로빈(hemoglobin), 헤마토크리트(hematocrit), 호중구 비율(neutrophil ratio), 활성화부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time), 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen), 크레아티닌(creatinine), 혈중 총 이산화탄소 함량(serum total CO₂), C-반응 단백질(C reactive protein) 등의 수치를 조사하였다. 또한, 산후 출혈 발생부터 최초 수혈이 시작된 시간, 산후 출혈 발생부터 본원 도착까지의 시간을 의무기록을 검토하여 확인하였다.

2. 동맥혈 젖산 농도의 측정

본원의 슬기 지침에 따라 동맥혈 젖산 농도는 환자의 노동맥 또는 넓다리 동맥에서 채취된 혈액을 통해 확인되었다. 연구 대상의 모든 환자에서 내원 15분 이내에 채혈이 이루어졌으며, 동맥혈 젖산 검사는 pHox Ultra Analyzer (NOVA Biomedical, Boston, MA, USA)를 통해 시행되었다.

3. 중증 산후 출혈 및 대량 수혈의 정의

중증 산후 출혈은 약물 치료나 비침습적 처치가 실패한 경우 시행하는 방법인 수술적 처치(invasive management)가 시행되었거나, 사망한 환자, 그리고 대량 수혈을 시행 받은 환자로 정의하였다. 수술적 처치에는 자궁동맥 결찰술(uterine artery ligation), 내장골동맥 결찰술(internal iliac artery ligation), 자궁 압박 봉합술(uterine compression sutures) 자궁적출술(hysterectomy)이 포함되며, 단순 열상 봉합은 중증 산후 출혈에서 제외하였다. 대량 수혈은 24시간 내에 10 단위(unit) 이상의 농축

적혈구를 수혈받은 경우로 정의하였다. 본원의 표준진료지침에 따라, 전원 온 모든 환자에 대해 타 병원에서 시행 받은 처치를 기록하였으며, 이 기록에 대한 분석과 본원에서의 수혈 기록을 종합하여, 환자별 24시간 내 총 수혈량을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 확인하고자 하는 결과 변수는 중증 산후 출혈 여부였으며, 여기에는 사망, 수술적 처치, 대량 수혈이 모두 포함된다.

4. 자료의 분석

수집한 자료는 범주형 변수는 건수(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차의 형태로 제시하였다. 본 연구를 통해 확인하고자 한 결과 변수는 중증 산후 출혈 여부였다. 중증 산후 출혈에 대한 발생군과 비발생군의 비교를 위해 범주형 변수는 카이 제곱 검정을, 연속형 변수는 Student's t-test 또는 Mann-Whitney U test로 분석하였다. 인구학적 특성, 진단검사 결과, 임상적 지표 등과 중증 산후 출혈 사이의 관계를 확인하기 위해 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 독립적인 예측 인자를 밝히기 위해, P값이 0.05 미만으로 분석된 변수를 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 결과는 odds ratios (ORs)와 95% confidence intervals (CIs)로 표시하였다. 동맥혈 젖산 농도의 중증 산후 출혈 예측 지표로서의 효율 측정과 최적의 변별점을 알아보기 위해 Youden Index를 이용하였다. 또한, 동맥혈 젖산 농도의 예후 예측력을 다른 임상적 지표들과 비교 분석하였다. 기존 연구를 통해, 산후 출혈에서 대량 수혈 예측의 유용한 인자로 알려져 있는 쇼크 인덱스 및 중환자의 예후 지표인 SOFA 점수, 그리고 혈중 헤모글로빈 수치와 예후 예측력을 비교하였다. 또한, 쇼크 인덱스와 혈중 젖산 농도가 조합되었을 경우 예후 예측력 향상 여부도 통계적으로 확인하였다. 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 환자의 일반적 특성

본 연구 기간 동안 산후 출혈로 ‘SPEED’ 표준진료지침을 적용받은 환자 중, 제외 기준에 해당되지 않아 연구 대상에 포함된 환자는 총 112명이었(Fig. 1). 이 중 52명의 환자(46%)가 사망 또는 수술적 처치, 대량 수혈을 받은 중증 산후 출혈 환자였으며, 전체 연구 대상 환자들의 원내 사망률은 1.8% (2명)였다. 대상 환자의 평균 나이는 33.88±3.94세였으며, 중증 산후 출혈의 발생군과 비발생

군 사이의 차이는 보이지 않았다($P=0.443$). 산과력 상 경산부는 43명(38.4%), 제왕 절개를 통해 분만한 환자는 43명(38.4%)이었으며, 중증 산후 출혈 환자에서 제왕 절개를 통한 분만이 많았다($P=0.049$). 환자의 임상적 중증도를 나타내는 척도인 SOFA 점수의 평균은 2.54 ± 3.23 였으며, 중증 산후 출혈의 발생군은 3.577 ± 2.515 , 비발생군은 1.633 ± 1.707 으로 두 군 사이에 차이를 보였다($P<0.001$). 임상적으로 주로 측정하는 백혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 호중구 수치는 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 또한, C-반응 단백질, D-dimer 수치도 두 군 간 차이가 없었다. 활성화 프로트롬빈 시간(prothrombin time), 혈중 크레아티닌 수치는 중증 산후 출혈 발생군에서 의미 있게 높았으며, 혈소판 수치, 혈중 총 이산화탄소 수치는 중증 산후 출혈군에서 의미 있게 낮았다(Table 1). 증상 발현부터 최초 수혈까지의 시간 및 증상 발현부터 본원 내원까지 걸린 시간은 중증 산후 출혈 발생군과 비발생군 간의 차이가 없었다($P=0.472$, $P=0.915$).

2. 젖산 농도의 중증 산후 출혈과의 연관성

중증 산후 출혈 발생에 대한 단변량 로지스틱 회귀 분석 결과 SOFA 점수, 쇼크 인덱스, 내원 시 환자의 체온, 혈소

판 수치, 혈중 총 이산화탄소 수치, 크레아티닌 수치, 활성화 트롬보플라스틴 수치, 혈중 젖산 농도가 관련이 있었다(Table 2). 단변량 분석에서 P값이 0.05 미만으로, 의미 있는 연관성을 보인 변수를 조합하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며, 그 결과 응급진료센터 내원 시(<15분) 측정된 혈중 젖산 농도가 중증 산후 출혈(OR, 2.152; 95% CI, 1.356-3.415; $P=0.001$)과 독립적 연관성이 있는 것으로 확인되었다(Table 3). 동맥혈 젖산 농도의 예측 지표로서의 효율 측정과 최적의 변별점을 선택하기 위해 시행된 Youden Index 추정에서는, 중증 산후 출혈에 대한 젖산 농도의 민감도는 55.8% (95% CI, 42.3-69.3%), 특이도는 91.7% (95% CI, 84.7-98.7%)였으며, 곡선 하 면적(area under curve)은 0.737 (95% CI, 0.660-0.814), cut-off point는 3.15 mmol/L였다(Fig. 2).

3. 혈중 젖산 농도와 다른 생화학적 지표와의 예측력 비교

다른 임상적 지표들과 동맥혈 젖산 농도 간의 중증 산후 출혈 발생 및 대량 수혈에 대한 예측력을 비교하였다. 젖산 농도의 중증 산후 출혈 발생 예측에 대한 곡선 하 면적은

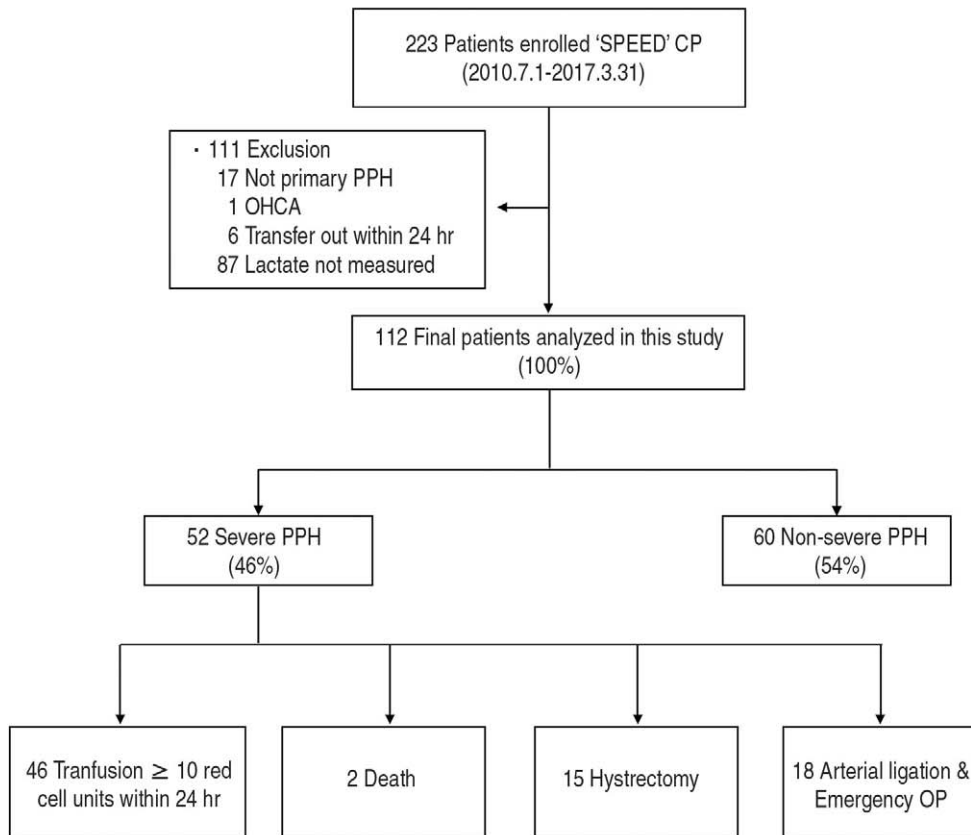


Fig. 1. Flow chart of patient enrollment and clinical outcomes. SPEED, Severance Protocol to save postpartum bleeding through Expeditious care Delivery; PPH, postpartum hemorrhage; OHCA, out-of-hospital cardiac arrest.

0.811 (95% CI, 0.726–0.879)로서 쇼크 인덱스, SOFA 점수, 헤모글로빈 수치에 비해 통계적으로 우수한 예측력을 나타내었다(Table 4, Fig. 3).

4. 쇼크 인덱스에 혈중 젖산 농도가 추가되었을 때의 예측력 변화

기존의 연구에서 산후 출혈 환자의 대량 수혈과 관련한 유용한 예측 지표로 제안되었던 쇼크 인덱스에 혈중 젖산 농도가 추가되었을 경우, 예측력이 향상되는지 여부를 확인하였다. 쇼크 인덱스 단독의 중증 산후 출혈에 대한 곡선 하 면적은 0.691 (95% CI, 0.591–0.792)였으나, 쇼크 인덱스에 혈중 젖산 농도를 조합했을 경우의 곡선 하 면적은 0.814 (95% CI, 0.736–0.892)로서 통계적으로 유의한 상승이 있는 것으로 확인되었다($P=0.009$) (Table 5).

고 찰

산후 출혈은 약물 치료 또는 자궁 압박, 경피적 혈관 색전술과 같은 최소 침습적 처치만으로 치료가 되는 단계부

터 자궁 동맥 결찰술이나 자궁 절제술과 같은 수술적 처치를 필요로 하는 위중한 상황까지 다양한 스펙트럼이 존재한다.^{20,21} 그런데, 산후 출혈은 초기에 적절한 치료가 이루어지지 않았을 경우, 저혈량성 쇼크나 장기 부전 등으로 빠르게 진행하여 환자의 예후가 급격히 악화되는 특성을 가지고 있다.^{20,22} 또한, 대량 출혈에 대한 적절하지 않은 수혈 방법의 적용, 응고 인자(coagulator factor)의 불충분한 투여 등은 환자 예후에 결정적 악영향을 끼칠 수 있다.^{23,24} 따라서, 산후 출혈 환자의 중증도를 초기에 정확히 분류하여, 환자의 상태에 따른 적절한 치료 전략을 수립하는 것은 환자 예후 개선에 있어 핵심적인 요소라고 할 수 있다.⁶ 특히, 대량 수혈이 필요한 환자를 빠르게 선별하여, 적혈구, 혈장, 혈소판 제제를 균형 있게 투여하는 대량 수혈 프로토콜을 적용하는 것 역시 환자의 이환율 감소에 중요한 요소이다.²⁵ 본 연구에서는 분만 후 출혈 환자에서의 내원 시 동맥혈 젖산 농도와 사망, 자궁 절제술 등의 응급 수술, 24시간 내 대량 수혈과 같은 중증 산후 출혈과의 관련성을 조사하였으며, 그 결과 이들 간 독립적 연관성이 있음을 확인할 수 있었다. 또한, 내원 시 혈중 젖산 농도가 3.15 mmol/L 이상인 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 중증 산후 출혈과의 연관성이 14배 가까이 높아지는 것으로 확인되었다. 동맥

Table 1. Clinical characteristics of the patients in relation to outcomes

Variable	Total (n=112)	Severe postpartum hemorrhage		
		No (n=60)	Yes (n=52)	P-value
Age (yr)	33.88 ± 3.94	33.62 ± 4.06	34.19 ± 3.81	0.443
SOFA score (point)	2.54 ± 2.33	1.63 ± 1.71	3.58 ± 2.52	<0.001*
Shock index	1.12 ± 0.43	0.98 ± 0.32	1.28 ± 0.48	<0.001*
Body temperature (°C)	36.64 ± 0.76	36.78 ± 0.65	36.471 ± 0.85	0.035*
Multipara	43 (38.39)	23 (38.33)	20 (38.46)	0.989
Cesarean section	43 (38.39)	18 (30.00)	25 (48.08)	0.049*
Onset to admission time (hr)	5.99 ± 10.13	6.09 ± 8.56	5.87 ± 11.77	0.915
Onset to transfusion time (hr)	4.45 ± 10.97	4.69 ± 10.30	4.18 ± 11.70	0.472
Laboratory data				
WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	17.34 ± 7.33	16.94 ± 7.12	17.81 ± 7.62	0.534
Hemoglobin (g/dL)	9.10 ± 2.27	9.11 ± 2.30	9.09 ± 2.26	0.970
Hematocrit (%)	27.03 ± 6.74	26.87 ± 6.62	27.20 ± 6.94	0.795
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	151.79 ± 77.48	166.97 ± 85.07	134.27 ± 64.12	0.023*
Neutrophil ratio (%)	87.53 ± 5.59	87.76 ± 5.95	87.27 ± 5.16	0.645
aPTT (sec)	41.07 ± 22.92	33.34 ± 10.48	49.98 ± 29.41	<0.001*
BUN (mg/dL)	9.74 ± 3.89	9.47 ± 4.18	10.05 ± 3.56	0.439
Creatinine (mg/dL)	0.64 ± 0.24	0.57 ± 0.16	0.72 ± 0.30	0.002*
Serum total carbon dioxide (mmol/L)	16.62 ± 3.67	17.42 ± 3.66	15.69 ± 3.49	0.012*
C-reactive protein (mg/L)	47.98 ± 53.49	50.78 ± 59.83	44.25 ± 44.49	0.636
D-dimer (ng/mL)	18,907 ± 23,002	15,728 ± 21,308	2,131 ± 2,416	0.289
Lactate (mmol/L)	2.91 ± 2.73	1.79 ± 0.92	4.19 ± 3.47	<0.001*

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

SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; WBC, white blood cell; aPTT, activated partial thromboplastin time; BUN, blood urea nitrogen.

* $P<0.05$.

혈 젖산 농도는 대부분의 응급실에서 외상, 대량 출혈 환자 및 중환자들을 대상으로 기본적으로 시행하는 검사이며, 최근에는 현장검사장비(point-of-care testing)가 보편화되면서 더욱 빠르고 손쉽게 측정하는 것이 가능하게 되었다.^{17,26} 본 연구진들은 젖산 농도 측정의 신속성과 보편성 그리고 본 연구에서 확인된 독립적인 예후와의 연관성을

고려할 때, 산후 출혈 환자의 초기 중증도 예측 지표로서 혈중 젖산 농도의 높은 유용성을 제안하고자 한다.

젖산은 체내 혐기성 대사의 산물인 피루브산(pyruvate)에 의해 발생한다. 젖산의 전구 물질인 피루브산은 인체 조직의 관류 저하와 저산소화로 인해, 미토콘드리아의 정상적 에너지 대사가 방해받을 때 생성되는 특성을 가진

Table 2. Univariable logistic regression analysis of clinical parameters associated with severe postpartum hemorrhage

Variable	Severe postpartum hemorrhage	
	OR (95% CI)	P-value
Age (per 1 year)	1.038 (0.944-1.142)	0.440
SOFA score (per 1 point)	1.553 (1.256-1.920)	<0.001*
Shock index (per 1)	6.828 (2.235-20.859)	<0.001*
Body temperature (per 1°C)	0.558 (0.322-0.965)	0.037*
Multipara (vs. nullipara)	1.005 (0.469-2.157)	0.989
Cesarean section (vs. NSVD)	2.160 (0.995-4.690)	0.051
Onset to admission time (per 1 min)	0.986 (0.950-1.024)	0.478
Onset to transfusion time (per 1 min)	0.998 (0.962-1.036)	0.912
Laboratory data		
WBC count (per 10 ³ /μL)	1.016 (0.966-1.070)	0.531
Hemoglobin (per 1 g/dL)	0.997 (0.846-1.175)	0.969
Hematocrit (per 1%)	1.007 (0.953-1.065)	0.793
Platelet count (per 10 ³ /μL)	0.994 (0.988-0.999)	0.031*
Neutrophil ratio (per 1%)	0.984 (0.920-1.053)	0.642
aPTT (per 1 sec)	1.051 (1.019-1.085)	0.002*
BUN (per 1 mg/dL)	1.039 (0.943-1.145)	0.438
Creatinine (per 1 mg/dL)	21.575 (2.968-156.848)	0.002*
Serum total carbon dioxide (per 1 mmol/L)	0.871 (0.778-0.975)	0.016*
C-reactive protein (per 1 mg/L)	0.998 (0.988-1.007)	0.631
D-dimer (per 1 ng/mL)	1.000 (1.000-1.000)	0.287
Lactate (per 1 mmol/L)	2.649 (1.739-4.035)	<0.001*

OR, odds ratio; CI, confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; NSVD, normal spontaneous vaginal delivery; WBC, white blood cell; aPTT, activated partial thromboplastin time; BUN, blood urea nitrogen.

* P<0.05.

Table 3. Multivariable logistic regression analysis of clinical parameters associated with severe postpartum hemorrhage

Variable	Severe postpartum hemorrhage	
	OR (95% CI)	P-value
SOFA score (per 1 point)	1.154 (0.839-1.585)	0.379
Shock index (per 1)	1.236 (0.262-5.838)	0.789
Body temperature (per 1°C)	0.681 (0.336-1.379)	0.286
Platelet count (per 10 ³ /μL)	1.000 (0.993-1.008)	0.919
Serum total carbon dioxide (per 1 mmol/L)	0.992 (0.844-1.167)	0.927
aPTT (per 1 sec)	1.023 (0.987-1.060)	0.210
Creatinine (per 1 mg/dL)	2.665 (0.180-39.442)	0.476
Cesarean section (vs. NSVD)		
Lactate (per 1 mmol/L)	2.152 (1.356-3.415)	0.001*

OR, odds ratio; CI, confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; aPTT, activated partial thromboplastin time; NSVD, normal spontaneous vaginal delivery.

* P<0.05.

다.²⁷ 이러한 이유로, 그 동안 혈중 젖산 농도는 패혈증뿐 아니라 외상 및 대량 출혈을 병리로 하는 질환들에서 조직과 세포의 저관류 상태 및 산소 공급의 결핍을 정량적으로 나타내는 신뢰성 높은 예후 인자로 알려져 왔다.^{12,17,28,29} Ko 등¹⁷은 3,500여 명의 상부 위장관 출혈 환자를 대상으로 한 대규모 관찰 연구에서 현장검사(point of care testing)를

통해 확인된 젖산 농도가 5.0 mmol/L보다 높을 경우, 환자의 저혈량성 쇼크 발생에 대한 민감도는 24%, 특이도는 98%, 30일 사망에 대한 민감도는 52%, 특이도는 96%이며, 쇼크 발생에 대한 위험비는 4배 이상 상승한다는 사실을 보고하였다. 또한, Vandromme 등¹²이 보고한 외상 환자 대상의 연구에서는, 젖산 농도가 7.5 mmol/L 이상인

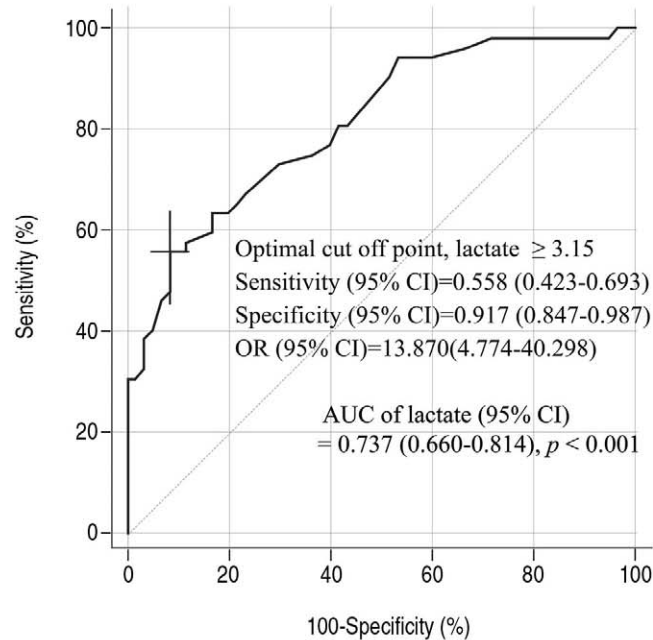


Fig. 2. The receiver operating characteristic curves for the predictability of the arterial lactate according to the development of severe postpartum hemorrhage. CI, confidence interval; OR, odds ratio; AUC, area under the curve.

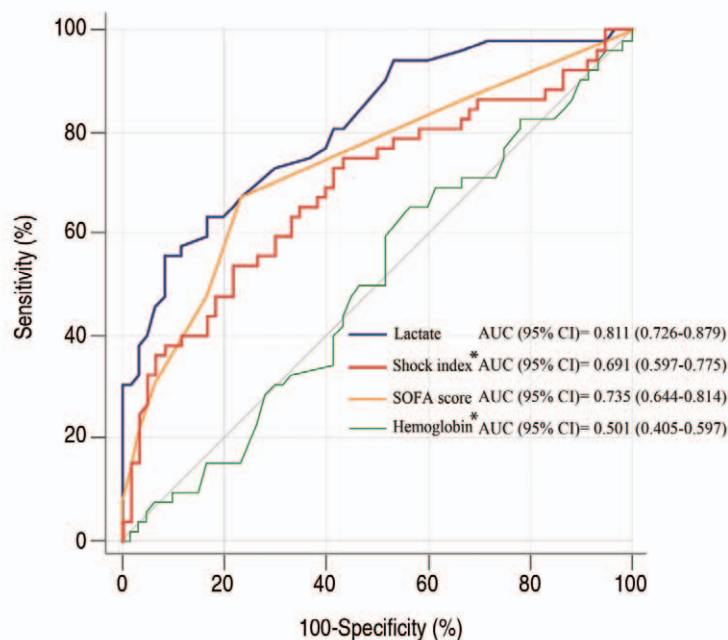


Fig. 3. Comparison of the area under the curve (AUC) for the arterial lactate in the prediction of the development of severe postpartum hemorrhage (statistical information in Table 4). CI, confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

Table 4. Comparison of clinical markers for the prediction of severe PPH using the AUC

Prediction of severe PPH	vs. Lactate		vs. Shock index		vs. SOFA score		vs. Hemoglobin	
	AUC (95% CI)	Difference of AUC (95% CI)	P-value	Difference of AUC (95% CI)	P-value	Difference of AUC (95% CI)	P-value	Difference of AUC (95% CI)
Lactate	0.811 (0.726 to 0.879)	Reference		0.120 (0.013 to 0.227)	0.028*	0.076 (-0.026 to 0.178)	0.145	0.310 (0.177 to 0.443)
Shock index	0.691 (0.597 to 0.775)	0.120 (0.013 to 0.227)	0.028*	Reference		0.044 (-0.067 to 0.155)	0.436	0.190 (0.040 to 0.340)
SOFA score	0.735 (0.644 to 0.814)	0.076 (-0.026 to 0.178)	0.145	0.044 (-0.067 to 0.155)	0.436	Reference		0.234 (0.097 to 0.371)
Hemoglobin	0.501 (0.405 to 0.597)	0.310 (0.177 to 0.443)	<0.001*	0.190 (0.040 to 0.340)	0.013*	0.234 (0.097 to 0.371)	<0.001*	Reference

PPH, postpartum hemorrhage; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

* P<0.05.

경우, 사망에 대한 위험성은 5.1배, 대량 수혈의 발생 가능성은 4.2배 상승하는 것으로 나타났다. 최근 보고된, 28개의 임상 연구가 포함된 메타 분석에서도 젓산 농도는 외상 환자의 사망률 및 다발성 장기 부전 등 부정적 예후 예측에 있어 신뢰성 있는 지표임이 확인되었다.¹⁴ 산후 출혈 역시도 대량 출혈과 이로 인한 장기 허혈 그리고 조직 및 세포의 산소 결핍이 기본 병리 라는 측면에서 볼 때, 중증 외상 또는 위장관 출혈과 본질적으로 유사하다. 따라서, 산후 출혈 환자의 기본적 치료의 목표도 순환 혈액량을 적절히 유지하여 주요 장기로의 관류 저하가 발생하지 않도록 하고 신체 조직의 산소화가 적절히 유지되도록 하는 것이다.^{1,30} 또한, 이러한 관리 목표가 어긋났을 경우 주요 장기의 기능 부전 및 사망으로 이어지는 것으로 알려져 있다.^{24,31} 혈중 젓산 농도는 대량 출혈로 인한 조직의 저관류, 저산소 상태를 나타내는 지표로서 산후 출혈 환자에서의 출혈의 정도 및 중증도를 나타내는 지표로서의 역할을 하는 것으로 판단된다.

그 동안 산후 출혈 환자의 초기 중증도 분류와 관련한 몇몇 주목할 만한 연구들이 있었다. Charbit 등³²은 128명의 산후 출혈 환자를 대상으로 한 전향적 관찰연구에서, 초기 혈중 피브리노겐(fibrinogen) 농도가 1 g/L 감소할 때마다, 중증 산후 출혈로 진행할 확률이 2.63배 높아짐을 보고하였다. 또한, Sohn 등³³이 발표한 250여 명의 산후 출혈 환자를 대상으로 한 연구에서는, 과중성 혈관내 응고 증후군이 발생한 경우, 그렇지 않은 환자군에 비해, 대량 수혈의 필요성, 자궁 절제술의 시행 비율, 중환자실 재원 기간 등이 유의하게 상승한다는 사실이 보고되었다. 그러나, 이러한 연구들의 높은 신뢰도와 타당성에도 불구하고, 검사 결과의 확인까지 상당한 시간이 소요된다는 점을 감안할 때, 즉각적인 중증도 분류를 필요로 하는 산후 출혈 환자에서 이 같은 생화학 검사를 활용하기에는 어려운 측면이 있었다.⁶ 이에 Sohn 등⁶은 환자의 분당 심박수를 수축기 혈압 나눈 값인 쇼크 인덱스가 산후 출혈 환자의 중증도 분류에 있어 가지는 높은 가치를 보고하였다. 이 연구에서는, 쇼크 인덱스가 1씩 상승할 때마다, 24시간 내 대량 수혈의 필요성이 9.47배 상승함을 보고하였다. 또한 쇼크 인덱스가 1.3이상으로 상승한 환자의 경우, 대량 수혈이 필요한 경우가 66%에 이른다는 사실을 보고하였다. 쇼크 인덱스는 환자의 내원 직후에도 즉각적인 확인이 가능하다는 점에서 예후 지표로서 높은 유용성을 가진다. 그럼에도 불구하고, 쇼크 인덱스가 쇼크 상태에서 나타나는 저혈압에 대한 인체의 보상 기전에 대한 보정뿐 아니라 조직 및 장기의 미세 혈류 장애까지 반영할 수 있는지의 여부에는 의문이 제기 되는 것이 사실이다.^{26,34} Vellinga 등³⁵의 연구에서는 혈액학적 지표만으로는 조직 및 장기 실질(parenchyme)의 미세 순환의 장애를 반영하기 어렵다는 사실을 보고하였으며, 쇼크 초기의 혈액학 지표로는 확인되지 않은 'occult

Table 5. Incremental value of adding arterial lactate to shock index for prediction of severe PPH

Prediction of severe PPH	AUC (95% CI)	Difference of AUC (95% CI)	P-value
Shock index	0.691 (0.591-0.792)	Reference	
Shock index+lactate	0.814 (0.736-0.892)	0.123 (0.031-0.215)	0.009*

PPH, postpartum hemorrhage; AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

* P<0.05.

shock' 단계에서는 젖산 농도가 유용한 예후 지표가 될 수 있음을 주장하였다. 또한, Yin 등³⁶의 연구에서도 젖산 농도는 혈압과 같은 생체 징후와는 별개로 장기 조직의 미세 혈류의 변화를 반영하여 장기 손상의 발생과 같은 예후 예측의 유용한 인자임을 보고하였다. 최근 발표된 Sohn 등¹⁸의 연구에서는, 산후 출혈 환자에서의 초기 동맥혈 젖산 농도가 환자의 대량 수혈 발생의 독립적 예측 인자임을 보고하였으며, 젖산 농도가 4 mmol/L 이상일 때, 대량 수혈 발생에 대한 민감도는 57.8%, 특이도는 86.1%인 것으로 나타났다. 또한, 동맥혈 젖산 농도와 쇼크 인덱스를 조합하였을 때, 대량 수혈 발생에 대한 민감도는 41.5%, 특이도는 95.5%, 양성예측도는 82.4%, 음성예측도는 76.2%로 높은 임상적 유용성을 가지는 것으로 나타났다. 그러나, 이 연구의 높은 타당성과 독창성에도 불구하고 동맥혈 젖산 농도 단독 값과 동맥혈 젖산 농도와 쇼크 인덱스가 조합되었을 때의 예측력 증가 여부 및 대량 수혈 예측을 위한 젖산 농도의 최적의 변별점을 통계적으로 확인하지는 않았다.

본 연구에서는 인체 장기 및 세포의 저관류와 미세 혈류 장애까지 효과적으로 반영하는 값인 젖산 농도가 산후 출혈 환자에서의 대량 수혈, 응급 수술, 사망까지 포함하는 중증 산후 출혈의 예측 지표로서 유용한지를 평가하였다. 연구 결과, 내원 시 동맥혈 젖산 농도가 3.15 mmol/L 이상일 때 중증 산후 출혈의 발생에 대한 독립적이며, 높은 예측력을 가지는 예후 지표로서의 유용성을 확인할 수 있었다. 추가적으로, 본 연구진들은 쇼크 인덱스와 혈중 젖산 농도가 모두 침상에서 빠른 시간 내 확인 가능한 지표라는 점에 착안하여 이 둘을 조합했을 때의 예후 예측력의 상승 여부를 평가하였다. 쇼크 인덱스 단독 수치에 비해 쇼크 인덱스와 동맥혈 젖산 농도가 조합되었을 경우, 예측력이 유의하게 향상되는 것을 통계적으로 확인할 수 있었으며 (P=0.009), 중증 산후 출혈에 대한 곡선 하 면적은 0.837 (95% CI, 0.763-0.912)로서 높은 예측력을 보였다. 그동안, 젖산 농도는 다양한 중증 질환에서 예후 지표로서의 유용성이 보고되었으나, 산후 출혈과 관련한 연구는 소수에 불과했다. 본 연구는 응급실로 내원한 산후 출혈 환자를 대상으로 중증도 예측에 있어 동맥혈 젖산 농도의 유용성을 확인하고, 이의 최적의 결정점을 제시한 연구라는 점에서 의의가 있다. 또한, 우리의 연구에서는 젖산 농도가 단독으로도 중증 산후 출혈에 대한 높은 예측력을 가지지만, 쇼크 인덱스와 조합될 경우 예측력이 더욱 상승함을 확인

할 수 있었다. 동맥혈 젖산 농도가 응급실 현장검사로서 빠르고 보편적으로 확인할 수 있는 지표¹⁷라는 측면을 감안할 때 이는 높은 임상적 유용성을 갖는다고 하겠다. 응급실로 내원한 산후 출혈 환자에서 초기 동맥혈 젖산 농도는 환자의 예후를 판단하는 좋은 지표가 될 수 있을 것으로 생각되며, 이를 모니터링 함으로써 환자의 치료 방침을 결정하는데 큰 도움이 될 수 있을 것이다.

이번 연구는 후향적 연구로 시행되어 몇 가지 제한점들이 있다. 첫째, 표준화된 진료지침을 적용 받은 동일한 질 환군의 환자가 대상자에 포함되진 하였지만, 후향적 자료 분석을 실시한 연구로서 선택 바이어스(selection bias)의 존재 가능성이 있고 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 통제하지 못하였을 가능성이 있다. 둘째, 후향적 연구로서, 산후 출혈의 중증도 예측에 있어 유용한 지표로 알려진 다양한 생화학적 검사의 시행을 강제할 수 없었다. 이로 인해, 동맥혈 젖산 농도의 예후 예측력을 다양한 생화학 검사들과 비교할 수는 없었다. 마지막으로, 응급실에서는 표준화된 진료 지침이 적용되었으나, 병실 이동 후에는 주치의에 따른 치료 방법의 차이가 발생했을 수 있으며, 이로 인해 치료 결과의 차이가 발생했을 가능성이 있다. 추후 전향적 연구를 통해 산후 출혈 환자의 초기 동맥혈 젖산 농도와 중증도 간의 연관성 및 인과 관계, 그리고 다양한 새로운 생화학 지표들과의 비교 우위에 대해 다시 확인할 필요가 있다.

결론적으로, 동맥혈 젖산 농도는 응급실에서 빠르게 측정할 수 있으며, 이는 산후 출혈 환자의 중증도와 높은 연관성을 가지는 지표이다. 산후 출혈 환자에서 응급실 내원 시 측정된 동맥혈 젖산 농도가 상승되어 있는 경우, 적극적인 치료 방법의 적용과 집중 모니터링이 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.

REFERENCES

- de Visser SM, Woiski MD, Grol RP, et al. Development of a tailored strategy to improve postpartum hemorrhage guideline adherence. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18:49.
- Ford JB, Patterson JA, Seeho SK, Roberts CL. Trends and outcomes of postpartum haemorrhage, 2003-2011. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:334.
- Rath WH. Postpartum hemorrhage: update on problems of definitions and diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:421-8.
- Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. *Am Fam Physician* 2017; 95:442-9.
- Michelet D, Ricbourg A, Gosme C, et al. Emergency hysterectomy for life-threatening postpartum haemorrhage: risk factors and psychological impact. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43:773-9.
- Sohn CH, Kim WY, Kim SR, et al. An increase in initial shock index is associated with the requirement for massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum hemorrhage. *Shock* 2013;40:101-5.
- Brant HA. Precise estimation of postpartum haemorrhage: difficulties and importance. *Br Med J* 1967;1:398-400.
- Duthie SJ, Ven D, Yung GL, Guang DZ, Chan SY, Ma HK. Discrepancy between laboratory determination and visual estimation of blood loss during normal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38:119-24.
- Strote J, Mayo M, Townes D. ED patient estimation of blood loss. *Am J Emerg Med* 2009;27:709-11.
- Ashburn JC, Harrison T, Ham JJ, Strote J. Emergency physician estimation of blood loss. *West J Emerg Med* 2012;13:376-9.
- Yeung CY, Yim WW, Chan SY, et al. Improvement of blood loss volume estimation by paramedics using a pictorial nomogram: a developmental study. *Injury* 2017;48: 2693-8.
- Vandromme MJ, Griffin RL, Weinberg JA, Rue LW 3rd, Kerby JD. Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality: could prehospital measures improve trauma triage? *J Am Coll Surg* 2010;210:861-9.
- Guly HR, Bouamra O, Spiers M, et al. Vital signs and estimated blood loss in patients with major trauma: testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. *Resuscitation* 2011;82:556-9.
- Baxter J, Cranfield KR, Clark G, Harris T, Bloom B, Gray AJ. Do lactate levels in the emergency department predict outcome in adult trauma patients? A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:555-66.
- Regnier MA, Raux M, Le Manach Y, et al. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology* 2012;117:1276-88.
- Ramanathan R, Parrish DW, Hartwich JE, Haynes JH. Utility of admission serum lactate in pediatric trauma. *J Pediatr Surg* 2015;50:598-603.
- Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, et al. Predicting the occurrence of hypotension in stable patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: point-of-care lactate testing. *Crit Care Med* 2015;43:2409-15.
- Sohn CH, Kim YJ, Seo DW, et al. Blood lactate concentration and shock index associated with massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2018;121:378-83.
- Garcia-Velasquez V, Rodas-Acosta D, Gonzalez-Agudelo M, Ardila-Castellanos R. Lactic acid as a prognostic marker in obstetric postpartum hemorrhage. *Med Intensiva* 2014;38:524-6.
- Newsome J, Martin JG, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20:266-73.
- Owiredu W, Osakunor DN, Turpin CA, Owusu-Afriyie O. Laboratory prediction of primary postpartum haemorrhage: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:17.
- Lee HY, Shin JH, Kim J, et al. Primary postpartum hemorrhage: outcome of pelvic arterial embolization in 251 patients at a single institution. *Radiology* 2012;264:903-9.
- Kominiarek MA, Kilpatrick SJ. Postpartum hemorrhage: a recurring pregnancy complication. *Semin Perinatol* 2007;31:159-66.
- Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J; Subcommittees on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis and on Disseminated Intravascular Coagulation. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:205-10.
- Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119:3-5.
- Singer AJ, Taylor M, LeBlanc D, et al. Early Point-of-care testing at triage reduces care time in stable adult emergency department patients. *J Emerg Med* 2018;55:172-8.

27. Curtis SE, Cain SM. Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:348-54.
28. Baron BJ, Nguyen A, Stefanov D, Shetty A, Zehtabchi S. Clinical value of triage lactate in risk stratifying trauma patients using interval likelihood ratios. *Am J Emerg Med* 2018;36:784-8.
29. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
30. Hurwich M, Zimmer D, Guerra E, et al. A case of successful thromboelastographic guided resuscitation after postpartum hemorrhage and cardiac arrest. *J Extra Corpor Technol* 2016;48:194-7.
31. Sordi R, Chiazza F, Collino M, Assreuy J, Thiemermann C. Neuronal nitric oxide synthase is involved in vascular hyporeactivity and multiple organ dysfunction associated with hemorrhagic shock. *Shock* 2016;45:525-33.
32. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73.
33. Sohn CH, Kim SR, Kim YJ, et al. Disseminated intravascular coagulation in emergency department patients with primary postpartum hemorrhage. *Shock* 2017;48:329-32.
34. Brown JB, Lerner EB, Sperry JL, Billiar TR, Peitzman AB, Guyette FX. Prehospital lactate improves accuracy of prehospital criteria for designating trauma activation level. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:445-52.
35. Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, et al. Mildly elevated lactate levels are associated with microcirculatory flow abnormalities and increased mortality: a microSOAP post hoc analysis. *Crit Care* 2017;21:255.
36. 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.