대한응급의학회지 제 32 권 제 4 호
Volume 32, Number 4, August, 2021

□ 원 저 □

Neurology

뇌동맥류 파열에 의한 뇌지주막하 출혈 환자의 신경학적 예후 예측 인자로서 델타 뉴트로필 인덱스의 유용성

이용희[1] · 유제성[1] · 공태영[1] · 이혜선[2] · 전소영[2] · 이종욱[3]
황현아[1] · 이혁민[4] · 정현수[1] · 박인철[1] · 정성필[1]

[1]연세대학교 의과대학 응급의학교실, [2]연세대학교 의과대학 연구부 통계지원팀,
[3]건양대학교 의과대학 진단검사의학교실, [4]연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

Usefulness of delta neutrophil index to predict neurologic outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Yonghee Lee[1], Je Sung You[1], Taeyoung Kong[1], Hye Sun Lee[2], Soyoung Jeon[2], Jong Wook Lee[3], Hyuna Hwang[1], Hyukmin Lee[4], Hyun Soo Chung[1], Incheol Park[1], Sung Phil Chung[1]

[1]Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, [2]Department of Research Affairs, Biostatistics Collaboration Unit, Yonsei University College of Medicine, Seoul, [3]Department of Laboratory Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, [4]Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a common emergency condition, resulting in high morbidity and mortality. The delta neutrophil index (DNI), which reflects the fraction of circulating immature granulocytes, is significantly associated with systemic inflammation after infection or sterile injury. Aneurysmal SAH also leads to systemic inflammation after a brain injury. This study aimed to evaluate the relationship between the DNI and poor neurologic outcomes in patients with aneurysmal SAH.

Methods: We retrospectively identified patients (>18 years old) with aneurysmal SAH consecutively admitted to the emergency department (ED) between January 1, 2011, and November 30, 2018. The diagnosis of aneurysmal SAH was confirmed using clinical and radiological findings. DNI was determined at 0, 24, 48, and 72 hours after ED admission. The primary result was a poor neurologic outcome using the modified Rankin scale.

Results: A total of 352 patients with aneurysmal SAH were included in this study. A multivariable logistic regression model revealed that a high value of DNI at 24 hours after ED admission was a strong independent predictor of poor neurologic outcome upon discharge (odds ratio [OR], 1.471; 95% confidence interval [CI], 1.081-2.001; P=0.014). Among patients with aneurysmal SAH, DNI >1.0% at 24 hours was significantly associated with poor neurologic outcomes upon discharge (OR, 5.037; 95% CI, 3.153-8.044; P<0.001).

Conclusion: DNI can be determined easily and rapidly after ED admission without any additional cost or time burden. A high DNI value at 24 hours after ED admission is significantly associated with a poor neurologic outcome upon discharge among patients with aneurysmal SAH.

Keywords: Neutrophils; Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Inflammation; Prognosis

책임저자: 황 현 아
서울특별시 강남구 언주로 211
연세대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 02-2019-3030, Fax: 02-2019-4820, E-mail: HYUNA07@yuhs.ac

접수일: 2020년 6월 25일, 1차 교정일: 2020년 10월 5일, 게재승인일: 2020년 10월 19일

Capsule 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 criteria for systemic inflammatory response syndrome. The pathogenesis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is significantly associated with systemic inflammation after brain injury.

What is new in the current study

A high delta neutrophil index value at 24 hours after emergency department admission is significantly associated with a poor neurologic outcome upon discharge of the patient from the hospital. Therefore, this index can be regarded as a potential prognostic marker of neurologic outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

서 론

뇌지주막하 출혈은 전체 뇌졸중 환자에서 단지 5%만 차지한다고 알려져 있다. 하지만 허혈성 뇌졸중과 뇌실질내 출혈에 비해서 발생이 적음에도 불구하고 비교적 나이가 젊은 평균 50대의 사람에서 발생하며 뇌지주막하 출혈 발생 환자의 약 50%가 사망하고 생존자의 약 1/3에서 평생 동안 보살핌이 필요하여 높은 사망률과 이환율을 보이는 질환으로 잘 알려져 있다.[1-3]

뇌지주막하 출혈에 의한 뇌손상은 두 단계로 이루어지는데 우선적으로 일시적인 전뇌허혈(transient global ischemia)과 지주막하 혈액의 독성 효과, 및 대뇌의 출혈에 의한 뇌조직의 직접적 손상에 의해서 환자의 신경학적 단계로 보여지는 초기 뇌손상(early brain injury) 단계와 출혈 발생 후 3-14일 후 발생하는 지연성 대뇌 허혈(delayed cerebral ischemia)로 인한 추가적으로 발생하는 신경학적 악화를 보이는 지연성 뇌손상(delayed brain injury) 단계로 구분할 수 있다.[1,4,5] 임상적인 측면에서 발생 초기에 지주막하 출혈에 의한 뇌손상과 손상 부위 회복 전에 동맥류의 재출혈이 환자들의 초기 사망의 가장 중요한 원인으로 초기 급성기 응급치료가 환자의 예후에 매우 중요하다고 알려져 있다.[6,7] 그럼에도 불구하고 환자들은 지주막하 출혈 발생 후 수일 내에 여러 이유에서 악화될 수 있다. 그러므로, 뇌동맥 파열에 의한 뇌지주막하 출혈 환자에서 상태가 급격히 악화되는 것과 이를 미리 막을 수 있는 처치가 요구되는 경우를 미리 인지하고 적절한 치료를 제공할 수 있다면, 환자의 생존율과 신경학적 예후를 향상시킬 수 있을 것이다. 이에 환자의 예후 예측이 가능한 인자를 찾고자 하는 노력들이 많이 이루어지고 있다.

지금까지 이들의 예후는 출혈에 따른 환자의 임상등급과 뇌 전산화단층촬영(computed tomography, CT)상에서 확인되는 출혈량, 재출혈 및 뇌혈관 연축에 따른 뇌허혈증 발생 여부 등에 의해 결정되는 것으로 알려져 있다.[8] 추가적으로 최근 연구에 의하면, 뇌지주막하 출혈 발생 후에 카테콜라민, 나트륨 이뇨펩타이드 증가, 교감신경계, 레닌-안지오텐신 시스템 활성화, 및 염증 유발 싸이토카인 증가로 폐, 심장, 전해질, 전신 염증 유발과 같은 전신 반응을 유발한다.[1] 특히 전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)이 발생할 수 있으며, 연구 결과에 따라 차이가 있지만, 뇌지주막하 출혈 발생 후 3일 이내에 환자의 78%, 4일 이내에 85%까지 발생한다고 보고하고 있다.[9,10] 다양한 연구에서 전신 염증 반응 증후군의 발생이 환자의 좋지 않은 신경학적 예후에 독립적으로 영향을 미치는 것을 보여주었다.[4,9-11]

최근 기술 발전으로, 특정 자동 혈구 분석기에서 전체혈구계산(complete blood count, CBC)을 시행하는 과정에서 얻은 백혈구의 감별 정보를 사용하여 델타 뉴트로필 인덱스(delta neutrophil index, DNI)를 자동으로 얻을 수 있게 되었다.[12] 혈액 내 순환하고 있는 미성숙 과립구(immature granulocytes)의 수는 전신 염증 반응 증후군의 진단에 중요한 기준 중의 하나로 알려져 있는데, DNI는 혈액 내 순환하고 있는 미성숙 과립구를 반영하는 수치로 알려져 있다.[12,13] 지금까지 연구에서 DNI값은 자동 혈구계산기에 의해 자동으로 계산되는 값임에도 불구하고 수기로(manual) 측정한 미성숙 과립구의 수와 의미 있는 연관성을 보인다($r=0.74$, $P<0.05$).[12,13] 여러 연구들에서 DNI가 전신성 염증 반응과의 밀접한 연관성을 보고하고 있으며, Nahm 등[12]은 전신성 염증 반응이 동반된 패혈증 환자에서 DNI가 28일 내 사망, 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation)와 높은 상관계수(correlation coefficient)를 보인다고 보고하였다. 또한 심근경색, 심정지, 중증 외상 후 발생하는 무균성 전신성 염증 반응과의 연관성에 대한 연구 결과도 보고되고 있다.[13-17] 이를 바탕으로 DNI가 중증 환자들의 예후 예측에 사용되고 있다. 그러므로 이 연구에서는 응급진료센터에 내원한 뇌동맥류 파열에 의한 뇌지주막하 출혈(aneurysmal subarachnoid hemorrhage) 환자에서 DNI가 신경학적 예후 예측을 통한 중증도 예측에 의미가 있는지를 확인하고자 한다.

방 법

1. 대상 환자 및 의무 조사 기록

본 연구는 2011년 1월 1일부터 2018년 11월 30일까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 응급진료센터에 내원하여 뇌동맥류 파열에 의한 뇌지주막하 출혈로 진단된 만 18세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상 환자들의 의무기록과 검사 결과를 후향적으로 분석하였으며, 모든 과정은 본원 연구윤리위원회(institutional review board)의 승인 하에 진행되었다(No. 3-2020-0128). 연구의 후향적 특성으로 인해, 대상자에 대한 동의 획득은 면제되었다.

연구 기간 동안 본원 응급진료센터에 내원한 환자 중, 최종 진단명이 자발성 뇌지주막하 출혈(ICD-10-CM I60.0-I60.9)인 환자의 의무기록, 뇌 CT 및 혈관 조영술 결과를 분석하여 연구 포함 여부를 결정하였다. 본원 응급센터에서는, 환자가 두통, 구토, 구역 및 신경학적 이상과 같은 뇌출혈 의심 증상이 있을 경우, 빠른 시간 안에 뇌 CT를 시행하는 것을 원칙으로 하였으며, 본원 적정 진료 지침에 따라 뇌 CT 및 혈관 조영술 판독 결과는 영상의학과 전문의에 의해 24시간 이내에 보고되었다. 이에 따라 모든 대상 환자의 뇌 CT 및 혈관 조영술 결과는 영상의학과 전문의 공식 판독이 이루어졌으며, 본 연구진들은 이를 참고하여 대상자의 연구 포함 여부를 최종적으로 결정하였다.

응급센터에서 뇌동맥류 파열에 의한 뇌지주막하 출혈로 진단이 이루어졌음에도 불구하고, 내원 시 또는 내원 전 심정지가 발생한 경우는 연구 대상에서 제외하였으며, 응급센터에서 타 병원으로 전원을 간 경우와 수술적 처치 후 타 병원에서 전원을 온 경우에도 연구 대상에서 제외하였다. 임신 중인 여성, 혈액학적 질병이 있는 환자, 내원 7일 이내에 항암치료 또는 과립구 주화 인자(granulocyte chemotactic factor)를 투여 받은 환자, 적극적 치료를 거부한 환자 역시 연구 대상에서 제외하였다.

2. 병력 및 신경학적 평가

기본적인 자료로 나이, 성별 그리고 뇌졸중의 위험인자로 알려진 고혈압, 당뇨, 간질환, 신장질환, 심장질환의 과거력 조사하였다. 응급진료센터 내원 당시 수축기, 혈압, 이완기 혈압, 체온, 호흡수, 심박수 등의 활력 징후, 백혈구 수, 혈소판 수, 헤모글로빈, 총 빌리루빈, C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP), total CO_2 등 혈액 검사 결과를 확인하였다. 신경학적 상태 중 임상적 중증도는 내원 당시 응급의학과 의사 및 신경외과 의사에 의해 측정된 Hunt and Hess scale과 출혈 양상과 정도를 분류하기 위해 최초 CT 결과를 이용한 Fisher grade를 평가하였다. 조영제를 사용한 CT 및 혈관 조영술 결과를 통해 동맥류의 발생 위치를 확인하였으며, 의무기록을 통하여 환자에게 이루어진 치료 방법을 확인하였다.

예후 평가는 퇴원 당시 측정된 modified Rankin scale (mRS) 점수를 통해 확인하였다. mRS는 환자의 예후를 판정할 때 일상적인 생활의 독립성과 타인의 도움이 필요한 정도에 따라 전반적인 기능 회복의 결과를 평가하는 도구로써, 증상이 없는 상태를 0점, 다소간의 증상이 있으나 일상생활에 지장이 없는 상태를 1점, 어느 정도의 증상이 있으며 다소간의 도움을 받아 일상생활을 영위할 수 있는 상태를 2점, 일상생활에 상당한 장애가 생겼으나, 보조기구나 지팡이를 써서라도 혼자 걸을 수 있는 상태를 3점, 부축을 받아야 걸을 수 있고 기본적인 일상생활은 타인의 도움이 필요한 상태를 4점, 그리고 전면적인 도움을 필요로 하는 침상생활 상태를 5점, 사망을 6점으로 하였다. mRS 0-2점은 예후가 좋은 군(good neurologic outcome), 3-6점을 예후가 나쁜 군(poor neurologic outcome)으로 구분하였다.[11,18]

3. 델타 뉴트로필 지표의 분석

CBC는 자동 혈액분석기(ADVIA 2120, Siemens, Forchheim, Germany)를 이용하여 시행하였다. ADVIA 2120은 유체역학을 바탕으로 2개의 독립적인 백혈구 분석 방법을 가지고 있는데 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase) 채널은 텅스텐 할로겐을 기반으로 빛을 조사하여 굴절되거나 흡수되는 정도를 측정하여 백혈구를 크기와 염색 정도에 따라 구분하고 백혈구 핵 엽상(lobularity/nuclear density) 채널은 레이저 다이오드를 기반으로 빛을 조사하여 백혈구를 구분한다. 골수세포형과산화효소 채널에서는 호중구(neutrophil)와 호산구를 구분해 내고, 백혈구 핵 엽상 채널에서는 다형핵 호중구를 구분해 내며 두 채널의 차이가 DNI이다.[12,13,15] 이것은 CBC 결과 중 백혈구 분율을 이용하여 "DNI=(세포화학 반응을 이용한 골수세포형과산화효소 채널에서 분석된 백혈구 분율)-(반사 광선을 이용하여 백혈구 핵 엽상 채널에서 분석된 백혈구 분율)"의 공식으로 계산할 수 있다.[12,13] DNI는 환자 응급진료센터 내원 후 15분 이내(DNI-0)와 내원 후 24±6시간(DNI-24), 48±6시간(DNI-48), 및 72±6시간(DNI-72)에 연속적으로 측정하였다.

4. 통계 분석 방법

수집한 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차 또는 중위수(25%-75%)의 형태로 제시하였다. 예후가 좋은 환자군과 나쁜 환자군의 비교를 위해 범주형 변수는 카이 제곱 검정을 연속형 변수는 Student t 또는 Mann-Whitney U test 검정을 사용하였다.

시간이 지남에 따라 그룹 간의 의미 있는 차이가 있는지

를 확인하기 위해, repeated-measures covariance 패턴과 unstructured covariance를 이용한 linear two-factor mixed 모델을 이용하였다. 이 모델을 시행하기 위해서 시간 효과(time effect: 내원 당시[time_0]부터 내원 후 72시간[time_72])와 임상적으로 최종 결과(신경학적으로 좋은 예후와 나쁜 예후)를 두개의 fixed effects로 사용하였다. 인구학적 특성, 검사 결과, 치료 방법 등과 같은 임상 데이터와 신경학적 예후 사이에 관계를 확인하기 위해 univariate logistic regression을 시행하였고 신경학적으로 나쁜 예후 예측을 위한 독립 위험 인자를 확인하기 위해 univariate logistic regression에서 의미 있는 중요 변수($P<0.05$)를 선택하여 multivariate logistic regression을 시행하였으며, 그 결과는 odds ratio (OR)와 95% confidence interval (CI)로 표시하였다(백혈구 수는 univariate logistic regression에서 통계적 의미가 있었지만 백혈구와 DNI 사이의 임상적 상관성이 높아 multivariate logistic regression에서 제외하였다). 또한 이를 통해 확인된 의미 있는 변수의 진단 표지자로서 효율 측정과 진단 표지자의 최적의 역치(optimal threshold value)를 선택하기 위해 Youden Index를 수행하였다.

추가적으로 뇌지주막하 출혈 환자에서 DNI가 신경학적 예후 예측력을 향상시킬 수 있는지 확인하기 위해서 수신자 조작특성(receiver operating characteristics, ROC) 분석을 수행하였고 area under curve (AUC)를 결정하였다. 이 결과는 OR과 95% CI로 표시하였다. 좋지 않은 신경학적 예후 발생과 그것의 AUC를 고려하여 응급실 내원 당시 측정한 Fisher grade, Hunt and Hess scale과 같은 초기 예측 인자와 DNI의 진단적 가치를 비교하였다. 추가적으로 신경학적으로 나쁜 예후에 대한 초기의 예측력을 증가시키기 위해서 응급실 내원시 측정된 Fisher grade, Hunt and Hess scale의 각각의 ROC에 의미 있는 결과를 보인 DNI-24를 추가하여 ROC를 분석하였다.

통계분석은 SAS ver. 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)와 MedCalc ver. 12.7.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 이용하였으며 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

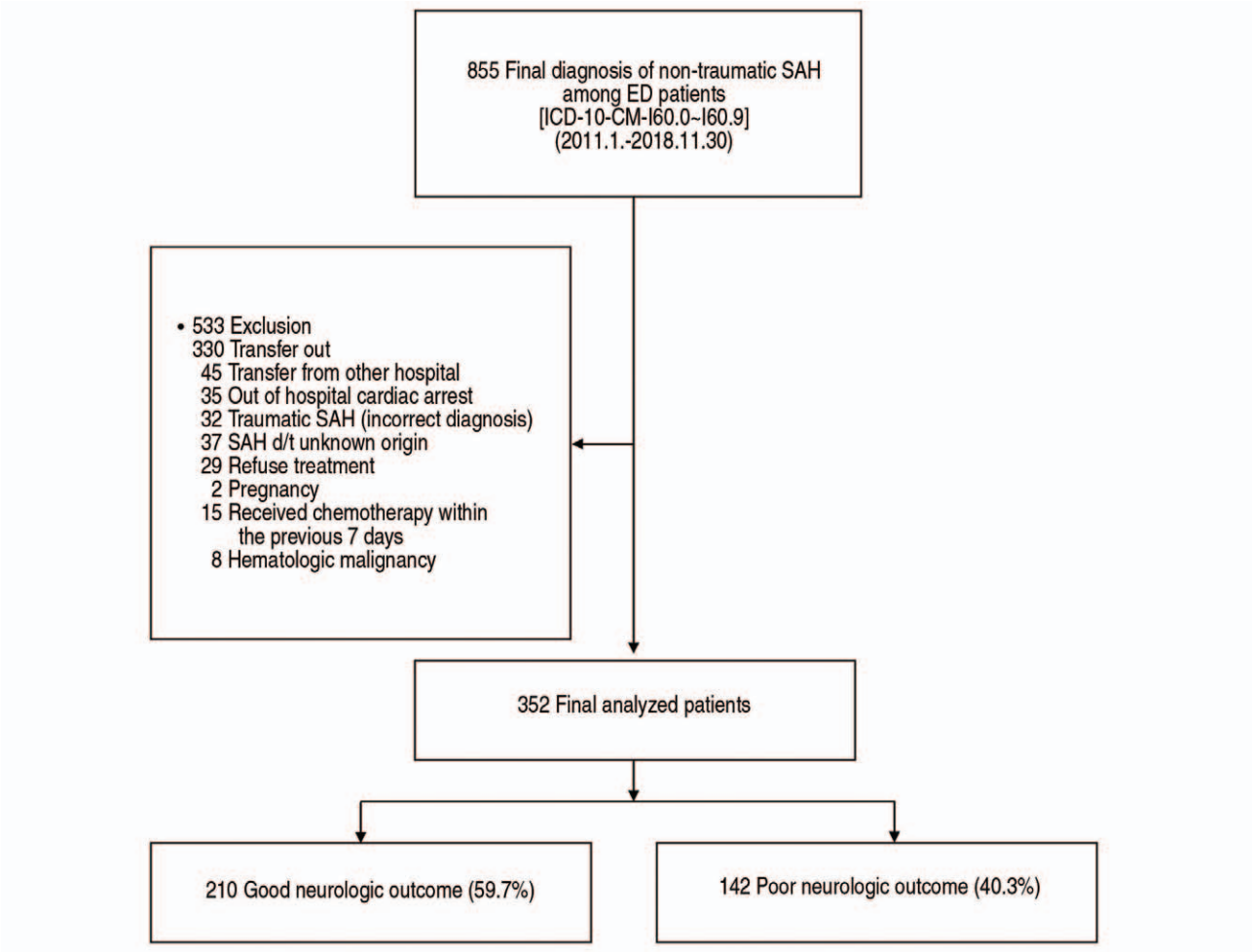

Fig. 1. Flow diagram of patient enrollment. SAH, subarachnoid hemorrhage; ED, emergency department.

Table 1. Clinical characteristics of patients stratified by neurologic outcomes

Variable	Total (n=352)	Poor neurologic outcome (n=142)	Good neurologic outcome (n=210)	P-value
Sex				0.270
Male	247 (70.17)	95 (66.90)	152 (72.38)	
Female	105 (29.83)	47 (33.10)	58 (27.62)	
Age (yr)	58.6±13.8	65.5±13.4	53.9±11.9	<0.001
Past medical history				
Hypertension	162 (46.02)	83 (58.45)	79 (37.62)	<0.001
Diabetes mellitus	27 (7.67)	18 (12.68)	9 (4.29)	0.004
Cardiovascular disease	14 (3.98)	9 (6.34)	5 (2.38)	0.062
Chronic liver disease	9 (2.56)	4 (2.82)	5 (2.38)	0.999
Chronic kidney disease	10 (2.84)	8 (5.63)	2 (0.95)	0.017
Initial vital signs				
Systolic blood pressure (mmHg)	156.6±31.9	164.0±34.9	151.6±28.7	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	87.6±19.2	89.5±21.0	86.2±17.7	0.124
Heart rate (bpm)	81.1±17.0	82.2±18.5	80.3±15.9	0.315
Body temperature (˚C)	36.5±0.6	36.4±0.7	36.5±0.5	0.215
Laboratory data				
White blood cell ($\times 10^3/\mu$L)	11.25±4.62	12.28±4.71	10.55±4.44	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.57±1.56	13.49±1.60	13.62±1.53	0.443
Platelet ($\times 10^3/\mu$L)	249.69±71.79	250.08±80.68	249.43±65.31	0.937
Prothrombin time (INR)	0.95±0.16	0.96±0.23	0.95±0.07	0.513
Total CO_2 (mmol/L)	21.84±2.70	21.52±3.00	22.05±2.47	0.080
Albumin (g/dL)	4.19±0.35	4.13±0.36	4.24±0.34	0.002
Total bilirubin (mg/dL)	0.66±0.31	0.66±0.29	0.65±0.32	0.840
C-reactive protein (mg/L)	7.72±25.03	13.43±37.75	3.72±5.81	0.020
Hunt and Hess scale				<0.001
Grade 1	3 (0.85)	0 (0.00)	3 (1.43)	
Grade 2	158 (44.89)	24 (16.90)	134 (63.81)	
Grade 3	106 (30.11)	44 (30.99)	62 (29.52)	
Grade 4	35 (9.94)	29 (20.42)	6 (2.86)	
Grade 5	50 (14.20)	45 (31.69)	5 (2.38)	
Fisher grading scale				<0.001
Grade 1	8 (2.27)	0 (0.00)	8 (3.81)	
Grade 2	54 (15.34)	1 (0.70)	53 (25.24)	
Grade 3	121 (34.38)	33 (23.24)	88 (41.90)	
Grade 4	169 (48.01)	108 (76.06)	61 (29.05)	
Treatment				<0.001
Clipping only	115 (32.67)	36 (25.35)	79 (37.62)	
Coiling only	174 (49.43)	57 (40.14)	117 (55.71)	
Clipping and coiling	48 (13.64)	41 (28.87)	7 (3.33)	
Conservative	15 (4.26)	8 (5.63)	7 (3.33)	
Position of aneurysm				0.782
Anterior communicating artery	109 (30.97)	41 (28.87)	68 (32.38)	
Basilar artery	22 (6.25)	11 (7.75)	11 (5.24)	
Carotid artery	26 (7.39)	12 (8.45)	14 (6.67)	
Middle cerebral artery	70 (19.89)	28 (19.72)	42 (20.00)	
Other anterior circulation	23 (6.53)	11 (7.75)	12 (5.71)	
Other posterior circulation	14 (3.98)	7 (4.93)	7 (3.33)	
Posterior communicating artery	88 (25.00)	32 (22.54)	56 (26.67)	
Delta neutrophil index (%)				
Time-0	0.59±1.15	0.84±1.46	0.43±0.84	0.003
Time-24	1.46±3.21	2.51±4.64	0.72±1.10	<0.001
Time-48	1.15±2.08	1.75±2.93	0.75±1.05	<0.001

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.
INR, international normalized ratio.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특징

본 연구 기간 동안에 뇌지주막하 출혈로 본원 응급진료센터에 내원하여 연구에 포함된 환자는 총 885명이었다. 이 중 533명이 연구 제외 기준에 따라 연구에 포함되지 않아 최종적으로 352명이 본 연구 대상으로 포함되었다(Fig. 1).

mRS에 따른 신경학적으로 예후가 좋은 환자는 210명(59.7%)이었으며 예후가 나쁜 환자는 142명(40.3%)이었다. 대상 환자들의 평균 나이는 58.6±13.8세였고, 신경학적 예후가 나쁜 환자군(65.5±13.4)이 예후가 좋은 환자군(53.9±11.9)보다 의미 있게 많았다(P<0.001). 남자는 247명(70.2%), 여자는 105명(29.8%)이었으며 신경학적 예후에 따른 두 군의 차이는 없었다(P=0.27). 과거력상 고혈압이 있는 환자는 162명 중 신경학적 예후가 나쁜 환자군이 83명 (58.45%), 예후가 좋은 환자군이 79명(37.62%)으로 의미 있는 차이가 있었고(P<0.001), 당뇨병이 있는 환자 27명 중 신경학적 예후가 나쁜 환자군이 18명(12.68%), 예후가 좋은 환자군이 9명(4.29%)으로 의미 있는 차이를 보였다(P=0.004). 신장 질환이 있는 환자는 10명으로, 이 중 신경학적 예후가 나쁜 환자군이 8명(5.63%)이고 예후가 좋은 환자군이 2명(0.95%)으로 의미 있는 차이가 있었다(P=0.017). 만성 간질환이 있는 환자는 9명으로 신경학적 예후에 있어 두 군 간의 차이가 없었다.

응급진료센터 내원 당시의 수축기 혈압은 신경학적 예후가 나쁜 환자군(164.02±34.93 mmHg)이 예후가 좋은 환자군(151.61±28.69 mmHg)보다 의미 있게 높았다(P<0.001). 하지만 이완기 혈압, 체온, 심장 박동수는 두 환자군 사이에 차이가 없었다.

임상적으로 주로 측정하는 혈액 검사상에서 헤모글로빈, international normalized ratio, total CO_2, 총 빌리루빈은 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었으나, 백혈구는 신경학적 예후가 나쁜 환자군에서 의미 있게 증가하였고(P<0.001), CRP도 이 군에서 의미 있게 증가하였다(P=0.02). 그러나 알부민은 이 군에서 의미 있게 감소된 소견을 보였다(P=0.002). 신경학적 상태 중 임상적 중증도를 판단하기 위해 측정된 Hunt and Hess scale과 출혈 양상과 정도를 분류하기 위한 Fisher grade는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였다(P<0.001, P<0.001).

본 연구에서는 신경학적 결과에 따른 치료 방법의 차이도 확인하였으며, 신경학적 예후가 나쁜 환자군에서 수술적 치료와 코일 치료를 같이 받은 경우가 많은 것을 확인할 수 있었다. 하지만, 동맥류의 위치에 따른 신경학적 예후에는 의미 있는 차이는 보이지 않았다(P=0.782) (Table 1). 또한 치료 방법에 따른 각각의 환자군에서 DNI 예후 예측력의 통계적 차이는 보이지 않았으며 재수술 여부 또는 치료 방법에 따라, DNI의 신경학적 예후 예측력에 차이는 없었다(P=0.982).

DNI의 평균값은 내원 후(0시간)부터 24시간, 48시간, 72시간의 모든 시점에서 두 군 간의 의미 있는 차이를 보

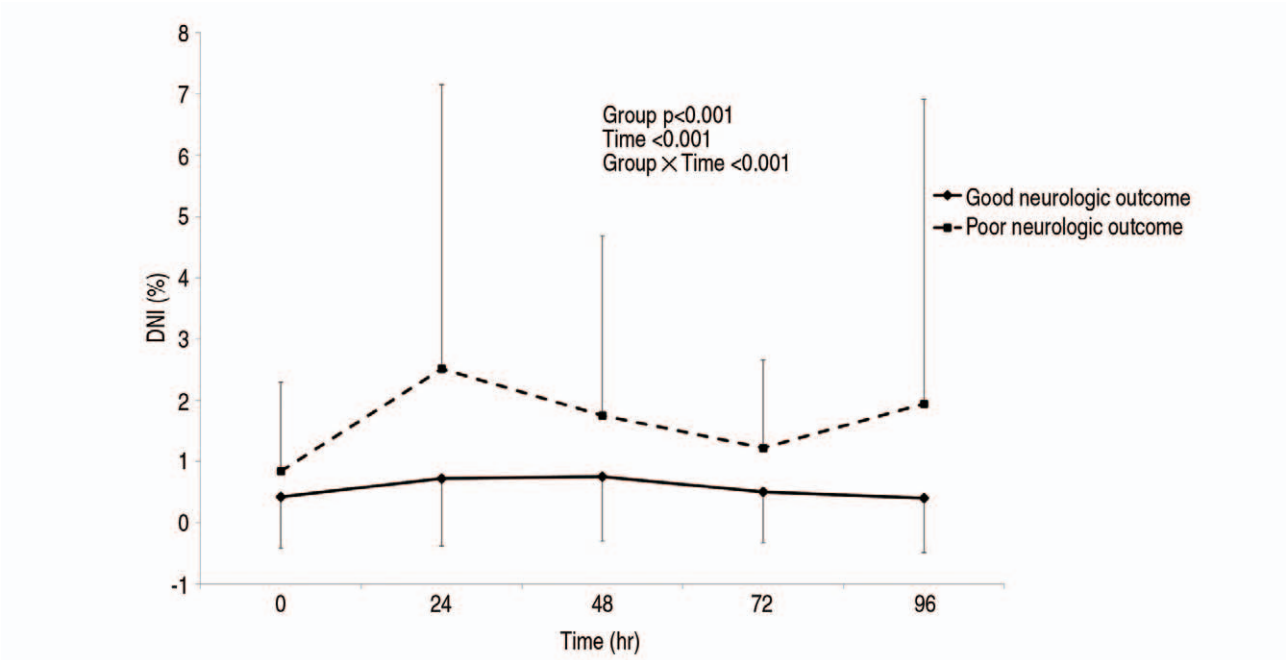

Fig. 2. Linear mixed model of the delta neutrophil index (DNI) to estimate differences between groups over time according to neurologic outcome.

Table 2. Univariable logistic regression analysis for predictors of poor neurologic outcome

Variable	OR (95% CI)	P-value
Sex		
Male	Reference (1)	
Female	1.297 (0.817-2.058)	0.271
Age (yr)	1.075 (1.054-1.096)	<0.001
Past medical history		
Hypertension	2.333 (1.510-3.604)	<0.001
Diabetes mellitus	3.242 (1.412-7.441)	0.006
Cardiovascular disease	2.774 (0.910-8.459)	0.073
Chronic liver disease	1.188 (0.314-4.504)	0.800
Chronic kidney disease	6.209 (1.299-29.684)	0.022
Initial vital signs		
SBP (mmHg)	1.013 (1.006-1.020)	<0.001
DBP (mmHg)	1.009 (0.998-1.020)	0.113
Heart rate (bpm)	1.007 (0.994-1.019)	0.301
Body temperature (˚C)	0.780 (0.541-1.125)	0.184
Laboratory data		
White blood cell ($\times 10^3/\mu$L)	1.086 (1.035-1.141)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	0.947 (0.826-1.087)	0.442
Platelet ($\times 10^3/\mu$L)	1.000 (0.997-1.003)	0.934
Prothrombin time (INR)	1.704 (0.418-6.940)	0.457
Total CO_2 (mmol/L)	0.929 (0.858-1.006)	0.071
Albumin (g/dL)	0.372 (0.196-0.706)	0.003
Total bilirubin (mg/dL)	1.075 (0.537-2.149)	0.839
C-reactive protein (mg/L)	1.039 (1.007-1.071)	0.015
Hunt and Hess scale		
Grade 1	0.017 (<0.001-0.593)	0.026
Grade 2	0.022 (0.008-0.059)	<0.001
Grade 3	0.086 (0.033-0.228)	<0.001
Grade 4	0.549 (0.159-1.898)	0.343
Grade 5	Reference (1)	
Fisher grading scale		
Grade 1	0.033 (0.002-0.698)	0.028
Grade 2	0.016 (0.003-0.084)	<0.001
Grade 3	0.215 (0.129-0.357)	<0.001
Grade 4	Reference (1)	
Treatment		
Clipping only	0.399 (0.134-1.184)	0.098
Coiling only	0.426 (0.147-1.234)	0.116
Clipping and coiling	5.124 (1.407-18.666)	0.013
Conservative	Reference (1)	
Position of aneurysm		
Anterior communicating artery	Reference (1)	
Basilar artery	1.659 (0.660-4.167)	0.282
Carotid artery	1.422 (0.600-3.369)	0.424
Middle cerebral artery	1.106 (0.597-2.046)	0.749
Other anterior circulation	1.520 (0.615-3.759)	0.364
Other posterior circulation	1.659 (0.543-5.068)	0.375
Posterior communicating artery	0.948 (0.530-1.696)	0.857
Delta neutrophil index (%)		
Time-0	1.394 (1.130-1.720)	0.002
Time-24	1.788 (1.484-2.155)	<0.001
Time-48	1.505 (1.248-1.813)	<0.001

OR, odd ratio; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; INR, international normalized ratio.

였다. 이 linear two-factor mixed 모델에서 응급진료센터 내원 후 시간이 경과함에 따라 신경학적으로 예후가 좋은 군과 나쁜 군에 따라 분류된 환자들 사이에 DNI값에 의미 있는 차이를 보여주었다(group, P<0.001; time, P<0.001; and group×time, P<0.001) (Fig. 2).

2. DNI의 신경학적 예후에 대한 예측력

응급진료센터 내원 후 퇴원 시에 신경학적 예후에 대한 단분량 분석 결과, 나이, 과거력상 고혈압, 당뇨병, 신장 질환, 수축기 혈압, 백혈구, 알부민, CRP, Hunt and Hess scale, Fisher grade, 수술적 치료를 받은 경우와 내원 후(0시간)부터 24시간, 48시간, 72시간의 모든 시점에서 측정된 DNI가 뇌지주막하 출혈 환자의 신경학적 예후에 연관이 있었다(Table 2).

Multivariable logistic regression model을 시행한 결과, 내원 후 24시간과 48시간에 시행한 DNI가 뇌지주막하 출혈 환자의 퇴원 시 신경학적 예후를 예측하는 데 있어 독립적인 예측 인자임을 확인하였다(DNI-24: OR, 1.512; 95% CI, 1.097-2.083; P=0.012; DNI-48: OR, 1.529; 95% CI, 1.016-2.302; P=0.042) (Table 3).

내원 후(0시간), 24시간, 그리고 48시간에 시행한 DNI의 ROC 곡선 분석을 이용하여 지주막하 출혈 환자에서 예후가 좋지 않을 고위험 환자로 판단하기 위한 유효 결정점을 각각 확인하였다. 각각의 Yuden index가 최대가 되는 DNI-0의 0.5%, DNI-24의 1.0%, DNI-48의 0.4%을 결정점으로 구하였다(Fig. 3). 이 중에 내원 후 24시간째 DNI값이 1.0% 이상일 때, 신경학적으로 나쁜 예후를 예측하기 위한 AUC는 0.731 (P<0.001)였으며, OR이 5.037 (3.153-8.044)로 의미 있게 증가되는 것을 확인할 수 있었다(P<0.001). 또한 이 경우 민감도 66.91% (95% CI, 59.09-74.73), 특이도 71.36% (95% CI, 65.08-77.64), 정확도 69.53% (95% CI, 64.62-74.44) 양성예측도 62% (95% CI, 54.23-69.77) 및 음성예측도 75.53% (95% CI, 69.38-81.68)로 나타났다(Table 4).

내원 후 48시간에 시행한 DNI 또한 multivariate logistic

Table 3. Multivariable logistic regression analysis for predictors of poor neurologic outcome

Variable	Multivariable logistic regression analysis (Poor neurologic outcome)					
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age (per 1 year)	1.080 (1.040-1.122)	<0.001	1.102 (1.056-1.151)	<0.001	1.091 (1.047-1.136)	<0.001
Hypertension	0.712 (0.268-1.893)	0.496	0.894 (0.326-2.453)	0.828	0.649 (0.239-1.764)	0.397
Diabetes mellitus	1.708 (0.417-7.000)	0.457	1.612 (0.367-7.074)	0.527	1.912 (0.461-7.922)	0.372
Chronic kidney disease	2.381 (0.181-31.404)	0.510	3.190 (0.210-48.467)	0.403	1.864 (0.103-33.808)	0.674
SBP (per 1 mmHg)	1.011 (0.996-1.025)	0.158	1.009 (0.993-1.025)	0.256	1.010 (0.995-1.024)	0.198
Albumin (per 1 g/dL)	0.207 (0.048-0.885)	0.034	0.202 (0.043-0.949)	0.043	0.209 (0.048-0.910)	0.037
C-reactive protein (per 1 mg/L)	1.036 (0.991-1.083)	0.114	0.996 (0.977-1.015)	0.659	1.037 (0.986-1.090)	0.161
Hunt and Hess scale						
Grade 1	0.006 (0.000-0.612)	0.030	0.011 (0.000-1.224)	0.061	0.009 (0.000-1.002)	0.050
Grade 2	0.035 (0.007-0.172)	<0.001	0.039 (0.007-0.231)	<0.001	0.045 (0.009-0.219)	<0.001
Grade 3	0.068 (0.014-0.331)	<0.001	0.085 (0.014-0.499)	0.006	0.091 (0.019-0.435)	0.003
Grade 4	0.720 (0.091-5.694)	0.755	0.732 (0.072-7.448)	0.792	0.791 (0.094-6.636)	0.829
Grade 5	Reference (1)		Reference (1)		Reference (1)	
Fisher grading scale						
Grade 1	0.808 (0.022-29.209)	0.908	4.580 (0.068-308.296)	0.479	0.994 (0.028-35.024)	0.997
Grade 2	0.035 (0.002-0.543)	0.017	0.054 (0.003-0.846)	0.038	0.043 (0.003-0.660)	0.024
Grade 3	0.378 (0.155-0.923)	0.033	0.442 (0.172-1.134)	0.090	0.371 (0.148-0.931)	0.035
Grade 4	Reference (1)		Reference (1)		Reference (1)	
Treatement						
Clipping	1.511 (0.166-13.763)	0.714	3.048 (0.270-34.448)	0.368	2.824 (0.202-39.448)	0.440
Coiling	2.020 (0.246-16.591)	0.513	3.857 (0.388-38.352)	0.249	4.506 (0.334-60.829)	0.257
Clipping and coiling	7.227 (0.717-72.875)	0.093	15.957 (1.212-210.146)	0.035	13.558 (0.773-237.935)	0.075
Conservative	Reference (1)		Reference (1)		Reference (1)	
DNI, Time-0	0.932 (0.635-1.366)	0.716	-	-	-	-
DNI, Time-24	-	-	1.512 (1.097-2.083)	0.012	-	-
DNI, Time-48	-	-	-	-	1.529 (1.016-2.302)	0.042

OR, odd ratio; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure; DNI, delta neutrophil index.

regression model 결과에서 뇌지주막하 출혈 환자에서 퇴원 시 신경학적 예후를 예측하는 데 있어 독립적인 예측 인자임을 확인하였음에도 불구하고, AUC값이 0.7 미만(0.640 [0.581-0.700])으로 예측인자로서 의미가 낮아 본 연구 결과에서 제외하였다.

3. 뇌지주막하 출혈 환자에서 신경학적 예후 예측인자로서 기존의 임상적 마커들과 DNI와의 비교

신경학적으로 나쁜 예후 발생을 예측하기 위해 수행된 ROC 커브들 사이에서 AUC를 비교해보았을 때 DNI-24는 내원 당시 측정된 CRP보다 의미 있게 높았으며, 내원 당시 측정한 Fisher grade와는 의미 있는 차이가 없었다. 하지만 DNI-24는 내원 당시에 측정한 Hunt and Hess scale보다 낮았다.

추가적으로 응급실 내원 이후에 초기의 임상 결과의 예측력을 향상시키기 위해서 응급실 내원 당시 측정한 Fisher grade, 및 Hunt and Hess scale에 의미 있는 결과를 보인 DNI-24를 추가하였을 때 예측력이 얼마나 증가하는지를 확인하였다. 특히 Fisher grade (0.767 [0.724-0.811], P<0.001)와 Hunt and Hess scale (0.814 [0.770-0.858], P<0.001) 각각의 AUC와 응급실 내원 당시 측정한 Fisher grade와 Hunt and Hess scale에 각각 DNI-24를 추가하였을 때 AUC (0.823 [0.780-0.867], P<0.001; 0.844 [0.799-0.888], P<0.001)를 비교하였을 때 각각의 예측인자에 DNI-24를 추가하였을 때 통계적으로 의미 있게 예측력이 향상되는 것을 확인하였다(Table 5, Fig. 4).

고 찰

본 연구에서는 전체 혈구 계산을 시행하면서 자동으로 계산되는 DNI값을 연속적으로 측정하여 응급진료센터에 내원한 뇌동맥류 파열에 의한 뇌지주막하 출혈 환자에서 DNI가 신경학적 예후 예측을 통한 중증도 예측에 의미가

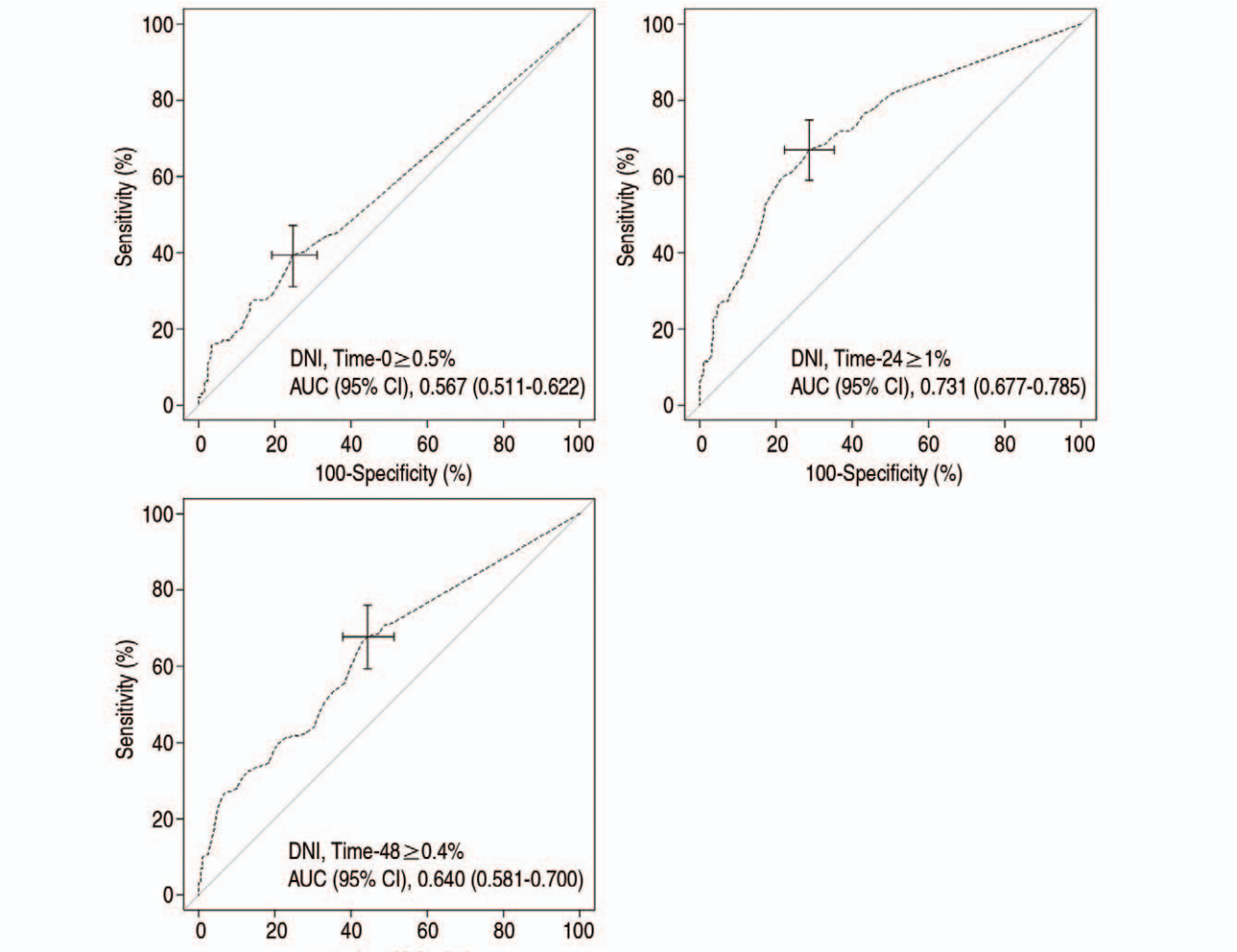

Fig. 3. The receiver operating characteristic curves for predictability of the delta neutrophil index (DNI) according to poor neurologic outcome. AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Table 4. AUC of the DNI over time according to poor neurologic outcome

Variable	Cut-off	AUC (95% CI)	P-value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	OR (95% CI)	P-value
DNI, time-0	≥0.5%	0.567 (0.511-0.622)	<0.018	39.44 (31.40-47.48)	75.24 (69.40-81.08)	60.80 (55.70-65.90)	51.85 (42.43-61.27)	64.75 (58.76-70.74)	1.979 (1.249-3.134)	0.004
DNI, time-24	≥1.0%	0.731 (0.677-0.785)	<0.001	66.91 (59.09-74.73)	71.36 (65.08-77.64)	69.53 (64.62-74.44)	62.01 (54.23-69.77)	75.53 (69.38-81.68)	5.037 (3.153-8.044)	<0.001
DNI, time-48	≥0.4%	0.640 (0.581-0.700)	<0.001	67.67 (59.72-75.62)	55.72 (48.85-62.59)	60.48 (55.24-65.72)	50.28 (42.96-57.60)	72.26 (65.21-79.31)	2.634 (1.667-4.163)	<0.001

AUC, area under the curve; DNI, delta neutrophil index; CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; OR, odd ratio.

있는지를 확인하고자 하였다. 이를 위해 뇌지주막하 출혈 환자가 응급진료센터에 내원하면, 내원 직후, 내원 24시간, 내원 48시간, 내원 72시간의 DNI를 연속적으로 측정하였으며, 이를 바탕으로 시행된 단변량 분석 결과에서는 나쁜 신경학적 예후를 가진 환자들은 신경학적으로 좋은 예후를 보인 환자들에 비해 모든 시점에서 DNI값이 의미 있게 높았다. 무엇보다도, 혼란변수를 통제한 다변량 분석에 있어서 본 연구 결과는 뇌지주막하 출혈 환자가 응급진료센터에 내원 후 24시간에 측정한 DNI가 신경학적 예후를 독립적으로 예측할 수 있었다.

이전의 여러 연구들은 전신선 염증의 초기에 미성숙 과립구가 빠르게 증가되는 것을 감염이나 출혈, 허혈 손상 같은 무균 손상에 의한 조혈 스트레스(hematopoietic stress)에 따른 응급 과립구 형성(emergency granulopoiesis)으로 설명하고 있다. Manz와 Boettcher[19]는 미성숙 과립구의 증가는 순환하는 호중구의 수를 유지하기 위해서 조혈 전구체들(hematopoietic precursors)을 제공하기 위한 반응으로 여러 손상에 의해 급격하게 호중구 소비가 증가하게 되어 호중구의 요구가 급격히 증가되거나 급격한 소비에 의해 부족하게 되어 골수로부터 말초로 생산과 분비가 증가되는 과정으로 생각되고 있다.[13,15,19] 여러 연구에서는 주로 패혈성 쇼크, 중증 패혈증 환자, 세균배양검사 양성인 환자, 패혈증이 의심되는 중증 환자에서 사망률과 파종성 혈관 내 응고의 발생 같은 중증도 예측에 있어 DNI값의 증가가 중요한 예측 인자로 알려져 왔다.[12,20,21] 추가적으로 최근 연구들은 DNI값의 증가가 심근경색, 폐색전증, 위장관 출혈, 중증 외상, 병원 밖 심정지 환자에서 발생하는 무균염증과 연관된 질병의 중증도를 반영하는 것을 보고하였다.[13-16,20,22] 출혈에 의한 조직 손상과, 저관류 및 재관류 손상은 염증 반응을 유발하며 이는 전신성 염증반응 증후군을 유발할 수 있다.[13]

뇌지주막하 출혈 후 전신의 반응은 카테콜라민, 나트륨이뇨 펩타이드 증가, 레닌-안지오텐신 시스템, 및 염증유발 싸이토카인 활성화를 통해 폐부종, 급성 호흡곤란 증후군, 심부전, 부정맥, 전해질 이상도 유발할 수 있으며, 전신성 염증반응 증후군도 유발이 가능하다.[1] 뇌지주막하 출혈에 의한 뇌손상은 초기 뇌손상 단계와 지연성 대뇌 허혈 단계로 구분할 수 있는데 지연성 대뇌 허혈은 출혈 발생 후 3-14일 후 환자의 1/3에서 발생하는 것으로 알려져 있다. Srinivasan 등[23]은 급성기 염증 마커로 잘 알려진 고민감도 C-반응 단백질(high-sensitivity C-reactive protein [CRP])이 뇌지주막하 출혈 후 지연성 대뇌 허혈 발생은 예측하지 못하였지만, 좋지 않은 신경학적 예후를 예측할 수 있으며, 다른 여러 연구들도 백혈구 수치, CRP 및 인터루킨 6과 같은 전신성 염증을 반영하는 마커와 신경학적 예후의 관계가 있음을 보여주었다.[24] McMahon 등[4]은 지연성 대뇌 허혈 발생 전에 인터루킨 6의 변화가 대뇌 허혈 발

생과 연관된 염증 발생을 확인할 수 있었다는 연구 결과를 발표하였다.

본 연구에서 통계적으로 DNI-24의 유효 결정점을 1.0% 이상으로 결정하였으며 지주막하 출혈 환자 내원 후 24시간에 DNI값이 1.0% 이상인 경우 OR (95% CI) (1.512 [1.097-2.083]; P=0.012)가 5.037 (3.153-8.044)로 의미 있게 증가되는 것을 확인할 수 있었다 (P<0.001). 우리 연구에서 응급실 내원 당시 측정한 Fisher grade와 Hunt and Hess scale에 DNI-24를 추가하였을 때 통계적으로 의미 있게 예측력이 향상되는 것을 확인하였다. Hunt-Hess scale 같은 임상 증상을 기반으로 하는 예후 예측 인자에서 나쁜 등급을 가진 환자에서 종종 좋은 상태로 회복하는 경우가 발생하여, 입원 당시에 수행되는 이런 예후 예측을 위한 등급 척도 하나만 가지고 치료를 위한 결정을 하는 것은 정확하지 않다고 알려져 있다.[25] 또한 Fisher grade 경우에서도 평가자 사이의 신뢰도

Table 5. Comparison of AUC for predictors according to poor neurologic outcome

Variable	AUC (95% CI)	P-value
DNI, time-24	0.731 (0.677-0.785)	<0.001
H-H grade	0.814 (0.770-0.858)	<0.001
Fisher grade	0.767 (0.724-0.811)	<0.001
H-H grade+DNI, time-24	0.844 (0.799-0.888)	<0.001
Fisher grade+DNI, time-24	0.823 (0.780-0.867)	<0.001

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; DNI, delta neutrophil index; H-H grade, Hunt and Hess grade.

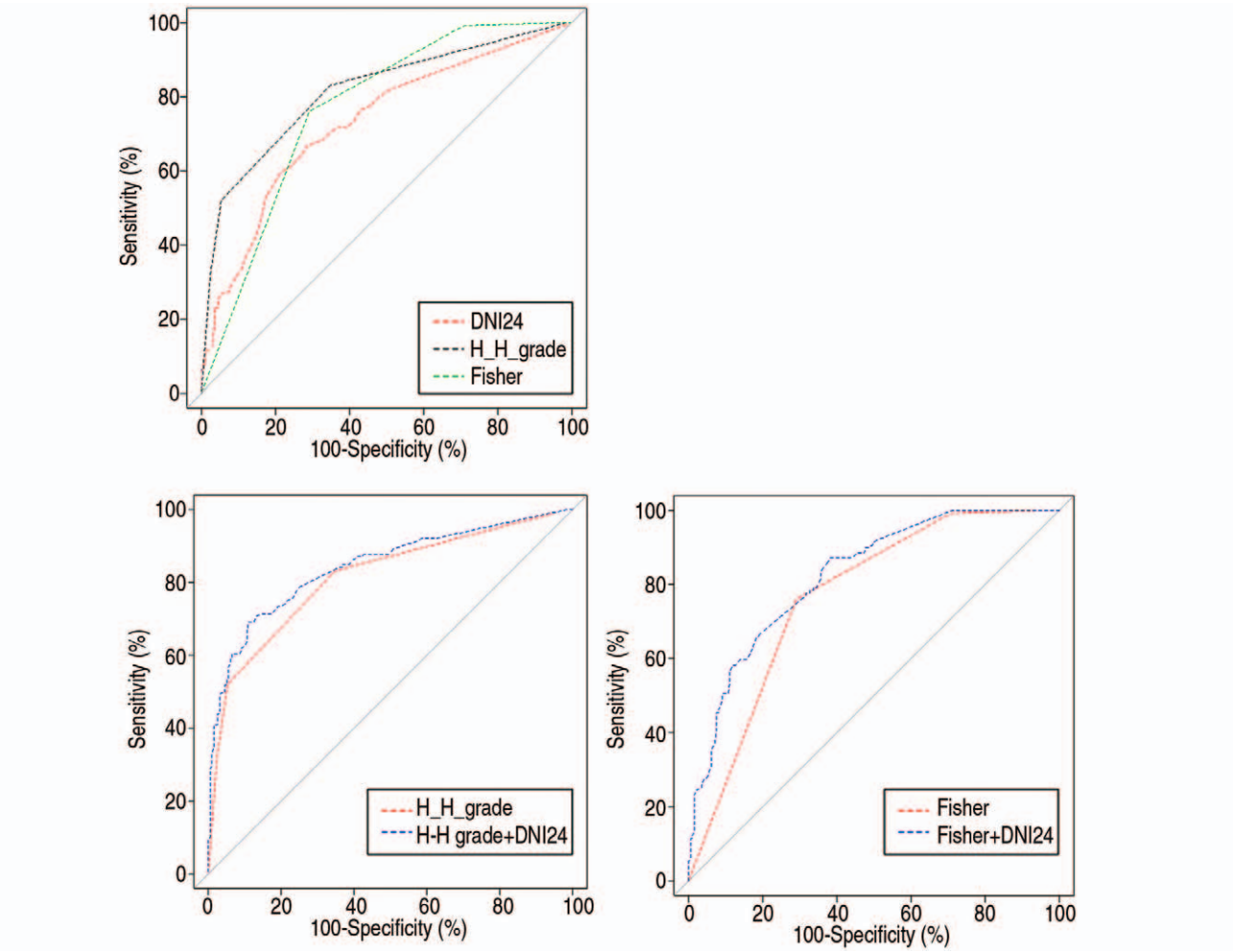

Fig. 4. Comparison of receiver operating characteristic (ROC) for predictors according to poor neurologic outcome. DNI24, delta neutrophil index value at 24 hours after emergency department admission; H-H grade, Hunt and Hess grade.

가 높지만 매우 주관적이며, 실제 지주막하에 혈전이 CT상 보이지 않거나 1 mm 미만인 경우는 일반적이지 않아, 실제 Fisher grade 1, 2 등급인 경우가 많지 않다.[25,26] 두꺼운 지주막하 출혈, 뇌내와 뇌실내 혈액, 및 뇌내 또는 뇌내 출혈 단독 환자를 분류하는 것이 분명하지 않다.[25,26] 임상적으로 사용하는 데 있어 만족스럽지 못하기 때문에 지금까지 보편적으로 인정되는 지주막하 출혈의 등급을 구분하는 척도는 없다.[25] 그렇기 때문에 뇌지주막하 출혈 환자에서 예후의 정확한 판단을 향상시키기 위해 진단을 위한 최적 기준(gold standard)의 상호 보완적인 수단으로서 여러 생화학적 마커의 적용이 필요하며, 미성숙 과립구의 반영을 통한 전신성 염증 반응 정도를 반영하는 DNI는 뇌지주막하 출혈 환자의 신경학적 예후를 예측하는데 있어 새로운 보조적인 생화학적 지표로 고려될 수 있을 것이며, 다른 예후 예측을 위한 지표들과 함께 상호 보완적인 수단으로서 임상적 가치를 가진다고 할 수 있다.[13,25]

DNI는 자동 혈액 분석기에서 일반 혈액 검사와 동시에 비용이나 시간 추가 없이 자동으로 계산된 값으로 얻을 수 있는 장점이 있어 응급 상황에서 빠른 시간 안에 값을 얻을 수 있고, 연속적으로 측정된 값을 얻을 수 있어 뇌지주막하 출혈 환자의 중증도 예측에 도움이 될 것이다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 한 개의 대학병원에서 후향적으로 수행되어 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러가지 요인을 통제할 수 없어 연구에 선택편견(selection bias)가 존재할 수 있다. 둘째, 새로운 의학기술의 발전으로 뇌지주막하 출혈 발생 후 인지기능을 포함한 신경학적 기능이 최대 9개월 이상 향상된다는 연구 결과들이 보고되고 있음에도 불구하고, 우리 연구에서 환자들의 임상 결과를 장기간 관찰할 수 없었다. 후향적으로 수행된 연구로서 환자의 장기적인 예후를 확인하기 어려워, 퇴원 시점에서의 신경학적 예후만으로 DNI의 가치를 평가하는 데 다소 한계가 있다.[27] 셋째, 응급실에서는 표준진료지침을 통해 치료가 이루어졌으나, 응급실 이후에 치료에 있어 주치의에 따른 치료 방법의 차이가 발생할 수 있으나, 우리 연구에서 이를 확인할 수 없었다. 궁극적으로 이런 차이가 치료 결과에 영향을 미칠 가능성도 배제하기 어렵다. 마지막으로 연구 결과에 따라 차이가 있지만, 뇌지주막하 출혈 발생 후 3일 이내에 환자의 78%, 4일 이내에 85%까지 전신 염증 반응 증후군이 발생한다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 내원 당시 전신 염증 반응 증후군에 해당하는 환자는 총 85명(24.1%)으로 기존의 연구들보다 낮은 유병률을 보였다. 이는 중증 뇌지주막하 출혈 환자에서 실제 나타나는 전신성 염증반응이 발생함에도 불구하고, 호흡 중추의 기능부전 또는 역설적인 서맥 등으로 인해 빈맥이나 빠른 호흡이 감추어져 진단이 적게 되었거나, 내원 이후에 수일 내 진행된 전신 염증 반응 증후군이 누락된 결과로 생각된다. 우리 연구 결과는 내원 24시간에 측정된 DNI 증가가 예후 예측에 효과를 보였음에도 불구하고, 뇌지주막하 출혈 환자들의 신경학적 예후 예측에 있어 DNI의 유용성을 입증하고, 전신 염증 반응 증후군의 발생과 연관성을 확인하기 위해 추가적으로 전향적 다기관 연구가 필요할 것으로 사료된다.

뇌지주막하 출혈 환자에서 내원 24시간에 측정된 미성숙 과립구를 반영하는 DNI의 증가 환자 퇴원시 신경학적 예후를 예측하는 데 있어 독립적인 예측 인자이다. 뇌지주막하 출혈 환자에서 응급실 내원 후 24시간에 DNI가 상승되어 있을 경우 지연성으로 발생하는 신경학적 손상 악화를 예방하기 위한 집중 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

ORCID

Yonghee Lee (https://orcid.org/0000-0003-0714-3621)
Je Sung You (https://orcid.org/0000-0002-2074-6745)
Taeyoung Kong (https://orcid.org/0000-0002-4182-7245)
Hye Sun Lee (https://orcid.org/0000-0001-6328-6948)
Soyoung Jeon (https://orcid.org/0000-0002-9916-1917)
Jong Wook Lee (https://orcid.org/0000-0003-1444-9055)
Hyuna Hwang (https://orcid.org/0000-0003-4032-909X)
Hyukmin Lee (https://orcid.org/0000-0002-8523-4126)
Hyun Soo Chung (https://orcid.org/0000-0001-6110-1495)
Incheol Park (https://orcid.org/0000-0001-7033-766X)
Sung Phil Chung (https://orcid.org/0000-0002-3074-011X)

CONFLICT OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet 2017;389:655-66.
2. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 2017;377:257-66.
3. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 2006;354:387-96.
4. McMahon CJ, Hopkins S, Vail A, et al. Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. J Neurointerv Surg 2013;5:512-7.
5. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflam-

mation: a comprehensive review. Int J Mol Sci 2016;17:497.
6. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? Crit Care 2015;19:309.
7. Komotar RJ, Schmidt JM, Starke RM, et al. Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2009;64:397-410.
8. Choi JH, Moon JG, Lee HK, Hwang DY, Kim CH, Choi JH. Correlation between symptomatic vasospasm and leukocyte, platelet count following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Korean J Cerebrovasc Surg 2007;9:135-42.
9. Dhar R, Diringer MN. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2008;8:404-12.
10. Rass V, Gaasch M, Kofler M, et al. Systemic inflammatory response syndrome as predictor of poor outcome in nontraumatic dubarachnoid hemorrhage patients. Crit Care Med 2018;46:e1152-9.
11. Goncalves B, Kurtz P, Turon R, et al. Incidence and impact of sepsis on long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. Ann Intensive Care 2019;9:94.
12. 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.
13. Kong T, Park YS, Lee HS, et al. The delta neutrophil index predicts development of multiple organ dysfunction syndrome and 30-day mortality in trauma patients admitted to an intensive care unit: a retrospective analysis. Sci Rep 2018;8:17515.
14. Kong T, Park YS, Lee HS, et al. Value of the delta neutrophil index for predicting 28-day mortality in patients with acute pulmonary embolism in the emergency department. Shock 2018;49:649-57.
15. Kong T, In S, Park YS, et al. Usefulness of the delta neutrophil index to predict 30-day mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. Shock 2017;48:427-35.
16. Kong T, Kim TH, Park YS, et al. Usefulness of the delta neutrophil index to predict 30-day mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Sci Rep 2017;7:15718.
17. Kong T, Park YS, Lee HS, et al. A delta neutrophil index for the prediction of contrast-induced nephropathy in patients with St-elevation myocardial infarction followed by percutaneous coronary intervention. Shock 2018;49:317-25.
18. Lee DJ, Lee CM, Park SH, et al. An association between the prolonged heart rate-corrected QT interval and global functional outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. J Korean Soc Emerg Med 2012;23:791-8.
19. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. Nat Rev Immunol 2014;14:302-14.
20. Kim JH, Park YS, Yoon CY, et al. Delta neutrophil index for the prediction of the development of sepsis-induced acute kidney injury in the emergency department. Shock 2019;52:414-22.
21. Kim H, Kong T, Chung SP, et al. Usefulness of the delta neutrophil index as a promising prognostic marker of aute cholangitis in emergency departments. Shock 2017;47:303-12.
22. Yune HY, Chung SP, Park YS, et al. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker in out of hospital cardiac arrest. PLoS One 2015;10:e0120677.
23. Srinivasan A, Aggarwal A, Gaudihalli S, et al. Impact of early leukocytosis and elevated high-sensitivity C-reactive protein on delayed cerebral ischemia and neurologic outcome after subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg 2016;90:91-5.
24. Hurth H, Birkenhauer U, Steiner J, Schlak D, Hennersdorf F, Ebner FH. Delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: serum D-dimer and C-reactive protein as early markers. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020;29:104558.
25. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. Neurocrit Care 2005;2:110-8.
26. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery 1980;6:1-9.
27. Wilson DA, Nakaji P, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF. Time course of recovery following poor-grade SAH: the incidence of delayed improvement and implications for SAH outcome study design. J Neurosurg 2013;119:606-12.