



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

간이식 수술 후
섬망 발생 관련 요인 분석

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건정보통계전공
김 경 남

간이식 수술 후 섬망 발생 관련 요인 분석

지도 남 정 모 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함.

2021 년 12 월 13 일

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

김 경 남

김경남의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 남 정 모 (인)

심사위원 박 소 희 (인)

심사위원 김 규 리 (인)

연세대학교 보건대학원

2021 년 12 월 13 일

감사의 말씀

보건정보통계에 대해 배운다는 기대를 안고 신입생으로 입학한지 얼마 되지 않은 것 같은데 벌써 졸업 논문을 작성하고 마무리 단계에 있다니, 기쁨보다 아쉬운 마음이 큼니다. 2년 반이라는 시간은 가정과 직장을 벗어나 배움의 기쁨과 성취감을 느낄 수 있었던 뜻깊은 시간이었습니다. 아직도 끝나지 않은 COVID-19로 인해 어려움이 있었지만 수많은 분들의 도움 덕분에 학업을 잘 마무리할 수 있게 되어 감사 인사를 드립니다.

제일 먼저 남정모 지도 교수님, 1학기부터 지금까지 항상 교수님 강의는 설레는 마음으로 편안하게 들을 수 있었습니다. 1학기 보건통계학 시간에 처음이라 그렇다고 지금은 그냥 받아들이라고 하셨던 교수님 말씀이 아직도 생생합니다. 한 명의 제자도 낙오 없이 데려가려고 애쓰신 교수님의 열정 덕분에 무사히 5학기까지 올 수 있었습니다. 본 논문이 완성되기까지 함께 고민하고 해결방안을 모색해 주신 남정모 교수님 감사드립니다.

회귀분석, 경시적 자료분석, 다수준분석에 이르기까지 매 학기마다 직접 분석하여 발표하는 버거운 시간이 있었지만, 그 덕분에 겁내지 않고 졸업논문을 쓸 수 있었습니다. 다양한 데이터를 탐색하고 논문을 쓸 수 있는 값진 자양분을 마련해 주신 박소희 교수님 감사드립니다.

보이지 않는 곳에서 도움주신 많은 분들께도 감사인사 전합니다. 통계 방법을 이해할 수 있도록 사례를 찾아 알려주신 김규리 박사님, 질문에 적극적으로 소통해 주신 통계상담실 장현수 선생님, 정윤정 선생님, 동기이면서 스승 같은 장호열 조교님, 강혜정 조교님, 든든한 학기장 김중권 선생님 이하 최강 동기들 덕분에 중도에 포기하지 않고 통계 수업을 잘 헤쳐 나갈 수 있습니다. 매순간 힘이 되어준 감사한 동기들, 소중한 인연 오래도록 이어 나갈 수 있도록 노력하겠습니다.

다음으로 직장에서 지원이 없었다면 배운 내용을 기반으로 임상에 접목하여 논문을 작성할 수 없었을 것입니다. 편안한 마음으로 학업을 지속할 수 있도록 지원을 아끼지 않고 배려해 주신 이계훈 팀장님, 이윤재 팀장님, 소매를 걷어붙이고 본인 일처럼 도와 주신 든든한 이인환 UM님, 힘든 내색 한번 없이 업무 지원해 주신 오숙희 차장님, 언제나 곁에서 응원해 주시는 강수진 차장님, 윤무용 과장님, 존재만으로 든든한 동기 은영, 데이터 정리를 하다가 궁금증이 생길 때마다 시원하게 해결해 주신 장기이식 CNS 윤지선 차장님, 어디서부터 어떻게 데이터를 요청해야 할지 몰라 막막할 때 길을 알려주시고 도움주신 이종국 차장님, 이민정 과장님, 최효정 과장님 모두 감사드립니다. 덕분에 시간내에 논문을 잘 마무리할 수 있었습니다.

마지막으로 존재만으로도 힘이 되는 세상에서 제일 든든한 부모님, 늦게 시작한 며느리의 공부에 지원을 아끼지 않으신 시부모님, 학업에 집중할 수 있도록 외조해준 멋진 내편 진형, 어느새 훌쩍 자라 신경 쓰지 않고 엄마가 공부할 수 있도록 배려해준 아들 현서, 왜 꼭 대학원을 지금 해야만 했냐고 투덜대지만 취미생활을 하며 옆에서 잘 기다려준 딸 하정, 시험기간 때마다 에너지 넘치는 조카들을 돌본 고마운 은숙이와 서방님, 항상 믿고 응원해 주는 착한 언니, 형부 덕분에 마지막까지 최선을 다할 수 있었습니다. 우리 가족 모두 사랑하고 감사합니다.

2022년 1월

김경남 올림

차례

국문요약	iv
 I. 서론.....	 1
1. 연구의 필요성.....	1
2. 연구 목적	2
 II. 이론적 배경.....	 3
1. 간이식 현황	3
2. 평가도구	4
3. 용어의 정의	8
 III. 연구방법.....	 10
1. 연구의 틀	10
2. 연구대상 및 자료수집 방법	11
3. 분석방법	15
 IV. 연구결과.....	 16
1. 연구대상자의 일반적 특성에 대한 결과.....	16
2. 간이식 수술 후 섬망 발생에 영향을 미치는 요인	28
3. 간이식 수술 후 섬망 발생률 및 섬망 발생 비례위험도.....	37

V. 고찰.....	55
1. 연구 결과에 대한 고찰.....	55
2. 본 연구의 강점과 제한점.....	59
VI. 결론.....	60
참고 문헌.....	61
부록.....	66
ABSTRACT.....	68

표 차례

- Table1. Liver transplant candidates & Liver transplant (over 65 years)
- Table2. CTP(Child–Turcotte–Pug) score calculation
- Table3. ASA class (American Society of Anesthesiologists classification)
- Table4. RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)
- Table5. Insurance EDI codes of liver transplants
- Table6. The incidence of delirium after surgery
- Table7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium
- Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis for the incidence of delirium after liver transplantation
- Table9. Hazard ratio for delirium in all LT patients

그림 차례

- Fig.1. Number of liver transplants by year
- Fig.2. The framework of research
- Fig.3. Kaplan–Meier test & Log rank test

국문요약

간이식 수술 후 섬망 발생 관련 요인 분석

간이식 후 섬망은 치매와 달리, 원인 인자가 정상화되면 대부분 호전되고 평균적으로 5일 이내 회복하는 것으로 알려져 있다. 고전적으로 섬망은 일시적 증상이라는 의견도 있으나 치료지연, 재원기간 및 의료비용 증가와 연관이 있으므로 섬망 발생의 잠재적인 고위험군 환자를 식별하는 것은 매우 중요하다.

간이식 후 섬망 발생에 영향을 미치는 독립변수를 확인하기 위해 단일 상급종합병원에서 2016년 1월부터 2021년 5월 기간 중 간이식 수술을 받은 성인을 대상으로 후향적 코호트 연구를 시행했다. 대상자 중 다장기 동시 이식, 협의 수술, 조사기간 중 해당기관에서 2회 이상의 간이식 시행, 수술 전 섬망 있음이 기록된 환자를 제외한 2,228명에 대해 간이식 후 섬망 발생 위험요인을 확인했다. 간이식 후 섬망이 발생한 환자의 발생 시작일을 확인한 결과 섬망이 발생한 환자의 80%가 수술 후 6일 이내 발생했으며 6일 이후 섬망 발생률이 둔화되었다. 본 연구에서는 급성기 치료 6일 이내 기간 중 섬망 발생여부에 따라 간이식 후 섬망 발생 위험요인을 확인했다.

월콕슨순위합검정 및 카이제곱검정을 통해 섬망 발생여부에 따른 두 그룹 간 유의한 차이가 있는지 확인했다. 회귀질환인 경우 상대위험도는 오즈비에 의해 근시될 수 있으나 본 연구의 결과 발생률은 10%이상으로 상대위험도와 오즈비 사이의 차이가 증가하기 때문에 로지스틱 회귀분석을 통해 확인한

오즈비와 포아송 회귀분석을 통해 확인한 상대위험도의 유의한 차이를 확인했다. 카플란-마이어 분석을 통해 간이식 후 섬망 발생률을 계산하고 로그 순위법으로 간이식 후 섬망 발생률에 유의한 차이가 있는지 비교했으며 콕스 비례위험모형을 통해 섬망 발생 비례위험비를 분석했다. $p < 0.05$ 를 기준으로 통계적 유의성을 확인했으며 자료분석은 SAS window version 9.4를 사용했다.

로지스틱 회귀분석에서 유의하게 확인된 고등교육 이상인 경우[OR 0.65(95% CI 0.43–0.98)], 수술 후 혈청 K(mmol/L) [OR 0.54(95% CI 0.29–0.99)]는 포아송 회귀분석에서 유의하게 확인되지 않았다. 또한 로지스틱 회귀분석에서 유의하지 않은 변수 중 내원 전 부정맥용제 복용력이 있는 경우[RR 1.33(95% CI 1.00–1.76)], 수술 전 CTP등급이 높을수록[A vs B RR 1.68(95% CI 1.00–2.82), A vs C RR 2.08(95% CI 1.15–3.76)] 간이식 후 섬망 발생 상대위험도가 높았다. 로지스틱 회귀분석 및 포아송 회귀분석 모두에서 유의한 변수는 60세 이상 연령[OR 2.35(95% CI 1.58–3.48), RR 1.83(95% CI 1.38–2.42)], 수술 전 간성 뇌증을 경험한 경우[OR 2.31(95% CI 1.53–3.49), RR 1.76(95% CI 1.33–2.31)], 수술 전일 혈청 Na (mmol/L) [OR 0.93(95% CI 0.88–0.98), RR 0.95(95% CI 0.92–0.98)], 수술 익일 혈청 Na(mmol/L) [OR 1.11(95% CI 1.03–1.18), RR 1.07(95% CI 1.02–1.13)], 수술 익일 혈청 Cr(mg/dL) [OR 1.71(95% CI 1.00–2.91), RR 1.49(95% CI 1.04–2.14)], 수술 익일 혈청 Protein(g/dL) [OR 0.45(95% CI 0.25–0.78), RR 0.57(95% CI 0.39–0.83)], 입원부터 수술까지 기간(일) [OR 1.02(95% CI 1.00–1.03), RR 1.01(95% CI 1.00–1.02)]의 오즈비와 상대위험도 비율 차이를 확인했다.

콕스비례위험 모형에서 간이식 수술 시 연령이 60세이상인 경우[HR 2.03(95% CI 1.46–2.81)], CTP 등급이 A대비 C[HR 2.15(95% CI 1.10–4.20)], 수술 전 간성 뇌증을 경험한 경우[HR 1.89(95% CI 1.35–2.64)],

수술 전일 혈청 Na(mmol/L) [HR 0.95(95% CI 0.91–0.99)], 수술 익일 혈청 Na (mmol/L) [HR 1.07(95% CI 1.01–1.13)], 수술 익일 혈청 Protein (g/dL) [HR 0.52(95% CI 0.34–0.81)], 입원부터 수술까지 기간(일) [HR 1.01(95% CI 1.00–1.02)]는 간이식 후 섬망 발생 비례위험도에 영향을 미치는 유의미한 독립변수임을 확인했다.

섬망 발생의 잠재적 요인이 있는 고위험군 환자를 식별하여 간이식 후 섬망 발생을 주의 깊게 관찰하고 평가함으로써 조기 중재를 시행하면 환자의 긍정적인 회복에 도움을 줄 것이다. 연구결과를 바탕으로 간이식 후 섬망 발생 환자를 예측하기 위한 수술 전 선별검사 도구 개발 및 예방적 중재 등 전향적인 연구가 추가로 필요할 것이다.

핵심어: 간이식 후 섬망, 포아송 회귀분석, 콕스비례위험모형

I. 서론

1. 연구의 필요성

2019년 우리나라의 뇌사 장기 기증자 수는 인구 100만명당 8.7명으로 스페인 49.6명, 미국 36.1명, 프랑스, 영국, 호주 20명 이상과 비교해 매우 부족한 실정이다(Joo, 2021). 기증된 뇌사자 수가 장기이식이 필요한 대기자수에 미치지 못해 생체간이식 시행비율이 높고, 두명의 기증자에게 간을 기증받는 2:1 생체간이식, ABO 혈액부적합 간이식 등 생체간이식 기증자의 범위가 확대되고 있으며, 높은 간이식 성공률을 자랑하고 있다(Lee, Song and Yoon, 2019).

섬망은 간이식 후 흔한 합병증으로 알려져 있고, 9-47%까지 다양한 발생률을 보인다(Lewis and Howdle, 2003; Oliver et al., 2017; Park et al., 2020; Patrono et al., 2020). 뇌의 기능을 만성적으로 악화시키는 질환인 치매와 달리 증상은 매우 유사하지만 원인 인자가 정상화되면 대부분 호전되고(Oh and Park, 2019) 이식편(Graft) 생존에는 유의한 영향을 미치지 않으며(Patrono et al., 2020) 간이식 후 첫 24-48시간 이내에 발생하여 평균적으로 수술 후 5일 이내에 해결된다(Piñero et al., 2018). 환자는 간이식 후 혈액학적 및 전신적으로 급격한 변화를 겪고 의료진은 면역 반응 및 중요한 신체기능 변화에 집중하여 섬망 위험이 간과될 수 있다(조옥희 et al., 2009). 고전적으로 수술 후 섬망은 일시적인 증상이라는 의견도 있으나 기능 회복어려움, 치료지연, 재원기간 및 의료비용의 증가와 연관이 있으므로 (Lee and Kim, 2014; Oliver et al., 2017; Park et al., 2020; Patrono et al., 2020; Serafim et al., 2012; Vasilevskis et al., 2018; 이은희, 2009) 섬망이 발생하기 전에 위험요인을 인지하고 적시에 식별하여 치료하는 것은 매우 중요

하다(Lescot et al., 2013; Whitlock, Vannucci and Avidan, 2011).

국내 단일 의료기관에서 간이식 후 섬망 발생까지 걸리는 시간 정보를 활용하여 간이식 수술 후 섬망 발생률 차이의 유의성을 확인하고 간이식 수술 후 섬망 발생 위험요인을 확인한다. 이를 섬망 발생 고위험군 확인, 섬망 발생 예방 및 식별의 참고자료로 활용하여 간이식 수술 환자의 긍정적인 회복에 도움이 되고자 한다.

2. 연구 목적

단일 상급종합병원에서 간이식을 받은 성인을 대상으로 간이식 후 섬망 발생여부에 따른 두 그룹간 특성을 비교하고 간이식 후 섬망 발생에 영향을 미치는 요인을 확인하여 섬망 발생 고위험군 예측에 활용한다.

본 연구의 세부 목적은 다음과 같다.

첫째, 간이식 수술 후 섬망 발생 여부에 따른 환자들의 인구 사회학적 특성 및 임상병리학적 특성을 파악한다.

둘째, 간이식 수술 후 섬망 발생에 영향을 미치는 요인을 오즈비와 상대 위험도를 통해 확인한다.

셋째, 간이식 후 섬망 발생 위험요인별 비례위험도를 확인한다.

Ⅱ. 이론적 배경

1. 간이식 현황

간이식은 말기 간질환 또는 간세포암 등 간질환에 대한 치료 방법으로 수혜자의 손상된 간을 적출하고 공여자 또는 뇌사 장기 기증자의 간을 수혜자에게 이식해 주는 수술 방법이다.

1963년 미국에서 처음 간이식이 시작된 이후 현재 국내를 포함한 전세계에서 활발히 진행되고 있다. 면역억제제 부재 시 이식 후 1년 생존율이 20%를 넘지 않았으나 1983년 면역억제제 사이클로스포린(Cyclosporine)이 임상에 처방된 뒤 당시 1년 생존율이 20%에서 80% 이상으로 높아졌다(최순호 et al., 2007). 국내에서 1988년 처음 간이식이 시도된 이후 1994년 혈연간 부분 생체 간이식, 2000년 두 명의 기증자로부터 간을 이식 받는 2:1 생체 간이식, 2008년 간이식 수술 전 탈감작 요법 전 처치 후 혈액 부적합 간이식(Song et al., 2016)에 이르기까지 간이식 적응증 범위가 점차 확대되고 있다.

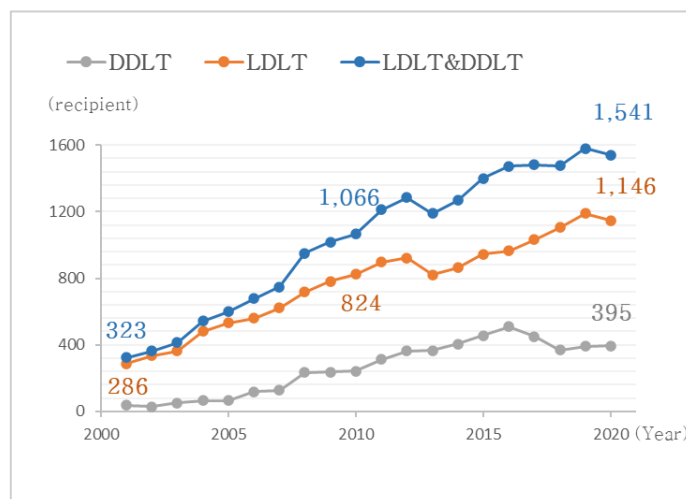


Fig.1. Number of liver transplants by year

Table1. Liver transplant candidates & Liver transplant (over 65 years)

Classification	2015	2016	2017	2018	2019
LT candidates	4,774	4,969	5,411	5,649	5,804
LT (over 65 years)	120	145	143	171	202

보건복지부 국립장기조직 혈액 관리원(KONOS: Korean Network for Organ Sharing)의 2019년도 장기 등 이식 및 인체조직 기증 통계연보에 따르면 2019년 한 해 동안 국내에서 1,579명에게 간이식이 시행되었으며, 이중 생체 간이증이 74%를 차지했다(Fig.1). 간이식이 말기간질환의 유일한 치료법으로 안정성이 입증되면서 2011년-2020년까지 국내에서 1000건/년 이상의 간이식이 시행되고 있고 이식대기자 수 및 65세이상 이식환자 또한 지속적으로 증가하고 있다(Table1).

2. 평가도구

1) CTP(Child-Turcotte-Pug) score

CTP 분류는 1964년부터 간경변환자의 중증도 및 예후를 예측하기 위해 사용되었으며 약간의 변형을 통해 현재까지도 이용되고 있다(Fortune et al., 2017). CTP 분류는 혈청 Total bilirubin(mg/dL), Albumin(g/dL), PT(INR)와 복수, 간성 뇌증 정도에 따라 각 항목당 1-3점을 매기고, 합산 점수에 따라 3개의 등급 A, B, C로 나누어 분류하며 점수가 높은 등급 C로 갈수록 응급도가 높다고 판단한다.

우리나라는 2000년 2월 장기 등 이식에 관한 법률이 제정된 이후, CTP 등급을 기준으로 하는 응급도에 따라 뇌사 장기 기증자의 간장 분배를 시행했다. 하지만 2016년 6월부터 CTP 평가 요소 중 간성 뇌증에 대한 평가는

의료진의 주관적 판단이 개입될 수 있다는 점을 고려하여 MELD(Model for End Stage Liver Disease)를 적용하는 것으로 장기분배 기준이 변경되었지만 (김명수, 2016), 아직까지는 간이식 대상자의 이식 시기나 치료 계획에 있어 CTP 등급을 함께 고려하고 있다(이지아 et al., 2018).

Table2. CTP(Child–Turcotte–Pug) score calculation

Parameter	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1–2 (or precipitant–induced)	Grade 3–4 (or chronic)
Ascites	None	Mild/Moderate (diuretic–responsive)	Severe (diuretic–refractory)
Total bilirubin (mg/dL)	< 2	2–3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
PT(INR)	< 1.7	1.7–2.3	> 2.3

* **CTP score** is obtained by adding the score for each parameter.

CTP class : A = 5–6 points, B = 7–9 points, C = 10–15 points

2) MELD (Model for End–Stage Liver Disease) score

간경변으로 경경정맥 간내문맥정맥 단락술(Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행 받은 환자의 3개월 사망률을 예측하기 위해 만들어진 도구이나, 2016년 6월부터 간이식대기자의 이식 우선순위를 결정하는데 적합한 시스템으로 채택되어 활용되고 있다(김명수, 2016).

MELD점수는 간의 합성 기능, 배설 기능 및 간질환의 전반적인 전신 효과를 반영한 객관적 변수인 혈청 Total bilirubin(mg/dL), Creatinine (mg/dL), PT(INR)을 이용하여 점수를 산출한다. 간의 합성기능은 PT(INR)을 통해 평가되며, 이는 응고인자를 생성하는 간의 능력을 반영하는데 간질환

의 중증도를 예측 시 가중치를 부여한다. 간의 배설능력은 혈청 Total bilirubin(mg/dL) 수치에 반영된 담즙 생성 및 배설 능력을 통해 평가하고, 전신 효과에 대해서는 신장기능에 미치는 영향을 통해 평가한다. 3개의 객관적 수치는 쉽게 구하고 계산할 수 있으며 모두 독립적인 수치일 뿐 아니라 주관적 요소가 없어 간이식 대기자 중 수혜자 선정의 공정성이 높다(Mangus and Tector, 2018). 계산된 점수가 1점만 올라도 수술 위험성이 비례하여 증가하며 예후가 불량함을 의미한다(Wiesner et al., 2003).

MELD Score

$$= [0.957 \times \log_e(\text{Creatinine (mg/dL)}) + 0.378 \times \log_e(\text{Total bilirubin (mg/dL)}) + 1.120 \times \log_e(\text{PT (INR)}) + 0.643] \times 10$$

3) ASA class (American Society of Anesthesiologists classification)

미국 마취과학회에서 정한 마취 전 환자신체 상태 평가 분류체계로 임상의에게 수술 위험을 예측하는 데 도움이 될 수 있는 환자의 생리적 상태에 대한 간단한 분류를 제공하기 위해 개발되었다(Doyle et al., 2021).

Table3. ASA class (American Society of Anesthesiologists classification)

Class	Description
Class 1	A normal healthy patient
Class 2	A patient with mild systemic disease
Class 3	A patient with severe sytemic disease
Class 4	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life
Class 5	A moribund patient who is not expected to survive without the operation
Class 6	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes

4) CAM (Confusion assessment method) –ICU

섬망 진단에 가장 널리 사용되는 임상 평가 도구인 CAM(Confusion Assessment Method) –ICU은 정식 정신과 교육을 받지 않은 의료진이 사용하도록 설계된 도구로(Ely et al., 2001; Rieck, Pagali and Miller, 2020) 5분 이내 평가가 가능하다.

CAM–ICU는 진정 평가 단계와 섬망 평가 단계로 나뉘는데, 먼저 RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)를 이용하여 진정수준을 평가한다 (Table4). –4점 또는 –5점이면 평가를 중지하고, –3점이상이면 섬망을 평가하는데 급성 정신상태 변화 또는 심한 정신상태 변동을 보이고 주의력 결핍이 있는 환자가 비체계적 사고나 의식수준 변화가 관찰되면 섬망으로 진단한다 (Supplemental Figure S1.) (전경만, 2014).

Table 4. RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)

Score	Classification	Description
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff
+3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s); aggressive
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement, fights ventilator
+1	Restless	Anxious but movements not aggressive vigorous
0	Alert and calm	
–1	Drowsy	
–2	Light sedation	Not fully alert, but has sustained awakening (eye-opening/eye contact) to voice (> 10 sec) Briefly awakens with eye contact to voice (< 10 sec)
–3	Moderate sedation	Movement or eye opening to voice (but no eye contact)
–4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation
–5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

3. 용어의 정의

1) DDLT (Deceased Donor Liver Transplantation)

뇌사자 간이식은 수혜자의 손상된 간을 적출하고 뇌사자의 간을 전체 또는 부분 수혜자에게 이식하는 수술이다.

2) LDLT (Living donor liver transplantation)

생체 간이식은 건강한 공여자의 간 일부를 수혜자에게 이식하는 방법이다.

3) POD (Post-Operative Delirium)/non-POD

수술 후 섬망(POD)은 수술 환자에게 나타나는 섬망의 한 형태로, 일반적으로 수술 후 1~3일 사이에 최고조에 달한다(Whitlock, Vannucci and Avidan, 2011). 본 연구에서는 간이식 후 섬망이 발생한 그룹을 POD로 표기하고 섬망이 발생하지 않은 그룹을 non-POD로 표기한다.

4) GRWR (Graft-to-Recipient Weight Ratio)

이식편(Graft)의 무게가 환자의 체중에 비하여 차지하는 비율을 뜻하는 것으로 백분율로 환산하여 표시한다. 보통 0.8% 이상이 되어야 수혜자에게 안전하다고 보며(Wong et al., 2021), 체구가 큰 수혜자는 대사요구량을 충족시키기 위해 그만큼 큰 이식편(Graft)이 필요하고 이식편(Graft)이 적은 경우 공여자와 수혜자의 안전을 고려하여 2명의 공여자에게 기증받기도 한다(Rauchfuss et al., 2016).

5) ABOi (ABO-incompatible) LT / ABOc (ABO-compatible) LT

ABO적합 생체기증자가 없는 경우 ABO부적합 간이식을 고려할 수 있다. 수술 전 항-CD20 단일클론항체 전 처치 및 총혈장교환술 등을 시행하여 항체 반응을 억제한 뒤 ABO 부적합 간이식이 시행되면서 생체 간이식 적응

범위가 확장됐다(Song et al., 2016). ABO 부적합 고형장기 이식 후에 2~3주가 지나면 적응(accommodation)이 일어나 ABO 항체의 역가가 높아지지만 이식된 장기에는 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다(Garcia de Mattos Barbosa, Cascalho and Platt, 2018).

Ⅲ. 연구방법

1. 연구의 틀

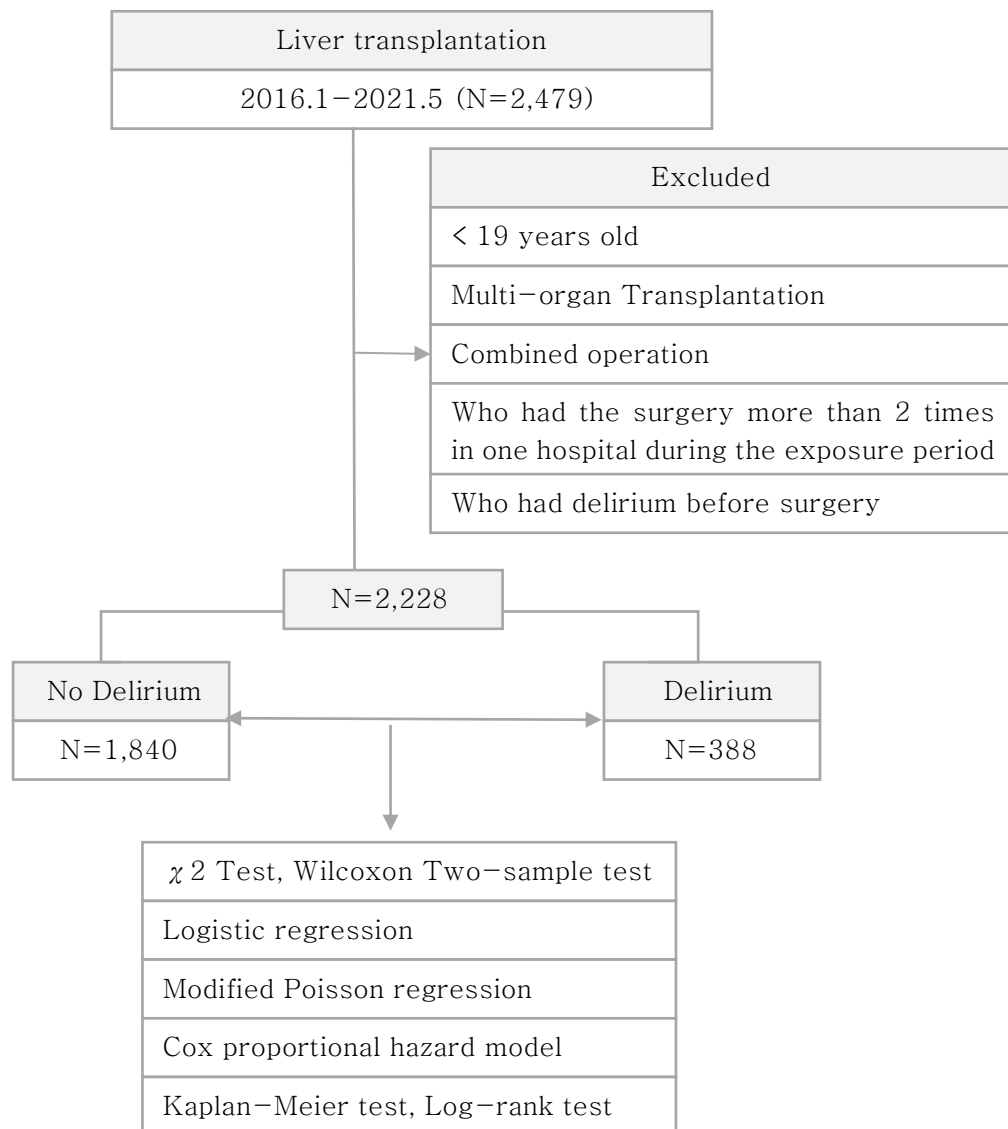


Fig.3. The framework of research

2. 연구대상 및 자료수집 방법

이 연구는 단일 상급종합병원에서 2016년 1월부터 2021년 5월까지 간이식 수술을 받은 성인을 대상으로 하였으며 이 중 심장/신장/폐 등 다장기 동시 이식을 시행한 경우, 협의 수술이 진행되거나 조사 기간내에 해당기관에서 2회이상의 간이식을 시행한 경우, 수술 전 섬망이 기록된 환자는 대상에서 제외했다. 임상연구심의위원회(IRB: Institutional Review Board)의 승인을 받은 연구계획서 및 증례계획서에 따라 후향적 코호트 연구를 시행했다(IRB 승인과제번호: 2021-0906).

1) 대상자료 수집방법

전자의무기록(EMR: Electronic Medical Record) 및 임상연구지원 시스템 내 정보를 활용하여 단일 상급종합병원에서 2016년 1월부터 2021년 5월 중 간이식술 처방이 발생한 환자의 자료를 수집했다(Table5). 환자 정보는 비식별 처리되었으며, 일상적인 진료과정에서 이미 얻어진 의무기록 정보를 수집하여 후향적으로 분석하여 환자 치료 경과에 영향을 미치지 않는다.

Table5. Insurance EDI codes of liver transplants

EDI	EDI Korean name	EDI	EDI Korean name
Q8043	간이식-뇌사자(분할)-좌외측구역	Q8050	간이식-생체(두개의절편이용)
Q8044	간이식-뇌사자(분할)-좌엽	Q8048	간이식-생체(확대우엽)
Q8040	간이식-뇌사자(전간)	Q8045	간이식-생체(좌외측구역)
Q8041	간이식-뇌사자(전간)-우삼구역	Q8046	간이식-생체(좌엽)
Q8042	간이식-뇌사자(전간)-단순우엽	Q8049	간이식-생체(변형우엽)
Q8143	간이식-뇌사자(분할)-좌외측구역-재이식	Q8047	간이식-생체(단순우엽)
Q8140	간이식-뇌사자(전간)-재이식	Q8150	간이식-생체(두개의절편이용)-재이식
Q8141	간이식-뇌사자(전간)-우삼구역-재이식	Q8148	간이식-생체(확대우엽)-재이식
Q8142	간이식-뇌사자(전간)-단순우엽-재이식	Q8145	간이식-생체(좌외측구역)-재이식
		Q8146	간이식-생체(좌엽)-재이식
		Q8149	간이식-생체(변형우엽)-재이식

2) 변수 선정 방법

변수는 크게 인구사회학적 특성과 투약력, 바이러스 검사결과, 질환 정보, 혈액학적 결과, 수술 관련 변수, 재원 관련 변수로 구분했고 주관심 변수는 섬망 발생여부이다.

인구사회학적 변수로는 나이, 성별, 혈액형, 흡연력, 음주력, 체질량 지수 (BMI: Body mass index), 종교 여부, 교육 정도, 결혼상태, 의식상태를 선정했으며, 투약력 변수는 내원 시 조사된 복용력 정보에서 부정맥용제, 이뇨제, 정신신경용제 복용 여부, 수술당일/익일 Dexmedetomidine 투약 여부를 확인했다. 바이러스 검사결과 변수는 HBc IgG & IgM Ab, HBc IgM Ab, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe를 선정했고, 질환 정보는 당뇨병여부, 고혈압여부, CTP등급, MELD점수, 간암여부, 간경화여부, 담도경화여부, 알코올성간질환여부, 간성 뇌증여부, 정맥류출혈여부, 간신증후군여부, 복수여부, 독성간질환여부, 자가면역간질환여부를 확인했다. 수술 전일/익일 혈액학적 검사결과 중 PT(INR), Na(mmol/L), K(mmol/L), Cr(mg/dL), Mg(mEq/L), Protein(g/dL), Albumin(g/dL), Total bilirubin(mg/dL) 결과를 확인했고 수술 관련 변수는 마취 직전 환자 평가(ASA: American society of anesthesiologists classification), 수술 중 지속적 신대체요법 여부, 생체/사체 기증자 이식 여부, 재이식 여부, 간이식 기증자 수(싱글/듀얼), ABO혈액 부적합 여부, 기증자 관계 정보, 수술 중 수혈된 적혈구 용량(unit), 마취 시간(hr), 이식편대체중비(%)을 확인했으며 재원 관련 정보는 입원부터 수술까지 걸린 기간(일), 재원 기간(일), 수술 후 중환자실 재원 기간(일)으로 선정했다. 수술 후 섬망 관련 정보는 간호과정기록을 통해 확인했고, 간이식 수술 위한 내원 시 발생한 정보를 수집했으나 부득이하게 내원 이외 정보로 대체한 경우는 데이터 처리에 기재했다.

3) 데이터 처리

(1) 주관심 변수: 섬망

간호 과정에 섬망 있음은 표준화된 코드로 기록되어 있어 해당정보를 확인했다. 수술 전에 섬망 있음 기록이 있는 경우 조사대상에서 제외했으며, 수술 후 섬망 있음 간호과정 기록이 있는 경우 섬망을 진단하는 CAM-ICU (confusion assessment method for the ICU) 검사여부 및 결과를 확인했다. CAM-ICU는 섬망 진단에 가장 널리 사용되는 임상 평가 도구로 (Rieck, Pagali and Miller, 2020) 이번 연구의 섬망 기준은 CAM-ICU 양성반응이 기록된 경우나, CAM-ICU 검사결과를 확인할 수 없으나 수술 후 2일 이상 간호 과정에 섬망 있음이 기록된 환자는 섬망 있음으로 정의했다. Cox Proportional Hazard Model과 Log rank test을 위해 조사된 최초 섬망 발생 일자 는 간호 과정에 섬망 있음이 최초 기록된 일자와 CAM-ICU 최초 양성 검사 결과 일자가 일치하는 경우 해당 일자를 사용하였으나, 불일치하는 경우 간호과정 섬망 있음이 최초 작성된 날짜를 기준으로 정의했다.

간이식 수술 후 재원 기간 중 섬망이 발생한 환자의 80%가 수술 후 6일 이내 발생했고, 간이식 6일 이후 섬망 발생률이 급격히 둔화됨을 확인했다 (Table6). 6일이내 급성기 치료기간 중 섬망 발생 여부에 따른 섬망이 발생한 그룹과 발생하지 않은 그룹을 구분 후 발생 위험요인을 비교했다.

Table6. The incidence of delirium after surgery

발생일자	POD#1	POD#2	POD#3	POD#4	POD#5	POD#6	POD#11	POD#20
섬망환자 (%)	5.9%	10.2%	12.7%	14.8%	16.2%	17.4%	19.6%	20.6%
간이식전체								
섬망환자 (%)	27.0%	46.8%	58.6%	68.0%	74.6%	80.0%	89.9%	94.6%
섬망환자전체								
섬망발생누적환자(명)	131	227	284	330	362	388	436	459

* POD(Post operative day)

(2) 혈액학적 검사

수술 전일과 익일 확인한 PT(INR), Na(mmol/L), K(mmol/L), Cr(mg/dL), Mg(mEq/L), Protein(g/dL), Albumin(g/dL), Total bilirubin(mg/dL)의 혈액학적 검사결과가 여러 개인 경우 평균값을 사용했다.

바이러스 검사 HBc IgG & IgM Ab, HBc IgM Ab, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe는 수술일로부터 1년이내의 결과값을 확인했고, 결과값이 여러 개인 경우 수술일과 가장 가까운 결과값을 사용했다.

(3) ASA class (American Society of Anesthesiologists Classification)

마취 전 환자상태평가 기록과 마취직전 환자상태 평가 기록 값이 상이한 경우 마취 직전 환자상태평가 기록 점수를 사용했다.

(4) 내원 전 복용력

간이식 수술 내원 시 작성된 간호정보조사지의 환자의 복용 약물 정보에 식약처 의약품 분류를 매핑하여 식약처 의약품 분류 번호 중 다음 분류 번호에 해당하는 약물의 복용력을 조사했다(212 부정맥용제, 213 이뇨제, 117 정신신경용제).

(5) 지속적 신대체요법

지속적 신대체요법관련 정보는 수술 이전 또는 이후 시행여부와 무관하게 수술 중 지속적 신대체요법(IoCRRT: Intraoperative continuous renal replacement therapy) 시행 자료를 사용했다.

(6) 간질환 여부

암, 간경화, 담도경화, 알코올성간질환, 독성간질환, 자가면역간질환 여부는 수술 전 진단 대신, 채취된 간의 병리결과를 기반으로 결과 값을 정의했다.

3. 분석방법

수집된 자료 중 연속형 변수는 Kolmogorov-Smirnov test를 통해 정규성을 검증했고 Wilcoxon's rank sum test(=Mann Whitney test)를 사용하여 통계적으로 유의한 두 그룹 간의 차이가 있는지 확인했다.

범주형 변수는 환자들이 인구사회학적 특성과 임상병리학적 특성을 알아보기 위해 빈도분석을 수행하고 Chi-square test를 통해 섬망 발생 여부에 따른 두 그룹 간의 유의한 차이가 있는지 확인했다.

희귀질환인 경우 상대위험도는 오즈비에 의해 근시될 수 있으나 결과 발생률이 10%이상으로 일반적일 때 발생률이 증가함에 따라 상대위험도와 오즈비 사이의 차이가 증가하기 때문에 상대위험도를 추정하는 것이 바람직하다(McNutt et al., 2003). 본 연구의 간이식 후 섬망 발생 환자 비율은 21.8%로 Logistic regression(OR methods: Binomial regression using logit link function)과 Modified Poisson regression(RR methods: Poisson regression with robust standard errors) 모델을 통해 단일 의료기관 코호트 자료에서 오즈비(OR: Odds ratio)와 상대위험도(RR: Relative risk)의 유의한 차이를 확인했다(Chen et al., 2018; Zou, 2004).

Kaplan-Meier test를 사용하여 간이식 후 섬망 발생률을 계산하고 Log rank test로 간이식 후 섬망 발생률에 유의한 차이가 있는지 비교했으며 Multivariable cox proportional hazard model로 섬망 발생 비례위험비를 분석했다. $p < 0.05$ 를 기준으로 통계적 유의성을 확인했고, 자료분석은 SAS window version 9.4를 사용했다.

IV. 연구결과

1. 연구대상자의 일반적 특성에 대한 결과

2016년 1월부터 2021년 5월까지 간이식 수술을 받은 환자 2,479명 중 만 19세 미만, 간이식 수술 중 타 진료과와 협의 수술, 타 장기 동시 이식, 조사 기간 중 2회 이상의 간이식 기록, 수술 전 섬망 있는 환자를 제외한 2,228명을 연구대상자로 확정했다.

간이식 수술을 시행한 환자 중 485명(21.8%)이 재원 기간 중 섬망을 경험했으며, 섬망을 경험한 환자의 80%가 수술 후 6일이내, 90%가 11일이내, 95%가 20일이내 섬망이 발생했다. 이번 연구에서는 간이식 수술 이후 6일이내 기간 동안 섬망이 발생한 환자(POD그룹, 388명)와 6일이내 섬망이 발생하지 않은 환자(non-POD그룹, 1,840명)의 인구사회학적 특성과 투약력, 바이러스 검사결과, 질환 정보, 혈액학적 결과, 수술 관련 변수, 재원일 관련 정보를 비교 분석했다.

인구사회학적 특성은 다음과 같았다. 60세이상 환자비율은 non-POD그룹에서 29.8%인 반면, POD그룹에서는 45.6%로 높았으며, 이는 통계적으로 유의했다($p < .0001$). 성별은 non-POD그룹 대비 POD그룹에서 여성 비율이 유의하게 높았고(27.3% vs 34.3%, $p = 0.007$), 혈액형은 다른 혈액형 대비 A형 비율이 두 그룹 모두 높았지만 이는 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.434$). 흡연율은 non-POD그룹에서 금연자, POD그룹에서는 흡연을 한적 없는 환자의 비율이 가장 높았으며 통계적으로 유의했고($p = 0.024$) 음주력 또한 현재 음주를 하는 환자 비율이 non-POD그룹에서 5.6%, POD그룹에서 11.3%로 두 그룹간 차이는 유의했다($p = .000$). BMI는 저체중($BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$)인 환자의 비율이 non-POD그룹에서 3.5%, POD그룹에서 7.3%

로 두 그룹간 통계적으로 유의한 차이를 보였고($p=0.003$). 종교는 기독교, 천주교, 불교 및 기타종교 대비 무교의 비율이 두 그룹에서 가장 높았으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.333$). 교육수준을 중등교육 이하와 고등교육 이상으로 나누었을 때, 중등교육 이하 대비 고등교육이상의 비율이 non-POD그룹 대비 POD그룹에서 낮았으며 이는 통계적으로 유의했다(79.6% vs 68.0%, $p<.0001$). 결혼 상태는 그룹간 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었고($p=0.826$) 의식상태는 의식상태가 명료하지 않은 환자 대비 의식상태가 명료한 환자의 비율이 non-POD그룹에서 94.0%, POD그룹에서 76.3%로 차이를 보였으며 이는 통계적으로 유의했다($p<.0001$).

환자의 투약관련 특성은 다음과 같았다. 내원 시 조사된 복용력에 부정맥 용제를 복용하지 않는 경우가 두 그룹 모두에서 높았지만 통계적으로 유의하지 않았고($p=0.630$), 이뇨제 복용여부는 non-POD그룹에서 복용하지 않는 환자가 많은 반면 POD그룹에서는 복용하는 환자 비율이 높았으며 이는 통계적으로 유의했다($p<.0001$). 정신신경용제를 복용하는 환자의 비율은 non-POD그룹이 4.3%, POD그룹이 9.4%로 유의한 차이를 보였고($p<.0001$), 수술 당일 Dexmedetomidine 투약력이 있는 환자의 비율은 non-POD 그룹 대비 POD그룹에서 더 낮았고 이는 통계적으로 유의하였으며(8.9% vs 5.2%, $p=0.021$), 수술 익일 Dexmedetomidine 투약력이 있는 환자 비율은 non-POD그룹대비 POD그룹에서 유의하게 높았다(1.3% vs 4.4%, $p=0.000$).

바이러스 검사결과 특성은 다음과 같았다. 두 그룹에서 HBc IgG & IgM Ab, HBc IgM Ab, Anti-HCV, HBeAg, Anti-HBe는 두 그룹간 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었다($p=0.555$, $p=0.794$, $p=0.932$, $p=0.517$, $p=0.842$). HBsAg은 non-POD그룹대비 POD그룹의 음성 비율이 통계적으로 유의하게 높았고(52.7% vs 68.1%, $p<.0001$), Anti-HBs은 non-POD그룹 대비 POD그룹의 양성 비율이 유의하게 높았다(36.8% vs 48.1%, $p<.0001$).

질환정보는 다음과 같았다. 두 그룹 모두 당뇨병과 고혈압이 없는 환자의 비율이 높았지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.416$, $p=0.295$). CTP 등급은 non-POD그룹에서 C등급이 가장 적은 반면, POD 그룹에서 C등급이 가장 많았고 이는 통계적으로 유의했다(26.4% vs 61.6% , $p<.0001$). MELD점수는 non-POD그룹에서 24점 미만이 82.0% 인 반면, POD그룹은 54.8% 로 그룹간 차이를 보였으며 이는 통계적으로 유의했다($p<.0001$). 간암환자의 비율은 non-POD그룹 대비 POD그룹에서 유의하게 낮았으며(36.3% vs 21.7% , $p<.0001$) 간경화 및 담도경화는 두 그룹간 유의한 차이가 없었다($p=0.402$, $p=0.695$). 알코올성 간질환 환자 비율(24.6% vs 40.2% , $p<.0001$)과 간성 뇌증 환자 비율(18.5% vs 46.7% , $p<.0001$)은 non-POD그룹대비 POD그룹에서 유의하게 높았다. 정맥류출혈은 두 그룹간 유의한 차이가 없었고($p=0.405$) 간신증후군환자 비율(5.8% vs 25.0% , $p<.0001$)과 복수가 있는 환자의 비율(31.9% vs 50.8% , $p<.0001$)은 POD 그룹에서 통계적으로 유의하게 더 높게 나타났으며, 독성간질환과 자가면역 간질환은 두 그룹간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=1.000$, $p=0.290$)

수술 전일 혈액학적 검사에서 PT(INR), Cr(mg/dL), Mg(mEq/L), Total bilirubin(mg/dL)은 non-POD그룹대비 POD그룹에서 높은 결과값을 확인했고, 이는 통계적으로 유의했다{PT(INR) [(Median 1.34, IQR 0.50) vs (Median 1.77, IQR 0.89), $p<.0001$], Cr[(Median 0.79, IQR 0.36) vs (Median 1.01, IQR 1.22), $p<.0001$], Mg[(Median 1.97, IQR 0.29) vs (Median 2.00, IQR 0.35), $p=0.0034$], Total bilirubin[(Median 1.50, IQR 3.80) vs (Median 5.70, IQR 21.80), $p<.0001$]}. 반면 Na(mmol/L), K(mmol/L), Protein (g/dL), Albumin(g/dL) 수치는 non-POD그룹대비 POD그룹의 결과값이 낮았으며 통계적으로 유의했다{Na[(Median 140.00, IQR 6.00) vs (Median 137.00, IQR 7.67), $p<.0001$], K[(Median 4.00, IQR 0.60) vs (Median 3.90, IQR 0.90), $p=0.001$], Protein[(Median 6.30, IQR

1.10) vs (Median 5.70, IQR 1.10), $p < .0001$], Albumin[(Median 3.10, IQR 0.80) vs (Median 2.95, IQR 0.70), $p < .0001$]}.

수술 익일 혈액학적 검사결과에서 Cr(mg/dL), Mg(mEq/L), Total bilirubin(mg/dL) 수치는 non-POD그룹대비 POD그룹에서 높은 결과 값을 확인했고, 이는 통계적으로 유의했다{Cr[(Median 0.96, IQR 0.40) vs (Median 1.14, IQR 0.64), $p < .0001$], Mg[(Median 2.06, IQR 0.26) vs (Median 2.09, IQR 0.31), $p = 0.010$], Total bilirubin[(Median 3.60, IQR 3.53) vs (Median 5.60, IQR 5.18), $p < .0001$]} . 반면 PT(INR), Protein (g/dL), Albumin(g/dL) 수치는 non-POD그룹대비 POD그룹의 결과값이 낮았고 통계적으로 유의했으며{PT(INR)[(Median 1.82, IQR 0.34) vs (Median 1.78, IQR 0.39), $p = 0.014$], Protein[(Median 4.95, IQR 0.70) vs (Median 4.70, IQR 0.70), $p < .0001$], Albumin[(Median 3.50, IQR 0.43) vs (Median 3.38, IQR 0.43), $p < .0001$]} 수술 전일 검사결과와 달리 익일 혈청검사에서는 Na와 K 검사 결과값은 두 그룹간 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다($p = 0.146$, $p = 0.131$).

수술관련 변수는 다음과 같았다. ASA점수는 non-POD그룹대비 POD그룹이 2점 초과 환자 비율이 유의하게 높았고(82.2% vs 87.8%, $p = 0.010$), 수술 중 지속적 신대체요법 환자 비율은 non-POD 그룹에서 9.8%, POD그룹에서 30.9%로 그룹간 유의한 차이를 보였다($p < .0001$). 사체 기증자 간이식 환자 비율(10.7% vs 28.9%, $p < .0001$)과 재이식 환자 비율(1.8% vs 3.6%, $p < .0001$)은 non-POD그룹대비 POD그룹에서 통계적으로 유의하게 높았다. 2:1 생체간이식 여부 및 ABO혈액부적합 간이식은 두 그룹간 유의한 차이를 확인할 수 없었다($p = 0.092$, $p = 0.744$). 기증자 관계 정보에서 두 그룹 모두 부모, 자녀간 기증 비율이 가장 높았고 non-POD그룹대비 POD그룹에서 부모자녀 외 이식비율이 높았으며 이는 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었다(28.5% vs 38.7%, $p < .0001$). non-POD그룹대비 POD그룹에서 수술

중 적혈구 수혈량(unit), 마취시간(hr), 이식편대체중비(%)이 높았으며, 이는 통계적으로 유의했다{수술 중 적혈구 수혈량(unit) [(Median 7, IQR 11) vs (Median 14, IQR 16), $p<.0001$], 마취시간(hr) [(Median 12.75, IQR 2.47) vs (Median 13.00, IQR 2.83), $p=0.021$], 이식편대체중비(%) [(Median 1.08, IQR 0.38) vs (Median 1.24, IQR 0.76), $p<.0001$]}.

재원관련 특성은 다음과 같았다. 입원부터 수술까지 기간(일), 재원기간(일), 수술 후 중환자실 재원기간(일)은 POD군에서 높게 나타났으며, 이는 통계적으로 유의했다{입원부터 수술까지 기간(일) [(Median 3, IQR 6) vs (Median 8, IQR 15), $p<.0001$], 재원기간(일) [(Median 24, IQR 18) vs (Median 43, IQR 42), $p<.0001$], 수술 후 중환자실 재원기간(일) [(Median 2, IQR 3) vs (Median 9, IQR 12), $p<.0001$]}.

Table7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium

Variables	non_POD		POD		P-value
	N(Median)	% (IQR)	N(Median)	% (IQR)	
Characteristics					
Age					
< 60	1,292	70.2	211	54.4	<.0001 ***
≥ 60	548	29.8	177	45.6	
Sex					
Men	1,337	72.7	255	65.7	0.007 **
Women	503	27.3	133	34.3	
Blood type					
O	448	24.4	101	26.0	0.434
A	650	35.3	148	38.1	
B	514	27.9	97	25.0	
AB	228	12.4	42	10.8	
Smoking					
Non-smoker	786	42.8	178	45.9	0.024 *
Current-smoker	178	9.7	51	13.1	
Ex-smoker	874	47.6	159	41.0	
Alcohol					
Non-drinker	639	34.8	131	33.8	0.000 ***
Current-drinker	103	5.6	44	11.3	
Ex-drinker	1,097	59.7	213	54.9	
Body Mass Index(kg/m ²)					
< 18.5	64	3.5	28	7.3	0.003 **
< 23	561	30.5	129	33.4	
< 25	431	23.4	81	21.0	
≥ 25	784	42.6	148	38.3	
Religion					
Irreligion	773	42.1	162	42.1	0.333
Christianity	391	21.3	75	19.5	
Catholic	142	7.7	21	5.5	
Buddhism	409	22.3	96	24.9	
Others	123	6.7	31	8.1	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table 7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium (continued)

Variables	non_POD		POD		P-value
	N(Median)	% (IQR)	N(Median)	% (IQR)	
Education level					
Middle school or lower	351	20.4	107	32.0	<.0001 ***
High school or higher	1,367	79.6	227	68.0	
Marital status					
Un-married	104	5.7	18	4.7	0.826
Married	1,565	85.1	335	86.6	
Ex-married	116	6.3	22	5.7	
Bereavement	54	2.9	12	3.1	
Level of consciousness					
Alert	1,729	94.0	296	76.3	<.0001 ***
Others	111	6.0	92	23.7	
Medication					
-Pre-operative history					
Arrhythmia solvent					
No	1,392	77.3	284	75.9	0.630
Yes	410	22.8	90	24.1	
Diuretic					
No	1,063	59.0	165	44.0	<.0001 ***
Yes	739	41.0	210	56.0	
Psychotropic agent					
No	1,725	95.7	339	90.6	<.0001 ***
Yes	77	4.3	35	9.4	
-OP day					
Dexmedetomidine					
No	1,677	91.1	368	94.9	0.021 *
Yes	163	8.9	20	5.2	
-Post-operative day#1					
Dexmedetomidine					
No	1,816	98.7	371	95.6	0.000 ***
Yes	24	1.3	17	4.4	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table 7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium (continued)

Variables	non_POD		POD		P-value
	N(Median)	% (IQR)	N(Median)	% (IQR)	
Viral markers					
HBc IgG & IgM Ab					
No	315	19.1	68	20.7	0.555
Yes	1,331	80.9	260	79.3	
HBc IgM Ab					
No	1,648	98.7	329	98.5	0.794
Yes	22	1.3	5	1.5	
Anti-HCV					
No	1,662	93.0	341	92.7	0.932
Yes	126	7.1	27	7.3	
HBsAg					
No	943	52.7	254	68.1	<.0001 ***
Yes	846	47.3	119	31.9	
Anti-HBs					
No	1,118	63.2	190	51.9	<.0001 ***
Yes	650	36.8	176	48.1	
HBeAg					
No	1,508	90.3	306	91.6	0.517
Yes	162	9.7	28	8.4	
Anti-HBe					
No	946	56.7	192	57.5	0.842
Yes	722	43.3	142	42.5	
Disease information					
Diabetes mellitus					
No	1,335	72.6	273	70.4	0.416
Yes	505	27.5	115	29.6	
Hypertension					
No	1,460	79.4	298	76.8	0.295
Yes	380	20.7	90	23.2	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table 7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium (continued)

Variables	non_POD		POD		P-value
	N(Median)	% (IQR)	N(Median)	% (IQR)	
CTP score [*]					
A	628	34.4	29	7.6	<.0001 ***
B	716	39.2	118	30.8	
C	482	26.4	236	61.6	
MELD score [†]	(12)	(10)	(21)	(21)	<.0001 ***
< 24	1,489	82.0	205	54.8	
< 31	133	7.3	44	11.8	
≥ 31	195	10.7	125	33.4	
Cancer					
No	1,173	63.8	304	78.4	<.0001 ***
Yes	667	36.3	84	21.7	
Liver cirrhosis					
No	300	16.3	56	14.4	0.402
Yes	1,540	83.7	332	85.6	
Biliary cirrhosis					
No	1,788	97.2	375	96.7	0.695
Yes	52	2.8	13	3.4	
Alcoholic liver disease					
No	1,387	75.4	232	59.8	<.0001 ***
Yes	453	24.6	156	40.2	
Hepatic encephalopathy					
No	1,500	81.5	207	53.4	<.0001 ***
Yes	340	18.5	181	46.7	
Varix bleeding					
No	1,281	69.6	279	71.9	0.405
Yes	559	30.4	109	28.1	
Hepatorenal syndrome					
No	1,733	94.2	291	75.0	<.0001 ***
Yes	107	5.8	97	25.0	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

* Child-Turcotte-Pug score: 간기능평가도구

† Model for End Stage Liver Disease score: 간기능평가도구

Table 7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium (continued)

Variables	non_POD		POD		P-value
	N (Median)	% (IQR)	N (Median)	% (IQR)	
Ascites					
No	1,254	68.2	191	49.2	<.0001 ***
Yes	586	31.9	197	50.8	
Toxic					
No	1,800	97.8	380	97.9	1.000
Yes	40	2.2	8	2.1	
Autoimmune hepatitis					
No	1,806	98.2	377	97.2	0.290
Yes	34	1.9	11	2.8	
Laboratory					
-Pre-operative day					
PT (INR)	(1.34)	(0.50)	(1.77)	(0.89)	<.0001 ***
Na (mmol/L)	(140.00)	(6.00)	(137.00)	(7.67)	<.0001 ***
K (mmol/L)	(4.00)	(0.60)	(3.90)	(0.90)	0.001 ***
Cr (mg/dL)	(0.79)	(0.36)	(1.04)	(1.22)	<.0001 ***
Mg (mEq/L)	(1.97)	(0.29)	(2.00)	(0.35)	0.034 *
Protein (g/dL)	(6.30)	(1.10)	(5.70)	(1.10)	<.0001 ***
Albumin (g/dL)	(3.10)	(0.80)	(2.95)	(0.70)	<.0001 ***
Total bilirubin (mg/dL)	(1.50)	(3.80)	(5.70)	(21.80)	<.0001 ***
-Post-operative day#1					
PT (INR)	(1.82)	(0.34)	(1.78)	(0.39)	0.014 *
Na (mmol/L)	(143.50)	(4.42)	(143.00)	(6.50)	0.146
K (mmol/L)	(3.75)	(0.45)	(3.74)	(0.48)	0.131
Cr (mg/dL)	(0.96)	(0.40)	(1.14)	(0.64)	<.0001 ***
Mg (mEq/L)	(2.06)	(0.26)	(2.09)	(0.31)	0.010 *
Protein (g/dL)	(4.95)	(0.70)	(4.70)	(0.70)	<.0001 ***
Albumin (g/dL)	(3.50)	(0.43)	(3.38)	(0.43)	<.0001 ***
Total bilirubin (mg/dL)	(3.60)	(3.53)	(5.60)	(5.18)	<.0001 ***

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table 7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium (continued)

Variables	non-POD		POD		P-value
	N(Median)	%(IQR)	N(Median)	%(IQR)	
Surgery					
ASA class*					
≤2	327	17.9	47	12.2	0.010 **
>2	1,505	82.2	337	87.8	
IoCRRT†					
No	1,660	90.2	268	69.1	<.0001 ***
Yes	180	9.8	120	30.9	
Types of LT‡					
Living Donor LT‡	1,643	89.3	276	71.1	<.0001 ***
Deceased Donor LT‡	197	10.7	112	28.9	
Re-transplant					
Primary-LT‡	1,807	98.2	374	96.4	0.039 *
Re-LT‡	33	1.8	14	3.6	
Number of donors					
Single	1,729	94.0	355	91.5	0.092
Dual	111	6.0	33	8.5	
ABOc/ABOi					
ABO-compatible	1,452	79.0	310	79.9	0.744
ABO-incompatible	386	21.0	78	20.1	
Relation					
Parent-Child	1,276	69.5	224	57.7	<.0001 ***
Exclude Parent-Child	524	28.5	150	38.7	
Mixed relationship	36	2.0	14	3.6	
RBC (unit)	(7)	(11)	(14)	(16)	<.0001 ***
Operation time (hrs)	(12.75)	(2.47)	(13.00)	(2.83)	0.021 *
GRWR§	(1.08)	(0.38)	(1.24)	(0.76)	<.0001 ***
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001					

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

* American society of anesthesiologists classification: 미국마취과학회 신체상태분류

† Intraoperative Continuous Renal Replacement Therapy: 수술중 지속적신대체요법

‡ Liver transplant: 간이식

§ Graft-to-Recipient body Weight Ratio: 이식편대체중비

Table 7. Comparison of demographic and clinicopathological features of LT patients with and without delirium (continued)

Variables	non_POD		POD		P-value
	N(Median)	%(IQR)	N(Median)	%(IQR)	
Period information					
Admission ~ OP(day)	(3)	(6)	(8)	(15)	<.0001 ***
Hospital stay(day)	(24)	(18)	(43)	(42)	<.0001 ***
Postoperative ICU(day)	(2)	(3)	(9)	(12)	<.0001 ***

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

2. 간이식 수술 후 섬망 발생에 영향을 미치는 요인

Logistic regression과 Modified Poisson regression을 시행하여 나머지 변수를 통제하였을 때 섬망 발생에 영향을 미치는 독립변수를 확인했다. 또한 Hosmer-Lemeshow 적합도 검정을 실시한 결과 유의 확률 0.5230으로 유의수준 0.05보다 크므로 모형이 적합함을 확인했다.

회귀질환인 경우 상대위험도는 오즈비에 의해 근시될 수 있으나 본 연구의 결과 발생률이 10%이상으로 상대위험도와 오즈비 사이의 차이가 증가하기 때문에 로지스틱 회귀분석을 통해 확인한 오즈비와 포아송 회귀분석을 통해 확인한 상대위험도의 유의한 차이를 확인했다.

Logistic regression과 Modified Poisson regression 모두에서 통계적으로 유의하게 확인된 독립변수는 나이, 수술 전 간성 뇌증 경험, 수술 전일/익일 혈청 Na(mmol/L), 수술 익일 혈청 Cr(mg/dL), Protein(g/dL), 입원부터 수술까지 기간(일)으로 간이식 후 섬망이 발생할 오즈비(OR: Odds Ratio)와 상대위험도(RR: Relative Risk)는 다음과 같았다. 나머지 변수를 통제했을 때 연령이 60세 이상인 경우[OR 2.35(95% CI 1.58-3.48), RR 1.83(95% CI 1.38-2.42)], 수술 전 간성 뇌증을 경험한 경우[OR 2.31 (95% CI 1.53-3.49), RR 1.76(95% CI 1.33-2.31)], 수술 익일 Na 혈액검사 결과가 1mmol/L 증가할수록[OR 1.11(95% CI 1.03-1.18), RR 1.07(95% CI 1.02-1.13)], 수술 익일 Cr 혈액검사 결과가 1mg/dL 증가할수록[OR 1.71 (95% CI 1.00-2.91), RR 1.49(95% CI 1.04-2.14)], 입원부터 수술까지 기간이 1일 증가할수록[OR 1.02(95% CI 1.00-1.03), RR 1.01(95% CI 1.00-1.02)] 간이식 후 섬망 발생 오즈비 및 상대 위험도가 높았다. 반면 수술 전일 Na 혈액검사결과가 1mmol/L 증가할수록[OR 0.93 (95% CI 0.88-0.98), RR 0.95(95% CI 0.92-0.98)], 수술 익일 Protein 혈액검사 결과가 1g/dL 증가할수록[OR 0.45(95% CI 0.25-0.78), RR 0.57 (95% CI 0.39-

0.83)] 간이식 후 섬망 발생 오즈비 및 상대위험도가 낮음을 확인했다.

Modified Poisson regression에서는 유의하지 않으나 Logistic regression에서만 유의하게 확인된 독립변수는 다음과 같았다. 나머지 변수를 통제 시 중등교육 이하 대비 고등교육 이상인 경우[OR 0.65(95% CI 0.43–0.98)], 수술 익일 K 혈액검사결과가 1mmol/L 증가할수록[OR 0.54(95% CI 0.29–0.99)] 간이식 후 섬망 발생 오즈비가 낮았으며 이는 통계적으로 유의했다.

Logistic regression에서는 유의하지 않으나 Modified Poisson regression에서만 유의하게 확인된 독립변수는 다음과 같았다. 나머지 변수를 통제 했을 때 내원 시 조사된 투약력에서 부정맥용제를 복용한 경우[RR 1.33(95% CI 1.00–1.76)], CTP등급이 A등급 대비 B등급인 경우[RR 1.68(95% CI 1.00–2.82)], CTP등급이 A등급 대비 C등급인 경우[RR 2.08(95% CI 1.15–3.76)] 간이식 후 섬망 발생 상대위험도가 높았으며 통계적으로 유의했다.

Logistic regression과 Modified Poisson regression에서 성별, 혈액형, 흡연여부, 음주여부, BMI, 종교여부, 결혼상태, 의식상태, 이노제 복용력, 정신 신경용제 복용력, 수술 당일/익일 Dexmedetomidine 투약력, 바이러스 검사 결과(HBc IgG & IgM Ab, HBc IgM Ab, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe), 당뇨여부, 고혈압여부, MELD점수, 간암여부, 간경화 여부, 담도경화여부, 알코올성간질환여부, 정맥류출혈여부, 간신증후군여부, 복수여부, 독성간질환여부, 자가면역간질환여부, 수술 전일 혈액검사 PT(INR), K(mmol/L), Cr(mg/dL), Mg(mEq/L), Protein(g/dL), Albumin(g/dL), Total bilirubin(mg/dL)과 수술 익일 혈액검사결과 PT(INR), Mg(mEq/L), Albumin(g/dL), Total bilirubin(mg/dL), 마취 전 환자 평가 점수, 수술 중 지속적 신대체요법시행 여부, 간이식 종류, 재이식 여부, 기증자 수, ABO혈액 부적합 여부, 기증자 관계 정보, 수술 중 적혈구 수혈량(unit), 마취 시간(hr), 이식편대체중비(%)는 오즈비 및 상대위험도 모두 유의하지 않았다($p \geq 0.05$).

Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis
for incidence of the delirium after liver transplantation

Variables	Logistic regression		Modified Poisson regression	
	OR	95% CI	RR	95% CI
Characteristics				
Age				
< 60	1		1	
≥ 60	2.35	(1.58 – 3.48)	*** 1.83	(1.38 – 2.42) ***
SEX				
Men	1		1	
Women	1.38	(0.82 – 2.32)	1.26	(0.89 – 1.78)
Blood type				
O	1		1	
A	1.15	(0.73 – 1.81)	1.08	(0.78 – 1.48)
B	0.81	(0.49 – 1.33)	0.85	(0.60 – 1.20)
AB	0.66	(0.33 – 1.32)	0.74	(0.45 – 1.23)
Smoking				
Non-smoker	1		1	
Current/EX-smoker	1.08	(0.67 – 1.73)	1.05	(0.76 – 1.44)
Alcohol				
Non-drinker	1		1	
Current/Ex-drinker	0.99	(0.59 – 1.66)	0.97	(0.68 – 1.38)
Body Mass Index(kg/m ²)				
< 18.5	1		1	
< 23	0.81	(0.35 – 1.90)	0.85	(0.50 – 1.44)
< 25	0.65	(0.26 – 1.59)	0.72	(0.40 – 1.30)
≥ 25	0.66	(0.27 – 1.60)	0.72	(0.41 – 1.24)
Religion				
Irreligion	1		1	
Others	1.07	(0.75 – 1.53)	1.05	(0.83 – 1.33)
Education level				
Middle school or lower	1		1	
High school or higher	0.65	(0.43 – 0.98)	* 0.76	(0.57 – 1.00)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis
for incidence of the delirium after liver transplantation (continued)

Variables	Logistic regression		Modified Poisson regression	
	OR	95% CI	RR	95% CI
Marital status				
Un-married	1		1	
Married	1.69	(0.52 – 5.52)	1.46	(0.58 – 3.71)
Ex-married	2.05	(0.54 – 7.75)	1.67	(0.60 – 4.66)
Bereavement	1.92	(0.46 – 8.06)	1.65	(0.56 – 4.86)
Level of consciousness				
Alert	1		1	
Others	1.89	(0.93 – 3.83)	1.31	(0.89 – 1.91)
Medication				
–Pre–operative history				
Arrhythmia solvent				
No	1		1	
Yes	1.47	(0.96 – 2.23)	1.33	(1.00 – 1.76) *
Diuretic				
No	1		1	
Yes	0.85	(0.56 – 1.28)	0.90	(0.68 – 1.18)
Psychotropic agent				
No	1		1	
Yes	1.16	(0.59 – 2.29)	1.11	(0.75 – 1.63)
–OP day				
Dexmedetomidine				
No	1		1	
Yes	0.99	(0.52 – 1.89)	0.98	(0.61 – 1.58)
–Post–operative day#1				
Dexmedetomidine				
No	1		1	
Yes	2.49	(0.82 – 7.54)	1.41	(0.76 – 2.62)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis
for incidence of the delirium after liver transplantation (continued)

Variables	Logistic regression		Modified Poisson regression	
	OR	95% CI	RR	95% CI
Viral markers				
HBc IgG & IgM Ab				
No	1		1	
Yes	1.68	(0.98 – 2.87)	1.38	(0.97 – 1.98)
HBc IgM Ab				
No	1		1	
Yes	0.95	(0.15 – 6.03)	1.08	(0.35 – 3.30)
Anti-HCV				
No	1		1	
Yes	1.08	(0.54 – 2.18)	1.12	(0.70 – 1.78)
HBsAg				
No	1		1	
Yes	0.63	(0.35 – 1.15)	0.78	(0.51 – 1.18)
Anti-HBs				
No	1		1	
Yes	0.72	(0.45 – 1.16)	0.85	(0.63 – 1.15)
HBeAg				
No	1		1	
Yes	1.39	(0.63 – 3.06)	1.28	(0.71 – 2.32)
Anti-HBe				
No	1		1	
Yes	1.17	(0.78 – 1.76)	1.09	(0.82 – 1.46)
Disease information				
Diabetes mellitus				
No	1		1	
Yes	0.81	(0.55 – 1.20)	0.94	(0.72 – 1.23)
Hypertension				
No	1		1	
Yes	1.13	(0.73 – 1.74)	1.03	(0.77 – 1.40)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis
for incidence of the delirium after liver transplantation (continued)

Variables	Logistic regression		Modified Poisson regression		
	OR	95% CI	RR	95% CI	
CTP score [*]					
A	1		1		
B	1.64	(0.88 – 3.06)	1.68	(1.00 – 2.82)	*
C	2.16	(0.98 – 4.80)	2.08	(1.15 – 3.76)	*
MELD score [†]					
< 24	1		1		
< 31	0.87	(0.42 – 1.82)	0.94	(0.61 – 1.45)	
≥ 31	1.19	(0.40 – 3.52)	1.02	(0.55 – 1.90)	
Cancer					
No	1		1		
Yes	0.80	(0.52 – 1.22)	0.85	(0.62 – 1.17)	
Liver cirrhosis					
No	1		1		
Yes	0.73	(0.39 – 1.35)	0.81	(0.53 – 1.22)	
Biliary cirrhosis					
No	1		1		
Yes	0.52	(0.15 – 1.76)	0.62	(0.32 – 1.21)	
Alcoholic liver disease					
No	1		1		
Yes	1.02	(0.58 – 1.77)	1.05	(0.71 – 1.55)	
Hepatic encephalopathy					
No	1		1		
Yes	2.31	(1.53 – 3.49)	*** 1.76	(1.33 – 2.31)	***
Varix bleeding					
No	1		1		
Yes	0.81	(0.54 – 1.21)	0.83	(0.64 – 1.08)	
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001					

* Child–Turcotte–Pug score: 간기능평가도구

† Model for End Stage Liver Disease score: 간기능평가도구

Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis for incidence of the delirium after liver transplantation (continued)

Variables	Logistic regression		Modified Poisson regression	
	OR	95% CI	RR	95% CI
Hepatorenal syndrome				
No	1		1	
Yes	1.65	(0.81 – 3.37)	1.33	(0.88 – 1.99)
Ascites				
No	1		1	
Yes	1.13	(0.75 – 1.71)	1.11	(0.84 – 1.47)
Toxic				
No	1		1	
Yes	0.30	(0.05 – 1.85)	0.53	(0.15 – 1.87)
Autoimmune hepatitis				
No	1		1	
Yes	0.88	(0.28 – 2.79)	0.96	(0.42 – 2.16)
Laboratory				
–Pre–operative day				
PT(INR)	1.07	(0.64 – 1.81)	1.06	(0.79 – 1.44)
Na (mmol/L)	0.93	(0.88 – 0.98)	** 0.95	(0.92 – 0.98) **
K (mmol/L)	0.83	(0.55 – 1.23)	0.90	(0.69 – 1.17)
Cr (mg/dL)	1.00	(0.75 – 1.33)	0.99	(0.82 – 1.20)
Mg (mEq/L)	0.68	(0.33 – 1.37)	0.74	(0.47 – 1.16)
Protein (g/dL)	1.19	(0.90 – 1.57)	1.12	(0.93 – 1.34)
Albumin (g/dL)	1.13	(0.75 – 1.70)	1.09	(0.85 – 1.40)
Total bilirubin (mg/dL)	0.99	(0.95 – 1.03)	0.99	(0.97 – 1.01)
–Post–operative day#1				
PT(INR)	0.73	(0.38 – 1.38)	0.77	(0.52 – 1.13)
Na (mmol/L)	1.11	(1.03 – 1.18)	** 1.07	(1.02 – 1.13) **
K (mmol/L)	0.54	(0.29 – 0.99)	* 0.65	(0.42 – 1.01)
Cr (mg/dL)	1.71	(1.00 – 2.91)	* 1.49	(1.04 – 2.14) *
Mg (mEq/L)	1.27	(0.59 – 2.77)	1.14	(0.71 – 1.82)
Protein (g/dL)	0.45	(0.25 – 0.78)	** 0.57	(0.39 – 0.83) **

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis for incidence of the delirium after liver transplantation (continued)

Variables	Logistic regression		Modified Poisson regression	
	OR	95% CI	RR	95% CI
Albumin (g/dL)	0.79	(0.37 – 1.71)	0.86	(0.55 – 1.35)
Total bilirubin (mg/dL)	1.05	(0.97 – 1.13)	1.03	(0.98 – 1.08)
Surgery				
ASA class*				
≤2	1		1	
>2	0.70	(0.43 – 1.13)	0.77	(0.54 – 1.09)
IoCRRT [†]				
No	1		1	
Yes	1.78	(0.69 – 4.63)	1.54	(0.87 – 2.75)
Types of LT [‡]				
Living Donor LT [‡]	1		1	
Deceased Donor LT [‡]	0.58	(0.16 – 2.17)	0.79	(0.34 – 1.87)
Re-transplant				
Primary-LT [‡]	1		1	
Re-LT [‡]	3.00	(0.65 – 13.95)	1.89	(0.83 – 4.35)
Number of donors				
Single	1		1	
Dual	1.79	(0.71 – 4.55)	1.41	(0.77 – 2.60)
ABOc/ABOi				
ABO-compatible	1		1	
ABO-incompatible	1.21	(0.73 – 2.02)	1.15	(0.81 – 1.64)
Relation				
Parent-Child	1		1	
Exclude Parent-Child	0.96	(0.56 – 1.66)	0.98	(0.68 – 1.40)
Mixed relationship	1.07	(0.27 – 4.33)	0.96	(0.39 – 2.34)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

* American society of anesthesiologists classification: 미국마취과학회 신체상태분류

† Intraoperative Continuous Renal Replacement Therapy: 수술중 지속적신대체요법

‡ Liver transplant: 간이식

Table8. Logistic regression analysis and modified Poisson regression analysis
for incidence of the delirium after liver transplantation (continued)

Variables	Logistic regression		Modified Poisson regression	
	OR	95% CI	RR	95% CI
RBC (unit)	1.00	(0.98 – 1.02)	1.00	(0.99 – 1.01)
Operation time (hrs)	1.04	(0.93 – 1.17)	1.04	(0.96 – 1.13)
GRWR*	1.47	(0.77 – 2.80)	1.19	(0.80 – 1.77)
Period information				
Admission ~ OP(day)	1.02	(1.00 – 1.03) *	1.01	(1.00 – 1.02) **

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

* Graft- to-Recipient body Weight Ratio: 이식편대체중비

3. 간이식 수술 후 섬망 발생률 및 섬망 발생 비례위험도

Kaplan-Meier test를 사용하여 간이식 후 섬망 발생률을 계산하고 Log rank test로 간이식 후 섬망 발생률에 유의한 차이가 있는지 비교했으며, Cox proportional hazard model을 통해 확인한 섬망 발생 비례위험비 분석결과는 다음과 같았다.

1) Kaplan-Meier test & Log rank test

다음 조건에서 간이식 후 섬망 발생률이 높게 나타났으며 이는 통계적으로 유의했다. 연령은 60세미만대비 60세이상에서(Log rank test, $p<.0001$), 남자 대비 여자가(Log rank test, $p=0.0048$), 고등교육이상 대비 중등교육이하인 경우(Log rank test, $p<.0001$), 간이식수술 위한 입원 시 수술 전 조사된 환자의 의식상태가 명료한 환자 대비 명료하지 않은 환자(Log rank test, $p<.0001$), 생체 간이식 대비 뇌사자 간이식(Log rank test, $p<.0001$), 최초 이식 대비 재이식(Log rank test, $p=0.0270$), 내원 전 간성 뇌증을 경험한 경우(Log rank test, $p<.0001$), 수술 중 지속적 신대체요법을 시행한 경우(Log rank test, $p<.0001$), 수술 중 적혈구 수혈량이 중위수 8unit 이하 수혈을 받은 환자 대비 초과하여 수혈을 받은 환자(Log rank test, $p<.0001$), 마취 시간이 중위수 12.75시간이하인 환자 대비 12.75시간 초과한 환자(Log rank test, $p=0.0194$), 이식편대체중비가 1% 이하 대비 1% 초과한 경우(Log rank test, $p<.0001$), MELD점수가 24점미만, 24점이상-31점미만, 31점 이상순으로(Log rank test, $p<.0001$), CTP 등급은 A등급, B등급, C등급 순으로(Log rank test, $p<.0001$), 수술 전일 혈청 Na 수치가 136mmol/L이상 대비 136mmol/L미만인 경우(Log rank test, $p<.0001$), 수술 전일 혈청 Total bilirubin 수치가 2mg/dL미만, 2-3mg/dL, 3mg/dL 초과순으로(Log rank test, $p<.0001$), 수술 익일 혈청 Na 수치 136-145mmol/L, 145mmol/L 초과, 136mmol/L미만 순으로(Log rank test, $p=0.0223$), 수술

익일 혈청 Protein 수치가 4.9 g/dL이상 대비 4.9g/dL미만인 경우(Log rank test, $p<.0001$), 수술 익일 Total bilirubin 수치가 2mg/dL미만, 2-3mg/dL, 3mg/dL초과순으로(Log rank test, $p<.0001$) 섬망 발생률이 높게 나타났다.

다음의 독립변수는 간이식 후 섬망 발생률에 유의한 차이가 없었다. ABO 혈액부적합 간이식 대비 ABO혈액적합간이식(Log rank test, $p=0.7513$), 1:1 생체간이식 대비 2:1 생체간이식(Log rank test, $p=0.0708$), 수술위한 내원 시 조사된 부정맥용제 복용 여부(Log rank test, $p=0.5999$)는 유의확률 0.05를 초과하여 간이식 후 섬망 발생률에 통계적으로 의미한 차이를 확인할 수 없었다.

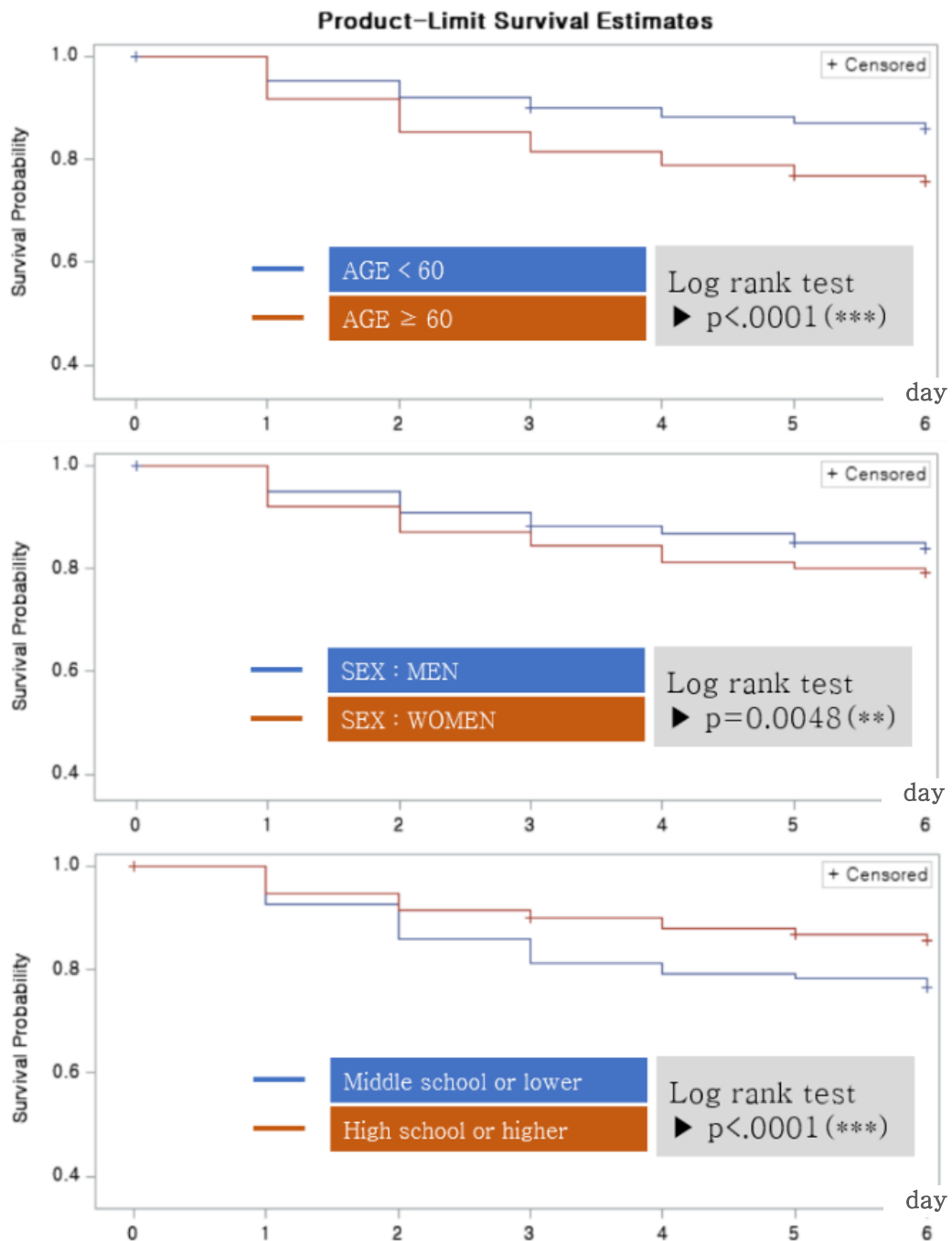


Fig.3. Kaplan-Meier test & Log rank test

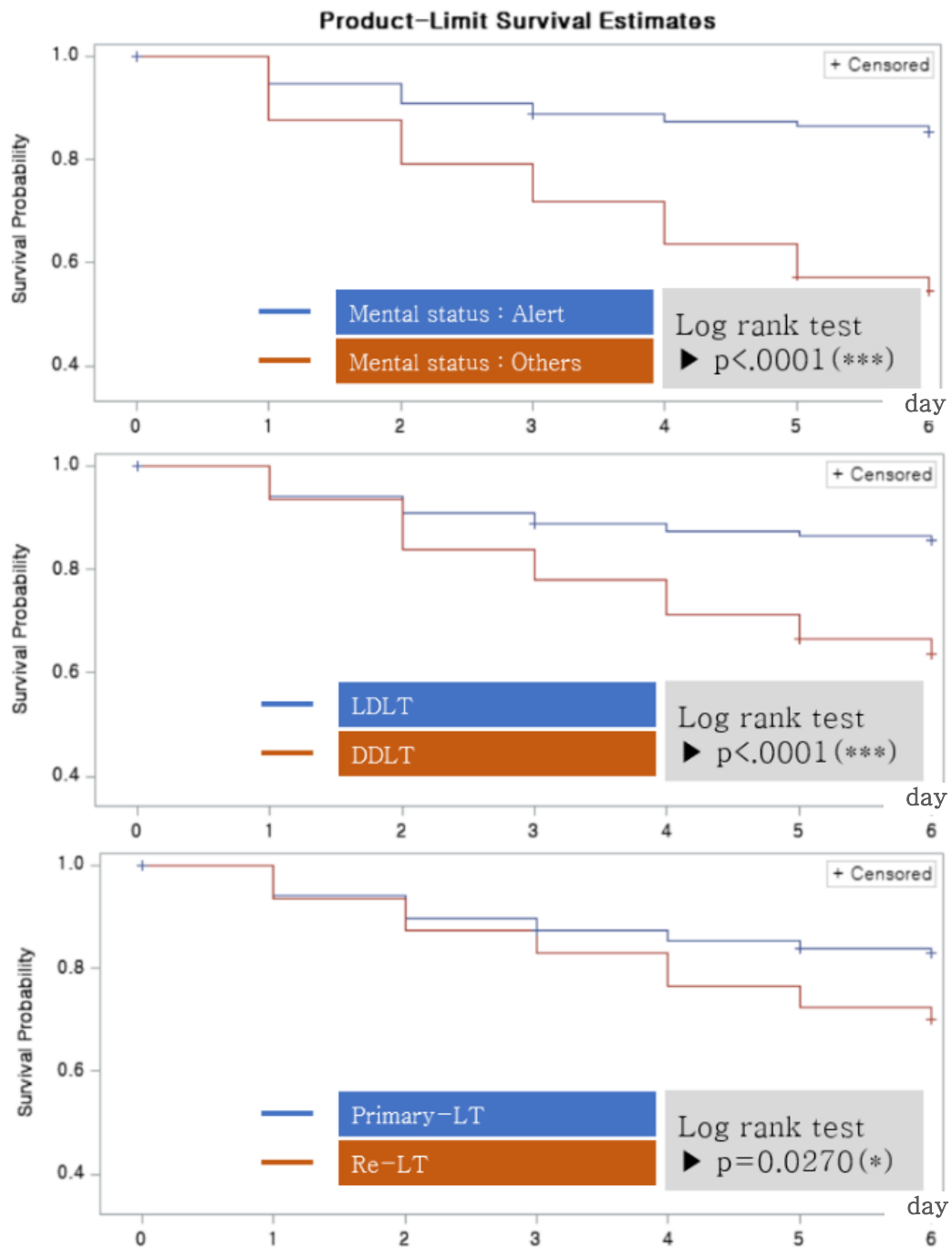


Fig.3. Kaplan-Meier test & Log rank test (continued)

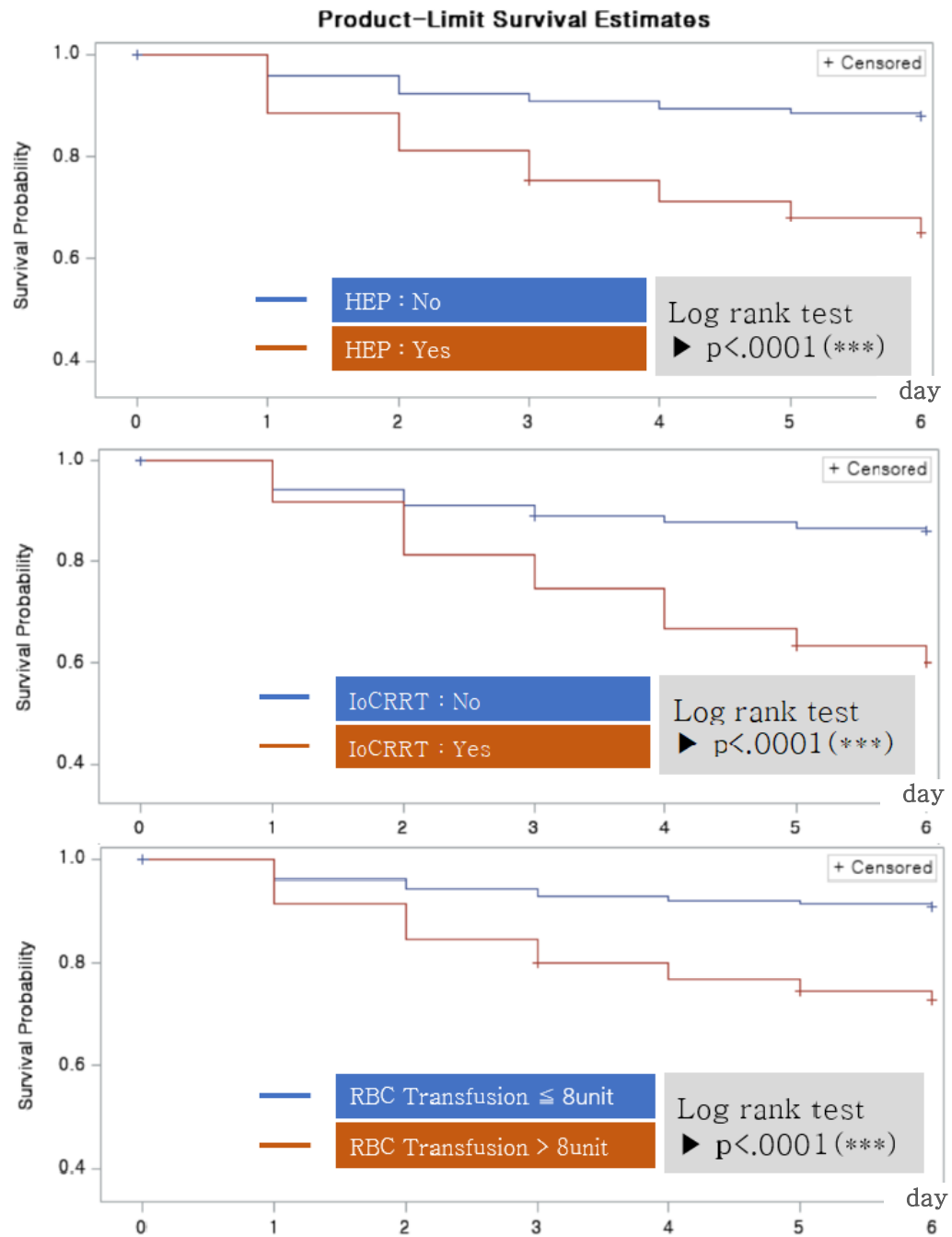


Fig.3. Kaplan-Meier test & Log rank test (continued)

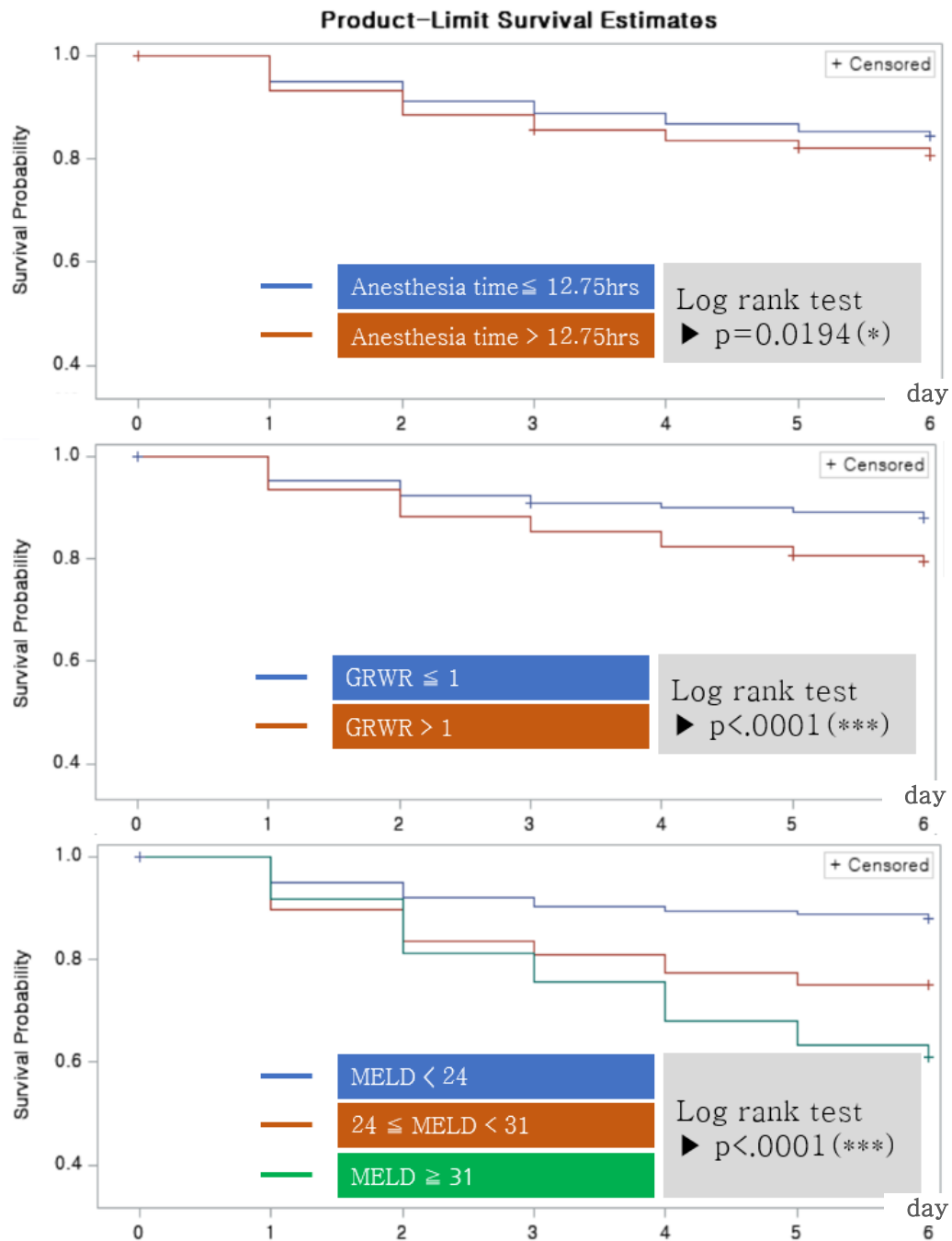


Fig.3. Kaplan-Meier test & Log rank test (continued)

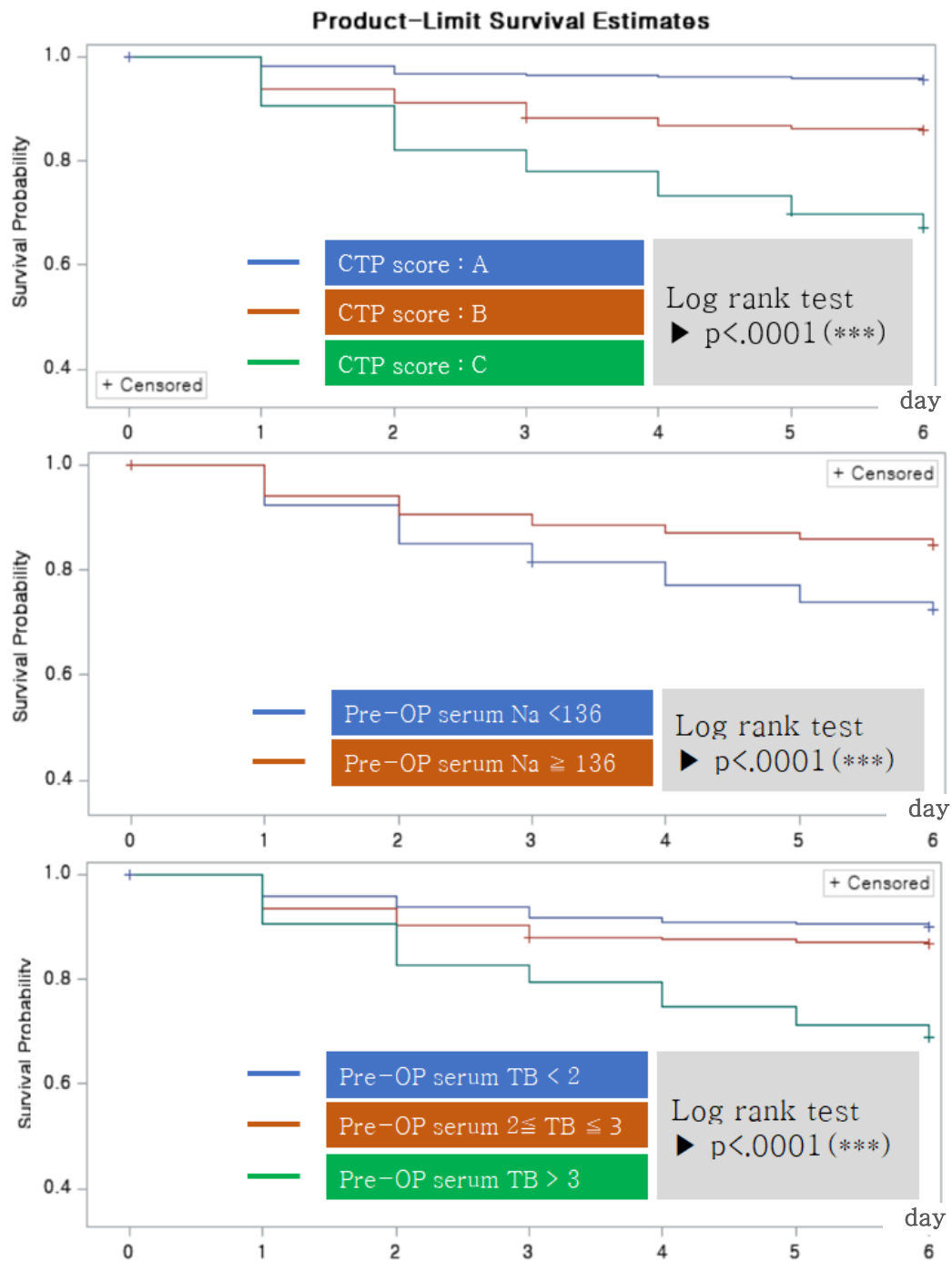


Fig.3. Kaplan-Meier test & Log rank test (continued)

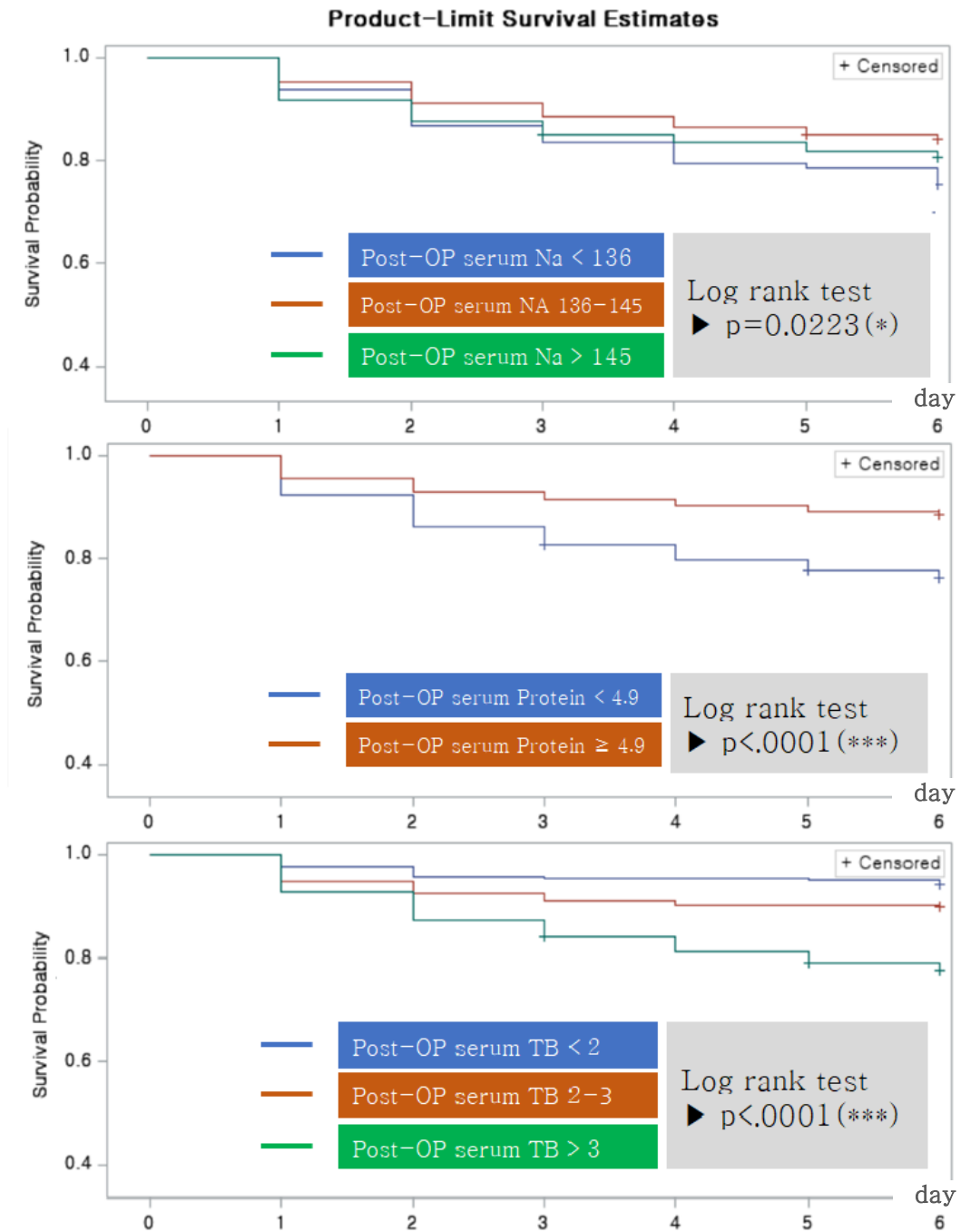


Fig.3. Kaplan-Meier test & Log rank test (continued)

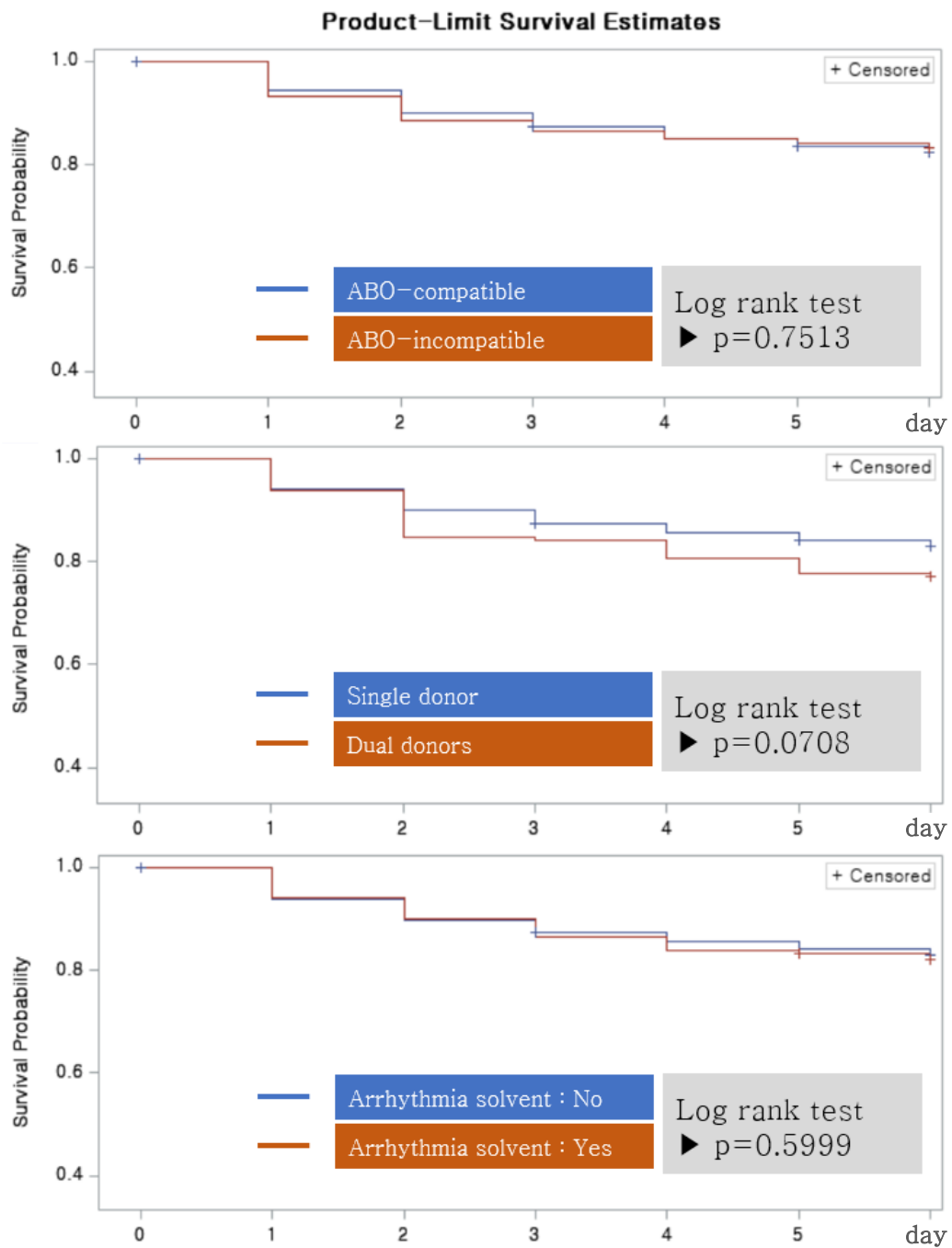


Fig.3. Kaplan-Meier test & Log rank test (continued)

2) Cox proportional hazard model

간이식 수술 후 섬망 발생의 상대위험도를 확인하기 위하여 Cox proportional hazard model을 시행하여 Univariable hazard ratio와 Multivariable hazard ratio를 비교했다.

Univariable hazard ratio model에서 통계적으로 유의한 변수는 다음과 같았다. 간이식 후 섬망 발생 비례위험도는 나이가 60세미만대비 60세이상에서 1.83배(95% CI 1.50-2.23), 남자 대비 여자가 1.34배(95% CI 1.09-1.66), 저체중군 대비 정상군이 0.58배(95% CI 0.38-0.87), 저체중군 대비 과체중군이 0.49배(95% CI 0.32-0.75), 저체중군 대비 비만군이 0.48배(95% CI 0.32-0.72), 중등교육이하 대비 고등교육이상인 경우 0.59배(95% CI 0.47-0.74), 의식상태 명료한 군 대비 명료하지 않은 군이 3.48배(95% CI 2.75-4.39), 내원 시 지참약 조사에서 이노제 복용중인 군이 1.71배(95% CI 1.39-2.09), 정신신경용제 복용중인 군이 2.03배(95% CI 1.43-2.88), 수술 당일 Dexmedetomidine을 투약한 경우 0.59배(95% CI 0.38-0.93), 수술 익일 Dexmedetomidine을 투약한 경우 2.85배(95% CI 1.75-4.63), HbsAg 양성인 경우 0.56배(95% CI 0.45-0.70), Anti-HBs가 양성인 경우 1.50배(95% CI 1.22-1.84), CTP등급 A대비 B는 3.36배(95% CI 2.24-5.04), CTP등급 A대비 C는 8.34배(95% CI 5.67-12.27), MELD점수 24점미만대비 24점이상-31점미만군은 2.19배(95% CI 1.58-3.03), MELD점수 24점미만대비 31점이상인경우 3.53배(95% CI 2.82-4.40), 암인 경우 0.53배(95% CI 0.42-0.67), 알코올성 간질환인 경우 1.88배(95% CI 1.54-2.31), 간성 혼수인 경우 3.15배(95% CI 2.58-3.85), 간신증후군인 경우 3.78배(95% CI 3.00-4.76), 복수가 있는 경우 2.01배(95% CI 1.65-2.46), 수술 전일 혈액검사결과에서 PT-INR 결과가 1초 증가하면 1.56배(95% CI 1.43-1.71), Na결과가 1mmol/L 증가하면 0.95배(95% CI 0.93-0.96), K 결과가 1mmol/L 증가하면 0.66배(95% CI 0.54-0.81), Cr결과가 1mg/dL

증가하면 1.24배(95% CI 1.18–1.29), Mg결과가 1mEq/L 증가하면 1.66배(95% CI 1.12–2.44), Protein 결과가 1g/dL 증가하면 0.55배(95% CI 0.49–0.62), Albumin결과가 1g/dL 증가하면 0.66배(95% CI 0.55–0.79), Total bilirubin결과가 1mg/dL 증가하면 1.04배(95% CI 1.03–1.04)이고 수술 익일 검사결과에서 K결과가 1 mmol/L 증가하면 0.75배(95% CI 0.57–0.99), Cr결과가 1mg/dL 증가하면 1.53배(95% CI 1.37–1.70), Mg결과가 1mEq/L 증가하면 1.80배(95% CI 1.18–2.74), Protein결과가 1g/dL 증가하면 0.45배(95% CI 0.38–0.54), Albumin결과가 1g/dL 증가하면 0.32배(95% CI 0.26–0.41), Total bilirubin결과가 1mg/dL 증가하면 1.10배(95% CI 1.08–1.11), ASA class가 2점이하대비 2점초과에서 1.49배(95% CI 1.10–2.02), 수술 중 지속적 신대체요법을 시행한 경우 3.14배(95% CI 2.53–3.89), 생체 간이식 대비 사체간이식에서 2.68배(95% CI 2.15–3.34), 최초 간이식 대비 재이식인 경우 1.79배(95% CI 1.05–3.05), 부모 자녀간 이식 대비 부모자녀 외 이식인 경우 1.52배(95% CI 1.23–1.87), 부모자녀 외 이식과 부모자녀이식 동시 시행인 경우 1.94배(95% CI 1.13–3.33), 적혈구 수혈량이 1unit 증가할수록 1.02배(95% CI 1.01–1.02), 마취 시간이 1시간 증가할수록 1.06배(95% CI 1.02–1.11), 이식편대체중비가 1% 증가할수록 1.76배(95% CI 1.54–2.01), 입원부터 수술까지 기간이 1일 증가할수록 1.02배(95% CI 1.01–1.02)로 통계적으로 유의했다. 혈액형, 흡연여부, 음주여부, 종교여부, 결혼상태, 부정맥용제 복용력, HBc IgG & IgM Ab, HBc IgM Ab, Anti-HCV, HBeAg, Anti-HBe, 당뇨병여부, 고혈압여부, 간경화여부, 담도경화여부, 정맥류출혈여부, 독성간질환여부, 자가면역 간질환여부, 수술 익일 혈액검사결과 중 PT(INR) 및 Na(mmol/L), 기증자수, ABO혈액 부적합여부는 통계적으로 유의하지 않았다.

Multivariable hazard ratio model에서 나머지 변수를 통제했을 때 다음의 변수가 심망 발생 비례위험도가 높았다. 60세미만대비 60세이상에서 2.03배

(95% CI 1.46–2.81), CTP등급이 A대비 C인 경우 2.15배(95% CI 1.10–4.20), 수술 전 간성 뇌증을 경험 경우 1.89배(95% CI 1.35–2.64), 수술 익일 Na 혈액검사결과가 1mmol/L 증가하면 1.07배(95% CI 1.01–1.13), 내원부터 수술까지 일수가 1일 증가하면 1.01배(95% CI 1.00–1.02)로 간이식 후 섬망 발생 비례위험도가 높았고 이는 통계적으로 유의했다. 반면 수술 전일 NA 혈액검사결과가 1mmol/L 증가하면 0.95배(95% CI 0.91–0.99), 수술 익일 Protein 혈액검사결과가 1g/dL 증가하면 0.52배(95% CI 0.34–0.81)로 간이식 후 섬망 발생 비례위험도가 낮아졌고 통계적으로 유의했다.

Table9. Hazard ratio for delirium in all LT patients

Variables	Univariable		Multivariable	
	Hazard Ratio (95%CI)		Hazard Ratio (95%CI)	
Characteristics				
Age				
< 60	1		1	
≥ 60	1.83	(1.50 – 2.23) ***	2.03	(1.46 – 2.81) ***
SEX				
Men	1		1	
Women	1.34	(1.09 – 1.66) **	1.36	(0.88 – 2.08)
Blood type				
O				
A	1.02	(0.79 – 1.31)	1.16	(0.80 – 1.69)
B	0.86	(0.65 – 1.14)	0.86	(0.57 – 1.31)
AB	0.83	(0.58 – 1.19)	0.73	(0.41 – 1.29)
Smoking				
Non-smoker	1		1	
Current/EX-smoker	0.90	(0.73 – 1.09)	1.06	(0.72 – 1.57)
Alcohol				
Non-drinker	1		1	
Current/Ex-drinker	1.04	(0.84 – 1.29)	0.96	(0.63 – 1.48)
Body Mass Index(kg/m ²)				
< 18.5	1		1	
< 23	0.58	(0.38 – 0.87) **	0.87	(0.45 – 1.68)
< 25	0.49	(0.32 – 0.75) **	0.71	(0.35 – 1.46)
≥ 25	0.48	(0.32 – 0.72) ***	0.73	(0.36 – 1.47)
Religion				
Irreligion	1		1	
Others	1.00	(0.82 – 1.22)	1.04	(0.78 – 1.40)
Education level				
Middle school or lower	1		1	
High school or higher	0.59	(0.47 – 0.74) ***	0.74	(0.53 – 1.03)
Marital status				
Un-married	1		1	
Married	1.21	(0.75 – 1.94)	1.42	(0.49 – 4.11)
Ex-married	1.08	(0.58 – 2.02)	1.56	(0.48 – 5.10)
Bereavement	1.26	(0.61 – 2.62)	1.66	(0.48 – 5.79)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table9. Hazard ratio for delirium in all LT patients (continued)

Variables	Univariable		Multivariable	
	Hazard Ratio (95%CI)		Hazard Ratio (95%CI)	
Level of consciousness				
Alert	1		1	
Others	3.48	(2.75 – 4.39) ***	1.42	(0.85 – 2.37)
Medication				
–Pre–operative history				
Arrhythmia solvent				
No	1		1	
Yes	1.06	(0.84 – 1.35)	1.32	(0.94 – 1.85)
Diuretic				
No	1		1	
Yes	1.71	(1.39 – 2.09) ***	0.88	(0.63 – 1.22)
Psychotropic agent				
No	1		1	
Yes	2.03	(1.43 – 2.88) ***	1.16	(0.69 – 1.94)
–OP day				
Dexmedetomidine				
No	1		1	
Yes	0.59	(0.38 – 0.93) *	1.00	(0.57 – 1.75)
–Post–operative day#1				
Dexmedetomidine				
No	1		1	
Yes	2.85	(1.75 – 4.63) ***	1.48	(0.71 – 3.07)
Viral markers				
HBc IgG & IgM Ab				
No	1		1	
Yes	0.91	(0.70 – 1.19)	1.47	(0.95 – 2.29)
HBc IgM Ab				
No	1		1	
Yes	1.08	(0.45 – 2.62)	1.11	(0.25 – 5.00)
Anti–HCV				
No	1		1	
Yes	1.05	(0.71 – 1.56)	1.16	(0.65 – 2.07)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table9. Hazard ratio for delirium in all LT patients (continued)

Variables	Univariable Hazard Ratio (95%CI)		Multivariable Hazard Ratio (95%CI)	
HBsAg				
No	1		1	
Yes	0.56	(0.45 – 0.70) ***	0.75	(0.46 – 1.21)
Anti-HBs				
No	1		1	
Yes	1.50	(1.22 – 1.84) ***	0.82	(0.56 – 1.19)
HBeAg				
No	1		1	
Yes	0.87	(0.59 – 1.28)	1.31	(0.67 – 2.55)
Anti-HBe				
No	1		1	
Yes	0.97	(0.78 – 1.20)	1.09	(0.78 – 1.52)
Disease information				
Diabetes mellitus				
No	1		1	
Yes	1.09	(0.88 – 1.36)	0.93	(0.68 – 1.28)
Hypertension				
No	1		1	
Yes	1.14	(0.90 – 1.44)	1.03	(0.72 – 1.47)
CTP score *				
A	1		1	
B	3.36	(2.24 – 5.04) ***	1.67	(0.96 – 2.93)
C	8.34	(5.67 – 12.27) ***	2.15	(1.10 – 4.20) *
MELD score †				
< 24	1		1	
< 31	2.19	(1.58 – 3.03) ***	0.97	(0.56 – 1.69)
≥ 31	3.53	(2.82 – 4.40) ***	1.08	(0.49 – 2.39)
Cancer				
No	1		1	
Yes	0.53	(0.42 – 0.67) ***	0.87	(0.61 – 1.25)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

* Child–Turcotte–Pug score: 간기능평가도구

† Model for End Stage Liver Disease score: 간기능평가도구

Table9. Hazard ratio for delirium in all LT patients (continued)

Variables	Univariable Hazard Ratio (95%CI)		Multivariable Hazard Ratio (95%CI)	
Liver cirrhosis				
No	1		1	
Yes	1.15	(0.87 – 1.53)	0.77	(0.47 – 1.27)
Biliary cirrhosis				
No	1		1	
Yes	1.15	(0.66 – 1.99)	0.58	(0.22 – 1.54)
Alcoholic liver disease				
No	1		1	
Yes	1.88	(1.54 – 2.31) ***	1.03	(0.65 – 1.63)
Hepatic encephalopathy				
No	1		1	
Yes	3.15	(2.58 – 3.85) ***	1.89	(1.35 – 2.64) ***
Varix bleeding				
No	1		1	
Yes	0.91	(0.73 – 1.14)	0.84	(0.60 – 1.17)
Hepatorenal syndrome				
No	1		1	
Yes	3.78	(3.00 – 4.76) ***	1.38	(0.81 – 2.35)
Ascites				
No	1		1	
Yes	2.01	(1.65 – 2.46) ***	1.12	(0.80 – 1.56)
Toxic				
No	1		1	
Yes	0.93	(0.46 – 1.88)	0.45	(0.10 – 2.05)
Autoimmune hepatitis				
No	1		1	
Yes	1.45	(0.80 – 2.64)	0.98	(0.37 – 2.59)
Laboratory				
–Pre–operative day				
PT(INR)	1.56	(1.43 – 1.71) ***	1.08	(0.73 – 1.58)
Na(mmol/L)	0.95	(0.93 – 0.96) ***	0.95	(0.91 – 0.99) **
K(mmol/L)	0.66	(0.54 – 0.81) ***	0.86	(0.63 – 1.18)
Cr(mg/dL)	1.24	(1.18 – 1.29) ***	1.00	(0.79 – 1.25)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Table9. Hazard ratio for delirium in all LT patients (continued)

Variables	Univariable		Multivariable	
	Hazard Ratio (95%CI)		Hazard Ratio (95%CI)	
Mg (mEq/L)	1.66	(1.12 – 2.44) *	0.66	(0.38 – 1.15)
Protein (g/dL)	0.55	(0.49 – 0.62) ***	1.16	(0.93 – 1.45)
Albumin (g/dL)	0.66	(0.55 – 0.79) ***	1.11	(0.80 – 1.54)
Total bilirubin (mg/dL)	1.04	(1.03 – 1.04) ***	0.99	(0.96 – 1.01)
–Post–operative day#1				
PT (INR)	0.86	(0.66 – 1.11)	0.72	(0.42 – 1.25)
Na (mmol/L)	0.99	(0.97 – 1.02)	1.07	(1.01 – 1.13) *
K (mmol/L)	0.75	(0.57 – 0.99) *	0.62	(0.37 – 1.04)
Cr (mg/dL)	1.53	(1.37 – 1.70) ***	1.52	(0.98 – 2.35)
Mg (mEq/L)	1.80	(1.18 – 2.74) **	1.12	(0.61 – 2.04)
Protein (g/dL)	0.45	(0.38 – 0.54) ***	0.52	(0.34 – 0.81) **
Albumin (g/dL)	0.32	(0.26 – 0.41) ***	0.86	(0.48 – 1.54)
Total bilirubin (mg/dL)	1.10	(1.08 – 1.11) ***	1.04	(0.98 – 1.11)
Surgery				
ASA class*				
≤2	1		1	
>2	1.49	(1.10 – 2.02) *	0.77	(0.51 – 1.16)
IoCRRT†				
No	1		1	
Yes	3.14	(2.53 – 3.89) ***	1.53	(0.75 – 3.12)
Types of LT‡				
Living Donor LT‡	1		1	
Deceased Donor LT‡	2.68	(2.15 – 3.34) ***	0.70	(0.25 – 1.92)
Re–transplant				
Primary–LT‡	1		1	
Re–LT‡	1.79	(1.05 – 3.05) *	2.27	(0.75 – 6.90)
Number of donors				
Single	1		1	
Dual	1.38	(0.97 – 1.97)	1.43	(0.70 – 2.93)

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

* American society of anesthesiologists classification: 미국마취과학회 신체상태분류

† Intraoperative Continuous Renal Replacement Therapy: 수술중 지속적신대체요법

‡ Liver transplant: 간이식

Table9. Hazard ratio for delirium in all LT patients (continued)

Variables	Univariable		Multivariable	
	Hazard Ratio (95%CI)		Hazard Ratio (95%CI)	
ABOc/ABOi				
ABO-compatible	1		1	
ABO-incompatible	0.96	(0.75 – 1.23)	1.18	(0.77 – 1.79)
Relation				
Parent-Child	1		1	
Exclude Parent-Child	1.52	(1.23 – 1.87) ***	1.02	(0.64 – 1.60)
Mixed relationship	1.94	(1.13 – 3.33) *	0.94	(0.34 – 2.64)
RBC (unit)	1.02	(1.01 – 1.02) ***	1.00	(0.99 – 1.01)
Operation time (hrs)	1.06	(1.02 – 1.11) **	1.04	(0.95 – 1.15)
GRWR*	1.76	(1.54 – 2.01) ***	1.19	(0.73 – 1.94)
Period information				
Admission ~ OP (day)	1.02	(1.01 – 1.02) ***	1.01	(1.00 – 1.02) *
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001				

* Graft- to-Recipient body Weight Ratio: 이식편대체중비

V. 고찰

1. 연구 결과에 대한 고찰

1일 이내 회복하는 경증의 섬망을 모두 포함하여 이번 연구에서 확인한 간이식 후 섬망이 발생한 환자 비율은 21.8%로 사전 연구의 간이식 후 섬망 발생 비율 9-47% 범위내 포함되었다(Lewis and Howdle, 2003; Oliver et al., 2017; Patrono et al., 2020; Yoon et al., 2009). 섬망이 발생한 환자의 수술 후 섬망 발생까지의 기간은 중위수 3일(IQR 1-6), 섬망 지속 기간은 중위수 4일(IQR 2-8)로 이전 연구 결과인 24-48시간 이내 간이식 후 섬망이 발생하여 평균 5일 이내 해결된다는 연구결과 및 3일 이내 발생하여 섬망 지속기간 중위수 5일(IQR 3-7)이라는 사전 연구결과들과 유사했다(Chen et al., 2020; Piñero et al., 2018)

Non-POD그룹의 중환자실 재실 기간(중위수 2일, IQR 1-3) 대비 POD 그룹의 중환자실 재실 기간(중위수 11일, IQR 5-22)이 길고, 재원 기간 또한 non-POD그룹 재원 기간(중위수 24일, IQR 18-33) 대비 POD그룹 재원 기간(중위수 46일, IQR 30-82)이 길었으며, 이는 간이식 후 섬망이 중환자실 재실 기간 및 전체 재원 기간을 연장시킨다는 이전 연구결과들과 일치했다(Bhattacharya et al., 2017; Chen et al., 2020; Lescot et al., 2013; Oliver et al., 2017; Tavabie et al., 2020).

연령이 간이식 후 섬망 발생에 영향을 미치는 유효한 변수가 아니라는 연구 결과(Chen et al., 2020; Patrono et al., 2020; 최순호 et al., 2007)도 있지만 연령이 간이식 후 섬망 발생에 유의미한 영향을 미친다는 선행연구 결과(Bhattacharya et al., 2017; Tavabie et al., 2020)와 일치하게 60세미만 대비 60세이상인 경우 섬망 발생 확률이 높았다[OR 2.35(95% CI 1.58-

3.48), RR 1.83(95% CI 1.38–2.42), HR 2.03(95% CI 1.46–2.81)].

체질량지수가 1kg/m^2 증가할수록 간이식 후 섬망 발생이 감소한다고 보고된 선행연구(Park et al., 2020) 대비 이번 연구에서는 POD그룹에서 저체중군 비율은 높게 나타났지만(3.5% vs 7.3%, $p=0.003$) 체질량지수를 18.5kg/m^2 미만, 18.5kg/m^2 이상– 23kg/m^2 미만, 23kg/m^2 이상– 25kg/m^2 미만 25kg/m^2 이상으로 범주를 구분하였을 때 간이식 후 섬망 발생의 독립적인 유효변수로는 확인되지 않았다.

간이식 수술 전 간성 뇌증 경험 여부가 간이식 후 섬망 발생에 영향을 미치지 않는다는 연구결과도 있었으나(Patrono et al., 2020) 많은 연구에서 수술 전 간성 뇌증 경험이 간이식 후 섬망 발생 독립 인자로 보고되고 있고(Chen et al., 2020; Oliver et al., 2017; 윤진선 et al., 2009; 최순호 et al., 2007) 이번 연구 또한 수술 전 간성 뇌증 경험 여부가 간이식 후 섬망 발생의 유효한 독립 인자임을 확인했다[OR 2.31(95% CI 1.53–3.49), RR 1.76(95% CI 1.33–2.31), HR 1.89(95% CI 1.35–2.64)].

알코올성 간질환 및 수술 전 이뇨제 복용력은 본 연구에서는 유의하지 않았지만 간이식 후 섬망 발생의 유의미한 변수라는 연구와 그렇지 않다는 연구가 혼재되어 있어 변수에 대해 이뇨제 복용기간 및 용량, 음주기간 및 음주량 등의 차이가 결과에 영향을 주었을 것으로 예상된다(Bhattacharya et al., 2017; Chen et al., 2020; Lee et al., 2018; Park et al., 2020; Patrono et al., 2020; Yoon et al., 2009; 최윤미 et al., 2019)

생체 기증자 이식 및 뇌사 기증자 이식 여부에 따라 간이식 후 섬망 발생의 유의미한 차이를 보이지 않았고, 이는 이전 연구결과와 일치했다(윤진선 et al., 2009; 최순호 et al., 2007).

성별, 재이식여부, 수술 전 복수여부, HCV, MELD점수, 적혈구 수혈량, 마취 시간(hr), 이식편대체중비(%), 수술 전 이뇨제 사용, 수술 전일 혈청

PT(INR), Total bilirubin(mg/dL), 수술 전일 및 익일 혈청 Albumin(g/dL) 결과가 간이식 후 섬망 발생에 영향을 미치는 독립변수가 아니라는 선행연구 결과와 일치했다(Chen et al., 2020; Park et al., 2020; Patrono et al., 2020).

수술 전일 혈청 Cr(mg/dL)이 간이식 후 섬망 발생에 유의미한 영향을 미친다는 선행연구(Piñero et al., 2014)가 있었으나 이번 연구에서는 수술 전일 혈청 Cr(mg/dL)는 유의미한 독립변수로 확인되지 않았고 수술 익일 혈청 Cr(mg/dL)는 섬망 발생의 유의미한 독립변수[OR 1.71(95% CI 1.00–2.91), RR 1.49(95% CI 1.04–2.14)]로 확인했다.

이식 전 입원기간은 non-POD그룹대비 POD그룹에서 길었고(중위수 2일 vs 9일, $p < .0001$), 간이식 후 섬망 발생의 유의미한 독립변수임을 확인했으며 [OR 1.02(95% CI 1.00–1.03), RR 1.01(95% CI 1.00–1.02), HR 1.01(95% CI 1.00–1.02)] 이전 선행연구결과와 일치했다(Bhattacharya et al., 2017).

본 연구 결과와 상반되게 간이식 후 섬망 발생의 유의미한 독립변수로 수술 중 적혈구 수혈량(Lescot et al., 2013), 수술 전 혈청 Total bilirubin(mg/dL)(Park et al., 2020; Piñero et al., 2018), 수술 전 혈청 Mg(mEq/L)(Piñero et al., 2018), 수술 전 복수등급(Piñero et al., 2014), MELD 점수(Bhattacharya et al., 2017; Chen et al., 2020; Lee et al., 2018; 윤진선 et al., 2009)가 보고된 선행연구 결과가 있어 연속변수에 대한 다양한 조작적 재정의의 해설 필요가 있다.

자가면역간질환이 간이식 후 섬망 발생의 유의미한 독립변수라는 선행연구(Tavabie et al., 2020)가 있으나, 이번 연구에서 유의미한 독립변수로 확인 되지 않았고, 이노제 사용이 간이식 후 섬망 발생의 유의미한 독립변수라는 선행 연구(Park et al., 2020) 결과 대비 POD그룹에서 이노제 복용중인 환자 비율이 유의미하게 높았지만(41% vs 56%, $p < .0001$) 이노제 복용 또한

간이식 후 섬망 발생에 영향을 미치는 유의미한 독립변수로 확인되지는 않았다.

혈청 Na(mmol/L) 수치가 간이식 후 섬망 발생의 유의미한 독립변수라는 연구와 그렇지 않다는 연구가 혼재(Chen et al., 2020; Park et al., 2020; Patrono et al., 2020; Piñero et al., 2018)되어 있어 수술 전일 및 익일 결과를 구분하여 분석했다. 본 연구에서 수술 전일 혈청 Na(mmol/L) [OR 0.93 (95% CI 0.88–0.98), RR 0.95 (95% CI 0.92–0.98), HR 0.95 (95% CI 0.91–0.99)]와 수술 익일 혈청 Na(mmol/L) [OR 1.11 (95% CI 1.03–1.18), RR 1.07 (95% CI 1.02–1.13), HR 1.07 (95% CI 1.01–1.13)] 모두 통계적으로 유의했다.

이식 전 항우울제 사용인 경우 간이식 후 섬망 발생률을 높인다는 선행연구결과(Oliver et al., 2017)가 있었으나 이번 연구에서 유효하지 않은 독립변수로 확인했고 정신신경용제 복용이 간이식 후 섬망 발생에 유의미한 독립변수가 아니라는 선행연구 결과와 일치했다(Park et al., 2020).

CTP 등급은 A등급 대비 B등급인 경우 [RR 1.68 (95% CI 1.00–2.82)], A등급 대비 C등급인 경우 [RR 2.08 (95% CI 1.15–3.76), HR 2.15 (95% CI 1.10–4.20)] 간이식 후 섬망 발생률이 높았으며 통계적으로 유의했다. 간이식 분배기준이 MELD 점수로 변경되었지만 아직까지는 간이식 대상자의 이식 시기나 치료 계획에 있어 CTP 등급을 함께 고려해야 함을 보여주는 의미있는 결과이다(이지아 et al., 2018)

2. 본 연구의 강점과 제한점

본 연구는 간호 과정을 기반으로 자료를 조사하여 정신건강의학과로 의뢰된 간이식 후 섬망 발생 환자뿐 아니라 경증의 섬망 발생 환자도 포함하여 분석 하였으므로 전체 간이식환자의 섬망이 발생 위험군 예측에 도움이 된다.

주관심 변수인 간이식 후 섬망은 수술 익일부터 발생하므로 수술 후 요인보다는 수술 전, 수술 중 관련하여 다양한 변수를 수집하기 위해 노력했고, 선행연구에서 확인되지 않은 2:1생체간이식 및 ABO 혈액부적합 간이식, 수혜자와 기증자간 관계 정보, 항원항체 정보 등이 간이식 후 섬망 발생에 영향을 미치는 독립변수는 아니라는 점을 확인했다.

알려진 간이식 후 섬망이 발생할 확률은 10%이상으로 오즈비를 통해 상대위험도를 해석하는데 무리가 있어 오즈비 뿐 아니라 상대위험도를 추가로 분석하여 두 값의 유의한 차이를 확인했다. 섬망 발생률을 Kaplan-Meier curve를 통해 계산했고, Log rank test를 통해 변수간 발생률 차이를 확인했으며, Cox Proportional Hazard Model을 통해 섬망 발생 비례위험도를 확인했다. 다양한 모델을 통해 간이식 후 섬망 발생 위험요인을 확인 및 비교하여 임상에서 간이식 후 섬망 발생을 예측하고 조기 진단하는데 도움이 될 것이다.

하지만 발생 데이터를 기반으로 정리하여 분석한 후향적 연구로, 선택적 보고 비뚤림 현상이 있을 수 있고 간호과정을 기반으로 섬망을 분석하여 규칙적인 시간에 동일 인력에 의해 검사가 시행되지 않아 검사자(측정자) 오류 가능성이 있을 수 있다. 평가한 간호사의 경험 수준이 결과에 영향을 줄 수 있고 사전 검사 편향이 섬망 진단에 영향을 미쳤을 수 있으며, 진정제 사용으로 인해 CAM-ICU의 결과 혼동 가능성을 배제할 수 없다. 또한 마취제와 같은 일부 정보는 수집되지 않았고, 단일 의료기관의 환자 정보를 기반으로 자료를 분석하여 해당 의료기관의 데이터가 전체를 의료기관을 대표하는 정보라고 하기는 제한이 있다.

VI. 결론

본 연구는 간이식 수술 후 섬망 발생여부에 따른 환자들의 인구사회학적 및 임상병리학적 특성을 파악하고, 로지스틱 회귀분석 및 포아송 회귀분석을 통해 오즈비와 상대위험도 차이를 비교했으며, 섬망 발생까지 걸린 시간 정보를 확인하여 간이식 후 섬망 발생 비례위험도를 확인했다.

로지스틱 회귀분석에서 유의하게 확인된 교육정도와 혈청 K(mmol/L) 수치는 포아송 회귀분석에서 유의하게 확인되지 않았고, 로지스틱 회귀분석에서 유의하지 않은 변수 중 내원 전 부정맥용제 복용력이 있는 경우, CTP 등급이 높을수록 간이식 후 섬망 발생 상대위험도는 높았다. 로지스틱 회귀분석 및 포아송 회귀분석 모두에서 유의한 변수인 60세 이상 연령과 수술 전 간성 뇌증 경험한 경우도 상대위험도 대비 오즈비 수치가 높음을 확인했다. 간이식 후 섬망은 혼한 합병증으로 10%이상의 발생률을 보여 오즈비가 변수 간의 상대적 위험 확률을 대변할 수 없음을 확인했다.

콕스비례위험모형에서 간이식 수술 시 연령이 60세이상인 경우, CTP등급이 C등급, 수술 전 간성 뇌증을 경험한 경우, 수술 전일 혈청 Na(mmol/L), 수술 익일 혈청 Na(mmol/L), 수술 익일 혈청 Protein(g/dL) 수치는 간이식 후 섬망 발생 비례위험도에 영향을 미치는 유의미한 독립변수임을 확인했다.

연구결과를 기반으로 섬망 발생의 잠재적인 요인을 가진 고위험군 환자를 식별하여 수술 후 섬망 발생여부를 주의 깊게 관찰하고 평가하여 조기에 중재를 시행하면 환자의 긍정적인 회복에 도움을 줄 것이다. 수술 전 간이식 후 섬망 발생 고위험군 선별검사를 강화하고, 섬망 관리지침마련, 예방중재 등 전향적인 연구가 필요할 것이다.

참고 문헌

- 김명수. 간장 응급도 변경 후 뇌사자 간장 배분 및 뇌사자 간이식의 변화양상: 국립의과학지식센터, 2016
- 윤진선, 김영리, 최지원, 고저스틴상옥, 박미숙, 김갑수. 간이식 수술 후 발생한 술 후 섬망의 위험 인자에 대한 고찰. Korean Journal of Anesthesiology 2009;57(5):584-9.
- 이은희. 의사결정모형을 이용한 간이식 수술 환자의 중환자실 신경증 예방전략의 비용-편익 추정. 서울: 서울대학교 대학원; 2009.
- 이지아, 최규성, 김종만, 권준혁, 조재원. 한국형 멜드 시스템 도입 전후의 뇌사자 간이식 성적 비교: 단일기관 연구. Korean Journal of Transplantation 2018;32(1):7-11.
- 전경만. 특집 : 중환자실 환자의 통증, 진정 및 섬망 관리. 대한내과학회지 2014;86(5):546-56.
- 조옥희, 유양숙, 최정은, 김남희. 간이식 후 중환자실에서의 섬망 발생 위험요인. 기본간호학회지 2009;16(3):290-9.
- 최순호, 손정인, 김상억, 한오수, Choi S-H, Son J-I, Kim S-E, Han O-S. 일 병원에서 나타난 간이식 환자들의 섬망 양상-후향적 연구. 정신신체의학 2007;15(2):93-9.
- 최윤미, 최윤지, 최은지, 이현수, 박주연, 고경희, 윤승주, 차재령, 이근수. 조기 발판이 간이식 환자의 술 후 섬망에 미치는 영향: 성향점수 매칭 분석. Anesthesia and pain medicine 2019;14(3):322-30.
- Bhattacharya B, Maung A, Barre K, Maerz L, Rodriguez-Davalos MI, Schilsky M, Mulligan DC, Davis KA. Postoperative delirium is associated with increased intensive care unit and hospital length of

- stays after liver transplantation. *J Surg Res* 2017;207:223–8.
- Chen J, Wang H, He Z, Li T. Analysis of Risk Factors for Postoperative Delirium After Liver Transplantation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:1645–52.
- Chen W, Qian L, Shi J, Franklin M. Comparing performance between log–binomial and robust Poisson regression models for estimating risk ratios under model misspecification. *BMC Med Res Methodol* 2018;18(1):63.
- Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in Mechanically Ventilated Patients Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM–ICU). *JAMA* 2001;286(21):2703–10.
- Garcia de Mattos Barbosa M, Cascalho M, Platt JL. Accommodation in ABO–incompatible organ transplants. *Xenotransplantation* 2018;25(3):e12418.
- Joo DJ. (Current Status of Deceased Donor Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Korea in MELD Era). *Korean J Gastroenterol* 2021;77(1):4–11.
- Lee E, Kim J. Cost–benefit analysis of a delirium prevention strategy in the intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2014.
- Lee H, Oh SY, Yu JH, Kim J, Yoon S, Ryu HG. Risk Factors of Postoperative Delirium in the Intensive Care Unit After Liver Transplantation.

- World J Surg 2018;42(9):2992–9.
- Lee SG, Song GW, Yoon YI. An Exceptional Series: 5000 Living Donor Liver Transplantations at Asan Medical Center, Seoul, Korea. Transplantation 2019;103(9):1739–41.
- Lescot T, Karvellas CJ, Chaudhury P, Tchervenkov J, Paraskevas S, Barkun J, Metrakos P, Goldberg P, Magder S. Postoperative delirium in the intensive care unit predicts worse outcomes in liver transplant recipients. Can J Gastroenterol 2013;27(4):207–12.
- Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. Neurology 2003;61(9):1174–8.
- Mangus RS, Tector AJ. 37 – Clinical Aspects of Liver Transplantation. In Saxena R.(Ed) Practical Hepatic Pathology: a Diagnostic Approach (Second Edition). Philadelphia: Elsevier, 2018.
- McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. Am J Epidemiol 2003;157(10):940–3.
- Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. Korean J Anesthesiol 2019;72(1):4–12.
- Oliver N, Bohorquez H, Anders S, Freeman A, Fine K, Ahmed E, Bruce DS, Carmody IC, Cohen AJ, Seal J, Reichman TW, Loss GE. Post–Liver Transplant Delirium Increases Mortality and Length of Stay. Ochsner J 2017;17(1):25–30.
- Park KH, Son HJ, Choi YJ, Park GH, Lee YS, Park JY, Ri HS, Shim JR. Liver Transplant Patients with High Preoperative Serum Bilirubin Levels Are at Increased Risk of Postoperative Delirium: A Retrospective Study. J Clin Med 2020;9(5).

- Patrono D, Rigo F, Bormida S, Berchiolla P, Giordanengo L, Skurzak S, Balagna R, Romagnoli R. Graft factors as determinants of postoperative delirium after liver transplantation. *Updates Surg* 2020;72(4):1053–63.
- Piñero F, Cheang Y, Mendizabal M, Cagliani J, Gonzalez Campaña A, Pages J, Colaci C, Barreiro M, Alonso C, Malla I, Fauda M, Bueri J, Podesta LG, Silva M. Incidence, risk factors, and outcomes related with neurological events after liver transplantation in adult and pediatric recipients. *Pediatr Transplant* 2018;22(3):e13159.
- Piñero F, Mendizabal M, Quiros R, Fauda M, Arufe D, Gonzalez Campaña A, Barreiro M, Marquevich V, Raffa MP, Cosenza S, Andriani O, Podesta LG, Silva M. Neurological events after liver transplantation: a single-center experience. *Transpl Int* 2014;27(12):1244–52.
- Rieck KM, Pagali S, Miller DM. Delirium in hospitalized older adults. *Hosp Pract (1995)* 2020;48(sup1):3–16.
- Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, Tura B, de Castro JE, Villarinho LC, da Gloria Santos M, Bozza FA, Rocco JR. Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care* 2012;2(1):51.
- Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH, Park GC, Kim WJ, Sin MH, Yoon YI, Kang WH, Kim SH, Tak EY. ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation Under the Desensitization Protocol With Rituximab. *Am J Transplant* 2016;16(1):157–70.
- Tavabie OD, Colwill M, Adamson R, McPhail MJW, Bernal W, Jassem W, Prachialias A, Heneghan M, Aluvihare VR, Agarwal K. A 'real-

world' analysis of risk factors for post liver transplant delirium and the effect on length of stay. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32(10):1373–80.

Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtze CH, Graves J, Speroff T, Girard TD, Patel MB, Hughes CG, Cao A, Pandharipande PP, Ely EW. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. *Med Care* 2018;56(10):890–7.

Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol* 2011;77(4):448–56.

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91–6.

Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159(7):702–6.

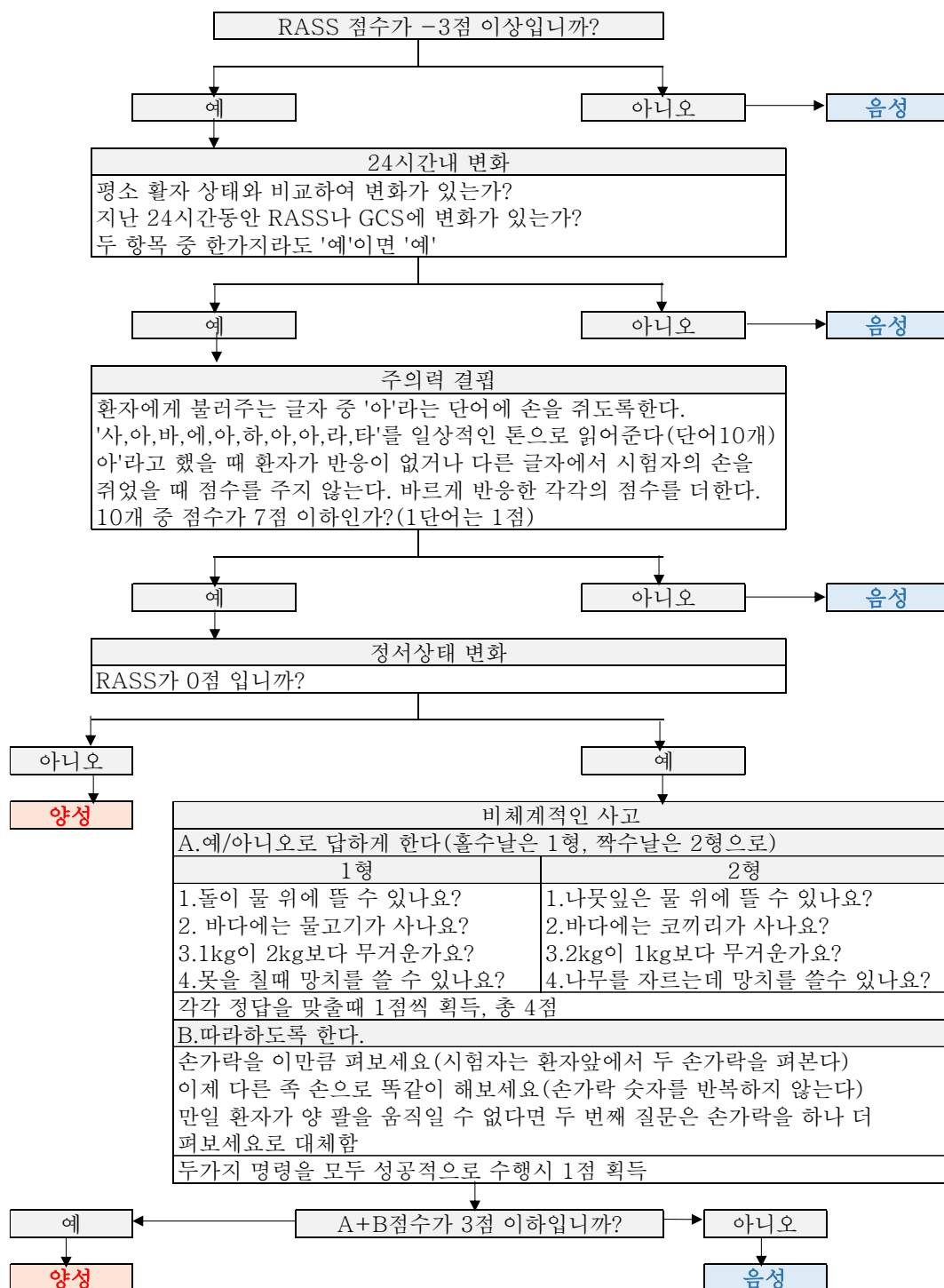
부록

Supplemental table S1. Statistically significant variables

Variables	Logistic Regression		Modified Poisson Regression		Cox Proportional-Hazards Model	
	OR	95% CI	RR	95% CI	HR	95% CI
Age						
≥ 60	2.35	(1.58 – 3.48) ***	1.83	(1.38 – 2.42) ***	2.03	(1.46 – 2.81) ***
Education level						
High school or higher	0.65	(0.43 – 0.98) *				
Medication : Arrhythmia solvent						
Yes			1.33	(1.00 – 1.76) *		
CTP score*						
B			1.68	(1.00 – 2.82) *		
C			2.08	(1.15 – 3.76) *	2.15	(1.10 – 4.20) *
Hepatic encephalopathy						
Yes	2.31	(1.53 – 3.49) ***	1.76	(1.33 – 2.31) ***	1.89	(1.35 – 2.64) ***
Blood test : Preoperative day						
Na (mmol/L)	0.93	(0.88 – 0.98) **	0.95	(0.92 – 0.98) **	0.95	(0.91 – 0.99) **
Blood test : Postoperative day#1						
Na (mmol/L)	1.11	(1.03 – 1.18) **	1.07	(1.02 – 1.13) **	1.07	(1.01 – 1.13) *
K (mmol/L)	0.54	(0.29 – 0.99) *				
Cr (mg/dL)	1.71	(1.00 – 2.91) *	1.49	(1.04 – 2.14) *		
Protein (g/dL)	0.45	(0.25 – 0.78) **	0.57	(0.39 – 0.83) **	0.52	(0.34 – 0.81) **
Period : Admission ~ OP (days)	1.02	(1.00 – 1.03) *	1.01	(1.00 – 1.02) **	1.01	(1.00 – 1.02) *

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

* Child-Turcotte-Pug score: 간기능평가도구



Supplemental Figure S1.CAM-ICU Scoring Flowsheet

= ABSTRACT =

Analysis of risk factors for postoperative delirium after liver transplantation

Gyung–Nam Kim

Department of Biostatistics

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Chung–Mo Nam, Ph.D.)

It is known that delirium after liver transplantation, unlike dementia, usually improves when the causative factors are normalized and recovers within 5 days on average. Classically, there is an opinion that delirium is a temporary symptom, but it is very important to identify high risk patients because it is related to treatment delays, hospitalization periods, and medical costs.

This is a retrospective cohort study of adults who received liver transplantation at a single tertiary hospital from January 2016 to May 2021. The risk factors of delirium after liver transplantation were analyzed in

2,228 patients, exclude multiple organ transplants, cooperative surgery, liver transplants more than twice during the investigation period, and patients who recorded delirium before surgery. In 80% of patients who developed delirium after liver transplantation, delirium developed within 6 days of liver transplantation. Since the incidence rate of delirium slowed after 6 days after surgery, risk factors for delirium were identified according to the occurrence of delirium during 6 days after surgery.

Wilcoxon rank sum test and Chi-square test were used to confirm the significant difference between the two groups according to the occurrence of delirium. For the rare events, the odds ratio (OR) estimated from logistic regression approximates the relative risk (RR). However, when events are common, odds ratio (OR) always overestimate relative risk. Thus, logistic regression and Poisson regression were used to figure out the differences between the two results. The rate of delirium after liver transplantation was calculated through Kaplan-Meier test, and the Log-rank test was used to compare whether there was a significant difference in the incidence of delirium after liver transplantation. The proportional hazard ratio for delirium was analyzed through the Cox proportional hazard model. Statistical significance was confirmed based on $p < 0.05$, and SAS window version 9.4 was used for data analysis.

The level of education above higher education [OR 0.65 (95% CI 0.43–0.98)] and postoperative serum K (mmol/L) [OR 0.54 (95% CI 0.29–0.99)] confirmed by the logistic regression analysis were not significantly confirmed in the Poisson regression analysis. In addition, the CTP score [A vs B RR 1.68 (95% CI 1.00–2.82), A vs C RR 2.08 (95% CI 1.15–3.76)] and the history of taking arrhythmic drugs before hospitalization [RR

1.33(95% CI 1.00–1.76)] confirmed by the Poisson regression analysis were not significantly confirmed in the logistic regression analysis. Significant variables in logistic regression analysis and Poisson regression analysis were over 60 years of age [OR 2.35(95% CI 1.58–3.48), RR 1.83(95% CI 1.38–2.42)], preoperative hepatic encephalopathy [OR 2.31(95% CI 1.53–3.49), RR 1.76(95% CI 1.33–2.31)], preoperative serum Na(mmol/L) [OR 0.93(95% CI 0.88–0.98), RR 0.95(95% CI 0.92–0.98)], postoperative serum Na(mmol/L) [OR 1.11(95% CI 1.03–1.18), RR 1.07(95% CI 1.02–1.13)], postoperative serum Cr(mg/dL) [OR 1.71(95% CI 1.00–2.91), RR 1.49(95% CI 1.04–2.14)], postoperative serum protein(g/dL) [OR 0.45(95% CI 0.25–0.78), RR 0.57(95% CI 0.39–0.83)], and period from hospitalization to surgery (days) [OR 1.02(95% CI 1.00–1.03), RR 1.01(95% CI 1.00–1.02)]. This confirmed the difference in the ratio between odds ratio and relative risk.

In the Cox proportional hazard model, over 60years of age [HR 2.03(95% CI 1.46–2.81)], CTP score [A vs C HR 2.15(95% CI 1.10–4.20)], preoperative hepatic encephalopathy [HR 1.89(95% CI 1.35–2.64)], preoperative serum Na(mmol/L) [HR 0.95(95% CI 0.91–0.99)], postoperative serum Na(mmol/L) [HR 1.07(95% CI 1.01–1.13)], postoperative serum protein (g/dL) [HR 0.52(95% CI 0.34–0.81)] and period from hospitalization to surgery(days) [HR 1.01(95% CI 1.00–1.02)] are significant variables affecting postoperative delirium incidence.

By identifying high risk patients with potential factors for delirium, carefully observing and evaluating the occurrence of delirium after surgery, early intervention will help the patient recover positively. Based on the results of the study, further prospective studies such as the development

of screening tools before surgery for risk group of delirium after liver transplantation and preventive interventions will be needed.

Key words: Delirium after liver transplantation, Poisson regression, Cox