

급성췌장염의 조기 예후평가

—다단계판별분석법을 이용한 예후평가—

연세대학교 의과대학 내과학교실

안신기 · 김원호 · 정준표 · 송시영

강진경 · 박인서 · 최홍재

서론

급성췌장염은 급성복증의 한 대표적인 질환으로 여러 병인론적인 기전이 추측되고 있으나 아직 정확한 병리기전이 밝혀지지 않았고 그 임상양상이 다양하며 전신적인 대사성변화가 동반될 수 있어 전격적인 다발성 장기부전에 이를 수 있는 질환이다. 임상적으로 급성 복통 등의 증상에 혈중이나 뇨중의 췌장효소 증가가 동반될 때 급성췌장염이라 하며, 형태학적으로는 경한 간질성 부종에서부터 전격적인 췌장내 지방괴사, 출혈성괴사 등의 조직변성까지 다양한 소견을 보일 수 있다. 이러한 췌장의 조직학적인 변성이 정상화될 수 있을 때 즉 가역적일 때 급성췌장염이라 한다¹⁾.

급성췌장염 환자의 대부분은 후유증 없이 회복되는 것으로 되어 있으나 20~30%에서는 패혈증, 속, 다발성 장기부전 등의 중한 합병증이 동반되어, 췌장염과 연관된 사망율은 약 10~15%로 보고되었다²⁻⁴⁾. 이러한 합병증은 발생 후 48시간에서 72시간 이내에 대부분 나타나므로⁵⁾ 중한 합병증이 예상되는 환자에 대한 가능한 집중적인 치료와 그 효과의 판정, 그리고 새로운 치료법을 적용하는 기준으로서 발생초기에 그 예후를 추정하는 지표는 매우 중요하다. 1974년 Ranson 등은 이러한 위험군을 판별 혹은 추정할 수 있는 지표로서 발병 초기의 임상상과 검사실 소견을 종합한 다변수평가지표(multifactor-scoring system)를 제안하였으며⁶⁾ 1978년 Irmie 등에 의해 변형된 다변수평가지표가 제안되었고⁷⁾ 그 후 비슷한 여러 기준들이 제안되었다. 이러한 다변수의 평가체계는 평가를 위해 고

려해야 할 변수가 많고 평가를 완결하기 위해서는 48 시간 혹은 그 이상의 시간이 필요하며 그 사이에 행해진 치료에 의해 영향을 받을 수 있는 제한이 있어서 이를 극복하기 위해 내원 당시의 단일 지표를 이용하여 내원시 예후를 추정해보려는 시도가 계속되었으나 아직 만족스러운 결과가 없는 실정이다. 영상진단법인 복부 전산화단층촬영(이하 CT)을 이용하여 췌장의 염증의 정도가 예후와 의의있는 연관이 있음이 보고되고 있으나 예후추정의 지표로서 모든 환자에게 적용할 수 없는 한계가 있다. 우리나라에서는 급성췌장염의 임상상에 대한 산발적인 보고만 있었을 뿐⁷⁻¹¹⁾ 그 임상경과나 예후에 대한 보고는 아직 없는 실정이다. 이에 저자들은 1980년대에 급성췌장염으로 진단되어 입원치료받은 환자들의 임상기록을 검토하여 급성췌장염의 임상상 및 그 경과에 대해 고찰하고 이들 환자의 예후를 조기에 추정할 수 있는 지표들에 대해 연구하였다.

대상 및 방법

대상은 1981년 1월부터 1990년 12월까지 급성췌장염으로 진단되어 연세의료원 세브란스 병원에 입원하여 치료받았던 환자로 하였으며, 진단의 기준은 1) 복통 등의 임상 증세와 함께 혈중 amylase나 lipase가 증가된 경우 및 2) 영상진단 및 수술 등으로 췌장의 염증성 변화가 확인된 경우로 하였는데 진단기준에 합당한 예는 총 339명이었고 그중 남자가 190명, 여자가 149명으로 남녀비는 1.27:1, 평균연령은 45.9세였다.

대상 환자들의 임상상 및 검사실 소견을 검토하고 입원 경과를 분석하여 합병증이 없거나 경미한 합병증이 있어 일반적인 보존적 치료를 받았던 환자를 경한

접 수 : 1993년 12월 20일

통 과 : 1994년 2월 22일

군(Group I)으로 분류하였고 응급수술이 필요하였던 환자와 호흡부전, 신부전, 패혈증, 속 등의 다발성 장기부전을 보인 예 및 사망예를 중환군(Group II)으로 분류하여 각 소견을 비교하여 분석하였다. 통계는 SPSS/PC* program의 student t-test, Fisher's exact test, 다중판별분석(stepwise discriminant analysis)을 적용하여 분석하였다.

결 과

전체 대상환자의 평균 연령은 45.9세였고, 30대에서 50대 사이의 환자가 전체의 64%로 많았으며, 과거력상 뚜렷한 음주력을 가진 환자가 80명, 담도계 질환의 병력을 가진 경우는 39명이었다. 급성췌장염의 원인은 알코올과 연관된 경우가 69예(21.6%)로 가장 많았고, 담도계 질환에 의한 경우가 65예(19.2%), 그리고 복부 둔상이나 수술, 내시경과 연관된 손상에 의한 예와 적은 경우이나 췌담관계의 악성 종양이나 기생충 감염에 의한 경우가 있었으며 원인을 알 수 없었던 경우는 170예로 50.1%였다(Fig. 1).

입원 경과를 분석하였을 때 합병증이 없었거나 경미

하였던 환자(Group I)는 299명이었고 사망하였거나 중한 합병증이 동반되어 중환군(Group II)으로 분류된 환자가 40명으로 중환군은 전체 환자의 11.8%였다(Fig. 2). 합병증은 102예(30.1%)에서 병발하였는데 국소합병증으로는 췌장의 봉소염(phlegmon)이 26예로 가장 많았고 전신성 합병증으로는 성인형 호흡곤란 증후군, 흉막삼출 등의 호흡기 합병증이 가장 많았고 복수, 위장관출혈 등의 소화기 합병증 및 패혈증, 급성신부전 등의 순이었다(Table 1). 합병증은 경환군에서는 평균 6.4일째에 그리고 중환군에서는 평균 2.9일째에 각각 발생하여 합병증의 발생시기가 중환군에서 빨랐다($p < 0.05$). 이들 환자중 49예는 수술적 치료가 시행되었는데 그 중 8예는 복막염 및 복강내 출혈로 응급수술을 시행받았고, 병발한 담도계 질환에 대한 수술이 32예, 그리고 췌장가성낭종, 췌장농양 등의 국소 합병증에 대한 9예의 수술이 있었다. 사망환자는 22예로 사망율은 6.5%였고 주요 사인은 급성신부전, 성인형 호흡곤란 증후군 등의 다발성 장기부전과 패혈증이었다.

경환군과 중환군에 있어서 각각의 임상상 및 검사실 소견을 내원시, 내원후 48시간 그리고 내원후 7일째의

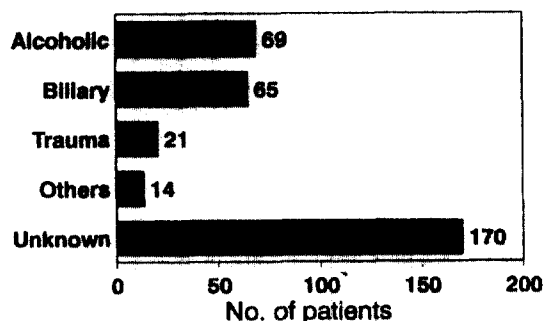
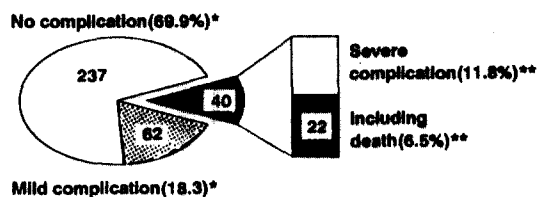


Fig. 1. Etiology of acute pancreatitis.



*. Group I(n=299)

**..Group II(n=40)

Fig. 2. Mortality and morbidity of acute pancreatitis.

Table 1. Complications

	Group I (n=299) No. (%)	Group II (n=40) No. (%)	Total (n=339) No. (%)
Local complications	43(14.4)	9(12.5)	52(15.3)
Phlegmon	22(7.4)	4(10.0)	26(7.7)
Pseudocyst	15(5.0)	4(10.0)	19(5.6)
Pancreatic abscess	6(2.0)	1(2.5)	7(2.1)
Systemic complications	33(11.0)	37(92.5)	70(20.6)
Pulmonary			
ARDS	0(0.0)	15(37.5)	15(4.4)
Pleural effusion	18(6.0)	4(10.0)	22(6.5)
Pneumonia	9(3.0)	5(12.5)	14(4.1)
Gastrointestinal			
Ascites	13(4.3)	10(25.0)	23(6.8)
GI bleeding	0(0.0)	5(12.5)	5(1.5)
Peritonitis	2(0.7)	6(15.0)	8(2.4)
Sepsis	0(0.0)	19(47.5)	19(5.6)
Shock	0(0.0)	21(52.5)	21(6.2)
Acute renal failure	0(0.0)	18(45.0)	18(5.3)
Death	0(0.0)	22(55.0)	22(6.5)

시점에서 분석하였다. 양 군간에 있어 원인, 성별, 음주력 여부에 의한 예후 및 임상경과의 차이는 없었으나 중환군의 평균연령이 유의있게 높았다($p < 0.05$).

Table 2. Clinical Profile and Laboratory Findings Within the First 24 Hours after Admission

	Group I (n=298)	Group II (n=41)	p value
Age (yr)	45.2±16.1	50.7±16.8	<0.05
WBC ($\times 10^3$ /ml)	13.0±5.6	16.6±8.6	<0.05
Hemoglobin (g/dl)	14.0±2.1	14.3±3.2	NS
Hematocrit (%)	41.7±7.1	43.2±9.7	NS
Glucose (mg/dl)	148.3±59.4	188.6±79.2	<0.01
BUN (mg/dl)	14.4±9.8	38.3±31.7	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.1±0.8	2.8±2.3	<0.001
Calcium (mg/dl)	8.3±0.8	7.0±1.4	<0.001
Protein (g/dl)	6.4±0.7	5.6±1.1	<0.001
Albumin (g/dl)	3.7±0.6	3.1±0.7	<0.001
Uric acid (mg/dl)	4.4±1.7	7.0±3.7	<0.001
AST (IU/l)	83.7±121.0	135.5±201.1	NS
ALT (IU/l)	80.1±119.3	105.9±120.9	NS
LDH (IU/l)	167.3±113.8	430.1±479.1	<0.05
Prothrombin time (%)	94.8±12.4	81.5±22.0	<0.01
Amylase (IU/l)	441.7±280.6	471.5±424.3	NS
PaO ₂ (mmHg)	76.8±12.6	65.6±21.6	<0.05
Base deficit	5.1±5.6	11.2±9.2	<0.001

혈액검사지표를 비교하였을 때 중환군에서 내원 당시의 백혈구수, 혈당치, blood urea nitrogen(이하 BUN), 크레아티닌, 요산, lactate dehydrogenase(이하 LDH) 및 base deficit이 경환군에 비해 유의있게 높았고, 칼슘, 총단백질, 알부민 및 동맥혈산소분압(이하 PaO₂)이 유의있게 낮았으며 Prothrombin time이 연장되어 있었으나 혈중 hemoglobin, hematocrit, aspartate transaminase(이하 AST), amylase 등은 차이가 없었다(Table 2). 중환군에서는 입원 48시간 이내에 하루 평균 3.50±1.91 L의 수액이 투여되어 경환군의 2.67±0.82 L 보다 많았다($p < 0.05$). 48시간 경과후 중환군에서 경환군에 비해 혈당, BUN, 크레아티닌, 요산이 높았고 칼슘, 알부민은 낮았으며 7일째의 소견은 BUN, 크레아티닌, 요산, 콜레스테롤이 높고 칼슘, 단백질, 알부민이 낮았다. 종합하면 급성췌장염에 의한 생화학적 지표의 변동은 중환군에서 경환군보다 BUN, 크레아티닌, 요산, 백혈구수, 혈당, base deficit, LDH 가 유의있게 높았고, 칼슘, 단백질, 알부민, PaO₂가 낮았다.

임상적으로 양군을 나누는 기준점을 어느 점으로 하여야 하는지 그리고 유의있는 예후판별력을 가진 지표들이 예후에 어느 정도의 영향력을 갖는지를 평가하기 위해 내원시의 지표들을 이용하여 판별분석을 시행하였다. 유의있는 차이를 보인 변수가 단일 변수로 양군

Table 3. Estimation of Prognosis by Discriminant Analysis with Single Parameter

Factors	Cut point*	Group I (%)	Group II (%)	Sensitivity (%)	Accuracy (%)	P* (%)
BUN (mg/dl)	> 25.0	271(88.0)	37(12.0)	48.6	87.0	78.9
Creatinine (mg/dl)*	< 2.0	269(87.9)	37(12.1)	48.6	89.2	77.5
Calcium (mg/dl)	< 7.5	266(89.0)	33(11.0)	60.6	78.3	80.4
Uric acid (mg/dl)	> 5.5	263(89.2)	32(10.8)	53.1	75.6	80.7
Protein (g/dl)	< 6.0	268(88.7)	34(11.3)	58.8	76.8	80.0
Albumin (g/dl)	< 3.2	261(88.5)	34(11.5)	55.9	82.4	79.6
LDH (IU/l)	>300.0	202(88.6)	26(11.4)	50.0	83.3	79.8
Glucose (mg/dl)	<170.0	274(88.1)	37(11.9)	51.4	70.1	79.0
WBC ($\times 10^3$ /mm ³)	> 18.0	296(87.9)	37(12.1)	32.4	77.5	80.3
P-Time**	< 80.0	211(87.9)	29(12.1)	34.5	85.4	78.7
PaO ₂ (mmHg)	> 70.0	42(65.6)	22(34.3)	50.0	56.3	54.0
Base deficit*	≥ 10.0	42(65.6)	22(34.4)	68.2	78.1	54.9

*criteria of severe group, **percent of normal

*statistically significant single discriminating parameters

*statistics to prove discriminating ability

Table 4. Results of Stepwise Discriminant Analysis of Variables Within 24hr after Admission

Factors (V)	Coefficient (β)*	Correlation**
Calcium	-0.3875445	-0.53678
Albumin	-0.5265909	-0.52410
BUN	0.5278119×10^{-1}	0.48302
Creatinine	-0.3915070	0.40676
Uric acid	0.1388876	0.39710
Base deficit	0.6844419×10^{-1}	0.29912
PaO ₂	$-0.2303152 \times 10^{-1}$	-0.21616
Constant	4.548312	

*Unstandardized canonical discriminant function coefficients

**Pooled-within-groups correlations between discriminating variables and canonical discriminant functions

$$\text{판별식 } Z = C + \beta_1 V_1 + \beta_2 V_2 + \beta_3 V_3 + \dots + \beta_n V_n$$

을 얼마나 판별할 수 있는 평가하기 위하여 판별식을 구하고 그 판별식에 의한 각 경우의 판별값 Z를 산출한 후 양군을 최대로 나눌 수 있는 중앙판별값(cutting point)을 기준으로 양군을 나누었을 때 단일 변수로는 크레아티닌과 base deficit만이 유의있는 변수였고 중환군을 예측할 수 있는 민감도(sensitivity)는 각각 48.6%와 68.2%였다(Table 3). 이들 지표를 종합하여 다중판별분석을 시행하였을 때 독립적으로 양군을 판별할 수 있는 지표는 칼슘, 알부민, BUN, 크레아티닌, 요산, base deficit 그리고 PaO₂이었고, 이 변수들이 모두 검사된 환자 53명에서 이들 지표를 종합하여 다음과 같이 단순화한 판별식을 얻을 수 있었다(Table 4).

$$\begin{aligned} Z = & 4.55 - 0.39 \times \text{Calcium} - 0.53 \times \text{Albumin} \\ & + 0.53 \times \text{BUN} \times 10^{-1} - 0.39 \times \text{Creatinine} \\ & + 0.14 \times \text{Uric acid} + 0.68 \times \text{Base deficit} \times 10^{-1} \\ & - 0.23 \times \text{PaO}_2 \times 10^{-1} \end{aligned}$$

이 판별식을 통하여 얻은 Z값은 경환군에서는 -1.08 ± 0.81 , 중환군에서는 2.25 ± 1.34 의 분포를 보였다. 중환군을 예측하기 위한 경계값은 chi-square로 검정하여 민감도와 특이도가 가장 큰 값으로 정하였는데 중앙판별값이 1.0 이상인 경우를 중환군으로 분류하였을 때 실제 중환군 17명중의 15명이 중환군으로 분류되어 88.2%의 민감도를 보였고 경환군의 경우는 경환군

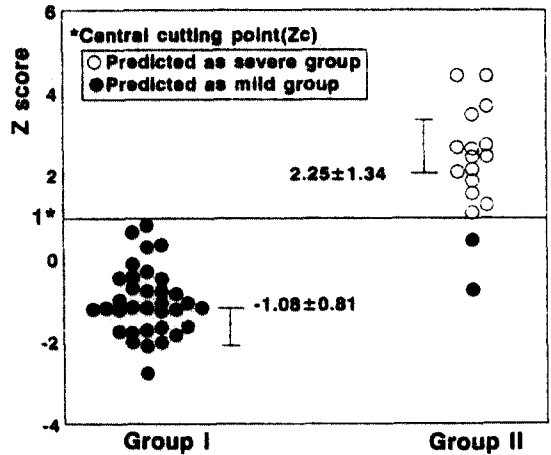


Fig. 3. Prediction of severity by Z score.

Table 5. Prediction of Severity with Z Score by Discrimination Equation

	Group I _P *	Group II _P *
Group I _O **	36	0
Group II _O **	2	15
Sensitivity	15/17	88.2%
Specificity	36/36	100.0%
Positive predictability	15/15	100.0%
Negative predictability	36/38	94.7%
Accuracy	51/53	96.2%

*P: predicted group by Z score, **O: observed group

36명 중 36명이 경환군으로 분류되어 특이도는 100.0%이며 전체 53명의 환자중 51명이 정확히 예측되어 예측정확도(accuracy)는 96.2%였다($p < 0.001$, Fig. 3, Table 5). 이 판별분석에 의한 결과가 본 연구 대상 환자와 같이 어느 한 군의 분포가 상대적으로 큰 상황에서 유의있는 것인지를 우연모델법으로 검정하였다. 판별식의 예측정확도가 96.2%로 우연모델에 의한 검정기준인 비율우연기준치 56.4%보다 크고 그리고 최대우연기준치인 67.9%보다 커서 유의있는 판별력을 갖음을 알 수 있었다¹²⁾. 판별분석 대상환자중 사망 환자는 11명으로 대상환자의 20.8%였다. Z값이 0 이상인 20명중 10명이 사망환자로 사망율이 50.0%, 1 이상이었던 15명 중 10명이 사망하여 66.7%, 2 이상이었던 환자 11명중 8명이 사망으로 72.7%, 3 이상이었던

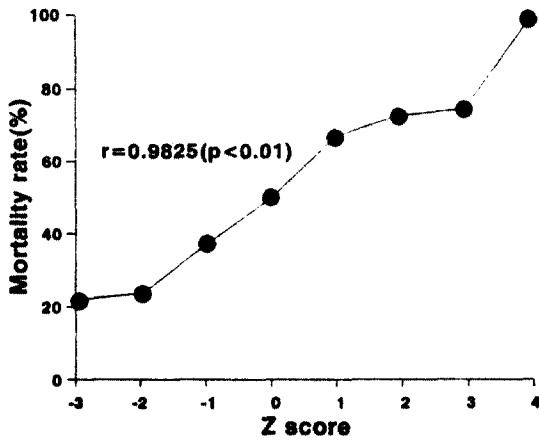


Fig. 4. Correlation between Z score and mortality rate.

Table 6. Computed Tomographic Findings of 51 Cases

CT findings	Group I (N=43)	Group II (N=8)	Total (N=51)
Normal	6	1	7
Inflammation within pancreas	9		9
Inflammation within one peripancreatic space	12		12
Inflammation more than two peripan- creatic spaces	16	7	23

던 환자는 4명 중 3명이 사망하였고, 4 이상인 2명은 모두 사망으로 Z값이 높을수록 사망율이 높았고 이는 통계적으로 유의한 상관관계가 보였다(Fig. 4).

복부 CT는 51예에서 시행되었는데 복부 CT의 소견을 염증의 정도에 따라 4등급으로 나누고 양 군의 소견을 비교하였을 때 중환군에서는 8예 중 1예를 제외하고 모두가 심한 염증의 소견을 보였다(Table 6). 내시경적 역행성담췌관조영술(이하 ERCP)은 29예에서 시행하였는데 담관결석이 20예에서 관찰되었으며 그 외에 십이지장내의 회충증, 췌장두부의 종괴 등이 있었다.

고 안

급성췌장염 환자의 치료에 있어 예후의 추정치는 치료의 기본적인 중요한 부분으로 이를 위해 임상적 평

가법(clinical assessment), 생화학적 평가법, 다변수 평가지표법, 복강세척술(peritoneal lavage), 그리고 복부 CT 등이 제안되어 왔다. 1974년 Ranson 등은 100명의 급성췌장염 환자의 임상경과를 관찰하여 예후 평가지표에 대해 처음 보고하였다. 대상환자 100명중 31명의 환자가 적어도 7일 이상의 중환자실 치료가 필요하였고 그중 15명이 사망하였다. 이 중환군의 소견을 경환군과 비교하였을 때 중환군에서 입원시와 첫 48시간내의 BUN, 혈당, LDH, AST이 높았고, 산염기대사의 장애, 저산소증, 저칼슘증, hematocrit이 입원시보다 감소되거나, 심한 탈수의 소견을 보였다. 이들 지표중 2가지 이하로 있을 때는 사망율이 3% 이하이지만 5가지 이상이 양성일 경우에는 사망율이 62%라고 하였다⁵⁾. 그후 1978년 영국의 Irmie 등은 입원후 첫 48시간 이내의 백혈구수, 혈당, AST, LDH, BUN, 칼슘, 지산소증, 그리고 연령의 8가지 변수를 통해 예후를 추정하는 지표를 제안하였다⁶⁾. 1983년 Bank 등은 심부전, 신부전 그리고 호흡부전 등의 타 장기의 기능부전이 48시간 이내에 하나 이상 발생하였을 때 그 사망율이 56%였다고 보고하여 임상적인 평가지표를 제안하였고¹³⁾ 그 후 Corfield¹⁴⁾, Agarwal 등¹⁵⁾이 변형된 임상평가지표를 제안하였다. 이러한 대부분의 평가체계는 사망이나 중한 합병증의 환자를 비슷한 정도로 추정하여 임상평가지표의 경우 34~44%의 민감도와 90~100%의 특이도를 보이고 다변수체계의 경우 58~88%의 민감도와 43~99%의 특이도를 보이는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾. 다변수 평가지표는 평가지표의 변동이 반영하는 염증반응의 정도와 전반적인 조직손상의 상관관계에 기초를 두고 있는데 이러한 체계의 제한점은 첫째 예후평가에 필요한 지표의 수가 많다는 것이다. 따라서 평가를 위해 필요한 검색이 다 되지 못한 경우가 적지 않다는 점이 문제가 된다. 둘째는 완전한 평가를 위해서 48시간이 필요하다는 점으로 그 기간 동안은 예후를 평가할 수 없어 적극적인 치료적용의 시기를 놓칠 수 있고 또한 본 연구에서도 알 수 있었듯이 중환군의 경우 합병증이 발병 후 첫 48시간에서 72시간 이내에 전격적으로 일어나는 경향이 있어 따라서 이 시기에 예후평가가 어렵다는 것은 큰 제한점이 아닐 수 없다.

이러한 다변수평가지표의 제한점을 극복하고 발병초기에 예후를 추정할 수 있는 단일 지표에 대한 연구가

계속되어 생화학적 지표로서 methemalbumin¹⁷⁾, 보체계단백질(complement proteins)¹⁸⁾, phospholipase A₂^{19,20)}, C-reactive protein¹⁸⁾, Trypsinogen-activation peptide²¹⁾, leukocyte elastase²²⁾, tumor necrosis factor 등²³⁾이 제안되었다. Methemalbumin은 유리 heme의 산화산물인 hematin과 알부민의 복합체로서 Ranson 지표상 4가지 이하가 양성일 경우에도 methemalbumin이 존재하면 출혈성 췌장염이나 신장 합병증을 예측할 수 있어 다변수체계에 상보적인 역할을 할 수 있는 것으로 보고되었다¹⁷⁾. 중증의 췌장염에서는 범발성 혈관내 응고증이 동반되는 경우가 많으므로 이 과정과 연관된 보체계단백질이 지표로서 연구되었는데 중환군의 경우 트립신이나 alternative 경로를 통한 C3의 활성화의 결과로 C3d가 증가하거나, classical pathway의 첫번째 요소인 C1q가 의의있는 감소되는 것으로 보고되었다¹⁸⁾. 급성췌장염의 발병에 있어 중요한 역할을 할 것으로 생각되는 phospholipase A₂는 전효소 상태로 췌장에서 분비되어 트립신에 의해 그 활성 및 억제과정이 조절되고 있는데 담즙과 함께 작용하여 세포막의 lecithin, cephalin을 독성의 lysolecithin으로 전환시키는 역할을 하며 이러한 인지질의 변성은 폐포막의 기능부전 특히 surfactant의 기능을 파괴하여 성인형 호흡곤란 증후군 및 연관된 속 증후군을 일으키는 것으로 생각되고 있다^{24,25)}. 중환군에서는 첫 24시간내에 이 효소의 활성이 증가되고 그 임상경과와도 의의있는 연관성을 보인다고 하는데²⁶⁻²⁸⁾ 그 민감도와 특이도가 각각 75%와 78%로 보고되었다²⁵⁾. 그러나 측정방법이 동위원소를 이용해야 하는 등 까다로와 임상적으로 적용하는데 제한이 되고 있고 실제 중환군을 예측하는데 별 의의가 없었다는 보고도 있다²⁰⁾. 췌장염으로 인해 췌장세포가 파괴되면 췌장내 여러 효소가 유출된다. 정상적으로 췌장효소는 전구물질의 상태로 저장되어 있거나 효소의 활성을 억제하는 물질이 존재하여 췌장을 보호하는데 급성췌장염 환자에서는 이러한 억제제의 활성이 저하되어 있고²⁹⁾ 췌장 효소 활성화 억제 단백질인 α_2 -macroglobulin의 저하의 정도와 전신적인 합병증의 발생이 연관이 있어 중증의 환자를 예측할 수 있는 지표가 될 수 있음이 보고되었다³⁰⁾. 췌장염과 연관된 트립신의 활성도는 효소 활성화에 의한 활성펩타이드(trypsinogen activation peptide, 이하 TAP)를 측정하여 평가할 수 있는데

이 TAP의 농도가 임상경과와 연관되어 있어 중환군에서 의의있게 증가된다고 한다²¹⁾. 그외에 비특이적이거나 예민한 염증의 지표인 C-reactive protein도 유용한 예후지표로 알려져 있는데, Wilson 등은 C-reactive protein이 췌장염 발생 2일째부터 뚜렷하게 증가하기 시작하여 발생후 일주일까지 증가되어 있으면 합병증의 발생이 의의있게 높고 그 예측력은 민감도가 67%에서 100%, 특이도가 71%에서 100%로 적어도 다변수평가체제와 같거나 크다고 보고하여 임상적으로 유용한 지표가 될 수 있음을 시사하였다¹⁸⁾. 중성백혈구 elastase의 활성, tumor necrosis factor 등이 의의있는 단일 예후추정지표로서 보고되고 있으나 현재까지는 내원 초기에 간단히 예후를 추정할 수 있는 만족할만한 단일 생화학적 지표는 없는 상황이다.

다른 예후 추정의 방법으로서 복강세척술이 있는데 그 양, 냄새, 색깔, 현미경 소견 등을 통해 예후를 평가하는 것으로 다변수평가지표와 비교하여 높은 민감도와 낮은 특이도가 있다고 보고되었고¹⁶⁾ 치료의 한 방법도 될 수 있으므로³¹⁾ 유용하지만 진단의 방법으로는 침습적이어서 모든 환자에게 다 적용할 수 없다.

1970년대 이후로 US, CT 등의 발전은 후복막강에 위치하여 접근이 어려웠던 췌장에 대한 영상진단에 많은 도움을 주어 췌장질환의 진단이 보다 용이하게 되었다. 복부 CT 소견상 췌장의 염증범위의 정도에 비례하여 국소합병증의 발생과 금식의 기간 그리고 사망율이 증가하여 조기 진단과 예후 추정 그리고 경과 관찰에 있어 민감한 검사라고 알려져 있다³²⁾. 최근에는 췌장의 염증성 변화를 정확히 찾기 위해 조영제를 빠른 시간내에 주입하여 췌장의 음영증가의 정도로 췌장 조직 폐사의 정도를 나누려는 보고도 있다³³⁾. Ranson 등의 다변수체제가 예후가 아주 양호하거나 불량한 군을 잘 예측할 수 있지만 2가지에서 5가지가 양성인 중간군의 평가가 문제인데 이러한 경우가 복부 CT가 유용한 예후추정지표가 된다³⁴⁾. 일반적으로 복부 CT의 적용을 임상적인 진단이 확실하지 않거나 첫 48시간에서 72시간까지의 보존적인 치료에 반응이 없는 경우, 급성복증의 증상이 있는 경우, 그리고 Ranson의 예후 지표가 2가지 이상있는 경우로 제안되고 있다³⁵⁾. 본 연구에서는 51예에서 복부 CT를 시행하였는데 시행시기의 차이가 있고 시행예수가 적어 통계적 의의는 내릴 수 없었으나 중환군에서 심한 염증의 소견을 보이

는 경향을 확인할 수 있어서(Fisher's exact test, $p=0.0526$) 심한 췌장염이 의심되는 경우에 있어서는 반드시 고려해야 할 진단 및 평가방법이라 생각된다.

본 연구에서 평가지표로 사용된 변수들은 일반적으로 입원시 시행되는 검사종목이며 기존의 다변수체계에서도 그 지표로 사용되었던 변수들이다. 다중판별분석에 의한 지표의 민감도와 특이도는 각각 88.2%, 100.0%로 적어도 기존의 다변수체계나 APACHE II 등의 예후평가체제와 같거나 그 이상의 예측도를 보였다. 또한 판별분석을 통해 예후결정에 영향을 주는 지표의 종류뿐만 아니라 각 지표들이 예후판별에 미치는 영향의 정도를 알 수 있었다. 중환군을 판별함에 있어 그 판별력의 정도는 칼슘, 알부민의 저하, BUN, 크레아티닌, 요산의 상승, 그리고 base deficit의 증가의 순이었다(Table 4). 이들 지표들의 변동은 급성췌장염에 의한 각 장기부전 및 대사성 변화를 반영하는 것으로 이러한 지표의 변동과 장기부전과의 상관관계가 곧 췌장염의 중증도를 반영하는 것이라 할 수 있다. 그리고 판별식에 의한 평가는 각 지표의 변동을 어느 일정한 기준 이상의 경우로 나누는 것이 아니라 실제 값을 적용하고 그 영향력에 따라 가중치를 주어 얻어진 것으로 보다 민감한 평가라 할 수 있으며 예후평가의 결과를 수치화할 수 있으므로 객관화할 수 있는 장점이 있고 내원 당시의 간단한 검사소견으로 기존의 평가체계에 뒤지지 않는 정도의 민감도와 특이도로 예후평가가 가능하다는 점에서 기존의 평가체제의 제한점을 개선할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에 있어서의 제한점은 첫째, 다른 연구에서와 마찬가지로 어떤 기준으로 중환군을 나누는가 하는 문제이다. 췌장염과 연관된 병원내 사망환자를 중환군으로 분류하는 것은 별 의의가 없겠으나 그외의 중환군을 어떻게 나누는가에 따라 그 평가지표의 양상이 바뀔 수 있기 때문이다. 둘째로 이 연구가 후향적인 분석이므로 추후로 이들 지표를 적용한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 셋째는 이 평가는 입원시의 평가로서 입원 경과중의 변화를 평가할 수는 의의 있는 차이를 보인 생화학적 지표가 차이가 있어 조기의 지표를 그대로 반영할 수 없는데 중환군으로 예상되는 환자군에 대한 추적관찰이 가능한 지표에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 중증의 급성췌장염은 발병초기에 전격적으로 진행되므로 발병 초기에 그 예후를 추정하는 것은 매우 중요하다. 여러 예후평가지표 혹은 체계가 제안되었으나 아직 발병 초기에 간단히 예후를 추정할 수 있는 만족스러운 지표가 없는 실정이다. 이에 저자 등은 발병 초기의 조직 손상을 반영할 수 있는 생화학적인 지표의 변동과 이를 종합한 예후 추정체계에 대해 연구하였다.

방법 : 1981년 1월부터 1990년 12월까지 급성췌장염으로 진단되어 연세의료원 세브란스병원에 입원하여 치료받았던 환자 339명의 임상상 및 검사실 소견을 검토하고 입원경과를 분석하여 경환군(Group I)과 중환군(Group II)으로 분류하여 각 소견을 비교하여 분석하였다.

결과 :

- 1) 대상환자중 합병증이 있었던 환자는 102명(30.1%)으로 그 중 사망하였거나 중한 합병증이 있었던 환자(Group II)는 40명으로 전체의 11.8%였고 사망환자는 22명으로 전체의 6.5%였다.
- 2) 중환군에서는 합병증이 내원후 평균 2.9일에 발생하여 경환군의 6.4일에 비해 합병증의 발생시기가 빨랐다($p<0.05$).
- 3) 중환군의 평균연령은 경환군에 비해 높았고 원인, 과거력, 성별에 의한 경과의 차이는 없었다. 양군간에 의의있는 차이를 보인 지표는 백혈구수, BUN, 크레아티닌, 요산, 혈당, LDH, 칼슘, 단백질, 알부민, prothrombin time, PaO_2 , base deficit 등이었고 이들 지표를 이용하여 다단계 판별분석을 시행하였을 때 다음의 판별식을 얻을 수 있었다.

$$\begin{aligned} Z &= C + \beta_1 V_1 + \beta_2 V_2 + \beta_3 V_3 + \dots + \beta_n V_n \\ &= 4.55 - 0.39 \times \text{Calcium} - 0.53 \times \text{Albumin} \\ &\quad + 0.53 \times \text{BUN} \times 10^{-1} - 0.39 \times \text{Creatinine} \\ &\quad + 0.14 \times \text{Uric acid} + 0.68 \times \text{Base deficit} \times 10^{-1} \\ &\quad - 0.23 \times \text{PaO}_2 \times 10^{-1} \end{aligned}$$

- 4) 경환군과 중환군은 각각 $Z_1 = -1.08 \pm 0.81$, $Z_{II} = 2.25 \pm 1.34$ 의 분포를 보였고 판별값이 중앙판별값(Z_c)인 1.0 이상인 경우를 중환군으로 분류하였을 때

88.2%와 100.0%의 민감도와 특이도를 보였고 그 예측 정확도는 96.2%였다. Z값이 1 이상인 경우 66.7%가 사망환자였고 2 이상에서 72.7%, 3 이상에서 75.0% 그리고 4 이상인 경우는 모두 사망하여 Z값과 사망율은 유의한 상관관계를 보였다($r=0.9825$, $p<0.01$).

결론 : 급성췌장염환자의 내원시의 생화학적지표의 변동을 이용한 판별식으로 각 지표의 변동을 예민하게 반영할 수 있는 예후평가지표를 구할 수 있었으며 이 판별식의 예측력은 기존의 다른 평가체계보다 민감하고 정확한 예측력을 보여 기존의 평가지표의 제한점을 보완할 수 있을 것으로 생각된다. 이 지표의 예측력에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되며 조기예후 평가를 통해 중환예상군에 있어서의 복부 CT 등의 진단술기의 적용이 고려되어야 할 것이고 임상경과 관찰을 위한 지표에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

==Abstract==

Early Prediction of the Severity in Patient with Acute Pancreatitis by Stepwise Discriminant Analysis

Shin Ki Ahn, M.D., Won Ho Kim, M.D.
Jun Pyo Chung, M.D., Si Young Song, M.D.
Jin Kyung Kang, M.D., In Suh Park, M.D.
and Heung Jai Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

Objectives: Early prediction of the severity in patients with acute pancreatitis is very important because severe complications usually occur in the first 48~72 hours. Many studies have been carried out to identify clinical and objective criteria which can be used to predict the outcome of the disease. Multifactor-scoring systems adopted by Ranson et al. and Irmie et al. are generally accepted. But the systems have some disadvantages: (1) too many factors and values have to be assessed, (2) full assessment of the severity takes 48 hours or longer. We, therefore, undertook this study to assess a new method of the early identification of severity which was based on the admission data.

Methods: We investigated 339 patients with acute pancreatitis admitted to Severance Hospital of Yonsei

Medical Center between January, 1981 and December, 1990. The patients were divided into two groups: those who had no complications or mild complications were classified as mild group (Group I) and those who had severe, systemic complications including death were classified as severe group (Group II). The clinical courses and laboratory findings were analyzed.

Results:

1) One hundred two patients experienced one or more complications. Forty patients were classified as severe group (11.8%) and twenty two patients among this group expired (mortality rate, 6.5%).

2) Complications of Group II had developed earlier than those of Group I (2.9 vs. 6.4 days, $p<0.05$).

3) By stepwise discrimination analysis, a discrimination equation was identified which was composed of calcium, albumin, BUN, creatinine, uric acid, base deficit, and PaO_2 on the admission.

$$Z = 4.55 - 0.39 \times \text{Calcium} - 0.53 \times \text{Albumin} + 0.53 \times \text{BUN} \times 10^{-1} - 0.39 \times \text{Creatinine} + 0.14 \times \text{Uric acid} + 0.68 \times \text{Base deficit} \times 10^{-1} - 0.23 \times \text{PaO}_2 \times 10^{-1}$$

4) The mean Z scores of Group I and Group II were -1.08 ± 0.81 and 2.25 ± 1.34 , respectively. The cutting value (Z_c) of Z score was identified by chi-square test and it was 1.0. When the cases with higher Z score than cutting value (Z_c) were considered as severe group, the sensitivity and specificity were 88.2% and 100.0%. The total accuracy of discrimination was 96.2% ($p<0.001$). The Z score revealed a good correlation with mortality rate ($r=0.9825$, $p<0.01$).

Conclusion: This prognosis-discriminating equation (Z score) had reliable predictive ability and significant correlation with mortality. Because Z score is a summation of different influences of each factors to prognosis, this method may be more sensitive. And early and relatively simple prediction of severity can be possible because the parameters of this system are usually obtained on admission. Use of this system should allow early intensive treatment and diagnosis of those who need it. We think that prospective studies should be followed to verify the predictive ability of the Z score of prognosis-discriminating equation.

Key Words: Acute pancreatitis, Prognosis, Discriminant analysis

REFERENCES

- 1) Singer MV, Gyr K, Sarles H: *Revised classification of pancreatitis. Gastroenterology* 89:683, 1985
- 2) Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI: *Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. Br J Surg* 74:398, 1987
- 3) Clavien P, Hauser H, Meyer P, Rohner A: *Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. Am J Surg* 155:457, 1988
- 4) Dammann HG, Dreyer M, Walter TA: *Prognostic indicators in acute pancreatitis. Clinical experience and limitations. In: Beger HG, Buchler M, eds. Acute pancreatitis p 181, Springer-Verlag, 1987*
- 5) Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC: *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet* 139:69-81, 1974
- 6) Irmie CW, Benjamin IS, Ferguson JC: *A single-centre double-blind trial of Trysol therapy in primary acute pancreatitis. Br J Surg* 68:758, 1978
- 7) 이재풍, 이원로, 한심석 : 급성췌장염의 임상적 관찰. *대한내과학회지* 10(2):109, 1967
- 8) 허경발, 김중근, 황희호, 노영준, 민병구 : 췌장염 치료법의 검토. *대한외과학잡지* 9(10):619, 1967
- 9) 박병기, 도영호, 이현주, 남영근, 신현주, 도사금 : 급성췌장염에 대한 임상적 고찰. *대한내과학회잡지* 25(4):331, 1982
- 10) 조한성, 변희섭, 박동철, 심찬섭, 백정민 : 급성췌장염에 대한 임상적 고찰. *대한소화기병학회잡지* 14 (1):171, 1982
- 11) 고승석, 정기수, 이동훈, 김창식, 이종건, 이경원 : 급성췌장염의 임상적 고찰. *대한소화기병학회잡지* 15(2):257, 1983
- 12) 오택섭 : 데이터분석법 SPSS/PC+. p353, 서울, 나남, 1990
- 13) Bank S, Wise L, Gersten M: *Risk factors in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol* 78:637, 1983
- 14) Corfield AP, Copper MJ, Williamsom RCN, McMahon MJ: *Prediction of severity in acute pancreatitis: Prospective comparison of three prognostic indices. Lancet* 2:403, 1985
- 15) Agarwal N, Pichumoni CS: *Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. Pancreas* 1:69, 1986
- 16) Steinberg WM: *Predictors of severity of acute pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am* 19(4):849, 1990
- 17) Lankisch PG, Schirren CA, Otto J: *Methemalbumin in acute pancreatitis: An evaluation of its prognostic value and comparison with multiple prognostic parameters. Am J Gastroenterol* 84(11):1391, 1989
- 18) Wilson, C, Heads A, Shenkin A, Irmie CW: *C-reactive protein, antiprotease and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. Br J Surg* 76(2):177, 1989
- 19) Makela A, Sternby B, Kuusi T, Puolakkainen P, Schroder T: *Phospholipase A₂ activity and concentration in several body fluids in patients with acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol* 25(9):944, 1990
- 20) Kazmierczak SC, Van Lente F, Hodges ED: *Diagnostic and prognostic utility of phospholipase A activity in patients with acute pancreatitis: Comparison with amylase and lipase. Clin Chem* 37(3):356, 1991
- 21) Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, Shenkin A, Austen BM, Irmie CW, Hermon-Taylor J: *Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. Lancet* 335(8680):4, 1990
- 22) Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Rabagi L, Simon MA, dela Morena J: *Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of multicenter study. Br J Surg* 78(10):1230, 1991
- 23) Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J: *Endotoxemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. Gut* 33 (8):1126, 1992
- 24) Clavein P, Burgan S, Moosa AR: *Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br J Surg* 7:1234, 1989
- 25) Buchler M, Malfertheiner P, Schoensack C: *Role of phospholipase A₂ in human acute pancreatitis. Gastroenterology* 97:1521, 1989
- 26) Bird NC, Goodman AJ, Johnson AG: *Serum phospholipase A₂ activity in acute pancreatitis: An early guide to severity. Br J Surg* 76:731, 1989
- 27) Viemda JA, Perez-Mateo M, Dominguez JE, Carballo F: *Role of interleukin in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A₂ Gut* 33:1264, 1992
- 28) Funakoshi A, Yamada Y, Ito T, Ishikawa H, Yokota M, Shinozaki H, Wakasugi H, Misaki A, Kono M: *Clinical usefulness of serum phospholipase A₂*

- determination in patients with pancreatic diseases. *Pancreas* 6(5):588, 1991
- 29) Adam NF, Dyce B, Haverback BJ: *Trypsin-binding α_2 -macroglobulin in patients with acute pancreatitis. Gastroenterology* 61:365, 1972
- 30) Kimura T, Ito T, Sumii T, Nawata H: *Serum protease inhibitor capacity for elastase and the severity of pancreatitis. Pancreas* 7(6):680, 1992
- 31) Ranson JHC, Berman RS: *Longterm peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. Ann Surg* 211:708, 1990
- 32) Clavien PA, Hauser H, Meyer P, Rohner A: *Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. Am J Surg* 155:457, 1982
- 33) London NJM, Leese T, Lavelle JM, Miles K, West KP, Watkin DFL, Fossard DP: *Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: A prospective study. Br J Surg* 78:1452, 1991
- 34) Ranson JHC, Balthazar EJ, Caccavale R, Cooper M: *Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. Ann Surg* 201:656, 1985
- 35) Balthazar EJ: *CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am* 27:19, 1989
-