

말초 혈액의 미성숙 과립구를 반영하는 델타뉴트로필을 이용한 급성 충수돌기염 환자의 천공에 대한 의의

연세대학교 의과대학 응급의학교실, 중주의료원 진단검사의학과¹

이누가 · 김민정 · 김현종 · 정성필 · 이한식 · 이종욱¹

Assessment of Perforation of Acute Appendicitis using the Delta Neutrophil Index Reflecting Peripheral Immature Granulocyte Count

Nu Ga Rhee, M.D., Min Joung Kim, M.D., Hyun Jong Kim, M.D., Sung Phil Chung, M.D., Hahn Shick Lee, M.D., Jong Wook Lee, M.D.¹

Purpose: The delta neutrophil index corresponds to calculated immature granulocyte counts and severity of sepsis. This study was conducted in order to investigate the diagnostic value of the delta neutrophil index as a preoperative laboratory marker for appendiceal perforation in patients with acute appendicitis.

Methods: This study was conducted as a retrospective analysis of patients confirmed pathologically as appendicitis at two hospitals from November 2009 to September 2010. Delta neutrophil index was automatically calculated as a subset of routine complete blood count testing. The diagnostic performance of the delta neutrophil index for perforated appendicitis was evaluated.

Results: During the study period, 308 patients were enrolled. Among them, 32 patients (10.4%) were confirmed as perforated appendicitis. The delta neutrophil index was significantly higher in the perforated group, compared with the non-perforated group ($4.8 \pm 7.1\%$ vs $2.0 \pm 2.0\%$, $p < 0.05$). Sensitivity and specificity of the delta neutrophil index for prediction of perforated appendicitis was 25.0% and 96.7%, respectively, at a cutoff level of 5% with an area under the curve of 0.78 on the ROC (receiver operating

characteristics) curve.

Conclusion: Results of this study suggested an association of the delta neutrophil index with perforated appendicitis. However, the sensitivity was not high enough for use as clinical guidance.

Key Words: Appendicitis, Neutrophils, Granulocytes

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Laboratory Medicine, Chungju Medical Center, Chungju, Korea¹

서 론

급성 충수돌기염은 응급센터에서 흔하게 접하게 되는 외과적 응급 질환이다. 급성 충수돌기염은 천공되면 세균성 복막염, 패혈증, 소장폐색, 복강 내 농양 등의 합병증이 발생하여 사망률이 0.3%에서 6.5%까지 증가하므로 천공 여부를 판별하는 것이 중요하다¹⁾. 또한 수술 전에 천공 여부를 아는 것은 수술 방법이나 시기에 영향을 미치게 된다²⁾. 최근에는 응급실에서 CT (computed tomography)를 이용한 급성 충수돌기염의 진단이 일반화되는 추세이나 Bixby³⁾ 등은 복강 내 농양, 장관외 가스 등의 소견이 없으면 컴퓨터단층촬영을 이용하여 천공성 충수돌기염을 진단하기 어렵다는 보고도 있으나 Tsuboi 등⁴⁾과 Choi 등⁵⁾은 다중컴퓨터단층촬영 (multi-detector row computed tomography, MDCT)과 복부초음파가 천공성 충수돌기염의 진단에 유용하다고 보고하였다. 하지만 천공으로 인한 복막염이 진행하여 생기는 균혈증, 패혈증은 영상검사로 진단하기 어려울 수 있다. 패혈증 등의 합병증 발생은 균배양검사를 확인하면 알 수 있다. 하지만 균배양검사를 확인하는데 시간이 소요되기 때문에 전혈구계산 (complete blood count, CBC) 검사에서 패혈증을 시사할 수 있는 백혈구, 절대호중구수 (Absolute neutrophil count, ANC) 등이 제시되어 왔다⁶⁾. 그 중에서 과립구의 좌측이동을 반영하는 미성숙 과립구의 분율이 감염 및 균혈증과 연관이 있고 델타뉴트로필이 미성숙 과립구를 반영하는 지표로 알

책임저자: 정 성 필
서울특별시 강남구 언주로 211
연세대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 2019-4820
E-mail: emstar@yuhs.ac

접수일: 2012년 3월 15일, 1차 교정일: 2012년 4월 6일
게재승인일: 2012년 6월 2일

려져 있다⁷⁾.

델타 뉴트로필은 자동 혈액 분석기의 일종인(ADVIA 2120; Siemens, Forchheim, Germany)을 이용하여 측정한다. ADVIA 2120은 독립적인 측정법인 peroxidase와 lobularity/nuclear density channel을 이용하여 백혈구를 측정하는데, Peroxidase channel에서 측정된 호중구와 호산구를 합한 값에서 lobularity channel에서 측정된 다형핵 호중구의 값을 뺀 차이가 델타뉴트로필(Delta Neutrophil Index, DN)이다^{8,9)}. 이는 패혈증이 의심되는 환자들의 중증도를 판별하는데 유용하다고 보고되었다⁹⁾. 이 지표는 특정 혈액검사 장비에서 CBC를 시행하면서 자동으로 계산된 값을 얻을 수 있으므로 추가 비용 없이 응급실에서 빠른 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 따라서 저자들은 내원시 DN이 급성 충수돌기염을 진단받은 환자들에서 천공으로 인한 복막염, 균혈증 등의 여부에 사용될 수 있는지를 알아보려고 연구를 계획하였다.

대상과 방법

1. 대상 환자 및 의무기록 조사

이 연구는 2009년 11월부터 2010년 9월까지 수도권의 일개 지역응급의료센터와 지방의 일개 응급의료기관에서 최종 진단명이 급성 충수돌기염(K35.2, K35.3, K35.8)으로 수술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 의무기록, 수술 및 병리 기록을 후향적으로 검토하여 병리 진단결과 정상 충수돌기로 진단된 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 나이, 성별, 증상 발현에서 내원까지의 시간, 체온, 발열 여부, 맥박수, 오심, 구토, 설사 등의 증상과 압통 및 반발 압통 여부와 위치 등의 임상 양상 및 신체 검사 소견, 내원 후 수술까지의 시간 등을 조사하였다. 병리학적인 진단을 기준으로 천공이 동반된 급성 충수돌기염(천공군)과 천공이 동반되지 않은 급성 충수돌기염(비천공군)의 두 군으로 나누어서 비교 분석하였다. 병리학적인 진단에 천공이 포함되어 있는 경우만 천공성 충수돌기염으로 판단하였고, 충수주위 농양은 천공군에 포함시켰다.

2. 델타뉴트로필 및 기타 검사

내원 당시 CBC, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C반응성 단백질(C-reactive protein, CRP), 총빌리루빈(total bilirubin, TB) 등의 혈액 검사를 조사하였다. CBC에서는 총백혈구, 다형백혈구, DN 등을 조사하였다. DN은 CBC 결과 중 백혈구 분율을 이용하여 “DN=(cytochemical reaction을 이용한 myeloperoxidase 채널에서 분석된 백혈구 분율)”

(reflected light beam을 이용하여 nuclear lobularity channel에서 분석된 백혈구 분율)”의 공식으로 계산할 수 있다^{8,9)}. CBC 검사는 자동 혈액분석기(ADVIA 2120; Siemens, Forchheim, Germany)를 이용하여 시행되었으며 대상 병원들은 연구기간 직전부터 CBC 결과에 DN을 포함시켜 보고해왔다. 연구 대상 환자들의 수술 전 영상검사들도 조사하였다. 수술 전에 MDCT, 복부초음파를 시행하였다면 영상의학과 판독을 조사하였다.

3. 분석 방법

수집한 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차의 형태로 제시하였다. 천공군과 비천공군의 비교를 위해 범주형 변수는 카이제곱 검정을, 연속형 변수는 Student *t* 검정을 사용하였다. DN의 정상치를 5% 미만으로 할 때 천공군과 비천공군을 진단하는 민감도와 특이도를 계산하였다. 또한 DN의 예측능력을 알기 위해 수신자작특성(receiver operating characteristics, ROC) 분석과 다중회귀분석을 사용하였다. 통계분석은 SPSS 18(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며 *p*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특징

연구기간 동안 응급의료센터에 내원하여 급성 충수돌기염 추정하에 수술을 시행받은 환자는 총 314명이었다. 그 중 병리 소견에서 급성 충수돌기염으로 확진된 환자 308명을 대상으로 하였다. 대상 환자들의 나이는 평균 35.9±19.1세였고, 남자는 178명(57.8%) 여자는 130명(42.2%)이었다. 천공된 충수돌기염 환자는 32명(10.4%)이었는데, 평균 나이는 48.0±21.4세로 비천공군에 비해 높았으며, 성별은 남자가 19명(59.4%)으로 비천공군과 차이가 없었다. 천공군에서 증상발현 후 응급진료센터 내원 시간과 재원기간이 의미 있게 길었으나 기타 임상 양상에서는 차이가 없었다(Table 1).

대상 환자에서 MDCT를 시행한 환자는 248명(81%), 복부초음파를 시행한 환자는 47명(15.2%), 복부 초음파에서 소견이 명확하지 않아 복부초음파와 MDCT를 같이 시행한 환자는 5명(1.6%)이었다. 복부 자기공명영상 촬영을 시행한 임산부가 1명 있었고, 17명은 별다른 영상 검사를 시행하지 않고 증상과 신체 검사로 급성 충수돌기염으로 수술하였다.

2. 델타뉴트로필 값 등의 검사 소견

대상 환자의 백혈구, 다형핵 호중구 숫자는 두 군에서 차이를 보이지 않았다. 비천공군의 DN은 평균 $1.2 \pm 2.0\%$ 였으며, 천공군에서는 평균 $4.8 \pm 7.1\%$ 로 두 군에서 유의한 차이를 보였다($p=0.008$, Table 2, Fig. 1). DN의 정

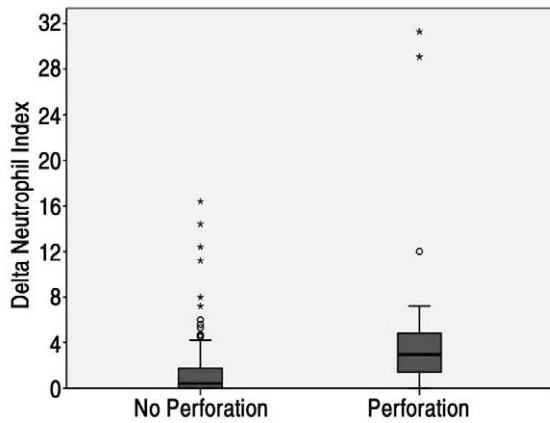


Fig. 1. Box and whisker plot of delta neutrophil index (DN) in patients with acute appendicitis.

상치를 5%미만으로 할 때 민감도는 25%, 특이도는 96.7%, 양성예측도는 47.1%, 음성예측도는 91.8%, 정확도는 89.3% 였다(Table 3).

단변량 검사에서 유의하였던 나이, 증상 발현 후 내원 시간, DN 등을 변수에 포함시켜 다중회귀분석을 시행하였고, 나이와 증상 발현 후 내원 시간은 유의하지 않았으나 DN은 통계학적으로 유의하였다(Odds Ratio, 1.23; 95% CI, 1.08-1.42; $p=0.002$). ROC 분석에서 DN만의 곡선하 면적(area under curve, AUC)은 0.78 이었으나, 나이, 증상 발현 후 내원 시간 등을 종합하면 AUC는 0.81 이었다(Fig. 2).

응급진료센터 내원시 CRP를 시행한 환자는 102명으로 전체의 33.1% 였고, TB을 시행한 환자는 219명(71.1%) 였고, ESR을 시행한 환자는 161명(52.2%) 였다. CRP의 경우 비천공군 45.46 ± 75.0 mg/dL, 천공군 118.7 ± 107.7 mg/dL 였으며 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.268$). TB는 비천공군 0.83 ± 0.53 mg/dL, 천공군 1.14 ± 0.9 mg/dL로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.472$). 비천공군의 ESR은 19.5 ± 20.2 mm/hr 였고, 천공군은 32.8 ± 33.6 mm/hr 로 역시 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.09$).

Table 1. Clinical manifestations of patients with acute appendicitis

	No Perforation (N=276)	Perforation (N=32)	p Value
Male gender, n (%)	159 (57.6%)	19 (59.4%)	0.85
Age, mean (\pm SD*)	34.3 (\pm 18.3)	48.0 (\pm 21.4)	0.01
Body temperature ($^{\circ}$ C), mean (\pm SD*)	36.8 (\pm 0.6)	37.0 (\pm 0.8)	0.10
Heart rate (bpm), mean (\pm SD*)	84.4 (\pm 15.1)	81.97 (\pm 15.4)	0.40
Nausea, n (%)	90 (32.6%)	11 (34.4%)	0.84
Vomiting, n (%)	50 (18.1%)	9 (28.1%)	0.17
Diarrhea, n (%)	26 (9.4%)	6 (18.8%)	0.10
Fever, n (%)	16 (5.8%)	3 (9.4%)	0.42
Localized tenderness, Not RLQ [†] , n (%)	62 (16.8%)	3 (9.4%)	0.31
Direct tenderness, n (%)	230 (83.3%)	32 (100%)	0.12
Rebound tenderness, n (%)	127 (46.0%)	15 (46.9%)	0.92
Pain duration (days), mean (\pm SD*)	2.3 (\pm 2.3)	3.5 (\pm 2.2)	0.01
Hospital Days (days), mean (\pm SD*)	3.7 (\pm 2.2)	6.9 (\pm 3.9)	0.01
Admission to OP [‡] Day (days), mean (\pm SD*)	0.1 (\pm 0.4)	0.3 (\pm 1.4)	0.40

* SD: standard deviation

[†] RLQ: right lower quadrant abdomen

[‡] OP: operation

Table 2. Laboratory finding of patients with acute appendicitis

	No Perforation (N=276)	Perforation (N=32)	p value
White blood cells ($10^3/\mu$ L)	14.24 (\pm 7.51)	14.14 (\pm 5.31)	0.925
PMN* (%)	80.30 (\pm 8.90)	81.60 (\pm 13.10)	0.587
Delta Neutrophil Index (%)	1.18 (\pm 2.02)	4.78 (\pm 7.13)	0.008

* PMN: polymorphonuclear neutrophil

고 찰

본 연구 결과에서는 천공군과 비천공군에서 나이, 증상 발현 후 내원 시간, DN이 통계학적으로 유의하게 차이를 보였고, 그 중에서도 DN이 유의하게 의미가 있었다. 하지만 DN의 교차비는 1.23(95% CI, 1.08-1.42)였고, AUC는 0.78 이었다. DN 값의 정상 기준을 5% 미만으로 할 때 특이도는 높은 반면 낮은 민감도를 보였다.

임상 소견만으로 급성 충수돌기염의 천공 유무를 진단하고자 하는 여러 연구들이 보고되었는데, Narsule 등¹⁰⁾은 증상 발현 후 응급센터 내원 시간이 길어질수록 천공의 가능성이 높다고 보고하였다. Augustin 등¹¹⁾은 남성, 55세 이상, 증상 발현 36시간 이후 내원하는 환자들은 천공의 가능성이 높다고 보고하였으나, Oliak 등¹²⁾은 성별, 나이, 내원 당시 증상, 체온, 신체 검사 소견, 증상 발현 후 응급센터에 내원한 시간 등은 천공을 진단하는데 독립변수가 되지 못한다고 보고하였다. 본 연구에서는 나이와 증상이 발생하여 응급센터에 내원하는데 소요된 시간이 천공군에서 통계학적으로 의미있게 높았다.

한편 임상병리 검사를 이용하여 천공을 진단하려는 연구들도 시도되었다. Sand 등¹⁾과 Estrada 등¹³⁾은 급성 충수돌기염을 의심할 만한 임상 양상을 보이면서, 고빌리루빈

혈증이 동반되어 있으면 빌리루빈이 정상인 환자들 보다 천공이 동반되어 있을 가능성이 더 높다고 보고하였다. Kaser 등¹⁴⁾은 고빌리루빈혈증도 천공성 충수돌기염과 상관성이 있지만, 천공성 충수돌기염을 의심하는데 CRP가 더 좋다고 보고하였다. Anderson¹⁵⁾은 백혈구와 과립구, CRP 수치가 높을수록 천공을 판별하는데 도움이 될 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 DN이 천공군에서 의미있게 높았으나 TB, CRP는 두 군에서 유의한 차이는 없었다. 하지만 모든 환자에서 CRP와 TB를 시행하지는 못하였다.

ADVIA 2120은 유체역학을 바탕으로 2개의 독립적인 백혈구 분석 방법을 가지고 있다. Peroxidase 채널은 텅스텐 할로젠을 기반으로 빛을 조사하여 굴절되거나 흡수되는 정도를 측정하여 백혈구를 크기와 염색 정도에 따라 구분한다. Lobularity/nuclear density 채널은 레이저 다이오드를 기반으로 빛을 조사하여 백혈구를 구분한다. Peroxidase 채널에서는 호중구와 호산구를 구분해 내고, Lobularity/nuclear density 채널에서는 다형핵 호중구를 구분해 내며 두 채널의 차이가 DN이다. Nam 등⁹⁾은 DN은 폐혈증이 의심되는 환자에서 과중성혈관내응고, 혈액배양검사 양성율, 사망률 등과 상관성이 있다고 보고하였다. 폐혈증 환자에서 DN이 병의 중증도와 연관을 보였듯이, 본 연구에서도 천공성 충수돌기염 환자에서 상관관계를 보였으며 이는 천공군에서 미성숙 과립구가 증가함을 보여주었다. 델타 뉴트로필은 전골수구(promyelocyte), 골수구(myelocyte), 후골수구(metamyelocyte) 등의 미성숙 과립구들을 반영하므로 주로 세균 감염시 증가하게 된다. 이에 반해 바이러스 감염증의 경우에는 델타 뉴트로필 대신 비특이적 림프구를 반영하는 거대비염색세포(large unstained cell, LUC) 수치가 증가하게 된다. 미성숙 과립구의 분율은 폐혈증과 같은 질환에서 증가한다고 알려져 있으며⁷⁾, 바이러스 감염과 세균 감염을 구분하는 부분에 대해서는 추가적인 임상 연구가 필요하다.

하지만, 이번 연구에서 DN의 진단 능력은 AUC는 0.78 정도로 매우 높은 수준은 아니었다. 각각의 임상 소견이나 임상병리학적 검사들을 조합하면 진단력을 증가시킬 수 있는데¹⁵⁾, 본 연구의 경우 천공군과 비천공군을 판별하는데 있어서 DN만의 AUC는 0.78 이었으나, 통계적으로 의미있었던 나이, 증상 후 내원까지 시간, DN을 종합한 경우의

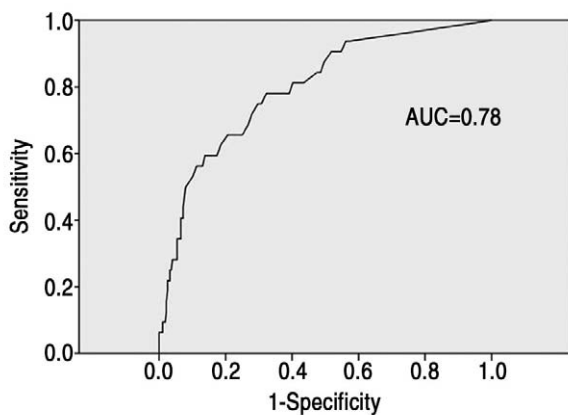


Fig. 2. ROC curve and area under the curve (AUC) of delta neutrophil index.

Table 3. The sensitivity and specificity for predicting perforated appendicitis at various cutoff values of delta neutrophil index

Delta Neutrophil Index (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
>2	65.6	77.9
>3	50.0	92.0
>4	34.4	94.6
>5	25.0	96.7
>10	9.4	98.6

AUC는 0.81로 약간 증가되는 소견을 보였다. 하지만 천공을 진단하기 위한 고빌리루빈혈증은 ROC 곡선의 AUC는 0.82 였다고 보고되었다¹⁾. 또한 CRP > 50 mg/L 인 경우 민감도는 77%, 특이도는 76% 였다고 보고하였다¹⁴⁾. DN의 정상치를 5% 미만으로 할 때 민감도는 25%, 특이도는 96.7% 로 특이도가 높다. 따라서 영상 검사에서 천공이 없으면서 DN이 낮은 경우 천공을 배제하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

이번 연구의 제한점들은 다음과 같다. 첫째, 내원 시점에 시행한 일회의 DN 값을 분석한 것이므로 계속 변화하는 환자 상태를 반영하지 못하였다. 둘째, 후향적 연구인 관계로 ESR, CRP, TB 등의 검사가 일부 환자에게만 적용되었기 때문에 이러한 검사들을 DN과 결합한 경우의 진단 능력을 분석할 수 없었다.

결 론

미성숙 과립구의 지표인 DN은 비록 저렴하고 빠른 결과를 얻을 수 있다는 장점은 있으나 급성 충수돌기염 환자들의 천공 여부를 판정할 때 민감도 25.0%, 특이도 96.7%로 높은 예측력을 보여주지 못하였다. 하지만 천공성 충수돌기염을 배제하려는 경우 참고할 수 있을 것이다. 추후 DN 값에 ESR, CRP, procalcitonin 등의 검사들을 조합하는 경우에 예측력을 상승시킬 수 있는지에 대한 연구가 필요하다.

참고문헌

- Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *Am J Surg* 2009;198:193-8.
- Liu SI, Siewert B, Raptopoulos V, Hodin RA. Factors associated with conversion to laparotomy in patients undergoing laparoscopic appendectomy. *J Am Coll Surg* 2002;194:298-305.
- Bixby SD, Lucey BC, Soto JA, Theysohn JM, Ozonoff A, Varghese JC. Perforated versus nonperforated acute appendicitis: accuracy of multidetector CT detection. *Radiology* 2006;241:780-6.
- Tsuboi M, Takase K, Kaneda I, Ishibashi T, Yamada T, Kitami M, et al. Perforated and nonperforated appendicitis: defect in enhancing appendiceal wall--depiction with multi-detector row CT. *Radiology* 2008;246:142-7.
- Choi GC, Kim S, Im HH, Lee SJ, Yang SB, Lee SW, et al. High-resolution ultrasonography (US) of appendiceal specimens: differentiation of acute non-perforated appendicitis from perforated appendicitis. *J Korean Soc Ultrasound Med* 2007;26:145-53.
- Wenz B, Gennis P, Canova C, Burns ER. The clinical utility of the leukocyte differential in emergency medicine. *Am J Clin Pathol* 1986;86:298-303.
- Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol* 2003;120:795-9.
- Kratz A, Maloum K, O'Malley C, Zini G, Rocco V, Zelmanovic D, et al. Enumeration of nucleated red blood cells with the ADVIA 2120 Hematology System: an International Multicenter Clinical Trial. *Lab Hematol* 2006;12:63-70.
- Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:241-6.
- Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. *Am J Emerg Med* 2011;29:890-3.
- Augustin T, Cagir B, Vandermeer TJ. Characteristics of perforated appendicitis: effect of delay is confounded by age and gender. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1223-31.
- Oliak D, Yamini D, Udani VM, Lewis RJ, Vargas H, Arnell T, et al. Can perforated appendicitis Be diagnosed preoperatively based on admission factors? *J Gastrointest Surg* 2000;4:470-4.
- Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, Tao M, Sohn H, Towfigh S, et al. Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation. *J Gastrointest Surg* 2007;11:714-8.
- Kaser SA, Fankhauser G, Willi N, Maurer CA. C-reactive protein is superior to bilirubin for anticipation of perforation in acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:885-92.
- Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004;91:28-37.