

응급진료 단계에서 패혈증이 의심되는 환자의 예후 예측 도구로서 Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) 점수 체계의 적용

울산광역시청 보건위생과¹, 연세대학교 의과대학 응급의학교실, 을지병원 응급의학과²

정태녕¹ · 오제혁 · 조광현² · 이진희 · 김승호

Application of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Scoring System in the Evaluation of Suspected Sepsis in an Emergency Department

Tae Nyong Chung, M.D.¹, Je Hyuk Oh, M.D., Kwang Hyun Cho, M.D.², Jin Hee Lee, M.D., Seung Ho Kim, M.D.

Purpose: Recent guidelines for sepsis treatment emphasizes the need for early recognition of disease, leading to the development of the MEDS scoring system. However, there has been no prospective validation or comparison against other scoring systems. Therefore, we prospectively validated the MEDS scoring system and compared it with Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) and Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scoring systems.

Methods: MEDS, MODS, and SOFA scores of 288 patients who were suspected to have systemic infection were calculated at the times of their emergency department visits, and clinical data of the patients were reviewed after six months.

Results: MEDS, MODS, and SOFA scoring systems were all valid in the prediction of mortality according to logistic regression analysis. The results of probit analysis revealed significant and direct relationships between the scores and the mortality rate and demonstrated the parallelism of the mortality prediction of the three scoring systems. The cut-off

values for the MEDS scoring system successfully divided subjects into five groups according to their risk for death. And the MEDS score well predicted the admission to ward or intensive care unit in survived patients.

Conclusion: MEDS, MODS, and SOFA score all were good predictors of outcome for patients with suspected sepsis and showed the same degree of predictive power. The MEDS scoring system, however, featured ease of calculation and definite clinical cut-off values which were useful in guiding decisions about treatment options. It also was well correlated with the prognosis of survived patients. We believe it to be the most useful and appropriate clinical prediction tool in cases of suspected sepsis in the emergency department.

Key Words: Sepsis, Mortality, Prognosis, Scoring methods

Department of Health and Hygiene, Ulsan Metro City Office, Ulsan, Korea¹, Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, Department of Emergency Medicine, Sangkye Eulji Hospital, Seoul, Korea²

서 론

패혈증은 병원내 사망의 가장 큰 비중을 차지하는 원인 중의 하나로 30~50%의 높은 사망률을 초래한다^{1,2)}. 패혈증의 병리와 치료에 대한 수많은 연구가 진행되고 스테로이드 투여나 면역 치료 등 다양한 치료 방법이 제시되었지만 확실하게 치명률을 줄일 수 있는 치료법이 제시되지는 못하고 있다³⁻⁶⁾. 다만 진단 지연 내지 실패로 인해 적기에 항생제 치료를 못 받는 것이 예방 가능한 사망의 가장 흔한 이유로 제시되었고^{4,7)}, 최근의 치료 지침을 살펴보면 조기의 적극적인 치료를 예후를 향상시킬 수 있는 최선의 방법으로 인식하고 있다^{4,5-9)}. 따라서 패혈증 혹은 패혈증으로의 이행 단계에 있는 환자를 초기에 인지하고 치료하는 것은 매우 중요하다.

책임저자: 김 승 호

서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02) 2228-2461, Fax: 02) 2227-7908

E-mail: edksh@yumc.yonsei.ac.kr

접수일: 2007년 2월 20일, 1차 교정일: 2007년 3월 8일

게재승인일: 2007년 4월 3일

질환의 조기 인지와 적절한 대응을 위해서는 환자의 상태를 실시간으로 객관적, 정량적으로 평가할 수 있는 도구나 기준이 필요하다. 패혈증의 경우 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE), APACHE II, APACHE III 및 Simplified Acute Physiological Score (SAPS)와 같은 기존의 중증도 평가 도구나 Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)나 Cellular Injury Score (CIS)와 같은 패혈증과 연관된 다발성 장기부전(multiple organ failure)의 정도를 평가하는 도구를 이용하여 예후나 사망률의 예측을 연구해왔다¹⁶⁻¹⁷⁾. 이 같은 각 점수 체계(scoring system)들의 비교에 대한 연구들을 통해 일부에서는 기존의 중증도 평가 도구에 비해 MODS나 SOFA, CIS와 같은 다발성 장기부전의 정도를 평가하는 도구가 패혈증 환자에서 예후 예측 능력이 더 높다고 주장하나 절대적으로 우수한 점수 체계가 제시되고 있지는 못한 형편이다¹⁵⁻¹⁷⁾.

패혈증 환자의 대부분은 응급실을 통해 내원하므로 응급실 단계에서부터 환자의 중증도와 사망 가능성을 예측할 수 있어야 하지만 기존의 예후 평가 도구들은 주로 중환자실 환자에 초점이 맞춰진 점수 체계로 그대로 응급실에서 적용하기에는 무리가 있을 수밖에 없다. MODS, SOFA, CIS와 같은 다발성 장기부전 평가 체계의 경우, 예후 예측에 대한 유효성의 연구는 패혈증이 어느 정도 진행된 중환자실 환자에 국한되어 있어 응급진료에서의 적용에 대한 평가가 필요하다. 국내의 경우에도 패혈증 예후 예측 인자에 대한 연구가 일부 있었으나 중환자실 입원 환자가 대상이거나 패혈증 환자의 임상적 특성 중 예후와 관련 있던 부분을 검토한 정도에 그쳐 실제 응급실 단계에서 패혈증 환자의 예후 예측에 적용하기에는 한계가 있다^{18,19)}.

이러한 한계점을 보완하기 위해서 Shapiro 등²⁰⁾은 응급실 단계에서 패혈증 환자의 사망률 예측 도구로서 Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) 점수 체계를 개발한 바 있다. MEDS 점수 체계는 계산 방법이 간단하고 사망 위험도별 기준값(cut-off value)이 제시되어 있어 응급진료 단계에서 치료 방침을 정하기에 유용하다고 할 수 있다. 하지만 후향적인 의무기록 검토를 통해 개발되었고 검증에 동일 기관의 임상자료만이 사용되었다는 제한점이 있다. 이에 연구자는 MEDS 점수 체계가 국내 응급진료 현장에 이용되어 패혈증이 의심되는 환자의 예후에 대한 예측 도구로서 유용하게 사용될 수 있는지를 검증하기 위해 응급실에 내원한 환자를 대상으로 MEDS 점수 체계와 다발성 장기부전 평가 점수 체계인 MODS 점수 및 SOFA 점수 체계의 예후 예측 능력을 비교하는 연구를 진행하였다.

대상과 방법

2005년 8월 1일부터 같은 해 10월 30일까지 3개월간 서울에 위치한 3차 종합병원 응급센터를 방문한 환자 중 체온이 38°C 이상인 경우, 발열감이나 오한 등 전신 염증 반응의 가능성을 시사하는 증상을 호소하는 환자, 실험과 같은 뚜렷한 원인이 없이 수축기 혈압 90mmHg 이하로 쇼크 상태를 보이는 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 응급센터 내원 직후 모든 대상 환자에서 혈액 배양 검사를 실시하였고 MEDS 점수, MODS 점수 및 SOFA 점수를 계산하였다(Table 1, 2, 3). 연구대상에서 16세 미만의 환자, 국소 감염 환자 및 의원성 감염(iatrogenic infection) 환자는 제외시켰다.

환자들의 예후를 알기 위해 응급실 내원 후 6개월이 경과한 시점에서 의무 기록을 조사하여 입원 여부 및 최종 결과, 재원 일수를 파악하였다. 최종진료 결과는 내원 28일 이내에 사망하거나 가망 없는 퇴원(moribund discharge)을 한 경우 '사망', 28일 이전에 정상 퇴원했거나 28일 이후까지 생존해 있었던 경우는 '생존'으로 분류하였다. 연구에서 사용된 28일 이내 사망 기준은, 비록 최근 들어 일부에서 논란이 제기되고 있지만 미국 식약청(Food and Drug Association, FDA)의 요구지표이자 아직 대다수의 패혈증 관련 임상 연구에서의 사망 기준으로 쓰이고 있다²¹⁾.

MEDS 점수 항목에서 'terminal illness'는 원격전이가 있는 악성종양의 경우, 'tachypnea/hypoxia'는 호흡수가 분당 20회 이상이거나 말초 동맥혈 산소 포화도 90% 미만 혹은 일정 산소 포화도 유지를 위해 마스크를 통해 100% 산소 투여가 필요한 경우, 'septic shock'은 중증 패혈증(severe sepsis: 2가지 이상의 전신염증반응 및 장기 부전 동반)과 수축기 혈압 90 mmHg 이하의 저혈압이 동반된 경우, 'lower respiratory infection'은 단순 흉부촬영상 침윤이 보이거나 임상적으로 강력히 폐렴이 의심되는 경우, 'nursing home resident'는 요양소 혹은 요양병원에 거주하거나 1개월 이상 침상상태(bed-ridden state)를 지속하는 경우로 정의하였다²⁰⁾. MODS, SOFA 점수의 호흡기계 항목에서 동맥혈 가스 분석이 임상적으로 필요하지 않다고 판단되어 시행하지 않은 경우 해당 항목을 0점으로 하였고, MODS 점수의 심혈관계 항목에서 혈압 보정 심박수(pressure adjusted heart rate, PAR)를 중심 정맥압을 측정하지 않아 구할 수 없었던 경우도 해당 항목을 0점으로 하였다.

MEDS, MODS, SOFA 점수 체계의 유효성 평가 및 비교를 위해 '생존' 내지 '사망'의 이분형 로지스틱 회귀분석을 통한 Hosmer-Lemeshow 적합성 검정(Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test)을 시행하여 $p \geq 0.05$ 이상인 경우 회귀 모형이 적합한 것으로 해석하였고 사망

예측에 대한 보정 도표(calibration figure)를 작성하였다. 사망률 예측 능력 비교는 각 점수대 사망률을 프로빗 모형(Probit model)에 적용한 뒤 Pearson 적합성 카이제곱 검정(Pearson goodness-of-fit chi-square test)과 평행성 검정(parallelism test)을 시행하여 두 검정 모두 $p \geq 0.05$ 이상인 경우 모형이 적합하거나 상대적인 예측력이 동일한 것으로 해석하였다. 프로빗 모형은 1934년 Bliss가 제안한 회귀 모형으로 반응변수가 이항 반응일 경우 기대 반응의 발생을 누적 표준정규분포(cumulative standard normal distribution)에 적합시킨 프로빗(probability unit)과 설명변수 간의 회귀식을 구해 설명변수의 효과를 추정하는데 이용된다. 누적 표준정규분포의 함수 $\Phi(x)$ 는 다음과 같이 표현할 수 있는데,

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{X^2}{2}\right) dX$$

$\Phi(x)$ 는 확률 분포에 대한 밀도 함수이므로 기대 반응의 발생확률을 의미하며 S자 모양의 분포 형태를 갖는다. 역으로 설명 변수에 따른 반응 사건이 정규분포에 따라 발생하여 그 확률이 S자 곡선 형태를 갖는 경우 이에 대해 $\Phi(x)$ 의 역함수인 $\Phi^{-1}(x)$ 를 취한다면 설명 변수와 반응 변수의 관계에 대해 단순 선형 회귀 모형에 적합시킬 수 있고 아래와 같이 표현할 수 있다.

$$\Phi^{-1}(p(x)) = \beta_0 + \beta_1 x$$

이때 $\Phi^{-1}(p(x))$ 를 프로빗이라고 하고 표준정규분포를 따르므로 일반적으로 -3에서 3 사이의 값을 갖으며 이 회귀식을 이용해 설명 변수에 따른 반응 변수의 기대 발생 확률을 직접 계산할 수 있다. 또한 설명 변수가 2가지 이상인 경우 평행성 검정(parallelism test)을 통해 반응 변수의 발생에 대해 반응 수준과 상관없이 상대 효과가 동일한지 여부를 검정할 수 있다²²⁾. MEDS 점수 체계에서 Shapiro 등²⁰⁾이 제시한 위험도별 기준값의 임상적인 유용성을 평가하기 위해서 점수대별로 5개의 군(0~4, 5~7, 8~12, 12~15, >15)으로 나눈 뒤 각 군의 실제 사망률과 로지스틱 회귀분석을 예측 사망률을 비교하였다. 또한 MEDS의 5개 점수 군에 대한 사망의 ROC 곡선(Receiver operator characteristic curve)에서 곡선하 영역(area under curve, AUC)을 구했으며 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다. MEDS 점수 체계의 사망 예측 뿐만 아니라 생존 환자에 대한 예후 예측 능력을 알아보기 위해 최종 결과가 완쾌 내지 경쾌 후 퇴원인 환자를 대상으로 응급진료 이후 입원 여부에 대한 이분형 로지스틱 회귀분석 및 Hosmer-Lemeshow 적합성 검정을 시행하였고, 입원 예측 보정 도표를 작성하였다.

모든 통계분석에는 SPSS 12.0K for windows를 이용하였다.

결 과

1. 환자의 특성 및 임상 경과

대상 환자는 처음에는 310명이었으나 자료누락으로 MEDS, MODS, SOFA 점수를 산출하지 못했던 22명을 제외시키고 288명을 대상으로 연구를 진행하였다.

환자들은 남자 141명, 여자 147명으로 균등한 성비를 보였으며 평균 연령은 54.6세였고 응급진료 이후 입원 환자 255명, 사망자는 20명으로 6.9%의 사망률을 보였다(Table 4).

각 점수 산정과 관련된 임상 자료값 중 나이, 수축기 혈압, 혈소판수, 혈청 크레아틴 및 혈청 빌리루빈 농도에서 사망군과 생존군 간에 유의한 차이를 보였고 혈액 배양 검사 결과에서도 두 군간에 유의한 차이를 보였다(Table 5).

2. 사망 예측 도구로서의 유효성 검토

각 점수 체계의 항목을 공변량으로 하여 이분형 로지스틱 회귀분석을 통한 Hosmer-Lemeshow 적합성 검정에서 MEDS 점수 체계는 $p=0.263$, MODS 점수 체계는 $p=0.636$, SOFA 점수 체계는 $p=0.904$ 로 모두 적합한 것으로 판단하고 이를 토대로 사망 예측 보정 도표를 작성하였다(Fig. 1).

3. 사망 확률 예측 능력 평가

프로빗 모형 적용을 통한 Pearson 적합성 카이 제곱 검정 결과 MEDS 점수 체계는 $p=0.369$, MODS 점수 체계는 $p=0.344$, SOFA 점수 체계는 $p=0.747$ 로 모두 적합한 모형임을 알 수 있었다. 세 가지 점수 체계를 한꺼번에 프

Table 1. MEDS scoring system*

	Points
Terminal illness	6
Tachypnea/hypoxia	3
Septic shock	3
Platelets < 150,000/mm ³	3
Bands form > 5%	3
Age > 65	3
Lower respiratory infection	2
Nursing home resident	2
Altered mental status	2

* Adopted from Shapiro et al.(2003)²⁰⁾

로빗 모형에 적용시켜 시행한 Pearson 적합성 카이 제곱 검정은 $p=0.621$, 평행성 검정은 $p=0.889$ 로 세 점수 모두 상대적으로 동일한 수준의 사망 확률 예측 능력을 갖음을 확인할 수 있었다(Fig. 2). MEDS 점수 체계에 대한 프로빗의 회귀식은 다음과 같고,

$$\Phi^{-1}(p(x)) = -2.387 + 0.175x$$

이 회귀모형에 따르면 MEDS 1점일 경우 사망 확률은 0.013(1.3%), 16점일 경우 사망 확률 0.657(65.7%)로 예측할 수 있으며 MEDS 14점 이상일 경우 사망할 가능성이 50%를 넘음을 알 수 있다(Fig. 3).

4. MEDS 점수 체계의 위험도별 기준값의 유용성

5개의 위험도별 기준값의 사망에 대한 ROC 곡선의 곡선 하 영역(AUC)은 0.81($p<0.001$)이었다(Fig 4). 위험도별 기준값에 따른 사망률은 각각 2.1%(4/188), 5.6%(3/54), 26.5%(9/34), 37.5%(3/8), 50%(2/4)로 순차적으로 증

가함을 알 수 있었고 로지스틱 분석으로 구한 예측 사망률도 동일한 분포를 보임을 확인하였다(Fig. 5).

5. 생존 환자에 대한 MEDS 점수 체계의 입원 예측

MEDS 점수 체계의 항목을 공변량으로 하고 응급진료 이후 입원 여부를 종속변수로 하여 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였고 Hosmer-Lemeshow 적합성 검정 결과 $p=0.961$ 로 적합한 것으로 판단되어 예측 보정 도표를 작성하였다(Fig. 6).

고 찰

패혈증은 그 사망률이 30~50%에 이를 정도로 치명적인 질환으로 일단 어느 이상 진행될 경우 회복이나 치료가 어려워진다. 초기에는 tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 β 와 같은 사이토카인에 의한 과면역반응이 특징이나 이후 항염증 반응으로의 전환, 면역 세포의 무력

Table 2. MODS scoring system*

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PO ₂ /FIO ₂ ratio	>300	226~300	151~225	76~150	≤75
Renal: serum creatinine (mg/dl)	≤1.1	1.2~2.2	2.3~3.9	4~5.6	≥5.7
Hepatic: serum bilirubin (mg/dl)	≤1.2	1.3~3.5	3.6~7	7~14	>14
Cardiovascular: PAR [†]	≤10	10.1~15	15.1~20	20.1~30	>30
Hematologic: platelet count (×10 ³ /mm ³)	>120	81~120	51~80	21~50	≤20
Neurologic: Glasgow Coma Scale	15	13~14	10~12	7~9	≤6

* Adopted from Marshall et al.(1995)¹⁰⁾

[†] PAR(pressure adjusted heart rate): heart rate × (central venous pressure/mean arterial pressure)

Table 3. SOFA scoring system*

	0	1	2	3	4
Respiratory: PO ₂ /FIO ₂ ratio	>400	≤400	≤300	≤200 [†]	≤100 [†]
Renal: serum creatinine (mg/dl) or urine output (ml/d)	<1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 or <500	≥5.0 or <200
Hepatic: serum bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	≥12.0
Cardiovascular: hypotension	No hypotension	MAP <70 mmHg	Dopamine ≤5 or dobutamine (any dose) [‡]	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 [†]	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 [†]
Hematologic: platelet count (×10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurologic: Glasgow Coma Scale	15	13~14	10~12	6~9	<6

* Adopted from Vincent et al.(1996)¹¹⁾

[†] With ventilatory support

[‡] Adrenergic agents administered for at least 1h (doses: μ g/kg/min)

증(anergy) 및 세포자멸사(apoptosis)로 인한 손실 등으로 점차 면역 저하 상태에 빠지면서 감염이 심화되게 된다^{4,23)}. 또한 염증이 진행되는 과정에서 발생하는 혈관내 체액의 용적 저하(intravascular volume depletion), 말초 혈관 확장, 심근 기능 저하, 대사 증가와 같은 순환 장애로 인해 범발적 조직 저산소증(global tissue hypoxia) 상태가 발생되어 다발성 장기 부전으로 진행하게 된다²⁴⁾. 이러한 패혈증의 진행 경과를 고려했을 때 조기에 패혈증을 인지하고 진행 경과에 적극적으로 개입하여 치료하는 것이 예후에 얼마나 큰 영향을 미칠지 알 수 있다. 실제로 Rivers 등²⁵⁾은 263명의 패혈증 환자에 대한 무작위 할당 연구를 통해 조기의 목표 지향 치료(early goal-directed therapy)가 패혈증의 예후를 호전시킴을 보고한 바 있다.

이에 따라 최근에는 치료 개념에 외상 진료에서 사용되던 “golden hour”나 “silver day”와 같은 시간 개념이 포함 되어 조기 인지 및 개입의 필요성이 강조되고 있다²⁶⁻²⁹⁾. 그

럼에도 불구하고 Shapiro 등²⁰⁾의 MEDS 점수 체계 개발까지는 주로 응급실을 통해 내원하는 패혈증 환자에게 응급실 단계에서 적용할 수 있는 실제적이고 효과적인 패혈증 예후 예측 도구가 전무했던 것이 현실이다. MEDS 점수 체계가 응급 진료 환경에서 유용한 예후 예측 도구로 사용될 수 있는 가능성은 생존분석을 통해 MEDS 점수 체계가 중증 패혈증(severe sepsis) 환자의 생존 기간과 관련된다는 Chen 등³⁰⁾의 연구에서 엿볼 수 있다. 그러나 MEDS 점수 체계가 개발된 이후 추가적인 유효성 평가가 없던 점, 그리고 기존의 중환자실 환자 대상의 예후 예측 도구와의 비교가 없던 점에 착안하여 이번 연구를 계획하게 되었다.

이번 연구의 특징은 후향적 의무 기록 검토를 통한 기존의 유효성 평가들과는 달리 응급 진료 단계에서 MEDS 점수를 산출한 뒤 환자들의 진료 결과와의 연관성을 살펴보았다는 점이다. 또한 5개의 기준값을 정하고 이에 따른 위험도 예측능력만을 살펴본 원 연구에서 나아가 개개 점수별로

Table 4. Sex, age and clinical result

Sex (%)	Male : 141 (48.9)		Female : 147 (51.1)	
Age (yr) mean ± SD	54.6 ± 18.9			
ED* result (%)	Discharge		33 (11.5)	
	Admission		255 (88.5)	
		≤ 28HD [†]	> 28HD [†]	Total (%)
Final clinical result count	Expire	17	3	20 (6.9)
	Moribund discharge	4	2	6 (2.1)
	Discharge		248	248 (86.1)
	Transfer		14	14 (4.9)

*ED: Emergency Department

†HD: Hospital Day

‘Death’ defined by study: 21 = 17 (expire before 28 HD) + 4 (moribund discharge before 28 HD)

Table 5. Initial clinical data

	Final result		p-value	Total
	survival (n=267)	death (n=21)		
age	54.1 ± 19.2	61.3 ± 12.5	0.022*	54.6 ± 18.9
systolic blood pressure (mmHg)	1290 ± 25.9	116.1 ± 25.5	0.028*	128.1 ± 26.1
diastolic blood pressure (mmHg)	70.6 ± 14.6	68.8 ± 18.8	0.587*	70.5 ± 14.9
pulse rate (beats/minute)	100.6 ± 21.3	102.2 ± 24.8	0.747*	100.7 ± 21.5
bands form ratio (%)	1.0 ± 5.0	0.0 ± 0.0	0.162 [‡]	0.9 ± 4.8
platelet count (10 ³ /mm ³)	207.3 ± 124.6	133.5 ± 115.1	0.007 [‡]	202.0 ± 125.2
serum creatinine level (mg/dL)	1.4 ± 2.0	2.0 ± 1.9	0.003 [‡]	1.4 ± 2.0
serum bilirubin level (mg/dL)	1.2 ± 2.1	2.3 ± 2.5	0.017 [‡]	1.3 ± 192.1
blood culture (+) (%)	30 (10.4)	7 (2.4)	0.010 [‡]	37 (12.8)

All data were expressed as ‘mean ± standard deviation’ except p-value, blood culture results.

*Calculated from student t-test, the normality of distribution was checked by Shapiro-Wilk test.

†Calculated from Mann-Whitney U test.

‡Calculated from Fisher’s exact test.

위험도를 산출할 수 있는 회귀 모형을 고안한 점을 들 수 있다. 그리고 MODS, SOFA와 같은 다발성 장기부전 평가 도구를 응급진료 단계에서 적용하여 유효성을 평가하고 도구들 간의 예측 능력을 직접 비교한 점도 들 수 있다. 연구 대상을 패혈증이 확진된 환자에 국한하지 않고 발열이 있거나 감염이 의심되는 즉, 패혈증이 의심되는 모든 환자로 하였는데 이는 응급 진료 단계에서는 패혈증으로 발전할 가능성이 있는 환자를 선별(screening)하는 것이 중요하기 때문이다.

연구자는 이번 연구를 통해 MEDS, MODS, SOFA 점수 체계 모두 응급실에서 패혈증이 의심되는 환자의 사망에 관련된 예후를 예측하는데 적합하고 예측 정도도 유사함을 알 수 있었다. 또한 MEDS 점수 체계는 MODS, SOFA 점수 체계에 비해 계산이 용이하고 사망 위험도별로 구분이 가능하며 생존된 환자의 예후도 예측할 수 있기에 응급진료 단계에서 패혈증 환자의 예후를 예측하는데 유용함을 알 수 있었다.

MEDS, MODS, SOFA의 세 가지 점수 체계가 모두 유효한 사망 예측능력을 보여준다는 점은 각 점수 체계를 구성하는 회귀모형에 대한 적합성 검증 및 관찰사망과 예측 사망 분포가 일치하는 결과에서 알 수 있었고 프로빗 회귀 모형의 수립을 통해 각 점수 체계 모두에서 점수대별로 적합한 사망의 위험도를 계산할 수 있었다. 평행성 검정을 통해 세 점수 체계의 프로빗 모형이 평행함을 알 수 있었는데 이는 사망 위험도 수준과 관계없이 점수대별로 상대적인 위

험도 예측 능력이 같다는 의미로 각 점수 체계가 동일한 수준의 위험도 예측을 보여줌을 알 수 있다. MEDS 점수 체계에서 Shapiro 등²⁰⁾이 제안한 5개 위험도별 기준도 고위험군으로 갈수록 사망률이 증가하고 ROC 곡선의 곡선하 영역이 0.81, 그리고 각 군별 실제 사망률이 비교적 잘 일치하여 임상적으로도 유용함을 알 수 있었다. 이번 연구의 부수적 성과로는 응급 진료 이후 입원 여부에 대한 예측값과 실제 입원이 거의 완전히 일치하여 사망 뿐 아니라 생존 환자의 예후 예측에도 MEDS 점수 체계가 유효하다는 점을 확인한 것을 들 수 있다. 이를 통해 MEDS 점수 체계가 응급실에서 패혈증 환자의 사망률 조기 예측 도구로서만이 아닌, 생존 환자의 예후 예측에도 유용하게 사용될 가능성을 지니고 있음을 확인할 수 있었다.

결론적으로 비교적 간단한 점수 계산과 타 점수 체계와 동일 수준의 예후 예측 능력, 그리고 진료에 유용한 위험도별 기준값을 가진 MEDS 점수 체계는 응급 진료 단계에서 패혈증 내지 패혈증이 의심되는 환자의 상태를 평가하고 예후를 예측하는데 유용한 도구가 될 수 있다. 응급실에서 MEDS 점수 체계를 통한 환자의 평가는 고위험 환자의 조기 인지를 통해 적극적인 조기 목표 지향 치료(early goal-directed therapy)를 가능하게 해주며 활성화 C 단백질(activated protein C) 투여와 같은 새로운 치료법의 대상 선정에도 도움이 될 수 있을 것이다²⁵⁻²⁸⁾.

마지막으로 이번 연구에는 다음과 같은 제한점이 있음을 밝힌다. 첫째, 단일 기관 대상이고 제한된 기간의 연구이기

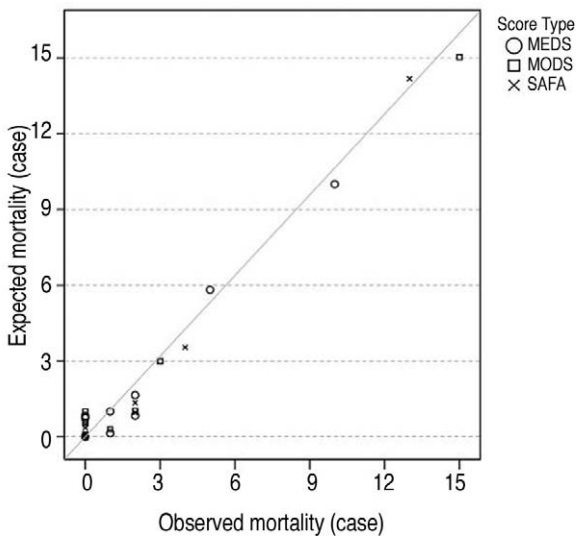


Fig. 1. Calibration figure for the mortality prediction of MEDS, MODS, SOFA scoring system.
 MEDS: Mortality in Emergency Department Sepsis,
 MODS: Multiple Organ Dysfunction Score, SOFA:
 Sepsis-related Organ Failure Assessment.

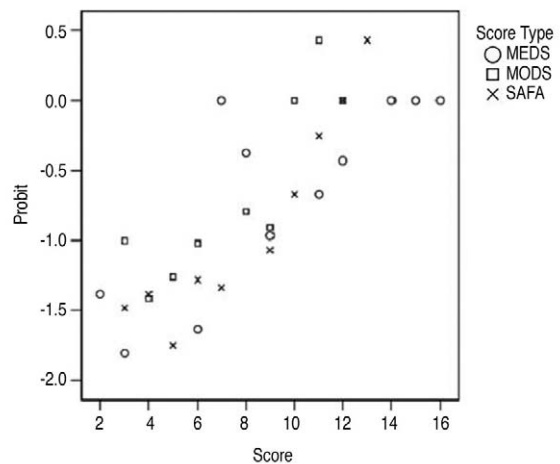


Fig. 2. Probit scatter plot of MEDS, MODS, SOFA scoring system.
 MEDS: Mortality in Emergency Department Sepsis,
 MODS: Multiple Organ Dysfunction Score, SOFA :
 Sepsis-related Organ Failure Assessment.

에 이번 연구의 결과를 일반화하는 데에는 주의가 필요하다. 둘째, 유사 연구들에 비해 사망률이 낮아 로지스틱 회귀모형의 안정적 확립에 문제가 될 수 있는데, 이는 패혈증이 의심되는 환자의 예후를 파악하는 검사 도구의 유용성 검증이 목적인 이번 연구에 경증의 환자가 많이 포함될 수밖에 없었기 때문으로 보인다. 끝으로 환자 개개인의 예후를 평가하고 치료 지침을 정하기 위한 예후 예측 도구임에

도 불구하고 집단 단위로 유효성 평가를 수행하는 로지스틱 회귀분석이나 프로빗 모형을 사용한 점을 들 수 있겠으나 이는 일반적으로 예후 예측 도구의 개발 및 평가와 관련한 연구의 피할 수 없는 한계라 하겠다²⁰⁾.

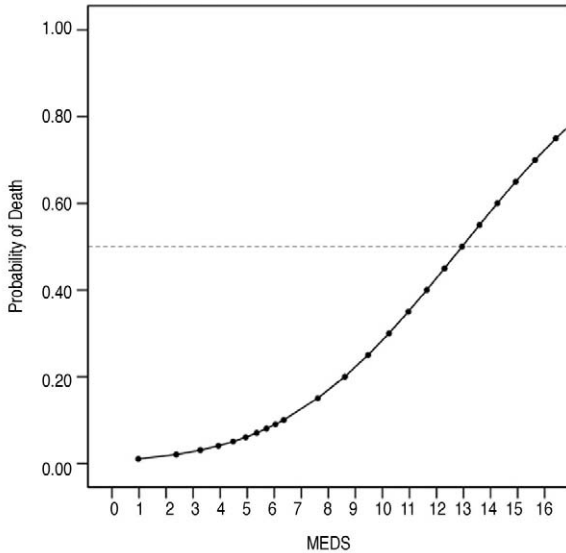


Fig. 3. Probability of death according to MEDS score, calculated from the probit regression model.
MEDS: Mortality in Emergency Department Sepsis.

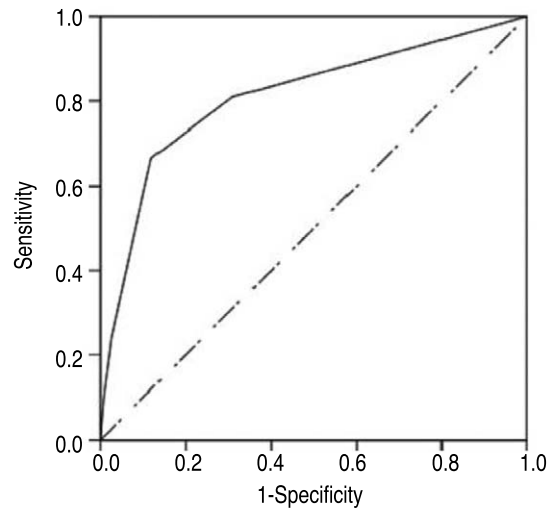


Fig. 4. Receiver operator characteristic curve of the MEDS score's cut-off values.
MEDS: Mortality in Emergency Department Sepsis.

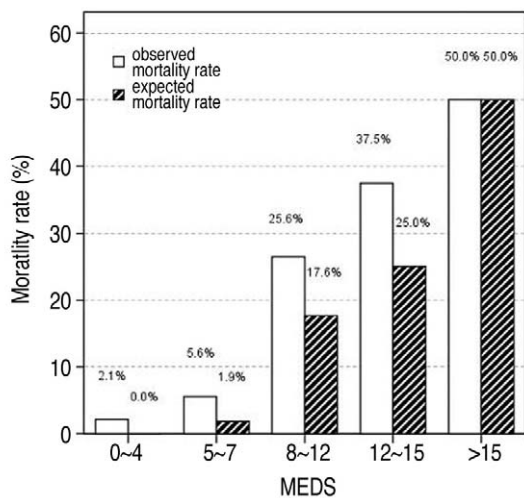


Fig. 5. Mortality rate according to MEDS risk groups.
MEDS: Mortality in Emergency Department Sepsis, expected mortality rate: mortality rate which was calculated from the predicted value of each case provided by logistic regression analysis.

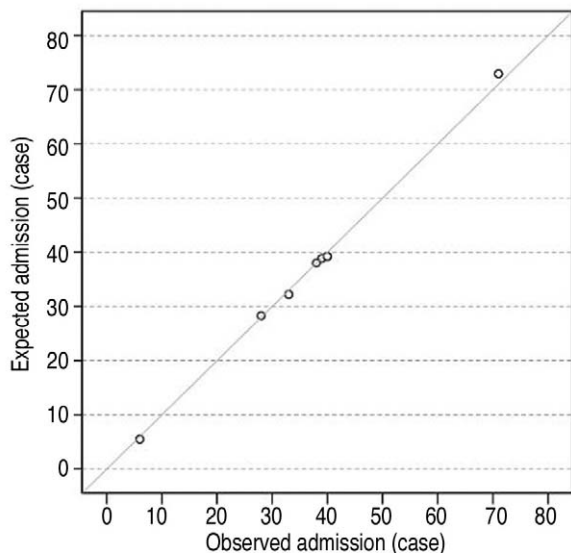


Fig. 6. Calibration figure for the admission prediction of MEDS scoring system.
MEDS: Mortality in Emergency Department Sepsis.

결론

응급실에 내원한 패혈증이 의심되는 환자에서 MEDS 점수 체계는 MODS, SOFA 점수 체계와 동일한 사망 예측 능력이 있으며 부수적으로 위험도 분류, 생존 환자의 입원 예측의 장점을 갖고 있기에 응급진료 단계에서 유용하게 사용할 수 있는 예후 예측 도구라 하겠다.

참고문헌

- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26: 64-74.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United states: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- Balk RA. Severe sepsis and septic shock: definition, epidemiology, and clinical manifestation. *Crit Care Clin* 2000;16:179-92.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
- Patel GP, Gruka DP, Balk RA. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:390-6.
- Balk RA. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon* 2004;50:163-213.
- Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem* 2004;50:1301-14.
- Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004;10: 354-63.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Gea-Banacloche J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willliatts S, Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA(sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- Jacobs S, Zuleika M, Mphansa T. The multiple organ dysfunction score as a descriptor of patient outcome in septic shock compared with two other scoring systems. *Crit Care Med* 1999;27:741-4.
- Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care: results of a prospective, multicenter study. *Intensive Care Med* 1999;25:686-96.
- Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Konigs B, Koch KC, et al. Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unite in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Intensive Care Med* 2000;26:1037-45.
- Oda S, Hirasawa H, Sugai T, Shiga H, Nakanishi K, Kitamura N, et al. Comparison of sepsis-related organ failure assessment(SOFA) score and CIS(cellular injury score) for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome(MODS). *Intensive Care Med* 2000;26:1786-93.
- Bota DP, Melot C, Ferreira FL, Nguyen BV, Vincent JL. The multiple organ dysfunction score(MODS) versus the sequential organ failure assessment(SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002;28:1619-24.
- Pettila V, Pettila M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2002;30:1705-11.
- Shin TR, Cheon SH, Chang JH. Comparative analysis of risk factors and severity of illness scores for predicting mortality in sepsis patients treated in medical intensive care unit. *Korean J Intern Med* 1998;55:11-20.
- Lee SB, Lee WC, Jung HC, Song SH, Lee DW, Kim YB, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of bacteremia and sepsis. *Korean J Intern Med* 1999;56:347-58.
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in emergency department sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-5.
- Vincent JL. Endpoints in sepsis trials: More than just 28-day mortality? *Crit Care Med* 2004;32:209-13.
- Suh HS, Yang KS, Kim NY, Kim HY, Kim MK. Regression analysis. 2nd ed. Seoul: Data Solution; 2003. p.139-200.
- Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2591-4.
- Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994;271:226-33.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*

- 2001;345:1368-77.
26. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window opportunity. *CMAJ* 2005;173:1054-65.
 27. Shapiro NI, Howell M, Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad Emerg Med* 2005;12:352-9.
 28. Poulton B. Advances in the management of sepsis: the randomised controlled trials behind the Surviving Sepsis Campaign recommendations. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:97-101.
 29. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28-54.
 30. Chen CC, Chong CF, Chen KC, Liu YL, Wang TL. Risk stratification of severe sepsis patients in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:281-5.