creative commons
COMMONS DEED

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

dCollection

의학석사 학위논문

병원 밖 심정지 환자들의 예후와 기저 만성 간 질환 여부와의 연관성

Association between chronic liver disease and clinical outcomes in out-of-hospital cardiac arrest

2022년 2월

서울대학교 대학원

의학과 응급의학전공

박 지 은

병원 밖 심정지 환자들의 예후와 기저 만성 간 질환 여부와의 연관성

지도교수 조 유 환

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함
2021년 10월

서울대학교 대학원
의학과 응급의학전공
박 지 은

박지은의 석사 학위논문을 인준함
2022년 1월

위 원 장 곽 영 호 (인)

부위원장 조 유 환 (인)

위 원 류 호 걸 (인)

초 록

연구 목적

병원 밖 심정지와 만성 간 질환은 전 세계적으로 건강 문제와 관련된 관심 분야 중 하나이다. 이 연구의 목적은 병원 밖 심정지 환자들이 만성 간 질환 유무와 심정지 예후와의 연관성을 평가해보고자 하는 데에 있다.

연구 방법

이 연구는 전국 119 기반의 병원 밖 심정지 레지스트리를 활용한 후향적 관찰연구이며, 2013년 2월부터 2015년 12월까지 구급대가 처치한 성인 심인성의 병원 밖에서 발생한 심정지 환자들을 대상으로 하였다. 연구의 주된 목적인 심정지 이전에 만성 간 질환 진단 여부에 따라 세 개의 그룹으로 나누었다. 세 개의 군은 만성 간 질환이 없는 군, 만성 간 질환이 있으나 간경변증은 없는 군, 만성 간 질환이 있으며 간경변증까지 동반된 군으로 나누었다.

다변수 로지스틱 회귀분석을 사용하여 보정된 오즈비와 신뢰구간을 계산하였고, 이를 통해 심정지 환자들의 생존율 및 신경학적 예후평가를 분석하고 비교했다. 더불어 나이, 성별에 따른 상호작용분석을 시행하였다.

연구 결과

연구 기간 내에 총 8,844명의 병원 밖 심정지 환자들이 등록되었고, 그중 361명 (4.1%) 이 만성 간 질환이 있으나 간경변증은 없는 환자들이었고,

1,323 (15%) 이 만성 간 질환이 있으면서 간경변증이 동반되어있는 환자들이었다. 만성 간 질환이 없는 군과 비교하였을 때, 간경변증을 동반한 만성 간 질환자 군이 심정지 이후의 신경학적 예후나 생존퇴원율 모두 나쁜 결과를 보였다. 만성 간 질환이 있으나 간경변증은 동반되지 않은 환자군의 경우에는 만성 간 질환이 없는 군과 비교하였을 때 생존퇴원율이나 신경학적 예후 모두 비슷한 결과를 보였다.

다변수 로지스틱 회귀분석을 통해 구한 만성 간 질환이 있으나 간경변증이 없는 환자군의 좋은 신경학적 예후를 가지는 보정된 오즈비를 살펴보면 1.07 (95% 신뢰구간 0.80-1.64)이며, 만성 간 질환이 있으면서 간경변증이 동반된 환자들의 오즈비는 0.08 (0.04-0.16)로 확인되었다. 마찬가지로 생존퇴원율과 관련된 오즈비를 살펴보면 간경변증이 없는 만성 간 질환자 군은 1.01 (0.70-1.45) 이며, 간경변증이 동반된 환자들의 경우에는 0.13 (0.08-0.20)으로 낮은 것을 확인할 수 있다. 이러한 경향성은 추가로 시행했던 상호작용 분석이나, 결측치를 대체한 대체분석에서도 동일하게 확인되었다.

결론

병원 밖 심정지 환자 중 간경변증을 가지고 있는 환자들의 경우 간 질환이 없는 환자들보다 심정지 이후 임상적 결과가 열등함을 확인하였다. 그러나 이런 경향성은 만성 간 질환이 있으나 간경변증은 동반되지 않은 환자들에게서는 뚜렷하지 않았다.

주요어 : 병원 밖 심정지, 만성 간 질환, 생존율, 신경학적 예후, 상호

효과

학　번 : 2020-29970

목 차

제 1 장 서론 ····· 1

제 1 절 연구 배경 ····· 1

제 1 항 병원 밖 심정지 ····· 1

제 2 항 기저 질환과 병원 밖 심정지 예후와의 연관성 ····· 3

제 3 항 만성 간 질환 ····· 6

제 2 절 연구 가설 ····· 8

제 3 절 연구 목표 ····· 9

제 2 장 연구 방법 ····· 10

제 1 절 연구 설정 및 설계 ····· 10

제 2 절 연구 자료원 ····· 12

제 3 절 연구 모집단 ····· 14

제 4 절 결과 변수 ····· 15

제 5 절 통계 분석 ····· 17

제 6 절 연구 윤리 ····· 19

제 3 장 연구 결과 ····· 20

제 1 절 연구 대상자 ····· 20

제 2 절 기본 인구통계학적 특성 및 임상적 특성 ····· 21

제 3 절 로지스틱 회귀분석 ····· 25
제 4 절 교호작용 효과 평가 ····· 27
제 5 절 대체 분석 ····· 30

제 4 장 고찰 ····· 32

제 5 장 결론 ····· 39

이해관계의 충돌 등에 관한 명기 ····· 40
참고문헌 ····· 41
Abstract ····· 48

표 목 차

[표 1] Charlson Comorbidity Index ····· 5
[표 2] 만성 간 질환 여부에 따른 기본 인구통계학적 자료 ····· 23
[표 3] 만성 간 질환 여부에 따른 심정지 후 임상 결과의 다변수 로지스틱 회귀분석 결과 ····· 26
[표 4] 성별 및 나이 그룹별로 교호작용 효과 분석 ····· 28
[표 5] 대체 분석 결과 ····· 31
[표 6] 결측 데이터 기본 인구통계학적 자료 ····· 38

그 림 목 차

[그림 1] 연구 흐름도 ····· 20

제 1 장 서론

제 1 절 연구 배경

제 1 항 병원 밖 심정지

심정지란 심장 기능이 급작스럽게 멈추는 현상을 말하며, 호흡과 의식이 없어지게 된다. 전신에 피를 공급하는 심장이 멈추게 되면 뇌를 비롯한 여러 장기에 혈류가 흐르지 않으면서 산소 공급이 되지 않고 이런 상태가 적정 시간을 넘어가게 되면 비가역적인 장기의 손상 및 더 지연될 경우 사망에 이를 수 있다. 심정지는 병원 내에서 발생하는 병원 내 심정지(in-hospital cardiac arrest)와 병원 밖 심정지(out-of-hospital cardiac arrest)로 구분할 수 있고 병원 밖 심정지의 발생률, 생존율 및 신경학적 예후 등을 포함하는 결과는 나라와 지역마다 상이하다. 미국 기준으로 연간 325,000건의 병원 밖 심정지가 발생하고 그 중 생존퇴원율은 7.9%이다 (1). 지역에 따라 다른 결과를 보이며 아시아의 경우 0.5%~8.5% 정도로 다양한 생존율을 보이고 있다 (2). 이전 선행연구들에 따르면 병원 밖 심정지 환자들의 생존퇴원율과 연관성이 있는 요인에는 현장에 있던 주변인에 의해 목격된 심정지인지, 구급요원(Emergency medical service, EMS)에 의해 목격된 심정지인지, 목격자 심폐소생술을 받았는지, 초기 심장 리듬이 심실세동(Ventricular fibrillation, VF) 혹은 무맥성

심실빈맥(Pulseless ventricular tachycardia, pVT)의 제세동 가능한 리듬이었는지, 자발 순환(Return of spontaneous circulation)이 있었는지 등에 따라 생존퇴원과 가장 큰 상관성을 보인다고 하였다 (3) . 미국에서는 병원 밖 심정지 환자의 약 23% 정도가 제세동 가능한 초기 심장 리듬이었고, 약 31% 정도가 목격자 심폐소생술을 받는다고 한다 (1). 우리나라의 경우에는 인구 10만 명당 심정지 표준화 발생률이 2006년 39.3명, 2010년 44.8명, 2017년 66.7명으로 지속적으로 증가하는 추세로 중요 보건학적인 문제이며 (2) 2012년 기준으로 심정지 환자의 병원 도착 시점 생존율은 9.4%, 퇴원 시 생존율은 3.0%이고, 이 중 신경학적으로 양호한 예후를 가지고 퇴원하는 비율은 0.9%에 불과하다고 되어 있다 (4). 전반적으로 소생술의 발달이 이뤄지고 있음에도 전 세계적으로 약 10% 안팎에 불과한 생존율을 가질만큼 병원 밖 심정지 환자들의 생존율은 낮고, 점차 고령화 사회가 되며 기저 질환이 다양해지고 복잡해지는 문제가 있다. 더불어 자발 순환을 회복하더라도 혈역학적인 불안정성 및 다발성 장기부전, 뇌 손상에 의한 후유증 등 보건 사회학적 부담이 크기 때문에 병원 밖 심정지 환자들의 예후 개선을 위한 다방면의 연구가 수행되어야 할 것이다. 이를 위해서는 심정지를 유발한 원인 및 생존요인과 악화요인을 규명하는 것이 가장 필요할 것이다.

제 2 항 기저 질환과 병원 밖 심정지 예후와의 연관성

이전부터 다양한 기저 질환과 병원 밖 심정지 예후와의 연관성에 관한 부분은 꾸준한 연구가 이루어졌다. 기저 질환과 심정지 사이의 연관성 관련한 연구는 크게 두 갈래로 나누어지며, 여러 기저 질환이 많아 전반적인 질병 부담이 높을수록 병원 밖 심정지 예후가 좋지 않은지, 그리고 개별적인 기저 질환 별로 병원 밖 심정지 환자 발생률 및 예후와의 연관성과 관련한 두 가지 부분으로 구분된다.

첫 번째로 기저 질환이 많을수록 병원 밖 심정지 환자들의 예후가 좋지 않은지에 대한 부분을 먼저 살펴보면 대부분의 연구에서 Charlson Cormorbidity Index (CCI) (표 1) 를 사용해서 가지고 있는 기저 질환의 중증도와 질병 부담 정도를 평가한다. 해당 질환의 사망률이나 의료 자본을 얼마만큼 사용하느냐에 따라 각각 질환별로 배정된 점수가 다르고 CCI 점수에 따라 1~2점은 경미, 3~4점은 중등도의 질병 부담, 5점 이상은 고도의 질병 부담이 있다고 일반적으로 평가하게 된다 (5). 스웨덴에서 2018년에 발표된 논문에 따르면, 병원 밖 심정지 환자들에게서 기저 질환이 30일 생존율에 미치는 영향에 대해 살펴봤을 때 CCI 점수가 오를수록, 즉 중증 기저 질환이 있거나 기저 질환 자체가 많아질수록 30일 생존율이 유의미하게 감소하였다 (6). 그 중에서도 심부전, 당뇨, 신장 질환, 전이성 암이 있을수록 유의하게 생존율이 감소하는 것이 특징이었다. 더 나아가 기저 질환과 병원 밖 심정지 이후 장기 예후와의 연관성을 살펴보면 CCI 점수가 높을수록 생존퇴원율, 12개월 이후의 기능적 회복, 건강 관련 삶의 질 등이 모두 감소하고, 병원 퇴원 8년 이후의 사망

위험도 (mortality hazard ratio) 또한 증가하는 것을 확인할 수 있다 (7). 앞서 보듯이 기저 질환의 질병 부담 정도가 커질수록 병원 밖 심정지 환자들의 전반적인 생존율이 낮아지는 경향성을 보였는데, 이를 병원 전과 병원 내의 생존율로 나눠서 살펴 볼 경우 병원 내의 생존율과 연관성을 보였다 (8). 이렇듯 기저 질환과 관련된 다양한 연구가 있었기 때문에 병원 밖 심정지 환자들의 신경학적 예후에 관해 다룬 여러 연구를 이용한 체계적 문헌 고찰에서는 앞서 소개한 내용과 크게 다르지 않은 결론을 도출하였지만 결국 각 연구 별로 환자군의 이질성이 심한 편으로 추가적 연구 필요성을 제시하고 있었다 (9).

두 번째로 각각 기저 질환 별로 몇 가지 대표적 질환군에 따른 병원 밖 심정지 환자 발생률과 그 예후에 대해서 보면, 당뇨의 경우 심질환이 있는 환자들에게서 매우 중요한 예후 결정 요인이 되며 병원 밖 심정지 발생 위험성을 증가시킨다고 되어있다 (10). 또한 병원 밖 심정지 환자가 당뇨를 기존에 가지고 있을 경우 생존율 및 신경학적 예후 모두 당뇨가 없는 환자에 비해 좋지 않았다 (11). 고혈압의 경우에도 매우 흔한 질환인 데다가 나이가 들수록 점차 증가하는 질환으로 심근경색, 심부전 등 다양한 심질환의 위험 요인이 되어 급성 심장사(sudden cardiac death)의 위험성을 올린다고 알려져 있다 (12). 병원 밖 심정지 이후 급성 신부전이 새롭게 생길 경우 불량한 신경학적 예후를 가지며 (13), 환자의 기존 추정 사구체 여과율(eGFR)이 낮을수록 심정지 발생율이 올라간다 (14). 암 환자의 경우 병원 밖 심정지 이후 1년 생존율이 암이 없던 환자에 비해 현저히 낮았고 (15), 자발순환 회복 이후 재관류 치료나 목표체온치료 등의 심정지 이후의 치료 또한 암 환자가 아닌 환자에 비해 유의미하게 더 적게 받은 양상이었다 (16).

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only)
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm > 6cm)
	Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residual or TIA
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Peptic ulcer disease
	Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
	Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia
	Moderate or severe renal disease
	Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or birttle diabetes)
	Tumor without metastasis (exclude if >5 years from diagnosis)
	Leukemia (acute or chronic)
	Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor
	AIDS (not just HIV-positive)

abbreviations : AIDS = accquired immunodeficiency syndrome, CVA = cerebrovascular accident, HIV = human immunodeficiency virus, TIA = transient ischemic attack

* For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score

표 1. Charlson Comorbidity Index, Charlson 등의 연구에서 발췌(5).

제 3 항 만성 간 질환

만성 간 질환(Chronic liver disease, CLD)은 중요 기저 질환 중의 하나로 2017년 기준 전 세계적으로 15억 명이 만성 간 질환이 있고, 200만 명이 매년 만성 간 질환으로 인해 사망하며 120만 명 정도가 그중 간경변증(Liver cirrhosis, LC)을 동반한다고 알려져 있다 (17, 18). 우리나라의 경우 B형간염, C형간염 호발 지역으로 1990년대 간 질환에 의한 조기 사망이 뇌혈관 질환에 의해 2위를 차지하였고, 최근 30년간 우리나라 간 질환 역학 패턴의 변화 추이를 사망률 위주로 알아보면 간암 이외 간 질환에 의한 사망은 10만 명 당 31.5명에서 13.5명 정도로 감소하는 추세이나 간암에 의한 조기 사망이 매우 높은 수치를 기록하고 있어서 한국인의 간 질환 질병 부담은 매우 크다고 볼 수 있다 (19). B형 간염 예방 접종의 증가, 항바이러스제의 발전 및 바이러스성 간염을 조기 진단하는 여러 도구가 개발되면서 지역별로 만성 간 질환의 유병율이 감소하기도 하였으나 그와 동시에 무분별한 알코올 소비의 증가, 생활 습관의 변화 등으로 인한 대사증후군의 증가 등이 만성 간 질환의 발생을 유발하면서 전 세계적인 간 질환 관련 질병 부담은 증가하고 있다 (20).

간경변증의 경우 여러 종류의 감염과 식도 정맥류 출혈, 간성 뇌증 및 간신증후군, 심장을 포함하는 다발성 장기 부전 등의 다양한 치명적인 합병증을 유발할 수 있다 (21). 이전 연구 결과에 따르면, 진행된 간경변증 환자에서 관상동맥 질환이 더 잘 생길 수 있는 위험성이 있다고 하며 (22) 심장 자체에 전기물리학적인 변화를 유발하여 심전도상 QT 간격 증가 및 심장 기능 변화가 일어나 간 경화성 심근병증(Cirrhotic cardiomyopathy)까지 진행할 수 있음이 알려져 있다 (22-24). 더불어 간

경변증을 동반하든 아니든 만성 간 질환의 경우 심혈관 질환과 연관성이 있다고 하며, 대만에서 진행했던 13년간의 전국 데이터를 활용한 관찰연구에 따르면 바이러스성 간염 환자의 경우 심혈관 질환의 임상적 결과가 더 나쁘다는 경향성을 보여줬다 (25). 그러나 또 다른 대만의 연구의 따르면 당뇨 환자 중에 만성 B형 간염이 있을 경우 이는 사망률을 오히려 더 낮춰주는 경향을 보여 (26) 간염 항원이 응고 인자나 염증 반응 등에 모종의 영향을 끼칠 가능성을 제시하고 있었다 (27) .

제 2 절 연구 가설

병원 밖 심정지 환자들의 예후 개선을 위해 병원 전 단계 환경 및 구급 대원 처치와 관련한 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나 기저 질환과 병원 밖 심정지 환자의 예후와의 연관성에 관련한 연구는 아직도 부족한 부분이 많고, 기저 만성 간 질환과 병원 밖 심정지 이후 예후와의 연관성은 이전 연구에서 제대로 다룬 바가 없었다.

앞서 살펴보았듯이, 만성 간 질환의 경우 다양한 합병증과 더불어 부정맥 유발, 심장 기능 자체의 저하, 관상동맥 질환의 증가 등 여러 심질환에 영향을 끼치고 있음을 확인할 수 있었다.

이는 만성 간 질환을 기저 질환으로 가지고 있을 경우, 심인성의 병원 밖 심정지 발생 시에 더 열등한 예후를 가질 것임을 예측해 볼 수 있었고 이를 가설로 삼아 연구를 진행하였다.

제 3 절 연구 목표

이에 본 연구의 목표는 병원 밖 심정지가 발생하였을 때의 생존율이나 신경학적 예후와 같은 임상적 결과와 기저 만성 간 질환 유무와의 연관성에 대해 평가를 해보고자 하는 것이다.

제 2 장 연구 방법

제 1 절 연구 설정 및 설계

본 연구는 대한민국의 전국 각지의 구급대가 처치한 모든 병원 밖 심정지 환자들이 등록된 레지스트리 자료를 활용한 후향적 관찰 단면연구이다. 서울대학교 병원의 의학 연구윤리 심의위원회의 승인을 받았으며(1103-153-357) 질병관리청의 도움을 받은 자료임을 밝힌다.

현재 정부 기반의 국내 응급 의료(EMS) 시스템은 약 5천만 명의 인구에게 16개 도청 소방서에서 기초부터 중급 수준의 구급차 서비스를 제공하고 있으며, 병원 밖 심정지 환자의 경우 2015년까지는 단독 출동 시스템(Single-tier dispatch system)으로 운영되었다 (31, 32).
국내 응급구조사는 각각 1급, 2급으로 나뉘게 되고, 1급 응급구조사의 경우 미국의 'advanced Emergency Medical Technicians(EMT)'와 비슷한 정도의 임무를 수행하며, 2급 응급구조사의 경우 미국의 'EMT'와 비슷한 임무를 수행하게 된다. 구급차 안에는 두 명에서 세 명 정도의 응급구조사가 탑승하게 되며 심정지 환자에게는 현장 및 이송 중 모두 기본 심폐소생술을 제공한다. 또한 1급 응급구조사의 경우 전문 기도 유지술(advanced airway management)을 시행할 수 있는 권한이 있고, 정맥내 수액 공급이나 의사의 직간접의료 지도를 통해 제한된 약물 또한 투약할 수 있게 되어 있다.
병원 밖 심정지 발생 시 구급대원은 기본 심폐소생술을 시행하고 자동제

세동기(Automated external defibrillator, AED)를 부착하여 2분마다 가슴 압박을 반복하고, 적어도 현장에서 5분간은 기본 심폐소생술을 지속하도록 표준화된 지침을 가지고 있다. 구급대원은 저명하게 확인되는 비가역적인 사망의 징후가 보이지 않는 이상 현장에서 사망 선언을 할 수 없고, 자발순환 회복이 없다면 심폐소생술을 지속하며 가장 가까운 응급의료센터로 환자를 이송해야만 한다.

국내 응급의료센터는 가지고 있는 응급의료의 인적, 물적 자본과 기능적인 측면을 모두 고려하여 정부에 의해 세 가지 등급으로 분류된다. 상급종합병원 또는 300병상을 초과하는 종합병원 중에서 중증 응급환자 중심의 진료가 가능한 시설을 갖추고 응급의학과 전문의가 상주하도록 하는 권역 응급의료센터가 2021년 2월 기준으로 전국에 38개가 있으며, 그다음 종합병원 규모에서 적절한 시설과 응급의학과 전문의가 상주하는 지역 응급의료센터가 전국에 129개, 그 외 응급의학과 전문의 없이 다양한 과목의 일반의가 있어도 되는 지역 응급의료기관이 232개 존재하고 있다. 모든 병원이 국제적 심폐소생술 가이드라인에 맞춘 임상 진료 지침을 가지고 있으며 연구에 포함된 기간을 고려할 때는 2010 미국심장협회(American Heart Association, AHA)의 심폐소생술 가이드라인에 맞춰 진료하였다.

제 2 절 연구 자료원

본 연구는 대한민국의 전국 각지의 구급대가 처치한 모든 병원 밖 심정지 환자들이 등록되어 있는 레지스트리 자료를 사용한 연구이다. 레지스트리의 경우 Utstein 방식의 작성 형식을 빌려 구급대원의 구급이송일지 및 심정지 레지스트리, 그리고 병원 내의 의무기록을 조사하여 작성되었다.

구급이송일지 및 심정지 레지스트리의 경우 구급대원이 응급실에 심정지 환자를 이송한 직후 즉시 완성되며 구급이송일지의 경우 환자의 이름, 나이, 성별 등의 기본 정보, 심정지 발생 장소(공공장소 vs. 개인 공간 vs. 모름), 제세동 등의 구급대원 처치 여부, 신고시각, 현장 도착시각, 현장 출발 시각, 병원 도착 시각 등 중요 시간들이 표기되어 있다. 그보다 더 자세한 심정지 목격 여부, 목격자 심폐소생술 여부 등의 심정지 환자들의 병원 전 단계 세부사항은 구급대원 심정지 레지스트리에 추가된다.

이 후 질병관리청에서 파견된 의무기록조사원은 심정지 환자가 도착했던 모든 병원을 각각 방문하여 병원 밖 심정지 환자의 의무기록을 확인하고, 해당 환자의 심정지 발생 전 진단 받았던 각종 기저 질환의 유무, 내원한 병원의 응급의료기관 수준의 평가, 병원 내 치료 과정과 결과 등을 모두 모아 정해진 서식에 맞춰 작성한다. 의무기록조사원들은 적절한 자료 취합 수준을 유지하기 위해 반복적으로 훈련받고, 이렇게 작성된 모든 자료는 응급의학과 전문의, 순환기내과 전문의, 역학 전문가, 통계학자, 그리고 의무기록조사 전문가까지 포함된 품질관리위원회(Quality

management committee, QMC)에서 자료 품질을 지속 관리하고 있다.

제 3 절 연구 모집단

연구에서 사용된 데이터는 2013년 2월부터 2015년 12월까지의 기간에서 추출하였고, 연구 모집단은 해당 기간 구급대원에 의해 처치된 18세 이상 환자이면서 심인성으로 인해 발생한 모든 병원 밖 심정지 환자들을 포함하였다. 심인성 심정지의 정의는 익사, 외상, 질식, 중독, 화상 등과 같이 심정지의 원인이 비심인성인 것이 확실하지 않은 이상 모든 심정지를 심인성 심정지라고 가정하였다. 연구의 주된 노출 요인은 심정지 발생 전 만성 간 질환이 있었는지 여부인데 간 질환 유무에 대해 알지 못하는 사람 즉, 주 노출 요인에 대한 정보가 없는 경우에는 연구 분석에서 제외되었다.

제 4 절 결과 변수

앞서 말했듯 본 연구의 주 노출 요인은 기저 만성 간 질환 여부이며, 이는 심정지 발생 전 환자가 의사에 의해 간 질환에 대해 진단받은 적이 있는지에 따라 해당 환자의 만성 간 질환의 유무를 판단하였다. 기존에 간경변증까지 진행되었는지 여부 또한 의무기록 검토를 통하여 충분히 확인할 수 있었기 때문에 환자들을 만성 간 질환이 없는 군, 만성 간 질환이 있으나 간경변증은 없는 군, 만성 간 질환이 있으며 간경변증까지 동반된 세 개의 군으로 나누었다.

병원 밖 심정지 레지스트리를 활용하여 통상적으로 사용되는 Utstein 형식에 맞춰 변수들을 추출하였고, 이는 나이, 성별, 심정지 발생 장소 (공공장소 혹은 그 외), 사는 곳 (대도시 혹은 그 외), 심정지 목격 여부, 목격자 심폐소생술 여부, 현장에서 처음으로 확인된 심전도 리듬을 포함했다. 특히 현장 첫 심전도 리듬의 경우 심실세동(VF) 혹은 무맥성 심실빈맥(pVT)과 같이 제세동 가능 리듬과 무수축(asystole) 혹은 무맥성전기활동(pulseless electric activity, PEA)처럼 제세동 불가능한 리듬으로 나뉘게 되며 병원 전 제세동 여부 또한 변수로 추출하였다. 병원 단계의 변수를 좀 더 살펴보면 도착한 병원 응급의료센터의 수준, 재관류 치료 여부, 목표체온치료 여부가 있겠고, 시간에 관련된 변수 또한 신고 후 현장 도착까지의 시간(response time interval, RTI), 현장 도착 이후 병원으로 출발까지의 시간(scene time interval, STI) 그리고 현장 출발 이후 병원 도착까지의 시간(transport time interval, TTI) 모두 추출하였다. 해당 시간은 4분 이내, 4분에서 7분, 그리고 7분 초과 이렇게 세 개의 그룹으로 나눠 구별하였다.

고혈압, 당뇨, 심질환, 뇌경색 그리고 암과 같이 환자의 심정지 전 기저 질환에 대해서는 만성 간 질환 여부를 확인하였던 것과 마찬가지로 심정지 전에 의사에게서 진단받은 적이 있으면 해당 질환이 있다고 판단하였고 이는 의무기록 조사를 통해 확인하였다. 추가로 환자 개인의 사회경제적 수준을 평가하기 위해 이전 연구들을 참조하여 환자 개인의 보험급종 및 급여 여부 등을 사회경제적 수준의 표지자로 사용하였다 (33, 34).

일차 결과 변수는 좋은 신경학적 예후를 가지고 퇴원하는 것으로 설정하였고, 이차 결과 변수는 생존퇴원으로 설정하였다. 좋은 신경학적 예후의 정의는 신경학적 수행능력 평가지표로써 사용되는 'Cerebral Performance Category(CPC)'를 활용하여 CPC 2점 이하의 경우 좋은 신경학적 예후를 가진다고 평가하였다. CPC 1점의 경우 어떠한 신경학적 장애도 남지 않은 경우이며 CPC 2점의 경우 중등도의 장애가 있으나 일상생활에 필요한 기본적인 활동들은 누군가의 도움 없이 독립적으로 수행 가능한 때를 일컫는다. 해당 CPC 점수는 의무기록조사원들이 해당 환자의 퇴원 기록 혹은 이후 외래 기록의 내용을 참고하여 점수를 책정했다.

제 5 절 통계 분석

연구 대상자들의 기본 인구통계학적인 특성과 결과 변수들은 간경변증이 동반되거나 혹은 동반되지 않은 만성 간 질환 환자군에 따라서 각각 기술되었다. 그룹 간의 통계학적 차이는 연속형 변수는 윌콕슨 순위-합 검정(Wilcoxon rank sum test)을 사용하여 분석하였고, 범주형 변수는 카이제곱 분석(chi-square analysis)을 통해 분석하였다. 그룹별로 각각 결과 변수와의 연관성을 확인하기 위해 95% 신뢰구간(confidence intervals, CIs)을 가지는 비보정된 오즈비(Odds ratios, ORs)를 사용하였으며, 다변수 로지스틱 회귀 분석(multivariable logistic regression)을 사용하여 95% 신뢰구간의 보정된 오즈비(adjusted odds ratios, AOR)를 계산하였다. 본 연구의 모델은 연구 결과에 영향을 끼치는 교란변수로 작용할 만한 나이, 성별, 의료보험 급종, 만성 간 질환을 제외한 기저 질환, 거주 지역, 심정지 발생 장소, 심정지 목격 여부 등을 보정하였다. 그 중 나이는 청장년인 18~44세, 중년인 45~64세, 고령인 65세 이상으로 각 세 개의 그룹으로 나누어 분석하였고, 보정한 기저 질환에는 고혈압, 당뇨, 심질환, 뇌졸중, 암이 포함되었다. 더불어 만성 간 질환과 병원 밖 심정지 발생 시 임상적 결과와의 연관성을 살펴보는 데에 나이나 성별이 가지는 상호 효과를 확인하기 위해 동일 로지스틱 회귀 분석 모델에 교호작용 효과 분석(interaction analysis)을 추가하였다. 또한 주 노출 요인인 심정지 발생 전 만성 간 질환 유무에 대해 알지 못해 분석에서 제외된 결측치 데이터들로 대체분석(imputation analysis)을 시행하여 기존의 결과와 비교하는 과정을 거쳤다. 대체분석 방법은 로지스틱 회귀 대체분석(logistic regression imputation analysis)을 사용하였고 만성 간 질

환 발생에 영향을 끼칠만한 나이, 성별, 의료보험 급종, 만성 간 질환을 제외한 기저 질환, 거주 지역을 변수로 하여 두 번의 분석 과정을 거쳤다. 첫 번째 대체분석을 통해 결측치들을 만성 간 질환 유무로 나눴고, 두 번째 대체분석에서 해당 데이터를 사용하여 다시 로지스틱 회귀 대체분석을 시행하여 만성 간 질환이 있다고 판단된 결측치를 다시 간경변증은 없는 군, 만성 간 질환이 있으며 간경변증까지 동반된 군으로 세분화하였다. 이렇게 얻어진 결측값 대체분석 데이터로 이전 다변수 로지스틱 회귀 분석과 동일한 교란변수를 보정하여 분석하였다. 모든 통계 분석에는 SAS 버전 9.4(SAS, Cary, SC, USA)를 사용하였다.

제 6 절 연구 윤리

본 연구는 헬싱키 선언을 준수했으며, 해당 프로토콜은 사전 동의가 필요하지 않음으로 서울대학교병원의 의학 연구윤리 심의위원회의 승인을 받았다(1103-153-357).

제 3 장 연구 결과

제 1 절 연구 대상자

2013년 2월부터 2015년 12월까지 해당 연구에 포함된 기간 동안 구급대원이 처치한 전국 병원 밖 심정지 환자는 총 87,411명이었다. 그 중 18세 미만의 환자 1,860명이 일차로 연구 대상에서 제외되었고, 심정지 원인이 비심인성인 경우인 23,094명이 제외되었으며, 마지막으로 주 노출 요인인 심정지 전 만성 간 질환 유무에 대해 알지 못한 환자 53,613명이 제외되어 총 8,844명의 성인 심인성 병원 밖 심정지 환자 케이스가 최종적으로 분석되었다 (그림 1).

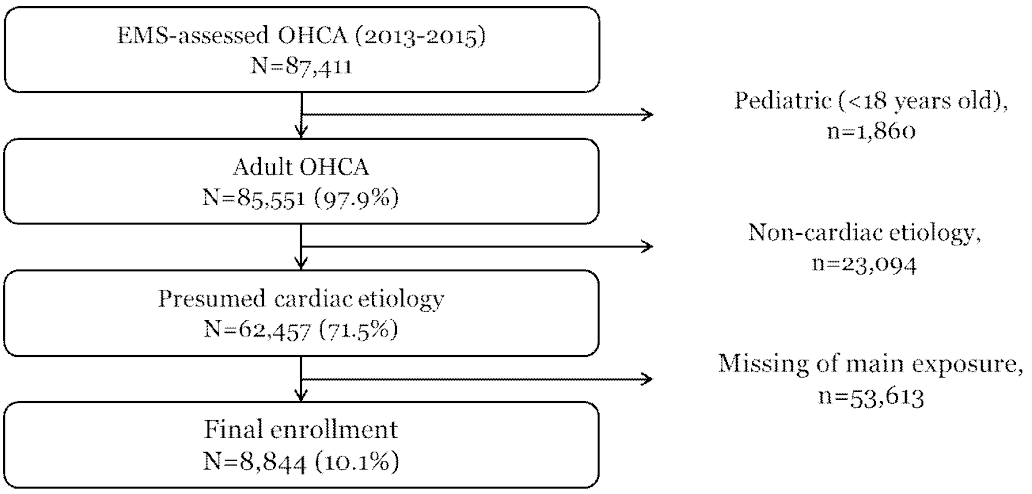

그림 1. 연구 흐름도

제 2 절 기본 인구통계학적 특성 및 임상적 특성

만성 간 질환이 없는 군, 만성 간 질환이 있으나 간경변증은 없는 군, 간경변증이 동반된 만성 간 질환 군 각각의 기본 인구통계학적 특성 및 임상적 특성을 서로 비교한 내용을 살펴보면 다음과 같다 (표 2). 총 8,844명 중에 361명(4.1%)이 만성 간 질환이 있었지만 간경변증은 동반되지 않은 군이었고, 1,323명(15%)이 만성 간 질환이 있으면서 간경변증까지 동반된 군이었다.

주된 임상적 차이를 보면, 만성 간 질환이 없는 군과 만성 간 질환이 있으나 간경변증이 동반되지 않은 군의 심정지 이후 좋은 신경학적 예후를 가지는 환자의 비율 차이는 각각 8.7%, 8.9%로 통계학적으로도 유의미한 차이가 없었으나, 간경변증이 동반된 군에서는 0.6%로 다른 군에 비해 좋은 신경학적 예후를 가지는 환자 비율이 매우 낮았고 통계적으로도 유의미한 차이를 보였다 ($p < 0.01$). 생존퇴원율 또한 비슷한 경향으로 만성 간 질환이 없는 군과 간경변증이 동반되지 않은 만성 간 질환 환자의 경우에는 생존퇴원율이 각각 12.4%, 12.5%로 비슷한 양상이나 간경변증이 동반된 환자의 경우 1.6%로 훨씬 더 낮은 양상을 보였다 ($p < 0.01$).

더불어 간경변증 동반한 군의 경우 연령대의 중위값을 살펴보면 58세로 다른 군에 비해 더 어린 경향을 보이며, 공공장소가 아닌 곳에서 더 많은 심정지가 발생하는 편이고 목격되지 않은 심정지가 다른 군에 비해 많은 편이다. 또한, 처음 심정지 리듬이 제세동 가능 리듬일 경우가 다른 군에 비해 더 적었고 목격자 심폐소생술도 더 적게 받은 편이었다.

병원 내 처치 부분을 더 자세히 살펴보면 간 질환이 없는 군과 간경변증이 동반되지 않은 만성 간 질환이 있는 환자군은 재관류 치료, 목표체온치료 모두 각각 5.3% vs 4.7%(재관류 치료), 5.9% vs 5.3%(목표체온치료)로 비슷한 정도를 보였으나 간경변증이 동반된 군은 재관류 치료(0.2%), 목표체온치료(1.4%) 모두 다른 군에 비해 현저히 낮은 비율로 받은 것을 알 수 있었다.

	Total	Chronic Liver disease			
		No CLD	CLD without cirrhosis	CLD with cirrhosis	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	p-value
Total	8,844	7,160 (81)	361 (4.1)	1,323 (15)	<0.001
Age, year					
Median (IQR)	64 (52-78)	66 (52-80)	62 (52-73)	58 (51-70)	<0.001
18-44	1,229 (13.9)	1,031 (14.4)	39 (10.8)	159 (12.0)	<0.001
45-64	3,369 (38.1)	2,484 (34.7)	161 (44.6)	724 (54.7)	
≥65	4,246 (48.0)	3,645 (50.9)	161 (44.6)	440 (33.3)	
Gender, male	6,042 (68.3)	4,683 (65.4)	270 (74.8)	1,089 (82.3)	<0.001
Medical aid	1,794 (20.3)	1,674 (23.4)	49 (13.6)	71 (5.4)	<0.001
Past medical history					
Diabetes mellitus	976 (11.0)	524 (7.3)	111 (30.7)	341 (25.8)	<0.001
Hypertension	1,594 (18.0)	1,220 (17.0)	125 (34.6)	249 (18.8)	<0.001
Heart disease	470 (5.3)	345 (4.8)	57 (15.8)	68 (5.1)	<0.001
Stroke	242 (2.7)	170 (2.4)	24 (6.6)	48 (3.6)	<0.001
Cancer	569 (6.4)	282 (3.9)	84 (23.3)	203 (15.3)	<0.001
Residential area, metropolitan	4,146 (46.9)	3,469 (48.4)	159 (44.0)	518 (39.2)	<0.001
Location of arrest, public place	1,521 (17.2)	1,409 (19.7)	53 (14.7)	59 (4.5)	<0.001
Witnessed status	4,389 (49.6)	3,622 (50.6)	182 (50.4)	585 (44.2)	<0.001
Primary shockable rhythm at the scene	1,794 (20.3)	1,674 (23.4)	49 (13.6)	71 (5.4)	<0.001
Bystander CPR	4,184 (47.3)	3,541 (49.5)	161 (44.6)	482 (36.4)	<0.001
Prehospital defibrillation	2,345 (26.5)	2,122 (29.6)	72 (19.9)	151 (11.4)	<0.001
EMS Time variables,					

min, median (IQR)					
Response time interval	7 (5-9)	7 (5-9)	7 (5-9)	7 (5-10)	<0.001
Scene time interval	9 (6-12)	9 (6-12)	9 (6-12)	9 (6-12)	0.351
Transport time interval	7 (5-11)	7 (5-11)	7 (4-11)	7 (5-11)	0.722
ED level 1 or 2	6,534 (73.9)	5,473 (76.4)	249 (69.0)	812 (61.4)	<0.001
Reperfusion	397 (4.5)	377 (5.3)	17 (4.7)	3 (0.2)	<0.001
TTM	463 (5.2)	426 (5.9)	19 (5.3)	18 (1.4)	<0.001
Outcomes					
Prehospital ROSC	1,017 (11.5)	940 (13.1)	44 (12.2)	33 (2.5)	<0.001
Survival to discharge	954 (10.8)	888 (12.4)	45 (12.5)	21 (1.6)	<0.001
Good CPC	663 (7.5)	623 (8.7)	32 (8.9)	8 (0.6)	<0.001

CLD, chronic liver disease; IQR, interquartile range; CPR, cardiopulmonary resuscitation; EMS, emergency medical service; ED, emergency department; TTM, targeted temperature management; ROSC, return of spontaneous circulation; CPC, cerebral performance category

표 2. 만성 간 질환 여부에 따른 기본 인구통계학적 자료

제 3 절 로지스틱 회귀분석

이번 연구의 가장 주요 분석인 다변수 로지스틱 회귀분석 결과는 다음과 같다 (표 3). 일차 결과 변수인 좋은 신경학적 예후를 가지고 퇴원하는 것을 먼저 살펴보면 간경변증을 동반한 환자 그룹의 경우 만성 간 질환이 없는 환자와 비교했을 때 더 나쁜 결과를 가짐을 알 수 있다 (AOR [95% CI]: 0.08 [0.04 - 0.16]). 또한, 이차 결과 변수인 생존퇴원율 또한 간경변증을 동반한 환자 그룹이 만성 간 질환이 없는 환자군과 비교했을 때 더 열등한 결과를 보이는 것을 확인할 수 있다 (AOR [95% CI]: 0.13 [0.08 - 0.20]).

이에 비해 만성 간 질환이 있지만 간경변증을 동반하지 않는 환자군의 경우 만성 간 질환이 없는 군과 비교하였을 때 신경학적 예후나((AOR [95% CI]: 1.07 [0.70 - 1.64]) 생존퇴원율(AOR [95% CI]: 1.01 [0.70 - 1.45]) 모두 유의미한 차이를 보이지 않았다.

	Outcomes n/N (%)	Crude OR (95% CI)	aOR[a] (95% CI)	aOR[b] (95% CI)
Good neurologic recovery				
No CLD	623 / 7,160 (8.7)	1.00	1.00	0.94 (0.61-1.44)
CLD without cirrhosis	32 / 361 (8.9)	1.02 (0.70–1.48)	1.07 (0.70-1.64)	1.00
CLD with cirrhosis	8 / 1,323 (0.6)	0.06 (0.03–0.13)	0.08 (0.04-0.16)	0.07 (0.03-0.16)
Survival to discharge				
No CLD	888 / 7,160 (12.4)	1.00	1.00	0.99 (0.69-1.43)
CLD without cirrhosis	21 / 1,323 (1.6)	1.01 (0.73–1.39)	1.01 (0.70-1.45)	1.00
CLD with cirrhosis	45 / 361 (12.5)	0.11 (0.07–0.18)	0.13 (0.08-0.20)	0.13 (0.07-0.22)

aOR, adjusted odd ratio; CI, confidence interval; CLD, chronic liver disease

Odd ratios were calculated adjusting for age, gender, medical aid, hypertension, diabetes mellitus, heart disease, stroke, cancer, metropolitan, location of arrest and witnessed status

[a, b] Odd ratios were calculated with same models with different references

표 3. 만성 간 질환 여부에 따른 심정지 후 임상 결과의 다변수 로지스틱 회귀분석 결과

제 4 절 교호작용 효과 평가

만성 간 질환과 병원 밖 심정지 발생 시 임상적 결과와의 연관성을 살펴보는 데에 나이와 성별이 가지는 교호작용 효과를 평가하기 위해 기존의 보정한 로지스틱 회귀 분석에 성별 및 각 나이 그룹별로 교호작용 효과 분석을 진행하였다. 결론적으로 간경변증을 동반한 만성 간 질환이 있는 환자들의 생존퇴원율에만 통계적으로 유의미한 상호작용을 보였다. 만성 간 질환이 있는 환자 중 간경변증을 동반한 그룹에서 65세 이상의(AOR [95% CI]: 0.41 [0.19 - 0.90]) 여성(AOR [95% CI]: 0.31 [0.13 - 0.71])일 경우 생존퇴원율과 상호작용이 있었고 ($p < 0.01$) (표 4), 이는 간경변증이 생존퇴원에 끼치는 부정적인 효과는 65세 이상의 고령이나 여성에서는 덜 두드러지는 양상임을 확인할 수 있었다.

	Good neurologic recovery		Survival to discharge	
	n (%)	aOR (95% CI)	n (%)	aOR (95% CI)
Model 1				
Age group, 18-44 years				
No CLD (n=1,031)	214 (20.8)	1.00	282 (27.4)	1.00
CLD without LC (n=39)	9 (23.1)	0.94 (0.41–2.14)	10 (25.6)	0.72 (0.33–1.58)
CLD with LC (n=159)	2 (1.3)	0.07 (0.02–0.30)	4 (2.5)	0.09 (0.03–0.26)
Age group, 45-64 years				
No CLD (n=2,484)	331 (13.3)	1.00	448 (18.0)	1.00
CLD without LC (n=161)	18 (11.2)	1.01 (0.58–1.78)	26 (16.2)	1.02 (0.63–1.65)
CLD with LC (n=724)	4 (0.6)	0.06 (0.02–0.16)	10 (1.4)	0.09 (0.05–0.18)
Age group, 65 years~				
No CLD (n=3,645)	78 (2.1)	1.00	158 (4.3)	1.00
CLD without LC (n=161)	5 (3.1)	1.55 (0.60–4.00)	9 (5.6)	1.37 (0.67–2.81)
CLD with LC (n=440)	2 (0.5)	0.25 (0.06–1.05)	7 (1.6)	0.41 (0.19–0.90)*
Model 2				
Male				
No CLD (n=4,683)	524 (11.2)	1.00	723 (15.4)	1.00
CLD without LC (n=270)	31 (11.5)	1.22 (0.78–1.91)	41 (15.2)	1.09 (0.73–1.61)
CLD with LC (n=1,089)	7 (0.6)	0.08 (0.04–0.16)	15 (1.4)	0.10 (0.06–0.17)
Female				
No CLD (n=2,477)	99 (4.0)	1.00	165 (6.7)	1.00
CLD without LC (n=91)	1 (1.1)	0.25 (0.03–1.87)	4 (4.4)	0.61 (0.21–1.76)
CLD with LC (n=234)	1 (0.4)	0.09 (0.01–0.63)	6 (2.6)	0.31 (0.13–0.71)*

aOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; CLD, chronic liver disease; LC, liver cirrhosis

Odds ratios were calculated after adjusting for age, gender, medical aid, past medical history (hypertension, diabetes mellitus, heart disease, stroke and cancer), residential area, location of arrest, witnessed status, interaction term for (age group, gender)

* p-value for the interaction term was <0.01

표 4. 성별 및 나이 그룹별로 교호작용 효과 분석

제 5 절 대체 분석

주 노출 요인인 만성 간 질환 유무에 대해 알지 못해 최종 분석에서 제외된 결측치 데이터들로 대체분석을 시행하였고 그 결과는 앞서 확인한 기존 결과와 크게 다르지 않았다 (표 5).

좋은 신경학적 예후를 가지고 퇴원하는 것(AOR [95% CI]: 0.64 [0.56 - 0.74]), 생존퇴원율(AOR [95% CI]: 0.74 [0.67 - 0.83]) 모두 간경변증을 동반한 환자군에서 만성 간 질환이 없는 환자군과 비교했을 때 더 나쁜 결과를 보이는 것을 확인할 수 있다.

이에 비해 만성 간 질환이 있지만 간경변증을 동반하지 않는 환자군의 경우 만성 간 질환이 없는 군과 비교하였을 때 신경학적 예후나(AOR [95% CI]: 0.93 [0.76 - 1.14]) 생존퇴원율(AOR [95% CI]: 1.09 [0.94 - 1.27]) 모두 유의미한 차이를 보이지 않았다.

	Outcomes n/N (%)	Crude OR (95% CI)	aOR[a] (95% CI)	aOR[b] (95% CI)
Good neurological recovery				
No CLD	1,707 / 48,461 (3.5)	1.00	1.00	1.07 (0.88–1.31)
CLD without cirrhosis	131 / 3,492 (3.8)	1.07 (0.89–1.28)	0.93 (0.76–1.14)	1.00
CLD with cirrhosis	266 / 10,504 (2.5)	0.71 (0.62–0.81)	0.64 (0.56–0.74)	0.69 (0.55–0.86)
Survival to discharge				
No CLD	2,757 / 48,461 (5.7)	1.00	1.00	0.92 (0.79–1.06)
CLD without cirrhosis	251 / 3,492 (7.2)	1.28 (1.12–1.47)	1.09 (0.94–1.27)	1.00
CLD with cirrhosis	508 / 10,504 (4.8)	0.84 (0.77–0.93)	0.74 (0.67–0.83)	0.68 (0.58–0.80)

OR: odds ratio; CI: confidence interval

Odds ratios were calculated adjusting for age, gender, medical aid, past medical history (hypertension, diabetes mellitus, heart disease, stroke, and cancer), residential area, location of arrest and witnessed status

[a, b] Odds ratios were calculated with same models with different references.

표 5. 대체 분석 결과

제 4 장 고찰

이번 연구는 기존 만성 간 질환이 있었는지 아닌지에 따른 병원 밖 심정지 이후 임상적 결과와의 연관성을 평가한 연구였다. 전반적으로 적절한 교란변수들을 조정한 이후에도 만성 간 질환 중에서도 간경변증을 동반한 환자의 경우 병원 밖 심정지 이후 나쁜 신경학적 결과, 그리고 낮은 생존 확률과 관련이 있음을 확인했다. 반대로 만성 간 질환이 있었지만 간경변증을 동반하지 않은 환자군은 간 질환이 없는 그룹과 유사한 생존 및 신경학적 회복 정도를 보였고, 이러한 경향은 나이와 성별에 따른 상호작용 분석 및 결측 데이터에 대한 추가 민감도 분석에서도 일관되게 유지되었다.

간경변증이 동반된 만성 간 질환이 있는 환자들이 가지는 심정지 이후 불량한 신경학적 회복 가능성에 대한 우리의 발견은 이전 선행 연구들과 전반적으로 일맥상통했다. 최근 한 대학병원 응급실에서 자발 순환을 달성한 1,068명의 병원 밖 심정지 환자들의 소견을 분석하였고 47명의 간경변증 환자에서 불량한 신경학적 결과를 확인했다 (35). 더불어 성공적으로 소생시킨 224명의 비외상성 병원 밖 심정지 사례에 대한 코호트 연구에서 간경변증은 90일 생존의 불리한 예후 인자 중 하나로 입증되었다 (36). 우리는 위 선행연구들과 달리 자발순환 여부, 생존퇴원, 최종 신경학적 결과 등의 자세한 소생 결과를 포함하여 만성 간 질환이 병원 밖 심정지 이후 예후에 어떠한 영향을 끼치는지 전국 데이터베이스를 사용한 것이 이 연구의 특징이 되겠다.

간경변증을 동반한 만성 간 질환이 있는 환자에서 양호한 신경학적 기능을 가지고 생존할 가능성이 낮은 이유는 여러 병태생리학으로 설명할 수 있다. 간경변증 환자의 기존 간성 뇌증은 신경학적 회복 자체에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 간 이식 이후 신경학적 회복에 관한 최근 연구에서도 입증된 바가 있다 (37). 또한, 보정을 하긴 했으나 간경변증이 있는 그룹에서 심정지 발생 장소가 대도시, 공공장소인 비율이 더 낮고, 목격된 심정지 및 목격자 심폐소생술의 낮은 비율도 최종 결과에 기여했을 수 있다. 이를 통해 간경변증 환자는 일반적으로 생각해 본다면 더 어린 연령대 임에도 야외 활동을 쉽게 하지 못함을 유추해 볼 수 있다. 더불어 간경변증 환자들은 일반적으로 다양한 합병증으로 인해 빈번하게 입원하며 다발성 장기 부전의 위험이 높을 수밖에 없고, 이는 심정지 이후에 발생하는 많은 합병증과 중첩되며 더 악화 될 가능성이 있을 것이다 (38).

앞서 밝혔듯, 현장 최초 심전도 리듬이 제세동 가능한 리듬일 경우 병원 밖 심정지 이후 임상적 결과에 유리한 영향을 끼치는 것이 잘 알려져 있으며 (39), 만성 간염은 심실 벽이 두꺼워지거나 얇아지는 등의 국소적 심근병증을 일으켜 전기물리학적 이상과 각종 부정맥을 유발할 수 있다. 우리는 본 연구에서 확인한 간경변증을 동반하지 않은 만성 간 질환이 있는 그룹에서 심정지 초기 리듬이 제세동 가능한 리듬이라고 할 때, 이는 위와 같은 전기물리학적인 변화로 인한 부정맥 병인과 관련되어 있을 수 있다고 가정했다. 만일 부정맥 병인일 경우 관상동맥 자체의 병변으로 인한 경우보다 더 유리한 결과가 도출될 수도 있다 (40).

추가로 만성 간 질환과 나이 또는 성별 간의 상호작용 효과를 발견했는데, 65세 미만의 나이는 간경변증을 동반한 만성 간 질환이 있는 환자와 심정지 이후 생존 결과와의 연관성을 더 강화하며, 이는 간경변증의 진행이 심지어 어린 나이임에도 병원 밖 심정지 환자의 사망률에 치명적인 영향을 끼칠 수 있음을 드러냈다. 남성의 경우에도 부정적인 상호작용 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며, 이는 여성의 경우 간 섬유증의 진행이 더 더디다고 알려져 있고 그 외에도 아직 연구되지 않은 남녀 성별에 따른 생리학적 차이가 결과에 다르게 영향을 미쳤을 수 있을 것이다 (41). 각 환자 별로 사회적 습관, 간경변증의 정도, 원인 바이러스 등을 포함한 세부적인 구성요소를 분석하는 추가 연구가 수행되어야 하겠다.

간염과 허혈성 뇌졸중 또는 주요 심혈관 사건의 위험 감소 사이의 연관성을 나타내는 이전 연구에서는 만성 간 질환의 항응고 상태가 관상동맥 폐쇄에 예방 효과가 있을 수 있음을 시사했다. 우리의 연구 결과는 간경변증 상태로의 진행이 이러한 이점을 압도할 수 있음을 시사하며, 이는 말기 간경변증 환자에서 추후 말기 돌봄 및 연명치료에 대한 심도 있는 논의가 환자와 가족 모두와 미리 적극적으로 이루어져야 하며, 심정지가 발생할 때 불량한 예후에 대해 의료진이 알고 적절한 소생술의 중단 시점에 대한 논의 및 연구가 필요할 것으로 생각된다.
이에 반해 병원 밖 심정지 이후 나쁜 예후를 방지하기 위해 간경변증이 동반되지 않은 만성 간 질환이 있는 환자들의 경우에는 만성 간 질환이 없는 환자군과 크게 예후가 다르지 않았으므로 정기 검진 및 간 기능 관리가 평소 강조되어야 할 것 또한 알 수 있었다.

이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 후향적으로 수행된 의무기록 검토는 훈련된 의무기록 조사 전문가에 의해 수행되었지만, 각 환자에 대한 모든 정보를 획득하는 것은 불가능하였다. 따라서 심정지 전 만성 간 질환 유무에 대해 알지 못해 제외된 환자들로 인하여 선택 비뚤림(selection bias)을 유발할 수 있다. 하지만 제외된 53,613명의 환자의 인구통계학적 데이터를 보면 간 경변이 동반된 환자일수록 나이가 어리고, 남성의 비율이 더 높으며 만성 간 질환이 있으나 간 경변이 동반되지 않은 환자군의 경우 간 질환을 제외한 기저 질환의 비율이 더 높은 등의 전반적인 인구통계학적 데이터 분포 경향이 연구 최종 모집단과 유사하였다 (표 6). 또한, 제외된 결측 데이터에 대해 대체 분석을 진행하였을 때도 주요 결과와 유사한 결과가 나왔으므로 결측 데이터가 무작위로 발생했을 가능성이 높다고 가정하였다.

둘째, 의무기록 조사원들은 환자의 심정지 이후 임상적 결과에 눈가림되지 않은 채로 모든 정보를 조사하였다. 그러나 의무기록 조사원들은 본 연구와 관계없이 법률로 승인된 국가 통계를 위한 정보만을 수집하므로, 환자 임상 결과에 대해 알고 있더라도 과거 병력 정보 수집에 미치는 영향은 매우 적을 것이다.

셋째, 본 연구는 국내 환자만을 대상으로 한 연구이기 때문에 거의 동질성을 가지는 인종 코호트에 국한되어 연구 결과를 모든 병원 밖 심정지 환자로 일반화하는 데에는 제한이 있을 수 있다. 더군다나 본 연구에서는 만성 간 질환 및 간경변증의 유병률이 특히 높은 편으로 결과에 일부 영향을 미쳤을 수 있다. 그러나 대한민국은 B형 간염 바이러스(HBV) 감

염이 세계적으로 유행하는 지역 중 하나로 알려져 있다. 1990년대까지 한국에서 B형과 C형 간염의 유병률은 매우 높은 편이었고 1980년대에 B형 간염 표면 항원(HBsAg)의 혈청 양성 반응은 7~9%로 추정되었으며 성인의 약 60~70%가 현재 또는 과거 B형 간염 바이러스 감염의 증거를 보였다 (42). 1998년 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Survey, NHNS)에 따르면 10세 이상 성인의 HBsAg 혈청양성률은 남자 5.1%, 여자 4.1%였다. 또한, 50~59세 연령 그룹, 특히 남성에서 HBsAg 혈청 양성률은 7%로 높아진다 (43). 1990년 한국의 질병 부담 연구(Global Burden of Disease Study, GBD)에서 조기 사망의 4번째로 흔한 원인은 간경변증이었으며 (44), B형 간염 바이러스 예방접종이 도입되면서 HBsAg 혈청 양성의 유병률이 점차 감소하였고, 마침내 최근에 이르러서야 우리나라의 만성 간 질환 유병률은 0.8~1.1%로 추정되고 있다 (45). 그러나 이미 약 200만 명의 만성 B형 간염 바이러스 보균자가 있으며 현재 한국 간경변증의 두 번째 흔한 원인인 알코올 문제가 남아있다. 성인 인구의 약 7%가 과도한 음주를 하고 있으며 전반적인 음주량은 지속적으로 증가하는 추세로 (19), 본 연구에 포함된 대부분의 병원 밖 심정지 환자들의 연령대를 고려한다면 만성 간 질환의 높은 유병률은 앞서 살펴본 다음과 같은 다양한 요인들을 반영한다고 예상해볼 수 있다.

넷째, 본 연구에서 다루고 있는 만성 간 질환 정도에 관한 데이터는 오로지 의사가 작성한 기록과 이를 의무기록 조사원이 검토한 자료에 근거하고 있다. 해당 환자의 혈액, 영상학적인 검사 결과나 만성 간 질환의 중증도를 나타내는 지표인 Child-Pugh 점수 등은 포함되어 있지 않다.

따라서 각 환자의 세부적인 간 기능 정도를 보정하지 못했고, 잔여 간 기능의 차이가 간경변증 환자들의 최종 결과에 영향을 끼쳤을 가능성도 남아있다.

마지막으로, 주요 임상 결과는 의무기록 조사로 측정되었고, 이는 중앙 품질관리 위원회가 정기적으로 품질관리를 시행하였음에도 불구하고 최종 결과에 잠재적인 측정 비뚤림(measurement bias)의 유발 위험이 있다.

		Chronic Liver disease		
	Total	No CLD	CLD without cirrhosis	CLD with cirrhosis
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Total	53,613	41,115 (76.7)	3,185 (5.9)	9,313 (17.4)
Age, year				
Median (IQR)	74 (61-82)	75 (63-83)	71 (61-78)	68 (57-76)
18-44	3,124 (5.8)	2,526 (6.1)	125 (3.9)	473 (5.1)
45-64	13,610 (25.4)	9,043 (22)	970 (30.5)	3,597 (38.6)
≥65	36,879 (68.8)	29,546 (71.9)	2,090 (65.6)	5,243 (56.3)
Gender, male	33,017 (61.6)	24,009 (58.4)	2,103 (66)	6,905 (74.1)
Medical aid	7,318 (13.6)	5,462 (13.3)	487 (15.3)	1,369 (14.7)
Past medical history				
Diabetes mellitus	11,678 (21.8)	6,645 (16.2)	1,471 (46.2)	3,562 (38.2)
Hypertension	17,850 (33.3)	13,166 (32)	1,639 (51.5)	3,045 (32.7)
Heart disease	8,680 (16.2)	6,515 (15.8)	971 (30.5)	1,194 (12.8)
Stroke	5,355 (10)	3,887 (9.5)	501 (15.7)	967 (10.4)
Cancer	7,289 (13.6)	3,662 (8.9)	1,005 (31.6)	2,622 (28.2)
Residential area, metropolitan	21,157 (39.5)	16,593 (40.4)	1,288 (40.4)	3,276 (35.2)
Location of arrest, public place	8,256 (15.4)	6,386 (15.5)	411 (12.9)	1,459 (15.7)
Witnessed	25,405 (47.4)	19,290 (46.9)	1,616 (50.7)	4,499 (48.3)
Prehospital shockable ECG	7,318 (13.6)	5,462 (13.3)	487 (15.3)	1,369 (14.7)

표 6. 결측 데이터 기본 인구통계학적 자료

제 5 장 결론

병원 밖 심정지 환자들 중 간경변증을 가지고 있는 환자들의 경우 간 질환이 없는 환자들보다 심정지 이후 신경학적인 회복이 불량하며 생존퇴원율 등의 임상적 결과가 좋지 않음을 확인하였다. 또한 65세 미만의 연령 그리고 남성의 경우, 간경변증과 심정지 이후 생존 결과와의 연관성을 더 강화하는 유의미한 상호 작용을 가짐을 확인하였다. 그러나 이런 경향성은 만성 간 질환이 있으나 간경변증은 동반되지 않은 환자들에게서는 뚜렷하지 않았다. 따라서 심정지 이후 나쁜 예후를 방지하기 위해 간경변증이 아직 동반되지 않은 만성 간 질환자들의 경우에는 정기 검진과 간 기능 관리 등이 평소 강조되어야 함을 알 수 있었다. 이번 연구에서는 각 환자들의 혈액 검사 결과나 만성 간 질환 중증도 등을 확인할 수는 없었으므로 추후 해당 자료들을 모아 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이해관계의 충돌 등에 관한 명기

본 연구는 질병관리청의 지원을 받았으며, 언급할 만한 이해관계의 충돌은 없다. 본 논문은 Pak 등(47)이 발표한 논문의 내용을 포함하고 있다.

참 고 문 헌

1. Roger Vl Fau - Go AS, Go As Fau - Lloyd-Jones DM, Lloyd-Jones Dm Fau - Adams RJ, Adams Rj Fau - Berry JD, Berry Jd Fau - Brown TM, Brown Tm Fau - Carnethon MR, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. (1524-4539 (Electronic)).

2. Roh SY, Choi JI, Park SH, Kim YG, Shim J, Kim JS, et al. The 10-Year Trend of Out-of-hospital Cardiac Arrests: a Korean Nationwide Population-Based Study. Korean Circ J. 2021;51(10):866-74.

3. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest a systematic review and meta-analysis. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2010;3(1):63-81.

4. Park IS, Kim, Yoo Mi. Predictors of Survival from Out-of-Hospital Cardiac Arrest by Four Levels. Health and Social Welfare Review.Vol.34.

5. Charlson Me Fau - Pompei P, Pompei P Fau - Ales KL, Ales Kl Fau - MacKenzie CR, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. (0021-9681 (Print)).

6. Hirlekar G, Jonsson M, Karlsson T, Hollenberg J, Albertsson

P, Herlitz J. Comorbidity and survival in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2018;133:118-23.

7. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, Smith K. The influence of comorbidity on survival and long-term outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2017;110:42-7.

8. Oving I, van Dongen L, Deurholt SC, Ramdani A, Beesems SG, Tan HL, et al. Comorbidity and survival in the pre-hospital and in-hospital phase after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2020;153:58-64.

9. Majewski D, Ball S, Finn J. Systematic review of the relationship between comorbidity and out-of-hospital cardiac arrest outcomes. BMJ Open. 2019;9(11):e031655.

10. Ro YS, Shin SD, Song KJ, Kim JY, Lee EJ, Lee YJ, et al. Risk of Diabetes Mellitus on Incidence of Out-of-Hospital Cardiac Arrests: A Case-Control Study. PLoS One. 2016;11(4):e0154245.

11. Voruganti DC, Chennamadhavuni A, Garje R, Shantha GPS, Schweizer ML, Girotra S, et al. Association between diabetes mellitus and poor patient outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018;8(1):17921.

12. Jung E, Park JH, Ro YS, Song KJ, Ryu HH, Lee SC, et al. Effect of hypertension across the age group on survival outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. Am J Emerg Med. 2019;37(4):608-14.

13. Beitland S, Nakstad ER, Staer-Jensen H, Draegni T, Andersen GO, Jacobsen D, et al. Impact of acute kidney injury on patient

outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. Acta Anaesthesiol Scand. 2016;60(8):1170-81.

14. Lim HJ, Jeong J, Kim J, Ro YS, Shin SD. Effect of estimated glomerular filtration rate (eGFR) on incidence of out-of-hospital cardiac arrests: A case-control study. Resuscitation. 2019;142:38-45.

15. Kang SB, Kim KS, Suh GJ, Kwon WY, You KM, Park MJ, et al. Long-term survival of out-of-hospital cardiac arrest patients with malignancy. Am J Emerg Med. 2017;35(10):1457-61.

16. Kang SB, Kong SYJ, Shin SD, Ro YS, Song KJ, Hong KJ, et al. Effect of cancer history on post-resuscitation treatments in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2019;137:61-8.

17. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018;392(10159):1789-858.

18. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019;70(1):151-71.

19. Kim CM LJ, et al. White Paper on Liver Disease in Korea. Korean Association for the Study of the Liver. 2013.

20. Wong MCS, Huang JLW, George J, Huang J, Leung C, Eslam M, et al. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. In: Wong MCS, editor. 2019. p. 57-73.

21. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its

complications: evidence based treatment. World journal of gastroenterology. 2014;20(18):5442-60.

22. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. Eur Heart J. 2013;34(36):2804-11.

23. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. JACC Heart Fail. 2019;7(2):87-97.

24. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Băicuş CR, et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. Liver International. 2015;35(12):2547-55.

25. Wu VC, Chen TH, Wu M, Huang CH, Chen SW, Cheng CW, et al. Risk of cardiac arrhythmias in patients with chronic hepatitis B and C infections - A 13-year nationwide population-based study. J Cardiol. 2019;74(4):333-8.

26. Kuo CS, Chen YT, Hsu CY, Chang CC, Chou RH, Li SY, et al. The impact of chronic hepatitis B infection on major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with diabetes: a nationwide population-based study from Taiwan. BMJ Open. 2017;7(8):e016179.

27. Sung J, Song YM, Choi YH, Ebrahim S, Davey Smith G. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction. Stroke. 2007;38(5):1436-41.

28. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global

incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation. 2010;81(11):1479-87.

29. Jang DB, Shin SD, Ro YS, Song KJ, Ahn KO, Hwang SS, et al. Interaction of the diabetes mellitus and cardiac diseases on survival outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. Am J Emerg Med. 2016;34(4):702-7.

30. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the american heart association. Circulation. 2010;121(7):e46-e215.

31. Ro YS, Shin SD, Song KJ, Lee EJ, Lee YJ, Kim JY, et al. Interaction effects between hypothermia and diabetes mellitus on survival outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2015;90:35-41.

32. Park JH, Shin SD, Ro YS, Song KJ, Hong KJ, Kim TH, et al. Implementation of a bundle of Utstein cardiopulmonary resuscitation programs to improve survival outcomes after out-of-hospital cardiac arrest in a metropolis: A before and after study. Resuscitation. 2018;130:124-32.

33. Park CH, Ahn KO, Shin SD, Park JH, Lee SY. Association between health insurance status and transfer of patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2020;149:143-9.

34. Bahk J, Kang H-Y, Khang Y-H. Trends in life expectancy among medical aid beneficiaries and National Health Insurance beneficiaries in Korea between 2004 and 2017. BMC Public Health. 2019;19(1):1137.

35. Roedl K, Wallmuller C, Drolz A, Horvatits T, Rutter K, Spiel A, et al. Outcome of in- and out-of-hospital cardiac arrest survivors with liver cirrhosis. Ann Intensive Care. 2017;7(1):103.

36. Lee CC, Tsai MS, Fang CC, Chen YJ, Hui-Ming M, Huang CH, et al. Effects of pre-arrest comorbidities on 90-day survival of patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. Emerg Med J. 2011;28(5):432-6.

37. Anand AC, Singh P. Neurological Recovery After Recovery From Acute Liver Failure: Is it Complete? J Clin Exp Hepatol. 2019;9(1):99-108.

38. Lindvig KP, Teisner AS, Kjeldsen J, Strom T, Toft P, Furhmann V, et al. Allocation of patients with liver cirrhosis and organ failure to intensive care: Systematic review and a proposal for clinical practice. World J Gastroenterol. 2015;21(29):8964-73.

39. Han KS, Lee SW, Lee EJ, Kwak MH, Kim SJ. Association between shockable rhythm conversion and outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest and initial non-shockable rhythm, according to the cause of cardiac arrest. Resuscitation. 2019;142:144-52.

40. Hirlekar G, Karlsson T, Aune S, Ravn-Fischer A, Albertsson

P, Herlitz J, et al. Survival and neurological outcome in the elderly after in-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2017;118:101-6.

41. Guy J PM. Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2013;9(10):633 - 639.

42. Chun BY, Lee MK, Rho YK. The prevalence of hepatitis B surface antigen among Korean byliterature review. Epidemiol Health. 1992;14(1):70-8.

43. Lee DH KJ, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. J Korean Med Sci. 2002;17(4):457-462. doi:10.3346.

44. IfHMaE. I. GBD profile: South Korea.

45. Lim J, Kim S, Ke S, Cho B. The Association Chronic Liver Diseases with Health Related Behaviors in South Korea. Korean Journal of Family Medicine. 2010;31(4).

46. (IHME) IfHMaE. GBD profile: South Korea. . IHME website (http://wwwhealthmetricsandevaluationorg): GBD > country profiles > Republic of Korea 2010.

47. Pak JE, Kim KH, Shin SD, Song KJ, Hong KJ, Ro YS, et al. Association between chronic liver disease and clinical outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2021;158:1-7.

Abstract

Association between chronic liver disease and clinical outcomes in out-of-hospital cardiac arrest

Pak Jieun

Department of Emergency Medicine

College of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Objectives

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) and chronic liver disease (CLD) are global health issues. The purpose of this study is to evaluate the association between chronic liver disease and clinical outcomes in OHCA.

Methods

A retrospective observation study, using a nationwide population-based OHCA registry, was conducted. Adult patients with cardiac OHCAs who were treated by emergency medical service (EMS) providers between January 2013 and December 2015 were screened. The main exposure was the status of chronic liver disease that had been diagnosed before OHCA, categorized into three groups: no CLD, CLD without cirrhosis, and CLD with cirrhosis. Multivariable logistic regression analysis for survival and neurologic recovery were conducted to calculate the adjusted odds ratio (AOR) and confidence intervals (CIs). Interaction analysis for age, gender, and subgroup analysis according to an initial electrocardiogram (ECG) were performed.

Result

A total of 8,844 eligible OHCA patients were enrolled. There were 361 (4.1%) patients in the CLD without cirrhosis group and 1,323 (15%) patients in the CLD with cirrhosis group. Compared to no CLD group, CLD with cirrhosis group was less likely to have favorable outcomes for good neurological recovery and survival to discharge. Patients with CLD but without cirrhosis showed similar associations in neurologic recovery and survival with those without CLD. In

multivariable logistic regression analysis, the AOR for good neurological outcome of patients with CLD without cirrhosis was [95% CIs] 1.07 (0.70 - 1.64); the AOR for those with CLD and cirrhosis was 0.08 (0.04 - 0.16). And the AOR for survival outcome of patients with CLD without cirrhosis was [95% CI] 1.01 (0.70-1.45); the AOR for those with CLD with cirrhosis was 0.13 (0.08-0.20). Same trends of association were demonstrated in interaction and imputation analysis.

Conclusion

OHCA patients with liver cirrhosis showed poor clinical outcomes and CLD had no negative association unless they progressed to cirrhotic status.

keywords : Out-of-hospital Cardiac Arrest, Chronic Liver disease, Survival, Neurological outcomes, Interaction Effect

Student Number **: 2020-29970**