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

패혈증 환자에서 응급실 내원 당시 체온과 나쁜 예후와의 연관성

2021 년 2월

서울대학교 대학원

의학과 응급의학전공

곽 형 규

패혈증 환자에서 응급실 내원 당시 체온과 나쁜 예후와의 연관성

지도교수 권 운 용

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2020 년 10월

서울대학교 대학원

의학과 응급의학전공

곽 형 규

곽형규의 석사 학위논문을 인준함

2021 년 1월

위 원 장 곽 영 호 (인)

부 위 원 장 권 운 용 (인)

위 원 류 호 걸 (인)

초 록

서론: 패혈증은 전 세계적으로 사망의 주요 원인 중 하나이며, 'Surviving Sepsis Campaign'의 도입에도 불구하고 사망률이 여전히 높다. 패혈증은 다양한 감염 질환을 아우르며, 이를 분류하여 치료하려는 노력이 있으나 아직까지 가시적인 성과는 없다. 본 연구에서는 패혈증 환자에서 응급실 내원 당시의 체온이 고체온인 경우에 비해 저체온과 정상 체온인 경우에 기저 질환 및 치료와 예후의 차이에 대해 분석하고자 한다.

방법: 2014년 5월부터 2020년 4월까지 서울대학교 3개병원 패혈증 레지스트리에 등록된 환자를 대상으로 하였다. 2014년 5월부터 2016년 2월까지는 'Sepsis-2' 에서의 중증 패혈증 및 패혈증 쇼크 환자를, 2016년 3월부터 2020년 4월까지는 'Sepsis-3' 에서의 패혈증 및 패혈증 쇼크 환자를 대상으로 하였다. 체온을 저체온, 정상체온, 고체온 3개 군으로 나누거나 혹은 연속변수로 동반 질환과의 관련성, Hour-1 번들 수행과의 관련성, 중환자실 입실률 및 28일 사망률과의 관계에 대해 분석하였다. 1차 결과는 응급실에서 중환자실로의 입원 여부 및 28일 사망률이다. 2차 결과는 Hour-1 번들의 각 항목 달성률이다. 다변수 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고 그 결과를 교차비(odds ratio)

및 95% 신뢰구간으로 나타내었다.

결과: 서울대학교 3개병원 패혈증 레지스트리에 등록된 5,930명의 환자 중 4,382명의 환자가 최종 분석에 포함되었다. 체온과 중환자실 입실률 및 28일 사망률은 음의 상관관계를 나타냈다. 체온을 저체온, 정상체온, 고체온 3개 군으로 나누어 로지스틱 회귀 분석을 진행하였고, 중환자실 입실률에 대한 교차비는 저체온 8.15(95% 신뢰구간 5.72-11.62), 정상체온 1.73(1.49-2.01), 28일 사망률은 저체온 4.90(95% 신뢰구간 3.37-7.13), 정상체온 1.84(1.47-2.30) 을 보였다. 다변수 분석에서도 결과의 차이는 크지 않았다. Hour-1 번들 수행 여부는 고체온 환자에서 1시간 내 항생제 사용 비율이 높았고, 저체온 환자에서 수액 투여가 더 적절하게 이루어졌다.

결론: 체온이 낮을수록 패혈증 환자에게서 중환자실 입실 및 28일 사망률이 더 높게 나타나며 Hour-1번들에서는 저체온군에서 수액 치료를 더 많이 시행하였고, 고체온군에서 항생제 사용을 더 정확하게 수행하였다.

주요어: 패혈증, 체온, 예후, 중환자실, 사망률

학 번: 2019-29271

목 차

제 1 장 서 론 1
1. 연구 배경 1

제 2 장 연구 목적 3

제 3 장 연구 방법 4
1. 연구 설정 및 대상자 4
2. 데이터 수집 및 처리 6
3. 통계 분석 7

제 4 장 연구 결과 9

제 5 장 고 찰 39

제 6 장 결 론 46

참고문헌 47

Abstract 50

표 목차

표 1. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Categorical variables 12
표 2. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Continuous variables 13
표 3. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Blood culture 15
표 4. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Anatomical site 16
표 5. Possible Confounders for Outcomes in ICU Admission 24
표 6. Possible Confounders for Outcomes in 28-day Mortality 25
표 7. Possible Confounders for Outcomes in ICU Admission - Continuous variable 26
표 8. Possible Confounders for Outcomes in 28-day Mortality - Continuous variable 26
표 9. Odds ratios and 95% Confidence intervals for Outcomes by Fever - Categorical variables 29
표 10. Odds ratios and 95% Confidence intervals for Outcomes by Fever - Continuous variables 31
표 11. Primary Outcomes by Fever adjusted by SOFA score and APACHE II score - Categorical variables..... 33
표 12. Primary Outcomes by Fever adjusted by SOFA score and APACHE II score - Continuous variables..... 34
표 13. Adequate Hour-1 bundle therapy by initial Body Temperature..... 37
표 14. Mean Time from Emergency Department admission to Antibiotics use 37

그림 목차

그림 1. Flow Chart of the Study Population. 10
그림 2. Relationship between Body Temperature and ICU Admission ... 18
그림 3. Relationship between Body Temperature and 28-day Mortality . 19
그림 4. Relationship between Body Temperature and ICU Admission in Restricted Cubic Spline Regression 21
그림 5. Relationship between Body Temperature and 28-day Mortality in Restricted Cubic Spline Regression 22
그림 6. Minute from Emergency Department Admission to Antibiotics use. 38

제1장 서 론

1. 연구 배경

패혈증은 전 세계적으로 매년 최소 280만 명이 사망하는 주요 사망 원인 중 하나이다.[1] 입원 중 사망 환자의 4분의 1은 패혈증 환자이며 패혈증 쇼크는 50% 정도의 높은 사망률을 보이고 있다.[2] 2001년부터 패혈증 환자의 생존율 향상을 위한 'Surviving Sepsis Campaign'이 도입되었고, 미국에서 패혈증의 사망률은 최근 20여 년간 감소 추세를 보이고 있으나 여전히 30% 이상의 높은 사망률을 보이고 있다.[3]

패혈증은 중증도가 다양한 일련의 증후군으로, 완쾌되는 환자부터 사망에 이르는 환자까지 다양하다. 패혈증은 진단에 어려움이 있고 치료에도 의료진간의 차이가 심하다.[4] 이는 패혈증이 다양한 질환을 아우르는 질환군이기 때문으로, 환자군의 특성[5], PIRO(Predisposition, Infection, Response and Organ Failure)시스템[6], 유전체학[7], 인공지능[8] 등을 이용하여 이들을 구분하려는 노력들이 있었으나 아직까지는 가시적인 성과는 없는 상태이다.

한편, 2016년에 발표된 새로운 패혈증의 정의인 'Sepsis-3' 에서 패혈증의 진단은 임상의사가 감염이 의심된다고 판단하는 것에서부터 시작한다.[9] 이는 매우 주관적인 판단에 의해 이루어진다. 감염의 가장

흔한 신호는 발열 혹은 저체온으로, 체온의 변화를 통해 감염 및 패혈증을 의심하게 된다.[10] 하지만 패혈증 환자의 응급실 내원 당시 체온은 다양하며, 일련의 연구들은 저체온 혹은 정상 체온의 패혈증 환자들이 내원 당시 발열이 있는 패혈증 환자들에 비해 예후가 나쁘다고 보고되고 있다. 패혈증과 체온과의 관련성, 이들의 기준, 원인 및 예후에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다.[11-13] 현재까지 패혈증의 치료는 'Surviving Sepsis Campaign' 에서 제시하고 있는 Hour-1 번들로 대표되는 조기 치료가 유일한 생존율 향상에 도움이 되는 치료라고 알려져 있다.[14-16] 현재의 'Sepsis-3' 가이드라인에 따르면 발열이 없는 패혈증 환자를 놓치게 될 가능성이 있으며 이에 의해 예후에 나쁜 영향을 미칠 가능성이 있을 것으로 보인다.

제 2 장 연구 목적

본 연구는 저체온, 정상 체온, 고체온의 패혈증 환자를 비교하여 다음을 검증하고자 한다.

첫째, 저체온 및 정상체온 패혈증 환자가 고체온 패혈증 환자에 비해 예후가 나쁘다.

둘째, 발열이 없는 패혈증 환자가 발열이 있는 패혈증 환자에 비해 기저 질환이 많으며 중증도가 높을 것이다.

셋째, 발열이 없는 패혈증 환자가 발열이 있는 패혈증 환자에 비해 Hour-1 번들에 대한 수행률이 떨어질 것이다.

제 3 장 연구 방법

1. 연구 설정 및 대상자

본 연구는 전향적으로 수집된 다기관 레지스트리 자료에 대한 후향적 분석 연구로 계획되었다.

연구에 사용된 자료는 서울대학교 3개병원 패혈증 레지스트리 중 2014년 5월부터 2020년 4월까지 작성된 자료이다. 서울대학교 3개병원 패혈증 레지스트리는 2014년부터 패혈증 현황 파악 및 치료의 질 향상을 위하여 구축된 자료로써, 만 18세 이상의 3개 병원(서울대학교병원, 분당서울대학교병원, 서울특별시보라매병원) 응급실에 내원한 환자 중 패혈증(2016년 2월까지는 중증 패혈증) 및 패혈증 쇼크 기준에 해당되는 환자를 대상으로 하였다.

2014년 5월부터 2016년 2월까지는 'Sepsis-2' 에 의한 중증 패혈증 이상의 환자를 대상으로 하였다. 패혈증은 ICD-9 코드 상 패혈증 및 패혈증 쇼크 진단명이 있는 경우 및 ICD-9 코드 상 감염이 의심되는 질환의 환자 중 전신 염증 반응 증후군 점수(SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome) 2점 이상인 경우로 정의하였다. 전신 염증 반응 증후군 점수는 1)체온 섭씨 36도 미만 혹은 38도 초과, 2)심박수 90회 초과, 3)호흡수 20회 초과 혹은 동맥혈 이산화탄소 농도

32mmHg 초과, 4) 혈중 백혈구 12,000/μl 초과 혹은 4,000/μl미만으로 정의하였다. 중증 패혈증은 장기부전을 동반한 패혈증으로 정의하였고, 장기부전은 동맥 저산소혈증, 급성 핍뇨, 혈청 크레아티닌 수치 증가, 응고장애, 혈소판 감소증 또는 고 빌리루빈혈증의 여부에 의해 결정되었다. 실제 대상자는 총 SOFA(Sequential Organ Failure Assessment) 점수가 2점 이상 급성 변화가 있는 경우로 정의하여 수집하였다. [17]

2016년 3월부터 2020년 4월까지는 'Sepsis-3' 에 의한 패혈증 이상의 환자를 대상으로 하였다. 패혈증의 진단은 qSOFA(quick Sequential Organ Failure Assessment)점수 2점 이상이면서 ICD-9 코드 상 감염이 의심되는 질환의 환자 중 총 SOFA 점수가 2점 이상 급성 변화가 있는 경우로 정의하였다.[9]

본 연구에 사용되는 레지스트리는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB) 의 승인을 받아 진행되었다 (IRB 승인번호 2011-011-1170). 해당 3개 기관은 도시 지역에 위치한 권역응급의료센터 2곳(서울대병원, 분당서울대병원), 지역응급의료센터 1곳(서울특별시 보라매병원)이다. 각각의 연간 응급실에 내원하는 환자 수는 약 70,000명, 90,000명, 50,000명이다. 기존의 다양한 패혈증 감시 체계를 분석하고 전문가 토론을 통해 수집 변수를 결정하여 표준 조사 기록지를 구축하였다. 정보는 교육받은

자료수집 코디네이터가 전자의무기록을 활용하여 입력하였다. 수집된 데이터는 매달 모든 참여병원이 모여 정기적인 피드백 및 질 관리를 하고 있다.

환자의 치료는 'Surviving Sepsis Campaign' 에서 권장하는 패혈증 및 패혈증 쇼크 치료에 대한 국제 지침에 따랐다. 결정질 용액을 이용한 수액치료는 특별한 금기 사항이 없는 상태에서 수행되었으며, 적절한 배양 검체 채취를 한 후 가능한 빠른 항생제 투여를 시행하였다. 승압제, 부신피질호르몬 등의 약물을 필요에 따라 투여하며 필요에 따른 수혈도 시행하였다.

본 연구에서는 내원 당시 체온 측정이 되어 있지 않은 환자는 분석에서 제외하였고, 기저질환이 미상인 환자, 승압제, 인공호흡기, 중환자실 치료 등 적극적인 치료를 거부한 환자, 자의 퇴원한 환자들도 분석에서 제외하였다.

2. 데이터 수집 및 처리

인구통계학적 데이터를 포함하는 표준화된 데이터 수집 양식에서 데이터를 추출하였다. 나이, 성별, 체질량 지수(Body mass index, BMI), 동반 질환 유무와 Charlson Comorbidity Index, 감염 부위, 감염균의 종류, 내원 당시 체온, 혈압, 심박수, 호흡수와 같은 초기 혈역학적 변수

및 젖산 수치와 같은 검사실 검사 결과도 포함되었다. APACHE II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)점수, SOFA(Sequential Organ Failure Assessment) 점수, 패혈증 쇼크 유무 및 중환자실 입실 여부, 사망 여부와 같은 결과 변수도 포함하였다. 환자의 항생제 투여 시각, 교정질 수액 투여 시간 및 투여량 등 치료에 관련된 변수도 포함되었다. 임상연구코디네이터인 연구 간호사는 차트 검토 및 자료 수집 양식을 작성하였다. 임상연구코디네이터는 우리 기관의 공식 교육 프로그램에 따라 교육받았으며, 자료 수집 양식은 의사가 매달 모니터링 하였다.

체온은 액와체온으로 측정하였고, 이 연구의 1차 결과는 응급실에서 중환자실로의 입원 여부 및 28일 사망률이다. 이 연구의 2차 결과는 Hour-1 번들 달성률(어떤 종류든 수액의 덩이 주사정가 이루어진 경우, 적절한 수액 치료 여부, 내원 1시간 내 항생제 투여 여부, 초기 젖산 수치 측정 유무)이다. 환자가 28일 이전에 퇴원한 경우 임상연구코디네이터가 정기적인 유선 면담을 통해 자료 수집 양식을 작성하였다.

3. 통계 분석

연구 모집단에 대한 산점도를 통해 응급실 내원 당시 체온을 0.5도 단위로 나누어 체온과 중환자실 입원 및 28일 사망률과의 관계를

알아보았고 이에 대해 단순 선형회귀분석을 시행하였다.

이어서 연구 모집단은 전신 염증 반응 증후군 점수에서의 체온 기준으로 섭씨 36도 미만은 저체온군, 섭씨 36도 이상에서 섭씨 38도 이하는 정상 체온군, 섭씨 38도 초과는 고체온군으로 나누었다.[17]

연속형 변수에 대해 스튜던트 t 검정 및 단방향 분산분석(Analysis of variance, ANOVA) 기법을 사용하였고 범주형 변수에 대해 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확한 검정을 사용하였다. 고체온군 패혈증 환자를 기준으로 저체온군 및 정상 체온군 패혈증 환자의 중환자실 입실, 혹은 28일 사망률의 연관성을 평가하기 위해 단변수 로지스틱 회귀 분석 및 다변수 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고 그 결과를 교차비(odds ratio, OR) 및 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)으로 표시하였다. 또한, 연구 모집단의 체온을 연속변수로 처리하여서도 같은 연구를 진행하였으며, 추가로 체온을 연속변수로 하였을 때 중환자실 입실률 및 사망률과의 관계를 시각적으로 알아보기 위해 제한된 큐빅 스플라인 회귀분석을 시행하였다. 제한된 큐빅 스플라인 회귀분석은 R 4.0.1을 사용하였고, 이를 제외한 모든 데이터 처리 및 통계 분석은 SAS 9.4를 사용하였다.

제 4 장 연구 결과

2014년 5월부터 2020년 4월까지 서울대학교 3개병원 패혈증 레지스트리에 등록된 패혈증 환자는 총 5,930명이었다. 그 중에서 SOFA점수 변화가 2점 미만인 환자, 결과 변수 및 분석에 필요한 주요 변수가 미상인 환자를 제외하였고, 기저질환이 미상인 환자, 승압제, 인공호흡기, 중환자실 치료 등 적극적인 치료를 거부한 환자, 자의 퇴원한 환자들을 제외한 총 4,382명이 최종 연구 대상으로 선정되었다(그림 1).

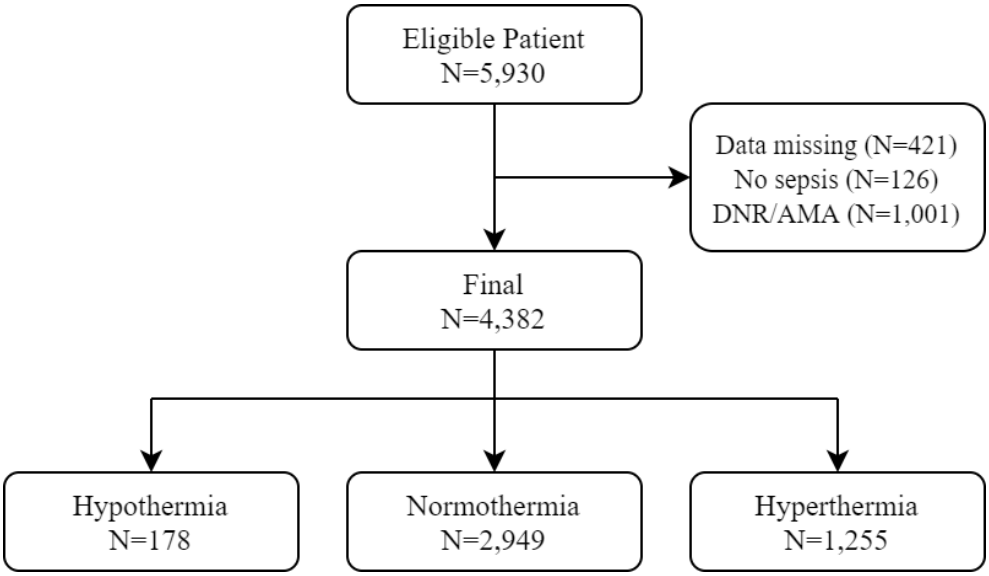

그림 1. Flow Chart of the Study Population

65세 이상 고령자의 비율은 72.4%, 전체 중환자실 입실률은 34.7%, 전체 28일 사망률은 13.3% 이다. 저체온 및 정상체온 패혈증 환자의 고령자의 비율이 더 높고, 저체온 환자에서 패혈증 쇼크의 비율이 높았으며 혈액암의 경우 정상체온에서 가장 비율이 낮았다. 고체온 환자에서 항암치료, 장기이식 비율이 더 높았다. 저체온 및 정상체온 패혈증 환자에서 고체온 패혈증 환자에 비해 중환자실 입실률 및 사망률이 유의미하게 높았다(표 1). SOFA 점수 및 APACHE II 점수는 저체온 환자에서 정상체온 및 고체온 환자에 비해 높게 나왔다(표 2).

표 1. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Categorical variables

	All		Hypothermia		Normothermia		Hyperthermia		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Total	4,382	100.0	178	100.0	2,949	100.0	1,255	100.0	
Age									<0.01
18≤ age <65	1,211	27.6	45	25.3	763	25.9	403	32.1	
≥65	3,171	72.4	133	74.7	2,186	74.1	852	67.9	
Gender									0.49
Male	2,596	59.2	109	61.2	1,760	59.7	727	57.9	
Septic Shock	2,033	46.4	131	73.6	1,323	44.9	579	46.1	<0.01
Comorbidity									
Hypertension	2,016	46.0	82	46.1	1,390	47.1	544	43.3	0.08
Diabetes Mellitus	1,518	34.6	65	36.5	1,044	35.4	409	32.6	0.19
Solid Tumor	1,335	30.5	47	26.4	892	30.2	396	31.6	0.34
Hematologic Maligna	229	5.2	14	7.9	123	4.2	92	7.3	<0.01
Chemotherapy	753	17.2	25	14.0	456	15.5	272	21.7	<0.01
Transplantation	86	2.0	1	0.6	50	1.7	35	2.8	0.03
Intensive Care Unit admis	1,519	34.7	130	73.0	1,076	36.5	313	24.9	<0.01
28 days mortality	584	13.3	55	30.9	424	14.4	105	8.4	<0.01

표 2. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Continuous variables

	All		Hypothermia			Normothermia			Hyperthermia			p-value
	N	(%)	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Charlson Comorbidity Index	4,382	100.0	178	4.57	± 1.99	2,949	4.60	± 2.12	1,255	4.42	± 2.21	0.04
SOFA score	4,382	100.0	178	9.44	± 3.90	2,949	6.82	± 3.39	1,255	6.48	± 3.19	<0.01
APACHE II Score	4,099	93.5	176	27.68	± 11.08	2,767	21.14	± 9.42	1,156	20.99	± 8.60	<0.01
BMI	2,462	56.2	172	21.13	± 4.24	2,854	21.35	± 4.49	1,219	22.03	± 4.10	<0.01

응급실 내원 당시 체온과 혈액 배양 검사의 결과와의 관계를 알아보기 위해 카이제곱 검정을 통한 적합성 검정을 시행하였다. 여러 균주가 배양된 경우는 중복으로 포함하였으며, 미상인 경우는 제외하였다. 혈액배양검사 결과 음성인 경우가 33.82%, 그람 음성균 42.35%, 그람 양성균 20.88%, 진균 2.95% 이었으며, 저체온, 정상체온, 고체온의 경우 모두에서 유의미한 검사 결과 비율의 차이는 보이지 않았다(표 3).

응급실 내원 당시 체온과 감염병소와의 관계를 알아보기 위해 카이제곱 검정을 통한 적합성 검정을 시행하였다. 감염병소는 폐 계통이 42.72%, 비뇨기계 22.44%, 소화기계 9.35%, 간담도계 21.05%, 뼈-연골 계통 2.35%, 중추신경계 0.56%, 카테터 관련 감염 0.43%, 심내막염 0.3%, 혈행성 감염 0.8% 이었으며, 저체온, 정상체온, 고체온의 경우 모두에서 유의미한 검사 결과 비율의 차이는 보이지 않았다(표 4).

표 3. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Blood culture

	All		Hypothermia		Normothermia		Hyperthermia	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total	4,713		186		3,170		1,357	
No growth	1,594	33.82	58	31.18	1,114	35.14	422	31.10
Gram (-)	1,996	42.35	78	41.94	1,267	39.97	651	47.97
Gram (+)	984	20.88	43	23.12	690	21.77	251	18.50
Fungal	139	2.95	7	3.76	99	3.12	33	2.43
p-value				0.88		0.97		0.72

표 4. Baseline Characteristics of Sepsis Patients - Anatomical site

	All		Hypothermia		Normothermia		Hyperthermia	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total	3,017		140		2,017		860	
Pulmonary	1,289	42.72	67	47.86	893	44.27	329	38.26
Urinary	677	22.44	34	24.29	416	20.62	227	26.40
Gastrointestinal	282	9.35	15	10.71	200	9.92	67	7.79
Hepatobiliary	635	21.05	18	12.86	418	20.72	199	23.14
Bone-joint	71	2.35	4	2.86	48	2.38	19	2.21
Central Nervous System	17	0.56	0	0.00	11	0.55	6	0.70
Indwelling catheter	13	0.43	1	0.71	8	0.40	4	0.47
Endocarditis	9	0.30	0	0.00	7	0.35	2	0.23
Bloodstream	24	0.80	1	0.71	16	0.79	7	0.81
p-value				0.72		1.00		0.99

응급실 내원 당시 체온과 중환자실 입실률 및 사망률의 관계를 알아보기 위해 시행한 단순 회귀 분석에서 체온과 중환자실 입실률의 관계는 음의 상관관계를 보였고 R-square 점수는 0.8763으로 높은 상관관계를 보였다(그림 2). 체온과 사망률의 관계는 음의 상관관계를 보였고 R-square 점수는 0.7362로 높은 상관관계를 보였다(그림 3).

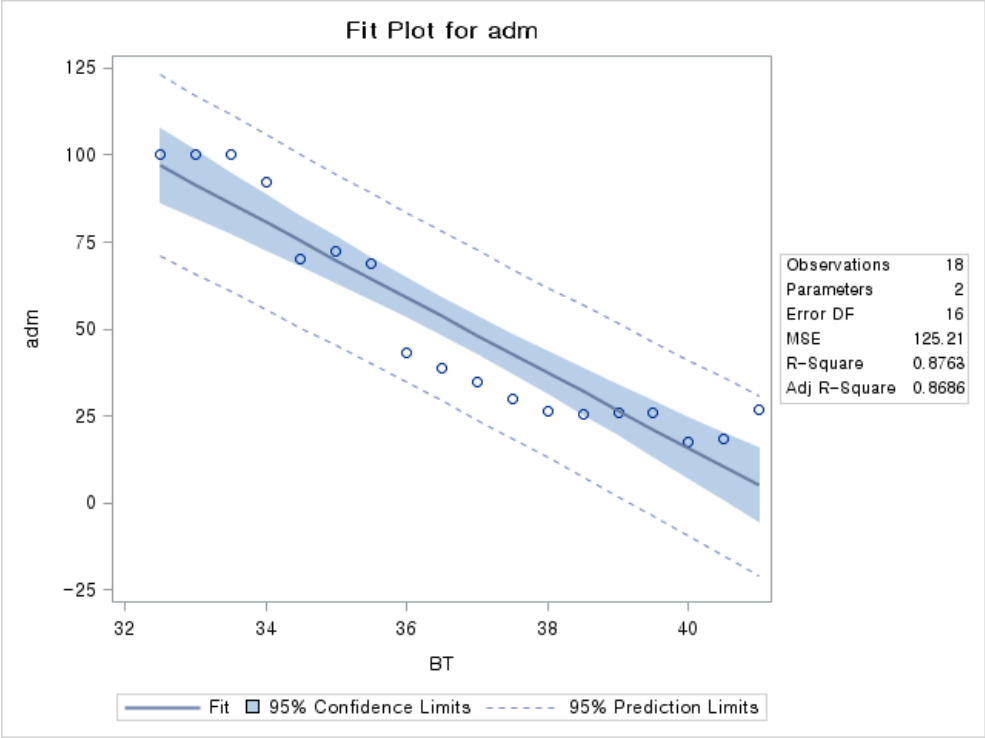

그림 2. **Relationship between Body Temperature and ICU Admission**

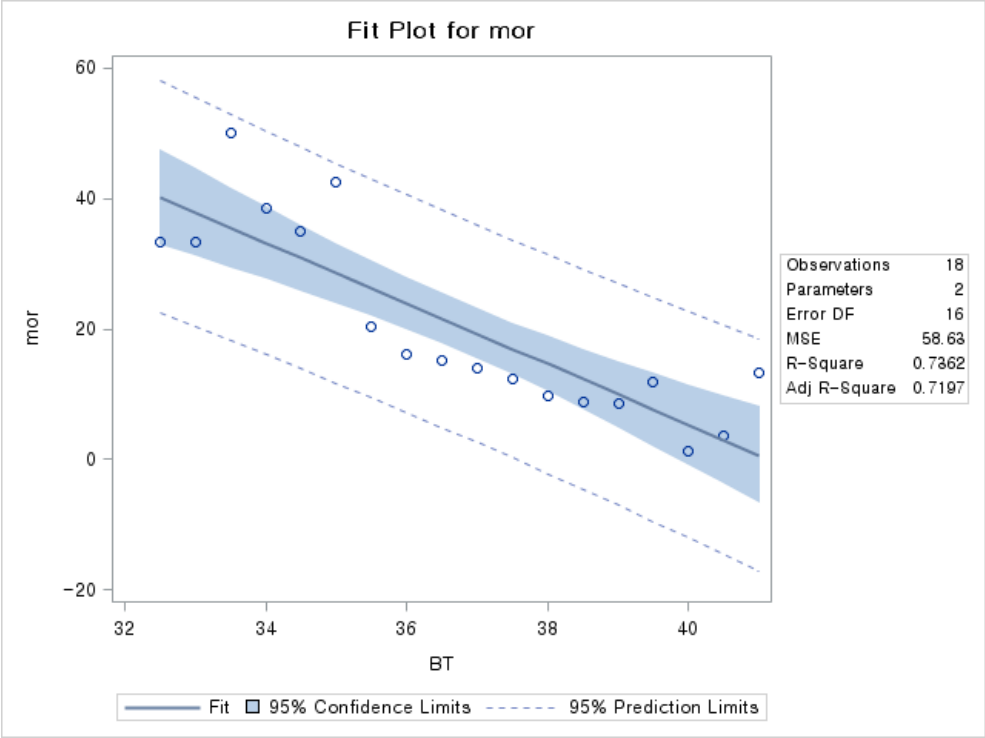

그림 3. Relationship between Body Temperature and 28-day Mortality

응급실 내원 당시 체온과 중환자실 입실률 및 사망률의 관계를 추가적으로 알아보기 위해 제한적 큐빅 스플라인 회귀분석을 적용하였다(매듭 4, 다항식 정도 3). 체온과 중환자실 입실률의 관계는 37.5도 이하에서 급격히 중환자실 입실의 위험도가 증가하는 경향을 보여주며, 37.5도 이상에서는 중환자실 입실의 위험도가 급격히 감소하지는 않지만 전반적인 감소 추세를 보인다(그림 4). 체온과 사망률의 관계도 마찬가지로 37.5도 이하에서 급격히 사망률의 위험도가 증가하는 경향을 보여주며, 37.5도 이상에서는 사망률의 위험도가 완만하게 감소하는 추세를 보인다. (그림 5).

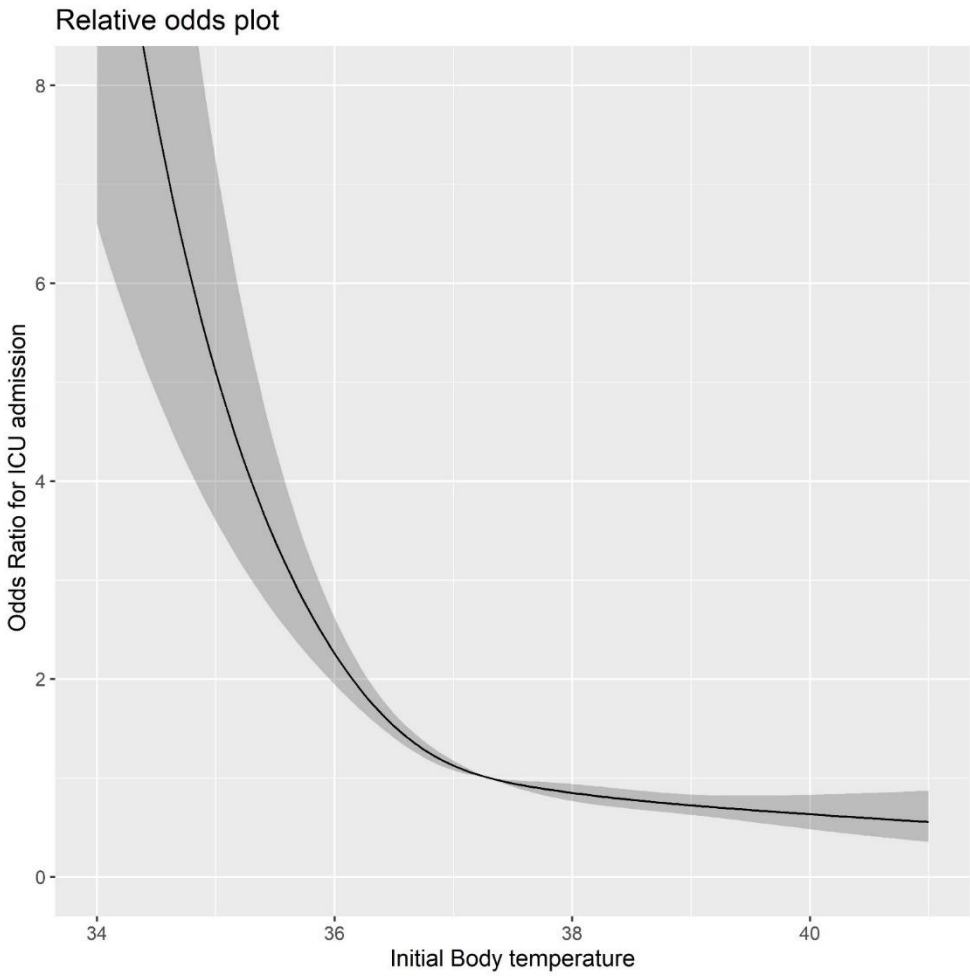

그림 4. Relationship between Body Temperature and ICU Admission in Restricted Cubic Spline Regression

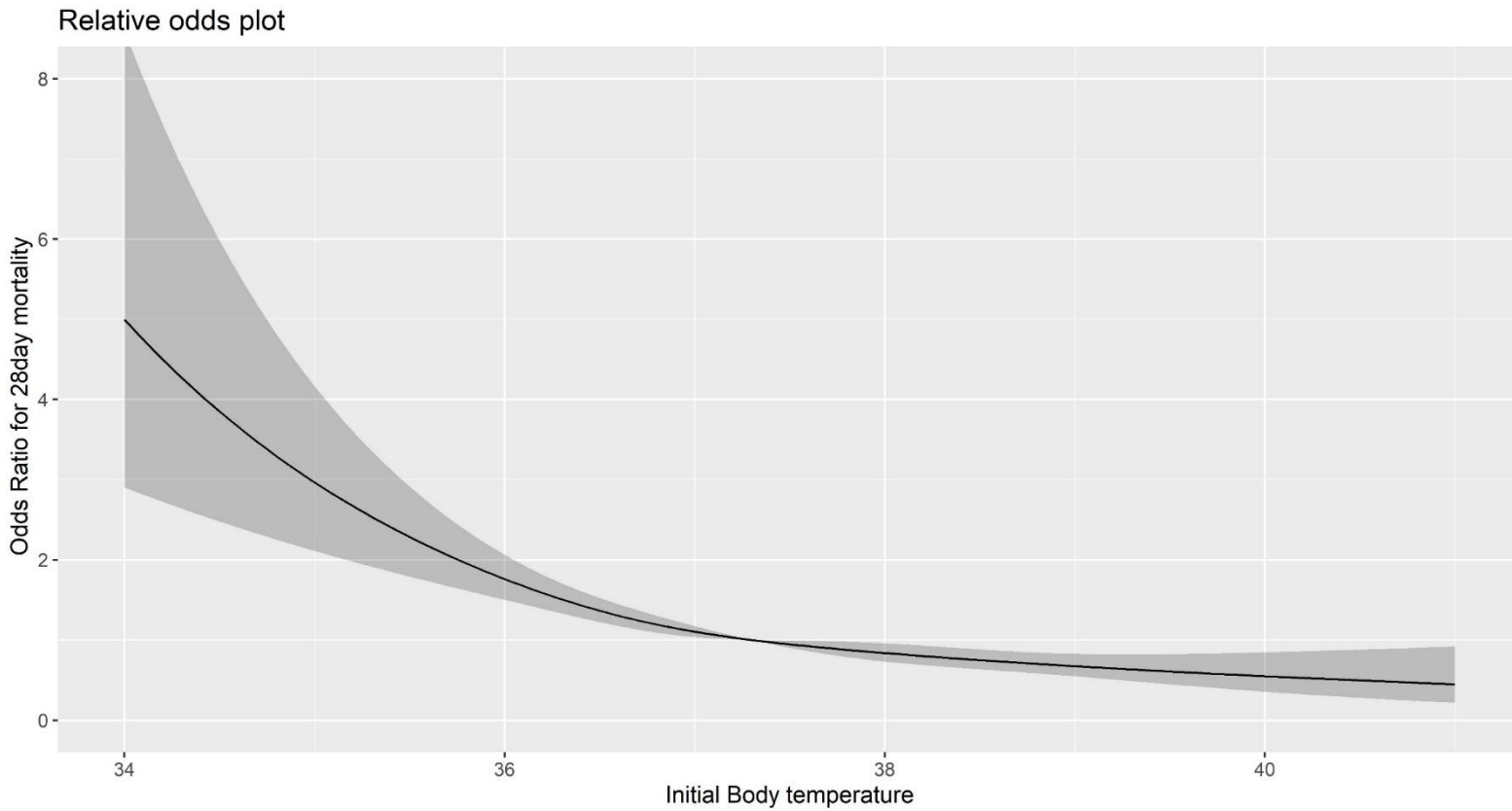

그림 5. Relationship between Body Temperature and 28-day Mortality in Restricted Cubic Spline Regression

연구 대상에서 중환자실 입실 및 28일 사망률에 대한 교란 변수를 분석하였고, 중환자실 입실에서는 패혈증 쇼크 여부, 이식 여부 등이 유의미한 차이를 보였으며, 28일 사망률에 있어서는 나이, 성별, 패혈증 쇼크 여부, 고형암, 혈액암, 항암치료, 이식 여부 등이 유의미하게 차이가 났다(표 5, 6). 아울러, 중환자실 입실에 있어서 Charlson Comorbidity Index 및 SOFA 점수, APACHE II 점수, 체질량 지수가 유의미하게 차이가 났으며, 28일 사망률에 대해서는 Charlson Comorbidity Index 및 SOFA 점수, APACHE II 점수가 유의미하게 차이가 있었다(표 7, 8).

표 5. Possible Confounders for outcomes in ICU admission

			ICU admission				
	All		Yes		No		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Total	4,382	100.0	1,519	100.0	2,863	100.0	
Age							0.15
18≤ age <65	1,211	27.6	440	29.0	771	26.9	
≥65	3,171	72.4	1,079	71.0	2,092	73.1	
Gender							0.06
Male	2,596	59.2	929	61.2	1,667	58.2	
Septic Shock	2,349	53.6	450	29.6	1,899	66.3	<0.01
Comorbidity							
Hypertension	2,016	46.0	697	45.9	1,319	46.1	0.91
Diabetes Mellitus	1,518	34.6	504	33.2	1,014	35.4	0.14
Solid Tumor	1,335	30.5	454	29.9	881	30.8	0.55
Hematologic Malignancy	229	5.2	87	5.7	142	5.0	0.28
Chemotherapy	753	17.2	249	16.4	504	17.6	0.31
Transplantation	86	2.0	18	1.2	68	2.4	<0.01

표 6. Possible Confounders for outcomes in 28-day mortality

			28-day mortality				
	All		Yes		No		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Total	4,382	100.0	584	100.0	3,798	100.0	
Age							<0.01
18≤ age <65	1,211	27.6	130	22.3	1,081	28.5	
≥65	3,171	72.4	454	77.7	2,717	71.5	
Gender							0.02
Male	2,596	59.2	371	63.5	2,225	58.6	
Septic Shock	2,349	53.6	239	40.9	2,110	55.6	<0.01
Comorbidity							
Hypertension	2,016	46.0	264	45.2	1,752	46.1	0.68
Diabetes Mellitus	1,518	34.6	221	37.8	1,297	34.1	0.08
Solid Tumor	1,335	30.5	217	37.2	1,118	29.4	<0.01
Hematologic Malignancy	229	5.2	45	7.7	184	4.8	<0.01
Chemotherapy	753	17.2	127	21.7	626	16.5	<0.01
Transplantation	86	2.0	4	0.7	82	2.2	0.02

표 7. Possible Confounders for Outcomes in ICU Admission - Continuous variable

	ICU Admission							
	All	Yes			No			p-value
	N	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Charlson Comorbidity Index	4,382	1,519	4.43	± 2.17	2,863	4.61	± 2.13	<0.01
SOFA score	4,382	1,519	9.10	± 3.53	2,863	5.63	± 2.63	<0.01
APACHE II Score	4,099	1,476	26.98	± 10.39	2,623	18.22	± 6.99	<0.01
BMI	4,245	1,492	21.99	± 4.49	2,753	21.29	± 4.30	<0.01

표 8. Possible Confounders for Outcomes in 28-day Mortality - Continuous variable

	28-day Mortality							
	All	Yes			No			P-value
	N	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Charlson Comorbidity Index	4,382	584	5.15	± 2.13	3,798	4.46	± 2.13	<0.01
SOFA score	4,382	584	9.16	± 4.23	3,798	6.47	± 3.10	<0.01
APACHE II Score	4,099	561	28.29	± 11.96	3,538	20.28	± 8.39	<0.01
BMI	4,245	558	21.39	± 4.47	3,687	21.56	± 4.37	0.40

연구 대상 4,382명을 대상으로 내원 당시 체온을 저체온군, 정상 체온군, 고체온군으로 나누어 단변수(모델 1) 및 다변수(모델 2, 모델 3) 로지스틱 회귀 분석을 진행하였다(표 9). 다변수 로지스틱 회귀 분석은 모델 2에서는 나이, 성별을 독립변수로 활용하였고, 모델 3에서는 나이, 성별, 고형암, 혈액암, 항암치료, 장기 이식을 독립변수로 활용하였다. 결과변수는 중환자실 입실, 28일 사망률을 각각 분석하였다. 이어서 체온을 연속변수로 하여 단변수(모델 1) 및 다변수(모델 2-3) 에 대한 로지스틱 회귀 분석을 진행하였다. 기저질환에 대한 점수 척도인 Charlson Comorbidity Index와 체질량 지수를 보정한 로지스틱 회귀 분석도 시행하였다(표 10).

중증도에 대한 보정을 위해 사망률이 10% 기준으로 SOFA 점수 6점 이상과 미만으로 나누었고[18], 사망률 50% 기준으로 APACHE II 점수 25점 이상과 미만으로 나누어[19] SOFA 점수 및 APACHE II 점수를 보정한 저체온군, 정상 체온군, 고체온군에 대한 로지스틱 회귀 분석을 진행하였으며(표 8), 체온 및 SOFA 점수, APACHE II 점수를 연속변수로 하여 SOFA 점수 및 APACHE II 점수를 보정한 로지스틱 회귀 분석을 진행하였다(표 11).

단변수 로지스틱 회귀분석을 이용한 모델 1에서의 중환자실 입실은 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는

8.15(95% 신뢰구간 5.72-11.62), 정상체온 환자의 교차비는 1.73(95% 신뢰구간 1.49-2.01) 을 보였다. 28일 사망률은 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는 4.90(95% 신뢰구간 3.37-7.13), 정상체온 환자의 교차비는 1.84(95% 신뢰구간 1.47-2.30) 을 보였다. 모델 2에서의 중환자실 입실은 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는 8.23(95% 신뢰구간 5.77-11.75), 정상체온 환자의 교차비는 1.74(95% 신뢰구간 1.50-2.02) 을 보였다. 28일 사망률은 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는 4.80(95% 신뢰구간 3.29-6.99), 정상체온 환자의 교차비는 1.80(95% 신뢰구간 1.44-2.26) 을 보였다. 모델 3에서의 중환자실 입실은 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는 8.08(95% 신뢰구간 5.66-11.53), 정상체온 환자의 교차비는 1.74(95% 신뢰구간 1.50-2.02) 을 보였다. 28일 사망률은 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는 4.90(95% 신뢰구간 3.35-7.17), 정상체온 환자의 교차비는 1.86(95% 신뢰구간 1.48-2.33) 을 보였다(표 9).

표 9. Odds ratios and 95% Confidence intervals for Outcomes by Fever - Categorical variables

Outcomes	total	yes		Unadjusted(model1)		Adjusted(model2)		Adjusted(model3)	
	N	N	%	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
ICU admission	4,382	1,519	34.7						
Hypothermia	178	130	73.0	8.15	5.72 - 11.62	8.23	5.77 - 11.75	8.08	5.66 - 11.53
Normothermia	2,949	1,076	36.5	1.73	1.49 - 2.01	1.74	1.50 - 2.02	1.74	1.50 - 2.02
Hyperthermia	1,255	313	24.9	1.00		1.00		1.00	
Mortality	4,382	584	13.3						
Hypothermia	178	55	30.9	4.90	3.37 - 7.13	4.80	3.29 - 6.99	4.90	3.35 - 7.17
Normothermia	2,949	424	14.4	1.84	1.47 - 2.30	1.80	1.44 - 2.26	1.86	1.48 - 2.33
Hyperthermia	1,255	105	8.4	1.00		1.00		1.00	

Model 1 : Unadjusted logistic regression model

Model 2 : Adjust logistic regression model. (age, gender)

Model 3 : Adjust logistic regression model. (age, gender, solid tumor, hematologic malignancy, chemotherapy, organ TPL)

체온을 연속변수로 두고 분석하였을 때(표 10) 모델 1에서 중환자실 입실은 체온이 1도 감소함에 따라 1.44(95% 신뢰구간 1.36-1.53)증가하는 결과를 보였고 28일 사망률은 체온이 1도 감소함에 따라 1.40(95% 신뢰구간 1.29-1.52) 증가하는 결과를 보였다. 모델 2에서 중환자실 입실은 체온이 1도 감소함에 따라 1.45(95% 신뢰구간 1.36-1.53) 증가하는 결과를 보였고 28일 사망률은 체온이 1도 감소함에 따라 1.40(95% 신뢰구간 1.29-1.51) 증가하는 결과를 보였다. 모델 3에서 중환자실 입실은 체온이 1도 감소함에 따라 1.44(95% 신뢰구간 1.36-1.53) 증가하는 결과를 보였고 28일 사망률은 체온이 1도 감소함에 따라 1.41(95% 신뢰구간 1.30-1.53) 증가하는 결과를 보였다.

연속변수로 분석하였을 때 Charlson Comorbidity Index(모델 4)와 체질량 지수(모델 5)로 각각 보정한 모델을 추가하였고 모델 4와 5의 중환자실 입실은 체온이 1도 감소함에 따라 각각 1.44(95% 신뢰구간 1.36-1.53), 1.45(95% 신뢰구간 1.37-1.54) 증가하는 결과를 보였고 28일 사망률은 체온이 1도 감소함에 따라 각각 1.41(95% 신뢰구간 1.29-1.53), 1.39(95% 신뢰구간 1.28-1.51) 증가하는 결과를 보였다.

표 10. Odds ratios and 95% Confidence intervals for Outcomes by Fever - Continuous variables

Outcomes	Unadjusted(model1)		Adjusted(model2)		Adjusted(model3)		Adjusted(Model 4)		Adjusted(model 5)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
ICU admission										
Body temperature	1.44	1.36 - 1.53	1.45	1.36 - 1.53	1.44	1.36 - 1.53	1.44	1.36 - 1.53	1.41	1.29 - 1.53
Mortality										
Body temperature	1.40	1.29 - 1.52	1.40	1.29 - 1.51	1.41	1.30 - 1.53	1.45	1.37 - 1.54	1.39	1.28 - 1.51

Model 1 : Unadjusted logistic regression model

Model 2 : Adjusted logistic regression model. (age, gender)

Model 3 : Adjusted logistic regression model. (age, gender, solid tumor, hematologic malignancy, chemotherapy, organ TPL)

Model 4: Adjusted logistic regression model. (Charlson Comorbidity Index)

Model 5: Adjusted logistic regression model. (Body mass index)

중증도 보정을 위해 SOFA 점수와 APACHE II 점수를 범주화하여 분석하였다(표 11). 내원 당시 SOFA 점수가 기재되어 있지 않은 환자는 없었으며 APACHE II 점수가 기재되어 있는 환자는 4,099명이었다. SOFA 점수와 APACHE II 점수로 보정하였을 때의 중환자실 입실률을 분석하였고, 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는 각각 6.58(95% 신뢰구간 5.72-11.62), 6.46(95% 신뢰구간 4.39-9.52), 정상체온 환자의 교차비는 각각 1.74(95% 신뢰구간 1.49-2.04), 1.80(95% 신뢰구간 1.53-2.12)을 보였다. 28일 사망률을 분석하였을 때 고체온 패혈증 환자를 기준으로 저체온 패혈증 환자의 교차비는 각각 4.00(95% 신뢰구간 2.74-5.85), 3.45(95% 신뢰구간 2.33-5.10), 정상체온 환자의 교차비는 각각 1.80(95% 신뢰구간 1.43-2.25), 1.78(95% 신뢰구간 1.41-2.25)을 보였다.

표 11. Primary Outcomes by Fever adjusted by SOFA score and APACHE II score - Categorical variables

Outcomes	SOFA					APACHE II				
	total	yes	(%)	OR	95% CI	total	yes	(%)	OR	95% CI
ICU admission	4,382	1,519	34.7			4,099	1,476	36.0		
Hypothermia	178	130	73.0	6.58	4.51 - 9.59	176	130	73.9	6.46	4.39 - 9.52
Normothermia	2,949	1,076	36.5	1.74	1.49 - 2.04	2,767	1,045	37.8	1.80	1.53 - 2.12
Hyperthermia	1,255	313	24.9	1.00		1,156	301	26.0	1.00	
Mortality	4,382	584	13.3			4,099	561	13.7		
Hypothermia	178	55	30.9	4.00	2.74 - 5.85	176	54	30.7	3.45	2.33 - 5.10
Normothermia	2,949	424	14.4	1.80	1.43 - 2.25	2,767	406	14.7	1.78	1.41 - 2.25
Hyperthermia	1,255	105	8.4	1.00		1,156	101	8.7	1.00	

체온 및 SOFA score 와 APACHE II score를 모두 연속변수로 두고 분석하였을 때(표 12), 중환자실 입실은 체온이 1도 감소함에 따라 각각 1.38(95% 신뢰구간 1.29-1.47), 1.42(95% 신뢰구간 1.33-1.52) 증가하는 결과를 보였고 28일 사망률은 체온이 1도 감소함에 따라 각각 1.28(95% 신뢰구간 1.18-1.39) 1.27(95% 신뢰구간 1.17-1.38) 증가하는 결과를 보였다.

표 12. Primary Outcomes by Fever adjusted by SOFA score and APACHE II score - Continuous variables

Outcomes	SOFA			APACHE II		
	OR	95% CI		OR	95% CI	
ICU admission						
Body temperature	1.38	1.29	- 1.47	1.42	1.33	- 1.52
Mortality						
Body temperature	1.28	1.18	- 1.39	1.27	1.17	- 1.38

2차 결과, 즉 저체온 및 정상체온, 고체온 여부에 따른 Hour-1 번들 수행여부에 있어서는 각각의 hour-1 번들 수행 여부가 레지스트리에 기재되어 있는 환자에 대해서만 평가를 진행하였다(표 13).

각 항목은 어떤 종류든 수액의 덩이주사가 이루어진 경우, 적절한 수액 치료 여부, 내원 1시간 내 항생제 투여 여부, 초기 젖산 수치 측정 유무이며, 수액 치료 여부가 레지스트리에 기재되어 있는 환자는 총 2,875명이었으며 항생제 사용 여부가 기재되어 있는 환자는 4,309명이었다. 전체 패혈증 환자에서 어떤 방식으로든 덩이주사 정주를 시행한 비율은 55.8%, 적절한 수액 치료를 수행한 비율은 18.0%, 1시간 내 항생제 사용 비율은 16.8%, 젖산 측정한 환자의 비율은 77.1% 이었다. 저체온 환자에서 어떤 방식으로든 덩이주사 정주를 수행한 비율 및 적절한 수액 치료를 수행한 비율, 초기 젖산 수치를 측정한 환자의 비율이 높았으며($p<0.01$), 고체온 환자에서 1시간 내 항생제 사용 비율이 높았다.

분산 분석을 통해 패혈증 환자의 체온별 항생제 사용 시작 시간을 분석하였다. 응급실 내원부터 항생제 사용까지 걸린 시각을 파악할 수 없는 환자는 제외하였고, 환자 및 내원 하루 이상 지나서 항생제를 투여한 환자도 제외하였다. 총 항생제 사용까지 걸린 시간이 파악이 가능한 4,275명의 환자 중 응급실 내원 시부터 항생제 첫 사용까지의

시간은 평균 18.99분이었으며, 중앙값은 140분이었다. 저체온 환자는 평균 192.87분, 중앙값 144분, 정상체온 환자는 평균 186.42분, 중앙값 145분, 고체온 환자는 평균 159.95분, 중앙값 131분이었다. 고체온 환자에서 유의미하게 항생제를 빨리 사용하는 경향이 보였다(표 14). 또한 항생제 사용 시간을 히스토그램을 통하여 분석하였다. 10시간 이상 지나서 항생제를 사용한 환자는 600분 항목에 표시하였다. 앞에서도 언급하였듯이, 히스토그램을 이용하였을 때에도 60분 내에 항생제를 사용하는 비율은 16.8%로 나타났다(그림 4).

표 13. Adequate Hour-1 bundle therapy by initial Body Temperature

	All			Hypothermia		Normothermia		Hyperthermia		p-value
	All	Y	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Any Fluid resuscitation	2,875	1,603	55.8	81	75.7	1,039	53.6	483	58.1	<0.01
Adequate Fluid Resuscitation	2,875	518	18.0	37	34.6	340	17.6	141	17.0	<0.01
Antibiotics within 1hr(+)	4,309	726	16.8	25	14.5	454	15.7	247	19.8	<0.01
Lactate Measurement(+)	4,382	3,377	77.1	165	92.7	2,279	77.3	933	74.3	<0.01

표 14. Mean Time from Emergency Department admission to Antibiotics use

		All	Hypothermia	Normothermia	Hyperthermia	p-value
Time on Admission to Initial Antibiotics	N	4,275	172	2,862	1,241	
	Mean±SD	178.99 ± 159.73	192.87 ± 186.95	186.42 ± 165.99	159.95 ± 137.96	<0.01
	Median	140	144	145	131	

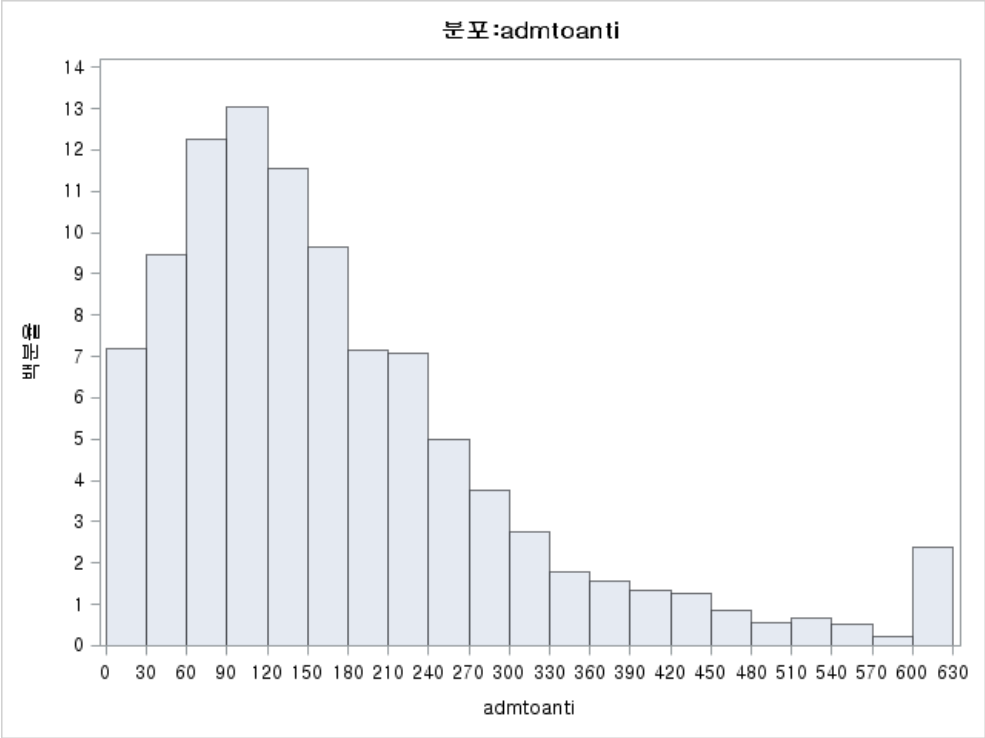

그림 6. Minute from Emergency Department Admission to Antibiotics use

제 5 장 고 찰

본 연구에서는 서울대학교 3개병원 패혈증 레지스트리 자료를 바탕으로 2014년 5월부터 2020년 4월까지 참여병원 응급실에 내원한 패혈증 환자의 응급실 내원 당시의 체온에 따른 동반 질환의 차이, Hour-1 번들 수행의 차이, 예후 차이를 비교하였다. 총 4,382명을 대상으로 조사하였을 때 응급실 내원 당시의 체온이 낮을수록 예후가 좋지 않은 관계를 보였으며, 저체온, 정상체온 및 고체온 환자로 나누어 보았을 때 저체온 및 정상체온 환자에서 중환자실 입실률 및 28일 사망률이 유의미하게 높은 결과가 나왔다. Hour-1 번들에서는 저체온군에서 수액 치료를 더 많이 시행하였고, 고체온군에서 항생제 사용을 더 정확하게 수행하였다.

일차 결과는 이전의 연구 결과를 뒷받침하는 것으로써, 이전 연구들에서도 패혈증 환자에서 내원 당시 저체온인 환자들의 예후가 좋지 않음을 나타내는 연구들이 있었고 본 연구에서도 저체온 및 정상체온의 패혈증 환자들의 예후가 고체온 패혈증 환자의 예후보다 나쁠 수 있음을 설명하고 있다. 특히 단순 회귀분석에서 체온과 예후가 선형적 관계로 높은 상관관계를 보임으로써, 초기 체온에 이상이 없지만 패혈증으로 진단받는 환자의 조기진단 및 치료가 더욱 중요함을 시사한다. 제한적 큐빅 스플라인 회귀 분석 상에서는 체온 섭씨 37.5도를 기준으로 그 이하에서는 중환자실 입실률 및 사망률이

급격하게 증가하는 경향을 보였으며, 37.5도 이상에서는 중환자실 입실률 및 사망률이 완만하게 감소하는 양상을 보였다. 이 결과는 패혈증 환자에서 내원 당시 체온이 저체온인 경우 고체온에 비해 중환자실 입실률 및 사망률이 높고 정상체온인 경우에도 저체온에 비해서는 상대적으로 떨어지나 고체온에 비해 중환자실 입실률 및 사망률이 유의미하게 높다는 로지스틱 회귀분석의 결과를 설명한 것이다.

또한, 나이, 성별, 과거력 및 중증도를 보정하였음에도 체온이 낮을수록 패혈증의 예후가 좋지 않은 결과가 나왔다는 것은 나이, 성별, 과거력, 중증도와는 관련이 없는 또 다른 패혈증의 예후에 미치는 요인이 있을 수 있음을 암시한다. 우리가 의심하였던 패혈증의 예후에 미치는 원인 중 Hour-1 번들 수행 여부가 발열 여부에 영향을 받을 수 있음을 설명하고 있다. 특히나 최근 연구에서 발열 환자에서 젖산 수치 측정 여부 및 혈액배양과 같은 Hour-1 번들의 일부의 수행률이 더 높은 양상을 보임이 다기관 분석으로 발표된 적이 있는데,[13] 본 연구는 거기에서 한발 더 나아가 환자의 초기 발열 여부와 내원 한 시간 내의 항생제 사용과의 연관성을 밝히고 있다. 해당 다기관 분석에서도 초기 발열이 있는 환자군에서 초기 항생제 사용이 다소 높은 결과를 보이긴 하였으나 통계적으로 유의미한 결과는 아니었는데, 이번 연구에서는 연구 대상자의 수가 증가하였으므로 결과가 좀 더 명확히 나온 것으로 보인다.

응급실 내원 당시 체온을 기준으로 저체온이었던 패혈증 환자들은 덩이주사가 이루어진 경우 및 적절한 수액 치료가 이루어진 비율이 다른 군에 비해 높았으나, 1시간 이내 항생제 사용 비율은 상대적으로 떨어졌다. 이는 환자의 이상을 인지하지 못했다기 보다는 환자의 상태를 저혈량 상태 혹은 저혈량성 쇼크로 판단하였을 가능성이 높을 것으로 보이며, 이에 적절한 체액량 유지에 대한 치료는 빠르게 시작하였으나 패혈증에 대한 가능성을 상대적으로 빨리 알아내지 못하였을 가능성이 있음을 시사한다. 체온이 높은 환자의 경우는 상대적으로 패혈증이나 패혈증 쇼크로 판단하였을 것으로 보이며, 이는 1시간 내 항생제 투여 비율이 상대적으로 높은 점을 보고 생각할 수 있다. 또한, 항생제 사용 중위시간이 135분으로 나타나는데, 이는 항생제 투여까지에 기술적인 문제가 있을 가능성 및 혈액검사까지 확인 후에야 패혈증으로 판단하는 비율이 상대적으로 높음을 나타낸다. 30분 간격으로 항생제 투여 시간을 나누었을 때 90-120분 사이에 항생제 투여를 가장 많이 한 것으로 보이는데, 각 병원에서는 패혈증 치료에 대한 질 관리를 통하여 투여 시간을 줄이려는 노력 또한 필요할 것으로 판단된다.

과거 패혈증에 대한 연구에서 항생제 사용 시간이 빠르면 빠를수록 예후가 좋음을 보여주는 연구들이 있었는데,[20, 21] 이번 연구 결과는 이를 뒷받침함과 동시에, 이전 연구에서는 발표된 바 없는 초기 발열이 있는 환자와 비교하였을 때 발열이 없는 환자에게서 패혈증 가능성을 초기부터 고려하지 않아 항생제 사용을 간과하게 되어 예후에 영향을

미치게 될 가능성이 있음을 보여주고 있다.

2004 년 'Surviving Sepsis Campaign' 이라는 패혈증 환자의 치료 가이드라인에서 조기목적지향치료(Early Goal Directed Therapy, EGDT)라는 개념이 처음 제시되었고, 이는 중심정맥압 8-12mmHg 및 평균동맥압 65mmHg 이상, 소변량 시간당 0.5ml/kg 이상, ScvO2 70% 이상을 목표로 제시하였으며, 이를 위해 충분한 수액 투여가 필요함을 설명하고 있었다.[22] 하지만 현재 패혈증 환자의 치료에 수액 투여 양이 가이드라인으로 정해져 있으면서 임상에서도 수액 투여가 잘 이루어지고 있어 현재는 조기목적지향치료를 모니터링을 통해 충실히 따를 필요까지는 없이 적절한 수액 투여만 하도록 권고하고 있다.[16] 하지만 이와는 달리 항생제 사용에 있어서는 Hour-1 번들을 지키지 못하는 경우가 많은 것이 현실이다. 이에 대한 원인으로는 초기에 패혈증 여부를 판단하는 것이 어렵고 초기에 적절한 항생제 선정에 어려움이 있으며, 응급실의 과밀화 등의 시스템 상의 문제도 있을 수 있다.[23] 따라서 열이 나지 않는 환자에 대해서도 충분히 패혈증이 발생할 가능성이 있음을 고려하여야 하며 이를 통한 빠른 Hour-1 번들 치료가 패혈증 환자의 예후 향상에 도움이 될 것으로 보인다.

본 연구에서는 다른 연구에 비해 사례 수가 증가하여 연구의 검증력을 높일 수 있었고, 기저 질환에 대한 영향 및 Hour-1 의 영향에 대해 간접적으로나마 분석을 수행하였다는 점에서 의미가 있다.

또한, 이번 연구에서는 많은 교란 변수를 보정하였다. 이번에 사용한 레지스트리 항목 중에서 체온을 세 군으로 구분하였을 때 기저 특성 상에서 유의미하게 차이가 있는 항목들을 모두 포함한 로지스틱 회귀 분석을 시행하였는데, 이를 통해 초기 체온과 패혈증의 예후와의 관계에 대한 평가가 가능할 수 있었다.

본 연구에서는 내원 당시의 체온 측정은 액와체온으로 하였는데, 응급실 내원 직후의 액와체온은 특히 겨울철에는 정확하지 않을 가능성이 있다. 응급실 내원 당시 첫 체온은 보통 트리아지 구역에서 이루어지는데 이 구역은 외부와 가까이 있으며 환자도 역시 외부에서 바로 들어오는 경우가 많기 때문이다. 일반적으로 폐동맥 체온을 중심체온의 기준으로 생각하였을 때 액와체온보다는 방광, 식도의 체온이 좀 더 정확한 것으로 되어 있으며 직장 체온은 큰 오차를 보이지 않는 것으로 되어 있다. 향후 연구에서는 좀 더 정확한 중심체온을 재는 것이 도움이 될 것으로 보이나 현실적으로 쉽지 않을 것으로 보인다.[24, 25]

본 연구는 다음과 같은 문제가 있는데, 본 연구는 후향적 분석을 통한 연구로써 인과 관계를 알 수 없는 단점이 있다. 패혈증임에도 발열이 없는 이유로써 기저질환으로 인한 면역 반응의 저하나 빠른 패혈증 인지로 인한 Hour-1 번들 수행력을 제시하고 있고 이에 대한 분석 결과가 나와 있으나 직접적인 증거력은 전향적 연구에 비해 다소

떨어지는 것이 사실이다.

또한 패혈증이라는 증후군 전반을 대상으로 연구하였다는 점이다. 패혈증은 단일 질환이 아니라 각각의 질환의 심한 형태를 나타내는 것이며 요즘은 그에 대한 분류가 이루어져야 한다는 공감대가 형성되는 상황이다.[5, 7] 따라서 각각의 편차가 큰 증후군에 단일 잣대로 평가를 하는 것이 문제점일 수 있겠다.

패혈증의 진단 기준이 중간에 바뀌는데, 'Sepsis-2'에서의 중증 패혈증과 'Sepsis-3'에서의 패혈증은 거의 같은 개념이라고는 하지만 정확하게 같다고 할 수는 없다. 다행히도 분석 과정에서 SOFA 점수 2점을 넘지 않는 경우는 제외하여 'Sepsis-2'때 모은 자료들도 현재의 패혈증 기준에 맞는 경우의 환자들만 남겨서 분석하게 되었지만 역으로 'Sepsis-2' 때 기준에 맞지 않아 레지스트리에 포함되지 않은 환자들도 있을 것으로 보인다. 또한, 패혈증 치료 가이드라인에서 Hour-1 번들이 도입되기 전 자료들도 본 연구에 포함되어 있는데, 이는 이전에도 이미 EGDT 란 개념 및 빠른 항생제 사용의 중요성에 대한 개념이 도입되어 있는 상태이므로 이를 포함하여 연구하였다.

2차 결과 분석에서 Hour-1 번들에 대한 분석을 진행하였는데, 혈액 배양 및 승압제 사용 여부가 포함되지 않았다. 레지스트리 상 이에 대한 결과값은 있으나 우리가 원하는 내원 당시 초기 1시간 이내의 결과값이

아닌 6시간 후의 결과값이며 혈액배양은 일반적으로 항생제 사용과 연관이 있다는 판단으로, 또한 승압제 사용은 수액 투여와 연관이 있다는 판단으로 포함시키지 않았다.

추후에는 정상 체온 여부와 예후 사이의 인과관계 파악이 필요할 것으로 보이며 특히 패혈증에서 어떤 이유로 체온의 변화가 발생하지 않는지, 병태생리학적 연구 및 Hour-1 번들 관련 연구 등이 함께 필요할 것으로 보인다.

제 6 장 결 론

서울대학교 3개병원 응급실에 내원한 패혈증 환자를 대상으로 응급실 내원 당시 체온에 따른 예후 및 동반 질환 유무의 차이, Hour-1 번들 수행의 차이를 비교하였을 때, 체온이 낮을수록 패혈증 환자에게서 중환자실 입실 및 28일 사망률이 더 높게 나타나며 Hour-1번들에서는 저체온군에서 수액 치료를 더 많이 시행하였고, 고체온군에서 항생제 사용을 더 정확하게 수행하였다. 중증도가 높은 패혈증 환자들이 체온이 상대적으로 낮았으나 초기 1시간 동안 적절한 치료를 받지 못하고 있다. 발열이 없는 패혈증 환자들을 조기에 적절하게 선별할 수 있는 도구의 개선이 필요하다.

참고 문헌

1. Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock.* The Lancet, 2018. 392(10141): p. 75-87.

2. Mayr, F.B., S. Yende, and D.C. Angus, *Epidemiology of severe sepsis.* Virulence, 2014. 5(1): p. 4-11.

3. Zimmerman, J.E., A.A. Kramer, and W.A. Knaus, *Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012.* Critical Care, 2013.

4. Rhee, C., et al., *Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes.* Crit Care, 2016. 20: p. 89.

5. Vincent, J.-L., F. Taccone, and X. Schmit, *Classification, Incidence, and Outcomes of Sepsis and Multiple Organ Failure.* Acute Kidney Injury, 2007. 156: p. 64-74.

6. Granja, C., et al., *The predisposition, infection, response and organ failure (Piro) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach.* PLoS One, 2013. 8(1): p. e53885.

7. Scicluna, B.P., et al., *Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study.* Lancet Respir Med, 2017. 5(10): p. 816-826.

8. Komorowski, M., et al., *The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care.* Nat Med, 2018. 24(11): p. 1716-1720.

9. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions*

for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.

10. Romanovsky, A.A. and M. Sziekely, *Fever and hypothermia: two adaptive thermoregulatory responses to systemic inflammation.* Medical Hypotheses, 1998. **50**: p. 219–226.

11. Khodorkovsky, B., et al., *Does Initial Temperature in the Emergency Department Predict Outcomes in Patients Admitted for Sepsis?* J Emerg Med, 2018. **55**(3): p. 372-377.

12. Kushimoto, S., et al., *The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis.* Critical Care, 2013. **17**: p. R271.

13. Park, S., et al., *Normothermia in Patients With Sepsis Who Present to Emergency Departments Is Associated With Low Compliance With Sepsis Bundles and Increased In-Hospital Mortality Rate.* Crit Care Med, 2020. **48**(10): p. 1462-1470.

14. MacRedmond, R., et al., *Introduction of a comprehensive management protocol for severe sepsis is associated with sustained improvements in timeliness of care and survival.* Qual Saf Health Care, 2010. **19**(5): p. e46.

15. van Zanten, A.R., et al., *Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock.* Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. 1890-8.

16. Coopersmith, C.M., et al., *Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock.* Intensive Care Med, 2018. **44**(9): p. 1400-1426.

17. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.* Intensive Care Med,

2003. **29**(4): p. 530-8.

18. Ferreira, F.L., et al., *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.* JAMA, 2001. **286**(14): p. 1754-8.

19. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system.* Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.

20. Ferrer, R., et al., *Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program.* Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. 1749-55.

21. Seymour, C.W., et al., *Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis.* N Engl J Med, 2017. **376**(23): p. 2235-2244.

22. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.* Intensive Care Med, 2004. **30**(4): p. 536-55.

23. Klompas, M., T. Calandra, and M. Singer, *Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium.* JAMA, 2018. **320**(14): p. 1433-1434.

24. Shin, J., et al., *Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods.* Resuscitation, 2013. **84**(6): p. 810-7.

25. Lefrant, J.Y., et al., *Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method.* Intensive Care Med, 2003. **29**(3): p. 414-8.

Abstract

Association between initial body temperature and poor prognosis in sepsis patients in the emergency department

Hyeongkyu Kwak

Department of Emergency Medicine

College of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Introduction

Sepsis is one of the major causes of mortality and morbidity. Despite the introduction of the Surviving Sepsis Campaign, mortality rate of sepsis is still high. Sepsis encompasses a variety of infectious diseases. Many researchers have tried to classify sepsis, but there are no visible outcomes yet. The purpose of this study is to analyze the difference between comorbidity, treatment, and prognosis of sepsis in the case of hypothermia and normothermia compared to the case of hyperthermia at

the time of admission to the emergency department.

Methods

This is a retrospective observational study using a multi-center prospective cohort registry of sepsis from May 2014 to April 2020. From May 2014 to February 2016, patients were enrolled by the Sepsis-2 guideline. From March 2016 to April 2020, patients were enrolled by the Sepsis-3 guideline. Body temperature was divided into three groups: hypothermia, normothermia, and hyperthermia. The relationship between the association with comorbidities, the performance of the Hour-1 bundle, the intensive care unit admission rate, and the 28-day mortality rate were analyzed. The primary outcome was Intensive Care Unit (ICU) admission and secondary outcome was 28 days mortality. Multivariable logistic regression was used and adjusted odds ratios (AORs) with 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated.

Results

4,382 patients were finally included in this study. There was negative correlation with body temperature, intensive care unit admission rate, and 28-day mortality rate. Logistic regression analysis was performed by dividing body temperature into three groups. The odds ratio for the intensive care unit admission rate was 8.15 (95% CIs 5.72-11.62) for hypothermia, 1.73(95% CIs 1.49-2.01) for normothermia. In 28-day mortality rate, The odds ratio was showed 4.90 (95% CIs 3.37-7.13) for hypothermia and 1.84(95% CIs 1.47-2.30) for normothermia. Almost the same result was obtained in multivariate analysis. Performing the Hour-1 bundle, the use of antibiotics within

1 hour was high in hyperthermic patients, and intravenous fluid administration was more appropriate in hypothermic patients.

Conclusions

The lower the body temperature, the higher the intensive care unit admission and 28-day mortality rate in sepsis patients. Performing the Hour-1 bundle, the use of antibiotics within 1 hour was high in hyperthermic patients, and intravenous fluid administration was more appropriate in hypothermic patients.

Keywords : Sepsis, Body Temperature, Prognosis, Intensive Care Unit, Mortality

Student Number : 2019-29271