

다발성 외상 환자에서 발생하는 급성 호흡 곤란 증후군의 예측 인자로서 혈청 페리틴의 의의

동국대학교 의과대학 외과학교실

지예섭 · 김낙희 · 정호근 · 하동엽 · 정기훈

— Abstract —

Significance of Serum Ferritin in Multiple Trauma Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Yae-Sub Ji, M.D., Nak-Hee Kim, M.D., Ho-Geun Jung, M.D.,
Dong-Yeup Ha, M.D., Ki-Hoon Jung, M.D.

Department of Surgery, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Purpose: Clinically, acute respiratory distress syndrome (ARDS) occurs within 72 hours after acute exposure of risk factors. Because of its high fatality rate once ARDS progresses, early detection and management are essential to reduce the mortality rate. Accordingly, studies on early changes of ARDS were started, and serum ferritin, as well as the injury severity score (ISS), which has been addressed in previous studies, thought to be an early predictive indicator for ARDS

Methods: From March 2003 to March 2005, we investigated 50 trauma patients who were admitted to the intensive care unit in Dongguk University Medical Center, Gyeongju. The patients were characterized according to age, sex, ISS, onset of ARDS, time onset of ARDS, serum ferritin level (posttraumatic 1st & 2nd day), amount of transfused blood, and death. Abdominal computed tomography was performed as an early diagnostic tool to evaluate the onset of ARDS according to its diagnostic criteria. The serum ferritin was measured by using a VIDAS[®] Ferritin (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) kit with an enzyme-linked fluorescent assay method. For statistical analysis, Windows SPSS 13.0 and MedCalc were used to confirm the probability of obtaining a predictive measure from the receiver operating characteristics (ROC) curve.

Results: The ISS varied from 14 to 66 (mean: 33.8) whereas the onset of ARDS could be predicted with the score above 30 (sensitivity: 90.0%, specificity: 60.0%, $p < 0.05$). On the posttraumatic 1st day, the serum ferritin levels were measured to be from 31 mg/dL to 1,200 mg/dL (mean: 456 mg/dL), and the onset of ARDS could be predicted when the value was over 340 mg/dL (sensitivity: 80.0%, specificity: 65.0%, $p < 0.05$). On the posttraumatic 2nd day, the serum ferritin levels were measured to be from 73 mg/dL to 1,200 mg/dL (mean: 404 mg/dL), and the onset of ARDS could be predicted when the value was over 627 mg/dL (sensitivity: 60.0%, specificity: 92.5%, $p < 0.05$). The serum ferritin levels and the ISS were significantly higher on the posttraumat-

* Address for Correspondence : **Ki-Hoon Jung, M.D.**
Department of Surgery, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju Hospital,
1090-1, Sukjang-dong, Gyeongju, Gyeongbuk, Korea
Tel : 82-54-770-8462, Fax : 82-54-770-8500, E-mail : jkh6110@paran.com

접수일: 2007년 6월 21일, 심사일: 2007년 10월 5일, 수정일: 2007년 10월 16일, 승인일: 2007년 10월 22일

ic 1st and 2nd day in the ARDS group, suggesting that they are suitable indices predicting the onset of ARDS, however relationship between the serum ferritin levels and the ISS was not statistically significant.

Conclusion: In this study, we discovered increasing serum ferritin levels in multiple- trauma patients on the posttraumatic 1st & 2nd day and concluded that both the serum ferritin level and the ISS were good predictors of ARDS. Although they do not show statistically significant relationship to each other, they can be used as independent predictive measures for ARDS. Since ARDS causes high mortality, further studies, including the types of surgery and the methods of anesthesia on a large number of patients are essential to predict the chance of ARDS earlier and to reduce the incidence of death. (J Korean Soc Traumatol 2007;20:57-64)

Key Words: Ferritin, ISS, ARDS

I. 서 론

급성 호흡 곤란 증후군(Acute respiratory distress syndrome)은 다양한 원인으로 급성 미만성 폐 침윤이 초래되어 심한 동맥혈 저산소증이 유발되는 질환으로 흉부 X 선 촬영 상 양측 폐에 침윤 음영이 관찰되고, PaO₂/FiO₂ ≤ 200, 그리고 폐동맥 췌기압(pulmonary capillary wedge pressure) ≤ 18 mmHg인 경우를 기준으로 정의되어진다.(2,4,15) 급성 호흡 곤란 증후군은 대부분 외상 및 패혈증이 선행한 후 발생하며, 이들 외상 및 패혈증이 급성 호흡 곤란 증후군의 병태 생리를 일으키는 유발 요인이라는 것을 Ashbaugh 등(4)이 1967년 처음 발표하였다. 국내에서는 (2) 급성 호흡 곤란 증후군의 예후에 영향을 미치는 유의한 인자로 injury severity score(이하 ISS), APACHE III score, 부전 장기의 수, 동반 질환의 유무 등이 있다고 보고하였다. 또한, 급성 호흡 곤란 증후군에서 심한 급성 폐손상을 조기에 알기 위한 생화학적 및 세포적 지표로 antithrombin III, protein C와 alpha-2- macroglobulin의 값을 측정된 결과 생존자와 사망자 사이에 유의한 차이를 보였다는 보고가 있다.(2,7) 페리틴은 세포 내와 혈청에서 체내 철분 저장 상태를 나타내주는 지표로 주로 사용되고 있으며, 최근의 실험적으로 유발된 패혈증 및 급성 호흡 곤란 증후군에서 혈청 페리틴의 증가가 유의한 차이를 보인다고 보고하였다.(3,13,16) 임상에서 급성 호흡 곤란 증후군은 초기 위험 요인에 노출된 후 대개 72시간 이내에 발병하고, 일단 발병하면 치사율이 높기 때문에 조기에 혈청 페리틴과 같은 예측 인자의 증가를 확인하여 이를 적용한다면 급성 호흡 곤란 증후군 발병의 정확한 예측 및 적절한 초기 대응이 가능할 것이다.(2,5,8,10-12,14,16-18) 이에 본 저자는 다발성 외상으로 중환자실에서 집중 치료를 받았던 환자를 대상으로 ISS 및 외상 후 1일 및 2일째의 혈청 페리틴 수치가 급성 호흡 곤란 증후군 발병의 예측 인자로서 유의한 지 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

2003년 3월부터 2005년 3월까지 동국대학교 의과대학 경주병원에서 다발성 외상으로 입원하여 중환자실에서 집중 치료를 받았던 환자 50예를 대상으로 전향적으로 조사하였다. 각각의 환자에서 연령, 성별, ISS, 급성 호흡 곤란 증후군 발병 유무, 급성 호흡 곤란 증후군 발병 시간, 혈청 페리틴 수치(외상 후 1일째, 외상 후 2일째), 수혈량, 수술 여부, 합병증 및 사망 여부를 조사하였다. 급성 호흡 곤란 증후군 진단은 흉부 X 선 촬영 상 양측 폐에 침윤 음영이 관찰되고, PaO₂/FiO₂ ≤ 200 그리고 PCWP ≤ 18 mmHg의 3가지 경우로 정의하였다. 전체 50예의 환자 중 49예(98%)에서 응급실 내원 당시 복부 전산화 단층 촬영을 시행하였고, 급성 호흡 곤란 증후군 발병 여부는 급성 호흡 곤란 증후군의 진단 기준에 맞추어 확인하였으며, 급성 호흡 곤란 증후군은 모두 외상 발생 후 2일에서 5일 사이에 발병하였다(외상 후 2일 4예, 외상 후 3일 1예, 외상 후 4일 2예, 외상 후 5일 3예).

혈청 페리틴 측정은 효소 형광 분석법(enzyme linked fluorescent assay)을 사용한 VIDAS® Ferritin (bioMérieux, Marcy-1' Etoile, France) kit를 사용하였다.

통계학적 처리는 Windows SPSS 13.0 및 MedCalc.를 이용하여 Receiver Operating Characteristics(이하 ROC) 곡선을 통해 예측 가능 여부 및 예측 지수 수치를 확인하였다.

III. 결 과

1. 다발성 외상 환자의 임상 소견

2003년 3월부터 2005년 3월까지 동국대학교 의과대학 경주병원에서 다발성 외상으로 입원하여 중환자실에서 집중 치료를 받았던 환자는 총 50예였으며, 10예(20%)의 환자에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였다. 환자의 평균 연령은 49세로 12세부터 92세까지의 분포를 보였고, 10세에서 19세까지가 5예(10%), 20~29세 3예(6%), 30~39세 6예

(12%), 40~49세 8예(16%), 50-59세 13예(26%), 60~69세 7예(14%), 70~79세 5예(10%)였고, 80세 이상도 3예(6%)를 보였다. 이 중 남성은 36예, 여성은 14예로 남녀 비는 2.6:1이었다. 동반 손상으로는 복부 손상이 있었던 환자가 45예(90%), 골절이 동반된 환자가 32예(64%), 흉부 손상(좌상, 늑골 골절, 혈흉 및 기흉)이 있었던 환자가 28예(56%)로 50예의 환자 모두에서 다발성으로 발생하였다. 또한 40예(80%)의 환자에서 수혈을 시행하였고, 수술은 27예(54%)에서 시행하였다. 급성 호흡 곤란 증후군 발병은 외상 후 2일째에 4예(40%) 3일째에 1예(10%), 4일째에 2예(20%), 5일째에 3예(30%)로 2일에서 5일 사이에 발병하였다. 급성 호흡 곤란 증후군을 제외한 다른 합병증(폐혈증, 신부전증, 간부전증)은 급성 호흡 곤란 증후군이 발병한 10예 중 8예와 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하지 않은 40예 중 1예로 전체 50예의 환자 중 총 9예(18%)에서 발생하였으며, 폐혈증 6예, 신부전증 9예, 간부전증 2예였다. 사망한 환자는 급성 호흡 곤란 증후군이 발병한 10예 중 7예, 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하지 않은 40예 중 1예(폐혈증, 신부전증)로 사망률은 총 8예인 16%이었다(Table 1).

2. 다발성 외상 환자의 임상 소견과 급성 호흡 곤란 증후군 발병과의 유의성

나이에 따른 급성 호흡 곤란 증후군 발병 여부는 통계

학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며($p>0.05$), 성별로는 남성에서 30명 중 6명(20%), 여성 10명 중 4명(40%)에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였으며 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 동반된 손상에 따른 발병을 보면, 흉부 손상이 동반된 환자 28예 중 급성 호흡 곤란 증후군이 발병한 환자는 6예인 21%, 흉부 손상이 동반되지 않은 22예의 환자 중 4예인 18%로 역시 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 이 외에 복부 손상 및 골절을 동반한 환자에서도 급성 호흡 곤란 증후군 발병에 있어 유의한 결과를 보이지 않았다($p>0.05$). 수술 여부에 따른 급성 호흡 곤란 증후군 발병율을 보면 수술을 시행한 27예의 환자 중 5예인 19%, 시행하지 않은 23예의 환자 중 5예인 22%에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였으나, 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$). 수혈양에 따른 급성 호흡 곤란 증후군 발병은 ROC 곡선을 통해 측정된 예측 지수인 22.5 pints 이하는 38예 중 3예인 7.9%, 23 pints 이상에서는 12예 중 7예인 58.3%에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하여 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

급성 호흡 곤란 증후군 발병군 10예 중 8예인 80%에서 급성 호흡 곤란 증후군 외에 다른 합병증이 발생하였으며, 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하지 않은 40예 중 1예인 2.5%에서 다른 합병증(폐혈증, 신부전증)이 발생하여 급성 호흡 곤란 증후군 발병군에서 유의하게 높게 합병증이 동

Table 1. Clinical characteristics of multiple trauma patients

Characteristics	
Age (yrs)	12-92 (49.6)
Sex (M:F)	36:14 (2.6:1)
Combined Trauma	
Chest	28 (56%)
Abdomen	45 (90%)
Fracture	32 (64%)
Operation	27 (54%)
Transfusion	40 (80%)
ARDS (No.)	10 (20%)
Post-traumatic Days of ARDS	
2 day	4
3 day	1
4 day	2
5 day	3
Morbidity	9 (18%)
Sepsis	6
ARF	9
Hepatic failure	2
Mortality	8 (16%)
Total	50 (100%)

Table 2. Analysis of clinical characteristics of multiple trauma patients & *ARDS

Characteristics/ARDS	ARDS (+) (%)	p value
Age		0.146
≤50	2/22 (9)	
>50	8/28 (29)	
Sex		
Male	6/36 (17)	
Female	4/14 (29)	
Combined Trauma		
Chest		0.808
+	6/28 (56)	
-	4/22 (56)	
Abdomen		1.000
+	9/45 (20)	
-	1/5 (20)	
Fracture		0.332
+	8/32 (25)	
-	2/18 (11)	
Operation		0.808
+	5/27 (19)	
-	5/23 (22)	
Transfusion (pints)		0.013
<23	3/38 (3)	
≥23	7/12 (58)	
Morbidity of ARDS patients	8/10 (80)	
Mortality of ARDS patients	7/10 (70)	
Total	10/50 (100)	

* ARDS: Acute respiratory distress syndrome

반되었으며(p<0.05), 다른 합병증을 보인 8예 중 7예에서 사망하여, 70%의 사망률을 보였고, 합병증이 발생하지 않은 2예는 생존하였다(Table 2).

3. 다발성 외상 환자의 Injury Severity Score 및 외상 후 1일 및 2일째 페리틴 수치

ISS는 최저 14점에서 최고 66점(평균: 33.8)이었으며, 20점 이하가 4예(8%), 21~30점 21예(42%), 31~40점 및 41~50점은 각각 6예로 12%를 보였으며, 51점 이상도 4예인 8%를 보였다. 대상 환자의 외상 후 1일째 혈청 페리틴은 31 mg/dl에서 1200 mg/dl(평균: 456 mg/dl)이었으며, ROC 곡선을 통한 예측 지수 수치인 340 mg/dl을 기준으로 340 mg/dl 미만인 28예인 56%, 340 mg/dl 이상은 22예인 44%를 보였다. 외상 후 2일째 혈청 페리틴은 73 mg/dl에서 1200 mg/dl(평균: 404 mg/dl)까지 분포를 보였으며, 역시 예측 지수 수치인 627 mg/dl을 기준으로 627 mg/dl

미만은 41예인 82%, 627 mg/dl 이상은 9예인 18%를 보였다(Table 3).

4. Injury Severity Score 및 외상 후 1일 및 2일째 페리틴 수치와 급성 호흡 곤란 증후군 발병과의 유의성

ISS는 30점 미만으로 측정된 25예 중 1예(4%)에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였고, 30점 이상인 25예 중 9예(36%)에서 급성 호흡 곤란 증후군 발병율을 보여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.05). 외상 후 1일째 혈청 페리틴 수치는 340 mg/dl 미만인 28예 중 2예(7%)에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였고, 340 mg/dl 이상의 경우 22예 중 8예(33%)에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하여 역시 유의한 결과를 보였다(p<0.05). 외상 후 2일째 페리틴 수치는 627 mg/dl 미만인 41예 중 4예(10%)에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였으며, 627 mg/dl 이상에서는 9예 중 6예(67%)에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하여 페리틴 수치가 높을수록 통계학적으로 유의하게 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였다(p<0.05)(Table 4).

Table 3. Injury severity score & serum ferritin level on post-traumatic 1st&2nd day

	No. (%)
*ISS	14~66 (33.8)
0~20	4 (8)
21~30	21 (42)
31~40	6 (12)
41~50	6 (12)
51~	4 (8)
Serum ferritin (mg/dl)	
1 st day	31~1200 (456.4)
≤ 340	28 (56)
> 340	22 (44)
2 nd day	73~1200 (404.0)
< 627	41 (82)
≥ 627	9 (18)
Total	50 (100)

* ISS: Injury severity score

Table 4. Analysis of *ISS & serum ferritin level on post-traumatic 1st&2nd day & in **ARDS

	**ARDS(+) (%)	p value
*ISS		
< 30	1/25 (4)	0.01
≥ 30	9/25 (36)	
Serum ferritin (mg/dl)		
1 st day		
≤ 340	2/28 (7)	0.01
> 340	8/22 (33)	
2 nd day		
< 627	4/41 (10)	0.004
≥ 627	6/9 (67)	

* ISS: Injury severity score

** ARDS: Acute respiratory distress syndrome

Table 5. Analysis of *ISS & serum ferritin on post-traumatic 1st day & 2nd day as predictors of **ARDS

	Predicted value	Sensitivity	Specificity	AUC [†]	95% CI*		p-value
					lower	high	
ISS	30	90.0	60.0	0.765	0.633	0.897	0.01
serum ferritin level of 1 st day	340 [‡]	80.0	65.0	0.765	0.606	0.924	0.01
serum ferritin level of 2 nd day	627 [‡]	60.0	92.5	0.796	0.650	0.942	0.004

* ISS: Injury severity score

** ARDS: Acute respiratory distress syndrome

AUC[†]: Area under curve

95% CI*: Confidence interval

‡: 소수 이하 반올림

5. 예측 인자로서 ISS와 외상 후 1일 및 2일째 페리틴 수치에 대한 분석

ISS는 30점 이상 시 민감도 90.0%, 특이도 60.0%를 보여 통계학적으로 유의한 결과를 보였으며($p < 0.05$), 외상 후 1일째 페리틴 수치는 340 mg/dl 이상 시 민감도 80.0%, 특이도 65.0%로 역시 유의한 결과를 보였고($p < 0.05$), 외상 후

2일째 페리틴 수치는 627 mg/dl 이상 시 의미있게 급성 호흡 곤란 증후군 발병을 예측할 수 있었다(민감도:60.0%, 특이도:92.5%, $p < 0.05$)(Table 5).

ISS와 외상 후 1일 및 2일째 혈청 페리틴 수치는 ARDS 발병군에 있어 유의하게 높아($p < 0.05$) 급성 호흡 곤란 증후군 발병에 유의한 예측 지수이나, 서로간의 유의성은 없었다($p > 0.05$)(Fig. 1, 2).

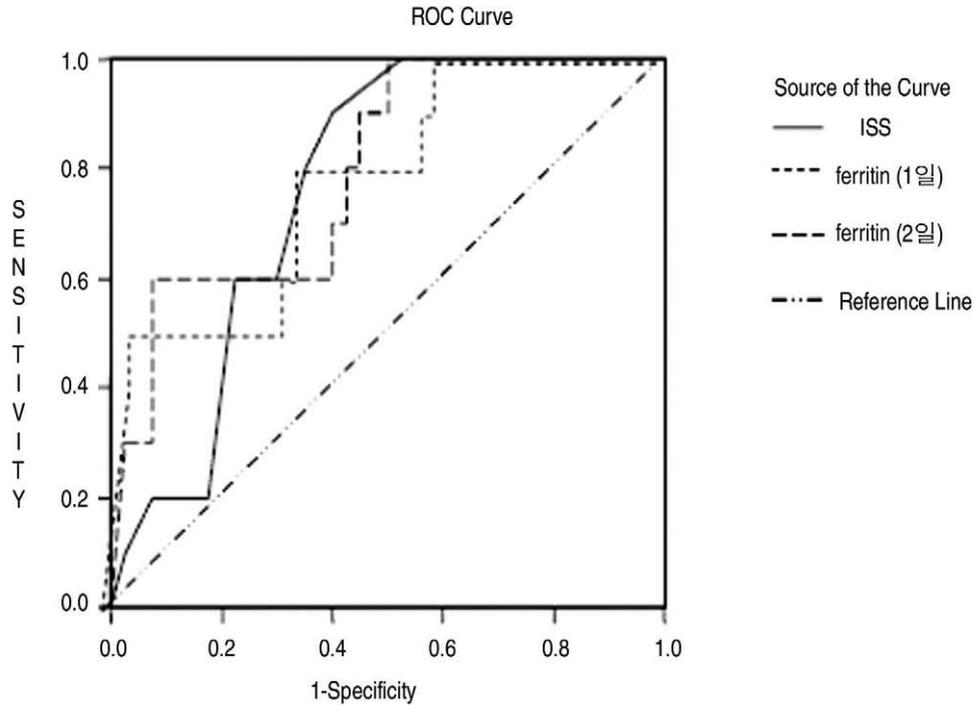


Fig. 1. * ROC curves of **ISS & ferritin on post-traumatic 1st day & ferritin 2nd day
 * ROC curve: Receiver operating characteristics curve
 ** ISS: Injury severity score

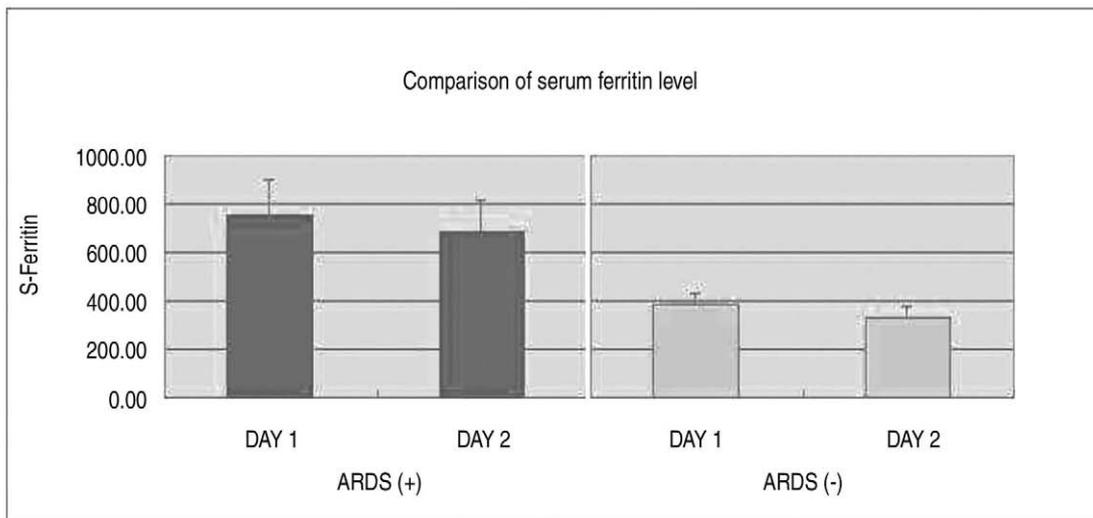


Fig. 2. Comparison of serum ferritin on post-traumatic 1st day & 2nd day as a predictor of *ARDS
 * ARDS: Acute respiratory distress syndrome

6. 치료 및 경과

급성 호흡 곤란 증후군이 발병된 10예의 환자 모두 인공호흡기를 이용한 치료를 시행하였으며, 3예의 환자가 각각 재원 6일, 7일, 10일에 흉부 X선 촬영 상 침습 소견이 호전되고, 인공호흡기 없이 자발 호흡이 가능한 상태로 되어 회복되는 양상을 보였다. 급성 호흡 곤란 증후군이 발병한 10예의 환자 중 8예에서 패혈성 쇼크, 급성신부전증 및 간부전증등과 같은 다른 합병증이 같이 발생하는 다발성 장기 부전의 양상을 보였으며, 이들 중 1예와급성 호흡 곤란 증후군만 발병한 2예가 급성 호흡 곤란 증후군에서 회복되었고, 나머지 7예는 사망하였다.

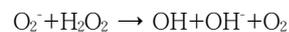
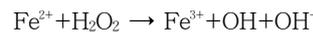
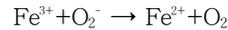
IV. 고 찰

급성 호흡 곤란 증후군은 다양한 원인에 의해 급성 미만성 폐침윤이 초래되어 심한 동맥혈 저산소증이 유발되는 질환으로 흉부 X 선 촬영 상 양측 폐에 침윤 음영이 관찰되고, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ 그리고 $PCWP \leq 18$ mmHg인 경우를 기준으로 정의되어진다.(2,4,15) 급성 호흡 곤란 증후군은 중환자실에서 집중 치료를 받아야 할 정도의 다발성 외상 환자에 있어 자주 발병하나, 그 소인이 무엇인지 잘 알려진 바가 없고, 초기 위험 요인에 노출된 후 72시간 이내에 대부분 발병하며, 일단 발병하면 진행이 빨리 이루어지고 대부분의 경우 급성 호흡 곤란 증후군이 회복되어 정상 폐기능이 될 때까지 수개월에서 1년 정도 시간이 걸린다는 보고도 있다.(2,6,14) 또한 원인을 잘 알 수가 없기에 사망률이 높으며, 이러한 이유로 환자를 대상으로 하는 실험이나 관찰이 어려운 질환이다. 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하기 쉬운 임상 위험 요인들은 크게 2가지로 생각해 볼 수 있는데, 폐에 직접 국소적 손상을 주는 것과 혈관을 통해 간접적으로 손상을 주는 것이다. 직접 손상의 종류로는 흉부 혹은 폐 좌상에 의한 것과 위 내용물을 흡인하거나 독성 가스의 흡입으로 기관지를 통한 손상이 있고, 간접 손상의 종류로는 패혈증, 흉부 외 좌상, 과다 수혈, 채장염, 마약이나 다른 약물 중독 및 범발성 혈관 내 응고 질환 등이 있다. 직접 손상이나 간접 손상과 같이 폐에 가해진 국소적 손상이 급성 호흡 곤란 증후군 발병과 연관이 있다고 하나, 본 연구에서는 초기 흉부 손상 동반 시 급성 호흡 곤란 증후군이 통계학적으로 유의하게 높게 발병하지는 않았다($p>0.05$).

급성 호흡 곤란 증후군의 병인을 알기 위해 굉장히 많은 연구가 진행이 되어 왔고, 최근의 연구 동향은 조기 진단법의 발견에 많은 관심을 두고 있다. 급성 호흡 곤란 증후군의 조기 예측을 위해 사용하는 방법으로는 크게 세 가지가 있는데, 급성 호흡 곤란 증후군의 위험에 처한 환자들에서

생리적인 변화를 관찰하는 방법, 급성 호흡 곤란 증후군과 연관이 되었다고 예측되는 환자 군에 대해 선별 검사를 실시하는 방법, 폐 손상의 지표인 염증 매개물을 측정하는 방법 등이다. 현재까지 알려진 바에 의하면 중성 백혈구가 중요한 병인의 역할을 하는데, 여기에서 분비되는 각종 효소들이 관여하며, 섬유소 및 여러 가지 종류의 사이토카인도 관여한다는 보고가 있으며,(1,9) 최근 Connelly 등(5)은 페리틴도 급성 호흡 곤란 증후군 발병을 예측할 수 있는 인자의 하나라고 보고하였다. 페리틴은 세포 내와 혈중에서 철을 저장할 수 있는 중요한 단백질인데, 정상 상태에서는 철의 저장소 역할을 하므로 체내 철분 저장 상태를 나타내주는 지표로 주로 사용되고 있다. 구조적으로 페리틴 한 분자는 아포페리틴의 원형 껍질과 철 성분의 핵으로 구성되어 있으며, 방사선 면역 측정법의 발전에 따라 정상인의 혈청 페리틴 측정이 가능하게 되었다.

페리틴과 급성 호흡 곤란 증후군과의 연관성을 보면, 첫 번째로 급성 호흡 곤란 증후군과 관련된 전구 염증성 사이토카인(IL-8, TNF- α)이 페리틴 합성을 유발한다는 것이다. 이는 과장된 숙주 염증 반응을 반영하는 것으로 이렇게 증가된 페리틴은 자유 철 이온을 증가시켜 독성 수산화기 형성을 촉진하게 된다. 두 번째로 외상에 의한 조직 손상 및 세포 용해에 의해 혈청 페리틴이 증가하게 된다는 것이다. 이 과정에 의해 생성된 독성을 가진 자유 이온기가 급성 호흡 곤란 증후군의 발병에 영향을 줄 것으로 생각되어지고, 독성 자유 수산화기의 생성은 Haber-Weiss reaction에 의해 이루어진다. Haber-Weiss reaction이라는 것은:



의 과정을 거쳐 고독성의 수산화기 형성을 촉진하는 과산화 산소 이온(O_2^-)과 과산화수소(H_2O_2)를 생성하는 과정을 말한다. Joseph 등(6)도 이와 유사한 내용을 보고하였고, Rose와 Sharkey 등(16)에 따르면 Haber-Weiss reaction에 의해 초기 혈청 페리틴 수치가 중증 외상 환자에서 급성 호흡 곤란 증후군 및 다발성 장기 손상과 밀접한 연관이 있으며, 혈청 페리틴 수치가 증가할 경우 간부전증의 유발과도 관련이 있다고 하였다.

본 연구에서는 면역 형광 검사법을 이용한 VIDAS® Ferritin (bioMerieux, Marcy-l'Étoile, France) kit를 사용하여 외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치를 측정하였고, 이미 급성 호흡 곤란 증후군 발병에 연관이 있다고 알려진 ISS와 외상 후 1일째 및 2일째의 혈청 페리틴 수치를 측정하여 ROC 곡선을 통해 예측 가능 여부 및 예측 지수 수치를 비교해 보았다. ROC 곡선은 검사한 수치의 결정 값을 어디에 두느냐에 따라 민감도와 1-특이도로 그려지는 곡선으로 확진을 내릴 수 없는 상황에서 사용하는

검사법의 기준치를 결정하려고 할 때 사용하는 방법이며, ROC 곡선을 통해 민감도와 특이도가 가장 높은 예측 지수 수치를 구할 수 있다. 본 연구는 대상 환자들에서 모두 ISS를 기록하였는데, 이는 머리와 목, 얼굴, 흉부, 복부, 골반, 사지 등으로 나누어 외상의 정도에 따라 1점부터 5점까지 기록하였으며, 그 중 높은 3부분의 점수를 각각 제곱하여 합한 값으로 정하였다. ISS의 경우 30점 이상, 외상 후 1일째 혈청 페리틴은 340 mg/dl 이상, 2일째 혈청 페리틴은 627 mg/dl 이상 시 급성 호흡 곤란 증후군의 발병과 유의하게 연관이 있다는 결과를 보였다($p<0.05$). 앞서 언급하였듯이 ISS가 높게 측정될수록 급성 호흡 곤란 증후군이 발병할 확률이 증가하는데, 본 연구에서도 급성 호흡 곤란 증후군이 발병한 환자 10예 모두에서 21점 이상으로 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$). 전체 50예의 환자에서는 21점에서 30점 사이에 남녀 17예, 4예로 가장 많은 분포를 보였다(Table 3). 외상 후 1일째의 혈청 페리틴의 경우 1000 mg/dl 이상 측정된 경우 8예의 환자 중 5예에서 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였고, 외상 후 2일째의 경우 600 mg/dl 이상 측정된 8예의 환자 중 6예에서 발병하였다. 급성 호흡 곤란 증후군이 발병한 10예의 환자 중 2예는 외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치가 416 mg/dl에서 252 mg/dl로, 370 mg/dl에서 306 mg/dl로 측정된 수치가 감소하였고, 나머지 8예의 환자는 초기 혈청 페리틴 수치가 높거나, 외상 후 2일째의 혈청 페리틴 수치가 증가하는 양상을 보였다. 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하지 않은 환자 중 1예는 골반골 골절, 후복막강 혈종, 혈복강, 경증 폐 좌상의 양상을 보여 복부 수술 및 25 pints의 수혈을 시행하였고, 외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치가 621 mg/dl에서 1200 mg/dl 이상으로 혈청 페리틴 수치가 증가하는 양상을 보였으나, 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하지 않고 치유가 되었다.

안철민 등(2)은 과다 수혈과 같은 폐의 간접 손상에 의해 급성 호흡 곤란 증후군 발병이 증가할 수 있다고 보고하였는데, 본 연구에서도 출혈과 연관하여 수혈을 시행하였을 경우 ROC 곡선을 통해 계산된 예측치인 22.5 pints 이상일 때 급성 호흡 곤란 증후군 발병과 연관이 있음을 알 수 있었으나($p<0.05$), 초기 흉부 손상 유무가 급성 호흡 곤란 증후군 발병과의 유의한 결과를 보이지는 않았다($p>0.05$).

Connelly 등(5)은 남녀를 나누어서 여자의 경우 혈청 페리틴 수치가 270 ng/ml 이상일 때 민감도 83%, 특이도 71%라는 결과가 나왔고, 남자의 경우 680 ng/ml 이상일 때 민감도 60%, 특이도 90%의 결과를 보였다고 하였다. 또한 1999년에는 초기 혈청 페리틴 수치만을 가지고 연구하여 ISS와의 연관성 및 급성 호흡 곤란 증후군 발병 예측에 기여하는 정도를 보고한 연구가 있었다.(16) 본 연구

에서는 남녀를 따로 나누어 측정하지 않고 전체 50예 대상 환자의 외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치를 측정하여, 외상 후 1일째 혈청 페리틴 수치는 340 mg/dl 이상의 경우 민감도 80.0%, 특이도 65.0%로 유의하게 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였다($p<0.05$). 외상 후 2일째 혈청 페리틴 수치는 627 mg/dl 이상에서 민감도 60.0%, 특이도 92.5%로 역시 통계학적으로 유의하게 급성 호흡 곤란 증후군이 발병하였다($p<0.05$). 위와 같은 연구 결과 혈청 페리틴이 급성 호흡 곤란 증후군 발병에 있어 유의한 예측 인자가 될 수 있다는 결과를 얻었다. 또한, 외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치를 모두 고려하였을 경우 ISS와 더불어 급성 호흡 곤란 증후군 발병의 예측에 초기 혈청 페리틴 수치만으로 예측하는 것보다 민감도 및 특이도가 더 높음을 알 수 있었다(Table 5). 외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치와 ISS 각각을 측정하여 모두 고려한다면 급성 호흡 곤란 증후군의 발병을 조기에 예측하여 중환자실에서 환자의 집중 치료 시 더 좋은 치료 효과를 거둘 것으로 생각된다. 본 연구에서 수술 여부가 급성 호흡 곤란 증후군 발병과 유의성이 없다는 결과가 나왔지만($p>0.05$), 더 많은 환자를 대상으로 해서 수술 여부와 종류, 마취 방법 등까지 고려할 수 있다면 급성 호흡 곤란 증후군의 예측에 있어 현재까지의 다른 검사법보다 더 유용하게 사용할 수 있을 것이라 생각되며, 급성 호흡 곤란 증후군의 발병을 조기에 진단함으로써 급성 호흡 곤란 증후군 발병으로 인한 사망률을 낮출 수 있을 것으로 생각된다.

외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치와 ISS와의 상호 연관성은 유의하게 나타나지 않아 외상 후 페리틴 수치가 급성 호흡 곤란 증후군 발병의 독립 예측 인자로 사용할 수 있는 결과를 보이지 않았으나, 향후 지속적인 연구를 통하여 더 많은 예를 연구하면 더 좋은 결과를 보일 것으로 생각된다.

V. 결 론

급성 호흡 곤란 증후군의 정의는 아주 다양하며, 각 연구에서 정한 기준에 따라 대상으로 하는 환자들의 예후는 상당한 차이를 보일 수 있기에 향후 급성 호흡 곤란 증후군의 연구 방향은 급성 호흡 곤란 증후군을 조기에 발견하거나 혹은 급성 호흡 곤란 증후군의 위험을 가능한 빨리 예측하기 위한 방법을 개발하는 데 있으며, 이를 위해 폐 손상을 조기에 예측할 수 있는 생화학적, 세포적 지표를 찾아내는 것이 바람직하다. 이에 따라 본 연구에서는 다발성 외상으로 입원한 환자의 외상 후 1일째와 2일째의 혈청 페리틴 수치의 증가를 관찰함으로써 혈청 페리틴이 ISS와 더불어 급성 호흡 곤란 증후군의 좋은 예측 인자가

될 수 있다는 것을 알 수 있었고, 두 검사간의 통계학적 유의성은 없으나, 이 두 가지 검사를 같이 시행한다면 급성 호흡 곤란 증후군 예측에 더 큰 도움이 되리라고 생각한다.

급성 호흡 곤란 증후군이 발병한 환자의 경우 사망률이 높기 때문에 현재보다 더 많은 환자를 대상으로 검사를 시행하는 등 계속적인 연구가 필요할 것이며, 이 외에 수술 종류와 마취 방법 등 다양한 조사를 시행한다면 급성 호흡 곤란 증후군 발병을 더욱 조기에 예측하여 환자의 사망률을 줄일 수 있을 것으로 생각되며, 향후 지속적인 연구가 이루어지면 더 좋은 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) N.C. Park, S.Y. Ahn, Y.T. Jeong, C.S. Pack. Serum Mediators of Human ARDS Tuberculosis and Respiratory Disease 1986 Jun: Vol. 33 No. 2.
- 2) Chul Min Ahn. Definition and Epidemiology of ARDS The Korean Journal of Critical Care Medicine 1997 Nov: Vol. 12 No. 2.
- 3) Sang Oh Wee, Yeun Mee Yoo, Young Gun Baik, Chang Soon Han, Wha Sook Kim. Studies on the Serum Ferritin in Various Malignant Tumors The Korean Journal of Hematology 1986 : Vol. 21 No.1
- 4) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty DL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2:319-23.
- 5) Connelly KG, Moss M, Parsons PE, Moore EE, Moore FA, Giclas PC, Seligman PA, Repine JE. Serum ferritin as a predictor of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Jan;155:21-5.
- 6) Elliot CG, Morris AG, Cengiz M. Pulmonary function and exercise gas exchange in survivors of the adult respiratory distress syndrome Am Rev Respir Dis 1981; 123:492-5.
- 7) Fontcuberta J, Artigas A, Sala N, et al. Inhibitors of blood coagulation in adult respiratory distress syndrome. Intens Care Med 1986;12:224.
- 8) Ghio AJ, Carter JD, Richards JH, Richer LD, Grissom CK, Elstad MR. Iron and iron-related proteins in the lower respiratory tract of patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2003 Feb;31:395-400.
- 9) Hammerschmidt DE, Craddock PR, McCullough JJ, Kronenberg RS, Dalmaso AP, Jacob HS. Complement activation and Pulmonary Leukostasis during nylon fiber filtration leukopheresis Blood 1978 51:721-30.
- 10) Hudson LD, Martin TR. Predicting ARDS: problems and prospects. Lancet. 1997 Jun 21;349:1783.
- 11) Hybertson BM, Connelly KG, Buser RT, Repine JE. Ferritin and desferrioxamine attenuate xanthine oxidase-dependent leak in isolated perfused rat lungs. Inflammation. 2002 Aug;26:153-9.
- 12) Iglesias J, Sathiraju S, Marik PE. Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease: clinical response with high-dose pulse methylprednisolone therapy. Chest. 1999 Jun;115:1738-40.
- 13) Jacobs A., Path, F.R.D and Worwood M. Ferritin in serum: Clinical and biochemical implications N. Engl. J. Med. 1975;292:951.
- 14) Joseph Varon, Olivier C Wenker. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Myths and Controversies The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine. 1997. Volume 1 Number 1.
- 15) Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: Clinical features, factors influencing prognosis, and principles of management. Chest 1971; 60:233-9.
- 16) Rose A, Sharkey RA, Donnelly SC, Connelly KG, Robertson CE, Haslett C, Repine JE. Initial serum ferritin levels in patients with multiple trauma and the subsequent development of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999 May; 159:1506-9.
- 17) Suleiman M, Wolfowitz E, Boulman N, Levy Y. Adult onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure. Scand J Rheumatol. 2002;31:181-3.
- 18) Uzunhan Y, Guglielminotti J, Maury E, Berenbaum F, Offenstadt G. Blood ferritin and isoferritins measurements may be helpful in acute respiratory distress syndrome patients. Intensive Care Med. 2002 Jul;28: 998.