



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 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](#) 

의학 석사학위 논문

둔상을 입은 중증 외상 성인
환자에서 대량 수혈의
필요성을 예측하는 유용한
인자인 피브리노겐

아주대학교 대학원

의학과

정승우

둔상을 입은 중증 외상 성인
환자에서 대량 수혈의 필요성을
예측하는 유용한 인자인
피브리노겐

지도교수 이 국 종

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2019년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

정 승 우

정승우의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 이 국 종 인

심사위원 민 영 기 인

심사위원 정 경 원 인

아주대학교 대학원

2018년 12월 24일

국문요약

둔상을 입은 중증 외상 성인 환자에서 대량 수혈의 필요성을 예측하는 유용한 인자인 피브리노겐

목적: 외상 환자의 사망률은 여전히 매우 높다. 이는 대부분 외상 응고장애와 관련이 있다. 대량 출혈을 보이는 외상 환자에서, 피브리노겐은 가장 먼저 감소하는 응고 단백질 중 하나이다. 피브리노겐의 임상적인 중요성은 잘 알려져 있지만, 초기 피브리노겐 값이 대량 수혈의 필요성을 예측하는지 여부에 대한 연구는 많지 않다.

방법: 이 연구는 2016년 9월 1일부터 2017년 12월 31일까지 아주대병원 경기남부 권역외상센터에 내원한 366명의 외상 환자에 대해 후향적으로 진행되었다. ISS 16점 이상의 중증 둔상을 입은 18세 이상의 성인 환자가 대상이었다. 대량 수혈의 예측인자로서 유의한지 평가하기 위해 환자의 나이, 초기 수축기 혈압, 초기 심박동수, 초기 GCS 점수, 그리고 초기 피브리노겐 값을 분석하였다. 다중 로지스틱 회귀 분석과 ROC curve를 시행하고, 대량 수혈 개시를 위한 초기 피브리노겐의 최적의 참조값을 제시하였다.

결과: 대량 수혈 개시를 위한 초기 피브리노겐의 최적의 참조값은 210 mg/dL이었다. 많은 나이, 낮은 초기 수축기 혈압, 빠른 초기 심박동수 역시 대량 수혈의 필요성을 예측하는 유의한 인자들로 제시되었다.

결론: 이 연구는 둔상을 입은 중증 외상환자에서 대량 수혈의 필요성을 예측하는 인자로 불안정한 생체 징후와 감소된 초기 피브리노겐 값을 제시하였다. 이는 초기 피브리노겐 값이 추후 대량 수혈 예측 모델의 고안 시 하나의 유용한 인자로서 포함될 수 있음을 의미한다.

차례

국문요약	i
차례	ii
그림차례	iii
표차례	iv
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	2
III. 결과	3
A. 대상 환자의 일반적 특성	3
B. 다중 로지스틱 회귀분석	6
C. Receiver operating curve analysis	7
IV. 고찰	9
V. 결론	11
참고문헌	12
ABSTRACT	15

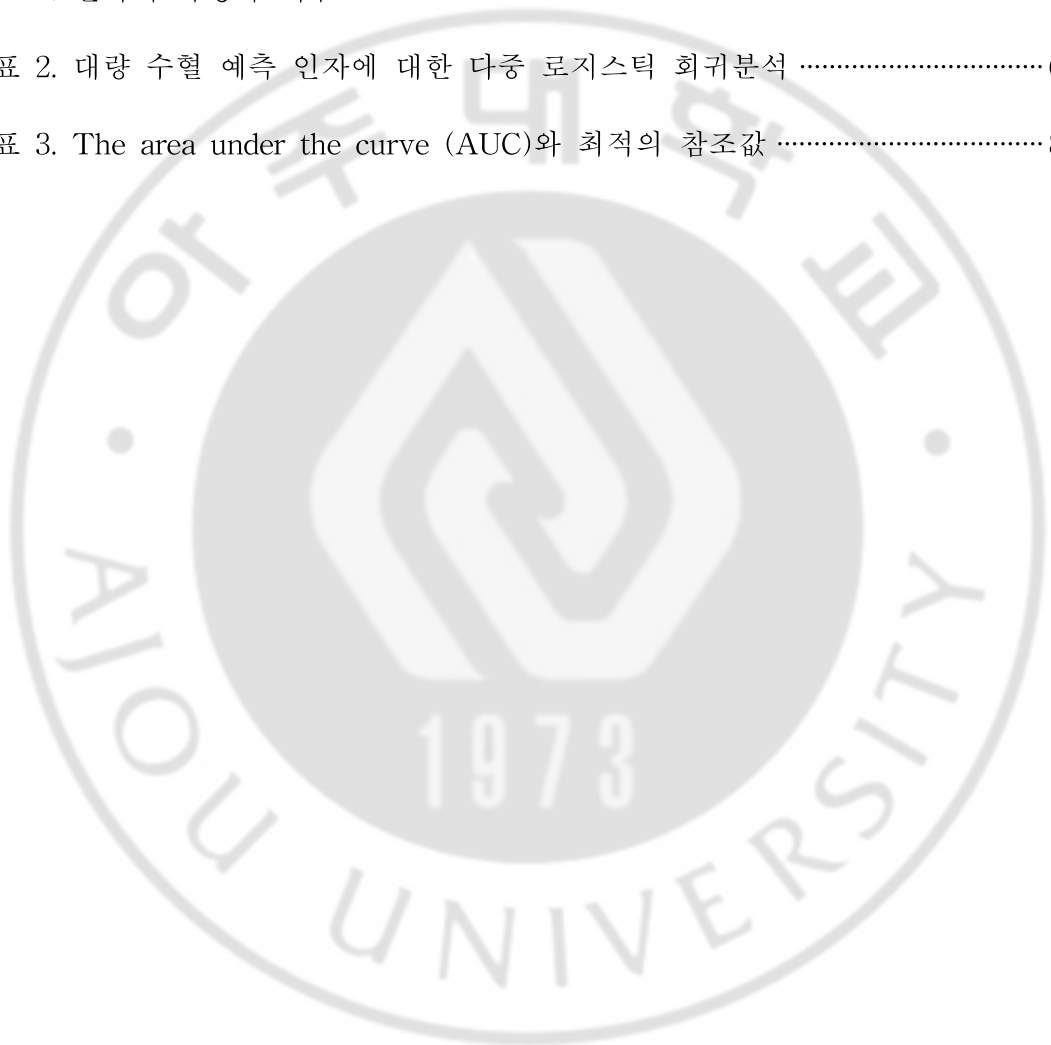
그림 차례

그림 1. 연구에 포함된 환자군	4
그림 2. 대량 수혈을 예측하는 인자들의 receiver operating characteristic curves	7



표차례

표 1. 환자의 특성과 예후	5
표 2. 대량 수혈 예측 인자에 대한 다중 로지스틱 회귀분석	6
표 3. The area under the curve (AUC)와 최적의 참조값	8



I. 서론

외상 치료의 발전에도 불구하고 대량 출혈과 외상 응고장애는 외상 환자 사망의 주요 원인이다(1). 중증 외상 환자는 급성 외상 응고장애가 발생할 확률이 8~50%에 이르며, 대량 수혈을 받을 확률이 4~20%라고 보고되고 있다(2, 3, 4). 더욱이 외상 환자가 지속적인 출혈을 보일 때, 지연되는 수혈은 생명을 위협하는 응고장애의 원인이 된다(5). 그러므로 대량 수혈이 필요한 환자의 조기 발견은 출혈에 의한 사망 위험을 최소화할 수 있다. 이러한 환자군을 예측하기 위한 여러 점수 체계가 개발되어 있지만, 이러한 평가 방법은 시간을 요하는 진단 과정이 필요하거나(focused assessment with sonography for trauma, radiographic testing to check for unstable pelvic or complicated femur fracture), 혹은 시간을 요하는 수학적 계산이 필요하기도 하다(6, 7, 8).

피브리노겐(fibrinogen)의 감소와 플라스민(plasmin) 작용에 의한 섬유소용해(fibrinolysis)는 급성 외상 응고장애에서 핵심 과정으로서 작용한다(9). 최근의 여러 연구에서 전신적인 과섬유소용해반응이 중환자의 2-5%에서 나타나며 이 중 10-15%의 환자는 대량 수혈을 필요로 함을 제시하였다(10, 11). 피브리노겐은 대량 출혈 시 가장 먼저 감소하는 응고 단백질 중에 하나로서(12), 감소된 피브리노겐에서 형성되는 섬유소 가닥(fibrin strand)은 섬유소용해에 더욱 취약해진다(13).

이러한 피브리노겐의 임상적 중요성에도 불구하고 대량 출혈 환자의 초기 소생술에서 이를 활용하는 연구는 아직 적은 편이다. 따라서 이 연구의 목표는 초기 피브리노겐 값이 둔상을 입은 중증 외상 성인 환자에서 대량 수혈이 필요한지를 조기에 예측하는 인자로서 유의한지, 그리고 대량 수혈을 위한 피브리노겐의 최적의 참조값(optimal cut-off value)을 확인하는 것이다.

II. 대상 및 방법

이 연구는 후향적으로 2016년 9월 1일부터 2017년 12월 31일 동안 경기남부 권역외상센터에 내원한 ISS(injury severity score) 16점 이상의 중증 외상 성인 환자(18세 이상) 366명을 대상으로 시행하였다. 이 연구에 포함되는 환자들을 대량 수혈을 시행한 군과 시행하지 않은 군을 나누었다. 대량 수혈은 내원 24시간 이내에 농축 적혈구 10 단위 이상의 수혈을 받은 환자로 정의하였다.

모든 인자는 범위 혹은 수(%)로 나타났다. 양 그룹 간의 비교 방법은 연속변수는 Mann-Whitney U test로, 명목 변수는 카이 제곱 검정을 사용하였다. 대량 수혈을 위한 독립적인 예측인자를 파악하기 위해 로지스틱 회귀분석을 활용하였다. 이 연구에서는 대량 수혈 인자로서 나이, 초기 수축기 혈압, 초기 심박동수, 초기 Glasgow coma scale(GCS) 점수를 평가하였다. 이 변수들은 특별한 도구가 필요없이 빠르게 확인할 수 있으며 이전의 다른 대량 수혈 예측을 위한 점수 체계에서 활용되었던 인자들이다. 이에 더해서 초기 피브리노겐 값을 확인하였다. 이 인자들을 대상으로 단순 로지스틱 회귀분석을 시행 후 유의한 인자들로 다중 로지스틱 회귀분석을 하였다. 이어서 통계학적 중요성을 확인하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curve를 시행하였고 대량 수혈을 시작하기 위한 피브리노겐의 최적의 참조값을 확인하였다. 통계적 유의성은 P 값 <0.05로 정의하였다.

Ⅲ. 결과

A. 대상 환자의 일반적 특성

ISS가 16점 이상인 전체 중증 외상 환자군은 366명이었다. 이 중에서 자상 환자 7명, 화상 환자 7명, 손상 기전을 알 수 없는 환자 4명, 초기 생체징후 결측치가 있는 환자 20명, 그리고 초기 피브리노겐 결측치가 있는 47명이 연구에서 제외되었다. 남은 281명이 이 연구에서 대량 수혈을 시행한 군과 시행하지 않은 군으로 나누어서 분석하였다(그림 1). 환자군의 특성과 치료, 예후는 표 1에서 설명하고 있다. 대량 수혈을 시행한 군에서 나이, 복부 손상의 정도(AIS_abdomen), ISS, 초기 심박동수 등이 더 높았고, 대조적으로 GCS 점수, 초기 수축기 혈압, 혈색소(hemoglobin), 적혈구용적률(hematocrit), pH, 염기과잉(base excess), 초기 피브리노겐 값 등의 항목은 대량 수혈군에서 더 낮았다. 입원 후 28일 이내 사망률은 대량 수혈을 시행한 군에서 더 높았다.

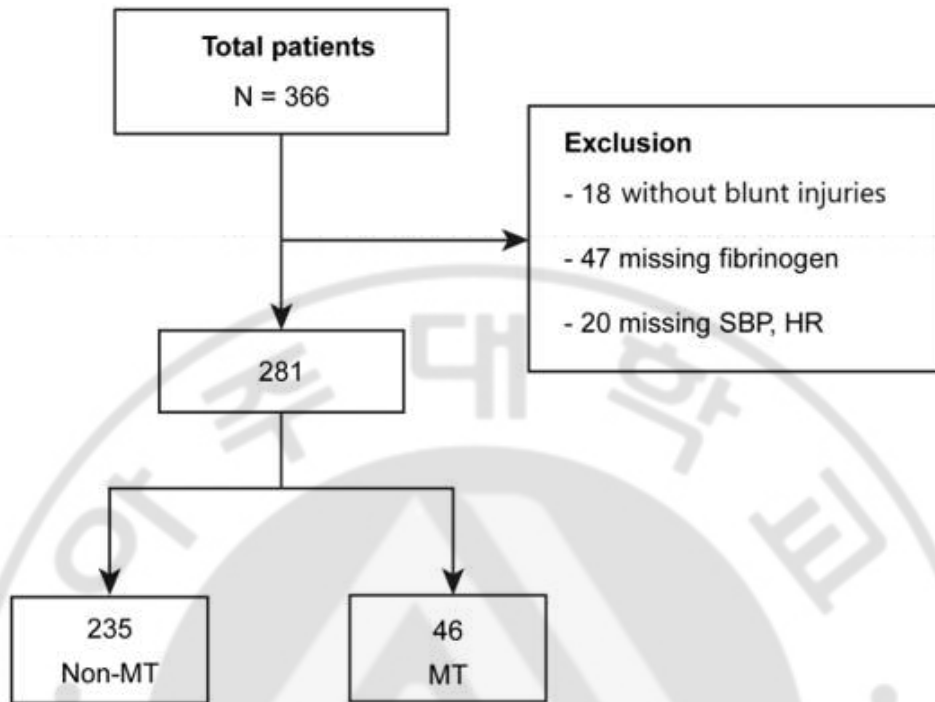


그림 1. 연구에 포함된 환자군

표 1. 환자의 특성과 예후

Variables	Non-MT (n=235)	MT (n=46)	p-value
Patients' clinical characteristics on admission			
Age	48.49 (18, 81)	54.74 (24, 73)	0.02
Sex (female %)	48 (20.4)	7 (15.2)	0.543
AIS			
Head and neck	2.38 (0, 5)	2.43 (0, 5)	0.883
Face	0.74 (0, 4)	0.78 (0, 4)	0.772
Chest	2.01 (0, 5)	2.15 (0, 5)	0.527
Abdomen	1.09 (0, 5)	1.98 (0, 5)	0.002
Extremity/ pelvic	1.72 (0, 5)	2.07 (0, 5)	0.113
External	0.24 (0, 2)	0.20 (0, 1)	0.503
ISS	23.03 (16, 66)	31.04 (16, 50)	<0.001
SBP	134.03 (59, 202)	118.20 (50, 172)	<0.001
HR	87.77 (45, 147)	104.17 (60, 186)	<0.001
GCS	12.12 (3, 15)	10.28 (3, 15)	0.033
RTS	11.21 (6, 12)	10.38 (6, 12)	0.003
Hb	12.99 (6.50, 17.90)	11.30 (5.00, 14.60)	<0.001
Hct	38.74 (19.90, 51.00)	33.93 (16.20, 43.90)	<0.001
pH	7.37 (6.917, 7.564)	7.30 (6.80, 7.45)	<0.001
Base excess	-4.05 (4.50, -52.0)	-7.06 (0.1, -19.2)	<0.001
INR	1.12 (0.85, 11.10)	1.20 (0.96, 2.34)	0.427
Fibrinogen	242.45 (100, 477)	182.43 (63, 364)	<0.001
FDP	76.46 (2, 360)	183.30 (4.90, 360)	<0.001
Patients outcomes			
28 day mortality (%)	12.1% (31)	60.0% (15)	<0.001

B. 다중 로지스틱 회귀분석

대량 수혈 필요 여부 예측을 위해 이전에 고안된 여러 점수 체계에서 초음파 등 영상의학검사가 필요한 항목이나 혈액수치를 제외한 인자들인 생체징후와 복부 손상 정도, ISS, 초기 피브리노겐 값을 대상으로 이 연구에서의 통계값을 이용해서 단순 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 분석 결과 나이($p=0.021$), 초기 수축기 혈압($p<0.001$), 초기 심박동수($p<0.001$), 초기 GCS 점수($p=0.007$), 복부 손상 정도(AIS_abdomen, $p<0.001$), ISS($p<0.001$), 초기 피브리노겐 값($p<0.001$) 이 유의하였고, 이들에 대해 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 나이, 초기 수축기 혈압, 초기 심박동수, 복부 손상 정도, ISS, 그리고 초기 피브리노겐 값이 대량 수혈을 예측하는 인자로 확인되었다(표 2).

표 2. 대량 수혈 예측 인자에 대한 다중 로지스틱 회귀분석

Variables	P-Value	Coefficient	OR	95% CI
Age	0.001	0.139	1.045	1.002-1.053
SBP	0.032	-0.221	0.984	0.968-0.996
HR	0.001	0.282	1.033	1.015-1.053
GCS	0.785	-0.166	1.015	0.911-1.132
AIS_abdomen	0.027	0.231	1.405	1.037-1.863
ISS	0.006	0.369	1.078	1.023-1.145
Fibrinogen	0.004	-0.331	0.984	1.005-1.013

C. Receiver operating curve analysis

그림 2는 나이, 초기 수축기 혈압, 초기 심박동수, 초기 피브리노겐 값이 대량 수혈 여부를 예측하는 ROC curve를 보여준다. The area under the curve (AUC)와 최적의 참조값이 표 3에 제시되었다.

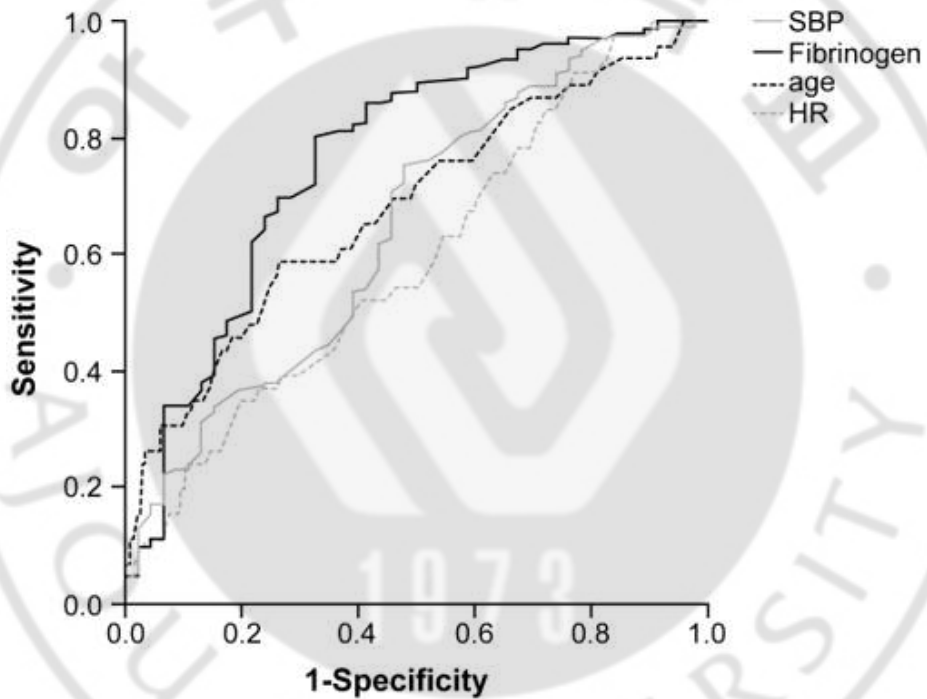
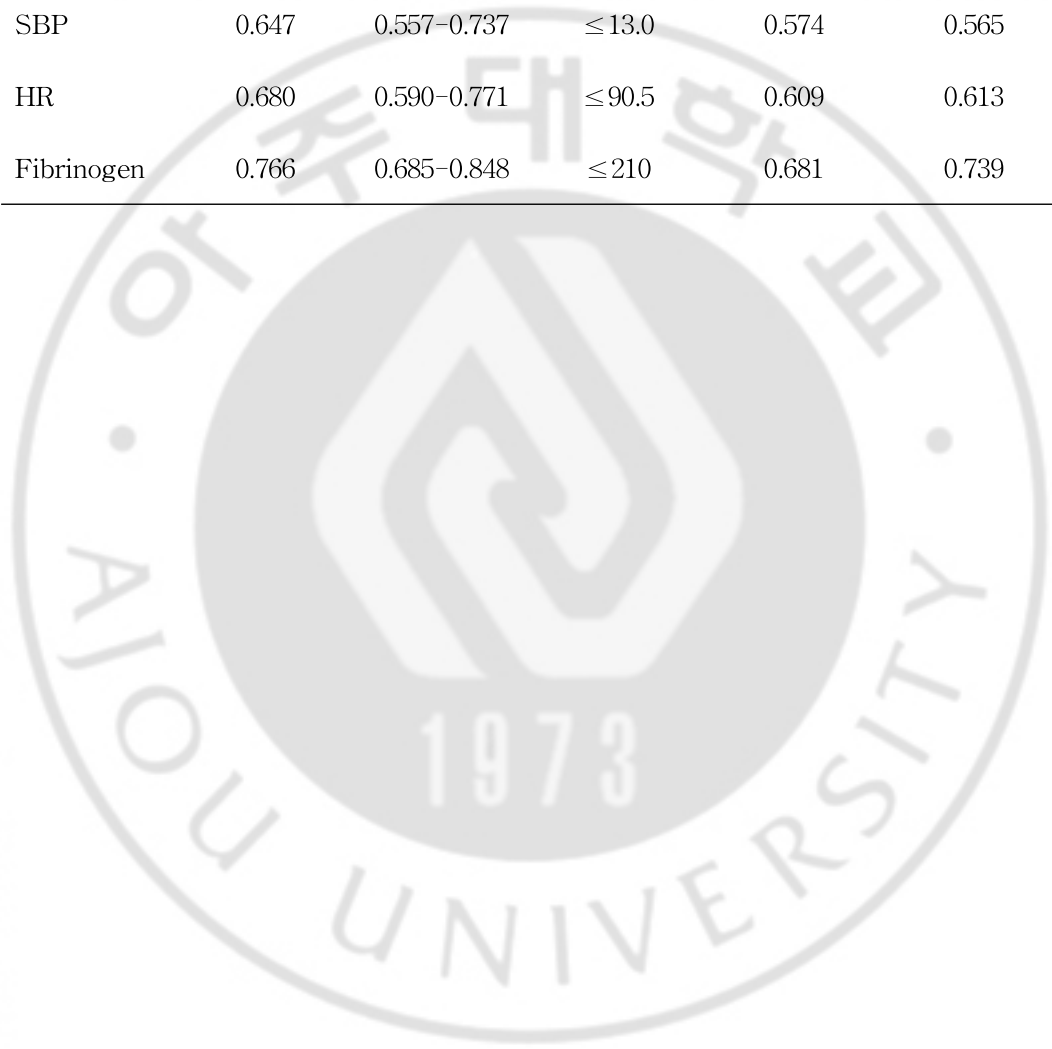


그림 2. 대량 수혈을 예측하는 인자들의 receiver operating characteristic curves

표 3. The area under the curve (AUC)와 최적의 참조값

Variable	AUC	95% CI	Optimal cut-off value	Sensitivity	Specificity
Age	0.593	0.505-0.681	≥ 50.5	0.543	0.536
SBP	0.647	0.557-0.737	≤ 13.0	0.574	0.565
HR	0.680	0.590-0.771	≤ 90.5	0.609	0.613
Fibrinogen	0.766	0.685-0.848	≤ 210	0.681	0.739



IV. 고찰

이 연구에서 초기의 낮은 피브리노겐 값은 많은 나이, 낮은 초기 수축기 혈압과 높은 초기 심박동수처럼 중증 외상 환자에게서 대량 수혈 시행에 대한 예측 인자로 확인되었다. 많은 외상 센터들이 나름의 대량 수혈에 대한 기준이 있지만, 대부분 정형화된 대량 수혈 개시에 대한 기준을 갖추지는 못하고 있으며, 또한 그 프로토콜 역시 외상 센터 사이에도 차이가 있다(6).

최근에 중증 외상환자에 있어 초기 피브리노겐 값이 대량 수혈과 관련됨을 제시하는 연구들이 발표되었다. Uemura 등은 피브리노겐이 심한 외상 환자에서 대량 수혈의 예측 인자임을 발표하였고(14), Nakamura 등은 연구에서 피브리노겐의 최적의 참조값은 190mg/dL를 제시하였다(15). Deras 등은 중증 외상환자에서 입원 시 응고 장애는 피브리노겐 결핍과 강한 상관 관계가 있다고 보고하였다(16). 이러한 결과들을 볼 때 피브리노겐은 불량한 예후와 응고장애를 예측할 뿐만 아니라, 대량 수혈을 예측하는 인자로서 유용함을 시사한다. 본 연구에서는 초기 피브리노겐 값이 대량수혈을 예측하는 인자로서 유용하다고 나타났다. 또한 최적의 참조값으로 210mg/dL를 제시하였다.

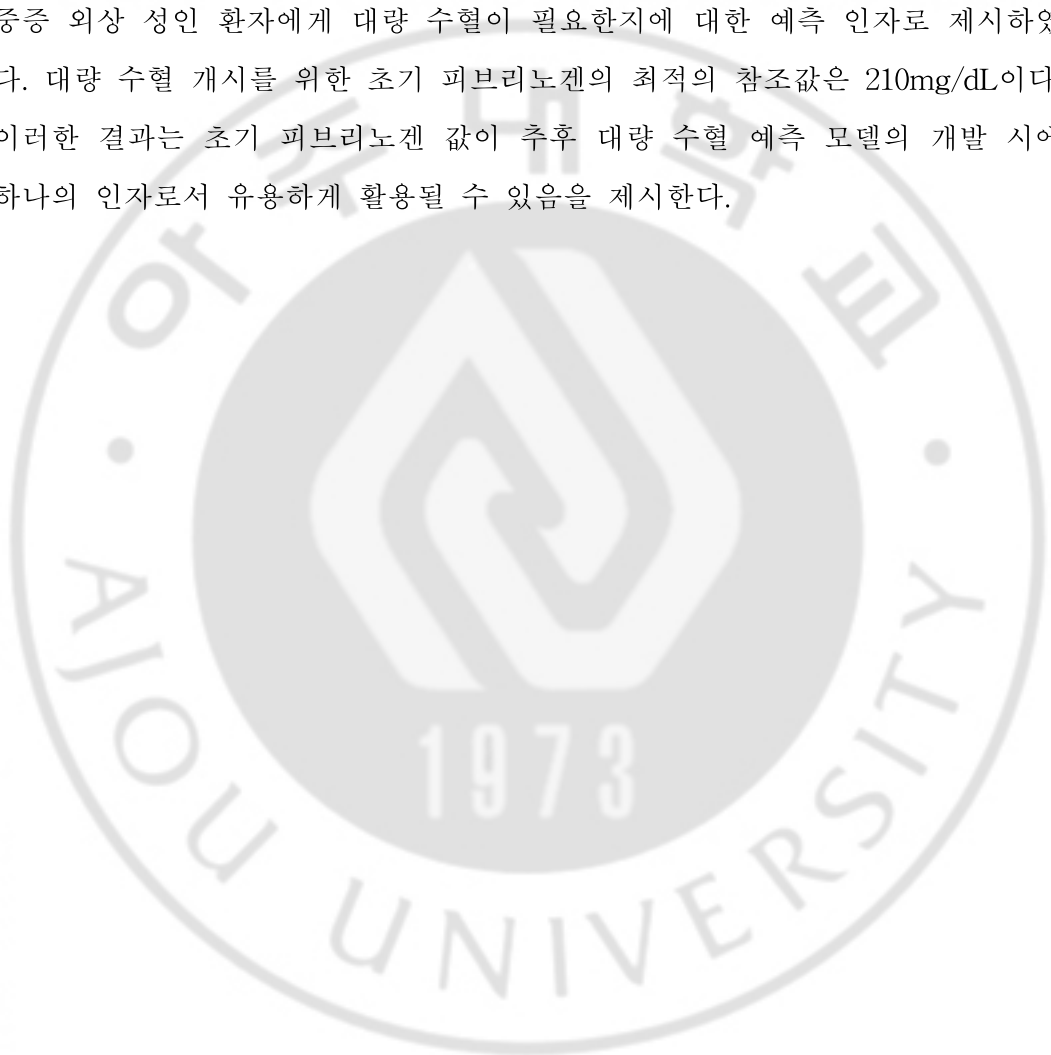
이전의 여러 연구에서 나이, 초기 수축기혈압, 초기 심박동수, 초기 GCS 등이 대량 수혈 예측방법의 인자로서 보고되었다(6, 7, 8, 17). 생체 징후는 쉽고 연속적으로 측정될 수 있지만 측정 상황에 따라 차이가 있을 수 있다. GCS 점수는 평가자에 따라 다소 차이가 있을 수 있으며, 기관 삽관이 되어 있는 환자에서는 평가가 어렵다. 이에 비해서 피브리노겐은 혈액검사 수치로서 객관성이 있다. Hayasaka 등은 이동식 피브리노겐 분석기(CG02N, A & T Corp., Kanagawa, Japan)을 이용하여 수분 내에 피브리노겐 값을 얻을 수 있음을 발표하였다(18). 이 연구에서는 다중 로지스틱 회귀분석의 인자로서 복부 손상 정도와 ISS를 포함시켰는데, 그 결과에서도 피브리노겐은 유의하게 나왔다. 이는

복부 손상 정도나 ISS를 연관성을 통제하더라도 초기 피브리노겐 값이 의미가 있음을 제시한다. 단독 인자로서의 피브리노겐은 민감도와 특이도가 충분하지 못할 수 있지만, 대량 수혈군과 그 대조군의 입원 후 28일 이내 사망률의 차이가 유의하였고, 또한 대량 수혈 필요에 대한 독립적인 예측인자로서 확인되었으므로 추후 연구에서 대량 수혈 예측을 위한 새 모델을 만들 때 초기 피브리노겐 값이 하나의 인자로서 포함될 수 있음을 시사한다.

이 연구는 몇 가지 한계가 있다. 첫번째로 후향적인 연구의 한계점과 많지 않은 환자군 수를 들 수 있다. 또한 우리는 이 연구 결과를 대조 연구에서 validation을 아직 하지 못했다. 두 번째로 대량의 수액 요법은 외상 응고 장애 발생에 영향을 미치는데 이 연구에서는 병원 전 단계에서 주입한 수액의 종류와 양에 대해 평가하지 않았다. 추후 연구에서는 이러한 한계점을 해결하며 진행해야 더욱 정확한 결과가 나올 것으로 기대된다.

V. 결론

결론적으로 우리는 생체 징후와 감소된 초기 피브리노겐 값을 둔상을 입은 중증 외상 성인 환자에게 대량 수혈이 필요한지에 대한 예측 인자로 제시하였다. 대량 수혈 개시를 위한 초기 피브리노겐의 최적의 참조값은 210mg/dL이다. 이러한 결과는 초기 피브리노겐 값이 추후 대량 수혈 예측 모델의 개발 시에 하나의 인자로서 유용하게 활용될 수 있음을 제시한다.



참고문헌

1. Lapointe LA, Von Rueden KT. Coagulopathies in trauma patients. AACN Clin Issues 2002;13:192-203.
2. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. Crit Care 2015;19:97.
3. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. J Trauma 2003;54(6):1127 - 30.
4. MacLeod JB, Winkler AM, McCoy CC, Hillyer CD, Shaz BH. Early trauma induced coagulopathy (ETIC): prevalence across the injury spectrum. Injury 2014;45(5):910 - 5.
5. Maegele M, Spinella PC, Schöchl H. The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. Shock 2012;38:450 - 8.
6. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? J Trauma 2009;66:346 - 52.
7. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. J Trauma 2006;60:1228 - 36 discussion 1236-7.
8. Ogura T, Nakamura Y, Nakano M, Izawa Y, Nakamura M, Fujizuka K,

- et al. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the traumatic bleeding severity score. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76:1243 - 50.
9. White NJ. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy: hematology/the education program of the american society of hematology. *American Society of Hematology, Education Program*; 2013;660 - 3.
 10. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:811-817.
 11. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, et al. Primary fibrinolysis is intergral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surgery* 2010;252:434-442
 12. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81(August (2)):360 - 5.
 13. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoor C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost JTH* 2013;11(February (2)):307 - 14.
 14. Umemura T, Nakamura Y, Nishida T, Hoshino K, Ishikura H. Fibrinogen and base excess levels as predictive markers of the need for massive blood transfusion after blunt trauma. *Surg Today* 2016;46:774 - 9.
 15. Nakamura Y, Ishikura H, Kushimoto S et al. Fibrinogen level on

admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: Analyses of a retrospective multicentre observational study. *Injury*. 2017 Mar;48(3):674-679

16. Deras P, Villiet M, Manzanera J, Latry P, Schved JF, Capdevila X, et al. Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:433 - 40.
17. Vandromme MJ, Griffin RL, McGwin Jr. G, Weinberg JA, Rue 3rd. LW, Kerby JD. Prospective identification of patients at risk for massive transfusion: an imprecise endeavor. *Am Surg* 2011;77:155 - 61.
18. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Mizugaki A, Katabami K, Maekawa K, et al. Rapid evaluation of fibrinogen levels using the CG02N whole blood coagulation analyzer. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:267-71.

ABSTRACT

Fibrinogen: Is it useful as a predictor for the initiation of massive transfusion?

Seungwoo Chung

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Associated Professor John Cook-Jong Lee)

Purpose: The mortality rate among trauma patients is still very high; this is mostly related to trauma-induced coagulopathy. In patients with massive bleeding, fibrinogen is one of the first coagulation proteins to decline. Despite the clearly known clinical significance of fibrinogen, few studies have sought to determine whether early fibrinogen level can be used to predict the need for massive transfusion.

Methods: From September 2016 to December 2017, 366 trauma patients in Ajou University Hospital Trauma Center were retrospectively reviewed. Patients with severe trauma (≥ 18 years) with an injury severity score of at least 16 who underwent blunt trauma were eligible. Age, initial systolic blood pressure, initial heart rate, initial Glasgow Coma Scale score, and initial fibrinogen level were evaluated as predictors of massive transfusion. Multivariate logistic regression analysis and receiver operating characteristic

curve were used to determine the optimal cut-off value of fibrinogen for initiating massive transfusions.

Results: The optimal cut-off value for the initial fibrinogen for initiating massive transfusion was found to be 210 mg/dL. Older age, lower initial systolic blood pressure, and higher initial heart rate were also found to be significant predictors of the need for massive transfusion.

Conclusions: We suggested a predictor of the need for massive transfusion in severe blunt trauma patients with unstable vital signs and reduced initial fibrinogen level. These results suggest that the initial fibrinogen level could be useful as a factor in the development of a massive transfusion prediction model.

