



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](#)

의학석사 학위논문

Sepsis-3 로 분류된 Septic shock,
Vasoplegic shock 과 Cryptic shock 의
사망률 비교 분석

The mortality analysis of septic shock patients between
vasoplegic shock and cryptic shock
classified by the Third International Consensus Definitions
for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

울산대학교 대학원

의 학 과

양 원 석

Sepsis-3 로 분류된 Septic shock,
Vasoplegic shock 과 Cryptic shock 의
사망률 비교 분석

지도교수 손창환

이 논문을 의학박사 학위 논문으로 제출함

2017년 10월

울산대학교대학원
의학과
양원석

양원석의 의학박사학위 논문을 인준함

심사위원 김 원 영 인

심사위원 서 동 우 인

심사위원 손 창 환 인

울 산 대 학 교 대 학 원

2017년 10월

국문요약

연구배경

Sepsis 는 여전히 유병율과 사망률이 높은 질환으로서 특히 응급실에서의 빠른 인지와 처치가 중요하다. Sepsis 와 septic shock 의 정의는 지속적으로 보완되고 변화되어 왔는데 Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012 에서의 septic shock 은 lactate 4mmol/L 이상이거나 충분한 수액 처치에도 혈압이 오르지 않는 경우(평균 동맥압 < 65mmHg)로 정의되었다. 이후 Sepsis-3 에서의 septic shock 은 충분한 수액 공급 이후에도 승압제가 필요하고 lactate 값이 2mmol/L 이상인 경우로 변경되었다. 이러한 변화는 보다 위험한 환자를 선별할 수 있게 하지만 이전에 septic shock 으로 정의되던 lactate 값이 4mmol/L 인 cryptic shock 과 수액 처치에 반응하지 않아 승압제를 사용하였으나 lactate 값의 상승이 없는 vasoplegic shock 은 septic shock 에서 제외되었다. 그러나 응급실로 내원하는 환자 군을 대상으로 Sepsis-3 를 검증한 연구는 매우 드물게 보고되었고 cryptic shock 혹은 vasoplegic shock 환자에서도 septic shock 과 비슷한 사망률이 관찰되었다는 이전에 연구들을 고려하면 응급실에 내원한 septic shock 환자를 대상으로 새로운 septic shock 정의에서 제외되는 cryptic shock 혹은 vasoplegic shock 환자들의 사망률을 비교 분석함으로써 Sepsis-3 정의의 유용성을 확인할 필요가 있을 것이다.

연구목적

이전에 정의된 septic shock 환자 군을 각각 cryptic shock, vasoplegic shock 혹은 septic shock -3 군으로 그룹을 나눈 뒤 각 그룹 간의 28 일전 사망률을 비교해보고 새로이 정의된 septic shock 환자 군의 유용성을 확인해보고자 하였다.

연구방법

본 연구는 후향적 연구이며 IRB 를 통과, 승인되어 동의서는 면제되었다. 연구 대상자는 2010 년 1 월 1 일부터 2015 년 12 월 31 일까지 서울아산병원 응급실로 내원한 감염이 의심되고 초기 lactate 가 2mmol/L 이거나 충분한 수액 처치 후에도 승압제가 필요한 환자를 모두 포함하였으며, 소생술 포기이거나 적극적인

치치를 원하지 않거나 타원에서 처치 이후 전원 온 환자 및 하루가 경과되기 전에 타원으로 전원 간 환자는 제외하였다.

연구결과

최종적으로 연구에 포함된 1588 명 중 Sepsis - 3 로 정의된 환자 군(Septic shock-3)은 1004 명(47.0%)이었으며 적절한 수액 치료에도 혈압 상승이 없어 승압제는 필요하나 serum lactate level 이 2mmol/L 이하 인 환자 군(Vasoplegic shock)은 479 명(22.4%)였다. 응급실 내원 당시 저혈압(수축기 혈압이 90mmHg 이하)이고 serum lactate level 이 2mmol/L 이상이었으나 적절한 수액 처치에 반응을 보여 승압제가 필요하지 않는 환자 군(Cryptic shock)은 105 명(4.9%)이었다. (Figure 1)

사망률은 Septic shock-3 군이 23.4%로 가장 높았으며 Cryptic shock 군은 15.2%, Vasoplegic shock 은 8.6%였다. 다변량 분석 결과 septic shock-3 군을 기준으로 다른 군의 사망률과 상대위험도는 Cryptic shock 군은 OR 0.59, $p=0.048$ 이었고 Vasoplegic shock 군은 OR 0.32, $p<0.001$ 로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다. 또한 사망률에 대한 생존커브 분석에서도 각 군간의 유의한 차이가 관찰되었다. (Log Rank test, $p <0.001$) (Figure 2) 각 군내에서 serum lactate 값에 따라 분석하였을 때 Septic shock -3 군에서의 사망률은 2mmol/L 이상 3mmol/L 미만인 군은 18.6%, 3mmol/L 이상 4mmol/L 이하인 군은 22.6%, 4mmol/L 이상인 군은 23.4%로 serum lactate 값이 증가함에 따라 사망률의 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. ($p=0.021$) Cryptic shock 환자 군에서는 lactate 값에 따라 분류된 각각의 군의 사망률은 2mmol/L 이상 3mmol/L 미만인 군은 15.1%, 3mmol/L 이상 4mmol/L 미만인 군은 22.2%이나 4mmol/L 이상의 군에서 사망률이 9.5%(2/23)으로 낮아 세 군에서 사망률의 차이는 관찰되지 않았다. ($p=0.062$)

결론

새로운 sepsis-3 로 정의된 septic shock 환자들은 기존의 정의였던 cryptic shock 혹

은 vasoplegic shock 환자들보다 더 높은 사망률의 환자군이었기에 집중적인 처치가 필요한 고위험환자군을 찾아내는데 유용할 것이다. 그러나 septic shock의 정의에서 제외된 cryptic shock 환자들에서도 15.2%의 사망률이 확인되었기에 저자들은 이러한 환자들을 sepsi로 분류하기보다는 sepsis, cryptic shock, septic shock의 3단계로 분류하는 것을 제안한다.

중심단어: sepsis -3, lactate, septic shock

차 례

국문요약.....	i
표 목 차.....	v
그림 목 차.....	vi
서론.....	1
연구목적.....	3
연구방법.....	4
연구결과.....	9
고찰.....	16
결론.....	18
참고문헌.....	19
영문요약.....	21

표 목차

Table 1. Definition of Sepsis and Septic shock(1992) 11

Table 2. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock
(Sepsis-3) 12

Table 3. General characteristics of Sepsis patients 13

Table 4. Comparison of 28-day mortality and relative risk of each group 14

그림 목차

Figure 1. Flow diagram of patients included in the study 6

Figure 2. Survival curves 28 days after diagnosis, each Group..... 15

서론

Sepsis 는 여전히 사회 전체적으로 중요하고 사망률이 높은 질환이며 이를 이해하기 위한 많은 노력들이 있어왔다.[1-3]. 최근까지도 만성 질환을 가진 노인 인구의 증가와 함께 Sepsis 의 유병율은 10 만명당 457~780 명으로 증가하고 있으며 사망률은 30~50%에 달한다. [1, 3-7] 20 년에 가까운 시간 동안 Sepsis 와 septic shock 의 정의는 지속적으로 보완되고 변화되어 왔다. 1992 년 처음으로 consensus conference 이후 septic shock 은 sepsis 로 인한 저혈압으로 perfusion 장애로 인식하였다. (Table 1)[8] 2001 년에는 1992 년 정의를 보완하고 저혈압과 승압제가 필요한 경우로 정의되었다.[9] 2012 년 Surviving Sepsis Campaign Guidelines 에서의 septic shock 은 sepsis 가 있는 상황에서 적절한 수액 처치에도 혈압이 오르지 않아 승압제가 필요한 경우와 serum lactate 값이 4mmol/L 이상인 경우로 정의되었다.[1] Sepsis 환자는 임상적 증상이나 예후에 따라 cryptic shock(저혈압이 동반되지 않는 젓산혈증), overt shock(수액 처치에도 지속적인 저혈압), nonsustained hypotension(짧은 기간의 저혈압), vasoplegic shock(고젓산혈증이 없는 수액처치에도 지속적인 저혈압), disoxic shock(고 젓산 혈증을 동반한 수액처치에도 지속적인 저혈압) 등으로 다시 구분되어 졌지만 어떠한 부분도 정확한 정의에 대해 consensus 를 이룬 부분은 없었다.[10-14]

Sepsis-3(2016)에서의 septic shock 은 충분한 수액 공급 이후에도 승압제가 필요하고 lactate 값이 2mmol/L 이상인 경우로 변경되었다. (Table 2)[15] 이로 인해 이전에 septic shock 으로 정의되던 lactate 값이 4mmol/L 인 cryptic shock 은 septic shock 에서 제외되었다.

Surviving Sepsis Campaign Guideline 2012 의 septic shock 정의로 나누어진 cryptic shock 과 septic shock 에서 비슷한 사망률을 보이는 연구도 있었으며[13, 16] 응급실 내원 당시에는 cryptic shock 의 표현형이었지만 overt shock 으로 진행된 환자 들을 cryptic to overt shock 군으로 따로 분류하였을 때는 cryptic shock 의 사망률이 현저히 낮고 cryptic to overt shock 과 overt shock 의 사망률이 비슷하지만 cryptic to overt shock 군이 조금 더 높은 것으로 보이는 연구도 있었다. [16]

이전부터 lactate 값은 tissue perfusion 의 장애 정도를 반영하고 sepsis 환자를 구분하는데 많이 사용되었다.[1, 17-19] sepsis 로 입원한 환자와 응급실로 내원한 환자에서 저혈압 동반 유무와 상관없이 serum lactate level 은 사망률과 상관관계를 보였다.[12, 20] 승압제가 필요한 septic shock 에서 고 젖산혈증의 유무가 사망률과 강력한 상관관계를 보이는 연구도 있었다. [10, 11, 14, 19, 21] overt shock 에서 cryptic shock 보다 높은 사망률을 보이지만 혈중 젖산 농도가 2.5mmol/L 이하인 vasoplegic shock 에서는 10%미만의 아주 낮은 사망률을 보이는 연구도 있어서 [14] sepsis 의 분류에 고 젖산혈증의 유무는 중요한 인자로 생각된다.

연구목적

이전에 정의된 septic shock 환자 군을 각각 Cryptic shock, Vasoplegic shock 혹은 Septic shock-3 군으로 그룹을 나눈 뒤 각 그룹 간의 28 일전 사망률을 비교해보고 새로이 정의된 septic shock 환자 군의 유용성을 확인해보고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상

본 연구는 의무기록 분석을 통한 후향적 연구 방법으로 IRB 를 통과, 승인되어 동의서는 면제되었다.

연구 대상자는 2010 년 1 월 1 일부터 2015 년 12 월 31 일까지 서울 아산병원 응급의료센터로 내원한 만 18 세 이상의 환자 중에서 감염성 질환이 의심되는 환자들로 초기 lactate 값이 2mmol/L 이거나 lactate 값과 상관없이 충분한 수액치료에도 승압제가 필요한 환자를 포함하였다.

타 병원에서 초기 치료 이후 본원으로 전원 온 환자나 응급실에서 심폐소생술을 한 환자, 수술적 처치가 필요한 환자는 연구에서 제외하였다. 전체 2987 명의 sepsis 환자중에서 이미 본원에서 말기 암으로 진단받은 환자 510 명과 적극적인 치료를 거부한 환자 339 명을 제외하였다..

본 연구에서는 septic shock 정의가 변화함에 따라 제외되는 cryptic shock 의 사망률을 비교하고 serum lactate 값의 중요성을 확인하고자 응급실 내원 당시에는 수축기 혈압이 90mmHg 미만이었고 고 젖산혈증(2mmol/L 이상)을 보이지만 수액 공급 이후 승압제가 필요하지 않는 군을 cryptic shock 으로 지정하여 응급실 내원 당시 감염의 증거가 있어 serum lactate 값이 2mmol/L 이상이지만 내원 당시부터 재실 기간동안 혈압이 낮지 않은 550 명을 추가로 제외하고 전체 1588 명이 연구에 포함되었다.

이 중 Sepsis -3 로 정의된 적절한 수액 치료에도 serum lactate 값이 2mmol/L 이상이며 승압제가 필요한 환자 군은 1004 명(47.0%)였으며 이를 Septic shock-3 군으로 지정하였다.

Septic shock-3 군 중 serum lactate 값이 2mmol/L 이상 3mmol/L 미만 인 환자는 323 명(32.3%), 3mmol/L 이상 4mmol/L 미만인 환자는 195 명(19.4%), 4mmol/L 이상인 환자는 486 명(48.4%)였다.

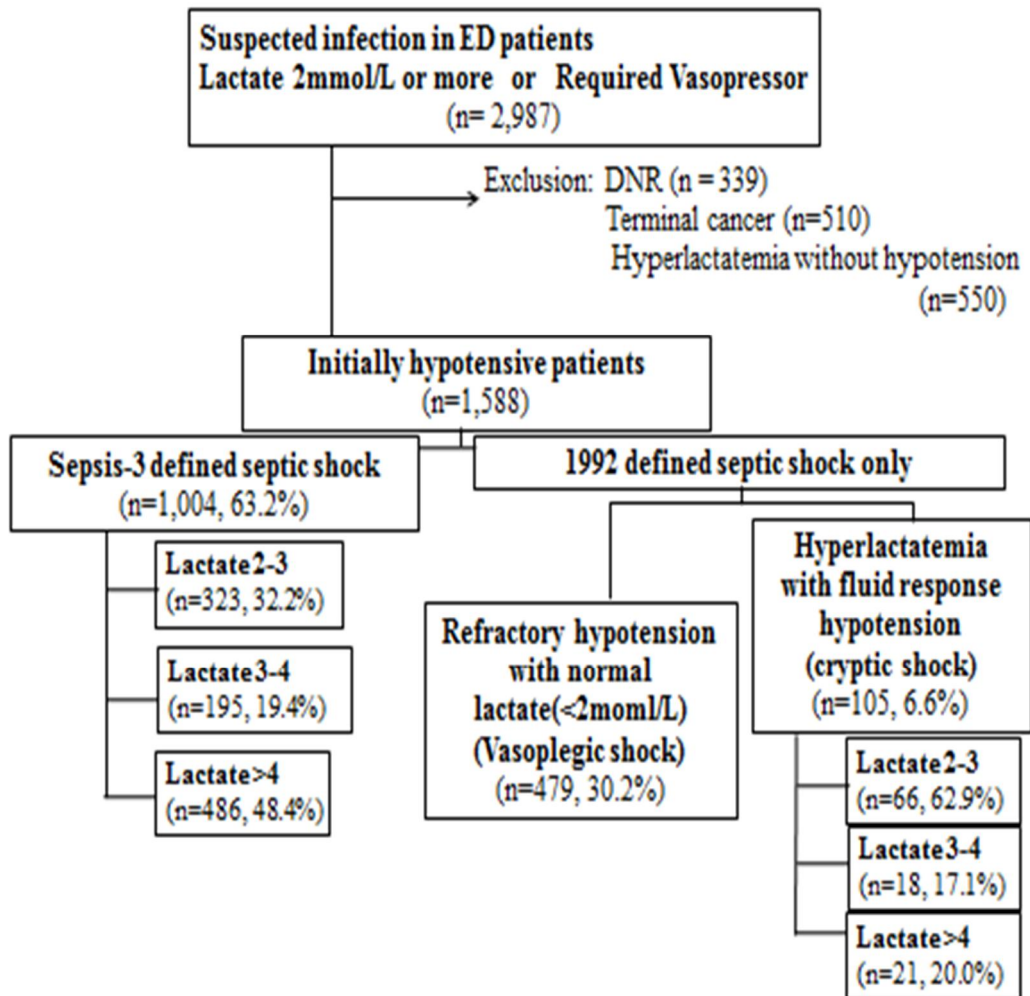
적절한 수액 치료에도 혈압이 오르지 않아 승압제는 필요하지만 serum lactate

값이 2mmol/L 이하 인 환자 군은 479 명(22.4%)였으며 이를 Vasoplegic shock 군으로 지정하였다.

응급실 내원 당시 저혈압 (수축기 혈압이 90mmHg 이하)이고 serum lactate 값이 2mmol/L 이상이었으나 적절한 수액 처치에 반응을 보여 승압제가 필요하지 않는 환자 군은 105 명(4.9%)였으며 이를 Cryptic shock 로 지정하였다.

Cryptic shock 중 serum lactate level 이 2mmol/L 이상 3mmol/L 미만 인 환자는 66 명(62.9%), 3mmol/L 이상 4mmol/L 미만인 환자는 18 명(17.1%), 4mmol/L 이상인 환자는 21 명(20.0%)였다. (Figure 1)

Figure 1. Flow diagram of patients included in the study



2. 자료 조사

모든 대상의 환자의 내원 당시 환자의 연령, 성별, 고혈압, 당뇨, 뇌졸중, 심혈관질환, 폐질환, 만성 신부전, 간경화, 조절되지 않는 전이된 암 여부 등의 동반 질환과 혈압과 심박수, 체온을 포함한 초기 생체 징후와 serum lactate 값을 포함한 초기 혈액검사 및 Sequential Organ Failure Assessment score, 입원 경과 및 사망 유무 등을 전자 의무기록과 의료보험기록 등을 통해 조사하였다. serum lactate 값은 응급실 내원 당시 값과 이후 추적 검사 값을 모두 조사하고 변화값을 기록하여 군을 나누는데 사용하였다.

최종 진료결과지표로는 28 일 사망률을 정하였으며 30 일전에 퇴원 후 추적관찰이 되지 않는 경우는 의료 보험 기록을 통해 조사하였다.

3. 통계학적 분석

통계 검정은 SPSS 23.0 프로그램 (IBM corp., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 연속형 변수의 경우에는 중앙값과 사분위 수로 표시하였으며 명목형 변수의 경우에는 빈도수(%)로 표시하였다.

각 군 간의 연속형 변수의 비교는 one way Analysis of Variance 를 시행하였으며 각 군 내에서 serum lactate 값에 따른 군간의 사망률의 비교는 Chi-square test 나 Fisher's exact test 를 시행하였다.

각 Group 간의 28 일 사망률의 차이 및 상대 위험도는 Logistic 회귀 분석을 시행하였으며 각 군 간의 시간에 따른 생존율을 Kaplan-Meyer graph 를 이용하였다.

모든 검정에서 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

연구결과

최종적으로 연구에 포함된 환자는 1588 명으로 평균 나이는 66 세(58 세~74 세)이고 남자는 947 명으로 전체 환자의 60.0%였다. 292 명의 환자가 28 일 이내 사망하였으며 전체 환자의 18.4%였다.

Sepsis - 3 으로 정의된 적절한 수액 치료에도 serum lactate level 이 2mmol/L 이상이며 승압제가 필요한 환자 군을 Septic shock-3 군으로, 응급실 내원 시 혹은 추적 검사에서 serum lactate level 이 2mmol/L 미만이지만 승압제가 필요한 환자 군을 Vasoplegic shock 군으로, 응급실 내원 당시에는 수축기 혈압이 65mmHg 이하였지만 적절한 수액 치료 이후 혈압이 회복되어 승압제가 필요하지 않았지만 serum lactate 값이 2mmol/L 이상인 환자 군을 Cryptic shock 군으로 지정하였다.

세 군을 비교한 결과 평균 연령, 성별 비가 군별로 차이가 있었으며 기저 질환으로 당뇨, 간경화 유무가 의미 있는 차이를 보였지만 고혈압, 폐질환, 심혈관계 질환, 만성 신부전, 조절되지 않는 전이된 암 등은 유의한 차이를 보이지 않았다.

응급실 내원 당시 생체 지표 및 혈액 검사 결과에 따른 평균 동맥압, Hemoglobin, platelet, Blood urea nitrogen, Total Bilirubin, Glucose, CRP, SOFA score 등은 의미 있는 차이를 보였지만 체온, White blood Cell count, PT(INR), creatinine 의 경우는 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 3)

Septic shock-3 군의 전체 사망률은 23.4%였으며 serum lactate 값으로 나누어진 각각의 군의 사망률은 2mmol/L 이상 3mmol/L 미만인 군은 18.6%, 3mmol/L 이상 4mmol/L 이하인 군은 22.6%, 4mmol/L 이상인 군은 23.4%였으며 세 군의 사망률이 차이는 p 값이 0.021 로 의미있는 차이를 보였으며 serum lactate 값이

증가함에 따라 사망률의 유의한 차이를 관찰할 수 있었다.

Vasoplegic shock 군의 전체 사망률은 8.6%였다.

Cryptic shock 군의 전체 사망률은 15.2%였으며 serum lactate 값으로 나누어진 각각의 군의 사망률은 2mmol/L 이상 3mmol/L 미만인 군은 15.1%, 3mmol/L 이상 4 mmol/L 미만인 군은 22.2%, 4mmol/L 이상의 군에서 사망률이 9.5%(2/23)으로 낮아 세 군에서 사망률의 차이는 관찰되지 않았다.($p=0.062$)

다변량 분석 결과 septic shock-3 군을 기준으로 다른 군의 사망률과 상대위험도는 Cryptic shock 군은 OR 0.59, $p=0.048$ 이었고 Vasoplegic shock 군은 OR 0.32, $p<0.001$ 로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다.

Table 1. Definition of Sepsis and Septic shock(1992)[8]

<1992-ACCP-SCCM Consensus Conference >

Infection

A microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissues by those organisms.

Bacteremia

Presence of Viable bacteria in the blood. The presence of viruses, fungi, parasite in the blood should be described similarly as Viremia, Fungemia etc.

SIRS

Systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults

Sepsis

A syndrome of suspected or proven infection with at least two of the four SIRS Criteria;

1. Heart rate >90 beats/min
2. Respiratory rate >20 breaths/min or PaCO₂ < 32mmHg
3. Temperature >38°C or <36°C
4. White blood cell >12000/mm³, <4000/mm³, or >10% immature cells

Severe sepsis

Sepsis associated with *organ dysfunction, hypoperfusion, or sepsis-induced hypotension*. Hypoperfusion abnormalities Include lactic acidosis, oligouria, or an acute alteration in mental state.

Septic Shock

Sepsis-induced hypotension persisting despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities or organ dysfunction.

Multiple organ dysfunction syndrome(MODS)

Presence of altered organ function in an acutely ill patient such that homeostatis cannot be maintained without intervention.

Table 2. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock

(Sepsis -3)[15]

<Sepsis - 3>

Sepsis

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.

Organ dysfunction

Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score ≥ 2 points consequent to the infection.

- The baseline SOFA score can be assumed to be zero in patients not known to have preexisting organ dysfunction.
- A SOFA score ≥ 2 reflects an overall mortality risk of approximately 10% in a general hospital population with suspected infection. Even patients presenting with modest dysfunction can deteriorate further, emphasizing the seriousness of this condition and the need for prompt and appropriate intervention, if not already being instituted.

qSOFA

Patients with suspected infection who are likely to have a prolonged ICU stay or to die in the hospital can be promptly identified at the bedside with qSOFA, ie, alteration in mental status, systolic blood pressure ≤ 100 mmHg, or respiratory rate ≥ 22 /min

Septic shock

Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.

Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with **persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP ≥ 65 mmHg and having a serum lactate level > 2 mmol/L (18mg/dL) despite adequate volume resuscitation.** With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%.

Abbreviation : MAP , mean arterial pressure ; qSOFA , quick SOFA ; SOFA, Sequential[Sepsis-related] Organ Failure Assessment.

Table 3. General characteristics of Sepsis patients

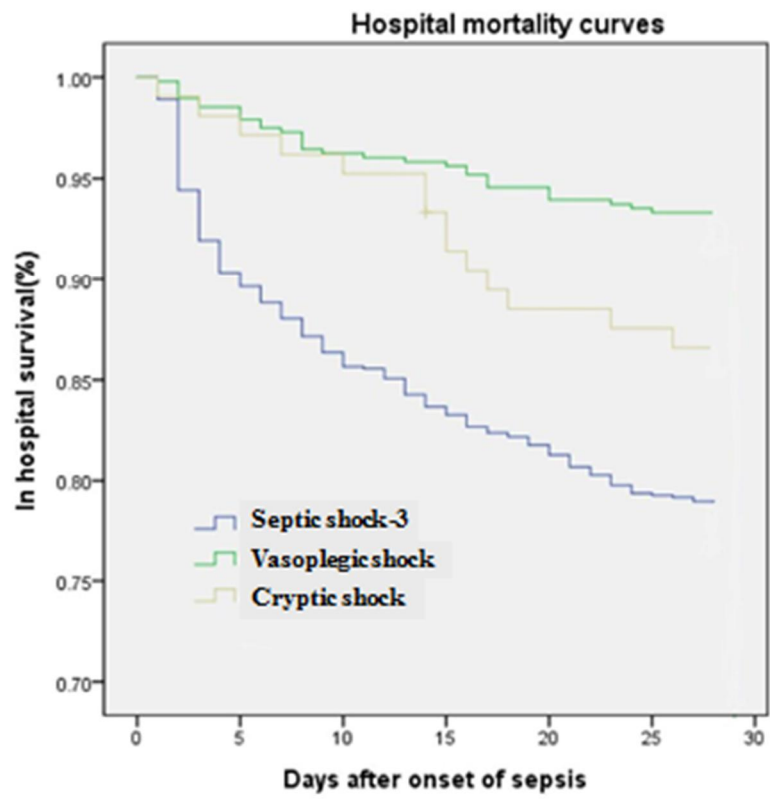
	Group 1	Group2	Group3	
	Sepsis-3	Vasoplegic shock	Cryptic shock	
hypotension initially	Yes	Yes	Yes	
hypotensive after fluid (need vasopressor)	Yes	Yes	No	P-value
lactate (mmol/L)	≥2 (n=1004)	<2 (n=476)	≥2 (n=105)	
Age, years	66.0(58.0~73.0)	64.0 (55.5~72.0)	67.0 (60.0~74.0)	0.007
males	617 (61.5)	257(54.0)	73(69.5)	0.002
Hypertension	286 (28.4)	127 (26.7)	32 (30.5)	0.619
Diabetes	333 (33.2)	88 (18.5)	29 (27.6)	0.003
Stroke	55 (5.5)	36 (7.6)	16 (15.2)	0.001
CadioVascularDisease	80 (8.0)	30 (6.3)	4 (3.8)	0.189
Pulmonary Disease	66 (6.8)	39 (8.2)	13 (12.4)	0.076
Chronic renal failure	42 (4.0)	32 (6.7)	1 (1.0)	0.072
Liver cirrhosis	133 (13.2)	34 (7.1)	6 (5.7)	<0.001
Cancer with metastasis	377 (37.6)	174 (36.6)	51 (48.9)	0.113
Mean arterial pressure, mmHG	71.3(59.0~89.7)	71.0 (61.3~80.3)	63.0 (52.0~67.0)	<0.001
Pulse rate , per minute	108 (90~127)	103 (85~118)	108 (90~125)	0.020
Body temperature ,°C	37.4(36.5~38.7)	37.6 (36.5~38.7)	37.4 (36.7~38.3)	0.288
White Blood Cell Count, *10 ³ /L	10.0 (4.0~16.0)	11.0 (6.0~15.0)	10.0 (5.0~15.0)	0.945
Hemoglobin , g/dL	11.0 (9.3~12.8)	10.6 (9.1~12.3)	10.9 (9.3~13.0)	0.034
Platelet, *10 ³ /L	141 (76~218)	175 (113~253)	179 (126~273)	<0.001
PT , INR	1.27 (1.13~1.51)	1.16 (1.07~1.29)	1.220 (1.10~1.37)	0.523
Blood urea nitrogen, mg/dL	26 (18~40)	21 (14~31)	21.0 (15.0~38.0)	<0.001
Creatinine, mg/dL	1.4 (1.0~2.2)	1.1 (0.8~1.6)	1.0 (0.7~1.5)	0.263
AST, U/L	49 (29~98)	32 (22~55)	29 (21~44)	<0.001
ALT, U/L	29 (17~62)	23 (15~43)	18 (13~34)	0.005
Total Bilirubin, mg/dL	1.3 (0.8~2.7)	1.0 (0.7~1.7)	0.8 (0.6~1.5)	<0.001
Glucose, mg/dL	135 (106~188)	127 (107~152)	146 (115~227)	<0.001
CRP, mg/dL	13.5 (5.8~21.8)	12.1 (5.3~18.9)	10.6 (4.5~18.5)	0.004
SOFA	8.0 (6.0~10.0)	3.0 (1.0~4.0)	3.0 (2.0~5.0)	<0.001

Date are shown as median with interquartile range or number(%)

Table 4. Comparison of 28-day mortality and relative risk of each group

Shock Group	Lactate category (mmol/L)	No (% of total) (n=1588)	Acute Hospital mortality No (%)	X2 Test for trend	Mortality, Adjusted OR (95% CI)	P
Septic shock -3	≥ 2 to <3	323 (20.3)	60 (18.6)	0.021	1 (Reference)	
	≥ 3 to <4	195 (12.3)	44 (22.6)			
	≥ 4	486 (30.6)	131 (27.0)			
	all	1004 (63.2)	235 (23.4)			
Vasoplegic shock	<2	476 (30.0)	41 (8.6)	NA	0.32 (0.22~0.45)	<0.001
Cryptic shock	≥ 2 to <3	66 (4.2)	10 (15.1)	0.58	0.59 (0.34~1.02)	0.048
	≥ 3 to <4	18 (1.1)	4 (22.2)			
	≥ 4	21 (1.3)	2 (9.5)			
	all	105 (6.6)	16 (15.2)			

Figure 2. Survival curves 28 days after diagnosis, each Group



(Log Rank test: $P < 0.001$)

고찰

본 연구는 서울 소재 일개 병원에서 6 년간 응급실로 내원한 성인 septic shock 환자 중 1588 명을 대상으로 연구를 시행하였다. Serum lactate 값과 초기 수액 처치에 대한 반응을 기준으로 세 군으로 나누고 각 군 간의 사망률을 비교하여서 sepsis-3(2016)으로 정의된 Septic shock -3 가 다른 군에 비해 유의하게 사망률이 높게 확인이 되었으며 각 군 내에서도 serum lactate 값에 따라 유의한 사망률의 차이를 보였다.

Sepsis-3 이전 정의에 따라 sepsis, severe sepsis, septic shock 등의 sepsis 의 임상 표현형에 따른 사망률을 예측하려는 많은 시도가 있었다. [10-14]

cryptic shock 과 overt shock 에서 사망률의 유의한 차이를 보이지 않은 경우도 있었고 [13, 14] cryptic shock 이 overt shock 에 비해 사망률이 현저히 낮지만 많은 연구에서 사망률이 비슷하게 나온다는 점을 설명하기 위해 응급실 내원 당시에는 cryptic shock 이었으나 overt shock 으로 환자의 임상 양상이 변화하는 경우의 환자를 따로 cryptic to overt shock group 으로 지정하여 cryptic shock 에서 분리하여 예후를 확인하였으며 큰 차이는 없지만 overt shock 보다 더 안 좋은 것으로 확인한 연구도 있었다. [16]

serum lactate level 을 이용하여 severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock, dysoxic shock 으로 구분하여 각기 사망률을 구하여 유의한 차이를 구한 연구도 있었다. [21]

본 연구에서는 기존의 sepsis 의 분류로는 사망률의 차이가 명확하지 않은 경우가 있었으나 응급실로 내원하는 환자를 대상으로 sepsis-3 로 정의된 환자 군의 사망률을 확인하고 유의하게 차이가 난다는 점을 확인하기 위해 상대적으로 많은 환자 수를 포함하고 응급실 내원 당시와 초기 수액 처치 이후의 serum lactate 값을 모두 추적하였다.

본 연구에서는 cryptic shock 을 이전 연구들과는 달리 응급실 내원 당시 감염이 의심되고 serum lactate 값이 2mmol/L 이상이고 저혈압이었지만 수액치료 이후

승압제가 필요하지 않은 군으로 지정하고 저혈압이 없었던 환자들을 제외하였다.

이러한 Cryptic shock 군의 정의로 우연히 hyperlactatemia 를 보이거나 infection 으로 인한 hyperlactatemia 인지 아닌지 애매한 환자들을 제외하여 shock 의 표현형이 명확한 환자들을 선택함으로써 이전 연구들의 Cryptic shock 군보다 더욱 선택적으로 예후가 더 나쁠 것으로 생각되는 환자를 선택하였지만 Septic shock-3 군과는 사망률의 차이가 유의함을 확인하였다.

Serum lactate 값이 대한 많은 논문에서 sepsis 및 septic shock 에서 사망률을 예측하는 인자로 연구되어왔으며 강한 연관 관계를 가지고 있었으며[10, 11, 14, 19, 21] 본 연구에서도 Septic shock-3 군 내에서 serum lactate 값에 의해 나누어진 환자 군에서 유의한 사망률의 차이를 보여 serum lactate 값의 중요성을 다시 한번 확인하였다.

또한 Cryptic shock 군이 Vasoplegic shock 군보다 높은 사망률을 보이는 것도 serum lactate 값의 중요성을 한번 더 강조하는 결과이다.

Cryptic shock 군에서 serum lactate 값에 따라 사망률의 차이의 p 값이 유의하지 않은 것은 관측수가 작아서인 것으로 사료된다.

본 연구는 서울 소재 일개 병원의 응급실의 환자를 대상으로 전자의무기록을 통해 시행된 후향적 연구로서 selection bias 를 피할 수 없다는 한계가 있으며 이 결과를 일반화 시키기에도 제한점이 있을 것이다. 또한 severe sepsis 군을 비교하지 못한 것도 본 연구의 제한점이다.

결론

새로운 sepsis-3 로 정의된 septic shock 환자들은 기존의 정의였던 cryptic shock 혹은 vasoplegic shock 환자들보다 더 높은 사망률의 환자군이었기에 집중적인 처치가 필요한 고위험환자군을 찾아내는데 유용할 것이다. 그러나 septic shock 의 정의에서 제외된 cryptic shock 환자들에서도 15.2%의 사망률이 확인되었기에 저자들은 이러한 환자들은 sepsis 로 분류하기보다는 sepsis, cryptic shock, septic shock 의 3 단계로 분류하는 것을 제안한다.

참고문헌

1. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive Care Med, 2013. **39**(2): p. 165-228.
2. Silva, E., et al., *Surviving sepsis campaign: a project to change sepsis trajectory*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2006. **6**(2): p. 217-22.
3. Silva, E., et al., *Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R251-60.
4. Phua, J., et al., *Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study*. Bmj, 2011. **342**: p. d3245.
5. Sogayar, A.M., et al., *A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units*. Pharmacoeconomics, 2008. **26**(5): p. 425-34.
6. Mellhammar, L., et al., *Sepsis Incidence: A Population-Based Study*. Open Forum Infect Dis, 2016. **3**(4): p. ofw207.
7. Henriksen, D.P., et al., *Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients-a population-based survey*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 13-21.
8. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
9. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
10. Hernandez, G., et al., *Persistent Sepsis-Induced Hypotension without Hyperlactatemia: A Distinct Clinical and Physiological Profile within the Spectrum of Septic Shock*. Crit Care Res Pract, 2012. **2012**: p. 536852.
11. Hernandez, G., et al., *Persistent sepsis-induced hypotension without*

- hyperlactatemia: is it really septic shock?* J Crit Care, 2011. **26**(4): p. 435.e9-14.
12. Howell, M.D., et al., *Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection*. Intensive Care Med, 2007. **33**(11): p. 1892-9.
 13. Puskarich, M.A., et al., *Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock*. Resuscitation, 2011. **82**(10): p. 1289-93.
 14. Sterling, S.A., et al., *Characteristics and outcomes of patients with vasoplegic versus tissue dysoxic septic shock*. Shock, 2013. **40**(1): p. 11-4.
 15. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-10.
 16. Hwang, S.Y., et al., *Association between hemodynamic presentation and outcome in sepsis patients*. Shock, 2014. **42**(3): p. 205-10.
 17. Bakker, J., et al., *Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock*. Am J Surg, 1996. **171**(2): p. 221-6.
 18. Bakker, J., M.W. Nijsten, and T.C. Jansen, *Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients*. Ann Intensive Care, 2013. **3**(1): p. 12.
 19. Mikkelsen, M.E., et al., *Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*. Crit Care Med, 2009. **37**(5): p. 1670-7.
 20. Trzeciak, S., et al., *Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection*. Intensive Care Med, 2007. **33**(6): p. 970-7.
 21. Ranzani, O.T., et al., *Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock*. Rev Bras Ter Intensiva, 2013. **25**(4): p. 270-8.

영문요약

Background

Sepsis is still a disease with a high prevalence rate and mortality rate. Rapid recognition and treatment of sepsis is important in the emergency room. The definition of sepsis and septic shock has been consistently supplemented and changed. The septic shock at the Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012 was defined as the low blood pressure(mean arterial pressure <65 mm Hg) after adequate fluid treatment or serum lactate level is 4 mmol / L or more. The septic shock in Sepsis-3 was then changed to a case in which the vasopressor is required and the lactate level is more than 2 mmol / L after adequate fluid treatment. So, cryptic shock with a lactate value of 4 mmol / L and vasoplegic shock required vasopressor without a rise in lactate level were previously defined as a septic shock but they are excluded from the septic shock(sepsis-3). Studies of Sepsis-3 in patients with an emergency department was rarely reported. Considering previous studies that mortality similar to septic shock was observed in patients with cryptic or vasoplegic shock, it is necessary to confirm the validity of the Sepsis-3 definition by comparing mortality rates of patients with cryptic shock or vasoplegic shock who are excluded from the

definition of new septic shock in patients with septic shock in the emergency department

Objective

The previously defined septic shock patients were classified as cryptic shock, vasoplegic shock or septic shock-3 group, 28 days mortality rate of each group was evaluated. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of newly defined septic shock patients.

Methods

This study was a retrospective study and was approved by IRB, and the consent form was waived. The subjects included all patients who were suspected to have an infection at the emergency room of Asan Medical Center from January 1, 2010 to December 31, 2015, whose initial lactate was 2 mmol / L or required vasopressor to maintain blood pressure.(mean arterial pressure >65mmHg). Patients who did not want to be resuscitated or active treatment and who had been in the other hospital since the treatment, and who were discharged and transferred to other hospital before one day were excluded

Results

Among the 1588 patients included in the study, 1004 patients (47.0%) were defined as Septic shock-3 by Sepsis - 3, 479 patients(22.4%) with serum lactate level less than 2mmol/L and needed vasopressor were defined by Vasoplegic shock. 105 patients (4.9%) had hypotension In the emergency department (systolic blood pressure <90 mmHg) and serum lactate level was > 2 mmol / L defined as Cryptic shock (Figure 1). Multivariate analysis showed that mortality and relative risk of other groups were OR 0.59 and $p = 0.048$ in the Cryptic shock group and OR 0.32, $p < 0.001$ in the Vasoplegic shock group, respectively, in the septic shock-3 group. In addition, survival curve analysis of mortality showed significant differences between the groups (Log Rank test: $p < 0.0001$) (Figure 2). In the Septic shock-3 group, the mortality rate was 18.6% in patients over 2 mmol / L less than 3 mmol /L, 22.6% in the group of 3 mmol / L or more and 4 mmol / L, 23.4% in the group with 4 mmol / L or more. As the serum lactate level increased, a significant difference in mortality was observed. ($p = 0.021$) In the Cryptic shock group, the mortality rate in each group classified according to the lactate value was 15.1% in the group with less over than 2 mmol / L less than 3 mmol / L and 22.2% in the group with over than 3mmol/L less than 4 mmol /L, 9.2% in the group with over than 4mmol/L.($P = 0.062$). There was no difference in mortality among the three groups ($p = 0.062$).

Conclusion

Septic shock patients defined as new sepsis-3 may be useful in identifying high-risk patients who need intensive care because they are at higher mortality than patients with cryptic shock or vasoplegic shock. However, mortality of cryptic shock patients were excluded from the definition of septic shock was observed 15.2% and the authors suggest that these patients should be classified into three stages: sepsis, cryptic shock, and septic shock rather than sepsis.

Keywords: sepsis-3、 lactate、 septic shock