

## 급성 폐손상 소아 환자에서 조기 예후 인자로서의 antithrombin-III

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이영승 · 김성국 · 강은경 · 박준동

**Antithrombin-III as an early prognostic factor in children with acute lung injury**Young Seung Lee, M.D., Seonguk Kim, M.D.  
Eun Kyeong Kang, M.D., and June Dong Park, M.D.*Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea***Purpose :** To evaluate the potential prognostic value of the antithrombin-III (AT-III) level in the children with acute lung injury (ALI), we analyzed several early predictive factors of death including AT-III level at the onset of ALI and compared the relative risk of them for mortality.**Methods :** Over a 18-month period, a total of 198 children were admitted to our pediatric intensive care unit and 21 mechanically ventilated patients met ALI criteria, as defined by American-European consensus conference, i.e., bilateral pulmonary infiltrates and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  lower than 300 without left atrial hypertension. Demographic variables, hemodynamic and respiratory parameters, underlying diseases, as well as Pediatric Risk of Mortality-III (PRISM-III) scores and Lung Injury Score (LIS) at admission were collected. AT-III levels were measured within 3 hours after admission. These variables were compared between survivors and non-survivors and entered into a multiple logistic regression analysis to evaluate their independent prognostic roles.**Results :** The overall mortality rate was 38.1% (8/21). Non-survivors showed lower age, lower lung compliance, higher PEEP, higher oxygenation index (OI), lower arterial pH, lower  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , higher PRISM-III score and LIS, and lower AT-III level. PRISM-III score, LIS, OI and decreased AT-III level (less than 70%) were independently associated with a risk of death and the odds ratio of decreased AT-III level for mortality is 2.75 (95% confidence interval: 1.28-4.12)**Conclusion :** These results suggest that the decreased level of AT-III is an important prognostic factor in children with ALI and the replacement of AT-III may be considered as an early therapeutic trial. (*Korean J Pediatr* 2007;50:443-448)**Key Words :** Acute lung injury, Mortality, Prognostic factor, Antithrombin-III

## 서 론

급성 폐손상(acute lung injury, ALI) 또는 급성 호흡부전증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)은 성인에서는 물론 소아연령에서도 높은 이환율과 사망률로 인하여 임상적으로 매우 중요한 질환 중의 하나이다. 급성 폐손상 또는 급성 호흡부전증후군의 진단은 American-European consensus conference의 진단기준에 따라 좌심방 압력이 높지 않은 상태에서

흉부 X-선 검사 상 양측 폐야에 음영이 증가한 폐부종 소견을 보이면서  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  값이 300 이하이면 급성 폐손상, 200 이하면 급성 호흡부전증후군으로 정의한다<sup>1)</sup>. 급성 폐손상의 원인은 매우 다양하여 폐 자체의 병변에 의해서 발생하기도 하지만 폐혈증이나 체장염 등에 이차적으로 발생하는 경우도 있다<sup>2)</sup>. 급성 폐손상의 병리소견을 보면 주로 염증반응에 의하여 폐포 내에 공기 대신 염증세포와 단백질성 물질이 차게 되고 유리질막이 생기게 되며 폐간질(pulmonary interstitium)에도 염증세포의 침윤을 보인다. 이 과정에서 여러 가지 사이토카인들이 역할을 하게 되고 특히 혈액 응고 기능의 이상을 보이는 경우가 많다<sup>3)</sup>. 급성 폐손상의 예후는 원인질환에 따라 다양하지만 호흡부전의 정도에 따라 많은 차이를 보이게 되며 예후와 관련된 인자가 여러 가지 보고되고 있다<sup>4)</sup>. 이에 저자들은 급성 폐손상이 있는 소

접수 : 2007년 2월 06일, 승인 : 2007년 4월 2일  
책임저자 : 박준동, 서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : June Dong Park, M.D.  
Tel : 02)2072-3359 Fax : 02)762-3359  
E-mail : jdparkmd@snu.ac.kr

아에서 혈액 응고 과정에서 중요한 역할을 하는 antithrombin-III(AT-III)의 예후인자로서의 의미를 확인하고자 대상 환자에서 진단 초기의 AT-III 값을 측정하고 사망여부에 따라 AT-III 값을 비교 분석하고 지금까지 예후인자로 보고된 여러 인자들과 비교하였다.

음영의 증가로 나타나는 폐부종 소견과 더불어 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 값이 300 이하인 경우로 정의하였다<sup>1)</sup>.

### 3) 통계분석

각 변수들에 대해서는 비연속변수는 빈도를 측정하고 연속변수는 중간값과 범위를 측정하였으며 사망여부에 따라 두 군으로 분류한 후 연속변수에 대해서는 Mann-Whitney U 검사를 이용하여 비교분석하고 비연속변수에 대해서는 Fisher's exact 검사를 이용하여 비교분석하였다. PRISM-III 값과 AT-III 값에 대해서는 Spearman 계수를 측정하여 상관관계를 확인하였고, 단변수 회귀분석을 함께 시행하였다. 단변수 분석에서 사망여부에 따라 통계적으로 유의하게 차이가 있는 변수에 대해서는 중회귀 분석(multiple logistic regression test)을 시행하여 상대위험도를 측정하였으며 통계적 유의성은 P 값이 0.05이하인 경우 정의하였고 통계는 SPSS 프로그램(version 12.0)을 이용하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 6월부터 2005년 12월까지 18개월 동안 서울대학교병원 소아중환자실에 입원한 198명의 환자 중 급성 폐손상의 정의를 만족하고 기계적 환기요법을 받은 21명의 환자를 대상으로 하였다.

### 2. 방법

#### 1) 예후인자로서 분석한 변수

대상 환자의 성별, 연령, 입원전의 상태 등 인구의학적인 변수를 기록하였으며 기저질환과 함께 pH, 동맥혈 이산화탄소 분압, 산소화 지수(oxygenation index) 등 초기 안정화 이후의 호흡지수들, 기계적 환기요법의 여러 설정 등을 측정하였으며, 혈압과 폐 유순도 및 기도 저항을 측정하였다. 특히 중환자실 입원 24시간 이내의 Pediatric Risk of Mortality-III(PRISM-III) 점수<sup>5)</sup>, Lung Injury Score(LIS)<sup>6)</sup>를 측정하였고 입원 3시간 내에 AT-III 값을 측정하였다.

#### 2) 급성 폐손상의 정의

급성 폐손상은 좌심방 고혈압의 임상적 증거가 없는 상태(좌심방 압력 18 mmHg 이하)에서 흉부 X-선 검사 상 전반적인

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

연구기간인 18개월 동안 서울대학교 어린이병원 소아중환자실에 입원한 환자는 모두 198명이었으며 이 중 21명의 환자가 진단 기준을 만족하여 연구에 포함되었다. 대상 환자 중 남자가 13명으로 61.9%였고 연령은 5(1-14)세였다. 급성 폐손상이 발생한 장소가 병원이 아닌 경우가 33.3%였고 기저질환이 폐 병변인 경우가 66.7%였다. 대상 환자 중 AT-III 값이 70% 이하인 경우가 9명(사망한 환자: 6명, 생존한 환자: 3명)으로 42.9%였고 8명의 환자가 사망하여 사망률은 38.1%였다.

**Table 1.** Comparison of Characteristics of Survivors and Non-survivors

Variables	Survivors (n=13)	Non-survivors (n=8)	P value
Sex, male n (%)	7 (53.8)	6 (75.0)	NS
Age, yr (range)	5 (2-14)	4 (1-12)	NS
Location before admission, community n (%)	4 (30.8)	3 (37.5)	NS
Underlying disease, pulmonary n (%)	9 (69.2)	5 (62.5)	NS
Arterial pH, (range)	7.32 (7.18-7.45)	7.21 (6.98-7.35)	<0.05
PaCO <sub>2</sub> , mmHg (range)	49 (28-98)	55 (24-105)	NS
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , (range)	155 (75-285)	120 (55-260)	<0.01
Oxygenation index, (range)	17 (6-42)	23 (8-50)	<0.05
PEEP	6 (3-13)	10 (6-18)	<0.05
Systolic blood pressure, mmHg (range)	95 (70-150)	92 (75-143)	NS
Diastolic blood pressure, mmHg (range)	65 (42-95)	68 (45-92)	NS
Lung compliance, mL/cmH <sub>2</sub> O/kg (range)	0.9 (0.5-2.1)	0.6 (0.2-1.8)	<0.05
Airway resistance, cmH <sub>2</sub> O/mL/sec, (range)	398 (315-540)	465 (325-673)	NS
LIS, (range)	2.1 (1.7-3.5)	2.9 (2.0-4.3)	<0.05
PRISM-III score, (range)	13 (3-22)	18 (9-31)	<0.05
AT-III, (range)	75 (55-105)	56 (35-97)	<0.05

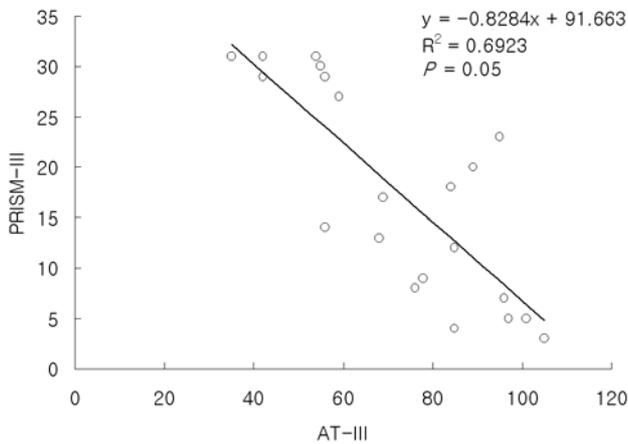
Abbreviations : PEEP, positive end-expiratory pressure; LIS, lung injury score; PRISM-III, pediatric risk of mortality-III; AT-III, antithrombin-III

## 2. 단변수 분석

사망에 따른 두 군 간의 비교에서 성별, 연령, 입원 전의 위치, 기저질환은 차이가 없었으며 초기 안정화 이후의 동맥혈 이산화탄소분압, 혈압은 차이가 없었고, 기도저항도 두 군 간에 차이가 없었다. 하지만 초기 안정화 이후 동맥혈 pH[7.32(7.18-7.45) vs. 7.21(6.98-7.35),  $P<0.05$ ]와 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>[155(75-285) vs. 120(55-260),  $P<0.01$ ]는 사망한 환자군에서 유의하게 더 낮았고, oxygenation index(OI)[17(6-42) vs. 23(8-50),  $P<0.05$ ]와 호기말 양압[6(3-13) vs 10(6-18) cmH<sub>2</sub>O,  $P<0.05$ ]은 사망한 환자군에서 유의하게 더 높았다. 폐 유순도[0.9(0.5-2.1) vs 0.6(0.2-1.8) mL/cmH<sub>2</sub>O/kg,  $P<0.05$ ]는 사망한 환자군에서 유의하게 더 낮았다. LIS[2.1(1.7-3.5) vs. 2.9(2.0-4.3),  $P<0.05$ ]와 PRISM-III[13(3-22) vs 18(9-31),  $P<0.05$ ]는 사망한 환자군에서 모두 유의하게 높았고 AT-III[75(55-105) vs 56(35-97)%,  $P<0.05$ ]는 사망한 환자군에서 유의하게 더 낮았다(Table 1).

## 3. AT-III와 PRISM-III의 상관관계

AT-III와 PRISM-III 값은 유의한 상관관계를 보였다. 두 값



**Fig. 1.** Correlation of the antithrombin-III (AT-III) level and pediatric risk of mortality-III (PRISM-III) score. The AT-III level is negatively correlated with PRISM-III score. Regression equation is PRISM-III=-0.8284×AT-III+91.663 ( $R^2=0.6923$ ).

사이의 회귀분석을 한 결과 회귀식은  $y=-0.8284x+91.663$ 이고 설명력은 0.6923이었다(Fig. 1).

## 4. 상대위험도 분석

단변수 분석에서 사망여부에 따라 통계적으로 유의한 차이가 있던 변수에 대한 상대위험도 분석에서 PRISM-III(OR 1.016, 95% CI 1.003-1.042), LIS(OR 2.514, 95% CI 1.978-4.725), OI (R 1.005, 95% CI 1.002-1.009)는 모두 다른 변수에 독립적으로 유의한 사망의 위험인자였으며 70% 미만으로 정의한 AT-III 감소는 급성 폐손상 환자에서 다른 변수에 독립적으로 사망의 유의한 위험인자였다(R 2.725, 95% CI 1.284-4.119)(Table 2).

## 고 찰

급성 폐손상으로 기계적 환기요법을 시행 받은 소아환자를 대상으로 한 저자들의 연구에서 초기 AT-III 값은 PRISM-III 값과 유의한 상관관계를 보였다. 또한 사망한 환자군에서 AT-III 값이 유의하게 더 낮았으며 이것은 다른 위험인자의 영향을 보정한 상태에서도 독립적으로 사망의 위험인자였다.

급성 폐손상과 급성 호흡부전증후군은 같은 병태생리 기전을 가지고 있지만 질환의 중증도에 따라 구분되는 질환이다. American-European consensus conference에서 제시한 기준을 따르면 급성 폐손상은 좌심방 고혈압의 임상적 증거가 없는 상태(좌심방 압력 18 mmHg 이하)에서 흉부 X-선 검사 상 전반적인 음영의 증가로 나타나는 폐부종 소견과 더불어 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 값이 300 이하인 경우로 정의한다. 급성 호흡부전증후군은 급성 폐손상보다는 더 심한 상태로 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 값이 200 이하인 경우로 정의한다<sup>1)</sup>. 급성 폐손상의 발생빈도는 보고에 따라 다양하지만 인구 십만 명 당 연간 3-75례 정도 발생하는 것으로 알려져 있다. 급성 폐손상이 있는 경우 거의 대부분 기계적 환기요법을 이용한 호흡보조가 필요하게 되고 급성 호흡부전증후군의 경우 보고에 따라 다르지만 30% 이상의 높은 사망률을 보이게 된다<sup>4)</sup>. 저자들의 연구에서는 급성 폐손상의 빈도를 확인할 수는 없었지만 소아중환자실에 입원하는 환자의 10.6%가 정의 상 급성 폐손상으로 진단되었고 이들 중 38.1%의 환자가 사망하였다.

급성 폐손상 또는 급성 호흡부전증후군은 폐포로부터 진행한

**Table 2.** Linear Logistic Regression Analysis of the Factors in Relation to Mortality

Factors	Estimate	SE	P value	Odds ratio	95% CI
Intercept	2.685025	0.8255	0.0014		
PRISM-III	0.005644	0.0243	0.0035	1.016	1.003-1.042
LIS	0.072454	0.0014	0.0001	2.514	1.978-4.725
OI	0.009454	0.0001	0.0025	1.005	1.002-1.009
Lower AT-III	-0.000270	0.0144	0.0013	2.750	1.284-4.119

Abbreviations : PRISM-III, pediatric risk of mortality-III; LIS, lung injury score; OI, oxygenation index; AT-III, antithrombin-III; SE, standard error; CI, confidence interval

경우(pulmonary ARDS)이든지 폐혈관으로부터 진행된 경우(extra-pulmonary ARDS)이든지 궁극적으로는 폐의 심한 염증 반응으로 진행하여 여러 가지 병태생리적 현상을 나타내게 된다<sup>7)</sup>. 염증반응은 다양한 면역세포의 활성화로 이어지고 이에 따라 pro-inflammatory 사이토카인들이 분비되게 된다. 특히 이 과정에서 혈액응고 과정의 활성화와 섬유소용해(fibrinolysis) 과정의 억제로 인한 응고장애도 나타난다<sup>8)</sup>. 또한 최근의 연구 보고에 의하면 급성 폐손상 등의 경우에 시행되는 기계적 환기요법에 의해서도 이러한 폐 내 응고장애가 악화되는 것이 확인되었으며, 많은 연구들에서 폐혈증 같은 전신적인 염증상태에서는 응고장애가 중요한 병태생리적 의미를 가지고 있다는 것이 보고되고 있다<sup>9)</sup>. 염증반응의 초기 단계에 tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1과 interleukin-6 등의 pro-inflammatory 사이토카인이 높은 농도로 분비되게 된다. 이러한 pro-inflammatory 사이토카인은 조직인자(tissue factor)를 통해 응고를 활성화하고 plasminogen 활성인자를 억제함으로써 섬유소용해를 억제하게 된다. 여기에 자연적인 항응고 물질인 활성화된 단백 C(activated protein C; APC)나 조직인자경로 억제물질(tissue factor pathway inhibitor; TFPI) 등이 생성의 감소와 파괴의 증가로 인해 그 활성도가 떨어지게 된다<sup>10)</sup>. 폐혈증 등의 전신 염증반응 상태에서 응고과정의 활성화는 일차적으로 외인성 응고경로(extrinsic coagulation pathway)를 통하게 된다<sup>11-13)</sup>. 정상적인 경우에는 적은 양의 조직인자만이 혈류에 노출되지만 병적인 상태에서는 단핵구(monocyte)나 혈관내피세포가 그 표면에 조직인자를 표출하게 되며 특히 pro-inflammatory 사이토카인은 이런 조직인자의 표출을 자극할 수 있다<sup>14)</sup>. 정상적인 상태에서 응고과정은 APC나 AT-III, TFPI 등의 자연적인 응고억제 인자에 의해 조절되게 된다. 그러나 병적인 상태에서는 이러한 자연적인 응고억제 인자가 항진된 혈액응고상태를 조절하지 못하게 되는데 그 원인은 항응고 인자의 소모와 생성장애, 그리고 파괴에 의한 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>.

급성 폐손상/급성 호흡부전증후군이나 심한 폐렴의 경우 전신적인 염증반응이 동반되어 있는 경우가 많지만 전신 염증반응이 동반되지 않은 경우에도 적어도 폐 내에서는 국소적으로 pro-inflammatory 사이토카인의 생산이 증가된 상태가 된다<sup>15)</sup>. 전신의 염증반응에 의해서는 전신에 응고과정의 불균형이 있게 되지만 급성 폐손상이나 심한 폐렴의 경우에도 적어도 폐 내에 응고과정의 불균형 상태가 만들어지게 된다. 급성 호흡부전증후군 환자에서 기관지폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid)의 용해성 조직인자, VIIa 인자가 증가되어 있고 조직인자 의존 X 인자 활성화(TF-dependent factor X activation)가 증가되어 있는 것이 확인되고 있다<sup>16)</sup>.

현재까지 폐렴이나 급성 폐손상/급성 호흡부전증후군에서 TFPI나 AT-III 값에 대한 보고는 없었다. 일반적으로 폐 내에는 AT-III가 상대적으로 낮은 농도로 존재하기 때문에 낮은 정도의 내독소혈증(endotoxemia) 상태에서도 AT-III는 빠른 속도

로 소모되는 것으로 알려져 있다<sup>17)</sup>. 내독소유발(endotoxin-induced) 폐 손상의 병태생리 과정에서 AT-III의 중요성에 대한 연구 보고가 있다. 동물을 이용한 이 연구에서는 높은 용량의 AT-III를 투여하면 폐포 내의 섬유소 침착과 폐 손상이 방지되는 것으로 보고하고 있다<sup>18)</sup>. 이러한 반응은 급성 폐손상이나 급성 호흡부전증후군에서 비슷할 것으로 추론된다. 저자들의 본 연구에서는 대상 환자의 42.9%에서 AT-III가 떨어져 있었으며 특히 사망한 환자군에서 더 낮은 AT-III 값을 보이고 있었다.

급성 폐손상이나 급성 호흡부전증후군에서의 예후와 관련된 인자에 대한 보고는 많이 있지만 일치된 결과를 보여주고 있지는 않다<sup>19-21)</sup>. 여러 연구결과를 종합해 보면 다기관부전(multi-organ failure)은 비교적 일치된 예후인자이며 또한 집중관리 이후에도 일정 시간 이상 산소화가 회복되지 않는 것은 중요한 예후 인자로 평가된다<sup>19)</sup>. 다른 연구자들은 epinephrine/norepinephrine 투여가 중요한 예후인자이며 특히 폐 자체의 병변에 의한 것이 아닌 폐 외 원인에 의한 급성 호흡부전증후군의 경우 더 사망률이 높다고 보고하고 있다<sup>22)</sup>. 이 연구에서는 특히 혈관 수축제를 쓰지 않은 환자만을 대상으로 한 분석에서는 진단 당시의 simplified acute physiology score II(SAPS II)가 중요한 예후인자라고 보고하였다. 저자들의 연구에서는 PRISM-III나 LIS, 초기의 OI와 같이 기저질환의 중증도를 반영하는 인자들이 모두 독립적으로 사망의 위험인자였다.

염증반응의 정도나 혈액 응고과정과 관련된 여러 인자와 급성 폐손상/급성 호흡부전증후군의 예후에 관한 연구는 아직 많이 보고되지 않았다. 사이토카인 값과 예후와의 관계에 대한 연구에서 지속적으로 높은 사이토카인 값을 보인 급성 호흡부전증후군에서 예후가 나쁘다는 보고가 있다<sup>23)</sup>. 혈전의 용해에 의해 생성되는 d-dimer 값이 혈중 사이토카인 값과 상관이 있으며 또한 사망률과도 연관이 있다는 보고가 있다<sup>24)</sup>. 또한 외상 후 급성 폐손상 환자를 대상으로 한 연구에서 후에 급성 호흡부전증후군으로 진행하여 사망한 환자군에서 그렇지 않은 환자군에 비해 von Willebrand 인자 항원(vWf:Ag)이 더 높았고 초기 혈장 vWf:Ag 값과 Injury severity score(LSS), LIS, 그리고 APACHE II 값이 상관관계가 있다고 보고하였다<sup>25)</sup>. 저자들의 연구에서는 70%로 미만으로 정의한 AT-III 값의 감소는 다른 변수에 무관하게 급성 폐손상 환자에서 사망의 독립적인 위험인자로 확인되었다.

본 연구는 대상 환자군이 21명으로 비교적 작았고 이에 따라 기저질환에 따라 분류하여 사망률이나 예후인자에 대한 분석을 하지 못했다는 점에서 한계를 가지고 있다. 또한 기관지폐포 세척액의 분석을 통해 폐포 내의 각종 사이토카인들의 값과 AT-III 값의 상관관계나 사망률과의 연관성을 분석하지 못했다는 한계를 가지고 있다.

하지만 적어도 사망에 이를 정도로 심한 급성 폐손상 환자에서는 그렇지 않은 환자에 비해 AT-III 값이 의미 있게 더 낮고 AT-III가 급성 폐손상/급성 호흡부전증후군에서의 유의한 조기

예후 예측인자라는 것을 확인하였으며 이런 결과는 향후 급성 폐손상/급성 호흡부전증후군 환자에서 응고장애를 정상화 할 수 있는 처치들이 예후를 향상시킬 수 있을 가능성을 제시하였다.

AT-III가 급성 폐손상의 유의한 조기 예후 예측인자라는 것을 확인하였으며 향후 급성 폐손상/급성 호흡부전증후군 환자에서 응고장애를 정상화 할 수 있는 처치들이 예후를 향상시킬 수 있을 가능성을 제시하였다.

## 요 약

**목적** : 급성 폐손상이 있는 소아에서 혈액 응고 과정에서 중요한 역할을 하는 AT-III의 예후인자로서의 의미를 확인하고자 대상 환자에서 진단 초기의 AT-III 값을 측정하고 사망여부에 따라 AT-III 값을 비교 분석하고 지금까지 알려진 여러 예후인자들과 비교 분석하였다.

**방법** : 2004년 6월부터 2005년 12월까지 18개월 동안 서울대 학교병원 소아중환자실에 입원한 198명의 환자 중 급성 폐손상의 정의를 만족하고 기계적 환기요법을 받은 21명의 환자를 대상으로 인구의학적인 변수와 기저질환, 초기 안정화 이후의 호흡지수들, 기계적 환기요법의 여러 설정 등을 측정하였다. 중환자실 입원 24시간 이내의 PRISM-III 점수, LIS 점수를 측정하였고 입원 3시간 내의 AT-III 값을 측정하였다. 사망여부에 따라 두 군으로 분류한 후 예후인자를 비교분석하였고, PRISM-III 값과 AT-III 값에 대해서는 상관관계와 회귀분석을 함께 시행하였다. 단변수 분석에서 사망여부에 따라 통계적으로 유의한 변수에 대해서 중회귀 분석을 시행하여 상대위험도를 측정하였다.

**결과** : 18개월 동안 198명이 입원하였고 21명의 환자가 진단 기준을 만족하였다. 남자가 13명(61.9%)였고 연령은 5(1-14)세였다. 급성 폐손상이 발생한 장소가 병원이 아닌 경우가 33.3%였고 기저질환이 폐 병변인 경우가 66.7%였다. 대상 환자 중 AT-III 값이 70% 이하인 경우가 10명(42.9%)이었고 8명의 환자가 사망하여 사망률은 38.1%였다. 사망에 따른 두 군 간의 비교에서 초기 안정화 이후 동맥혈 pH와 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>는 사망한 환자군에서 유의하게 더 낮았고, OI와 호기말 양압은 사망한 환자군에서 유의하게 더 높았다. 폐 유순도는 사망한 환자군에서 유의하게 더 낮았다. LIS와 PRISM-III는 사망한 환자군에서 모두 유의하게 높았고 AT-III는 사망한 환자군에서 유의하게 더 낮았다. AT-III와 PRISM-III 값은 유의한 상관관계를 보였다. 중회귀분석에서 PRISM-III, LIS, OI는 모두 다른 변수에 독립적으로 유의한 사망의 위험인자였으며 70% 미만으로 정의한 AT-III 감소는 급성 폐손상 환자에서 다른 변수에 독립적으로 사망의 유의한 위험인자였다(OR 2.725, 95% CI 1.284-4.119).

**결론** : 급성 폐손상으로 기계적 환기요법을 시행 받은 소아 환자를 대상으로 한 본 연구에서 초기 AT-III 값은 PRISM-III 값과 유의한 상관관계를 보였으며, 또한 사망한 환자군에서 AT-III 값이 유의하게 더 낮았고 이것은 다른 위험인자의 영향을 보정한 상태에서도 독립적인 사망의 위험인자였다. 이로써

## References

- 1) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- 2) Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:259-68.
- 3) Suter PM, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer JM. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1016-22.
- 4) Neff MJ, Rubenfeld GD. Clinical epidemiology of acute lung injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:237-46.
- 5) Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24:743-52.
- 6) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
- 7) Gunther A, Walrath D, Grimminger F, Seeger W. Pathophysiology of acute lung injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:247-58.
- 8) Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia-A review. *Crit Care Med* 2006;34:871-7.
- 9) Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
- 10) Fourrier F, Chopin C, Goudehand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-23.
- 11) Levi M, ten Cate H, Bauer KA, van der Poll T, Edgington TS, Buller HR, et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. *J Clin Invest* 1994;93:114-20.
- 12) Biemond BJ, Levi M, ten Cate H, Soule HR, Morris LD, Foster DL, et al. Complete inhibition of endotoxin-induced coagulation activation in chimpanzees with a monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost* 1995;73: 223-30.

- 13) Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT, et al. Blood-borne tissue factor: Another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:2311-5.
- 14) van der Poll T, de Jonge E, Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:639-52.
- 15) Suter PM, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer JM. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1016-22.
- 16) Miller DL, Welty-Wolf K, Carraway MS, Ezban M, Ghio A, Suliman H, et al. Extrinsic coagulation blockade attenuates lung injury and proinflammatory cytokine release after intratracheal lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:650-8.
- 17) Levi M, van der Poll T, ten Cate H, Kuipers B, Biemond BJ, Jansen HM, et al. Differential effects of anti-cytokine treatment on bronchoalveolar hemostasis in endotoxemic chimpanzees. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:92-8.
- 18) Okajima K. Antithrombin prevents endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9 Suppl 2:S25-37.
- 19) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
- 20) Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1818-24.
- 21) Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: Comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1159-64.
- 22) Vieillard-Baron A, Girou E, Valente E, Brun-Buisson C, Jardin F, Lemaire F, et al. Predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome. Focus On the role of right heart catheterization. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1597-601.
- 23) Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995;107:1062-73.
- 24) Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, Fitzpatrick TM, Ling GS. D-dimer correlates with pro-inflammatory cytokines levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1262-8.
- 25) Siemiatkowski A, Kloczko J, Galar M, Czaban S. von Willebrand factor antigen as a prognostic marker in posttraumatic acute lung injury. *Haemostasis* 2000;30:189-95.