

Original Article

말기암환자에서 혈장 내독소 농도가 생존기간에 미치는 영향

이진아 · 윤호민 · 최윤선 · 연종은* · 이준영[†]

고려대학교 의과대학 가정의학교실, *내과학교실, [†]통계학교실

The Effects of Plasma Endotoxin Level on Survival Time of Terminally Ill Cancer Patients

Jin-Ah Lee, M.D., Ho Min Yoon, M.D., Youn Seon Choi, M.D., Ph.D.,
Jong Eun Yeon, M.D., Ph.D.* and June Young Lee, Ph.D.[†]

Department of Family Medicine, *Internal Medicine, [†]Biostatistics,
Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Since most terminally ill cancer patients die of multiple organ failure, plasma endotoxin concentration levels may be used to predict the life expectancy. This study was performed to evaluate the clinical significance of endotoxin level in plasma as a prognostic factor for survival in patients with terminal cancer. **Methods:** This study was conducted with 56 terminally ill cancer patients, above 20 years old, from April 2009 through October 2009. Demographic characteristics, Karnofsky performance status, and survival time were evaluated. We analyzed blood levels of white blood cell hemoglobin, hematocrit, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, c-reactive protein, total bilirubin and endotoxin in each patient. **Results:** We considered following variable for univariate analysis: plasma endotoxin level, sex, age, WBC, hemoglobin, hematocrit, AST, ALT, total bilirubin, CRP and severity of pain. Univariate analysis did not show a significant association between plasma endotoxin level and survival time. However, in a multivariate analysis with factors that were found to be significantly associated with survival sex, WBC count and total bilirubin level in univariate analysis, high levels of plasma endotoxin and short survival time were significantly related. **Conclusion:** Plasma endotoxin level could be used as a prognostic factor to predict the life expectancy of terminally ill cancer patients.

Key Words: Endotoxins, Terminal care, Neoplasm, Prognosis, Hospice care

서 론

암은 한국의 주요 사망원인 중 제1위로서 이로 인한 사망률은 점차 증가하는 추세이다(1). 말기암환자에서

여명 예측은 임상적, 윤리적, 국가적으로 불필요한 치료를 피하고, 환자 개인별로 치료계획을 세우는데 도움을 준다. 한 연구에 의하면 의사들이 말기암환자의 생존기간 예측은 20%만 비교적 정확하게 예측하고 63%는 낙관적으로 과대평가하는 경향이 있음이 보고된 바 있고

Received August 26, 2013, Revised March 12, 2014, Accepted March 13, 2014

Correspondence to: Youn Seon Choi

Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, 148, Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3275, Fax: +82-2-837-0613, E-mail: younseon@korea.ac.kr

This study was partially supported by Diotech Korea Co., Ltd.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(2) 다른 연구에서도 여명을 낙관적으로 예측하는 경향을 보여주고 있다(3-8). 이는 생존기간 예측의 어려움을 보여주는 결과라고 하겠다. 객관적인 지표 수치들을 포함하는 예후예측 모델이 의사의 직관 하나보다는 정확하고, 이러한 통계적 모형에 의사의 예측력을 더하면 모형의 정확성이 더욱 높아질 수 있다(9). 혈액학적 검사와 관련된 예후예측 연구를 살펴보면, 하나 이상의 연구에서 여명 단축과 유의한 연관성을 나타낸 임상검사 지표는 C-반응성 단백질 상승(10,11), 백혈구 증가증과 임파구 감소증(12,13)이었다. 또한 고빌리루빈혈증(14), 높은 비타민 B12 수치(10), 높은 혈청 젖산탈수소효소 수치(15) 등이 여명과의 관련에 유의성을 나타냈다는 보고가 있다.

내독소는 그람음성균의 세포 외벽에 존재하는 물질로서 주로 지질다당체인 lipopolysaccharide (LPS)의 복합체로 이루어져 있다. 내독소는 박테리아가 살아있는 동안에는 발현되지 않지만, 박테리아가 증식하거나 사멸할 때 세포벽이 파괴되면서 외부로 방출된다(16). 내독소는 대식세포인 쿠퍼세포에 의해 인식되어 면역학적 반응을 통해 TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), IL-1, IL-6, CRP (c-reactive protein) 등과 같은 여러 가지 염증성 및 항염증성 사이토카인과 급성 반응기 물질(acute phase reactant)의 분비를 자극한다(17,18).

급성 부종성 췌장염 환자에서 혈중 내독소 농도가 두드러지게 높았으며, 내독소 농도는 급성 췌장염 환자의 중증도, 합병증, 사망률과 상관성을 보였다(19). 그리고 비알콜성 지방간 발생과 내독소가 관련이 있을 것이라는 보고도 있다(20). 또한 성인성 호흡곤란증후군이 내독소 혈증과 연관성이 있다(21). 내독소는 폐의 구조 및 기능에 큰 영향을 미쳐, 염증과 폐혈관 내피에 손상을 주며, 급성 내독소혈증(endotoxemia)의 급성 반응은 24p3라는 단백질을 유발하는데 관여하여 폐와 간의 손상을 초래하리라는 동물실험 연구도 보고된 바 있다(22). 장점막은 위장관 면역기능에 있어 매우 중요한 요소로서 장점막의 손상은 장점막의 투과성을 증가시켜 장내 세균전이 및 장관내독소 전이에 의한 패혈증과 내독소혈증을 일으킬 수 있다. 화상, 비스테로이드성 항염제 유발 위장관질환, 흉부수술, 개복술(23), 염증성 장질환, 췌장염 등 여러 가지 질환 및 스트레스 상황에서 장점막 투과성이 증가할 수 있고, 그로 인한 장내 세균전이와 내독소혈증의 위험성이 증가하게 된다. 내독소의 측정법은 투구계의 혈액세포에서 유래한 추출성분인 LAL (limulus amoebocyte lysate)과 내독소가 반응하여 겔(gel)을

형성하는 반응을 기초로 하여 정량화할 수 있다. 최근에는 이를 상품화한 내독소 측정기기인 Endo-Chek가 개발되었다. 사람의 혈관에 LPS를 주입하면 패혈증이 생길 수 있다고 하며, 내독소혈증은 심각한 쇼크나 다발성 장기부전 증후군을 일으킬 수 있다(24,25).

한편 Danner 등은 패혈증 환자에서 혈장 내독소 농도와 사망위험예측을 연구하였는데 100명의 패혈증 환자 중 43명에서 내독소가 검출되었고, 내독소혈증은 다발성 장기부전과 유의한 관련성이 있었으며, 오직 bacteremia (내독소혈증 환자의 39% vs. 비내독소혈증 환자의 7%, $P=0.034$)가 있는 내독소혈증인 경우만 의미 있게 치사율이 높았다고 보고하였다(26). 내독소와 암과의 관련성은 아직 명확하지 않고 장기에 따라 다른데, 어떤 연구는 폐암의 경우 위험도를 낮추는 것으로(27), 반면에 대장암을 포함한 위장관계의 악성종양의 위험도는 높이는 것으로 보고된 연구도 있다, 이는 많은 양의 LPS-rich bacteria가 위장관에 만성염증을 일으키기 쉬운 환경을 만들고 위장관 점막세포는 다양한 전염증 사이토카인, chemokines, 그리고 transcriptional regulator간의 상호작용을 통해 악성화가 진행되는 것으로 설명하기도 한다(28).

본 연구의 목적은, 말기암환자들 중 많은 수가 다발성 장기부전 증후군으로 사망에 이르게 되며, 여명 예측을 위해서는 임상검사 결과들의 활용은 필수이다. 하지만 현재까지의 연구결과나 그 해석에 한계가 있는 것도 사실이다. 이에 기존의 지표보다 객관적이고 정확한 예후인자 개발을 위한 예비연구 목적으로, 여러 장기의 부전을 반영하는 혈장 내독소의 농도에 따른 생존기간의 연관성을 분석하여 혈장 내독소의 독립적인 예후인자로서의 유용성을 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 기간

2009년 4월 1일부터 10월 31일까지 상급종합병원 완화의료센터에 말기암으로 의뢰된 환자를 대상으로 하였는데, 말기암환자의 정의는 암관리법에서 정의한 ‘적극적인 치료에도 불구하고 근원적인 회복의 가능성이 없고 점차 증상이 악화되어 몇 개월 내에 사망할 것으로 예상되는 암환자’로 하였다.

연구대상자는 말기암으로 진단을 받은 만 20세 이상 성인으로서, 환자 본인이나 대리인(가족)이 연구 참여에 동의한 환자이었고, 환자 본인이나 대리인(가족)이 연구

에 참여를 거부한 경우, 적극적인 항암 치료(수술, 약물요법)나 방사선 치료를 받고 있는 환자, 혈액암환자, 투석을 받고 있는 환자, 채혈일 기준 2주 이내 수혈을 받은 환자는 제외하였다.

최종 분석 대상자 수는, 등록 시 연구에 대한 설명을 듣고 연구 참여 동의서를 작성한 72명 중, 항암 치료를 받고 있는 자 1명, 혈액암 환자 1명, 내독소 측정 실험 결과 회수율이 유효값 범위를 벗어난 자 14명 등 16명을 제외한 총 56명이였다.

2. 연구방법

1) 인구통계학적 특징 및 병력: 연령, 성별, 원발암 부위 및 전이 여부, 암치료 경력과 질환을 조사하였다.

2) 신체계측 및 임상증상: 혈압, 체온, 호흡수, 맥박 등

의 활력증후를 측정하였고, Karnofsky 수행지수를 평가하였다. 통증강도는 숫자 통증 등급(numeric rating scale, NRS)를 이용하여 0점에서 10점으로 평가하였다.

3) 혈액검사: 백혈구 수($4.5 \sim 11.0 \times 10^3 / \mu L$) 및 혈색소 ($13.5 \sim 17.5 \text{ g/dL}$), 적혈구용적률($41 \sim 53\%$), AST (Aspartate aminotransferase) ($10 \sim 44 \text{ IU/L}$), ALT (Alanine aminotransferase) ($10 \sim 44 \text{ IU/L}$), 총 빌리루빈($0.2 \sim 1.2 \text{ mg/dL}$), C-반응성 단백질($0 \sim 5 \text{ mg/L}$) 등의 검사를 시행하였다.

4) 내독소 측정(29-31): 내독소 검출 시약은 Kinetic Turbidimetric Assay (KTA, 탁도 변화 방식-비탁법)를 위해 LAL (limulus ameobocyte lysate) reagent KTA2 (Charles River Lab, Wilmington, MA, USA)를 사용하였다. 혈액은 sodium heparin vacuum tube에 3 mL 채혈하였고, 2개의 microcentrifuge tube에 옮겨 6,000 rpm에서 3분간 원심분리 하

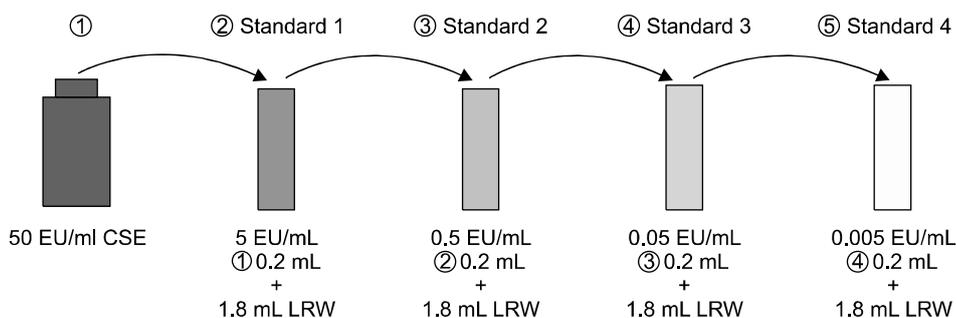


Figure 1. 4 different concentrations of control standard endotoxin (CSE). LRW, Limulus Amebocyte Lysate Reagent Water.

Source: Lee KK, Yum KS. Association of endotoxins and colon polyp: a case-control study. J Korean Med Sci. 2012;27:1062-5.

	STD1 50 EU	STD1 50 EU	Sample 1	Sample 1	Sample 4	Sample 4	Sample 7	Sample 7	Sample 10	Sample 10	
	STD2 0.5	STD2 0.5	Sample 1	Sample 1	Sample 4	Sample 4	Sample 7	Sample 7	Sample 10	Sample 10	
	STD3 0.05	STD3 0.05	Sample 2	Sample 2	Sample 5	Sample 5	Sample 8	Sample 8			
	STD4 0.005	STD4 0.005	Sample 2	Sample 2	Sample 5	Sample 5	Sample 8	Sample 8			
			Sample 3	Sample 3	Sample 6	Sample 6	Sample 9	Sample 9			
	LRW ctrl	LRW ctrl	Sample 3	Sample 3	Sample 6	Sample 6	Sample 9	Sample 9			

■: Sample+spike

Figure 2. 96 well plate of control standard endotoxin and samples. LRW; Limulus Amebocyte Lysate Reagent Water, STD; Standard.

Source: Lee KK, Yum KS. Association of endotoxins and colon polyp: a case-control study. J Korean Med Sci. 2012;27:1062-5.

였고, 혈장만 5 mL polystyrene tube로 옮겼다. 약 1 mL 정도의 혈장을 new polystyrene tube에 10배 희석하였다 (100 μ L plasma에 900 μ L dispersing agent [BD 100 buffer]를 더하여 희석). 이 tube를 75°C에서 10분 동안 heat inactivation하여 전 처리하였고 얼음 또는 냉장실에서 전 처리 한 tube를 서서히 10분 정도 식혔다. 내독소를 바로 측정하거나, 측정 시까지 -20°C 또는 -70°C에서 보관하였고 검사는 1주일을 넘기지 않고 측정하였다.

내독소 표준원액(Control Standard Endotoxin, CSE)의 조제는 50 EU/mL의 표준용액을 각 2 mL씩 5, 0.5, 0.05, 0.005 EU/mL로 희석하였다. 각 단계별 과정을 2분 이상 vortex하였고 단, ①의 경우에는 5분 정도 격렬하게 vortex하였다. powder 상태인 50 EU/mL 내독소 표준원액을 LAL Reagent Water (LRW)로 녹였다(Figure 1).

분광광도계를 이용한 정량 분석은, -20°C 또는 -70°C에 보관되었던 샘플을 상온에서 천천히 녹였다. 표준용액과 샘플을 96 well plate에 Figure 2와 같이 100 μ L씩 분주하였다. 각 샘플에 spike를 처리하였고 Spike는 5 EU/mL짜리 Standard 1을 spike 처리할 well에 10 μ L씩 넣어준 후 LAL 시약을 녹였다. 즉 Powder 상태인 LAL 시약에 5.2 mL LRW를 넣고, 3~5분 정도 기다린 후 사용하였다. 이것은 enzyme이므로 vortex 하지 않았고, vial을 살살 돌려 가면서 녹여주었다. powder가 LRW에 다 묻을 정도로 살살 돌려주고, 3분 정도 그냥 두면 다 녹아서 투명하게 되었다. LAL 시약이 완전히 녹으면, 표준용액과 샘플을 넣은 곳에 LAL 시약을 100 μ L씩 가능한 한 빨리 분주하였고 분주가 끝나면, 분광광도계 Endo-Chek® (Diatech Korea Co., Ltd., Seoul, Korea)에 plate를 넣고 시료 내의 내독소 농도를 측정하였다.

5) 생존 일수: 생존 일수는 채혈한 날로부터 환자가 사망한 날까지의 기간으로 정의하였다. 최종 추적 관찰일은 원내 사망일, 퇴원일, 전원일 혹은 마지막 외래 진료 일이었다.

3. 통계분석

연구 대상자들의 일반적 특성은 인원 수 및 백분율 또는 평균 및 표준편차로 요약하였다. 연구 대상자들로부터 관찰된 평균 생존기간은 Kaplan-Meier 생존분석법을 사용해 추정하였으며, 이들의 생존기간에 영향을 미치는 요인들을 파악하기 위해 단변량 콕스 비례위험 회귀분석(Cox's proportional hazard regression analysis)을 실시하였다. 혈장 내독소 농도 수준과 생존기간과의 관계를 평가하기 위해, 단변량 분석 결과 생존기간에 영향을

미치는 것으로 나타난 변수들 중 일부의 효과를 통제하면서 주된 연구대상 변수인 혈장 내독소 농도 수준이 환자들의 생존기간에 미치는 영향을 평가하기 위해 다중 콕스 비례위험 회귀모형(multiple Cox's proportional hazard regression model)을 사용한 다변량 분석을 시행하였다. 변수 선택의 내용에 대해서는 연구 결과 절에 자세히 설명하였다.

본 연구의 모든 통계분석은 SPSS statistical package for Windows version 12.0을 사용하였으며, 분석결과의 통계적 유의성은 P-값 0.05 미만으로 평가하였다.

4. 윤리적 고려사항

본 연구는 2009년 3월 31일 고려대학교 구로병원 임상시험 심사위원회(IRB No. GRO904)에서 심의승인을 받았으며 환자 또는 보호자에게 연구의 잠재적 이득과 위험을 충분히 설명하고 연구 참여동의서를 서면으로 받아 연구 참여자의 인권을 최대한 보장하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

총 56명의 환자 중 31명(51.35%)이 사망한 것으로 나타났다. 25명의 환자는 최종 추적 관찰일까지 생존한 것으로 나타나 자료의 중도절단율(censoring rate)은 48.4%이었다. 추적 관찰 기간은 0~147일이었으며, 생존기간의 중앙값은 15일(0~147일)이었다(Figure 3).

연구 대상자의 일반적 특성을 살펴보면 성별로는 여자가 62.5% (35명), 남자가 37.5% (21명)로 나타났으며, 나이별로는 39세 이하가 3.57% (2명), 40~49세가 12.50%

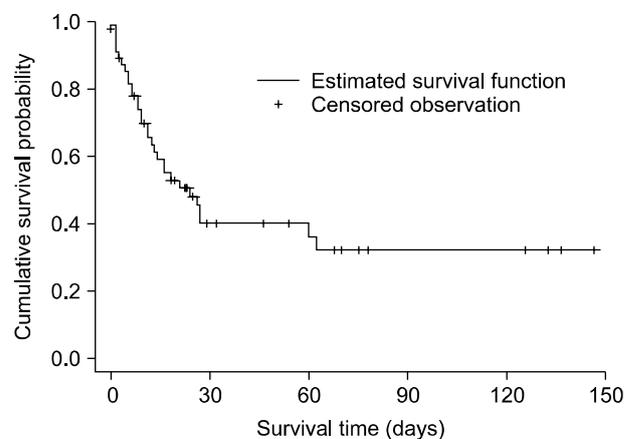


Figure 3. Estimated survival probability using Kaplan-Meier survival analysis.

(7명), 50~59세가 10.71%(6명), 60~69세가 28.57% (16명), 70~79세가 21.42% (12명), 80세 이상이 23.21% (13명)로 나타났다. 연구 대상의 평균 연령은 66.80±14.17세 이었다. 원발암은 폐암과 대장직장암이 모두 12명(21.42%) 씩으로 가장 많았으며, 간담도암 6명(10.71%), 두경부암, 난소·자궁암이 각각 5명(8.92%), 위암, 유방암이 각각 4명(7.14%), 췌장암 3명(5.35%), 식도암 2명(3.57%), 신장·방광암, 척추암이 각각 1명(1.78%) 순이었다(Table 1). 그 밖에 1명의 환자가 자궁경부암과 갑상선암을 모두 진단받았다. 56명의 혈장 내독소를 포함함 평균 혈액검사 수치는 Table 2와 같다.

2. 말기암환자의 생존기간에 영향을 미치는 요인들의 단변량 분석

혈장 내독소를 비롯하여 나이, 혈액소, 적혈구 용적율, ALT, 통증강도 등에 따른 생존기간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 여자에 비해 남자가

Table 1. Demographic Characteristics of Study Subjects (N=56).

Characteristics	N (%)	Mean±SD
Sex		
Male	21 (37.50)	
Female	35 (62.50)	
Primary cancer site		
Lung	12 (21.42)	
Colon	12 (21.42)	
Hepatobiliary tract	6 (10.71)	
Ovary · uterus	5 (8.92)	
Stomach	4 (7.14)	
Breast	4 (7.14)	
Others	13 (23.21)	
Karnofsky performance score		
10	4 (7.14)	
20	8 (14.29)	
30	14 (25.00)	
40	12 (21.42)	
50	11 (19.64)	
>60	7 (12.50)	
Ascites		
Yes	11 (19.64)	
No	45 (80.35)	
Antibiotics use		
Yes	7 (12.50)	
No	49 (87.50)	
Non-steroidal anti-inflammatory drugs use		
Yes	11 (19.64)	
No	45 (80.35)	
Age (years)		66.80±14.16
Pain severity		3.60±2.66
Survival time (days)		28.54±36.32

(P=0.032), 백혈구증가증이 있는 경우가(P<0.0001), C-반응성 단백질이 상승하는 경우에(P=0.004), AST 상승한 경우에(P=0.002), 그리고 빌리루빈이 상승하는 경우에(P=0.0001) 생존기간이 유의하게 짧은 것으로 나타났다(Table 3).

3. 말기암환자의 생존기간에 영향을 미치는 요인의 다변량 분석

혈장 내독소 농도가 생존기간에 미치는 영향을 알아

Table 2. General Characteristics of Study Subjects (N=56).

Characteristics	Mean±SD
Endotoxin (EU/mL)	0.380±0.63
Vital sign	
Systolic blood pressure (mmHg)	109.29±15.19
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.41±11.09
Body temperature (°C)	36.66±0.46
Pulse rate (beats per minute)	92.52±14.48
Respiration rate (/min)	18.57±4.06
Complete blood Count	
Hemoglobin (g/dL)	10.45±2.30
Hematocrit (%)	31.01±6.79
White blood cell (/μL)	11,126±5,55
Liver function test	
Aspartate aminotransferase (IU/L)	57.01±70.04
Alanine aminotransferase (IU/L)	28.16±25.54
Total bilirubin (mg/dL)	2.90±5.52
C-reactive protein (mg/L)	83.94±73.62

Table 3. Univariate Analysis of Factors Affecting Survival Time (N=56).

Variables	Univariate			
	N	HR	95% CI (HR)	P [†]
Sex				
Female	35	0.45	(0.22~0.93)	0.032
Male	21	1.00		
Age (Years)	56	0.98	(0.96~1.01)	0.155
Endotoxin (EU/mL)	56	1.44	(0.85~2.44)	0.174
Complete blood count				
Hemoglobin (g/dL)	56	0.87	(0.76~1.00)	0.057
Hematocrit (%)	56	0.96	(0.91~1.00)	0.066
White blood cell (10 ³ /μL)	56	1.169	(1.09~1.25)	<0.0001
Liver function test				
Aspartate aminotransferase (IU/L)	56	1.01	(1.00~1.01)	0.002
Alanine aminotransferase (IU/L)	56	1.01	(1.00~1.02)	0.105
Total bilirubin	56	1.21	(1.10~1.34)	<0.0001
C-reactive protein (mg/L)	56	1.01	(1.00~1.01)	0.004
Pain severity	55	1.08	(0.94~1.23)	0.282

CI: confidence interval, HR: Hazard Ratio, [†]P-value by univariate Cox's proportional hazard regression analysis.

Table 4. Multivariate Analysis of Factors Affecting Survival Time (N=56).

Parameter	HR	95% CI (HR)	P [†]
Endotoxin	1.77	(1.03~3.04)	0.037
Female	0.53	(0.25~1.11)	0.094
WBC	1.13	(1.05~1.21)	0.001
Total bilirubin	1.18	(1.08~1.29)	<0.001

CI: confidence interval, HR; Hazard Ratio, WBC: White blood cell, [†]P-value by multivariate Cox's proportional hazard regression analysis.

보기 위하여 주 변수인 내독소와 단변량 분석에서 P-값이 0.05 미만으로 유의하게 나타난 성별, 백혈구 수, 총 빌리루빈 등을 보정하여 다변량 콕스의 비례위험 회귀 분석(multivariate Cox's proportional hazard regression analysis)을 실시하였다. 본 연구의 분석 대상자 수가 56명으로 비교적 많지 않음을 감안할 때 다변량 분석 시 지나치게 많은 변수들을 보정하는 것은 안정적인 통계분석 결과를 얻기 힘들다. 따라서 단변량 분석에서 생존기간과 유의한 관계가 있던 AST와 총 빌리루빈은 모두 간기능을 반영하는 수치들로, 두 변수 중 생존기간과 보다 유의한 관계가 있었던 총 빌리루빈(P=0.0001)은 다변량 분석에 포함하고, AST (P=0.002)는 제외하였다. 또한 염증 지표로 쓰이는 백혈구 수와 C-반응성 단백질 중에서 상대적으로 생존기간과 더 유의한 관계가 있었던 백혈구 수(P<0.0001)를 다변량 분석에 포함하고, C-반응성 단백질(P=0.004)는 다변량 분석에서 제외하였다.

다변량 분석 결과, 성별, 백혈구 수 및 총 빌리루빈 수치의 효과를 통제된 상태에서 혈장 내독소는 환자들의 생존기간과 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다(HR=1.77, CI=1.03~3.04)(Table 4).

고 찰

기존의 여명 예측 관련 예후지수들은 혈액 검사 결과와 같은 생물학적인 인자들을 비롯하여 여러 인자들을 복합적으로 고려한 것으로 복잡한 경향이 있다. 이에 비하여 내독소는 다양한 장기의 손상과 관련있다고 알려져 있어, 많은 수의 말기암환자가 다발성 장기부전으로 인하여 사망에 이르는 상황에서 간편하면서도 의미 있는 예측 인자로서 활용될 수 있을 것으로 생각된다. 이번 연구에서 혈장 내독소 농도는 생존기간 관련 단변량 분석에서 생존기간과의 통계학적 유의한 연관성을 보여주지 못했으나 백혈구, AST, 총 빌리루빈, C-반응성

단백질은 생존기간과 유의한 연관성을 보였다.

Geissbühler 등은 완화의료를 받고 있는 161명의 암환자의 비타민 B12와 생존기간 사이의 관계에 대해 분석한 연구에서 생존기간의 중앙값은 45일(CI 95%: 32~56일)이었으며, C-반응성 단백질이 가장 중요한 예후인자라고 보고 하였다(10). McMillan 등도 대장암, 위암, 유방암, 폐암 등으로 진단 받은 772명의 환자를 대상으로 C-반응성 단백질과 알부민을 측정하였고, 각각의 원발암 별로 생존기간의 중앙값은 60일에서 478일까지 다양하였는데, 다변량 분석 결과 각각의 암 모두에서 C-반응성 단백질이 의미 있는 독립적 생존 예측인자라고 보고하였다(P=0.0002)(11). 본 연구의 단변량 분석에서 C-반응성 단백질이 생존기간과 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다(P=0.004). 또한 Maltoni 등이 시행한 다기관 연구에서는 완화의료를 받고 있는 말기 고형암 환자의 혈액 검사 중 백혈구 수와 림프구분율이 생존기간에 독립적인 예측인자로 나타났다(13). Pirovano 등은 519명의 말기암환자들을 대상으로 한 전향적 다기관 연구에서 36가지의 변수 중에서 backward selection procedure을 통하여 완화의학 예후점수(Palliative Prognostic Score, PaP Score)를 개발하였는데, 완화의학 예후점수에는 의사의 임상적 생존예측(Clinical Prediction of Survival, CPS), Karnofsky 수행지수, 식욕부진, 호흡곤란, 백혈구수, 림프구분율이 포함되어 있다(12). 표본의 생존기간 중앙값은 32일로 각각의 항목을 점수화하여 총합이 5.5점 이하이면 30일 생존확률이 70%를 넘고(group A), 5.6점 이상 11.0점 이하면 30일 생존확률이 30~70% (group B), 11.0점 초과면 30일 생존확률이 30% 미만이라고 보고하였다(group C). 본 연구에서는 위의 연구들과 같이 백혈구 수가 생존기간과 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다.

본 연구에서는 생존기간 중앙값이 15일로 외국의 연구들에 비해 피험자들의 생존기간이 짧았으며, 이는 국내의 다른 연구들과 비슷한 결과를 나타냈다(14,32). 나이, 백혈구, AST, 총빌리루빈 등의 효과를 보정한 다변량 분석 결과에서는 혈장 내독소 농도가 말기암환자의 생존기간과 연관성이 있는 것으로 나타났다. 연구에 포함된 56명의 환자 중 연구 기간 내에 사망을 확인 한 경우가 31명에 불과함을 고려해 볼 때 말기암환자에서 혈장 내독소 농도가 생존기간과 관련이 있다거나 혹은 전혀 관련이 없다고 선불리 결론내릴 수는 없다. 하지만 표본 수를 늘려 비스테로이드성 항염제, 항생제를 비롯한 약물의 사용 여부, 환자의 위장관 점막 상태 등 내독소와 관련이 있다고 알려져 있는 인자들을 고려한 연구

를 시행해 볼 수 있겠다. 내독소는 다양한 만성 질환들과 연관이 되어있다고 알려져 있으나 역설적이게도 암 발생을 줄인다는 보고도 있다(33,34). 발암에 관련한 내독소의 역할은 여전히 논란의 여지가 있지만 주로 면역계와의 복잡한 상호작용 때문으로 알려져 있다(35). 즉 세균성 LPS가 선천적, 적응에 의한 면역력을 활성화시키는 신호로 작용을 하여 혈액 내 LPS-결합 단백질과 결합한 후 대식세포에 존재하는 CD14와 결합하고, 활성화된 대식세포는 전염증성 사이토카인들을 분비하여 이들 상호간의 작용을 통해 사이토카인의 증폭이 일어나고 염증 반응을 더욱 심하게 하는 것으로 알려져 있다(36,37).

본 연구의 제한점으로는, 생존기간에 영향을 미치는 여러 인자들을 분석하기에는 환자 수가 적었고, 항생제, 비스테로이드성 진통 소염제, 위장관 점막에 영향을 주는 약물 등 내독소 농도에 영향을 미칠 가능성이 있는 약물들에 대한 보정이 이루어지지 않았다는 점, 그리고 혈장 내독소는 채혈 즉시 원심분리 및 전처리 하여 보관해야 하는 등 불안정하므로 다른 기본 혈액 검사보다 복잡할 수 있다는 것이다. 본 연구 대상자는 말기암환자로 평균 혈장 내독소 농도가 정상체중의 일반인을 대상으로 측정된 혈장 내독소 농도 0.065 ± 0.04 EU/mL(28)에 비해 0.380 ± 0.63 EU/mL로 훨씬 높은 수치를 보였다. 보였다. 하지만 이는 소규모 연구로 혈장 내독소의 정상 및 이상 기준치에 대한 대규모 연구를 기대해 본다.

이번 연구에서 말기암환자의 혈장 내독소 농도와 생존기간과의 관계를 살펴본 결과 혈장 내독소 농도와 생존기간과의 단변량 분석에서는 혈장 내독소 농도가 생존기간과 통계학적으로 유의한 관련성을 보여 주지 못했으나 sex, WBC 및 total bilirubin의 효과를 보정한 후에는 오히려 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. 일반적으로 교란변수는 주 노출변수와 결과변수간의 관련성을 양의 방향으로 교란시키기 때문에, 다변량 분석을 통한 교란변수 효과의 보정은 결과변수에 대한 주 노출변수의 효과를 축소시키는 역할(toward the null)을 하게 된다. 하지만 본 연구에서는 교란변수들의 보정이 여명에 관한 endotoxin의 효과를 증가시키는 것으로 나타났다. 이는 적은 표본 수의 한계로 인해 다변량 분석결과가 과대 보정(over-adjustment) 되었을 수 있는 가능성과 해당 교란변수들이 endotoxin과 여명간의 관련성을 음의 방향으로 교란시키고 있을 가능성이 함께 반영된 결과인 것으로 판단된다. 따라서 이에 관한 추가 연구가 필요하며, 특히 본 연구의 다변량 분석결과와는 이러한 측

면들을 함께 고려해 해석에 주의를 기울일 필요가 있다.

요 약

목적: 말기암환자의 여명 예측은 치료의 이득과 위험을 판단하는 잣대가 되고, 적절한 의료 중재 제공 및 환자의 자율성에 기초한 의사결정에 중요한 기준이 된다. 특히 많은 수의 말기암환자는 다발성 장기 부전으로 사망에 이르기 때문에 본 연구에서는 이를 반영할 수 있는 혈장 내독소 농도와 생존기간과의 연관성을 알아보고자 하였다.

방법: 2009년 4월부터 10월까지 6개월 동안, 만 20세 이상의 말기암환자 56명을 대상으로 혈장 내독소 농도를 측정하고, 생존기간을 조사하였다. 나이, 성별, 원발암 부위, 암 치료 경력, 전이여부, 투약상황 및 활력 증후, Karnofsky 수행지수 등의 신체검사, 백혈구 수, 혈색소, 적혈구용적률, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase C-반응성 단백질, 총 빌리루빈, 내독소 등의 혈액검사를 시행하였다.

결과: 혈장 내독소 농도, 성별, 나이, 백혈구 수, 혈색소, 적혈구 용적률, AST, ALT, 총 빌리루빈, C-반응성 단백질, 통증강도를 단변량 분석한 결과 혈장 내독소 농도는 생존기간과 통계적으로 유의한 관계를 보이지는 않았으나, 단변량 분석에서 생존기간에 유의한 영향을 미치는 성별, 백혈구 수, 총 빌리루빈을 포함하여 시행한 다변량 분석에서 혈장 내독소 농도는 생존기간과 통계적으로 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다.

결론: 다발성 장기 부전과 관련이 있는 혈장 내독소 농도는 생존기간 예측인자로서 쓰일 수 있는 가능성을 보여 주었다.

중심단어: 내독소, 말기 돌봄, 암, 여명 예측, 호스피스

REFERENCES

1. Korea National Statistical Office. 2007 statistical result of death and cause of death [internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2008. [cited 2010 May 7]. Available from: <http://www.index.go.kr>.
2. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:469-72.
3. Lamont EB, Christakis NA. Some elements of prognosis in terminal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999;13:1165-70;

- discussion 1172-4, 1179-80.
4. Lamont EB, Christakis NA. Physician factors in the timing of cancer patient referral to hospice palliative care. *Cancer* 2002;94:2733-7.
 5. Lamont EM, Siegler M. Paradoxes in cancer patients' advance care planning. *J Palliat Med* 2000;3:27-35.
 6. Steensma DP, Loprinzi CL. The art and science of prognosis in patients with advanced cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:2025-7.
 7. Viganò A, Dorgan M, Bruera E, Suarez-Almazor ME. The relative accuracy of the clinical estimation of the duration of life for patients with end of life cancer. *Cancer* 1999;86:170-6.
 8. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA* 1998;279:1709-14.
 9. Suh SY. Survival prediction of terminally ill cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2007;10:171-7.
 10. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:93-103.
 11. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McCauley CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001;41:64-9.
 12. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:231-9.
 13. Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Gramazio A, et al. Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:1-9.
 14. Rosenthal MA, GebSKI VJ, Kefford RF, Stuart-Harris RC. Prediction of life-expectancy in hospice patients: identification of novel prognostic factors. *Palliat Med* 1993;7:199-204.
 15. Suh SY, Ahn HY. Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Eur J cancer* 2007;43:1051-9.
 16. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol* 2003;3:169-76.
 17. Luster MI, Germolec DR, Yoshida T, Kayama F, Thompson M. Endotoxin-induced cytokine gene expression and excretion in the liver. *Hepatology* 1994;19:480-8.
 18. Hartung T, Wendel A. Endotoxin-inducible cytotoxicity in liver cell cultures--I. *Biochem Pharmacol* 1991;42:1129-35.
 19. Wig JD, Kochhar R, Ray JD, Krishna Rao DV, Gupta NM, Ganguly NK. Endotoxemia predicts outcome in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:121-4.
 20. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, Wagner S, Strahl S, Königsrainer A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008;138:1452-5.
 21. Buttenschoen K, Kornmann M, Berger D, Leder G, Beger HG, Vasilescu C. Endotoxemia and endotoxin tolerance in patients with ARDS. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:473-8.
 22. Sunil VR, Patel KJ, Nilsen-Hamilton M, Heck DE, Laskin JD, Laskin DL. Acute endotoxemia is associated with upregulation of lipocalin 24p3/Lcn2 in lung and liver. *Exp Mol Pathol* 2007; 83:177-87.
 23. Berger D, Schmidt UM, Ott S, Seidelmann M, Martin R, Beger HG. Incidence and pathophysiological relevance of postoperative endotoxemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995;11:285-90.
 24. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
 25. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
 26. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly JM, Parillo JE. Endotoxemia in human septic shock. 1991. *Chest* 1991;99:169-75.
 27. Lundin JI, Checkoway H. Endotoxin and cancer. *Environ Health Perspect* 2009;117:1344-50.
 28. Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. Inflammation and Cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286:G515-20.
 29. Lee KK, Yum KS. Association of endotoxins and colon polyp: a case-control study. *J Korean Med Sci*. 2012;27:1062-5.
 30. Chung JH, Kang MK, Rho JS, Yum KS. The association between visceral fat and endotoxin. *Korean J Obes* 2010;19:78-84.
 31. Jung HH, Yoon H, Choi YS, Choi Lee JY, Yeon JE. The correlation of plasma endotoxin and components of systemic inflammatory response syndrome in terminally ill cancer patients. *Korean J Clin Geri* 2013;14:39-48.
 32. Shin HS, Lee HR, Lee DC, Shim JY, Cho KH, Suh SY. Uric acid as a prognostic factor for survival time: a prospective cohort study of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:493-501.
 33. Astrakianakis G, Seixas N, Camp J, Smith TJ, Bartlett K, Checkoway H. Cotton dust and endotoxin levels in three Shanghai textile factories: a comparison of samplers. *J Occup Environ Hyg*. 2006;3:418-27.
 34. Werling D, Jungi TW. TOLL-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet Immunol Immunopathol* 2003;91:1-12.
 35. Schmidt C. Immune system's Toll-like receptors have good opportunity for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:574-5.
 36. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice:

mutations in Tlr4 gene. Science 1998;282:2085-8.

37. Hong S, Qian J, Yang J, Li H, Kwak LW, Yi Q. Roles of idiotype-specific t cells in myeloma cell growth and survival: Th1

and CTL cells are tumoricidal while Th2 cells promote tumor growth. Cancer Res 2008;68:8456-64.