

알코올성 케톤산증 환자의 예후 인자에 대한 연구

계명대학교 의과대학 동산의료원 응급의학과

이제원 · 양승준 · 진상찬 · 주명돈 · 최우익

The Prognostic Factors For Alcoholic Ketoacidosis

Je Won Lee, M.D., Seung Jun Yang, M.D., Sang Chan Jin, M.D., Myeong Don Joo, M.D., Woo Ik Choi, M.D.

Purpose: This study was undertaken to evaluate the prognostic factors for patients suffering with alcoholic ketoacidosis.

Methods: We retrospectively evaluated and categorized 55 alcoholic ketoacidosis patients into two groups: the survivors (group 1) and non-survivors (group 2). We compared the general characteristics and the laboratory results, including the arterial blood gas analysis (ABGA) and the complications of the two groups, and we assessed the severity of the between the two groups by using the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS).

Results: There were 50 male patients (90%) and 5 female patients (10%). On laboratory testing, the levels of arterial HCO_3^- , total protein, albumin and serum glucose were significantly lower in group 2 than that in group 1. The levels of total bilirubin and BUN (blood urea nitrogen), the PT (prothrombin time) and the aPTT (activated partial thromboplastin time) were significantly higher in group 2 than that in group 1. Serial ABGA follow-up showed that unimproved ABGA results meant a poor prognosis. The SAPS was significantly higher for group 2 than that for group 1 ($p < 0.001$) but the APACHE II was not significantly different. The incidence of hepatic encephalopathy, hepatic failure and acute respiratory distress syndrome (ARDS) were higher in group 2 than that in group 1. The total bilirubin, arterial HCO_3^- and

albumin were found to be significant prognostic factors by logistic regression analysis.

Conclusion: The poor prognostic factors for alcoholic ketoacidosis were low levels of arterial HCO_3^- , impaired hepatic function, the incidence of ARDS and unimproved ABGA results.

Key Words: Alcoholism, Ketosis, Prognosis

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

서론

2007년 통계청에서 발표한 ‘사회통계조사보고서’에 따르면 20세 이상 성인 인구의 음주율은 73.2%로 2003년 64.3%에 비해 증가하였으며, 2003년 49%였던 여성 음주율도 2007년 61.2%로 증가하였다고 발표했다. 이 중 약 5.3%는 거의 매일 음주를 하는 것으로 알려졌다¹⁾. 이러한 음주율의 증가는 알코올에 의해 발생할 수 있는 신체적 정신적 질환의 증가를 야기하며, 실제로 2002년 세계보건기구(WHO)에서 유럽 지역 국가들을 대상으로 연구 발표한 질병분류기준별 알코올 관련 질환이 장애보정수명(DALYs; Disability-adjusted life years)에 주는 영향에 대한 평가를 보면, 만성적인 혹은 과도한 음주는 약 10% 가량 수명에 영향을 줄 수 있음을 보고하였고, 또한 음주 후 발생한 신경정신과적 질환이나 외상 이외에 알코올로 인한 질병에 의해 수명에 7% 정도 영향을 줄 수 있음을 밝혔다²⁾.

만성적인 혹은 과도한 음주에 의해서 발생 가능한 질환들에 대해, 국내외에서 다양한 연구가 진행되고 있으나, 응급실로 내원한 알코올성 케톤산증에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 알코올성 케톤산증은 만성적인 음주 환자에서 발생하는 질환으로 대부분 환자들은 최근의 과도한 알코올 섭취나 갑작스런 음주 중단 후 구토와 금식 상태로 인한 체내 산-염기 대사 장애를 보이고, 대다수의 환자들에서는 수액치료 및 전해질 불균형 교정 등으로 증상이 호전되며,

책임저자: 최 우 익

대구광역시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 동산의료원 응급의학과

Tel: 053) 250-7609, Fax: 053) 250-7028

E-mail: emtaegu@dsmc.or.kr

접수일: 2008년 8월 29일, 1차 교정일: 2008년 9월 23일

게재승인일: 2008년 10월 23일

예후는 양호한 것으로 알려져 있다³⁻⁹⁾. 그러나 Thomsen 등¹⁰⁾은 케토알코올성 사망(Ketoalcoholic death)이라는 단어를 제안하며 만성적인 음주 환자에서 알코올성 케톤산증이 사망의 원인이 될 수 있음을 발표했고, Kim 등¹¹⁾의 연구에서도 66명의 알코올성 케톤산증 환자 중 15명(22.7%)이 사망했음을 발표했다. 이러한 국내외의 실정을 고려하면 알코올성 케톤산증의 예후 판정에 대한 연구와 중증도 평가를 위한 연구가 필요하다고 생각되나, 이에 대한 연구는 미비한 실정이다.

이에 이번 연구에서는 알코올성 케톤산증 환자의 임상 양상 및 사망률을 예측할 수 있는 인자를 알아보고, APACHE (Acute Physiology and Chronic health Evaluation) II와 SAPS (Simplified Acute Physiology Score)를 적용하여 환자의 중증도를 평가함으로써 향후 응급실을 방문한 알코올성 케톤산증 환자의 초기 평가에 적용할 수 있는지 여부를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2005년 1월 1일부터 2007년 12월 31일 까지 6개월 이상의 만성적인 음주력을 가진 환자 중 최근의 폭음이나 1~3일 간의 금주 후 계명대학교 동산의료원 응급의료센터로 내원한 환자 중 동맥혈 검사에서 원인을 알 수 없는 대사성 산혈증이 있으면서 증가된 음이온 차를 보이는 경우를 대상으로 연구를 시행하였다. 총 109명의 환자 중 내원 당시 심정지를 보인 경우, 당뇨병성 케톤산증의 가능성이 높은 경우, 병력 청취 상 메탄올, 에틸렌 글리콜, 살리실레이트, 이소프로필 등의 약물 중독의 가능성이 있는 경우, 치료 도중 타병원으로 전원 된 경우를 제외한 55명의 환자를 대상으로 하였다.

환자의 의무기록을 후향적으로 연구하였으며 생존군(그룹 1)과 사망군(그룹 2)의 두 군으로 나누어 각각의 군에서 성별, 나이, 과거력, 증상, 생명 징후, Glasgow coma scale 등을 조사하였다. 혈액검사 소견 중에서 동맥혈 가스 분석, 백혈구 수치, 혈색소, 혈소판, 총 단백질, 알부민, AST (aspartic acid transaminase), ALT (alanine transaminase), 총 빌리루빈, PT (prothrombin time), aPTT (activated partial thromboplastin time), 혈중요소질소, 크레아티닌, 혈청 전해질 수치, 아밀라아제, 리파아제, 혈당치, 크레아티닌 키나아제, 혈청 삼투질 농도, 삼투질 농도차, 음이온 차 등을 조사하였다.

초기 대사성 산증의 교정 여부가 생존에 미치는 영향을 알아보기 위해 12시간 간격으로 동맥혈 가스 분석 결과를 조사하였으며, 12시간 이내에 교정 여부가 확인 되어 추적 검사를 시행하지 않은 경우나, 초기 동맥혈 가스 분석의 결과가 중하지 않다고 판단하여 추적검사를 시행하지 않은

경우 등을 제외하고 조사하였다.

또한 중탄산염의 치료 정도가 두 군 간에 차이가 있는지를 여부를 확인하기 위해 치료 중에 사용한 중탄산염의 양에 대해 조사하였으며, 수액 치료 및 전해질 불균형 교정으로 증상이 완화된 경우나 중탄산염의 치료 적응 요건에 맞지 않다고 판단하여 사용하지 않은 경우 등을 제외하고 조사하였다.

두 군에서 Afessa 등¹²⁾의 보고에 근거를 두어 알코올성 케톤산증의 중증도 평가를 위해 APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II와 SAPS (Simplified Acute Physiology Score)를 적용하였으며, 장기 부전에 대한 평가 보다는 병원내의 사망률의 예측에 의의를 두어 두 개의 모델을 선택하여 적용하였다. APACHE II는 Knaus 등¹³⁾의 방법에 따라 평가하였고, SAPS는 Le gall 등¹⁴⁾의 방법에 따라 평가하였다. SAPS의 적용에 있어 24시간 요량에 대한 평가를 위해 24시간 이상 생존하지 못하였거나 24시간 이전에 퇴원 한 경우, 시간당 소변량에 대한 평균치를 24시간으로 환산하여 적용하였다.

각각의 군에서 발생한 합병증에 대해 조사하였으며, 급성신부전, 횡문근융해증, 위장관 출혈, 감염, 간경화, 간성 혼수, 간부전, 급성 호흡 곤란 증후군, Wernicke's 뇌병증 등에 대해 조사하였다. 급성신부전은 크레아티닌이 2이상 증가한 경우로 정의하였으며¹⁵⁾, 횡문근융해증은 크레아티닌 키나아제가 정상치의 5배 이상인 경우로 정의하였고¹⁶⁾, 위장관 출혈은 토혈이나 흑색변의 증상을 보이는 환자에서 내시경 혹은 대장 내시경으로 위장관 출혈이 확인 된 경우로 정의하였고, 간경화는 기왕력을 가지지 않은 환자에서 치료기간 중 복부 초음파나 컴퓨터 단층 촬영으로 확인된 경우로 정의하였다. 간성 혼수는 지방간이나 간경화 등 만성적인 간 기능 저하의 증거가 있는 환자에서 의식 변화를 증명할 만한 다른 원인을 찾지 못하였으며, 혈청 암모니아 수치가 증가된 경우로 정의하였다¹⁷⁾. 간부전은 Blake와 Orrego¹⁸⁾가 발표한 간질환에서 불량 예후인자에 대한 요인 분석에 따라 정의하였고, 급성 호흡 곤란 증후군은 O₂ Index가 200 이하로 감소하였으며 흉부 X-선 검사상 양쪽폐부에 침윤(infiltration)소견이 보이는 경우로 정의하였으며¹⁹⁾, Wernicke's 뇌병증은 자기공명영상 촬영 결과 병변이 확인된 경우로 정의하였다. 이 정의를 바탕으로 두 군에서 합병증의 발생여부를 조사하였으며 차이를 비교하였다.

연구결과의 비교는 SPSS for windows 12.0 K를 이용하여 분석하였으며, 연속변수는 정규 분포 여부에 따라 정규 분포를 보이는 경우 *t*-test를 이용하였고, 그렇지 못한 경우 Mann-Whitney 비모수 검정을 이용하였다. 범주형 변수의 경우 Chi-square test, Fisher's exact test를 이용한 독립성 검정을 이용하였으며, 12시간 동맥혈 가스 분

석의 경우 repeated measures ANOVA를 통해 검정하였다. 사망과 생존에 연관된 인자에 관한 분석은 logistic regression analysis 및 경향성 분석을 이용하였다. 통계량의 표기는 평균 $\pm$ 표준편차로 하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 평가했다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적인 특성

1) 연령, 성별, 과거력 및 군별 분포(Table 1)

전체 55명의 환자 중 13명(23%)의 환자가 사망하였고 42(77%)명의 환자가 생존하였다. 남자가 50명(90%), 여자가 5명(10%)으로 남자가 월등히 많았으며, 생존군은 남자가 37명(88%), 여자가 5명(12%)이었으나 사망군은

13명(100%) 모두 남자 환자였다. 두 군의 평균 연령은 생존군은 50.9 ± 8.6 세이고, 사망군은 54.2 ± 9.3 세로 차이를 보였으나 통계적으로 유의는 없었다.

과거력은 전체 55명의 환자 중 간경화 27명(49%), 지방간 6명(12%), 알코올성 간염 2명(3%)으로 만성적인 간 기능 장애를 가진 경우가 많았으며, 생존군과 사망군 모두에서 비슷한 경향을 보였다.

2) 생명 징후 및 임상 증상 (Table 2)

생명 징후는 두 군에서 통계적인 유의를 가지는 차이가 없었고, 각각의 군에서 수축기 혈압 90 이하의 쇼크 증상을 보이는 경우는 생존군은 5명(12%), 사망군은 3명(23%)이 있었다. 또한 심박동수 100회/분 이상의 빈맥을 보이는 경우는 생존군은 11명(26%), 사망군은 5명(38%)이 있었고, 분당 25회 이상의 빈호흡을 보인 경우는 생존군 7명(16%), 사망군 4명(30%)으로 나타났다.

Table 1. Comparison of baseline data between survival group and non-survival group

	All patients (n=55)	Survival (n=42)	Non-survival (n=13)	p-value
Sex				
Male	50 (90%)	37 (88%)	13 (100%)	-
Female	5 (10%)	5 (12%)	0 (0%)	
Age (years)	51.7 ± 8.8	50.9 ± 8.6	54.2 ± 9.3	0.252
Past illness				
Liver cirrhosis	27 (49%)	19 (45%)	8 (61%)	0.304
Hypertension	8 (14%)	6 (14%)	2 (14%)	0.615
Diabetes mellitus	6 (12%)	5 (11%)	1 (7%)	-
Fatty liver	6 (12%)	5 (11%)	1 (7%)	-
Pancreatitis	3 (5%)	3 (7%)	0 (0%)	-
Alcoholic hepatitis	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	-
Pulmonary tuberculosis	1 (1%)	0 (0%)	1 (7%)	-

Table 2. Comparison of clinical data between survival group and non-survival group

	All patients (n=55)	Survival (n=42)	Non-survival (n=13)	p-value
Vital sign				
SBP* (mmHg)	120.3 ± 24.1	120.7 ± 23.5	119.2 ± 27.2	0.849
DBP [†] (mmHg)	72.7 ± 14.0	73.8 ± 13.9	69.2 ± 14.4	0.310
Mean blood pressure (mmHg)	88.6 ± 17.0	89.4 ± 16.7	85.8 ± 18.4	0.517
Heart rate (/min)	92.0 ± 17.4	91.1 ± 15.8	95 ± 22.2	0.567
Respiratory rate (/min)	22.9 ± 4.9	22.9 ± 5.28	22.7 ± 4.0	0.858
Body temperature (°)	36.6 ± 0.6	36.5 ± 0.5	37.0 ± 0.8	0.083
Symptoms				
Epigastric pain	19 (34%)	14 (33%)	5 (38%)	0.734
Dyspnea	15 (27%)	11 (26%)	4 (30%)	0.501
Mental change	11 (20%)	7 (16%)	4 (30%)	0.232
Nausea and vomiting	10 (18%)	10 (23%)	0 (0%)	-
Glasgow coma scale	12.6 ± 3.21	13.1 ± 2.6	11.2 ± 4.5	0.324

* Systolic Blood Pressure

[†] Diastolic Blood Pressure

임상 증상은 생존군에서 상복부 통증이 14명(33%), 호흡곤란 11명(26%), 메스꺼움 및 구토 10명(23%), 의식 변화 7명(16%) 순으로 나타났고, 사망군에서 상복부 통증 5명(38%), 호흡곤란과 의식장애가 각각 4명(30%)으로 나타났다. 각 군에서 Glasgow coma scale은 생존군은 13.1 ± 2.6 점, 사망군은 11.2 ± 4.5 점을 보였고 통계적인 의미는 없었다.

2. 생존군과 사망군의 혈액학적 검사상의 비교

1) 응급실 방문 당시의 초기 검사 비교(Table 3)

동맥혈 가스 분석에서 생존군은 pH 7.010~7.698의 범위로 평균 7.37 ± 0.1 을 나타냈으며, 사망군은 pH 6.935~7.548의 범위로 평균 7.33 ± 0.1 을 보였고 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 HCO_3^- 의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.030$).

총 단백질량과 알부민은 생존군은 각각 7.4 ± 0.9 g/dL, 3.7 ± 0.6 g/dL이며 사망군은 6.1 ± 1.0 g/dL와 2.8 ± 0.6

Table 3. Comparison of laboratory data between survival group and non-survival group

Initial laboratory findings	Survival		Non-survival		<i>p</i> -value
	N	Mean ± Sd	N	Mean ± Sd	
ABGA					
pH	42	7.37 ± 0.1	13	7.33 ± 0.1	0.415
pCO ₂ (mmHg)	42	28.5 ± 8.7	13	23.4 ± 7.8	0.062
pO ₂ (mmHg)	42	99.9 ± 25.6	13	105.0 ± 41.0	0.593
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	42	16.2 ± 4.8	13	12.7 ± 5.3	0.030*
Base Excess (mmol/L)	42	-7.5 ± 6.0	13	-11.4 ± 7.4	0.081
Hematologic test					
WBC (× 10 ³ /mm ³)	42	10.2 ± 5.6	13	14.1 ± 13.1	0.394
Hemoglobin (g/dL)	42	12.5 ± 2.5	13	10.7 ± 3.4	0.105
Platelet (× 10 ³ /μL)	42	153.5 ± 103.7	13	140.5 ± 109.7	0.706
Liver function test					
AST (IU/L)	42	311.5 ± 620.4	13	189.6 ± 97.3	0.405
ALT (IU/L)	42	102.9 ± 164.2	13	60.4 ± 41.0	0.593
Total bilirubin (mg/dL)	42	3.3 ± 3.7	13	13.4 ± 12.6	0.002*
Total protein (g/dL)	41	7.4 ± 0.9	13	6.1 ± 1.0	<0.001*
Albumin (g/dL)	41	3.7 ± 0.6	13	2.8 ± 0.6	<0.001*
Coagulation Test					
PT (second)	42	13.9 ± 4.2	13	19.4 ± 4.6	<0.001*
aPTT (second)	41	35.2 ± 11.5	13	58.2 ± 44.6	0.004*
Renal function test					
BUN (mg/dL)	42	20.4 ± 17.0	13	38.3 ± 22.9	0.004*
Serum creatinine (mg/dL)	42	1.3 ± 0.8	13	1.6 ± 0.8	0.193
Electrolyte					
Sodium (mmol/L)	42	138.2 ± 7.2	13	135.0 ± 4.4	0.068
Potassium (mmol/L)	42	4.2 ± 1.0	13	4.8 ± 0.8	0.054
Chloride (mmol/L)	42	98.4 ± 10.6	13	100.8 ± 8.9	0.419
Others					
Serum glucose (mg/dL)	42	157.6 ± 76.0	13	111.0 ± 42.9	0.040*
Anion gap	42	23.5 ± 10.8	13	21.4 ± 10.2	0.534
Amylase (U/L)	41	90.5 ± 64.8	13	62.1 ± 38.3	0.160
Lipase (U/L)	37	61.1 ± 37.8	13	94.2 ± 72.0	0.410
S-Osm (mOsm/kgH ₂ O)	19	305.4 ± 36.5	7	306.1 ± 21.1	0.951
S-Osm gap	19	12.9 ± 25.8	7	13.3 ± 18.0	0.960
Creatine kinase (IU/L)	12	1015.5 ± 1431.9	4	468.2 ± 362.4	0.246

ABGA: arterial blood gas analysis, WBC: white blood cell, AST: aspartic acid transaminase, ALT: alanine transaminase, PT: prothrombin time, aPTT: activated partial thromboplastin time, BUN: blood urea nitrogen

* $p < 0.05$

g/dL로 두 항목 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 이와 더불어 간 기능 저하를 반영하는 총 빌리루빈 수치 및 PT, aPTT에서도 유의한 차이를 보였다. 신기능의 평가 지표인 혈중요소질소는 생존군에서 20.4 ± 17.0 mg/dL, 사망군에서는 38.3 ± 22.9 로 통계적 의의가 있는 차이를 보였다($p=0.004$). 그러나 크레아틴 수치는 통계적으로 유의하지 않았다. 두 군의 혈중 혈당치는 생존군은 157.6 ± 76.0 mg/dL, 사망군은 111.0 ± 42.9 mg/dL로 나타났으며 통계적으로 의미가 있는 차이를 보였다($p=0.040$). 혈중 혈당치 75 mg/dL이하의 저혈당을 보인 경우는 생존군 2명(4%), 사망군 3명(23%)으로 나타났으며, 200 mg/dL이상의 고혈당을 보인 경우는 생존군은 9명(21%)이었으나 사망군은 없었다. 뇨중 케톤체(urine ketone body)는 전체 환자 중 14명(25%)에서 trace, 6명(10%)에서 양성이고 그 외는 음성이었다.

2) 동맥혈 가스 분석 추적 검사 결과에 대한 두 군의 비교 (Table 4)

동맥혈 가스 분석의 추적 검사는 생존군 17명, 사망군 12명에서 이루어 졌다. 그 결과 pCO_2 , HCO_3^- , BE (base excess)는 군내에서의 변화는 의미가 있었다($p=0.001$, 0.003, 0.006). 그러나 생존군과 사망군 간에서 시간이 지남에 따라 유의한 차이를 보인 검사치는 pH, HCO_3^- 와 BE였다.

3. 중탄산염 치료 정도 비교

총 55명의 환자 중 13명의 환자에서 중탄산염을 사용하여 치료 하였고, 이 중 생존군은 4명, 사망군은 9명이었다. 각각의 군에서 사용한 중탄산염의 양은 생존군은 160.0 ± 74.8 meq, 사망군은 113 ± 81.2 meq로 통계적으로 의미는 없었다.

4. 급성 생리적 지표를 이용한 중증도 평가 비교 (Table 5)

알코올성 케톤산증 환자에서 환자의 중증도 평가를 위해 APACHE II와 SAPS를 이용하여 평가 하였다. APACHE II는 생존군 9.6 ± 4.4 점, 사망군 14.2 ± 8.1 점으로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, SAPS는 생존군 6.0 ± 3.5 점, 사망군 10.1 ± 4.2 점으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$).

5. 치료 기간 중 발생한 합병증에 대한 분석 (Table 6)

치료 기간 중 발생한 합병증은 생존군과 사망군에서 간성 혼수는 2명(4%)과 4명(30%)에서 발생했고, 간부전은 2명(4%)과 8명(61%)에서 발생했고, 급성 호흡 부전은 2명(4%)과 4명(30%)에서 발생하였으며 통계적으로 의미

Table 4. Comparison of ABGA variability between survival group and non-survival group

	ABGA				
	pH	pCO_2 (mmHg)	pO_2 (mmHg)	HCO_3^- (mmol/L)	BE [†] (mmol/L)
Survival (n=17)					
Initial	7.31 ± 0.1	24.1 ± 8.5	105.3 ± 28.2	12.6 ± 5.5	-11.9 ± 7.1
12 hours	7.45 ± 0.1	28.1 ± 8.6	100.6 ± 40.5	18.9 ± 7.0	-2.9 ± 8.0
24 hours	7.44 ± 0.1	32.7 ± 6.1	151.6 ± 169.7	22.4 ± 5.5	-1.1 ± 5.7
Non-survival (n=12)					
Initial	7.31 ± 0.1	23.6 ± 8.1	107.5 ± 41.8	12.3 ± 5.3	-12.1 ± 7.3
12 hours	7.25 ± 0.2	33.0 ± 23.5	76.6 ± 18.7	13.9 ± 7.1	-11.7 ± 8.9
24 hours	7.17 ± 0.2	31.4 ± 10.9	114.1 ± 96.1	12.0 ± 6.5	-15.4 ± 9.1
p-value [†]	0.008*	0.742	0.322	0.009*	0.003*

* $p < 0.05$

[†] Repeated measures ANOVA

[‡] Base Excess

Table 5. Comparison of acute physiologic scores between survival group and non-survival group

	Survival (n=42)	Non-survival (n=13)	p-value
APACHE [†] II	9.6 ± 4.4	14.2 ± 8.1	0.128
SAPS [‡]	6.0 ± 3.5	10.1 ± 4.2	<0.001*

* $p < 0.05$

[†] Acute Physiology and Chronic Health evaluation

[‡] Simplified Acute Physiology Score

가 있었다($p=0.023$, 0.001 미만, 0.023). 그러나 그 외에 다른 합병증은 통계적으로 의미가 없었다.

6. 로지스틱 회귀분석을 통한 알코올성 케톤산증의 사망 인자에 대한 분석(Table 7)

HCO_3^- 와 총 알부민 수치, 총 빌리루빈 수치에서 통계적으로 유의했다($p=0.031$, 0.038 , 0.043). HCO_3^- 와 알부민 수치는 1 증가할 때마다 각각 0.6배, 0.002배 사망에 대한 위험률이 감소하며, 총 빌리루빈 수치는 1 증가할 때마다 1.5배 위험률이 증가하는 것으로 나타났다.

고 찰

알코올성 케톤산증은 1940년 Dillon 등²⁰⁾이 당뇨병을 가지지 않은 환자에서 산혈증이 발생한 것을 보고한 이래 1971년 Jenkins 등²¹⁾이 제안하여 정의된 질환으로 그 기전에 대해서는 아직 완전하게 밝혀지지 않았다. 현재까지 연구된 기전으로 알코올성 케톤산증은 만성적인 음주자에서 단기간의 과량의 알코올 섭취와 동반하여 수분 섭취의 부족과 구토에 의한 탈수, 당신생의 감소와 단기간의 금식에 의한 저혈당, 인슐린 분비 기능의 저하, 유리 지방산과 케톤체

형성의 증가로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다.^{3,6-9,22)}

알코올성 케톤산증의 생화학적 기전을 살펴보면, 체내에 흡수된 에탄올은 alcohol dehydrogenase에 의해 산화되어 acetaldehyde가 되고 다시 acetaldehyde dehydrogenase에 의해 산화되어 acetate가 된다. 이 acetate는 acetyl coenzyme A를 형성하게 되는데, 이 과정 중에 NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)가 NADH로 환원된다. 결과적으로 NADH가 증가되고 NADH/NAD의 비율이 증가 한다. 이렇게 증가된 NADH/NAD의 비율은 간의 미토콘드리아의 대사를 방해하게 되어, 정상적인 알코올의 분해 과정을 거치지 못하고 acetoacetate와 BOHB (beta-hydroxybutyrate)의 케톤체를 형성하여 결과적으로 케톤산증을 야기한다.^{3,23)}

이 케톤체에 의해 동맥혈 가스 분석 상 pH의 경우 전형적으로는 산증을 보이게 되나, 지속적인 구토에 의한 세포 외액의 감소와 과호흡에 의한 호흡성 알칼리증에 의해 정상 혹은 알칼리성의 pH를 보일 수도 있음이 알려져 있다²³⁾. 따라서 이번 연구에서 대상으로 한 환자는 pH에 기준을 두지 않았으며, 전술한 병력을 가지고 있으면서 증가된 음이온 차를 보이고, 동맥혈 가스 분석에서 HCO_3^- 의 감소를 보이는 경우로 정의하여 타 논문과의 차이를 두었다. 본 연구에는 초기 동맥혈 가스 분석은 pH 7.5 이상으로 알칼

Table 6. Complications of 55 patients with alcoholic ketoacidosis

	Survival (n=42)	Non-survival (n=13)	p-value
Acute renal failure	7 (16%)	4 (30%)	0.232
Gastrointestinal bleeding	4 (9%)	2 (15%)	0.438
Wernicke's encephalopathy	3 (7%)	0 (0%)	-
Rhabdomyolysis	2 (4%)	1 (7%)	0.562
Fatty liver	2 (4%)	0 (0%)	-
Hepatic encephalopathy	2 (4%)	4 (30%)	0.023*
Hepatic Failure	2 (4%)	8 (61%)	<0.001*
ARDS [†]	2 (4%)	4 (30%)	0.023*
Infection	1 (2%)	6 (46%)	-
Liver cirrhosis	1 (2%)	0 (0%)	-

* $p < 0.05$

[†] Acute Respiratory Distress Syndrome

Table 7. Logistic regression of factors affecting mortality of alcoholic ketoacidosis

	B	p-value	Exp (B)	95% Confident Interval	
				Lower	Upper
HCO_3^-	-0.486	0.031	0.615	0.395	0.958
Total protein	-1.290	0.332	0.275	0.020	3.728
Albumin	-6.273	0.038	0.002	0.000	0.699
Total bilirubin	0.436	0.043	1.546	1.014	2.356
SAPS* > 7	0.971	0.511	2.641	0.146	47.618

* Simplified Acute Physiology Score

리성을 보였으나, 병력을 보면 알코올성 케톤산증의 가능성이 있으며, 증가된 음이온 차와 HCO_3^- 의 감소를 보였고 결과적으로 사망한 2례를 포함하고 있다. 총 55명의 대상 환자 중 pH 7.5 이상의 알칼리성을 보인 경우가 6명 (11%), 정상 pH를 보인 경우가 19명 (35%), 산증을 보인 경우가 30명 (54%)으로 문헌에 보고된 알코올성 케톤산증의 초기 pH (알칼리성 15%, 정상 30%, 산증 55%)와 비슷한 결과를 보였다²³⁾.

전체 55명의 환자 중 90%인 50명의 환자가 남성으로 알코올성 케톤산증은 성별의 차이가 없다는 기존의 보고와는 달랐는데, 이는 연구가 진행된 응급의료센터가 음주율이 높은 읍면부에 근접해 있으며, 환자의 연령이 비교적 고령으로 남성 위주의 음주 문화가 보편화 되어 있었던 점에 기인한 것으로 생각된다^{1,23)}. 과거력은 지방간이나 간경화가 있던 환자가 각각 6명 (12%)과 27명 (49%)으로 Kim 등¹¹⁾의 연구와 비교하면 만성적으로 간 기능이 저하된 경우가 많았는데, 이도 위와 같은 이유로 비교적 음주율이 높은 곳에서 연구가 진행되었기 때문에 나온 결과로 보인다.

알코올성 케톤산증의 임상적인 증상은 오심 및 구토가 가장 많으며, 복통, 호흡 곤란 순으로 나타난다고 되어 있으며, 임상 징후는 빈맥, 빈호흡 등의 순으로 나타나는 것으로 알려져 있다²³⁾. 그러나 본 연구에서는 복통을 주소로 내원한 환자가 34%로 가장 많았으며, 그 다음으로 호흡곤란 (27%), 의식변화 (20%), 오심 및 구토 (18%)의 순으로 나타났다. 이는 음주 후 발생하는 오심 및 구토에 대해 병적 상황으로 생각지 않고 증상이 악화될 때까지 치료를 받지 않으려는 점과 오심 및 구토 등의 증상 호전 후에 다른 증상이 발생하여야 치료를 받으려고 하는 점 등의 사회적, 경제적 이유 때문이라 생각된다. 임상 징후에서는 이번 연구에서도 빈맥, 빈호흡 순으로 나타나 기존의 보고와 같은 결과를 보였다.

알코올성 케톤산증의 일반적인 검사실 소견으로는 증가된 음이온 차이를 보이는 대사성 산증 외에 백혈구의 증가와 헤모글로빈 및 혈소판의 감소, 혈중요소질소와 크레아틴의 증가, 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증 등 전해질의 이상, 총 빌리루빈의 증가와 AST의 상승, 소변 검사에서 케톤체에 양성 반응을 보이는 점 등이 알려져 있다³⁻⁹⁾. 이번 연구에서 동맥혈 검사의 전체 pH 7.36 ± 0.1 , HCO_3^- 15.45 ± 5.1 mmol/L로 Kim 등¹¹⁾의 연구나 Lee 등²⁴⁾의 연구와 비교하면 높은 것으로 나타났는데, 이는 대상 환자의 정의에 있어 Kim 등¹¹⁾은 pH 7.3 미만의 환자를 대상으로 연구하였으나 본 연구에서는 전술한대로 pH 값에 상관없이 음이온 차의 증가가 있는 대사성 산증을 가진 환자를 대상으로 하였기 때문이라 생각되고, Lee 등²⁴⁾의 연구는 중환자실에 입원한 중증 환자만을 대상으로 하였기 때문에 응급실을 방문한 모든 환자를 대상으로 한 본 연구와는 결과에서 차이가 있었던 것으로 보인다. 동맥혈 검사의 HCO_3^- 는 생존

군과 사망군에서 각각 16.2 ± 4.8 mmol/L, 12.7 ± 5.3 mmol/L로 통계적으로 유의한 차이를 보여 ($p=0.030$), 초기 동맥혈 검사에서 낮은 HCO_3^- 수치를 보이는 경우 치료 및 경과 관찰에 많은 주의가 요함을 알 수 있었다. 간 기능 검사에서 생존군과 사망군의 총 단백질 수치, 혈중 알부민 수치, 총 빌리루빈 수치가 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 이는 국내외의 기존의 연구들과 같은 결과였다^{6-9,11,24)}. 신기능 검사에서 혈중요소질소의 증가가 두 군에서 유의한 차이를 보였고, 이는 Kim 등¹¹⁾의 연구와 Lee 등²⁴⁾의 연구에서 신기능 이상이 있는 경우 예후가 불량하다는 결과와 일치하나 이번 연구에서는 급성신부전은 사망과 관련된 인자로서 통계적으로 의미가 없었다 ($p=0.232$). 전체 환자의 음이온 차는 23.0 ± 10.6 으로 문헌상의 평균 음이온 차인 21과 유사한 결과를 나타내어, 알코올성 케톤산증의 진단에 타당함을 보여주었다²³⁾. 그러나 요증 케톤체의 경우 전체 연구 환자의 10%에서만 양성을 보여 요증 케톤체 유무가 진단을 배제할 수 있는 요인이 아니라는 기존의 연구와 같은 결과를 보였다.

Thomsen 등¹⁰⁾은 원인을 알지 못하고 사망한 만성 음주자를 대상으로 부검을 하였으며, 정상 대조군과 사인을 알 수 있었던 만성 음주자군에 비해 혈중 케톤치가 높음을 발견했고, 특히 BOHB의 증가가 두드러졌음을 보고했다. Iten과 Meier²⁵⁾의 연구에서도 같은 결과를 보였다. 이에 근거하여 본 연구에서도 혈중 케톤치의 증가 여부를 확인하려 하였으나 연구가 진행된 응급의료센터에서는 BOHB의 측정이 가능하지 않았으며, 혈중 케톤체의 정량적 검사가 되지 않아 검증을 할 수 없었다. 그러나 혈중 케톤체의 증가가 사인이 되고 사체에서 케톤체가 다량 검출 된다는 보고는 사망에 이르기까지 대사성 산증의 교정이 이루어지지 않을 것이라는 가정아래, 동맥혈 가스 분석의 추적 검사를 하였고 대사성 산증의 교정 여부를 확인하여 생존군과 사망군에서 pH, HCO_3^- , BE에서 유의한 차이가 있음을 알았다. 이 차이가 불충분한 중탄산염의 치료에 기인한 것인지 여부를 확인하기 위해 두 군 간에 사용된 중탄산염의 양을 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p=0.267$). 따라서 교정되지 않는 대사성 산증이 알코올성 케톤산증의 주요 위험 인자라 할 수 있겠다.

그러나 단일 인자로만 중증도를 평가하는 것은 한계가 있다. APACHE II와 SAPS는 환자의 중증도 평가에 사용하고 있는 급성 생리적 지표로 병원 내 사망률을 예측할 수 있다고 알려져 있다¹²⁾. 이를 이번 연구에 적용하여 확인한 결과 APACHE II는 통계적인 의의가 없었으나 ($p=0.760$), SAPS의 경우 통계적으로 의미가 있었다 ($p<0.001$). 두 생리적 지표의 경우 처음 제안될 당시 중환자실 환자의 중증도 평가를 위해 만들어졌으며, 계산에 필요한 항목이 많아 응급실을 방문하는 환자의 적용에는 제한이 있다고 하겠으나, 본 연구의 경우 SAPS에서 통계적인

의의를 얻어 이에 대한 검증 및 응급실에서 적용할 수 있는 새로운 지표의 개발이 필요할 것이라 생각된다¹²⁾.

또한 직접적인 사인이 될 수 있는 합병증의 발병 여부를 조사 하였으며, 치료 기간 중 발생한 합병증은 간성 혼수, 간 부전, 급성 호흡 부전에서 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다($p=0.023$, 0.001 미만, 0.023). 이를 통해 간 기능 장애가 발생하거나 이미 간 기능의 장애가 있는 경우, 혹은 급성 호흡 부전이 발생하는 경우 환자의 예후가 좋지 않음을 알 수 있었다. Lee 등²⁴⁾은 급성신부전이 발생하는 경우 예후가 좋지 않다고 보고하여 이번 연구와는 차이가 있었는데, 이는 Lee 등은 중환자만을 대상으로 연구하였으므로 급성신부전의 중증도가 달랐기 때문이라 생각되며, 합병증 발병과 알코올성 케톤산증 환자의 사인에 대한 구체적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

전술한 결과를 바탕으로 다양한 인자들 중 연관성이 높은 인자를 확인하기 위해 회귀 분석을 시행하였다. 이를 통해 HCO_3^- , 알부민, 총 빌리루빈 수치에서 통계적으로 의미를 얻을 수 있었다($p=0.031$, 0.038 , 0.043). 이는 초기 대사성 산증의 정도가 심한 경우 중증도가 높다는 점과, 간 기능의 장애가 있는 경우 중증도가 높다는 지금까지의 결과를 뒷받침 한다고 할 수 있겠다. 그러나 본 연구에서는 확인된 사인을 기준으로 위험요소를 평가한 것이 아니라 본 연구에 국한된 자료들만으로 평가하였으므로 회귀분석을 통해 객관적인 결론을 제시하는 데는 제한점이 있다. 다만, 회귀분석을 통해 알코올성 케톤산증 환자의 위험요소들 중 상대 위험도에 대해 통계적으로 의미를 얻을 수 있었음에 그 의의가 있겠다.

이번 연구는 중증의 환자만을 대상으로 한 다른 논문과는 달리 환자의 병력에서 알코올성 케톤산증을 의심할 수 있는 모든 환자를 대상으로 하였다는 점과 급성 생리적 지표의 적용을 통한 중증도 분석을 시행하였다는 점에서 의의가 있다. 그러나 이번 연구가 가지는 제한점으로는 첫째, 후향적으로 의무 기록을 분석하면서 의무기록이 충실하지 못한 환자의 경우 연구 대상에서 제외함으로써 생긴 선택적 편견(bias)이 있는 점이다. 두 번째로, BOHB의 직접적인 측정을 통한 알코올성 케톤산증 환자의 정확한 진단이나 그 수치의 측정을 통한 사인분석이 이루어지지 못한 점을 들 수 있다. BOHB의 측정을 통한 정확한 진단 및 사체 부검을 통한 결과가 아닌 실제 환자에서 BOHB의 수치 비교에 대한 연구가 필요하다 하겠다. 세 번째로 실제 치료 적용이 환자의 예후에 영향을 미치는 점을 알 수 없었다는 점이다. 동맥혈 가스 분석의 추적 검사에서 교정이 이루어지지 않은 경우 위험도가 높음은 알 수 있었으나, pH가 중탄산염 치료의 적응증($\text{pH}<7.1$)이 아니더라도 중탄산염 치료를 시행하였을 경우 전체 사망률에 어떤 변화가 있는지 혹은 다른 부작용이 생기는지 여부를 알 수 없었다. 이번 연구를 바탕으로 응급실을 방문하는 중증 알코올성 케

톤산증 환자에서 중탄산염 치료의 적용이 사망에 미치는 영향 및 부작용 등에 대해서 전향적인 연구가 필요할 것이라 생각된다. 음주자의 경우 대부분 응급실을 통해 병원을 방문하는 경우가 많기 때문에, 알코올성 케톤산증 뿐만 아니라 알코올과 관계된 질환에 대해서는 지속적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결론

알코올성 케톤산증은 응급의료센터에서 흔히 접할 수 있는 응급질환으로 초기 동맥혈 검사상의 HCO_3^- 의 정도 및 간 기능 장애의 정도가 예후에 영향을 주며, 보존적 치료나 중탄산염 치료 후에도 대사성 산증의 교정이 이루어지지 않는 경우 위험도가 높고, 치료 기간 중 간 기능 장애가 발생하거나 급성 호흡 부전이 발생하는 경우 예후가 좋지 않다. 조기에 대사성 산증의 교정이 이루어지지 않는 경우 적극적인 치료의 적용이 예후에 어떤 영향을 미치는지 등에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Available at: <http://www.nso.go.kr/>. Accessed July 2, 2008.
2. Bang HA. Alcohol database: the change of the alcohol consumption in the OECD nations, and the contribution of the disability-adjusted life year in alcohol related diseases of european countries. *Health Life* 2005;1:18-9.
3. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J* 2006;23:417-20.
4. Sibai K, Eggimann P. Alcoholic ketoacidosis: not rare cause of metabolic acidosis. *Rev Med Suisse* 2005;1:2106, 2108-10, 2112-5.
5. Hojer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholics: differential diagnosis and management. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:482-8.
6. Fulop M. Alcoholic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:209-19.
7. Adams SL. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am* 1990;8:749-60.
8. Duffens K, Marx JA. Alcoholic ketoacidosis: a review. *J Emerg Med* 1987;5:399-406.
9. Palmer JP. Alcoholic ketoacidosis: clinical and laboratory presentation, pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12:381-9.
10. Thomsen JL, Felby S, Theilade P, Nielsen E. Alcoholic ketoacidosis as a cause of death in forensic cases. *Forensic Sci Int* 1995;75:163-71.
11. Kim HJ, Yang JW, Han BG, Lee MK, Kim JS, Yoo JM, et

- al. Clinical characteristics of alcoholic ketoacidosis in patients with chronic alcoholic ingestion. *Korean J Nephrol* 2006;25:923-31.
12. Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin* 2007;23:639-58.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
14. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. Simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12:975-7.
15. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191-8.
16. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.
17. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:361-72.
18. Blake J, Orrego H. Monitoring treatment of alcoholic liver disease: evaluation of various severity indices. *Clin Chem* 1991;37:5-13.
19. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. *Rosen's Emergency Medicine. Concepts and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;2006. p.1141.
20. Dillon ES, Dyer WW, Smelo LS. Ketone acidosis of non-diabetic adults. *Med Clin North Am* 1940;24:1813-22.
21. Jenkins DW, Eckle RE, Craig JW. Alcoholic ketoacidosis. *JAMA* 1971;217:177-83.
22. Tanaka M, Miyazaki Y, Ishikawa S, Matsuyama K. Alcoholic ketoacidosis associated with multiple complications: report of 3 cases. *Intern Med* 2004;43:955-9.
23. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency Medicine. A comprehensive study guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill;2004. p.1304-6.
24. Lee KH, Lee SH, Oh YM, Sim TS, Lim CM, Lee SD, et al. The clinical manifestations of patients with severe alcoholic ketoacidosis treated at a medical intensive care unit. *Tuberc Respir Dis* 2006;60:548-53.
25. Iten PX, Meier M. Beta-hydroxybutyric acid: an indicator for an alcoholic ketoacidosis as cause of death in deceased alcohol abusers. *J Forensic Sci* 2000;45:624-32.