

폐 침윤을 동반한 급성 중증 환자의 기관지 폐포 세척액에서 측정된 Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor의 임상적 유용성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실
이광하, 홍상범

Clinical Utility of Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Acute Critical Ill Patients with Lung Infiltrates

Kwangha Lee, M.D., Sang-Bum Hong, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Pre-B-cell colony enhancing factor (PBEF) has been suggested as a novel biomarker in sepsis and acute lung injury. We measured the PBEF in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid of acute critically ill patients with lung infiltrates in order to evaluate the clinical utility of measuring PBEF in BAL fluid.

Methods: BAL fluid was collected by bronchoscope from 185 adult patients with lung infiltrates. An enzyme-linked immunosorbent assay was then performed on the collected fluids to measure the PBEF.

Results: Mean patient age was 59.9 ± 14.5 years and 63.8% of patients were males. The mean concentration of PBEF in BAL fluid was 17.5 ± 88.3 ng/mL, and patients with more than 9 ng/mL of PBEF concentration ($n=26$, 14.1%) had higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores on the BAL exam day. However, there were no significant differences in clinical characteristics between survivors and non-survivors. In patients with leukocytosis ($n=93$) seen on the BAL exam day, the linear regression analysis revealed a significant, positive relationship between PBEF and APACHE II ($r^2=0.06$), SOFA score ($r^2=0.08$), Clinical Pulmonary Infection Score ($r^2=0.05$), and plateau pressure in patients on ventilators ($r^2=0.07$) ($p < 0.05$, respectively). In addition, multivariate regression analysis with PBEF as a dependent variable showed that the plateau pressure ($r^2=0.177$, $p < 0.05$) was correlated positively with PBEF.

Conclusion: The PBEF level in the BAL fluid may be a useful, new biomarker for predicting the severity of illness and ventilator-induced lung injury in critically ill patients with lung infiltrates and leukocytosis.

Key Words: Nicotinamide Phosphoribosyltransferase; Bronchoalveolar Lavage Fluid; Critical Illness; Lung Diseases

서론

This study was supported by a grant from The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases.

Address for correspondence: Sang-Bum Hong, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical
Center, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736,
Korea

Phone: 82-2-3010-3893, Fax: 82-2-3010-6968

E-mail: sbhong@amc.seoul.kr

Received: Oct. 12, 2009

Accepted: Oct. 14, 2009

Pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF)는 52 kilo dalton의 단백질로 B림프구의 성장인자로 알려졌고¹, 주로 비만 및 인슐린 내성에 관계된 인자로 연구되어 왔다²⁻⁴. 최근 연구에서 PBEF 유전자가 패혈증 및 급성 폐 손상 환자의 기관지 폐포 세척액과 혈청에서 발견되고⁵⁻⁷, 동물 실험모델에서 인공호흡기 유도 폐 손상(ventilator induced lung injury)의 발생과 연관된 인자로 보고되었으며⁸,

발현된 PBEF는 호중구의 세포자멸사(apoptosis) 및 호중구의 화학주성인자(chemoattractant)로의 역할을 함이 보고되었다^{5,8}. 따라서 PBEF는 패혈증 및 급성 폐 손상에서 중요한 염증 매개체의 가능성을 보여주었다.

이렇듯, 급성 중증 환자에서 유용한 인자로 생각되는 PBEF의 농도를 폐 침윤성 병변을 보이는 환자들의 기관지 폐포 세척액에서 효소면역검사법(enzyme-linked immunosorbent assay)을 이용하여 측정 시 환자의 진단 및 중증도 혹은 예후 예측에 유용할 가능성이 있으나 아직까지 보고된 연구는 없었다.

본 연구는 폐 침윤성 병변을 동반한 급성 중증 환자들에게서 채취된 기관지 폐포 세척액에서 PBEF 농도를 효소면역검사법을 이용하여 측정하고, 환자들의 진단, 질환의 중증도 및 생존율과의 상관관계를 분석하여 PBEF의 임상적 유용성에 대해서 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2005년 9월 1일부터 2008년 9월 30일까지 서울 아산병원 중환자실에 급성 호흡부전으로 진단받고 입원한 18세 이상의 성인 환자들 중 방사선 소견(단순 흉부 X선 및 흉부 전산화단층촬영)에서 폐 침윤성 병변 소견을 보여 기관지내시경을 통해 기관지 폐포 세척술을 시행한 185명의 환자를 대상으로 연구를 실시하였다. 본 연구는 서울 아산병원 임상시험위원회의 승인하에 이루어졌다.

2. 연구 방법

1) 검사

기관지폐포세척술은 환자나 환자의 가족에게서 동의를 받은 후 시행되었다. 기관지폐포세척술은 방사선 소견상 침윤성 병변이 있는 폐의 기관지 입구에 기관지 내시경을 고정하고, 멸균 식염수 50 mL을 2번 연속으로 총 100 mL 주입 후 배액된 세척액을 얻었다. 배액된 기관지폐포 세척액은 세균배양과 세포검사를 위해 사용되었고, 남은 상층액을 원심분리후 -80°C 에서 보관하였다.

2) PBEF의 측정

PBEF는 Visfatin C-terminal (Human) Enzyme Immunoassay Kit (Phoenix; EK-003-80)를 이용해서 측정하였다. 20배 농축된 assay buffer concentrate (Phoenix; EK-BUF)에 950 mL의 증류수를 이용하여 1/20로 희석시켰다.

희석된 assay buffer 1 mL로 standard peptide를 녹이면 1,000 ng/mL이 되고, 1/10씩 희석시켜 standard curve를 그렸다. 또한 1/20로 희석된 assay buffer 200 μL 를 이용하여 positive control을 만들었다. 이후 96 well immunoplate (Phoenix; EK-PLATE)에 희석된 assay buffer를 50 μL 씩 넣고, 준비된 standard peptide와 positive control, 검사된 기관지 폐포 세척액을 각각 well에 50 μL 씩 duplicate로 넣었다. 그리고 primary antibody concentrate (rabbit anti-peptide IgG)로 primary antiserum working solution을 만들고 well에 25 μL 씩 넣은 후, biotinylated peptide working solution을 역시 25 μL 씩 넣었다. 그런 다음 plate를 2시간 동안 실온($20\sim 23^{\circ}\text{C}$)에서 300~400 RPM으로 incubation시켰다. Incubation이 끝난 plate는 350 μL 의 1/20로 희석된 assay buffer로 씻어내며 4번 반복하였다. 이후 SA-HRP (Phoenix; EK-SA-HRP) solution을 well에 넣고 1시간 동안 실온($20\sim 23^{\circ}\text{C}$)에서 300~400 RPM으로 incubation 시켰다. 앞의 방법과 같이 씻어낸 후 TMB substrate solution (Phoenix; EK-SS)을 well에 넣고 1시간 동안 빛을 차단시키며 실온($20\sim 23^{\circ}\text{C}$)에서 incubation 한 뒤 2 N의 HCl (Phoenix; EK-HCL) stop solution을 넣었다. 20분 안에 Microtiter Plate Reader에 load한 뒤 450 nm에서 absorbance optical density 값을 측정하였다. 측정 시 positive control 기준치는 5~9 ng/mL이었으며, 측정된 PBEF의 농도의 precision control 수치를 5 ng/mL로 보정하여 PBEF 값을 계산하였다.

3) 대상환자들의 의무기록 분석을 통한 자료 수집

연구대상 환자들의 인구학적 지표, 중환자실과 병원 재원기간 및 사망률, 중환자실 입원 첫 24시간 동안의 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II 및 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수, 중환자실 입원 시 주된 기저질환 및 임상진단을 조사하였다. 또한 중환자실 입원일부터 기관지 내시경 검사일까지의 기간과 기관지 내시경 검사일에 실시된 말초혈액검사 중 백혈구 수치, C-reactive protein 및 APACHE II, SOFA, Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) 점수와 인공호흡기 치료중인 환자들의 경우 1회 호흡량(tidal volume), 호흡수, 호기말 양압(positive end-expiratory pressure) 및 고평부압(plateau pressure)을 조사하였다. 그리고 기관지 폐포 세척액에서 분석된 호중구 및 림프구 비율도 조사하였다.

3. 통계분석

통계분석은 Window용 SPSS 프로그램 version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 시행하였다. 모든 통계값은 평균±표준편차로 표기하였으며, 사망 및 생존군으로 나누어 평균을 비교하였다. 각 군 사이의 비교는 t-검정 또는 카이제곱 검정을 이용하였다. PBEF와 다른 변수와의 상관관계를 분석하기 위하여 로그 변환 (log transformation)을 실시하였고, Pearson의 상관분석 및 선형회귀분석을 실시하였다. p 값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 경우로 간주하였다.

결 과

1. 연구대상 환자군의 특성

환자군의 평균 나이는 59.9±14.5세이었고, 남자가 118명(63.8%)이었다. 중환자실 및 병원 재원 기간은 각각 24.3±21.6일, 43.1±41.0일이었고, 중환자실 입원 첫 24시간의 APACHE II 점수 및 SOFA 점수는 각각 24.9±6.0점, 8.8±3.3점이었으며, 중환자실 입원일부터 기관지내시경 검사일까지의 기간은 4.2±6.6일이었다. 환자들의 중환자실 및 병원사망률은 각각 55.7%, 62.7%이었다.

Table 1. Main underlying disease in patients with bilateral lung infiltrates

	n (%)
Hematologic malignancy	44 (23.8)
Interstitial lung disease	30 (16.2)
Lung cancer	14 (7.6)
Chronic obstructive airway disease (COPD, asthma, TB destroyed lung)	13 (7.0)
Nonlung cancer	12 (6.5)
Rheumatologic disease	12 (6.5)
Chronic Renal Failure	10 (5.4)
Cardiologic disease	9 (4.9)
Liver Cirrhosis	5 (2.7)
Cerebrovascular disease	5 (2.7)
Neuromuscular disease	3 (1.6)
Other diseases*	7 (5.4)
None	21 (11.4)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; TB: tuberculosis.

*Other diseases uncontrolled diabetes (1), pregnant status (1), multiple trauma (1), pancreatic pseudocyst (1), AIDS (1), ulcerative colitis (1), hypothyroidism (1).

환자들의 주된 기저질환으로는 혈액암이 44명(23.8%)으로 가장 많았고(Table 1), 중환자실 입실 시 임상진단으로 감염성 질환이 원인이었던 경우가 117명(63.2%), 비감염성 질환이 원인이 되었던 경우가 68명(36.2%)이었고, 질환별로는 세균성 폐렴(50명, 27%)이 가장 많았다(Table 2). 환자들의 중환자실 입실 시 임상진단에 따른 PBEF 농도의 차이는 없었다.

2. PBEF 농도의 분포 및 임상 지표들과의 관련성

기관지 폐포 세척액에서 측정된 PBEF 농도는 17.5±

Table 2. Clinical diagnosis on initial ICU admission

	n (%)
Bacterial pneumonia	50 (27.0)
Acute exacerbation of interstitial lung disease	22 (11.9)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	20 (10.8)
ALI, extra-pulmonary cause	17 (9.2)
Atypical pneumonia, pathogen not documented	16 (8.6)
Diffuse alveolar hemorrhage	11 (5.9)
Cytomegalovirus pneumonia	10 (5.4)
Pulmonary tuberculosis	7 (3.8)
Drug induced lung disease	6 (3.2)
Malignancy associated lung disease	4 (2.2)
Aspiration pneumonia	4 (2.2)
Fungal pneumonia	4 (2.2)
Acute eosinophilic pneumonia	3 (1.6)
Other disease*	8 (4.3)

ICU: intensive care unit; ALI: acute lung injury.

*Other diseases includes pulmonary edema (3), influenza pneumonia (2), radiation pneumonitis (1), hypersensitivity pneumonitis (1), and legionella pneumonia (1).

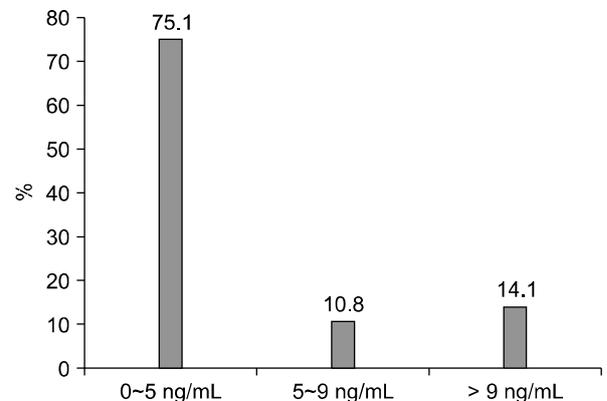


Figure 1. Distribution of PBEF concentration in bronchoalveolar lavage fluid.

Table 3. Clinical characteristics in patients, depending on the level of PBEF

	0~5 ng/mL (n=139)	5~9 ng/mL (n=20)	≥ 9 ng/mL (n=26)	p-value
Age, yr	59,3±15,4	60,6±13,1	62,7±10,4	0,54
Duration of MV, d	22,6±22,9	20,0±17,3	29,4±52,5	0,46
ICU length of stay	25,0±22,9	21,7±17,4	22,5±17,5	0,75
Hospital length of stay	43,0±35,3	35,7±30,2	49,0±68,9	0,55
ICU mortality	75 (54,0)	10 (50)	18 (69,2)	0,31
Hospital mortality	87 (62,6)	10 (50)	19 (73,1)	0,28
CPIS score, BAL day	5,6±1,6	5,7±2,3	6,2±1,6	0,28
APACHE II score, BAL day	24,6±6,0	22,0±5,6*	28,0±5,7*	<0,01*
SOFA score, BAL day	9,0±3,2	7,5±3,2*	10,3±3,5*	0,02*
Ventilator parameter at BAL examination				
PaO ₂ /FiO ₂ ratio (mmHg)	172,8±87,8	194,9±86,4	160,3±78,8	0,40
Total minute ventilation, (L/min, n=147)	11,1±3,2	11,6±4,6	10,7±3,5	0,73
Plateau pressure, (cmH ₂ O, n=147)	23,2±6,0	25,3±6,1	25,7±7,0	0,12
WBC count (×10 ³ /mm ³) (n=180)	10,715±7,437	10,918±7,212	13,588±8,739	0,22
C-reactive protein (mg/dL) (n=142)	14,4±9,4	14,8±8,5	16,6±12,1	0,69
BAL fluid findings (%)				
Neutrophil (n=171)	43,2±31,3	54,1±32,9	56,9±31,7	0,08
Lymphocyte (n=163)	22,5±23,2	16,8±20,2	13,4±14,6	0,16

Data are expressed as means±SD (continuous values) or number (%) (categorical values). Statistical significance was tested according to the analysis of variance among the patient groups.

MV: mechanical ventilation; ICU: intensive care unit; APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment; BAL: bronchoalveolar lavage; CPIS: clinical pulmonary infection score; WBC: white blood cell.

*The same letter indicates significant difference between both groups based on Tukey's multiple comparison tests.

Table 4. The clinical characteristics of patients with leukocyte count <10,000×10³/mm³ and leukocyte count ≥10,000×10³/mm³

	Leukocyte count <10,000×10 ³ /mm ³ (n=87)	Leukocyte count ≥10,000×10 ³ /mm ³ (n=93)	p-value
Age, yr	56,2±15,9	63,3±12,5	<0,01
Duration of MV, d	18,3±18,8	28,4±34,5	0,02
ICU length of stay	20,7±18,8	28,1±23,3	0,02
Hospital length of stay	42,0±33,2	45,1±47,8	0,62
ICU mortality	42 (48,3)	60 (64,5)	0,04
Hospital mortality	53 (60,9)	62 (66,7)	0,44
PBEF (ng/mL)	18,3±105,2	10,4±27,0	0,48
CPIS score, BAL day	5,5±1,7	5,8±1,7	0,16
APACHE II score, BAL day	24,3±6,2	25,6±5,8	0,15
SOFA score, BAL day	9,6±3,6	8,7±2,9	0,06
Ventilator parameter at BAL examination (n=145)			
Total minute ventilation, L/min	10,9±3,7	11,2±3,0	0,67
Plateau pressure, cmH ₂ O	22,5±5,2	24,9±6,7	0,02
C-reactive protein (mg/dL) (n=141)	14,6±10,1	14,8±9,4	0,89
BAL fluid findings (%)			
Neutrophil (n=166)	35,5±30,5	57,5±29,6	<0,01
Lymphocyte (n=158)	29,2±25,6	12,5±14,1	<0,01

Data are expressed as means±SD (continuous values) or number (%) (categorical values).

MV: mechanical ventilation; ICU: intensive care unit; APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment; BAL: bronchoalveolar lavage; CPIS: clinical pulmonary infection score; WBC: white blood cell.

88.3 ng/mL였으며, 전체 값의 75.1%가 0~5 ng/mL에 분포하였다(Figure 1). 본 연구에서 측정된 PBEF 농도의 positive control을 기준으로 0~5 ng/mL, 5~9 ng/mL, 9 ng/mL 이상으로 나누어서 분석 시 9 ng/mL 이상인 군(n=26, 14.1%)에서는 positive control에 비해서 APACHE II, SOFA 점수가 높았으며(Table 3), 농도값이 9 ng/mL 이상과 이하의 두 군으로 나누어 분석 시에도 9 ng/mL 이상인 군에서 이하인 군에 비해 APACHE II (28.7±5.7 vs. 24.3±6.0, p=0.01), SOFA 점수(10.3±3.5 vs. 8.8±

3.2, p=0.03)가 유의하게 높았다.

3. 백혈구 증가증 환자들에게서 PBEF 농도와 임상지표들과의 관련성

전체 대상 환자 중 기관지폐포세척술 실시일에 일반혈액 검사를 실시한 180명을 대상(인공호흡기 치료했던 145명의 환자 포함)으로 백혈구 증가증(혈청 백혈구 수치 $10,000 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이상) 유무에 따라 나누어 분석 시 백혈구 증가증이 있었던 군에서 중환자실 사망률이 높았고,

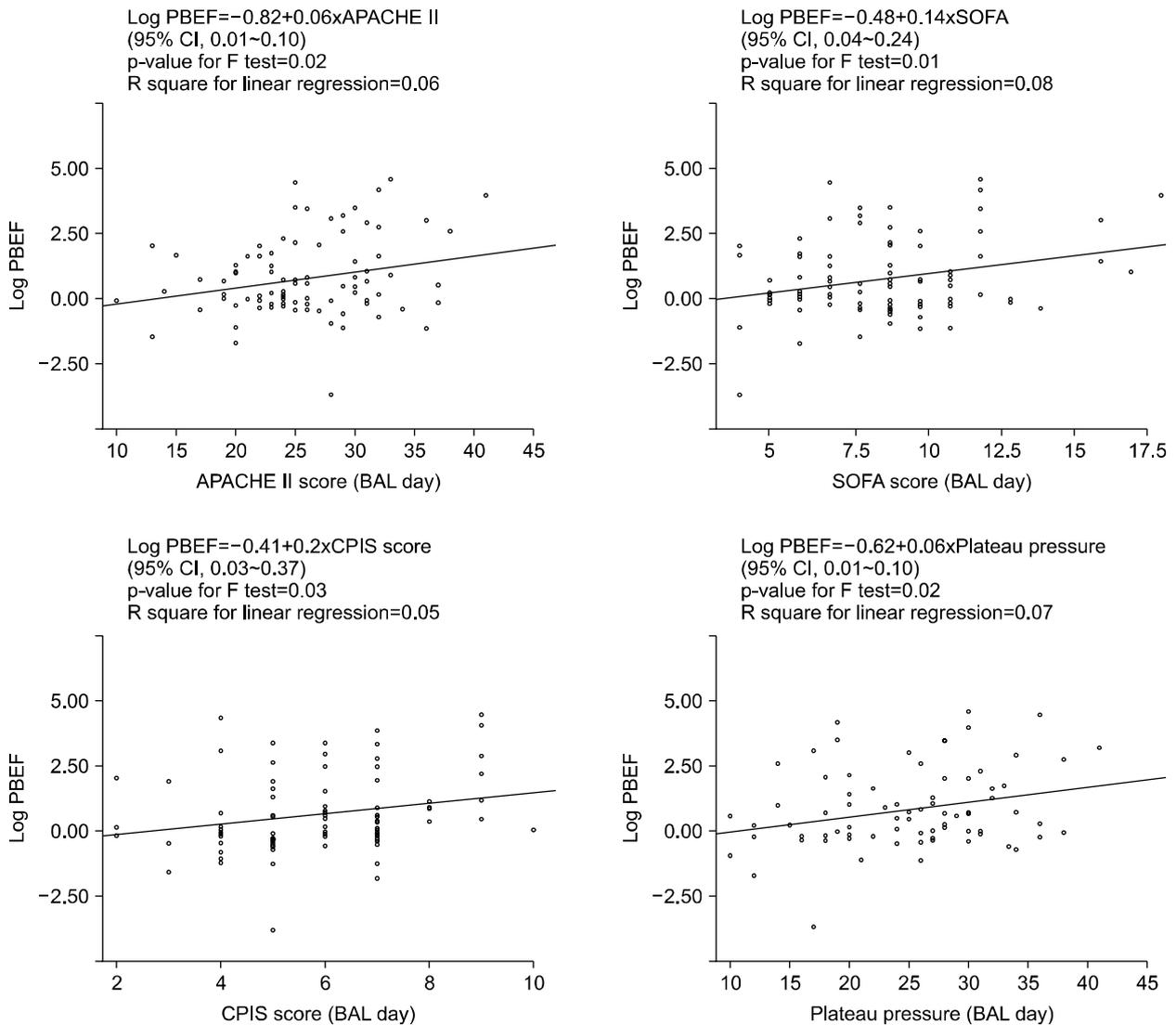


Figure 2. Correlation between PBEF concentration and other clinical characteristics in patients with leukocytosis (total n=93). For statistic analyses, the PBEF levels in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid were log-transformed in order to achieve a normal distribution. APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment; CPIS: clinical pulmonary infection score; PBEF: pre-B-cell colony enhancing factor; CI: confidential interval.

기관지 폐포세척액 중 중성구 비율이 높았으며, 인공호흡기 치료중인 환자들에서 고평부압이 높았다(Table 4). 또한, 백혈구 증가증이 있었던 93명의 환자(인공호흡기 치료중인 83명의 환자들 포함)들을 대상으로 기관지 폐포세척액에서의 PBEF 농도와 다른 임상 지표와 상관관계를 분석하였는데, 단순 선형회귀분석상 로그 PBEF 값은 기관지폐포세척술 실시일의 APACHE II ($r^2=0.06$, $p=0.02$) SOFA ($r^2=0.08$, $p=0.01$), CPIS ($r^2=0.05$, $p=0.03$) 점수 및 기관지폐포세척술 검사 시 인공호흡기 치료중인 환자들의 고평부압($r^2=0.07$, $p=0.02$)과 양의 상관관계가 있었다(Figure 2). 또한, 이들 변수로 다중 선형회귀분석 시 로그 PBEF 값은 고평부 압력과 양의 상관관계가 있었다($r^2=0.117$, B 0.051, 표준오차 0.022 [95% 신뢰구간 0.008 ~ 0.094], 베타 0.239, $p=0.02$). 또한 고평부 압력이 30 cmH₂O 이상이었던 군($n=22$)에서는 30 cmH₂O 이하인 군($n=56$) 보다 기관지 폐포 세척액의 호중구 비율이 더 높았다($70.0 \pm 23.6\%$ vs. $56.3 \pm 29.8\%$, $p=0.04$).

그리고, 백혈구 증가증이 있었던 환자들의 중환자실 및 병원 사망률은 각각 64.5%, 66.7%이었고, 기저질환, 중환자실 입실 시 임상진단 및 생존 유무에 따른 PBEF 농도의 유의한 차이는 없었다.

고 찰

본 연구는 최근 패혈증 및 급성 폐손상에서 중요한 염증매개체 가능성이 보고된 PBEF 농도를 폐 침윤성 병변을 동반한 급성 중증환자들의 기관지폐포세척액에서 효소면역측정법을 이용하여 농도를 측정하고, 임상적 유용성에 대해 분석한 첫 연구보고이다. 본 연구에서 기관지 폐포세척술을 통해 얻어진 세척액에서 효소면역 측정법을 이용하여 PBEF 농도가 측정 가능함을 알 수 있었고, 측정된 PBEF 농도는 75.1%에서 5 ng/mL (positive control 이하) 이하로 분포되었으나 9 ng/mL 이상(positive control 이상)인 군은 9 ng/mL 이하인 군에 비해 동반된 질병의 중증도 및 다장기부전의 정도가 높았다.

패혈증에서는 호중구의 세포자멸사가 감소되어 호중구 증가증이 더욱 진행하게 되는데, PBEF는 호중구의 세포자멸사 과정을 늦춤으로 호중구 증가증을 촉진시키는 것으로 보고되고 있다^{5,9,10}. 이에 따라 증가되고, 활성화된 호중구로 인해 패혈증이 진행되고 다 장기 부전을 일으키게 된다¹¹. 본 연구는 이전 연구결과에 따라 전체 환자들 중 호중구의 비율이 더 높은 백혈구증가증이 있는 환자들

을 대상으로 추가적인 분석을 실시하였는데, 백혈구 증가증을 동반했던 환자들은 기관지폐포세척액에서의 호중구 비율이 백혈구증가증이 없었던 환자들에 비해 높았고, 환자들의 중증도와 연관이 있는 APACHE II, SOFA, CPIS 점수와 양의 상관관계가 있음을 관찰하였다. 따라서 전신적 염증이 동반되어 호중구의 비율이 높을 것으로 생각되는 경우 기관지 폐포세척액에서 측정된 PBEF는 더욱 유용한 인자로 생각된다.

또한, PBEF는 인공호흡기에서 과도한 일회호흡량 적용 시 직접적인 호중구 화학주성물질로 작용을 하여 폐 손상을 유발시키는 것으로 보고되었다⁸. 본 연구에서 인공호흡기 치료중인 환자 중 백혈구 증가증을 동반했던 환자들은 백혈구증가증이 없었던 환자들을 비해 고평부압이 높았고, 백혈구 증가증 환자들의 기관지폐포세척액에서 측정된 PBEF는 고평부압과 양의 상관관계가 있음을 관찰하였다. 따라서 기존의 보고된 연구와 같이 폐의 과팽창에 의한 인공호흡기 유도 폐손상 발생 시 호중구 침윤이 일어나며 PBEF가 호중구의 화학주성 인자의 역할을 하여 인공호흡기 유도 폐손상 발생에 관여하는 인자임을 알 수 있었다⁸. 그리고, 다중회귀분석결과에서 보듯이 PBEF는 인공호흡기 유도 폐손상 발생 및 중증도와 관련된 중요한 염증매개체로, 전신적 염증을 동반한 급성 호흡부전으로 인공호흡기치료를 받는 환자들에게서 폐 보호적 인공호흡기 치료 유지를 위한 유용한 지표의 가능성을 보여주었다.

그러나, 비록 본 연구에서 기관지폐포세척액에서의 PBEF 농도는 환자들의 APACHE II, SOFA 점수와는 유의한 관련성이 있으나 생존 여부와는 관련성을 제시하지 못하였다. 따라서 전신적 염증의 중요한 생화학 표지자로서 기관지폐포세척액이 아닌 혈중에서 PBEF 수치도 필요할 것으로 사료된다. 그리고, PBEF 유전자 발현을 억제할 경우 호중구의 세포자멸사 과정이 회복되고⁵, 인공호흡기 유도 폐손상 발생 감소도 보고되어⁸, 추후 PBEF 발현을 억제하는 단일 클론 항체(monoclonal antibody) 등의 개발 시 새로운 치료법으로 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

연구의 제한점으로는, 아직까지 PBEF의 임상적 유용성에 대한 임상연구보고가 적어, 본 연구의 결과로 PBEF의 정상치를 정의할 수 없었다. 본 연구에서는 PBEF 측정기기 제조사에서 정한 positive control (5~9 ng/mL)을 기준으로 분석하였는데, 비록 PBEF 수치가 positive control 보다 높은 수치를 보이는 경우 임상적 유용성이 있을 것으로 생각되나 아직까지 PBEF에 대한 임상 연구 보고가 많지 않으므로 추후 많은 연구를 통해서 기관지폐포세척액

에서 PBEF 농도의 정상치를 정의할 수 있을 것으로 사료된다.

요약하면, PBEF는 전신적 염증상태를 동반한 급성 중증 상태에서 측정 시 유용한 생화학적 표지자로 백혈구 증가증을 동반한 양측 폐 침윤 환자들의 기관지폐포세척액에서 측정 시 환자들의 중증도 및 인공호흡기 유도 폐손상과 밀접한 관계가 있는 중요한 생화학 표지자임을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-7.
2. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
3. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernández-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006;55:2871-5.
4. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:295-9.
5. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004;113:1318-27.
6. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:361-70.
7. Bajwa EK, Yu CL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Pre-B-cell colony-enhancing factor gene polymorphisms and risk of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:1290-5.
8. Hong SB, Huang Y, Moreno-Vinasco L, Sammani S, Moitra J, Barnard JW, et al. Essential role of pre-B-cell colony enhancing factor in ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:605-17.
9. Jimenez MF, Watson RW, Parodo J, Evans D, Foster D, Steinberg M, et al. Dysregulated expression of neutrophil apoptosis in the systemic inflammatory response syndrome. *Arch Surg* 1997;132:1263-9; discussion 1269-70.
10. Taneja R, Parodo J, Jia SH, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. *Crit Care Med* 2004;32:1460-9.
11. Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:896-904.