

소아 폐렴 환자에서 혈중 procalcitonin을 이용한 항생제 사용 결정과 임상적 결과의 비교 분석

안세진,¹ 배성필,² 박준수,² 최영진,³ 임한혁,¹ 이재호¹

¹충남대학교병원 소아과, ²순천향대학교 천안병원 소아과, ³진단검사의학과

Antibiotic therapy decision and clinical outcome comparison based on serum procalcitonin in children with pneumonia

Se Jin An,¹ Sung Phil Bae,² Joon Soo Park,² Young Jin Choi,³ Han Hyuk Lim,¹ Jae Ho Lee¹

¹Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon; Departments of ²Pediatrics and

³Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: It is difficult to differentiate between viral and bacterial pneumonia in children and to decide antibiotic therapy. Study was conducted to investigate the clinical usefulness of antibiotic therapy based on procalcitonin (PCT) in children diagnosed with viral pneumonia.

Methods: This study included 108 patients diagnosed with viral pneumonia. Patient's age, fever duration, hospital stay, and treatment progress were noted, and laboratory study including PCT levels were tested. In addition, Polymerase chain reaction was done to test for viruses. Patients were divided into PCT and non-PCT groups according to PCT level. And their clinical patterns, treatment outcome, antibiotic use, severity of complications were compared.

Results: The number of patients with respiratory syncytial virus (RSV) was 35 and 50, rhinovirus was 5 and 10 in PCT and non-PCT groups, respectively. Fever duration was longer by 2.5 days in PCT group than in the non-PCT group ($P < 0.001$), but there was no difference in the duration of hospital stay ($P = 0.191$). White blood cell and absolute neutrophil count levels were higher in the PCT group ($P = 0.013$ and $P < 0.001$, respectively). Use of antibiotic therapy was performed in group was on 22% and 90% of patients in the PCT and non-PCT groups, respectively showing a significant reduction in the frequency of antibiotic therapy in PCT group, without a significant difference in treatment outcome, despite more severe clinical signs ($P < 0.001$).

Conclusion: Antibiotic therapy based on serum PCT levels in children admitted for pneumonia can reduce the frequency of antibiotic therapy in viral pneumonia, without causing significantly different treatment outcome or complications. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:55-60)

Keywords: Procalcitonin, Pneumonia, Child, Antibiotics

서론

Procalcitonin (PCT)은 여러 세균성 감염을 시사하는 생화학적 표지자로 부각되면서, 여러 성인 연구를 중심으로 중증 또는 세균성 감염 환자의 항생제 치료 전략을 수립하는 데 이용되고 있다.¹ 116개의 아미노산으로 구성된 PCT은 갑상선 호르몬인 칼시토

닌의 전구물질로서 건강한 사람의 혈액에는 매우 낮은 농도로 존재하며(< 0.05 ng/mL), 호르몬으로서의 기능은 거의 없다.^{2,3} 칼시토닌은 갑상선의 C 세포에서 호르몬 자극을 받아 생성되지만, PCT은 세균성 감염에서 전-염증성 자극에 의해 갑상선 이외의 여러 세포와 기관에서 생성되고 혈액에 유리되는 기전으로 세균성 감염의 진단에 유용하게 이용된다.⁴

Correspondence to: Jae Ho Lee <http://orcid.org/0000-0003-4269-8411>

Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: +82-42-280-7247, Fax: +82-42-255-3158, E-mail: immlee@cnu.ac.kr

• This study was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2014-046686).

Received: July 10, 2015 Revised: September 21, 2015 Accepted: October 1, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

세균성 감염에 대한 정확하면서 시기가 적절한 진단 방법은 없는 실정이다. 따라서 세균성 감염을 진단하기 위해 여러 검사나 표지자를 사용하고 있지만 그중 배양법의 경우 결과 확인까지 시간이 오래 걸리고, 혈액배양법은 민감도가 낮고, 객담배양검사는 특이도가 낮으며, 폐 조직검사는 침습적인 방법이고 혈액 검사 중 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-reactive protein (CRP), 백혈구(white blood cell, WBC)가 염증지표로 사용되나 특이도가 낮은 문제점이 있다.⁵

또한 감염에 있어서 바이러스, 세균, 진균과 같은 원인 병원체를 임상 증상만으로 구별하는 것은 어렵다. 특히 세균성 감염이 의심되는 경우 이를 확인할 정확하고 신속한 검사 방법이 없어 항생제를 남용하는 경우가 많다.⁶

소아의 급성 기관지염, 폐렴, 급성 세기관지염 같은 하기도 질환은 바이러스성과 세균성 감염의 감별이 힘들기 때문에 임상상의 판단에 따라 항생제 치료를 하게 되는 경우가 있고, 이로 인한 항생제 남용은 소아 하기도 감염의 치료에서 흔히 고민되는 문제이다.⁶ 불필요한 항생제 사용은 설사, 오심, 구토, 복부 통증, 피부 발진 같은 부작용뿐만 아니라, 항생제 내성균이 발생하는 원인 중 하나이다.⁶⁻⁸

여러 성인의 호흡기 감염 연구에서 PCT에 근거한 항생제 치료 선택을 하였을 때 항생제 사용의 빈도를 의미 있게 줄일 수 있음이 보고되었다.⁹⁻¹¹ 그러나, 소아 호흡기 감염을 대상으로 한 PCT에 관한 연구는 적으며, PCT를 이용한 적절한 가이드라인도 정립되지 않은 실정이다.

이에 저자들은 PCT를 활용한 항생제 치료지침을 정하고, 이 치료지침을 통해 소아폐렴 환자를 치료하였을 때, 치료의 효과와 항생제 사용 정도에 차이가 있는지 그 의의를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2012년 10월 1일부터 12월 30일까지 충남대학교병원과 순천향대학교 천안병원 소아청소년과에 하기도 감염으로 입원하여 치료를 받은 환자 181명을 대상으로 하였다. 그중, 연구 기간 동안 바이러스 호흡기 감염이 빈발하였던 시기로, 두 군 간의 환자군을 최대한 동질적으로 비교하기 위해 바이러스성 폐렴으로 확진된 108명(남자 63명, 여자 45명)을 최종 대상으로 분석하였다(Fig. 1).

바이러스성 폐렴의 진단 기준은 (1) 발열(38°C 이상) 및 호흡기계 증상(기침, 가래)의 존재; (2) 수포음, 나음의 확인; (3) 흉부 x-ray 검사상 폐 침윤의 확인; (4) 바이러스 polymerase chain reaction (PCR) 검사에서 동정된 바이러스의 확인이며, 위 4가지를 모두 만족하는 경우의 환자를 대상으로 하였다. 배제 기준은 (1) 1개월 미만의 신생아나 18세 이상인 환자; (2) 바이러스 PCR 검사에서 균주가 확인되지 않은 경우; (3) 발열이 없는 폐렴; (4) 입원 전 항생제를

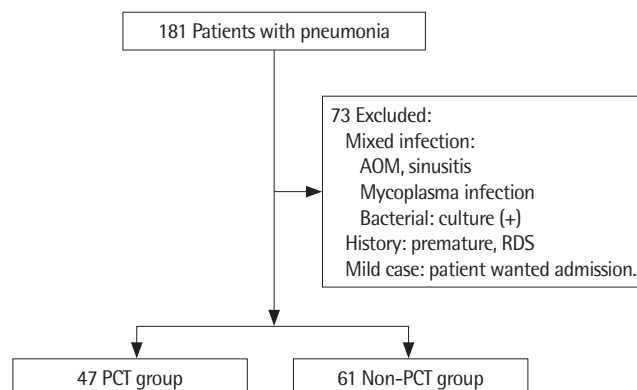


Fig. 1. Trial profile. AOM, acute otitis media; RDS, respiratory distress syndrome; PCT, procalcitonin.

사용한 경우; (5) 세균성 감염의 증거(객담 및 혈액, 소변, 인후도말 배양검사서 양성); (6) 엽성 폐렴이나 농흉; (7) 마이코플라스마 현성 감염 확인(IgM 양성 또는 연속으로 측정된 IgG titer의 4배 이상 상승); (8) 중이염, 부비동염의 호발 또는 병발; (9) 기저질환의 존재; (10) 스테로이드를 포함한 면역조절제 또는 억제제 등의 약물 사용 중, 한 가지 이상 존재하는 환자는 배제하였다. 이 연구는 치료방침과 자료 수집에 대해 환자와 보호자의 동의를 구하였으며, 임상연구심의위원회의 승인을 받았다.

2. 연구 방법

대상 환자들은 입원 당일 검사한 PCT 수치에 따라 항생제 치료 여부를 결정한 군(PCT군, 충남대학교병원)과, 입원하였을 때 WBC, CRP를 포함한 혈액검사와 임상 증상을 통해 임상상의 판단에 따라 항생제 치료 여부를 결정한 군(Non-PCT군, 순천향대학교병원)으로 구분하였다. 의무기록을 토대로 혈액검사, 균 동정검사, 항생제 사용 유무, 임상 증상, 병의 경과와 합병증 등을 조사하였다.

1) 수정된 PCT-가이드라인 항생제 치료 전략

PCT를 이용한 항생제 가이드라인은 본원의 이전 연구¹²와 여러 저널^{13,14}에서 보여준 치료 전략을 수정 변형하였다. 이전 본원에서 시행한 연구¹²에서 항생제 사용을 제한하는 결정값으로 제안한 0.11 ng/dL를 기준으로 0.11 ng/dL 이하에서는 항생제 치료를 시작하지 않았고, 0.11–0.15 ng/dL에서는 항생제 치료 고려 및 다른 임상 양상과 같이 고려하여 결정하도록 하였고 0.5 ng/dL 이상에서는 항생제 치료를 시작하도록 하였다(Fig. 2).

2) 의무기록 분석

입원 당일 환자의 나이, 성별, 임상 증상 등에 대한 병력 조사와 흉부 x선 검사 결과를 조사하였고, 입원 중 발열 기간, 입원 기간, 산소 치료, 중환자실 치료와 같은 치료 경과와 결과에 대한 조사를 하

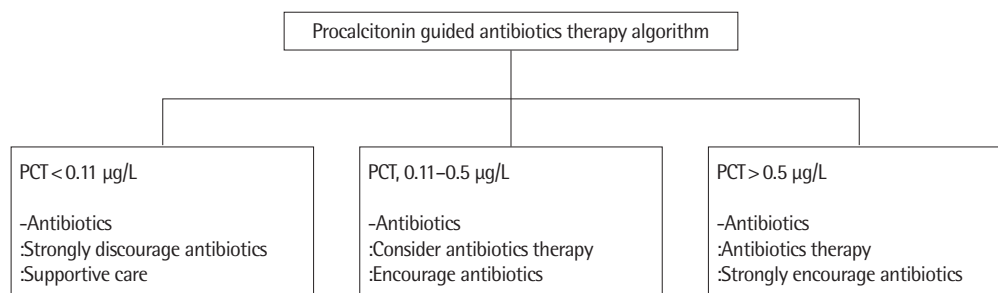


Fig. 2. Modified procalcitonin (PCT) guided antibiotics therapy.

였다.

3) 생화학적 지표 분석

입원 초기에 환자의 정맥에서 혈액을 채취하여 감별 백혈구 계산을 포함한 전 혈구검사, ESR, CRP, PCT를 검사하였다. PCT는 전혈을 3,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였고, VIDAS (BRAHMS PCT, bioMerieux, Marcy L'Etoile, France)를 이용한 효소면역측정법(enzyme-linked fluorescent immunoassay)으로 정량 측정하였다.

4) 원인 균주의 동정

원인균 확인을 위해 입원 초기에 혈액배양검사, 객담배양검사, 인후부도말검사, antistreptolysin (ASO) 검사를 실시하였다. 비전형 폐렴균인 마이코플라스마에 의한 감염을 확인하기 위해 마이코플라스마 항체검사로 IgM 검사를 시행하였고, 바이러스를 확인하기 위해 비인두 분비물을 흡입하여서 Seeplex RV Detection kit (Seegene, Seoul, Korea)를 이용하여 바이러스 다중 역전사 증합효소 연쇄반응검사방법으로, 호흡기중합체 바이러스(respiratory syncytial viruses A and B), 인플루엔자바이러스(influenza viruses A and B), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza viruses 1, 2, 3), 아데노바이러스(adenovirus), 리노바이러스(human rhinovirus), human metapneumovirus 및 코로나바이러스(corona viruses OC43, 229E/NL43)를 확인하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 환자의 나이, 성별, 발열 기간, 입원 기간 및 혈액검사는 평균과 표준편차로 표시하였고, PCT군과 Non-PCT군의 평균치 비교에는 *t*-test를 사용하였으며 항생제 사용에 대한 분석 및 그 결과에 대한 비교에는 chi-square test 및 odds ratio (OR)를 사용하였다. 신뢰구간은 95%로 정하였고, 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

Table 1. Information of children with pneumonia

| Variable | PCT group (n=47) | Non-PCT group (n=61) | <i>P</i> -value |
|------------------------|------------------|----------------------|-----------------|
| Age (yr), mean (range) | 1.4 (0.1–8.1) | 0.8 (0.1–13.4) | 0.139 |
| Sex | | | |
| Male:female | 27:20 | 36:25 | 0.870 |
| Pathogen* | | | |
| RSV A | 31 | 43 | |
| RSV B | 4 | 7 | |
| Rhinovirus | 5 | 10 | |
| Adenovirus | 2 | 0 | |
| Coronavirus | 0 | 1 | |
| Parainfluenza | 4 | 0 | |
| Influenza B | 1 | 0 | |

P-values were analyzed by chi-square test.

PCT, procalcitonin; RSV, respiratory syncytial virus.

*Pathogens included combined isolation of viruses.

결 과

1. 연구 대상 환자의 임상적 특성

총 181명의 환자 중에서 73명의 환자가 입원하였을 때 다른 세균 감염의 증거가 있거나 기저질환이 있는 경우 및 입원 전 항생제 치료 여부 등에 따라 배제되었고 PCT군 환자는 47명 Non-PCT군 환자는 61명이 최종 선정되었다. A군과 B군의 환자 평균 연령은 각각 1.4세, 0.8세였고(*P* = 0.116), 남녀 성비는 각각 27:20, 36:25명으로 유의한 차이는 없었다(*P* = 0.871).

원인이 확인된 바이러스로는 PCT군과 Non-PCT군에서 RSV A는 각각 31명, 43명, RSV B는 각각 4명, 7명, rhinovirus는 각각 5명, 10명, adenovirus는 각각 2명, 0명, coronavirus는 각각 0명, 1명, parainfluenza virus 각각 4명, 0명, influenza B virus는 각각 1명, 0명이었다(Table 1).

2. 두 그룹 간의 임상 양상 및 실험실 결과값의 차이

PCT군과 Non-PCT군 각각에서 발열의 기간은 3.7 ± 2.5 일과 1.2 ± 0.5 일로 PCT군이 Non-PCT군보다 2.5일 많아 유의한 차이가 있

Table 2. Clinical and laboratory differences in children with viral pneumonia according to procalcitonin-guideline antibiotic therapy

| Variable | PCT group (n=47) | Non-PCT group (n=61) | P-value |
|--------------------------------------|------------------|----------------------|---------|
| Duration of fever | 3.7±2.5 | 1.2±0.5 | <0.001 |
| Length of hospital stay (day) | 6.9±2.1 | 7.8±4.5 | 0.191 |
| White blood cell (/mm ³) | 10,962±4,153 | 9,177±3,169 | 0.013 |
| ANC (/mm ³) | 5,012±2,974 | 2,283±1,860 | <0.001 |
| CRP (mg/dL) | 1.43±1.25 | 1.28±1.09 | 0.508 |

Values are presented as mean ± standard deviation. P-values were analyzed by chi-square test.

PCT, procalcitonin; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein.

Table 3. Clinical outcomes in patients receiving antibiotic therapy based on procalcitonin or standard guidelines

| Variable | Odds ratio | 95% CI | P-value |
|--------------------|------------|-------------|---------|
| Antibiotic overuse | 0.033 | 0.011–0.098 | <0.001 |
| Oxygen supply | 0.352 | 0.107–1.151 | 0.075 |
| ICU care | 0.951 | 0.898–1.007 | 0.176 |

P-values were analyzed by chi-square test.

CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

었으나($P < 0.001$), 입원 기간은 각각 6.9 ± 2.1 일과 7.8 ± 4.5 일로 유의한 차이가 없었고($P = 0.191$), WBC ($P = 0.013$) 및 absolute neutrophil count ($P < 0.001$)는 PCT군이 높았고 유의한 차이가 있었으나 CRP는 양 군 간의 유의한 차이가 없었다($P = 0.508$) (Table 2).

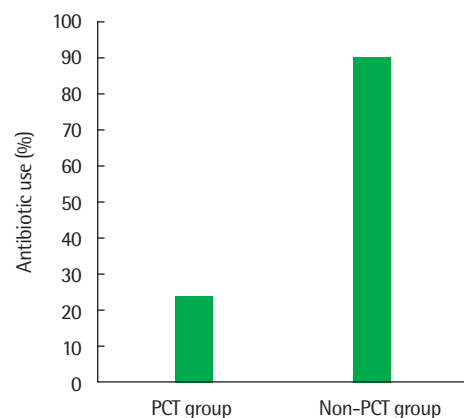
3. 연구 두 그룹 간의 항생제 사용에 따른 임상적 결과 양상

PCT 가이드라인에 따른 PCT군에서는 47명 중 10명은 항생제 치료하였고, PCT 검사를 하지 않았던 Non-PCT군에서는 환자 61명 중 55명에서 항생제 치료를 하였다. 따라서 PCT군과 Non-PCT군에서의 항생제 사용의 비율을 보면 PCT군에서는 22%, Non-PCT군에서는 90%에서 항생제를 사용하여 더 중한 임상지표에도 불구하고 PCT군에서 항생제 사용을 의미 있게 줄일 수 있었다 (OR, 0.033; 95% confidence interval, 0.011–0.098; $P < 0.001$) (Fig. 3).

PCT군과 Non-PCT군 간의 임상 경과나 예후와의 비교를 위해 산소 공급 유무나 중환자실 치료가 필요했는지에 대해 평가하였고, 각 군에서 산소 공급($P = 0.075$)이나 중환자실 치료($P = 0.176$) 정도는 통계학적 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

1993년에 Assicot 등⁴이 세균 감염에서 초기 염증 표지자로 혈청 PCT를 제안한 이후, PCT는 전신성 염증 반응 및 패혈증 등의 세균성 감염의 표지자로 이용되고 있다.^{15–17} PCT는 칼슘 조절 호르몬인 칼시토닌의 전구체로 심한 세균성 감염에서 현저히 증가하는데,¹⁸ 미생물 독소(예, 내독소)들을 통해서 직접적으로 염증반응을 일으

**Fig. 3.** Antibiotic use according to PCT-guidance strategy in children with viral pneumonia. The PCT group significantly showed lower rate of antibiotic use than non-PCT. PCT, procalcitonin.

키거나 간접적으로는 체액성 면역반응이나 세포성 면역반응들을 통해 interleukin (IL) 1, tumor necrosis factor- α , IL-6 등을 유도하여 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 이러한 PCT의 사이토카인양 특징으로 “Hormokines”로 불리기도 한다.¹⁹

고전적인 염증매개인자인 CRP 등이 세균성 감염성 질환의 진단에 사용되지만, 특이성 및 질환의 중증도와 연관성에 한계가 있는 문제점이 있다.⁵ 반면 PCT는 감염 후 초기에 상승하는 특징이 있으며,²⁰ 중증의 바이러스 감염에도 변화가 거의 없거나 경미한 상승만 보이는 특징이 있어, 세균성 감염의 조기 평가를 위해 활용될 수 있다. 따라서 최근 PCT를 이용하여 하부 호흡기 감염과 지역사회 획득 폐렴에서의 항생제 치료와 그 기간을 결정하는 데 이용하려는 시도들이 많다.^{9,19}

이전 문헌들에서 성인을 대상으로 하부 호흡기 질환을 치료하는데 있어서 PCT 값에 따라 4개의 군으로 나누어 항생제 사용을 조절하였을 때, 기존의 질환 치료군에 비해서 항생제의 사용 빈도와 사용 기간을 의미 있게 줄일 수 있었고 치료 결과도 기존의 치료군과 차이가 없었음을 보고하였다.¹⁹ 다른 성인호흡기 감염 연구에서도 항생제 치료에 대한 지표로 PCT 수치가 세균 감염일 때 증가하였다가 회복기에는 감소하는 양상을 보여 항생제 사용에 있어 지표로 유용하게 사용할 수 있을 것이라고 주장하였다.^{21,22} 또한, 호흡기 감염으로 입원한 환자에서 입원부터 4시간까지 PCT 수치가 낮은 경우 세균 감염에 대해 뛰어난 음성 예측도를 보였고, 초기 항생제 사용의 빈도와 기간을 줄이는 효과가 있었다고 한다.²³

소아에서 세균성 폐렴의 표지자에 대한 가능성으로 PCT의 값을 측정한 여러 연구들이 있었지만 연구 결과들이 일치하지는 않았다. 세균성 호흡기 감염에서 CRP와 높은 PCT 값이 유의한 상관관계를 보이면서 항생제 치료에 도움을 주었다고 하였으며,²⁴ 또 다른 연구에서는 CRP는 다양한 감염 질환에서 좋은 지표로 사용될 수 있으나 세균과 바이러스 감염을 구별하는 데 사용할 수는 없었

고 PCT 측정이 소아 폐렴에서 원인을 진단하는 데 유용한 방법이 될 수 있다고 발표하였다.^{25,26} 앞의 3개의 연구에서는 PCT 값이 CRP 값보다 더 나은 표지자로 보고하였으나 다른 4개의 소아 대상으로 한 연구에서는 PCT 값이 높을수록 민감도나 특이도가 증가 하긴 하지만 의미 있게 세균성 폐렴과 바이러스성 폐렴을 구별하는 데 도움이 되지 않는다고 보고하기도 하였다.²⁷⁻³⁰

본원에서의 이전 연구에서¹² 바이러스와 세균 감염을 구별하는 데 receiver operating characteristics 곡선을 사용하여 PCT 0.11 ng/mL의 혈청 값을 cutoff 값으로 설정하였었고 이 기준값으로 PCT 값이 높은 군에서 항생제 사용이 환자들의 입원 기간 및 입원 후 발열 기간을 호전시키는 데 도움을 주는 것을 보여, PCT의 사용이 앞으로 소아 하기도 호흡기 감염에서 불필요한 항생제 사용을 감소시키는 데 기여할 것으로 보고하면서 이번 논문에서도 참고값으로 사용하게 되었다.

따라서, 이번 연구에서는 저자들은 비슷한 규모의 대학병원에서 하기도 감염으로 입원한 환자에서 바이러스 감염과 세균 감염의 감별 전 PCT를 기준으로 항생제 치료 결정을 한 곳과 그 외의 고식적인 방법으로 항생제 치료 결정을 한 그룹 간의 비교를 하였고 두 병원 간의 환자군들을 최대한 동질하게 하기 위해 폐렴으로 치료한 환자 중 바이러스 폐렴으로 확진된 환자만 대상으로 하였다. PCT군에서는 혈청 PCT 값이 0.11 ng/mL보다 낮은 군에서는 항생제 사용을 하지 않았고 PCT 값이 0.11-0.5 ng/mL에서는 다른 요소들을 고려해 세균성 감염이 의심될 때 항생제 사용을 고려하였었고 PCT 값이 0.5 ng/mL 이상에서는 항생제 치료를 하기로 하였다. 연구 결과를 통해 혈청 PCT 값을 통해 바이러스와 세균 감염을 구별하는 데 활용하여 바이러스성의 하기도 감염에서 항생제 사용을 줄일 수 있었음을 볼 수 있었고, 입원 기간은 차이가 없었으며, 임상 경과도 큰 차이가 없어 두 군 간의 치료에 따른 예후의 차이가 없음을 알 수 있었다. 두 군의 비교에서 오히려 고식적인 치료군인 non-PCT군에서 임상적 지표가 더 경해 보였으나 항생제를 더 적극적으로 사용하게 되었던 것을 알 수 있었다.

그러나, PCT의 값이 낮은 수치가 항상 세균 감염을 배제할 수는 없으며³¹ 패혈증 환자에서 PCT의 값이 낮은 경우도 있다는 보고도 있으며³² 게다가, 바이러스 폐렴 환자에서 치료 중 이차 세균 감염이 일어날 수도 있으므로 소아의 폐렴 환자에서 치료할 때에는 다른 염증 지표뿐만 아니라 임상적인 평가가 완전히 이루어져야 하는 것을 항상 고려해야 하겠다.

이번 연구의 제한점은 연구 대상의 수가 적으며, 다기관 연구가 아니라는 점, 두 기관의 환자의 성격이나 중증도의 직접적 비교에 한계가 있다는 점이다. 그리고 이 연구는 이중맹검에 의한 치료 전략을 사용하지 않은 전향적 연구이며, 입원해 있는 동안 PCT를 연속적으로 확인하여 항생제 치료 종료를 결정하지 못했고, 그리고, 두 병원의 환자군을 동질하게 비교하기 위해 바이러스 폐렴에만 한

정해서 분석하여 세균성 폐렴에 대해서는 비교하지 못했다는 제한점이 있다.

결론적으로 본 연구를 통해 소아에서 폐렴으로 입원하였을 때, 기존의 PCT를 사용하지 않은 고식적 치료방침과 비교하여 PCT를 이용한 항생제 치료방침이 임상 경과나 예후에 대한 차이는 없으면서 바이러스 폐렴에서 항생제 오남용을 줄일 수 있음을 알 수 있었다. 추후 이러한 PCT 가이드라인 치료 전략이 항생제 오남용을 막고 내성균의 감소에도 의미 있는 역할을 할 수 있는지 다기관 연구를 통한 장기적인 연구가 지속되어야 하겠다.

REFERENCES

- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
- Deis JN, Creech CB, Estrada CM, Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:51-60.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence* 2010;1:88-92.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011; 9:107.
- Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57:438-41.
- Ashworth M, Charlton J, Latinovic R, Gulliford M. Age-related changes in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory infections, 1995-2000. Data from the UK General Practice Research Database. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:461-7.
- Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009;51: 91-6.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 84-93.
- Muller B, Christ-Crain M, Nylen ES, Snider R, Becker KL. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1867-8.
- Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:651-62.
- Lim HH, Kang HJ, Yang EA, Lee JH. Clinical usefulness of procalcitonin as guideline of antibiotic treatment in children with respiratory tract infection. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:110-5.
- Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kuhn F, et

- al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multi-center poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012;172:715-22.
14. Drozdov D, Dusemund F, Muller B, Albrich WC. Efficacy and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections. *Antibiotics* 2013;2:1-10.
15. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997;25:133-4.
16. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004;8:R12-20.
17. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:620-30.
18. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-52.
19. Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
20. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
21. Li H, Luo YF, Blackwell TS, Xie CM. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5900-6.
22. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.
23. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:575-87.
24. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:963-8.
25. Hatzistilianou M, Hitoglou S, Gougoustamou D, Rekliti A, Tzouveleakis G, Nanas C, et al. Serum procalcitonin, adenosine deaminase and its isoenzymes in the aetiological diagnosis of pneumonia in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15:119-27.
26. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84:332-6.
27. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:598-602.
28. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:56-61.
29. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 2001;17:623-7.
30. Don M, Valent F, Korppi M, Falletti E, De Candia A, Fasoli L, et al. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis* 2007;39:129-37.
31. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
32. Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:595-602.