

호중구증가증을 동반한 발열 환자의 균혈증 검출에 있어 기본 혈액학 검사의 진단적 유용성

Diagnostic Usefulness of Basic Hematologic Tests for the Detection of Bacteremia in Febrile Patients with Neutrophilia

조영욱¹ · 강준용¹ · 채정돈¹ · 손병관²

Young-Uk Cho, M.D.¹, Jun Yong Kang, M.T.¹, Jeong Don Chae, M.D.¹, Byoung Kwan Son, M.D.²

을지대학교 을지병원 진단검사의학과¹, 내과²

Departments of Laboratory Medicine¹, Internal Medicine², Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Alterations in blood cell count are well recognized features of bacteremia. The study objective was to determine the hematologic changes predictive of bacteremia.

Methods: We retrospectively studied febrile adult patients with neutrophilia and included patients were either bacteriologically proven cases or those who had clinically suspected bacterial infections. Hematologic findings derived from basic hematologic tests were compared between patients with and those without bacteremia.

Results: Of the 624 patients, 143 (22.9%) had significant bacteremia. The following items were significantly different between patients with and those without bacteremia by univariate analysis: absolute neutrophil count, neutrophil differential, absolute lymphocyte count, lymphocyte differential, platelet count and band-associated parameters such as absolute band neutrophil count (ABC). Multivariate analysis revealed platelet count, lymphocyte differential and ABC as independent predictors ($P < 0.0001$, each). Platelet count, the most potent predictor of bacteremia, showed area under the curve (AUC) of 0.685. Analysis according to the primary diagnosis indicated that the most potent predictors of bacteremia in patients with respiratory tract, urinary tract and hepatobiliary system infections were platelet count ($P = 0.002$, AUC = 0.697), ABC ($P = 0.002$, AUC = 0.681) and neutrophil differential ($P = 0.0001$, AUC = 0.822), respectively.

Conclusions: Simple variables obtained from basic hematologic tests were associated with bacteremia even in febrile patients with neutrophilia. In particular, very high neutrophil differential was highly predictive of bacteremia in patients with hepatobiliary system infections and its clinical usefulness needs to be elucidated in a prospective study.

Key Words: Bacteremia, Neutrophilia, Platelet count, Band neutrophil, Neutrophil differential, Hepatobiliary system infection

서론

패혈증(sepsis)은 파중감염을 나타내는 표지자로서 국소감염 환자보다 불량한 예후를 보이므로 혈액에서 병원균을 조기에 검출

Corresponding author: Young-Uk Cho, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, 14 Hangeulbiseok-gil, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea
Tel: +82-2-970-8520, Fax: +82-2-970-8534, E-mail: rhcyoung@hanmail.net

Received: August 25, 2011

Revision received: January 10, 2012

Accepted: March 14, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© 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.

하는 것은 중요한 임상적 의미를 지닌다. 패혈증은 이를 시사하는 임상양상을 보이는 환자가 혈액배양에서 양성을 보이는 경우 진단이 가능하다. 그러나 혈액배양은 통상적으로 최종 결과를 얻는 데 수 일이 소요되고, 잘 자라지 않는 균이 존재하거나 검사 전 항균제를 투여하는 경우 민감도가 떨어지며, 검체 오염으로 인한 위양성의 가능성이 있다는 단점이 있다[1]. 이에 균혈증(bacteremia)을 신속하게 예측할 수 있는 임상 모델을 제시하려는 시도가 꾸준히 이루어져 왔고, 균혈증 환자를 대상으로 혈액학적 변화를 분석한 연구도 이러한 맥락에서 시행되었다[2-15].

이제까지 이루어진 연구들은 모두 혈액배양 검사를 실시한 발열 환자를 대상으로 이루어졌다. 비록 혈액배양은 세균감염증이 의심되는 환자에서 우선적으로 시행되기는 하지만 발열은 비세균성 감염뿐 아니라 종양이나 결체조직질환과 같은 비감염성 질환에서도 나타난다[16]. 그러므로 환자군을 세균감염증 환자로 균혈화

하지 않으면 실제로는 세균감염증이 아닌 환자들이 연구 대상에 포함되어 균혈증 예측에 중요한 인자의 진단적 유용성이 상대적으로 희석될 가능성이 상존한다. 또한 호중구감소증은 그 자체로 이미 세균감염 또는 균혈증의 원인 인자이기 때문에 균혈증에 의해 유발되는 반응성 현상을 균혈증의 예측인자로 적용하려는 연구에서 혼란변수로 작용할 가능성이 있다. 물론 드물게 세균감염증에 의해 호중구감소증이 유발되기도 하지만 일반적으로 호중구감소증은 바이러스 감염을 시사하는 소견이지 세균감염증의 주된 소견은 아니다[17].

세균감염증을 확인하는 방법은 세균배양 검사에서 양성 소견을 확인하는 것이지만 실제로는 원인균의 동정이 어려운 경우가 상당하다. 비록 호중구증가증은 세균감염 이외에도 다양한 원인에 의해 발생하지만 발열을 동반한 호중구증가증의 주요한 원인은 세균감염이다[17]. 이에 본 연구에서는 비세균성 감염과 비감염성 질환이 최대한 배제된, 호중구증가증을 보이는 발열 환자를 대상으로 균혈증과 연관된 혈액학적 변화를 확인하고 그 유용성을 평가하고자 하였다. 혈액학적 변화는 전혈구검사와 말초혈액도말과 같은 기본적인 일상검사로 쉽게 취합할 수 있는 항목을 선택하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2008년 5월부터 2009년 7월까지 본원에서 발열로 혈액배양검사가 의뢰된 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 후향적으로 수행되었다. 다음 기준을 모두 만족시켜야 대상군에 포함하였다: 1) 혈액배양검사 의뢰 시점에서 2주 이내에 발열이 시작된 환자; 2) 혈액배양을 2회 이상 실시한 환자; 3) 호중구증가증 환자, 즉 전혈구검사상 절대호중구수 $>7.0 \times 10^9/L$ 또는 자동 백혈구 감별계산에서 호중구 백분율 $>70\%$; 4) 혈액 이외의 부위의 미생물 배양검사에서 세균감염이 확인된 환자 또는 세균감염이 발병기전으로 작용할 수 있는 임상진단명이 명시된 환자. 대상군으로부터의 제외기준은 다음과 같다: 1) 환자의 의무기록이 불충분한 환자; 2) 호중구감소증(절대호중구수 $<1.5 \times 10^9/L$) 환자; 3) 폐결핵, 바이러스 감염, 말라리아 등 비세균성 감염증으로 확진된 환자; 4) 종양, 결체조직질환, 수술 등 비감염성 발열로 확진된 환자; 5) 혈액학적 질환, 혈액종양, 항암치료, 만성간질환, 혈소판감소증의 기왕력 등 혈소판 감소를 유발하는 기저질환을 가지고 있는 환자; 6) 급성췌장염 환자.

혈액배양을 위한 채혈은 표준지침에 의거하여 담당 의료진에 의해 호기성 그리고 혐기성 배양병(BacT/ALERT SA and SN; bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) 한 쌍을 이용하였다. 혈액배양병은 자동화된 미생물배양 및 동정시스템(VITEK 2; bioMérieux)을 이용

하여 5일간 배양하였다. 유의한 균혈증은 병원균으로 작용할 수 있는 균이 1회 이상 배양되는 경우로 정의하였다. Coagulase-음성 포도알구균(*coagulase-negative Staphylococci*, CNS) 또는 *Corynebacterium* species는 기본적으로 오염균으로 간주하였으나 정맥내 기구 장착 환자에서 2회 이상 배양되고, 다른 감염원이 발견되지 않는 경우에는 균혈증으로 정의하였다. 혼합감염은 CNS 또는 *Corynebacterium* species가 배양되는 경우가 아니면 유의한 균혈증으로 정의하였다. 오염균은 혈액배양 음성으로 간주하였다. 혈액학 검사는 ADVIA 2120 자동혈구분석기(Siemens Healthcare Diagnostics; Deerfield, IL, USA)를 이용하였으며, 혈액배양과 동시에 의뢰되거나 동일한 시간대에 접수된 검체의 결과를 취합하였다.

본 연구는 기관윤리위원회의 승인을 획득하였다(승인번호: EM-CIRB 11-87). 자료 취합은 환자의 의무기록과 검사실정보시스템을 통하여 이루어졌다. 전혈구검사를 통해 백혈구수, 혈색소 농도, 혈소판수, 백혈구감별계산, 절대호중구수, 절대림프구수 그리고 절대호산구수 등의 결과를 취합하였다. 말초혈액도말의 형태학적 관찰을 통해 대상호중구 백분율, 절대대상호중구수, 대상/분엽호중구 비율, 미성숙 과립구/전체 호중구 비율, 좌측변위, 독성과립, 세포질 공포, Döhle 소체 그리고 Pelger-Huet 이상 등의 결과를 취합하였다. 혈청 표지자로는 C-reactive protein (CRP) 결과를 취합하였다.

통계분석은 MedCalc 소프트웨어 version 11.3.3.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)을 이용하였다. 범주변수와 연속변수는 각각 chi-square test와 Mann-Whitney test로 검정하였다. Forward stepwise procedure 방식을 이용한 다변량회귀분석을 실시하여 ROC 곡선을 생성하였다. ROC 곡선을 통해 곡선하면적(area under the curve, AUC)을 산출하였고, 비모수적 가정을 통해 신뢰구간이 계산되었다. 통계적으로 유의한 *P* value는 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

대상환자는 총 624명이었다. 균혈증은 143명에서 검출되어 22.9%의 빈도를 보였다. 연령의 중앙값은 69세(범위: 18-99세)였고, 균혈증군과 비균혈증군 간의 유의한 차이는 없었다. 여성이 332명(53.2%)으로 남성보다 조금 더 많았고, 여성의 비율은 균혈증군에서 비균혈증군보다 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.006$, 각각 63.6%와 50.1%). 원인균에 따른 분포는 그람음성균 115명(80.4%), 그람양성균 25명(17.5%) 그리고 *Candida* species 3명(2.1%)이었다. 그람음성균 중에는 *Escherichia coli*가 가장 흔하게 분리되었고, *Klebsiella* species, *Pseudomonas aeruginosa*와 *Acinetobacter*

baumanii 순이었다. 그람양성균 중에는 *Staphylococcus aureus* 가 가장 흔하게 분리되었고, *Streptococcus pneumoniae*와 동정이 불가능했던 그람양성균이 그 뒤를 이었다(Table 1). 가장 흔한 진단은 호흡기감염이었고(286명, 45.8%), 요로감염(162명, 26.0%), 간담도계 감염(97명, 15.5%), 연부조직 또는 피부감염(31명, 5.0%), 위

Table 1. Type of microorganisms isolated from blood cultures

Microorganisms	Number (%)
Gram-negative bacteria	115 (80.4)
<i>Escherichia coli</i>	69 (48.3)
<i>Klebsiella</i> species	29 (20.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (2.1)
<i>Enterobacter</i> species	2 (1.4)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1.4)
<i>Serratia fonticola</i>	2 (1.4)
<i>Hemophilus parainfluenzae</i>	1 (0.7)
<i>Vibrio vulnificus</i>	1 (0.7)
<i>Salmonella</i> species	1 (0.7)
<i>Salmonella typhi</i>	1 (0.7)
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1 (0.9)
Gram-positive bacteria	25 (17.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (9.8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (2.8)
Unidentified Gram-positive organism	2 (1.4)
<i>Enterococcus</i> species	2 (1.4)
<i>Listeria monocytogens</i>	1 (0.7)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (0.7)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0.7)
<i>Candida</i> species	3 (2.1)
<i>Candida albicans</i>	2 (1.4)
<i>Candida glabrata</i>	1 (0.7)

Table 2. Primary diagnoses of the patients

Site of infection	Bacteremic (N=143)	Non-bacteremic (N=481)	P value
Respiratory tract*	25 (17.5%)	261 (54.3%)	<0.0001
Urinary tract†	71 (49.7%)	91 (18.9%)	<0.0001
Hepatobiliary system‡	30 (21.0%)	67 (13.9%)	0.444
Soft tissue or skin§	6 (4.2%)	25 (5.2%)	0.791
Gastrointestinal tract	2 (1.4%)	26 (5.4%)	0.072
Others¶	9 (6.3%)	11 (2.3%)	0.034

*Respiratory tract infection included pneumonia (N=266), pleural empyema (N=16), lung abscess (N=2), and acute tonsillitis (N=2); †Urinary tract infection included acute pyelonephritis (N=55), acute cystitis (N=7), acute prostatitis (N=2), and urinary tract infection, site unspecified (N=98); ‡Hepatobiliary system infection included acute cholecystitis (N=57), acute cholangitis (N=29), liver abscess (N=10), and pancreatic abscess (N=1); §Soft tissue or skin infection included cellulitis (N=16), skin abscess (N=8), pyomyositis (N=3), osteomyelitis (N=2), wound infection (N=1), and septic arthritis (N=1); ||Gastrointestinal tract infection included enterocolitis (N=21), acute appendicitis (N=6), and rectal abscess (N=1); ¶Others included peritonitis (N=7), sepsis of unknown origin (N=4), pelvic inflammatory disease (N=3), typhoid fever (N=2), catheter-related infection (N=1), vibriosepsis (N=1), acute sinusitis (N=1), and meningitis (N=1).

장관감염(28명, 4.5%) 그리고 기타 감염증(20명, 3.2%) 순이었다. 요로감염의 빈도가 균혈증군에서 비균혈증군보다 통계적으로 유의하게 높았고($P<0.0001$, 각각 49.7%와 18.9%), 호흡기감염의 빈도는 균혈증군에서 비균혈증군보다 통계적으로 유의하게 낮았다($P<0.0001$, 각각 17.5%와 54.3%) (Table 2).

2. 균혈증과 연관된 혈액학적 변화

단변량 분석에서는 혈색소 농도, 혈소판수, 호중구와 림프구의 감별계수, 절대호중구수, 절대림프구수, 대상호중구 백분율, 절대대상호중구수, 대상/분엽호중구 비율 그리고 미성숙 과립구/전체 호중구 비율 등이 두 군 간 유의한 차이를 보였다(Table 3). 균혈증군에서 유의하게 낮은 혈색소 농도는 균혈증군의 높은 여성 비율에서 기인한 것으로 생각되어 다변량 분석에서 제외하였다. 다변량 분석에서도 균혈증과 유의한 연관성을 보여 독립적인 예측인자로 분석된 표지자는 낮은 혈소판수, 낮은 림프구 감별계수 그리고 높은 절대대상호중구수 등이었다(Table 3). 혈소판 수의 AUC는 0.685 (민감도 57.3%, 특이도 72.6%, 최적 결정점 $198 \times 10^9/L$)로 림

Table 3. Comparison of continuous hematologic data between bacteremic and non-bacteremic patients

	Bacteremic* (N=143)	Non-bacteremic* (N=481)	P value†	AUC (95% CI)†
CRP (mg/dL)	15.29 (0.22-42.12)	13.11 (0.16-37.92)	0.138	
WBC ($\times 10^9/L$)	14.04 (4.8-80.75)	13.69 (2.3-44.67)	0.077	
Hemoglobin (g/dL)	11.1 (6.4-17.4)	11.9 (4.8-19.2)	0.020	
Platelet ($\times 10^9/L$)	188 (13-1,206)	256 (33-991)	<0.0001	0.685 (0.647-0.722)
WBC differentials (%)				
Neutrophil	89.6 (62.7-97.0)	86.3 (51.0-98.1)	<0.0001	
Lymphocyte	4.8 (0.3-31.8)	7.5 (0.3-31.8)	<0.0001	0.665 (0.626-0.702)
Absolute cell count ($\times 10^9/L$)				
ANC	12.53 (3.52-78.09)	11.56 (1.96-41.41)	0.014	
ALC	0.768 (0.069-4.652)	0.99 (0.05-5.78)	<0.0001	
AEC	0.06 (0-2.13)	0.06 (0-1.2)	0.907	
Band-associated parameters				
% Bands	23.0 (3.0-67.0)	14.5 (0-85.0)	<0.0001	
ABC	3.28 (0.32-34.32)	1.92 (0-19.9)	<0.0001	0.651 (0.612-0.689)
BNR	0.39 (0.03-6.06)	0.21 (0-15.45)	<0.0001	
ITR	0.28 (0.04-0.90)	0.18 (0.01-0.94)	<0.0001	

*All continuous variables are expressed as median (range); †P values were derived from univariate analysis using Mann-Whitney test; ‡Multivariate analysis revealed platelet count, lymphocyte differential, and ABC as the independent predictors ($P<0.0001$, $P=0.004$, and $P=0.024$, respectively).

Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; AEC, absolute eosinophil count; ABC, absolute band neutrophil count; BNR, band/segmented neutrophil ratio; ITR, immature granulocyte/total neutrophil ratio.

Table 4. Comparison of morphologic profiles between bacteremic and non-bacteremic patients

	Bacteremic (N = 143)	Non-bacteremic (N = 481)	P value*	OR (95% CI)
Shift to the left	46 (32.2%)	120 (24.9%)	0.108	
Toxic changes				
Granules	45 (31.5%)	126 (26.2%)	0.257	
Cytoplasmic vacuoles	66 (46.2%)	104 (21.6%)	<0.0001	3.069 (2.071-4.550)
Döhle body	28 (19.6%)	22 (4.6%)	<0.0001	5.080 (2.803-9.207)
Leukoerythroblastic reaction	6 (4.2%)	21 (4.4%)	0.884	
Pseudo-Pelger anomaly (> 5/200 WBCs)	30 (21.0%)	76 (15.8%)	0.889	

*P values were derived from univariate analysis using chi-square test.
Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; WBC, white blood cell.

프구 감별계수(AUC=0.665)와 절대대상호중구수(AUC=0.651)보다 더 넓은 다른 두 표지자보다 균혈증 예측에 상대적으로 더 유용함을 시사하였다. 그러나 특이도 90%에서는 민감도가 32%, 민감도 90%에서는 특이도가 21%에 불과하였다. 형태학적 소견 중에는 세포질 공포와 Döhle 소체가 균혈증군에서 비균혈증군보다 유의하게 높은 빈도로 관찰되었다(각각 $P<0.0001$) (Table 4).

3. 원발질환에 따른 분석

환자수가 많은 호흡기감염군, 요로감염군, 그리고 간담도계 감염군을 대상으로 하위군 분석을 실시하였다. 호흡기감염군에서는 단변량 분석에서 대상호중구 백분율($P=0.02$), 대상/분엽호중구 비율($P=0.02$), 미성숙 과립구/전체 호중구 비율($P=0.019$), 그리고 혈소판수($P=0.001$) 등이 유의한 차이를 보였다. 다변량 분석에서 혈소판수가 균혈증의 유일한 독립적 예측인자이었다($P=0.002$). AUC는 0.697 (민감도 65.4%, 특이도 69.0%, 최적 결정점 $205 \times 10^9/L$)이었다. 요로감염군에서는 단변량 분석에서 호중구와 림프구의 감별계수(각각 $P=0.002$ 와 $P=0.0001$), 절대호중구수($P=0.142$), 절대림프구수($P=0.01$), 대상호중구 백분율($P=0.001$), 절대대상호중구수($P=0.0001$), 대상/분엽호중구 비율($P=0.002$), 미성숙 과립구/전체 호중구 비율($P=0.001$), 그리고 혈소판수($P=0.016$) 등이 유의한 차이를 보였다. 다변량 분석에서는 절대대상호중구수가 균혈증의 유일한 예측인자이었다($P=0.002$), AUC는 0.681 (민감도 72.9%, 특이도 54.9%, 최적 결정점 $1.78 \times 10^9/L$)이었다. 간담도계 감염군에서는 단변량 분석에서 요로감염군과 마찬가지로 호중구와 림프구의 감별계수(각각 $P<0.0001$), 절대호중구수($P=0.008$), 절대림프구수($P=0.001$), 대상호중구 백분율($P<0.0001$), 절대대상호중구수($P<0.0001$), 대상/분엽호중구 비율($P<0.0001$), 미성숙 과립구/전체 호중구 비율($P<0.0001$), 그리고 혈소판수($P=0.001$)

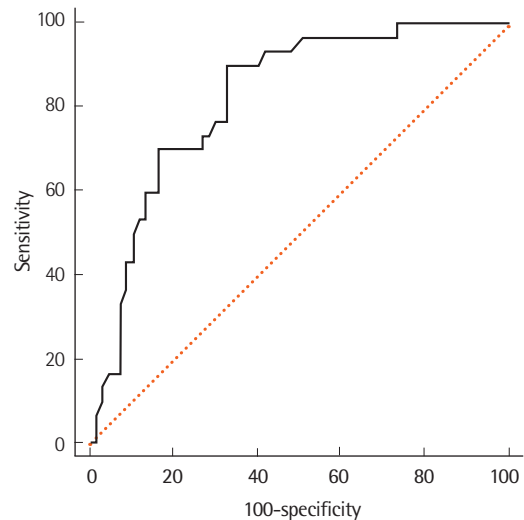


Fig. 1. ROC curve of neutrophil differential for the discrimination of bacteremic and non-bacteremic status in patients with hepatobiliary system infections. Areas under the ROC curve were 0.822 (95% confidence interval, 0.731 to 0.892). The sensitivity and specificity was 90.0% (95% confidence interval, 73.5 to 97.9) and 67.2% (95% confidence interval, 54.6 to 78.2), respectively, at the optimum cut-off level of 88.6%.

등이 유의한 차이를 보였다. 그러나 다변량 분석에서 호중구 감별계수가 가장 강력한 균혈증의 예측인자이었다($P=0.0001$), 다른 표지자에 비해 훨씬 우수한 예측력을 보여주었다(Fig. 1).

4. 연령에 따른 분석

본 연구의 대상환자를 연령의 중앙값인 69세 전후로 나누었을 때 69세 이상인 군에서 미만인 군보다 호중구 감별계수는 유의하게 높았고($P=0.001$, 중앙값은 각각 87.7%와 86.0%), 절대림프구수는 유의하게 낮았다($P=0.0001$, 중앙값은 각각 $0.84 \times 10^9/L$ 와 $0.99 \times 10^9/L$). 총 백혈구수, 절대호중구수, 절대대상호중구수 그리고 혈소판수는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 각 질환군에 따른 연령의 유의한 차이는 보이지 않았다. 간담도계 감염군 환자의 경우 균혈증 유무에 따른 연령의 차이는 유의하지 않았다($P=0.408$).

고 찰

발열 환자에서 균혈증을 예측하려는 노력은 오래 전부터 지속적으로 이루어지고 있음에도 불구하고 아직까지 임상적으로 널리 받아들여지는 표준지표나 모델은 없다. 지금까지의 연구들은 대부분 임상지표와 검사실지표를 조합하였는데[2-10, 12], 이러한 접근은 본질적으로 변수가 너무 많아 임상적 가용성에 방해요인으로 작용한다. 혈액학적 지표는 균혈증 환자에서 분명한 변화를 보이면서도 전혈구검사나 말초혈액도말과 같은 기본검사로 신속하

고 간단하게 결과를 얻을 수 있다. 이러한 장점으로 인해 많은 연구들에서 균혈증 예측 지표의 하나로 제시되어 왔고[2-15], 가장 최근까지도 균혈증 환자에서 혈액학적 변화를 분석한 연구가 이루어지고 있다[14, 15].

지금까지의 연구들을 통해 비교적 일관되게 균혈증과의 연관성이 보고된 혈액학적 변화로는 백혈구 증가와 혈소판 감소를 들 수 있다[3-8, 12]. 본 연구에서도 혈소판수가 균혈증군에서 비균혈증군보다 통계적으로 유의하게 낮았고, 균혈증 예측에 있어 다른 지표들보다 상대적으로 우월한 예측력을 보였다. 균혈증에서의 혈소판 감소는 비면역적 기전에 의한 혈소판 파괴 증가, 혈소판 소비 증가, 골수에서의 생성억제, 약물, 그리고 파종혈관내응고 등 다양한 기전에 의해 발생한다[18]. 그러나 본 연구에서 혈소판수의 AUC는 0.685, 최적 결정점에서의 민감도는 57.3%, 특이도는 72.6%에 불과하였다. 최적 결정점도 $198 \times 10^9/L$ 로 정상범위에 속해 있어 혈소판수 만으로는 임상적 유용성을 확보하기 힘들 것으로 보인다.

그러나 원발질환의 종류에 따라 균혈증 예측에 유용한 지표가 상이하였고, 그 통계적 예측력이 전체 환자군에서보다 향상되었다는 점은 주목할 만한 소견으로 생각된다. 이와 같은 시도는 저자들이 검색한 바로는 본 연구가 처음이다. 호흡기감염군에서는 혈소판수가 통계적으로 가장 유의하게 균혈증과 연관되었으나, 중등도의 예측력과 함께 최적 결정점도 정상범위에 속해 있어 진단적인 유용성은 제한적이다. 폐렴환자에서 혈소판감소증은 높은 사망률 또는 높은 치료 실패율과 연관되어 있음이 지속적으로 보고되어 있다[19-23]. 균혈증으로 인한 혈소판수의 감소는 이러한 임상연구 결과를 부분적으로 설명할 수 있는 기전이다. 비록 제한적인 유용성이긴 하지만 본 연구 결과도 이와 같은 병리기전을 반영한다고 볼 수 있다. 요로감염군의 경우 높은 절대대상호중구수가 가장 유의한 균혈증 예측 인자였으나 역시 제한적인 유용성을 보여주었다. 그러나 요로감염 환자에서 대상호중구의 증가와 균혈증과의 연관성은 이전 연구에서도 기술된 바 있다[9, 24, 25]. 응급실로 내원한 요로감염 환자를 대상으로 한 연구에서는 대상호중구의 증가가 가정 거주, 요로카테터 장착, 떨림을 동반한 오한(shaking chills), 호중구증가증 등과 함께 균혈증을 예측하는 독립적인 인자라고 하였다[25]. 그러므로 요로감염군에서의 본 연구 결과는 향후 전향적 연구를 통해 확인할 필요가 있으며, 검사실에서는 요로감염이 의심되는 환자의 말초혈액도말에서 대상호중구 백분율을 정확히 보고할 필요가 있다.

요로감염군에서 절대대상호중구수와는 달리 문헌 검색상 간단하게 감염군에서 호중구 감별계수와 균혈증과의 직접적인 연관성이 기술된 보고는 찾지 못하였다. 단지 급성담낭염 환자에서 호중구 감별계수 증가를 고열, 백혈구 증가, 그리고 혈청 총빌리루빈 증가 등과 함께 담즙배양 양성의 예측인자라고 기술한 연구가 있었

다[26]. 또한 급성담낭염 환자에서 담낭천공의 예측인자로 고령(>70세), 높은 호중구 감별계수(>80%), 그리고 컴퓨터단층촬영에서 관찰되는 담낭벽 결손 등이 제시된 최근 연구가 있었다[27]. 담낭천공 환자는 복부내 농양이 발생할 가능성이 높고, 주요 사망원인은 패혈증으로 알려져 있다[28, 29]. 따라서 간단하게 감염군에서 호중구 감별계수가 매우 증가한 경우에는 세균성 담즙(bacteribilia)이나 담낭천공과 같은 보다 중증 상태를 의미하며, 이는 패혈증으로의 진행 가능성이 높기 때문에 높은 호중구 감별계수가 균혈증 예측에 유용할 수 있음을 간접적으로 추론할 수 있다.

급성 세균감염시 백혈구 또는 호중구 증가의 폭은 연령에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 패혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 65세 이상인 군과 65세 미만인 군 사이의 백혈구수의 차이는 통계적으로 유의하지 않았지만, 65세 미만인 환자군에서는 연령과 백혈구수가 양의 상관관계를 보였다[30]. 본 연구에서도 유사한 경향이 관찰되었다. 69세 이상인 군에서 미만인 군보다 백혈구수는 유의한 차이가 없었으나 호중구 감별계수가 유의하게 높았다. 이와 같은 소견으로 미루어 간단하게 환자군에서 호중구 감별계수의 높은 균혈증 예측력에 연령의 영향을 배제할 필요가 있다. 그러나 본 연구에서 균혈증 유무에 따른 연령의 차이는 유의하지 않았다.

균혈증 환자와 유의하게 연관성을 보인 백혈구의 형태학적 변화로는 세포질 공포와 Döhle 소체가 있었다. 그러나 말초혈액도말의 형태학적 소견은 검사자 간 변이가 심하고, 해석의 객관화가 힘들며, 표본제작까지 시간이 지연되면 인공적으로 공포가 나타날 수도 있다. 그러므로 형태학적 소견은 어디까지나 참고적으로 활용되는 것이 바람직할 것이다.

최근 감염성 발열과 비감염성 발열을 구별하는 혈중 표지자로 프로칼시토닌(procalcitonin)이 각광받고 있다[31]. 그러나 혈중 프로칼시토닌 농도는 모든 세균감염에서 증가하는 것은 아니며 비감염성 염증상태에서도 패혈증 환자의 수준까지 증가할 수 있다. 또한 적정 기준값(cut-off)이 보고자마다 그리고 환자군마다 다양하며 아직은 검사 비용이 상당히 높아 일상검사로의 정착에 큰 장애로 작용하고 있다[31]. 본 연구에서 제시된 혈액학적 지표는 프로칼시토닌에 비해 매우 저렴한 비용으로 쉽고 빠르게 결과를 획득할 수 있으므로 환자의 원발질환을 고려한 임상 적용시 균혈증의 조기 예측에 도움이 될 것으로 기대한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 후향적 분석이므로 연구 기간 중 발생한 증례들 중 본 연구에 포함되지 않은 경우가 있을 수 있다. 둘째, 균혈증 환자군에서 요로감염이 다른 질환에 비해 높았고, 남성에 비해 여성 환자가 유의하게 많았다는 점이다. 이는 단일기관 연구의 단점으로 환자 구성의 치우침을 시사한다. 따라서 본 연구의 결과를 일반화하는 데 제한점이 따를 수 있다. 셋째, 비록 세균감염을 강력히 시사하는 호중구증가증을 보이면서 세균

감염이 발병기전으로 작용할 가능성이 있는 환자들만 대상으로 하였다 할지라도 미세균성 감염증과 비감염성 발열 환자가 대상군에 포함되었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 반대로 호중구수뿐 아니라 호중구 감별계수도 정상 소견을 보이는 세균감염증 환자가 있다면 본 연구에 포함되지 않을 수 있다.

본 연구는 균혈증과 일부 혈액학적 변화와의 정량적 연관성을 보여주었다. 본 연구의 장점은 단순히 혈액배양을 실시한 발열 환자가 아니라 대상환자를 최대한 세균감염증으로 균질화하기 위해 노력하였고, 쉽게 획득할 수 있는 지표를 사용하여 임상적 가용성과 접근성을 높였다는 점이다. 전체 환자군에서는 혈소판수, 림프구 감별계수 그리고 절대대상호중구수 등이 균혈증 예측에 독립적인 인자였으나, 모두 중등도의 예측력을 보였다. 그러나 환자의 원발질환에 따라 유용한 균혈증 예측인자가 서로 상이하였다는 점은 주목할 만한 소견으로 생각된다. 특히, 간담도계 감염증 환자군에서 매우 높은 호중구 감별계수와 요로감염 환자군에서의 높은 절대대상호중구수 등은 혈액배양 결과 예측에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대하며 향후 전향적인 연구를 통해 임상적 유용성을 확인할 필요가 있다.

요 약

배경: 균혈증에서 혈구세포 수의 변화는 잘 알려진 현상이다. 본 연구의 목적은 혈액학적 변화의 균혈증 예측 정도를 평가하고자 하였다.

방법: 발열과 호중구증가증을 동반한 성인환자를 대상으로 하여 후향적으로 분석하였다. 원인균이 확인되었거나 임상적으로 세균 감염이 의심되는 환자들만 대상군에 포함시켰다. 기본적인 혈액학적 검사로 얻은 혈액학적 소견을 균혈증군과 비균혈증군 환자들로 나누어 비교하였다.

결과: 624명의 대상 환자 중 143명(22.9%)에서 유의한 균혈증이 검출되었다. 단변량 분석결과 절대호중구수, 호중구 감별계수, 절대림프구수, 림프구 감별계수, 혈소판수 그리고 절대대상백혈구수와 같은 대상백혈구 관련 표지자 등이 유의한 차이를 보였다. 다변량 분석에서는 혈소판수, 림프구 감별계수 그리고 절대대상호중구수 등이 균혈증의 독립적인 예측인자였고(각각 $P < 0.0001$), 가장 강한 예측력을 보인 혈소판수의 경우 곡선하면적(AUC)이 0.685이었다. 원발질환에 따른 분석에서는 호흡기감염이균, 요로감염군 그리고 간담도계 감염군에서 각각 혈소판수($P = 0.002$, AUC = 0.697), 절대대상호중구수($P = 0.002$, AUC = 0.681) 그리고 호중구 감별계수($P = 0.0001$, AUC = 0.822)가 가장 강력한 균혈증 예측인자이었다.

결론: 발열과 호중구증가증을 보이는 환자에서도 기본적인 혈액학적 검사를 통한 간단한 혈액학적 표지자들이 균혈증과 연관성

을 보였다. 특히 간담도계 감염증 환자군에서 매우 높은 호중구 감별계수는 균혈증에 높은 예측력을 보였으며, 이는 추후 전향적인 연구를 통해 임상적 유용성을 확인할 필요가 있다.

참고문헌

1. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. Conventional and molecular techniques for the early diagnosis of bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(S2):S6-16.
2. Bates DW and Lee TH. Rapid classification of positive blood cultures. Prospective validation of a multivariate algorithm. *JAMA* 1992;267:1962-6.
3. Groeneveld AB, Bossink AW, van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators in patients with fever: predicting bloodstream infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1189-95.
4. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 2004;38:357-62.
5. Raz R, Ben-Israel Y, Gronich D, Granot E, Colodner R, Visotzky I. Usefulness of blood cultures in the management of febrile patients in long-term care facilities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:745-8.
6. Nakamura T, Takahashi O, Matsui K, Shimizu S, Setoyama M, Nakagawa M, et al. Clinical prediction rules for bacteremia and in-hospital death based on clinical data at the time of blood withdrawal for culture: an evaluation of their development and use. *J Eval Clin Pract* 2006;12:692-703.
7. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008;35:255-64.
8. Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, Sprung C. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. The Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Arch Intern Med* 1992;152:529-35.
9. Fontanarosa PB, Kaeblerlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med* 1992;21:842-8.
10. Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. Predicting bacteremia in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:230-5.
11. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004;57:950-5.
12. Yoshida T, Tsushima K, Tsuchiya A, Nishikawa N, Shirahata K, Kaneko K, et al. Risk factors for hospital-acquired bacteremia. *Intern Med*

- 2005;44:1157-62.
13. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 2008;12:R59.
 14. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalized paediatric and adult patients: a case-control study. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:224-30.
 15. Park DH, Park K, Park J, Park HH, Chae H, Lim J, et al. Screening of sepsis using leukocyte cell population data from the Coulter automatic blood cell analyzer DxH800. *Int J Lab Hematol* 2011;33:391-9.
 16. Williams J and Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clin Med* 2008;8: 526-30.
 17. Hoffbrand AV, Moss PAH, et al, eds. *Essential Haematology*. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2006:101-4.
 18. Sekhon SS and Roy V. Thrombocytopenia in adults: a practical approach to evaluation and management. *South Med J* 2006;99:491-8.
 19. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995;21:345-51.
 20. Watanakunakorn C and Bailey TA. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia in a community teaching hospital, 1992-1996. A detailed analysis of 108 cases. *Arch Intern Med* 1997;157:1965-71.
 21. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128:3854-62.
 22. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006;129:102-9.
 23. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2008; 134:955-62.
 24. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci* 2006;332:175-80.
 25. Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:349-52.
 26. Farinon AM, Grande M, Torquati A, D'Antini P. Multivariate analysis for predicting the presence of bacteria in bile in patients with acute cholecystitis. *Eur J Surg* 1993;159:531-4.
 27. Tsai MJ, Chen JD, Tiu CM, Chou YH, Hu SC, Chang CY. Can acute cholecystitis with gallbladder perforation be detected preoperatively by computed tomography in ED? Correlation with clinical data and computed tomography features. *Am J Emerg Med* 2009;27:574-81.
 28. Derici H, Kara C, Bozdog AD, Nazli O, Tansug T, Akca E. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7832-6.
 29. Huang CC, Lo HC, Tzeng YM, Huang HH, Chen JD, Kao WF, et al. Percutaneous transhepatic gall bladder drainage: a better initial therapeutic choice for patients with gall bladder perforation in the emergency department. *Emerg Med J* 2007;24:836-40.
 30. Aminzadeh Z and Parsa E. Relationship between age and peripheral white blood cell count in patients with sepsis. *Int J Prev Med* 2011;2: 238-42.
 31. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010;60:409-16.