

## 중환자 호흡 감염에서 반정량적 Procalcitonin 분석

한림대학교 의과대학 내과학교실

김지연, 김철홍, 박성훈, 이창률, 황용일, 최정희, 신태림, 박용범, 장승훈, 이재영, 박상면, 김동규, 이명구, 현인규, 정기석

## Semi-quantitative Procalcitonin Assay in Critically ill Patients with Respiratory infections

Ji-Youn Kim, M.D., Cheol-Hong Kim, M.D., Sunghoon Park, M.D., Chang-Youl Lee, M.D., Yong Il Hwang, M.D., Jeong-Hee Choi, M.D., Taerim Shin, M.D., Yong-Bum Park, M.D., Seung-Hun Jang, M.D., Jae Young Lee, M.D., Sang Myeon Park, M.D., Dong-Gyu Kim, M.D., Myung-Goo Lee, M.D., In-Gyu Hyun, M.D., Ki-Suck Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Serum procalcitonin level has been considered prognostic during sepsis and septic shock. We investigated the significance of procalcitonin in critically ill patients with respiratory infections.

**Methods:** The patients who had radiographically diagnosed diffuse lung infiltrations were enrolled on a prospective basis. Bronchoalveolar lavage (BAL) fluid for the purpose of quantitative cultures ( $\geq 10^4$  cfu/mL) was obtained from all patients. Serum procalcitonin levels determined by PCT-Q kit were measured on BAL day and classified as follows;  $<0.5$  ng/mL,  $0.5 \sim 2.0$  ng/mL,  $2.0 \sim 10.0$  ng/mL and  $>10.0$  ng/mL. We analyzed the patient's characteristics according to outcome; favorable or unfavorable, defined as death.

**Results:** Patients from the following categories were included: medical 17 (47.2%), surgical 9 (25%), and burned 10 (27.8%). APACHE II scores on admission to intensive care unit were  $11.5 \pm 6.89$  and 11 (30.6%) had unfavorable outcomes. A procalcitonin level  $\geq 0.5$  ng/mL was in 17 (47.2%) of all. On univariate analysis, the frequencies of burn injury, mechanical ventilation, multiple organ failure, and a procalcitonin level  $\geq 0.5$  ng/mL were more often increased in patients with unfavorable outcomes than in those with favorable outcomes ( $p < .05$ ). Also, a higher procalcitonin range and ventilator-associated pneumonia (VAP) were more closely associated with an unfavorable outcome ( $p < .05$ ). However in multivariate analysis, a strong predictor of unfavorable outcome was burn injury ( $p < .05$ ). A procalcitonin level  $\geq 0.5$  ng/mL was more sensitive in predicting VAP than unfavorable outcome.

**Conclusion:** A higher procalcitonin level seems to be associated with VAP, but further study is required to know that procalcitonin would be a prognostic marker in critically ill patients with respiratory infections.

**Key Words:** Bronchoalveolar lavage, Procalcitonin, Respiratory infections, Ventilator-associated pneumonia

## 서론

중환자실 환자에서 빈번하게 발생하는 폐렴은 이환율

과 사망률에 기여하는 바가 크기 때문에 주된 사회적 관심사가 되어왔다<sup>1</sup>. 폐렴을 확진하기 위해서는 임상적 증상, 징후 및 방사선학적 변화 이외에도 많은 임상화학 지표들이 이용된다. 전통적인 염증 표지자로는 C-reactive protein (CRP)과 백혈구 수치가 있으며, 최근에는 procalcitonin이 임상에 도입되어 이용되고 있다<sup>2,3</sup>.

Procalcitonin은 칼시토닌(calcitonin)의 전구물질로서 116개의 아미노산 펩티드로 구성되어 있다. 하지만, 호르몬 기능은 거의 없는 것으로 알려져 있다<sup>2</sup>. 원래는 갑상선 C 세포에서 합성되어 그 기원을 생각하였으나 패혈증의

Address for correspondence: Cheol-Hong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University

Hangang Sacred Heart Hospital, 94-200, Yeongdeungpo-

dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-719, Korea

Phone: 82-2-2639-5787, Fax: 82-2-2677-9756

E-mail: kimch2002@hallym.or.kr

Received: Jul. 2, 2009

Accepted: Sep. 1, 2009

경우는 갑상선 이외의 장소에서 비롯되는 것으로 알려져 있다. 아직은 생물학적 특성 및 기원에 대해서 더 많은 연구가 필요한 물질이다. 건강인에서는 그 농도가 매우 낮으나 세균성 감염의 경우에는 증가한다. 예를 들어, 대장균의 내독소를 정상인에게 주입하면, 4시간째 증가하기 시작하여 8~24시간에 이르면 고원을 형성한 후 그 후 급속하게 감소한다<sup>4</sup>. 하지만 바이러스 혹은 비감염성 염증반응의 경우에는 상승하지 않는다<sup>2</sup>. 이외에도 패혈성 및 패혈성 쇼크의 경우 하나의 예후인자로 제시된 바 있다<sup>5</sup>.

호흡기계 손상 및 감염에서 procalcitonin 및 다른 칼시토닌 전구물질들이 혈액 내에서 급격하게 증가한다. 이는 아마도 기관지상피세포의 신경내분비세포 혹은 단핵세포로부터 패혈증 관련 시토카인 유리에 따른 반응 때문이다<sup>6,7</sup>. 이러한 이유 때문에, Duffo 등<sup>8</sup>은 인공호흡기-연관 폐렴에 대한 보조적 진단 표지자로서의 역할을 보고하였다. 또한 사망군에서 혈청 procalcitonin의 농도가 더 높은 점으로 미루어 보아 예후인자로도 볼 수 있음을 제시하였다.

저자들은 중환자실에서 빈번하게 관찰되는 감염성 미만성 폐침윤 환자들을 대상으로 혈청 procalcitonin을 반정량적으로 분석하여 그 의미를 살펴보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2007년 5월부터 2008년 5월까지 한림의대 한강성심병원 중환자실(내과중환자실 16병상, 외과중환자실 16병상, 화상중환자실 32병상)에서 방사선학적으로 미만성 폐침윤을 보이는 환자에서 원인규명 위해 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 비감염성 원인에 의한 폐 침윤은 제외하였다.

### 2. 방법

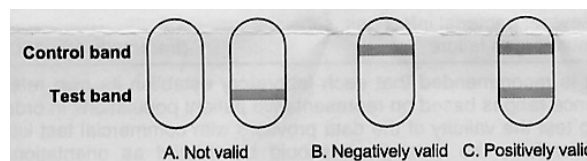
BAL은 흉부 X-선상 폐 침윤이 의심되는 부위에서 통상적인 방법으로 시행하였다<sup>9</sup>. 병변 분절 기관지에서 굴곡성 기관지 내시경을 고정 시킨 다음, 약 37°C의 생리식염수를 1회에 약 30 mL씩 주입 후 흡인하는 방식으로 총 4~5회 시행하였다. 회수된 기관지폐포세척액은 세포 분획 검사와 함께 여러 호흡기 감염질환에 대한 미생물학적 검사로, 세균, 곰팡이, 바이러스 및 결핵균 등에 대한 염색 및 배양 검사와 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 등을 시행하였다. 세균 배양 검사의 경우 정

량적 배양을 실시하여  $\geq 10^4$  집락형성단위(colony forming unit, CFU)/mL이면 양성으로 판정하였다. 분리된 세균의 동정과 항균제 감수성 검사는 전통적인 생화학 방법 혹은 Vitek II 시스템(Vitek II system; Biomérieux Inc., Marcy l'Étoile, France)을 이용한 디스크법 등을 필요에 따라 이용하여 실시하였으며, 그 해석은 Clinical Laboratory Standards Institute의 지침<sup>10</sup>을 따랐다.

호흡기 감염은 원내폐렴, 인공호흡기-연관 폐렴(ventilator-associated pneumonia, VAP), 결핵 및 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis pneumonia*) 등으로 구분하였다. 원내 폐렴 및 VAP는 미흡부확회 기준을 따랐다<sup>11,12</sup>. 원내폐렴은 기계호흡 혹은 기관내관을 삽입하지 않은 경우에 생긴 폐렴으로 정의하였고, 세균학적 기준의 원내폐렴 혹은 VAP는 BAL 검체에서 정량적 배양 양성인 경우로 하였다. 임상적 기준의 VAP는 48시간 이상 기계호흡을 적용하고 있는 상태에서, i) 흉부방사선에서 새로운 폐 침윤, ii) 기관 흡인물에서 세균 배양 양성, iii) 6점 이상의 modified clinical pulmonary infection score<sup>13</sup>, iv) 최소한 2개 이상의 systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults (SIRS) 기준 등의 4항목 중에서 2개 이상 만족하는 경우로 하였다.

결핵은 방사선학적으로 결핵에 합당하고, 호흡기 검체에서 항산균 도말/혹은 배양 양성이거나 PCR이 양성인 경우로 정하였고, 폐포자충 폐렴은 *Pneumocystis jirovecii*에 대한 PCR이 양성이거나 세포진 혹은 조직검사에서 폐포자충에 합당한 경우로 하였다.

혈청 procalcitonin 검사는 BAL 시행하면서 동시에 이루어졌으며, BRAHMS PCT-Q kit (Brahms Diagnostica, Berlin, Germany)를 이용하여 반정량적으로 측정하였다. 검체(혈장 또는 혈청)를 시험 strip에 적용하면 시험 띠(test band) 내에 anti-calcitonin 항체와 샌드위치 결합을 하게 되는 원리를 이용한 것이다. 시험 띠의 색 농도를 참고카드에 표시된 procalcitonin 농도와 비교하여 4단계로 나누었다(<0.5 ng/mL, 0.5~2.0 ng/mL, 2.0~10.0 ng/mL, >10 ng/mL).



### 3. 통계처리

통계적 분석은 dBSTAT for Windows Version 4.0

(DBSTAT Co, Chuncheon, Korea) 프로그램을 이용하여, 측정치는 평균±표준편차 혹은 백분율(%)로 표시하였다. 변수의 특성에 따라 unpaired t test 혹은 chi-square test를 이용하여 p값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성을 두었다. 예후 인자에 대해서 로지스틱 회귀분석을 실시하였고, VAP 혹은 예후 예측을 위해 Receiver Operating Characteristics (ROC) curve를 이용한 area under the ROC curve (AUROC)를 제시하였다.

## 결 과

### 1. 기초 임상 특성

내과중환자실 17예(47.2%), 외과중환자실 9예(25%) 및 화상중환자실에서 10예(27.8%)가 등록되었다. 연령은 59.8±13.84세, 남자가 28예(77.8%), APACHE II 점수는 11.5±6.86이었다. BAL은 중환자실 입실 4.5일(중앙값)에 시행하였는데, 이 중 21예(58.3%)는 기계호흡 적용 상태였다. 기계호흡 적용의 원인으로는 급성 호흡부전이 19예(90.5%)로 가장 많았고, 그 밖에 수술 후 호흡부전 및 신

경학적 부전에 의한 경우가 각각 1예(4.8%)였다. 정량적 기관지폐포세척액 배양에서 균이 동정된 경우는 17예(47.2%)였다. 혈청 procalcitonin 농도는 <0.5 ng/mL; 19예(52.8%), 0.5~2.0 ng/mL; 10예(27.8%), 2.0~10.0 ng/mL; 5예(13.9%) 및 >10.0 ng/mL; 2예(5.6%)였다. 11예(30.6%)가 사망하였다(Table 1).

호흡기 감염의 형태로는 VAP 19예(52.8%), 원내폐렴 10예(27.8%), 폐포자충 폐렴 3예(8.3%) 및 결핵 4예(11.1%)였다. 기관지폐포세척액 정량적 배양검사 결과, *S. pneumoniae* 및 *K. pneumoniae*는 원내폐렴에서 각각 1균주씩, *P. aeruginosa*는 VAP에서 3균주 및 결핵에서 1균주, *A. baumannii*는 VAP에서 5균주 및 원내폐렴에서 1균주, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 VAP에서 3균주 및 원내폐렴에서 4균주, methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococci* (MRCNS)는 VAP에서 1균주, *Enterobacter* spp.는 VAP에서 1균주 동정되었다(Table 2).

혈청 procalcitonin 범위가 0.5 ng/mL 미만인 경우는 VAP 6예(31.6%), 원내폐렴 8예(80%), 폐포자충 폐렴 2예(66.7%) 및 결핵에서 3예(75%) 있었다. 0.5~2.0 ng/mL인 경우는 VAP 7예(36.8%), 원내폐렴 1예(10%), 폐포자충 폐렴 1예(33.3%) 및 결핵에서 1예(25%) 있었다. 2.0~10 ng/mL의 범위는 VAP에 4예(21.1%) 및 원내폐렴에 1

Table 1. Clinical characteristics of the 36 patients

Parameter	Values
Age, yr	59.8±13.84
Sex, male	28 (77.8)
APACHE II score at admission	11.5±6.86
Origin	
Medical	17 (47.2)
Surgical	9 (25.0)
Burn	10 (27.8)
Characteristics on BAL day	
Day from ICU admission, median (range)	4.5 (1~72)
Mechanical ventilation	21 (58.3)
Reasons for mechanical ventilation	
Acute respiratory failure	19 (90.5)
Postoperative respiratory failure	1 (4.8)
Neurologic failure	1 (4.8)
Serum procalcitonin range	
<0.5 ng/mL	19 (52.8)
0.5~2.0 ng/mL	10 (27.8)
2.0~10.0 ng/mL	5 (13.9)
>10.0 ng/mL	2 (5.6)
Mortality	11 (30.6)

No. (%) unless otherwise stated.

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; BAL: bronchoalveolar lavage; ICU: intensive care unit.

Table 2. Bacterial isolates from bronchoalveolar lavage in respiratory infections

	VAP (n=19)	HAP (n=10)	PCP (n=3)	Tuberculosis (n=4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1 (10)	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1 (10)	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (15.8)	0	0	1 (25)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (26.3)	1 (10)	0	0
MRSA	3 (15.8)	4 (40)	0	0
MRCNS	1 (5.3)	0	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	1 (10)	0	0

No. (%) unless otherwise stated.

VAP: ventilator-associated pneumonia; HAP: hospital acquired pneumonia; PCP: *Pneumocystis pneumonia*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRCNS: methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*.

Table 3. Serum procalcitonin range according to the respiratory infection status

Serum procalcitonin	VAP (n=19)	HAP (n=10)	PCP (n=3)	Tuberculosis (n=4)
<0.5 ng/mL	6 (31.6)	8 (80.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
0.5~2.0 ng/mL	7 (36.8)	1 (10.0)	1 (33.3)	1 (25.0)
2.0~10.0 ng/mL	4 (21.1)	1 (10.0)	0	0
>10.0 ng/mL	2 (10.5)	0	0	0

No. (%) unless otherwise stated.

VAP: ventilator-associated pneumonia; HAP: hospital acquired pneumonia; PCP: *Pneumocystis pneumonia*.

Table 4. Comparisons of clinical characteristics according to the outcome

	Unfavorable outcome (n=11)	Favorable outcome (n=25)
Age, yr	57.36±16.26	60.92±12.86
Sex		
Male	10 (90.9)	18 (72.0)
Female	1 (9.1)	7 (28.0)
APACHE II score at admission	13.55±7.47	10.5±6.52
Origin		
Medical	3 (27.3)	14 (56.0)
Surgical	1 (9.1)	8 (32.0)
Burn*	7 (63.6)	3 (12.0)
Characteristics on BAL day		
Mechanical ventilation*, yes	10 (90.9)	11 (44.0)
Number of organ failure*	2.09±1.58	0.84±0.94
Serum procalcitonin range*		
<0.5 ng/mL	3 (27.3)	16 (64.0)
≥0.5 ng/mL	8 (72.7)	9 (36.0)
mCPIS score	3.55±2.46	3.04±1.43
CRP, mg/L	133.96±71.77	137.0±107.77
WBC, /mm <sup>3</sup>	13,321±11,770	10,043±4,275
Lactate, mmol/L	2.28±1.16	3.14±3.62

Values are presented as mean±standard deviation or No. (%) unless otherwise stated.

mCPIS: modified clinical pulmonary infection score; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; BAL: bronchoalveolar lavage.

\*p&lt;0.05.

예(10%) 있었으며, 10 ng/mL 이상인 경우는 VAP에 2예(10.5%) 있었다(Table 3).

Table 5. Serum procalcitonin range and the type of respiratory infections according to the outcome

	Unfavorable outcome (n=11)	Favorable outcome (n=25)
Serum procalcitonin*		
<0.5 ng/mL	3 (27.3)	16 (64.0)
0.5~2.0 ng/mL	3 (27.3)	7 (28.0)
2.0~10.0 ng/mL	3 (27.3)	2 (8.0)
>10.0 ng/mL	2 (18.2)	0
Type of respiratory infection		
VAP <sup>†</sup>	9 (81.8)	10 (40.0)
HAP	1 (9.1)	9 (36.0)
PCP	1 (9.1)	2 (8.0)
Tuberculosis	0	4 (16.0)

No. (%) unless otherwise stated.

VAP: ventilator-associated pneumonia; HAP: hospital acquired pneumonia; PCP: *Pneumocystis pneumonia*.\*p<0.05 by score test for trend, <sup>†</sup>p<0.05.

## 2. 사망군과 생존군 사이의 비교

화상 환자가 사망군에 7예(63.6%), 생존군에 3예(12%) 있었으며(p<0.05), BAL 시행 당시 기계호흡을 장착한 경우는 사망군에 10예(90.9%), 생존군에 11예(44.4%) 있었다(p<0.05). 기관부전의 수는 사망군 2.09±1.58, 생존군 0.84±0.94였다(p<0.05). 혈청 procalcitonin 범위가 0.5 ng/mL 이상인 경우는 사망군에 8예(72.7%), 생존군에 9예(36.0%) 있었다(p<0.05). Modified clinical pulmonary infection score (mCPIS)<sup>13</sup>, CRP, WBC count 및 lactate은 두 군 간에 차이가 없었다(p>0.05) (Table 4).

한편, 혈청 procalcitonin 범위가 증가함에 따라 사망에 이르는 경향을 보였으며(score test for trend, p<0.05), VAP는 사망군에 더 많았다(p<0.05) (Table 5). 사망 위험인자에 대한 회귀분석에서는 화상 손상이 유의한 독립

Table 6. Multivariate logistic-regression analysis of factors used to differentiate between patients with favorable or unfavorable outcome

Factor associated with outcome	OR	95% CI	p-value
Age	1.03	0.95, 1.11	0.484
Burn injury	13.6	1.46, 126.0	0.022
Mechanical ventilation	2.88	0.12, 68.2	0.512
Number of organ failure	1.68	0.54, 5.28	0.372
Serum procalcitonin $\geq 0.5$ ng/ml	3.89	0.44, 33.7	0.222

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

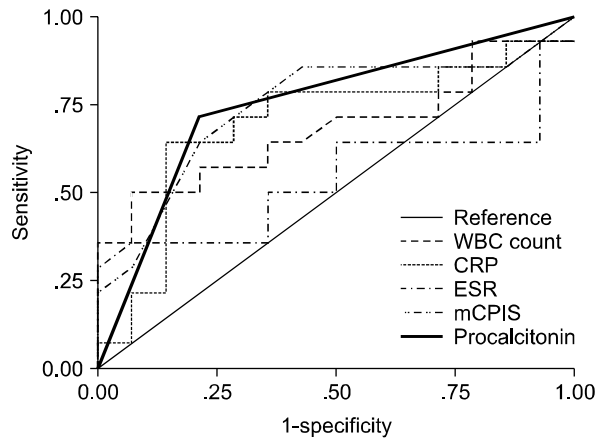


Figure 1. Receiver operating characteristics (ROC) curves of markers to predict ventilator-associated pneumonia. Areas under the ROC curves for WBC count, CRP, ESR, modified clinical pulmonary infection score (mCPIS) and serum procalcitonin ( $\geq 0.5$  ng/mL) were 0.681 (95% confidence interval [CI]; 0.474, 0.888), 0.699 (95% CI; 0.491, 0.907), 0.541 (95% CI; 0.312, 0.770), 0.745 (95% CI; 0.552, 0.937) and 0.750 (95% CI; 0.562, 0.938), respectively.

인자로 나타났다( $p < 0.05$ ) (Table 6).

### 3. VAP 및 예후 예측을 위한 ROC 곡선

WBC count, CRP 및 ESR은 VAP 예측능이 없었으나, 혈청 procalcitonin ( $\geq 0.5$  ng/mL)과 modified clinical pulmonary infection score (mCPIS)의 ROC 영역은 각각 0.750 (95% confidence interval [CI]; 0.562, 0.938), 0.745 (95% CI; 0.552, 0.937)로 VAP에 대한 변별력이 있는 것으로 나타났다(Figure 1). 그러나 예후 판정에 있어서는,

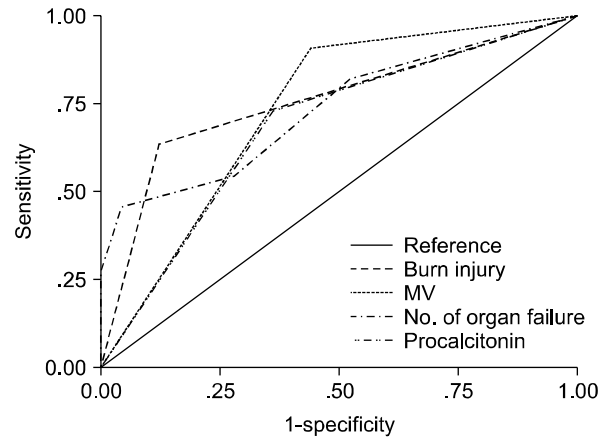


Figure 2. Receiver operating characteristics (ROC) curves of factors to predict unfavorable outcome. Areas under the ROC curves for burn injury, mechanical ventilation (MV), number (No.) of organ failure and serum procalcitonin ( $\geq 0.5$  ng/mL) were 0.758 (95% confidence interval [CI]; 0.569, 0.947), 0.735 (95% CI; 0.566, 0.903), 0.735 (95% CI; 0.543, 0.926) and 0.684 (95% CI; 0.493, 0.874), respectively.

화상 손상, 기계호흡 및 기관부전의 수 모두 예후(사망)를 잘 반영하였으나, 혈청 procalcitonin ( $\geq 0.5$  ng/mL)의 ROC 영역은 0.684 (95% CI; 0.493, 0.874)로 그렇지 못하였다(Figure 2).

## 고 찰

중환자실에서 치료 받는 환자에서 폐 침윤은 빈번하게 관찰되며, 이 중 상당수가 감염성 원인에 기인한다. 특히, 가장 빈번한 중환자실 원내감염은 VAP로 알려져 있다<sup>14</sup>. 이는 중환자실 체류기간과 사망률 증가로 이어질 수 있기 때문에 많은 연구가들의 관심사가 되어 왔다. 중환자실 사망률을 낮추기 위해서는 VAP를 예방하거나 조기에 근절시킬 수 있어야 한다. 그러나 VAP의 발생 혹은 근절을 반영하는 특이 지표는 아직 없다. 여러 임상적 및 생물학적 지표를 만들어 VAP의 호전, 재발 혹은 생존, 사망 등의 예후를 판정하는 연구들이 있었다<sup>13,15,16</sup>. 하지만 어느 인자도 예후를 정확히 반영하지는 못하였다. 고위험 사망군 혹은 VAP의 재발을 조기에 인식할 수 있다면 치료 전략에 변화를 주어 경과를 호전시키는 쪽으로 노력할 것이기에 매우 중요하다.

Procalcitonin 검사는 세균성 감염 유무를 판단하는 데

이용되고 있다. VAP를 진단하고 항균제 치료에 대한 반응 유무를 판정하는 데도 유용할 것으로 제시되고 있다. Luyt 등<sup>17</sup>은 세균학적으로 확인된 VAP 치료에 있어 예후를 판정하는 지표로 procalcitonin 및  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  비를 제시하였는데, 치료 실패, 즉 사망, VAP 재발 및 폐외 감염의 경우, procalcitonin 농도가 증가한다고 하였다.

저자들은 중환자실에서 빈번하게 관찰되는 미만성 폐침윤의 감염성 원인 감별을 위해 기관지폐포세척술을 시행한 환자에서 혈청 procalcitonin의 의미를 살펴보았다. 예후는 중환자실 치료기간 동안의 생존과 사망으로 구분하였다. 단변량 분석결과, 화상 손상, 기계호흡, 다기관부전의 수 및 0.5 ng/mL 이상의 혈청 procalcitonin 농도 등이 사망군에 유의하게 많았다. 또한 혈청 procalcitonin 농도가 증가할수록 사망하는 경향을 보여 주었으며, 호흡감염의 유형 중 VAP가 사망군에 더 많았다. 이는 Dufflo 등<sup>8</sup>의 연구와도 일치하는 내용으로 VAP에서 procalcitonin이 증가해 있으면 그 예후도 불량할 수 있음을 추정해 볼 수 있겠다. 중환자실 입실 당시의 APACHE II 점수는 두 군 간에 비슷하였지만 사망군에서 기계호흡 및 기관부전의 수가 증가했다는 것은 치료과정에서 그 중증도가 심화되었다는 것을 짐작해 볼 수 있겠다. Luyt 등<sup>17</sup>의 연구에 의하면, 비록, VAP 발현 당시의 임상 특성에 차이가 있더라도 초기에 0.5 ng/mL 이상의 procalcitonin 농도를 보이는 경우 예후가 불량하다고 하였다. 이는 질환의 중증도를 반영한 데서 기인한 것으로 사료된다. Wanner 등<sup>5</sup>은 procalcitonin의 증가는 전신 염증반응(systemic inflammatory response) 및 다기관 기능장애(multiple organ dysfunction) 정도와 연관이 높다고 하였으며, Meisner 등<sup>18</sup>도 패혈증-관련 기관부전 평가(sepsis-related organ failure assessment, SOFA)에 있어 procalcitonin이 다른 염증 표지자에 비해 유용함을 보고한 바 있다.

Procalcitonin은 세균성, 진균 및 기생충감염에서 두드러지게 증가하고, 결핵 혹은 바이러스 감염에서는 그 증가 폭이 미미하다고 알려져 있다<sup>2</sup>. 본 연구에서 보더라도 0.5 ng/mL 이상의 procalcitonin 농도는 사망군에 8예(72.7%), 생존군에 9예(36%) 있었다. 이는 미만성 폐침윤을 보였던 당시의 임상 특성 차이, 즉 결핵, 폐포자충 폐렴, 바이러스 폐렴 등이 생존군에 더 많았기 때문이라고 사료된다.

예후 인자를 파악하기 위해 다변량 분석을 시행한 결과, 화상 손상이 의미 있는 사망 관련 독립인자였다. 화상 환자에서 예후를 결정하는 가장 중요한 위험인자는, 연령, 화상 크기 및 흡입 화상으로 알려져 있다<sup>19</sup>. 본 연구에서

도 사망군에 화상환자가 7예(63.6%) 있었다는 것이 다른 인자보다 우선하여 작용했을 것으로 생각된다. 한편, 화상 상처가 procalcitonin을 증가시켰다고 볼 수 있으나, 화상 초기 보다는 세균성 감염증이 합병되는 시기에 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>20</sup>. 이는 화상환자에서의 procalcitonin 증가는 세균성 감염증이 합병되고 있음을 시사한다고 볼 수 있다. 그런데, 흡입화상의 경우는 급성 췌장염 등과 같이 감염증이 없이도 procalcitonin이 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>21,22</sup>.

사망의 변별력을 위해 Receiver Operating Characteristics (ROC) 곡선을 그려본 결과, 화상 손상, procalcitonin 농도( $\geq 0.5$  ng/mL), 기계호흡 및 기관부전의 수의 순으로 ROC 면적을 보여 주었다(Figure 2). 이는 미만성 폐침윤을 보이는 중환자에서 procalcitonin 농도가 높으면 예후가 불량할 수 있음을 추정해 볼 수 있다. 세균성 감염에 대한 기존의 진단적 역할 이외에 예후 지표로도 사용할 수 있음을 생각해 볼 수 있다. Jensen 등<sup>23</sup>도 CRP 및 백혈구 수에 비해 procalcitonin 수치가 90일 중환자실 사망률을 예측하는 중요한 인자가 될 수 있다고 보고하였다. 하지만 procalcitonin ( $\geq 0.5$  ng/mL)의 95% 신뢰구간이 0.493~0.874로 다른 인자들에 비해 예후에 대한 변별력이 떨어지는 것으로 나타나 이 부분은 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다<sup>24</sup>.

한편, modified clinical pulmonary infection score (mCPIS), CRP, 백혈구 수 및 lactate 농도는 사망군과 생존군 사이에 차이가 없었다. 그러나 VAP를 예측하는데 있어, 백혈구 수, CRP 및 ESR에 비해 procalcitonin 및 mCPIS는 VAP를 예측하는 변별력이 우월하였다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 갖고 있는데, 첫째, 대상환자 수가 많지 않다는 것이다. 따라서 호흡 감염 유형에 따른 procalcitonin 농도의 변화가 적절하게 반영되지 못하였을 수 있다. 둘째, procalcitonin 농도를 kit를 이용하여 반정량적으로 측정했다는 것이다. 이는 검사상의 치우침이 생길 소지가 있다. 또한 연속적으로 측정하지 않고 한 번만 검사했기 때문에 급격하게 변화하는 중환자의 임상상을 정확하게 반영하지 못하였을 수 있다. 셋째는 대상 환자군의 특성상의 차이이다. 내과, 외과 및 화상 환자들을 망라했기 때문에 각각의 환자군 특성에 따른 차이가 있을 것이기 때문이다. 넷째는 procalcitonin이 증가할 수 있는 균혈증, 폐외감염 등의 다른 요인을 고려하지 않았다는 것이다. 향후 보다 더 많은 환자들을 대상으로 코호트 연구를 통해 재평가되어야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361:2068-77.
2. 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.
3. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000;28:3171-6.
4. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
5. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-7.
6. Nylén ES, Snider RH Jr, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996;312:12-8.
7. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines *in vitro*. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
8. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002;96:74-9.
9. Chastre J, Fagon JY, Bomet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231-40.
10. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
11. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
12. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
13. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676-82.
14. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
15. Dennessen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-5.
16. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:938-45.
17. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48-53.
18. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999;3:45-50.
19. Shirani KZ, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987;205:82-7.
20. von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin: a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998;24:745-50.
21. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;28:41-9.
22. Nylén ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992;24:439-43.
23. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596-602.
24. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.