

중환자실 발열 환자에서 감염성과 비감염성 원인의 감별을 위한 혈청 Procalcitonin의 측정

경상대학교 의과대학 내과학교실

김호철, 김광민, 이상민, 이승준, 함현석, 조유지, 정이영, 이종덕, 황영실

Measuring Serum Procalcitonin in Patients with Fever in the ICU to Differentiate Infectious Causes from Non-Infectious Causes

Ho Cheol Kim, M.D., Kwang Min Kim, M.D., Sang Min Lee, M.D., Seung Jun Lee, M.D., Hyun Seok Ham, M.D., Yu Ji Cho, M.D., Yi Yeong Jeong M.D., Jong Deok Lee M.D., Young Sil Hwang M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju

Background: Although fever is one of the most common and challenging problem in intensive care medicine(ICU), it is difficult to distinguish between infectious and non-infectious causes. Procalcitonin(PCT) has recently been reported to be an indicator of various infectious diseases. This study examined whether or not measuring the serum PCT level in patients with fever in the ICU can help distinguish fevers with infectious causes from those with non-infectious causes.

Methods: ICU patients with fever at 38°C or over from March to August 2005 were prospectively enrolled. The cause of the fever was identified by the culture results and clinical course. The leukocytes, CRP, PCT, IL-6, and TNF-α in the fever patients with infectious and non-infectious causes were compared, and the PCT level in the patients with fever in the ICU were compared with those without fever.

Results: 1) 42 patients were enrolled and 46 cases of fever were analyzed. 26 cases were considered to be infectious, while 13 cases were considered to be non-infectious. 7 cases were found to have no clear causes. 2) There were no significant differences in the degree of fever, leukocytes count, CRP, IL-6, and TNF-α levels in the patients with infectious and non-infectious causes. 3) The serum PCT level was higher in those with infectious causes than in those with non-infectious causes ($15.1 \pm 32.57 \text{ ng/mL}$ vs $2.68 \pm 3.63 \text{ ng/mL}$) but there was no statistical significance ($p=0.06$). 4) The serum PCT level of the ICU patients with fever was significantly higher than in those without fever ($10.94 \pm 27.15 \text{ ng/mL}$ vs $0.45 \pm 0.49 \text{ ng/mL}$) ($p=0.02$).

Conclusion: The serum PCT cannot be used to distinguish the fever in ICU patients with infectious causes from that with non-infectious causes. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 20-25)

Key words : Procalcitonin, Fever, ICU.

서론

중환자실 환자에서 발열은 가장 흔히 경험하는 임상 상황으로 원인을 규명하기 위해 불필요한 침습적 검사를 시행하게 되고 항생제의 사용을 증가시킨다¹.

중환자실 환자에서는 다양한 감염성 및 비감염성 질환이 원인¹이 될 수 있으며 발열의 원인을 감염성과 비감염성 질환으로 구별하는 것은 적절한 치료와 예후 측면에서 매우 중요하다. 일반적으로 발열의 정도, 백혈구 수, C-reactive protein(CRP) 등을 측정하는 것이 도움이 될 수 있지만 그 유용성에는 한계가 있다^{1,2}.

Procalcitonin(PCT)는 갑상샘에서 생성되는 calcitonin의 전구물질로 최근 많은 연구를 통해 여러 감염성 질환의 뛰어난 표식자로 알려져 있다²⁻⁶. 건강 정상인의 혈청에서는 매우 낮거나 검출이 되지 않으며³ 전신 증상이 동반된 중증의 세균 감염에서 증가하게 된다^{4,5}. 또한 바이러스 감염이나 국소적인 세균감염, 비감염성 원인에 의한 염증 반응에서는 증가하지 않

Acknowledgement : This study was supported by Gyeongsang National University Hospital Research Funds in 2005.

Address for correspondence : Ho Cheol Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Gyeongsang National University. 92 Chilam Dong,
Jinju, 660-751, Korea.

Phone: 055-750-8684 Fax : 055-758-9122

E-mail : hochkim@gsnu.ac.kr

Received : Feb. 21. 2006

Accepted : Jun. 29. 2006

거나 증가하더라도 그 정도가 높지 않은 것으로 보고 되고 있다⁵. 그러나 전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)이 흔한 중환자실 환자에서 PCT의 측정이 패혈증이나 감염성 질환의 진단에 도움이 되는지에 대해서는 이견이 있다⁷⁻¹¹.

이에 연구자 등은 중환자실 발열 환자에서 혈청 PCT의 측정이 감염성과 비감염성 원인을 감별하는데 도움이 되는지 알아보기 위해 다음과 같은 연구를 시행하였다.

대 상 및 방 법

1. 대상 환자 및 방법

2005년 3월부터 8월까지 경상대학교 병원 내과 중환자실에서 치료받은 환자를 대상으로 하여 액와부에서 2번 이상 측정된 체온이 38°C 이상인 경우를 전향적으로 조사하였다. 대상 환자는 발열의 원인을 규명하기 위해서 이학적 검사, 흉부단순촬영, 정맥혈 배양검사 2회, 소변 그람염색 및 배양검사, 기도 흡인물 배양 검사, 중심 정맥 카테터를 하고 있는 경우는 카테터 팁이나 주위 조직 또는 농양의 그람 염색 및 배양, 설사가 있는 경우에는 대변 백혈구와 Clostridium difficile 독소 검사 등을 시행하였다. 대상환자의 혈액을 채취하여 백혈구 수를 측정하였고 CRP, PCT, IL-6, TNF- α 를 측정하기 위해 혈청을 분리하여 -70°C 냉장고에 보관하였다. 혈청의 IL-6와 TNF- α 값은 제조사의 지시에 따라 ELISA(R & D Systems, Abington, UK)로 측정하였으며, PCT는 immunoluminometric assay(Lumitest PCT, Brahms Diagnostica, Berlin, Germany)로 측정하였고 측정 범위는 0.08mg-500ng/ml이었다.

감염성과 비감염성 원인의 감별은 각 환자의 배양 검사 결과와 임상 경과에 의존해 판단하였다. 기계호흡기 관련 폐렴의 진단¹²은 흉부 방사선 촬영에서 침윤이 있으면서 백혈구가 $12 \times 10^9/\text{ml}$ 이상, 38.3°C 이상의 발열, 화농성 기관지 분비물의 존재 중 적어도 하나가 있으면 임상적으로 진단하였으며, Clostridium difficile 대장염의 진단¹³은 항생제를 투여 받고

있는 상황에서 설사 또는 그와 관련된 증상이 있고 대변에서 Clostridium difficile 독소 분석이 양성으로 나온 경우 또는 대장내시경상 특징적인 소견이 관찰된 경우에 진단하였다. 카테터 관련 혈행성 감염의 진단¹⁴은 말초 혈액 배양검사에서 적어도 한번 이상 균이 동정되고 카테터 팁이나 주위 조직, 농 배양에서 동일한 균이 배양되는 경우에 진단하였고, 요도 감염의 진단¹⁵은 38° 이상의 발열이 있으면서 요 정량적 배양에서 10^5cfu/ml 이상 균이 배양되고 다른 규명된 감염의 원인이 없는 경우에 진단하였다.

감염성 발열 환자의 CRP, PCT, IL-6, TNF- α , PCT 값은 비감염성 발열 환자, 발열이 없는 중환자, 정상 성인과 비교하였다.

2. 자료의 분석

각각의 값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였고 각 군간의 비교는 일원배치 분산분석을 이용해서 p값이 0.05이하인 경우 유의한 것으로 판정하였다. 통계 분석은 윈도우용 SPSS 프로그램(SPSS 10.0 SPSS inc; Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 발열의 원인

총 42명의 환자를 대상으로 46예의 발열에 대해 평

Table 1. Infectious cause of fever (n=26)

| Cause of fever | Number |
|---|--------|
| Ventilator associated pneumonia | 6 |
| Community acquired pneumonia | 5 |
| Sepsis | 6 |
| Urinary tract infection | 2 |
| Catheter-related blood stream infection | 2 |
| Pseudomembranous colitis | 1 |
| Meningitis | 1 |
| Tuberculous pleurisy | 1 |
| Tuberculous pneumonia | 1 |
| Empyema | 1 |

Table 2. Non-infectious cause of fever (n=13)

| Cause of fever | Number |
|--|--------|
| Posttransfusion fever | 2 |
| Hypersensitivity reaction by anti-tuberculous drug | 1 |
| Acute cerebral hemorrhage | 1 |
| Myocardial infarction | 1 |
| Acute pancreatitis | 1 |
| Aspiration due to noninvasive ventilation | 1 |
| Undefined, but clinical decision alone | 6 |

가하였다. 감염성 원인으로 생각된 경우는 26예, 비감염성 원인은 13예, 7예는 원인이 명확하지 않았다. 비감염성 원인중에서 6예는 발열은 있지만 모든 배양검사와 흉부방사선 소견에서 특이사항이 없었고 항생제를 사용하지 않은 상태에서 발열이 자연적으로 호전을 보인 경우로 원인이 규명되지 않았지만 비감염성 원인으로 분류하였다. 배양검사에서 이상은 없으나 항생제를 사용한 후 호전을 보인 경우는 원인이 명확하지 않아 대상 환자에서 제외하였다. 감염성과 비감염성 원인 질환은 다음과 같다(Table 1, 2).

2. 발열의 정도, 백혈구 수, CRP, IL-6, TNF- α , PCT 차이

감염성 원인과 비감염성 원인의 발열의 정도는 각각 $38.4 \pm 0.39^\circ\text{C}$, $38.3 \pm 0.27^\circ\text{C}$ 이었고 백혈구 수는 $14.6 \pm 0.72 \times 10^3/\text{mm}^3$, $12.7 \pm 0.56 \times 10^3/\text{mm}^3$, CRP는 $115.1 \pm 54.91\text{mg/L}$, $80.4 \pm 62.4\text{mg/L}$, IL-6 는 $216.5 \pm 216.34\text{pg/ml}$, $123.1 \pm 153.2\text{pg/ml}$, TNF- α 는 $34.45 \pm 38.63\mu\text{g/ml}$,

$25.8 \pm 21.76\mu\text{g/ml}$ 으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 감염성과 비감염성 원인의 혈청 PCT는 각각 $15.1 \pm 32.57\text{ng/mL}$, $2.68 \pm 3.63\text{ng/mL}$ 로 감염성 원인이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다($p = 0.06$). 발열이 있는 환자의 혈청 PCT는 $10.94 \pm 27.15\text{ng/mL}$ 로, 발열이 없는 중환자의 $0.45 \pm 0.49\text{ng/mL}$, 정상 성인의 $0.11 \pm 0.04\text{ng/mL}$ 에 비해 의미 있게 높았다($p = 0.02$)(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 내과 중환자실 환자에서 발열의 원인을 감염성과 비감염성으로 구별하여 혈청 PCT를 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않아 본 연구의 결과로는 중환자실의 발열 환자에서 혈청 PCT의 측정이 감염성과 비감염성의 감별에 유용하지 않으며 백혈구나 CRP 등에 비해 이점도 없는 것으로 판단된다. 그러나 감염성 원인에 의한 발열 환자의 혈청 PCT는 발열이 없는 중환자에 비해 의미 있게 증가되어 있어 발열이 있는 중환자의 감염성 질환의 지표로는 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

PCT는 여러 연구를 통해 중증의 세균감염과 패혈증의 유용한 표식자로 알려져 왔다²⁻⁶. 장기 이식¹⁶이나 후천성 면역결핍증 환자¹⁷, 백혈구 감소증이 있는 환자¹⁸에서 발열의 감별진단에 유용하며, 패혈증의 진단에 CRP, lactate, 전염증성 시토카인, 백혈구 및 발열의 정도에 비해 더 유용한 지표로 알려져 있다^{25,19}. 그러나 다발성 외상이나 수술²⁰, 심장폐 우회로(cardiopulmonary bypass)²¹, 악성 종양이 있는 환자²²

Table 3. Temperature, WBC count, CRP, IL-6 and TNF- α in different study population

| | Infectious Causes with Fever (n=26) | Non-infectious Causes with Fever (n=13) | Critical-illness without Fever (n=14) | Healthy Control (n=12) |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|------------------------|
| Temperature($^\circ\text{C}$) | 38.4 ± 0.39 | 38.3 ± 0.27 | 36.2 ± 0.26 | |
| WBC count $\times 10^9/\text{L}$ | $14.6 \pm 0.72^*$ | 12.7 ± 0.56 | 10.7 ± 0.34 | 6.4 ± 0.17 |
| CRP(mg/L) | $115.1 \pm 54.91^*$ | 80.4 ± 62.4 | 46.3 ± 50.57 | 4.0 ± 2.52 |
| IL-6(pg/ml) | $216.5 \pm 216.34^{**}$ | $123.1 \pm 153.2^{**}$ | 15.4 ± 18.33 | 12.2 ± 15.7 |
| TNF- α ($\mu\text{g/ml}$) | $34.45 \pm 38.63^*$ | 25.8 ± 21.76 | 14.0 ± 10.00 | 16.5 ± 15.68 |
| PCT(ng/ml) | $15.1 \pm 32.57^{**}$ | $2.6 \pm 3.63^{**}$ | 0.4 ± 0.49 | 0.1 ± 0.04 |

Values are expressed as mean \pm standard deviation. WBC = White blood cell; CRP = C-reactive protein; IL = Interleukin; TNF = tumor necrosis factor, PCT = procalcitonin

* ** $p < 0.05$ compared to critically ill patients without fever.

에서 감염의 증거가 없이 증가되어 있고 전신 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)이 흔한 중환자실 환자에서 PCT의 측정이 패혈증이나 감염성 질환의 진단에 도움이 되는지에 대해서는 아직 많은 연구가 시행되지는 않았으며 그 유용성에 대해서는 이견이 있다⁷⁻¹¹.

동일한 감염성 질환이 확인된 경우에도 혈청PCT 값은 다양한 범주를 보이는데 일반적으로 국소적 감염보다는 전신적인 감염이 있는 경우⁴, 장기 부전이나 균혈증이 동반된 감염성 질환이 있는 경우에 훨씬 높은 경향을 보여^{10,23,24} 감염 질환의 중등도와 상관이 있을 것으로 보인다^{10,25}. 본 연구에서도 감염성 질환으로 확인된 환자에서 PCT 값은 상당한 차이를 보이는 경향이 있었는데 이런 경향으로 보아 PCT 값 자체만으로 감염성과 비감염성을 구별하는 데는 제한점이 있을 것으로 보이며 감염의 중등도 또는 균혈증의 유무를 판단하는데 도움이 될 것으로 생각된다^{10,23-25}.

PCT는 전신 백혈구 세포에서 생성되는 것이 아니라 단핵구나 지방 조직에서 생성되는데 단핵구에서 생성되는 것은 초기 몇 시간만 지속되고 이후에는 지방 조직에서 분비된다²⁶. 심한 외상에 의해 PCT가 증가되고 바이러스 감염이나 자가면역질환에서 PCT가 생성되지 않는 것은 외상에 의해서는 단핵구가 활성화되고 자가면역질환은 림프구나 T-세포에 의한 반응이 주를 이루기 때문인 것으로 생각하고 있다⁶.

본 연구에서는 발열의 기준을 38°C 이상으로 하였으며 이는 미국 중환자 학회의 중환자실 발열의 기준²⁷인 38.2°C이상과는 차이가 있다. 이는 임상적으로 38°C 정도의 발열이 가장 흔하고 원인을 규명하는데 문제가 되므로 이를 기준으로 하였다. 본 연구에서 감염성 원인과 비감염성 원인의 발열 정도는 차이가 없었으며 비감염성 원인으로 38.8°C 이상의 발열이 생긴 경우는 약제의 과민 반응에 의한 것이었으며 일반적으로 약제나 수혈에 의한 발열은 38.8°C 이상 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다¹.

본 연구에서 발열의 원인을 여러 배양검사 결과와 임상 경과를 통해 감염성과 비감염성으로 구별하였다. 그러나 비감염성으로 생각했던 13예 중 6예에서 원인을 정확히 규명하지 못하였고 임상 경과와 배양

검사 결과에 의존해 비감염성으로 판단하여 일부분의 환자에서는 감염성 원인의 가능성을 완전 배제하기는 힘든 상황이다. 또한 구강을 통한 기관내 삽관을 시행한 환자에서 부비동염은 기계호흡기 환자에서 임상적으로 의미 있는 발열의 원인일 가능성은 낮지만, 최근 연구 결과²⁸에 따르면 구강 기관지 삽관을 시행한 환자에서도 부비동염이 발열의 중요한 원인으로 보고되었고 본 연구에서는 발열의 원인으로 부비동염을 확인할 수 없었다는 단점이 있다. 요도 감염의 진단에서도 배양된 균 수가 10⁵cfu/ml 이상으로 나온 경우에도 이것이 실제적인 감염을 의미하는지 집락을 의미하는지 임상적으로 명확하게 구별하기 힘든 경우가 많았다.

결론적으로 본 연구의 결과로는 중환자실 발열 환자에서 혈청 PCT의 측정은 감염성 질환과 비감염성 질환을 감별하는 데 도움이 되지 않을 것으로 사료된다.

요 약

배 경 : 중환자실에서 발열은 가장 흔한 임상 상황이며 그 원인을 감염성 또는 비감염성으로 감별하는 것은 적절한 치료와 예후 측면에서 매우 중요하다. Procalcitonin(PCT)는 최근 여러 감염 질환의 뛰어난 표식자로 보고되고 있다. 연구자 등은 중환자실 발열 환자에서 혈청 PCT의 측정이 감염성과 비감염성 원인을 감별하는 데 도움이 되는지 알아보기 위해 연구를 시행하였다.

방 법 : 2005년 3월부터 8월까지 내과 중환자실에서 치료받은 환자 중 38°C 이상의 발열이 있는 환자를 대상으로 백혈구, CRP, PCT, IL-6, TNF-α를 측정하였고 원인을 규명하기 위한 검사를 시행하였다. 감염성과 비감염성 원인의 감별은 배양 검사 결과와 임상적인 경과에 의존해 판단하였다. 감염성 발열 환자, 비감염성 발열 환자, 발열이 없는 중환자 및 건강성인에서 각각의 값을 비교하였다.

결 과 : 1) 총 42명의 환자를 대상으로 46 예의 발열에 대해 평가하였다. 감염성으로 생각된 경우는 26예, 비감염성은 13예, 7예는 원인이 명확하지 않았다.

2) 감염성과 비감염성 원인의 발열의 정도, 백혈구 수, CRP, IL-6, TNF- α 는 유의한 차이가 없었다. 3) 감염성 원인과 비감염성 원인의 혈청 PCT는 각각 $15.1 \pm 32.57 \text{ ng/mL}$, $2.68 \pm 3.63 \text{ ng/mL}$ 로 감염성 원인이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다($p=0.06$). 4) 발열이 있는 환자의 혈청 PCT는 $10.94 \pm 27.15 \text{ ng/mL}$ 로, 발열이 없는 중환자의 $0.45 \pm 0.49 \text{ ng/mL}$ 에 비해 의미 있게 높았다($p=0.02$).

결론 : 중환자실 발열 환자에서 혈청 PCT의 측정은 감염성 원인과 비감염성 원인을 감별하는 데 도움이 되지 않을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855-69.
2. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
3. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin: a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.
4. 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.
5. 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.
6. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005;11:473-80.
7. Balci C, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.
8. Ugarte H, Silva E, Mercan D, de Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
9. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, immerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
10. Suprin E, Camus C, Gacouin A, le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000;26:1232-8.
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002;28:1351-6.
12. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-6.
13. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-62.
14. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351:893-8.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
16. Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg* 2000;8:550-4.
17. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997;35:41-6.
18. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Leveque S, Guillemin L, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998;27:914-5.
19. 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.
20. Meisner M, Tschaikowsky K, Hultzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-4.
21. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitoninemia in patients with non-infectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998;89:93-104.
22. Ghillani P, Motte P, Troalen F, Julienne A, Gardet P, le Chevalier T, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989;49:6845-51.
23. Bell K, Wattie M, Byth K, Silvestrini R, Clark P, Stachowski E, et al. Procalcitonin: a marker of

- bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31:629-36.
24. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002;35:156-61.
25. 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.
26. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;32:1715-21.
27. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, et al. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit Care Med* 1998;26:392-408.
28. Van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes AR, Polderman KH. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care* 2005;9:R583-90.
-