

혈청 프로칼시토닌(serum procalcitonin) 측정을 통한 패혈증 진단 및 중증도 평가의 유용성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹중환자의학교실, ²호흡기내과학교실

박태진¹, 임채만², 고윤석², 홍상범²

Utility of Serum Procalcitonin for Diagnosis of Sepsis and Evaluation of Severity

Taejin Park, M.D.¹, Chae-Man Lim, M.D.², Younsuck Koh, M.D.², Sang-Bum Hong, M.D.²

Departments of ¹Critical Care Medicine, ²Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Early recognition and treatment of sepsis would improve patients' outcome. But it is difficult to distinguish between sepsis and non-infectious conditions in the acute phase of clinical deterioration. We studied serum level of procalcitonin (PCT) as a method to diagnose and to evaluate sepsis.

Methods: Between 1 March 2009 and 30 September 2009, 178 patients had their serum PCT tested during their clinical deterioration in the medical intensive care unit. These laboratories were evaluated, on a retrospective basis. We classified their clinical status as non-infection, local infection, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Then, we compared their clinical status with level of PCT.

Results: The number of clinical status is as follows: 18 non-infection, 33 local infection, 39 sepsis, 26 severe sepsis, and 62 septic shock patients. PCT level of non-septic group (non-infection and local infection) and septic group (sepsis, severe sepsis, septic shock) was 0.36 ± 0.57 ng/mL and 18.09 ± 36.53 ng/mL ($p < 0.001$), respectively. Area under the curve for diagnosis of sepsis using cut-off value of PCT > 0.5 ng/mL was 0.841 ($p < 0.001$). Level of PCT as clinical status was statistically different between severe sepsis and septic shock (*severe sepsis; 4.53 ± 6.15 ng/mL, *septic shock 34.26 ± 47.10 ng/mL, * $p < 0.001$).

Conclusion: Level of PCT at clinical deterioration showed diagnostic power for septic condition. The level of PCT was statistically different between severe sepsis and septic shock.

Key Words: Sepsis; Biomarkers; Procalcitonin; Diagnosis

서 론

패혈증에 대한 다양한 노력에도 불구하고 아직 패혈증으로 인한 사망률은 높다. Rangel-Frausto 등¹의 연구에서 전신 염증반응 증후군(Systemic Inflammatory Response

Syndrome, SIRS), 패혈증(sepsis), 중증 패혈증(severe sepsis) 그리고 패혈증성 쇼크(septic shock)의 사망률은 각각 7%, 16%, 20% 그리고 46%로 나타났다. 또한 국내 중증 패혈증 환자의 사망률에 관한 연구에서도 64.6%의 높은 사망률을 보였다². 이렇듯 높은 사망률의 원인 중 하나로 패혈증 진단의 지연을 고려할 수 있다. 과거 연구에서도 패혈증의 조기 진단 및 치료가 환자의 예후를 향상시킨다고 보고되었다³. 그러나 급성 악화시기의 환자상태가 패혈증인지 다른 비 감염성 상태인지에 대한 감별이 어렵다. 따라서 급성 악화시기에 적절한 치료가 시작되는데 어려움이 발생할 수 있다.

본 연구에서는 세균감염 시에 상승하는 것으로 알려진⁴

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

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3893, Fax: 82-2-3010-4709

E-mail: sbhong@amc.seoul.kr

Received: Aug. 25, 2010

Accepted: Nov. 9, 2010

프로칼시토닌(procalcitonin, PCT)을 분석하여 패혈증 진단의 유용성과 패혈증 중등도 감별의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 의무기록분석을 통한 후향성 연구(retrospective study)로 28개 병상을 갖춘 한 곳의 3차 대학병원 내과계 중환자실에서 이루어졌다. 서울아산병원 임상연구심의위원회의 승인을 받았으며, 심의위원회와의 협의하에 피험자의 서면동의 취득을 생략하였다.

1. 연구 대상

2009년 3월 1일부터 2009년 9월 30일까지 서울아산병원 내과계 중환자실에서 입원치료를 받은 18세 이상의 성인 환자 중에서 혈청 프로칼시토닌을 검사한 환자를 대상으로 하였다. 이 환자들 중에서 악화시기 24시간 이후에 검사가 시행된 경우는 악화시기를 반영하기 어려운 것으로 판단하여 제외하였다. 임상적 악화는 생체징후 및 검사실 소견에 이상이 발생하거나 혹은 의식소실, 호흡곤란, 흉통, 발열 등과 같은 위중한 증상이 발생하여 임상의의 적극적인 진단과 처치가 필요한 상태로 본원에서 시행 중인 응급의료지원팀(Medical Alert Team, MAT)에 지원요청을 받은 경우로 정의하였다.

2. 대상 군 분류

환자군은 의무기록 분석을 통하여 임상적 악화의 수준을 평가하였다. 평가 및 분류는 비패혈증 상태(non-sepsis state)와 패혈증 상태(sepsis state)로 크게 환자군을 구분하였고, 비패혈증 상태는 비감염성 질환(non-infection) 및 국소 감염(local infection)으로 재분류하였다. 패혈증 상태는 패혈증(sepsis), 중증 패혈증(severe sepsis) 및 패혈증성 쇼크(septic shock)로 재분류하였다. 이와 같은 분류의 근거는 1992년 American College of Chest Physicians (ACCP)/Society of Critical Care Medicine (SCCM)에서 정의한 패혈증 정의를 따랐다⁵. 해당 연구에서는 환자 상태를 진단 염증성 반응 증후군(SIRS; Systemic Inflammatory Response Syndrome), 패혈증(sepsis), 중증 패혈증(severe sepsis) 및 패혈증성 쇼크(septic shock)로 분류하였다. SIRS는 다음의 기준에서 2개 이상을 보이는 경우로 정의하였다. ① 체온 $>38^{\circ}\text{C}$ 혹은 $<36^{\circ}\text{C}$; ② 심박동수 >90 회/분; ③ 호흡수 >20 회/분 혹은 $\text{PaCO}_2 <32$

mm Hg; ④ 백혈구수 $12,000/\mu\text{L}$ 초과 또는 $4,000/\mu\text{L}$ 미만 혹은 미성숙 호중구가 10% 초과되는 경우이다. 패혈증의 경우 감염(infection)의 결과로 SIRS의 조건이 나타나는 경우로 정의하였다. 중증 패혈증(severe sepsis)은 패혈증으로 인해 장기 기능 부전, 저관류, 젖산 산혈증, 급성 의식변화 등의 증상이 동반되는 경우로 정의하였다. 패혈증성 쇼크는 적절한 수액 소생술에도 불구하고 관류이상을 동반한 패혈증-유발 저혈압이 지속되는 상태로 정의하였다. 본 연구에서는 SIRS를 비패혈증 상태 중에서 감염증이 없는 상태로 정의하였다.

3. 프로칼시토닌 측정

프로칼시토닌의 측정은 면역형광분석(immunoluminometric assay)을 이용하였다(VIDAS BRAHMS PCT; bio-Mérieux SA, Marcy-l'Etoile, France). 본 검사는 프로칼시토닌의 칼시토닌(calcitonin)과 카타칼신(katacalcine) 부위에 붙는 두 개의 항원과 특수 단일클론 항체의 반응을 검사하는 것으로 2~3시간이 소요되며, $20 \mu\text{L}$ 의 혈청이 필요하다.

4. 자료의 수집

의무기록 분석을 통해 입원 당시의 나이, 성별, 중환자실 입실 시의 진단, 중환자실 및 병원 재원일수와 사망여부, 28일 단기 사망여부를 조사하였으며, 입원 첫 24시간 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II 점수⁶와 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수⁷를 계산하였다. 중환자실 입실 시의 진단은 크게 호흡기, 심장, 위장, 내분비, 혈액, 신장, 기타 질환으로 구분하였다. 환자의 감염여부는 혈액, 소변, 대변 및 체액 배양 검사 결과 및 특정 항체 검사 등을 이용하였으며, 이를 통한 판단이 불가능한 경우에는 감염내과와의 협진 및 영상의학적인 추정 진단을 통해 판단하였다.

5. 결과의 측정

본 연구의 일차 목적(primary endpoint)은 프로칼시토닌 측정을 통한 패혈증 진단 및 패혈증 중등도 감별이고, 이차 목적(secondary endpoints)은 프로칼시토닌 농도에 따른 28일 단기사망률의 예측으로 하였다.

6. 통계분석

통계분석은 Window용 SPSS프로그램 version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 시행하였다.

연속형 변수에 대한 모든 통계 값은 평균±표준편차로 표기하였고, 범주형 변수의 경우에는 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였다. 프로칼시토닌 농도에 따른 패혈증 진단의 유용성을 평가하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curve를 그려 곡선 아래 면적 (area under curve, AUC)을 구하였다. 패혈증 상태에 따른 프로칼시토닌 농도를 비교하고 이를 사후 검정을 통해 각 상태간에 농도의 차이가 있는지 비교하였다. 모든 통계적인 분석은 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자 군의 분류

연구 대상기간 동안 내과계 중환자실에 입실하여 혈청 프로칼시토닌 검사를 시행한 환자는 총 307명이었다. 이중 임상적 악화시기와 관련 없이 프로칼시토닌을 측정한 129명을 제외한 178명의 환자를 대상으로 의무기록을 분석하였다. 제외된 환자는 수술 전후의 처치를 위해 입원한 38명, 시술 전후의 처치를 위해 입원한 41명과 중환자실 재원 중 추적 검사로 프로칼시토닌을 측정한 50명의 환자가 있었다.

대상 환자의 의무기록을 근거로 프로칼시토닌 검사가 시행된 상태의 임상상황을 구분하였다. 환자 군을 패혈증 여부로 구분하면 비패혈증 상태가 51명, 패혈증 상태가 127명으로 나타났다. 이들 환자 군을 중등도에 따라 분류

Table 1. Baseline characteristics between non-sepsis group and sepsis group

	Non-sepsis group (n=51)	Sepsis group (n=127)	p-value
Age, yr	64.7±13.4	62.5±14.5	0.245
Sex (male/female)	30/21	89/38	0.150
APACHE, First 24 hr	24.2±9.0	26.0±8.3	0.204
SOFA, First 24 hr	8.2±3.5	11.2±4.0	<0.001
ICU LOS	17.8±32.3	13.5±16.3	0.904
Hospital LOS	35.0±32.9	46.5±43.7	0.157
ICU mortality, No. (%)	15 (29.4)	54 (42.5)	0.111
Hospital mortality, No. (%)	17 (33.3)	59 (46.5)	0.106

Values are presented as mean±SD.

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: sequential organ failure assessment; ICU: intensive care unit; LOS: length of stay; SD: standard deviation.

하면, 비감염성 질환(non-infection) 18명, 국소 감염(local infection) 33명, 패혈증(sepsis) 39명, 중증 패혈증(severe sepsis) 26명, 패혈증성 쇼크(septic shock) 62명으로 나타났다.

2. 대상 환자 군의 기본적인 특성

비패혈증군과 패혈증군의 기본적인 특성에서 나이, 성별, 중환자실 재원일, 병원 재원일, 중환자실 및 병원 사망률에 있어 통계적인 차이를 보이지 않았다. SOFA 점수에서는 두 군간에 통계적으로 유의하게 패혈증 군에서 높게 나타났다(Table 1). 대상 환자군의 추정 혹은 확진된 감염 병소로는 하부 호흡기계 감염이 99명(55.6%)으로 가장 높게 나타났다(Table 2).

3. 검사실 검사

비패혈증군과 패혈증군으로 대상 군을 나누어 검사실 검사를 비교하였을 때, 두 군간에 유의한 차이를 보인 항목은 혈청 크레아티닌, 젖산, 프로칼시토닌으로 나타났다. 반면 백혈구 수치와 C반응성 단백질은 두 군간에 차이를 보이지 않았다(Table 3). 대상 환자군의 임상적 중등도에

Table 2. Infection focus of patients

Infection focus	No. (%)
Lower respiratory tract	99 (55.6)
Abdominal	25 (14.0)
Others	21 (11.8)
Urogenital	5 (2.8)
Skin, soft tissue	5 (2.8)
Device-related	4 (2.2)

Table 3. Laboratory data of patients

	Non-sepsis group (n=51)	Sepsis group (n=127)	p-value
WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	10.9±11.8	8.3±5.1	0.249
Hgb, $\times \text{g/dL}$	12.3±2.1	12.3±2.6	0.553
PLT, $\times 10^3/\text{mm}^3$	226.1±103.7	199.5±115.6	0.156
BUN, mg/dL	17.9±14.2	18.8±14.8	0.320
Cr, mg/dL	0.9±0.8	1.3±1.4	0.001
CRP, mg/dL	6.9±7.4	7.0±9.3	0.396
Lactate, mmol/L	1.5±0.9	2.5±2.5	0.015
Procalcitonin, ng/mL	0.36±0.57	18.09±36.53	<0.001

Values are presented as mean±SD.

Hgb: Hemoglobin; SD: standard deviation.

Table 4. Assessment of severity of sepsis by WBC, CRP and procalcitonin

	Non infection (n=18)	Local infection (n=33)	Sepsis (n=39)	Severe sepsis (n=26)	Septic shock (n=62)	p-value
WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	8.8 \pm 4.0	12.1 \pm 4.3	8.1 \pm 4.9	9.2 \pm 5.8	8.0 \pm 4.9	0.650
CRP, mg/dL	7.8 \pm 8.4	6.4 \pm 6.8	8.2 \pm 10.8	6.8 \pm 7.4	6.4 \pm 8.9	0.813
Procalcitonin, ng/mL	0.18 \pm 0.20	0.45 \pm 0.68	1.44 \pm 1.33	4.53 \pm 6.15*	34.26 \pm 47.10*	*<0.001

Values are presented as mean \pm SD.

WBC: white blood cell count; CRP: C-reactive protein; SD: standard deviation.

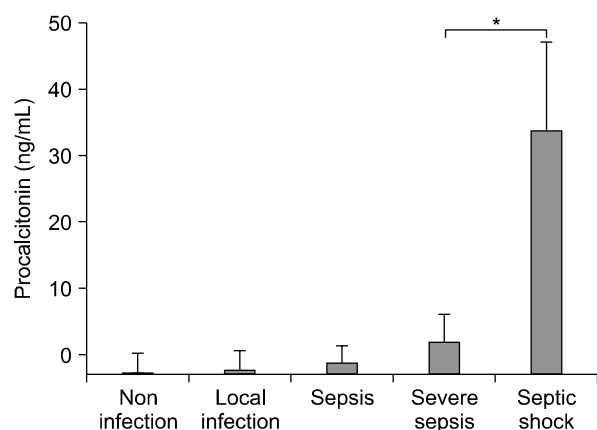


Figure 1. Mean values \pm SD of PCT in patients with non-infection (n=18), local infection (n=33), sepsis (n=39), severe sepsis (n=26), septic shock (n=62) at their clinical deterioration (1st ICU day). *p<0.001. SD: standard deviation; PCT: procalcitonin.

다른 검사실 검사에서 프로칼시토닌은 중증 패혈증과 패혈증성 쇼크상태간에 차이를 보였다(Table 4, Figure 1).

4. 패혈증 진단의 유용성

프로칼시토닌 농도와 패혈증 진단에 대한 ROC 곡선에서 AUC는 0.841로 나타났다(p<0.001) (Figure 2). 패혈증 진단에 대한 결정점(cut-off value)에 따른 민감도와 특이도를 분석하였을 때, PCT >0.5 ng/mL인 경우 민감도가 85.6%, 특이도가 70.5%로 나타났다(95% 신뢰구간 [confidence interval, CI], 0.776~0.907) (Table 5).

5. 패혈증 단기사망의 예측

연구 대상이 된 178명의 환자에서 추적 조사의 소실 없이 급성 악화 후 28일 단기사망률을 조사하였다. 28일 단기사망 여부에 따른 검사실 검사의 결과를 비교하였을 때, 프로칼시토닌은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았

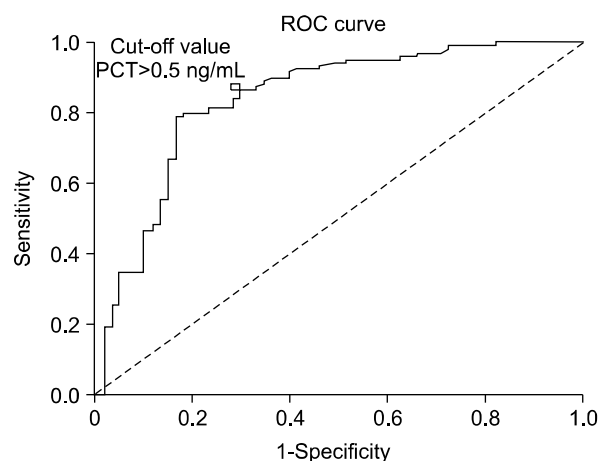


Figure 2. Diagnostic performance of procalcitonin for diagnosis of sepsis. Using cut-off value of procalcitonin > 0.5 ng/mL for diagnosis of sepsis, area under curve (AUC) is 0.841 (95% confidence interval, 0.776~0.907, p<0.001). ROC: receiver operating characteristic; PCT: procalcitonin.

Table 5. Sensitivity and specificity as cut-off value of procalcitonin for diagnosis of septic state

Cut-off value, ng/mL	Sensitivity, %	95% CI	Specificity, %	95% CI
>0.4	89.83	82.9~94.6	63.93	50.6~75.8
>0.5	85.59	77.9~91.4	70.49	57.4~81.5
>0.6	83.05	75.0~89.3	72.13	59.2~82.9
>0.9	77.97	69.4~85.1	83.61	71.9~91.8

CI: confidence interval.

으나 유의수준 0.074로 사망한 경우에 있어서 높은 경향을 나타냈다(Table 6). 또한 임상적 악화시기의 프로칼시토닌 농도, APACHE II 점수 및 SOFA 점수에 따른 28일 단기사망률을 예측하였을 때, ROC 곡선의 곡선아래 면적

Table 6. Laboratory data between short term (28 days) survivor and non-survivor group

	Survivor (n=121)	Non-survivor (n=57)	p-value
WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	9,268 \pm 8,255	8,500 \pm 6,354	0.291
CRP, mg/dL	7.2 \pm 9.1	6.7 \pm 7.9	0.869
Lactate, mmol/L	2.1 \pm 1.8	2.6 \pm 3.0	0.614
Procalcitonin, ng/mL	10.3 \pm 22.5	18.8 \pm 45.5	0.074
APACHE II score	23.9 \pm 8.2	29.0 \pm 8.1	<0.001
SOFA score	9.4 \pm 3.7	12.4 \pm 8.1	<0.001

The data are mean \pm SD.

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: sequential organ failure assessment; ICU: intensive care unit; SD: standard deviation.

은 각각 0.583, 0.673 그리고 0.703으로 나타났다($p=0.074$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Figure 3).

고 찰

본 연구에서 임상적 악화시기에 측정된 혈청 프로칼시토닌의 농도가 패혈증 상태와 패혈증 상태를 감별하는데 유용하며, 패혈증 상태에서 중증 패혈증과 패혈증성 쇼크간의 감별에 유용한 생물학적 표지자(biomarker)임을 알 수 있었다. 그러나 28일 단기사망률을 예측하는 표지자로서 기존의 APACHE II 점수 및 SOFA 점수보다는 유용성이 떨어짐을 알 수 있었다.

프로칼시토닌은 12.6-kDa의 분자량을 갖는 칼시토닌의 전구체(precursor)이다. 정상적인 상태에서는 갑상선의 C-세포에서 활성화된 칼시토닌을 생성하고 분비하여 칼슘의 대사에 관여한다⁸. 그러나 전신감염(systemic infection)이 발생하는 경우에는 모든 실질세포(parenchymal cell)에서 생성되는 것으로 알려져 있다^{9,10}. 또한 프로칼시토닌을 포함한 칼시토닌의 전구체들은 미생물 감염이 있는 경우 그 농도가 수 천배까지 상승한다고 알려져 있다¹¹.

기존의 백혈구 수 및 C 반응성 단백질 등은 항생제치료가 필요한 중증 감염환자를 감별하는 역할을 하지 못한다고 밝혀졌다^{12,13}. 그러나 혈청 프로칼시토닌은 세균성 및 곰팡이 감염 그리고 호중구 감소성 발열(neutropenic fever) 환자에서 감염과 비감염 상태를 감별할 수 있는 것으로 알려져 있다^{4,14-16}. 이 이외에도 프로칼시토닌은 패혈증의 중등도 예측인자로서뿐만 아니라 사망률 예측에 도움

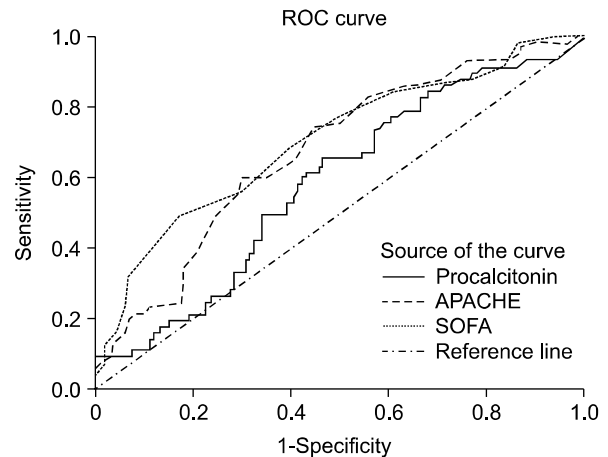


Figure 3. Serum PCT measurement, APACHE II score and SOFA score as a predictor of short-term (28 days) mortality in critically ill patients: area under ROC-AUC with 95% CI and p-value (PCT 0.583: 95% CI, 0.495~0.671; $p=0.074$; APACHE 0.673: 95% CI, 0.589~0.756; $p<0.001$; SOFA 0.703: 95% CI, 0.619~0.787; $p<0.001$). PCT: procalcitonin; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: sequential organ failure assessment; ROC: receiver operating curve; AUC: area under curve; CI: confidence interval.

이 되는 생물학적 표지자로서 연구된 바 있다. Christ-Grain 등¹⁷은 82명을 대상으로 한 다기관 전향적 연구에서 SIRS, 패혈증, 중증 패혈증으로 대상을 구분하여 프로칼시토닌의 농도를 측정하였고 결정점을 2.0 ng/mL로 하였을 경우 패혈증에 대한 진단 민감도가 94.7%, 특이도가 78.1%로 측정되었다. 또한 패혈증 및 중증 패혈증간의 감별에도 도움이 된다고 하였다. 또한 Stocker 등¹⁸은 185명을 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서 패혈증의 중등도에 따른 프로칼시토닌 농도를 측정하였고, 패혈증과 중증 패혈증 사이에 차이가 있다고 하였다. 사망률 예측에 있어서 Meng 등¹⁹은 프로칼시토닌 키트(PCT-Q test)를 이용하였고 농도가 10 ng/mL 이상인 경우 단기사망률 예측하는 중요한 예측인자라고 발표하였다.

본 연구에서는 이러한 프로칼시토닌과 관련된 진단적인 유용성 및 사망률 예측에 대해 연구하였다. 우선 본 연구에서는 진단적 가치로 첫 번째 패혈증 상태와 패혈증 상태간의 감별이 가능한지 확인하였다. 이전 연구들과는 다르게 국소감염 진단에 대한 유용성을 배제하였고 임상적으로 중요한 패혈증을 진단하고자 하였다. 이에 대한 결과 프로칼시토닌의 패혈증 진단에 대한 결정점 농도를

0.5 ng/mL 이상으로 설정한 경우 민감도가 85.6%, 특이도가 70.5%로 다른 결정점에 비하여 높게 나타나서 패혈증 가능성이 높다고 판단할 수 있었다. 즉 급성 악화상태에서 측정한 초기의 프로칼시토닌 농도가 0.5 ng/mL 이상인 경우 패혈증에 대한 조기치료를 수행하는데 활용할 수 있을 것으로 기대된다. 두 번째는 각 패혈증 상태간의 감별이 가능한지 확인하였다. 패혈증, 중증 패혈증, 패혈증성 쇼크간에 농도 차이가 존재하였으나 이전 연구에서처럼 임상적으로 중요한 패혈증과 중증 패혈증간의 감별에 있어서는 통계적으로 유의점을 보이지는 않았다. 이는 이전의 연구가 전향적 연구였던 것에 비해 본 연구가 후향적 연구로 의무기록 열람을 통한 분석의 한계점이 있을 것으로 생각된다. 즉 의무기록상 급성 악화시의 상태가 모두 적절하게 기록되지 않았을 수 있다. 마지막으로 28일 단기사망률 예측인자로서의 가치를 확인하였다. 프로칼시토닌 농도는 기존의 APACHE II 점수 및 SOFA 점수에 비해 사망률 예측에 있어서 유용성을 보이지 않았다. 다만 사망 및 생존 군간에 프로칼시토닌 수치는 통계적인 유의한 차이를 보이지는 않았으나 높은 경향을 보였다. 이는 이전 연구와 차이를 보이는 부분으로 이에 대해서는 연구된 바가 적어 추가적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
2. Hong SK, Hong SB, Lim CM, Koh Y. The characteristics and prognostic factors of severe sepsis in patients who were admitted to a medical intensive care unit of a tertiary hospital. *Korean J Crit Care Med* 2009;24:28-32.
3. Vincent JL, Bihari D. Sepsis, severe sepsis or sepsis syndrome: need for clarification. *Intensive Care Med* 1992;18:255-7.
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. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
8. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512-25.
9. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003;19:187-90.
10. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
11. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-60.
12. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008;15:581-7.
13. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:745-54.
14. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylén ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3296-301.
15. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock* 2009;31:586-91.
16. Sandri MT, Passerini R, Leon ME, Peccatori FA, Zorzino L, Salvatici M, et al. Procalcitonin as a useful marker of infection in hemato-oncological patients with fever. *Anticancer Res* 2008;28:3061-5.
17. 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.
18. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology* 2010;97:165-74.
19. Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem* 2009;42:1025-31.
-