

중환자실에 입원한 세균성 폐렴환자에서 반정량적 procalcitonin 검사의 유용성

한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

이승화¹ · 김철홍¹ · 김지연¹ · 박선욱¹ · 김용욱¹ · 현인규¹ · 우흥정¹ · 김현수²

Usefulness of Semi-quantitative Procalcitonin Assay in Critically Ill Patients with Bacterial Pneumonia

Seung Hwa Lee, M.D.¹, Cheol-Hong Kim, M.D.¹, Ji Youn Kim, M.D.¹, Seon Wook Park, M.D.¹, Young Wook Kim, M.D.¹, In Gyu Hyun, M.D.¹, Heungjeong Woo, M.D.¹, and Hyun Soo Kim, M.D.²

Departments of Internal Medicine¹ and Laboratory Medicine², Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : In pulmonary infection, serum procalcitonin levels increase rapidly, probably in response to sepsis-related cytokine release from neuroendocrine cells of bronchial epithelium and inflammatory cells. We applied procalcitonin assay in critically ill patients with bacterial pneumonia.

Materials and Methods : Patients admitted to the intensive care unit (ICU) and show diffuse infiltrations in their chest X-ray were included. Quantitative bronchoalveolar lavage (BAL) culture ($\geq 10^4$ CFU/mL) was performed in all cases on the 5th day of ICU admission. We excluded patients with structural lung disease, non-infectious lung infiltrations, and atypical infections such as *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, and viruses. Serum procalcitonin levels were measured semi-quantitatively by using PCT-Q kit.

Results : A total of 28 adult patients (M:F=23:5) were included: 11 (39.3%) medically-ill patients, 7 (25%) surgically-ill patients, and 10 (35.7%) burn patients. Serum procalcitonin level was <0.5 ng/mL in half of the cases (14/28) and ≥ 0.5 ng/mL in the remaining half of the cases. Compared to those with serum procalcitonin level of <0.5 ng/mL, patients with serum procalcitonin level of ≥ 0.5 ng/mL had more frequent mechanical ventilation, higher CRP/APACHE II scores/number of organ failure ($P<0.05$), and showed increased tendency for death ($P=0.052$). Positive bacterial BAL cultures were noted in 17 cases (60.7%). Of these, 7 cases (41.2%) showed serum procalcitonin level ≥ 0.5 ng/mL.

Conclusions : High serum procalcitonin level seems to be closely associated with the severity and poor prognosis in critically ill patients with bacterial pneumonia. However, pneumonia could not be excluded with low level of procalcitonin among ICU patients.

Key Words : Intensive care unit, Pneumonia, Procalcitonin

서 론

원내 및 지역사회폐렴은 높은 사망률로 인하여 주된 사회적 관심사가 되어 왔다. 확진 하기 위해서는 증상, 임상 징후 및 방사선학적 소견 이외에 여러 생화학적 지표들이 이용된

다. 최근 C-reactive protein (CRP)와 백혈구 수 같은 기존 지표 외에, 혈청 procalcitonin 농도가 새로운 표지자로 제시되고 있다(1, 2). Procalcitonin은 116개의 아미노산으로 구성되어 있으며 칼시토닌(calcitonin)의 전구물질과 동일한 배열을 갖고 있다. 호르몬으로서의 기능은 거의 없는 것으로 알려져 있으며, 정상 대사 조건에서는 갑상선 샘의 C 세포에만 존재한다(3). 세균성 감염 혹은 패혈증에서는 혈액에 유리되어 검출이 가능하기 때문에, 패혈증 같은 중증 세균성 감염의 진단에 유용하다(4-6).

일반적으로 세균, 곰팡이 및 기생충 등의 감염성 염증의 경우에 procalcitonin 농도가 증가하며, 바이러스 감염에서는

Submitted : 11 September, 2009, Accepted : 21 October, 2009
Corresponding author : 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
Tel: +82-2-2639-5787, Fax: +82-2-2677-9756
E-mail: kimch2002@hallym.or.kr

거의 증가하지 않는 것으로 알려져 있다(2). 또한, 급성췌장염이나 흡입화상 등과 같이 비감염성 요인에 의한 염증반응에서도 증가할 수 있다고 알려져 있다(7). 김 등은 발열을 동반한 전신적 염증 반응을 보이는 환자에서 감염성 및 비감염성 질환을 구분하는데 있어 CRP 및 ESR보다 유용함을 보고하였으며(8), 최 등은 패혈 쇼크의 경우 높은 수준의 혈청 procalcitonin 농도를 보인다고 하였다(9). Procalcitonin 농도가 올라가는 상황에 대해서는 잘 알려져 있으나, 중환자실 폐렴에 있어서의 임상적 의미에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 집중치료를 요하는 중환자 폐렴에서 혈청 procalcitonin을 반정량적으로 측정하여 그 임상적 의미를 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2007년 5월부터 2008년 3월까지 한림의대 한강성심병원 중환자실(내과 16 병상, 외과 162 병상, 화상 32 병상)에 입원한 환자 중에서 방사선학적으로 미만성 폐침윤을 보여 원인균 동정을 위해 기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 기관지 확장증 등의 구조적 폐질환이 동반된 경우와, 비감염성 폐 침윤, 결핵, 폐포자충 폐렴 및 바이러스 감염은 제외하였다.

2. 방법

BAL은 흉부 X-선상 폐 침윤이 의심되는 부위에서 통상적인 방법으로 시행하였다(10). 병변 분절 기관지에 굴곡성 기관지 내시경을 고정 시킨 다음, 약 37°C의 생리식염수를 1회에 약 30 mL씩 주입 후 흡인하는 방식으로 총 4-5회 시행하였다. 회수된 BAL fluid는 세포 분획 검사와 함께 여러 호흡기 감염질환에 대한 미생물학적 검사로, 세균, 곰팡이, 바이러스, 결핵균 및 폐포자충(*Pneumocystis jiroveci*) 등에 대한 염색 및 배양 검사와 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 등을 시행하였다. 세균 배양 검사의 경우 정량적 배양을 실시하여 $\geq 10^4$ 집락형성단위(colony forming unit, CFU)/mL 이면 양성으로 판정하였다. 분리된 세균의 동정과 항균제 감수성 검사는 전통적인 생화학 방법 혹은 Vitek II 시스템(Vitek II system, Biomérieux Inc. France)을 이용한 디스크법 등을 필요에 따라 이용하여 실시하였으며, 그 해석은 Clinical Laboratory Standards Institute의 지침을 따랐다(11).

중환자 폐렴의 경우 미흡부학회 기준을 따랐으며, 임상적 및 세균학적 기준(BAL 검체에서 정량적 배양 양성)의 세균

성 폐렴 모두를 포함하였다(12, 13). 기계환기 폐렴의 경우는 48 시간 이상 기계호흡을 적용하고 있는 상태에서, i) 흉부 방사선에서 새로운 폐 침윤, ii) 기관 흡인물에서 세균 배양 양성, iii) 6 점 이상의 modified clinical pulmonary infection score (14), iv) 최소한 2 개 이상의 systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults (SIRS) 기준 충족 등의 4 항목에서 2 개 이상 만족해야 포함시켰다.

혈청 procalcitonin 검사는 기관지폐포세척술 시행하면서 동시에 이루어졌는데, BRAHMS PCT-Q kit (Brahms Diagnostica, Berlin, Germany)을 이용하여 반정량적으로 측정하였다. 검체(혈장 또는 혈청)를 시험 strip에 적용하면 시험 띠(test band) 내에 anti-calcitonin 항체와 샌드위치 결합을 하게 되는데, 시험 띠의 색 농도를 참고카드에 표시된 procalcitonin 농도와 비교하여 4단계로 나누었다(<0.5 ng/mL, 0.5-1.9 ng/mL, 2.0-9.9 ng/mL 및 ≥ 10 ng/mL).

3. 통계 분석

통계적 분석은 dBSTAT for Windows Version 4.0 (DBSTAT Co, Chuncheon, Korea) 프로그램을 이용하여, 측정치는 평균±표준편차 혹은 백분율(%)로 표시하였다. 순위변수의 경향분석을 위해서는 선형대 선형 결합(linear by linear association)을 적용하였으며, 변수의 특성에 따라 unpaired *t* test 혹은 chi-square test를 이용하여 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성을 두었다.

결 과

1. 대상 환자군의 특성

총 28명의 성인 환자가 등록되었다. 남자 환자가 23 예(82.1%)로 많았고, 평균 연령은 59±12.4세였다. 환자 분포로는 내과중환자실 11예(39.3%), 외과중환자실 7예(25.0%) 및 화상중환자실 10예(35.7%)였다. 중환자실 입실 당시의 APACHE II 점수는 11.67±6.74 이었으며, 9명(32.1%)이 사망하였다.

BAL은 중환자실 입실 평균 5일째에 시행하였다. BAL 시행 당시 18예(64.3%)가 기계환기를 장착하고 있었으며, CRP는 152.78±101.83 mg/L, 백혈구 수 11,165±7,963/mm³, ESR 51±31.8 mm/hr 이었다. 정량적 세균 배양 양성인 경우는 17예(60.7%)였다.

Procalcitonin 농도의 분포는 0.5 ng/mL 미만 14예(50%), 0.5-1.9 ng/mL 7예(25%), 2.0-9.9 ng/mL 5예(17.9%) 및 10 ng/mL 이상 2예(7.1%)로 나타났다(Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics of the Bacterial Pneumonia Patients (n=28)

	Values
Age, years	59.00±12.35
Sex, male	23 (82.1)
Origin	
Medical	11 (39.3)
Surgical	7 (25.0)
Burn	10 (35.7)
APACHE II scores at admission	11.67±6.74
Ventilator-associated pneumonia	18 (64.3)
Hospital-acquired pneumonia	5 (17.8)
Community-acquired pneumonia	5 (17.8)
Mortality	9 (32.1)
Characteristics on BAL day	
Mechanical ventilation	18 (64.3)
Number of organ failure	1.25±1.29
CRP (mg/L)	152.78±101.83
ESR (mm/hr)	51.43±31.88
WBC (mm ³)	11,165±7,963
Procalcitonin range	
<0.5 (ng/mL)	14 (50.0)
0.5-1.9 (ng/mL)	7 (25.0)
2.0-9.9 (ng/mL)	5 (17.9)
≥10.0 (ng/mL)	2 (7.1)
Bacterial BAL culture, positive*	17 (60.7)

Values are number of patients (% of patients) or mean±standard deviation *10⁴ or more CFU/mL on quantitative bronchoalveolar lavage culture. BAL, bronchoalveolar lavage; APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation.

2. 기계환기 유무에 따른 비교

기계환기를 장착하지 않은 경우에 생긴 폐렴 (지역사회폐렴 및 원내폐렴 10예)과 기계환기를 장착한 상태에서 생긴 폐렴 (기계환기폐렴 18예)과의 특성을 비교하여 보았을 때, APACHE II 점수 및 기관부전의 수가 기계환기폐렴에서 유의하게 높았다 (6.56±2.83 vs. 14.22±6.7, $P<0.05$; 0 vs. 1.94±1.11, $P<0.05$). 또한, 남자 및 혈청 procalcitonin ≥ 0.5 ng/mL인 비율도 기계환기폐렴에 더 많았다 (60% vs. 94.1%, $P<0.05$; 20% vs. 66.7%, $P<0.05$) (Table 1).

BAL 검사를 통한 균주 동정 결과에 따르면, 기계환기폐렴의 경우 메티실린-내성 황색포도알균 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 3균주, 메티실린-내성 혈장응고효소 음성 포도알균 (methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococci*, MRCNS) 1균주, *Acinetobacter baumannii* 5균주 및 *Pseudomonas aeruginosa* 3균주였고, 기계환기 치료를 받지 않는 환자에서 발생한 폐렴의 경우는 *Streptococcus pneumoniae* 1균주 (원내폐렴), *Enterococci* 1균주 (지역사회폐렴), MRSA 4균주 (원내폐렴 3예 및 지역사회폐렴 1예), *Klebsiella pneumoniae* 1균주 (지역사회폐렴) 및 *Acinetobacter bau-*

Table 2. Comparison of the Characteristics according to the Application of Mechanical Ventilation (MV)

	Without MV (n=10)	With MV (n=18)
Age	63.6±9.29	56.44±13.31
Sex, male*	6 (60)	17 (94.1)
APACHE II score at admission [†]	6.56±2.83	14.22±6.7
Mortality	1 (10)	8 (44.4)
Characteristics on BAL day		
Number of organ failure [‡]	0	1.94±1.11
CRP (mg/L)	103.08±104.67	180.40±91.70
ESR (mm/hr)	49.0±13.61	52.92±39.74
WBC (mm ³)	8,814±2,540	12,472±9,604
Lactic acid (mmol/L)	2.23±0.65	3.00±3.40
mCPIS score	2.40±1.17	3.72±2.11
Procalcitonin range [§]		
<0.5 (ng/mL)	8 (80.0)	6 (33.3)
≥0.5 (ng/mL)	2 (20.0)	12 (66.7)
BAL isolates (No.)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1
<i>Enterococci</i>	1	0
MRSA	4 ^{**}	3
MRCNS	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	3

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

* P value=0.023, [†] P value=0.000, [‡] P value=0.000, [§] P value=0.018

^{||} in hospital-acquired pneumonia (HAP), ^{||} in community-acquired pneumonia (CAP), **3 in HAP and 1 in CAP

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; mCPIS, modified clinical pulmonary infection score 14; BAL, bronchoalveolar lavage; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*

mannii 1균주 (원내폐렴)였다 (Table 2).

3. BAL 배양 양성 및 procalcitonin 농도에 따른 비교

BAL 검체에서 정량적 배양 양성인 경우와 음성인 경우로 나누어 비교하였을 때, CRP, ESR, 백혈구 수치 및 lactic acid 등에서 유의한 차이를 보여주지 않았다 ($P>0.05$). Procalcitonin 범위는 배양 양성인 경우에 0.5 mg/mL 이상이 7예 (41.2%)였으며, 배양 음성인 경우도 7예 (63.6%)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P>0.05$). 기계호흡 유무 (72.7% vs. 58.8%, $P>0.05$)와 사망률 (36.4% vs. 29.4%, $P>0.05$)에 있어서는 차이가 없었다 (Table 3).

한편, procalcitonin 절단 값을 0.5 ng/mL로 하여 비교했을 경우, CRP 및 APACHE II 점수가 0.5 ng/mL 이상인 경우에 유의하게 증가해 있었다 ($P>0.05$). Procalcitonin <0.5 ng/mL의 범위에서, 그람 양성균 6예, 그람 음성균 3예 및 혼합균 (그람 양성균 및 그람 음성균)이 1예에서 동정되었다. Procalcitonin ≥0.5 ng/mL의 범위에서는 그람 양성균 1예,

그람 음성균 4예 및 혼합균 2예에서 동정되었다. 두 군 사이에 그람 음성균 및 그람 양성균 분포에 따른 통계적 차이는 관찰되지 않았다($P>0.05$) (Table 4).

Table 3. Comparison of Parameters according to Bacterial BAL Cultures

	Negative BAL cultures (n=11)	Positive BAL cultures (n=17)
CRP (mg/L)	137.81±121.14	162.47±89.85
ESR (mm/hr)	59.22±43.75	45.58±19.21
WBC (mm ³)	13,737±10,452	9,501±5,589
Lactic acid (mmol/L)	4.33±4.56	1.89±0.66
mCPIS score	2.91±1.87	3.47±1.97
Procalcitonin range		
<0.5 (ng/mL)	4 (36.4)	10 (58.8)
≥0.5 (ng/mL)	7 (63.6)	7 (41.2)
Mechanical ventilation	8 (72.7)	10 (58.8)
APACHE II score	10.82±5.42	12.25±7.63
Mortality	4 (36.4)	5 (29.4)

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

BAL, bronchoalveolar lavage; mCPIS, modified clinical pulmonary infection score (14); APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation.

Table 4. Comparison of Parameters according to Serum Procalcitonin Level

	Procalcitonin <0.5 ng/mL (n=14)	Procalcitonin ≥0.5 ng/mL (n=14)
CRP* (mg/L)	95.58±79.68	209.98±90.23
ESR (mm/hr)	43.1±21.67	59.0±38.44
WBC (mm ³)	9,717±3,783	12,614±10,624
Lactic acid (mmol/L)	3.95±4.52	2.12±1.33
mCPIS score	2.86±1.23	3.64±2.41
Mechanical ventilation [†]	6 (42.9)	12 (85.7)
APACHE II score [‡]	8.08±3.62	15.0±7.34
BAL culture, positive (N, %)	10 (71.4)	7 (50)
Gram positive	6 (60)	1 (14.3)
Gram negative	3 (30)	4 (57.1)
Mixed	1 (10)	2 (28.6)
Mortality (N, %)	2 (14.3)	7 (50.0)

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

* P value=0.001, [†] P value=0.018, [‡] P value=0.005

BAL, bronchoalveolar lavage; mCPIS, modified clinical pulmonary infection score (14); APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation.

Table 5. Procalcitonin Level according to the Clinical Outcome

Procalcitonin level (ng/mL)	<0.5	0.5-1.9	2.0-9.9	≥10.0	P value*
Death No. (%)	2 (14.3)	2 (28.6)	3 (60)	2 (100)	0.007
Total No.	14	7	5	2	

No, number

*by linear-by-linear association

사망률에 있어서는 혈청 procalcitonin 수치가 0.5 ng/mL 미만이 2예(14.3%), 0.5 ng/mL 이상이 7예(50%)로 procalcitonin이 증가했을 때 통계적으로 유의하지는 않지만 사망률이 증가하는 경향을 보여주었다($P=0.052$) (Table 4).

환자의 예후에 따라 procalcitonin 농도 범위를 세분화해서 분석했을 때, 사망군의 경우 77.8%가 혈청 procalcitonin 0.5 ng/mL 이상으로, 수치가 증가함에 따라 유의하게 사망률이 증가하는 경향을 보였다($P=0.007$, by linear-by-linear association) (Table 5).

고 찰

세균성 감염은 면역체계를 활성화시키고 여러 염증매개인자들을 유리시킨다. 이들 중에서 종양괴사인자(TNF- α), interleukin (IL)-6 및 CRP 등은 감염성 질환의 진단 또는 중증도 평가 지표로 사용되기도 한다(15-17). 그러나 이들 매개체들의 문제는 감염성 질환에 특이적이지 않고, 질환의 중증도와 연관성도 명확하지 않다는 것이다. 특히 중환자에서의 적용은 더욱 그러하다. 최근 몇 년 동안, 감염증을 신속히 진단하기 위하여 여러 생화학적 표지자들이 개발되었으나 아직은 비감염성 전신염증반응과 감염증을 효과적으로 감별하지 못한다(18).

세균성 감염을 진단하는데 있어 이상적인 표지자는 숙주의 염증 반응이 미미하더라도 감염증과 감염 이외의 다른 자극에 의한 전신 반응을 감별해 내는 능력이 뛰어나야 하고, 조기에 진단할 수 있어야 하며, 쉽고 빠르게 적용 가능해야 한다. 또한, 예후를 판정하는데도 유용한 것이어야 한다. 현재, 패혈증을 조기에 진단하는 임상적 혹은 생물학적 지표로 누구나 받아들일 수 있는 단일 지표는 없다(19). Harbarth 등은 중환자의 패혈증 진단에 있어 procalcitonin이 IL-6 및 IL-8 보다 더 민감하다고 하였다(20). 혈청 procalcitonin은 세균 혹은 내독소에 자극 받은 후 2-4시간이면 최고점에 도달한 후 빠르게 감소한다(21). 따라서 감염증이 발병한 지 4시간 안에 검사가 이루어지면 세균성 감염 유무를 알 수 있게 된다. 이는 혈액배양 검사 결과가 보고되기 전에 조기에 항균제를 투여할 수 있는 근거가 될 수 있다. 따라서, 패혈증 진단 항목에 아예 침상(bedside) 검사로 혈청 procalcitonin을 포함시킬 것을 주장하는 연구자도 있다(22).

호흡기 감염증에서 procalcitonin 검사는 면밀한 병력 청취와 신체검사를 대체할 수는 없으나 세균성 감염의 임상적 진단에 부가적인 도움을 주기 때문에 불필요한 항균제 사용을 지양할 수 있으며(23), 지역사회폐렴의 경우는 항균제 사용기간과 총 용량을 감량하는데 중요한 역할을 한다고 한다

(24). 호흡기 감염의 원인균은 매우 다양하고, 이환율 및 사망률과 직접적인 연관이 있기 때문에 조기 원인균 동정은 무엇보다도 중요하다. 특히, 중환자에서의 폐 감염은 환자 측의 다양한 요인으로 인하여 원인균 동정을 위한 진단적 접근이 어려운 경우가 많다. 감염증의 유형도 원인균에 따라 다양하며, 같은 균종이라도 내성의 정도에 따라 예후가 달라질 수 있다. 따라서 이들 감염증의 유형을 조기에 감별할 수 있고, 특히 사망률이 높은 중증 감염을 조기에 찾아낼 수 있는 인자가 있다면 중환자 치료에 많은 도움을 줄 것으로 생각된다.

정량적 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage, BAL) 배양은 원내폐렴, 특히 기계환기폐렴(ventilator-associated pneumonia) 진단에 중요한 역할을 한다. 초기의 경험적 항균제가 BAL에서 배양되는 균주를 박멸시키지 못하다면 사망률이 두 배로 증가할 수 있다(25). BAL 검사 결과는 48-72시간이 지나서야 알 수 있지만, 반정량적 procalcitonin 분석은 검사 후 1시간 이내에 그 결과를 알 수 있다.

저자들은 중환자실 치료를 요하는 세균성 폐렴(기계환기폐렴 18예, 원내폐렴 5예 및 지역사회폐렴 5예) 환자들을 대상으로 혈청 procalcitonin을 반정량적으로 측정하여 그 의의를 살펴보았다. 모든 환자에서 호흡기 감염원을 찾기 위해 중환자실 입실 5일(중앙값)째에 기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 시행하였다. BAL 검사를 통해 17예(60.7%)에서 원인 균주를 확인할 수 있었다. 혈청 procalcitonin 농도가 0.5 ng/mL 이상인 경우가 14예(50%), 0.5 ng/mL 미만인 경우 역시 14예(50%)로 동일하였다. 일반적으로 procalcitonin은 세균성 감염에서 증가하는 것으로 알려져 있다. 더구나 중환자 폐렴의 경우 감염 및 감염-관련 합병증으로 인해 치명적인 경과를 밟는 경우가 많기 때문에 조기에 감염 유무를 판단하는 것은 매우 중요하다. 본 연구의 결과에서 상당수의 환자(50%)가 감염증의 지표로 제시되는 혈청 procalcitonin 절단 값 0.5 ng/mL 미만이었다. 그러나, 혈청 procalcitonin 수치가 0.5 ng/mL 이상인 경우에 기계환기 적용 비율, CRP 농도, APACHE II 점수 및 기관부전의 수 등이 유의하게 증가한 것을 고려할 때 중환자실에 입원한 폐렴 환자들에서 예후 지표로서 procalcitonin의 유용성을 기대해 볼 수 있다.

Boussekey 등에 의하면 중환자실 치료를 요했던 지역사회폐렴 110명을 대상으로 procalcitonin 검사 결과를 분석해 보았을 때, 20%의 환자가 혈청 procalcitonin < 0.5 ng/mL으로, 중증 지역사회폐렴에 대한 procalcitonin의 진단적 역할에 대해서는 회의적이었다. 그러나, 균혈증, 중증 폐혈증, 합병증 및 사망률을 반영하는 데는 유용하다고 보고하였다(26). Christ-Crain 등의 지역사회폐렴 302명을 대상으

로 한 연구에서도 143명(48.3%)이 입원 당시에 혈청 procalcitonin이 0.5 ng/mL 미만이었다(24).

Charles 등은 중환자에서의 원내감염을 조기에 확인하기 위해 혈청 procalcitonin 검사를 시행해 본 결과, 감염 시점의 procalcitonin 농도가 이전 24시간 전과 비교해서 0.26 ng/mL 이상 증가했을 경우 양성예측도는 거의 100%에 이르나, 민감도가 낮아 위음성을 문제점으로 지적하였다(27). Luyt 등도 기계환기폐렴 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 procalcitonin 절단값 0.5 ng/mL을 적용할 경우, 양성예측도 43%, 음성예측도 53%로 기계환기폐렴에 대한 진단 정확도가 기대에 못 미친다고 하였다(28). 하지만, Ramirez 등은 48 시간 이상 기계호흡 치료를 받는 환자에서 혈청 procalcitonin을 연속적으로 측정할 결과 2.99 ng/mL 이상인 경우 기계환기폐렴에 대해 민감도 78% 및 특이도 97%로 보고하였다(29). 따라서 폐렴 진단을 위한 혈청 procalcitonin의 절단값 혹은 변화(variations)에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

상기 연구를 종합해보면, 지역사회폐렴에 이환 된다 하더라도 항상 혈청 procalcitonin 증가로 이어지는 않는 것 같다. 특히, 중증 폐렴에서도 혈청 procalcitonin이 증가하지 않는 경우가 있을 수 있기 때문에 폐렴 등과 같은 국소감염 진단에 유용한지에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 생각되며, procalcitonin의 반감기가 20-24시간인 점도 고려해야 할 필요가 있겠다(30). 그러나, 기계환기폐렴의 경우는 추적 검사에서 혈청 procalcitonin이 유의하게 증가할 때 감염증에 대한 민감도가 증가한다는 보고가 있다(29, 31). 따라서 일회성에 그치지 보다는 반복 측정해서 시계열적 변화를 관찰하는 것이 중요할 것으로 사료된다.

최근 중환자에서 예후인자로서의 procalcitonin의 역할에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다. Jensen 등은 중환자실 환자에서 CRP 및 백혈구 수치에 비해서 혈청 procalcitonin 농도가 24 시간 동안에 1.0 ng/mL 이상 증가하는 경우 사망률이 유의하게 증가하였다고 보고하였다(32). Luyt 등도 기계환기폐렴을 대상으로 한 연구에서 지속적으로 procalcitonin 수치가 증가하는 경우(≥ 0.5 ng/mL) 사망률이 증가한다고 하였다(33). 본 연구의 경우, 혈청 procalcitonin이 0.5 ng/mL 이상인 경우 통계적으로 유의하지는 않지만 사망률이 높은 경향을 보였다($P=0.052$). 더욱이 procalcitonin 농도의 범위를 세분화했을 때, 수치의 증가와 사망률은 통계적으로 유의한 상관성을 보였다($P<0.01$). Kruger 등은 지역사회폐렴에서 사망에 이르는 절단 값으로 0.228 ng/mL를 제시하였다(34). 따라서 폐렴 환자에서 혈청 procalcitonin은 예후를 예측하는 데 유용할 것으로 기대된다.

세균성 패혈증 진단에 있어서 혈청 procalcitonin 수치가 0.1 ng/mL 미만이면 세균성 감염을 배제할 수 있기 때문에 항균제 치료를 종료할 수 있으며, 0.5 ng/mL 이상이면 현재의 감염증이 지속되고 있거나 새로운 감염증이 병발하고 있음을 시사하며, 0.26–0.5 ng/mL의 범위에 있으면 세균 감염의 가능성 또는 패혈증 등의 상황을 고려해야 한다(24, 35). 그러나, 중환자에서는 수술 후 상태, 급성 신부전, 심부전 등 다른 변수의 영향으로 인해 이를 적용하는 데 제한이 있다(36, 37). 따라서 환자가 지니고 있는 임상적 특성을 반영해서 해석해야 할 것으로 사료된다.

결론적으로, 중환자 폐렴에서 혈청 procalcitonin 증가는 환자 상태의 중증도 및 예후와 관련이 있을 것으로 생각된다. 그러나 procalcitonin 농도만으로 흉부 X-선 이상소견을 폐렴유무를 감별하는데에는 제한이 있으며, 감염의 발병 시점, 동반 질환 등을 고려한 해석이 필요하겠다. 혈청 procalcitonin은 비교적 감염증 발병 초기에 증가하는 것으로 알려져 있으므로, 높은 혈청 procalcitonin 농도는 감염증의 초기 상태를 시사할 수 있다(21). Procalcitonin의 반감기가 20–24시간임을 고려하면, 혈청 procalcitonin 농도가 높지 않더라도 폐렴 등의 국소 감염을 배제해서는 안 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, Pedersen C. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 57:555–60, 2007
- 2) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341: 515–8, 1993
- 3) Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 167: 93–7, 1984
- 4) Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 27:498–504, 1999
- 5) Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28:977–83, 2000
- 6) de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiroléro R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25:607–13, 1997
- 7) Mándi Y, Farkas G, Takács 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* 28:41–9, 2000
- 8) Kim SI, Shim BY, You HY, Jung J, Wie SH, Kim YR, Kang MW. Clinical usefulness of procalcitonin in febrile patients: comparison with erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Korean J Infect Dis* 32:129–34, 2000
- 9) Choi HJ, Kim SH, Rheu KH, Lee YH, Park JY. The clinical value of procalcitonin in diagnosis of patients with fever. *Infect Chemother* 37:1–8, 2005
- 10) Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:231–40, 1995
- 11) Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100–S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008
- 12) Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1730–54, 2001
- 13) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416, 2005
- 14) Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 31:676–82, 2003
- 15) Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth* 77:11–6, 1996
- 16) Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 22:1102–7, 1994

- 17) Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 24:1052–6, 1998
- 18) Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 13:483–94, 1999
- 19) Boucher BA, Hanes SD. Searching for simple outcome markers in sepsis: an effort in futility? *Crit Care Med* 27:1390–1, 1999
- 20) Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396–402, 2001
- 21) Karzai W, Oberhoffer M, Meier–Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 25:329–34, 1997
- 22) Oberhoffer M, Karzai W, Meier–Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 27:1814–8, 1999
- 23) Christ–Crain M, Jaccard–Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363:600–7, 2004
- 24) Christ–Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174:84–93, 2006
- 25) Baughman RP. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 9:397–402, 2003
- 26) Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 33:257–63, 2005
- 27) Charles PE, Kus E, Aho S, Prin S, Doise JM, Olsson NO, Blettery B, Quenot JP. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis* 9:49, 2009
- 28) Luyt CE, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, Aubry A, Trouillet JL, Bernard M, Chastre J. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 34:1434–40, 2008
- 29) Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, Menéndez R, Asenjo MA, Torres A. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 31:356–62, 2008
- 30) Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller 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* 89:1512–25, 2004
- 31) Christ–Crain M, Müller B. Procalcitonin and pneumonia: Is it a useful marker? *Curr Infect Dis Rep* 9:233–40, 2007
- 32) 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* 34:2596–602, 2006
- 33) Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:48–53, 2005
- 34) Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 31:349–55, 2008
- 35) Christ–Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 30:556–73, 2007
- 36) Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 34:102–7, 2006
- 37) Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P, Riou B, Bernard M, Hausfater P. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 36:1147–54, 2008