패혈증이 의심되는 화상환자에서 Procalcitonin이 사망률 예측인자로서의 역할

김 인 · 김도현¹

한림대학교 동탄성심병원 외과학교실, ¹한림대학교 한강성심병원 화상센터 외과학교실

Procalcitonin as a Predictor of Mortality in Burn Patients with Suspected Sepsis

In Kim, M.D. and Dohern Kym, M.D.¹

Department of Surgery, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University, Hwaseong, ¹Department of Surgery, Burn Center, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to investigate the usefulness of Procalcitonin (PCT) as a predictor of mortality in patients with burn sepsis, which is closely related to mortality.

Methods: A retrospective study was conducted on 912 PCT patients diagnosed with burn sepsis in patients who survived fluid resuscitation for at least 3 days, aged 18 years or older who were admitted to Burn Intensive Care Unit (BICU) of Hallym University Hangang Sacred Heart Hospital from January 2008 to December 2018.

Results: Compared with the surviving group, TBSA (31%:65%), Inhalation (59.66%:74.23%) and ABSI (8 points:12 points) were statistically significantly higher in the death group. Looking at the changes in PCT levels in each survival and death group from Week 1 to Week 4, there was a statistically significant difference in PCT levels in the survival and death groups each week ($P < 0.001$). Although there were statistical differences between the survival and death groups in each state ($P < 0.001$), there was no difference in PCT values for each state in both groups ($P = 0.090$).

Conclusion: In burn patients suspected of sepsis, the use of PCT is useful for predicting survival and death. It is necessary to conduct research based on prospective study through systematization of measurement standards and data from multiple institutions to increase the utilization of PCT through research that complements the limitations. (*J Korean Burn Soc* 2020; 23:37-41)

Key Words: Burn, Procalcitonin, Sepsis

서 론

가장 최근 개정된 패혈증의 정의는 미국과 유럽 중환자 학회가 2016년 공동으로 발표한 Sepsis-3 [1]에서 찾아볼 수 있는데 패혈증이란, 의심 또는 명백한 감염에 의해 발생한 생명을 위협하는 장기부전으로 정의된다. 2011년 발표한 아시아 16개 국가를 대상으로 한 전향적 연구(Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units; prospective cohort study, MOSAICS)

[2]에 따르면 중증 패혈증 환자의 사망률이 44.5%였고, 우리나라의 경우 34.3%로 사망률이 높음을 확인할 수 있었다. 이처럼 높은 사망률을 보이는 패혈증에 대한 임상에서의 조기진단을 위해 1992년 처음으로 Sepsis-1 [3] “확인된 또는 의심되는 감염증이 있으며, 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)에서의 4 가지 임상기준 중 2가지 이상을 만족시킬 때”라고 패혈증을 정의했으며, 2003년 Sepsis-2 [4], 2016년 Sepsis-3의 개정을 통해 병의 분류를 단순화하여 임상에서의 조기진단 및 장기부전으로의 진행에 따른 중증패혈증에 도움이 되게끔 지침을 변화해왔다.

이러한 중증 패혈증에서의 진단 및 사망률을 예측함에 있어 현재 여러 감염 표지자로서의 WBC count, CRP, IL-6/IL-8, Procalcitonin (PCT)과 같은 사이토카인 등을 사용하고 있다. CRP는 세균감염 이외의 종양, 골절, 조직괴사의

접수일: 2020. 7. 9, 수정일: 2020. 9. 18, 승인일: 2020. 9. 21

책임저자 : 김도현, 서울시 영등포구 버드나루로 7길

☎ 07247, 한림대학교 한강성심병원 화상센터 외과학교실

Tel: 02-2639-5446, Fax: 02-2678-4386

E-mail: dohern@hallym.or.kr

경우에도 증가하며, 염증 자극 후 36시간 이후에 최고치에 도달하지만, PCT는 세균감염이 발생할 경우 염증반응 정도에 비례하여 증가하며, 8시간 이후에 최고치에 도달하여 감염환자의 진단에 CRP보다 특이적이며, 빠른 검출이 가능하다. 이전의 여러 연구에서 PCT는 패혈증 의심환자에서의 진단에 유용하게 사용되었으며, 미국 전역의 13개 연구기관을 포함한 MOSES Study에서 시행된 대규모 전향적 연구에서 PCT를 80% 이상 감소시킬 수 없는 것은 사망률의 중요한 독립적 예측 인자이며 패혈증 치료에 도움이 될 수 있었다. 이전의 여러 연구에서 시간에 따른 혈청 PCT level이 패혈증 진단과 항생제 적용시기의 예측 및 지속여부 등의 결정에 유용하다는 결과를 확인할 수 있었다.

PCT를 화상환자의 패혈증 예후 및 진단을 위한 여러 연구가 이전에 있었지만 다른 중환자군에 비해 제한적으로 연구가 진행되었으며, 본 연구에서는 burn sepsis 환자에서의 사망률 예측인자로서의 PCT 활용을 위한 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 환자 선택

이 연구는 2008년 1월부터 2018년 12월까지 한림대학교 한강 성심병원 Burn Intensive Care Unit (BICU)에 입원한 18세 이상, 중환자실에서 최소 3일 이상 fluid resuscitation을 시행하고 생존한 환자에서 화상패혈증으로 진단된 환자들에서 화상 수상 1, 2, 3, 4주차에 PCT이 측정된 912명을 대상으로 후향적 연구로 진행되었다.

화상 패혈증은 American Burn Association Consensus Conference에서 제안한 변형된 SIRS 기준에 감염된 상태로 정의된다. 성인에서 변형된 SIRS의 정의는 다음 중 적어도 세 가지를 충족시키는 것으로 정의된다[5]; 1) 체온 $> 39^{\circ}\text{C}$ or $< 36.5^{\circ}\text{C}$, 2) 진행성 빈맥 > 110 bpm (성인), 3) 진행성 빈호흡 > 25 bpm not ventilated (1) Minute ventilation > 12 l/min ventilated, 4) 혈소판 감소증 $< 100,000/\text{mcl}$, 5) 고혈당증(기존 당뇨병이 없는 상태), a) 치료되지 않은 혈장 포도당 > 200 mg/dL or equivalent mM/L, b) 인슐린 저항성, 6) 24시간동안 장내 식이 불가능한 상태.

생존과 사망군으로 나누어 분석하였으며, 연령, 성별, 화상의 정도 및 흡입 화상의 유무와 같은 인구 통계학적 변수를 기록했으며, ABSI (Abbreviated Burn Severity Index) 점수는 연령, 성별, 전신 표면적(TBSA) 비율, 전체 두께 및 흡입 상해의 5가지 변수에 기초하여 각 환자에 대해 계산되었다 [6]. PCT 검사는 1, 2, 3, 4주차까지 주별로 반복측정된 자료를 이용하였으며, 주당 한 개 이상의 검사치가 있는 경

우, 수치가 가장 높은 것을 선택하였다.

2. 통계분석 방법

정규 분포를 따르는 모든 연속형 변수는 평균 $\pm$ 표준편차로 표현하였으며, 정규 분포를 따르지 않는 연속형 변수의 경우는 중앙값(사분위 범위[IQR])으로 표시하였다. 범주형 변수의 빈도는 백분율로 표시되었다. 정규 분포를 따르는 경우 독립 t-검정과 정규 분포를 따르지 않는 경우 Mann-Whitney U-검정으로 연속형 변수의 차이를 비교했다. 범주형 변수는 Chi-square 검정 및 해당되는 경우 Fisher's 검정을 사용하여 평가하였다. 시간에 따른 각 바이오 마커의 차이를 비교하기 위해 반복 측정 ANOVA와 Bonferroni를 사용한 paired T test를 사용하였다. ROC 곡선 및 AUC를 사용하여 결과에 대한 사망률의 예측 정확도를 평가하였으며, ROC 곡선은 PCT level을 임계치로 하여 임계치의 변화에 따라 민감도, 특이도를 구했다. 컷오프 값은 Youden 지수와 함께 ROC 곡선을 사용하여 계산되었다. $\text{AUC} > 0.8$ 은 진단의 높은 예측도를 나타낸다. $P < 0.05$ 는 통계적으로 유의미한 것으로 간주되며, R 통계 소프트웨어(version 3.6.2)를 사용하여 통계 분석을 수행하였다(<https://cran.r-project.org>).

결 과

전체 912명의 환자에서 1657건의 PCT가 측정되었으며, 사망률은 28.5%이다. 대상 환자의 생존군 중위 연령은 49세, 사망군 중위 연령은 52세였다. 생존군과 사망군에서 성별은 남자 대 여자가 8.2의 비율로 차이가 없었으며, 생존군과 비교해서 사망군에서 TBSA (31%:65%), Inhalation (59.66%:74.23%), ABSI (8점:12점)로 통계학적으로 의미있게 높았다 (Table 1).

첫째 주부터 넷째 주까지의 생존군과 사망군 각각에서의 PCT 수치의 변화를 보면 생존군에서는 $0.69 \rightarrow 0.62 \rightarrow 0.47 \rightarrow 0.50$ 의 값의 변화가 확인되며, 사망군에서는 $4.39 \rightarrow 2.75 \rightarrow 2.73 \rightarrow 3.64$ 의 값이 확인된다. 매주마다의 생존군과 사망군에서의 PCT 수치는 통계학적으로 유의미한 차이가 있었다 ($P < 0.001$) (Table 2).

각 주별로 생존군과 사망군 간의 통계학적 차이는 있으나 ($P < 0.001$), 두 군 모두에서 각 주별로 따른 PCT 값의 차이는 없었다 ($P = 0.090$). 즉, 첫째, 둘째 주에는 사망군에서 4.39에서 2.75로 감소하는 경향이 있었으나, 그 외의 주에서는 변화가 없었으며, 생존군에서는 셋째 주를 제외한 각 주별의 차이는 없었다 (Fig. 1).

각 주별로 사망률 예측을 보기위한 곡선하면적(area un-

Table 1. Basic Epidemiological Analysis Table for Surviving and Death Groups

	Survivors (n=652)	Non-survivors (n=260)	Total (n=912)	P
Age	49.00 [40.00~56.00]	52.00 [43.00~64.00]	50.00 [41.00~58.00]	<0.001
Gender (M:F)	529:123	214:46	743:169	0.751
TBSA	31.00 [20.00~45.00]	65.00 [40.00~80.50]	37.00 [22.00~60.00]	<0.001
Type				<0.001
- FB	498 (76.38%)	229 (88.08%)	727 (79.71%)	
- EB	74 (11.35%)	6 (2.31%)	80 (8.77%)	
- SB	49 (7.52%)	19 (7.31%)	68 (7.46%)	
- CoB	16 (2.45%)	6 (2.31%)	22 (2.41%)	
- ChB	15 (2.30%)	0 (0.0%)	15 (1.64%)	
Inhalation	389 (59.66%)	193 (74.23%)	582 (63.82%)	<0.001
Hangang	128.00 [118.00~138.00]	158.00 [147.00~174.00]	133.00 [122.00~149.00]	<0.001
ABSI	8.00 [7.00~10.00]	12.00 [10.00~13.00]	9.00 [7.00~11.00]	<0.001
LOS	8.00 [2.00~21.00]	10.00 [3.00~19.00]	9.00 [2.00~21.00]	0.575

Table 2. Comparison of Procalcitonin Survival and Death Groups by Weeks

Mortality	Survivors	Non-survivors	Total	P
1st week	0.69 [0.33~2.22], (n=526)	4.39 [1.54~12.93], (n=216)	1.18 [0.45~4.39], (n=742)	<0.001
2nd week	0.62 [0.32~1.38], (n=279)	2.75 [0.92~6.07], (n=128)	0.88 [0.40~2.44], (n=407)	<0.001
3rd week	0.47 [0.25~1.12], (n=214)	2.73 [0.91~9.52], (n=85)	0.67 [0.32~2.34], (n=299)	<0.001
4th week	0.50 [0.20~1.50], (n=157)	3.64 [1.32~9.51], (n=52)	0.84 [0.32~2.68], (n=209)	<0.001

Fig. 1. Change of procalcitonin over time between survivors and non-survivors.

Fig. 2. ROC curve at each point.

der the ROC curve)은 첫째 주에서 넷째 주까지 각각 0.786 (95% 신뢰구간: 0.751~0.820), 0.784 (95% 신뢰구간: 0.737~0.831), 0.806 (95% 신뢰구간: 0.755~0.858), 0.824 (95% 신뢰구간: 0.767~0.882)였으며, PCT level의 cut-off값은 각각 1.19, 1.32, 0.67, 1.03임을 확인하였다. 모든 주에서 AUC값은 0.5보다 높았으며, 각각의 차이는 통계학적으로 유의미

하지 않았다(Fig. 2).

고 찰

세계보건기구(WTO)에 따르면 화재로 인한 화상으로 매년 2억 6천만 명이 사망한 것으로 추산된다. 과거에는 화상상해 이후의 염증 매개체의 방출과 조직손상으로 인한 혈관 투과성 증가 및 전해질 손실을 통한 화상쇼크가 사망의

첫 번째 원인이었다. 패혈증의 치료에 있어 조기진단과 치료는 사망률을 낮추는 데 있어 중요하며, 2002년 제시된 surviving sepsis campaign (SSC)의 국제임상진료지침의 지속적 갱신에 따라 초기패혈증의 치료에서의 수액, 항생제, 승압제의 사용에 따른 사망률이 감소하는 경향을 보이고 있으나, 중증 패혈증에서의 사망률은 유의미한 변화가 없다.

상기의 진단 기준에 감염의 정의에 맞는 배양 양성 감염, 병리조직 검사, 항균제에 대한 임상적인 반응 중 한 가지의 조건이 맞을 경우 화상 패혈증으로 정의된다.

실제 우리나라의 2011년부터 2015년까지 5년간 패혈증으로 진단된 중증 화상 환자의 비율은 각각 43.3%, 54.3%, 46.4%, 51.9% 및 43.9% 확인되었다. 최근의 연구에서 패혈증의 조기발견 및 항생제 지속여부 등의 결정에 있어 serum PCT level은 biomarker 등과 함께 보조적으로 사용하는 것이 효과적이라고 확인되며, 예후인자로서의 PCT의 유용성에 대한 연구가 진행되었다.

예를 들어, 첫 72시간 동안의 PCT 변화여부가 ICU score와는 무관하게 패혈증 환자의 사망률 예측에 사용될 수 있음을 확인했던 연구 결과가 있었다[7].

그 외에도 PCT의 사망예측인자로서의 활용 및 유용성에 대한 여러 연구가 있었다. 한 연구에서는 패혈증이 의심되는 환자에게 있어 첫 72시간 동안의 PCT 변화는 ICU 위험 점수(APACHE IV and Simplified Acute Physiology Score II)와 무관하게 패혈증 환자의 ICU 및 원치 않는 사망률에 대한 예측인자였다. 미국 전역의 13개 연구기관을 포함한 MOSES Study에서는 처음 4일 동안 PCT의 변화가 심각한 패혈증 또는 패혈성 쇼크로 진단된 환자의 생존을 예측하는 것으로 나타났다[8]. 또 다른 연구에서는 화상 손상 후 처음 5일 동안의 패혈증 환자군 및 비패혈증 환자군 사이에서의 PCT 변화를 통해 패혈증 진단에 도움이 되고 치료적인 접근을 더 효과적으로 할 수 있음이 확인되었다[9].

이전의 다른 연구에서 확인된 패혈증 진단 및 중증도 평가에서의 PCT의 유용성[10]을 토대로 본 연구에서는 급성기 패혈증을 지난 burn sepsis 환자들을 생존군과 사망군으로 나누어 각 주차 동안 연속적인 PCT의 수치 변화가 있는지 확인했다. 각 주차에서의 생존군과 사망군의 PCT 수치는 유의미한 차이가 있었으나($P<0.001$), 양쪽 모두 1주차에서 4주차까지의 시간의 변화에 따른 수치의 변화는 유의미한 차이가 없었다($P=0.09$).

Cut off value의 경우 1주차부터 4주차까지 0.5 이상의 값이 확인되었다. 화상 환자에서는 화상 자체로 인한 감염 수치 증가가 동반될 가능성이 높기 때문에 다른 패혈증이 발생한 중환자군과 비교했을 때 엄격한 값의 적용보다는

사망가능성이 높을 수 있다는 인지하에 임상적 주의를 기울일 필요가 있다.

이번 연구의 제한점은 먼저 후향적 연구로 각 주마다 측정된 여러 PCT 값이 있었으나, 측정일 및 측정시간이 상이한 데이터를 갖고 비교하였기에 추후에는 PCT측정기준의 체계화(시간, 시기, 측정위치-line or peripheral, 정량)를 통해 데이터를 획득하여 비교하는 전향적 연구가 필요할 것으로 되었다. 또한 ABSI (Abbreviated Burn Severity Index) 점수는 연령, 성별, 전신 표면적(TBSA) 비율, 전체 두께 및 흡입 상해의 5가지 변수에 기초하여 각 환자에 대해 계산되었으며, Table 1에서와 같이 생존/사망군의 ABSI (8점:12점, <0.001)로 통계적 유의미한 차이가 있었다. 다만 ABSI의 경우 변수가 여럿이라는 점에서 추후 각각의 변수를 severity 정도에 따라 보완하여 ABSI를 활용한 결과의 신뢰도 상승을 위한 점수의 표준화가 필요할 것으로 생각되었다. 마지막으로 단독 기관에서의 자료를 바탕으로 연구가 진행되었기에 다기관에서의 자료를 바탕으로 연구를 진행하여 결과의 차이 점등에 대한 연구가 필요로 하는 점이였다.

결론

본 연구를 통해 패혈증이 의심되는 화상환자에서 PCT의 활용이 사망 예측인자로서 생존군과 사망군을 예측하는 데 유용하며, 제한점을 보완한 추후의 연구를 통해 PCT의 활용도를 높이는 방안이 필요하다.

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801-10.
2. Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. BMJ 2011;342: d3245.
3. Gul F, Arslantas MK, Cinel I, Kumar A. Changing definitions of sepsis. Turk J Anaesthesiol Reanim 2017;45:129-38.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
5. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res 2007;28:776-90.
6. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. Ann Emerg Med 1982;11:260-2.

7. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care* 2013; 17:R115.
8. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) study. *Crit Care Med* 2017;45: 781-9.
9. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, Vaz M, Marques M, Tourais I, et al. Procalcitonin kinetics after burn injury and burn surgery in septic and non-septic patients - a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2018;18:122.
10. Park T, Lim CM, Koh Y, Hong SB. Utility of serum procalcitonin for diagnosis of sepsis and evaluation of severity. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2011;70.