

조기목적지향치료(Early Goal Directed Therapy, EGDT) 적용 환자의 예후 예측 도구로서 중증도 점수체계의 효율 평가

연세대학교 의과대학 응급의학교실

윤인기 · 정태녕 · 김선욱 · 유제성 · 박유석 · 박인철

Assessment of Severity Scoring Systems for Predicting the Prognosis of Early Goal Directed Therapy (EGDT) Enrolled Patients

Inki Yoon, M.D., Tae Nyoung Chung, M.D., Sun Wook Kim, M.D., Je Sung You, M.D., Yoo Seok Park, M.D., In Cheol Park, M.D.

Purpose: Mortality in emergency department sepsis (MEDS), sepsis-related organ failure assessment (SOFA), multiple organ dysfunction score (MODS), and serum lactate levels have shown their efficacy in the early detection of patients with a bad prognosis. However, those studies did not consider differences in treatment protocols and could not rule out the interference of these differences in treatment modalities. Hence, we aimed to assess the performance of MEDS, MODS, SOFA, and serum lactate levels for predicting a bad prognosis in patients scheduled for identical, standardized treatment protocols, EGDT.

Methods: Medical records of patients who visited a tertiary level teaching hospital and were enrolled in an EGDT program between October 2009 and May 2010, were retrospectively reviewed. MEDS, SOFA, and MODS scores were calculated and recorded along with serum lactate levels. Receiver operating characteristics (ROC) curves of those predictors of mortality were plotted, Bivariate correlation analyses with overall lengths of admission and ICU lengths of stay were done for surviving patients.

Results: None of the diagnostic methods (serum lactate level, MEDS, SOFA, MODS) showed a significant differ-

ence on ROC analysis ($p=0.819, 0.506, 0.811, 0.873$, respectively). Bivariate correlation analyses of MEDS, SOFA, MODS and overall lengths of admission showed significant results ($p=0.048, 0.018, \text{and } 0.003$, respectively). Pearson correlation coefficients were, 0.263, 0.312, and 0.381). Only MEDS showed a significant correlation with intensive care unit (ICU) length of stay ($p=0.032$, Pearson correlation coefficient = 0.332).

Conclusion: Neither MEDS, SOFA, MODS, nor serum lactate level can predict mortality in EGDT-enrolled patients. MEDS may be correlated with ICU length of stay.

Key Words: Treatment Outcome, Sepsis, Severity of illness index

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

패혈증은 병원내 전체 사망률의 높은 비중을 차지하며 중환자실 입원의 주요 원인이 되고 있다^{1,2)}. 이로 인해 중증 패혈증의 경우 그 특성 및 치료법을 연구하기 위해 많은 노력과 자원이 투자되고 있으며, 일부 연구를 통해 초기의 적절한 경험적 항생제 투여가 사망률의 유의한 감소와 관련되어 있음이 밝혀졌다³⁻⁷⁾. Rivers 등⁸⁾은 패혈증의 초기 단계에서 조기 목적 지향 치료(early goal-directed therapy, EGDT)를 적용하여 이환율, 사망률, 혈관수축제 사용 빈도 및 의료 비용 등이 유의하게 감소함을 보고하였으며, 이를 바탕으로 패혈증의 예후를 향상시킬 수 있는 최선의 방법으로 초기의 적극적인 치료가 제시되고 있다⁹⁻¹¹⁾.

조기에 적극적인 치료를 시행하기 위해선 환자의 상태가 악화되기 이전에 신속하게 질환을 인지하는 것이 무엇보다 중요하다. 이를 위해 패혈증의 조기인지를 위한 여러 중증도 분류도구들에 대한 연구가 이뤄졌는데, 이 중 mortality in emergency department sepsis (MEDS) 점수체계의 경우 응급진료 단계에서 중증패혈증으로 이환되어 사망할

책임저자: 정 태 녕
서울특별시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 02) 2228-2460, Fax: 02) 2227-7908
E-mail: hendrix74@gmail.com

접수일: 2010년 9월 10일, 1차 교정일: 2010년 9월 25일
게재승인일: 2010년 10월 25일

위험도를 예측함에 있어 정확성과 신뢰성이 높은 평가도구로 평가되고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 특히 Chung 등¹⁵⁾은 응급의료센터에 발열을 주소로 내원한 환자를 대상으로 한 연구를 통해 MEDS를 비롯하여 multiple organ dysfunction score (MODS) 및 sepsis-related organ failure assessment (SOFA) 점수가 모두 국내 환경에서 조기에 패혈증의 환자의 사망을 예측하는데 유용한 도구임을 보인 바 있다.

앞서 언급된 조기인지도구들의 경우 치료 여부나 치료 프로토콜 차이와 상관없이 최종결과로서 사망에 대한 예측력만을 평가한 것으로, 실제 이 도구들이 동일한 치료를 시행하는 경우에서도 이환(morbidity)을 포함한 포괄적인 예후 예측이 가능한지에 대해서는 평가되어 있지 않다. 이에 저자들은 중증 패혈증으로 동일한 치료 프로토콜에 포함된 환자를 대상으로, 기존의 연구를 통해 국내의 응급진료 환경에서도 적합한 예측도구로 알려진 MEDS, MODS, SOFA 점수체계 및 혈청 젖산농도가 환자의 사망이나 치료소요기간 등과 같은 예후를 예측할 수 있는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법

2009년 10월 1일부터 2010년 5월 31일까지 8개월간 서울 소재의 상급종합병원 응급의료센터를 방문한 환자 중 체온이 $<36^{\circ}\text{C}$ 또는 $>38^{\circ}\text{C}$, 맥박수가 >90 회/분, 호흡수가 >20 회/분 또는 $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, 백혈구수가 $< 4,000/\mu\text{l}$ 또는 $> 12,000/\mu\text{l}$ 또는 미성숙 호중구수 $>10\%$ 인 경우 중 2가지 이상에 해당되는 전신염증반응을 보이면서 수액 치료에 반응하지 않는 쇼크나 4 mmol/L 이상의 혈청젖산 농도를 보여 EGDT가 적용되었던 환자 전체를 대상으로 한 후향적 코호트 연구를 시행하였다(Appendix 1). 15세 미만, 임신, 급성뇌혈관사고, 급성관상동맥증후군, 중심정맥삽관술의 급기증, 급성위장관출혈, 외상, 약물 과량투여, 응급수술이 필요한 상황, 소생시도포기 상태(DNAR status)에 해당되는 환자들은 본 연구에서 제외되었다.

연구대상자의 의무기록을 통해 성별, 나이, 응급실 체류 시간(일), 응급실 내원 당시 측정된 초기 혈압(mmHg), 맥박수(회/분), 글래스고혼수척도(Glasgow coma scale, GCS), 동맥혈 산소 분압(PaO_2 , mmHg), 혈소판 수치($/\mu\text{l}$), 혈청 크레아티닌 농도(mg/dL), 총 혈청 빌리루빈 농도(mg/dL), 혈청 젖산농도(mmol/L), 최초 정주한 도파민 투여량($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 또는 노르에피네프린의 투여량($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 중환자실 재실일수(일), 총 입원일수(일), 응급실에서의 거취 결정, 진단명 및 최종 진료 결과를 조사하였다. MEDS 점수의 경우 일반적인 우리나라 진료 환경에서 통상 검사 항목에 포함되지 않는 락타제균을 제외한 간략 MEDS (abbreviated MEDS) 점수를 사용하였다¹⁶⁾.

통계분석은 PASW 17.0(SPSS Inc, Chicago, USA)을

이용하였다. 생존군과 사망군 간 인구학적 지표와 각 중증도 점수를 비교하기 위해 t검정을 시행하였으며, 병동 입원군과 중환자실 입원군 간의 EGDT적용시점 비교를 위해서는 Mann-Whitney U 검정이 사용되었다. 각 점수 체계의 사망 예측능력을 알기 위해 각각의 사망에 대한 수신자 조작 특성(receiver operating characteristics, ROC) 분석을 시행하였다. MEDS 점수에 따른 생존기간의 영향을 보기 위해 점수가 9점 이상인 군과 미만인 군으로 나눠 Kaplan-Meier 생존곡선을 구하고 로그순위방편을 이용해 비교하였다. 군별 점수의 기준은 12점에서 생존기간의 차이를 보였던 Chen 등¹³⁾의 연구를 근거로, 간략 MEDS의 경우 원 점수체계에 비해 3점에 해당하는 락타제균 항목이 빠졌음을 고려하여 9점으로 결정하였다. 이환을 포함한 포괄적인 예후와의 상관관계를 파악하기 위해 생존자를 대상으로 각 평가인자와 총 입원일수 및 중환자실 재실일수에 대한 상관분석을 시행하였다. 각 분석의 결과는 p 값이 0.05 미만일 경우 유의한 것으로 해석하였다.

결 과

연구기간 내 응급의료센터에 내원한 환자 중 총 80명이 기준을 충족하여 EGDT 치료를 받았으며, 80명 모두 연구에 포함되었다. 응급의료센터에서 EGDT 프로토콜이 적용된 전체 대상자 중 61명(76.3%)이 중환자실로 입실하였고, 18명(23.5%)이 응급의료센터에서 프로토콜을 진행한 뒤 일반병실로 입원하였으며, 1명(1.3%)은 응급의료센터에서 사망하였고, 총 사망자 수는 23명이었다(사망률 28.8%, Fig. 1). 응급의료센터에서 EGDT 적용 후 6시간 이내 목표가 달성한 환자수는 42명으로 전체 대상자의 52.5%였으며, 이 중 31명은 중환자실에서, 11명은 응급의료센터에서 목표를 달성하였다. 중환자실로 입원한 환자 중 34명(55.7%), 일반병실로 입원한 환자 중 8명(44.4%), 그리고 사망군 중 10명(43.5%), 생존군 중 32명(56.1%)에서 6시간 이내 목표를 달성했으며 각각 양 군간 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.432, 0.333$). 응급의료센터 내원 후 EGDT가 적용된 시간의 중앙값은 89분이었으며 중환자실로 입원한 군의 경우 86분, 일반병실로 입원한 군의 경우 97분, 그리고 사망군의 경우 93분, 생존군의 경우 89분으로 각각 양 군간 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.770, 0.466$). 대상자의 평균연령은 63.5세, 여성은 47명으로 전체의 58.8%였고 혈청 젖산농도, MEDS, SOFA, 및 MODS 점수의 평균값은 각각 4.2, 6.7, 9.6, 및 7.6이었으며 생존군과 사망군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 패혈증의 감염원으로는 위장관계 원인이 32.5%로 가장 많은 빈도를 차지했으며 요로감염(25%), 폐렴(20%), 기타 연부조직 감염(5%), 중추신경계 감염

(2.5%)의 빈도수를 보였고, 정확한 감염원을 알 수 없었던 경우도 전체의 15%를 차지하였다. ROC 분석 결과 혈청 젖산농도, MEDS, SOFA, 및 MODS 모두 유의한 사망 예측을 보이지 못했다($p=0.819, 0.506, 0.811, 0.873$). Kaplan-Meier 생존분석 결과 생존일수의 추정 중앙값은 58일 (95% 신뢰구간, 33일~83일)이었으며 MEDS 점수가 9점 이상인 군과 미만인 군 간에 유의한 생존기간의 차이를 보이지 않았다($p=0.630$). 대상자 중 생존한 57명의 평균 중 입원일수는 20일로 상관분석의 결과 MEDS, SOFA,

MODS 점수가 유의한 양의 상관관계를 보였으며 ($p=0.048, 0.018, 0.003$, 피어슨 상관계수= $0.263, 0.312, 0.381$), 혈청 젖산농도는 유의한 상관관계를 보이지 못했다($p=0.377$, Fig. 2A). 응급의료센터에서 중환자실로 입원한 환자 중 생존한 42명의 평균 중환자실 재실일수는 5일로 상관분석의 결과 MEDS 점수만 유의한 상관관계를 보이고 ($p=0.032$, 피어슨 상관계수= 0.332), SOFA, MODS 점수 및 혈청 젖산농도는 유의한 상관관계를 보이지 않았다($p=0.100, 0.191, 0.415$, Fig. 2B).

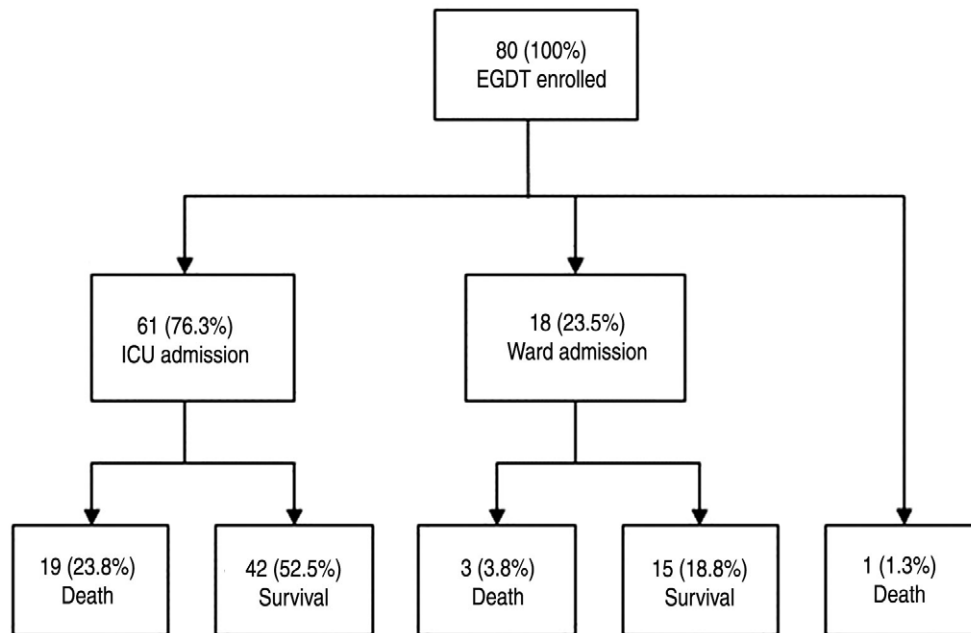


Fig. 1. Final results of the subjects.
EGDT: Early Goal Directed Therapy.

Table 1. Baseline data of the subjects.

	Total	Comparison between the groups		<i>p</i> -value
		Survival (n=57)	Death (n=23)	
Age (yrs)	63.5 ± 15.3	61.8 ± 16.2	67.7 ± 12.2	0.121
Female, Number (%)	47 (58.8)	34 (59.6)	13 (56.5)	0.807
Lactate (mmol/L)	4.2 ± 3.4	4.1 ± 3.1	4.3 ± 4.3	0.824
MAP (mmHg)	58.2 ± 1.2	58.7 ± 1.6	57.1 ± 1.8	0.570
Heart rate (/minute)	102.7 ± 2.5	103.4 ± 3.2	100.9 ± 3.6	0.611
ED stay (hours)	6.2 (21.1)	8.2 (24.0)	4.6 (5.3)	0.981
MEDS	6.7 ± 3.2	6.5 ± 3.0	7.2 ± 3.6	0.371
SOFA	9.6 ± 2.7	9.6 ± 2.7	9.7 ± 2.8	0.882
MODS	7.6 ± 2.7	7.6 ± 2.6	7.5 ± 2.9	0.911

All numerical values on table: mean ± standard deviation, except for female and ED stay: median (interquartile range).

All *p*-values are the results of *t*-test except for female (Fischer's exact test) and ED stay (Mann-Whitney U test).

MAP: mean arterial pressure

ED: emergency department

MEDS: mortality in emergency department sepsis

SOFA: sepsis-related organ failure assessment

MODS: multiple organ dysfunction score

고 찰

본 연구는 동일한 프로토콜을 적용하여 치료받은 환자들만을 대상으로 중증도 점수체계 및 예후 예측인자의 포괄적인 예후 예측력을 알아 본 최초의 시도였다. 패혈증 의심 환자를 대상으로 한 기존의 연구들에서 뛰어난 사망 예측 능력을 보였던 MEDS, SOFA, MODS 점수, 및 혈청 젖산 농도 모두, 동일한 EGDT 프로토콜이 적용된 본 연구 대상군에 대해서는 유의한 사망 예측력을 보이지 못했으며 생존한 연구대상자의 총 입원일수의 경우 MEDS, SOFA, 및 MODS 점수, 중환자실 재실일수의 경우 MEDS 점수와 유의한 상관관계를 보였다^{12,14,15}.

MEDS, SOFA, MODS 점수, 및 혈청 젖산농도 모두 유의한 사망 예측을 보이지 못한 결과는 MEDS, SOFA, MODS 점수 모두에서 우수한 예측력을 보였던 Chung 등¹⁵의 연구나 MEDS 점수 혹은 혈청 젖산농도 각각의 유의한 사망 예측을 보였던 기존 연구들의 결과와 상충된다^{13,16-18}. 특히 Chen 등¹³과는 MEDS 고점수 군과 저점수 군간 생존기간의 비교에서 유의한 차이를 보이지 못한 결과에서도 상반된 양상을 보인다. 이는 본 연구와 유사하게 EGDT 적용 환자를 대상으로 각 중증도 평가체계의 사망 예측력을 평가한 Nguyen 등¹⁹의 결과와 동일한 양상으로 저자들은 그 이유로 전체 사망률이 10% 가량이었던 기존 연구의 대상군들과 달리 중증 패혈증 이상의 고위험군으로 구성된 대상군 특성의 차이를 들었다. 하지만 마찬가지로 중증 패혈증을 대상군으로 하였던 Chen 등¹³의 결과를 고려할 때, 단순히 연구대상 특성의 차이보다는 EGDT 적용 자체와의 관련을 생각해 볼 수 있다. 특히 EGDT 도입 시점 전, 후의 환자를 대상으로 MEDS 점수의 예측력을 평가

하였고, EGDT 도입 이전의 군에선 유의한 예측력을 보였던 반면 이후의 군에선 유의하지 않았던 Jones 등²⁰의 결과가 이를 뒷받침해준다. 기존에 중증 패혈증 환자를 대상으로 한 연구에서도 유의한 독립적 사망예측 인자로 분석되었던 혈청 젖산 농도 또한 유의한 사망예측을 보이지 못한 결과는 EGDT 적용 적응증에 이미 상승된 혈청젖산농도가 포함되었던 것과 관련이 있을 것으로 보이며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

동일한 치료 프로토콜이 적용되었음을 고려할 때, 생존 환자에서 MEDS, SOFA, MODS 점수와 총 입원일수 간에 유의한 상관관계를 보인 결과는 각 점수들이 전반적인 질환의 이환 정도와 관련이 있고 치료경과에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 특히 MEDS 점수와 중환자실 재실일수와의 유의한 상관관계가 이를 뒷받침하며, 이는 Chen 등¹³은 보여주지 못했던 결과이다. 중증 패혈증 환자에서 중환자실 재실일수가 연장되며, 이로 인해 많은 의료 비용이 발생하는 것을 보인 기존의 연구들을 고려할 때, 높은 MEDS 점수를 보이는 경우 치료계획 단계에서 비용효과적인 측면에 대한 고려가 더욱 필요할 것으로 판단된다^{21,22}.

본 연구에서 중증 패혈증 환자의 치료임에도 유의한 수의 대상자가 일반병실로 입원하였는데, 중환자실 입원군과 일반병실 입원군 간의 비교에서 6시간 이내 목표달성률이나 EGDT 적용시간에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았던 결과는, 해당 거취결정이 초기 중증도나 조기 목표달성과 같은 이유보다는 중환자실 과밀화로 인한 입원대기 등과 같은 비임상적 이유로 인한 것일 가능성을 시사한다.

본 연구의 결과는 연구의 대상이었던 EGDT 적용 환자의 예후평가에 우선적으로 적용될 수 있다. 하지만 동일 치료 프로토콜 하에서 치료기간과 유의한 상관관계를 보인 저자들의 결과는 해당 점수체계가 다른 요인이 배제된 상

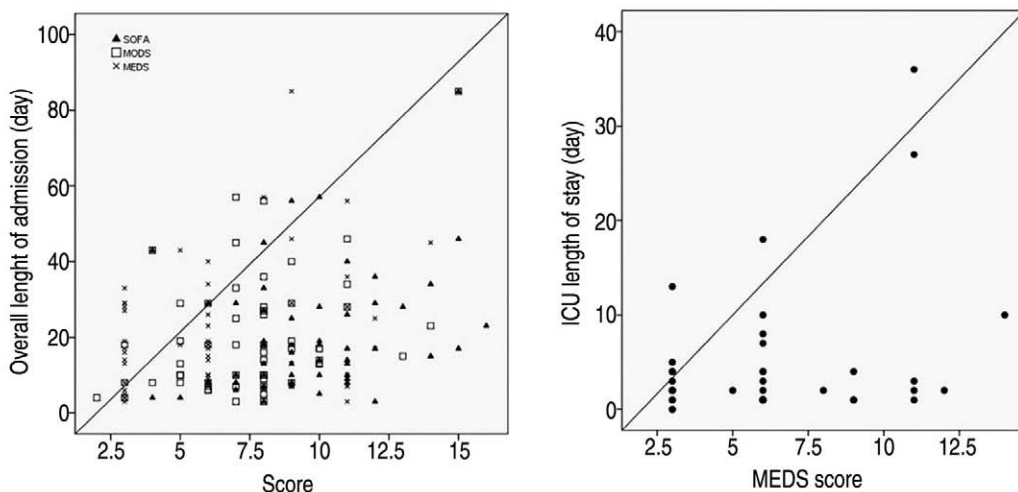


Fig. 2. Scatter plots of (A) MEDS, SOFA, MODS vs overall length of admission, (B) MEDS vs ICU length of stay. MEDS: mortality in emergency department sepsis, SOFA: aepsis-related organ failure assessment, MODS: multiple organ dysfunction score, ICU: intensive care unit

태에서 치료경과와 비교적 독립적인 상관성이 있음을 시사하며, 이는 특정 치료 방침에의 적용에만 국한되지 않을 것이라 판단된다.

끝으로 본 연구에는 몇 가지 제한점이 있음을 밝힌다. 첫째, 일개 대학병원에서 소규모의 환자만을 대상으로 한 후향적 코호트 연구 설계 자체에서 발생하는 문제점을 들 수 있다. 지속적인 생체징후 감시자료를 분석한 본 연구의 특성상 후향적 연구설계는 정확한 EGDT 적용시점이나 이에 따른 생체징후의 변화양상을 정확히 파악하기 어렵게 할 가능성이 있다. 특히 적은 표본수와 대상선정에 있어 편이의 가능성이 있는 연구설계를 고려할 때, 본 연구에서 보여진 유의하지 않은 결과들은 검정력의 한계와 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다. 둘째, 치료 프로토콜은 통일했지만 균배양 검사로 확진된 패혈증만을 대상으로 한 것이 아니기에 대상 집단의 동질성이 위배되었을 가능성을 고려할 수 있다. EGDT 프로토콜의 포함기준에 부합되어 적용되었던 환자의 중증도와 사망률에 미쳤던 요인이 패혈증이 아닌 다른 원인이었을 가능성을 배제할 수 없기 때문이다. 셋째, 본 연구에서 사용된 MEDS 점수의 경우 원 점수 체계가 아닌 간략 MEDS 점수였던 점을 들 수 있다. 하지만 이미 타 연구를 통해 간단 MEDS 점수 역시 충분한 패혈증 환자의 예후 예측력을 갖고 있음이 보여졌기에 본 연구의 결과를 받아들임에 큰 문제가 되지는 않을 것으로 판단된다.

결론

EGDT 프로토콜이 적용된 환자에 있어 내원 초기의 MEDS, SOFA, MODS 점수, 및 혈청 젖산농도 모두 유의하게 사망을 예측하지 못한다. 생존환자의 경우 MEDS, SOFA, 및 MODS 점수는 총 입원일수와 상관관계가 있으며, 중환자실로 입원하여 생존한 환자의 경우 MEDS 점수와 중환자실 재실일수 간에 상관관계를 보인다.

참고문헌

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:617-24.
3. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
4. From the bench to the bedside: the future of sepsis research. Executive summary of an American College of Chest Physicians, National Institute of Allergy and Infectious Disease, and National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Chest* 1997;111:744-53.
5. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
6. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem* 2004;50:1301-14.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
9. Patel GP, Gurka DP, Balk RA. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:390-6.
10. Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:354-63.
11. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 2006;130:1579-95.
12. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-5.
13. Chen CC, Chong CF, Liu YL, Chen KC, Wang TL. Risk stratification of severe sepsis patients in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:281-5.
14. Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB ; Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department: the Mortality in the Emergency Department Sepsis (MEDS) score. *J Emerg Med* 2009;37:319-27.
15. Chung TN, Oh JH, Cho KH, Lee JH, Kim SH. Application of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) scoring system in the evaluation of suspected sepsis in an emergency department. *J Korean Soc Emerg Med* 2007;18:150-8.
16. Vorwerk C, Loryman B, Coats TJ, Stephenson JA, Gray LD, Reddy G, et al. Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis. *Emerg Med J* 2009;26:254-8.
17. Sankoff J, Deitch K, Goyal M, Gaieski DF, Haukoos J. Predictive accuracy of a sepsis-related mortality score in

the emergency department: a modification of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score. *Ann Emerg Med* 2006; 48 Suppl 1:S47.

18. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaijeski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-7.

19. Nguyen HB, Banta JE, Cho TW, Van Ginkel C, Burroughs K, Wittlake WA, et al. Mortality predictions using current physiologic scoring systems in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle. *Shock* 2008;30:23-8.

20. Jones AE, Saak K, Kline JA. Performance of the Mortality in Emergency Department Sepsis score for predicting hospital mortality among patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med* 2008;26:689-92.

21. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2004;22:793-813.

22. Schmid A, Schneider H, Adlof A, Smolle KH, Edelmann G, Sporn P, et al. Economic burden of illness imposed by severe sepsis in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:697-701.

부록1. 세브란스병원 EGDT (SAFE) 프로토콜 2008 (version 2.0)의 적용증

I. Inclusion and Exclusion Criteria for EGDT (SAFE)

▷ Inclusion Criteria

A	SIRS	참고값
	BT	<36°C or >38°C
	HR	>90회/분
	RR	>20회/분 또는 PaCO ₂ < 32 mmHg
	WBC	<4000/ μ L or >12,000/ μ L or Immature Neutrophils > 10%*
B1	SBP<90 mmHg (after crystalloid 20~30 ml/kg)	
B2	Blood Lactate > 4 mmol/L	

* Immature Neutrophils 은 WBC 확인 후 추가로 요청함.

▷ Exclusion Criteria

- ① <15세
- ② Pregnancy
- ③ Acute CVA
- ④ Acute Coronary Syndrome
- ⑤ Acute Pulmonary Edema
- ⑥ Contraindication to Central Venous Catheterization
- ⑦ Active GI Bleeding
- ⑧ Trauma
- ⑨ Drug Overdose
- ⑩ A Requirement for Immediate Surgery
- ⑪ DNAR Status