

폐혈증에서 염증표지자 및
예후 예측인자로서의
Delta Neutrophil Index의 유용성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 석 정

폐혈증에서 염증표지자 및
예후 예측인자로서의
Delta Neutrophil Index의 유용성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 석 정

패혈증에서 염증표지자 및
예후 예측인자로서의
Delta Neutrophil Index의 유용성

지도교수 리 원 연

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2012년 1월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 석 정

이석정의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2012년 1월 일

감사의 글

벌써 2년의 대학원 과정이 마무리되고 또 다른 시작을 준비해야 할 때가 되었습니다. 그 동안 연구의 진행부터 논문의 완성까지 조언을 주시고 수련 기간 동안 진심을 다해 가르침을 주셨던 리원연 교수님께 감사드립니다. 항상 너그럽게 배려해 주시고 격려를 아끼지 않으셨던 용석중 교수님과 논문 심사 에 소중한 시간을 내어주시고 세심한 교정을 해 주신 어영 교수님께도 감사드립니다. 항상 따뜻한 격려로 든든한 지원군이 되어 주셨던 신계철 교수님과 김상하 교수님께도 감사드립니다. 연구 강사 기간 동안 가까이에서 위로와 힘이 되어 주었던 이선영 그리고 김종환 선생님에게 감사의 마음을 전합니다.

가족과 떨어져 타국에서 씩씩하게 헤쳐 나가며 누나에 대한 끝없는 믿음을 전해주는 동생에게 고마움을 전합니다. 살갑지 못한 딸을 묵묵히 지켜봐 주시고 지원해 주시는 아버지 그리고 어머니, 사랑하고 존경합니다.

논문이 나오기까지 관심과 격려를 보내 주신 모든 분들께 다시 한번 감사를 드리며 이 작은 결실을 바칩니다.

차례

그림 차례	ii
표 차례	ii
국문 요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	6
III. 결과	8
IV. 고찰	14
V. 결론	17
참고 문헌	18
영문 요약	21

그림차례

Figure 1. ROC curves of DNI and APACHE II score for mortality	12
---	----

표차례

Table 1. Demography	8
Table 2. Correlation between DNI and other parameters	9
Table 3. Positive rate of blood culture according to initial DNI level . . .	10
Table 4. Mortality according to initial and maximum DNI level	11
Table 5. DNI value according to survival status	11
Table 6. Mortality according to APACHE II score.	12
Table 7. Predictive value for mortality	13

국문요약

패혈증에서 염증 표지자 및 예후 예측 인자로서의 Delta Neutrophil Index의 유용성

패혈증은 중환자실 사망의 대표적인 원인으로 빠른 진단과 함께 질환의 중증도를 파악하는 것이 중요하다. 패혈증의 예측 인자로서 미성숙 과립구 수치
의 유용성에 대한 연구가 이루어지고 있고 최근 한 연구에서 자동 혈구 분석기로 미성숙 과립구의 수를 추정하여 Delta neutrophil index (DNI)로 정의하고 패혈증의 중증도와
의 연관성을 보고하였다. 이에 DNI가 패혈증의 예후를 반영하는 지표로 사용이 가능한지 검토해 보고자 하였다.

2009년 10월 1일부터 2010년 3월 30일까지 중환자실에 입원한 비수술적 패혈증 환자 122명의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 모든 환자에서 자동 혈구 분석기(ADVIA 2120, Siemens, Inc, USA)를 이용해 DNI를 계산하였고, C-반응단백, 프로칼시토닌 등의 염증 지표, 혈구 수, 응고 및 용해 지표, 혈액 배양 양성률과 DNI의 상관 관계를 분석하였다. 예후 예측 능력을 평가하기 위해 환자 사망에 대한 DNI의 Receiver operating characteristic (ROC) 곡선 분석을 하여 APACHE II 점수의 곡선과 비교하였다.

DNI는 C-반응단백($r=0.326$, $p<0.001$), 프로칼시토닌($r=0.415$, $p<0.001$)과 양의 상관관계를 보였으며 항트롬빈 III($r=-0.316$, $p=0.001$)와는 음의 상관관계를 보였다. 내원 당시 DNI($p=0.043$)와 입원 중 최대

DNI($p < 0.001$)가 높은 환자군에서 사망률이 증가하는 경향을 보였다. ROC 곡선의 Area under curve (AUC)는 최대 DNI (AUC=0.712)가 내원 당시 DNI (AUC=0.533) 및 APACHE II 점수(AUC=0.650)보다 높았으며 최대 DNI의 사망 양성 예측도는 73.1% (cut-off value: 20%)로 APACHE II 점수 (60.9%, cut-off value: 25)보다 높았다.

결론적으로 패혈증 환자에서 내원 당시 DNI는 염증 지표로 이용될 수 있고 치료 중 상승된 DNI는 환자의 사망 예측 지표로 간단하게 사용할 수 있어 유용할 것이다.

패혈증에서 염증 표지자 및 예후 예측 인자로서의

Delta Neutrophil Index의 유용성

지도교수 리 원 연

연세대학교 대학원 의학과

이 석 정

I. 서론

패혈증은 중환자실 사망의 가장 대표적인 원인 중 하나이며 그 발병률은 점차 증가 추세이다.^{1, 2} 패혈증 환자의 사망률을 줄이기 위해서는 빠른 진단 뿐만 아니라 질환의 중증도가 심한 환자군을 찾아내어 적절한 처치를 시행하는 것이 중요하다. 이에 패혈증의 분류 체계를 정립하려는 노력을 계속해 왔지만 아직 임상에 일반적으로 적용할 수 있는 방법이 자리잡지 못했고 여러 가지 생체 징후나 지표 혹은 점수 평가법을 통해 중증도와 예후를 예측하고 있다.^{1, 3}

패혈증 환자에서 예후 예측 인자로 사용되고 있는 방법 중 일반적으로 많이 사용하고 있는 것이 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II 점수를 계산하는 방법이다. Richards 등⁴은 지역사회 획득 패

럼으로 인해 발생한 패혈증 환자의 사망률 예측 지표를 비교한 연구에서 APACHE II 점수가 25 이상인 환자에서 유의하게 재원기간 사망률이 높았다고 보고했다. 그러나 APACHE 점수는 여러 항목의 점수를 합산하는 방법으로 복잡한 계산법을 따르며 자동 계산 프로그램이 없이는 많은 시간과 노력이 필요하다는 단점이 있다. 측정이 편리한 생체 지표 중에서는 프로칼시토닌 (procalcitonin)과 C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 등이 패혈증의 진단이나 예후를 예측하는 데 사용이 가능하다.⁵⁻⁸ 그러나 대부분 염증 반응이 있을 때 수치가 빠르게 상승하는 특성을 이용해 중증 감염 등의 진단에 많이 이용되고 있으며 예후를 예측하고 치료 반응을 확인하는 지표로서의 기능에 대해서는 그 연구가 상대적으로 미비하다. Lobo 등⁷은 CRP와 중증 환자의 사망률 및 장기 부전의 관계를 밝힌 연구에서 사망자에서 생존자보다 CRP가 높은 것을 확인하였지만 사망률 예측도(predictive value)는 APACHE II 점수 혹은 sequential organ failure assessment (SOFA) 점수보다 우월하지 못하다는 결론을 보여주었다.

미성숙 과립구 수치가 패혈증의 예측 인자로 유용한지에 대해서 여러 연구가 이루어지고 있다.^{9, 10} 대부분 감염 여부 혹은 혈액 배양 양성률과의 상관 관계를 분석하였고 긍정적 결과를 얻었으나, 낮은 예민도를 제한점으로 평가했다.^{9, 10} 미성숙 과립구의 측정은 연구자가 도말 슬라이드를 보고 직접 측정하는 방법이 있고 혈구 분석기를 이용한 자동 측정 방법이 있다. 과거에 사용하던 직접 측정 방법은 혈구 분석의 형태적 기준이 주관적이고 연구자간 변이가 많아 한계가 있었다.¹ 자동 혈구 분석기의 한 종류인 ADVIA 2120

(Siemens, Inc, USA)은 백혈구 식별에 두 가지 방법을 사용하고 있는데, 세포와 핵의 크기와 모양을 기준으로 분석하는 방법인 호염기구세포상(Basophil cytogram)과 myeloperoxidase (MPO) 반응을 이용한 방법인 과산화효소세포상(Peroxidase cytogram)이 그것이다. 미성숙 과립구는 전자의 방법에서는 단핵구 영역에 표시되지만 후자의 방법에서는 호중구 영역에 표시되므로 이 두 가지 방법으로 측정된 다핵구(polymorphonuclear cell)의 차이를 계산하면 미성숙 과립구의 수를 추정할 수 있다. Nahm 등¹¹은 이 계산된 값을 Delta neutrophil index (DNI)로 정의하고 슬라이드 도말 표본에서 직접 측정된 미성숙 과립구 수치와 양의 상관관계($r=0.75$, $p<0.05$)를 보인다는 것을 확인하였다. 또한 패혈증의 진단과 예후를 나타내는 여러 지표와 DNI의 연관성을 보고하였다. 그러나 이들의 연구에서는 현재 가장 신뢰도가 높은 패혈증의 생체 지표인 프로칼시토닌을 연구에 포함시키지 않았고 예후 예측에 많이 쓰이고 있는 시스템인 APACHE 점수와 같은 점수 평가법과의 비교가 없었다는 것이 한계점이다.

본 연구에서는 패혈증으로 중환자실에 입원한 환자들의 여러 혈액 검사 요소와 DNI의 상관 관계를 밝히고 패혈증에서 DNI가 질환의 중증도와 예후를 예측하는 데 유용한지를 밝히고자 하였다.

II. 대상 및 방법

2009년 10월 1일부터 2010년 3월 30일까지 연세대학교 원주기독병원의 응급실에 내원하여 중환자실로 입원한 437명을 후향적으로 검토하였고, 이 중 비수술적 폐혈증 환자는 129명이었으며 지속적인 입원 치료 중이라 일차 종말점(primary end point)를 알 수 없는 7명을 제외한 122명을 연구에 포함시켰다. 폐혈증의 정의는 The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee의 지침대로 감염이 있는 전신 염증 반응(systemic inflammatory response)의 경우로 하였고, 감염(infection)은 감염체를 확인한 경우뿐만 아니라 영상의학적 소견을 비롯해 임상적으로 감염 기원의 존재가 강력히 의심되는 경우는 모두 포함시켰다.^{1,3}

모든 환자는 내원 당일 자동 혈구 분석기(ADVIA 2120, Siemens, Inc, USA)을 이용해 전혈구계산(complete blood count, CBC)을 시행하였고 DNI를 자동 계산하였다. DNI의 계산식은 다음과 같다.:

$$\text{DNI} = (\text{the leukocyte subfraction assayed in the MPO channel by cytochemical reaction}) - (\text{the leukocyte subfraction counted in the nuclear lobularity channel by the reflected light beam}).^{11}$$

내원 당시 DNI와 입원 후 치료를 받는 중 최고 수치를 보인 DNI를 토대로 분석하였다. 내원 시 DNI와 최고 DNI는 총 4그룹으로 분류하여 각 그룹에서 혈액 배양 양성률과 사망률을 분석하였다: 그룹1(DNI<5%, n=77), 그룹2(5≤DNI<20%, n=20), 그룹3(20≤DNI<40%, n=6), 그룹4(DNI≥40%,

n=2). 혈액 배양은 처방 후 1일 이내에 2개 이상의 배양병에서 동일한 병원성 균종이 분리되거나 감염 기원으로 추정되는 병변에서 시행한 배양검사와 같은 균이 혈액 배양에서 분리된 경우에 양성으로 판정하였다. 피부 상재균일 가능성이 높은 *Corynebacterium* species, *Propionibacterium* species, *Bacillus* species, Coagulase-negative *Staphylococci* 등이 혈액 배양에서만 분리된 경우에는 오염으로 간주하였다. 또한 내원 당시 DNI와 최고 DNI의 차이는 생존자와 사망자 사이에 어떤 차이를 보이는지 분석하였다.

CBC뿐만 아니라 패혈증에서 중요한 염증 지표로 사용되고 있는 CRP와 프로칼시토닌, 프로트롬빈 시간 (prothrombin time, PT), 활성화부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT), D-dimer, 항트롬빈 III (anti-thrombin III, AT III), 피브리노겐 등의 결과값과 DNI와의 상관관계를 검토하였다.

통계 분석은 PASW Statistics (18.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. DNI와 염증 지표와의 상관관계를 알기 위해 Pearson's correlation coefficient를 구하였으며 DNI 수치에 따른 그룹별 혈액 배양 양성률과 사망률의 차이를 구할 때에는 chi-square test를 사용하였고 생존자와 사망자 사이의 DNI, 최고 DNI 및 DNI 변화값의 비교는 t-test를 이용하였다. 사망 예측에 어떤 지표들이 유용한지를 분석하기 위해서 다변량 분석을 시행하였다.

III. 결과

Table 1. Demography

	total	Initial DNI			
		DNI<5	5≤DNI<20	20≤DNI<40	DNI≥40
No of cases	122	89	23	7	3
Age (years)	67.4 ± 13.5	66.2	71.3	66.9	75.7
DNI (%)	6.0 ± 10.4	1.3	10.7	32.2	47.4
APACHE II score	17.6 ± 8.2	17.1	17.9	21.4	21.0
Inflammatory marker					
CRP (mg/dL)	15.6 ± 12.9	13.4	19.4	27.6	22.6
ESR (mm/h)	39.1 ± 29.6	38.2	45.1	41.3	13.7
PCT (ng/mL)	18.1 ± 24.3	12.1	27.7	45.1	32.8
Hematologic parameters					
WBC (10 ⁹ /L)	14.1 ± 9.5	13.1	19.6	13.0	3.5
ANC (10 ⁹ /L)	11.8 ± 8.4	10.8	16.9	12.0	26.1
Hb (g/dL)	12.0 ± 2.3	12.1	11.5	11.7	13.7
PLT (10 ⁹ /L)	236 ± 184	227	284	239	115
Coagulation index					
PT (sec)	14.5 ± 13.5	15.0	13.2	13.4	13.0
PT (INR)	1.3 ± 1.2	1.4	1.2	1.2	1.2
aPTT (sec)	39.8 ± 48.9	42.2	32.1	32.1	43.6
Fibrin & fibrinolytic activity					
D-dimer (ng/mL)	2917 ± 6365	2496	5060	2006	1815
AT III (%)	60.1 ± 22.8	62.9	58.9	47.0	26.3
Fibrinogen (mg/dL)	514 ± 176	501	539	615	466

Abbreviations: DNI, delta neutrophil index; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; PCT, procalcitonin; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time

DNI 수치에 따라 총 4그룹으로 나누고 그룹별 검사 평균은 Table 1과 같다. 연구에 포함된 122명 모두가 CBC, CRP를 시행했고, 73명이 프로칼시토닌을, 100명이 AT III를 시행했다. DNI는 CRP($r=0.326$) 및 프로칼시토닌($r=0.415$)과 모두 유효하게 양의 상관관계를 보였고 AT III($r=-0.316$)가 감소할수록 DNI는 증가하는 경향을 보였다(Table 2).

Table 2. Correlation between DNI and other parameters

	Correlation	p value
APACHE II score	0.119	0.194
CRP	0.326	0.000
ESR	- 0.034	0.713
Procalcitonin	0.415	0.000
WBC	- 0.051	0.573
ANC	- 0.050	0.584
Hb	0.013	0.887
PLT	- 0.027	0.769
aPTT	- 0.054	0.554
PT	- 0.049	0.595
D-dimer	- 0.003	0.976
AT III	- 0.316	0.001
Fibrinogen	0.113	0.260

Abbreviations: See Table 1.

혈액 배양을 시행한 110명 중에서 병인균이 검출된 환자는 21(19.1%)명이었으며 혈액 배양 양성률이 DNI에 따른 각 군에서 통계적으로 유의하게 차이를 보이지 않았다($p=0.599$, Table 3).

Table 3. Positive rate of blood culture according to initial DNI level

	No. of patients	%(No) of positive blood culture
DNI < 5	78	21.8 (17)
5 ≤ DNI < 20	22	9.1 (2)
20 ≤ DNI < 40	7	14.3 (1)
DNI ≥ 40	3	33.3 (1)
Total	110	19.1 (21)

$p = 0.599$

Abbreviations: DNI, delta neutrophil index

환자의 최종 예후와의 상관관계를 알기 위해 DNI 군별 사망률을 조사하였으며 내원 당시 DNI가 높은 환자군일수록 사망률이 증가하는 경향을 보였다($p=0.043$, Table 4). 입원 중 최고 DNI 수치를 기준으로 분류하여 군별 사망률을 측정하였을 때에 DNI 증가에 따른 사망률 증가가 더 뚜렷하였다($p<0.001$, Table 4). 환자를 생존자와 사망자로 나누어 DNI의 평균을 비교했을 때 내원 당시 DNI ($p=0.012$)보다 입원 중 최고 DNI ($p<0.001$)와 DNI의 상승 정도($p<0.001$)에서 더 큰 차이를 보였다(Table 5).

Table 4. Mortality according to initial and maximum DNI level

DNI, %	Initial DNI [†]		Maximum DNI [†]	
	Patients, No	Mortality, % (No)	Patients, No	Mortality, % (No)
DNI <5	89	37.1 (33)	52	25.0 (13)
5 ≤ DNI < 20	23	17.4 (4)	44	31.8 (14)
20 ≤ DNI < 40	7	85.7 (6)	16	56.3 (9)
DNI ≥ 40	3	100.0 (3)	10	100.0 (10)
Total	122	37.7 (46)	122	37.7 (46)

[†]p=0.043, [‡]p<0.001

Abbreviations: DNI, delta neutrophil index

Table 5. DNI value according to survival status

	Survivors Mean (†)	Non-survivors Mean (†)	p value
Initial DNI	4.11 (0–15.9)	8.99 (0–45.6)	0.012
Maximum DNI	7.91 (0–26.0)	21.51 (0–66.6)	<0.001
Increase of DNI	3.79 (0–23.9)	12.52 (0–45.0)	<0.001

[†]2.5–97.5 percentile

Abbreviations: DNI, delta neutrophil index

APACHE II 점수를 기준으로 그룹별 사망률을 관찰하였을 때 (Table 6) 점수가 높을수록 유의하게 사망률이 높아졌다 (p=0.007). 사망률에 대한 ROC (Receiver operating characteristic) 곡선의 AUC (Area under the curve)는 최고 DNI (0.712)가 내원 당시 DNI (0.533)보다 높았고 APACHE II 점수 (0.650)보다도 높았다 (Figure 1). 사망률의 예측도는 Table

7에 나타낸 대로 최고 DNI (73.1%)가 APACHE II 점수(60.9%)보다 높았다.

Table 6. Mortality according to APACHE II score

APACHE II score	Patients, N	Mortality, % (N)
APACHE<10	23	21.7 (5)
10≤APACHE<20	53	30.2 (16)
20≤APACHE<30	36	55.6 (20)
APACHE≥30	10	50.0 (5)
Total	122	37.7 (46)

p = 0.007

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Figure 1. ROC curves of DNI and APACHE II score for mortality

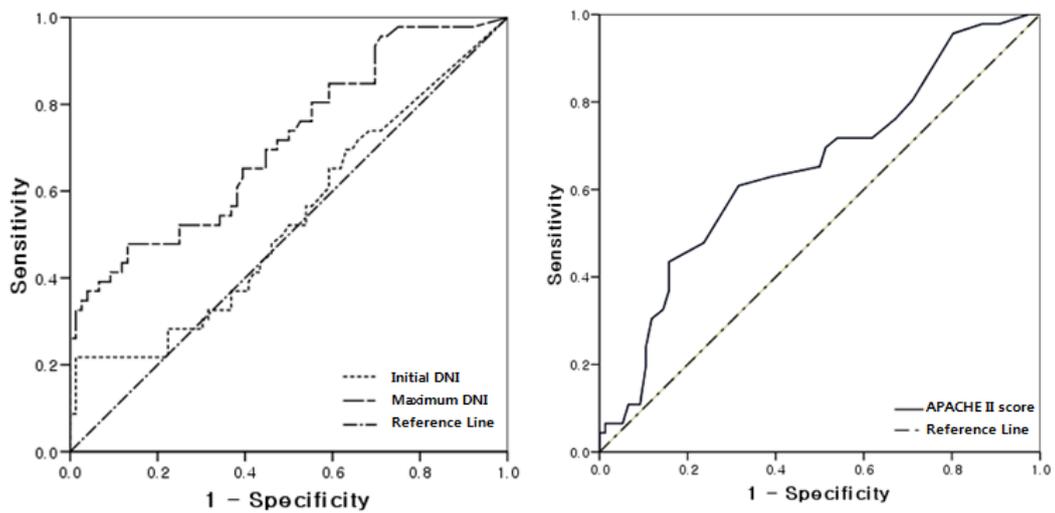


Table 7. Predictive value for mortality

	Maximum DNI (cut-off value: 20%)	APACHE II score (cut-off value: 25)
Positive predictive value, %	73.1	60.9
Negative predictive value, %	71.9	67.7

Abbreviations: DNI, delta neutrophil index; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

사망률 예측에 영향을 미치는 요인들을 multiple regression analysis로 가장 영향력 있는 인자를 확인하였을 때에는 최고 DNI만이 통계적으로 유의하게 높은 비차비(odd ratio, OR)를 보였다(OR=6.94, p=0.022).

IV. 고찰

중환자실 패혈증 환자에서 내원 당시 시행한 DNI는 CRP, 프로칼시토닌이 상승한 환자에서 상승하였고 AT III가 감소한 환자에서 상승하였다. CRP를 비롯한 급성기 단백질(acute phase protein)은 감염을 비롯한 염증 반응이 있을 때 매우 빠르고 민감하게 농도가 변화하고 이는 염증 반응이 있는 환자를 감별해 내고 치치가 필요한지 결정하는 데 유용하다. 뿐만 아니라 시간 경과에 따른 농도 변화는 치료 반응과 예후를 예측하는 데 사용되기도 한다.¹² 본 연구에서 DNI가 최근 광범위하게 사용되고 있는 급성기 단백질인 CRP 및 프로칼시토닌과 유의하게 상관관계를 보였다는 것은 DNI의 급성기 염증 반응 지표로서 보조수단 혹은 대체 수단으로서의 가능성을 엿볼 수 있다. 그렇지만 이미 패혈증으로 진단한 환자의 73%에서 DNI 값이 5% 미만이고, 반면에 DNI가 5% 미만인 그룹에서 CRP와 프로칼시토닌의 평균은 각각 13.4 mg/dL와 12.1 ng/mL로 상승한 것을 보았을 때 패혈증의 민감한 진단 지표로 사용하는 데에는 한계가 있음을 알 수 있다(Table 1).

반면 DNI가 높은 그룹일수록 사망률이 의미 있게 증가하는 것은 예후 예측인자로서의 기능을 가지고 있음을 의미한다. 생존자와 사망자에서 DNI를 보았을 때 내원 당시 DNI는 사망자에서 의미 있게 높았지만($p=0.012$) 이 차이는 입원 중 가장 높았던 DNI 수치를 비교하였을 때 더 큰 차이를 보였다($p<0.001$). 즉, 사망자에서 DNI의 상승 정도가 생존자에서보다 높았고($p<0.001$) 이는 시간 경과에 따른 DNI의 변화가 환자의 사망을 예측하는 인

자가 될 수 있고 DNI가 환자의 치료 반응을 예측할 수 있다는 의미이다 (Table 5).

중환자의 예후를 측정하는 방법으로 APACHE II 점수를 많이 사용하고 있지만 많은 항목과 계산이 필요하다는 한계점이 있었다. 대신, DNI가 패혈증 환자에서 예후를 예측하는 데 사용된다면 사망 예측도는 APACHE II 점수보다 떨어지지 않으면서 몇 가지 장점을 보여준다. DNI는 혈구 수 측정을 할 때 부수적으로 계산되는 수치이므로 검사에 환자의 혈액 채취가 더 필요하거나 측정 도구가 더 필요하지 않다. 따라서, 부가적인 인력이나 비용이 들지 않으므로 APACHE 점수와 같은 점수 평가법보다 편리할 뿐만 아니라 추가 검사를 해야만 하는 다른 염증 지표보다 경제적이다.

이전 DNI 관련 연구에서 사망자에서 혈액 배양 양성률이 높고 혈액 배양 양성을 보이는 환자에서 DNI 수치 정도가 높다는 결과를 발표하였다.¹¹ 기존 연구들이 혈류 감염(bloodstream infection)이 있을 경우 병원 내 사망률이 높다는 보고를 해 왔지만^{13, 14} 혈액 배양은 검사의 낮은 민감도와 결과 보고에 시간이 지연된다는 제한점이 있어 정확하고 빠른 결과를 보이는 분자생물학적 검사방법의 사용이 요구되고 있다.¹⁵ 본 연구에서는 DNI가 높은 군에서 혈액 배양 양성률이 높아지지는 않았다. 또한 혈액배양 양성률은 사망자와 생존자에서 차이가 없었다(16.7% vs. 20.6%, $p=0.61$). 혈액 배양의 제한점을 고려할 때 엄격한 등록 기준을 제시한 전향적 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 특이할 만한 점은 내원 당시 높은 CRP와 프로칼시토닌 수치가 병원 내 사망률 예측에는 도움이 되지 않았다는 것이다. CRP의 경우 10

mg/dL 이상인 환자에서 사망률이 더 높긴 했지만 통계적 유의성은 찾지 못했으며(40.9% vs. 33.9%, $p=0.43$), 프로칼시토닌의 경우에는 측정을 시행한 환자군의 수가 너무 적었다($N=73$). 이보다 큰 규모의 전향적 연구에서는 입원 후의 프로칼시토닌의 점차적 상승이 환자 예후를 예측할 수 있다고 하였으며^{5, 8} 입원 당시 높은 CRP와 입원 후 지속적으로 높은 CRP는 장기부전 정도와 사망을 예측할 수 있다고 보고하였다.⁷ 이전 연구들의 공통점은 이들 급성 단백이 진단 목적이 아닌 예후 예측 목적으로 사용될 때에는 수치 변화 추이의 중요성을 강조한 점이며 이는 DNI를 이용한 현 연구에서도 찾아볼 수 있는 사실이다. 즉 입원 당시 DNI보다는 입원 후 치료 반응에 따라 변하는 DNI 수치가 예측 인자로서의 영향력이 더 높았다. 따라서 DNI의 변화 추이를 확인하면 복잡한 점수 평가법을 대신하거나 보조적으로 패혈증 환자의 사망률 예측에 도움을 줄 수 있을 것이다.

V. 결론

본 연구는 패혈증에서 DNI가 질환의 중증도와 예후를 예측하는 데 유용한지를 알아보려고 하였다. 입원 당시 DNI 수치는 CRP, 프로칼시토닌 및 AT III 등과 상관관계를 보여 염증의 진단 지표로서의 가능성을 보여주었다. 또한 사망률과의 밀접한 연관성을 보여줄 뿐만 아니라 APACHE II 점수보다 높은 사망률 예측도를 보여주어, 간단하고 경제적인 패혈증의 예후 예측 지표로서 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. 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.
2. 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.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-55.
4. Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, Bates BM, et al. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. J Intensive Care Med 2011;26:34-40.
5. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis GM, Tsantes A, Kopterides P, et al. Diagnostic and prognostic value of

- procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis* 2009;9:213.
6. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:55–8.
 7. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043–9.
 8. 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* 2006;34:2596–602.
 9. Nigro KG, O'Riordan M, Molloy EJ, Walsh MC, Sandhaus LM. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *Am J Clin Pathol* 2005;123:618–24.
 10. Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol* 2003;120:795–9.
 11. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:241–6.
 12. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic

- responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
13. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584–602.
 14. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54–70.
 15. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. Conventional and molecular techniques for the early diagnosis of bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 Suppl 2:S6–16.

ABSTRACT

Usefulness of Delta neutrophil index (DNI) as a predictor of prognosis in patients with sepsis

Lee, Seok Jeong

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

Directed by Professor Won–Yeon Lee

Background Sepsis is a fatal disease with high mortality rate. A recent study reported that Delta neutrophil index (DNI) might represent severity of sepsis. DNI is an indirect marker that reflects the number of immature granulocytes measured by an automated cell analyzer (ADVIA 2120, Siemens, Inc, USA). The purpose of this study was to determine usefulness of the DNI as a prognostic marker in adult sepsis patients

Methods We reviewed the medical records of 122 non-operative sepsis patients who admitted at intensive care unit from 1-Oct-2009 to 30-Mar-2010. We investigated relationship between DNI and several inflammatory parameters, positive rate of blood culture, and mortality.

Results Increase of DNI correlated with increase of C-reactive protein (CRP) ($r=0.326$, $p<0.001$) and procalcitonin ($r=0.415$, $p<0.001$) and decrease of antithrombin III (AT III) ($r=-0.316$, $p=0.001$). We found that mortality in the group of patient with higher DNI was greater than in the group of patients with lower DNI ($p=0.043$). Maximum DNI measured during an intensive care showed also similar relationship with mortality ($p<0.001$). Receiver operating characteristics curves revealed that compared to initial DNI (AUC=0.533) and APACHE II score (AUC=0.650), maximum DNI (AUC=0.712) was a better marker to predict mortality. The positive predictive value of maximum DNI for mortality (73.1%, cut-off value: 20%) was not inferior compared to the value of APACHE II score (60.9%, cut-off value: 25).

Conclusions These results suggest that DNI might be an inflammatory marker like CRP, procalcitonin, and AT III in patients with sepsis at the time of hospital admission. Maximum DNI measured during an intensive care can be useful as a simple predictor for mortality of sepsis.

Key words: immature granulocyte, delta neutrophil index, sepsis.