

중증 폐렴 환자의 예후 측정지표로서

Delta Neutrophil Index

연세대학교 대학원

의 학 과

유 태 선

중증 폐렴 환자의 예후 측정지표로서

Delta Neutrophil Index

지도 리 원 연 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2013년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

유 태 선

유태선의 석사 학위논문으로 인준함

심사위원 _____ 리 원 연 인

심사위원 _____ 용 석 중 인

심사위원 _____ 어 영 인

연세대학교 대학원

2013년 12월 일

감사의 글

논문이 만들어지기까지 아낌없는 도움을 주신 여러 선생님들과 동료들에게 감사드립니다. 이번 학위 논문을 준비하면서 여러 교수님들의 연구 업적을 보았고, 교수님들의 지도를 받으면서 스스로 부족함을 느끼며, 더욱 더 존경하는 마음을 갖게 되었습니다.

우선 논문 작성을 위한 연구계획서에서부터 논문 작성에 대한 전반적인 조언을 해주신 리원연 교수님, 용석중 교수님께 감사드립니다. 또한 연구 및 논문 작성 과정에서 같이 고민해 주시고 아낌없이 격려해 주신 신계철 교수님과 어영선생님께도 감사드립니다. 본 논문의 통계학적 방법 및 논문 진행과정에 대해 조언해 주신 직업환경의학과 김성경 선생님께도 감사드립니다. 그리고 본 논문의 주제 설정 및 논문의 진행과정, 교정 및 학문을 하는 자세에 이르기까지 모든 과정을 함께 해 주시고, 아낌없는 가르침을 주신 지도교수 리원연 교수님께 진심으로 감사드립니다. 끝으로 항상 저에게 무한한 힘을 주시며, 오늘의 제가 있기까지 늘 곁에서 힘이 되어 주시고 믿음을 주시는 아버지, 어머니와 형 그리고 언제나 제게 힘이 되어주는 아내 안미선씨와 아들 유지훈군에게 감사하며 이 논문을 바칩니다.

차 례

그림 차례	iii
표 차례	iii
국문 요약	1
제 1 장 서론	3
1.1 연구배경 및 필요성	3
1.2 중증 폐렴의 정의	5
1.3 연구 목적	6
제 2 장 연구내용 및 방법	7
2.1 연구대상	7
2.2 연구목표 및 평가 항목	7
2.3 통계학적 분석방법	8
제 3 장 결 과	9
3.1 연구대상 환자들의 임상적 특징	9
3.2. 각 지표의 사망 위험도 분석	13
제 4 장 고 찰	15
제 5 장 결 론	18
참고 문헌	19
Abstract	22

그림 차례

Fig. 1. Initial DNI (%) changes according to PSI score	11
Fig. 2. Initial DNI (%) changes according to APACHE II score	12
Fig. 3. Initial DNI (%) changes according to initial CRP	12

표 차례

Table 1. Criteria for severe community-acquired pneumonia	5
Table 2. Independent risk factors for ICU mortality at 4 weeks after ICU care due to pneumonia by logistic regression analysis	9
Table 3. Clinical and laboratory characteristics of subjects with pneumonia	14

국 문 요 약

중증 폐렴 환자의 예후 측정지표로서 Delta Neutrophil Index

폐렴은 중증도에 따른 적절한 치료 유무에 의해 예후가 달라지게 된다. 중증 폐렴의 예후 측정 인자는 예후 평가의 정확성 뿐만 아니라 간편하고, 경제적이어서 효용성이 높아져 널리 사용될 수 있다. 과립구의 왼편향을 수치화한 값인 Delta Neutrophil index (DNI)는 패혈증의 예측인자와 관련된 연구들이 발표되고 있다. 본 연구는 중증 폐렴 환자의 예후 예측 지표로서 DNI 유용성을 분석하였다.

본 연구는 2011년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 응급실에서 폐렴 진단 24시간 내에 기계호흡을 시작하고 중환자실로 입원한 폐렴 환자 180명을 대상으로 하였다. 폐렴 환자들이 중환자실에 입원 하였을 때와 입원 4주 동안의 DNI와 C-반응단백질(CRP)의 최대치, 입원 4주째의 DNI와 CRP를 조사하였고, 입원하였을 때의 수치에서 최대치로의 변화량과 최대값에서 입원 4주째의 DNI와 CRP의 변화량을 계산하고 각각의 결과를 로지스틱 회귀 분석을 적용하여 사망 위험도를 분석하였다.

총 180 명 중 52명이 4주 내 사망하였고 각 환자의 임상적 특징과 혈액검사를 비교 하였을 때 나이, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Pneumonia Severity Index, 중환자실 입원 기간, 총 입원 기간, 중환자실 입원 4주째의 CRP, 중환자실 입원 기간 동안 CRP와 DNI 최대치에서 입원 4주째의 변화량이 환자의

생존과 연관이 있는 지표였다. 로지스틱 회귀 분석에서 중환자실
입원기간 CRP 최대치에서 입원 4주째의 CRP 변화량이 클수록 사망 위험도는
낮았고(대응비 0.951, 95% 신뢰구간 0.915 - 0.987), 최대값에서 4주째의 DNI
변화량이 클수록 사망위험도가 낮았다(대응비 0.975, 95% 신뢰구간 0.951 - 0.991).
결론적으로, DNI 값은 특정 시점에서의 중증 폐렴환자의 예후를 반영하지는 못
하였지만 중환자실 입원 기간 동안 최대치에서 감소하는 정도가 클수록 중증의 폐렴
환자의 사망 위험도는 낮았다.

핵심되는 말: C-반응단백, Delta neutrophil index (DNI), 폐렴, 기계 환기, 예후,
사망률, 패혈증

중증 폐렴 환자의 예후 측정지표로서

Delta Neutrophil Index

<지도 리 원 연 교수>

연세대학교 대학원 의학과

유 태 선

제 1장 서론

1.1 연구배경 및 필요성

폐렴은 항생제 치료에도 불구하고 사망률이 12-14%에 이르는 가장 흔한 사망 원인 중 하나이다(Song et al., 2009). 2006년도 국내에서 폐렴으로 인한 사망률은 인구 10만 명 당 9.4명으로서 국내 10대 사망 원인에서 감염으로 인한 사망 중 1위에 해당한다(Song et al., 2009). 특히 중환자실로 입원한 중증의 중환자가 사망률이 더 높기 때문에(Song et al., 2009) 환자의 중증도나 사망위험도에 따라 적절하게 치료해야 한다. 그러나 폐렴의 중증도나 예후를 객관적으로 평가할 수 있는 지표가 없다면 잘못된 치료를 초래하거나 적절한 치료 시기를 놓칠 수도 있다. 이에 폐렴 환자의 중증

도와 사망위험도를 예측할 수 있는 객관적인 지표를 설정한다면 폐렴 치료의 질이 향상되고 폐렴 사망률 감소에 기여할 것이다.

현재 폐렴의 예후 측정에 사용되고 있는 지표로는 폐렴의 중증도 파악을 위해 개발된 폐렴중증도지표(Pneumonia Severity Index, 이하 PSI)가 있으나 예후 예측 정도가 우수하지 못하고, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (이하 APACHE II)는 입원 당시 환자의 상태를 여러 세부항목의 점수로 계산하여 예후를 측정하기 때문에 계산이 복잡한 측면이 있다. 감염이나 조직 괴사에 의해 인체가 반응하여 생성하는 물질인 프로칼시토닌(procalcitonin, 이하 PCT), C-반응단백(C-reactive protein, 이하 CRP)의 농도 측정은 폐렴의 진단과 예후 평가에 높은 예측도를 보인다는 보고가 있으나 지속적인 측정에 따른 검사 비용이 문제가 된다 (Lobo et al., 2003; Jensen et al., 2006; Tsangaris et al., 2009).

항생제 치료에 반응하지 않고, 호흡부전을 보이는 중증 폐렴은 패혈증으로 진행하므로 사망률이 높아진다(Brown & Dean, 2011). 이에 따라 패혈증으로 진행되는 질병의 중증도와 예후를 예측하는 생체지표(biomarker)에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며(Brown & Dean, 2011), 최근에는 과립구의 왼편향을 패혈증의 예측인자로 사용한 연구들이 있었다(Ansari-Lari et al., 2003; Nigro et al., 2005). 그러나 미성숙 과립구를 말초혈액퍼바른표본의 백혈구 감별 계산으로 평가하는 방법은 검사실 간 및 검사실 내 측정 변이가 있을 수 있다.

Delta Neutrophil Index (이하 DNI)는 ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, SA, USA) 장비의 세포화학 미엘로퍼옥시다제(myeloperoxidase) 방법으로 측정하는 백혈구 감별 계산에서 호중구 수와 호산구 수를 더한 값에 백혈구의 핵 분화 정도를

이용하여 백혈구 수를 측정하여 얻어지는 호중구 수를 뺀 값이다.(Ansari-Lari et al., 2003; Nigro KG et al., 2005). 또한 DNI는 측정법이 간단하고 과립구의 원편향을 잘 반영하며, 패혈증환자의 예후지표로서 사용 가능할 것이라는 연구들이 보고 되고 있다(Nahm et al., 2008; Song et al., 2009; Park et al., 2011; Seok et al., 2011; Kim et al., 2012).

1.2 중증 폐렴의 정의

본 연구에서의 중증 폐렴은 ATS guideline에서 제시한 정의에 따랐다(Lionel A, et al. 2007). 중증 폐렴 환자는 기계 환기를 사용하고, 승압제의 사용이 필요한 패혈성 쇼크 상태이다. 그리고 이외 불안정한 생체징후를 보여 중환자실 집중 치료가 하다 (Table 1).

Table 1. Criteria for severe community-acquired pneumonia.

Minor criteria^a

Respiratory rate^b ≥ 30 breaths/min

PaO₂/FiO₂ ratio^b

Multilobar infiltrates

Confusion/disorientation

Uremia(BUN level ≥ 20 mg/dL

Leukopenia^c(WBC count, < 4000 cells/mm³)

Thrombocytopenia (platelet count, $< 100,000$ cells/mm³)

Hypothermia (core temperature, $< 36^{\circ}\text{C}$)

Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation

Major criteria

Invasive mechanical ventilation

Septic shock with the need for vasopressors

Abbreviations.

BUN, blood urea nitrogen; PaO₂/FiO₂, arterial oxygen pressure/fraction of inspired oxygen; WBC, white blood cell.

^aOther criteria to consider include hypoglycemia (in nondiabetic patients), acute alcoholism/alcoholic withdrawal, hyponatremia, unexplained metabolic acidosis or elevated lactate level, cirrhosis, and asplenia.

^bA need for noninvasive ventilation can substitute for a respiratory rate > 30 breaths/min or a PaO₂/FiO₂ ratio < 250.

^cAs a result of infection alone.

1.3 연구 목적

본 연구에서는 패혈증의 예후지표로 사용 가능성을 보이는 DNI가 중환자실에 입원하여 기계환기를 시행한 중증 폐렴 환자의 사망률 및 질병의 중증도, 중환자실 입원 기간, 기계호흡 사용 기간을 예측할 수 있는지 알아보려고 하였다.

제 2장 연구내용 및 방법

2.1 연구 대상

후향적으로 2011년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 응급실에 내원하여 폐렴으로 진단되어 24시간 내 기계호흡을 시작하고 중환자실로 입원한 폐렴 환자 180명을 대상으로 의무기록을 조사하였다. 대상 선택 기준은 19세 이상 환자로, 임상적으로 호흡기계 감염이 있고 영상의학적으로 24시간 이내 폐침윤이 확인된 환자, 기계환기가 필요하거나 빠른 시간 안에 호흡부전의 가능성(impending respiratory failure)이 있어 24시간 내 기계환기를 하고, 중환자실에 입원한 환자이다. 분석 기간 중 또는 입원하기 전부터 혈액암으로 완치되지 않은 환자, 악성종양으로 항암약물치료 혹은 방사선치료를 받고 있는 환자, 줄기세포 이식 시행 받은 후 6개월 이내인 환자는 대상에서 제외하였다. 연구 기간 동안 기본적인 임상 경과와 혈액 검사에 대해 조사하였다.

2.2 연구 목표 및 평가 항목

본 연구의 관찰 지표는 입원 기간 중 자동 혈구 분석기(ADVIA 2120, Siemens)를 이용해 측정된 전혈구계산(Complete blood counts, CBC) 및 DNI, 염증지표인 PCT, CRP, 수소이온농도지수(pH), 혈중 중탄산염(HCO_3^-), 젖산염(lactate)이다. 또한 입원 당시 APACHE II score, PSI score를 계산하였다. 이후 각 환자가 입원기간 중의 DNI 최대치(Peak DNI), CRP 최대치(Peak CRP), 혈액배양 균 검출 여부를 조사하고, 퇴원

하거나 사망하였을 당시의 DNI와 CRP, PCT를 조사하였다. 추가로 CRP와 DNI 각각은 입원 당시와 최대치의 차이를 계산하고, 최대치와 퇴원 시의 차이를 계산하였다. 또한 중환자실 입원 기간, 기계환기 적용 기간, 총 입원 기간, 기계조절환기 (Controlled Mechanical Ventilation) 여부를 확인하였다. 각 지표에 따른 최종 평가 항목은 중환자실 입원 4주째의 폐렴으로 인한 사망자 수이다. 또한 환자가 중환자실 입원 4주 이전에 사망하였을 경우는 사망하기 48시간 이내에 측정된 CRP와 DNI를 4주째의 결과로 분석하였다.

2.3 통계학적 분석방법

DNI와 다른 지표간의 상관계수를 구하고, t-test를 통해 중환자실 생존자와 사망자간의 입원 당시 CRP, DNI 평균치를 비교하였고, χ^2 -test를 통해 CRP, DNI 수치 수준에 따른 사망자 수를 비교하였다. 또한 입원 기간 동안 DNI와 CRP의 입원 당시와 최대치로의 변화량, 최대치와 퇴원 시나 사망시의 변화량을 t-test를 통해 평균치를 비교하고, χ^2 -test로 각 변수의 변화 정도에 따른 사망자 수를 비교하였다. 사망 예측에 어떤 지표들이 유용한지를 분석기 위하여 다변량 분석을 이용하였다.

제 3장 결 과

3.1 연구대상 환자들의 임상적 특징

180명 중 128명이 중환자실 입원 4주 동안 생존하였고, 52명은 사망하였다. 중환자실 입원 4주 후 생존자군의 연령은 사망자군보다 통계적으로 유의하게 평균 나이가 적었다($P=0.05$). 패혈증 중증도 지표인 APACHE II와 폐렴중증도지표인 PSI는 생존자군에서 사망자군보다 낮았다($P<0.01$). 중환자실 입원 기간은 생존자군이 사망자군보다 길었고($P=0.01$), 총 입원기간도 생존자군이 사망자군보다 길었다 ($P<0.01$). 기계환기 기간은 두 구간에 유의한 차이가 없었다($P=0.25$). 중환자실 입원 4주째의 CRP와 DNI 수치는 사망자 군이 생존자군보다 높았다($P<0.01$). 중환자실 입원 기간 동안 최대 CRP와 DNI 수치 각각이 입원 4주째의 CRP와 DNI로의 감소 정도는 두 수치 모두 생존자 군이 사망자군보다 컸다($P<0.01$).

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients with pneumonia.

	Survivors (n= 128)	Non-survivors (n=52)	<i>P</i> - Value ^a
Age, y mean \pm SD	69 \pm 14	74 \pm 10	0.05 ^b
Sex, n (%)			
Male	80 (62.5)	37 (71.1)	0.26
Female	48 (37.5)	15 (28.9)	
Severity score \pm SD			
APACHE II	21 \pm 5	25 \pm 5	<0.01 ^b
PSI	118 \pm 28	140 \pm 25	<0.01 ^b
Clinical characteristics , days, mean			

Duration of ICU stay	13.64 ± 12.98	10.07 ± 6.25	0.01 ^b
Duration of mechanical ventilation	11.68 ± 12.67	10.07 ± 6.25	0.25
Duration of ACMV mode ventilation	7.58 ± 7.07	9.26 ± 5.31	0.08
Duration of total admission	27.66 ± 20.63	10.07 ± 6.25	<0.01 ^b
Laboratory tests			
pH, mean ± SD	7.34 ± 0.13	7.34 ± 0.13	0.9
HCO ₃ ⁻ , mmol/L, mean ± SD	23.24 ± 6.94	20.97 ± 7.75	0.057
Lactate, mmol/L, mean ± SD	2.95 ± 2.09	3.12 ± 2.36	0.64
Initial CRP, mg/dL, mean ± SD	13.75 ± 10.27	13.41 ± 8.98	0.83
Peak CRP, mg/dL, mean ± SD	17.90 ± 9.49	18.89 ± 9.98	0.53
DC CRP, mg/dL, mean ± SD	4.30 ± 5.51	11.38 ± 8.58	<0.01 ^b
Peak CRP - Initial CRP, mg/dL, mean ± SD	4.14 ± 6.20	5.48 ± 9.37	0.34
Peak CRP - DC CRP, mg/dL, mean ± SD	13.59 ± 10.03	9.26 ± 8.81	<0.01 ^b
WBC, cells/μL, mean ± SD	12,205 ± 7,93	11,868 ± 757	0.79
Neutrophil, cells/μL, mean ± SD	10,301 ± 7,32	10,082 ± 693	0.85
Initial DNI, %, mean ± SD	10.04 ± 13.78	9.03 ± 9.95	0.58
Peak DNI, %, mean ± SD	17.52 ± 18.87	17.97 ± 15.77	0.89
DC DNI, %, mean ± SD	4.31 ± 10.44	10.14 ± 13.33	<0.01 ^b
Peak DNI - initial DNI, %, mean ± SD	7.48 ± 11.33	8.88 ± 11	0.45
Peak DNI - DC DNI, %, mean ± SD	13.20 ± 17.49	7.77 ± 12.89	0.02 ^b

Abbreviations.

SD, standard deviation; ICU, intensive care unit; DNI, delta neutrophil index; WBC, white blood cell count; CRP, C-reactive protein; PSI, pneumonia severity index; DC, Discharge

^aCalculated by the chi-square test except for age, total duration of admission, and laboratory tests, which were calculated by the independent samples *t*-test. ^bStatistically significant.

중환자실 입원 시의 DNI 와 APACHE II 점수의 상관 관계는 없었고(Fig. 1), PSI도 중환자실 입원 시의 DNI 와의 상관성이 없었다(Fig. 2). Lobo et al(2003)등의 보고에 의하면 집중 치료를 받는 중환자에서 사망위험도를 예측할 수 있는 (Lobo et al., 2003) CRP와 초기 DNI 수치와는 본 연구에서는 상관 관계가 없었다(Fig. 3).

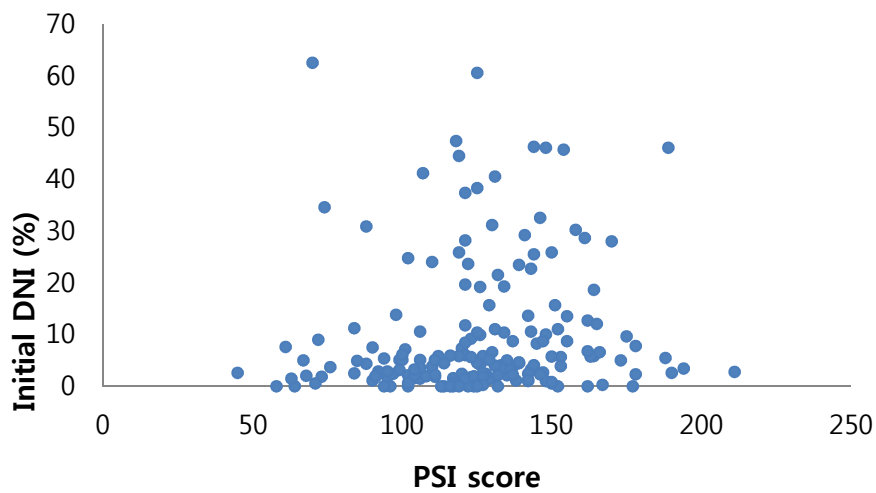


Fig. 1. Initial DNI (%) changes according to PSI score

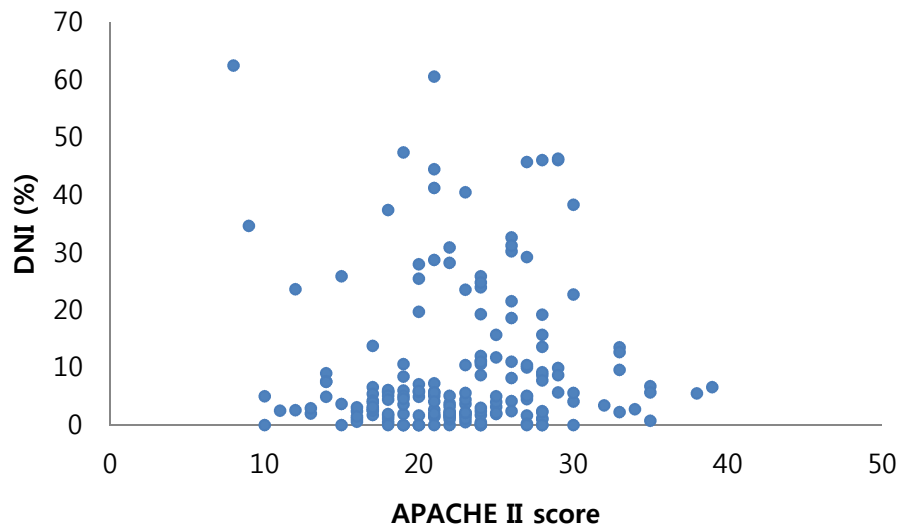


Fig. 2. Initial DNI (%) changes according to APACHE II score

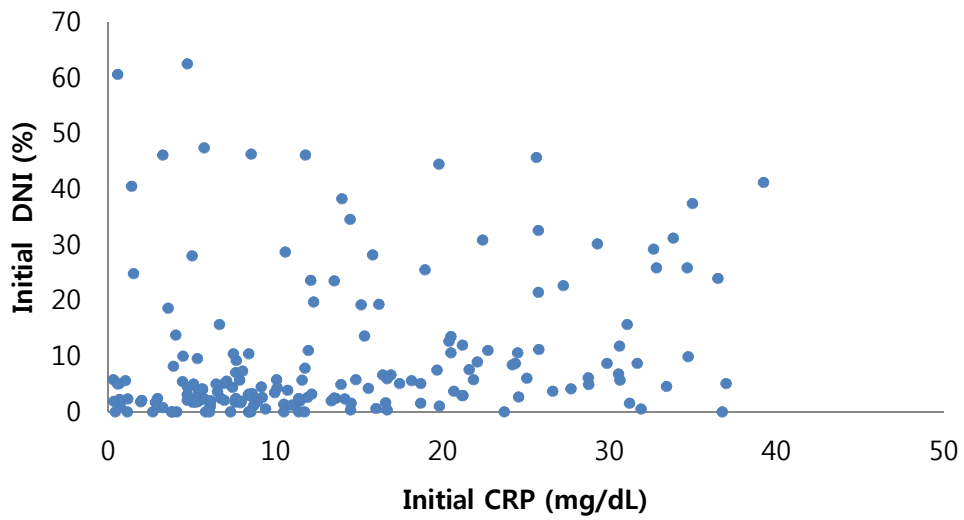


Fig. 3. Initial DNI (%) changes according to initial CRP

3.2 각 지표의 사망위험도 분석

각 지표에 따른 사망 위험도를 로지스틱 회귀분석에 따라 분석하였을 때(Table 2), APACHE II와 PSI가 증가할수록 사망 위험도는 증가하였다[APACHE II; odd ratio (OR) 1.146, 95% confidence interval (CI) 1.071 - 1.226, PSI; OR 1.03, 95% CI 1.016 - 1.044]. 중환자실 입원 기간 동안 최대 CRP 수치에서 입원 4주째의 CRP 감소 정도가 1 mg/dL씩 차이가 있을수록 사망 위험도는 감소하였고(OR 0.951, 95% CI 0.915 - 0.987), 최대 DNI 수치에서 입원 4주째의 DNI도 감소하는 정도가 클수록 사망 위험도는 유의하게 낮았다(OR 0.975, 95% CI 0.951 - 0.999). 나이를 각각의 지표에 영향을 주는 혼란 변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때 APACHE II 점수는 증가할수록 사망 위험도가 유의하게 높았고(OR 1.14, 95% CI 1.061 - 1.224), PSI 점수도 증가할수록 사망 위험도가 유의하게 높았다(OR 1.029, 95% CI 1.014 - 1.044). 나이를 보정하였을 때 최대 CRP에서 입원 4주째의 CRP 감소 정도가 1 mg/dL 증가할수록 사망 위험도는 감소하였다(OR 0.954, 95% CI 0.918 - 0.992).

Table 3. Independent risk factors for ICU mortality at 4 weeks after ICU care due to pneumonia by logistic regression analysis.

Factors associated with survival	Model I ^a		Model II ^b	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Age	1.015	0.961 - 1.072		
APACHE II	1.146 ^c	1.071 - 1.226	1.14 ^c	1.061 - 1.224
PSI	1.03 ^c	1.016 - 1.044	1.029 ^c	1.014 - 1.044
Initial CRP ^c	0.996	0.964 - 1.03	0.998	0.965 - 1.032
Peak CRP ^c	1.011	0.978 - 1.045	1.014	0.98 - 1.049
Peak CRP - Initial CRP ^c	1.024	0.982 - 1.068	1.027	0.984 - 1.072
Peak CRP - 28day CRP ^c	0.951 ^c	0.915 - 0.987	0.954 ^c	0.918 - 0.992
Initial DNI ^d	0.994	0.968 - 1.02	0.996	0.969 - 1.023
Peak DNI ^d	1.001	0.983 - 1.019	1.002	0.984 - 1.02
Peak DNI - initial DNI ^d	1.011	0.983 - 1.039	1.009	0.982 - 1.038
Peak DNI - 28day DNI ^d	0.975 ^c	0.951 - 0.999	0.977	0.953 - 1.002

Abbreviations

OR, odds ratio; CI, confidence interval; ICU, intensive care unit; DNI, delta neutrophil index; CRP, C-reactive protein; PSI, pneumonia severity index

^aCrude odds ratio

^bModel I + adjusted by age

^cPer 1 mg/dL increase

^dPer 1% increase

^eStatistically significant

제 4장 고 찰

폐렴은 중환자실의 주요 감염질환으로 장기 입원과 높은 사망률과 연관되어 있다. 따라서 폐렴의 중증도 및 예후를 판단할 수 있는 지표는 적절한 치료와 그 시기를 결정하는 데 필수적이다. 이러한 지표로 CRP와 PCT가 제안되었으나, 그 가치는 제한적이었다(Kim et al., 2012). DNI는 인체의 호흡기 반응 정도를 나타내므로 염증이나 감염의 유무와 중증도를 파악하는 지표로 사용할 수 있으나 이에 대한 폭넓은 연구가 부족하여 임상적으로 널리 쓰이고 있지 않고 있다(Kim et al., 2012).

본 연구에서는 패혈증의 예후 지표로 임상적 유용성이 보고되고 있는 DNI가 중환자실에 입원하여 기계환기를 시행한 중증 폐렴 환자들에서 환자의 사망률을 예측할 수 있는 지표로 이용할 수 있는지를 평가하고자 하였다. 즉, 최근의 DNI 관련 연구들이 패혈증이라는 광범위한 질환군에 대한 것이던 반면에, 본 연구는 연구 대상을 좀더 세분화하여 중증의 폐렴환자만을 대상으로 하였다.

이전의 연구에 따르면, DNI는 패혈증 환자의 예후뿐 아니라, 중증도를 예측할 수 있는 지표로 활용 가치가 있었다(Nahm et al., 2008; Park et al., 2011; KIM et al., 2012; Seok et al., 2012). 하지만, 중증 폐렴에 국한해서 조사한 본 연구에서는 중환자실 입원하였을 당시의 DNI는 생존자군과 사망자군의 유의한 상관관계가 보이지 않는다는 것을 알 수 있었다. 다만 중환자실에 입원해 있는 동안의 최대 DNI에서 중환자실 입원 4주째의 DNI로 변화하는 값이 생존자 군에서 사망자 군에 비해 유의하게 컸다. 다중회귀분석에서도 최대 DNI에서 중환자실 입원 4주째의 DNI로 변화하는 정도가 클수록 사망 위험도 역시 유의하게 감소하였다. 이런 양상은 CRP에서도 확인되었다.

하지만, Table 1에서 보듯 생존자 군에서 나이가 평균적으로 적었으며 이는 통계적으로 유의하여 DNI 뿐만 아니라 CRP 및 APACHE II, PSI에도 영향을 미칠 수 있어 이런 변수를 제거할 필요가 있었다. 다중 회귀 분석에서 이러한 혼란 변수들을 제거하였을 때는 초기 DNI는 사망 위험도를 반영하지 않았지만, 중환자실 입원기간 중의 최대 DNI에서 입원 4주째 DNI로의 변화량은 사망 위험도를 어느 정도 예견할 수 있었다. 이는 DNI 자체로는 폐렴 환자의 예후를 예측하기에 적합하지 않았지만 적절한 치료를 하였을 때 DNI의 감소 정도가 크면 환자의 예후가 좋을 것이라는 것을 나타내기에 의미가 있다.

이런 결과는 이번 연구가 후향적인 연구이기 때문에 몇 가지 한계점들을 보인 것으로 생각된다. 첫째로, 검사 당시 혈액 검사 시기가 환자별로 동일하지 않았으므로 검사 결과의 일내 변동에 따른 변이의 영향이 있을 수 있었다. 하지만 비교된 각 변수의 혈액 검사의 조사 시기를 같게 하여 이러한 오류를 최소화하고자 하였다. 둘째로, 환자가 입원하였을 당시나, 중환자실에 입원하고 있는 동안에 동반되었을 폐렴의 중증도를 악화시킬 수 있는 질환을 분석할 수 없었다. 순수하게 폐렴만으로 입원해 있는 환자는 극히 적었는데, 환자의 면역력을 약화시키고 폐렴 치료에 사용된 항생제의 생물학적 이용도를 낮출 수 있는 당뇨, 신부전, 뇌경색 등의 요인을 배제하는 대규모 전향적 연구가 필요하리라 생각된다. 마지막으로, 사망자군에서 환자가 폐렴으로 사망하였지만, 폐렴이 아닌 다른 고위험 질환으로 사망하였을 경우 이러한 통계에 영향을 미칠 수 가능성이 있다. 본원 중환자실의 주 사망 요인인 폐색전증, 심근경색, 심부전의 급성 악화, 새로 발생한 기계호흡 관련 폐렴이 동반되어 있는 경우가 많았기 때문에 사망률의 예측이 부정확할 수 있다

DNI 측정의 가장 중요한 장점은 검사의 추가적인 시간과 비용이 들지 않는다는 점이다. DNI 검사는 온혈구계산의 백혈구 감별계산을 확인함과 동시에 측정할 수 있기 때문이다. DNI의 측정을 ADVIA 혈액자동분석기 외의 다른 혈액자동분석기와 비교해 볼 수도 있을 것으로 판단된다. 예를 들어 Sysmex XE 계열의 혈액 분석기 (Sysmex corporation, Kobe, Kansai, Japan)는 성숙 과립세포와 미성숙 과립세포의 핵산 양에 비례하여 형광염색의 차이를 이용하여 미성숙 과립구의 숫자를 나타내게 된다(Ruzicak et al., 2001). Cell-Dyn 계열의 혈액학적 분석기(Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA)는 다중 파라미터 유세포분석기와 사차원 광학 산란을 이용하여 미성숙 과립구를 측정한다. 이와 같은 다양한 혈액분석장비들의 미성숙 백혈구의 비율이나 수의 측정 결과와 DNI 결과를 같이 비교하면 DNI의 예측 정확성을 더 높이거나 개선 방법을 찾아낼 수도 있을 것으로 기대한다(Park et al., 2007).

중증 폐렴 환자의 더 높은 성공적인 생존율을 위해서는 조기 진단과 적절한 치료가 필수적이며 앞으로 이를 위해 객관적이고 효율적인 예후 지표의 확립을 위한 연구가 필요하리라 생각된다.

제 5장 결론

호흡부전으로 기계환기를 시행하였고, 중환자실에서 집중 치료를 받는 중증 폐렴 환자의 예후인자로서의 DNI의 역할을 기존에 패혈증에서 인정받은 예후 지표인 CRP, APACHE II score, PSI와의 비교 분석한 본 연구를 통해서 아래와 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 초기 DNI와 중환자실 입원 도중의 DNI 최대치, 입원 4주째 DNI 값은 중증 폐렴 환자의 예후를 반영하지 못 하였다.
2. 중환자실 입원 기간 동안 보인 DNI의 그 최대치에서 감소하는 정도가 작을수록 중증의 폐렴 환자의 사망 위험률이 높았다.
3. 폐렴 치료 중 DNI 변화량이 환자의 예후를 반영할 수 있어, DNI를 추적 검사하는 것이 사망률 예측에 도움이 될 것으로 보인다.

참 고 문 헌

Angus DC, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

Ansari-Lari MA, et al. Immature granulocyte measurement using the sysmex XE-2100. *Am J Clin Pathol* 2003;120:795-9.

Brown SM, Dean NC. Defining Severe Pneumonia *Clin Chest Med* 2011;32:469-79.

Jensen JU, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596-602.

KIM H W, et al. Delta neutrophil index: Could it predict mortality in patients with bacteraemia? *Scand J Infect Dis* 2012;44:475-80.

Lobo SM, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically patients. *CHEST* 2003;123:2043-3049.

Lionel A, et al. Infectious disease society of America/American Thoracic Society Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:27-72

Nahm CH, et al. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:241-6.

Nigro KG, et al. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *Am J Clin Pathol* 2005;123:618-24.

Park BH, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis* 2011;11:299.

Park Y et al. Evaluation of the Abbott Cell-Dyn Sapphire hematology analyzer. *Korean J Lab Med* 2007;27:162-8.

Ruzicka K, et al. The new hematology analyser Sysmex XE-2100: performance evaluation of a novel white, blood cell differential technology. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:391-6.

Song JH et al. Treatment Guidelines for Community-acquired Pneumonia in Korea: An Evidence-based Approach to Appropriate Antimicrobial Therapy. *Infect Chemother* 2009;41:133-53.

Tsangaris I, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis* 2009;9:213.

Seok YM, et al. Delta neutrophil index: A promising diagnostic and prognostic marker for sepsis *Shock* 2012;37:242-6.

.

ABSTRACT

Delta Neutrophil Index as Discrimination Index of Prognosis in Severe Pneumonia Patients with Mechanical Ventilation

Tae Sun Yu

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Won Yeon Lee)

Background: It is necessary to determine biomarker of severity and prognosis in pneumonia because improper diagnosis and treatment of pneumonia cause the high mortality and longer duration of hospital stay. Recent models of automatic cell analyzers provide the delta neutrophil index (DNI), which corresponds to the fraction of immature granulocytes in circulating blood. This study investigated DNI as prognostic marker in severe pneumonia. *Methods:* We collected data retrospectively on adult patients (age >18 years) with mechanical ventilation due to

severe pneumonia in intensive care unit (ICU), between January 2011 and December 2012. We

measured DNI and C-reactive protein (CRP) at the day of ICU admission and ICU discharge or expire before the 28th days of admission.

Also, these parameters' peak level and difference between peak level and initial level or discharge level were analysed. Factors associated with ICU 28th day mortality were statistically analysed using logistic regression method. *Results:* A total of 180 patients were enrolled, and 52 patients died within the 28th days of admission. In clinical and laboratory analysis, age, APACHE II score, pneumonia severity index (PSI), duration of ICU stay, duration of total admission, CRP in 28th day's, the change of CRP from peak to 28th day's, DNI in 28th day's and the change of DNI from peak to 28th day's were significantly associated with survival. In multivariate analysis without age correction, the change of CRP from peak to 28th day's [odd ratio (OR) 0.951, 95% confidence interval (CI) 0.915 – 0.987] and the change of DNI from peak to 28th day's (OR 0.975, 95% CI 0.951 – 0.991) were the independent factors associated with survival. Corrected for age, the change of CRP from peak to 28th day's represented to reduce hazard ratio (OR 0.954, 95% CI 0.918 – 0.992) also and the change of DNI from peak to 28th day's did (OR 0.977, 95% CI 0.953 – 1.002). *Conclusion:* DNI might be partly used for prognostic evaluation in severe pneumonia patients with mechanical ventilation and ICU care at this study.

Key words: C-reactive protein (CRP), Delta neutrophil index (DNI), Pneumonia,
Mechanical ventilation