

Medical

## 응급실에 내원한 급성 신우신염 환자에서 장기 입원 기간 예측에 있어서 델타뉴트로필의 유용성

기동훈<sup>1</sup> · 유제성<sup>1</sup> · 이종욱<sup>2</sup> · 이혜선<sup>3</sup> · 이진애<sup>1</sup> · 정성필<sup>1</sup> · 공태영<sup>1</sup> · 주영선<sup>1</sup> · 고동률<sup>1\*</sup>

연세대학교 의과대학 응급의학교실<sup>1</sup>, 진천 성모병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 연구부 통계지원팀<sup>3</sup>

### Delta Neutrophil Index as a Predictive Factor of Prolonged Hospitalization in Emergency Department Patients with Acute Pyelonephritis

Dong Hune Key, M.D.<sup>1</sup>, Je Sung You, M.D.<sup>1</sup>, Jong Wook Lee, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>, Hye Sun Lee<sup>3</sup>, Jinae Lee, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>,  
Sung Phil Chung, M.D.<sup>1</sup>, Tae Young Kong, M.D.<sup>1</sup>, Young Seon Joo, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Dong Ryul Ko, M.D.<sup>1\*</sup>

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>1</sup>, Department of Laboratory Medicine,  
Jincheon Sungmo Hospital, Jincheon<sup>2</sup>, Department of Research Affairs, Biostatistics Collaboration Unit,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>3</sup>, Korea

**Purpose:** The delta neutrophil index (DNI) corresponds to evaluated immature granulocyte counts and severity of sepsis. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of DNI as a predictable laboratory marker for prolonged hospitalization in patients with acute pyelonephritis in the emergency department (ED).

**Methods:** We retrospectively analyzed medical records in two EDs and screened eligible adult patients who were admitted to the ED with acute pyelonephritis from July 2012 to July 2014. The DNI was calculated for all patients as a part of routine complete blood analysis, and diagnostic performance of DNI for predicting prolonged hospitalization (over 14 days) in patients with acute pyelonephritis (APN) was evaluated.

**Results:** A total of 308 patients with APN were enrolled in the study. Among them, 89 patients (29.9%) were hospitalized for more than 14 days. The initial DNI value was significantly higher in patients with more than 14 days of hospitalization than in those with less than 14 days of hospitalization (6% vs. 2%,  $p<0.001$ ). The peak value of DNI was also significantly higher in patients discharged after 14 days of hospitalization than in those discharged before 14 days (8% vs. 2%,  $p<0.001$ ). Multivariate Cox proportional hazard models showed that a DNI of more than 6.3 on ED admission day (hazard ratio [HR], 0.314; 95% confidence interval [CI], 0.191-0.515,  $p<0.001$ ) and on peak day (HR, 0.37; 95% CI, 0.244-0.562,  $p=0.028$ ) was an independent risk factor for hospitalization over 14 days.

**Conclusion:** DNI is potentially useful as an independent factor for predicting hospitalization for more than 14 days.

**Key Words:** Pyelonephritis, Neutrophils, Hospitalization

## 서 론

급성 신우신염은 응급실 또는 외래에서 흔히 볼 수 있는 감염성 질환 중 하나로 적절한 치료가 이루어지지 않을 경

우 사망까지 이를 수 있는 질환이다. 미국에서는 매년 약 25만 명의 환자가 보고되고 있으며, 남자보다는 여자에서 높은 유병률을 보이고 10만명 이상이 입원치료를 하고 있다<sup>1)</sup>. 한국에서는 매년 10만 명당 36명의 유병률을 보인다. 또한, 응급실을 방문하는 신우신염 환자의 약 10%에서 입

책임저자: 고 동 른

서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02-2019-3030, Fax: 02-2019-4820, E-mail: kkdry@yuhs.ac

접수일: 2017년 6월 1일, 1차 교정일: 2017년 6월 1일, 게재승인일: 2017년 8월 22일

## Article Summary

### What is already known in the previous study

The delta neutrophil index (DNI) corresponds to evaluated immature granulocyte counts and severity of sepsis.

### What is new in the current study

DNI is potentially useful as an independent factor for predicting hospitalization for more than 14 days.

원치료가 필요한 상태이며 특히 소아, 고령 환자 및 임신부에서는 패혈증으로 진행되는 경향이 높으므로 입원치료가 추천된다<sup>2)</sup>. 급성 신우신염 환자에서 약 20%–30%가량이 세균 혈증이 동반되며, 패혈증이 동반되는 경우 사망률은 30% 이상이기 때문에 빠르고 적절하게 항생제를 사용하는 것이 환자의 예후 향상 및 다발성 장기 부전으로의 진행을 막는 데 중요하다<sup>3,4)</sup>. 또한 감염환자의 경우 재원 기간이 길어질수록 이환율 및 의료 비용의 급증을 초래한다는 보고가 있었다<sup>5)</sup>. 급성 신우신염의 경우 최근 치료 지침상 경증으로 분류되는 경우 통원 치료를 권장하고 있다. 따라서 신우신염 환자에서 생화학적 지표로서 재원 기간 및 예후를 예측하는 것에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 그 중 C-반응단백질(C-reactive protein, CRP)은 재원 기간 및 재발의 예측에 인자로서 유용성이 있다는 보고가 있었다<sup>6)</sup>. 또한 젖산염(lactate)은 관류저하와 조직의 저산소 혈증을 반영하는 생화학적 지표로 알려져 있으며, 패혈증 진단의 주요 표지자이다. 하지만 급성 신우신염 환자에 관련된 연구에서 단독으로 사용 시 낮은 패혈증 예측력을 보여주었다<sup>4)</sup>. 프로칼시토닌(procalcitonin)은 CRP, 젖산염보다 패혈증 발생 예측에 있어서 유용한 생화학적 표지자로 알려져 있다<sup>7)</sup>. 하지만 연속적으로 검사하기 어렵고 검사하는데 있어서 비용적인 부분이 부담될 수 있다. 델타 뉴트로필 인덱스(delta neutrophil index, DNI)는 자동 혈액 분석기의 일종인 ADVIA<sup>®</sup> 2120 (Siemens, Forchheim, Germany)을 이용하여 측정할 수 있는데 측정된 호중구와 호산구를 합한 값에서 측정된 다형핵 호중구의 값을 뺀 차이이다<sup>8,9)</sup>. DNI는 미성숙 과립구를 반영하는 지표로 과립구의 좌측이동을 반영하는 미성숙 과립구의 비율이 감염 및 균혈증과 연관이 있고, 감염이나 전신 염증반응에서 미성숙 과립구(immature granulocyte)의 존재는 골수 세포(myeloid cell) 생산을 증가시키기 때문에 패혈증이 의심되는 환자들의 중증도를 판별하는데 유용하다고 보고 되었다<sup>10,11)</sup>. 또한 DNI는 특정 혈액검사 장비에서 전체혈구계산(complete blood count, CBC)를 시행하면서 자동으로 계산된 값을 얻을 수 있으므로 프로칼시토닌, CRP, 젖산염과

비교하면 추가 비용 없이 응급진료센터에서 연속적으로 결과를 비교하면서 빠른 결과를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 따라서 우리는 응급실에 내원한 신우신염 환자에서 DNI와 재원 기간 연장의 상관관계를 알아보려고 한다.

## 대상과 방법

### 1. 대상 환자 및 의무기록 조사

이 연구는 2012년 7월 1일부터 2014년 6월 30일까지 연세대학교 응급의료센터 세브란스병원에 내원하여 입원한 환자 중 최종 진단명이 급성신우신염(International Classification of Diseases, 10th revision; N10)으로 진단된 19세 이상의 성인 환자를 대상으로 의무기록을 조사하였으며 IRB 승인을 받았다(3-2017-0038). 급성신우신염의 정의는 (1) 응급실 내원 24시간 전부터 체온이 38℃ 이상 혹은 열과 오한이 있거나, (2) 적어도 하나 이상의 요로감염의 징후 혹은 증상(배뇨통, 급박뇨, 빈뇨, 옆구리통증, 치골위통증 또는 신체검진상 늑골척추각의 압통)이 갑자기 생긴 경우, (3) 중간뇨, 청결채취도뇨, 도뇨관을 이용한 소변검사서 백혈구가 milliliter 당 10개 이상 검출되면서 아질산염 혹은 백혈구 에스테르분해효소 양성인 경우 진단하였다. 응급실에 입원하지 않고 외래에서 치료한 환자들은 제외하였다. 또한 델타뉴트로필을 상승시킬 수 있는 골수섬유증, 장기이식 후 급성거부반응, 골수중식증, 골수 이형성 증후군, 뼈전이암 및 최근의 수술력질병, 임상적 혹은 영상의학적으로 급성 신우신염을 제외한 다른 감염이 의심되는 환자들은 제외하였다. 나이, 성별, 내원 당시 수축기/이완기 혈압, 내원 당시와 입원 중 최고치의 백혈구 수(white blood cell count, WBC), 분엽핵호중구(segmented neutrophil), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), CRP, 젖산염, 알부민, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II 점수, 재원 기간 등을 조사하였다.

### 2. DNI 및 기타 검사

내원 당시 전체 혈구 계산, ESR, CRP, 알부민 등의 혈액 검사를 조사하였다. CBC에서는 총 백혈구, 백혈구분율, 다형 백혈구, 델타뉴트로필 등을 조사하였다. CBC는 자동 혈액분석기를 이용하여 시행하였다. 자동 혈액분석기는 유체역학을 바탕으로 2개의 독립적인 백혈구 분석 방법을 가지고 있는데 peroxidase 채널은 텅스텐 할로겐을 기반으로 빛을 조사하여 굴절되거나 흡수되는 정도를 측정하여 백혈구를 크기와 염색 정도에 따라 구분하고 lobularity/nuclear density 채널은 레이저 다이오드를 기반으로 빛

을 조사하여 백혈구를 구분한다. Peroxidase 채널에서는 호중구와 호산구를 구분해 내고, lobularity/nuclear density 채널에서는 다형핵 호중구를 구분해 내며 두 채널의 차이가 DNI이다<sup>7,12,13</sup>. 이것은 CBC 결과 중 백혈구 분율을 이용하여 “DNI=(cytochemical reaction을 이용한 myeloperoxidase 채널에서 분석된 백혈구 분율) – (reflected light beam을 이용하여 nuclear lobularity channel에서 분석된 백혈구 분율)”의 공식으로 계산된다.

### 3. 분석 방법

인구 통계학적 자료 및 임상 데이터는 중앙값(범위)과 표준편차를 각각에 맞게 구하여 표기하였다. 범주형 변수의 경우 chi-squared test or Fisher exact test를 이용

하여 비교하였다. 연속변수는 independent 2-sample t test를 이용하여 비교하였다. Univariate Cox proportional analyses를 이용하여 인구통계특성, 임상데이터 및 14일 이상 재원 기간의 관계를 분석하였다. 결과에서  $p < 0.05$ 가 되는 항목은 14일 이상 재원 기간에 영향을 미치는 독립적인 예후 인자를 확인하기 위하여 multivariate Cox proportional hazard regression analysis를 수행하였으며, 결과는 hazard ratio (HR)와 95% 신뢰구간 (confidence interval, CI)으로 표현하였다. 젯산염은 DNI 1 day(응급실 내원시 DNI 값) 및 DNI peak(입원중 가장 높은 DNI 값)와 피어슨 상관계수(Pearson correlation coefficient)가 각각  $R=0.528$ ;  $p < 0.001$ 와  $R=0.485$ ;  $p < 0.001$ 로 중등도의 상관관계를 보여 결과에 영향을 줄 수 있어, multivariate Cox proportional-

**Table 1.** Baseline characteristics

Variables	Total (N=308)	Discharge within 14 days (N=222)	Discharge after 14 days (N=86)	p-value
Sex				0.038
Male	44 (14.29)	26 (11.71)	18 (20.93)	
Female	264 (85.71)	196 (88.29)	68 (79.07)	
Age (yr)	57.71 ± 18.39	55.29 ± 19.02	63.95 ± 15.07	<0.001
Hypertension	133 (43.18)	80 (36.04)	53 (61.63)	<0.001
Diabetes mellitus	88 (28.57)	55 (24.77)	33 (38.37)	0.018
Hepatitis	7 (2.27)	3 (1.35)	4 (4.65)	0.098
Malignancy	56 (18.18)	35 (15.77)	21 (24.42)	0.077
Renal diseases	40 (13.11)	25 (11.36)	15 (17.65)	0.145
Shock on admission	36 (11.69)	21 (9.46)	14 (16.28)	0.091
Heart rate (beats/min)	102.08 ± 21.29	101.20 ± 21.11	104. ± 21.70	0.230
Body temperature (°C)	38.25 ± 1.21	38.33 ± 1.19	38.05 ± 1.23	0.071
Respiratory rate (breaths/min)	16.59 ± 2.74	16.34 ± 2.63	17.24 ± 2.90	0.009
White blood cell ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	13.08 ± 6.58	12.39 ± 5.59	14.90 ± 8.42	0.013
Neutrophil segment (%)	84.14 ± 10.54	82.75 ± 10.87	87.74 ± 8.73	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	12.10 ± 1.60	12.24 ± 1.49	11.74 ± 1.80	0.024
Hematocrit (%)	35.65 ± 4.67	35.96 ± 4.33	34.88 ± 5.41	0.100
Platelets ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	221.28 ± 99.52	224.90 ± 88.18	212.10 ± 124.20	0.384
RDW (%)	13.73 ± 1.61	13.46 ± 1.16	14.43 ± 2.27	<0.001
Blood urea nitrogen (mg/dL)	27.23 ± 110.92	18.13 ± 16.23	28.43 ± 22.87	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.26 ± 1.19	1.04 ± 0.84	1.83 ± 1.68	<0.001
Albumin (g/dL)	3.48 ± 0.57	3.58 ± 0.50	3.21 ± 0.65	<0.001
ESR (mm/hr)	69.18 ± 30.61	69.44 ± 30.36	68.51 ± 31.43	0.811
CRP (mg/L)	147.98 ± 94.72	141.50 ± 84.39	164.80 ± 116.20	0.093
DNI 1 day (%)	3.71 ± 5.08	2.82 ± 3.53	6.01 ± 7.31	<0.001
DNI peak (%)	4.71 ± 5.95	3.57 ± 3.65	7.66 ± 9.01	<0.001
DNI peak day (%)	1.96 ± 1.96	1.72 ± 1.26	2.57 ± 3.039	0.013
APACHE II score	10.20 ± 6.54	8.96 ± 5.82	13.40 ± 7.23	<0.001

Values are presented as number (%) or median ± standard deviation.

DNI 1 day, DNI value at time of arrival; DNI peak, the highest DNI during hospitalization; DNI peak day, the day when DNI value was highest.

RDW: red cell distribution width, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, DNI: delta neutrophil index, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

hazard regression analysis에서 제외하였다. 14일 퇴원에 대해 14일 내 퇴원한 그룹과 14일 이후 퇴원한 그룹으로 나누어 비교하였다. 14일 이전 퇴원을 기초로 해서 사건(event)과 시간(time)을 고려하여, Contal and O'Quigley technique를 이용하여 분석하였다. 시간을 기반으로 하여 최적의 결정점(cut-off point)을 구하기 위해 14일 이내에 퇴원하는 것을 사건으로 하여 통계 분석하였다. 14일 이내 퇴원 가능함을 DNI 값으로 예측하기 위해 가장 최적값을 찾으려면 HR이 가장 작은 점을 찾아야 하므로, DNI 값이 최소의 HR를 보이는 포인트를 선택하였다<sup>14,15)</sup>. 통계분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며 *p*-value가 0.05 이하이면 통계학적으로 유의한 것으로 해석하였다.

## 결 과

본 연구기간 동안 급성 신우신염으로 입원한 환자는 총 714명이었으며, 선정기준 및 제외기준에 따라 본 연구에 포함된 환자는 총 308명이었다. 본 연구에서 제외된 환자는 18세 미만의 소아 환자가 371명, 다른 감염이 동반된 환자가 총 12명, 임신부가 4명, 만성적으로 면역저하 상태인 환자가 14명, 혈액 중양 환자 2명, 소화기 출혈 환자가 1명, 최근 수술 환자가 2명이었다.

대상 환자들의 평균 나이는  $57.7 \pm 18.3$ 세였고, 남자는 44명(14.3%), 여자는 264명(85.7%)이었으며 남자가 여자보다 14일 이상 재원 기간에서 차이를 보였다( $p=0.038$ ). 14일 이상 재원한 환자의 평균연령이  $64.0 \pm 15.0$ 세였고 14일 미만으로 재원한 환자 나이의 평균이  $55.3 \pm 19.0$ 세로 의미 있는 결과를 보였다. 과거력에서 고혈압, 당뇨를 앓고 있는 환자군에서 유의한 차이를 보였으며( $p < 0.001$  and  $p = 0.018$ ), 신장질환이 있는 환자에서는 유의한 차이를 보이지 않았다( $p = 0.145$ ). 생체징후 중에서는 최근 개정된 quick Sequential Organ Failure Assessment score의 기준에 들어가 있는 호흡수에서 양군 간의 유의한 차이를 확인하였다( $p = 0.009$ ). 검사 결과상 백혈구 수, 적혈구크기분포폭, DNI, APACHE II 점수, 혈액요소질소, 크레아티닌, 알부민, 헤모글로빈에서 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. 다른 연구에서 의미 있었던 ESR, CRP은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는 결과를 보였다(Table 1). 항생제 사용 빈도는 14일 내 퇴원 군의 경우 총 219명 중 퀴놀론(quinolone) 사용이 78명(36%), 3세대 세팔로스포린(cephalosporin) 100명(45%), 카바페넴(carbapenem) 등의 베타락탐계(beta-lactam) 항생제 내성균에 쓰이는 항생제를 사용한 경우가 41명(19%)이었다. 14일 이상 재원 환자의 경우 총 89명 중 퀴놀론 사용이 19명(21%), 3세대 세팔로스포린 사용이 26명(29%), 카바페넴 등의 베타락탐계 항생제 내성균에 쓰이는 항생제를 사용

**Table 2.** Baseline characteristics by septic shock

Variables	Total (N=308)	Non-shock (N=273)	Septic shock (N=35)	<i>p</i> -value
Sex, male	44 (14.29)	38 (13.92)	6 (17.14)	0.610
Age (yr)	$57.71 \pm 18.39$	$58.19 \pm 18.37$	$53.97 \pm 18.21$	0.202
Heart rate (beats/min)	$102.08 \pm 21.29$	$101.96 \pm 20.86$	$103.09 \pm 24.76$	0.780
Body temperature (°C)	$38.25 \pm 1.21$	$38.29 \pm 1.17$	$37.93 \pm 1.43$	0.099
Respiratory rate (breaths/min)	$16.59 \pm 2.74$	$16.67 \pm 2.78$	$16.03 \pm 2.32$	0.194
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$13.08 \pm 6.58$	$12.72 \pm 6.13$	$15.90 \pm 9.03$	0.007
Hemoglobin (g/dL)	$12.10 \pm 1.60$	$12.15 \pm 1.47$	$11.73 \pm 2.36$	0.308
Hematocrit (%)	$35.65 \pm 4.67$	$35.77 \pm 4.31$	$34.78 \pm 6.88$	0.415
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$221.30 \pm 99.52$	$225.97 \pm 100.89$	$184.69 \pm 80.28$	0.021
RDW (%)	$13.73 \pm 1.61$	$13.68 \pm 1.52$	$14.14 \pm 2.18$	0.110
Blood urea nitrogen (mg/dL)	$21.01 \pm 18.86$	$20.06 \pm 16.15$	$28.37 \pm 35.60$	0.014
Creatinine (mg/dL)	$1.26 \pm 1.19$	$1.18 \pm 1.03$	$1.87 \pm 1.96$	0.001
Albumin (g/dL)	$3.48 \pm 0.57$	$3.49 \pm 0.57$	$3.40 \pm 0.55$	0.390
ESR (mm/hr)	$69.18 \pm 30.61$	$71.22 \pm 30.15$	$53.26 \pm 29.95$	0.001
CRP (mg/L)	$147.98 \pm 94.72$	$145.82 \pm 93.93$	$164.80 \pm 100.46$	0.265
DNI 1 day (%)	$3.71 \pm 5.08$	$3.58 \pm 5.06$	$4.73 \pm 5.21$	0.207
DNI peak (%)	$4.71 \pm 5.95$	$4.57 \pm 5.86$	$5.86 \pm 6.60$	0.254
Discharge after 14 days	86 (27.92)	72 (26.37)	14 (40)	0.110

Values are presented as number (%) or median  $\pm$  standard deviation.

DNI 1 day, DNI value at time of arrival; DNI peak, the highest DNI during hospitalization.

RDW: red cell distribution width, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, DNI: delta neutrophil index

한 경우가 44명 (50%)이었다. 또한, DNI 값이 가장 높게 측정되는 시점은 전체 환자군 대상으로 중앙값 1일로 나타났으며, 14일 이전 퇴원 환자군에서 중앙값은 1일, 14일 이후 퇴원환자의 중앙값은 2일로 나타났다 (Table 1). Septic shock 여부에 따라 환자를 분류하였을 때, WBC 혈소판, 크레아티닌, 혈액요소질소, ESR 등이  $p < 0.05$ 를 나타내어 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나, CRP, DNI, 14일 이상 재원 여부는 통계학적 차이를 보이지 않았다 (Table 2). 14일 내의 퇴원이 가능한 경우, 어떤 인자들이 영향을 주는지 알아보기 위하여, 위에 차이를 보였던 데이터를 이용하여 univariate Cox regression 분석을 진행하였다. 성별이 여성이었을 경우에 14일 내 퇴원 가능성이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다 ( $p = 0.06$ ). 최근 감염질환의 예후와 관련성이 높은 알부민의 경우도 수치가 높을수록 14일 내에 퇴원할 가능성이 높은 것으로 나타났다 ( $p < 0.001$ ). 반면에 혈액요소질소, 크레아티닌, DNI 1 day (응급실 내원시 DNI 값) 및 DNI peak (입원중 가장 높은 DNI 값), 젓산염, APACHE II 점수의 수치가 높거나, 처음 시작한 항생제의 종류가 카바페넴 인 경우 14일 이상 재원 기간을 보일 가능성이 높음을 확인하였다 ( $p < 0.001$ ) (Table 3). 이 결과를 기반으로 하여 각 변수의 영향을 보정하기 위하여 multivariable Cox regression을 시행하였

다. 초기 결과와 달리 연령, 당뇨, 고혈압, 혈액요소질소, WBC 등은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 알부민의 경우 수치가 높을수록 14일 내 퇴원이 가능함을 예측할 수 있음을 확인하였다 ( $p = 0.019$ ). 그 외에 DNI 1 day (응급실 내원시 DNI 값) 및 DNI peak (입원중 가장 높은 DNI 값)의 경우 수치가 클수록 14일 이상 재원 기간을 가질 것으로 예측할 수 있음을 확인하였다 ( $p = 0.010$  and  $p = 0.001$ ) (Table 4). Contal and O'Quigley technique을 이용하여 DNI 값에 대한 최적의 결정점을 구하였으며, DNI 1 day 값이 6.3 미만일 경우 (HR, 0.314; 95% CI, 0.191-0.515;  $p < 0.001$ ), DNI peak 값이 6.3 미만일 경우 (HR, 0.266; 95% CI, 0.136-0.520;  $p < 0.001$ )로 가장 낮은 값을 보이는 것으로 나타났다. 그러므로 DNI 1 Day 값이 6.3 이상일 경우 사건 즉, 14일 내에 퇴원할 가능성이 떨어진다는 것을 알 수 있다. DNI peak 값 역시 6.3 이상이면 재원 기간이 14일 이상 될 가능성이 커진다고 볼 수 있다 (Fig. 1). 본 연구에서는 재원 시 최대 델타뉴트로필 값이 측정되는 시점은 전체 평균  $1.96 \pm 1.96$  일로 나타났다.

Receiver operating characteristic curve를 이용하여 Area under the ROC curve (AUC) (95% CI)를 구하였으며, 이를 통해 델타뉴트로필 단일 인자로서 예측력 및 Null 모델에 DNI 1 day, DNI peak와 함께 이용하였을 때 예측력

**Table 3.** Univariable cox regression

	HR (95% CI)	p-value
Sex	1.47 (0.976-2.213)	0.065
Hypertension	0.556 (0.422-0.732)	<0.001
Diabetes mellitus	0.679 (0.500-0.921)	0.013
Renal diseases	0.749 (0.494-1.137)	0.175
Shock on admission	0.705 (0.449-1.104)	0.127
Age	0.984 (0.977-0.991)	<0.001
Body temperature	1.109 (0.996-1.235)	0.058
Respiratory rate	0.943 (0.894-0.993)	0.027
White blood cell	0.971 (0.951-0.991)	0.005
Albumin	1.894 (1.483-2.420)	<0.001
Blood urea nitrogen	0.976 (0.965-0.987)	<0.001
Creatinine	0.663 (0.548-0.802)	<0.001
DNI 1 day	0.928 (0.894-0.963)	<0.001
DNI peak	0.916 (0.881-0.953)	<0.001
ESR	0.999 (0.995-1.004)	0.773
CRP	0.998 (0.997-1)	0.017
Lactate	0.695 (0.556-0.867)	0.001
APACHE II score	0.939 (0.916-0.962)	<0.001
Antibiotics type		
Quinolone	Reference (1)	
Third generation cephalosporin	0.9 (0.669-1.210)	0.486
Carbapenem	0.422 (0.291-0.613)	<0.001

DNI 1 day, DNI value at time of arrival; DNI peak, the highest DNI during hospitalization.

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, RDW: red cell distribution width, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein

을 계산하였다. DNI 1 day 는 0.643 (0.570–0.716), DNI peak는 0.663 (0.593–0.734)로 나타났다(all  $p < 0.001$ ). Multivariable Cox regression model을 이용한 경우 AUC가 Null model의 경우 0.789 (0.723–0.850)을 보였으며 ( $p < 0.001$ ), Model 1, Model 2가 각각 0.796 (0.734–0.859), 0.810 (0.749–0.871)을 보였다(all  $p < 0.001$ ) (Fig. 2). DNI 단일로서의 예측력은 각각 0.5보다 유의하게 나타났으며, Null 모델에 DNI 1 day, DNI peak을 각각 더한 Model 1, Model 2의 경우 예측력이 더욱 높아지는 것을 확인할 수 있었다. AUC (95% CI)에 계산된 세가지 값을 서로

비교하여 통계학적으로 유의한 차이가 있는지를 확인하였으며, Model 1, 2를 비교하였을 때는  $p = 0.217$ 로 통계학적인 차이를 보이지 않았으나 Null model과 Model 2를 비교하였을 때는  $p = 0.048$ 로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 예측력 역시 최대치를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 Null model에 내원 기간에 가장 높은 델타뉴트로필 수치를 더할 경우 예측력이 최대가 됨을 확인하였다. 반면에 WBC, ESR, CRP를 이용하여 AUC를 구하여 예측력을 각각 계산하였을 때, 각각 CRP 0.537 (0.458–0.617), ESR 0.502 (0.429–0.575), 95% CI, WBC 0.572 (0.494–0.649)으

**Table 4.** Multivariable Cox regression

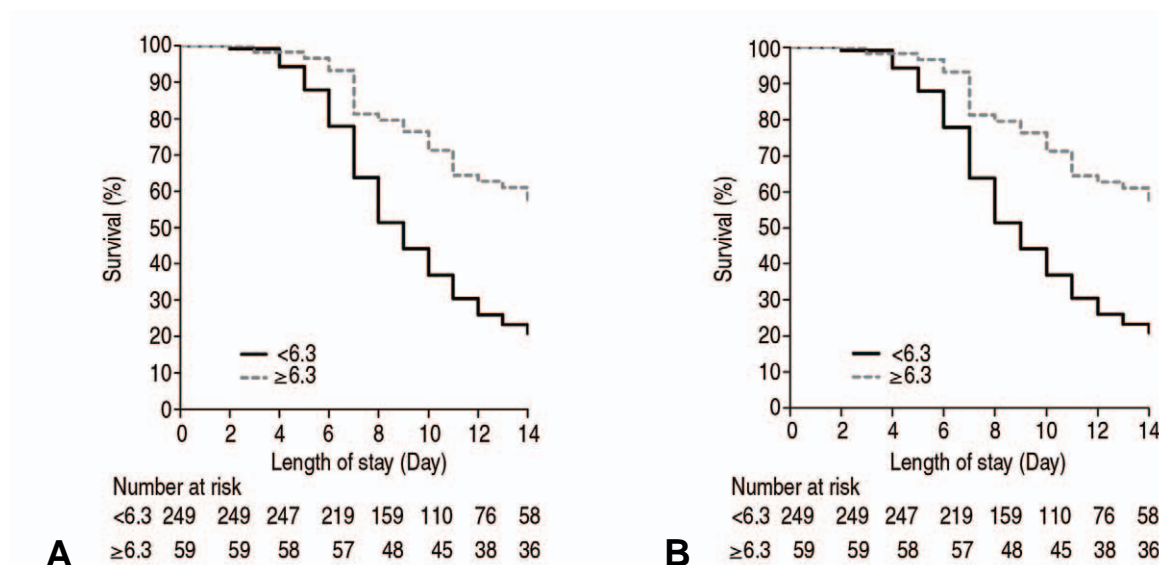
Variables	Model 1 <sup>†</sup>		Model 2 <sup>‡</sup>	
	HR (95% CI)	<i>p</i> -value	HR (95% CI)	<i>p</i> -value
Age	0.995 (0.986-1.005)	0.354	0.995 (0.986-1.005)	0.333
Respiratory rate	0.970 (0.92-1.022)	0.256	0.970 (0.920-1.023)	0.262
Carbapenem	0.538 (0.382-0.759)	<0.001	0.547 (0.388-0.771)	0.001
Hypertension	0.789 (0.561-1.110)	0.174	0.803 (0.571-1.130)	0.209
DM	0.862 (0.613-1.213)	0.395	0.865 (0.616-1.215)	0.403
BUN	1.015 (0.995-1.035)	0.140	1.016 (0.997-1.035)	0.107
Creatinine	0.694 (0.513-0.938)	0.018	0.697 (0.519-0.935)	0.016
WBC	0.985 (0.962-1.008)	0.204	0.982 (0.96-1.006)	0.141
Albumin	1.371 (1.054-1.785)	0.019	1.375 (1.058-1.787)	0.017
DNI 1 day	0.95 (0.913-0.988)	0.010		
DNI peak			0.936 (0.899-0.974)	0.001

DNI 1 day, DNI value at time of arrival; DNI peak, the highest DNI during hospitalization.

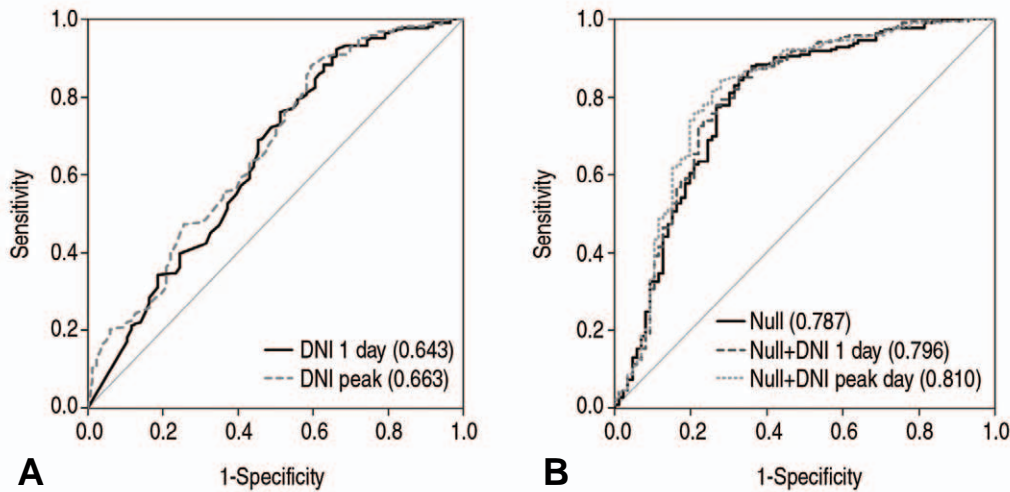
HR: hazard ratio, CI: confidence interval, DM: diabetes mellitus, BUN: blood urea nitrogen, WBC: white blood cell

<sup>†</sup> Univariate Cox regression <0.05 variables (age, respiratory rate, carbapenem) + DNI 1 day

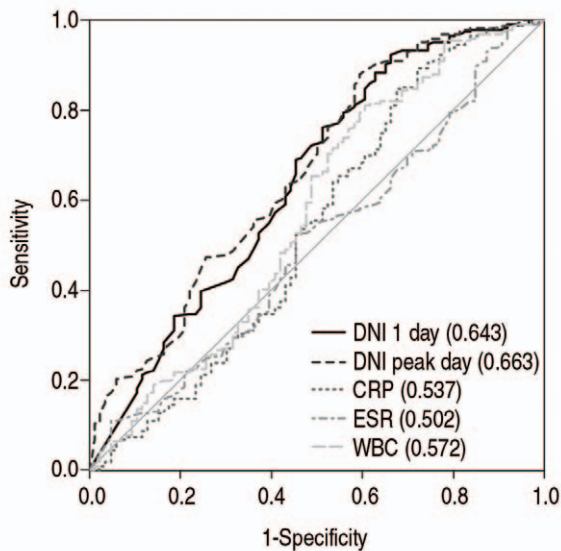
<sup>‡</sup> Univariate Cox regression <0.05 variables (age, respiratory rate, carbapenem) + DNI peak



**Fig. 1.** Delta neutrophil index (DNI) as a predictor of hospitalization over 14 days. Our study demonstrated that increased hospitalization over 14 days with DNI 1 day, DNI peak  $> 6.3$  (A) hazard ratio, 0.314; 95% confidence interval, 0.191–0.515;  $p < 0.001$ ), and (B) hazard ratio, 0.266; 95% confidence interval, 0.136–0.520;  $p < 0.001$ ).



**Fig. 2.** Receiver operating characteristic curve. (A) Predictive ability of DNI 1 day and DNI peak. (B) Predictive ability of Null model, Null+DNI 1 day (Model 1), and Null+DNI peak (Model 2).



**Fig. 3.** Receiver operating characteristic curve. Predictive ability of DNI 1 day, DNI peak, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and white blood cell (WBC).

로 나타났으며( $p=0.022$ ,  $p=0.006$ , and  $p=0.133$ ), 모두 95% CI의 하한이 0.5를 포함하고 있으므로 결과예측의 가치가 떨어진다고 볼 수 있다. 따라서, 14일 이상 재원기간 예측력이 DNI보다 떨어짐을 확인하였다(Fig. 3).

## 고찰

요로감염은 흔한 감염질환 중 하나이며, 특히 고연령 군에서는 패혈증으로 진행되는 흔한 원인 중 하나이다. 비록

요로감염에 의한 사망률은 폐렴과 같은 질환과 비교할 때 높은 편은 아니지만, 저 연령층과 비교할 때는 상대적으로 높은 사망률을 보인다<sup>16,17</sup>. 급성 신우신염은 요로감염의 하나로 응급실에서 자주 볼 수 있는 질환 중 하나이다. 특히 여성의 경우 입원이 필요한 감염 증 중 흔한 원인 중 하나로 대개 항생제 복용으로 완치할 수 있지만 여러 가지 임상양상에 따라 패혈증으로 이행하여 사망까지 가능한 질환으로 환자가 패혈증으로 진행되는지, 입원이 필요한지를 정확하게 판단하는 것이 매우 중요하다<sup>18-20</sup>. 요로감염 환자 중 패혈증으로 이행하는 경우는 연구에 따라 차이가 있으나 대략 10%-30% 내외로 보이며, 패혈증으로 이행한 환자에서 기타 합병증이 동반될 경우 사망률이 40% 가까이 된다고 알려져 있다<sup>21-23</sup>. 그러므로 많은 연구자들이 쉽고 빠르게 급성 신우신염에서 패혈증으로 이행하는 것을 예측할 수 있는 검사들을 찾기 위해 노력하고 있으며, 프로칼시토닌은 신우신염에서 패혈증으로 이행하는 것을 예측하는 검사로서 유용성이 확인되었다<sup>24</sup>. 젯산염에 대한 연구 역시 진행되었는데, 패혈증 예측인자로서는 그다지 좋은 결과를 얻지 못하였다<sup>4</sup>. CRP 역시 패혈증으로 이행하는 것을 예측하는 인자로서는 부족하지만, 14일 이상 재원기간이 늘어나는 경우와 재발할 경우를 예측하는데 있어서 유용성이 있다는 연구가 있었다<sup>25</sup>. 중증도 예측을 위해 DNI 분석이 임상적으로 유용한 점은 백혈구 감별 계산(leukocyte differential count)과 동시에 진행되므로 추가적인 채혈이나 검사 시간, 비용 추가가 없이도 정보를 얻을 수 있다는 점이며, 전골수구(promyelocyte) 등의 미성숙 과립구들을 반영하므로 주로 감염 시에 증가하게 된다. 이를 바탕으로 최근에는 다양한 감염증에서 DNI과 사망률의 관련성이 연구되었으며, 유용성이 확인되었다<sup>10,26,27</sup>. 특히 패혈증 환자에서 DNI과 좋지 않은 예후와의 연관성이 있다

는 연구가 있었으며, 이때 CRP, 젓산염보다 델타뉴트로필이 더 예측력이 좋은 표지자로 보고하였으며, 이 연구에서 제시한 델타뉴트로필의 최적 결정점은 6.5였다<sup>10)</sup>. 급성 담관염 환자군에서 DNI와 사망률의 관련성을 연구한 것에서는 델타뉴트로필의 최적 결정점이 4.9로 나타났다<sup>27)</sup>. 본 연구에서는 DNI 1 day 값이 6.3 미만일 경우(HR, 0.314; 95% CI, 0.191-0.515;  $p < 0.001$ ), DNI peak 값이 6.3 미만일 경우(HR, 0.266; 95% CI, 0.136-0.520;  $p < 0.001$ )로 가장 낮은 값을 보이는 것으로 나타났다. HR에 따라 DNI 값이 높을수록 14일 이내에 퇴원하지 못하는 확률이 증가하는 것으로 해석할 수 있으므로 6.3 이상일 경우 14일 이상 재원 가능성이 높음을 알 수 있었다. 재원 일수가 증가함에 따라 감염환자의 이환율이 증가한다는 보고가 있었으며, 이에 따르는 합병증 역시 증가하는 것으로 나타난 보고가 있었다<sup>5)</sup>. 따라서 14일 이상 재원 가능성을 예측하는 것을 통해 중증도를 간접적으로 예측할 수 있을 것이다. DNI의 경우 일반 혈액검사로 자동으로 시행되는 검사이며 검사 시간도 짧은 장점이 있다. 본 연구 결과에 따르면 내원 시 DNI 보다 가장 높은 값일 때 더 좋은 예측력을 보였으며, 이는 반복적인 일반혈액 검사에 의해 얻어진 결과로 환자의 상태 변화를 DNI 수치가 반영하고 있음을 알 수 있다. 본 연구에서는 재원 시 최대 DNI 값이 측정되는 시점은 전체 평균  $1.96 \pm 1.96$  일로 나타났다. 타 연구에서 최대 DNI 값이 측정되는 시점은  $2.5 \pm 2.0$ 으로 나타났다<sup>14)</sup>. 충분히 많은 수의 연구 자료는 아니지만, DNI 값이 대략 2일에서 4일 사이에 최대치를 나타내므로 재원 시 연속적인 검사를 통해, 최대치를 예측하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. DNI 재검 시간에 참조할 수 있을 것으로 보인다. 응급실과 같은 환경에서는 빠르고 편리한 것이 중요한 요소이며, 장기 재원을 예측할 수 있는 독립적인 인자이므로 임상적으로 의미가 있다. 또한, 입원 후에도 DNI 값을 CBC를 통해 얻을 수 있으며, 이를 통해 환자의 재원 기간이 늘어날지를 예측할 수 있으므로 환자의 입 퇴원 의사결정에 도움이 될 것으로 보인다. 예를 들어 화학검사가 쉽지 않은 환경이나, 경한 증세의 환자에서 DNI이 높게 측정된다면 입원 기간이 길어 질 수 있는 환자임을 인식하고 추가 검사 및 의사결정에 있어 도움이 될 수 있을 것이다.

이번 연구는 후향적 연구로 시행되어 몇 가지 제한점들이 있다.

첫째, 후향적 연구로 선택 바이어스(selection bias)의 가능성이 존재한다. 모든 검사를 프로토콜에 따라 진행하지는 못하였으므로 이것이 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다.

둘째, 결과에 영향을 줄 수 있는 요인들을 모두 통제하지 못하였을 가능성이 존재한다. 항생제사용이나 타 병원에서의 자료 등 본원 응급실 전 단계 치료에 대한 정보가 부족하므로 이런 요소들이 결과에 영향을 주었을 가능성을 배

제할 수 없다.

셋째, 내원 시 DNI 값은 내원 시간 기준으로 보았을 때 모든 환자가 동일하나 재원 시 최고 DNI 값은 정확하게 언제가 될지 예측하기 어려우며 반복적인 검사를 통해야만 알 수 있는 값이므로 한계가 있다. 다만 위에서 언급한대로 2일에서 4일 사이에 최고 값이 나타날 가능성이 높으므로 이에 유의하여 검사를 반복적으로 진행되어야 하나 본 연구는 후향적 연구이므로 검사 시점이 환자마다 일정하지 않은 한계를 가지고 있다. 특히, 환자의 상태가 양호할수록 검사의 반복이 적으므로 최대값의 시점이 달라질 가능성이 더욱 높다고 볼 수 있다.

넷째, 우리 연구에서 14일 이상 재원 기간의 연장과 DNI과의 연관성을 확인하였으나, 해당 질병을 가진 환자의 장기간의 임상 경과를 확인할 수 없었으며, 예후를 예측하는 것은 사망률을 기준으로 하는 것이 본 연구에서는 사망률이 1% 미만으로 나타나 대상군의 수가 적어 사망률에 대한 비교를 할 수 없었다. 또한 사망률 및 이환율에 직접적으로 영향을 줄 수 있는 폐혈성 쇼크 여부에 따라 환자를 분류하여 통계적 유의성을 확인하려 하였으나 폐혈성 쇼크로 진행한 환자수가 그렇지 않은 환자에 비해 적어(35명) 회귀분석 등을 진행하기 어려운 점이 있었다. 따라서 DNI이 급성신우신염 환자에서 사망률 및 폐혈성 쇼크로 진행하는 것과 어떤 연관성이 있는지 알기 위해서는 추가적으로 전향적 다기관 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

## 결론

DNI은 쉽고 빠르게 측정이 가능한 검사로서 급성 신우신염 환자에서 14일 이상 재원 여부를 예측을 통한 중증도 예측의 독립 인자로서 의미가 있다. 따라서 초기 DNI이 높게 평가된 환자는 추가적인 검사나 입원의 고려가 필요할 것이며, 재원 후에도 반복적인 검사를 통해 재원 기간의 예측에 도움이 될 수 있을 것이다.

## References

1. Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol.* 2003;13:144-50.
2. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol.* 2004;160:985-93.
3. Peschanski N, Chenevier-Gobeaux C, Mzabi L, Lucas R, Ouahabi S, Aquilina V, et al. Prognostic value of PCT in septic emergency patients. *Ann Intensive Care.* 2016;6:47.
4. Seo DY, Jo S, Lee JB, Jin YH, Jeong T, Yoon J, et al.



- Diagnostic performance of initial serum lactate for predicting bacteremia in female patients with acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med.* 2016;34:1359-63.
5. Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindsvle L, Ransjo U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:710-9.
  6. Chung VY, Tai CK, Fan CW, Tang CN. Severe acute pyelonephritis: a review of clinical outcome and risk factors for mortality. *Hong Kong Med J.* 2014;20:285-9.
  7. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med.* 2002;30:757-62.
  8. 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.
  9. Kratz A, Maloum K, O' Malley C, Zini G, Rocco V, Zelmanovic D, et al. Enumeration of nucleated red blood cells with the ADVIA 2120 Hematology System: an international multicenter clinical trial. *Lab Hematol.* 2006;12:63-70.
  10. Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:299.
  11. Harris N, Jou JM, Devoto G, Lotz J, Pappas J, Wranovics D, et al. Performance evaluation of the ADVIA 2120 hematology analyzer: an international multicenter clinical trial. *Lab Hematol.* 2005;11:62-70.
  12. Park JH, Wee JH, Choi SP, Park KN. Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1092-7.
  13. Kim SH, Kim YW, Lee HJ. Serious acute pyelonephritis: a predictive score for evaluation of deterioration of treatment based on clinical and radiologic findings using CT. *Acta Radiol.* 2012;53:233-8.
  14. Yune HY, Chung SP, Park YS, Chung HS, Lee HS, Lee JW, et al. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker in out of hospital cardiac arrest. *PLoS One.* 2015;10:e0120677.
  15. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebailly P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res.* 2007; 13:2928-35.
  16. Schappert SM. National ambulatory medical care survey: 1992 summary. *Adv Data.* 1994:1-20.
  17. Ackeremann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:927-33.
  18. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:551-81.
  19. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci.* 2006;332:175-80.
  20. Pfitzenmeyer P, Decrey H, Auckenthaler R, Michel JP. Predicting bacteremia in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:230-5.
  21. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J, Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:532-42.
  22. Kalra OP, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis.* 2009;1:57-63.
  23. Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg.* 1999;177:287-90.
  24. Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73:444-8.
  25. Yang WJ, Cho IR, Seong DH, Song YS, Lee DH, Song KH, et al. Clinical implication of serum C-reactive protein in patients with uncomplicated acute pyelonephritis as marker of prolonged hospitalization and recurrence. *Urology.* 2009;73:19-22.
  26. Han IM, Yoon CY, Shin DH, Kee YK, Han SG, Kwon YE, et al. Delta neutrophil index is an independent predictor of mortality in septic acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *BMC Nephrol.* 2017;18:94.
  27. Kim H, Kong T, Chung SP, Hong JH, Lee JW, Joo Y, et al. Usefulness of the delta neutrophil index as a promising prognostic marker of acute cholangitis in emergency departments. *Shock.* 2017;47:303-12.