

Critical Care

## 패혈성 쇼크 환자에서 응급의료센터에서 측정된 체온과 예후와의 연관성

최주환<sup>1</sup> · 박유석<sup>1</sup> · 정성필<sup>1</sup> · 신태건<sup>2</sup> · 김원영<sup>3</sup> · 최성혁<sup>4</sup> · 조유환<sup>5</sup>  
강구현<sup>6</sup> · 신종환<sup>7</sup> · 임태호<sup>8</sup> · 한갑수<sup>9</sup> · 서길준<sup>10</sup> · 대한쇼크연구회

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 응급의학교실, <sup>2</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 응급의학과, <sup>3</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 응급의학과, <sup>4</sup>고려대학교 의과대학 구로병원 응급의학과, <sup>5</sup>서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 응급의학과, <sup>6</sup>한림대학교 강남성심병원 응급의학과, <sup>7</sup>서울대학교 의과대학 보라매병원 응급의학과, <sup>8</sup>한양대학교 의과대학 응급의학교실, <sup>9</sup>고려대학교 의과대학 안암병원 응급의학과, <sup>10</sup>서울대학교 의과대학 응급의학교실

### Association between body temperature measured at the emergency department with prognosis in septic shock patients

Ju Hwan Choi<sup>1</sup>, Yoo Seok Park<sup>1</sup>, Sung Phil Chung<sup>1</sup>, Tae Gun Shin<sup>2</sup>, Won Young Kim<sup>3</sup>,  
Sung-Hyuk Choi<sup>4</sup>, You Hwan Jo<sup>5</sup>, Gu Hyun Kang<sup>6</sup>, Jonghwan Shin<sup>7</sup>, Tae Ho Lim<sup>8</sup>,  
Kap Su Han<sup>9</sup>, Gil Joon Suh<sup>10</sup>, for the Korean Shock Society (KoSS) Investigators

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

<sup>3</sup>Department of Emergency Medicine, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine, Seoul,

<sup>4</sup>Department of Emergency Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul,

<sup>5</sup>Department of Emergency Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, <sup>6</sup>Department of Emergency Medicine, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital,

Hallym University College of Medicine, Seoul, <sup>7</sup>Department of Emergency Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

<sup>8</sup>Department of Emergency Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul,

<sup>9</sup>Department of Emergency Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul,

<sup>10</sup>Department of Emergency Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objective:** Prior studies have explored the relationship between initial body temperature (BT) and mortality in patients with sepsis in the emergency department (ED). However, there has been no study on whether or not changes in BT are associated with prognosis in these patients. We hypothesize that BT measured upon ED arrival and septic shock registry enroll time are related to the prognosis of patients with septic shock.

**Methods:** We conducted a prospective, observational, registry-based study. Each patient was assigned to 1 of 4 groups according to BT upon ED arrival and registry enrollment. Odds ratios for 28-day mortality according to the patient group were estimated using multivariable logistic regression. We also conducted logistic regression sensitivity analysis, except for patients whose time interval between arrival and enrollment was less than 1 hour.

**Results:** A total of 2,138 patients with septic shock were included. The 28-day mortalities were 13.7%, 11.2%, 13.0%, and 25.8% in groups 1, 2, 3, and 4, respectively ( $P < 0.001$ ). After adjusting for age, sex, mean atrial pressure, respiratory rate, Sequential Organ Failure Assessment score, lactate concentration, comorbidity, and suspicious infection focus, the risk of mortality was significantly low in patients from group 1 (adjusted odds ratio [aOR], 0.433; 95% confidence interval [CI], 0.310-0.604) and group 2 (aOR, 0.540; 95% CI, 0.336-0.868) compared with group 4. In the sensitivity analysis, group based on BT measured upon ED arrival and registry enrollment also remained an independent predictor of mortality.

**Conclusion:** Afebrile status upon ED arrival and registry enrollment were strongly associated with higher 28-day mortality in patients with septic shock.

**Keywords:** Septic shock; Body temperature; Mortality; Emergency department

책임저자: 박 유 석

서울특별시 서대문구 연세로 50-1

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 02-2228-2460, Fax: 02-2227-7908, E-mail: pys0905@yuhs.ac

접수일: 2019년 10월 13일, 1차 교정일: 2019년 11월 5일, 게재승인일: 2019년 11월 6일

## Capsule Summary

### What is already known in the previous study

Fever is an important factor for diagnosis of septic shock.

### What is new in the current study

Afebrile status was associated with higher 28-day mortality in patients with septic shock.

## 서 론

패혈증과 패혈성 쇼크는 전 세계적으로 중환자에게 가장 높은 사망률을 나타내는 원인이다.<sup>1,2</sup> 따라서 이에 대한 빠른 진단과 즉각적인 치료가 환자 예후에 중요하지만,<sup>3</sup> 응급의료센터의 복잡한 상황에서 다양한 형태의 모습으로 나타나는 패혈증을 찾아내는 것은 여전히 쉽지 않은 문제이다.

체온은 응급의료센터에 내원하는 환자에게 중증도 분류 시 측정하는 활력징후 중 하나로, 열이 있는 환자에서는 쉽게 감염을 의심할 수 있어 패혈성 쇼크를 예측하는 데 널리 사용되어 왔다.<sup>4</sup> 하지만, 감염이 있는 많은 중환자에서 체온의 상승이 항상 나타나는 것은 아니기 때문에 이와 같은 환자에서 패혈증을 빠르게 진단하는 것은 어렵다.<sup>5</sup> 열은 감염에 대한 숙주의 급성기 반응 중 하나로,<sup>6</sup> 감염에서 가장 현저하게 나타나는 증상이다.<sup>7</sup> 이는 대사율, 분당환기량(minute ventilation) 및 산소 소모를 증가시켜 우리 몸에 해롭다고 알려져 왔다.<sup>8</sup> 반면, 세균의 증식을 억제하고, 항체 및 시토키인의 합성을 촉진하여 면역세포를 활성화시켜 생존을 향상시키는 효과도 있다.<sup>6,9</sup> 현재까지 체온과 환자의 예후에 관한 연구는 주로 중환자실에서 이루어져 왔는데, 다기관 연구에서 정상 체온에 비해 체온이 상승하였을 때 병원 내 사망률 및 28일 사망률이 감소한다고 보고되었다.<sup>10,11</sup> 또한 최근 들어 응급의료센터에 내원한 중증 패혈증과 패혈성 쇼크환자에서 열이 나지 않는 때 높은 사망률과 긴 재원기간을 보인다고 하였다.<sup>12,13</sup> 하지만 지금까지의 연구는 중환자실 또는 응급의료센터 내원 시 또는 재원 중 가장 높은 체온을 기준으로 이루어져 왔으며, 체온 변화와 패혈성 쇼크 환자의 예후와의 연관성에 대한 연구는 거의 없다. 따라서 저자들은 이번 연구를 통해 패혈성 쇼크 환자에서 응급의료센터 도착 및 패혈성 쇼크 등록 체계에 등록 시 측정된 체온과 환자의 예후와의 연관성을 알아보고자 한다.

## 방 법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2015년 10월부터 2017년 12월까지 대한쇼크연구회(Korean Shock Society, KoSS)의 패혈성 쇼크 등록 체계에 등록된 환자들을 대상으로 후향적으로 시행되었다. 대한쇼크연구회에 등록된 병원 중 11개의 응급의료센터가 패혈성 쇼크 등록 체계에 참여하여 전향적으로 자료를 수집하였다. 위 등록 체계의 연구 방법은 기존에 출판된 논문에 자세히 기술되어 있다.<sup>14,15</sup> 대상 환자는 응급의료센터에 내원한 19세 이상 성인 환자 중 감염이 확인되거나 또는 의심이 되면서 불응성 저혈압 또는 관류저하를 보이는 환자로 하였다. 저혈압은 수축기 혈압이 90 mmHg 미만, 평균동맥압이 70 mmHg 미만, 또는 수축기 혈압의 감소가 40 mmHg를 초과하는 것으로 정의하였으며, 불응성 저혈압은 30분간 1 L 이상의 수액 투여에도 지속적으로 저혈압을 보이거나 수액투여 후 혈압상승체가 필요한 경우로 정의하였다. 관류저하는 혈중 젖산 농도가 4 mmol/L 이상인 경우로 정의하였다. 응급의료센터 방문하기 전에 “Do not attempt resuscitation (DNR)” 처방에 서명한 환자, 응급의료센터 도착 6시간 이후에 대상 환자 기준에 포함된 환자, 응급의료센터에서 다른 병원으로 전원 간 환자는 패혈성 쇼크 등록 체계에서 제외되었다. 또한 28일 사망률이 손실된 환자들을 이번 연구에서 제외하였다. 본 연구는 각각의 참여 기관의 연구심의위원회의 승인을 받았으며, 동의서의 취득은 각 연구위원회의 방침에 따랐다.

### 2. 연구 방법 및 자료 수집

저자들은 대한쇼크연구회 패혈성 쇼크 등록 체계로부터 다음의 자료를 수집하였다: 인구학적 특성, 응급의료센터 도착 시 생체 징후, 기저질환, 의심되는 감염 병태, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수, 처음 측정된 젖산 농도 및 진료의 질. SOFA 점수는 응급의료센터 내원 24시간 이내에 얻어진 가장 나쁜 값으로 정의하였다. 진료의 질은 3시간 이내 30 mL/kg 이상의 수액 처치 여부, 항생제 투여 전 혈액배양검사 시행 여부 및 1시간 이내 항생제 투여 여부를 조사하였다. 저자들은 응급의료센터 내에서 측정된 체온과 환자 예후와의 연관성을 확인하기 위해 대상 환자를 응급의료센터 도착 시 체온과 등록 당시(각각의 환자가 패혈성 쇼크 등록체계의 포함 기준에 합당하다는 것을 인지한 시점)의 체온을 기준으로 다음과 같이 4군으로 분류하였다: (1)군, 도착 및 등록 시 체온 $\geq$ 38.3°C; (2)군, 도착 시 체온 $\geq$ 38.3°C, 등록 시 체온 $<$ 38.3°C; (3)군, 도착 시 체온 $<$ 38.3°C, 등록 시 체온 $\geq$ 38.3°C; (4)군,

도착 및 등록 시 체온 <math>38.3^{\circ}\text{C}</math>. 이번 연구의 1차 결과 변수는 28일 사망률이다.

### 3. 자료 분석

자료의 분석은 SPSS ver. 23.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 중앙값과 사분위간 범위(interquartile range, IQR)로 표시하였다. 도착 및 등록 시 측정된 체온에 따른 분류에 대한 단변량 분석은 범주형 변수는 카이제곱 검정으로 분석하였고, 연속형 변수는 Kruskal-Wallis 분석을 시행하였으며, 사후검정의 P값은 Bonferroni 보정을 시행하였다. 수집한 변수와 28일 사망률 간의 상관관계를 확인하기 위하여 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 이 중  $P < 0.1$ 인 변수를 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 보정 교차비(adjusted odds ratio, aOR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval, 95% CI)을 제시하였으며, 회귀분석 모형의 적합도를 평가하기 위해 Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test를 시행하였다. 또한 대상 환자들의 응급의료센터 도착부터 등록까지의 시간 간격이 약 1시간으로 매우 짧아, 충분한 체온 변화가 나타나지 않을 수 있음을 고려하여 등록까지의 시간이 1시간 미만인 환자를 제외한 후 추가 분석을 시행하였다. 각각의 결과는 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

연구 대상 기간 중 KoSS의 패혈성 쇼크 등록 체계에 등록된 환자들은 모두 2,264명이었다. 이 중 1차 결과 변수인 28일 사망률을 알 수 없는 126명을 제외한 2,138명의 환자가 이번 연구에 포함되었다(Fig. 1). 대상 환자의 나이의 IQR은 70 (60-77)세이었으며, 남자가 1,252명(58.6%) 여자가 886명(41.4%)이었다. 전체 환자의 28일 사망률은 21.1%였다.

응급의료센터 도착 시 체온과 등록 당시 체온을 기준으로 대상 환자를 4군으로 분류하였을 때, 1군은 459명(21.5%), 2군은 242명(11.3%), 3군은 69명(3.2%), 4군은 1,368명(64.0%)이었으며, 각 군의 체온 변화의 정도는 각각  $0.2^{\circ}\text{C}$  (0.0-0.6),  $1.2^{\circ}\text{C}$  (0.7-1.8),  $0.9^{\circ}\text{C}$  (0.5-1.9) 및  $0.0^{\circ}\text{C}$  (0.0-0.4)로 1, 4군에 비해 2, 3군이 크게 나타났다. 각 군별 28일 사망률, 인구학적 특성, 응급의료센터 도착 시 생체 징후, 기저질환, 의심되는 감염 병태, SOFA 점수, 처음 측정된 젖산 농도 및 진료의 질은 Table 1과 같다. 28일 사망률은 4군에서 25.8%로 가장 높았으며, 통계학적으로 1, 2군과 차이가 있었으나( $P < 0.0083$ ), 3군과는 통계적으로 유의미한 차이는 없었다( $P = 0.017$ ). 나이는 1군이 66세(57-75)로 4군에 비해서 어렸으며, 반면에 4군 환자에서 1, 2군에 비해 요양원 거주( $P < 0.0083$ )나 치매 환자(각각  $P = 0.001$ ,  $P = 0.015$ )가 상대적으로 많았다. SOFA 점수는 2군 환자에서 7점(5-9)으로 1, 4군에 비해 낮았다( $P < 0.0083$ ). 3시간 이내 30 mL/kg 이상의 수액 처치를 받은 비율, 항생제 투여 전 혈액배양검사 시행 비율은 각 군에 차이가 없었으나, 1시간 이내 항생제 투여 비율은 1군에서 17.5%로 가장 높았으나, 사후 검정에서 4군은

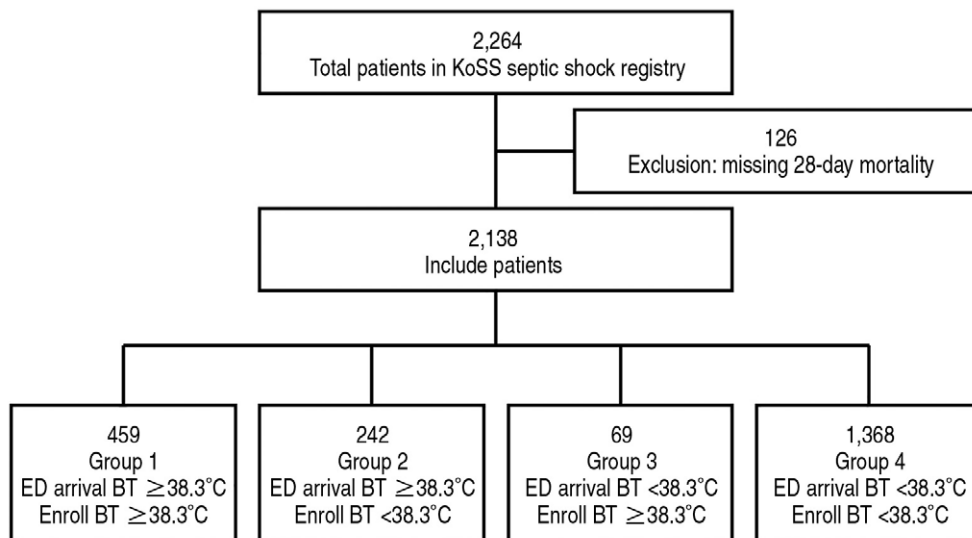


Fig. 1. Study population. KoSS, Korean Shock Society; ED, emergency department; BT, body temperature.

**Table 1.** Patients' outcomes, demographics and comorbidities by fever group

Characteristic	Total	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	P-value
No. of patients	2,138 (100)	459 (21.5)	242 (11.3)	69 (3.2)	1,368 (64.0)	
ED to enroll time (hr)	0.9 (0.3-2.0)	0.8 (0.3-1.7) <sup>ab</sup>	2.0 (1.2-3.3) <sup>c,d</sup>	1.4 (0.9-2.9) <sup>c,d</sup>	0.8 (0.1-1.7) <sup>ab</sup>	<0.001
Body temperature change (°C)	0.2 (0.0-0.6)	0.2 (0.0-0.6) <sup>abcd</sup>	1.2 (0.7-1.8) <sup>c,d</sup>	0.9 (0.5-1.9) <sup>c,d</sup>	0.0 (0.0-0.4) <sup>abc</sup>	<0.001
28-Day mortality	452 (21.1)	63 (13.7) <sup>d</sup>	27 (11.2) <sup>d</sup>	9 (13.0)	353 (25.8) <sup>ac</sup>	<0.001
Age (yr)	70 (60-77)	66 (57-75) <sup>d</sup>	70 (59-77)	70 (61-77)	71 (61-78) <sup>e</sup>	<0.001
Male sex	1,252 (58.6)	268 (58.4)	129 (53.3) <sup>d</sup>	41 (59.4)	814 (59.5) <sup>a</sup>	0.350
Initial vital signs						
Mean arterial pressure (mmHg)	69.0 (58.3-84.7)	74.3 (61.0-91.7) <sup>b,d</sup>	74.7 (64.3-88.4) <sup>d</sup>	80.7 (66.5-102.8) <sup>c,d</sup>	66.0 (56.3-80.3) <sup>abc</sup>	<0.001
Heart rate (/min)	109 (92-126)	124 (106-137) <sup>abcd</sup>	116 (98-130) <sup>c,d</sup>	108 (97-130) <sup>c,d</sup>	103 (87-120) <sup>abc</sup>	<0.001
Respiratory rate (/min)	20 (18-24)	20 (20-24) <sup>ad</sup>	20 (18-22) <sup>e</sup>	20 (19-22)	20 (18-24) <sup>e</sup>	<0.001
Body temperature (°C)	37.7 (36.7-38.2)	39.1 (38.7-39.8) <sup>abcd</sup>	38.8 (38.5-39.2) <sup>bcd</sup>	37.9 (37.3-38.0) <sup>bc,d</sup>	36.9 (36.4-37.6) <sup>abc</sup>	<0.001
SOFA	8 (6-11)	8 (5-11) <sup>a</sup>	7 (5-9) <sup>c,d</sup>	7 (4-9) <sup>b</sup>	8 (6-11) <sup>ab</sup>	<0.001
First lactate (mmol/L)	3.3 (1.9-5.4)	4.0 (2.2-5.6) <sup>b</sup>	2.5 (1.5-3.9) <sup>c,d</sup>	3.3 (1.4-6.2)	3.3 (1.9-5.6) <sup>b</sup>	<0.001
Underlying comorbidity						
Hypertension	882 (41.3)	168 (36.6)	87 (36.0)	35 (50.7)	592 (43.3)	0.008
Diabetes	654 (30.6)	128 (27.9)	70 (28.9)	18 (26.1)	438 (32.0)	0.276
Cardiovascular disease	284 (13.3)	56 (12.2)	29 (12.0)	7 (10.1)	192 (14.0)	0.555
Cerebrovascular disease	257 (12.0)	42 (9.2)	29 (12.0)	7 (10.1)	179 (13.1)	0.153
Chronic lung disease	167 (7.8)	30 (6.5)	19 (7.9)	6 (8.7)	112 (8.2)	0.710
Chronic renal disease	164 (7.7)	26 (5.7)	15 (6.2)	4 (5.8)	119 (8.7)	0.125
Chronic liver disease	251 (11.7)	66 (14.4)	25 (10.3)	10 (14.5)	150 (11.0)	0.183
Hematologic malignancy	145 (6.8)	49 (10.7) <sup>b</sup>	21 (8.7)	5 (7.2)	70 (5.1) <sup>c</sup>	<0.001
Metastatic malignancy	496 (23.2)	131 (28.5) <sup>b</sup>	55 (22.7)	17 (24.6)	293 (21.4) <sup>c</sup>	0.019
Nursing center	180 (8.4)	23 (5.0) <sup>b</sup>	7 (2.9) <sup>b</sup>	6 (8.7)	144 (10.5) <sup>ac</sup>	<0.001
Transplant	40 (1.9)	10 (2.2)	4 (1.7)	4 (5.8)	22 (1.6)	0.086
Dementia	127 (5.9)	14 (3.1) <sup>b</sup>	8 (3.3)	1 (1.4)	104 (7.6) <sup>c</sup>	<0.001
AIDS	6 (6.0)	0 <sup>b</sup>	3 (1.2)	0	3 (0.2)	0.022
Suspicious focus of infection						
Respiratory tract	683 (31.9)	129 (28.1)	64 (26.4)	18 (26.1)	472 (34.5)	0.009
Urinary tract	526 (24.6)	108 (23.5) <sup>ab</sup>	82 (33.9) <sup>cd</sup>	20 (29.0)	316 (23.1) <sup>ab</sup>	0.003
Gastrointestinal tract	365 (17.1)	74 (16.1)	29 (12.0)	10 (14.5)	252 (18.4)	0.079
Hepatobiliary-pancreas	450 (21.0)	106 (23.1)	43 (17.8)	18 (26.1)	283 (20.7)	0.274
Soft tissue	79 (3.7)	17 (3.7)	6 (2.5)	1 (1.4)	55 (4.0)	0.495
CNS	8 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (0.4)	0.957
Indwelling catheter	28 (1.3)	11 (2.4) <sup>b</sup>	6 (2.5)	0	11 (0.8) <sup>c</sup>	0.016
Endocarditis	13 (0.6)	3 (0.7)	3 (1.2)	1 (1.4)	6 (0.4)	0.381

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

Characteristic	Total	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	P-value
Blood stream	44 (2.1)	9 (2.0)	10 (4.1)	3 (4.3)	22 (1.6)	0.039
Unclear	127 (5.9)	24 (5.2)	17 (7.0)	3 (4.3)	83 (6.1)	0.734
Quality of care						
Fluid resuscitation>30 mL/kg within 3 hr	1,529 (71.5)	331 (72.1)	174 (71.9)	41 (59.4)	983 (71.9)	0.162
Antibiotics apply within 1 hr	311 (14.7)	80 (17.5) <sup>a</sup>	22 (9.2) <sup>b</sup>	7 (10.1)	202 (14.9)	0.019
Bacterial blood culture	2,128 (99.5)	457 (99.6)	242 (100)	69 (100)	1,360 (99.4)	0.599

Values are presented as number (%) or median (IQR).

ED, emergency department; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; AIDS, acquired immune deficiency syndrome; CNS, central nervous system; IQR, interquartile range.

<sup>a</sup>P<0.0083 (after Bonferroni correction) vs. group 2; <sup>b</sup>vs. group 3; <sup>c</sup>vs. group 1; <sup>d</sup>vs. group 4.

다른 군들과 차이가 없었다.

단변량 분석을 통해 선정된 독립변수들을 대상으로 입력법의 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(Table 2). 응급의료센터 도착부터 등록까지의 시간은 환자의 예후와 연관성이 없었다(P=0.123). 체온에 따른 군, 나이, 성별, 평균동맥압, 호흡수, SOFA 점수, 처음 측정된 젖산 농도, 기저질 환 및 의심되는 감염 병태가 단변량 로지스틱 회귀분석에서 P<0.1인 변수로 선정되었으며, 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 위 변수들을 보정한 후에도 4군 환자에 비해 1, 2군의 환자에서 28일 사망률이 낮을 것을 확인하였다(각각 aOR, 0.433; 95% CI, 0.310-0.604; aOR, 0.540; 95% CI, 0.336-0.868).

또한, 응급의료센터 도착부터 등록까지의 시간이 1시간 미만인 환자를 제외한 후 993명에 대하여 추가 분석을 시행하였다. 각 군에는 각각 188명(18.9%), 199명(20.0%), 41명(4.1%) 및 565명(56.9%)이 포함되었으며, 28일 사망률은 4군에서 20.2%로 가장 높았으며, 통계학적으로 1군(8.0%), 2군(9.0%)과 차이가 있었다(P<0.0083). 또한 28일 사망률에 대한 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과(Table 3), 전체 환자에 대한 분석과 유사하게 1, 2군의 환자가 4군의 환자에 비해 사망률이 낮음을 확인하였다(각각 aOR, 0.395; 95% CI, 0.210-0.741, aOR, 0.468; 95% CI, 0.258-0.849).

## 고 찰

KoSS의 패혈성 쇼크 등록 체계에 등록된 환자들을 대상으로 한 이번 연구에서 패혈성 쇼크환자를 응급의료센터 도착 시 체온과 등록 시 체온을 기준으로 4군으로 나누었을 때, 두 기준 시점 모두에서 열이 없는 환자군(4군)이 등록 시 체온에 상관없이 도착 시 체온이 높은 환자군(1, 2군)에 비해 28일 사망률이 높은 것을 확인하였다. 지속적으로 열이 없는 환자군은 도착 시 열이 있는 환자군에 비해 11.2-12.2%의 높은 사망률을 보였으며, 이 연관성은 환자의 중증도 등 여러 사망 관련 변수들을 보정한 이후에도 지속되었다. 또한 이와 같은 연관성은 도착부터 등록까지 시간이 1시간 미만인 환자들을 제외한 추가 분석에서도 유사한 결과를 보였다. 3군의 경우 응급의료센터 내원 당시에는 열이 관찰되지 않았지만 등록 시에는 열이 관찰된 군으로 28일 사망률이 13.0%로 1군의 13.7%보다 낮았지만 사후검정에서는 지속적으로 열이 나타나지 않는 4군과 통계적으로 차이를 보이지 않았다. 이는 3군에 가장 적은 69명의 환자가 포함되어 통계적인 유의성을 나타내지 못한 것으로 생각되며, 이에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

발열 반응은 감염에 대한 숙주의 중요한 방어기전이다.

**Table 2.** Univariable and multivariable logistic regression for predicting 28-day mortality

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Age (yr)	1.019	1.010-1.027	<0.001	1.018	1.008-1.029	0.001
Male sex	0.751	0.606-0.931	0.009	1.039	0.8-1.349	0.775
ED to enroll time (hr)	1.004	0.999-1.010	0.123			
Initial vital signs of patients						
Mean arterial pressure (mmHg)	0.998	0.993-1.003	0.008	0.995	0.990-1.001	0.113
Heart rate (/min)	1.006	1.002-1.010	0.181			
Respiratory rate (/min)	1.072	1.053-1.091	<0.001	1.030	1.008-1.052	0.006
Body temperature group						
Group 1	0.457	0.342-0.613	<0.001	0.433	0.310-0.604	<0.001
Group 2	0.361	0.238-0.549	<0.001	0.540	0.336-0.868	0.011
Group 3	0.431	0.212-0.878	0.020	0.678	0.311-1.476	0.328
Group 4		Reference			Reference	
SOFA	1.233	1.197-1.269	<0.001	1.201	1.161-1.242	<0.001
First lactate (mmol/L)	1.203	1.166-1.241	<0.001	1.162	1.121-1.206	<0.001
Underlying comorbidity						
Hypertension	1.042	0.844-1.286	0.704			
Diabetes	1.257	1.009-1.567	0.041	1.138	0.875-1.479	0.335
Cardiovascular disease	0.999	0.736-1.357	0.995			
Cerebrovascular disease	1.246	0.918-1.690	0.158			
Chronic lung disease	1.947	1.384-2.738	<0.001	1.654	1.108-2.469	0.014
Chronic renal disease	1.456	1.016-2.087	0.040	1.278	0.830-1.969	0.265
Chronic liver disease	1.168	0.855-1.596	0.329			
Hematologic malignancy	1.517	1.040-2.213	0.029	1.717	1.079-2.731	0.023
Metastatic malignancy	1.435	1.135-1.815	0.002	2.312	1.732-3.088	<0.001
Nursing center	1.355	0.955-1.923	0.088	0.910	0.597-1.386	0.659
Dementia	1.715	1.158-2.538	0.006	1.447	0.892-2.346	0.135
AIDS	0.996	0.994-0.999	0.353			
Suspicious focus of infection						
Lung	2.626	2.122-3.251	<0.001	2.283	1.670-3.121	<0.001
Urinary	0.566	0.433-0.740	<0.001	0.820	0.581-1.156	0.257
Gastrointestinal	1.299	0.998-1.691	0.051	1.680	1.173-2.407	0.005
Hepatobiliary-pancreas	0.682	0.518-0.897	0.006	0.754	0.513-0.1.109	0.151
Bone, joint, soft tissue	0.727	0.397-1.330	0.299			
CNS	2.246	0.535-9.435	0.377			
Indwelling catheter	0.284	0.067-1.200	0.099	0.385	0.085-1.743	0.215
Endocarditis	0.992	0.988-0.996	0.083	0.000	0	0.998
Blood stream	1.249	0.626-2.492	0.575			
Unclear	1.276	0.843-1.932	0.248			
Quality of care						
Fluid resuscitation>30 mL/kg within 3 hr	0.836	0.668-1.048	0.120			
Antibiotics apply within 1 hr	1.048	0.781-1.405	0.755			
Bacterial blood culture	0.400	0.112-1.424	0.234			

Hosmer-Lemeshow test for multivariable logistic regression: P=0.447.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; ED, emergency department; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; AIDS, acquired immune deficiency syndrome; CNS, central nervous system.

체온의 상승은 병원체에 대하여 직접적으로 세포독성을 유발할 수 있으며 그들의 성장을 억제하며, 화학주성(chemotaxis), 항체 생성, T 세포의 증식 등도 향상시킨다. 또한 세균 독력(virulence)에 중요 요인인 혈청 철의 농도를 감

소시켜 세균의 독력을 감소시킨다.<sup>16-18</sup> 따라서 패혈성 쇼크와 같이 심각한 감염에도 불구하고 지속적으로 발열이 없는 것은 감염에 대한 생리적인 방어 기전이 떨어진 것으로, 이는 환자 상태가 감염에 더 취약하다는 것을 보이는 생리

**Table 3.** Univariable and multivariable logistic regression for predicting 28-day mortality except for patients whose time interval between arrival and enrollment is less than 1 hour

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Age (yr)	1.030	1.015-1.045	<0.001	1.023	1.006-1.041	0.010
Male sex	0.813	0.571-1.158	0.251			
ED to enroll time (hr)	1.007	0.997-1.017	0.183			
Initial vital signs of patients						
Mean arterial pressure (mmHg)	0.987	0.977-0.997	0.008	0.978	0.967-0.990	<0.001
Heart rate (/min)	1.005	0.997-1.012	0.181			
Respiratory rate (/min)	1.085	1.050-1.121	<0.001	1.039	0.999-1.082	0.058
Body temperature group						
Group 1	0.343	0.195-0.604	<0.001	0.395	0.210-0.741	0.004
Group 2	0.393	0.232-0.666	0.001	0.468	0.258-0.849	0.012
Group 3	0.428	0.149-1.224	0.114	0.555	0.173-1.784	0.323
Group 4		Reference			Reference	
SOFA	2.305	1.789-2.970	<0.001	1.250	1.176-1.329	<0.001
First lactate (mmol/L)	1.145	1.080-1.214	<0.001	1.144	1.068-1.225	<0.001
Underlying comorbidity						
Hypertension	1.321	0.931-1.875	0.118			
Diabetes	1.204	0.828-1.750	0.331			
Cardiovascular disease	1.261	0.774-2.056	0.351			
Cerebrovascular disease	1.497	0.895-2.504	0.122			
Chronic lung disease	2.225	1.305-3.793	0.003	1.308	0.690-2.479	0.411
Chronic renal disease	1.552	0.837-2.878	0.160			
Chronic liver disease	0.933	0.524-1.661	0.814			
Hematologic malignancy	1.397	0.725-2.694	0.316			
Metastatic malignancy	1.286	0.875-1.890	0.199			
Nursing center	1.552	0.837-2.878	0.160			
Dementia	2.315	1.263-4.244	0.005	1.131	0.531-2.406	0.750
AIDS	0.996	0.992-1.000	1.000			
Suspicious focus of infection						
Lung	4.484	3.127-6.429	<0.001	3.212	2.031-5.079	<0.001
Urinary	0.558	0.353-0.879	0.011	0.651	0.372-1.141	0.134
Gastrointestinal	1.151	0.735-1.804	0.538			
Hepatobiliary-pancreas	0.558	0.342-0.910	0.018	0.614	0.331-1.141	0.123
Bone, joint, soft tissue	1.088	0.475-2.493	0.841			
CNS	2.800	0.252-31.073	0.391			
Indwelling catheter	0.983	0.975-0.992	0.146			
Endocarditis	0.992	0.986-0.998	0.603			
Blood stream	2.106	0.869-5.099	0.099	2.613	0.927-7.369	0.069
Unclear	0.857	0.415-1.768	0.675			
Quality of care						
Fluid resuscitation>30 mL/kg within 3 hr	0.811	0.558-1.180	0.273			
Antibiotics apply within 1 hr	1.738	1.021-2.958	0.040	1.177	0.618-2.241	0.620
Bacterial blood culture	0.998	0.994-1.001	1.000			

Hosmer-Lemeshow test for multivariable logistic regression: P=0.961.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; ED, emergency department; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; AIDS, acquired immune deficiency syndrome; CNS, central nervous system.

적인 지표라고 할 수 있다. 이와 같이 체온이 상승하지 않는 것과 환자 예후와의 연관성은 중환자실과 응급의료센터의 폐혈증 환자에서 연구되어 왔다.<sup>10-13,19</sup> Young 등<sup>10</sup>은 다

기관 연구에서 중환자실 입실 후 24시간 이내 최고 체온과 병원 내 사망률의 연관성을 조사하였는데, 36.5-36.9°C의 환자군에 비해 37-39.4°C의 환자군이 통계적으로 의

미 있게 사망률이 낮다고 보고하였다. 이와 비슷하게 Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) 연구진도 중환자실에서 체류하는 동안의 최고 온도가 37.5–38.4°C인 패혈증 환자가 36.5–37.4°C인 환자에 비해 28일 생존율이 낮음을 보고하였다.<sup>11</sup> 또한 응급의료센터 환자에서 열이 없을 경우 패혈증을 인지하지 못하거나,<sup>19</sup> 사망률이 높다고 보고되었다.<sup>12</sup> 하지만 지금까지의 대부분의 연구는 어느 시점에서 측정된 최고 체온을 기준으로 환자의 예후와의 연관성을 연구한 것으로 이번 연구처럼 비록 짧은 기간이지만 체온의 변화와 환자의 사망률과의 연관성을 조사하지는 않았다.

패혈성 쇼크 환자에서 신속한 진단과 치료는 매우 중요하다. 특히 충분한 수액 공급과 적절한 항생제의 투여 등은 치료의 핵심이다.<sup>19</sup> 하지만 응급의료센터에 내원한 감염 환자가 열이 없을 경우 진단이 지연되고 적절한 치료가 이루어지지 않아 이로 인해 사망률을 증가시킬 수 있다.<sup>20</sup> 최근 발표된 응급센터 패혈성 쇼크 환자를 대상으로 한 연구에서 열이 없는 환자에서 13% 적게 항생제가 처방되었으며, 406 mL 적은 수액 공급이 이루어졌다고 하였다.<sup>21</sup> 또 다른 연구에서도 환자의 체온이 올라갈수록 적절한 치료의 비율이 올라간다고 보고하였다.<sup>13</sup> 이에 반해 이번 연구에서는 응급의료센터 도착 시 체온과 등록 당시 체온을 기준으로 군을 나누었을 때 3시간 이내 30 mL/kg 이상의 수액 처치 비율이나 항생제 투여 전 혈액배양검사 시행 비율은 차이가 없었으나 1시간 이내 항생제 투여 비율은 차이가 있었다. 하지만 사후검정에서 지속적으로 열이 발생하지 않은 군에서의 항생제 투여 비율은 나머지 군들과 차이가 없었다. 여기서 한가지 주목할 점은 우리 등록 체계에 등록된 환자들 중 1시간 이내에 항생제가 투여된 환자는 불과 9.2–17.5%로, 이는 스웨덴에서 시행된 비슷한 규모의 다기관 코호트 연구(n=2,225)의 35–59%와는 상당한 차이를 보였다.<sup>13</sup> 이와 관련해서 보다 적극적인 항생제 투여를 위해서는 응급의학과 의사들의 관심과 노력이 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구에서 지속적으로 열이 나지 않는 환자군이 상대적으로 나이가 많고, 영양원 거주나 치매 환자의 비율이 높았다. 이는 이 군에 속한 환자들보다 더 만성적인 상태임을 시사한다. 하지만 이와 같은 요소들을 보정한 후에도 지속적으로 열이 없는 환자군과 사망률과의 연관성은 계속되었다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫 번째, 이번 연구는 전향적으로 작성된 등록 체계의 자료를 후향적으로 분석하였다. 또한 28일 사망률을 알 수 없는 환자들을 제외하였기 때문에 선택편향이 발생할 수 있으나, 손실 자료는 무작위로 발생했을 가능성이 높을 것으로 생각된다. 두 번째, 이번 연구는 다기관 관찰 연구로 체온을 측정하는 방법을 표준화하지 않았기 때문에 연구에 참여한 기관마다 체온 측정 방법이 다를 수 있다. 세 번째, 이번 연구에서는 응급

의료센터 도착부터 등록까지의 시간 간격이 환자마다 차이가 있었다. 그리고 그 간격이 매우 짧은 경우에는 체온 변화가 나타나지 않을 수 있다. 그래서 저자들은 짧은 시간 간격의 한계점을 보완하기 위하여 등록까지의 시간이 1시간 미만인 환자를 제외한 후 추가 분석을 시행하였으며, 그 결과는 전체 환자의 결과와 유사하였다. 네 번째, 이번 연구에서는 체온을 응급의료센터 도착 및 등록 시 측정하여 그 사이에는 체온이 어떻게 변하였는 지는 알 수가 없다. 다섯 번째, 대한쇼크연구회의 패혈성 쇼크 등록 체계에서는 원인군에 대한 조사를 하지 않아서 이번 연구에서 이에 대한 분석을 시행하지 못했다. 마지막으로 이번 등록체계에서는 병원에 오기 전 또는 두 기준 시점 사이에 해열제 또는 체외 냉각 요법의 시행 여부를 조사하지 않았다. 이로 인해 대상 환자군의 배정에 영향을 줄 수 있으며, 이를 보완하기 위해서는 해열제의 사용 여부를 포함하는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 연구를 통해 저자들은 응급의료센터에 내원한 패혈성 쇼크환자에서 도착 시 및 등록 시 지속적으로 열이 없는 환자에서 28일 사망률이 높은 것을 확인하였으며, 이는 중증도 등 여러 사망 관련 변수들을 보정한 후에도 차이가 없었다. 따라서, 응급의학과 의사들은 지속적으로 발열이 없는 패혈성 쇼크 환자들에 대하여 더 높은 경각심을 가지고 빠른 항생제 투여 등 보다 적극적인 치료를 고려하여야 한다.

## ORCID

Ju Hwan Choi (<https://orcid.org/0000-0002-6080-8146>)

Yoo Seok Park (<https://orcid.org/0000-0003-1543-4664>)

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-87.
2. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42:625-31.



3. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015;43:3-12.
4. Henning DJ, Carey JR, Oedorf K, et al. Assessing the predictive value of clinical factors used to determine the presence of sepsis causing shock in the emergency department. *Shock* 2016;46:27-32.
5. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
6. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:1-20.
7. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-49.
8. Manthous CA, Hall JB, Olson D, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:10-4.
9. Mackowiak PA. Fever: blessing or curse? A unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1994;120:1037-40.
10. Young PJ, Saxena M, Beasley R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012;38:437-44.
11. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R33.
12. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, et al. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *J Crit Care* 2016;31:13-20.
13. Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, Norrby-Teglund A, Björk J, Inghammar M. Fever in the emergency department predicts survival of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU. *Crit Care Med* 2017;45:591-9.
14. Shin TG, Hwang SY, Kang GH, et al. Korean Shock Society septic shock registry: a preliminary report. *Clin Exp Emerg Med* 2017;4:146-53.
15. Kim MG, Shin TG, Jo IJ, et al. Characteristics and outcomes of patients with septic shock who transferred to the emergency department in tertiary referral center: multicenter, retrospective, observational study. *J Korean Soc Emerg Med* 2018;29:465-73.
16. Kluger MJ. Is fever beneficial? *Yale J Biol Med* 1986;59:89-95.
17. Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 5:S185-9.
18. Zinchuk V, Borisiuk MV. Fe(2+)-initiated chemiluminescence in rats with high hemoglobin-oxygen affinity during fever. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:111-7.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
20. Stoneking LR, Winkler JP, DeLuca LA, et al. Physician documentation of sepsis syndrome is associated with more aggressive treatment. *West J Emerg Med* 2015;16:401-7.
21. Henning DJ, Carey JR, Oedorf K, et al. The absence of fever is associated with higher mortality and decreased antibiotic and IV fluid administration in emergency department patients with suspected septic shock. *Crit Care Med* 2017;45:e575-82.