

외상 환자 관리에서 Critical Pathway의 적용

연세대학교 의과대학 세브란스병원 중환자관리 및 외상외과, ¹응급의학과

심홍진 · 장지영 · 이재길 · 김승환¹ · 김민정¹ · 박유석¹ · 박인철¹ · 김승호¹

— Abstract —

Application of Critical Pathway in Trauma Patients

Hongjin Shim, M.D., Ji Yong Jang, M.D., Jae Gil Lee, M.D., Ph.D., Seonghwan Kim, M.D.¹,
Min Joung Kim, M.D.¹, You Seok Park, M.D.¹, Inchel Park, M.D., Ph.D.¹, Seung Ho Kim, M.D., Ph.D.¹

Department of Surgery, ¹Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine

Purpose: For trauma patients, an early-transport and an organized process which are not delayed in hospital stage are necessary. Our hospital developed a procedure, the trauma Critical Pathway (CP), through which a traumatic patient has the priority over other patients, which makes the diagnostic and the therapeutic processes faster than they are for other patients.

Methods: The records of patients to whom Trauma CP were applied from January 1, 2011 through April 15, 2012. were reviewed. We checked several time intervals from ER visiting to decision of admission-department, to performing first CT, to applying angio-embolization, to starting emergency operation and to discharging from ER. In addition, outcomes such as duration of ICU stay, hospital stay and mortality were checked and analyzed.

Results: The trauma CP was applied to a total of 143 patients, of whom, 48 patients were excluded due to pre-hospital death, ER death, transferring to other hospital and not severe injury. Thus 95 patients (male 64, 67.3%) were enrolled in this study. Fifty-nine patients(62.1%) were injured by the traffic accident. The mortality rate was 10.5% and the mean Revised Trauma Score (RTS) of the patients was 6.4 ± 2.0 . After visiting ER, decision making for admission was completed, on average, in 3 hours 10 seconds. The mean time intervals for the first CT, angio-embolization, surgery and discharge were 1 hour 20 minutes, 5 hours 16 minutes, 7 hours 26 minutes and 6 hours 13 minutes, respectively.

Conclusion: The trauma CP did not show the improvement of time interval outcome, as well as mortality rate. However, this test did show that the trauma CP might be able to reduce delays in procedures for managing trauma patients at the university-based hospitals. To find out the benefit of CP protocol, a large scaled data is required. (J Trauma Inj 2012;25:159-165)

Key Words: Critical Pathway, Trauma

* Address for Correspondence : **Jae Gil Lee, M.D., Ph.D.**

Division of Surgical Critical Care and Trauma, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine,
50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel : 82-2-2228-2127, Fax : 82-2-313-8289, E-mail : jakii@yuhs.ac

접수일: 2012년 9월 14일, 심사일: 2012년 9월 18일, 수정일: 2012년 10월 2일, 승인일: 2012년 10월 23일

본 논문의 요지는 2012년 대한외상학회 춘계학회에서 자유연재로 발표되었음.

I. 서 론

외상 환자의 치료에 있어서 중요한 것은 환자에 대한 처치가 신속히 이루어 지는 것이다.(1) 외상환자처치의 질을 평가하는 방법은 대개 예방 가능 외상 사망률로 이용하는데 이것은 환자가 적정시간 내에 적절한 병원으로 이송되어 최적의 치료가 행해졌을 때를 기준으로 판단하여 예방 가능성을 산술적으로 표현한다. 의료 선진국들은 예방 가능 사망률의 감소를 보고하고 있는데 미국의 경우, 예방 가능 사망률이 2.5%로 병원의 능력에 따라 등급별로 차별되고 유기적인 시스템을 구축하였고(2) 일본의 경우는 예방 가능 사망률이 10.3%로 정부 주도형의 병원 구축망을 마련하여 효과적인 병원의 분배와 협력을 도모하였다.(3) 우리나라는 예방 가능 외상환자 사망률(2010년)이 35.2%로 다른 외국에 비해 매우 높은 편이지만 중증 외상센터는 하나도 없는 실정이다.(4) 현재 정부에서 중증 외상센터의 설립을 추진하고 있지만 아직까지는 대학병원에서 외상 환자 관리를 전담하고 있는 실정으로 공간과 인력 자원의 부족으로 외상환자가 외면되는 일이 많다.(5,6) 이러한 점을 개선하고자 본원에서는 CP (Critical Pathway)를 개발하여 병원단계의 처치를 좀 더 빠르고 효율성 있도록 변화시키고자 하는 노력이 있었다. 본 연구에서는 CP에 대한 소개와 CP를 시행하였던 16개월 동안의 결과에 대해 보고하고자 한다.

II. 대상 및 방법

본 연구는 2011월 1월 1일부터 2012년 4월 15일까지 Trauma CP가 적용되었던 외상 환자 143명을 대상으로 하였다. Trauma CP는 사고 종류와 임상 양상의 두 가지 적응증 중 하나라도 해당사항이 있으면 적용 하였다. 적응증에 대해서는 Table 1과 같다.

각 환자를 대상으로 사고의 종류와 손상 정도를 조사하

였고 중증도는 응급실 내원 당시 RTS 점수로 측정하였다. 환자가 병원 응급실에 도착한 시간을 기준으로 CP 적용 시간, 최초 CT를 시행한 시간, 최초 거취가 결정된 시간, 최초 입원 결정이 된 시간, 수술시작까지의 걸린 시간, 혈관조영술 및 색전술 시작까지의 시간, 응급실 퇴실 시간 등을 조사하였고 환자의 사망 여부, 중환자실 입원 기간, 병원 입원 기간을 조사하였다.

1. Trauma CP (Critical Pathway)

Trauma CP는 외상환자를 대상으로 병원에서의 진단과 치료의 과정을 보다 원활하게 하기 위해 불필요한 형식과 절차를 없애고 효율성을 높인 절차로서 그 과정은 다음과 같다. 우선 환자가 도착하면 응급의학과 의사의 판단에 따라 적응증이 되는 환자를 선별하여 CP를 활성화하게 된다 (Table 1). CP가 활성화되면 해당 의사를 포함하여 수술실, 중환자실, 원무팀, 영상의학과 등 각 연관된 부서로 메시지가 발송 된다. 기존의 응급의학과에서 환자의 일차적인 관리 후 해당과를 배정하던 것에서 휴대폰 메시지를 이용하여 외상팀 각과의 즉각적인 환자 파악이 동시에 이루어지도록 하였으며 환자 진료 및 입원, 원무상의 절차를 간소화하고 동시에 이루어지게 하여 진료의 지연을 최소화하도록 하였다. 이러한 과정을 통해 환자가 응급실에 내원 후 1시간 안에 수술이나 시술을 받을 수 있도록 하는 것을 목표로 하였다(Fig. 1).

III. 결 과

대상 기간 동안 전체 외상 환자는 143명이었다. 그 중에서 적용을 하였다가 다시 해제를 하였던 환자가 48명으로 총 95명의 환자가 본 연구에서 분석되었다. CP가 해제된 원인에는 다른 병원으로의 전원(8명), 응급실 도착 전 사망(2명), 응급실 도착 직후 사망(7명), 중증도가 낮은 경우

Table 1. Alerting criteria for the trauma CP.

Mechanism	<ol style="list-style-type: none"> 1. Any motor vehicle at high speed (>60 kph) 2. Ejection or rollover or death of vehicle occupants 3. Pedestrian struck by moving vehicle 4. Bicycle accident > 20 kph impact 5. Fall > 3 m 6. Motorcycle accident with separation from vehicle 7. Crushing injury in head, neck, abdomen and pelvis
Clinical suspicion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Flail chest, penetrating torso injury, definite 2. Hemothorax /pneumothorax. 3. Open skull fracture, limb paralysis (spinal cord injury) 4. Pelvic bone fracture, amputation wrist/ankle, upper elbow & knee, penetrating injury 5. Penetrating head and neck injury

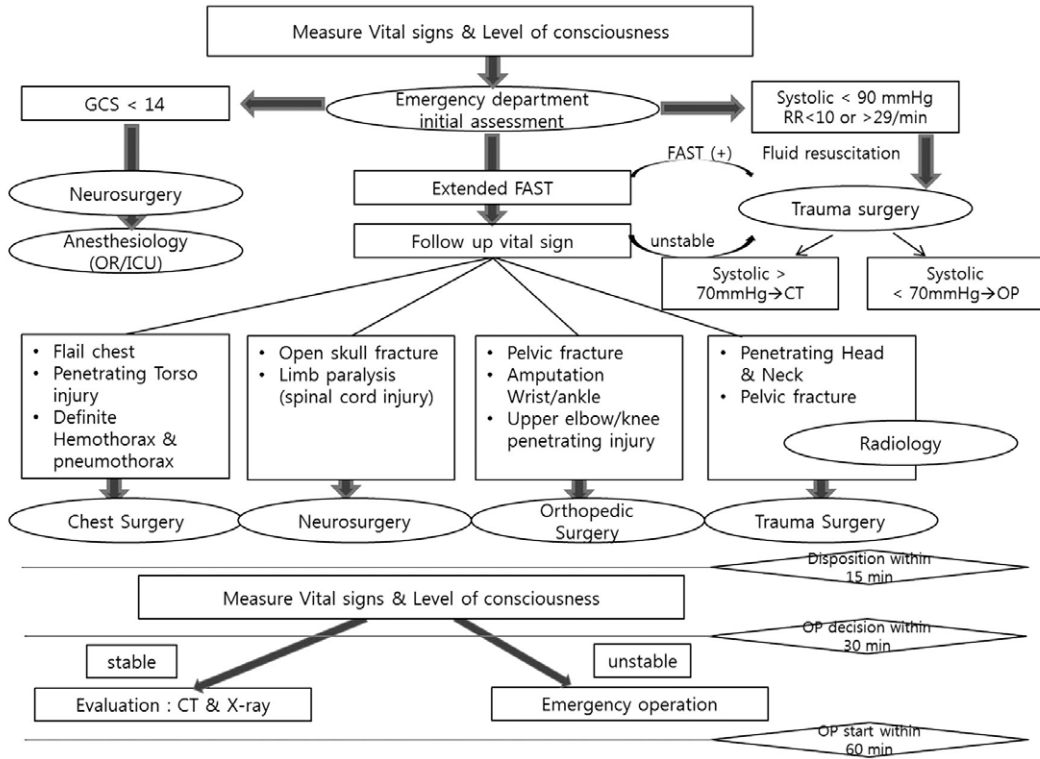


Fig. 1. Algorithm of alerting Trauma CP

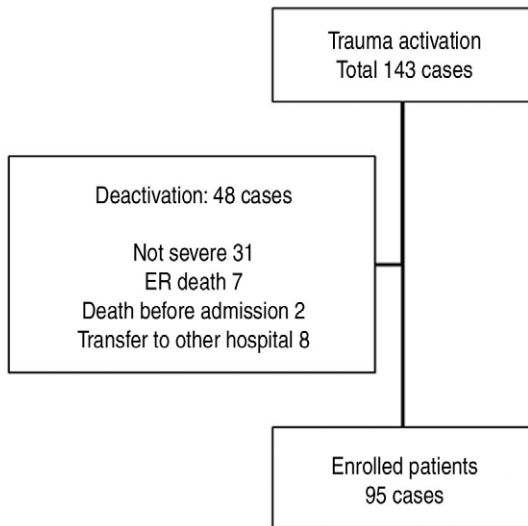


Fig. 2. A total enrolled patients. In 143 cases, Trauma CP was activated and 48 cases were dropped out due to following causes.

(31명)가 있었다(Fig. 2). 전체 환자의 평균 나이는 45.6세로 남자가 64명(67.3%), 여자가 31명(32.7%)을 차지하였다. 사고의 종류에 대해서는 자동차에 의한 사고가 59예(62.1%)로 가장 많았고 그 중에서는 보행자 사고가 30예로 가장 많은 비율을 차지하고 있었다. 오토바이 사고는 16예, 운전자 사고 11예, 자전거 2예로 나타났다. 낙상에

의한 사고는 전체 환자 중 32명(33.6%)으로 두 번째로 많은 원인이었고 그 중 자살 목적으로 낙상한 경우는 10예로 낙상 중 30%를 차지 하였다. 그 외에도 자상은 2예(2%), 압착손상은 1예(1%), 원인 미상 1예(1%)가 있었다 (Table 2, Fig. 3).

응급 수술에 대해서는 총 20예에서 시행되었으며 그 중 8예가 복부 수술, 4예에서 두부 수술, 8예에서 골절 부문에서 응급 수술이 이루어 졌다. 혈관 조영술 및 색전술은 5예에서 시행 되었으며 10명의 환자가 사망하여 사망률은 10.5%를 기록하였고 전체 CP가 활성화 된 환자의 총 입원 일수는 20일, 총 중환자실 입원 일수 7일이었고, RTS 점수는 평균 6.4(±2.0)였다(Table 2).

시간적인 면에서 보면 첫 CT를 시행하기까지는 평균적으로 1시간 4분이 지났고 입원(거취) 결정까지는 3시간 10분, 혈관 조영술 및 색전술까지는 4시간 24분, 수술까지는 9시간 21분이 지났다. 환자가 거취 결정 후 내원하여 응급실 퇴실할 때까지 걸린 평균 시간은 총 5시간 25분이 소요되었다. 전체환자에서 복부 출혈 환자만 추출하여 시간을 측정하여 보았다. 대상 환자는 8명으로 처음 CT까지는 평균 1시간 20분이 소요되었고 거취 결정까지는 평균 1시간 26분이 소요 되었다. 혈관 조영술 및 색전술까지는 평균 3시간 44분이, 수술까지는 평균 6시간 57분이 소요되었다. 이들의 사망률은 25%이고 RTS 점수는 평균 5.9였다. ISS 점수는 17.8이었고 APACHE II 점수는 14.3이었다. 평균

병원 입원일수는 12일이었고 평균 중환자실 입원일수는 3.1일이었다(Table 3, 4). CP 시행 1년 전인 2010년 1월부터 12월까지 일년간 복부외상(혈복강)으로 응급수술을 시행하였던 환자와 비교하여 보았다. 2010년 혈복강 환자는 총 11명이었으며 거취결정에 있어서는 2시간 30분이었고 응급실에서 퇴실시간은 5시간 9분이었다. 첫 CT 시행까지 걸린 시간은 1시간 7분이었고 수술까지의 소요 시간은 5시간 4분이었다. 사망률은 9%였으며 평균 중환자실 입원 기간은 4일, 평균 병원입원기간은 11.5일이었고 평균 RTS 점수는 7.1, ISS 점수는 26.9, APACHE II 점수는 20.9였다 (Table 4).

IV. 고 찰

외상은 우리나라 사망원인 중 3번째를 차지할 정도로 높은 비율을 차지하고 있다(자살: 4번째, 운수사고 9번째). 최근 20, 30대에서 자살과 운수사고가 사망원인의 1, 2위를 차지할 정도로 외상환자가 늘어나고 있는 추세이며, 젊은 층의 사망과 부상은 막대한 사회적 생산력의 손실을 야기할 수 있어 중요성이 크다.(7-9) 미국의 경우 Level 1 외상 센터의 예방 가능 사망률을 2.5%로 보고하고 있으나(2) 우리나라의 경우(2010년) 35.2%로 외국에 비해 현저히 낮은 응급의료수준을 보이고 있어 응급의료체계의 개선에 대한 목소리가 높다.(4)

Table 2. The clinical characteristics and demographics of enrolled patients

Variable		Results (%)
Sex (n)	Male	64 (67.3)
	Female	31 (32.7)
Type of trauma (n)	Traffic accident	59 (62.1)
	Driver	11
	Pedestrian	30
	Motor bicycle	16
		2
	Falling down	32 (33.6)
	suicide	10
	Stab injury	2 (2)
	crushing	1 (1)
	unknown	1 (1)
Emergent operation (n)	20	General Surgery 8
		Neuro Surgery 4
		Orthopedic surgery 8
Angiography (n)		5
Angio-Embolization (n)		5
Mortality (n)		10 (10.5)

* ICU: Intensive Care Unit

† RTS: Revised Trauma Score

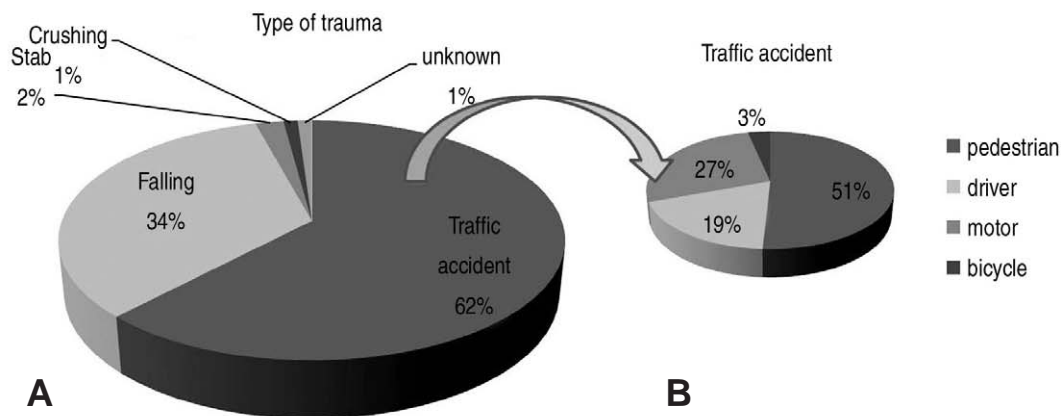


Fig. 3. (A) shows a distribution of trauma types. (B) shows a sub-distribution of traffic accident types in the middle of entire trauma.

현재 우리나라는 OECD 국가 중 외상센터가 없는 유일한 나라로 이미 중증외상센터의 설립은 효과적인 외상관리의 궁극적인 대안이 되고 있다.(1,9) 따라서 2016년까지 외상센터의 건립을 정부 주도로 추진하고 있지만 단기간에 이루어지는 어려울 것으로 보이며 지속적인 관심과 투자가 필요할 것으로 보인다.(5)

2010년에 조사한 우리나라의 외상 처치의 문제점은 응급실단계가 가장 많았고 그 다음으로 병원 전 단계, 중환자실 순으로 과거와 비교해서 큰 변화는 없었다.(4) 우리나라가 외국에 비해 병원 전 단계의 비율이 높다는 것은

전체적인 의료 체계의 구조적인 문제가 있다는 것을 의미하지만(10) 아직도 응급실이나 중환자실 단계는 모두 병원내부 또는 병원들간의 구조적인 문제가 있다는 것을 의미한다.

이러한 문제점을 해결하기 위하여 무엇보다 중요한 것은 신속한 수술과 입원의 결정이며 병원 전 연락망의 구축, 응급실 체류시간 단축, 외상팀의 운영, CP적용 등 여러 가지 방법들이 실험적으로 시도 되고 있다.(11-13)

최근 중증도가 높은 질환에 대해 CP와 같은 치료의 프로토콜화를 통해 치료성적의 향상을 보이고 있다. 영국에

Table 3. Time - intervals of trauma CP.

	Total patients	Patients with hemoperitoneum
Total number (n)	95	8
Age (year)	45.6 ± 18.2	43.8 ± 13.2
CP* activation (min)	10 ± 14.5	25.6 ± 38.9
First CT† (min)	64 ± 90	80 ± 63
Decision of admission (min)	190 ± 164	86 ± 56
Angio-embolizaiton (min)	264 ± 196	224 ± 152
Operation (min)	561 ± 360	417 ± 248
Discharge from EMC‡ (min)	325 ± 235	273 ± 355
Mortality rate (%)	10/95 (10.5)	2/8 (25)
ICU§ stay (day)	8.0 ± 10.2	3.1 ± 3.7
Hospital stay (day)	20.7 ± 24.2	11.8 ± 9.1
RTS¶	6.4 ± 2.0	5.9 ± 2.4

* CP: Critical Pathway

† CT: Computed Tomography

‡ EMC: Emergency Medical Center

§ ICU: Intensive Care Unit

¶ RTS: Revised Trauma Score.

Table 4. A comparison on timeline results in 2010 and 2011; the patients who had a hemoperitonium were selected in the comparison.

	2010	2011	p-value
Total number (n)	11	8	
Age (year)	41.8 ± 15.0	43.8 ± 13.2	0.77
First CT* (min)	67 ± 25	80 ± 63	0.57
Decision of admission (min)	150 ± 92	86 ± 56	0.10
Operation (min)	304 ± 176	417 ± 248	0.26
Discharge from EMC† (min)	309 ± 193	273 ± 355	0.78
Mortality (%)	1/11 (9)	2/8 (25)	0.01
ICU‡ stay (day)	4.0 ± 4.0	3.1 ± 3.7	0.74
Hospital stay (day)	11.5 ± 7.9	11.8 ± 9.1	0.94
RTS§	7.1 ± 0.9	5.9 ± 2.4	0.19
APACHE II	14.3 ± 8.5	20.9 ± 12.1	0.18
ISS¶	17.8 ± 7.2	26.9 ± 16.6	0.18

* CT: Computed Tomography

† EMC: Emergency Medical Center

‡ ICU: Intensive Care Unit

§ RTS: Revised Trauma Score

¶ ISS: Injury severity Score.

서는 뇌손상 환자를 대상으로 CP를 적용함으로써 환자의 치료결과나 오진율을 개선할 수 있었다고 발표하였다.(14) CP는 업무의 조직화, 단순화를 위해 진단과 치료의 효율성을 극대화 시킨 방법으로 시간 목표를 설정하여 그 시간 안에 주어진 목표를 시행하도록 하는 방법이다. 대표적으로 패혈증환자에서 EGDT (Early Goal Direct Therapy)를 시행하여 6시간 안에 목표 결과에 도달하는 EGDT CP가 있다.(15) 현재 본원에서는 외상환자 외에도 심근경색환자, 뇌혈관 질환 환자, 패혈증 환자, 심정지 환자에 대해 CP를 시행하고 있다.

외상팀을 통해 다각적이고 동시다발적인 접근을 할 수 있다는 면에서는 외상팀을 운영하는 것과 비슷하지만, 단순 외상팀뿐만 아니라 원무과, 수술실, 중환자실, 사회사업팀(경제적 지원), 적정관리팀(갈등문제해결), 진료의뢰팀(전원문의) 등 의료 외 부서와도 동시적이고 다발적인 연락을 통해 환자가 입원하여 치료 받는 데 필요한 업무를 간편화, 조직화를 하였다는 것이 다른 점이다.

외상 처치에서 병원 단계의 문제점은 대학 병원이 가진 한계점으로 설명될 수 있으며 외상환자를 치료할 전담 인력, 자원, 공간의 부족을 들 수 있다. 또한 응급실의 과밀화와 대형 종합병원 편중현상은 예고 없이 발생하는 외상환자 처치에 걸림돌이 되고 있다. 대학 병원에서 수련의에서 전공의, 전문의로 이어지는 당직 체계는 치료 과정을 복잡하고 지연시키는 원인이 되기도 한다.(5,6)

따라서 CP는 중증도가 높은 외상환자를 선별하여 진료과정의 우선권을 주고 대학 병원이 가지는 진료의 거품을 빼기 위해 도입되었다. 하지만 결과에서 보듯이 중증외상환자가 처치되는 평균 시간들은 대학병원의 실태를 보여주는 것처럼 일반적으로 생각되는 것보다 훨씬 늦었다. 또한 CP를 시행하기 전의 중증환자와 비교하였을 때 첫 CT까지의 시간과 수술까지의 시간, 사망률을 포함하여 병원 입원일수의 단축은 이루어 지지 않았으며 단지, 입원결정과 응급실 퇴실시간, 중환자실 입원일수만 단축되었다. 비교연구에서 시행 전과 시행 후 통계적으로 의미 있는 차이를 보이는 항목은 없었다. 그 이유로는 첫째 비교 대상환자수가 8명, 11명으로 매우 적기 때문이고 둘째로 초기 RTS 점수를 측정할 때 응급실에서도 환자가 가장 안 좋은 시점에서 측정을 하여야 하는데 응급실 현장에서 여러번 측정을 하는 것이 불가능하여 초기 값을 이용하였던 것이 비교 연구에서 적절한 환자의 중증도를 반영하지 못했을 가능성이 있다. 셋째, CP가 부분적인 면에서 효율성을 보였으나 궁극적으로는 대학 병원의 공간적, 인적 한계를 극복하지 못했기 때문이다. 입원결정과 응급실 퇴실 시간이 감소하였다는 사실은 응급실에서의 과정은 단축되었다는 것을 의미할 수 있지만 수술시간의 단축을 이루지 못한 것은 결국 수술실의 부재가 가장 큰 원인이었다. 다

시 말하면 외상 환자만을 위해 대기상태로 유지할 수 있는 수술실이 필요했지만 그렇게 하지는 못했다. 대기 인력과 대기 공간이 확보되지 않는다면 대학병원의 한계를 극복하기는 어려울 것으로 보인다. 넷째로 CP를 시행하면서 기존의 방법을 버리고 새로운 방법(CP)으로 완전히 전환하는 것이 어려웠는데 그 이유는 교육과 홍보의 미흡함, 관련자의 무관심과 기존 습관 유지, 일정 기간 순환 근무를 하는 전공의를 포함하여 약속된 처치를 하기에는 구성원이 너무 많았다는 것이다. 적절한 규모의 외상팀이 아닌 많은 구성원을 포함하는 대학병원의 현실은 자료의 관리 및 입력에 있어서도 일관성을 유지하는 데 어려움이 있었다.

CP는 외상환자 관리에 있어서 다각적인 접근을 동시에 할 수 있고 초기 치료에 전문성을 더했으며 업무의 분담과 비의료진과의 소통을 통해 환자관리의 지연을 막고 정확한 접근을 할 수 있다는 장점들이 있음에도 불구하고 현실적으로 유용성을 입증하지 못하였다. 이것은 대기 인력과 대기 공간의 확보를 이루지 못하면 궁극적인 외상환자의 관리가 어려울 수 있다는 점을 시사하며 환자의 집중과 인력의 부족, 정부지원 없이 자체적인 자금으로 유지되는 대학병원의 한계를 보여 주었다. 결국 적절한 외상환자의 관리를 위해서는 정부 지원이 뒷받침 되는 외상센터의 설립이 궁극적인 방법이다. CP는 대체적인 방법으로 가능성이 있으나 이를 입증하기 위해서는 좀 더 많은 자료의 확보와 관리가 필요할 것으로 생각된다. 다만 지금의 경험이 외상센터의 초기 시스템 설정에 있어서 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 보인다.

V. 결 론

CP를 개발하여 외상환자 관리를 시행하여 본 결과, 부분적으로 의사결정과 응급실 퇴실 시간, 중환자실 재원기간의 단축이 관찰되었지만 통계적으로 의미는 없었다. 하지만 대학병원에서 외상환자 관리를 효율성 있게 만들 수 있는 가능성을 보이고 있으며, 이를 위해 추가적인 자료의 수집과 분석이 필요하다.

REFERENCES

- 1) MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A National Evaluation of the Effect of Trauma-Center Care on Mortality. *N Engl J Med* 2006;354:366-78.
- 2) Teixeira PGR, Inaba K, Hadjuzacharia P, Brown C, Salim A, Rhee P, et al. Preventable or Potentially Preventable Mortality at a Mature Trauma Center. *J Trauma* 2007;63:1338-47.
- 3) Mashiko K. Trauma System in Japan: History, Present Status and Future Perspectives. *J Nippon Med Sch*

- 2005;72:194-202
- 4) Kim H, Jung KY, Kim SP. Changes in Preventable Death Rates and Traumatic Care Systems in Korea. *J Korean Soc Emerg Med* 2012;23:189-97.
 - 5) Han SS, Jung KW, Kwon JS, Kim JY, Choi SC, Lee KJ. Problems with Transferring Major Trauma Patients to Emergency Medical Center of a University Hospital from Another Medical Center. *J Korean Soc Traumatol* 2011;24:118-24.
 - 6) Jung GY, Lim KS, Min YI, LEE SB, Kim SK. Present condition of emergent patients and true actual condition of emergency medicine. *J Korean Soc Emerg Med* 1997;8:441-59.
 - 7) Korea National Statistical Office, 2010.
 - 8) Chang MJ, Kim SJ, Song KJ, Cho KH, Kim IB, Choi SO, et al. An analysis of trauma patients by Injury Severity Score and Trauma Score. *J Korean Soc Emerg Med* 1993;4:73-82.
 - 9) Kwon CH, Park CM, Park YT. A Comparison of the Effectiveness of Before and After the Trauma Team's Establishment: Treatment Outcomes and Lengths of Stay in the Emergency Department. *J Korean Soc Traumatol* 2011;24:75-81.
 - 10) Kim JJ, Suh GJ, Jeong KY, Kwon WY, Kim KS, Lee HJ et al. Management of Severe Trauma Patients in the Emergency Intensive Care Unit. *J Korean Soc Traumatol* 2011;24:98-104.
 - 11) Singh R, Venkateshwara G, Kirkland J, Batterley J, Bruce S. Clinical pathways in head injury: improving the quality of care with early rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2012;34:439-42.
 - 12) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.