



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석 사 학 위 논 문

혈청 프로칼시토닌 수치를 통한
Clostridium difficile 감염의
Severity 예측도 평가

계 명 대 학 교 대 학 원
의 학 과

이 재 용

지도교수 이 유 진

2021년 2월

혈청 프로칼시토닌 수치를 통한 Clostridium difficile 감염의 Severity 예측도 평가

이 재 용

2021년 2월

혈청 프로칼시토닌 수치를 통한
Clostridium difficile 감염의
Severity 예측도 평가

지도교수 이 유 진

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2021년 2월

계명대학교 대학원

의학과 내과학 전공

이 재 용

이재용의 석사학위 논문을 인준함

주 심 조 광 범

부 심 이 유 진

부 심 이 주 엽

계 명 대 학 교 대 학 원

2 0 2 1 년 2 월

Acknowledgement

전공의 수련 중 시작한 2년 반 동안의 여정을 마치고 목적지에 다다르고 합니다. 저에게는 감사함이라는 마음을 항상 품을 수 밖에 없도록 만들어주었던 시간들이었습니다. 긴 여정에 도움을 주신 모든 분들께 이 글을 통해 감사의 마음을 전하려 합니다. 석사과정을 진행하면서 저의 학위논문이 잘 마무리될 수 있게 많은 분들의 도움이 있었습니다.

먼저 바쁘신 가운데에도 제 학위논문의 심사위원을 맡아주시고 좋은 조언을 해주신 교수님들께 감사드립니다. 저의 연구에 방향을 제시해 주어 마지막까지 큰 그림을 그릴 수 있게 지도해 주시며, 올바른 의사의 길이 무엇인지 큰 가르침을 주신 이유진 교수님 감사합니다. 연구자로 교수님 덕분에 좋은 연구를 할 수 있었고, 노하우를 전달해 주셔서 연구에 대해 즐겁게 많이 배웠습니다. 바쁘신 와중에도 꼼꼼하고 면밀하게 논문의 심사를 맡아주신 조광범 교수님 감사합니다. 그리고 이후 더 정진해야 할 방향과 학술활동 등의 조언을 해주신 이주엽 교수님 감사합니다. 앞으로 교수님 앞에 부끄럽지 않은 제자가 되기 위해 더욱 더 노력할 것입니다.

석사학위 논문을 마무리하면서 생각해보면, 병원 생활과 대학원 수업 그리고 논문 진행에 힘들고 어려운 일이 많았습니다. 그럴 때마다 주위 동료들 및 교수님, 사랑하는 가족들의 도움으로 이겨낼 수 있었습니다. 제 소중한 인연, 힘들 때 마다 용기를 주고 힘이 되어준 아내 박지민에게 사랑의 마음을 전합니다.

저를 아끼고 격려해 주셨던 모든 분들에게도 진심으로 감사하다는 말씀을 전합니다. 더욱 정진하며 바른 모습으로 한층 성장해 사회에 꼭 필요한 의사가 되도록 최선을 다해 노력하겠습니다. 감사합니다.

2021년 2월

이 재 용

Table of Contents

1. 서 론	1
2. 재료 및 방법	3
3. 성 적	5
4. 고 찰	12
5. 요 약	15
참고 문헌	16
Abstract	19
국문초록	21

List of Tables

Table 1. Clinical Characteristic of Study Patients 7

Table 2. Comparison of Serum Procalcitonin in Non-infection Group 8

List of Figures

Figure 1. Diagnostic accuracy of procalcitonin and CRP for clostridium severity discrimination.	9
Figure 2. Procalcitonin and CRP levels of patients with group 1 and group 2.	10
Figure 3. In the Pearson correlation study, PCR and CRP were found to have a distinct quantitative linear relationship	11

1. 서 론

Clostridium difficile 은 독소를 생성하는 혐기성 그람 양성균으로 항생제 사용과 관련되어 위막성 대장염(pseudomembranous colitis)을 일으키며 임상적으로 무증상 보균자, 급성 감염부터 전격성 감염까지 다양하게 나타날 수 있다. 최근 자료에 의하면 *Clostridium Difficile* Infection(CDI)는 입원 환자 사망의 중요 원인으로 확인된다¹. 따라서 CDI감염 환자에서 혈청학적 검사로 조기에 중증도를 예측하여 치료방향을 결정할 수 있다면 임상에서 치료 경과 및 환자의 예후를 호전시키는데 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

이러한 사고에 기반하여 최근 여러 자료에서 바이오 마커에 관한 의미 있는 연구결과들이 제시되고 있다. 체내에서는 세균이나 바이러스 등으로 인한 감염이 발생하였을 시 급성기 반응이 일어나게 된다. 백혈구, 절대 호중구 수(absolute neutrophil count), 적혈구 침강 속도 (erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응성 단백 (serum C-reactive protein, CRP)은 보편적으로 급성기 반응시 증가되는 수치들이다.

칼시토닌 전구체인 프로칼시토닌(procalcitonin, PCT)은 116 아미노산으로 구성되어있고 정상적인 컨디션에서는 거의 발현이 되지 않지만 감염 시 내독소(endotoxin)나 세균 감염에 의해 발생하는 인터루킨(interlukin-1 α , interlukin-6), 종양괴사인자 (tumor necrosis factor, TNF- α)와의 반응으로 생성된다². PCT는 감염 발생시 3-4시간내에 갑상선을 포함한 여러 장기에서 즉각적으로 발생하며 6시간후에 최고 수치에 도달하게 된다. 반감기는 25-30시간으로 면역체계나 항생제 사용으로 감염이 조절될 경우 2일내에 기저 수치까지 감소한다³. 이러한 즉각적인 반응은 임상적으로 감염의 조기 판단 및 항생제 반응 평가 또는 항생제 변경여부를 결정하는데 유용한 지표로 평가되고 있다. 또한 PCT는 바이러스 감염으로 생성되는 매개체인 인터루킨 감마 (interlukin- α) 에 의하여 수치가 감소하기 때문에 세균 감염과 바이러스 감염을 감별하는데 도움이 된다⁴. 이는 다른 염증 감별 지표인

CRP가 바이러스 감염이나 자가면역질환의 악화 시에도 증가하는 것과 차이점으로 확인된다⁵. 이러한 특징들을 바탕으로 PCT는 최근 초기 세균 감염, 폐렴과 같은 하부 호흡기 감염, 폐혈성 쇼크 환자의 예후 예측에 있어 CRP보다 유용한 바이오 마커로 인지되고 있고 여러 질환에서 감염을 판별하는 절단값에 대한 연구 또한 활발하게 이루어지고 있다⁶. 특히 호흡기 감염에서 유용성이 높는데 Christ-Crain M . et al 은 PCT 0.1-0.5 ng/mL 를 기준으로 만성 폐쇄성 폐질환 급성 악화시 (COPD exacerbation)의 진단 및 항생제 사용여부를 판별할 시 유용한 도움이 된다고 기술하였다⁷.

하지만 현재까지 위막성 대장염에서 PCT의 중증도 판별력 및 중증도를 가늠할 수 있는 절단값(Cut off value)에 대한 자료가 부족한 상태이다. 본 논문에서는 위막성 대장염의 중증도를 예측할 수 있는 PCT 절단값의 확인 및 보편적으로 사용되고 있는 CRP와의 민감도, 특이도를 비교해 보도록 하겠다.

2. 재료 및 방법

2.1. 대상 환자

본 연구는 2013.3-2019.01까지 계명대학교 동산 병원의 입원 및 외래에서 Clostridium Difficile Infection(CDI) 진단받은 환자 중 72시간 내에 혈청 PCT검사가 시행된 87명의 환자를 대상으로 하였다. CDI진단은 대변배양검사, Toxin enzyme immunoassay, 핵산 증폭 검사(real time PCR) 중 1가지 이상에서 양성으로 나온 경우로 정의하였다. CDI 감염 중증도는 Infectious Diseases Society of America (IDSA)가이드라인에 따라 Non-severe, severe, fuminant의 3군으로 나누었다. 3 그룹은 백혈구 수치가 $15000 /\text{mm}^3$ 이하이고 혈청 크레아티닌(creatinine) 수치 1.5 mg/dL 미만일 시 non-severe, WBC 수치가 $15000 /\text{mm}^3$ 이상이고 혈청 크레아티닌(creatinine) 1.5 mg/dL 초과일 시 severe, 쇼크 등의 혈액학적 이상 발생 시, 거대결장(megacolon), 장폐색(ileus)등이 동반될 시 fulminant로 정의하였다.

2.2. 연구 방법

모집단에 포함된 87명의 환자들의 기본 인적 정보(나이, 성별), 동반 질환이 의무기록을 통하여 확인되었다. 동반 질환은 참고하여 울혈성 심부전(Congestive heart failure), 치매, 만성폐질환, 류마티스 질환, 당뇨 합병증 동반질환, 만성 신장질환, 전이성 종양, AIDS 을 조사하여 Charlson's comorbidity index의 가중치에 따라 계산하였다. 혈청 검사는 CDI로 진단 후 72시간 이내에 시행된 결과값을 확인하였으며 백혈구, 혈소판, 알부민,

크레아티닌 , PCT, CRP 수치가 조사되었다. 혈청 CRP 수치는 nephelometric method using the Roche Cobas C 702를 통하여 확인되었고 혈청 PCT 수치는 chemiluminescence method in an analyzer Cobas E 801를 통하여 확인하였다. Toxin A 및 B의 유무는 화학 발광 면역 분석법 (CLIA)방법으로 LIAISON C.difficile toxins A&B kit(DiaSorin, USA)를 사용하여 확인하였다. C.difficile PCR은 Real-Time PCR방법으로 Xpert[®] C.difficile kit(Cepheid AB, sweden)를 사용하였다.

2.3 통계 처리

통계 분석은 SPSS v.24.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 을 이용하였다. 환자들의 각 항목은 해당 대상자 수 및 백분율로 표시하였고, 연속 변수는 중앙값 및 사분 범위로 표시하였다. 두 그룹의 비교는 독립 표본 t검증(Independent t-test)또는 맨-휘트니 U 검정(Mann-Whitney U test)을 사용하였고 분석상의 유의 확률(p-value)은 0.05미만일 시 의미 있는 것으로 판단하였다. 수신기 작동 특성 분석(Receiver operating characteristics analysis)을 사용하여 각각 PCT와 CRP의 정확도와 민감도를 측정하였고, Youden 지수(Youden index)를 이용하여 수신기 작동 특성 분석 그래프(ROC curve)상의 절단값(Cut-off value)을 확인하였다. PCT와 CRP와의 상관관계는 스피어만 상관분석(Spearman correlation coefficient)을 통하여 확인하였다.

3. 성 적

총 87명의 환자들이 연구에 포함되었고 Non-severe 군 46명, Severe 군 35명, Fulimnant 군 6명으로 확인되었다. 통계 분석은 그룹 1(Non-severe) 46명과 그룹 2(Severe 및 Fulimnant) 41명으로 나누어 시행하였다. 그룹 1의 나이의 중앙값은 64.4 세, 남성의 비율이 45.2 %로 확인되었고 그룹2의 경우 나이의 중앙값은 70.7세 남성의 비율이 65.8%로 확인되었다. 나이와 성별에 있어 두 군의 유의한 차이는 없었다. 감염경로의 경우 그룹1에서 원내감염의 경우가 61.9%, 그룹 2에서 84.2%로 그룹2에서 원내감염으로 발생하는 경우의 빈도가 유의하게 높았다(p-value 0.026). Charlson co-morbidity Index 의 경우 그룹 1에서 1.67 ± 2.20 , 그룹 2에서 1.97 ± 1.61 로 확인되나 중증도와 관련성은 유의하지 않은 것으로 확인되었다(p-value 0.484). 혈청 백혈구 수치는 그룹 1에서 $8175.0 \pm 4149.5 /\text{mm}^3$ 그룹 2에서 $16919.7 \pm 9697.0 /\text{mm}^3$ 로 그룹 2에서 의미 있게 증가함을 확인할 수 있었다(p-value <.001). 혈청 크레아티닌 수치 또한 그룹 1에서 $0.76 \pm 0.27 \text{ mg/dL}$ 그룹 2에서 $3.13 \pm 2.87 \text{ mg/dL}$ 로 그룹 2에서 유의한 증가를 확인할 수 있었다 (p value <.001). 혈청 혈소판은 그룹 1에서 $212.8 \pm 133.3 /\text{mm}^3$, 그룹 2에서 $262.9 \pm 155.5 /\text{mm}^3$ 로 그룹 2에서 수치 증가는 있었으나 통계학적으로 의미를 갖지는 않았다. 알부민은 그룹 1에서 $3.36 \pm 0.73 \text{ g/dL}$, 그룹 2에서 $2.89 \pm 0.50 \text{ g/dL}$ 로 확인되었고 통계학적으로 의미 있음을 확인할 수 있었다 (p-value 0.001). 혈청 PCT는 그룹 1에서 $0.59 \pm 1.11 \text{ ng/dL}$, 그룹 2에서 $5.37 \pm 16.99 \text{ ng/dL}$ 로 확인되었고 CRP는 그룹 1에서 $7.09 \pm 6.29 \text{ mg/L}$, 그룹 2에서 $11.95 \pm 10.19 \text{ mg/L}$ 로 확인되었다. (Table 1.)

두 수치 모두 그룹2에서 통계적으로 유의하게 증가하였다. (p-value <.001, 0.015)Area under ROC curve(AUROC)는 PCT에서 0.794 (CI: 0.695 - 0.893), CRP의 경우 0.654(CI: 0.534 - 0.774)로 PCT가 더 높은 예측력을 가지는 것을 확인할 수 있었다. (Table 2.) PCT와 CRP를 종합하여

확인한 AUROC는 0.81(CI: 0.73 - 0.90)로 수치의 증가는 확인되었으나 통계학적인 의미는 없는 것으로 확인되었다(p-value 0.052).(Figure1) Youden 방법을 통하여 그룹1과 2를 판별할 수 있는 cut-off value는 PCT에서 0.27 ng/dL (민감도 86.8%, 특이도 64.3%, 양성 예측률 70.2 %, 음성 예측률 84.8 %), CRP에서 2.62 mg/L (민감도 92.1%, 특이도 40.5%, 양성 예측률 58.5 %, 음성 예측률 85 %)로 확인되었다. (Figure2.) 또한 Pearson correlation 조사에서 PCT와 CRP는 뚜렷한 양적 선형관계를 가지는 것을 확인할 수 있었다($r=0.50$, $P<0.001$). (Figure3.)

Table 1. Clinical characteristic of study patients

		Severity		p-value
		Group1 (Non-severe) (n=42)	Group2 (Severe or Fulminant) (n=38)	
Age, yr		64.4±15.6	70.7±14.8	0.047
Sex	Male	19 (43.2)	25 (65.8)	
	Female	23 (63.9)	13 (34.2)	
Acquisition	Nosocomial	26 (44.8)	32 (84.2)	
	Community aquired	16 (72.7)	6 (15.8)	
History of antibiotics use	YES	24 (44.4)	30 (78.9)	
	NO	16 (72.7)	6 (15.8)	
	Unknown	2 (50.0)	2 (5.3)	
Laboratory finding	WBC, 10 ³ /uL	8175.0±4149.5	16919.7±9697.0	<.001
	Platelet, 10 ³ /uL	212.8±133.3	262.9±155.5	0.169
	Albumin, g/dL	3.36±0.73	2.89±0.50	0.002
	Creatinine, mg/dL	0.76±0.27	3.13±2.87	<.001
	C-reactive protein, mg/dL	7.09±6.29	11.95±10.19	0.015
	Procalcitonin, ng/mL	0.59±1.11	5.37±16.99	<.001

Table 2. Comparison of serum procalcitonin in non-infection group

	AUROC	CI	Optimal cut off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
PCT	0.794	0.695 - 0.893	0.27 ng/dL	86.8	64.3	70.2	84.8
CRP	0.654	0.534 - 0.774	2.62 mg/L	92.1	40.5	58.5	85

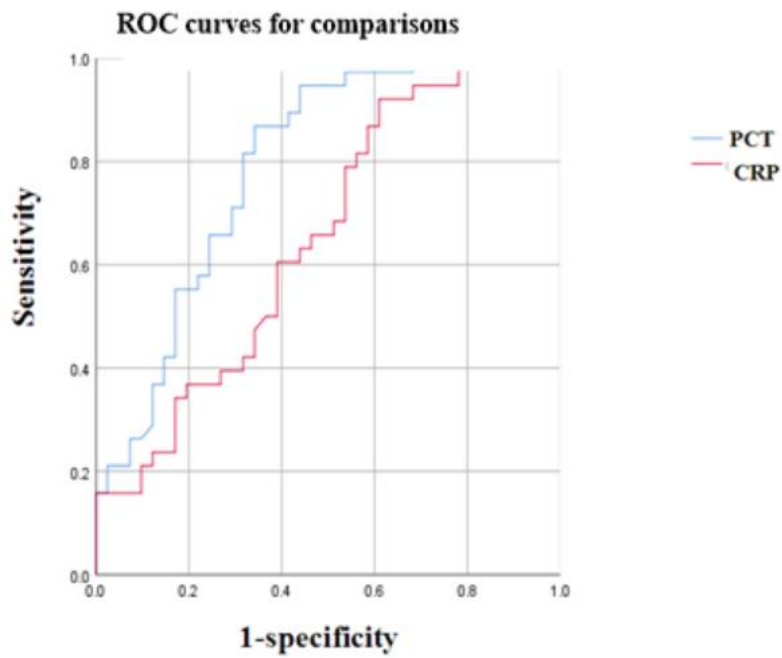


Figure 1. Diagnostic accuracy of procalcitonin and CRP for clostridium severity discrimination

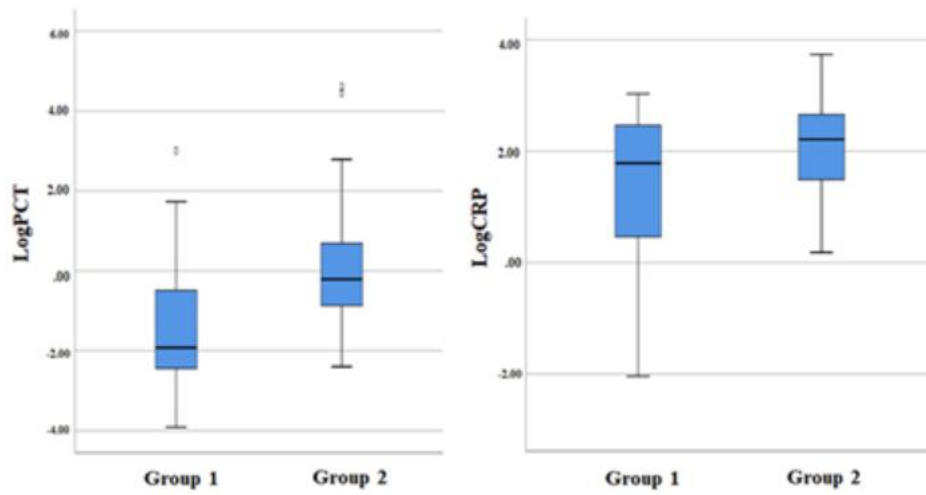


Figure 2. Procalcitonin (PCT) and CRP levels of patients with Group 1 and Group 2.

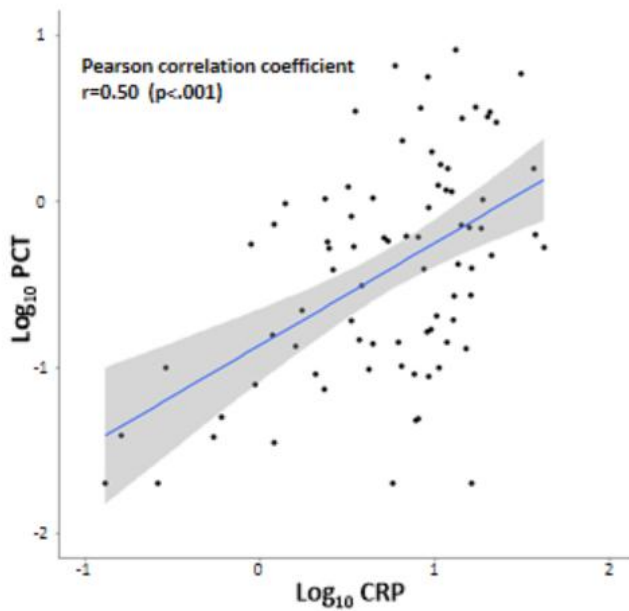


Figure 3. In the Pearson correlation study, PCR and CRP were found to have a distinct quantitative linear relationship($r=0.50$, $P<0.001$).

4. 고 찰

지난 10 년간, CDI의 증례가 많아졌고 이환율이 높아짐에 따라 중증도 및 사망을 또한 증가하였다. 이에 따라 초기에 CDI의 중증도를 신속하고 정확하게 평가하는 것이 임상적으로 중요한 이슈로 대두되고 있고, 질병의 중증도를 예측할 수 있는 바이오 마커에 대한 관심도 또한 높아졌다. CRP와 WBC는 감염질환에서 통상적으로 사용되는 지표이나 세균감염에 특이적이지 않으며 이외의 비감염성 조건에서도 증가할 수 있다.

최근 자료에 의하면 PCT는 감염성 질환에 특이적이며 중증도와 비례하여 증가하기 때문에 세균감염과 폐혈증을 판단 시 CRP를 대체할 만한 유용한 바이오 마커로 주목받고 있다⁸. Rao et al.의 조사에 의하면 PCT의 수치가 높을수록 CDI의 중증도 및 사망율이 높아지기 때문에 PCT의 수치가 높은 환자일수록 적극적인 치료가 필요하며 이는 반코마이신 또는 메트로니다졸의 항생제를 선택함에 있어서도 도움이 된다고 언급하였다⁹. Self et al.은 진단 초기 시행한 PCT 수치는 질환의 악화여부를 예측할 수 있는 마커로 사용될 수 있으며 사회 획득 폐렴환자에서 내원 시 처음 시행한 혈청 PCT 수치를 통하여 향후 호흡부전 또는 폐혈증 쇼크 진행여부를 예측 가능할 수 있다고 기술하였다¹⁰. 나아가 항생제 사용 시 PCT를 참고하여 계획을 세우는 것은 항생제의 사용기간을 단축시켜 줌으로써 항생제 저항균 및 CDI 발생율을 줄여줄 수 있다.

현재까지 중증도를 판가름할 수 있는 PCT의 경계값에 대하여는 의견이 분분한 상태이다. Dazley J. et al 의 조사에 의하면 PCT 0.5 ng/mL 을 초과 시 CDI의 중증도가 특이도 86%, 민감도 88%, 양성 예측도 94% , 음성 예측도 75%로 확인되어 0.5 ng/mL 기준으로 중증도를 판별할 수 있을 것으로 제안하였다¹¹. 본 논문에서 Youden 방법으로 확인한 PCT의 cut off value는 0.27 ng/mL (민감도 86.8%, 특이도 64.3%, 양성 예측도 70.2%, 음성 예측도 84.8%)로 확인되었다. Dazley J. et al 의 조사에서 확인된 PCT 0.5 ng/mL를 본 모집단에 적용하였을 시 민감도 70.7%, 특이도

64.4%, 양성 예측도 64.4 %, 음성 예측도 70.7 % 로 금번 조사에서는 0.27 ng/mL를 기준으로 중증도를 판별할 시에 더 정확도가 높음을 확인할 수 있었다. 이는 모집단의 기저질환 및 사용한 항생제의 종류 등 독립변수가 통일되지 않았기 때문에 차이가 발생한 것으로 판단된다. Becker MJ. et al 은 PCT 0.25 ng/mL 미만일 시 높은 음의 예측도로 균혈증을 배제할 수 있으며 0.25-0.5 ng/mL 이상일 시 폐혈증 및 쇼크를 예측, 중환자실에서 항생제 선택에 밀접한 관련이 있다고 언급하였다¹². PCT 0.25 ng/mL 를 기준할 시 양성 예측도 68.8 % , 음성 예측도 84. %로 확인되어 증상 발현 72시간 내의 혈청 PCT 수치는 CDI의 중증도를 판가름 하는데 밀접한 관련성이 있음을 확인할 수 있었다.

본 논문에서는 그룹1과 그룹2를 구별하는 PCT cut off value는 0.27ng/mL (민감도 86.8%, 특이도 64.3%)로 확인되었다. 상기 결과는 초기에 Non-severe군과 severe, fulimnant군을 가늠하고, 이에 따라 치료방향 및 예후를 예측할 수 있다는 점에서 임상적으로 큰 도움이 될 것으로 사료된다.

본 논문은 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫번째는 혈청 PCT는 투석환자에서 그 수치가 높게 측정이 되는데 대상 환자 중에서 투석환자를 배제하지 않았다는 점이다. PCT는 감염뿐만 아니라 수술 후, 화상, 백혈구 감소(Leukopenia), 콩팥기능이 저하된 투석환자에서는 투석 이후에 PCT가 감소한다¹³. 따라서 모든 환자에서 동일한 PCT 수치를 기준으로 두는 것은 무리가 있을 것으로 판단된다. 두번째는 Fulminant 군의 수가 많지 않아 일반성을 부여하기에 제한적일 수 있다는 것이다. Fulminant 군을 포함하여 대규모의 CDI 환자군에서 자료 분석이 이루어 진다면 중증도에 따른 각 군의 PCT 경계값(Cut off value)을 확인 시 유용할 것으로 판단된다.

금번 조사에서 증상 발현 72시간 내의 혈청 PCT 수치는 CDI의 중증도를 판가름 하는데 밀접한관련성이 있음을 확인할 수 있었다. 상기 결과는 초기에 Non-severe군과 severe, fulimnant군을 가늠하고, 이에 따라 치료방향 및 예후를 예측할 수 있다는 점에서 임상적으로 큰 도움이 될 것으로 사료된다. 향후 CDI의 중증도를 판단할 수 있는 PCT 경계값에 대한 메타분

석(Meta analysis) 등 다양한 조사가 이루어 진다면 보다 정확한 결과를 도출하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

5. 요 약

본 논문은 내원시 시행한 procalcitonin 수치를 통해 위막성 대장염의 중증도를 예측할 수 있을지에 대해 연구하였고, 위막성 대장염의 중증도를 예측할 수 있는 PCT 절단값의 확인 및 감염에서 보편적으로 사용되고 있는 CRP와의 민감도, 특이도를 비교하였다.

그 결과 증상 발현 72시간 내의 혈청 PCT 수치는 CDI의 중증도를 판가름 하는데 밀접한 관련성이 있음을 확인할 수 있었으며 혈청 PCT 수치 0.27ng/ml를 기준으로 중증도를 판별할 시에 더 정확도가 높음을 확인하였다. 상기 결과는 조기에 Non-severe군과 severe, fulminant군을 가늠하고, 이에 따라 치료방향 및 예후를 예측할 수 있다는 점에서 임상적으로 큰 도움이 될 것으로 사료 되며 추가적인 후속적 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12(Suppl 6):2-18.
2. Becker KL, Nylen ES, White JC, Mulle B, Snider Jr,RH: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1512-25.
3. Adamik B, Smiechowicz J, Jakubczyk D, Kübler A: Elevated Serum PCT in Septic Shock With Endotoxemia Is Associated With a Higher Mortality Rate. Medicine(Baltimore) 2015; 94: e1085.
4. Christ-Crain M, Muller B: Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?. Swiss Med Wkly 2005; 135: 451-60.
5. Mitaka C: Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. Clin Chim Acta 2005; 351: 17-29.
6. 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.

7. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
8. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH: The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1248-54.
9. Rao K, Walk ST, Micic D, Chenoweth E, Deng L, Galecki AT, et al: Procalcitonin levels associate with severity of *Clostridium difficile* infection. *PLoS One* 2013; 8: e58265.
10. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, Woodworth A, Balk RA, Fakhra S, et al: Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2016; 150: 819-828.
11. Dazley J, Shaaban H, Afridi S, Slim J: The Role of Procalcitonin Levels in Assessing the Severity of *Clostridium Difficile* Infection. *J Glob Infect Dis* 2015; 7: 120-1.
12. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al: Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R206.
13. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat

M, Philipp T, et al.: Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 975-9.

Can Serum Procalcitonin Level at Hospital Presentation Contribute to Predict the Severity of *Clostridium difficile* Infection?

Lee, Jae Yong

Department of Internal Medicine

Graduate School

Keimyung University

(Supervised by Professor Lee, Yoo Jin)

(Abstract)

Clostridium Difficile Infection (CDI) can appear clinically in asymptomatic carriers, from acute infections to fulminant infections. In CDI infected patients, if the severity can be predicted early and the treatment direction can be determined by serological examination, it will be of great help in improving the treatment and the patient's prognosis.

From March 2013 to January 2019, 87 patients who were diagnosed with CDI at Keimyung University Dongsan Hospital inpatients and outpatients who had a serum Procalcitonin (PCT) test within 72 hours were analyzed. Receiver operating characteristics analysis was used to measure the accuracy and sensitivity of PCT and CRP. Statistical analysis was performed by dividing into 46 non-severe patients (group 1) and 41 severe and fulminant patients (group 2) based on the severity

of CDI infection. Serum PCT was found to be 0.59 ± 1.11 ng/dL in group 1, 5.37 ± 16.99 ng/dL in group 2, and CRP was 7.09 ± 6.29 mg/L in group 1 and 11.95 ± 10.19 mg/L in group 2. Both numbers increased statistically significantly in group 2. The cut-off value that distinguishes groups 1 and 2 identified by Youden method was 0.27 ng/dL in PCT (sensitivity 86.8%, specificity 64.3%, positive prediction rate 70.2%, negative prediction rate 84.8%), and 2.62 mg/L in CRP (The sensitivity was 92.1%, specificity 40.5%, positive predictive rate 58.5%, negative predictive rate 85%). Through this study, it was confirmed that the serum PCT level within 72 hours of symptom onset was closely related in determining the severity of CDI, and it was confirmed that the accuracy was higher when the severity was determined using the serum PCT level of 0.27 ng/ml. The above results are considered to be of great clinical help in that the non-severe group and the severe, fulminant group can be estimated at an early stage, and the treatment direction and prognosis can be predicted accordingly, and further follow-up studies are expected.

혈청 프로칼시토닌 수치를 통한 Clostridium difficile 감염의 중증도 예측도 평가

이 재 용

계명대학교 대학원

의학과 내과학 전공

(지도교수 이 유 진)

(초록)

Clostridium Difficile Infection(CDI)은 임상적으로 무증상 보균자, 급성 감염부터 전격성 감염까지 다양하게 나타날 수 있다. CDI감염 환자에서 혈청학적 검사로 조기에 중증도를 예측하여 치료방향을 결정할 수 있다면 임상에서 치료 경과 및 환자의 예후를 호전시키는데 많은 도움이 될 것이다. 본 논문에서는 위막성 대장염의 중증도를 예측할 수 있는 PCT 절단값의 확인 및 보편적으로 사용되고 있는 CRP와의 민감도, 특이도를 비교하였다. 2013년 3월부터 2019년 1월까지 계명대학교 동산 병원의 입원 및 외래에서 CDI를 진단받은 환자 중 72시간 내에 혈청 Procalcitonin (PCT)검사가 시행된 87명의 환자를 대상으로 수신기 작동 특성 분석(Receiver operating characteristics analysis)을 사용하여 PCT와 CRP의 정확도와 민감도를 측정하였다. 통계 분석은 CDI 감염중증도를 기준으로 non severe한 환자 46명(그룹1), severe 및 fulminant 한 환자 41명(그룹2)로 나누어 시행하였다. 혈청 PCT는 그룹 1에서 0.59 ± 1.11 ng/dL, 그룹 2에서 5.37 ± 16.99 ng/dL

로 확인되었고 CRP는 그룹 1에서 7.09 ± 6.29 mg/L, 그룹 2에서 11.95 ± 10.19 mg/L 로 확인되었다. 두 수치 모두 그룹2에서 통계적으로 유의하게 증가하였다. Youden 방병으로 확인한 그룹1과2를 구별하는 cut-off value는 PCT에서 0.27 ng/dL (민감도 86.8%, 특이도 64.3%, 양성 예측률 70.2 %, 음성 예측률 84.8 %), CRP에서 2.62 mg/L (민감도 92.1%, 특이도 40.5%, 양성 예측률 58.5 %, 음성 예측률 85 %)로 확인되었다. 본 연구를 통하여 증상 발현 72시간 내의 혈청 PCT 수치는 CDI의 중증도를 판가름 하는데 밀접한 관련성이 있음을 확인할 수 있었으며 혈청 PCT 수치 0.27ng/ml를 기준으로 중증도를 판별할 시에 더 정확도가 높음을 확인하였다. 상기 결과는 조기에 Non-severe군과 severe, fulimnant군을 가늠하고, 이에 따라 치료방향 및 예후를 예측할 수 있다는 점에서 임상적으로 큰 도움이 될 것으로 사료되며 추가적인 후속적 연구가 필요할 것으로 보인다.