말기 암환자에서 균혈증 예측인자로써의 프로칼시토닌의 유용성

김정은¹, 최윤선¹, 이준영², 황인철³

¹고려대학교구로병원 가정의학과, ²고려대학교 의과대학 의학통계학교실, ³가천대학교길병원 가정의학과

Procalcitonin as a Diagnostic Marker for Bacteremia in Terminal Cancer Patients

Jungeun Kim¹, Youn Seon Choi¹, Juneyoung Lee², In Cheol Hwang³

¹Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul; ²Department of Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul; ³Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Background: Serum procalcitonin (PCT) levels are elevated in patients with bacteremia, and in those with neoplasms or imminent death, regardless of their infection status. We aimed to assess whether serum PCT levels can be used to diagnose bacteremia in terminal cancer patients.

Methods: We analyzed 106 patients for whom PCT, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell counts, and blood culture were concurrently requested in a hospice/palliative care center at a university hospital from January 1, 2014 to December 31, 2015. The factors affecting positive blood culture results were assessed using a multivariable logistic regression model. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the usefulness of the serum PCT levels as a diagnostic marker for bacteremia, and the PCT cut-off level for predicting positive blood cultures was determined.

Results: We recruited 58 male (54.7%) and 48 female (45.2%) patients. The mean serum PCT level was 3.68 ± 12.77 ng/mL. There was significant correlation between the serum PCT levels in the prediction of positive blood cultures in terminal cancer patients ($P=0.024$), and after adjusting for confounding variables, there was significant correlation between the serum PCT levels and bacteremia ($P=0.021$). Furthermore, a ROC curve analysis was performed to investigate the usefulness of the serum PCT levels in the prediction of positive blood cultures. The area under the curve of the serum PCT levels was 0.643. Serum PCT levels greater than 1.72 ng/mL can predict positive blood culture results (sensitivity 50.0%, specificity 81.8%).

Conclusion: Serum PCT level measurement is useful for predicting positive blood cultures in terminal cancer patients.

Key Words: Bacteremia, Procalcitonin, Terminal cancer

서 론

암 발생률의 증가와 치료 성적의 향상에 따라, 암 환자 중

30-70%의 환자는 암의 진행이 아닌 패혈증 혹은 패혈증 쇼크에 의한 다발성 장기부전으로 사망하고 있다[1]. 말기 암 환자에서 감염에 의한 전신적 염증반응증후군 및 균혈증은

Received May 24, 2020; revised June 2, 2020; accepted June 4, 2020.

Corresponding author: Youn Seon Choi, Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea. E-mail: younseon@korea.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2406-5848>

Copyright © 2020 The Korean Academy of Clinical Geriatrics

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

신체 세균방어에 필수적인 림프구의 수적 감소를 비롯한 면역계의 불균형을 유발하고, 이를 통해 점진적인 다발성 장기 부전을 초래하여 사망에 이르게 한다[2]. 균혈증은 혈액 속에 세균이 침범하여 적절한 항생제 및 보존적 치료에도 불구하고 사망률이 22-40%에 달하는 질병으로[3], 특히 말기 암 환자와 같은 중증 환자에서의 사망률은 35%에 이르며, 패혈증 쇼크가 동반 시에는 약 50%에 이르게 된다[4].

말기 암환자에서 세균성 감염을 조기에 진단 예측하고 신속하게 항생제 치료 시행여부를 결정하는 것은 매우 어렵다. 말기 암환자에서는 종양의 전이 혹은 진행에 의하여 혹은 항암치료나 방사선치료에 의한 호중구 감소증 동반이 쉽고, 이로 인하여 발열이 초래되는 경우가 흔하기 때문이다. 뿐만 아니라 암환자는 만성적인 체내 염증반응 상태가 지속되고, 복용하고 있는 약물 등으로 인하여 발열을 동반하지 않은 균혈증의 발생도 흔하다.

균혈증 진단의 표준검사법으로는 혈액배양검사가 시행되어 왔으나, 혈액배양검사는 양성률이 10-50% 정도로 낮으며 [4,5], 채혈을 통한 침습적인 검사로 임종을 앞둔 말기 암환자에서 균혈증 동반 여부를 평가하기 위해 일상적으로는 시행하기에는 어려움이 많다. 결과가 나오기까지 적어도 24-48 시간 이상 소요되어 임종을 앞둔 말기 암환자에서 신속한 균혈증 진단에도 한계점이 있다. 뿐만 아니라, 오염된 균에 의하여 위양성 결과가 나타날 수도 있으며, 배양검사 이전에 항생제를 사용한 경우나, 증식이 천천히 일어나는 세균의 경우에는 배양검사서 음성으로 나타날 수도 있다[6]. 이에 신속하고 정확한 균혈증 진단을 위한 생체표지자(biomarker)를 비롯하여 다양한 진단검사법이 제안되고 있다[7].

혈청 프로칼시토닌(procalcitonin; 이하 PCT)이 세균성 감염에서 높은 수치로 증가함을 보고된 이후[8], 혈청 PCT가 균혈증의 조기 진단에 활용될 수 있다고 제안되어 왔다. 최근 연구에 따르면, 혈중 PCT는 기존 염증 인자로 알려진 C-반응성 단백질(C-reactive protein; 이하 CRP), 인터루킨(interleukin; 이하 IL)-6 등과 함께 세균성 감염의 조기 진단에 도움을 줄 수 있으며[7], 바이러스 감염에서는 증가되지 않아 세균 감염과 바이러스 감염의 감별진단에도 유용한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[9]. 혈청 PCT는 CRP 혹은 다른 사이토카인에 비해 비교적 빠른 시간(세균감염 이후 4시간에서 12시간) 내에 증가하며, 적절한 항생제 치료에 의해 24시간 이내 혈중 농도가 반감한다.

이러한 특성을 이용하여 전신적 염증반응증후군의 감별진단이나 혈액배양검사의 양성결과 예측력에 대한 연구결과가

발표되었다. 급성 세균성 뇌수막염과 바이러스성 뇌수막염의 감별진단을 위한 혈청 PCT의 유용성을 살펴보고자, 105명의 소아를 대상으로 혈청 내 PCT의 농도를 측정한 연구에서, 혈청 PCT > 0.2 ng/mL 측정 시, 급성 세균성 뇌수막염에 대하여 거의 100%에 가까운 민감도와 특이도를 보였다[9]. 또 다른 연구에서는, 전신적 염증반응증후군중 감염성 원인을 감별진단 하는데 유용했고(민감도 0.77, 특이도 0.79), 폐렴, 요로감염, 정맥관 감염 등 다양한 원인에 의한 감염증에서도 혈청 PCT는 높은 혈액배양검사 양성 예측도를 보여 균혈증의 조기 진단에 유용한 것으로 보고되었다[10,11]. 또한 혈청 PCT는 CRP, IL-6와 같은 다른 염증 인자 혹은 사이토카인 보다 높은 혈액배양 검사결과 양성 예측력을 보였다[12].

혈청 PCT는 심정지 혹은 심한 외상과 갑상선 수질암, 대장암, 폐암과 같은 암성 질환에서 감염과 무관하게 증가할 수 있다. 혈청 PCT는 C-세포 뿐만 아니라, 폐, 부신, 간, 신장, 지방세포, 근육 등의 세포에서도 분비되기 때문에 부종, 양증후군과 같은 신경내분비 세포의 분비능 증가에 의해 혈청 PCT 농도가 증가하게 된다[13,14]. 최근 보고에 의하면 발열을 동반한 암환자에서도 혈청 PCT 측정을 통해 혈액배양검사결과 양성 예측 및 균혈증의 동반여부를 예측할 수 있었다[15-19]. 한편, 감염이 동반되지 않고 이전에 암이 없는 건강한 성인일지라도 임종기에는 혈중 PCT가 증가할 수 있다는 보고도 있다[20]. 하지만 임종을 앞둔 말기 암환자에서 혈청 PCT 측정이 균혈증 동반여부 예측에 유용한지에 대해서는 아직까지 연구가 부족한 상태이다.

임종을 앞둔 말기 암환자에서 균혈증은 높은 사망률과 생존기간 단축을 초래하는 중증 감염성 질환임에도 불구하고, 혈액배양검사는 양성률이 낮고, 결과가 나오기까지 수일이 소요되며 침습적이기 때문에 그 적용에 어려움이 있다. 이에 균혈증의 조기 진단에 유용한 생체표지자로 알려진 혈청 PCT를 이용하여, PCT가 임종을 앞둔 말기 암환자에서도 혈액배양 양성결과 예측을 통한 균혈증의 조기 진단에 유용한지 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2014년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 고려대학교 구로병원 호스피스 완화의료센터에 입원한 말기 암환자를 대상으로 하였다. 연구대상자는 주치의의 임상적

판단아래 균혈증이 의심되어 PCT를 측정환 환자 중, 같은 날 혈액배양검사와 WBC, CRP 정량, ESR를 모두 시행한 환자로 그 대상을 국한시켰으며, 혈액 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 혈액압환자, 투석을 받고 있는 환자, 채혈일 기준 2주 이내 수혈을 받은 환자는 제외하였다. 연구기간 중 PCT를 측정환 완화의료센터에 입원한 말기암 환자는 113명이었다. 본 연구에서는 첫번째 측정치만을 포함시켰으며, 이 중 ESR을 시행하지 않은 환자 7명을 제외한 총 106명이 최종연구대상으로 선정되었다.

2. 연구 방법

‘말기 암환자’의 정의는 암 관리법에서 정의한 ‘적극적인 치료에도 불구하고 근원적인 회복의 가능성이 없고 점차 증상이 악화되어 몇 개월 내에 사망할 것으로 예상되는 암환자’[21]로 정의된다.

의무기록을 통하여 환자의 연령, 성별, 체온, 심박수, 호흡수, 혈압과 같은 생체 징후, 원발암 부위, 환자의 일상생활능력 등 임상 정보를 조사하였다. 환자의 일상생활 능력은 Eastern cooperative oncology group (이하 ECOG) 기능상태 지수를 이용하여 평가하였다[22]. ECOG 기능상태 지수는 증상의 유무가 아니라, 병전에 할 수 있었던 일을 수행할 수 있는지 여부에 따라 구분된다. 즉, 환자가 일상생활은 물론, 힘든 일을 포함하여 병전에 할 수 있었던 모든 일을 할 수 있다면 ‘단계 0’, 일상생활은 가능하지만, 힘든 일에 제한이 있다면 ‘단계 1’, 거동이나 자가 돌봄은 가능하나 어떠한 일도 수행하기 어려우며 깨어있는 시간의 50% 이상 일어나서 생활이 가능하다면 ‘단계 2’, 제한적으로 자가 돌봄은 가능하나 깨어있는 시간의 50% 이상을 누워있거나 휠체어를 이용한다면 ‘단계 3’, 대부분의 시간을 침대에서 누워서 보내며, 어떠한 자가 돌봄도 불가능한 무력한 상태는 ‘단계 4’에 해당한다. 통증강도는 숫자통증등급(numeric rating scale; 이하 NRS)을 이용하였는데 숫자 0을 통증 없음, 숫자 10을 가장 심한 통증으로 정의하였고, NRS 4점 이상은 조절되지 않는 통증으로 규정하였다[23]. 또한 의무기록을 통하여 혈액배양검사 당일 항생제, 비스테로이드성 소염제, 마약성 진통제, 스테로이드 등의 투약 여부 등을 함께 조사하였다.

1) 혈액검사

검사실 정보시스템을 통하여 혈액배양검사 및 염증 인자인 WBC (정상범위: $4.5-11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$), ESR (정상범위: 0-20 mm/hr), 혈청 CRP 정량(정상범위: 0-5 mg/L) 및 혈청 PCT

(정상범위: 0.02-0.046 ng/mL) 등의 결과를 수집하였다.

(1) 혈액배양검사

혈액배양검사는 숙련된 의사가 두 군데 이상의 말초정맥에서 각 10 cc의 혈액을 채혈한 후, 자동화 장비(BacT/Alert 3D system, BioMerieux Inc., Durham, NC, USA)를 이용하여 5일간 배양하였다. 응고효소음성포도알구균(coagulase-negative staphylococci) 또는 코리네박테리움균종(corynebacterium species)은 오염균으로 간주었으며, 이는 혈액배양 음성으로 판정하였다. 유의한 균혈증은 피부 오염균을 제외하고 병원균으로 작용할 수 있는 균이 1회 이상 배양되는 경우로 정의하였다[24].

(2) 혈청 프로칼시토닌의 측정

혈청 PCT는 전기적 화학발광 면역분석법(Cobas 8000, Roche Diagnostics, Switzerland)으로 정량 측정하며, 측정범위는 0.02-100 ng/mL이었다. 100 ng/mL 이상의 측정값은 >100 ng/mL으로 표기되었다. 검사시간은 약 18분이 소요된다.

(3) 혈청 CRP 정량검사의 측정

혈청 CRP 정량검사는 자동화 분석기(TBA 2000FR, Toshiba, Tokyo, Japan)를 이용하여 정량 측정하였다.

(4) ESR 검사의 측정

정량적 모세관 측정법으로 혈액 ESR을 측정하는 자동화 분석기(TEST 1BCL, Alere Inc., Delaware, United states of America)를 이용하였다.

3. 통계분석

연구대상자들의 인구 통계학적 특징 및 임상적 특성은 대상자 수(백분율) 또는 평균±표준편차로 요약하였다. 혈액배양 양성결과와 음성결과군과의 혈액배양 결과의 비교는 연속형 변수의 경우, 독립 t-검정(Student's t-test) 혹은 윌콕슨의 순위합 검정(Wilcoxon's rank-sum test)을, 범주형 변수의 경우, 카이제곱 검정(chi-square test) 혹은 Fisher의 정확 검정(Fisher's exact test)을 실시하였다.

혈청 PCT와 혈액배양 양성결과와의 관련성을 파악하기 위해, 단변수 분석(univariable analysis)으로 나이, 성별, ECOG 수행능력, 염증 인자 등의 변수들에 대한 단순 로지스틱 회귀분석(simple logistic regression analysis)을 시행하였으며, 다변수 분석(multivariable analysis)으로는 교란요인으로 판단되는 변수들의 효과를 보정한 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하였다.

혈청 PCT 측정의 혈액배양 양성 결과 예측력을 확인하기

위해 ROC 곡선 분석을 실시하였다. ROC 곡선 분석에서 혈액배양 양성여부를 예측할 수 있는 가장 적절한 혈청 PCT 경계값(cut-off value)으로는 민감도와 특이도의 합이 최대화 되는 값으로 정의되는 유든 지수(Youden index)를 사용해 선정하였다. 이로부터 얻어진 경계값에 대한 타당도 평가를 위해 다음과 같은 붓스트래핑(Bootstrapping) 분석을 실시하였다. 먼저 단순 무작위 추출을 실시해 106명의 환자자료를 53명의 훈련자료(training set)와 53명의 평가자료(validation

set)로 나눈 뒤, 훈련자료에서 유든 지수를 사용해 경계값을 구하고 이 경계값을 사용하여 평가자료에서 민감도와 특이도를 평가하는 과정을 1,000회 반복하였으며, 이렇게 구해진 1,000개 경계값들의 중앙값과 경험적 95% 신뢰구간(empirical 95% CI, 즉, 2.5 percentile 값과 97.5 percentile 값)을 이용하여 결과의 타당도를 확인하였다. 또한 측정된 혈청 PCT 경계값을 이용하여 기존 혈액배양검사를 기준으로 McNemar의 카이제곱 검정을 시행하였다.

Table 1. Demographic and general characteristics of study patients (N=106)

Variables	Total	Blood culture		P value
		Positive	Negative	
Age (years)				0.8862*
N	106	18	88	
Mean±SD	68.82±14.01	70.89±10.40	68.40±14.66	
Median (IQR)	71.5 (61, 78)	72 (61, 77)	71.5 (61, 78.5)	
(Min, Max)	(27, 97)	(53, 93)	(27, 97)	
Sex, N (%)				0.1387 [†]
Male	58 (54.72)	7 (12.07)	51 (87.93)	
Female	48 (45.28)	11 (22.92)	37 (77.08)	
Cancer site, N (%)				0.0814 [‡]
Lung	21 (19.81)	0	21 (100)	
Hepatobiliary	20 (18.87)	6 (30.00)	14 (70.00)	
Gastrointestinal	19 (17.92)	5 (26.32)	14 (73.68)	
Pancreas	17 (16.04)	3 (17.65)	14 (82.35)	
Uterine & ovarian	10 (9.43)	3 (30.00)	7 (70.00)	
Kidney & bladder	6 (5.66)	0	6 (100)	
Head & neck, brain	4 (3.77)	0	4 (100)	
Others	9 (8.49)	1 (5.56)	8 (88.89)	
ECOG PS, N (%)				0.6094 [‡]
3	59 (55.66)	11 (18.64)	48 (81.36)	
4	47 (44.34)	7 (14.89)	40 (85.11)	
Pain severity				0.1228*
N	106	18	88	
Mean±SD	4.22±2.02	3.56±1.82	4.35±2.04	
Median (IQR)	4 (3, 5)	4 (2, 5)	4 (4, 5)	
(Min, Max)	(0, 9)	(1, 7)	(0, 9)	
Using analgesics, N (%)				0.3811 [‡]
None	23 (21.7)	6 (26.09)	17 (73.91)	
Opioid analgesics	82 (77.36)	10 (14.71)	58 (85.29)	
Others	1 (0.94)	2 (13.33)	13 (86.67)	
Using antibiotics, N (%)				> 0.999 [‡]
Yes	8 (7.55)	1 (12.50)	7 (87.50)	
No	98 (92.45)	17 (17.35)	81 (82.65)	
Using steroid, N (%)				0.1187 [‡]
Yes	13 (12.26)	0	13 (100)	
No	93 (87.74)	18 (19.35)	75 (80.65)	

N, numbers; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; Min, minimum; Max, maximum; ECOG PS, eastern cooperative oncology group performance status.

*P value by Wilcoxon rank sum test. [†]P value by Chi-square test. [‡]P value by Fisher's exact test.

모든 통계 분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하였으며, 분석결과와 유의성 여부는 P value < 0.05로 판단하였다.

4. 윤리적 고려사항

본 연구는 2016년 12월 29일 고려대학교 구로병원 임상시험 심사위원회(IRB No.: KUGH16307-001)에서 심의 승인되었다.

결 과

1. 연구대상자의 일반적 특성

최종 연구대상자는 총 106명으로 남자 58명(54.7%), 여자 48명(45.2%)이었으며, 평균 연령은 68.82 ± 14.01 세였다. 원발

암은 폐암이 21명(19.8%)으로 가장 많았으며, 간담도암 20명(18.9%), 소화기암 19명(17.9%), 췌장암 17명(16.0%), 자궁암과 난소암 10명(9.4%), 신장·방광암 6명(5.7%), 두경부암과 뇌종양 4명(3.7%) 순이었다. 본 연구의 대상자는 모든 환자 가(100%) 3 이상의 ECOG 기능상태 지수로 조사되었고, NRS 4 이상의 환자는 77명(72.6%)이었고, 3/4 이상의(77.4%) 환자가 마약성 진통제를 복용하고 있었다. 7.6%의 환자가 이전부터 항생제를 투약하고 있었다. 연구 대상자들의 평균 체온은 $37.72 \pm 0.94^{\circ}\text{C}$ 였으며, 평균 WBC 값은 $14.64 \pm 9.08 \times 10^3/\mu\text{L}$, 평균 ESR 값은 66.20 ± 30.71 mm/hr, 평균 CRP 정량값은 118.39 ± 75.85 mg/L, 혈청 PCT 값은 3.68 ± 12.77 ng/mL로 조사되었다. 106명 중 혈액배양 양성결과는 18명(17.0%), 음성결과는 88명(83.0%)이었다.

연구대상자들의 나이, 성별, 원발암, ECOG 기능상태 지

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of study patients (N=106)

Variables	Total	Blood culture		P value
		Positive	Negative	
Vital Sign				
Temperature (°C)				0.3446*
N	106	18	88	
Mean±SD	37.72±0.94	37.92±1.26	37.68±0.87	
Median (IQR)	38 (36.9, 38.3)	38.1 (37.5, 38.7)	37.9 (36.85, 38.3)	
(Min, Max)	(35.4, 40.6)	(35.4, 40.6)	(36, 39.8)	
Laboratory finding				
WBC (×10 ³ /μ)				0.0731*
N	106	18	88	
Mean±SD	14.64±9.08	11.29±6.29	15.32±9.43	
Median (IQR)	2.55 (8.6, 17.8)	9.95 (6.6, 15.8)	13 (9.9, 18)	
(Min, Max)	(2.3, 58.9)	(2.3, 23.6)	(3.3, 58.9)	
ESR (mm/hr)				0.6006 [†]
N	106	18	88	
Mean±SD	66.2±30.71	62.72±34.20	66.91±30.11	
Median (IQR)	65.5 (45, 88)	51.5 (43, 96)	66.5 (46, 88)	
(Min, Max)	(2, 121)	(17, 121)	(2, 121)	
CRP (mg/L)				0.8829*
N	106	18	88	
Mean±SD	118.39±75.85	113.56±73.62	119.38±76.67	
Median (IQR)	110.68 (60.64, 154.45)	111.88 (47.38, 161.46)	110.68 (63.63, 150.66)	
(Min, Max)	(0.63, 352.09)	(24.63, 264.26)	(0.63, 352.09)	
Procalcitonin (ng/mL)				0.0577*
N	106	18	88	
Mean±SD	3.68±12.77	13.61±27.28	1.65±5.17	
Median (IQR)	0.42 (0.21, 1.48)	1.42 (0.28, 16.34)	0.41 (0.19, 1.11)	
(Min, Max)	(0.061, 101.0)	(0.13, 101.0)	(0.061, 45.61)	

N, numbers; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; Min, minimum; Max, maximum; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

*P value by Wilcoxon rank sum test. [†]P value by Student's t-test.

수, 통증, 이전 항생제 사용력, 생체징후, 혈청 ESR, 혈청 CRP 정량, WBC 및 혈청 PCT를 혈액배양 검사결과에 따라 비교한 결과, 혈액배양 양성결과군과 음성결과군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$) (Table 1, 2).

2. 혈액배양 양성결과에 영향을 미치는 염증 인자(WBC, ESR, CRP, procalcitonin)들간의 관련성
말기 암환자에서 나이, 성별, 이전 항생제 사용력, ECOG 기능상태 지수, WBC, 혈청 ESR, 혈청 CRP 정량, 혈청 PCT

Table 3. Factor affecting positive blood culture result of study subject in simple logistic regression analysis (N=106)

Variables	Coeff.	SE	OR	95% CI for OR		P value*
				Lower	Upper	
Age (years)	0.0135	0.0197	1.014	0.975	1.053	0.4915
Sex						
Male	-0.7729	0.5295	0.462	0.164	1.303	0.1444
Female	Ref					
Using antibiotics						
Yes	-0.3841	1.1016	0.681	0.079	5.900	0.7274
No	Ref					
ECOG PS						
3	0.2696	0.5288	1.310	0.465	3.691	0.6101
4	Ref					
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)						
Normal ($4.5\text{-}11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$)	-0.0338	0.5482	0.967	0.330	2.831	0.9509
Others	Ref					
ESR (mm/hr)	-0.0045	0.0085	0.996	0.979	1.012	0.5970
CRP (mg/L)	-0.0011	0.0035	0.999	0.992	1.006	0.7658
Procalcitonin (ng/mL)	0.0681	0.0302	1.070	1.009	1.136	0.0244

Coeff., coefficient; SE, standard error; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ECOG PS, eastern cooperative oncology group performance status; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

*P value by simple logistic regression analysis.

Table 4. Factor affecting positive blood culture result of study subject in multiple logistic regression analysis (N=106)

Variables	Coeff.	SE	OR	95% CI for OR		P value*
				Lower	Upper	
Age (years)	0.0071	0.023	1.007	0.963	1.053	0.7579
Sex						
Male	-0.8090	0.5974	0.445	0.138	1.436	0.1757
Female	Ref					
Using antibiotics						
Yes	-0.5343	1.1735	0.586	0.059	5.846	0.6489
No	Ref					
ECOG PS						
3	0.9032	0.6776	2.467	0.654	9.311	0.1826
4	Ref					
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)						
Normal ($4.5\text{-}11.0 \times 10^3/\mu\text{L}$)	0.0239	0.6345	1.024	0.295	3.551	0.9700
Others	Ref					
ESR (mm/hr)	0.0058	0.0099	1.006	0.987	1.025	0.5540
CRP (mg/L)	-0.0033	0.0047	0.997	0.988	1.006	0.4742
Procalcitonin (ng/mL)	0.0918	0.0347	1.096	1.024	1.173	0.0082

Coeff., coefficient; SE, standard error; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ECOG PS, eastern cooperative oncology group performance status; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

*P value by multiple logistic regression analysis.

중 혈액배양검사 양성 결과에 영향을 미치는 요인을 분석하기 위해 단순회귀분석을 실시한 결과 혈청 PCT 만이 통계적으로 유의하였으며($P=0.0244$), 그 외 나이, 성별, ECOG 기능상태 지수, 이전 항생제 사용력, CRP, ESR, WBC는 말기암 환자의 혈액배양 양성 결과와 유의한 관계가 없었다 (Table 3). 위 변수들을 모두 보정한 다중 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 혈청 PCT는 혈액배양 양성 결과와 유의한 관련이 있었다($P=0.0211$) (Table 4).

3. 혈청 프로칼시토닌의 혈액배양 양성에 대한 예측력

혈액배양 양성 결과 예측에 대한 혈청 PCT의 유용성을 확인하기 위하여 ROC 곡선 분석을 시행하였다. 혈청 PCT

Figure 1. The ROC curve demonstrates the diagnostic value of serum procalcitonin in bacteremia (N=106).

의 AUC는 0.643 (95% CI, 0.488-0.798)이었다(Figure 1). 또한, 유든 지수를 통하여 추출한 혈청 PCT의 경계값은 1.72 ng/mL 였으며, 이 때, 혈액배양 양성결과에 대한 민감도는 50.0%, 특이도는 81.8%였다(Table 5).

혈청 PCT 경계값의 타당도를 평가하기 위하여 106명을 무작위 추출을 통해 53명의 훈련자료(training set), 53명의 평가자료(validation set)로 나눈 뒤, 훈련자료로부터 유든 지수를 사용해 경계값을 구하고, 이 경계값을 사용해 평가자료에서 민감도와 특이도를 구하는 과정을 1,000회 반복한 모의 실험 결과를 Table 6에 제시하였다. 이러한 모의실험을 통해 구해진 PCT 경계값의 중앙값은 앞선 PCT의 경계값 1.72 ng/mL와 동일하였으며, 각 경계값을 평가자료에 적용한 결과 민감도는 중앙값(95% CI)이 0.048 (0.013, 0.75), 특이도는 0.791 (0.689, 0.897)정도의 변동성을 보이는 것으로 나타났다. 결과적으로 103명의 환자자료를 사용한 혈청 PCT의 경계값 1.72 ng/mL는 1.3%에서 75% 사이의 민감도, 그리고 69%와 90% 사이의 특이도를 가진 경계값으로 평가된다.

고 찰

본 연구는 106명의 말기 고형암환자에서 혈청 PCT 측정이 혈액배양 양성 결과 예측에 유용한지 알아보고자 하였다. 본 연구에서는 혈청 ESR, CRP 정량, WBC와 같은 염증 인자 중 혈청 PCT만이 혈액배양 양성 결과와 유의한 관련성을 보였다.

2011년 국내에서 호중구감소성 발열을 동반한 암환자에

Table 5. Comparison of positive blood culture rates and the cut-off values (N=106)

	Total (N=106)	Blood culture		P value*
		Positive (N=18)	Negative (N=88)	
Procalcitonin ≥ 1.72	25 (23.58)	9 (36.00)	16 (64.00)	0.2295
Procalcitonin < 1.72	81 (76.42)	9 (11.11)	72 (88.89)	

N, numbers.

*P value by McNemar test.

Table 6. Sensitivity and specificity of serum procalcitonin's cut-off values between training set and validation set (N=106)

		Training set			Validation set		
		Mean	Median	95% CI	Mean	Median	95% CI
Youden	Sensitivity	0.556	0.556	(0.2, 1)	0.225	0.048	(0.013, 0.75)
Index	Specificity	0.800	0.818	(0.209, 1)	0.791	0.791	(0.689, 0.897)

CI, confidence interval.

국한하여 혈청 PCT와 CRP의 세균성 감염에 대한 예측력을 보고자 시행한 연구에서 혈청 PCT와 혈청 CRP 모두 세균성 감염을 조기 진단하는데 유용하였다. 하지만, 혈청 PCT는 AUC가 0.748이었으며, 경계값 0.5 ng/mL 이상일 경우, 민감도 60.5%, 특이도 82.3%를 보이며, AUC 0.655를 보인 CRP(경계값 10 mg/dL, 민감도 57.6%, 특이도 67.3%)에 비하여 보다 높은 세균성 감염 예측력을 보였다[16].

말기 암환자에 국한된 본 연구에서는 여러 염증 인자 중 오직 혈청 PCT만이 혈액배양 양성결과 예측에 유의한 관련성을 보였으며, 혈청 PCT는 혈액배양 양성결과 예측에 있어 높은 AUC값(0.643)을 보였다. 이는 기존 연구결과와 맥을 같이 한다. 2013년 혈청 PCT가 폐암환자에서 새롭게 발생한 세균성 감염 진단에 유용하다고 보고가 있었고[25], 발열을 동반한 비노생식기 전이암환자를 대상으로 세균성 감염이 확인된 균혈증군과 세균성 감염이 확인되지 않은 암열균간의 혈청 PCT, CRP, WBC를 비교한 연구에서도, 혈청 CRP, WBC는 유의한 차이를 보이지 못하였으나, 혈청 PCT만이 유의한 차이를 보였다[26]. 그리고, 발열을 동반한 고형암환자 431명을 대상으로 혈청 PCT의 혈액배양 양성결과 예측력을 평가하고자 시행한 연구에서는 혈청 PCT의 혈액배양 양성결과 예측에 대한 AUC는 0.7이었다[19].

한편, 혈청 PCT가 종양성 질환이나 임종기에서 감염과 무관하게 농도가 증가할 수 있다는 보고와 함께, 부종양 증후군 등이 흔히 동반되는 폐암환자에서 세균성 감염예측에 대해 낮은 특이도와 음성 예측도를 보인 보고가 있었다[27]. 진행성 암 환자에서는 종양 세포의 신경내분비적 분비능의 증가 혹은 염증성 사이토카인의 분비의 만성적 증가로 인하여 혈청 PCT의 기저치가 비 암환자보다 높게 측정될 수 있다. 하지만, 균혈증과 같은 급성기 세균성 감염이 동반 시, 세균의 혈장 내독소 혹은 감염에 대한 면역반응의 일종으로 IL-1b, IL-6, 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor-α)와 같은 염증성 사이토카인의 자극이 증가하며 갑상선, 비장, 간, 신장을 비롯한 체내 여러 세포에서 혈청 PCT의 분비가 크게 증가하게 된다[10,19,28]. 따라서, 본 연구처럼 감염과 무관하게 기저치가 높은 말기 혹은 전이를 동반한 암환자에서도 세균성 감염이 동반 시, 혈청 PCT의 분비가 급증하며 혈액배양 양성결과 예측에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 판단된다.

기존의 여러 연구에서 혈청 PCT의 세균성 감염 진단에 대해 민감도와 특이도는 각각 20-93%, 46-92%이었으며, 적절한 혈청 PCT의 경계값은 0.15-3.77 ng/mL이었다[18,19].

Vincenz 등은 발열을 동반한 암환자에서 혈청 PCT 측정치가 1.52 ng/mL 이상일 경우, 그람 음성균에 의한 균혈증의 동반가능성을 예측해 볼 수 있다고 하였다(민감도 61.6%, 특이도 70.1%)[19]. 뿐만 아니라, 985명의 암환자와 79명의 비암환자를 대상으로 시행한 연구에서, 암환자군에서 비암환자군보다 혈청 PCT 중앙값이 높았고(1-3기 암환자군: 0.127 ng/mL [범위 0-18.13; $P < 0.0001$], 4기 진행성 암환자군: 0.190 ng/mL [범위 0-154.7; $P < 0.0001$], 비암환자군: 0.029 ng/mL [범위 0-0.203]), 균혈증이 확인된 발열을 동반한 암환자군에서 혈청 PCT 중앙값이 높은 수치를 보이며(0.490 ng/mL; $P = 0.003$), 진행성 암, 발열, 균혈증이 독립적으로 혈청 PCT의 증가와 유의한 결과를 보였다. 본 연구에서는 말기 암환자를 대상으로 하였고, 연구 대상자의 1/2 이상에서(55명, 51.9%) 38도 이상의 발열을 동반하고 있었기 때문에 혈청 PCT의 경계값이 앞선 연구보다 혈청 PCT의 경계값이 다소 높았던 것으로 판단된다(경계값: 1.72 ng/mL).

본 연구에 참여한 106명 중, 배양 검사 실시 후 임상적 판단아래 경험적 항생제 투약을 시행한 환자는 83명(78.3%)이었다. 이 중 혈액배양검사서 균혈증이 확인된 17명(20.5%)을 제외한 66명(79.5%)의 환자는 혈액배양검사 결과 음성인 균혈증 확인되지 않은 환자였다. 또한, 항생제를 사용하지 않은 23명의 환자 중 균혈증이 확인되지 않은 22명(95.7%)을 제외한 균혈증이 확인된 1명(4.3%)은 혈액배양 검사결과가 늦어지며 초기에 적절한 항생제 투약을 처치받지 못한 환자였다. 발열을 동반한 진행성 비노생식기 암환자를 대상으로 한 소규모 연구에서, 세균성 감염과 비감염성 원인의 감별진단에 혈청 PCT가 유용하게 이용될 수 있음을 보여주었는데[26], 이는 본 연구결과와 함께 말기 암환자에서 감염증의 신속한 원인감별을 통해 적절한 항생제 투약여부를 결정하는데 혈청 PCT는 유용할 수 있음을 보인 연구결과이다. 특히 본 연구에서는 혈청 PCT는 혈액배양 양성결과 예측에 특이도가 높은 진단검사법으로서(민감도 50.0%, 특이도 81.8%), 비감염성 원인에서 항생제 남용을 막는데 혈청 PCT의 측정이 유용하게 이용될 수 있음을 보여주었다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다: 첫째, 혈액배양검사의 높은 위음성률과 잠재적 감염에 취약한 말기 암환자를 대상으로 혈액배양검사 결과에 의지하였다는 점이다. 최근 균혈증 진단을 위하여 혈액배양검사와 함께 방사선 검사 및 의사의 임상적 판단, 생체 징후 등을 이용하는 연구가 보고된 바 있으나, 현재까지 혈액배양검사법은 균혈증 진단의 표준검사법으로 인식되어 있다. 둘째, 본 연구는 후향적 자료수집을

통한 연구로서, 혈청 PCT 수치에 영향을 미칠 수 있는 비만, 죽상동맥경화증 등에 대한 조사가 이루어지지 못하였다. 셋째, 감염과 무관하게 기저치가 높은 말기 혹은 전이를 동반한 암환자에서 PCT값의 연속 측정을 통한 관련성을 살펴 보지 못하였다. 또한, PCT 수치에 의한 균혈증의 판단과 그에 따른 항생제의 처방이 실제 임상지표에 긍정적인 영향을 미치는지에 대한 전향적 관찰이 없었다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 말기 고형암환자에서 혈액배양검사 양성결과 예측에 혈청 PCT가 유용한지에 대하여 알아보고, 이를 통하여 균혈증의 조기 진단 및 신속한 항생제 치료 여부를 결정하는데 혈청 PCT의 유용성을 검증한 드문 연구이다. 혈청 PCT 측정은 감염증의 감별진단에도 유용하게 쓰일 수 있으며, 이를 통하여 불필요한 항생제 남용을 줄이는데 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

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

ORCID

Jungeun Kim, <https://orcid.org/0000-0002-8079-0908>

Youn Seon Choi, <https://orcid.org/0000-0003-2406-5848>

Juneyoung Lee, <https://orcid.org/0000-0001-8073-9304>

In Cheol Hwang, <https://orcid.org/0000-0003-4677-5525>

REFERENCES

- Torres VB, Azevedo LC, Silva UV, Caruso P, Torelly AP, Silva E, et al. Sepsis-associated outcomes in critically ill patients with malignancies. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1185-92.
- Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1572-8.
- Nielsen SL, Lassen AT, Gradel KO, Jensen TG, Kolmos HJ, Hallas J, et al. Bacteremia is associated with excess long-term mortality: a 12-year population-based cohort study. *J Infect* 2015;70:111-26.
- Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med* 1990;113:495-500.
- Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *Croat Med J* 2012;53:30-9.
- Paolucci M, Landini MP, Sambri V. Conventional and molecular techniques for the early diagnosis of bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 Suppl 2:S6-16.
- Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 2014;5:154-60.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1313-6.
- Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Kaplan M, Aronson D, Azzam ZS, et al. Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis. *Am J Emerg Med* 2014;32:448-51.
- Arai T, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, Oomura T, Hoshiai A, et al. Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. *Am J Emerg Med* 2014;32:330-3.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
- Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kränzlin M, Müller-Brand J, et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer* 2010;116:31-40.
- Avrillon V, Locatelli-Sanchez M, Folliet L, Carbonnaux M, Perino E, Fossard G, et al. Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infect Disord Drug Targets* 2015;15:57-63.
- Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M; Italian Network for Supportive Care in Oncology (NCSO). Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol* 2016;39:174-80.
- Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat* 2011;43:176-80.
- Sandri MT, Passerini R, Leon ME, Peccatori FA, Zorzino L, Salvatici M, et al. Procalcitonin as a useful marker of infection in hemato-oncological patients with fever. *Anticancer Res* 2008;28:3061-5.
- Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004;100:2462-9.
- Vincenzi B, Fioroni I, Pantano F, Angeletti S, Dicunzio G, Zoccoli A, et al. Procalcitonin as diagnostic marker of infection in solid tumors patients with fever. *Sci Rep* 2016;6:28090.
- Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B, Engström G, Melander O, Schiopu A. Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men: a prospective population-based study. *BMC Med* 2013;11:180.
- Cancer Control Act (Law No. 11690, 2013) (R.O.Korea).
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE,

- McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
23. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:239-55.
24. Kim BN. Blood cultures: principles and practices. *Infect Chemother* 2007;39:111-6.
25. Tulek B, Koylu H, Kanat F, Arslan U, Ozer F. Serum C-reactive protein and procalcitonin levels in non-small cell lung cancer patients. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013;17:68-72.
26. Yaegashi H, Izumi K, Kitagawa Y, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, et al. Differential diagnosis between bacterial infection and neoplastic fever in patients with advanced urological cancer: the role of procalcitonin. *Int J Urol* 2014;21: 104-6.
27. Patout M, Salaün M, Brunel V, Bota S, Cauliez B, Thiberville L. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem* 2014;47:263-7.
28. MacDonald N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. *J Support Oncol* 2007;5:157-62; discussion 164-6, 183.