산소 치료가 필요한 COVID-19 노인 환자의 특성

조우성^{ID}, 하철민^{ID}, 김경욱^{ID}, 이형주^{ID}

의료법인 한전의료재단 한일병원 응급의학과

Characteristics of Elderly Patients Who Require Oxygen Therapy

Woo-Sung Jo, Chul-Min Ha, Kyung-Wook Kim, Hyoung-Ju Lee

Department of Emergency Medicine, Hanil General Hospital, Seoul, Korea

Background: In the context of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and the continuous appearance of mutant strains, accurate selection of patients to be hospitalized is very important for the efficient use of limited medical resources.

Methods: We analyzed the characteristics of an oxygen therapy group in 540 hospitalized COVID-19 patients over 50 years old with mild to moderate severity.

Results: 119 patients (22.0%) were in the oxygen therapy group, and the proportion of elderly patients was high. Fever, tachypnea, myalgia, and dyspnea were common in this group. Of these patients, 118 (99.1%) had pneumonia, so remdesivir was administered to 110 (92.4%), and dexamethasone was given to 89 (74.8%). On multivariable logistic regression analysis, age was a risk factor for oxygen therapy with an odds ratio (OR) of 1.20 at a 95% confidence interval (CI) of 1.13-1.26. Tachypnea, dyspnea, low E gene cycle threshold, and increased presepsin, ferritin, and procalcitonin levels were also identified as risk factors for oxygen therapy. In the subsequent receiver operating characteristic curve analysis, the area under the curve of age for the prediction of oxygen therapy was 0.788 (95% CI 0.744-0.831, $P < 0.001$). At a cutoff value of 68.5 years old, age showed a sensitivity of 75.0% and a specificity of 71.9%, which are more predictive for oxygen therapy than presepsin, C-reactive protein (CRP), or ferritin.

Conclusion: In patients over 50 years old with mild to moderate COVID-19, age is useful, especially at the cut-off value of 68.5 for predicting the risk of oxygen therapy.

Key Words: COVID-19, Elderly, Oxygen therapy, Risk factors

서론

2020년 2월 세계보건기구(world health organization, WHO)는 중국 우한에서 보고된 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 의한 감염증을 2019년 코로나바이러스감염증(corona virus disease 2019, COVID-19)으로 명명

했다. 이후 COVID-19는 빠르게 확산되어, 2021년 8월 기준 전 세계적으로는 약 1억9천9백만 명의 환자와 420만 명의 사망자, 그리고 국내에서는 20만 명 이상의 환자와 2,100여 명의 사망자가 확인되었다[1,2].

COVID-19의 주요 문제는 현재까지 효과적인 치료제가 개발되지 않은 점, 감염재생산지수가 2.2-3.3으로 확산 가능성이 존재하는 점, 그리고 백신 효과를 감소시키는 변이 바

Received September 2, 2021; revised October 20, 2021; accepted October 29, 2021.

Corresponding author: Hyoung-Ju Lee, Department of Emergency Medicine, Hanil General Hospital, 308, Uicheon-ro, Dobong-gu, Seoul 01450, Korea. E-mail: 17510001@hanilmed.net

Copyright © 2021 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.

이러스의 지속적인 출현이다[3-5]. 이러한 질병의 특징에 따라, 국내에서도 집단 감염이 반복되고 있고, 정부와 의료계, 특히 일선 보건소와 병원에서 많은 노력을 했음에도 불구하고, 환자는 증가하는 추세이다.

현재 질병관리청에 의해 운용중인 COVID-19 확진 환자의 배정을 위한 환자 분류 체계를 살펴보면 초기 산소 요구량은 병상 배정을 위한 중증도 분류의 가장 중요한 기준이 되고 있다[6].

산소요법(oxygen therapy)이 불필요한 무증상이거나 저위험의 경증 환자는 생활치료센터로, 위험인자를 가진 경증 환자와 비강 캐놀라 또는 산소마스크를 통한 저유량의 산소요법이 필요한 중등증 환자는 감염병 전담병원으로, 고유량 또는 기계호흡을 통한 산소요법을 필요로 하는 중증 환자는 국가지정 입원치료 병상 및 중증환자 전담치료 병상으로, 임신부, 투석환자, 이식환자 등의 특수환자는 별도로 배정하고 있다.

그러나 지속적인 변이 바이러스의 출현과 예측 불가한 소규모 집단 감염의 속출에 따른 환자 급증 상황에서 환자의 수요를 병상 공급이 따라가지 못하는 위기 상황이 발생하면, 환자를 중증도에 따라 분류하고, 병상을 배정하는 기준의 중요성은 더욱 커진다. 산소요법 이상을 필요로 하는 중등증 또는 중증환자의 치료에는 생활치료센터에서 경과 관찰이 가능한 무증상 또는 경증의 환자보다 많은 의료자원이 필요하기 때문이다. 따라서 환자를 초기에 분류하는 기준의 적절성 여부에 대한 지속적인 고찰이 필요하다.

이전에 보고된 COVID-19 관련 국내의 후향적인 연구들에 의하면, 164명의 산소요법이 필요한 환자군에 대한 분석에서 65세 이상의 연령, 열감, 호흡곤란 등의 증상이나 증가된 C반응단백질(C-reactive protein, CRP), 가슴 X선(chest x-ray) 이상, 증상 발생 후 입원까지 5일 이상의 기간은 입원 후 3일 이내 산소 요구량 발생의 위험 인자이며[7], 136명의 경증 폐렴군에 대한 분석에서는 고령, 치매, 비만, 높은 폐렴 중증도 점수, 높은 CRP, 페리틴(ferritin), 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 및 낮은 림프구(lymphocyte) 수준은 입원 중 산소 요구량의 증가와 관련이 있다고 하였다[8]. 또한 65세 이상 중등증 및 중증의 입원 환자 98명을 대상으로 한 분석에서는 80세 이상의 연령 및 높은 CRP는 사망 및 고유량 산소요법 또는 기계호흡의 위험인자로 보고하였다[9].

또한 2020년 3월부터 6월까지 미국의 워싱턴 및 일리노이 주에 소재한 종합병원에서 입원치료를 받은 18세 이상의

COVID-19 환자 1095명을 대상으로 한 후향적 연구에서는 입원 시점에서 실내 공기 중 산소 포화도 92% 미만 또는 분당 호흡수 22회 초과는 입원 환자의 사망률 증가와 관련이 있음을 보고하였으며[10], 특히 국내 대구지역의 병원에서 대규모의 집단감염이 발생하였던 2020년 2월에서 4월까지의 기간에 입원치료를 받았던 65세 이상의 환자 248명을 대상으로 한 연구에서는 연령, 높은 CRP, LDH 및 총 증상 수를 중증 질환의 위험요소로 제시한 바 있다[11].

그러나 평균수명의 증가로 2020년 7월 기준 65세 이상 국내 노인 인구가 전체 인구 5,167만명 중 868만 명(16.8%)을 차지할 정도로 높아졌고[12], 질환의 특성상 입원치료가 필요하지 않은 경증 환자의 비율이 90.9%로 높음을 감안할 때[13], 노인 환자 중에서도 산소요법의 위험이 높은 환자군을 환자 분류 단계에서 보다 정확히 식별할 수 있다면 불필요한 입원을 막고 병상부족으로 인한 의료재난 상황을 방지하는데 도움이 될 것이다.

따라서 본 연구에서는 고위험 경증 환자와 저유량의 산소요법을 필요로 하는 중등증의 COVID-19 환자를 치료하는 감염병 전담병원에 입원한 50세 이상 환자에서 산소요법이 필요한 환자군의 특성을 분석하여 새로이 진단된 노인 환자에 대한 입원치료를 결정함에 있어 중요하게 고려해야 할 요소를 확인하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2021년 1월 14일부터 2021년 9월 19일까지 본원의 감염병 전담병상에 배치되어 입원치료를 받은 COVID-19 환자 834명 중 50세 미만 290명, 자료가 불충분한 환자 4명을 제외한 540명을 대상으로 하였다(Figure 1).

2. 연구 방법

입원은 신종감염병 중앙 임상위원회의 코로나바이러스감염증-19 대응 지침(지자체용) 제10판[6]을 기준으로 하여 실시간역전사중합효소연쇄반응(real time reverse transcription polymerase chain reaction, real time RT-PCR) 검사법으로 확진된 COVID-19 환자 중 65세 이상, 의식저하 또는 호흡곤란, 해열제로 조절되지 않는 38도 이상의 발열, 조절되지 않는 당뇨병, 만성콩팥병, 만성 폐쇄성 폐질환, 심혈관질환의 과거력 중 한 가지 이상의 조건에 해당하면서 실내 공기로서 산소포화도 90% 이상을 유지하기 위하여 산소 공급이 필요

Figure 1. The flow diagram of study process.

없거나, 비강 캐놀라 또는 산소마스크를 통한 저유량의 산소요법이 필요한 경증 또는 중증증의 환자를 대상으로 하였고, 본원의 격리 병상에서 치료가 불가능한 투석환자, 임산부, 이식환자는 대상에서 제외하였다.

또한 고유량 이상의 산소요법이 필요한 중증으로 진행하거나 본원의 격리 병상에서 치료가 불가능한 투석이 필요한 만성콩팥병의 급성 악화 또는 치료에 반응이 없는 지속적인 발열 및 빈호흡 등의 증상이 있는 경우는 타원으로 전원 조치하였다.

치료는 코로나19 대응지침 의료기관용 1-2판(2차 수정)에 근거하여 보존적 치료를 기반으로 하되, 기준에 부합할 경우 렘데시비르(remdesivir), 덱사메타손(dexamethasone), 및 항생제를 사용하였다[3].

입원 기간 중 실내 공기로 90% 이상의 산소포화도를 유지하기 위해 산소 공급이 필요하였던 경우를 산소의 유량이나 공급 기간에 관계없이 산소요법이 필요한 환자군으로 정의하였고, 가슴 X선 혹은 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 폐렴 소견이 있고, 실내 공기로 산소포화도 94% 이하이면서 산소요법이 필요하며 증상 발생 후 10일이 경과되지 않았다면 렘데시비르를 1일차에 200 mg 1회 및 2-5일차에 100 mg를 24시간마다 정맥 투여하였다. 또한 이러한 환자 중 3 L/min 이상의 산소가 요구되는 경우 덱사메타손을 10일간 6 mg씩 24시간마다 정맥 투여하였고, 영상 검사상 세균성 폐렴이 의심되는 경우 경험적 항생제를, 혈액 배양 검사상 세균이 검출된 경우에는 감수성에 따른 항생제를 투여하였다.

퇴원 기준은 동일 지침을 기준으로, 무증상 환자는 확진일로부터 10일이 경과하여 이 기간 동안 임상증상이 없는 경

우 또는 24시간 이상의 간격으로 RT-PCR 검사 결과가 연속 2회 음성인 경우로 하였고, 유증상 환자는 증상 발생 후 10일 이상 경과 시점에서 24시간 이상 해열을 위한 치료 없이도 발열이 없으며 임상증상 호전을 보이거나 24시간 이상 간격으로 시행한 RT-PCR 검사 결과가 연속 2회 음성이며, 임상 증상 호전을 보이며 해열 치료 없이 발열이 없는 경우를 기준으로 하였다.

본원 의무기록을 바탕으로 상기 환자군의 입원 시 연령, 성별, 병력, 흡연력, 임상증상, 활력징후, 생물표지자, 임상적 경과 등을 후향적으로 조사했고, 이를 바탕으로 50세 이상 COVID-19 환자 중 산소요법이 필요한 환자군의 특성을 대조군과 비교하여 분석하였다.

병력의 조사 범위는 환자의 보고 및 본원 내원력을 가진 환자의 경우 본원 의무기록에서 확인되는 과거력을 기반으로 하되, 의사로부터 진단을 받았거나 치료 중인 당뇨병, 고혈압, 심혈관질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 뇌혈관질환, 만성콩팥병은 그대로 기입하고, 치료가 필요하거나 완치되었으나 치료에 따른 합병증으로 지속적인 치료가 필요한 암은 암(malignancy)으로, 기타 WHO의 정의에 따라[14] 3개월 이상 지속되고 회복이 어려운 병리 상태를 가지며, 후유 장애 등으로 장기적인 치료 및 관찰 등이 요구되는 기타의 질환을 기타 만성질환으로 기재하였다. 이중 당뇨병은 입원 후 검사에서 당화혈색소(hemoglobin A1c, HbA1c)가 6.5% 이상으로 확인된 경우를 포함시켰다.

이 연구는 본원 임상시험심사위원회 승인을 받았고, 후향적 연구로 사전 동의가 제외되었다.

3. 통계분석

수집된 자료를 바탕으로 SPSS V26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용해 통계적 분석을 시행했다. 연속 변수는 평균, 표준편차를 표시하고 독립 t-검정(Student's t-test) 시행하였으며 범주형 변수는 개수와 백분율을 표시하고 카이제곱 검정(chi-square test) 혹은 Fisher의 정확 검정(Fisher's exact test)을 시행하였다. 이를 바탕으로 산소요법의 위험인자를 단순 로지스틱 회귀분석(simple logistic regression analysis)을 통해 선별하였고, 이 중 독립적인 위험인자를 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 통해 식별하였다. 또한 산소요법에 대한 예측력을 검증하기 위해 수신기작동특성곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve) 분석을 시행하여 $P < 0.05$ 인 0.7 이상의 곡선하면적(area under the curve, AUC)를 갖는 변수에 대해서는 유든 지수(Youden index)를 사용하여 절단값

(cutoff value)을 확인하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 일반적 특징

연구대상 환자 540명의 평균 연령은 66.1 ± 6.4 세로 남성 271명(50.2%), 여성이 269명(49.8%)이었고, 만성질환을 가진 환자는 371명(68.7%)으로 고혈압(43.3%), 당뇨(24.3%), 심혈관질환(9.3%), 만성 폐쇄성 폐질환(3.5%) 순의 빈도를 보였다(Table 1).

입원 시 증상은 기침이 가장 흔하고(59.8%), 근육통(41.9%), 가래(36.6%), 인후통(31.1%), 열감(30.6%) 순의 빈도를 보였으며, 증상이 없는 환자도 125명(23.1%)이었다(Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of patients

Variable	Oxygen therapy			P-value*
	Total (N=540)	Yes (N=119)	No (N=421)	
Age, yr (mean $\pm$ SD)	66.1 $\pm$ 6.4	70.8 $\pm$ 4.4	64.8 $\pm$ 6.2	<0.001 [†]
50-54	23	2 (9)	21 (91)	
55-59	44	5 (11)	39 (89)	
60-64	97	14 (14)	83 (86)	
65-69	174	35 (20)	139 (80)	
70-74	113	30 (27)	83 (73)	
75-79	76	27 (36)	49 (64)	
80-84	13	6 (46)	7 (54)	
Sex				0.790
Male	271	61 (22.5)	210 (77.5)	1.000
Female	269	58 (21.6)	211 (78.4)	1.000
Comorbidity				
HTN	224	67 (29.9)	157 (70.1)	<0.001
DM	131	31 (23.7)	100 (76.3)	0.606
CVD	50	14 (28.0)	36 (72.0)	0.286
COPD	19	5 (26.3)	14 (73.7)	0.583 [‡]
CVA	14	4 (28.6)	10 (71.4)	0.521 [‡]
CKD	2	0 (0.0)	2 (100.0)	1.000 [‡]
Malignancy	11	2 (18.2)	9 (81.8)	1.000 [‡]
Etc.	171	40 (23.4)	131 (76.6)	0.605
None	169	28 (16.6)	141 (83.4)	0.039
Smoking				0.029
Current	42	14 (33.3)	28 (66.7)	
Ex.	39	13 (33.3)	26 (66.7)	
Never	217	92 (20.0)	367 (80.0)	

Data is presented as number (% left subtotal), unless otherwise indicated.

N, patient numbers; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVA, cerebrovascular accident; CKD, chronic kidney disease.

*P-value by Chi-square test. [†]P-value by Student's t-test. [‡]P-value by Fisher's exact test.

Table 2. Clinical characteristics of patients

Variable	Oxygen therapy			P-value*
	Total (N=540)	Yes (N=119)	No (N=421)	
Vital sign				
BT ≥ 37.5	85	26 (30.6)	59 (69.4)	0.038
SBP ≤ 90 or DBP ≤ 60	15	8 (53.3)	7 (46.7)	0.007
RR ≥ 22	19	10 (52.6)	9 (47.4)	0.003 [†]
Symptom				
Febrile sensation	127	35 (27.6)	92 (72.4)	0.086
Chills	57	16 (28.1)	41 (71.9)	0.245
Myalgia	174	54 (31.0)	120 (69.0)	<0.001
Headache	58	18 (31.0)	40 (69.0)	0.080
Cough	248	60 (24.2)	188 (75.8)	0.265
Sputum	152	40 (26.3)	112 (73.7)	0.133
Dyspnea	44	38 (86.4)	6 (13.6)	<0.001
Hemoptysis	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1.000 [†]
Chest discomfort	14	3 (21.4)	11 (78.6)	1.000 [†]
Rhinorrhea	31	4 (12.9)	27 (87.1)	0.206
Stuffy Nose	10	2 (20.0)	8 (80.0)	1.000 [†]
Epistaxis	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1.000 [†]
Anosmia	24	2 (8.3)	22 (91.7)	0.098
Ageusia	20	6 (30.0)	14 (70.0)	0.410 [†]
Sore throat	129	25 (19.4)	104 (80.6)	0.404
Voice change	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1.000 [†]
Abdominal pain	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0.392 [†]
Diarrhea	17	7 (41.2)	10 (58.8)	0.071 [†]
Indigestion	6	1 (16.7)	5 (83.3)	1.000 [†]
Dizziness	8	0 (0.0)	8 (100.0)	0.210 [†]
Diaphoresis	3	0 (0.0)	3 (100.0)	1.000 [†]
General weakness	15	3 (20.0)	12 (80.0)	1.000 [†]
No symptom	125	17 (13.6)	108 (86.4)	0.009

Data is presented as number (% left subtotal), unless otherwise indicated.

N, patient numbers; BT, body temperature (as $^{\circ}\text{C}$); SBP & DBP, systolic & diastolic blood pressures (as mmHg); RR, respiratory rate (as per minute).

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

2. 산소요법이 필요한 환자군의 특성

산소요법을 필요로 한 환자는 119명(22.0%)으로 그렇지 않은 환자 421명(78.0%)에 비해 유의하게 연령이 높고 (70.8 ± 4.4 세 vs 64.8 ± 6.2 세, $P < 0.001$), 고령일수록 환자의 비율이 증가하는 경향을 보였으며, 성별에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다(51.3% vs 48.7% , $P = 0.790$) (Table 1).

과거력으로는 고혈압을 가진 환자의 비율이 산소요법이 필요한 환자군에서 유의하게 높았고(56.3% vs 37.3% , $P < 0.001$), 당뇨병(26.1% vs 23.8% , $P = 0.606$) 및 심혈관질환(11.8% vs 8.6% , $P = 0.286$), 만성 폐쇄성 폐질환은(4.2% vs 3.3% , $P = 0.583$) 통계적 유의성이 없었으나 흡연력이 있는 환자의 비율은 산소요법이 필요한 환자군에서 유의하게 높

았다(22.7% vs 12.8% , $P = 0.029$).

또한 입원 시 37.5°C 이상의 체온(21.8% vs 14.0% , $P = 0.038$), 수축기 혈압 90 mmHg 이하 또는 이완기 혈압 60 mmHg 이하(6.7% vs 1.7% , $P = 0.007$), 분당 22회 이상의 호흡 수(8.4% vs 2.1% , $P = 0.003$)를 보이는 환자는 산소요법이 필요한 환자군에서 유의하게 높은 비율을 보였다.

환자가 호소하는 증상으로는 근육통(45.4% vs 28.5% , $P < 0.001$), 호흡곤란(31.9% vs 1.4% , $P < 0.001$)은 산소요법이 필요한 환자군에서 유의하게 비율이 높았고, 열감(29.4% vs 21.9% , $P = 0.086$), 오한(13.4% vs 9.7% , $P = 0.245$), 기침(50.4% vs 44.7% , $P = 0.265$), 가래(33.6% vs 26.6% , $P = 0.133$), 등의 비율 또한 높았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

무증상 환자는 산소요법이 필요한 환자군에서 대조군보다 유의하게 적었다(14.3% vs 25.7%, $P=0.009$).

산소요법이 필요한 환자군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하게 증가된 생물표지자는 프리셉신(presepsin), ferritin, CRP, 프로칼시토닌(procalcitonin) 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC), 프로트롬빈시간(prothrombin time international normalized ratio, PT INR), 아스파르트산아미노기전달효소(aspartate transaminase, AST), LDH, 트로포닌 I (Troponin I), HbA1c였으며, E유전자 역치사이클(E gene cycle threshold, E gene Ct), 절대림프구수(absolute lymphocyte count, ALC), 혈소판(platelet, PLT), 알부민(albumin)은 유의하게 감소되어 있었다(Table 3).

또한 통계적 유의성은 없었으나 산소요법이 필요한 환자군에서 백혈구(white blood cell, WBC), D이합체(d dimer),

혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌(creatinine, Cr), 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 뇌나트륨배설펩타이드(brain natriuretic peptide, BNP), 크레아틴인산화효소MB동종효소(creatine kinase myocardial band isoenzyme, CK-MB), 크레아틴인산화효소(creatine phosphokinase, CPK)가 증가된 경향을 보였다.

3. 임상적 경과

산소요법이 필요한 환자군에서 입원 시 또는 입원 후 폐렴이 진단된 환자는 118명으로 대조군 204명 대비 유의하게 높았고(99.2% vs 48.5%, $P<0.001$), 폐렴이 진단되지 않은 환자는 1명에 불과하였다. 이 중 램데시비르를 투여한 환자는 110명(92.4%), 텍사메타손을 투여한 환자는 89명(74.8%)이었다. 또한 치료 중 산소요법이 필요한 환자군에서 21명(17.6%)의 환자가 산소 요구량의 증가로, 1명(0.84%)은 조절

Table 3. Laboratory findings of patients

Variable	Oxygen therapy			P-value*
	Total (N=540)	Yes (N=119)	No (N=421)	
E gene (Ct)	20.8±6.5	19.3±6.2	21.3±6.5	0.020
Presepsin (pg/mL)	258.3±181.3	332.4±167.8	237.4±179.7	<0.001
Ferritin (ng/mL)	223.9±252.3	336.8±273.2	192.0±236.9	<0.001
CRP (mg/L)	22.3±37.6	44.5±55.6	16.1±27.7	<0.001
Procalcitonin (ng/mL)	0.0±0.1	0.1±0.2	0.0±0.0	0.010
ESR (mm/hr)	29.8±21.2	36.8±20.9	27.8±21.0	<0.001
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.2±2.0	5.5±2.5	5.1±1.8	0.165
ANC (μL)	3,487.1±1,788.7	3,913.0±2,316.1	3,366.7±1,591.5	0.017
ALC (μL)	1,166.2±484.7	1,031.2±405.1	1,204.3±498.7	<0.001
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	199.7±62.2	184.4±64.7	204.1±60.9	0.002
PT (INR)	1.1±0.1	1.1±0.2	1.0±0.1	0.020
D-dimer (ng/mL)	315.1±566.6	344.5±270.6	306.8±625.4	0.521
BUN (mg/dL)	14.4±6.6	15.0±5.9	14.2±6.8	0.202
Creatinine (mg/dL)	0.79±0.36	0.84±0.19	0.78±0.39	0.118
AST (IU/L)	35.9±24.0	41.4±21.2	34.4±24.5	0.002
ALT (IU/L)	31.0±29.7	32.1±21.5	30.7±31.6	0.664
LDH (IU/L)	222.2±81.8	268.3±113.2	209.2±64.9	<0.001
BNP (pg/mL)	34.669±51.058	34.807±36.320	34.629±54.543	0.973
Troponin I (ng/mL)	0.005±0.009	0.007±0.005	0.005±0.009	0.036
CK-MB (ng/mL)	1.7±2.2	1.8±2.2	1.7±2.2	0.581
CPK (U/L)	131.1±207.2	162.4±259.6	122.2±189.2	0.117
Albumin (g/dL)	4.2±0.4	4.1±0.4	4.3±0.4	<0.001
HbA1c (%)	6.1±1.1	6.3±1.1	6.0±1.1	0.042

Data is presented as mean±SD.

N, patient numbers; Ct, cycle threshold; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; PLT, platelet; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; BNP, brain natriuretic peptide; CK-MB, creatine kinase myocardial band; CPK, creatine phosphokinase; HbA1c, hemoglobin A1c.

*P-value by Student's t-test.

되지 않는 빈호흡으로 전원되었으며, 대조군에서의 전원 사유는 혈액투석(1명) 및 치료에 반응하지 않은 발열(1명)이었다(Figure 1). 재원기간은 산소요법이 필요한 환자군에서 15.7 ± 5.8 일로 대조군 11.8 ± 3.4 일보다 길었고, 이는 통계적으로 유의하였다($P < 0.001$).

4. 산소요법의 위험인자

상기의 통계적 검정을 통해 $P < 0.05$ 로 산소요법이 필요한 환자군에서 유의한 값을 보이는 변수들을 단순 로지스틱 회귀분석을 통해 선별하였고, 다중 로지스틱 회귀분석으로 교란변수의 영향을 보정한 결과, 연령은 교차비 1.20 (95% CI, confidence interval 1.13-1.26, $P < 0.001$), 입원 시 분당 22회 이상의 호흡수는 교차비 8.58 (95% CI 1.45-50.92, $P = 0.018$), 호흡곤란은 교차비 28.55 (95% CI 7.19-113.44, $P < 0.001$), 생물표지자 중 낮은 E gene Ct 및 증가된 presepsin, ferritin, procalcitonin은 산소요법의 위험인자임을 확인하였다(Table 4).

이어 다중 로지스틱 회귀분석에서 산소요법의 위험인자로 확인된 연령, presepsin, ferritin, procalcitonin 및 비교를 위해

E gene Ct의 역수를 위한 값과, 다른 연구에서 위험인자로 보고된 CRP와 troponin I를 추가하여 ROC 곡선을 비교 분석한 결과, 연령은 AUC가 0.788 (95% CI 0.744-0.831, $P < 0.001$)으로서, 절단값 68.5세에서 민감도 75.0%, 특이도 71.9%로 presepsin (AUC 0.770, 95% CI 0.721-0.819, $P < 0.001$), CRP (AUC 0.753, 95% CI 0.705-0.800, $P < 0.001$), ferritin (AUC 0.723, 95% CI 0.670-0.776, $P < 0.001$)보다 산소요법이 필요한 환자군에 대한 예측력이 높은 변수임을 확인하였다(Table 5, Figure 2). 그러나 산소요법의 위험인자로 확인되었던 procalcitonin, 1/E gene Ct은 AUC가 0.7 미만으로 산소요법에 대한 예측력은 저조하였다.

고 찰

COVID-19의 증상은 발열, 근육통, 두통, 기침, 호흡곤란, 후각 또는 미각상실, 인후통, 설사, 메스꺼움 또는 구토로 다양하며[15], 그 중증도의 범위 또한 무증상 또는 폐렴이 없는 경증에서부터(81%) 호흡곤란 및 저산소증 또는 50% 이상 폐 침범을 보이는 폐렴을 동반한 중등증(14%), 호흡부전 또

Table 4. Risk factors for oxygen therapy (N=540)

Variable	Simple logistic regression		Multiple logistic regression	
	OR (95% CI)	P-value*	OR (95% CI)	P-value [†]
Age, yr (Mean±SD)	1.20 (1.15-1.25)	<0.001	1.20 (1.13-1.26)	<0.001
HTN	2.17 (1.43-3.27)	<0.001	1.56 (0.73-3.35)	0.254
Comorbidity	1.64 (1.02-2.62)	0.04	1.08 (0.45-2.58)	0.856
Smoking (Current or Ex.)	1.99 (1.01-3.94)	0.047	0.74 (0.20-2.79)	0.658
BT ≥ 37.5	1.72 (1.03-2.87)	0.04	1.16 (0.53-2.50)	0.713
SBP ≤ 90 or DBP ≤ 60	4.26 (1.51-12.01)	0.006	1.02 (0.10-10.44)	0.985
RR ≥ 22	4.20 (1.67-10.59)	0.002	8.58 (1.45-50.92)	0.018
Myalgia	2.08 (1.37-3.17)	<0.001	1.79 (0.90-3.57)	0.095
Dyspnea	32.45 (13.28-79.28)	<0.001	28.55 (7.19-113.44)	<0.001
Symptom	2.07 (1.18-3.62)	0.011	1.01 (0.41-2.54)	0.975
E gene (Ct)	0.92 (0.87-0.97)	0.004	0.95 (0.91-0.99)	0.021
Presepsin (pg/mL)	1.03 (1.01-1.04)	<0.001	1.02 (1.01-1.03)	<0.001
Ferritin (ng/mL)	1.01 (1.01-1.02)	<0.001	1.01 (1.01-1.02)	<0.001
CRP (mg/L)	1.02 (1.01-1.02)	<0.001	1.00 (0.99-1.01)	0.997
Procalcitonin (ng/mL)	3.020 (0.053-17.820)	<0.001	1.01 (1.01-1.04)	0.018
ESR (mm/hr)	1.02 (1.01-1.03)	<0.001	1.01 (0.99-1.03)	0.282
PT (INR)	26.61 (3.08-229.55)	0.003	2.21 (0.08-60.64)	0.639
LDH (IU/L)	1.01 (1.01-1.01)	<0.001	1.00 (1.00-1.01)	0.297
Albumin (g/dL)	0.34 (0.21-0.56)	<0.001	0.98 (0.44-2.20)	0.964

N, patient numbers; OR, odds ratio; CI, confidence interval; HTN, hypertension; BT, body temperature (as °C); SBP & DBP, systolic & diastolic blood pressures (as mmHg); RR, respiratory rate (as per minute); CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; LDH, lactate dehydrogenase.

*P-value by simple logistic regression analysis. [†]P-value by multiple logistic regression analysis.

Table 5. ROC curve analysis for the prediction of oxygen therapy (N=540)

Variable	AUC (95% CI)	Cut-off	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	P-value*
Age, yr (mean±SD)	0.788 (0.744-0.831)	68.5	75.0%	71.9%	<0.001
Presepsin (pg/mL)	0.770 (0.721-0.819)	254.5	72.2%	72.8%	<0.001
CRP (mg/L)	0.753 (0.705-0.800)	10.7	70.4%	69.2%	<0.001
Ferritin (ng/mL)	0.723 (0.670-0.776)	182.2	65.7%	66.4%	<0.001
Troponin I (ng/mL)	0.707 (0.653-0.760)	0.004	68.5%	65.0%	<0.001
Procalcitonin (ng/mL)	0.637 (0.575-0.699)	0.025	57.4%	60.3%	<0.001
1/E gene (Ct)	0.591 (0.530-0.652)	0.055	51.9%	63.1%	0.004

ROC, receiver operating characteristic; N, patient numbers; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; Ct, cycle threshold.

*P-value by ROC curve analysis.

Figure 2. The ROC curves for the prediction of oxygen therapy (n=540). The age shows the best predictability for oxygen therapy, especially at the point of maximum sensitivity (75.0%) & specificity (71.9%). CRP, C-reactive protein.

는 쇼크를 동반한 중증으로(5%) 넓다고 보고되어 있으나 [16] 최근 보고에 따르면 무증상 감염의 빈도는 유행 초기에 비해 매우 높을 것으로 추정된다[17].

이전 연구들에 따르면 환자의 중증도와 관련되는 요소로는 고령[7,18], 당뇨병, 발열, 실내 공기 중 산소 포화도 저하[19] 및 증가된 d-dimer, CRP, procalcitonin, presepsin, LDH, Troponin I, ferritin, CPK 및 감소된 ALC [20-25] 등이 제시되었다.

또한 중환자실 입원이 필요하지 않은 환자의 경우 재원기간은 연령에 비례하는 경향을 보이며[26], 산소요법 이상의 치료가 필요한 환자의 재원기간은 유의미하게 길다고 보고되었다[3].

질병관리청의 COVID-19 환자 8,976명에 대한 임상정보 분석에 따르면, 50세 미만의 환자 98.5%에서 산소요법이 필요하지 않았으나, 50대 이상에서는 산소요법 이상의 치료가

필요하였던 확진자의 비율이 연령 증가에 따라 높아지는 경향을 보였으며, 80대 이상 환자에서는 전체의 58.2%에서 산소요법 이상의 치료가 필요하다고 하였다. 또한 90.9%는 산소요법 없이 경증 상태로 격리가 해제되었으나, 입원 시 산소요법이 필요하였던 환자 중 37.6%는 기계호흡을 하거나 사망하였으며, 기계호흡 환자 중 61.5%는 사망하였다고 보고되었다[13].

본 연구에서는 노인 환자에 있어 산소치료의 위험인자를 확인하기 위하여 대상군을 50세의 이상의 환자로 설정하되, 폐렴 환자나 산소요법이 필요한 환자군에 국한하지 않고 발열, 호흡곤란 등의 요주의 증상이나 만성질환 등의 위험요소를 가지고 있으나 산소 요구량이 없는 경증의 환자들과, 비강 캐놀라 또는 산소마스크를 통한 저유량의 산소요법을 필요로 하는 중증증의 환자 540명을 후향적으로 분석한 결과, 고령과 입원 시 분당 22회 이상의 호흡 수, 호흡곤란 증상 및 낮은 E gene Ct, 증가된 presepsin, CRP, 및 ferritin은 산소요법의 독립적인 위험인자임이 확인되었다.

이 중 SARS-CoV-2의 높은 바이러스 부하를 의미하는 낮은 E gene Ct는 2020년 5월에서 7월까지 바레인의 종합병원에서 입원치료를 받은 평균연령 46세인 1057명의 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 산소요법의 위험인자가 아님이 보고된 적이 있으나 본 연구에서는 다른 결과를 보였는데, 이는 해당 연구에서 환자의 평균 연령이 비교적 낮고 저자들이 연구의 한계점으로도 보고하였듯이 진단 즉시 음압 격리 병상에 입원하는 경우가 대부분인 우리나라 환자들과 달리 증상 발생일로부터 상당한 시간이 경과 후 바이러스 부하가 줄어든 상태에서 증상이 악화되어 입원한 환자가 많았기 때문으로 생각된다[27].

특히 연령은 ROC 분석 및 해석에서 기준점을 68.5세 이상으로 설정한다면 민감도 75.0% 및 특이도 71.9%로서 여타

생물표지자보다 산소요법에 대한 예측력이 우수한 역학적 지표임이 확인되었다.

이전 연구에서 유의미한 위험요소로 확인된 나머지 생물표지자는 본 연구에서는 유효한 결과를 보이지 못하였는데, 이는 본 연구에서 대상군을 50세 이상의 환자로 제한하고 무증상 또는 위험요인이 없는 경증 환자 및 고유량 산소요법 또는 기계호흡이 필요한 중증 환자는 본원의 입원대상이 아니었기 때문으로 보인다.

2021년 8월 질병관리청에서 제시하여 각급 병원에서 시행 중인 병원 입원의 주요 기준은 65세 이상의 연령, 의식저하 또는 호흡곤란, 해열제로 조절되지 않는 섭씨 38도 이상의 발열 등 주의를 요하는 증상, 조절되지 않는 당뇨 및 만성콩팥병 또는 만성 폐쇄성 폐질환 등이다. 이 중 실내 공기에서 산소포화도 90% 미만, 65세 이상의 연령, 만성질환자는 음압 병상 우선 배정의 기준이 된다[6].

그러나 2021년 8월 질병관리청의 국회 보고에 의하면 진단 시점에 생활치료 대상자로 분류되었으나 중증도 증가로 전원 된 환자 수는 2021년 4월부터 7월까지 30-60명대에 불과하다가 7월 2주차에는 109명으로 증가하였고, 3주차 161명에 이어 4주차에는 202명, 그리고 5주차에는 196명으로 빠른 증가 추세에 있다.

따라서 변이 바이러스의 지속적인 출현에 따른 질병의 추이 변화에 적절히 대응하고 효율적인 병상 배분을 위해 환자 분류 기준의 적절성 여부에 대한 지속적인 고찰은 매우 중요하다. 이에 따라 현행 기준으로 입원 대상이 아닌 경증 환자 중 고위험군을 추가로 선별하고, 입원 대상으로 분류되는 환자 중 위험도가 낮은 환자를 저 위험군으로 재분류한다면 불필요한 전원을 줄이고 병상부족 문제를 개선할 수 있을 것이다.

우리나라는 인구 1000 명당 12.3 개로 OECD 국가 평균보다 많은 병상을 보유하고 있다. 그러나 음압 사용이 가능한 격리 병상은 1,027개에 그치고 있으며[7], 지역적인 편중이 심하여 COVID-19의 대유행(pandemic)이 일어나면서 가용 병상이 급격히 줄어들었고, 특히 2020년 초반 대규모 감염이 발생한 대구 지역에서는 많은 환자들이 입원에 어려움을 겪었다.

산소요법이 필요한 중등증 이상의 환자는 경증 환자와 달리 지속적인 모니터링, 적절한 약물 사용, 급격한 악화 시 기계 호흡을 위한 기도 삽관 등 신속한 대응을 필요로 하여 많은 의료자원을 필요로 하기 때문에 이에 대한 위험인자를 정확히 파악하는 것은 한정된 의료자원을 효율적으로 배분하기 위한 필요조건이라 할 수 있다.

COVID-19는 무증상 환자의 비율이 높은 질환의 특성상, 환자가 급증하는 시기에는 확진 환자의 분류 시점에서 다양한 생물표지자를 확인할 여건이 되지 못하고, 환자의 연령, 성별, 과거력, 증상, 활력징후, 산소포화도 등 제한된 정보만을 이용할 수 있는 경우가 대부분이다. 따라서 이러한 상황에서 적용이 간편한 산소요법의 위험인자를 정확히 파악하여 환자 분류 체계에 신속히 반영한다면 효율적인 병상 배정에 도움이 될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 이전의 연구에서 확인된 바와 같이 50세 이상의 환자에 있어서 연령이 산소요법의 독립적인 위험인자임을 재확인하였고, 기준을 68.5세 이상으로 설정한다면 산소요법의 예측에 있어서도 유용한 기준이 될 수 있다는 것을 확인하였다. 또한 분당 22회 이상의 호흡수, 호흡곤란과 더불어 낮은 E gene Ct는 산소요법에 대한 예측력이 높지는 않으나 위험요인으로 작용할 수 있음이 확인되었으므로 환자 분류 시 주의 깊게 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 특히 위험요인을 가지고 있으나 증상이 없는 환자가 많은 질환의 특성상 이러한 기준들은 진단 시점에서 즉시 활용이 가능하므로, 입원 후 확인이 가능한 CRP, procalcitonin, presepsin, ferritin 등의 생물표지자들보다도 환자 분류에 유용할 것으로 판단된다.

본 연구에는 다음과 같은 제한점들도 존재한다. 첫째, 산소요법 적용을 결정하기 위한 산소포화도 측정에 동맥혈 가스분석이 아닌 맥박 산소포화도 측정기를 사용하였기 때문에 말초혈관 상태가 좋지 않은 경우나, 일시적인 저관류 상태일 때의 낮은 산소포화도 값을 기준으로 산소요구량을 과대평가하였을 수 있다. 둘째, 본 연구는 산소요구량의 정량적인 변화를 관찰하지는 않았기 때문에 중등증 이상의 환자에 있어서 산소 요구량 증가의 위험인자에 대한 추가 연구가 필요할 것이다. 셋째, 빠르게 상승한 백신 접종률의 영향으로 연구 기간 환자의 중증도가 점진적으로 감소한 것에 영향을 받았을 수 있다. 즉, 연구 후반부에 입원한 환자의 경우 고령에 의한 산소요법의 상대적인 위험도가 과소평가되었을 수 있다. 이에 대한 추가 연구 역시 필요할 것으로 생각한다. 넷째, 후향적 연구의 특성상 의무기록 분석이 가능한 입원 환자만을 대상으로 하였기 때문에 환자 분류단계에서 발생한 측정 오류에 영향을 받았을 수 있다.

이러한 제한점들에도 불구하고 본 연구에서 확인된 바와 같이 50세 이상 COVID-19 환자에 있어서 68.5세 이상의 노인은 산소요법의 고위험군으로 특별한 기저질환이 없고 실내 공기에서 산소포화도가 정상이라 할지라도, 특히 진단 시

점에서 22회 이상의 호흡수나 호흡곤란, 낮은 E gene Ct를 보인다면 환자 급증에 따른 병상 부족 상황에서 입원 치료의 우선 순위로 고려할 수 있을 것이다.

COVID-19의 대유행과 변이 바이러스의 지속적인 출현에 따른 질병의 확산 시점에서 한정된 의료자원을 효율적으로 이용하기 위하여 입원 대상이 되는 환자의 분류 체계를 정확히 수립하는 것은 매우 중요하다. 본 연구에서는 경증 또는 중등증의 50세 이상 COVID-19 환자에 있어서 68.5세 이상의 연령은 산소요법의 독립적인 위험인자이며, 높은 예측도를 가지므로, 다른 기준들과 조합하여 진단 시점에서 입원 대상을 정확히 분류하기 위한 좋은 기준이 될 수 있음을 확인하였다.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

- World Health Organization (WHO): WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: WHO; c2020. [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- Ministry of Health and Welfare: Cases of COVID-19 in Korea [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; c2021. [cited 2021 Aug 11]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do.
- Korea Disease Control and Prevention Agency: COVID-19 response guideline for medical institutions: 1-2 edition (2nd revision) [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; c2020. [cited 2021 Aug 11]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/upload/ncov/file/202101/1609820650772_20210105132411.pdf.
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021;596:276-80.
- Ryu B, Oh J, Shin M, Kim S, Kim I. Global trends and characteristics of the SARS-CoV-2 Delta variant. *Public Health Wkly Rep* 2021;14:2354-65.
- Korea Disease Control and Prevention Agency: COVID-19 response guidelines (for local governments): 10-1 edition [Internet]. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; c2021. [cited 2021 Aug 11]. Available from: <https://kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>.
- Suh HJ, Lee E, Park SW. Clinical characteristics of COVID-19: risk factors for early oxygen requirement after hospitalization. *J Korean Med Sci* 2021;36:e139.
- Hahm CR, Lee YK, Oh DH, Ahn MY, Choi JP, Kang NR, et al. Factors associated with worsening oxygenation in patients with non-severe COVID-19 pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2021;84:115-24.
- Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee JY, Jang S, et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e223.
- Chatterjee NA, Jensen PN, Harris AW, Nguyen DD, Huang HD, Cheng RK, et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir Viruses* 2021;15:569-72.
- Hong SW, Lee J, Hyun M, Park JS, Lee JH, Suh YS, et al. Factors associated with severe outcomes of the coronavirus disease 2019 among elderly patients in South Korea. *Korean J Clin Geri* 2021;22:34-9.
- Korean Statistical Information Service: Population projections and summary indicators (Korea) [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; c2019. [cited 2021 Aug 11]. Available from: https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1BPA002&vw_cd=&list_id=&scrId=&seqNo=&lang_mode=ko&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=E1&docId=0250233647&markType=S&itmNm=%EC%A0%84%EA%B5%AD.
- Lee JH, Lim DS, Hong SO, Park MJ, Kim G, Lim NK, et al. The primary report of clinical data analysis on the COVID-19 in the Republic of Korea. *Public Health Wkly Rep* 2020;13:2047-58.
- World Health Organization (WHO): Chronic diseases and their common risk factors [Internet]. Geneva: WHO; c2005. [cited 2021 Nov 12]. Available from: https://www.who.int/chp/chronic_disease_report/media/Factsheet1.pdf.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759-65.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
- Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* 2020;180:1447-52.
- Centers for Disease Control and Prevention: Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2021. [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>.
- Jang JG, Hur J, Choi EY, Hong KS, Lee W, Ahn JH. Prognostic factors for severe coronavirus disease 2019 in Daegu, Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e209.

20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846-8.
25. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106051.
26. Vekaria B, Overton C, Wiśniowski A, Ahmad S, Aparicio-Castro A, Curran-Sebastian J, et al. Hospital length of stay for COVID-19 patients: data-driven methods for forward planning. *BMC Infect Dis* 2021;21:700.
27. Abdulrahman A, Mallah SI, Alqahtani M. COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2021;21:688.