

지역사회 획득 폐렴환자의 중증도 평가에서 혈청 코티졸의 유용성

¹대구파티마병원 내과, ²가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ³창원파티마병원 호흡기내과

윤경화¹, 김연재¹, 김미영¹, 김은영², 배명남², 배상묵², 김민수³, 박훈표³

Usefulness of Serum Cortisol in Assessment for the Severity of Community-Acquired Pneumonia

Kyung-Hwa Yoon, M.D.¹, Yeon-Jae Kim, M.D.¹, Mi-Young Kim, M.D.¹, Eun-Young Kim, M.D.², Myoung-Nam Bae, M.D.², Sang-Mook Bae, M.D.², Min-Su Kim, M.D.³, Hun-Pyo Park, M.D.³

¹Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu, ²Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, ³Department of Respiratory Medicine, Changwon Fatima Hospital, Changwon, Korea

Background: High cortisol levels are frequently observed in patients with severe infections are of prognostic value in sepsis. The aim of this study was to evaluate the clinical usefulness of serum cortisol in assessment for the severity of community-acquired pneumonia (CAP).

Methods: This study analyzed the results of 52 CAP subjects admitted in Changwon Fatima Hospital between July 2008 to May 2010. Total serum cortisol, infection markers such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and CURB (Confusion, Uremia, Respiratory rate, Blood pressure)-65 were examined retrospectively.

Results: In clinically unstable subjects on admission day 4, baseline serum cortisol, CURB-65, and CRP were elevated significantly compared to those of stable subjects. Area under curve (AUC) of cortisol, CRP, and CURB-65 from ROC curves were 0.847, 0.783, and 0.724 respectively. In the subjects with serum cortisol $\geq 22.82 \mu\text{g/dL}$, CRP, PCT, CURB-65 score, and mortality were significantly elevated.

Conclusion: These findings suggest that measurement of serum cortisol in early stage may provide helpful information in the assessment of CAP severity.

Key Words: Community acquired infections; Pneumonia; Cortisol; Severity of Illness Index; CURB-65

서 론

지역사회 획득 폐렴은 적절한 항생제사용과 적극적인 보존적 치료에 빠른 회복을 보이나, 10~20%의 입원환자에서 집중치료실 치료가 필요하며, 특히 이들 가운데 20~50%가 사망할 정도로 치사율, 이환율, 그리고 의료경제적인 측면에서 매우 중요한 질환이다. 지역사회 획득 폐렴의 입원기준, 항생제 사용기간, 그리고 퇴원시점은 주관

적인 임상판단과 폐렴의 중증도에 따라 결정된다¹. 중증도의 객관적인 판정기준으로 pneumonia severity index (PSI), CURB (confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure), 혹은 CURB-65 등의 위험예측도와 체내 염증반응 초기에 상승하는 백혈구, procalcitonin, C-reactive protein (CRP) 등의 염증지표가 있다. 이러한 위험예측도나 염증지표는 단독으로 사용하기 보다는 주관적인 임상판단과 함께 이용하면 좀 더 가치가 있다². 이러한 관점에서 염증지표로서 많은 연구가 보고된 procalcitonin 이외에 최근에는 혈청 코티졸 농도가 폐렴의 중증도와 예후의 예측인자라는 연구가 있다^{3,4}.

지역사회 획득 폐렴은 패혈증과 패혈성 쇼크의 중요한 원인 및 선행질환(precursor)이다. 중증 패혈증과 패혈성 쇼크 환자들에서 초기 혈청 코티졸 농도가 높은 경우와

Address for correspondence: Hun-Pyo Park, M.D.
Department of Respiratory Medicine, Changwon Fatima Hospital, 212, Myeonseo-dong, Uichang-gu, Changwon 641-560, Korea
Phone: 82-55-270-1264, Fax: 82-55-265-7766
E-mail: hunpyopark@hanmail.net

Received: Sep. 14, 2010

Accepted: Oct. 29, 2010

상대적 부신결핍이 있는 경우에 사망률이 높은 것으로 보고되고 있으며^{5,8} 초기 혈청 코티졸 농도가 부신결핍을 나타내는 Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 자극에 대한 코티졸 분비의 반응성 보다 더 우수한 예후인자라는 보고도 있다³. 특히 혈청 코티졸 농도가 지역사회 획득 폐렴의 중증도와 사망을 예측할 수 있고 CRP, Procalcitonin 등의 염증지표보다 우월하고 PSI와 비슷한 정도의 예후 정확성을 가진다는 보고가 있다⁹.

이에 저자들은 지역사회 획득 폐렴의 위험예측도의 객관적 지표로서 기존의 CURB-65, Procalcitonin, CRP와 혈청 코티졸을 측정하여 폐렴의 중증도 평가에 유용한 지를 후향적으로 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 7월 1일부터 2010년 5월 31일까지 창원파티마 병원 내과에 지역사회 획득 폐렴으로 입원하여 처음 24시간 내에 혈청 코티졸 농도를 포함하여 염증지표를 측정환자 96명을 대상으로 하였다. 이중 최근 1주 내 타 병원에 입원한 환자 21명, 추후 결핵으로 판명된 환자 9명, 입원 24시간 내에 염증지표를 측정하지 않은 환자 7명, 입원 전 스테로이드를 복용한 환자 3명, 흉부사진상 병변이 명확하지 않은 환자 3명, 그리고 추후 암으로 판명된 환자 1명을 제외한 52명을 후향적으로 조사하였다.

2. 정의

지역사회 획득 폐렴은 입원 전 호흡기증상(기침, 객담, 발열, 흉통, 호흡곤란)이 하나 이상 있으면서 흉부사진상 병변이 있고 청진상 수포음이 들리는 경우로 하였고 발열은 체온 37.8도 이상으로 하였다. 백혈구, procalcitonin, CRP, 코티졸을 염증지표로, CURB-65를 위험예측도로 규정하였다. CURB-65는 의식혼미, 혈액요소질소 20 mg/dL 초과, 호흡수 30회 이상, 수축기 혈압 90 mm Hg 미만, 이완기 혈압 60 mm Hg 이하, 65세 이상으로 하였고 각각에 대해 해당 사항이 있으면 1점씩 부과하여 0점에서 5점으로 분류하였다.

혈액에서 코티졸 측정은 입원 24시간 내 오전에 측정하였고, 방법은 electrochemiluminosense assay (Modular, Roche, Switzerland; normal range, AM 6.2~19.4 μ g/dL)로 하였다. CRP측정은 immunoturbidimetric assay (Modular, Roche, Switzerland; normal range, 0~0.47 mg/dL)법으로,

그리고 PCT는 enzyme-linked fluorescence assay (VIDAS BRAHMS PCT, bioMerieux, Marzy L'Etoile, France; measurement range, 0.05~200 ng/mL)법으로 하였다.

일차적 결과를 사망 또는 임상적 불안정한 상태로 하였으며, 임상적 불안정한 상태는 입원 4일째 다음의 임상적 안정상태가 한가지라도 해당하지 않을 때로 정의하였다. 임상적 안정상태는 맥박이 분당 100회 이하, 호흡수 분당 24회 이하, 수축기 혈압 90 mmHg 이상, 체온이 37.8도 미만, 식사능력, 산소포화도가 90% 이상, 의식상태가 평소상태로 호전된 것이다¹⁰. 그리고 사망한 경우도 임상적 불안정한 상태에 포함하였다.

3. 통계분석

윈도우용 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 서로 다른 두 군 간의 평균값은 독립표본 t 검정으로 비교하였고 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 측정값은 receiver operating characteristic (ROC) 곡선 분석을 하였다. 그리고 Medcalc 11.4.1.0 프로그램 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium)에 내장되어 있는 comparison of ROC curve 모듈을 이용하여 추가적으로 비교하였다. 통계검증방법은 곡선면적의 표준오차에 대해 Hanley & McNeil가 제시한 방법을 사용하여 결과를 기술하였다. Cut-off point는 민감도와 특이도가 가장 높은 값으로 하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 환자의 특성

평균 나이는 64세(범위, 20~91세)였으며, 남자가 35명

Table 1. Baseline characteristics of the 52 patients

Age, yr	63.98±18.25
Male sex, n (%)	35 (67.31)
CRP, mg/dL	13.14±10.96
PCT, ng/mL	8.87±19.76
WBC, 10 ³ / μ L	13,320.19±7,588.34
Cortisol, μ g/dL	25.83±17.93
BUN, mg/dL	30.31±20.3
CURB-65	1.71±1.21

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; WBC: white blood cell; BUN: blood urea nitrogen; CURB: confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure.

Table 2. Laboratory parameters and severity scores in patients with community acquired pneumonia according to outcome

Variables	Clinically unstable on day 4 (n=17)	Clinically stable on day 4 (n=35)	p-value
CRP, mg/dL	19.93±11.5	9.84±9.15	0.001
PCT, ng/mL	18.48±28.26	4.21±11.89	0.060
WBC, 10 ³ /μL	14,594.71±8,718.19	12,701.14±7,028.5	0.404
Cortisol, μg/dL	40.38±17.46	18.76±13.47	0.000
BUN, mg/dL	37.04±21.93	27.03±18.92	0.096
CURB-65	2.47±1.5	1.34±0.84	0.009
BT, °C	36.72±1.51	37.23±1.07	0.168

Values are presented as means±standard deviation.

CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; WBC: white blood cell; BUN: blood urea nitrogen; CURB: confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure; BT: body temperature.

이었다(Table 1). CRP는 13.14±10.96 mg/dL, 코티졸 25.83±17.93 μg/dL였으며, CURB-65는 1.71±1.21이었다. 객담검사서 세균이 배양된 경우는 23명(44.2%)이었으며, 2가지 이상 세균이 나온 경우는 6명이었다. 세균은 *Staphylococcus aureus*가 10명으로 가장 많았고, *Klebsiella pneumoniae*가 7명이었다. 그리고 *Streptococcus pneumoniae*는 2명이었다. 기저질환으로는 심혈관계 질환이 18명으로 가장 많았고 만성폐질환 12명, 암질환이 9명, 당뇨병이 8명, 뇌혈관질환 5명이었다.

2. 임상적 불안정한 상태에서의 염증지표와 위험예측도

입원 4일째 임상적으로 안정한 환자는 35명이었다. 입원기간은 임상적으로 안정한 군이 8.94±6.83일로 불안정한 군의 16.06±10.14일보다 유의하게 짧았다(p=0.015). 중환자실 치료는 불안정한 군에서 16명(94.12%), 안정한 군에서 10명(28.57%)에서 시행되었다. Table 2는 t 검정을 이용한 것으로 입원 4일째 임상적 불안정한 상태의 환자군에서 입원 24시간 이내 측정된 CRP, 코티졸, CURB-65 수치가 높았다. 그러나 백혈구, PCT, BUN은 임상적 불안정한 상태에서 높았으나 통계학적인 유의성이 없었다. 입원 당시 체온은 통계학적인 유의성은 없었으나, 임상적으로 불안정한 군에서 낮은 경향이었다.

3. 임상적 불안정한 상태에서의 코티졸에 대한 ROC 곡선

입원 4일째 임상적 불안정한 상태의 환자군에서 입원 24시간 이내 측정된 코티졸, CRP, CURB-65가 높아 이에 대해 ROC곡선을 분석하였다. Figure 1에서 곡선하면적이 코티졸 0.847 (95% CI, 0.720~0.932), CRP 0.783 (95%

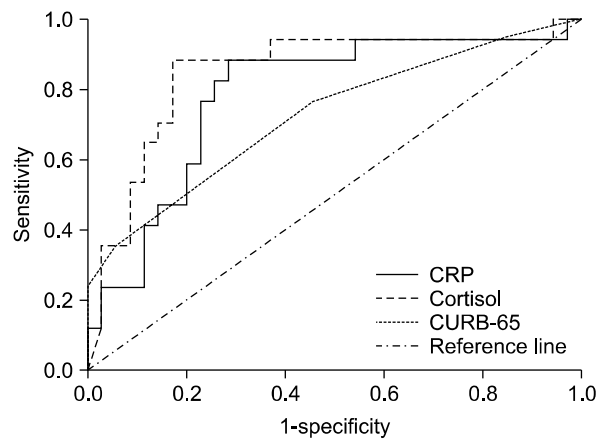


Figure 1. Receiver operating characteristic curves of Cortisol, CRP, and CURB-65 for predicting clinical instability after 72 h. CRP: C-reactive protein; CURB: confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure.

CI, 0.647~0.885), 그리고 CURB-65가 0.724 (95% CI, 0.582~0.838)로 코티졸이 더 우수한 검사적 가치가 있었다. 코티졸의 경우 22.82 μg/dL보다 높을 때 민감도 82.9% (95% CI, 0.664~0.934), 특이도 88.2% (95% CI, 0.636~0.985), 양성예측도(positive predictive value, PV)와 음성예측도(negative PV)는 각각 93.5% (95% CI, 0.786~0.992), 71.4% (95% CI, 0.472~0.891)를 나타내어 지역사회 획득 폐렴의 임상적 불안정한 상태의 위험군으로 판단하는데 도움이 될 것으로 관찰되었다.

4. 코티졸에 따른 임상양상

Table 3에서와 같이 코티졸이 22.82 μg/dL 이상일 때 CRP, procalcitonin, BUN, CURB-65점수, 그리고 사망률

Table 3. Comparison of clinical variables in patients with community acquired pneumonia according to cortisol level

Variables	Cortisol ≥ 22.82 $\mu\text{g/dL}$ (n=21)	Cortisol < 22.82 $\mu\text{g/dL}$ (n=31)	p-value
Age, yr	65 \pm 19.64	63.29 \pm 17.54	0.744
CRP, mg/dL	18.66 \pm 12.35	9.4 \pm 8.17	0.005
PCT, ng/mL	17.54 \pm 26.91	3 \pm 9.65	0.026
WBC, $10^3/\mu\text{L}$	13,520.48 \pm 8,438.87	13,184.52 \pm 7,097	0.877
BUN, mg/dL	40.69 \pm 20.77	23.27 \pm 16.91	0.002
CURB-65	2.48 \pm 1.33	1.19 \pm 0.79	0.000
Clinically unstable on day 4, N (%)	15 (88.2)	2 (11.8)	0.000
Mortality, N (%)	5 (23.8)	0 (0)	0.004

Values are presented as mean \pm SD.

CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; WBC: white blood cell; BUN: blood urea nitrogen; CURB: confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure.

은 유의하게 높았으며, 입원 4일째 임상적으로 유의하게 불안정한 것으로 나타났다. 그리고 사망자 5명은 평균 혈청 코티졸 농도가 39.39 $\mu\text{g/dL}$ 로 모두 22.82 $\mu\text{g/dL}$ 이상이었다.

고 찰

본 연구에서 지역사회 획득 폐렴으로 입원하여 24시간 내에 측정된 혈청 코티졸 농도가 높을수록 입원 4일째 임상적 불안정한 상태가 잘 올 수 있다는 것을 확인하였다. 코티졸은 부신피질에서 분비되어 스트레스가 발생하면 단백질이나 지방이 유리되어 손상된 조직을 복원시키고, 당 생성을 촉진시킨다. 염증반응에 관여하는 사이토카인들이 시상하부-뇌하수체-부신 축을 자극하여 분비된 코티졸은 여러 가지 염증유발 물질의 조직내 유출과 항체 형성 및 항원-항체 반응을 저해하여 국소 염증반응을 억제시킨다¹¹. 이것은 되먹임작용으로 다시 원래의 사이토카인들이 억제된다. 따라서 패혈증과 같은 심한 감염, 외상, 화상 또는 수술 후 환자 등에서는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활성화 과정에 의해 스테로이드 호르몬의 생성이 증가하여 병태생리적으로 스트레스에 대한 방어 및 완화작용을 가지며 생체항상성을 유지하고, 항염증작용을 통해 패혈증으로 유발된 생리적 변화를 조절하는데 중요한 역할을 한다. 따라서 그 활성화 정도는 질환의 중증도를 시사하는 임상적 지표로서 의의 또한 가질 수 있다^{12,13}. 그러나 심한 감염이 생기면 이러한 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절기전 이상으로 기능장애를 일으켜 추가적인 스트레스 반응에 대해 충분한 양의 스테로이드를 분비할 수 없는 스테로이드 부족 현상인 부신결핍이 생길 수 있고¹⁴ 조직

에서의 스테로이드에 대한 저항성 증가로 혈청 코티졸 농도의 증가에도 불구하고 이 수치가 현재의 생리적 스트레스에 충분한 양이 되지 못하여 환자가 다른 추가적인 스트레스에 적절한 반응을 할 수 없는 상대적인 부신 결핍이 초래된다¹⁴. 이러한 점을 이용하여 중증 질환 초기에 스테로이드 치료로서 심한 감염인 패혈증의 혈역학적인 변화를 호전시키고¹⁵ 중증의 지역사회 획득 폐렴의 사망률을 감소시키려는 노력이 있었지만¹⁶ 최근 지침에서는 수액요법과 혈압상승제를 사용함에도 혈압이 상승이 되지 않는 패혈성 쇼크와 초기 중증의 acute respiratory distress syndrome (ARDS) 환자에 국한하여 스테로이드 사용을 추천하고 있다¹⁷.

최근 지역사회 폐렴환자에서 시행된 연구에서는 상대적 부신결핍이 있는 경우보다는 초기 혈청 코티졸 농도가 높은 경우 사망률이 높다고 보고하였고³ 본 연구에서도 초기 혈청 코티졸 농도가 높을수록 입원 4일 후의 임상적 불안정한 상태가 잘 올 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 이 연구에서 주목할 만한 사실은 지역사회 획득 폐렴의 위험예측도의 객관적 지표로 사용되는 CURB-65보다 초기 혈청 코티졸 농도가 입원 4일째 임상적 불안정 상태에 관여하여 간접적으로 예후를 잘 반영할 수 있다는 점이다. 위험예측도에 관한 연구로 영국흉부학회에서 발표한 호흡수(30회/분 이상), 이완기 혈압(60 mm Hg 이하), 혈액요소질소(20 mg/dL 초과)가 사망과 관련된 인자라고 하였고¹⁸, 혈액요소질소를 대신하여 65세 이상의 나이를 이용한 CURB-65를 제시하였다. 또 미국학회에서는 patients outcome research team (PORT)의 PSI 발표 이후¹⁹ 최근의 폐렴치료 지침에는 PSI와 CURB-65를 폐렴의 예후와 중증도 인자로서 입원결정 및 치료에 이용하였고²⁰ 최근 우리나라에서

제정한 지침에서는 지역사회 획득 폐렴환자의 입원치료 여부 결정시 PSI 혹은 CURB-65의 객관적 기준을 참고로 하여야 한다고¹ 하였으나 염증지표에 대한 언급은 없었다. 초기 혈청 코티졸 농도가 PSI와 유사한 정도로 지역사회 획득 폐렴의 중증도와 예후의 예측인자라는 보고가 있었으나⁹, PSI기준은 20개 항목을 계산하여야 하므로 실제 임상에서 적용하기가 불편한 반면에 CURB-65는 5항목으로 이루어져 있어서 임상에서 적용이 용이하다는 장점이 있어 본 연구에서는 염증지표와 CURB-65를 조사하였고 향후 초기 혈청 코티졸 농도는 CURB-65과 같이 지역사회 획득 폐렴의 중증도 평가와 예후인자로서의 역할을 기대할 수 있겠다. 한 가지 예상치 않은 결과로는 procalcitonin이 패혈증 및 지역사회 획득 폐렴환자의 예후인자로 유용하다는 보고가 지속적으로 나오고 있고²¹ 본 저자들도 지역사회 획득 폐렴환자의 위험예측도 평가에서 procalcitonin과 PSI가 잘 일치함을 보고하였으나²² 본 연구에서는 입원 4일째 임상적 불안정 상태와의 통계적으로 유의한 상관관계는 확인할 수 없었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 한 병원에서 실시하여 연구에 포함된 전체 환자군의 수가 비교적 적었으며, 사망자 수가 5명으로 적어 예후를 평가하기 위해 간접적으로 입원 4일 후의 임상적 상태를 측정하였다는 점이다. 그러나 추후 타 병원과 함께 다기관 조사를 전향적으로 진행한다면 이런 점은 개선시킬 수 있을 것으로 판단된다. 둘째, 부신결핍을 나타내는 ACTH 자극에 대한 코티졸 분비의 반응성을 측정하지 않았다. 이는 부신결핍이 패혈증에서는 60% 정도 발생하고 불량한 예후인자와도 관련있다고 하였지만¹⁷, 중증의 지역사회 획득 폐렴에서는 패혈증보다는 낮은 부신결핍의 발생율을 보이고⁴ 초기 코티졸 농도가 부신결핍보다 지역사회 획득 폐렴의 예후를 더 잘 반영한다는 보고가³ 있으며 최근의 지침에서는 중증환자에서 스테로이드치료를 고려할 때 부신결핍에 대한 일상적인 검사를 추천하지 않아¹⁷ 본 연구에서는 Rapid ACTH stimulation test보다는 초기 혈청 코티졸 농도를 측정하였다. 셋째, Streptococcus pneumoniae의 빈도가 다른 지역사회 획득 폐렴 연구에 비하여 낮다는 것이다. 폐구균 폐렴 균혈증이 있는 환자에서 24시간 이상 항생제 사용 후 객담 그람 염색에서 양성이 나올 확률은 7명 중 1명이고 배양되는 경우는 7명 중 2명이라는 보고²³를 고려하여 항생제 사용 전에 객담검사를 실시하는 것이 원칙이나 본원에서는 대부분의 객담검사가 항생제 사용 후에 시행되어 나타난 결과로 생각된다. 이는 혈청 코티졸 측정을 시행한

환자만을 대상으로 연구를 시행하여 환자선택에 선입견(bias)이 발생되었을 가능성을 고려해 볼 수 있겠다.

결론적으로 지역사회 획득 폐렴으로 입원한 환자의 위험도를 예측하기 위해서 쉽게 계산할 수 있는 CURB-65와 기존의 염증표지자인 CRP, procalcitonin과 함께 초기 혈청 코티졸 농도를 측정하는 것이 중요할 것으로 판단되며, 향후 이에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Song JH, Jung KS, Kang MW, Kim DJ, Pai H, Suh GY, et al. A Joint committee for CAP Treatment Guideline. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Tuberc Respir Dis* 2009; 67:281-302.
2. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:587-91.
3. Salluh JI, Bozza FA, Soares M, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, Lapa E Silva JR, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008;134:947-54.
4. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Höffken G. Adrenal function is related to prognosis in moderate community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36: 615-21.
5. Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:29-35.
6. Jarek MJ, Legare EJ, McDermott MT, Merenich JA, Kollef MH. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21: 543-50.
7. Drucker D, Shandling M. Variable adrenocortical function in acute medical illness. *Crit Care Med* 1985;13: 477-9.
8. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
9. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Müller C, Bingisser R, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 913-20.
10. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN,

- Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.
11. El Azab SR, Rosseel PM, de Lange JJ, Groeneveld AB, van Strik R, van Wijk EM, et al. Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:496-501.
 12. Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* 1987;27:384-92.
 13. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-8.
 14. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
 15. Annane D, Sébille V, Bellissant E. Ger-Inf-05 Study Group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30.
 16. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
 17. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
 18. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. The British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. *Respir Med* 1992;86:7-13.
 19. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
 20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72.
 21. Niederman MS. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. *Respirology* 2009;14:327-35.
 22. Park HP, Lee JS, Jang YS, Kim MS. Usefulness of procalcitonin in the assessing the severity of community-acquired pneumonia patient. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:430-5.
 23. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39:165-9.