

박테리아성 지역사회획득 폐렴과 2009 H1N1 바이러스성 감염의 감별에 있어 C-Reactive Protein, Procalcitonin, Lipopolysaccharide-Binding Protein의 역할

강원대학교 의학전문대학원 ¹내과학교실, ²진단검사의학교실, ³강원대학교병원 임상의학연구소
한선숙¹, 김세현¹, 김우진¹, 이승준¹, 유숙원², 천명주³

Diagnostic Role of C-reactive Protein, Procalcitonin and Lipopolysaccharide-Binding Protein in Discriminating Bacterial-Community Acquired Pneumonia from 2009 H1N1 Influenza A Infection

Seon-Sook Han, M.D.¹, Se-Hyun Kim, M.D.¹, Woo Jin Kim, M.D.¹, Seung-Joon Lee, M.D.¹, Sook-Won Ryu, M.D.², Myeong Ju Cheon³

Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, and ³Clinical Research Institute of Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Background: It is difficult but important to differentiate between bacterial and viral infections, especially for respiratory infections. Hence, there is an ongoing need for sensitive and specific markers of bacterial infections. We investigated novel biomarkers for discriminating community acquired bacterial pneumonia from 2009 H1N1 influenza A infections.

Methods: This was a prospective, observational study of patients with community acquired bacterial pneumonia, 2009 H1N1 Influenza A infection, and healthy controls. Serum samples were obtained on the initial visit to the hospital and stored at -80°C . We evaluated CRP (C-reactive protein), PCT (procalcitonin), LBP (lipopolysaccharide-binding protein) and copeptin. These analytes were all evaluated retrospectively except CRP. Receiver operating characteristic curve (ROC) analyses were performed on the resulting data.

Results: Enrolled patients included 27 with community acquired bacterial pneumonia, 20 with 2009 H1N1 Influenza A infection, and 26 who were healthy controls. In an ROC analysis for discriminating community acquired bacterial pneumonia from 2009 H1N1 influenza A infection, areas under the curve (AUCs) were 0.799 for CRP (95% Confidence interval [CI], 0.664~0.934), 0.753 for PCT (95% CI, 0.613~0.892) and 0.684 for LBP (95% CI, 0.531~0.837). Copeptin was not different among the three groups.

Conclusion: These findings suggest that serum CRP, PCT and LBP can assist physicians in discriminating community acquired bacterial pneumonia from 2009 H1N1 influenza A infection.

Key Words: C-Reactive Protein; procalcitonin; lipopolysaccharide-binding protein; Bacteria; Influenza A Virus

서론

감염성 질환의 치료에서 바이러스성 감염과 박테리아성 감염의 감별은 중요한 문제이나, 이 둘을 임상적으로 감별하는 것은 매우 어려운 일이다. 박테리아성 감염은 빠르고 적절한 항생제의 투여가 환자의 예후를 좌우하는 반면, 바이러스성 감염 환자에게 불필요한 항생제의 투여는 의료비의 상승을 유도하고 세계적으로 문제가 되고 있

Address for correspondence: Seon-Sook Han, M.D.
Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Hyoja 3-dong, Chuncheon 200-722, Korea
Phone: 82-33-258-2377, Fax: 82-33-258-2455
E-mail: ssunimd@kangwon.ac.kr

Received: Mar. 7, 2011
Accepted: Apr. 29, 2011

는 내성균의 출현을 유도하게 된다.

지금까지 여러 연구들에서 박테리아성 감염을 감별하려는 노력이 많이 이루어져 왔다. 현재 가장 잘 알려진 생체표지자(biomarker)로는 C-reactive protein (CRP)과 procalcitonin (PCT)이 있다. CRP는 여러 감염성 질환뿐만 아니라 염증성 질환에서도 상승하는 비특이적인 급성 반응기 물질로 현재 보편적으로 가장 많이 사용되고 있는 표지자이며^{1,2}, PCT는 갑상샘에서 생성되는 calcitonin의 전구물질로 최근 많은 연구를 통해 여러 감염성 질환의 표지자로 알려져 있는 물질이다^{2,4}. 그러나, PCT에 관한 대부분의 연구들은 감염의 중증도와 예후와의 연관성, 항생제 사용 빈도에 따른 예후의 차이 등에 관한 것들로^{5,6}, PCT가 세균성 감염과 바이러스성 감염을 감별하는 데 있어 훌륭한 진단적 표지자가 될 수 있는 지에 대해서는 아직 연구결과들이 부족한 실정이다.

최근에는 이 외에도 lipopolysaccharide-binding protein (LBP), copeptin 등에 관한 연구가 이루어지고 있다. LBP는 급성기 반응물질로, 급성 기관지염 환자에서 보다 폐렴 환자에서 그 수치가 더 증가되어 있어 폐렴 환자를 감별하는데 중요한 생체표지자가 될 수 있는 가능성이 제시되고 있다⁷. Copeptin은 vasopressin과 함께 합성되는 물질로, 혈중 vasopressin 농도를 반영하지만, vasopressin 보다 좀 더 안정화된 상태로 존재하여 좋은 생체표지자가 될 수 있는 물질로 제시되고 있으며⁸, 한 연구자에 의해 copeptin이 하기도 감염성 폐질환에서 중요한 생체표지자가 될 수 있다고 제안된 바 있다⁹.

저자들은 2009년 H1N1 인플루엔자 대유행시기에 있었던 인플루엔자 감염군과 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 혈청 CRP, PCT, LBP, copeptin이 바이러스성 감염과 박테리아성 감염을 구별할 수 있는 생체표지자로서 역할을 할 수 있는지 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

2009년 12월부터 2010년 5월까지 강원대학교병원에서 지역사회획득 폐렴과 2009 H1N1 인플루엔자 감염으로 치료 받은 15세 이상의 환자, 그리고 15세 이상의 건강한 성인을 대상으로 연구를 진행하였다. 대상환자들은 강원대학교병원의 인체자원에 등록되어 있는 임상정보와 혈액샘플들을 이용하였다. 연구에 참여한 모든 환자들로부터 서면으로 동의서를 받았고, 연구내용은 강원대학교병

원 기관생명윤리심사위원회의 승인을 받았다.

지역사회획득 폐렴은 임상적으로 열, 오한, 기침, 가래, 흉통 등의 호흡기 증상이 있으면서, 체온 $>38^{\circ}\text{C}$ 혹은 $<36^{\circ}\text{C}$, 흉부청진상 악설음 등의 잡음이 청진되고 흉부방사선에서 폐렴에 합당한 새로운 음영증가가 있는 경우로 정의하였다. 요양병원이나 노인요양시설에 있던 환자에서 발생하였거나, 병원에 입원한 후 48시간 이후에 발생한 폐렴은 제외하였다¹⁰. 위의 조건을 만족하는 지역사회획득 폐렴 환자들 중에서 2009 H1N1 인플루엔자 실시간 유전자증폭 검사에서 음성을 보이면서 원인균이 명확히 입증된 경우를 박테리아성 지역사회획득 폐렴으로 정의하였다. 박테리아성 지역사회획득 폐렴에서 원인균 입증의 정의는 객담 혹은 혈액 배양에서 균주가 동정되거나 mycoplasma 항체 검사에서 회복기 혈청전환을 보인 경우, 혹은 소변 pneumococcal 항원 검사에서 양성을 보인 경우로 하였다. 객담에서 동정된 경우는 검체가 저배율 시야 현미경 검사에서 편평상피세포가 10개 미만이고 백혈구가 25개 이상인 조건을 만족한 경우에 원인 균주로 판정하였다.

2009 H1N1 인플루엔자 감염증은 2009 H1N1 인플루엔자 A 비분비물 실시간 유전자증폭 검사에서 양성을 보인 경우로 정의하였으며, 이들 환자들 중에서 동시에 박테리아성 폐렴에 합당한 균주가 동정된 경우는 연구에서 제외하였다.

환자가 병원에 내원한 지 24시간 이내에 샘플이 채취된 경우만 선택하였으며, 그 이후에 채취된 샘플은 연구에서 제외하였다. 정상 대조군은 건강검진을 위해 강원대학교 병원에 내원한 환자들 중에서 박테리아성 지역사회획득 폐렴군과 나이가 ± 5 세에서 일치하는 경우로 선택하였다.

2. 방법

모든 샘플은 채취된 지 10분 이내에 4°C 에서 20분간 2,500 rpm으로 원심분리하여 -80°C 로 냉동 보관하였다. 이후 검체를 분석하기 전에 모든 시약과 검체를 실온으로 유지하였다. PCT는 PCT-sensitive ELIA kit (BRAHMS, Hennigsdorf, Germany; measurement range, 0.005 ~ 25 ng/mL)를, LBP는 Human LBP ELISA kit (Hycult Biotechnology, Uden, the Netherlands; measurement range, 0 ~ 50 ng/mL)를, Copeptin은 Human Copeptin ELISA kit (Cusabio biotech co., LTD, Carlsbad, CA, USA; measurement range, 0 ~ 5,000 pg/mL)를 이용하여 분석하였다.

CRP는 정상 대조군을 제외하고는 환자들이 병원에 첫 내원했을 때 동시에 시행되었으며, 혈청으로 turbidimetric method (UniCel Dx C800 equipment of Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA; measurement range, 0.02~8.0 mg/dL)를 이용하여 측정하였다. 정상 대조군은 -80°C로 냉동보관한 샘플을 실온으로 유지한 후에 측정하였다.

3. 통계학적 분석

모든 데이터는 SPSS version 18.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA)로 분석하였다. 연속변수에 대한 서로 다른 두 군간의 중앙값은 Mann-Whitney U test를, 범주형 자료는 Fisher's exact test를 이용하였으며, 세 군의 비교 시에는 각각 Kruskal-Wallis test와 Chi-square test를 이용하였다. 생체표지자들의 바이러스성 감염과 박테리아성 감염의 예측 정도를 알아보기 위해 ROC (receiver operating characteristic) 곡선 분석을 시행하여 민감도와 특이도가 가장 높게 유지되는 결정치(cut-off value)를 구하였다. 그리고 p값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 참여환자의 특성

본 연구에 참여한 박테리아성 지역사회획득 폐렴 환자

는 총 27명, 2009 H1N1 인플루엔자 감염증 환자는 20명, 정상 대조군은 26명이었다. 연구에서 제외되었지만 2명에서 2009 인플루엔자 A H1N1과 동시에 박테리아성 지역사회획득 폐렴에 합당한 원인균이 객담에서 검출되었으며, 검출된 박테리아성 원인균은 *Streptococcus pneumoniae*와 *Streptococcus pyogenes*이었다.

각 군별로 나이의 중앙값은 박테리아성 지역사회획득 폐렴에서 59세(17~95세), 2009 H1N1 인플루엔자 감염증 환자에서 22세(16~84세), 정상 대조군은 59세(23~75세)였다. 박테리아성 지역사회획득 폐렴군이 2009 H1N1 인플루엔자 감염군에 비해 연령이 더 높았으며 (p=0.001 by Mann-Whitney U test; Table 1), 기저질환으로 고혈압을 갖는 환자의 수도 더 많았다(48.2% vs. 15.0%; p=0.018 by Fisher's exact test; Table 1). 대조군에 비해 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 만성 기도 질환을 갖고 있는 환자의 수가 더 많았다(10.0% vs. 22.2%; p=0.013 by Fisher's exact test; Table 1). 각 군별로 남자의 비율은 박테리아성 지역사회획득 폐렴 환자에서 70.4% (19명), 2009 H1N1 인플루엔자 감염증 환자에서 45.0% (9명), 정상 대조군에서 38.5% (10명)였다.

박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 CURB-65와 pneumonia severity index (PSI)의 중앙값은 각각 1 (범위, 0~3), 66 (범위, 13~145)이었다. 인플루엔자 감염군에 속한 5명이 흉부방사선에서 침윤의 소견을 보여 폐렴이

Table 1. Baseline characteristics

Characteristics	Bacterial pneumonia (n=27)	2009 Influenza A H1N1 (n=20)	Control (n=26)	p-value
Age (median range), yr*	59 (17~95)	22 (16~84)	59 (23~75)	0,001
Male	19 (70.4)	9 (45.0)	10 (38.5)	NS
Underlying disease				
Diabetes mellitus	4 (14.8)	1 (5.0)	2 (7.7)	NS
Hypertension [†]	13 (48.2)	3 (15.0)	4 (15.4)	0,010
Coronary artery disease	2 (7.4)	2 (10.0)	0	NS
Congestive heart failure	0	1 (5.0)	0	NS
Cerebrovascular accident	3 (11.1)	1 (5.0)	0	NS
Chronic liver disease	1 (3.7)	0	0	NS
Chronic renal failure	1 (3.7)	1 (5.0)	0	NS
Chronic airway disease [‡]	6 (22.2)	2 (10.0)	0	0,035
Malignancy	1 (3.7)	0	0	NS

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated. Kruskal-Wallis test (in age) and chi-square test (in other variables) were used for p-values.

*p=0.001 by Mann-Whitney U test between bacterial pneumonia and 2009 Influenza A H1N1, [†]p=0.018 by Fisher's exact test between bacterial pneumonia and 2009 Influenza A H1N1, [‡]p=0.013 by Fisher's exact test between bacterial pneumonia and control. NS: non-specific.

등반되어 있었으나 객담 배양 검사에서 박테리아성 원인균은 검출되지 않았다.

박테리아성 지역사회획득 폐렴 환자에서 원인균은 *Streptococcus pneumoniae*가 8명(26.6%), *Haemophilus influenzae*가 8명(29.6%), *Pseudomonas aeruginosa*가 3명(11.1%), *Mycoplasma pneumoniae*가 3명(11.1%), 그리고 *Methicillin-sensitive staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterobacter aerogens*가 각각 1명이었다.

연구에 참여한 환자들 중에서 사망자는 없었다.

2. 생체표지자의 비교

정상 대조군, 2009 H1N1 인플루엔자 감염군, 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 CRP의 중앙값은 각각 0.040 mg/dL (범위, 0.020~0.899), 1.937 mg/dL (범위, 0.700~22.300), 7.400 mg/dL (범위, 0.500~37.700)로 각각의 군별 비교에서 유의한 차이를 보였다(박테리아성 지역사회획득 폐렴 vs. 2009 H1N1 인플루엔자 감염군, $p=0.001$; 박테리아성 지역사회획득 폐렴 vs. 정상 대조군, $p<0.001$; 2009 H1N1 인플루엔자 감염군 vs. 정상 대조군, $p<0.001$; Table 2).

PCT는 정상 대조군, 2009 H1N1 인플루엔자 감염군, 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 각각 중앙값이 0.007 ng/mL (범위, 0~0.011), 0.013 ng/mL (범위, 0.005~0.513), 0.103 ng/mL (범위, 0.006~2.313)였으며, 군별 비교에서 유의한 차이를 보였다(박테리아성 지역사회획득 폐렴 vs. 2009 H1N1 인플루엔자 감염군, $p=0.003$; 박테리아성 지역사회획득 폐렴 vs. 정상 대조군, $p<0.001$; 2009 H1N1 인플루엔자 감염군 vs. 정상 대조군, $p<$

0.001; Table 2).

LBP는 정상 대조군, 2009 H1N1 인플루엔자 감염군, 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 각각 중앙값이 11.088 $\mu\text{g/mL}$ (범위; 9.853~13.771), 14.119 $\mu\text{g/mL}$ (범위; 10.335~23.000), 16.603 $\mu\text{g/mL}$ (범위, 8.114~23.000)였으며, 각각의 군별 비교에서 유의한 차이를 보였다(박테리아성 지역사회획득 폐렴 vs. 2009 H1N1 인플루엔자 감염군, $p=0.031$; 박테리아성 지역사회획득 폐렴 vs. 정상 대조군, $p<0.001$; 2009 H1N1 인플루엔자 감염군 vs. 정상 대조군, $p<0.001$; Table 2).

그러나 copeptin의 값은 정상 대조군, 2009 H1N1 인플루엔자 감염군과 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 각각 중앙값이 0 ng/mL (범위, 0~3.905), 0.008 ng/mL (범위, 0~23.467), 0 ng/mL (범위, 0~11.056)으로 각 질환별 유의한 차이를 보이지 못하였으며, 정상 대조군과의 비교에서도 차이가 없었다(Table 2).

혈중 백혈구(white blood cell count, WBC)는 정상 대조군에서는 측정되지 않아 비교가 어려웠으나, 2009 H1N1 인플루엔자 감염군과 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 각각 중앙값이 $7.300 \times 10^3/\text{mm}^3$ (범위, 5.400~16.800), $10.100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (범위, 4.400~17.800)로 $p=0.008$ 의 유의한 차이를 보였다(Table 2).

인플루엔자 감염군 중에서 흉부방사선에서 폐침윤의 소견을 보이거나 박테리아성 원인균이 입증되지 않은 5명의 인플루엔자 A (H1N1) 폐렴군과 박테리아성 지역사회획득 폐렴군 27명 사이에서 PCT, CRP, LBP, copeptin 등의 생체학적 표지자와 WBC를 비교하였으나 유의한 차이를 보이는 것은 없었다. 그러나 이 5명 모두의 PCT, CRP, LBP, copeptin, WBC는 인플루엔자 감염군의 중앙값보다 높은 수치를 보였다.

Table 2. PCT, CRP, LBP, copeptin and WBC in bacterial pneumonia, 2009 Influenza A H1N1 infection and control

Biomarkers	Bacterial pneumonia (n=27)	2009 Influenza A H1N1 (n=20)	Control (n=26)	p*	p [†]	p [‡]
CRP, mg/dL	7.400 (0.500~37.70)	1.937 (0.700~22.300)	0.040 (0.020~0.899)	0.001	<0.001	<0.001
PCT, ng/mL	0.103 (0.006~2.313)	0.013 (0.005~0.513)	0.007 (0~0.011)	0.003	<0.001	<0.001
LBP, $\mu\text{g/mL}$	16.603 (8.114~23.000)	14.119 (10.355~23.000)	11.088 (9.853~13.771)	0.031	<0.001	<0.001
Copeptin, ng/mL	0 (0~11.056)	0.008 (0~23.467)	0 (0~3.905)	NS	NS	NS
WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	10.100 (4.400~17.800)	7.300 (5.400~16.800)	—	0.008	—	—

Data are presented as median (range). Mann-Whitney U test was used for p-values.

*Compared with bacterial pneumonia vs. 2009 influenza A H1N1, [†]Compared with bacterial pneumonia vs. control, [‡]Compared with 2009 influenza A H1N1 vs. control.

NS: non-specific.

연령에 따른 생체표지자의 변화를 관찰하기 위해 선형 회귀분석을 시행하였으며, 연령에 따른 PCT, CRP, LBP, copeptin의 차이는 없었다.

3. 박테리아성 지역사회획득 폐렴과 바이러스성 감염의 감별에 있어 생체표지자의 유용성

박테리아성 지역사회획득 폐렴과 2009 H1N1 인플루엔자 감염증을 감별하는데 있어 CRP, PCT, LBP, copeptin, WBC 각각이 이용될 수 있는가를 알아보기 위해 ROC 곡선분석을 시행하였다. CRP의 AUC는 0.799 (95% CI, 0.664~0.934), PCT의 AUC는 0.753 (95% CI, 0.613~0.892), LBP의 AUC는 0.684 (95% CI, 0.568~0.892), WBC는 0.730 (95% CI, 0.568~0.892)으로 나타났다 (Figure 1). 그러나, copeptin의 AUC는 0.403 (95% CI, 0.233~0.572)으로 박테리아성 지역사회획득 폐렴과 2009

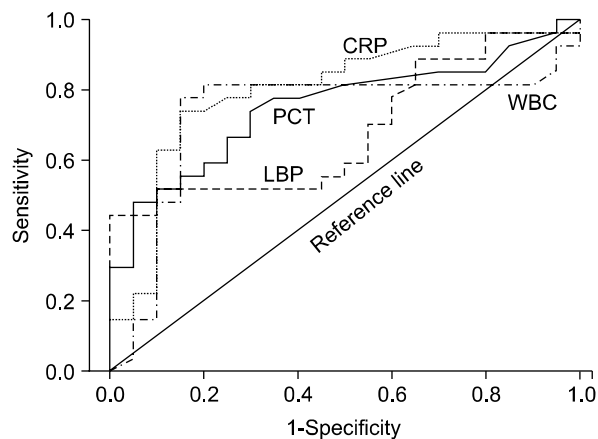


Figure 1. Receiver operating characteristic curves comparing CRP, PCT, LBP and WBC for differentiating between bacterial pneumonia and 2009 Influenza A H1N1 infection. CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; LBP: lipopolysaccharide-binding protein; WBC: white blood cell count.

H1N1 인플루엔자 감염증 감별에 차이를 보이지는 않았다.

박테리아성 지역사회획득 폐렴과 2009 인플루엔자 H1N1 감염증의 감별에 있어 민감도와 특이도가 가장 높게 유지되는 결정치(cut-off value)는 CRP >4,050 mg/dL (민감도 74.1%, 특이도 85.0%, 양성예측도 87.0%, 음성예측도 70.8%), PCT >0.019 ng/mL (민감도 74.1%, 특이도 70.0%, 양성예측도 76.9%, 음성예측도 66.7%), LBP >16.477 μ g/mL (민감도 51.9%, 특이도 90.0%, 양성예측도 87.5%, 음성예측도 58.1%)였다(Table 3).

고찰

본 연구에서 PCT와 LBP가 박테리아성 지역사회획득 폐렴과 2009 H1N1 인플루엔자 바이러스성 감염을 감별하는데 유용한 생체표지자로 사용될 수 있음이 밝혀졌고, 또한 고전적으로 사용되어 온 CRP도 박테리아성 감염을 감별하는데 유용하게 사용될 수 있음을 다시 한번 확인하였다. 그러나, 박테리아성 감염과 바이러스성 감염을 감별하는데 유용할 것으로 기대된 copeptin은 차이를 보이지 않았다. 또한, 감염증에서 가장 기본적인 검사항목이나, 바이러스와 박테리아 감염의 구별에 있어 그 이용이 제한적이었던 WBC (AUC=0.730)도 박테리아성 감염과 바이러스성 감염을 감별하는데 유용하였으나, 그 정도는 CRP (AUC=0.799)나 PCT (AUC=0.753) 같은 생체표지자보다 우월하지는 못하였다.

PCT는 그 자체로는 활성도가 전혀 없는 물질로, 갑상샘의 C-세포에서 생성되어 혈액에서 분해된 후 활성도를 갖는 칼시토닌(calcitonin)으로 변한다. PCT는 정상인에서는 매우 적은 양이 분비되며, 분비되자마자 분해되므로 그 혈중농도는 매우 낮게 유지된다. 그러나 미생물에 의한 감염 시, 미생물 독소(toxin)나 염증 유도성 사이토카인(proinflammatory cytokines)들에 의해 칼시토닌 유전

Table 3. Sensitivity and specificity as cut-off value of CRP, PCT and LBP for differentiating between bacterial pneumonia and 2009 Influenza A H1N1 infection

Biomarkers	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
CRP	4,050 mg/dL	0.741	0.850	0.870	0.708
PCT	0.019 ng/mL	0.741	0.700	0.769	0.667
LBP	16.477 μ g/mL	0.519	0.900	0.875	0.581

CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin; LBP: lipopolysaccharide-binding protein; WBC: white blood cell count; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

자의 발현이 유도되어 체내의 모든 실질세포에서 PCT가 합성되고, 감염된 동안 칼시토닌으로의 효소분해 과정이 우회되어 혈중에서 높은 농도로 유지된다⁶.

Christ-Crain 등³은 폐렴, 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화, 급성 기관지염, 천식 환자에서 혈청 PCT에 따라 항생제치료를 하였을 때, 항생제의 사용횟수가 감소하고 임상 경과도 매우 좋았다고 보고하여 PCT가 박테리아성 감염에서 중요한 역할을 한다는 것을 제시하였다. Simon 등⁴은 메타분석(meta-analysis)에서 병원에 입원한 세균성 감염이 의심되는 환자들의 진단적 정확도에서 CRP보다 더 좋다고 보고하였다. 그러나 이 연구들은 대부분 중환자실에 입원할 정도의 중증도를 갖는 환자들을 대상으로 한 연구였으며, 이들이 실제 바이러스성 감염과 박테리아성 감염을 감별하는지는 확실하지 않다.

이에 저자는 호흡기계의 감염을 일으키는 대표적인 바이러스인 2009년 H1N1 인플루엔자 감염 대유행시기를 맞아 인플루엔자 감염군을 바이러스 감염군의 대표로 하여, PCT가 바이러스 감염과 박테리아 감염을 구별할 수 있는지 알아보았다. 본 연구에서 PCT는 CRP 보다 AUC가 낮아(0.753 vs. 0.799) 바이러스 감염과 박테리아 감염의 구별에 있어 CRP가 더 우위를 차지하였으나, PCT가 이 둘을 감별하는데 중요한 생체표지자가 될 수 있음은 확실하였다. CRP가 PCT보다 박테리아성 감염을 구별하는 데 있어 더 좋았던 것은 아마도 연구에 참여한 환자들의 중증도가 이전에 보고된 연구들에 비해 낮았고, 인플루엔자 감염군에서 하기도 감염환자보다 상기도 감염 환자군이 더 많이 포함되었기 때문일 수 있을 것으로 추정된다. Bafadhel 등¹¹은 지역사회획득 폐렴 환자에서 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화군보다 CRP나 PCT의 상승이 유의하게 높았으며, 폐렴의 감별에 있어 CRP의 AUC가 0.96으로 PCT의 AUC 0.93보다 높아 CRP가 더 유용하다고 제안하였으며, 이들이 제시한 CRP의 결정치는 4.8 mg/dL로 우리가 제시한 4.05 mg/dL와 유사하였다.

Ahn 등¹²도 2009 H1N1에 의한 바이러스 폐렴과 원인균이 확인된 박테리아 폐렴의 감별에서 PCT가 AUC 0.771로 유용함을 제시하였으나 CRP와의 비교는 없었다. 또한 이들은 바이러스성 폐렴과 박테리아성 폐렴을 구별하는 PCT의 결정치를 0.3 ng/mL로 제시하여 본 연구에서 제시된 수치보다 높았으며, Ingram 등¹³은 결정치를 1.0 ng/mL로, Gaïni 등⁵은 결정치를 0.07 ng/mL으로 제시하고 있다. 이러한 차이는 PCT가 질병의 중증도와 관련이 있다는 연구들^{5,14,15}에 비추어 볼 때, 본 연구에 포함된 환

자들의 질병의 중증도가 낮아 결정치에 있어 차이를 보인 것으로 추정된다.

LBP는 선천 면역 반응(innate immune response)에서 중요한 역할을 하는 단백질로 감염 시 증가하는 급성 반응기 물질이다. LBP는 세균의 지질다당질(lipopolysaccharide) 표면에 부착하여 이를 이동시키는 역할을 하며, 주로 그람 음성 혹은 그람 양성 세균에 의한 패혈증에서 그 수치가 증가되어 있다^{5,16}. 그러나, 폐렴에서의 연구는 주로 비전형 폐렴 환자에서 전형적인 폐렴 환자보다 그 수치가 감소되어 있다는 보고가 대부분이며^{17,18}, 바이러스성 폐렴과 박테리아성 폐렴의 감별에 어떤 역할을 하는지에 대한 연구는 부족한 실정이었다. Hopstaken 등⁷은 폐렴 환자와 급성 기관지염 환자를 감별하는데 LBP가 중요한 역할을 하며, 그 결정치를 20 μ g/mL로 하였을 때 민감도 81.8%, 특이도 79.5%임을 제시하였다. 이들이 제시한 결정치는 Gaïni 등⁵이 패혈증을 감별하는 수치로 제시한 것과 동일하며, 본 연구에서 제시한 2009 H1N1 바이러스성 감염과 박테리아성 지역사회획득 폐렴을 감별하는 LBP의 결정치 16.477 μ g/mL와 유사하였다.

Vasopressin은 시상하부 신경세포에서 합성되는 물질로 혈액량, 삼투압에 따라 다양한 반응을 보이며, 특히 여러 스트레스 반응을 조절하는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절에 있어 중요한 역할을 한다¹⁹. 따라서, 패혈증에서 그 수치는 증가하나 혈중에서 vasopressin은 매우 불안정하여 측정하기가 힘들다. Copeptin은 vasopressin과 함께 합성되는 물질로, 혈중 vasopressin 농도를 반영하지만, vasopressin보다 혈청이나 혈장에서 좀더 안정화된 상태로 존재하여 좋은 생체표지자가 될 수 있다고 제시되고 있는 물질이다²⁰. 일부 연구자들에 의해^{8,9,20} copeptin이 하기도 감염성 폐질환과 패혈증에서 질병의 중증도와 예후에 따라 증가하여 중요한 생체표지자가 될 수 있음을 제시하였다. 그러나 본 연구에서는 copeptin이 2009 H1N1 바이러스성 감염군과 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에서 유의한 차이를 보이지 못하였으며, 또한 정상 대조군과의 비교에서도 차이를 보이지 못하였다. Copeptin은 정상인에서 24시간 동안 농도가 매우 다양하게 유지되어 일정한 패턴을 보이지 않으며²¹, 운동과 같은 단순 스트레스에 의해서도 증가한다는 연구 결과들²²로 미루어 보아 본 연구에 참여한 환자들의 중증도가 낮아 이들의 스트레스 정도가 높지 않았기 때문에 차이가 없었던 것으로 추정되나 이에 대한 좀 더 구체적인 연구가 필요하다.

이 연구의 가장 큰 제한점은 박테리아성 지역사회획득

폐렴과의 비교군으로 인플루엔자 폐렴군이 아닌 단순 인플루엔자 감염군을 선택한 것이다. 감염의 장소가 서로 다른 군을 선정하였다는 것 자체가 이 연구의 가장 큰 단점이나, 바이러스성 감염 환자들이 특히 하기도 감염을 일으킨 경우에는 박테리아성 감염을 흔히 동반하기 때문에 임상적으로는 구별이 안되는 경우가 흔하다. 이에 본 연구자는 좀 더 명백한 바이러스성 감염군의 설정을 위해 인플루엔자 감염군을 선택하였고, 이는 오히려 확실한 바이러스성 감염군이 선택되기 때문에 강점이 될 수 있다고 본다. 또한, 인플루엔자 폐렴군 5명과 박테리아성 지역사회획득 폐렴군 27명의 비교에서 유의한 차이를 보이는 생체학적 표지자는 없었으나, 이는 인플루엔자 폐렴군의 수가 너무 적기 때문에 결과를 그대로 해석하는 데는 무리가 있을 것으로 보이며, 향후 좀 더 연구가 이루어져야 할 부분이다.

추가적인 제한점으로는 전체 연구에 포함된 환자의 수가 적다는 것이고, 다른 연구들에 비해 환자들의 중증도가 낮다는 것이다. 그러나, 지금까지의 연구들이 대부분 중환자실에 입원할 정도의 중증도가 높은 환자들을 대상으로 한 것이었기 때문에^{4,6,13,14,16,20} 중증도가 낮은 환자들에 서도 CRP, PCT, LBP는 박테리아성 감염을 구별하는데 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다.

또한, 본 연구에서는 박테리아성 지역사회획득 폐렴군에 비해 인플루엔자 감염군에서 연령이 유의하게 높았다. 그러나 선형 회귀분석에 의하면 연령에 따른 CRP, PCT, LBP, copeptin의 차이가 없었기 때문에 두 군의 연령차이는 본 연구결과를 해석하는 데 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 보인다.

결과적으로 본 연구는 중증도가 낮은 호흡기계 감염에서 CRP, PCT, LBP가 바이러스성 감염으로부터 박테리아성 폐렴을 감별하는데 유용한 생체표지자로서 이용될 수 있으며, WBC보다 CRP나 PCT같은 생체표지자가 더 유용하고, CRP가 PCT나 LBP보다 좀 더 유용한 생체표지자임을 확인하였다. 반면 copeptin은 박테리아성 폐렴의 감별에 유용하지 않았다. 그러나 이를 해석하는 데는 단일 생체표지자로만 판단해서는 안되며, 여러 임상경과들을 포함해 복합적으로 해석해야 한다. 향후 생체표지자의 정확한 해석을 위해서는 좀 더 많은 대규모의 연구가 이루어져야 할 것이다.

감사의 글

This work was supported by 2009 Research Grant from Kangwon National University. The biospecimens for this study were provided by the Kangwon National University Hospital Biobank, a member of the National Biobank of Korea, which is supported by the Ministry of Health, Welfare and Family Affairs. All samples derived from the National Biobank of Korea were obtained with informed consent under institutional review board-approved protocols.

참 고 문 헌

1. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010;14:203.
2. Pfäfflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem* 2009;393:1473-80.
3. 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.
4. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
5. Gañi S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006;10:R53.
6. Schultz MJ, Determann RM. PCT and sTREM-1: the markers of infection in critically ill patients? *Med Sci Monit* 2008;14:RA241-7.
7. Hopstaken RM, Cals JW, Dinant GJ. Accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care. *Prim Care Respir J* 2009;18:227-30.
8. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:578-85.
9. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a

- novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145-52.
10. 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 Suppl 2:S27-72.
 11. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011;139:1410-8.
 12. Ahn S, Kim WY, Yoon JY, Sohn CH, Seo DW, Kim SH, et al. Procalcitonin in 2009 H1N1 influenza pneumonia: role in differentiating from bacterial pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2010;68:205-11.
 13. Ingram PR, Inglis T, Moxon D, Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med* 2010;36:528-32.
 14. 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.
 15. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
 16. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008;15:581-7.
 17. Masiá M, Gutiérrez F, Llorca B, Navarro JC, Mirete C, Padilla S, et al. Serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein as a biochemical marker to differentiate microbial etiology in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2004;50:1661-4.
 18. Masiá M, Gutiérrez F, Padilla S, Soldán B, Mirete C, Shum C, et al. Clinical characterisation of pneumonia caused by atypical pathogens combining classic and novel predictors. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:153-61.
 19. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13101.
 20. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;26:2500-4.
 21. Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, Morgenthaler NG, Brabant G. Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. *Clin Chem* 2010;56:1190-1.
 22. Maeder MT, Staub D, Brutsche MH, Arenja N, Socrates T, Reiter M, et al. Copeptin response to clinical maximal exercise tests. *Clin Chem* 2010;56:674-6.