

# 패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌검사의 경제성 분석



NECA - 주제공모연구

# 패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 검사의 경제성 분석

2015. 6. 30.



## 주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 14-018-1)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

## 연구진

### 연구책임자

이상민 서울대학교 의과대학 서울대병원 호흡기내과 교수

고민정 한국보건의료연구원 보건의료근거본부 연구위원

장은진 안동대학교 통계정보학과 교수

### 참여연구원

김재열 중앙대학교병원 호흡기알레르기내과 교수

홍상범 서울아산병원 호흡기내과 교수

나성원 연세대학교 의과대학 세브란스병원 마취통증의학과 교수

류호걸 서울대학교 의과대학 서울대병원 마취통증의학과 교수

전경만 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과 교수

이현주 서울대학교 의과대학 서울대병원 흉부외과 교수

장보형 경희대학교 한의학과대학 예방의학 교수

서재경 한국보건의료연구원 보건의료근거본부 주임연구원

조송희 한국보건의료연구원 연구기획실 주임연구원

## 차 례

요약문 .....	i
Executive Summary .....	vi
<b>I 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 연구배경 .....	1
2. 연구의 필요성 .....	2
3. 연구 목적 .....	2
<b>II 선행연구 및 현황 .....</b>	<b>3</b>
1. 패혈증 .....	3
1.1. 패혈증의 정의 .....	3
1.2. 패혈증 치료 가이드라인 .....	8
2. 프로칼시토닌 검사의 임상적 효과 .....	12
2.1. 프로칼시토닌 검사 .....	12
2.2. 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성 .....	12
2.3. 프로칼시토닌 검사의 신의료기술평가 .....	13
3. 패혈증에서의 프로칼시토닌 검사 경제성 분석 선행연구 .....	14
4. 패혈증에서의 프로칼시토닌 검사에 대한 임상전문가의 인지도 조사 ..	15
5. 보건의료기술평가에서의 재정영향분석 .....	15
<b>III 프로칼시토닌 검사의 임상적 효과 평가 .....</b>	<b>17</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	17
1.1. 연구방법 .....	17
1.2. 연구결과 .....	28
1.3. 소결 .....	37
2. 전향적 다기관 무작위배정 임상시험 .....	39
2.1. 연구방법 .....	39
2.2. 연구결과 .....	44
2.3. 소결 .....	59
<b>IV 프로칼시토닌 검사의 경제성 분석 .....</b>	<b>61</b>
1. 비용최소화 분석 .....	61

1.1. 연구방법 .....	61
1.2. 연구결과 .....	65
1.3. 소결 .....	72
2. 재정영향분석 .....	74
2.1. 연구방법 .....	74
2.2. 연구결과 .....	76
2.3. 소결 .....	84
<b>V 고찰 .....</b>	<b>86</b>
1. 연구결과 요약 .....	86
2. 연구의 의의 .....	90
3. 연구의 한계 .....	90
<b>VI 결론 .....</b>	<b>92</b>
<b>VII 참고문헌 .....</b>	<b>93</b>
<b>VIII 부록 .....</b>	<b>96</b>



## 표 차례

표 2-1	감염, 패혈증, 중증패혈증, 패혈증 쇼크의 정의	3
표 2-2	국내 패혈증 현황: 연간 환자수	6
표 2-3	패혈증 진단기준	8
표 2-4	Surviving Sepsis Campaign에서의 항생제 치료 관련 권고사항	9
표 2-5	국내 패혈증 내 항생제 사용일수	10
표 2-6	국내 패혈증 내 항생제 비용	11
표 3-1	AMSTAR checklist	20
표 3-2	선정된 체계적 문헌의 특징	22
표 3-3	RCT 문헌 선택/제외기준	25
표 3-4	Cochrane Risk of Bias(RoB) 평가항목	26
표 3-5	자료추출 포함내용	27
표 3-6	선정 문헌 특성	30
표 3-7	전통적 메타분석 요약통계결과	36
표 3-8	베이지안 메타분석 요약통계결과	37
표 3-9	패혈증 관련 항생제 목록	42
표 3-10	임상시험 환자 기저특성	48
표 3-11	임상시험 환자 감염관련 특성	51
표 3-12	임상시험 주요결과	55
표 3-13	임상시험에서 항생제 사용현황(ITT 분석 기준)	57
표 3-14	임상시험에서 항생제 사용현황(PP 분석 기준)	58
표 4-1	전향적 임상시험의 결과	61
표 4-2	건강보험 청구자료 내역	64
표 4-3	패혈증 기저질환 관련 질병코드	64
표 4-4	임상시험(PP분석)에서 추정된 비용 및 효과값	66
표 4-5	비용최소화분석	67
표 4-6	건강보험 청구자료의 패혈증 입원 환자에서 항생제 사용	68
표 4-7	비용최소화분석의 민감도 분석(청구자료 활용)	68
표 4-8	전향적 임상시험과 청구자료의 환자군 비교	69
표 4-9	비용최소화분석의 민감도 분석(ITT분석 환자군 활용)	71
표 4-10	비용최소화분석의 민감도 분석(체계적 문헌고찰 활용)	72

표 4-11	국내 패혈증 유병률 .....	75
표 4-12	재정영향분석 시나리오 .....	76
표 4-13	패혈증 환자수 추정 .....	77
표 4-14	패혈증 환자의 1인당 비용 및 관련 치료기간 .....	77
표 4-15	재정영향분석 .....	79
표 4-16	재정영향분석의 민감도 분석(최저비용의 항생제 적용) ..	80

## 그림 차례

그림 2-1 패혈증와 SIRS의 관계(Bone 등, 1992) .....	4
그림 2-2 국내 패혈증 연간 환자수 및 입원일수 현황 .....	5
그림 3-1 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 흐름도(AHRQ, 2009) .....	18
그림 3-2 체계적 문헌고찰 문헌검색 흐름도 .....	21
그림 3-3 새로운 문헌 선정 흐름도 .....	29
그림 3-4 RoB 평가결과 .....	31
그림 3-5 개별 무작위배정 임상시험 연구의 RoB 영역 평가결과 ..	32
그림 3-6 항생제 사용 일수 .....	33
그림 3-7 입원 후 28일 사망률 .....	34
그림 3-8 병원 내 사망률 .....	34
그림 3-9 병원 입원기간 .....	35
그림 3-10 중환자실 입원 기간 .....	35
그림 3-11 PCT guided antibiotic treatment .....	41
그림 3-12 환자 선정 흐름도 .....	45
그림 3-13 임상시험 PCT군에서 중도탈락 및 overrule 환자의 분포 ..	46
그림 4-1 급여 기준 시나리오에 따른 현행 대비 재정영향 ..	78
그림 4-2 재정영향분석의 민감도 분석(항생제 비용) .....	81
그림 4-3 재정영향분석의 민감도 분석(ITT분석 대상 환자군) ..	82
그림 4-4 재정영향분석의 민감도 분석(프로칼시토닌 검사비용) ..	83
그림 4-5 재정영향분석의 민감도 분석(프로칼시토닌 검사의 급여횟수 및 대체율) .....	84



## 요 약 문

### □ 서 론

패혈증으로 인한 높은 입원률, 사망률 및 비용으로 인하여 패혈증 관리에 대한 관심이 증가하고 있다. 최근 패혈증 진료지침에서는 패혈증 초기 소생 치료 이후 2차 감염이 일어나지 않는 환자에 대하여 항생제 중단여부를 판단할 때 프로칼시토닌 검사를 이용할 것을 권고하고 있다. 프로칼시토닌 검사법에 따라 불필요한 항생제의 사용을 줄임으로써 항생제 관련 합병증을 감소시키고 나아가 의료비용 절감의 효과도 기대가 되나, 국내 환자를 대상으로 한 비교연구가 없으며 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 치료 기간이 단축되는 것에 대한 경제성 평가 또한 부족하다.

따라서 국내 패혈증 의심 또는 확진 환자를 대상으로 2차 감염이 일어나지 않을 때 항생제 중단 여부를 결정할 수 있는 지표로서의 프로칼시토닌 검사의 유용성을 파악하여, 프로칼시토닌 검사가 안전하게 항생제 치료 기간을 단축시키며 이러한 접근이 경제적으로 타당한지에 대한 근거가 필요하다.

본 연구에서는 패혈증 의심 환자에게 항생제를 투여할 때, 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 치료 중단을 결정하는 것에 대한 임상적 효과를 평가하고 경제성 분석을 통하여 프로칼시토닌 검사와 관련한 정책 결정 및 의사 결정에 근거를 제공하고자 한다.

### □ 프로칼시토닌 검사의 임상적 효과 평가

#### I. 체계적 문헌고찰

패혈증 환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 조절의 임상적 효과와 일반치료의 효과를 비교하기 위하여 기존의 체계적 문헌고찰을 활용하였다. 미국 AHRQ가 권장하는 연구수행 방법을 토대로 사전에 정한 PICOTS-SD에 따른 체계적 문헌고찰 검색을 시행하고 검색된 문헌의 적절성을 평가하였다. 문헌검색 전략에 따라 EMBASE, Ovid-Medline, KoreaMed 등의 데이터베이스를 검색한 결과 총 134건이 확인되었으며, 이 중 선정 및 제외기준에 따라 최종 7건의 문헌이 선정되었다. 선정된 체계적 문헌고찰에 대해 AMSTAR를 이용한 문헌선택과 자료추출의 적합성, 문헌검색의 포괄성 여부 등의 평가가 수행되었으며, 질평가 결과를 바탕으로 Prkno 등(2013)의 문헌이 최종적으로 선정되었다.

선정된 문헌을 바탕으로 중환자실 setting과 무작위배정 임상시험을 선정기준에 추가하여 임상시험에 대한 검색을 수행하였다. 검색 문헌은 독립된 2인에 의해 1차와 2차 선택 및 배제 과정을 거쳐 최종 1개의 문헌이 선정되었으며, 선행 체계적 문헌고찰에 포함된 7개의 임상시험을 포함하여, 총 8개의 임상시험이 체계적 문헌고찰에 포함되었다.

선정 문헌에 대해 RoB(Risk of Bias) 도구를 바탕으로 비뚤림 위험도를 평가하였으며, 패혈증 감염 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 통한 항생제 치료 조절의 임상적 유용성을 일반치료와 비교하기 위해 전통적 메타분석과 베이지안 메타분석을 수행하였다.

프로칼시토닌 수준을 확인하면서 항생제 치료를 조절하는 치료법 자체의 특성으로 인해 이중 눈가림에 어려움이 존재하기 때문에 RoB를 이용한 비뚤림 위험을 평가한 결과, Jensen 등(2011)의 문헌을 제외한 대부분의 문헌에서 연구자 눈가림의 시행여부가 불분명하였다. 전통적 메타분석과 베이지안 메타분석을 이용하여 패혈증에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료조절과 일반치료를 정량적으로 비교하였다. 두 가지 메타분석 결과, 프로칼시토닌군과 일반치료군 간의 28일 사망률, 병원 내 사망률, 중환자실 재원기간에는 통계적인 유의성을 보이지 않았으나 항생제 사용기간에서는 두 군에서 유의한 차이를 보였다. 전통적 메타분석에서는 프로칼시토닌 군이 일반치료 군에 비해 항생제 치료기간을 2.43일 단축시켰으며(95% 신뢰구간: (-3.46, -1.40),  $p < 0.0001$ ), 베이지안 메타분석에서는 평균차의 사후 중앙값이 -2.39(95% 신용구간: (-3.79, -1.13))로 추정되었다. 프로칼시토닌 검사를 통해 항생제 치료를 조절하는 방법이 일반치료에 비해 항생제 사용일수를 줄일 수 있는 사후확률은 1로 나타났다.

## II. 전향적 다기관 무작위배정 임상시험

중환자실 재원 환자 중 패혈증 의심 또는 확진 환자에 대해 프로칼시토닌 수치 변화를 기준으로 항생제 치료의 중단 또는 항생제 변경 등을 결정하는 경우, 항생제 사용일수 및 재원기간 등에 미치는 영향을 파악하기 위하여 서울대학병원, 삼성서울병원, 세브란스병원, 서울아산병원 총 4곳의 상급종합병원에서 전향적 임상시험을 수행하였다.

선정 및 제외기준에 따라 임상시험에 등록된 환자는 무작위배정 방법에 의해 프로칼시토닌군과 일반치료군으로 배정되었으며, 이 때 가이드라인을 기준으로 항생제 중단 강력 권고에 해당하나 1회라도 위반한 경우, 즉, 이를 뒤까지 지속적으로 항생제를 사용한 경우와 항생제 투여 중단이 권고된 이후 연속 2회 이상 항생제가 사용된 경우는 overrule에 해당하게 되며, per-protocol(PP) 분석에서는 제외되었다. 임상시험에 등록된 환자는 등록 후 13일 간의 close monitoring 기간을 포함하여 사망 또는 병원 퇴원시점까지

관찰하게 되며, 일차 임상지표로 항생제 사용일수, 이차지표로 28일 사망률, 재원 내 사망률, 중환자실 입원기간 및 입원비용을 확인하였다.

임상시험 결과, 2014년 5월부터 2015년 6월까지 377명의 패혈증 의심환자가 선정 기준에 대한 스크리닝을 거쳐 이 중 총 57명의 환자가 임상시험에 등록되었다. 프로칼시토닌군의 경우 해당 군에 배정된 26명의 환자 중 중도탈락 및 overrule로 인하여 15명이 PP 분석에서 제외되었으며, 일반치료군의 경우 31명의 환자 중 3명이 제외되었다. 두 군에 포함된 환자의 기저특성을 비교한 결과 연령, 중증도, 처치내역 등 전반적인 기저특성의 분포가 비슷한 것으로 나타났다.

항생제 사용일수의 경우 프로칼시토닌 수치를 기반으로 항생제 중단 여부를 결정한 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비해 짧은 것으로 나타났다. Intent-to-treat(ITT) 분석 시 프로칼시토닌군의 항생제 투여일수는 12.24일(sd=8.72)이었으며, 일반치료군의 투여일수는 16.06일(sd=10.4)로 3.82일이 단축되었으나 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.1479$ ). 반면, PP 분석에서는 프로칼시토닌군의 항생제 사용일수는 6.91일(sd=4.44), 일반치료군의 사용일수는 14.79일(sd=9.37)로 프로칼시토닌군에서 항생제 투여일수가 7.88일 유의하게 감소하였다( $p=0.0013$ ). 이차지표인 중환자실과 병원 재원일수는 ITT와 PP 분석 모두에서 프로칼시토닌군과 일반치료군이 비슷한 것으로 확인되었으며, 28일 사망률, 병원 내 사망률, 기계적 환기의 사용률 및 치료의 성공률도 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

## □ 프로칼시토닌 검사의 경제성 분석

### I. 비용최소화 분석

프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 중단을 결정하는 것이 병원 사망률 및 28일 사망률과 같은 최종성과에 영향을 미치지 않음을 체계적 문헌고찰과 전향적 임상시험에서 확인하고 비용최소화 분석을 수행하였다. 전향적 임상시험을 실시한 두개 병원자료를 토대로 프로칼시토닌군과 일반치료군에서의 1일 총 의료비용, 프로칼시토닌 검사비 및 항생제 비용, 중환자실 비용 등을 추출하여 비교하였다. 또한 건강보험 청구자료에서 패혈증 관련 항생제 비용과 임상시험에서 ITT 분석 대상 환자군의 결과값, 그리고 체계적 문헌고찰의 메타분석에서 얻은 결과를 추출하여 민감도 분석을 수행하였다.

전향적 임상시험에서 추출한 값을 바탕으로 비용최소화 분석을 수행한 결과, 패혈증 입원 한 건당 소요되는 평균비용은 프로칼시토닌군에서 1,952만원, 일반치료군에서 2,684만원으로, 프로칼시토닌군에서 732만원의 비용절감 효과가 있음을 확인하였다. 또한

프로칼시토닌 비용과 항생제 비용만을 비교하였을 때에도 일반치료군이 프로칼시토닌 군보다 약 8만원 더 소요되었다.

건강보험 청구자료를 이용한 민감도 분석을 수행하기에 앞서 전향적 임상시험의 환자와 청구자료의 환자군을 비교하였다. 당뇨, 심혈관계 질환 등에 있어서 임상시험 환자와 청구자료 환자군은 비슷한 정도의 분포를 보였으나 만성 폐질환, 만성 신질환, 전이성 고형암의 경우에는 임상시험 환자군에서 더 많은 환자가 있는 것으로 나타났다. 이는 임상시험에 참여한 4개의 병원이 모두 상급종합병원으로 청구자료의 환자군에 비하여 상대적으로 중증의 환자가 많기 때문인 것으로 여겨진다. 청구자료의 패혈증 입원환자에서 항생제 사용일수 및 비용을 산출하여 민감도 분석에 적용한 결과, 패혈증 입원 환자의 1일 평균 항생제 비용은 73,953원(sd=60,530)으로 임상시험 결과보다 높은 경향이 있어 일반치료군의 항생제 비용이 102만원으로 증가, 결과적으로 785만원의 비용절감효과가 나타났다. 또한 ITT 분석 대상 환자군을 바탕으로 민감도 분석을 수행하였을 때 프로칼시토닌군에서 총 2,404만원, 일반치료군에서 총 2,644만원으로 프로칼시토닌군에서 240만원의 비용절감효과가 있었으나 항생제와 프로칼시토닌 검사 비용만을 포함하여 비교하였을 때에는 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비하여 약 9만원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다. 마지막으로 체계적 문헌고찰의 베이지안 메타분석 결과를 이용하여 민감도 분석을 수행한 결과, 프로칼시토닌 수준을 활용한 항생제 치료 조절이 300만원의 비용절감효과가 있음을 확인하였다.

## II. 재정영향분석

프로칼시토닌 검사는 현재 비급여 항목으로, 향후 급여 항목으로 전환될 가능성을 고려하여 2016년부터 2018년까지의 재정영향분석을 수행하였다. 프로칼시토닌 검사의 급여 횟수 및 검사가 임상현장에서 사용될 대체율을 고려하여 총 4개의 시나리오(급여 횟수 2회+대체율 10%, 급여횟수 2회+대체율 20%, 급여 횟수 3회+대체율 10%, 급여 횟수 3회+대체율 20%)를 검토하였다. 또한 최저비용의 항생제로 모든 패혈증 항생제 치료가 대체될 때, 임상시험의 ITT 분석 대상 환자군의 결과값을 대입하였을 때, 프로칼시토닌 검사의 적정한 급여비용을 적용하였을 때, 그리고 프로칼시토닌 검사의 급여횟수 및 대체율이 증가할 때에 대한 민감도 분석을 수행하였다.

고려한 모든 시나리오에서 프로칼시토닌 검사는 현재의 일반치료에 비해 재정절감의 효과가 있음을 확인하였으며 대체율이 변화함에 따라 재정영향이 민감하게 변화하였다. 프로칼시토닌 검사가 2회 급여되고 대체율이 10%일 경우와 3회 급여되고 대체율이



10%일 경우, 현행 대비 각각 216억, 214억원의 재정절감효과가 있을 것으로 나타났다. 또한 프로칼시토닌 검사의 대체율이 20%이고 급여 횟수 2회 또는 급여 횟수 3회일 경우, 현행 대비 각각 476억, 472억 원의 재정절감효과가 있을 것으로 파악되었다.

재정영향분석을 수행한 시나리오에서 현행 대비 프로칼시토닌 검사비용은 재정을 증가시켰지만 입원비용과 항생제 비용에서 재정절감의 폭이 커 전체적으로 재정절감의 효과가 나타났고 프로칼시토닌 검사의 급여횟수보다 검사를 사용하는 대체율이 재정에 더 큰 영향을 미치는 경향이 있었다. 항생제 비용, 임상시험의 ITT분석 대상 환자군의 결과값, 프로칼시토닌 검사의 급여비용, 검사의 급여횟수 및 대체율에 대하여 수행한 민감도 분석에서도 프로칼시토닌 수준을 이용한 항생제 조절 치료가 재정절감의 효과가 있음을 나타냈다.

## □ 결론 및 정책적 제언

폐혈증 의심 또는 확진으로 중환자실에 입실하는 환자를 대상으로 시행한 전향적 다기관 무작위배정 임상시험을 통하여 국내 폐혈증 환자에서 프로칼시토닌 검사를 이용하여 항생제 치료중단을 결정할 경우, 일반치료에 비해 항생제 사용일수를 약 8일 정도 감소시키지만 사망률과 입원기간은 유의한 차이가 없는 것으로 확인하였다. 비용최소화분석에서 폐혈증 한건 당 비용은 프로칼시토닌 검사를 이용하여 항생제 치료중단을 결정했을 경우 일반치료에 비해 약 732만원의 비용절감효과가 있었다. 비급여 검사인 프로칼시토닌 검사가 급여화될 경우를 가정하여 프로칼시토닌 검사의 대체율 10-20% 및 검사횟수 2-3회인 급여 시나리오에 대한 재정영향분석을 수행하였을 때, 현재의 일반치료 대비 재정절감효과가 있는 것으로 나타났다.

본 연구는 국내 폐혈증 환자를 대상으로 다기관 무작위배정 임상시험을 통해 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성을 파악한 최초의 연구이며, 이를 반영해 국내 상황에서 경제성 분석을 실시한 연구로 국내 프로칼시토닌 검사와 관련된 정책 결정 및 의사결정에 근거를 제공한 연구로 의미가 있다고 할 수 있다.

## 주요어 작성

폐혈증, 프로칼시토닌, 항생제, 경제성평가, 무작위배정 임상시험

## Executive Summary

### **Economic evaluation for procalcitonin test in patients with suspected sepsis**

Sangmin Lee<sup>1</sup>, EunJin Jang<sup>2</sup>, Minjeong Ko<sup>3</sup>, Jaeyeol Kim<sup>4</sup>, Sangbeom Hong<sup>5</sup>,  
Sungwon Na<sup>6</sup>, Hogeol Ryu<sup>7</sup>, Kyeongman Jeon<sup>8</sup>, Hyun Joo Lee<sup>9</sup>, Bohyung  
Jang<sup>10</sup>, Jae Kyung Suh<sup>3</sup>, Songhee Cho<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital

<sup>2</sup> Department of Information Statistics, Andong National University

<sup>3</sup> National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital

<sup>5</sup> Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

<sup>6</sup> Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital

<sup>7</sup> Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital

<sup>8</sup> Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

<sup>9</sup> Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital

<sup>10</sup> Department of Preventive Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

## □ Introduction

Sepsis management has been emphasized due to the high hospitalization rate, mortality, and costs associated with sepsis. The latest guidelines for diagnosis and treatment of sepsis recommend using procalcitonin test, when determining whether to discontinue the use of antibiotics for patients who do not experience secondary infections following initial resuscitation of sepsis. Since unnecessary use of antibiotics can be minimized by using procalcitonin test, reduction in antibiotics-related complications, and further, effectiveness in reducing medical costs can be expected. However, there are no comparative studies on Korean patients with regards to this subject matter and economic evaluations on reduction in antibiotics treatment duration based on procalcitonin levels are also lacking.

Therefore, it is necessary to generate scientific evidence that procalcitonin test can safely reduce the duration of antibiotics treatment and whether this approach is feasible economically by identifying the effectiveness of procalcitonin test as an indicator to determine the treatment course of antibiotics in sepsis suspected or confirmed patients without secondary infections in Korea.

This study aimed to evaluate the clinical effectiveness on determining discontinuation of antibiotics based on procalcitonin levels in sepsis suspected patients and to conduct an economic analysis in order to provide evidence for policy- and decision-making related to procalcitonin test.

## □ Clinical effectiveness of procalcitonin test

### I. Systematic Review

In order to make a comparison between clinical effectiveness of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and effectiveness of routine care in sepsis patients, existing systematic reviews were used. A systematic review search was conducted using pre-established PICOTS-SD according to the methodology recommended by AHRQ of the US and the suitability of the searched studies was evaluated. Following the search strategy, a total of 134

cases were identified from various databases, such as EMBASE, Ovid-Medline, and KoreaMed, among which a final total of 7 reviews were selected based on the selection and exclusion criteria.

The selected systematic reviews were evaluated for suitability of literature selection and data extraction as well as comprehensiveness of the literature search using AMSTAR. Based on the quality evaluation, Prkno et al. (2013) was selected as the final candidate. Using the selected literature as the basis, search on clinical trials was conducted after adding ICU settings and randomized clinical trials to the selection criteria. Ultimately, one literature was selected as the final candidate through a process of primary/secondary selection and exclusion by two independent evaluators, and by including 7 clinical trials from precedent systematic reviews, a total of 8 clinical trials were included in the systematic review.

The risk of bias associated with the selected literature was assessed using RoB tool, while traditional and Bayesian meta-analyses were performed to compare the clinical effectiveness of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use with routine care in sepsis suspected patients. According to the risk of bias assessment, since the characteristic feature of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use made a double-blind difficult, most literature, with the exception of Jensen et al. (2011), were unclear on whether researcher blinding had been conducted. Meanwhile, traditional and Bayesian meta-analyses were used to quantitatively compare procalcitonin-guided treatment on antibiotic use with routine care.

The results of the two meta-analyses showed no statistically significant differences between the procalcitonin group and routine care group with respect to 28-day mortality, in-hospital mortality, length of stay in ICU, and length of stay in hospital; whereas, duration of antibiotics did show a significant difference between two groups. In the traditional meta-analysis, the procalcitonin group, compared to the routine care group, showed reduction of 2.43 days in the duration of antibiotics (95% CI: (-3.46, -1.40),  $p$ -value(0.0001), while in the Bayesian meta-analysis, posterior median of the

mean difference was estimated to be -2.39 (95% CrI: (-3.79, -1.13)). The posterior percentage of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use reducing the duration of antibiotics use compared to routine care was shown to be 1.

## II. Prospective, multi-center, Randomized Controlled Trial

A prospective clinical trial was conducted from 4 tertiary hospitals (Seoul National University Hospital, Samsung Medical Center, Severance Hospital, and Seoul Asan Medical Center) in order to identify the influences on the duration of antibiotics and length of hospital stay in sepsis suspected or confirmed patients hospitalized in the ICU when decisions are made on discontinuing or changing antibiotics treatments based on procalcitonin levels.

In accordance with the selection and exclusion criteria, the patients registered for the clinical trial were randomly assigned to the procalcitonin or routine care group. At this time, a guideline was used to overrule cases involving even single violation of strong recommendation for antibiotics discontinuation, meaning continuing to use antibiotics for two more days and using antibiotics for two consecutive times despite recommendation for discontinuation of antibiotics administration, with such cases being excluded from per-protocol (PP) analysis. The patients registered for the clinical trial were monitored at 28-days after onset of sepsis, discharge from ICU, and discharge from hospital, and the number of days of using antibiotics was identified as the primary clinical outcomes, while 28-day mortality, in-hospital mortality, length of stay in ICU, and hospitalization costs were identified as the secondary outcomes.

In terms of clinical trial results, a total of 377 sepsis suspected patients had passed through the screening process for the selection criteria between May 2014 and June 2015, among whom, a total of 57 patients were registered for the clinical trial. In the procalcitonin group, 15 patients, out of 26 who were assigned to this group, were excluded from PP analysis due

to drop out or overrule, whereas in the routine care group, 3 out of 31 patients were excluded. As a result of comparing the baseline characteristics of patients assigned to the two groups, the overall distribution of baseline characteristics, such as age, severity, and medical history were shown to be similar.

The number of days using antibiotics indicated to be shorter in the procalcitonin group, for whom antibiotics discontinuation was determined according to procalcitonin levels, than that of the routine care group. Intent-to-treat (ITT) analysis showed that the number of days of antibiotics administration in the procalcitonin group was 12.24 days (sd=8.72) and 16.06 days (sd=10.4) in the routine care group, which indicated reduction of 3.82 days. However, the difference was not statistically significant ( $p=0.1479$ ). On the other hand, PP analysis showed number of days of antibiotics administration in the procalcitonin and routine care groups to be 6.91 (sd=4.44) and 14.79 days (sd=9.37), respectively, showing significant reduction of 7.88 days of antibiotics administration in the procalcitonin group ( $p=0.0013$ ). In terms of secondary indicators of length of stay in ICU and hospital, they were shown to be similar in both the procalcitonin and routine care groups by both ITT and PP analyses, while 28-day mortality, in-hospital mortality, utilization of mechanical ventilation, and treatment success rate were also shown to be similar between the two groups.

## □ Economic analysis of Procalcitonin test

### I. Cost-Minimization Analysis

The fact that procalcitonin-guided withdrawal of antibiotics does not influence the final outcome, such as in-hospital and 28-day mortality was confirmed via systematic review and prospective clinical trial, and cost-minimization analysis was performed. Based on the data from two hospitals where prospective clinical trial was performed, 1-day medical cost, cost of procalcitonin test, antibiotics cost, and ICU cost for both the procalcitonin and routine care groups were extracted and compared.

Moreover, sensitivity analysis was performed using sepsis-related antibiotics costs from claims data of Health Insurance Review and Assessment (HIRA) and meta-analysis results from the systematic review.

The results of the cost-minimization analysis using values obtained from the prospective clinical trial showed that the average cost per sepsis hospitalization case in the procalcitonin and routine care group was 19.52 million and 26.84 million won, respectively, indicating the routine care group spent 7.32 million won more than the procalcitonin group. In addition, when only the procalcitonin and antibiotics costs were compared, the results also showed that the routine care group spent approximately 80,000 won more than the procalcitonin group.

## II. Budget Impact Analysis

Currently, procalcitonin test is a non-reimbursement item, and in consideration of being switched to a reimbursement item, budget impact analysis for years 2016 through 2018 was performed. By taking into account the number of reimbursements for procalcitonin tests and the substitution rate for the test being used in clinical settings, a total of 4 scenarios were examined, which were 2 reimbursements + substitution rate 10%; 2 reimbursements + substitution rate 20%, 3 reimbursements + substitution rate 10%, and 3 reimbursements + substitution rate 20%. Moreover, sensitivity analysis was also performed on when all sepsis antibiotics treatments are administered with minimal-cost antibiotics, when adequate reimbursement cost is applied for procalcitonin tests, and when the number of reimbursements for procalcitonin tests and the substitution rates increase.

It was confirmed in all of the scenarios considered that procalcitonin test had the effectiveness of budget savings compared to current routine care and changes in financial impact were sensitive to changes in the substitution rate. Procalcitonin test being reimbursed 2 times with substitution rate of 10% and being reimbursed 3 times with substitution rate 10% amounted to a budget savings effect of 21.6 billion and 21.4 billion won, respectively.

Moreover, procalcitonin test with substitution rate of 20% and being reimbursed 2 times versus 3 times was determined to amount to a budget savings effect of 47.6 billion versus 47.2 billion won compared to current routine care, respectively.

In all of the scenarios, the cost of procalcitonin test increased the financial burden in comparison to current status, but showed an overall budget savings effect by increasing the margin of budget savings associated with hospitalization and antibiotics cost, and there was a tendency for the substitution rate of using the test having a bigger financial impact than the number of imbursements for the procalcitonin test. A similar outcome was observed from the sensitivity analysis performed on antibiotics cost, reimbursement cost of procalcitonin test, number of reimbursements for the test, and substitution rate.

## **□ Conclusions and Implications**

Through a multi-center prospective randomized controlled trial conducted on sepsis suspected or confirmed patients admitted to ICU, it was confirmed that using procalcitonin test on Korean sepsis patients to determine treatment course of antibiotics was able to reduce the duration of antibiotics by approximately 8 days, in comparison to routine care, however, no statistically significant differences in mortality and length of hospital stay were indicated. The cost-minimization analysis demonstrated for each case of sepsis, using procalcitonin test to determine discontinuation of antibiotics treatment resulted in a cost savings effect of approximately 7.32 million won, in comparison to routine care. The present study also performed budget impact analysis with the assumption that procalcitonin test, which is currently a non-reimbursement item, will become a reimbursement item. It was shown that when the substitution rate of procalcitonin test was set to 10-20%, with the test being performed 2 to 3 times, it had a budget savings effect over current routine care.

This study is the first research to identify the clinical effectiveness of



procalcitonin test through a multi-center prospective randomized controlled trial conducted on sepsis patients and reflected the results in performing an economic analysis of current conditions in Korea. Therefore, the significance of the present study can be viewed as having provided evidence for policy- and decision-making related to procalcitonin test in Korea.

Sepsis, Procalcitonin, Antibiotics, Economic Evaluation, Randomized Controlled Trial
--

### Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency(NECA) funded by the Ministry of Health and welfare (grant number NA14-003).





# 서론

## 1. 연구배경

패혈증이란 감염에 의한 전신성염증반응이 나타나는 경우로 미국에서는 패혈증으로 매년 570,000 건의 응급실 방문, 750,000 건의 입원이 이루어지고 있으며(Angus 등, 2001) 1979년부터 2000년까지 20여 년간 입원환자 중 패혈증의 발생이 매년 8.7%씩 증가하고 있다(Martin 등, 2000). 또한 미국의 패혈증 사망률은 100,000명당 65.5명이며(Wang 등, 2013) 패혈증으로 인한 사망은 전 세계적으로 높은 수치를 보이고 있다. 우리나라에서는 패혈증 사망률 또는 발생률과 관련한 연구가 부족한데 2013년 건강보험 통계연보에 따르면 우리나라에서는 36,000 여명의 패혈증 진료실인원<sup>1)</sup>이 발생하고 약 920억 원의 진료비<sup>2)</sup>를 소요하였다. 하지만 이는 비급여 항목들이 포함되지 않아 패혈증으로 인한 모든 비용을 포함하였다고 말하기 어렵다.

패혈증으로 인한 높은 사망률을 줄이기 위한 노력으로 적절한 초기 항생제 선택 및 패혈증과 관련된 장기부전 발생을 막기 위하여 광범위 항생제의 투여 등을 포함한 초기 소생 치료 등이 권고되고 있다(Dellinger 등, 2013). 하지만 이러한 항생제 치료는 항생제의 남용을 초래할 수 있으며 이는 항생제 내성의 문제를 야기하게 된다. 따라서 적절한 항생제의 선택도 중요하지만, 불필요한 항생제를 중단하는 것도 감염관리를 위해서 중요하다. 또한, 항생제 치료 기간을 줄이는 것은 항생제과 관련된 추가 합병증을 줄이고, 나아가 의료비용 절감의 효과를 가지고 올 수 있다. 하지만, 항생제의 조기 중단은 패혈증의 재발의 원인이 될 수 있어 패혈증 환자의 치료에서 적절한 항생제 치료 기간에 대해서는 주의가 필요하며 전문가마다 다르게 접근하고 있다. 안전하게 항생제를 중단할 수 있는 지표로 여러 가지 생체표지자가 논의되고 있는데 그 중 프로칼시토닌(procalcitonin, PCT)

1) 건강보험 가입자 중 1년간 실제 진료를 받은 환자수

2) 요양기관에서 건강보험환자 진료에 소요된 비용으로 공단부담금과 환자본인부담금을 합한 금액이며, 요양기관에서 청구한 총진료비 중 심사결정된 진료비

은 최근 패혈증 치료에 대한 진료지침에서 2차 감염 증상이 없는 환자에서 항생제 중단 여부를 판단할 수 있는 지표로 권고되고 있다.

프로칼시토닌 검사는 국내에서 2009년 신의료기술평가 결과 패혈증 및 박테리아성 감염을 진단하여 항생제 치료에 대한 모니터링을 하기 위해 사용할 것으로 결정되어(보건복지가족부 고시 제2009-15호) 현재까지 비급여로 사용되고 있다.

국내에서는 프로칼시토닌을 세균성 염증과 비세균성 염증을 구별하는 지표 또는 패혈증 환자의 예후를 예측하는 지표로 활용하는 연구가 일부 이루어졌으나(최준철 등, 2011; 최승운 등, 2011; 박태진 등, 2011; 박경혜 등, 2012) 불필요한 항생제 중단 여부를 판단하는 지표로서의 프로칼시토닌에 관한 연구는 미흡한 실정이다.

## 2. 연구의 필요성

패혈증으로 인한 높은 입원률, 사망률 및 비용으로 인하여 패혈증 관리에 대한 관심이 증가하고 있다. 최근의 패혈증 진료지침에서는 패혈증 초기 소생 치료 이후에 2차 감염이 일어나지 않는 환자에 대하여 항생제 중단 여부를 판단할 때 프로칼시토닌을 이용할 것을 권고하고 있다. 이러한 방법에 따라 불필요한 항생제의 사용을 줄임으로써 항생제 관련 합병증을 감소시키고 나아가 의료비용 절감의 효과도 기대가 되나, 국내 환자를 대상으로 한 비교연구가 없으며 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 치료 기간이 단축되는 것에 대한 경제성 평가 또한 부족하다.

따라서 국내 패혈증 의심 또는 확진 환자를 대상으로 2차 감염이 일어나지 않을 때 항생제 중단 여부를 결정할 수 있는 지표로서의 프로칼시토닌 검사의 유용성을 파악하여, 프로칼시토닌 검사가 안전하게 항생제 치료 기간을 단축시키며 이러한 접근이 경제적으로 타당한지 파악하는 근거가 필요하다.

## 3. 연구 목적

본 연구에서는 패혈증 의심 환자에게 항생제를 투여할 때, 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 치료 중단을 결정하는 것에 대한 임상적 효과를 평가하고 경제성 분석을 통하여 프로칼시토닌 검사와 관련한 정책 결정 및 의사 결정에 근거를 제공하고자 한다.

# II

## 선행연구 및 현황

### 1. 패혈증

#### 1.1. 패혈증의 정의

미주대학 흉부학과 회원/중환자의학회 합의회의 위원회(Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, ACCP/SCCM)에 따르면, 패혈증 및 관련 증상의 정의는 <표 2-1>과 같다.

표 2-1 감염, 패혈증, 중증패혈증, 패혈증 쇼크의 정의

용어	정의
감염	<ul style="list-style-type: none"> <li>정상적으로 균이 없는 숙주의 조직에 미생물이 침범하였거나 미생물의 존재에 반응하여 염증반응으로 특징지어지는 미생물학적인 현상임</li> </ul>
균혈증	<ul style="list-style-type: none"> <li>혈액 내 생육할 수 있는 박테리아가 존재함</li> </ul>
전신성 염증반응 증후군 (SIRS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>다양한 중증 임상적 손상에 반응하는 전신적인 염증반응으로 다음의 2개 이상의 상태로 특징지어짐</li> <li>① 체온&gt;38℃ 또는 &lt;36℃</li> <li>② 심박동수&gt;90회/분</li> <li>③ 호흡&gt;20회/분 또는 PaCO<sub>2</sub>&lt;32mmHg</li> <li>④ 백혈구수치&gt;12,000/cumm, &lt;4,000/cumm, 또는 &gt;10% 미성숙 형성</li> </ul>
패혈증	<ul style="list-style-type: none"> <li>감염에 대한 전신적 반응임</li> <li>감염의 결과는 다음 2개 이상의 상태로 특징지어짐</li> <li>① 체온&gt;38℃ 또는 &lt;36℃</li> <li>② 심박동수&gt;90회/분</li> <li>③ 호흡&gt;20회/분 또는 PaCO<sub>2</sub>&lt;32mmHg</li> <li>④ 백혈구수치&gt;12,000/cumm, &lt;4,000/cumm, 또는 &gt;10% 미성숙 형성</li> </ul>

중증 패혈증	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 기관부전, 관류저하 또는 저혈압과 관련된 패혈증을 말함</li> <li>• 관류저하와 관류이상이 포함될 수 있고, 이에 대한 증상 및 징후는 정신 상태에서 급성 의식변화, 핍뇨증, 젖산산증임</li> </ul>
패혈증 쇼크	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 관류이상이 존재함에 따라 적절한 수액소생에도 불구하고 패혈증으로 유도된 저혈압을 말함</li> <li>• 관류이상에 대한 증상 및 징후는 정신 상태에서 급성 의식변화, 핍뇨증, 젖산산증임</li> <li>• 혈관수축제를 투여 받은 환자들은 관류이상이 측정된 때에 저혈압이 아닐 수도 있음</li> </ul>
패혈증 유도 저혈압	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 저혈압에 대한 다른 원인 없이 기저치로부터 40mmHg이상이 감소되었거나 수축기압이 90mmHg 미만일 경우를 말함</li> </ul>
다기관부전증	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항상성이 처치 없이 유지될 수 없는 급성으로 위중한 환자에서 기관 기능의 변화가 존재함</li> </ul>

패혈증은 감염에 의해 유발되는 발열이나 빈맥, 빈호흡, 백혈구 증가 등을 동반하는 전신적인 염증반응이다. SIRS(Systemic Inflammatory Response Syndrome)와 패혈증의 차이는 감염원 유무에 있으며, SIRS가 있다고 해서 감염이나 패혈증을 진단할 수 있는 것은 아니다. 감염 이외에 췌장염, 화상, 외상 등의 여러 가지 원인으로 인해 SIRS가 발생할 수 있고, 패혈증은 감염에 의한 SIRS라고 할 수 있다(그림 2-1).

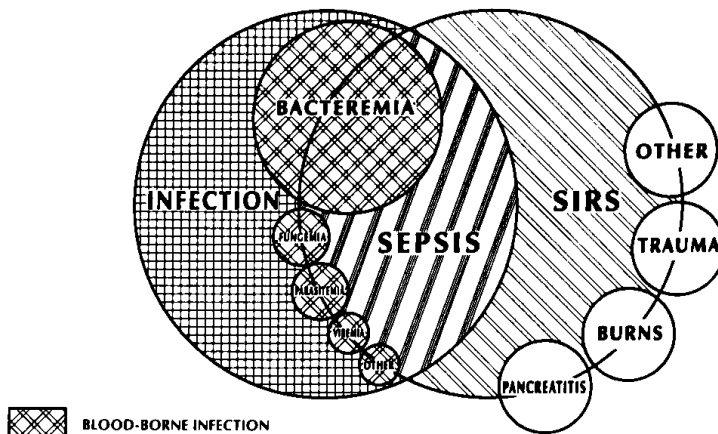


그림 2-1 패혈증과 SIRS의 관계(Bone 등, 1992)

패혈증에 의한 질병부담 및 사망률을 살펴보면, 미국에서는 패혈증이 연간 약 75만 건 발생하고 병원 입원의 약 2%와 관련이 있다(Anguse 등, 2001; Martin 등, 2003). 패혈증 환자의 병원 내 사망률은 중증도에 따라 18~30%이며, 모든 사망원인

의 9%를 차지한다(O'Brien 등, 2007). 미국에서 패혈증의 총비용은 203억불로, 이는 총입원비용의 5.2%에 달하는 수치이며 미국에서도 비용이 가장 비싼 질병에 속한다(Celeste 등, 2011).

건강보험 심사평가원 자료에 따르면 우리나라는 매년 약 35,000명에서 4만 명의 패혈증 환자가 발생한다<sup>3)</sup>. 국내 3차 대학병원에서 2000년 1월부터 2001년 12월까지 내과계 중환자실에 입실한 환자 3,410명 중 중증 패혈증으로 입실한 환자는 249명(유병률 7.3%)이었으며, 그 중 161명이 사망(사망률 64.6%)하였다(홍석경 등, 2009).

본 연구에서 건강보험심사평가원 청구자료를 바탕으로 국내 패혈증 연간 환자수를 살펴보았는데, 2009년부터 2013년까지 환자수는 약 37,000명 정도로 매년 비슷하게 발생하는 것으로 나타났다(그림 2-2, 표 2-2, 부록 8-1). 입원일수의 경우, 2013년의 21.7일을 제외하고 매년 24일 내외로 유사한 경향을 보였다.

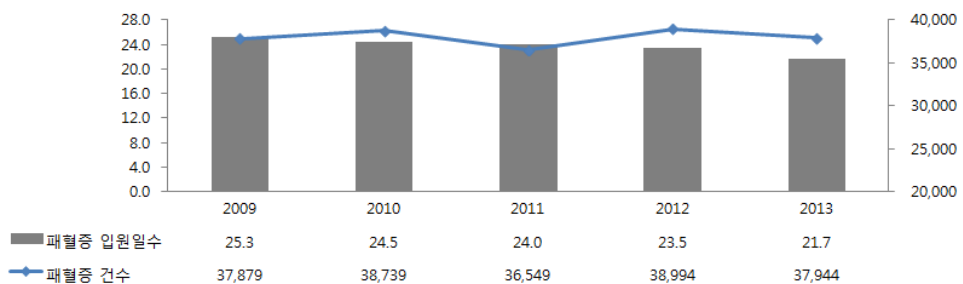


그림 2-2 국내 패혈증 연간 환자수 및 입원일수 현황

3) “패혈증 환자 증가 추세, 국내에서 매년 4만명 감염”, 메디컬 투데이, 2012.09.10  
<http://www.mdtoday.co.kr/mdtoday/?no=201162>

표 2-2 국내 패혈증 현황

연도	입원경로	응급실			일반			총합
		일반병실	중환자실*	중환자실*	일반병실	중환자실*	중환자실*	
2009	입원장소							
	진료실인원	16,776	9,278	1,923	9,902	1,923	37,879	
	입원일수	20.8±27.5	29.1±40.1	38.2±43.3	26.8±39.2	38.2±43.3	25.3±35.6	
	급여일수	25.7±29.7	33.8±43.2	42.9±45.0	31.4±40.3	42.9±45.0	30.1±37.4	
2010	진료비(원)	5,806,974±7,826,377	13,946,883±18,030,339	19,563,698±21,565,789	5,608,730±9,106,831	19,563,698±21,565,789	8,447,309±13,072,927	
	급여비(원)	4,921,109±6,811,157	11,838,643±15,750,799	17,100,106±18,991,397	4,869,787±8,198,612	17,100,106±18,991,397	7,220,349±11,451,788	
	진료실인원	17,619	9,388	1,995	9,737	1,995	38,739	
	입원일수	20.2±28.5	27.7±32.9	37.6±40.5	26.2±36.8	37.6±40.5	24.5±32.8	
2011	급여일수	25.1±30.9	32.8±35.7	42.2±42.3	31.2±39.3	42.2±42.3	29.4±35.3	
	진료비(원)	6,086,649±8,356,614	13,602,011±15,240,946	20,532,677±23,844,672	5,852,989±8,598,294	20,532,677±23,844,672	8,593,139±12,412,148	
	급여비(원)	5,258,766±7,475,767	11,722,988±13,437,855	18,636,777±22,145,434	5,204,695±7,952,990	18,636,777±22,145,434	7,500,663±11,163,929	
	진료실인원	16,061	9,115	1,813	9,560	1,813	36,549	
2012	입원일수	19.9±27.6	27.5±36.2	36.8±45.5	25.0±35.0	36.8±45.5	24.0±33.2	
	급여일수	24.9±30.0	32.8±39.0	41.7±47.5	29.8±36.8	41.7±47.5	29.0±35.5	
	진료비(원)	6,117,431±8,817,609	13,877,803±16,727,148	19,395,525±21,817,556	5,517,575±8,912,806	19,395,525±21,817,556	8,554,552±12,893,209	
	급여비(원)	5,296,752±7,890,381	12,027,326±14,894,873	17,547,072±20,048,537	4,897,534±8,231,805	17,547,072±20,048,537	7,478,668±11,591,396	
	진료실인원	17,284	9,629	1,797	10,284	1,797	38,994	
	입원일수	19.7±25.1	27.2±33.4	34.5±34.7	24.6±30.3	34.5±34.7	23.5±29.5	
	급여일수	24.7±27.7	32.7±36.6	39.7±37.6	29.3±32.4	39.7±37.6	28.5±32.1	
	진료비(원)	6,220,568±8,952,918	14,106,106±17,797,651	20,236,536±22,327,085	5,615,906±8,821,694	20,236,536±22,327,085	8,654,229±13,259,152	



2013	급여비(원)	5,367,650±8,000,515	12,167,848±15,586,655	4,976,687±8,082,553	18,363,436±20,586,543	7,543,023±11,816,438
	진료실인원	17,484	8,887	10,042	1,531	37,944
	인원일수	18.7±21.6	24.6±27.4	22.7±25.3	33.7±32.5	21.7±24.8
	급여일수	23.6±24.0	29.8±30.4	27.1±26.8	37.9±35.0	26.6±27.1
	진료비(원)	6,124,118±8,064,209	13,474,502±17,435,824	5,328,920±8,165,799	19,043,791±21,338,060	8,156,521±16,052,400
	급여비(원)	5,152,480±6,993,868	11,073,476±13,079,407	4,628,778±7,276,806	16,714,958±18,596,437	6,859,125±10,048,178

진료비, 급여비 : 평균±표준편차

\* 임원기간 중 중환자실 임원이 있는 경우

분석에 대한 자세한 내용은 <부록 8-1> 참조

## 1.2. 패혈증 치료 가이드라인

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock(2012)에 따르면, 패혈증을 진단하기 위해서는 항생제 투여 전 혈액배양을 시행하여 적어도 2쌍의 혈액배양 표본을 채취해야 한다. 그리고 경피적 혈액표본 외에 삽입된 지 48시간 이상 경과한 혈관장치가 있는 경우에는 각 혈관장치로부터 표본을 채취하고(grade 1C), 감염원을 확인하기 위한 영상학적 검사를 즉시 시행할 것(UG)을 권장한다. 패혈증의 진단기준은 <표 2-3>과 같다.

표 2-3 패혈증 진단기준

일반 지표 (General variables)
발열 (>38.3℃), 저체온증 (심부온도<36℃), 심박동수 (>90/min-1 혹은 연령별 적정값의 2sd 이상), 빈호흡, 정신상태변화, 심각한 부종 또는 positive 체액평형 (24시간 이상 >20ml/kg), 고혈당 (혈장포도당)140mg/dL 또는 7.7mmol/L)
감염 지표 (Inflammatory variables)
백혈구증가 (WBC)>12,000 $\mu$ L-1), 백혈구감소 (WBC)<4000 $\mu$ L-1), 10%이상의 미성숙형태를 포함한 정상 백혈구수, 혈장 C-reactive 단백질 농도 (정상치의 2SD 이상), 혈장 프로칼시토닌 농도 (정상치의 2SD 이상)
혈류역학 지표 (Hemodynamic variables)
동맥저혈압 (SBP<90mmHg, MAP<70mmHg 또는 SBP감소량)40mmHg 또는 연령별 적정수치의 2SD 이하)
기관 기능장애 지표 (Organ dysfunction variables)
동맥 저산소혈증 (Pao2/Fio2<300), 급성필뇨증 (충분한 수분소생법에도 2시간 이상 소변배출량<0.5mL/kg/hr), Creatinine 감소<0.5mg/dL 또는 44.2 $\mu$ mol/L), 응고이상증 (INR)>1.5 또는 aPTT>60s), 장폐색증 (bowel sound 부재), 혈소판감소증 (혈소판수<100,000 $\mu$ L-1), 빌리루빈과잉혈증 (혈장 총 빌리루빈)4mg/dL 또는 70 $\mu$ mol/L)
조직관류 지표 (Tissue perfusion variables)
Hyperlactatemia (>1mmol/L), 모세혈관 보충감소 또는 반점

WBC=white blood cell; SBP=systolic blood pressure; MAP=mean arterial pressure; INR=international normalized ratio; aPTT=activated partial thromboplastin time

소아집단에서 패혈증 진단기준은 염증증상, 고열 혹은 저체온증 (직장온도)38.5℃ 또는 <35℃)을 동반한 감염증상, 심빈박증 (저체온의 경우 예외), 그리고 다음의 기관기능변경 지표 중 한 가지 이상을 동반한 경우임 - 정신상태 변화, 저산소혈증, 혈청젖산농도 증가 또는 맥박증가

패혈증 진료지침에서는 초기 소생 치료와 관련하여 패혈증 발병 3시간 이내에 락테이트 (lactate) 수준을 측정하고, 혈액 배양 후 광범위 항생제를 투여하고 저혈압에는 30ml/kg의 크리스탈로이드(cystalloid) 또는 락테이트 4mmol/L를 투여해야 한다고 말하고 있다. 또한 초기 소생 치료와 관련한 항생제 치료는 <표 2-4>와 같이 진행할 것을 권장하고 있다.

표 2-4 Surviving Sepsis Campaign에서의 항생제 치료 관련 권고사항

## D. 항생제 치료

1. 패혈증성 쇼크(grade 1B)와 중증패혈증(grade 1C) 환자에게 첫 1시간 이내에 항생제 정주. 적절한 배양검사가 선행되어야하나 이로 인해 항생제 투여가 지연되어서는 안 됨
- 2a. 초기 경험적 치료는 감염원의 가능성이 높은 모든 원인균에 효과적인 하나 이상의 항생제를 병합하여 사용하고, 감염원으로 추정되는 조직에 적절한 농도가 도달할 수 있도록 함(grade 1B)
- 2b. 항생제 처방은 매일 평가(grade 1B)
3. 패혈증 환자 중 2차 감염의 증상이 없는 환자에 대한 항생제 중단여부 판단 시 낮은 프로칼시토닌 농도 혹은 비슷한 생체표지자(biomarkers)를 활용(grade 2C)
- 4a. 중증 패혈증과 호중성백혈구감소증(neutropenia)이 동반되었거나 치료가 힘든 항생제 내성(multi-drug resistance) 박테리아 감염의 경우 병합요법 사용(grade 2B)
- 4b. 경험적 병합요법은 3~5일을 초과하지 않음. Susceptibility profile이 알려진 즉시 가장 적합한 단독요법으로 사용량을 감소함(grade 2B)
5. 항생제 치료기간은 일반적으로 7~10일. 임상적 반응이 더디게 나타나거나 외과적 배액을 할 수 없는 감염원이 있는 경우, 호중성백혈구감소증과 같은 면역 저하 및 곰팡이 혹은 바이러스 감염이 있을 때 항생제 기간을 늘릴 수 있음(grade 2C)
6. 바이러스성 중증 패혈증이나 패혈증성 쇼크가 있는 환자의 경우, 빠른 시간 내에 항바이러스제를 투여함(grade 2C)
7. 비감염적 원인으로 판명된 중증염증환자의 경우 항생제를 투여하지 않음(UG)

국내 패혈증 치료와 관련하여 항생제의 사용현황은 <표 2-5, 2-6>과 같다. 건강보험심사평가원의 2009년부터 2013년까지의 청구자료를 분석한 결과, 항생제 계열별로 cephalosporin의 처방비율이 가장 높게 나타났으며(2009년 기준 72.7%), 평균비용의 경우 carbapenem 계열이 2009년 기준 874,319원으로 가장 높았다. 항생제 비용은 sulfa제와 beta lactam 계열을 제외한 대부분의 계열에서 매년 감소하는 경향을 보였다. 2009년부터 2013년까지 5년 간의 전체 항생제 평균 사용기간은 13.9일(sd=15.04)이었으며 평균 비용은 73,953원(sd=60,530)이었다.

패혈증 치료 가이드라인에서는 2차 감염 증상이 없는 패혈증 환자에 대한 항생제 중단여부를 판단하고자 할 때, 프로칼시토닌 등과 같은 생체표지자를 활용하도록 권고하고 있다(grade 2C). 패혈증 환자의 프로칼시토닌 농도가 낮을 때, 초기 패혈증 이후 감염이 없는 것으로 예상할 수 있으므로 임상적이 항생제를 중단하는 것이 가능하다. 하지만 불필요한 항생제 사용을 중단함으로써 항생제 내성의 발병 또한 감소하는 것에 대한 근거는 없다.

표 2-5 국내 패혈증 환자의 항생제 처방비율 및 처방일수

항생제 성분	2009		2010		2011		2012		2013	
	처방비율 (%)	처방일수 (mean±SD)	처방비율 (%)	처방일수 (mean±SD)	처방비율 (%)	처방일수 (mean±SD)	처방비율 (%)	처방일수 (mean±SD)	처방비율 (%)	처방일수 (mean±SD)
amino- glycoside	30.6%	9.4±11.5	26.6%	8.9±9.8	23.2%	9.1±10.7	19.6%	8.8±11.0	16.3%	8.2±9.0
β-lactam	1.8%	9.2±10.7	1.8%	9.6±10.1	1.6%	9.9±10.2	1.5%	9.7±10.8	1.5%	9.9±10.4
β-lactam/ β-lactamase inhibitor	35.6%	10.9±11.4	37.4%	10.4±11.2	37.9%	10.1±10.6	41.6%	10.0±10.4	43.5%	9.7±9.9
carbapenem	29.7%	13.1±13.4	31.9%	12.6±12.5	33.8%	12.5±13.2	37.4%	12.4±12.9	39.0%	11.9±11.6
cephalosporin	72.7%	11.5±12.2	72.7%	11.1±11.6	71.6%	11.0±11.4	69.1%	10.5±10.8	65.9%	10.0±10.0
glycopeptide	29.4%	12.6±13.1	31.0%	12.2±12.9	31.2%	12.0±13.1	33.0%	12.2±13.4	33.1%	11.4±12.3
marcolide	7.2%	6.7±9.1	7.1%	6.9±9.0	6.9%	6.9±9.0	7.4%	6.5±9.2	6.7%	6.1±8.2
monobactam	0.9%	11.0±10.3	1.4%	10.1±10.9	1.3%	10.2±10.7	1.4%	8.3±8.9	1.1%	7.7±8.4
sulfa	3.9%	13.1±13.6	3.5%	13.5±16.0	3.3%	12.4±12.2	3.7%	12.2±11.5	3.6%	11.9±11.5
quinolone	45.1%	12.0±13.3	46.7%	11.4±12.4	47.1%	11.1±12.4	47.8%	11.0±12.1	48.9%	10.6±10.7
others	12.2%	8.6±9.8	13.2%	9.3±9.8	12.9%	10.1±12.0	13.0%	10.4±11.9	11.9%	10.3±11.6

표 2-6 국내 패혈증 내 항생제 비용

항생제 성분별	2009		2010		2011		2012		2013	
	처방 비율 (%)	비용(원) (mean±SD)	처방 비율 (%)	비용(원) (mean±SD)	처방 비율 (%)	비용(원) (mean±SD)	처방 비율 (%)	비용(원) (mean±SD)	처방 비율 (%)	비용(원) (mean±SD)
amino- glycoside	30.6%	53,846±75,372	26.6%	50,899±65,342	23.2%	44,720±61,457	19.6%	35,116±49,400	16.3%	29,163±39,698
β-lactam	1.8%	182,430±299,369	1.8%	215,586±310,279	1.6%	217,071±302,828	1.5%	217,294±325,882	1.5%	216,337±299,033
β-lactam/ β-lactamase inhibitor	35.6%	290,726±356,651	37.4%	269,271±330,340	37.9%	229,327±282,341	41.6%	193,929±245,565	43.5%	172,509±210,119
carbapenem	29.7%	874,319±1,064,127	31.9%	804,493±936,752	33.8%	600,033±736,858	37.4%	483,105±574,114	39.0%	441,172±510,264
cephalosporin	72.7%	232,672±333,038	72.7%	230,798±339,326	71.6%	199,878±290,629	69.1%	169,190±254,686	65.9%	152,261±219,752
glycopeptide	29.4%	494,978±763,570	31.0%	469,934±755,454	31.2%	418,841±705,068	33.0%	395,704±706,077	33.1%	356,223±616,089
marcolide	7.2%	46,832±88,909	7.1%	46,101±97,664	6.9%	41,105±70,490	7.4%	36,921±76,590	6.7%	30,247±54,034
monobactam	0.9%	476,668±538,096	1.4%	400,021±498,598	1.3%	399,808±528,768	1.4%	293,713±385,942	1.1%	265,819±392,009
sulfa	3.9%	55,381±156,879	3.5%	69,163±148,062	3.3%	52,759±109,835	3.7%	58,529±127,131	3.6%	60,222±127,644
quinolone	45.1%	224,935±282,221	46.7%	219,446±275,413	47.1%	192,077±235,152	47.8%	157,458±200,093	48.9%	141,805±173,334
others	12.2%	149,641±434,456	13.2%	265,067±582,790	12.9%	342,594±757,472	13.0%	369,744±733,553	11.9%	320,372±643,300

## 2. 프로칼시토닌 검사의 임상적 효과

### 2.1. 프로칼시토닌 검사

프로칼시토닌은 박테리아성 감염을 가진 환자에서 상승하는 생체표지자로서, 칼슘혈중에 대한 반응으로 갑상선의 C세포에 의해 정상적으로 분비되는 칼시토닌의 전구호르몬이다. 혈중 농도는 박테리아 감염 후 3~4시간부터 증가되기 시작하여 약 6시간에 최고 수준에 이르며 24시간에 안정기에 도달한다(Dandona 등, 1994).

이에 프로칼시토닌 정량검사는 박테리아성과 비박테리아성 염증을 구별하는데 효과적이며, 패혈증에 비해 중증패혈증과 패혈증성 쇼크 시 혈중수치가 더 높아지므로 패혈증의 중증도를 판단할 수 있다.

### 2.2. 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성

프로칼시토닌 검사는 패혈증 및 박테리아성 감염을 조기에 진단하여 항생제를 적절히 사용할 수 있도록 하고, 이에 대한 모니터링에도 활용이 가능하다.

1993년 소아환자의 혈장 프로칼시토닌 수치 상승이 박테리아성 패혈증과 관련이 있음이 보고된 이래(Assicot 등, 1993), 박테리아성과 비박테리아성 감염의 구별에 프로칼시토닌 검사가 사용되고 있다. 그 외 신생아집중치료, 급성 뇌막염, 중환자 치료와 관련된 다양한 임상적 상황에서 감염의 중증도에 대한 지표로도 활용되고 있다(Dou 등, 2013).

프로칼시토닌 검사를 이용한 패혈증 진단의 정확도와 관련하여, Dou 등(2013)은 침습적 곰팡이감염으로 의심되는 환자에게서 박테리아성 감염을 구분할 때 프로칼시토닌 검사를 사용하였다. 원인이 다른 두 감염을 구별하는 진단정확성을 확인하였고, 프로칼시토닌 검사는 침습적 곰팡이감염과 박테리아성 감염 또는 비감염 등을 구별하는 데에 유용하다고 하였다. Wacker 등(2013)은 위중한 환자의 패혈증을 초기에 진단하는 경우에서 프로칼시토닌 검사의 진단정확성 및 임상적 가치를 확인하였다. 또한 비감염성 전신성염증반응증후군과 패혈증을 진단할 때에도 프로칼시토닌 검사는 유용한 생물학적표지자로서 사용할 수 있다고 하였다. Uzzan 등(2006)은 중환자실 또는 수술, 외상 후 환자의 패혈증을 진단하는 검사로 프로칼시토닌과 C-반응성단백질 검사를 비교하는 체계적 문헌고찰을 수행하였다. C-반응성단백질 검사와 비교한 결과 프로칼시토닌 검사는 패혈증, 중증패혈증, 패혈증 쇼크를 더 우월하게 진단하는 것으로 판단하였다.

프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 조절법의 효능에 관련하여, Soni 등(2013)은 성인 중환자실 환자에서 임상지침 및 프로칼시토닌 수준을 이용한 항생제 치료군과 임상지침만을 바탕으로 한 항생제 치료군을 비교한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 프로칼시토닌 검사를 이용한 군에서 사망률 또는 이환율이 증가하지 않으면서 항생제 투여일수가 2.05일(95% 신뢰구간: (-2.59, -1.52)) 감소하였고, 성인 중환자에서 항생제 투여를 중단하려고 할 때 프로칼시토닌 검사를 이용하여 안전하게 항생제 사용을 감소시킬 수 있다고 하였다. Schuetz 등(2013)은 프로칼시토닌 검사를 이용한 항생제 치료 효과에 대해 호흡기감염 및 패혈증 중환자실 환자를 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 그 결과 프로칼시토닌 검사가 감염 재발률 또는 사망률 등의 부정적인 효과를 증가시키지 않으면서 항생제 투여를 감소시켰다고 보고하였다. 그러나 프로칼시토닌 검사를 이용하여 항생제 투여를 증가하는 경우에 대해서는 특별한 이점이 없었다. 다만 임상지침에 프로칼시토닌 검사를 포함함으로써 호흡기감염 또는 패혈증 환자에서 항생제 치료와 관련한 의사 결정을 향상시킬 수 있다고 하였다. Kopterides 등(2010)의 체계적 문헌고찰에서는 중환자실 패혈증 확진 또는 의심환자의 첫 번째 감염에 대하여 일반치료 환자 대비 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 환자의 항생제 투여기간이 약 2일(95% 신뢰구간: (-3.11, -1.61)), 항생제 총투여기간이 4일(95% 신뢰구간: (-4.98, -3.39)) 감소하였다. 그러나 재원기간 및 28일 단기 사망률에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료는 위중한 패혈증 환자의 임상결과에 부정적인 영향을 끼치지 않으면서 항생제 투여기간의 감소를 가져온다고 하였다.

### 2.3. 프로칼시토닌 검사의 신의료기술평가

신의료기술평가 결과 프로칼시토닌 정량검사는 패혈증 및 박테리아성 감염을 비교적 정확히 진단하여 조기에 항생제를 사용하는데 도움을 줄 수 있는 유효한 검사법으로 평가되었다(평가등급A, 고시 제 2009-15호, 2009년 2월 3일). 신의료기술평가에는 체계적 문헌고찰을 통해 최종 15개의 문헌(체계적 문헌고찰 문헌 5편, 무작위배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT) 연구 6편, 진단법 평가연구 4편)이 활용되었다.

프로칼시토닌 정량검사의 안전성에 대해서는 기존 체외검사법과 마찬가지로 혈액을 채취하여 환자체외에서 이루어지는 검사방식으로서, 이는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사시행으로 인한 안전성은 문제가 없는 것으로 판단되었다.

검사의 유효성은 패혈증 및 박테리아성 감염 진단정확도와 항생제 이용의 두가지 측면으로 평가되었다. 먼저 프로칼시토닌 검사의 진단정확도는 기존 검사법에 비해 통계적으로

유의하게 높은 연구결과가 다수였는데, 참조기준으로 배양검사 또는 임상기준과 비교했을 때, 패혈증 진단정확도는 Area under Receiver Operating Characteristic(AuROC) 값이 0.78~0.88, 박테리아성 감염 진단정확성은 AuROC값이 0.82~0.86이었다. 다음으로 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료를 받은 중재군과 기존의 진료지침에 따라 항생제 치료를 받은 대조군 간의 항생제 이용 및 임상적인 의료결과에 대한 평가도 시행하였다. 중재군에서는 대조군에 비해 항생제 치료기간 및 노출기간, 항생제 처방률, 항생제 비용과 같은 항생제 이용지표가 유의하게 감소하였고, 사망률, 감염재발률 및 증상악화시기 등과 같은 임상적인 의료결과에서는 중재군과 대조군 간의 통계적인 차이가 없었다.

### 3. 패혈증에서의 프로칼시토닌 검사 경제성 분석 선행연구

Heyland 등(2011)은 중증의 성인환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료와 일반치료를 비교하고, 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 바탕으로 비용최소화 분석을 시행하였다. 항생제 비용과 관련하여 프로칼시토닌 검사법 비용, 프로칼시토닌 검사 기간, 두 치료법간 항생제 치료기간의 차이 등을 고려하여 민감도 분석을 하였다. 기본 시나리오(1일 비용이 Can\$49.42인 프로칼시토닌 검사를 6일 동안 시행하고, 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료군과 일반치료군의 항생제 투여기간 차이가 2일) 대비, 1일 항생제 비용이 Can\$148.26일 때 프로칼시토닌의 검사비용과 감소한 항생제 비용이 동일하였다. 주어진 가정 하에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료는 항생제 사용 감소와 연관성이 있었으며 이로 인한 전체 치료비용의 감소도 가능하다고 판단하였다.

Wilke 등(2011)은 패혈증 환자를 대상으로 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료의 경제성 평가를 하였다. 16개 병원의 DRG 자료로부터 얻은 임상정보(중환자실 입원기간 등)와 선행연구를 통해 얻어진 비용, 효과 등을 파라미터로 사용하여 시뮬레이션을 실시한 결과, 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료는 항생제 사용기간을 4일, ICU 입원기간을 1.8일 단축시키며 비용감소 효과가 있었다(중환자실환자 평균 886.4 유로, 입원환자 평균 136.2 유로). 따라서 프로칼시토닌 수준에 따른 패혈증 환자관리는 비용효과적인 것으로 보고하였다.



## 4. 패혈증에서의 프로칼시토닌 검사에 대한 임상전문가의 인지도 조사

실제 프로칼시토닌 검사를 수행하고 있는 본 과제의 임상 연구진 관계자를 대상으로 프로칼시토닌 검사의 사용현황을 파악하기 위해 설문조사를 진행한 결과 박테리아성 감염의 감별진단, 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절, 패혈증 중증도 진단 등의 목적으로 패혈증 의심환자에게 프로칼시토닌 검사를 시행하는 비율은 88%로 나타났다. 이 중 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절(중단)을 위해 프로칼시토닌 검사를 수행한다는 응답률은 30%에 해당하였다. 항생제 조절에 대한 판단 근거로써 프로칼시토닌 검사를 활용하지 않는 이유로는 비급여로 사용되고 있어 검사비용이 높은 점과 CRP 등 다른 검사에 비해 익숙하지 않은 점 등이 지적되었다. 프로칼시토닌 검사의 급여전환 필요 여부를 묻는 항목에는 모든 응답자들이 그렇다고 답하였으며, 프로칼시토닌 검사가 급여화될 경우 항생제 조절을 목적으로 사용이 확대될 것으로 예상된다는 응답률 역시 100%였다. 또한 프로칼시토닌 검사의 적절한 급여비용으로는 평균 22,000원(범위: 10,000-50,000)이라고 응답하였다. 전체 설문지는 <부록 8-8>에서 확인할 수 있다.

## 5. 보건의료기술평가에서의 재정영향분석

재정영향분석은 의료기술의 도입으로 인해 발생하게 될 건강보험 재정상의 변화를 총량적으로 추정·평가하기 위한 것으로 비용-효과성 분석과 함께 보건의료기술의 심층적인 경제성 평가를 위해 필수적인 부분으로 받아들여지고 있다. 재정영향분석은 특정 질병의 치료와 관련한 여러 중재법의 사용비율이 달라짐에 따라 재정에 미치는 영향을 예측하는데 사용된다. 우리나라에서도 새로운 의약품 신청시, 경제성 평가와 함께 재정영향분석 자료를 제시할 것을 요구하고 있으며 International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research(ISPOR)에서도 2007년 재정영향분석에 대한 권장사항을 발표한 이후로(Mauskodd 등., 2007) 2014년에 개정판을 발표하였다.

개정판에서는 9가지 사항에 대한 권장사항을 제시하고 있다. 첫째, 새로운 보건의료 중재법은 보건의료체계의 특성을 고려해야 한다고 권고하였다. 특히, 새로운 의료기술에 대한 접근제한성은 보건의료체계마다 그 특성이 다르기 때문에 행정적 및/또는 임상적

고려사항 등을 신중히 고려해야 한다. 둘째, 재정영향분석 시, 보건의료 의사결정자, 즉, 보험자의 관점을 고려할 것을 권고하였다. 셋째, 기존 및 새로운 치료법의 사용과 비용을 고려해야 한다. 이를 위하여 적절한 인구집단, 기존 치료제의 사용현황, 새로운 치료제의 예상 사용량 및 오프라벨(off-label)로의 사용, 그리고 기존 및 새로운 치료제가 함께 사용되었을 경우의 가격 등을 사용하여야 한다. 넷째, 다른 비용에 미치는 영향을 고려하여야 한다. 새로운 의료기술이 도입으로 질병의 기간, 성과 등이 달라질 수 있으며, 이로 인하여 질병과 관련한 보건의료서비스의 사용에 변화가 발생할 수 있다. 따라서 이러한 질병관련 비용, 간접비용 등을 고려해야 한다. 다섯째, 보험결정자의 재정관련 절차를 고려하여 주기를 설정하여야 한다. 일반적으로 새로운 의료기술 도입 후, 1-5년 간의 재정영향분석이 많이 사용된다. 여섯째, 재정영향분석에 있어서 시간에 따라 변화할 수 있는 요인(통화, 가격변화, 임상진료의 변화)을 필요에 따라 고려하여야 한다. 일곱째, 적절한 산출틀을 선정해야 한다. 여덟째, 재정영향분석에 사용한 입력값에 대한 불확실성(parameter uncertainty) 및 재정영향분석 시, 가정한 것에 대한 구조적 불확실성(structural uncertainty)을 고려하여야 한다. 마지막으로, 재정영향분석에 사용된 산출틀 및 입력값들의 타당성이 충분히 검증되어야 한다.

패혈증과 관련한 선행 재정영향분석 연구는 미흡하며 특히, 패혈증에서 프로칼시토닌 검사에 대한 선행 재정영향분석 연구는 부족한 실정이다.

# III

## 프로칼시토닌 검사의 임상적 효과 평가

### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1. 연구방법

기존의 체계적 문헌고찰의 활용(using existing systematic reviews)을 통해 패혈증 환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 조절과 일반치료의 임상적 효과를 비교하였다. 기존 체계적 문헌고찰을 활용할 경우 불필요한 중복 연구를 피할 수 있고, 연구 중에 발생할 수 있는 방법론적 이슈를 예측하고 이에 대한 계획을 세울 수 있다는 장점이 있으나 기존 연구의 질이 낮거나 핵심 질문에 맞는 연구가 없는 경우는 수행할 수 없다. 이미 출판된 체계적 문헌고찰을 활용하는 연구방법은 아직 방법론적으로 정립되어 있지는 않으나 미국 AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality)에서 권장하는 연구수행 방법은 <그림 3-1>과 같다. 연구 진행 과정은 우선 사전에 정한 PICOTS-SD에 맞는 체계적 문헌고찰의 검색을 시행하고, 검색된 체계적 문헌고찰의 적절성을 평가한다. 적절하다고 판단될 경우 질평가를 통해 기존 체계적 문헌고찰의 활용 여부를 결정하게 된다.

#### 가) 문헌검색 전략: 연구대상, 중재법, 비교 및 결과

프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료와 일반치료의 임상적 유용성을 비교하기 위한 PICOTS-SD는 다음과 같다.

- P(Patients): 패혈증(sepsis), 박테리아성 감염증(bacterial infection), 폐렴(pneumonia), 전신성염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
- I(Intervention): 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료(procalcitonin-guided antimicrobial therapy)
- C(Comparator): 일반치료

- O(Outcomes): 항균제투여일수, 재원기간, 사망률
- T(Timing of outcome measurement): 입원기간
- S(Setting): 제한없음
- SD(Study Design): 체계적 문헌고찰

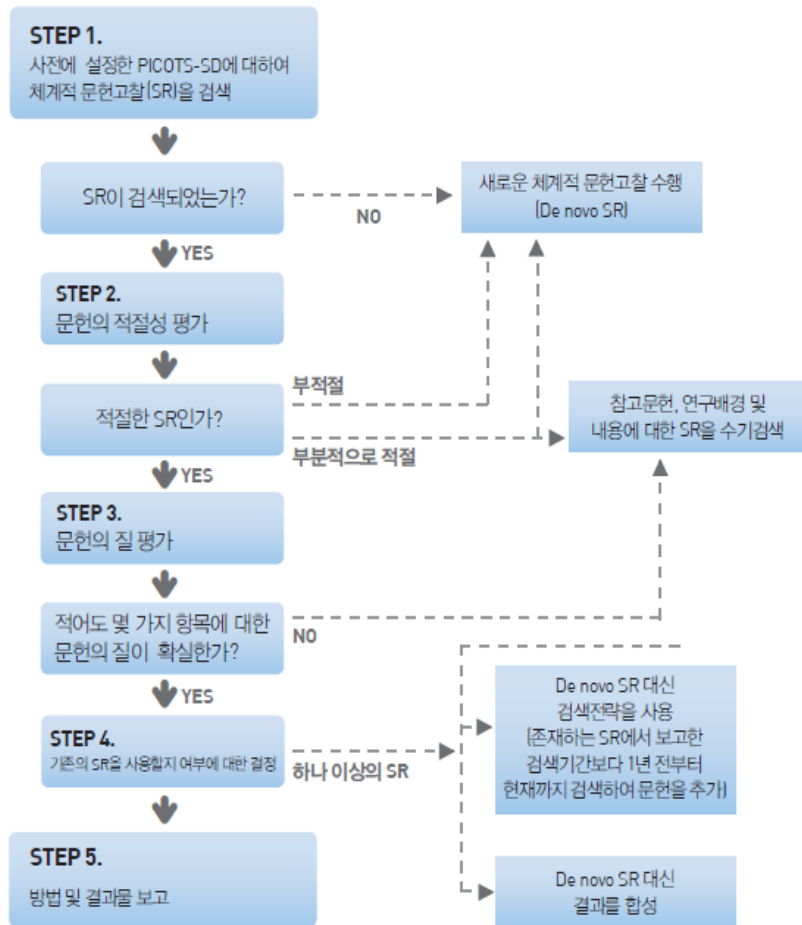


그림 3-1 기존의 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 흐름도(AHRQ, 2009)

### 나) 문헌검색 데이터베이스

다음 국내외 문헌검색 데이터베이스를 대상으로 기존의 체계적 문헌고찰에 대한 검색을 2014년 1월에 실시하였다.

㉓ 국외 데이터베이스

- Ovid-Medline http://ovidsp.tx.ovid.com
- Ovid-EMbase http://ovidsp.tx.ovid.com
- Cochrane Systematic Reviews Database(CSRD)

㉔ 국내 데이터베이스

- 의학논문데이터베이스검색(KMBASE) http://kmbase.medic.or.kr/
- KoreaMed http://www.koreamed.org/

㉕ 검색어

체계적 문헌고찰 문헌을 검색하기 위하여 영국 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Networks)에서 제공하는 filter를 활용하였고, 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 "Sepsis", "Systemic Inflammatory Response Syndrome", "Procalcitonin" 등을 변형하여 검색을 수행하였다. 자세한 검색 전략과 검색 결과는 <부록 8-2>에 제시하였다.

**다) 문헌 선정기준 및 방법**

체계적 문헌고찰을 위한 문헌 선정 및 제외 기준은 다음과 같으며, 1차 선택/배제 과정에서는 제목과 초록을 바탕으로 연구주제와 관련성이 적은 문헌들을 배제하였다. 1차 선택/배제 과정에서 선정된 문헌은 원문 검토를 통해 최종 선택 여부를 판단하였다. 모든 문헌에 대한 검토는 두 명의 연구자(SKJ, CSH)가 독립적으로 진행하였으며, 의견에 불일치가 있을 경우 합의를 통해 선택여부를 결정하였다.

㉖ 선정기준

- 중환자실 대상 연구
- RCT를 대상으로 하는 체계적 문헌고찰로, 데이터베이스를 이용한 체계적인 검색을 진행하였고 선정/제외기준이 있는 연구
- 영어 혹은 한글로 된 문헌

㉗ 제외기준

- 체계적 문헌고찰이 아닌 경우
- 비교군이 없는 경우
- 언어가 영어 또는 한글이 아닌 경우

### 라) 문헌의 질 평가

선정된 체계적 문헌고찰의 질 평가는 AMSTAR(Assessment of Multiple Systematic Reviews)를 활용하였다. AMSTAR는 World Health Organization(WHO), AHRQ 및 COMPUS(Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service)에서 선호하는 질 평가 도구로, 총 11개 질문으로 되어 있다(표 3-1). 질문에 대한 대답은 예, 아니오, 대답할 수 없음, 적용할 수 없음(not applicable)으로 할 수 있다(Shea 등, 2009).

본 연구에서는 '예'라고 대답할 경우 1점, 다른 경우는 0점으로 처리하여 총점이 8점 이상(11점 만점)이 된 연구를 문헌의 질이 높은 연구라고 평가하였으며(김수영 등, 2011), 이를 바탕으로 기존의 체계적 문헌고찰 활용여부를 결정하였다.

표 3-1 AMSTAR checklist

항목	평가 결과
1. '사전에' 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가?	
2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	
3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	
4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	
5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가?	1. 예
6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가?	2. 아니오
7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?	3. 대답할 수 없음
8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?	4. 적용할 수 없음
9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?	
10. 출판 비틀림의 가능성을 평가하였는가?	
11. 이해상충이 기술되었는가?	

### 마) 기존 체계적 문헌고찰 검색 및 선정 결과

문헌 검색 전략에 따라 각 데이터베이스 별로 검색된 문헌의 수는 국외 134건이며, 이 중 중복을 제거한 91건이 1차 검토대상 문헌이었다. 문헌의 초록과 제목을 검토한 후 2차 선정된 문헌에 대해 원문을 검토하였고, 선정 및 제외기준에 따라 최종 7건의 체계적 문헌이 선정되었다(그림 3-2).

선정된 문헌의 특징은 <표 3-2>와 같으며, 문헌별 자세한 사항은 <부록 8.2> 선정된 체계적 문헌고찰의 자료추출에 제시되어 있다. 이를 바탕으로 선행 체계적 문헌고찰 선정 시 기준은 첫째, 연구의 PICO에 적합하며, 둘째, AMSTAR의 2, 3, 4번 질문에 반드시 '예'로 대답하였다. AMSTAR의 2, 3, 4번 질문을 선택한 것은 포괄적이고 객관적인

선행 체계적 문헌고찰을 선택하기 위함이었다. 셋째, AMSTAR에서 8점 이상 고득점을 한 문헌이었다. 문헌의 질이 높은 것으로 평가된 체계적 문헌고찰은 4건이었으며, 이 중 문헌선택과 자료추출의 적합성, 문헌검색이 출판여부와 무관하게 포괄적으로 시행되었는지 여부를 고려하여 Prkno 등(2013)의 문헌이 최종적으로 선정되었다.

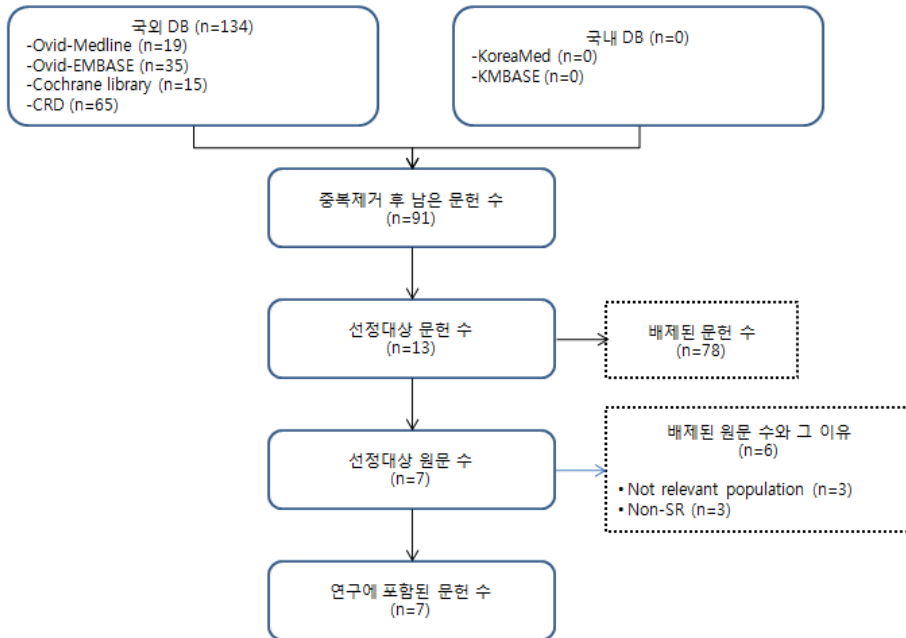


그림 3-2 체계적 문헌고찰 문헌검색 흐름도

표 3-2 선정된 체계적 문헌고찰의 특징

저자 (연도)	검색DB	검색기간	검색어	Patients	Comparator	Outcome	포함문헌 종류	질평가 Q2,3,4	질평가 중점
Prkno 등(2013)	PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, BioMed Central, ScienceDirect 등	-2013.6.14.	procalcitonin or PCT, combined with sepsis or SIRS or systemic inflammatory response syndrome or bacterial infection	중폐혈증 또는 폐혈증소코환 자	일반치료	병원내 사망률, 28일 사망률, 항생제 치료기간, 중환자실 재원기간, 병원 재원기간	RCT, 전향적 코호트연구 (최종문헌 모두 RCT)	1,1,1	8
Soni 등(2013)	MEDLINE, Embase, Cochrane, NICE 등	1990. 1. 1. - 2011. 12. 16	procalcitonin, chronic obstructive pulmonary disease, critical illness, febrile neutropenia, ICU, postoperative complication(s), postoperative infection(s), postsurgical infection(s), systemic inflammatory response syndrome 등	국소 또는 전신감염 위험 환자	일반치료	항생제 사용, 사망률, 이환율	RCT, non-RCT (최종문헌 모두 RCT)	1,1,1	10
Matthaiou 등(2012)	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials	-	procalcitonin, intensive care, ICU	폐혈증 의심 혹은 확진된 중증 환자	empirical or guideline -guided Abx therapy	항생제치료기간, 28일 사망률, 중환자실재원기간, 재원기간, 항생제를 사용하지 않은 기간, 재발, superinfection(중복감염)	RCT	1,1,1	8



저자 (연도)	검색DB	검색기간	검색어	Patients	Comparator	Outcome	포함문헌 종류	질평가 점수 Q2.3.4	질평가 총점
Schuetz 등(2011)	EMBASE, Medline via PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials	1974-1948-1991-2011	procalcitonin, calcitonin, pneumonia, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory tract infections, emergency services, hospital, ambulatory care facilities 등	일차진료, 응급실 및 중환자실 호흡기감염 및 패혈증 성인환자	without PCT -guided Abx therapy	항생제 사용(처방, 기간), 사망, 항생제 부작용	RCT	1,1,1	9
Agarwal 등(2011)	MEDLINE via OVID EMBASE via Elsevier	1950-2011.1. 1980-2011.1.	PCT, critically ill patients, and antimicrobial therapy	ICU 환자	usual care in ICU	Primary: 항균제 사용 기간 및 강도(항균제 사용/비사용 기간, 1000patient days당 항균제 사용일 등) Secondary: ICU 입원 기간, 재원기간, 산소호흡기 없는 기간, 감염 재발 등	RCT	3,1,1	4
Heyland 등(2011)	MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CINAHL electronic databases, Cochrane	1990-2009.11.	randomized, blind, clinical trial, procalcitonin, intensive care unit patients, intensive care	중증 성인환자	일반치료	primary: 28일 사망률, 감염재발 secondary: ICU 재원기간, 총재원기간, 병원사망률, 다중약제저항성 출현, 항생제사용자료	RCT	3,1,1	7
Kopterides 등(2010)	Medline, Scopus, Cochrane	Medline: -2010.4.15.	procalcitonin, critically ill, intensive care, critical care	중환자실 패혈증 확진 또는 의심환자	routine care	primary: 최초감염 시 항생제 투여기간, 총항생제 사용기간 등 secondary: 28일 사망률 (all-cause mortality), 중환자실/병원재원기간, 재발/지속감염 및 중복 감염률, 비용 등	RCT	1,1,1	9

## 바) 새로운 체계적 문헌고찰의 수행

### ㉞ 문헌검색 전략

Prkno 등(2013)의 연구를 바탕으로 임상연구에 대한 추가 검색을 시행하였다. 선행 체계적 문헌고찰에서 사용한 검색식을 활용하여 검색일자 1년 전부터 재검색(2012년 6월부터)을 실시하되, 중환자실 setting 및 무작위배정 임상시험을 선정기준에 추가하여 진행하였다.

### ㉟ 연구대상, 중재법, 비교 및 결과

중환자실 입원 환자 중 패혈증 감염의심 환자에서 프로칼시토닌 검사를 통한 항생제 치료 조절의 임상적 효과를 평가하기 위한 PICOTS-SD는 다음과 같다.

- P(Patients): 패혈증(sepsis), 박테리아성 감염증(bacterial infection), 폐렴(pneumonia), 전신성염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
- I(Intervention): 프로칼시토닌 수준에 따른 항균제 치료(procalcitonin-guided antimicrobial therapy)
- C(Comparator): 일반치료
- O(Outcomes): 항균제투여일수, 재원기간, 사망률
- T(Timing of outcome measurement): 입원기간
- S(Setting): 중환자실(ICU) 환자
- SD(Study Design): 무작위배정 임상시험(RCT)

### ㊱ 문헌검색 데이터베이스

다음의 국외-국내 문헌검색 데이터베이스를 대상으로 추가 문헌 검색을 시행하였으며, 현재 진행 중인 연구를 파악하기 위해 Clinicaltrials.gov를 포함하였다.

#### (1) 국외 전자 데이터베이스

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <http://ovidsp.tx.ovid.com>
- Ovid EMBASE <http://ovidsp.tx.ovid.com>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials <http://www.thecochranelibrary.com>
- ISI Web of Knowledge <http://webofknowledge.com/WOS>
- BioMed Central <http://www.biomedcentral.com>
- Science Direct <http://www.sciencedirect.com>
- Clinicaltrials.gov <http://www.clinicaltrials.gov>

- ISRCTN.org http://www.isrctn.org
- (2) 국내 전자 데이터베이스
  - 의학논문데이터베이스검색(KMBASE) http://kmbase.medic.or.kr/
  - KoreaMed http://www.koreamed.org/

㉠ 검색어

선행 체계적 문헌고찰에서 사용한 검색식을 활용하였으며, SIGN에서 제시한 RCT 필터를 사용하여 연구 설계를 제한하였다. 자세한 검색 전략과 검색 결과는 <부록 8.3>에 제시하였다.

㉡ 문헌 선정 및 제외기준

추가 검색을 위한 문헌 선정 및 제외 기준은 <표 3-3>과 같으며, 1차 선택/배제 과정에서는 제목과 초록을 바탕으로 연구주제와 관련성이 적은 문헌들을 배제하였다. 1차 선택/배제 과정에서 선정된 문헌은 원문 검토를 통해 최종 선택 여부를 판단하였다. 모든 문헌에 대한 검토는 두 명의 연구자(SKJ, CSH)가 독립적으로 진행하였으며, 의견에 불일치가 있을 경우 합의를 통해 선택여부를 결정하였다.

표 3-3 RCT 문헌 선정/제외기준

선정기준	제외기준
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 패혈증, 박테리아성 감염증, 폐렴, 전신성염증반응증후군, 중환자실 등의 환자 대상 연구</li> <li>▪ 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료법과 비교 치료법이 비교 분석된 연구</li> <li>▪ 무작위배정 임상시험</li> <li>▪ 사전에 선정할 결과변수가 하나 이상 보고된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 동물실험, 전임상시험연구</li> <li>▪ 원자가 아닌 연구 (narrative review, expert opinion, editorial, letter articles, book chapters, comments, proceedings 등)</li> <li>▪ 초록만 발표된 연구</li> <li>▪ 동료심사를 거쳐 학술지에 게재된 연구가 아닌 경우</li> <li>▪ 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>▪ 중복 출판 문헌</li> </ul>

㉢ 질 평가 및 자료추출

선정된 무작위배정 임상시험 문헌은 코크란 그룹(Cochrane group)이 개발한 Risk of Bias(RoB) 도구를 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였다. RoB 도구는 비뚤림 위험도

를 무작위배정순서생성(random sequence generation), 배정은폐(allocation concealment), 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel), 결과평가에 대한 눈가림(blinding of outcomes), 불충분한 결과자료(incomplete outcome data), 선택적 보고(selective outcome reporting), 기타 비뒤림(other bias) 등과 같은 도메인으로 나누어 평가하도록 하고 있으며, 각 항목에 대하여 각각 낮음(low), 높음(high), 불확실함(unclear)으로 평가할 수 있다(표 3-4).

비뒤림 위험도 평가는 3명의 연구진(SJK, CSH, LYE)이 짝을 이루어 독립적으로 평가하였고, 연구진 간 불일치가 발생했을 시 합의를 통해 최종 결정하였다.

표 3-4 Cochrane Risk of Bias(RoB) 평가 항목

비뒤림 유형	Cochrane RoB 평가항목	평가 결과
선택 비뒤림 (Selection bias)	무작위배정 순서생성 (Sequence generation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 낮음</li> <li>▪ 불확실</li> <li>▪ 높음</li> </ul>
	배정은폐 (Allocation concealment)	
실행 비뒤림 (Performance bias)	눈가림 수행 (Blinding of participants, personnel)	
결과확인 비뒤림 (Detection bias)	결과 평가에 대한 눈가림 수행 (Blinding of outcome assessment)	
탈락 비뒤림 (Attrition bias)	불완전한 결과자료 (Incomplete outcome data)	
보고 비뒤림 (Reporting bias)	선택적 결과보고 (Selective outcome reporting)	
기타 비뒤림 (Other bias)	기타 잠재적 비뒤림 (Other bias) : 병용치료법, Industrial funding source	

자료추출은 사전에 정의된 추출형식을 이용하여 3명의 연구진(SJK, CSH, LYE)이 독립적으로 실시하였다. 자료추출 항목으로 연구 특성, 추적관찰기간, 프로칼시토닌 검사와 일반치료의 임상적 효과를 나타내는 항생제 투여기간, 사망률 등이 포함되었다. 연구에서 추출한 자세한 항목은 <표 3-5>와 같다.

표 3-5 자료추출 포함내용

구분	주요 내용	
연구특성	연구 ID, 출판년도, 연구국가	
	연구디자인	
연구방법	연구대상	환자수, 환자군 정의(inclusion/exclusion criteria), 평균 연령, 여성비율
	중재군	환자수, 평균연령, 여성비율
	비교군	환자수, 평균연령, 여성비율
	추적관찰	추적관찰기간 및 탈락률, 결과변수 정의 및 측정방법
	중재법	치료법, 접근방법
	비교치료법	치료법, 접근방법
연구결과	중재군	사건 발생 환자수, 평균(또는 다른 값), 단위, SD(SE, IQR, range 등)
	비교군	사건 발생 환자수, 평균(또는 다른 값), 단위, SD(SE, IQR, range 등)
	중재군/비교군	RR(또는 다른 값), SD(SE, IQR, range 등)
기타	결론	
	참고사항	

#### ㉔ 메타분석

패혈증 감염 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 통한 항생제 치료 조절의 임상적 유용성을 일반치료와 비교하기 위해 전통적 메타분석과 베이지안 메타분석을 수행하였다. 효과크기로는 이분형 자료의 경우 상대위험도(relative risk, RR)를 추정하고, 연속형 자료는 평균차(mean difference, MD)를 추정하였다.

전통적 메타분석에서는 효과크기를 합성하기 위하여 연구 간 대상환자군, 중재법 등을 바탕으로 임상적, 방법론적 이질성을 검토한 결과, 이질성이 다소 있다고 판단하여 랜덤 효과모형(random-effect model)을 사용하였다. 코크란의 Q-통계량 및 히긴스의  $I^2$  통계량을 바탕으로 연구간 통계적 이질성을 평가하였는데, Q-통계량을 이용한 카이제곱 검정의 경우 낮은 검정력을 고려하여 유의수준 0.1을 기준으로 통계적 이질성을 판단하였다. 또한 포함된 연구의 수가 10개 미만이었기 때문에 깔때기 그림(funnel plot)을 이용한 보고 비뒤림(publication bias) 확인은 진행하지 않았다. 전통적 메타분석은 R(version 3.1.2)의 metafor 패키지를 사용하였다.

최종 선정된 연구수가 작으므로, 연구수가 작은 경우 정확한 추론을 할 수 있는 베이지안 메타분석을 추가로 수행하였다. 베이지안 랜덤효과 모형을 이용하여 메타분석을 수행하였으며, 사전분포로 무정보적 사전분포(non-informative prior distribution)를 고려하였다. 메타분석 결과는 사후분포의 중앙값과 95% 신용구간(Credible Interval, CrI)으로 나타내고, 패혈증 감염 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 통한 항생제 치료 조절

이 항생제 사용일수를 줄일 수 있다는 관심가설을 검정하기 위하여 평균차가 0보다 작을 사후확률을 추정하고, 사망률 등의 이분형 변수에 대해서는 상대위험도가 1보다 작을 사후확률을 추정하였다. 사후확률이 90% 이상일 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

베이지안 베타분석은 WinBUGS 프로그램을 통해 수행되었으며 수렴 여부의 진단을 위하여 3개의 체인을 고려하였다. 총 20,000개의 난수를 추출하되 초기값의 영향을 제거하기 위하여 초기 10,000개의 난수를 제거(burn-in)한 후 나머지 10,000개의 난수 중 매 10번째 난수를 추출하여 사후평균 및 사후분산을 추정하였다.

## 1.2. 연구결과

### 가) 문헌 검색 및 선정 결과

기존 체계적 문헌고찰로 선정된 문헌의 검색식을 이용하여 국내 데이터베이스 중 KoreaMed 및 학술데이터베이스와 국외 데이터베이스 중 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, CENTRAL, 그리고 수기검색을 통해 폭넓게 문헌을 검색한 결과, 2건의 RCT 문헌이 추가되었다. 그 중 1건은 선행 체계적 문헌고찰에 포함되어 있었으므로, 추가검색을 통한 1건의 문헌을 포함하여 총 8건의 RCT 문헌이 최종 선정되었다. 추가 문헌 검색에 대한 선정 과정은 <그림 3-3>과 같으며, 선정/배제 문헌 목록은 <부록 8.3>에 제시하였다.

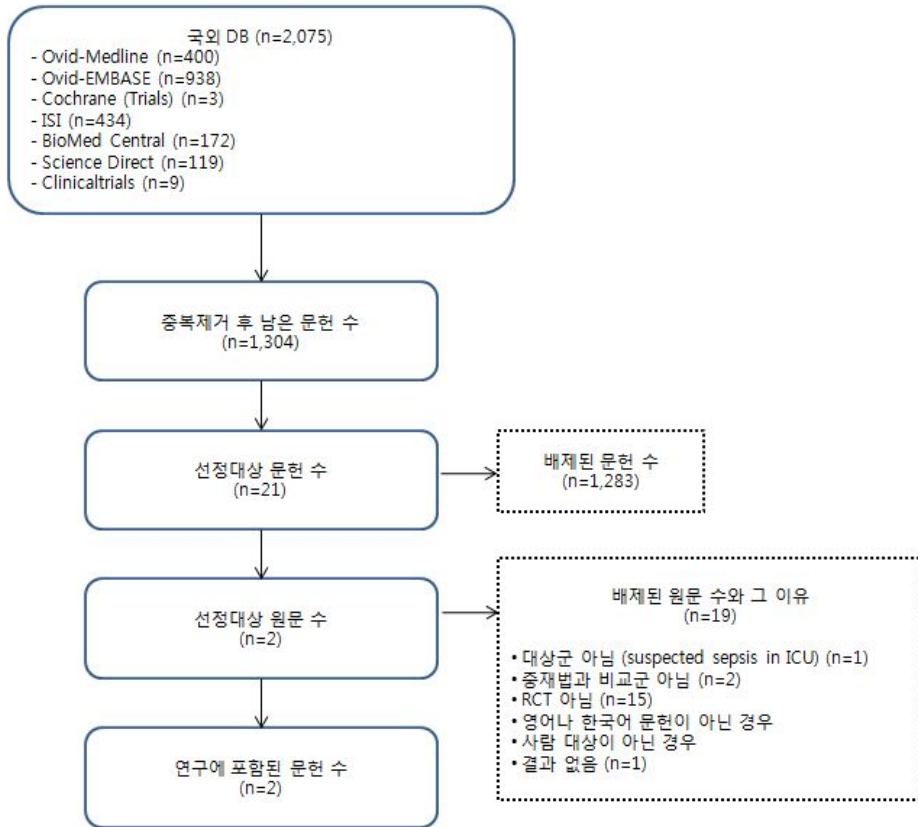


그림 3-3 새로운 문헌 선정 흐름도

표 3-6 선정 문헌 특성

	Annane et al. (2013)	Bouadma et al. (2010)	DeIberato et al. (2013)	Hochreiter et al. (2009)	Jensen et al. (2011)	Nobre et al. (2008)	Schroeder et al. (2009)	Svoboda et al. (2007)
<b>연구설계</b>	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
<b>대상환자군</b> (PCT/Routine care)	중증 패혈증, 패혈속 31/30	패혈속 138/129	확진된 패혈증, 중증 패혈증, 패혈속 20/31	중증 패혈증 57/53	중증 패혈증, 패혈속 247/212	중증 패혈증, 패혈속 39/40	중증 패혈증 14/13	중증 패혈증 38/34
<b>ICU 조건</b>	surgical, medical	surgical, medical	surgical, medical	surgical	surgical, medical	surgical, medical	surgical	surgical
<b>사망률(RR, 95%CI)</b> 병원 사망률 28일 사망률	0.68 (0.30- 1.55) -	- 1.15 (0.81-1.63)	- -	1.00 (0.53-1.86) -	- 1.02 (0.80-1.30)	1.03 (0.46-2.31) 1.03 (0.43-2.46)	0.93 (0.23-3.81) -	- 0.69 (0.35-1.36)
<b>항생제 기간(일)</b> (PCT/Routine care)	5/5 (median)	9.8/12.8 (mean)	9/13 (median)	5.9/7.9 (mean)	-	6.0/9.5 (median)	6.6/8.3 (mean)	-
<b>재원기간(일)</b> 전체 입원기간 ICU 기간	27/33 (median) 22/23 (median)	- -	10.5/14 (median) 3.5/4 (median)	- 15.5/17.7 (mean)	23/22 (median) 6/5 (median)	17.0/23.5 (median) 4/7 (median)	- 16.4/16.7 (mean)	- 16.1/19.4 (mean)
<b>Funding</b>	0	0	X	X	0	X	X	0



**나) 비뚤림 위험 평가**

선택된 8편의 RCT 문헌에 대한 질평가는 RoB 도구를 이용하여 시행되었으며, 연구의 질평가 결과는 <그림 3-4, 3-5>와 같다. 프로칼시토닌 수치 변화를 바탕으로 항생제 치료 조절을 판단할 경우, 이에 대한 임상적 효과를 일반치료의 효과와 비교하게 되므로 이종 눈가림이 불가능하며, 따라서 Jensen 등(2011)의 문헌을 제외한 대부분의 임상시험에서 연구자 눈가림의 시행 여부가 불분명하였다. 반면, 선택 비뚤림과 관련된 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐의 경우 전반적으로 비뚤림 위험이 낮은 것으로 나타났다.

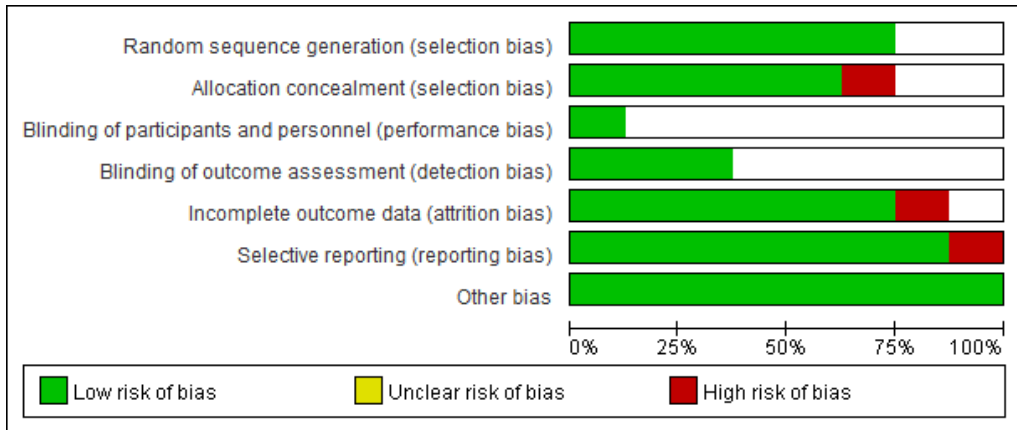


그림 3-4 RoB 평가결과

**다) 문헌 특성**

최종 선정된 문헌은 총 8편의 RCT 연구이며, 모두 2007년 이후 출판된 문헌들이다. 연구 대상 국가는 브라질, 독일, 프랑스, 덴마크, 스위스, 체코로 주로 유럽 국가들의 연구가 포함되었으며, 추적 조사 기간은 15일에서 216일까지 다양하였다. 연구대상자의 연령분포는 40대에서 60대까지 다양하게 나타났으나 평균 연령은 60-70대가 가장 많았으며, 성별 역시 다양하게 분포하였다. 중재법은 모두 프로칼시토닌 검사였으며, 측정된 결과변수는 항생제 투여기간, 사망률, 재원기간 등이었다. 선정된 문헌에 대한 세부적인 특성은 <표 3-6>과 <부록 8-4>에 제시하였다.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Annane 2014	+	+		+	+	+	+
Bouadma 2010	+	-		+	+	+	+
Deliberato 2013	+	+			-	-	+
Hochreiter 2009						+	+
Jensen 2011	+	+	+	+	+	+	+
Nobre 2008	+	+			+	+	+
Schroeder 2009					+	+	+
Svoboda 2007	+	+			+	+	+

그림 3-5 개별 무작위배정 임상시험 연구의 RoB 영역 평가결과

### 라) 메타분석 결과

#### ㉗ 전통적 메타분석

중환자실 입원 환자 중 패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 이용한 항생제 치료 조절과 일반치료 간의 항생제 총사용 일수를 비교한 결과는 <그림 3-6>과 같다. 랜덤효과 모형을 적용하여 분석한 결과, 프로칼시토닌 수치를 바탕으로 항생제 치료를 조절할 경우 항생제 사용일수는 일반치료군에 비해 유의하게 감소하는 것으로 나타났다 (MD=-2.43, 95% CI: (-3.46, -1.40),  $p<0.0001$ ). 통계적 이질성 검토 결과 연구간 이질

성이 존재하였으며( $\chi^2=12.7$ ,  $df=4$ ,  $p=0.0129$ ), 이는 연구간 중환자실에 대한 포함 기준이 달라 발생한 것으로 판단되었다. 따라서 외과계와 내과계 중환자실을 모두 대상으로 한 연구와 외과계 중환자실만을 대상으로 한 연구를 나누어 분석을 수행하였다. 외과계와 내과계 중환자실을 모두 포함한 3개의 연구(Bouadma 2010, Deliberato 2013, Nobre 2008)를 분석한 결과 일반치료군에 비해 프로칼시토닌군의 항생제 사용일수는 3.64일 감소하였으며(MD=-3.64, 95% CI: (-4.60, -2.67),  $p$ -value<0.0001), 연구간 이질성은 낮은 것으로 확인되었다( $\chi^2=1.52$ ,  $df=2$ ,  $p$ -value=0.4688). 외과계 중환자실만을 포함한 2개의 연구(Hochreiter 등(2009), Schroeder 등(2009))를 분석한 결과 프로칼시토닌군에서 항생제 사용일수가 1.91일 단축되었으며(MD=-1.91, 95% CI: (-2.29, -1.52),  $p$ <0.0001), 연구간 이질성은 나타나지 않았다( $\chi^2=0.50$ ,  $df=1$ ,  $p=0.4789$ ).

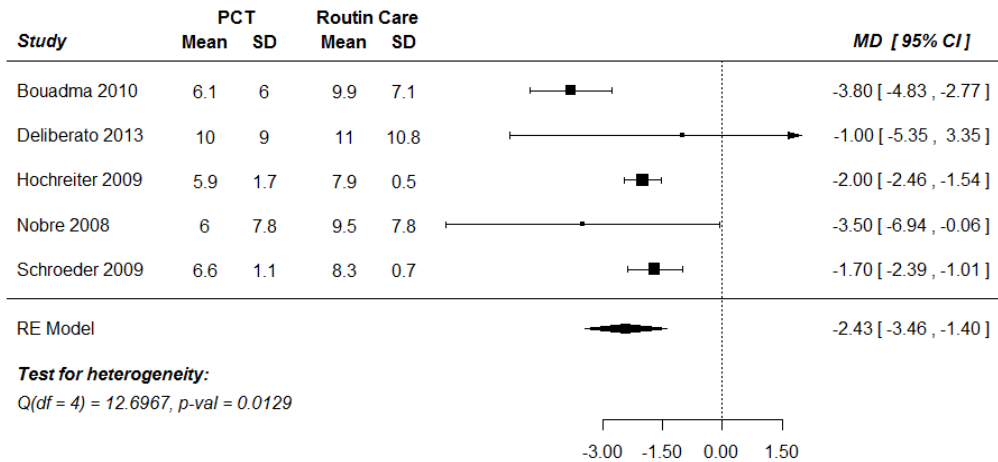


그림 3-6 항생제 사용 일수

28일 사망률과 병원 내 사망률을 제시한 연구는 Nobre(2008) 등 각각 4건과 5건이었다. 프로칼시토닌군과 일반치료군 간의 28일 사망률(RR=0.99, 95% CI: (0.85, 1.14),  $p$ -value=0.8482) 및 병원 내 사망률(RR=0.89, 95% CI: (0.59, 1.34),  $p$ -value=0.5838)을 비교한 결과, 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며(그림 3-7, 그림 3-8), 통계적 이질성 역시 관찰되지 않았다.

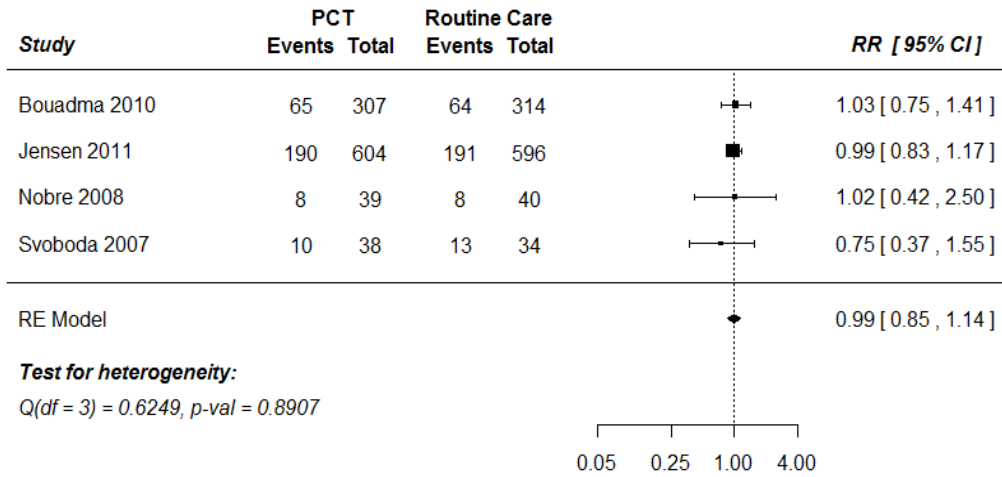


그림 3-7 28일 사망률

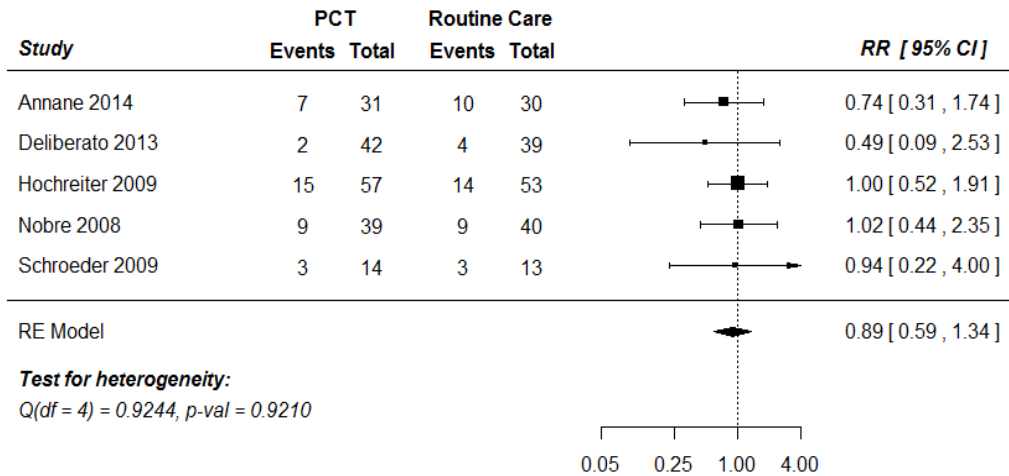


그림 3-8 병원 내 사망률

병원 입원 기간의 경우 일반치료군에 비해 프로칼시토닌 수치 변화를 바탕으로 항생제 치료를 조절한 군에서 3.17일 단축되는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았으며(MD=-3.17, 95% CI: (-7.60, 1.26), p-value=0.1611), 중환자실 입원 기간 역시 양군 간 차이를 확인할 수 없었다(MD=-0.03, 95% CI: (-1.47, 1.40), p-value=0.9643)

(그림 3-9, 그림 3-10). 총 재원 기간과 중환자실 재원기간에 대한 통계적 이질성은 나타나지 않았다.

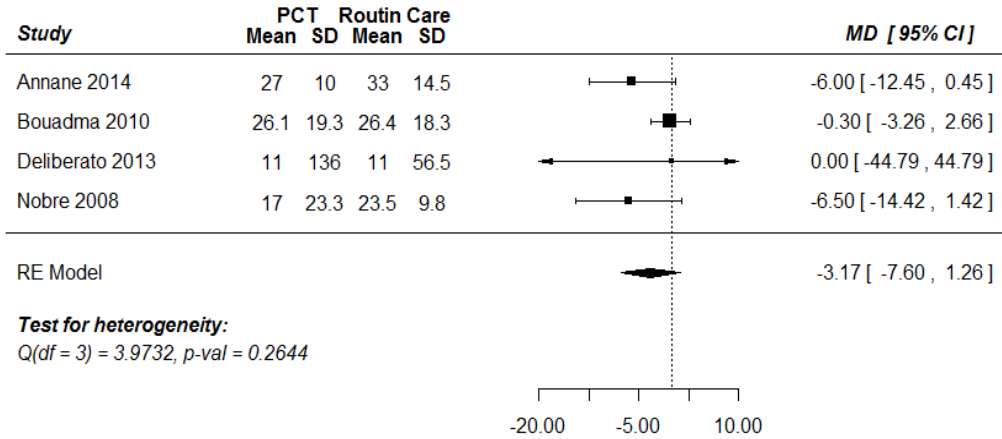


그림 3-9 병원 입원기간

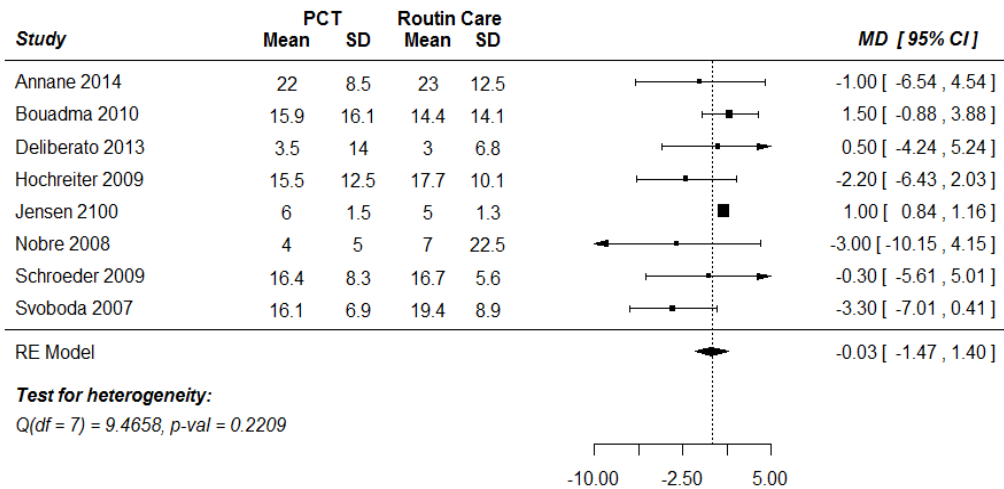


그림 3-10 중환자실 입원 기간

전통적 메타분석 결과를 요약하면 <표3-7>과 같다.

표 3-7 전통적 메타분석 결과

효과지표	문헌 수	환자 수		RR/MD	
		PCT군	일반치료군	(95% 신뢰구간)	p-value
항생제사용일수	5	459	459	-2.43 (-3.46, -1.40)	< 0.0001
28일 사망률	4	988	984	0.99 (0.85, 1.14)	0.8482
병원 내 사망률	5	183	175	0.89 (0.59, 1.34)	0.5838
병원 입원기간	4	418	421	-3.17 (-7.60, 1.26)	0.1611
중환자실 입원기간	8	1131	1117	-0.03 (-1.47, 1.40)	0.9643

㊤ 베이지안 메타분석 결과

베이지안 랜덤효과 모형을 적용하여 중환자실 입원 환자 중 패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 검사를 이용한 항생제 치료 조절과 일반치료 간의 항생제 사용 일수를 비교한 결과, 항생제 사용일수 평균차의 사후 중앙값은 -2.39(95% 신용구간: (-3.79, -1.13))로 추정되었고, 프로칼시토닌 검사를 통해 항생제 치료를 조절하는 방법이 일반치료에 비해 항생제 사용일수를 낮출 사후확률은 1로 나타났다.

두 군의 입원으로부터 28일 내 사망할 확률의 경우 상대위험도에 대한 사후 중앙값은 0.97(95% 신용구간: (0.63, 1.32))이며, 프로칼시토닌군에서 입원 후 28일 내 사망할 확률이 일반치료군의 사망 확률보다 낮을 사후확률은 0.64로 추정되었다. 병원 내 사망에 대한 상대 위험도는 0.83(95% 신용구간: (0.36, 1.47))으로 추정되었으며, 프로칼시토닌군에서 병원 내 사망이 낮을 사후확률은 0.79로 나타났다. 따라서 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비해 입원 후 28일 사망률과 병원 내 사망률을 낮춘다고 볼 수 없었다.

병원 및 중환자실 재원기간을 확인한 결과 평균차에 대한 사후 중앙값은 각각 -2.54(95% 신용구간: (-8.63, 1.66))과 0.41(95% 신용구간: (-1.62, 1.34))로 추정되었으며, 프로칼시토닌 검사를 통해 항생제 치료를 조절했을 시 일반치료군에 비해 재원 일수가 짧을 사후확률은 각각 0.91과 0.25로 추정되었다. 각 효과지표에 대한 결과를 요약하면 <표 3-8>과 같다.

표 3-8 베이지안 메타분석 결과

효과지표	문헌 수	환자 수		RR/MD (95% 신용구간)	사후확률	SD*
		PCT군	일반치료군			
항생제사용일수	5	459	459	-2.39 (-3.79, -1.13)	P(SMD < 0) = 1.00	1.60
28일 사망률	4	988	984	0.97 (0.63, 1.32)	P(RR > 1) = 0.64	0.31
병원 내 사망률	5	183	175	0.83 (0.36, 1.47)	P(RR > 1) = 0.79	0.60
병원 입원기간	4	418	421	-2.54 (-8.63, 1.66)	P(SMD < 0) = 0.91	19.58
중환자실 입원기간	8	1,131	1,117	0.41 (-1.62, 1.34)	P(SMD < 0) = 0.25	1.30

\*SD: 연구간 표준편차

### 1.3. 소결

패혈증 환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료조절과 일반치료 간의 사망률, 중환자실 재원기간 및 항생제 치료기간을 포함한 임상적 효과를 비교하기 위하여 기존의 체계적 문헌고찰을 활용하였다. 국내외 주요 검색 데이터베이스에서 패혈증, 박테리아성 감염증, 폐렴, 또는 전신성염증반응증후군 환자를 대상으로 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료와 일반치료를 비교한 체계적 문헌고찰을 검색한 결과 총 7건의 문헌이 검색되었다. 이 중 본 연구의 PICO에 적합하며, 체계적 문헌고찰의 질평가 도구인 AMSTAR에서 높은 점수를 기록하고 AMSTAR의 11개 항목 중 3가지 항목-문헌선택과 자료추출의 수행, 포괄적인 문헌검색, 그리고 검색 포함기준에 출판상태 포함-을 만족한 Prkno 등 (2013)을 기존 체계적 문헌고찰로 활용하였다.

Prkno 등(2013)의 연구에서 사용한 검색식을 활용하여 문헌의 검색일자 1년 전부터 재검색하되(2012년 6월), 중환자실 및 무작위 배정 임상시험을 선정기준에 추가하여 의학논문데이터베이스검색(KMBASE) 및 KoreaMed의 국내 전자 데이터베이스를 추가하여 검색을 수행하였다. 선정된 무작위배정 임상시험 문헌은 RoB 도구를 이용하여 비뮌을 위험을 평가하였다. 검색 전략을 바탕으로, 중복을 제외한 총 1,304개의 문헌이 검색되었으며 제목과 초록을 바탕으로 1차 검색을 한 결과 21개의 문헌이 2차 검토대상으로 선정되었다. 원문을 검토한 결과, 2개의 문헌이 추가적으로 선정되었는데 그 중 1개의 문헌은 이미 선정 체계적 문헌고찰에 포함되어 있는 문헌이었다. 추가검색을 통하여 최종

적으로 1건의 문헌을 추가하여 총 8건의 무작위배정 임상시험이 선정되었다. 프로칼시토닌 수준을 확인하면서 항생제 치료를 조절하는 치료법 자체의 특성으로 인해 이중 눈가림에 어려움이 존재하기 때문에 RoB를 이용한 비뚤림 위험을 평가한 결과, Jensen 등 (2011)의 문헌을 제외한 대부분의 문헌에서 연구자 눈가림의 시행여부가 불분명하였다.

전통적 메타분석과 베이지안 메타분석 결과, 프로칼시토닌군과 일반치료군 간의 28일 사망률, 병원 내 사망률, 중환자실 입원기간에서 통계적인 유의성을 보이지 않았으나 항생제 사용기간에서는 두 군간 유의한 차이를 보였다. 전통적 메타분석에서는 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비해 항생제 치료기간을 2.43일 단축시켰으며(95% 신뢰구간: (-3.46, -1.40),  $p < 0.0001$ ), 베이지안 메타분석에서는 평균차의 사후 중앙값이 -2.39(95% 신용구간: (-3.79, -1.13))로 추정되었다. 프로칼시토닌 검사를 통해 항생제 치료를 조절하는 방법이 일반치료에 비해 항생제 사용일수를 줄일 수 있는 사후확률은 1로 나타났다. 항생제 사용일수에 대한 결과값은 연구 간 발생한 높은 이질성으로 인하여 해석에 주의가 필요하다.



## 2. 전향적 다기관 무작위배정 임상시험

### 2.1. 연구방법

#### 가) 임상시험 개요

중환자실 입실 환자 중 패혈증 의심 또는 확진 환자에 대한 항생제 치료 시, 프로칼시토닌 검사 결과를 바탕으로 항생제 치료의 중단 여부를 결정할 때, 항생제 일수 및 입원 기간 등에 대한 영향여부를 파악하기 위하여 전향적 임상시험을 진행하였다. 서울대학병원, 삼성서울병원, 세브란스병원, 서울아산병원 총 4곳의 상급종합병원이 임상시험에 참여하였다.

#### 나) 환자 선정 및 제외, 중지/탈락 기준

##### ㉞ 선정기준

다음의 선정기준을 모두 만족하는 환자를 선정하였다.

- 연구기간 동안 패혈증이 의심되거나 진단되고 중환자실에 입실하는 19세 이상의 성인 환자
- 세균성 감염의 의심 또는 진단으로 항생제 치료를 시작한 지 48시간이 지나지 않은 환자

##### ㉟ 제외기준

다음의 제외기준 중 하나라도 만족하는 환자는 제외하였다.

- 18세 이하의 소아환자 또는 임산부
- 항생제 투여 후 48시간 이상 경과된 환자
- 임상적으로 3주 이상의 장기간 항생제 투여가 필요한 환자(감염성 심내막염, 농양, 골수염 등)
- 중증 면역저하 환자(CD4 count가 200 cells/mm<sup>3</sup> 미만의 HIV 감염환자, 500 neutrophils/mm<sup>3</sup> 미만의 호중구감소증 환자) 및 장기 이식 후 면역억제제를 복용 중인 환자
- DNR(do not resuscitate) 등의 치료에 제한을 둔 환자

패혈증의 진단은 아래 SIRS criteria 중 2가지 이상을 만족하고, 감염의 증거가 있거나 의심되는(suspected) 경우(microbiology culture are positive or pending and the patients are being treated with antibiotics)를 기준으로 하였다.

▪ SIRS 기준

- 열( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), 저체온증( $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- 빈맥(heart rate) $>90$  beats per minute)
- 빈호흡(respiratory rate) $>20$  breaths per minute or PaCO<sub>2</sub> $<32$ mmHg)
- 기계적 인공호흡이 필요한 경우
- 백혈구 수치가 비정상적일 경우( $>12,000\text{cells}/\text{mm}^3$ ,  $<4,000\text{cells}/\text{mm}^3$ , 10% immature(band)forms)

㊤ 중지/탈락 기준

이 연구는 중환자실 입실환자에 대한 무작위배정 임상시험 및 개방연구(open label trial)이다. 따라서 선정기준에 합당한 환자가 호전되어 퇴원하거나 악화되어 사망하게 되는 경우와 항생제 중단 후 감염이 재발되었을 때 그 환자에 대한 연구는 중단된다. 그 외 세균감염이 아닌 것(바이러스, 기생충, 곰팡이, 결핵 등)으로 확인된 경우, 세균 감염 중 Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii 등 2주 이상의 항생제 치료가 필요한 균주가 배양된 경우, 항생제 중단 전 전원된 경우에는 본 연구에서 탈락된다. 또한 동의서에 서명 후 언제라도 환자 및 보호자가 연구의 참여를 중단하길 원하는 때, 프로토콜 위반이 있을 때에 그 환자에 대한 연구는 중단된다.

다) 무작위배정 방법

패혈증에 대한 초기 항생제는 진료 의사의 임상적 판단 및 진료 지침에 따라 선택되며, 그 외 패혈증에 대한 치료는 표준 진료지침을 따랐다. 연구 참여에 대한 동의서를 취득하면 무작위로 배정하여 프로칼시토닌을 기반으로 항생제치료를 중단하는 프로칼시토닌군과 임상 의사의 판단에 따라 항생제치료를 중단하는 일반치료군(conventional treatment group)으로 분류하였다. 무작위배정은 1:1비율로 시행하고, 각 기관마다 컴퓨터로 생성한 블록 무작위배정(blocked randomization)을 사용하며 블록의 크기는 4로 하였다. 한국보건의료연구원에서 무작위배정을 담당하였으며, 생성된 난수표는 불투명한 봉투에 넣고 밀봉하여 무작위과정의 중재를 방지하였다.

라) 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료방법

프로칼시토닌군에서는 기저 프로칼시토닌 농도 측정 후, 2일(48시간) 간격으로 항생제 투여 중단 시점(혹은 퇴원, 감염 재발, 사망)까지 측정하며 최대 13일까지 측정하였다. 프로칼시토닌 농도가 최대 농도치의 80% 이하로 떨어지거나 절대 농도가 0.5 $\mu\text{g}/\text{L}$  이하

인 경우 항생제 투여 중단을 권고한다(그림 3-11). 하지만 항생제 투여 중단의 최종 결정은 진료의사의 결정에 따르게 되며, 프로칼시토닌 농도에 따라 항생제 투여 중단이 권고되는 상황이라도 임상적 판단에 따라 항생제 사용을 지속할 수 있다(override). 프로칼시토닌군에서 프로칼시토닌 농도에 따라 항생제를 종료하였으나 48시간 내에 환자의 증상이 악화되는 경우는 override에 해당하며 임상적 판단에 따라 항생제를 재투여할 수 있다.

임상전문가와와의 자문을 통하여 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 가이드라인을 따르지 않는 경우에 해당하는 override의 기준은 다음과 같다.

1. 강력 권고에 해당하는 경우 이를 1회라도 위반(즉, 이를 뒤까지 지속적으로 항생제 사용) 한 경우
2. 권고에 해당하는 경우 이를 중단 권고 연속 2회 이상 후까지 항생제를 사용한 경우

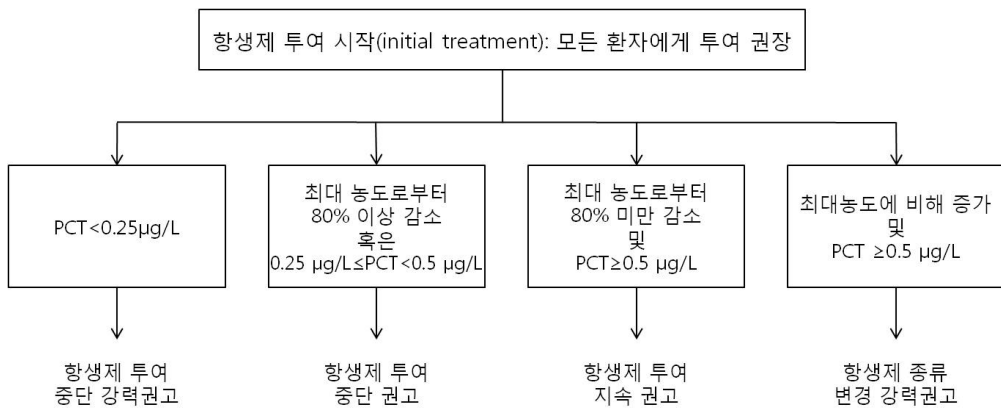


그림 3-11 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료방법

### 마) 수집변수

#### ㉞ 효과지표

일차 효과지표는 프로칼시토닌군과 일반치료군의 항생제 사용일수이며, 이차 효과지표는 28일 사망률, 입원내 사망률, ICU 재원기간 및 입원비용이다. 항생제 사용량과 사용기간을 확인하기 위해 전문가 의견에 근거하여 선정된 항생제를 계열별로 구분하였으며, 외용제를 제외한 내복제 및 주사제를 포함하였다(표 3-10, 부록 8-6).

표 3-9 패혈증 관련 항생제 목록

계열	항생제(성분별)	
Cephalosporin	cefazolin sodium	cefcapenepivoxil hcl
.	cefepime sodium	cephradine
.	cefepime sodium	cefbuperazone sodium
.	cefotaxime sodium	cefminox sodium
.	ceftazidime	cefpime
.	cefixime	cephalexin
.	cefdinir	cefroxadine
.	cefurozime sodium	cefadoxil
.	cefoxitin sodium	cefetamet pivoxil hcl
.	ceftizoxime sodium	cefamandole nafate
.	cephazedone sodium	cefteram pivoxil
.	ceftezole sodium	cefprozil
.	cefotetan disodium	cefmenoxime hcl
.	cefditoren pivoxil	cefatrizine propylene glycol
.	cefotiam hcl, cefotiam hexetyl hcl	ceftibuten
.	cefaclor	cefoperazone sodium
.	cefpiramide sodium	cephalothin sodium
.	cefodizime + cefodizime sodium + NaCl	cefonicid sodium
.	cefmetazole sodium	cefepime hcl
Beta-lactam	naftilicil sodium	piperacillin sodium
.	ampicillin sodium	
Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor	ampicillin sodium + sulbactam sodium	piperacillin sodium + tazobactam
.	sultamicillintosylate	piperacillin sodium + sulbactam sodium
.	amoxicillin + potassium clavulanate	potassium clavulanate + ticarcillin sodium
.	amoxicillin + pivoxyl sulbactam	cefoperazone sodium + sulbactam sodium
Quinolone	ciprofloxacin hcl	moxifloxacin hcl
.	levofloxacin	lomefloxacin hcl
Glycopeptide	vacomycin hcl	linezolid
.	teicoplanin	
Carbapenem	meropenem	doripenem monohydrate
.	cilastatin sodium + imipenem monohydrate	
Aminoglycoside	amikacin sulfate	tobramycin sulfate
.	netilmicin sulfate	sisomicin sulfate
.	isepamidin sulfate	fosfomicin sodium
.	gentamicin sulfate	
Macrolide	clarithromycin	roxithromycin
.	azithromycin	
Monobactam	aztreonam	
Sulfa drug	sulfamethoxazole + trimethoprim	
Others	clindamycin phosphate	tigecycline
.	colistin sodium methanesulfonate	metronidazole + spiramycin

## ㉠ 임상지표

임상정보 근거 하에 패혈증으로 의심되어 진료를 통한 항생제 치료를 시작한 환자를 연구에 등록하였다. 등록된 연구대상자는 등록 후 13일까지 close monitoring을 통하여 프로칼시토닌 수치를 확인하였으며(프로칼시토닌군의 경우), 사망 또는 병원 퇴원시점까지 관찰하였다. 연구에 필요한 정보는 패혈증 발생시점에서의 인구학적 개인정보(나이와 성별, 키, 몸무게), 임상정보 및 진단학적 검사 정보, 미생물학적 정보를 포함하였다. 수집된 구체적 임상정보는 다음과 같으며, 환자 증례 기록지는 <부록 8-5>에 제시하였다.

- 나이, 성별, 키, 몸무게
- 과거병력, 입원일, 퇴원일
- 중환자실 입실일, 중환자실 퇴실일
- 입원 전 다제내성균 감염의 위험 요인
- 기저 질환: 찰슨 동반상병 지수(Charlson comorbidity index)
- 면역억제제 복용 유무
- Corticosteroid 복용 유무
- 면역저하 환자 유무
- 패혈증 발생 시기
- 패혈증 발생일 진단검사 및 영상의학 검사 결과, 혈액학적 지표
- 초기 항생제
- 항생제 시작일 및 종료일
- 패혈증 중증도 및 장기부전 정도 평가(APACHE II, SOFA)
- 다제내성균 유무
- Bacteremia 동반 유무
- 치료 반응 모니터를 위한 진단검사, 영상의학 검사, 혈액학적 지표 결과
- 임상 결과(항생제 치료 기간, 치료에 대한 반응, 재발여부, 중환자실 사망률, 28일 사망률, 원내 사망률, 생존 퇴원, 입원기간 등)

## 바) 통계분석

## ㉡ 연구 대상자 수의 선정

이 연구의 일차 목적은 패혈증 환자 치료에서 프로칼시토닌 수치를 이용하여 항생제 치료 중단을 결정하는 경우와 그렇지 않은 경우의 항생제 치료기간을 비교하는 것이다.

체계적 문헌고찰에서는 프로칼시토닌군이 평균 약 6일, 일반치료군이 평균 약 9.5일 동안 항생제를 사용하는 것으로 확인되었지만 건강보험 청구자료에서 확인하였듯이 국내에서는 중환자실의 패혈증 환자의 경우 일반적으로 약 14일 정도를 사용하는 것으로 나타났다. 이러한 결과와 임상전문가의 의견을 바탕으로 프로칼시토닌군의 경우 항생제 투여일수의 평균을 9일(표준편차 6일), 대조군의 항생제 투여일수의 평균을 14일(표준편차 6일)로 가정하였으며 이때, 유의수준 5%, 검정력 80% 하에서 각 군당 23명의 연구대상자가 필요하였다. 여기에 탈락률 35%를 고려하면 각 군에서 필요한 전체 표본수는 31명으로 총 62명의 연구대상자가 필요한 것으로 판단하였다.

#### ㉔ 분석군 정의 및 분석방법

임상시험에 등록된 환자 중 무작위 배정된 모든 환자를 intention-to-treat (ITT)군으로 정의하고, 중도탈락, 동의철회 등 사전에 정의한 중도탈락에 해당하는 경우 및 overrule에 해당하는 환자를 제외한 프로칼시토닌 알고리즘을 통해 항생제 투여를 진행한 환자만을 per protocol(PP)군으로 정의하였다. 또한 중도탈락한 환자만을 제외한 modified ITT(mITT)분석을 따로 수행하여 무작위배정 이후 중도탈락한 환자는 제외하되 overrule된 환자는 포함하는 결과를 확인하였다.

연구대상자의 기저특성 및 결과변수에 대해 연속형 변수인 경우 평균(mean)과 표준편차(standard deviation, sd), 중앙값(median)과 사분위수(Q1, Q3)로 나타내고, 범주형 변수인 경우 빈도와 비율로 나타내었다. 연속형 변수의 경우 독립 t-검정 또는 Mann-Whitney 검정을 이용하여 두 군간의 평균(또는 중앙값)을 비교하였으며, 범주형 변수인 경우 카이제곱 검정 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 사용하였다.

프로칼시토닌 군과 일반치료군의 결과변수에 대해서는 연속형 변수에 대해서는 두 군간의 평균차, 이분형 변수에 대해서는 상대위험도로 나타내고 95% 신뢰구간과 p-value를 함께 제시하였다.

## 2.2. 연구결과

### 가) 연구대상자 선정 및 특성

2014년 5월부터 2015년 6월까지 377명의 패혈증 의심환자가 선정 기준에 대한 스크리닝을 거쳤으며, 이 중 320명이 다음과 같은 이유로 제외되었다. 항생제 투여 후 48시간 이상 경과(n=100), 임상적으로 3주 이상의 장기간 항생제 투여 필요(n=16), 중증 면

역저하 환자(n=57), DNR(n=40), 동의거부(n=16), 세균감염 외 감염/등록전 사망 등과 같은 기타 이유(n=91). 총57명이 전향적 무작위배정 임상시험에 최종 등록되었으며, 무작위배정을 통해 프로칼시토닌군(n=26)과 일반치료군(n=31)에 배정되었다(그림 3-12).

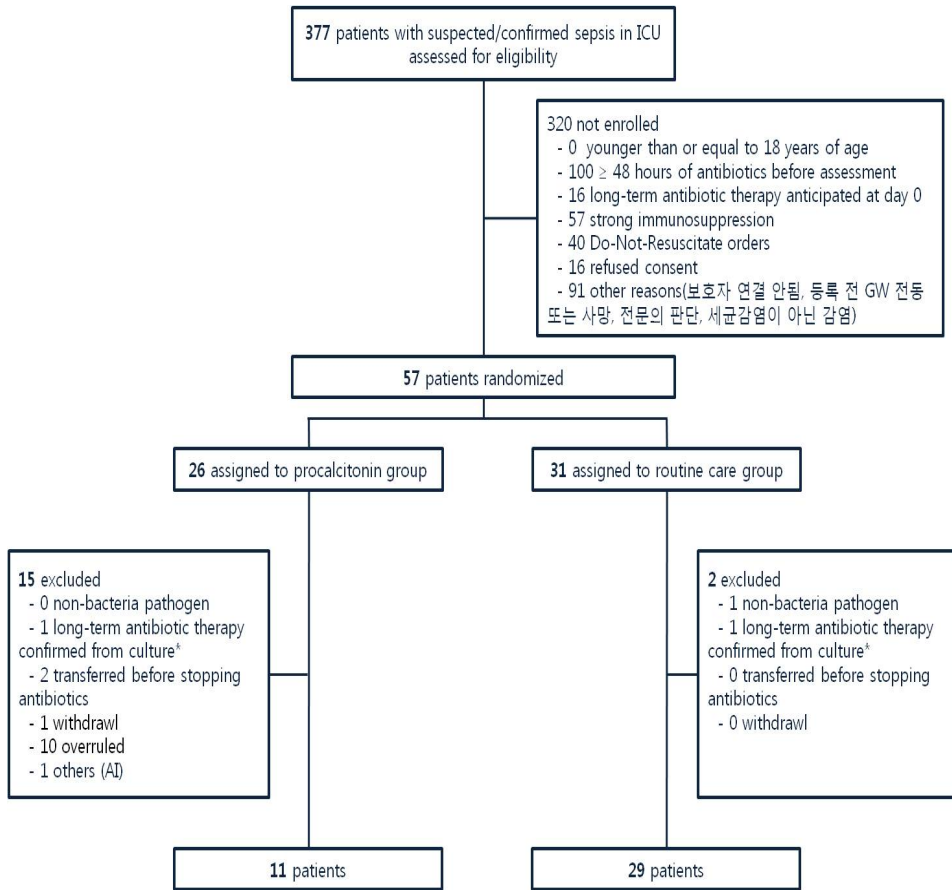


그림 3-12 환자 흐름도

프로칼시토닌군의 경우, 중도탈락 및 overrule을 제외한 11명의 환자가 PP 분석에 포함되었으며, 10명의 overrule 환자에 대한 분포는 <그림 3-13>과 같다. 프로칼시토닌 수치가 0.25µg/L이하로 항생제 사용중단 강력권고에 해당하는 환자는 6명이었으나 프로칼시토닌 프로토콜에 따라 항생제 투여를 중단한 경우는 1건이었다. 최대 프로칼시토닌 농도로부터 감소치가 80%이상 또는 프로칼시토닌 수치가 0.25µg/L이상 0.5µg/L 미만 에 해당하는 12명의 항생제 투여중단 권고 대상 환자 중 7명이 프로토콜에 따라 항생제

투여가 중지되었으며, 나머지 5명은 overrule에 해당하였다.

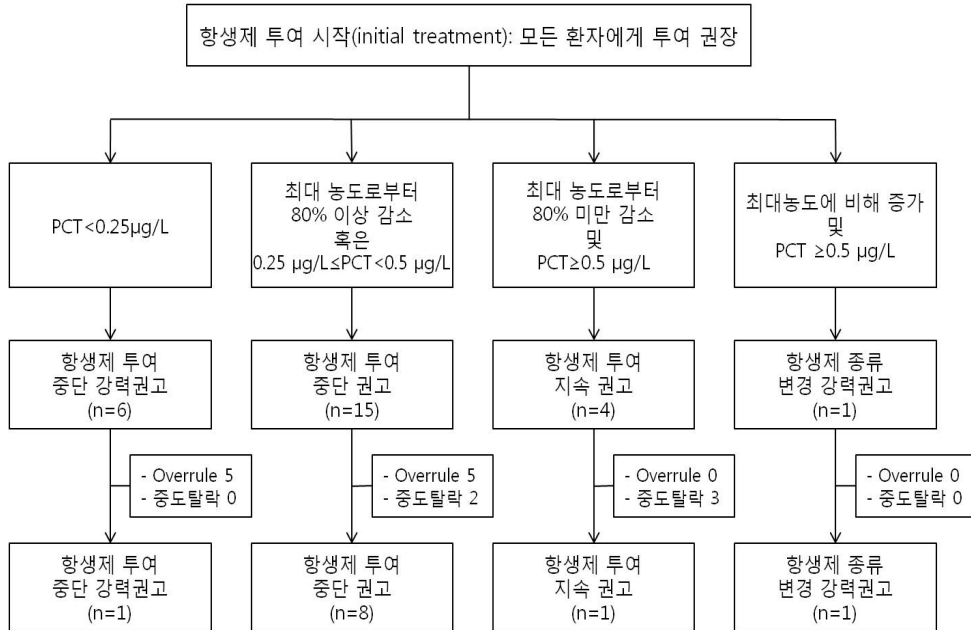


그림 3-13 임상시험 PCT군의 중도탈락 및 overrule 환자의 분포

ITT 분석과 PP 분석에 포함된 환자의 기저특성은 <표 3-11>과 같다. 전반적으로 프로칼시토닌군과 일반치료군 간 연령, 중증도, 처치내역 등과 같은 기저특성의 분포는 비슷한 양상을 보였다. ITT 분석에 포함된 환자군의 경우, 프로칼시토닌군의 평균연령은 약 66세, 일반치료군의 평균연령은 약 70세이며, 여성의 분포는 프로칼시토닌군이 35%, 일반치료군이 48%로 일반치료군의 여성 비율이 더 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 기저질환과 찰슨 동반상병지수 역시 두 군에서 비슷한 분포를 나타냈다. 프로칼시토닌군과 일반치료군의 APACHE II 평균점수는 각각 27.31, 23.48이며, SOFA 점수는 각각 10.0, 8.74였다. 중환자실 내 처치내역의 경우 두 군 모두에서 혈관축소제(vasopressor) 사용비율이 가장 높게 나타났으며(50%, 54.8%), 스테로이드 사용이 그 다음으로 높았다(23, 29.0%). 신장대체요법(Renal Replacement Therapy, RRT)의 경우, 프로칼시토닌군에서의 처치빈도는 27%로 일반치료군의 6.5%에 비해 높게 나타났다( $p=0.065$ ). PP 분석에 포함된 환자군의 기저특성은 ITT 분석에 포함된 환자군과 비슷한 양상을 보였으나 APACHE II 평균점수의 경우, 프로칼시토닌군( $29.82 \pm 9.92$ )이 일반치



료군( $22.93 \pm 7.99$ )에 비해 다소 높은 것으로 나타났다( $p=0.052$ ). 중환자실 내 처치내역과 관련하여 RRT의 처치빈도는 프로칼시토닌군에서 36.4%로 일반치료군의 6.9%에 비해 통계적으로 유의하게 높았다( $p=0.0385$ ).

임상시험 환자의 패혈증 감염원은 ITT 분석과 PP 분석 시 양 군에서 모두 abdominal, pulmonary, urinary 순으로 감염원 빈도가 높게 나타났다. 감염의 형태는 지역사회내 감염이 의료시설 내 감염보다 높았으며, 의료시설 내 감염의 경우 입원으로부터 48시간 또는 그 이상의 시간이 지난 후 발병한 경우가 가장 많은 것으로 나타났다. 감염 구분은 미생물학적으로 구분된 감염이 가장 많았으며, 초기 항생제 사용과 관련하여 두 군에서 모두 적절한 항생제가 사용된 것으로 확인되었다. 임상시험 환자의 감염관련 세부 특성은 <표 3-12>와 같다.

표 3-10 임상시험 환자의 기저

	Intention-to-treat analysis				Per-protocol analysis				
	Procalcitonin군 (N=26)		Routine Care군 (N=31)		Procalcitonin군 (N=11)		Routine Care군 (N=29)		p-value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Sex	9	(34.62)	15	(48.39)	3	(27.27)	14	(48.28)	0.2973 <sup>2)</sup>
Age									
Female									
Mean±SD									
Median(Q1, Q3)									
Height (cm) (Mean±SD)	66.27±13.76		69.8±12.12		66.64±10.86		69.04±12.15		0.4346 <sup>1)</sup>
Weight (kg) (Mean±SD)	69 (60, 74)		71 (63, 78)		63 (59, 74)		69.5 (62, 77.5)		0.4982 <sup>1)</sup>
BMI (Mean±SD)	162.95±6.09		162.29±7.21		163.92±6.64		162.49±6.97		0.2143 <sup>1)</sup>
PBW (Mean±SD)	65.1±17.12		59.07±10.09		64.42±10.24		59.02±10.41		0.6181 <sup>1)</sup>
기저질환	24.23±6.19		22.43±3.49		23.31±3.25		22.34±3.56		0.3759 <sup>1)</sup>
Diabetes	57.98±7.33		56.83±7.89		59.14±7.87		57.01±7.6		
Hypertension	13	(50.00)	11	(35.48)	6	(54.55)	11	(37.93)	0.4774 <sup>2)</sup>
Cardiovascular disease	11	(42.31)	16	(51.61)	6	(54.55)	14	(48.28)	0.7233
Chronic lung disease	7	(26.92)	9	(29.03)	3	(27.27)	8	(27.59)	1.0000 <sup>2)</sup>
Chronic renal disease	7	(26.92)	7	(22.58)	4	(36.36)	7	(24.14)	0.4554 <sup>2)</sup>
Chronic hepatic disease	8	(30.77)	8	(25.81)	3	(27.27)	7	(24.14)	1.0000 <sup>2)</sup>
Metastatic solid cancer	6	(23.08)	4	(12.90)	4	(36.36)	4	(13.79)	0.1822 <sup>2)</sup>
Nursing home residents	5	(19.23)	8	(25.81)	3	(27.27)	7	(24.14)	1.0000 <sup>2)</sup>
	1	(3.85)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-

Charlson comorbidity index (Mean±SD)	3.31±2.11	3.03±1.92	0.6128	3.36±1.91	3.07±1.98	0.7030 <sup>1)</sup>
0	2 (7.69)	3 (9.68)	1.0000 <sup>2)</sup>	0 (0.00)	3 (10.34)	0.5480 <sup>2)</sup>
1	4 (15.38)	3 (9.68)	0.6906 <sup>2)</sup>	2 (18.18)	3 (10.34)	0.6030 <sup>2)</sup>
2	5 (19.23)	8 (25.81)	0.5556	3 (27.27)	7 (24.14)	1.0000 <sup>2)</sup>
≥ 3	15 (57.69)	16 (51.61)	0.6462	6 (54.55)	15 (51.72)	0.8732
Severity scores at ICU admission						
APACHE II (Mean±SD)	27.31±11.35	23.48±8.45	0.1510	29.82±9.92	22.93±7.99	0.0520 <sup>1)</sup>
SOFA (Mean±SD)	10±5.26	8.74±3.55	0.3055	11±4.75	8.59±3.46	0.1656 <sup>1)</sup>
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ratio	1.77±1.61	2.1±1.16	0.3773	2±1.55	2.03±1.15	0.8638 <sup>1)</sup>
Platlet count	1.15±1.12	1±1.03	0.5921	1.18±1.08	1.03±1.05	0.6799 <sup>1)</sup>
Bilirubin	0.73±0.87	0.77±0.84	0.8498	1.09±0.94	0.76±0.83	0.3054 <sup>1)</sup>
Cardiovascular	2.73±1.59	2.32±1.8	0.3719	2.73±1.62	2.31±1.81	0.4814 <sup>1)</sup>
Glogswow coma score	1.81±1.55	1.32±1.56	0.2455	2.09±1.58	1.24±1.53	0.0660 <sup>1)</sup>
Renal	1.81±1.52	1.23±1.28	0.1232	1.91±1.58	1.21±1.32	0.1938 <sup>1)</sup>
Mechanical ventilator						
Mode	10 (38.46)	13 (41.94)	0.7900	6 (54.55)	12 (41.38)	0.4977 <sup>2)</sup>
VCV	1 (3.85)	1 (3.23)	1.0000 <sup>2)</sup>	0 (0.00)	1 (3.45)	1.0000 <sup>2)</sup>
PCV	6 (23.08)	6 (19.35)	0.7314	3 (27.27)	5 (17.24)	0.6603 <sup>2)</sup>
PSV	3 (11.54)	5 (16.13)	0.7153 <sup>2)</sup>	3 (27.27)	5 (17.24)	0.6603 <sup>2)</sup>
others	0 (0.00)	1 (3.23)	1.0000 <sup>2)</sup>	0 (0.00)	1 (3.45)	1.0000 <sup>2)</sup>
PEEP (cmH <sub>2</sub> O) (Mean±SD)	6.8±2.3	5.46±1.39	0.1972 <sup>1)</sup>	7±2.76	5.25±1.22	0.1920 <sup>1)</sup>
Plateau Pressure (cmH <sub>2</sub> O) (Mean±SD)	20.75±8.06	21±7.29	1.0000 <sup>1)</sup>	19.33±9.24	21±7.29	0.8360 <sup>1)</sup>
Tidal volume (ml/kg of PBW) (Mean±SD)	529.6±174.43	465.62±151.19	0.3683 <sup>1)</sup>	548.83±226.32	490.08±128.24	0.7078 <sup>1)</sup>
RRT	7 (26.92)	2 (6.45)	0.0650 <sup>2)</sup>	4 (36.36)	2 (6.90)	0.0466 <sup>2)</sup>

Treatments in ICU	13	(50.00)	17	(54.84)	0.7156	5	(45.45)	16	(55.17)	0.5826
Vasopressor	6	(23.08)	9	(29.03)	0.6111	2	(18.18)	8	(27.59)	0.6962 <sup>2)</sup>
Steroid	0	(0.00)	0	(0.00)	-	0	(0.00)	0	(0.00)	-
ECMO	7	(26.92)	2	(6.45)	0.0648 <sup>2)</sup>	4	(36.36)	2	(6.90)	0.0385 <sup>2)</sup>
RRT										

p-value : 연속형 변수(t-검정), 범주형 변수(카이제곱검정)

BMI: Body Mass Index (= mass(kg)/height(m<sup>3</sup>))

PBW: Predicted body weight

PBW 산출식

- Male: Wt[kg] = 50.0 +0.91(Ht[cm]-152.4)

- Female: Wt[kg] = 45.5 +0.91(Ht[cm]-152.4)

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

SOFA: sequential organ-failure assessment

VCV: Volume-controlled ventilation

PCV: Pressure-controlled ventilation

PSV: Pressure support ventilation

PEEP: Positive End Expiratory Pressure

RRT: Renal Replacement Therapy

1) Wilcoxon-Mann-Whitney test

2) Fisher's exact test

표 3-11 임상시험 환자의 감염관련 특성

	Intention-to-treat analysis			Per-protocol analysis					
	Procalcitonin군 (N=26)		Routine Care군 (N=31)		Procalcitonin군 (N=11)		Routine Care군 (N=29)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Initial characteristics									
Source of sepsis (infection)									
- Pulmonary	7	(26.92)	10	(32.26)	3	(27.27)	10	(34.48)	1.0000 <sup>1)</sup>
- Abdominal	9	(34.62)	12	(38.71)	5	(45.45)	11	(37.93)	0.7275 <sup>1)</sup>
- Urinary	7	(26.92)	5	(16.13)	2	(18.18)	4	(13.79)	1.0000 <sup>1)</sup>
- Skin/Soft tissue	1	(3.85)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-
- Catheter-related	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-
- Others	2	(7.69)	3	(9.68)	1	(9.09)	3	(10.34)	1.0000 <sup>1)</sup>
- Unknown	0	(0.00)	1	(3.23)	0	(0.00)	1	(3.45)	1.0000 <sup>1)</sup>
Type of infection									
- Community-acquired	10	(38.46)	14	(45.16)	5	(45.45)	14	(48.28)	0.8732
- Healthcare-associated	8	(30.77)	10	(32.26)	3	(27.27)	10	(34.48)	1.0000 <sup>1)</sup>
- i. Recent history of hospitalization for ≥ 2 days in the preceding 90 days	3	(11.54)	6	(19.35)	1	(9.09)	6	(20.69)	0.6497 <sup>1)</sup>
- ii. Residence in a nursing home or long-term care facility	2	(7.69)	1	(3.23)	0	(0.00)	1	(3.45)	1.0000 <sup>1)</sup>
- iii. Recent antibiotic therapy, intravenous chemotherapy, or wound care within the past 30 days of the current infection	2	(7.69)	4	(12.90)	1	(9.09)	4	(13.79)	1.0000 <sup>1)</sup>

iv. Attendance at a hospital or hemodialysis clinic	1	(3.85)	3	(9.68)	0.6174 <sup>1)</sup>	1	(9.09)	3	(10.34)	1.0000 <sup>1)</sup>
Hospital-acquired: developed 48 hours or more after admission	8	(30.77)	7	(22.58)	0.4844	3	(27.27)	5	(17.24)	0.6603 <sup>1)</sup>
<b>Final characteristics</b>										
<b>Classification of infection<sup>1)</sup></b>										
Microbiologically documented infection	19	(73.08)	17	(54.84)		8	(72.73)	15	(51.72)	0.6163 <sup>1)</sup>
Clinically documented infection	7	(26.92)	13	(41.94)	0.2705 <sup>1)</sup>	3	(27.27)	13	(44.83)	
Possible infection (all other situations)	0	(0.00)	1	(3.23)		0	(0.00)	1	(3.45)	
Absence of infection (SIRS, but not sepsis)	0	(0.00)	0	(0.00)		0	(0.00)	0	(0.00)	
<b>Appropriacy of initial antibiotics</b>										
Appropriate	21	(80.77)	24	(77.42)	0.6023 <sup>1)</sup>	10	(90.91)	22	(75.86)	0.7452 <sup>1)</sup>
Inappropriate	2	(7.69)	1	(3.23)		0	(0.00)	1	(3.45)	
N/A	3	(11.54)	6	(19.35)		1	(9.09)	6	(20.69)	
<b>Cultured pathogen</b>										
Respiratory	2	(7.69)	1	(3.23)	0.5920 <sup>1)</sup>	0	(0.00)	0	(0.00)	-
Blood	17	(65.38)	21	(67.74)	0.8508	8	(72.73)	19	(65.52)	1.0000 <sup>1)</sup>
Urine	7	(26.92)	5	(16.13)	0.3194	3	(27.27)	4	(13.79)	0.3694 <sup>1)</sup>
Catheter	4	(15.38)	3	(9.68)	0.6906 <sup>1)</sup>	0	(0.00)	2	(6.90)	1.0000 <sup>1)</sup>
Others	4	(15.38)	6	(19.35)	0.7412 <sup>1)</sup>	2	(18.18)	6	(20.69)	1.0000 <sup>1)</sup>
<b>MDR pathogen</b>										
MRSA	4	(12.60)	3	(10.40)	0.6880 <sup>1)</sup>	2	(18.20)	1	(3.80)	0.1781 <sup>1)</sup>
	0	(0.00)	1	(3.23)		0	(0.00)	1	(3.45)	
Carbapenem-resistant Acinetobacter	1	(3.85)	0	(0.00)	0.7137 <sup>1)</sup>	0	(0.00)	0	(0.00)	0.4795 <sup>1)</sup>
Carbapenem-resistant Pseudomonas	0	(0.00)	0	(0.00)		0	(0.00)	0	(0.00)	

	2	1	(3.23)	1	(9.09)	0	(0.00)
3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae	0	1	(3.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	0	1	(3.23)	0	(0.00)	0	(0.00)
Stenotrophomonas maltophilia or Burkholderia cepacia	0	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

p-value : 연속형 변수(t-검정), 범주형 변수(카이제곱검정)

▮ Classification of infection (sepsis)

- microbiologically documented infection: presence of a clinical or radiological infectious focus, or both, and pathogen identification
- clinically documented infection: presence of a clinical or radiological infectious focus, or both, without causative pathogen identification
- absence of infection: absence of a clinical or radiological infectious focus, or both, and antibiotics given for <math>2</math> days
- possible infection: all other situations

MDR: Multi-drug resistance

MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

1) Fisher's exact test

## 나) 주요결과

ITT 분석 시 프로칼시토닌군의 항생제 투여일수는 일반치료군의 투여일수에 비해 3.82일 짧은 것으로 나타났으나, 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.1479$ ). 반면, overrule 등을 제외한 PP 분석에서는 프로칼시토닌군의 항생제 사용일수는 6.91일( $sd=4.44$ )로 일반치료군의 14.79일( $sd=9.37$ )에 비해 7.88일이 단축되었다( $p=0.0013$ ).

이차지표인 중환자실과 병원 재원일수는 ITT와 PP 분석 모두에서 프로칼시토닌군과 일반치료군이 비슷한 것으로 확인되었으며, ICU free day 역시 차이를 보이지 않았다. ITT 분석 시 28일 사망률은 프로칼시토닌군의 경우 15.4%, 일반치료군의 경우 22.6%로 유의한 차이가 나타나지 않았으며, 병원 내 사망률도 두 군에서 비슷하였다. ITT 분석 결과, 기계적 환기의 사용률은 프로칼시토닌군과 일반치료군에서 각각 38.5%, 41.9%이며, 기계적 환기의 사용기간은 각각 6.41일( $sd=14.68$ ), 7.14일( $sd=10.9$ )이었으나 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 치료의 성공률도 두 군에서 비슷하였으며, 항생제 투여 종료로부터 48시간 경과 후 같은 부위에서 같은 원인균이 배양되는 경우로 정의된 재발은 두 군에서 모두 발생하지 않았다(표 3-13). PP 분석의 경우, 중도탈락 환자 이외에 프로칼시토닌군에서 프로토콜을 따르지 않은 overrule에 해당하는 환자까지 제외되어 분석하였다. 하지만 overrule에 해당하는 환자가 25명 중 11명이나 해당하였기 때문에 이에 대한 영향을 추가적으로 확인할 필요가 있었다. mITT 분석에서는 프로칼시토닌군 21명과 일반치료군 29명으로 총 50명이 분석에 포함되었다(부록 8-7). 항생제 사용일수에 있어서 프로칼시토닌군은 12.43일( $sd=9.18$ ), 일반치료군은 14.79일( $sd=9.37$ )로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.3791$ ). 또한 ICU 재원기간(프로칼시토닌군 vs. 일반치료군:  $6.52 \pm 6.31$  vs.  $6.66 \pm 7.81$ ,  $p=0.9497$ ) 및 총재원기간( $23.9 \pm 22.43$  vs.  $23.03 \pm 20.37$ ,  $p=0.8869$ )에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 병원 내 사망률 역시 프로칼시토닌군과 일반치료군에서 각각 6건(28.57%), 7건(24.14%)로 그 차이가 유의하지 않았다.

병원 내 항생제 사용은 ITT 분석에서 프로칼시토닌군의 경우 Beta-lactam inhibitor와 Carbapenem 계열 항생제의 사용 빈도가 가장 높았으며(76.9%, 69.2%), 평균 사용기간은 각각 5.31일( $sd=7.67$ )과 5.92일( $sd=5.99$ )로 나타났다(표 3-14, 3-15). 일반치료군의 항생제 사용현황도 비슷하였으며, Beta-lactam inhibitor와 Carbapenem 계열 항생제의 사용기간은 7.16일( $sd=7.93$ ), 4.26일( $sd=4.73$ )이었다. PP 분석의 경우, 두 군에서 Beta-lactam inhibitor, Carbapenem 계열의 항생제 사용 빈도가 높았으며, clindamycin phosphate, tigecycline 등이 포함된 기타 계열의 사용빈도가 프로칼시토닌군(18.18%)에 비해 일반치료군(58.62%)에서 높은 것으로 나타났다( $p=0.049$ ).



표 3-12 임상시험 주요결과

	Intention-to-treat analysis				Per-protocol analysis					
	Procalcitonin군 (N=26) n (%)	Routine Care군 (N=31) n (%)	RR or MD	(95% CI) p-value	Procalcitonin군 (N=11) n (%)	Routine Care군 (N=29) n (%)	RR or MD	(95% CI) p-value		
<b>Primary outcomes</b>										
Duration of antibiotic therapy										
Mean±SD	12.24±8.72	16.06±10.4	-3.82	(-5.43, -2.21)	0.1479	6.91±4.44	14.79±9.37	-7.88	(-9.23, -6.53)	0.0013 <sup>1)</sup>
Median (Q1, Q3)	10 (6, 18)	12 (8, 222)				6 (5, 9)	11 (8, 21)			
<b>Secondary outcomes</b>										
ICU										
ICU length of stay										
Mean±SD	6.2±5.87	7.48±8.56	-1.28	(-2.67, 0.11)	0.526	5.73±7.39	6.66±7.81	-0.93	(-2.37, 0.51)	0.2715 <sup>1)</sup>
Median(Q1, Q3)	4 (2, 7)	4 (3, 8)				3 (2, 7)	4 (3, 8)			
ICU mortality	3 (11.54)	6 (19.35)	0.6	(0.46, 1.34)	0.4876 <sup>2)</sup>	2 (18.18)	5 (17.24)	1.05	(0.61, 1.71)	1.0000 <sup>2)</sup>
In-hospital										
Hospital length of stay										
Mean±SD	21.88±21.14	24.16±20.37	-2.28	(-4.66, 0.10)	0.6837	16.91±22.92	23.03±20.37	-6.12	(-8.55, -3.69)	0.1492 <sup>1)</sup>
Median(Q1, Q3)	15 (9, 25)	18 (9, 32)				9 (4, 19)	17 (9, 32)			
ICU free days										
Mean±SD	15.68±17.76	16.68±17.09	-1	(-3.18, 1.18)	0.8319	11.18±15.88	16.38±16.73	-5.45	(-7.55, -3.35)	0.273
Median(Q1, Q3)	11 (4, 19)	14 (3, 23)				5 (2, 15)	14 (5, 22)			
28-day mortality	4 (15.38)	7 (22.58)	0.68	(0.49, 1.39)	0.4929	3 (27.27)	6 (20.69)	1.32	(0.67, 1.85)	0.6861 <sup>2)</sup>

Hospital mortality	6 (2308)	8 (2581)	0.89	(0.55, 1.59)	0.8115	3 (2727)	7 (2414)	1.13	(0.66, 1.66)	1.0000 <sup>2</sup>
Mechanical ventilator										
Mechanical ventilator	10 (3846)	13 (4194)	0.92	(0.55, 1.48)	0.6860	6 (5455)	12 (4139)	1.32	(0.77, 1.80)	0.4910 <sup>2</sup>
Days with ventilator										
Mean ± SD	6.41 ± 14.68	7.14 ± 10.9	-0.73	(-2.61, 1.15)	0.8611	9 ± 20.74	5.89 ± 8.64	3.11	(1.08, 5.14)	0.6065 <sup>1</sup>
Super infection †	6 (2308)	5 (1613)	1.43	(0.64, 2.54)	0.5139 <sup>2</sup>	2 (1818)	3 (1034)	1.76	(0.59, 2.60)	0.6030 <sup>2</sup>
Clinical response to treatment for infection (sepsis)										
Success	19 (7308)	21 (6774)	1.08	(0.68, 1.84)	0.661	8 (7273)	21 (7241)	1	(0.66, 1.54)	1.0000 <sup>2</sup>
Failure	3 (1154)	4 (1290)	0.89	(0.47, 1.89)	1.0000 <sup>2</sup>	2 (1818)	4 (1379)	1.32	(0.60, 2.01)	1.0000 <sup>2</sup>
Relapse after treatment	0 (000)	0 (000)	-	-	-	0 (000)	0 (000)	-	-	-
Indeterminate	1 (388)	2 (645)	0.6	(0.35, 1.86)	1.0000 <sup>2</sup>	1 (909)	2 (690)	1.32	(0.48, 2.49)	1.0000 <sup>2</sup>

p-value : 연속형 변수(Wilcoxon-Mann-Whitney test), 범주형 변수(Fisher's exact test)

† super infection: isolation from the same or another site of one or more pathogens different from that identified during the first infectious episode, together with clinical signs or symptoms of infection

relapse: 항생제 종료 후 48시간 경과 후 같은 부위에서 같은 원인균 배양

MD(mean difference) = PCT - routine care

RR(relative risk) = PCT / routine care

표 3-13 임상시험에서 항생제 사용현황(ITT 분석)

	Procalcitonin군 (N=26)				Routine Care군 (N=31)				p-value <sup>1)</sup>	
	n	(%)	Days of antibiotics use		n	(%)	Days of antibiotics use			
			mean	sd			median	mean		sd
Aminoglycoside	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(3.23)	0.03	0.18	0	0.3253
Beta_lactam	0	(0.00)	0.00	0.00	1	(3.23)	0.10	0.54	0	0.3253
Beta lactam/ Beta lactamase inhibitor	20	(76.92)	5.31	7.67	3	(64.52)	7.16	7.93	6	0.3762
Carbapenem	18	(69.23)	5.92	5.99	5	(64.52)	4.26	4.73	3	0.2463
Cephalosporin	10	(38.46)	3.92	7.90	0	(48.39)	20.32	3.98	0	0.2752
Glycopeptide	12	(46.15)	3.62	5.61	0	(35.48)	2.68	6.20	0	0.5549
Macrolide	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(9.68)	0.10	0.30	0	0.0931
Monobactam	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(0.00)	0.00	0.00	0	-
Quinolone	12	(46.15)	3.34	5.07	0	(41.94)	4.35	7.87	0	0.5618
sulfa_drug	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(0.00)	0.00	0.00	0	-
Others	7	(26.92)	5.19	13.76	0	(54.84)	4.45	6.69	1	0.8035

1) Wilcoxon-Mann-Whitney test

표 3-14 임상시험에서 항생제 사용현황(PP 분석)

	Procalcitonin군 (N=11)				Routine Care군 (N=29)				p-value <sup>1)</sup>	
	n	(%)	Days of antibiotics use		n	(%)	Days of antibiotics use			
			mean	sd			median	mean		sd
Aminoglycoside	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(3.45)	0.03	0.19	0	0.5756
Beta_lactam	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(3.45)	0.10	0.56	0	0.5756
Beta lactam/ Beta lactamase inhibitor	8	(72.73)	4.73	7.11	3	(62.07)	7.14	8.20	5	0.5458
Carbapenem	7	(63.64)	5.27	6.00	4	(62.07)	4.38	4.82	3	0.7673
Cephalosporin	3	(27.27)	1.27	2.53	0	(48.28)	2.14	4.09	0	0.3992
Glycopeptide	3	(27.27)	2.36	4.65	0	(34.48)	2.62	6.34	0	0.8412
Macrolide	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(6.90)	0.07	0.26	0	0.3996
Monobactam	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(0.00)	0.00	0.00	0	-
Quinolone	4	(36.36)	3.18	4.83	0	(44.83)	4.66	8.05	0	0.6862
sulfa_drug	0	(0.00)	0.00	0.00	0	(0.00)	0.00	0.00	0	-
Others	2	(18.18)	4.91	15.63	0	(58.62)	4.76	6.82	1	0.0493

1) Wilcoxon-Mann-Whitney test

### 2.3. 소결

중환자실 재원 환자 중 패혈증 의심 또는 확진 환자에 대해 프로칼시토닌 수치 변화를 바탕으로 항생제 치료의 중단 또는 항생제 변경 등을 결정하는 경우, 항생제 사용일수 및 재원기간 등에 미치는 영향을 파악하기 위하여 전향적 임상시험을 수행하였다. 서울 대학병원, 삼성서울병원, 세브란스병원, 서울아산병원 총 4곳의 상급종합병원이 참여하였으며, 환자모집은 2014년 5월부터 2015년 6월까지 진행되었다. 환자 선정 기준은 연구 기간 동안 패혈증이 의심되거나 진단을 받은 19세 이상 중환자실 재원환자이며, 세균성 감염 의심 또는 진단으로 항생제 치료를 받은 지 48시간 미만인 경우이다. 18세 이하의 소아환자 또는 임신부와 항생제 투여 후 48시간이 경과된 경우는 제외되었으며, 그 외 임상적으로 3주 이상의 장기 항생제 투여가 필요하다고 판단된 경우, 중증 면역저하 환자 또는 연명치료 거부환자 등 역시 임상시험에서 제외되었다.

선정 및 제외기준에 따라 임상시험에 등록된 환자는 무작위배정 방법에 의해 프로칼시토닌군과 일반치료군으로 배정되었으며, 임상시험에 등록된 이후 세균성 감염이 아니라고 확인된 경우, 2주 이상의 장기 항생제 치료가 필요한 군주가 배양된 경우, 항생제 중단 이전에 전원된 경우, 동의서 철회 등의 경우 해당 환자에 대한 임상시험은 중단되었다. 프로칼시토닌군의 경우 프로칼시토닌 농도를 기반으로 한 항생제 치료 가이드라인에 따라 항생제 투여 중단 여부를 결정하게 되나 최종 결정은 진료의사의 판단에 따르게 된다. 이 때 가이드라인을 기준으로 항생제 중단 강력 권고에 해당하나 1회라도 위반한 경우, 즉, 이를 뒤까지 지속적으로 항생제를 사용한 경우와 항생제 투여 중단이 권고된 이후 연속 2회 이상 항생제가 사용된 경우는 overrule에 해당하게 되며, PP 분석에서는 제외되었다.

임상시험에 등록된 환자는 패혈증 발생 후 28일 또는 병원 퇴원시점까지 관찰하게 되며, 일차 임상지표로 항생제 사용일수, 이차지표로 28일 사망률, 재원 내 사망률, 중환자실 입원기간 및 입원비용을 확인하였다. 총 모집 대상자의 수는 기존 연구를 바탕으로 추정된 프로칼시토닌군과 일반치료군의 항생제 사용일수와 탈락률 35%를 고려하여 산정되었으며, 분석군은 임상시험에 배정된 전체 환자를 포함하는 ITT군과 중도탈락, 동의철회 등 사전에 정의한 중도탈락에 해당하는 경우 및 overrule에 해당하는 환자를 제외한 프로칼시토닌 알고리즘을 통해 항생제 투여를 진행한 환자만을 PP군으로 정의하였다.

임상시험 결과, 2014년 5월부터 2015년 6월까지 377명의 패혈증 의심환자가 선정 기준에 대한 스크리닝을 거쳐 이 중 총 57명의 환자가 임상시험에 등록되었다. 프로칼시토닌군의 경우 해당 군에 배정된 26명의 환자 중 중도탈락 및 overrule로 인하여 15명

이 PP 분석에서 제외되었으며, 일반치료군의 경우 31명의 환자 중 3명이 제외되어 39명의 환자가 PP분석에 포함되었다. 두 군에 포함된 환자의 기저특성을 비교한 결과 연령, 중증도, 처치내역 등 전반적인 기저특성의 분포가 비슷한 것으로 나타났다.

항생제 사용일수의 경우 프로칼시토닌 수치를 기반으로 항생제 중단 여부를 결정한 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비해 짧은 것으로 나타났다. ITT 분석 시 프로칼시토닌군의 항생제 투여일수는 12.24일(sd=8.72)이었으며, 일반치료군의 투여일수는 16.06일(sd=10.4)로 3.82일이 단축되었으나 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.1479$ ). 반면, PP 분석에서는 프로칼시토닌군의 항생제 사용일수는 6.91일(sd=4.44), 일반치료군의 사용일수는 14.79일(sd=9.37)로 항생제 투여일수가 7.88일 감소하였으며, 통계적으로 유의하였다( $p=0.0013$ ). 이차지표인 중환자실과 병원 입원일수는 ITT와 PP 분석 모두에서 프로칼시토닌군과 일반치료군이 비슷한 것으로 확인되었으며, 28일 사망률, 병원 내 사망률, 기계적 환기의 사용률 및 치료의 성공률도 두 군에서 비슷하게 나타났다.

임상시험 결과 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 가이드라인을 바탕으로 항생제 중단 여부를 결정할 경우 사망률, 재발여부와 같은 임상결과에는 영향을 미치지 않지만 항생제 투여 기간을 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다.

## IV

프로칼시토닌 검사의  
경제성 분석

## 1. 비용최소화 분석

## 1.1. 연구방법

## 가) 경제성 분석 개요

다기관 무작위배정 임상시험 및 건강보험 청구자료에서 얻은 효과값 및 비용을 바탕으로 경제성 분석을 수행하였다. 앞서 수행한 체계적 문헌고찰을 통하여 패혈증에서 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 중단여부를 결정하는 것이 28일 사망률(RR=0.99, 95% CI: (0.85-1.14),  $p=0.8482$ ) 및 병원 사망률(RR=0.89, 95% CI: (0.59-1.34),  $p=0.5838$ )에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 전통적 메타분석 뿐만이 아니라 베이지안 메타분석에서도 일관성 있는 결과를 확인할 수 있었으며 국내 4개 병원에서 수행한 무작위배정 임상시험의 결과에서도 유사한 결과를 확인할 수 있었다(표 4-1).

표 4-1 전향적 임상시험의 결과

	Procalcitonin군 (N=11)		Routine Care군 (N=29)		RR or MD	(95% CI)	p-value
	n	(%)	n	(%)			
In-hospital mortality	3	(27.27)	7	(24.14)	1.13	(0.66, 1.66)	1.0000 <sup>2)</sup>
28-day mortality	3	(27.27)	6	(20.69)	1.32	(0.67, 1.85)	0.6861 <sup>2)</sup>
Hospital length of stay	16.91±22.92		23.03±20.37		-6.12	(-8.55, -3.69)	0.1492 <sup>1)</sup>
ICU length of stay	5.73±7.39		6.66±7.81		-0.93	(-2.37, 0.51)	0.2715 <sup>1)</sup>

임상시험의 Per-protocol analysis 대상 환자

1) Wilcoxon-Mann-Whitney test

2) Fisher's exact test

프로칼시토닌 수준을 바탕으로 한 항생제 중단 처방 결정은 일반치료와 비교하였을 때, 병원사망률(RR=1.13, 95% CI: (0.66-1.66)), 28일 사망률(RR=1.32, 95% CI: (0.67-1.85))에 유의한 영향을 미치지 않았음을 확인할 수 있었다. 따라서 체계적 문헌

고찰 및 임상시험 결과를 바탕으로 프로칼시토닌 수준을 이용하여 항생제 처방여부를 결정하는 치료군과 일반치료군에서 최종 효과지표인 사망률에 차이가 없는 것으로 결론을 내리고 경제성 분석의 방법으로 비용최소화 분석을 수행하였다. 분석기간은 패혈증으로 인한 입원기간이므로 할인율은 적용하지 않았다.

#### 나) 분석대상 및 비교대상

본 연구의 분석집단은 패혈증 의심으로 중환자실에 입실하는 환자로 전향적 다기관 무작위배정 임상시험에서와 동일하며 자세한 내용은 3장의 2.1 환자 선정 및 제외, 중지/탈락 기준을 참고하도록 한다. 분석대상은 프로칼시토닌 수준을 이용한 항생제 치료조절을 수행한 군(프로칼시토닌군)이며 비교대상을 임상주의 처치에 따른 일반치료군이었다. 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료방법의 자세한 사항은 <그림 3-11>을 참고하도록 한다.

#### 다) 분석관점

본 연구에서는 보혐의료체계관점으로 비용최소화 분석을 수행하였다.

#### 라) 분석방법

본 연구는 임상시험과 함께 수행한 경제성 분석으로, 패혈증은 만성질환이 아니며 임상시험 결과를 근거로 재발을 고려하지 않았기 때문에 별도의 모형을 구축하지 않았다. 각 군의 비용을 비교하기 위하여 먼저 최종분석(PP분석)에서 프로칼시토닌군과 일반치료군에서 총비용에 차이가 있는지 확인하고 세부항목별로 비용의 차이를 비교하였다. 또한 두 군에서 항생제 비용을 제외한 1일 입원비용 및 1일 항생제 비용에 차이가 없음을 확인하고 통계적으로 유의한 차이가 없는 경우, 두 군의 항생제 투여일수 차이에서만 비용의 차이가 발생한다고 가정하고 두 군의 통합 1일 평균 항생제 비용을 추출하여 분석에 활용하였다. 두 군의 항생제 비용에서 유의한 차이가 확인될 경우, 비용 차이가 나는 원인에 대한 분석을 진행하고 각 군의 1일 평균 입원비용 및 항생제 비용을 따로 분석하였다.

#### 마) 비용

본 연구에서 비용은 전향적 무작위 임상시험에서 추출한 비용을 사용하였다. 임상시험에서 참여한 4개의 병원 중 임상시험 등록일로부터 일별비용 확인이 가능하였던 A병원과 B병원(항생제 비용에서만 포함)의 비용자료를 추출, 활용하였다. 패혈증과 관련 있는 비용만을 선정, 추출하는 미시적 비용 산출에 현실적인 어려움이 있어 포괄적 비용 산출



방법을 이용하였다. 보건의료체계관점에서 경제성분석을 수행할 때, 포함하여야 하는 항목은 크게 의료비용 및 비의료 비용이다. 의료비용은 다시 공식적 의료비용과 비공식적 의료비용으로 나뉘는데, 본 연구에서는 병원의 진료비 세부 내역서를 토대로 급여내 보험자부담비용과 급여내 본인부담비용, 비급여 본인부담비용을 공식적 의료비용에 포함하였다. 보건의료체계 관점에서 비급여 본인부담비용은 필수적으로 포함하여야 하는 항목은 아니지만, 프로칼시토닌 검사의 경우, 현재 비급여로 행해지는 검사이기 때문에 비급여 본인부담비용을 분석에 포함하였다. 또한 본 연구는 중환자실 입실 환자 대상이기 때문에 건강식품 등 비공식적 의료비용은 고려하지 않았으며 교통비용, 환자 시간비용 등의 비의료비용 역시 동일한 이유로 고려하지 않았다.

#### 바) 민감도 분석

전향적 무작위 임상시험의 결과를 바탕으로 수행한 경제성 분석이기 때문에 임상시험이 가지는 한계를 극복하기 위하여 다양한 민감도 분석을 수행하였다. 먼저 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료를 이용하였다. 전향적 무작위 임상시험에 참여한 4개 병원은 모두 상급종합병원으로, 종합병원 등의 다른 병원과는 환자 특성 또는 항생제를 포함한 치료 양상이 다를 가능성이 높다. 따라서 건강보험 청구자료를 이용하여, 패혈증 환자의 항생제 일수 및 항생제 비용을 추정하고, 이를 RCT의 일반치료군의 항생제 일수 및 비용으로 대체하여 민감도 분석을 실시하였다. 청구자료에서의 패혈증 환자군은 현재 국내 임상현황을 고려할 때, 프로칼시토닌 검사를 받았다 하더라도 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료결정을 하지 않았을 가능성이 매우 높기 때문에 전향적 임상시험의 일반치료군에 해당하는 것으로 고려하였다.

2009년부터 2013년까지 5년간의 건강보험 청구자료를 활용하였으며(표 4-2), 패혈증 환자는 주상병 및 제9부상병까지의 10개 상병코드에 패혈증(표준질병분류코드: A40-A41)을 포함하는 경우로 정의하였다. 명세서가 분리청구되는 경우 동일한 입원으로 정의하기 위하여, 입원과 퇴원 일자의 차이가 2일 이하인 명세서의 경우에는 동일한 패혈증으로 인한 입원 에피소드로 정의하였다.

표 4-2 건강보험 청구자료 내역

진료기간	2009.01.01. ~ 2013.12.31. (5개년도)	
요양기관 종별	상급종합병원, 종합병원	
보험자 종별	건강보험, 의료급여	
질병코드	A40: 연쇄구균패혈증(Streptococcal sepsis)	
	A41: 기타 패혈증(Other sepsis)	
수진자 연령	18세 이상	
입원/외래	입원	
입원 에피소드의 정의	입·퇴원 일자의 차이가 2일 이내인 명세서는 동일 입원 에피소드로 정의	
청구자료 상세내역	테이블	내용
	T200 명세서일반내역	명세서 요약정보
	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역
	T400 수진자 상병내역	상병정보
	T530 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보

전향적 임상시험 환자와 청구자료로 정의한 패혈증 환자들의 기저특성을 비교하기 위하여 당뇨, 고혈압, 심혈관계 질환, 만성 폐질환, 만성 신질환, 만성 간질환, 전이 고형암 (metastatic solid cancer) 발생 유무를 확인하였다(표 4-3). 이때 기저질환은 패혈증 에피소드가 발생한 연도에서 기저질환의 상병이 존재하는 경우, 해당 기저질환이 있는 것으로 정의하여 비교하였다.

표 4-3 패혈증 기저질환 관련 질병코드

	질병코드
Diabetes	E10~14, R81
Hypertension	I10, I11/12/13
Cardiovascular disease	I20~I25, I27~I43, I50, I51, I52
Chronic lung disease	J44
Chronic renal disease	N18
Chronic hepatic disease	K70, K71, K72, K73, K74, K75, K76, K77
Metastatic solid cancer	C79

전문가의 의견에 근거하여 패혈증에 처방하는 항생제를 선정하였으며 외용제를 제외한 내복제 및 주사제를 포함하였다. 패혈증과 관련한 항생제의 목록은 전향적 임상시험의 <표 3-10>과 같으며 해당 주성분 코드는 <부록 8.6>에서 확인할 수 있다. 원내 처방에서 해당 약제 코드가 1개 이상 있으면 항생제를 처방받은 것으로 정의하였고 해당 비용을 추출하였다.

또한 중도탈락 및/또는 overrule이 제외되지 않은 ITT분석의 프로칼시토닌군과 일반

치료군의 값을 바탕으로 민감도분석을 수행하여 간접적으로나마 실제 임상현장을 반영하여 프로칼시토닌 수준을 이용한 항생제 치료 조절의 경제성을 평가하고자 하였다. 마지막으로 체계적 문헌고찰의 베이지안 메타분석 결과를 토대로, 추정된 두 군간의 항생제 사용일수(표 3-8)를 이용하여 민감도 분석을 수행하였다.

## 1.2. 연구결과

### 가) 비용

전향적 임상시험에서 최종 분석(PP 분석)에 포함된 환자를 대상으로 프로칼시토닌군과 일반치료군의 항생제 및 프로칼시토닌 비용, 중환자실 비용, 그리고 총 의료비용은 <표 4-4>와 같다. 환자의 임상시험 등록일부서의 일별 비용자료가 가능한 A병원의 비용자료를 토대로 확인한 결과, 프로칼시토닌 검사를 제외한 1일 평균 총 의료비용은 프로칼시토닌군에서 137만원, 일반치료군에서 106만원으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.5083$ ). 총 의료비용에 차이가 없었기 때문에 중환자실 기간과 나누어 각 기간 별 1일 평균비용을 산출하였다. 중환자실 기간 및 항생제와 프로칼시토닌 검사를 제외한 1일 평균 의료비용은 프로칼시토닌군과 일반치료군에서 각각 133만원, 116만원으로 유의한 차이를 보이지 않았으며( $p=0.5083$ ) 항생제 및 프로칼시토닌 검사를 제외한 중환자실의 1일 평균 의료비용 역시 두 군에서 유의한 차이가 없었다( $p=0.6366$ ). 전향적 임상시험에 참여한 환자 중 A병원과 B병원의 환자 자료를 바탕으로 분석한 1일 평균 항생제 비용에서도 두 군 간 유의한 차이는 없었다( $p=0.2254$ ). 따라서 비용최소화분석에서는 PCT군과 일반치료군을 통합한 각 비용항목의 평균을 사용하였다(표 4-5). 전향적 임상시험의 전체 환자에서 프로칼시토닌군에서 프로칼시토닌 검사는 1인 평균 3.36회 수행되었으며 1회 비용은 54,546원이었다.

전향적 임상시험에 참여한 환자 중 PP 분석에 포함된 환자 57명을 대상으로 분석한 총 재원기간과 중환자실 기간을 제외한 재원기간, 그리고 중환자실 기간 모두 프로칼시토닌군과 일반치료군에서 유의한 차이가 없었다. 그러나 항생제 일수의 경우, 프로칼시토닌군(평균 6.91일)에서 일반치료군(평균 14.79일)에 비해 유의하게 감소하는 것을 확인하였다( $p=0.0013$ ).

표 4-4 임상시험(PP분석)에서 추정된 비용 및 효과값

	RCT(Per Protocol analysis 대상 환자)											p-value		
	Procalcitonin군					Routine Care 군								
	Mean	STD	Median	Min	Max	Mean	STD	Median	Min	Max				
<b>Costs(per day)</b>														
In-hospital	1,402,926	1,001,291	1,104,976	567,213	2,834,541	1,065,253	834,326	797,988	305,200	2,311,966	0.5083 <sup>3)</sup>			
In-hospital(PCT 제외)	1,374,689	986,072	1,088,946	538,324	2,782,541	1,057,603	829,818	796,750	299,423	2,289,681	0.5083 <sup>3)</sup>			
In-hospital(항생제, PCT 제외)	1,362,546	989,616	1,070,167	531,709	2,778,141	1,046,329	825,849	781,429	292,942	2,275,331	0.5083 <sup>3)</sup>			
In-hospital(ICU, 항생제 PCT 제외)	1,329,718	941,830	1,181,256	447,243	2,509,116	1,160,826	1,615,415	725,524	234,610	4,762,269	0.5083 <sup>3)</sup>			
ICU	1,133,183	355,503	1,099,460	753,828	1,579,983	923,496	767,632	589,338	153,318	2,116,390	0.6366 <sup>3)</sup>			
ICU(PCT 제외)	1,075,990	387,110	1,076,074	623,828	1,527,983	905,013	770,388	563,338	135,985	2,108,961	0.6366 <sup>3)</sup>			
ICU(항생제, PCT 제외)	1,060,263	393,649	1,056,874	603,720	1,523,583	885,822	765,501	543,230	126,085	2,089,361	0.6366 <sup>3)</sup>			
항생제 <sup>1)</sup>	36,495	20,895	28,147	12,368	58,569	31,550	40,119	15,627	2,249	138,428	0.2254 <sup>3)</sup>			
<b>PCT 검사<sup>2)</sup></b>														
PCT 검사횟수(1인)	3.36	1.43												
PCT 비용(1회)	54,546	21,431												
<b>Length of stays</b>														
In-hospital	16.91	22.92	9			23.03	20.37	17			0.1492 <sup>3)</sup>			
In-hospital(ICU 제외)	11.18	15.88	5			16.38	16.73	14			0.273			
ICU	5.73	7.39	3			6.66	7.81	4			0.2715 <sup>3)</sup>			
<b>항생제 사용일수</b>	6.91	4.44	6			14.79	9.37	11			0.0013 <sup>3)</sup>			

1) 임상시험에 참여한 환자 중 A병원과 B병원의 항생제 비용 자료 이용

2) 전향적 임상시험에 참여한 전체 환자 자료 이용

3) Wilcoxon-Mann-Whitney test

## 나) 비용최소화 분석

전향적 임상시험에서 확인한 전체 비용 및 세부항목별 비용에서 n 수가 적고 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없음을 확인하고 두 군에서 통합한 비용을 활용하여 비용최소화분석에 사용하였다. 패혈증 입원 한 건당 소요되는 평균비용은 프로칼시토닌 군에서 1,952만원, 일반치료군에서 2,684만원으로 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 한 항생제 치료방법에서 732만원의 비용 절감효과를 보였다(표 4-5). 또한 프로칼시토닌 비용과 항생제 비용만을 비교하였을 때에도 일반치료군이 프로칼시토닌 군보다 약 8만원 더 소요되었다. 프로칼시토닌군에서 프로칼시토닌 검사비 약 18만원이 더 소요되었지만 중환자실을 제외한 재원기간의 비용, 중환자실 비용, 그리고 항생제 비용이 일반치료군에 비해 감소하여 전체적으로 비용절감의 효과가 나타났다.

표 4-5 비용최소화분석

	Pooled mean	Procalcitonin 군	Routine Care군	Difference
Costs(per sepsis in hospitalized patients)				
· In-hospital(ICU, antibiotics, PCT 제외)	1,222,241	13,664,656	20,020,311	
· ICU(antibiotics, PCT 제외)	949,255	5,439,232	6,322,040	
· 항생제 <sup>1)</sup>	33,348	230,436	493,219	
· PCT kit <sup>2)</sup>		183,275	-	
· 소계(항생제와 PCT만 고려)		413,710	493,219	- 79,509
<b>Total</b>		<b>19,517,599</b>	<b>26,835,569</b>	<b>-7,317,970</b>

1) 임상시험에 참여한 환자 중 A병원과 B병원의 항생제 비용 자료 이용

2) 전향적 임상시험에 참여한 전체 환자 자료 이용

## 다) 민감도 분석

### ㉔ 건강보험 청구자료를 활용한 민감도 분석

건강보험 청구자료에서 패혈증 입원 환자군을 전향적 임상시험의 일반치료군으로 가정하고 민감도 분석을 수행하였다. 건강보험 청구자료 중 2009년부터 2013년까지의 패혈증으로 청구한 명세서는 총 245,342건이었으며 심결금액이 0인 명세서 95건을 제외한 245,247건이 분석대상 명세서에 해당하였다. <표 4-8>과 같이 패혈증 입원 단위로 정리한 총 185,671건의 에피소드가 분석에 포함되었다.

전향적 임상시험의 전체 환자와 건강보험 청구자료의 패혈증 환자군을 비교한 결과, 성별 및 연령에는 유의한 차이가 없었다. 기저질환의 경우, 임상시험 환자에 비해 청구자료의 패

혈증 환자군에서 만성 폐질환 및 만성신장 질환, 전이성 고형암을 지닌 환자가 유의하게 적은 반면 당뇨, 고혈압, 심혈관계 질환 환자 분포는 유사하였으며 찰손동반상병지수의 분포도 두 환자군에서 유사한 것으로 나타났다. 임상시험 전체 환자군과 청구자료의 패혈증 환자군의 이러한 경향은 임상시험의 일반치료군과 청구자료의 환자군을 비교하였을 때도 확인할 수 있었다.

건강보험 청구자료에서 확인한 패혈증 입원 환자의 1일 평균 항생제 비용은 73,953 원(SD 60,530)으로 전향적 임상시험의 항생제 비용보다 높은 경향이 있었다(표 4-6). 반면, 패혈증 입원 당 평균 항생제 사용일수는 13.86일로 전향적 임상시험 일반치료군의 15.08일과 유사한 경향이 있었다.

표 4-6 건강보험 청구자료의 패혈증 입원 환자에서 항생제 사용

	Mean	SD	Median	Min	Max
항생제 1일 비용	73,953	60,530	57,716	1	1,366,139
항생제 사용일수	13.86	15.04	10	1	377

〈표 4-6〉에서 확인한 값을 전향적 임상시험의 일반치료군에 대입한 결과, 항생제 비용이 102만원으로 증가하여 패혈증 한건 당 비용은 프로칼시토닌군에서 785만원 덜 소요되는 것으로 나타났으며 항생제와 프로칼시토닌 검사 비용만을 비교하였을 때도 프로칼시토닌군에서 61만원 덜 소요되었다(표 4-7).

표 4-7 비용최소화분석의 민감도 분석(청구자료 활용)

	Procalcitonin군	Routine Care군	Difference
Costs(per sepsis in hospitalized patients)			
· In-hospital(ICU, antibiotics, PCT 제외)	13,664,656	20,020,311	
· ICU(antibiotics, PCT 제외)	5,439,232	6,332,040	
· 항생제 <sup>1)</sup>	230,436	1,024,989	
· PCT kit	183,275		
· 소계(항생제와 PCT만 고려)	413,710	1,024,989	-611,278
<b>Total</b>	<b>19,6517,599</b>	<b>27,367,339</b>	<b>-7,849,740</b>

1) Routine care군의 항생제 비용은 청구자료 근거

표 4-8 전향적 임상시험과 청구자료의 환자군 비교

	Procalcitonin군 (N=11)		RCT (PP 대상) Routine Care군 (N=29)		p-value <sup>1)</sup>	RCT (PP 대상) 전체 (N=40)		청구자료 패혈증 환자* (N=185,671)		p-value <sup>2)</sup>	p-value <sup>3)</sup>
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)		
Sex											
- 남성	8	(72.73)	14	(41.72)		22	(57.50)	96,608	(52.03)	0.4888	0.9735
- 여성	3	(27.27)	15	(48.28)	0.2973	17	(42.50)	89,063	(47.97)	0.9044	0.7338
Age											
- Mean±SD	66.64±10.86		69.04±12.15		0.4346 <sup>¶¶</sup>	68.58±11.64		68.35±15.17			
- Median(Q1, Q3)	63 (59, 74)		69.5 (62, 77.5)		0.4982			71 (59, 79)			
기저질환**											
- Diabetes	6	(54.55)	11	(37.93)	0.4774	16	(40.00)	79,125	(42.62)	0.9493	0.5578
- Hypertension	6	(54.55)	14	(48.28)	0.7233	19	(47.50)	73,182	(39.41)	0.1818	0.3631
- Cardiovascular disease	3	(27.27)	8	(27.59)	1.0000 <sup>¶¶</sup>	11	(27.50)	46,405	(24.99)	0.5735	0.5779
- Chronic lung disease	4	(36.36)	7	(24.14)	0.4554 <sup>¶¶</sup>	10	(25.00)	16,743	(9.02)	0.0016 <sup>¶¶</sup>	0.0304 <sup>¶¶</sup>
- Chronic renal disease	3	(27.27)	7	(24.14)	1.0000 <sup>¶¶</sup>	10	(25.00)	13,854	(7.46)	0.0004 <sup>¶¶</sup>	0.0030 <sup>¶¶</sup>
- Chronic hepatic disease	4	(36.36)	4	(13.79)	0.1822 <sup>¶¶</sup>	7	(17.50)	57,243	(30.83)	0.0976	0.0265
- Metastatic solid cancer	3	(27.27)	7	(24.14)	1.0000 <sup>¶¶</sup>	10	(25.00)	4,182	(2.25)	<0.0001 <sup>¶¶</sup>	<0.0001 <sup>¶¶</sup>
Charlson comorbidity index** (Mean±SD)	3.36±1.91		3.07±1.98		0.7030	3.28	(1.96)	2.92±2.26		0.3111	0.4335
- 0	0	(0.00)	3	(10.34)	0.5480 <sup>¶¶</sup>	3	(7.69)	23,855	(12.85)	0.3947	0.4743
- 1	2	(18.18)	3	(10.34)	0.6030	4	(10.26)	32,614	(17.57)		
- 2	3	(27.27)	7	(24.14)	1.0000	10	(25.64)	37,198	(20.03)		
- ≥ 3	6	(54.55)	15	(51.72)	0.8732	22	(56.41)	91,977	(49.54)		

결측 : CC(routine care군, 1)

\* ICU 입원이 있는 패혈증 입원환자

\*\* 청구자료의 경우, 패혈증 에피소드가 발생한 해당 연도의 상병으로 파악

1) RCT PCT 군 vs. routine care 군(연속형 : t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test(¶¶)), 범주형 : chi-square or Fisher's exact test(¶¶¶)

- 
- 2) RCT 전체 vs. 항구자료(연속형 : t-test, 범주형 : chi-square or Fisher's exact test(예))
  - 3) RCT routine care vs. 항구자료(연속형 : t-test, 범주형 : chi-square or Fisher's exact test(예))



## ㉔ ITT분석 대상 환자군을 이용한 민감도 분석

비용최소화분석에는 임상시험의 최종분석(PP분석)에 포함된 환자군을 대상으로 수행하였다. 그러나 최종분석에는 중도탈락과 프로칼시토닌군에서 지침에 따르지 않은 overrule이 제외되었기 때문에 오히려 환자 선택에 비뚤림이 있을 가능성이 있다. 이러한 한계점을 극복하고자 무작위배정이 된 후 ITT분석에 포함된 환자군을 대상으로 민감도 분석을 수행하였으며 최종분석 대상 환자군만을 포함하였을 때와 유사하게 비용절감의 효과를 확인할 수 있었다(표 4-7). 앞서 수행한 비용최소화분석의 본 분석과 마찬가지로 전체 비용 및 세부항목별 비용에서 n 수가 적고 두 군간의 유의한 차이가 없음을 확인하고 프로칼시토닌군과 일반치료군의 통합 비용을 사용하여 민감도 분석을 수행하였다. 패혈증 입원 한 건당 소요되는 평균비용은 프로칼시토닌군과 일반치료군에서 각각 2,404만원, 2,644만원으로 일반치료군에서 프로칼시토닌군보다 240만원 더 소요되는 것으로 나타났다(표4-9). 그러나 프로칼시토닌 비용과 항생제 비용만을 비교하였을 때에는, 본 분석과는 달리 프로칼시토닌군이 일반치료군보다 약 9만원 더 소요하는 것으로 나타났다.

표 4-9 비용최소화분석의 민감도 분석(ITT분석 환자군 활용)

	Pooled mean	Procalcitonin 군	Routine Care군	Difference
Costs(per sepsis in hospitalized patients)				
· In-hospital(ICU, antibiotics, PCT 제외)	1,037,702	16,271,174	17,308,877	
· ICU(antibiotics, PCT 제외)	1,131,901	7,017,78,	8,466,618	
· 항생제 <sup>1)</sup>	41,295	505,449	663,195	
· PCT kit <sup>2)</sup>		244,076		
· 소계(항생제와 PCT만 고려)		749,524	663,195	86,329
<b>Total</b>		<b>24,038,483</b>	<b>26,438,690</b>	<b>- 2,400,206</b>

1) 임상시험에 참여한 환자 중 A병원과 B병원의 항생제 비용 자료 이용

2) 전향적 임상시험에 참여한 전체 환자 자료 이용

## ㉕ 체계적 문헌고찰의 메타분석 결과를 활용한 민감도 분석

체계적 문헌고찰에서는 두 가지 방법(전통적 및 베이지안)을 이용하여 메타분석을 수행하였다. 본 민감도 분석에서는 항생제 사용일수 외에도 총 재원기간에 두 군 간의 유의한 차이가 있는 것으로 나타난 베이지안 메타분석 결과를 민감도에 활용하였다(표 3-8). 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비하여 재원기간은 2.5일, 항생제 사용기간은 2.4일 감소함으로써 프로칼시토닌군에서 의료비용이 310만원, 항생제 비용이 8만원 감소하

였으며 총 300만원의 비용이 덜 소요되었다(표 4-10).

표 4-10 비용최소화분석의 민감도 분석(체계적 문헌고찰 활용)

	비용(원) <sup>1)</sup>	기간(일)	Difference
	Pooled mean	Mean difference (일반치료군 대비 PCT군)	
[베이지안 메타분석]			
In-hospital(antibiotics, PCT 제외)	1,222,241	- 2.54	- 3,104,492
항생제 <sup>2)</sup>	33,348	- 2.39	- 79,702
PCT kit <sup>3)</sup>	183,275		183,275
<b>Total</b>			<b>- 3,000,919</b>

- 1) 임상시험에서 추출한 패혈증 입원 당 비용
- 2) 일반치료군의 항생제 비용은 청구자료 근거
- 3) 임상시험에서 추출한 평균 검사비용 X 평균 검사횟수

### 1.3. 소결

본 연구에서는 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 중단여부를 결정하는 것이 병원 사망률 및 28일 사망률과 같은 최종성과에 영향을 미치지 않음을 체계적 문헌고찰과 전향적 임상시험에서 확인하고, 이에 대한 재정적 효과를 확인하고자 비용최소화 분석을 수행하였다. 전향적 임상시험에서 추출한 비용자료를 분석한 결과, 프로칼시토닌 검사비를 제외한 1일 총 의료비용, 프로칼시토닌 검사비 및 항생제 비용, 그리고 중환자실 비용을 제외한 1일 의료비용, 프로칼시토닌 검사비 및 항생제 비용을 제외한 1일 중환자실 비용, 1일 항생제 비용 모두 프로칼시토닌군과 일반치료군 간에 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 또한 총 재원기간, 중환자실 기간을 제외한 재원기간, 중환자실 기간에서도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 따라서 프로칼시토닌군과 일반치료군의 차이는 항생제 사용일수와 프로칼시토닌 검사비에서 발생할 것임을 알 수 있었다.

전향적 임상시험에서 얻은 값을 바탕으로 비용최소화 분석을 수행한 결과, 패혈증 입원 한 건당 소요되는 평균비용은 프로칼시토닌 군에서 1,952만원, 일반치료군에서 2,684만원으로 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 한 항생제 치료방법에서 732만원의 비용 절감효과를 보였다. 또한 프로칼시토닌 비용과 항생제 비용만을 비교하였을 때에도 일반치료군이 프로칼시토닌 군보다 약 8만원 더 소요되었다. 프로칼시토닌군에서 프로칼시토닌 검사비 18만원이 더 소요되었지만 중환자실을 제외한 재원기간의 비용, 중환자실 비용, 그리고 항생제 비용이 일반치료군에 비해 감소하여 전체적으로 비용절감의 효과가 나

타났다.

건강보험 청구자료를 이용한 민감도 분석을 수행하기에 앞서 전향적 임상시험의 환자와 청구자료의 환자군을 비교하였다. 당뇨, 심혈관계 질환 등에 있어서 임상시험 환자와 청구자료 환자군은 비슷한 정도의 분포를 보였으나 만성 폐질환, 만성 신질환, 전이성 고형암의 경우에는 임상시험 환자군에서 더 많은 환자가 있는 것으로 나타났다. 이는 임상시험에 참여한 4개의 병원이 모두 상급종합병원으로 청구자료의 환자군에 비하여 상대적으로 중증의 환자가 많기 때문인 것으로 여겨진다. 청구자료의 패혈증 입원환자에서 항생제 사용일수 및 비용을 산출하여 민감도 분석에 적용한 결과, 패혈증 입원 환자의 1일 평균 항생제 비용은 73,953원(SD 60,530)으로 임상시험 결과보다 높은 경향이 있어 일반치료군의 항생제 비용이 102만원으로 증가, 결과적으로 785만원의 비용절감효과가 나타났다. 또한 ITT분석 대상 환자군을 바탕으로 민감도 분석을 수행하였을 때도 프로칼시토닌군에서 총 2,404만원, 일반치료군에서 총 2,644만원으로 프로칼시토닌군에서 240만원의 비용절감효과가 있었으나 항생제와 프로칼시토닌 검사 비용만을 포함하여 비교하였을 때에는 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비하여 약 9만원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다. 마지막으로 체계적 문헌고찰의 베이지안 메타분석 결과를 이용하여 민감도 분석을 수행한 결과, 프로칼시토닌 수준을 활용한 항생제 치료 조절이 300만원의 비용절감 효과가 있음을 확인하였다.

## 2. 재정영향분석

### 2.1. 연구방법

#### 가) 재정영향분석 개요

본 연구에서는 패혈증 환자에서 프로칼시토닌 검사의 급여기준 변화가 건강보험 재정에 미치는 영향을 분석하고자 한다. 패혈증은 초기 소생 치료로 광범위 항생제를 투여하는데 이후, 2차 감염이 나타나지 않는 환자에게 항생제를 중지하지 않고 지속적으로 투여할 경우, 불필요한 항생제 비용이 발생할 뿐만이 아니라 항생제 관련 합병증이 발생할 위험도 증가하게 된다. 이러한 불필요한 항생제의 사용 증지 여부를 판단하는 지표로 프로칼시토닌이 사용되는데 프로칼시토닌 농도에 따라 적절하게 항생제의 사용을 조절할 경우, 패혈증과 관련한 중환자실 입원일수 및 사망률에는 영향을 끼치지 않으면서도 항생제 비용을 감소시킬 수 있다. 따라서 본 연구에서는 현재 비급여로 사용되고 있는 프로칼시토닌 검사가 급여로 전환될 경우, 패혈증의 항생제 치료에 미치는 재정영향을 분석하고자 한다.

#### 나) 분석모형

패혈증에서 프로칼시토닌 검사의 급여여부 및 급여기준 변화에 따른 재정영향을 분석하기 위하여 다기관 무작위배정 임상시험의 결과와 건강보험심사평가원의 청구자료를 이용하였다. 패혈증은 만성질환이 아니며 임상시험 결과를 근거로 재발을 고려하지 않았기 때문에 별도의 모형을 구축하지 않았다. 재정영향분석은 2016년부터 2018년까지 총 3년에 대한 분석을 수행하였다.

#### 다) 분석대상 환자군 및 환자수 추정

분석대상 환자군은 패혈증을 진단받았으며 중환자실을 거친 성인 환자로 하였다. 분석대상 환자수는 2009년부터 2013년까지의 연앙인구 대비 건강보험 청구자료에서 확인한 중환자실을 거친 성인 패혈증 환자수를 토대로 유병률을 산출하고(표 4-11) 5년간의 평균 유병률을 2016년부터 2018년까지의 추계인구에 반영하여 패혈증 환자수를 추정하였다. 이때, 청구자료에서 패혈증 환자는 주상병 및 제 9부상병까지의 10개 상병코드에 패혈증(표준질병분류코드: A40-A41)을 포함하는 경우로 정의하였다.

표 4-11 국내 패혈증 유병률

연도	18세 이상 연앙인구	중환자실을 거친 패혈증 환자수	유병률
2009	39,130,597	9,278	0.00024
2010	39,611,747	9,388	0.00024
2011	39,611,747	9,115	0.00023
2012	40,552,967	9,629	0.00024
2013	41,010,081	8,887	0.00022
평균		9,259	0.00023

## 라) 비용분석

다기관 무작위배정 임상시험에 참여한 병원 중 환자의 임상시험 등록일로부터 일별비용 및 공단부담금을 분리하여 확인이 가능하였던 A병원 비용자료를 추출하여 재정영향분석을 수행하였다. 항생제 비용의 경우, A병원과 B병원의 자료를 합쳐서 사용하였는데, 항생제 비용에서 공단부담금만을 따로 추출하는 데 어려움이 있었다. 항생제의 공단부담금을 추정하기 위하여 건강보험환자 진료비 실태조사의 건강보험 보장률을 사용하였으며 패혈증의 경우, 암, 심장질환, 뇌혈관질환 등의 고액진료비 상위질환이 이미 존재하는 환자에서 일어나는 경우가 많기 때문에 1인당 고액진료비 상위 30위 내 질환의 건강보험 보장률을 적용하였다. 2010-2013년까지 4년 간의 건강보험 보장률의 평균값 75.9%를 적용하여 항생제의 공단부담금으로 하였다. 비용은 모두 비용최소화분석에서와 마찬가지로 입원비용 및 항생제 비용 등의 상세내역별로 두 군의 비용을 비교하고 재정영향분석에서는 두 군의 자료를 통합한 평균비용을 분석에 사용하였다.

## 마) 재정영향분석

2016년부터 2018년까지 3년 간 패혈증에서 프로칼시토닌 검사의 급여여부 및 급여기준 변화가 건강보험 재정에 미치는 영향을 확인하였다. 재정영향분석의 시나리오에서는 프로칼시토닌 검사의 급여 횟수 및 해당 검사의 대체율을 고려하여 4가지 급여기준 시나리오를 구성하였다(표 4-12). 우선 급여 횟수의 경우, 전향적 임상시험에서 1인 평균 프로칼시토닌 검사 횟수가 3.36회인 것을 감안하여 급여를 2회 또는 3회 실시하는 것으로 고려하였다. 이때, 프로칼시토닌 검사의 급여 횟수 이후에도 검사의 효과는 지속되는 것으로 가정하여, 프로칼시토닌 검사를 사용할 경우, 급여 횟수와 무관하게 항생제 사용일수가 일정하게 감소하는 것으로 하였다. 둘째, 프로칼시토닌 검사의 대체율의 경우, 현재

해당 검사가 비급여인 점을 감안하여 대체율이 10%, 20%인 경우를 시나리오에 포함하였다. 그리고 재정영향분석에서 현재 상황은 4장의 다기관 무작위 임상시험에서 일반치료군의 결과를 사용하였다.

표 4-12 재정영향분석 시나리오

	PCT 검사 급여 횟수	PCT 검사 대체율
시나리오 1	2	10%
시나리오 2	2	20%
시나리오 3	3	10%
시나리오 4	3	20%

### 바) 민감도 분석

비용최소화분석에서와 마찬가지로 임상시험을 바탕으로 재정영향분석을 수행하였기 때문에 임상시험의 결과를 활용함에 있어 여러 제한점을 극복하기 위하여 본 재정영향분석에서는 다양한 민감도 분석을 진행하였다. 첫째, 항생제 비용을 민감도 분석에서 고려하였다. 패혈증 치료에 사용하는 항생제 중 가격이 가장 저렴한 항생제 주사제의 비용을 추출하여 민감도 분석에 수행하였다. 둘째, 무작위배정이 된 모든 환자를 포함하여(ITT 분석 대상 환자군) 민감도 분석을 수행하였다. PP분석 대상 환자군의 경우 비플림이 개입될 가능성이 있기 때문에 ITT분석 대상 환자군을 이용하여 프로칼시토닌 수준을 활용한 항생제 조절 치료의 재정영향을 보수적으로 확인하고자 하였다. 셋째, 프로칼시토닌 검사비용에 대한 영향을 고려하였다. 현재 프로칼시토닌 검사의 급여비용은 정해진 바가 없기 때문에 재정영향의 기본분석에서는 전향적 임상시험에서 확인한 4개 병원의 비급여 비용을 가정하였다. 민감도 분석에서는 앞서 2장의 연구진을 대상으로 수행한 설문조사 결과를 바탕으로 프로칼시토닌 검사의 적정 급여비의 평균값을 적용하였다. 마지막으로 프로칼시토닌 검사의 대체율과 급여 검사 횟수가 증가함에 따라 건강보험재정에 어떠한 영향을 미치는지 확인하였다.

## 2.2. 연구결과

### 가) 환자수 추정

2009년부터 2013년까지의 건강보험 청구자료에서 중환자실을 거친 성인 패혈증 환자군에서 얻은 유병률 0.028%를 바탕으로 2016년부터 2018년까지의 환자수를 추정한 결과는 <표 4-13>과 같다. 2016년의 9,457명에서 2018년 9,629명으로 약 200명이 증가

할 것으로 나타났다.

표 4-13 패혈증 환자수 추정

	20세 이상 추계인구	추정 패혈증 환자수
2015	40,402,131	9,360
2016	40,820,004	9,457
2017	41,207,215	9,547
2018	41,562,362	9,629

출처: 연령별 추계인구(통계청), 2014년 12월 장래인구추계 시도편 자료

## 나) 비용

전향적 임상시험에서 최종 분석(PP 분석)에 포함된 환자 중 공단부담금을 별도로 산출할 수 있는 A병원의 비용자료를 활용하였으며 입원기간이나 항생제 사용일수, 프로칼시토닌 검사 사용일수 및 횟수는 임상시험 최종 분석에 포함된 환자 자료를 바탕으로 하였다. 전체 공단부담금은 프로칼시토닌 군에서 102만원이었으며 일반치료군은 88만원이었다. 또한 항생제 비용을 제외한 의료비용은 프로칼시토닌 군에서 100만원, 그리고 일반치료군에서 87만원이었으며 항생제 비용은 프로칼시토닌군에서 53,840원, 일반치료군에서 13,964원이었다(표 4-4). 항생제를 제외한 두 군의 통합 평균 의료비용은 92만원이었으며 두 군의 통합 평균 항생제 비용은 2.5만원이었다.

표 4-14 패혈증 환자의 1인당 비용 및 관련 치료기간

	Procalcitonin군			Routine Care군			단위(원)
	Mean	STD	Median	Mean	STD	Median	Pooled mean
Costs(per day) <sup>1)</sup>							
In-hospital	1,015,282	753,535	816,058	882,296	738,747	690,595	930,654
In-hospital(항생제 제외)	1,004,872	756,500	800,141	872,145	734,616	676,040	920,410
항생제 비용 <sup>3)</sup>	27,692	15,855	21,358	23,940	30,442	11,858	25,305
Length of stays <sup>2)</sup>							
In-hospital	16.91	22.92	9	23.03	20.37	17	
항생제 사용일수 <sup>2)</sup>	6.91	4.44	6	14.79	9.37	11	
PCT kit use <sup>2)</sup>							
PCT 검사횟수(1인)	3.36						
PCT 검사비용(1회)	54,546						

1) 임상시험에 참여한 환자 중 A병원 비용 자료 이용

2) 전향적 임상시험에 참여한 전체 환자 자료 이용

3) 임상시험에 참여한 환자 중 A병원과 B병원의 비용 자료 이용

### 다) 재정영향분석 결과

프로칼시토닌 검사의 급여 횟수 및 대체율을 고려한 네 가지 시나리오를 바탕으로 재정영향분석을 수행한 결과, 모든 시나리오에서 프로칼시토닌 검사는 현재의 일반치료에 비해 재정절감의 효과가 있으며 (표 4-15, 그림 4-1) 절감 규모 역시 시간이 지날수록 점차 증가하였다. 프로칼시토닌 검사가 2회 급여되고 대체율이 10%일 경우(시나리오 1)와 3회 급여되고 대체율이 10%일 경우(시나리오 3), 3년 간 누적 총합이 각각 7,170억, 7,172억 원으로 현행 대비 216억, 214억원의 재정절감효과가 있을 것으로 나타났다. 프로칼시토닌 검사의 대체율이 20%인 시나리오 2와 시나리오 4에서는 3년 간의 누적 총합이 6,910억, 6,915억 원으로 현행 대비 476억, 472억원의 재정절감효과가 있을 것으로 파악되었다. 모든 시나리오에서 현행 대비 프로칼시토닌 검사가 재정을 증가시켰지만 입원비용 및 항생제 비용에서 재정절감의 폭이 커 전체적으로 재정절감의 효과가 나타났고 프로칼시토닌 검사의 급여횟수보다 검사를 사용하는 대체율이 재정에 더 큰 영향을 미치는 경향이 있었다.

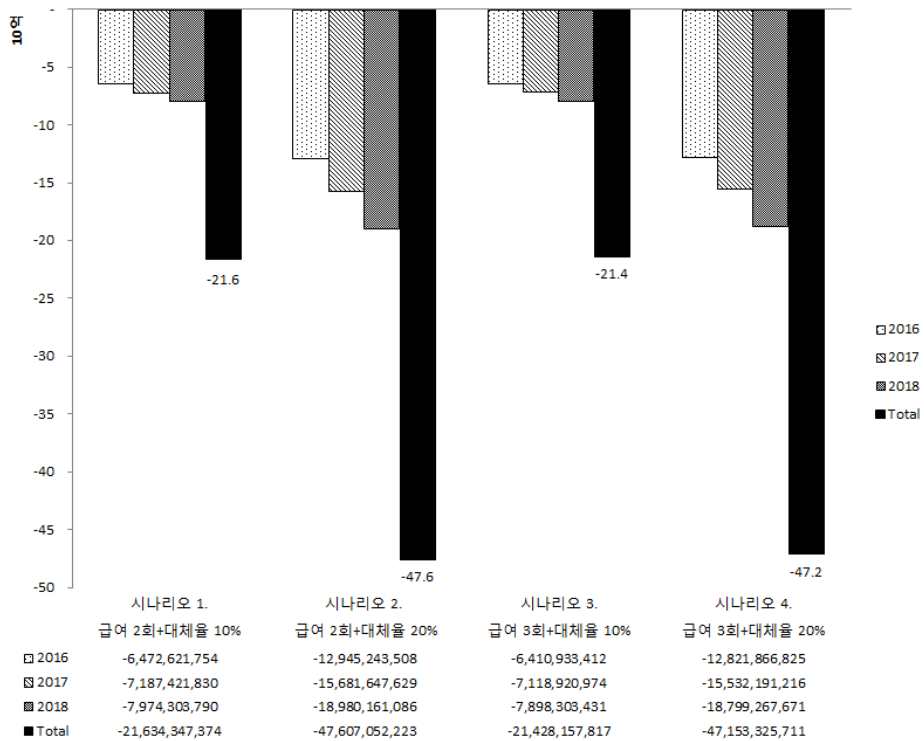


그림 4-1 급여 기준 시나리오에 따른 현행 대비 재정영향





표 4-16 재정영향분석의 민감도 분석(최저비용의 항생제 적용)

구분	2016			2017			2018			합계	총합	
	환자수	임원비용 (항생제제외)	항생제 비용	PCT 감사비용	합계	환자수	임원비용 (항생제제외)	항생제 비용	PCT 감사비용			합계
Reference(현재)	11,309	239,726,066,708	89,098,983		<b>239,815,165,701</b>	11,417	242,000,063,791	89,944,169		242,090,007,961	244,176,476,072	726,081,649,734
<b>시나리오 1.</b> <b>급여하차제율10%</b>												
PCT	1,131	17,602,118,055	4,162,772	123,376,663	17,729,657,510	1,256	19,545,997,336	4,622,468	137,001,712	19,687,621,535	21,893,000,606	<b>705,165,163,334</b>
Routine care	10,178	215,733,460,038	80,189,083	-	215,833,649,131	10,161	215,380,056,774	80,050,311	-	215,460,107,085	214,681,122,467	
<b>시나리오 2.</b> <b>급여하차제율20%</b>												
PCT	2,282	35,204,235,110	8,305,545	246,753,366	35,459,315,020	2,740	42,645,812,370	10,055,423	298,912,827	42,954,810,621	51,930,023,282	<b>680,088,338,477</b>
Routine care	9,048	191,780,853,367	71,279,194	-	191,852,132,591	8,677	183,920,048,481	68,357,569	183,988,406,050	183,988,406,050	173,853,600,933	
<b>시나리오 3.</b> <b>급여하차제율10%</b>												
PCT	1,131	17,602,118,055	4,162,772	185,065,024	17,791,345,882	1,256	19,545,997,336	4,622,468	205,502,569	19,751,122,391	21,919,000,955	<b>705,391,377,891</b>
Routine care	10,178	215,733,460,038	80,189,083	-	215,833,649,131	10,161	215,380,056,774	80,050,311	-	215,460,107,085	214,681,122,467	
<b>시나리오 4.</b> <b>급여하차제율20%</b>												
PCT	2,282	35,204,235,110	8,305,545	370,130,049	35,582,691,703	2,740	42,645,812,370	10,055,423	448,369,241	43,104,257,034	52,179,916,677	<b>680,582,064,989</b>
Routine care	9,048	191,780,853,367	71,279,194	-	191,852,132,591	8,677	183,920,048,481	68,357,569	183,988,406,050	183,988,406,050	173,853,600,933	
<b>현행 대비 재정영향</b>												
시나리오 1.	-6,370,483,616	-4,747,127	123,376,663	-6,251,650,000		-7,074,009,681	-5,271,373	137,001,712	-6,942,279,341	-7,948,475,231	162,000,717	-20,885,461,369
시나리오 2.	-12,740,977,232	-9,494,254	246,753,366	-12,539,718,120		-15,434,202,569	-11,501,177	299,912,827	-15,146,791,230	-18,690,668,318	361,786,832	-45,989,311,257
시나리오 3.	-6,370,483,616	-4,747,127	185,065,024	-6,180,170,718		-7,074,009,681	-5,271,373	205,502,569	-6,873,778,465	-7,948,475,231	228,001,076	-20,680,271,963
시나리오 4.	-12,740,977,232	-9,494,254	370,130,049	-12,380,341,437		-15,434,202,569	-11,501,177	448,369,241	-14,937,334,676	-18,690,668,318	542,680,247	-45,539,584,744

라) 민감도 분석

㉔ 항생제 비용을 고려한 민감도 분석

재정영향분석에서는 임상시험에서 추출한 항생제 비용을 활용하였는데 임상시험에 참여한 4개의 병원이 모두 상급종합병원임을 고려하였을 때, 실제로는 더 저렴한 항생제가 사용될 가능성이 높다. 따라서 본 민감도 분석에서는 패혈증 치료와 관련한 항생제 중에서 가장 저렴한 항생제 주사제로 항생제를 모두 대체하였을 경우에 대한 분석을 수행하였다. 최저비용의 항생제로 234원인 gentamicin sulfate를 적용하였다(부록 6).

프로칼시토닌 검사 대체율이 10%인 시나리오 1과 시나리오 3에서 각각 209억과 207억원의 재정절감이 있었으며 검사 대체율이 20%인 시나리오 2와 시나리오 4에서는 각각 460억 및 455억원의 재정절감 효과가 있을 것으로 나타났다(표 4-15, 그림 4-2).

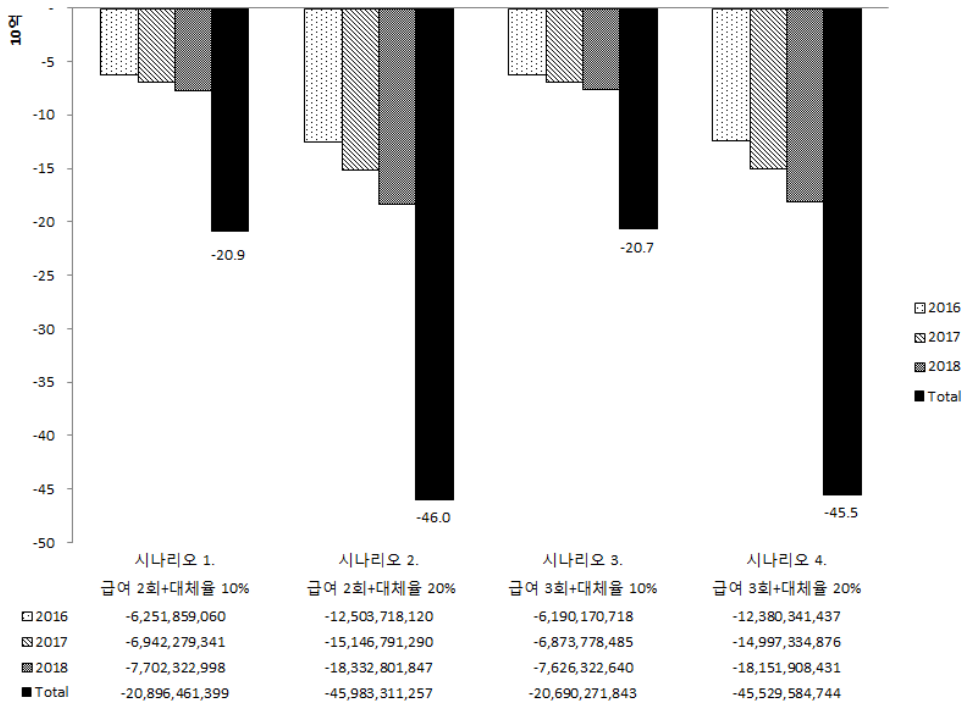


그림 4-2 재정영향분석의 민감도 분석(항생제 비용)

㉕ ITT분석 대상 환자군을 활용한 민감도 분석

ITT분석 대상 환자군으로 민감도 분석을 수행한 결과에서도 프로칼시토닌 수준을 이용한 항생제 치료 조절이 재정절감효과가 있음을 확인할 수 있었다. 대체율이 10%인 시

나리오 1과 시나리오 3의 경우, 각각 현행 대비 82억원, 80억원의 재정절감이 있을 것으로 확인되었다. 검사 대체율이 20%인 시나리오 2와 시나리오 4에서는 각각 180억, 175억원의 재정절감 효과를 확인하였다(그림 4-3).

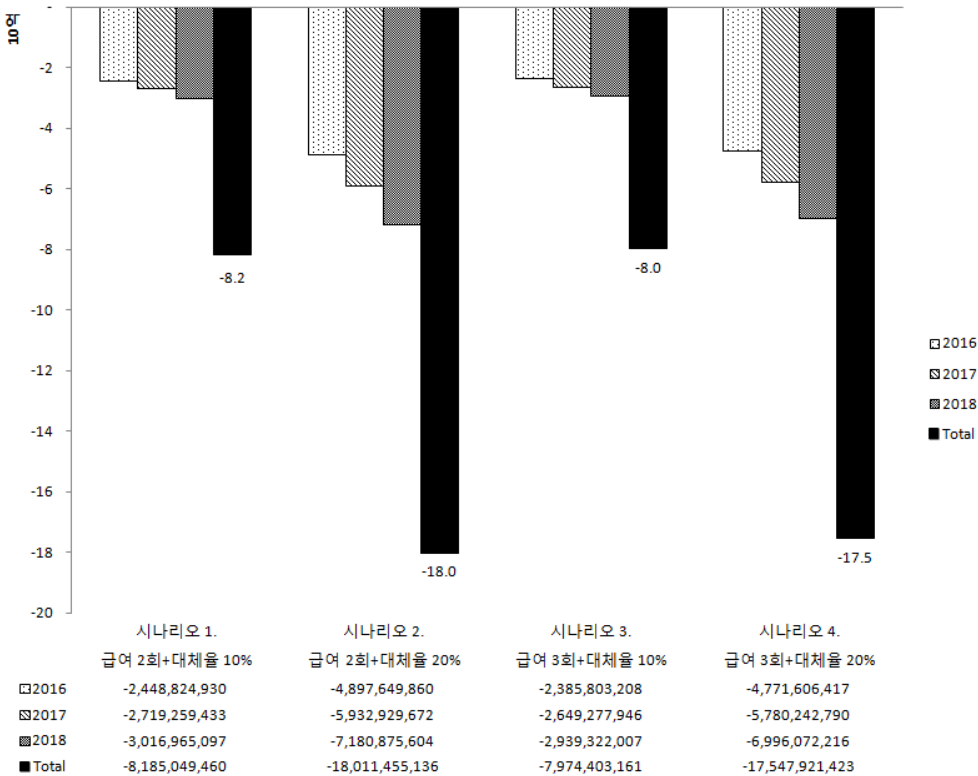


그림 4-3 재정영향분석의 민감도 분석(ITT분석 대상 환자군)

㊤ 프로칼시토닌 검사비용에 대한 민감도 분석

프로칼시토닌 검사는 현재 비급여 항목으로, 향후 급여가 될 경우를 대비하여 적절한 급여비용을 대입하여 민감도 분석을 진행하고자 하였다. 본 과제의 연구진을 대상으로 실시한 설문조사에서 프로칼시토닌 검사의 적절한 급여비용은 평균 22,000원으로 조사되었으며 이 값을 이용하여 민감도 분석을 수행하였다. 항생제 비용과 관련한 민감도 분석에서와 유사하게 검사대체율이 큰 시나리오에서 재정절감의 폭이 더 큼을 확인하였다. 프로칼시토닌 검사 대체율이 10%인 시나리오 1과 시나리오 3에서 각각 219억과 218억원의 재정절감이 있었으며 검사 대체율이 20%인 시나리오 2와 시나리오 4에서는 각각 481억 및 480억원의 재정절감 효과가 있을 것으로 나타났다(그림 4-4).

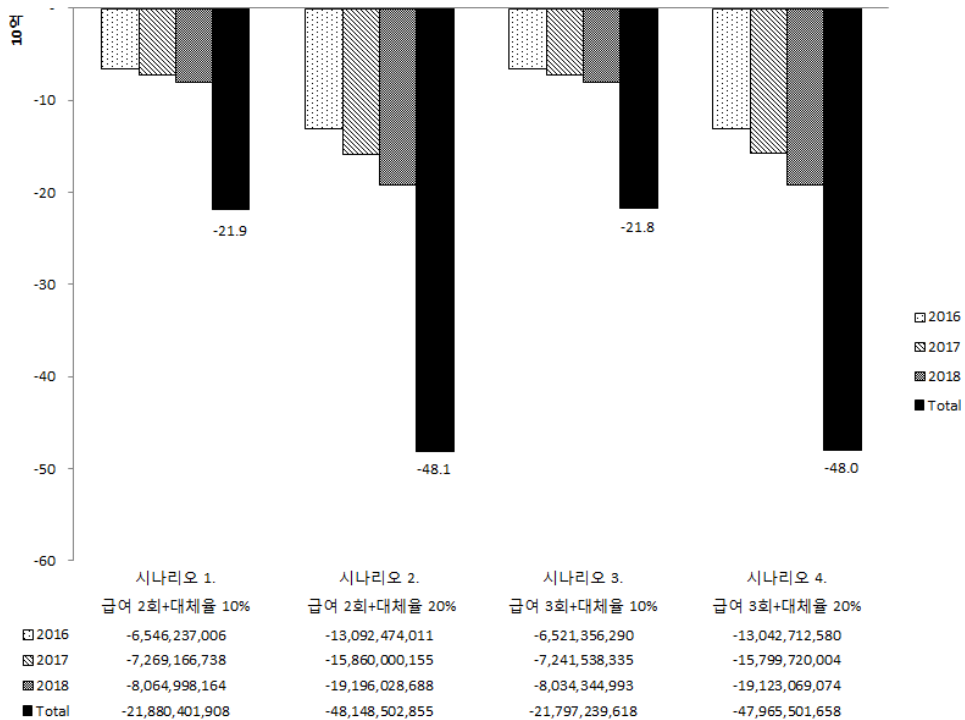


그림 4-4 재정영향분석의 민감도 분석(프로칼시토닌 검사비용)

또한 프로칼시토닌 검사가 해당 비용으로 급여화되어 적극적으로 사용될 것을 가정하고 검사의 대체율이 100%가 될 경우, 즉 모든 패혈증 환자가 프로칼시토닌 검사결과를 바탕으로 항생제 중단여부를 결정하는 경우에 대한 민감도 분석도 수행하였다. 프로칼시토닌 검사가 2회 급여되고 대체율이 100%인 경우, 2016년부터 2018년까지 매년 655억원, 661억원, 667억원의 재정이 절감되어 3년 간 약 1,982억원의 재정절감효과가 있을 것으로 추정되었다. 검사가 3회 급여되고 대체율이 100%인 경우에는 3년 간 약 1,974억원의 재정절감효과가 나타났다.

#### ㊤ 프로칼시토닌 검사의 급여횟수 및 대체율

본 재정영향분석에서는 프로칼시토닌 검사횟수가 2 또는 3회인 경우, 그리고 검사의 대체율이 10 또는 20%인 경우만을 고려하였다. 프로칼시토닌 수준을 이용한 항생제 치료 결정이 임상적으로 효과적이며 경제적으로도 비용-효과적임을 확인하게 될 경우, 보다 적극적인 검사의 확산이 될 것으로 예상되기 때문에 급여횟수가 4회이며 프로칼시토닌 검사의 대체율이 10%에서 20, 32.5%까지 확대될 때, 건강보험재정에 미치는 영향을

살펴보았다. 대체율이 10, 20, 32.5%로 증가할수록, 각각 212억, 467억, 851억원의 재정절감효과가 나타났다(그림 4-4).

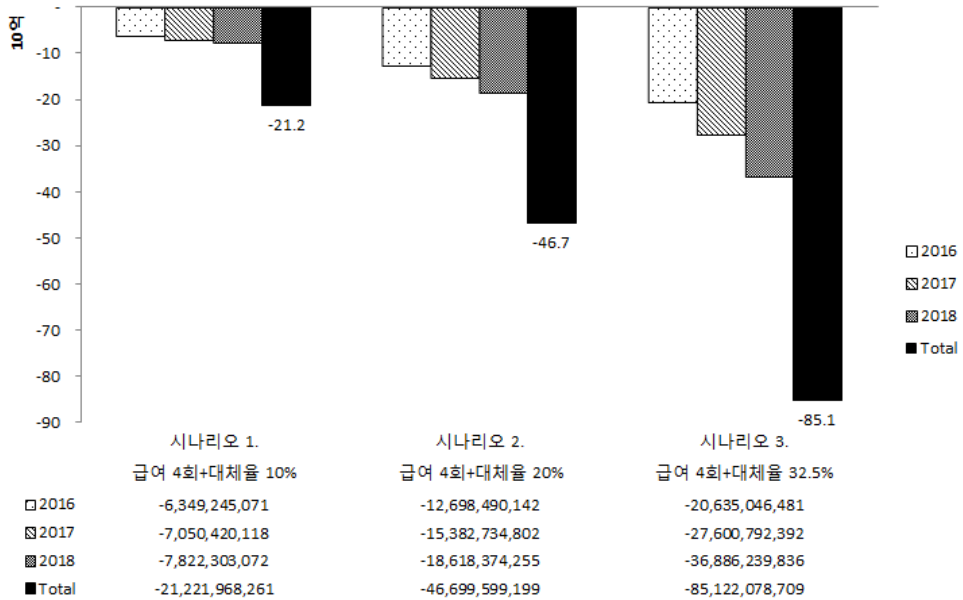


그림 4-5 재정영향분석의 민감도 분석(프로칼시토닌 검사의 급여횟수 및 대체율)

### 2.3. 소결

프로칼시토닌 검사는 현재 비급여 항목으로, 향후 급여 항목으로 전환될 가능성이 있다. 이때, 프로칼시토닌 검사의 비용-효과성과 더불어 검사가 건강보험재정에 미칠 영향을 확인하는 것 역시 중요한 요소이다. 본 장에서는 프로칼시토닌 검사를 중환자실을 거치는 성인 패혈증 환자에게 사용하여 프로칼시토닌 수준을 토대로 항생제 치료를 결정하는 것에 대하여 2016년부터 3년 간의 재정영향분석을 수행하였다. 프로칼시토닌 검사의 급여 횟수 및 검사가 임상현장에서 사용될 대체율을 고려하여 총 4개의 시나리오(급여 횟수 2회+대체율 10%, 급여횟수 2회+대체율 20%, 급여 횟수 3회+대체율 10%, 급여 횟수 3회+대체율 20%)를 검토하였다. 모든 시나리오에서 프로칼시토닌 검사는 현재의 일반치료에 비해 재정절감의 효과가 있음을 확인하였으며 대체율이 변화함에 따라 재정영향이 민감하게 변화하였다. 프로칼시토닌 검사가 2회 급여되고 대체율이 10%일 경우

와 3회 급여되고 대체율이 10%일 경우, 현행 대비 각각 216억, 214억원의 재정절감효과가 있을 것으로 나타났다. 또한 프로칼시토닌 검사의 대체율이 20%이고 급여 횟수 2회 또는 급여 횟수 3회일 경우, 현행 대비 각각 476억, 472억원의 재정절감효과가 있을 것으로 파악되었다.

모든 시나리오에서 현행 대비 프로칼시토닌 검사와 항생제 비용은 재정을 증가시켰지만 임원비용에서 재정절감의 폭이 커 전체적으로 재정절감의 효과가 나타났고 프로칼시토닌 검사의 급여횟수보다 검사를 사용하는 대체율이 재정에 더 큰 영향을 미치는 경향이 있었다. 이는 항생제 비용, 임상시험의 ITT분석 대상 환자군의 결과값, 프로칼시토닌 검사의 급여비용, 검사의 급여횟수 및 대체율에 대하여 수행한 민감도 분석에서도 유사한 결과를 확인할 수 있었다.



## 1. 연구결과 요약

본 연구에서는 패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 수준을 이용한 항생제 치료 결정의 경제적 효과를 확인하고자 하였다. 이를 위하여 우선 체계적 문헌고찰 및 전향적 다기관 임상시험을 통한 검사의 임상적 효과를 확인하였다. 패혈증 환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료조절과 일반치료 간의 장·단기 사망률, 중환자실 재원기간 및 항생제 치료기간을 포함한 임상적 효과를 비교하기 위하여 기존의 체계적 문헌고찰을 활용하였다. Prkno 등(2013)의 연구에서 사용한 검색식을 활용하여 문헌의 검색일자 1년 전부터 재검색하되(2012년 6월), 중환자실 및 무작위 배정 비교 임상연구를 선정기준에 추가하였으며 의학논문데이터베이스검색(KMBASE) 및 KoreaMed의 국내 전자 데이터베이스를 추가하여 검색을 수행하였다. 선정된 무작위배정 임상시험연구는 RoB 도구를 이용하여 비뿔림을 위험을 평가하였다. 검색 전략을 바탕으로, 중복을 제외하고 총 1,304개의 문헌이 검색되었으며 제목과 초록을 바탕으로 1차 검색을 한 결과 21개의 문헌이 2차 검토대상으로 선정되었다. 원문을 검토한 결과, 2개의 문헌이 추가적으로 선정되었는데 그 중 1개의 문헌은 이미 선정 체계적 문헌고찰에 포함되어 있는 문헌이었다. 추가검색을 통하여 최종적으로 1건의 문헌을 추가하여 총 8건의 무작위배정 임상시험 문헌이 선정되었다. 프로칼시토닌 수준을 확인하면서 항생제 치료를 조절하는 치료법 자체의 특성으로 인해 이중 눈가림에 어려움이 존재하기 때문에 ROB를 이용한 비뿔림 위험을 평가한 결과, Jensen 등(2011)의 문헌을 제외한 대부분의 문헌에서 연구자 눈가림의 시행여부가 불분명하였다.

전통적 메타분석과 베이지안 메타분석 결과, 프로칼시토닌군과 일반치료군 간의 28일 사망률, 병원 내 사망률, 중환자실 재원기간에는 통계적인 유의성을 보이지 않았으나 항생제 사용기간에서는 두 군에서 유의한 차이를 보였다. 전통적 메타분석에서는 프로칼시토닌 군이 일반치료 군에 비해 항생제 치료기간을 2.43일 단축시켰으며(95% 신뢰구간: (-3.45, -1.40),  $p < 0.0001$ ) 베이지안 메타분석에서는 평균차의 사후 중앙값이 -2.39(95%



신용구간: (-3.79, -1.13))로 추정되었다. 베이지안 메타분석에서는 전통적 메타분석과는 달리, 총 입원기간에 있어서도 두 군간의 유의한 차이가 나타났다. 프로칼시토닌군이 일반 치료군에 비하여 총 입원기간이 2.54일 짧았으며(95% 신용구간: (-8.63, 1.66)), 프로칼시토닌군의 입원기간이 짧을 사후확률은 91%였다.

4개의 병원이 참여한 전향적 다기관 무작위배정 임상시험에는 서울대학병원, 삼성서울병원, 세브란스병원, 서울아산병원 총 4곳의 상급종합병원이 참여하였으며, 환자모집은 2014년 5월부터 2015년 6월까지 진행되었다. 환자 선정 기준은 연구기간 동안 패혈증이 의심되거나 진단을 받은 19세 이상 중환자실 재원환자이며, 세균성 감염 의심 또는 진단으로 항생제 치료를 받은 지 48시간 미만인 경우이다. 18세 이하의 소아환자 또는 임산부와 항생제 투여 후 48시간이 경과된 경우는 제외되었으며, 그 외 임상적으로 3주 이상의 장기 항생제 투여가 필요하다고 판단된 경우, 중증 면역저하 환자 또는 연명치료 거부환자 등 역시 임상시험에서 제외되었다.

선정 및 제외기준에 따라 임상시험에 등록된 환자는 무작위배정 방법에 의해 프로칼시토닌군과 일반치료군으로 배정되며, 임상시험에 등록된 이후 세균성 감염이 아니라고 확인된 경우, 2주 이상의 장기 항생제 치료가 필요한 군주가 배양된 경우, 항생제 중단 이전에 전원된 경우, 동의서 철회 등의 경우 해당 환자에 대한 임상시험은 중단되었다. 프로칼시토닌군의 경우 프로칼시토닌 농도를 기반으로 한 항생제 치료 가이드라인에 따라 항생제 투여 중단 여부를 결정하게 되나 최종 결정은 진료의사의 판단에 따르게 된다. 이 때 가이드라인을 기준으로 항생제 중단 강력 권고에 해당하나 1회라도 위반한 경우, 즉, 이를 뒤까지 지속적으로 항생제를 사용한 경우와 항생제 투여 중단이 권고된 이후 연속 2회 이상 항생제가 사용된 경우는 overrule에 해당하게 되며, PP 분석에서는 제외되었다.

임상시험 결과, 2014년 5월부터 2015년 6월까지 377명의 패혈증 의심환자가 선정 기준에 대한 스크리닝을 거쳐 이 중 총 57명의 환자가 임상시험에 등록되었다. 프로칼시토닌군의 경우 해당 군에 배정된 26명의 환자 중 중도탈락 및 overrule로 인하여 15명이 PP 분석에서 제외되었으며, 일반치료군의 경우 31명의 환자 중 3명만이 제외되었다. 두 군에 포함된 환자의 기저특성을 비교한 결과 연령, 중증도, 처치내역 등 전반적인 기저특성의 분포가 비슷한 것으로 나타났다.

항생제 사용일수의 경우 프로칼시토닌 수치를 기반으로 항생제 중단 여부를 결정한 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비해 짧은 것으로 나타났다. ITT 분석 시 프로칼시토닌군의 항생제 투여일수는 12.24(sd=8.72)일이었으며, 일반치료군의 투여일수는 16.06(sd=10.4)

일로 3.82일이 단축되었으나 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.1479$ ). 반면, PP 분석에서는 프로칼시토닌군의 항생제 사용일수는 6.91일( $sd=4.44$ ), 일반치료군의 사용일수는 14.79일( $sd=9.37$ )로 항생제 투여일수가 7.88일 유의하게 감소하였다( $p=0.0013$ ). 이차지표인 중환자실과 병원 재원일수는 ITT와 PP 분석 모두에서 프로칼시토닌군과 일반치료군이 비슷한 것으로 확인되었으며, 28일 사망률, 병원 내 사망률, 기계적 환기의 사용률 및 치료의 성공률도 두 군에서 비슷하게 나타났다. 임상시험 결과 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료 가이드라인을 바탕으로 항생제 중단 여부를 결정할 경우 사망률, 재발여부와 같은 임상결과에는 영향을 미치지 않고 항생제 투여 기간을 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다.

본 연구에서는 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 항생제 중단여부를 결정하는 것이 병원 사망률 및 28일 사망률과 같은 최종성과에 영향을 미치지 않음을 체계적 문헌고찰과 전향적 임상시험에서 확인하고 비용최소화 분석을 수행하였다. 전향적 임상시험에서 추출한 비용자료를 분석한 결과, 프로칼시토닌 검사비를 제외한 1일 총 의료비용, 프로칼시토닌 검사비 및 항생제 비용, 그리고 중환자실 비용을 제외한 1일 의료비용, 프로칼시토닌 검사비 및 항생제 비용을 제외한 1일 중환자실 비용, 1일 항생제 비용 모두 프로칼시토닌군과 일반치료군 간에 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 또한 총 재원기간, 중환자실 기간을 제외한 재원기간, 중환자실 기간에서도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 따라서 프로칼시토닌군과 일반치료군의 차이는 항생제 사용일수와 프로칼시토닌 검사비에서 발생할 것임을 알 수 있었다.

전향적 임상시험에서 얻은 값을 바탕으로 비용최소화 분석을 수행한 결과, 패혈증 입원 한 건당 소요되는 평균비용은 프로칼시토닌 군에서 1,952만원, 일반치료군에서 2,684만원으로 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 한 항생제 치료방법에서 732만원의 비용 절감효과를 보였다. 또한 프로칼시토닌 비용과 항생제 비용만을 비교하였을 때에도 일반치료군이 프로칼시토닌 군보다 약 8만원 더 소요되었다. 프로칼시토닌군에서 프로칼시토닌 검사비 18만원이 더 소요되었지만 중환자실을 제외한 재원기간의 비용, 중환자실 비용, 그리고 항생제 비용이 일반치료군에 비해 감소하여 전체적으로 재정절감의 효과가 나타났다.

건강보험 청구자료를 이용한 민감도 분석을 수행하기에 앞서 전향적 임상시험의 환자와 청구자료의 환자군을 비교하였다. 당뇨, 심혈관계 질환 등에 있어서 임상시험 환자와 청구자료 환자군은 비슷한 정도의 분포를 보였으나 만성 폐질환, 만성 신질환, 전이성 고형암의 경우에는 임상시험 환자군에서 더 많은 환자가 있는 것으로 나타났다. 이는 임상

시험에 참여한 4개의 병원이 모두 상급종합병원으로 청구자료의 환자군에 비하여 상대적으로 중증의 환자가 많기 때문인 것으로 여겨진다. 청구자료의 패혈증 입원환자에서 항생제 사용일수 및 비용을 산출하여 민감도 분석에 적용한 결과, 패혈증 입원 환자의 1일 평균 항생제 비용은 73,953원(SD 60,530)으로 임상시험 결과보다 높은 경향이 있어 일반치료군의 항생제 비용이 102만원으로 증가, 결과적으로 785만원의 비용절감효과가 나타났다. 또한 ITT분석 대상 환자군을 바탕으로 민감도 분석을 수행하였을 때도 프로칼시토닌군에서 총 2,404만원, 일반치료군에서 총 2,644만원으로 프로칼시토닌군에서 240만원의 비용절감효과가 있었으나 항생제와 프로칼시토닌 검사 비용만을 포함하여 비교하였을 때에는 프로칼시토닌군이 일반치료군에 비하여 약 9만원의 비용이 더 소요되는 것으로 나타났다. 마지막으로 체계적 문헌고찰의 베이지안 메타분석 결과를 이용하여 민감도 분석을 수행한 결과, 프로칼시토닌 수준을 활용한 항생제 치료 조절이 300만원의 비용절감효과가 있음을 확인하였다.

프로칼시토닌 검사는 현재 비급여 항목으로, 향후 급여 항목으로 전환될 가능성을 고려하여 재정영향분석 또한 수행하였다. 중환자실을 거치는 성인 패혈증 환자에서 프로칼시토닌 수준을 토대로 항생제 치료를 결정하는 것에 대하여 2016년부터 2018년까지 3년 간의 재정영향분석을 수행하였다. 프로칼시토닌 검사의 급여 횟수 및 검사가 임상현장에서 사용될 대체율을 고려하여 총 4개의 시나리오(급여 횟수 2회+대체율 10%, 급여 횟수 2회+대체율 20%, 급여 횟수 3회+대체율 10%, 급여 횟수 3회+대체율 20%)를 검토하였다. 모든 시나리오에서 프로칼시토닌 검사는 현재의 일반치료에 비해 재정절감의 효과가 있음을 확인하였으며 대체율이 변화함에 따라 재정영향이 민감하게 변화하였다. 프로칼시토닌 검사가 2회 급여되고 대체율이 10%일 경우와 3회 급여되고 대체율이 10%일 경우, 현행 대비 각각 216억, 214억원의 재정절감효과가 있을 것으로 나타났다. 또한 프로칼시토닌 검사의 대체율이 20%이고 급여 횟수 2회 또는 급여 횟수 3회일 경우, 현행 대비 각각 476억, 472억원의 재정절감효과가 있을 것으로 파악되었다.

모든 시나리오에서 현행 대비 프로칼시토닌 검사비용은 재정을 증가시켰지만 입원비용과 항생제 비용에서 재정절감의 폭이 커 전체적으로 재정절감의 효과가 나타났고 프로칼시토닌 검사의 급여횟수보다 검사를 사용하는 대체율이 재정에 더 큰 영향을 미치는 경향이 있었다. 이는 항생제 비용, 프로칼시토닌 검사의 급여비용, 검사의 급여횟수 및 대체율에 대하여 수행한 민감도 분석에서도 유사한 결과를 확인할 수 있었다.

## 2. 연구의 의의

본 연구에서는 불필요한 항생제 중단여부를 판단하는 지표로 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성을 확인하기 위해 체계적 문헌고찰 뿐만 아니라 국내 폐혈증 환자를 대상으로 다기관 무작위배정 임상시험을 실시하여 프로칼시토닌 검사를 이용하여 항생제 중단을 결정할 경우와 일반치료를 받을 경우의 항생제 사용일수 및 입원기간, 사망률 등을 평가하였으며, 추가적으로 경제성 분석에서 사용할 실제 의료비용을 함께 수집하였다.

경제성 분석에서는 다기관 임상시험에서 수집된 프로칼시토닌 검사군과 일반치료군의 의료비용 및 건강보험청구자료에서 파악된 의료비용을 이용하여 비용최소화분석을 수행하였으며, 비급여 검사인 프로칼시토닌 검사가 급여화 되었을 경우 재정영향을 추정하였다.

따라서 본 연구는 국내 폐혈증 환자를 대상으로 다기관 무작위배정 임상시험을 통해 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성을 파악한 최초의 연구이며, 이를 반영해 국내 상황에서 경제성 분석을 실시한 연구로 국내 프로칼시토닌 검사와 관련된 정책 결정 및 의사 결정에 근거를 제공한 연구로 의미가 있다고 할 수 있다.

## 3. 연구의 한계

본 연구에서는 다기관 무작위배정 임상시험을 바탕으로 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성 및 비용을 파악하고, 이를 효과값으로 사용하여 경제성 분석을 수행한 것으로 해당 결과를 일반화할 때 주의가 필요하다. 첫째, 전향적 임상시험에는 4개의 상급종합병원에서 환자를 모집하였기 때문에 환자 대표성을 논할 때 제한적일 수 있다. 실제 건강보험 청구자료의 폐혈증 입원 환자와 임상시험 환자를 비교하였을 때, 성별이나 연령에서는 유사한 분포를 보였으나 기저질환에 있어 임상시험 환자군이 더 심각한 질환을 지닌 경향이 있었다. 청구자료에서 얻은 값을 민감도 분석에서 활용하여 이러한 문제를 극복하고자 하였다.

둘째, 본 연구의 중재법인 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 치료방법의 경우, 임상가가 프로칼시토닌 수준을 확인하고 의사결정을 내려야 하기 때문에 이중맹검이 불가능하였다. 실행 비뮌림의 문제를 피할 수 없었으나 임상시험 진행에 있어서 임상사에게 일반치료군의 경우, 프로칼시토닌 수준을 확인하지 말 것을 지속적으로 주의시켜 문제를 최소화하고자 하였다. 또한 overrule에 해당하는 환자가 많아 탈락률이 높아짐으로 인하여 결과값의 검정력(power)이 낮아지는 것에 대한 우려가 존재하였다. 하지만 사후 검정력

분석를 통하여 확인한 결과, PCT군의 평균 항생제 사용일수가 6.91일(sd= 4.44), 일반 치료군의 평균 사용일수가 14.79일(sd=9.37)일 때의 power는 93.9%로 1차 효과변수에 대한 의미있는 해석이 가능하였다.

셋째, 임상시험 참여 병원의 비용자료 서식의 차이로 인해 두 개 병원의 비용자료만이 분석에 사용되었다. 각 병원에서 등록된 환자의 특성은 유사하더라도 임상주의 진료 패턴은 병원에 따라 다를 수 있기 때문에 관찰되지 않는 비뚤림이 있을 가능성이 있다.

넷째, 임상시험의 결과 중 최종분석(PP 분석) 즉, 임상시험을 중단하지 않은 환자와 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 조절 치료지침을 따른 환자만을 대상으로 비용최소화 분석을 진행하였기 때문에 해당 지침을 잘 따르는 경우를 가정하고 본 결과를 해석해야 할 것이다. 비용최소화분석 및 재정영향분석에서 모두 ITT분석 대상 환자군을 사용한 민감도 분석을 수행함으로써 중도탈락과 overrule 환자를 모두 포함하였을 때 역시 프로칼시토닌군에서 비용절감 및 재정절감의 효과가 있음을 확인하였지만, 결과를 해석함에 있어 보수적인 접근이 필요할 것으로 보인다.

# VI

## 결론

본 연구에서는 불필요한 항생제 중단여부를 판단하는 지표로 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성을 확인하기 위해 체계적 문헌고찰 뿐만 아니라 국내 폐혈증 환자를 대상으로 다기관 무작위배정 임상시험을 실시하여 프로칼시토닌 검사를 이용하여 항생제 중단을 결정할 경우와 일반치료를 받을 경우의 항생제 사용일수 및 입원기간, 사망률 등을 평가하였다. 임상시험에서 프로칼시토닌 검사를 이용하여 항생제 치료 결정을 할 경우, 일반치료와 비교하여 사망률과 입원기간에는 유의한 차이없이 항생제 사용일수를 약 8일 정도 감소시키는 것을 확인하였다. 임상시험의 결과를 바탕으로 수행한 비용최소화분석에서는 폐혈증 입원 한 건당 소요되는 평균비용은 프로칼시토닌 군에서 1,952만원, 일반치료군에서 2,684만원으로 프로칼시토닌 수준을 바탕으로 한 항생제 치료방법에서 732만원의 비용 절감효과가 나타났다. 또한 현재 비급여 항목인 프로칼시토닌 검사가 급여화 되었을 경우에 대한 재정영향을 추정하였으며 고려한 시나리오에서 현행 대비 프로칼시토닌 검사비용은 재정을 증가시켰지만 입원비용과 항생제 비용에서 재정절감의 폭이 커 전체적으로 재정절감의 효과가 나타났고 프로칼시토닌 검사의 급여횟수보다 검사를 사용하는 대체율이 재정에 더 큰 영향을 미치는 경향이 있었음을 확인하였다.

본 연구는 국내 폐혈증 환자를 대상으로 다기관 무작위배정 임상시험을 통해 프로칼시토닌 검사의 임상적 유용성을 파악한 최초의 연구이며, 이를 반영해 국내 상황에서 경제성 분석을 실시한 연구로 국내 프로칼시토닌 검사와 관련된 정책 결정 및 의사결정에 근거를 제공한 연구로 의미가 있다고 할 수 있다.

# VII

## 참고문헌

- 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 이윤재, 장보형, NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. 한국보건 의료연구원 2011
- 박경혜, 이강현, 차경철, 김현, 황성오. 응급실의 전신염증반응 증후군 환자에서 프로칼시토닌의 유용성 Korean J Crit Care Med 2012;27(1):10-15
- 박태진, 임채만, 고윤석, 홍상범. 혈청 프로칼시토닌(serum procalcitonin) 측정을 통한 패혈증 진단 및 중등도 평가의 유용성. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2011;70(1):51-57
- 최준철, 윤유상, 김미란, 김양원. 응급실로 내원한 패혈증 환자에서 프로칼시토닌과 Abbreviated Mortality in Emergency Department Sepsis 점수체계의 예후 예측도구로서의 유용성. 대한응급의학회지. 2011;22(1):50-58
- 최승운, 김훈, 김경환, 신동운, 박준석, 노준영, 박준민. Procalcitonin as a Prognosis Marker for the Severe Sepsis and Septic Shock Patients in Emergency Department. 대한중환자의학회지. 2011;26(4):250-255
- “패혈증 환자 증가 추세, 국내에서 매년 4만명 감염”, 메디컬 투데이, 2012.09.10  
<http://www.mdtoday.co.kr/mdtoday/?no=201162>
- 홍석경, 홍상범, 임채만, 고윤석, 3차 대학병원 내과계 중환자실 내 중증 패혈증의 유병률과 예후 인자. 대한중환자의학회지 2009;24(1):28-32
- Celeste M, Roxanne M, Nationwide Inpatient Sample (NIS), National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer. Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ), Center for Delivery, Organization, and Markets, Healthcare Cost and Utilization Project(HCUP) 2011
- AHRQ, Using existing systematic reviews. 2009
- Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J, High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993;341:515-518
- Angus DC, Linde-Zwirble, Walter T, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky, Michael R, Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303-1310
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical

- Care Medicine. CHEST. 1992;101(6):1644-1655
- Dandona P. Nix D. Wilson MF. Aljada A. Love J. Assicot M. Bohuon C, Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;79:1605-1608
- Dou YH. Du JK. Liu HL. Shong XD, The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(4):464-469
- Wang HE, Devereaux RS, Yealy DM, Safford MM, Howard G. National variation in United States sepsis mortality: a descriptive study. *Int J Health Geogr* 2010;9:9
- Heyland DK. Johnson AP. Reynolds SC. Muscedere J, Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39(7):1792-1799
- Kopterides P. Siempos I. Tsangaris I. Tsantes A. Armaganidis A, Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38(11):2229-2241
- Martin GS. Mannino DM. Eaton S. Moss M, The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554
- Muller B. Harbarth S. Stolz D. Bingisser R. Mueller C. Leuppi J. Nusbauer C. Tamm M. Christ-Crain M, Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2007;7:10
- NHS NIHR. Serum procalcitonin as a marker of bacterial lower respiratory tract infection, 2007
- O'Brien JM. Ali NA. Aberegg SK. Abraham E, Sepsis. *American J Med* 2007;120(12):1012-1022
- Prkno A. Wacker C. Brunkhorst FM. Schlattmann P, Procalcitonin-guided therapy in ICU patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2013;17:R291
- Schuetz P. Raad I. Amin DN, Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2013;19(5):453-460
- Shea BJ. Hamel C. Wells GA. Bouter LM. Kristjansson E. Grimshaw J. Henry DA. Boers M, AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology* 2009;62(10):1013-1020
- Soni NJ. Samson DJ. Galaydick JL. Vats V. Huang ES. Aronson N. Pitrak DL, Procalcitonin-guided antibiotic therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2013;8(9):530-540
- Uzzan B. Cohen R. Nicolas P. Cucherat M. Perrin GY, Procalcitonin as a diagnostic



- test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34(7):1996-2003
- 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(5):426-435
- Wilke MH. Grube RF. Bodmann KF, The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients-a DRG-based simulation model. *European Journal of Medical Research* 2011;16(12):543-548

# VIII

## 부록

### 1. 건강보험심사평가원의 건강보험 청구자료 활용

2009년부터 2013년까지 5년간의 건강보험 청구자료를 활용하였으며(표 8-1), 패혈증 환자는 주상병 및 제9부상병까지의 10개 상병코드에 패혈증(표준질병분류코드: A40-A41)을 포함하는 경우로 정의하였다. 명세서가 분리청구되는 경우 동일한 입원으로 정의하기 위하여, 입원과 퇴원 일자의 차이가 2일 이하인 명세서의 경우에는 동일한 패혈증으로 인한 입원 에피소드로 정의하였다.

표 8-1 건강보험 청구자료 내역

진료기간	2009.01.01. ~ 2013.12.31. (5개년도)	
요양기관 종별	상급종합병원, 종합병원	
보험자 종별	건강보험, 의료급여	
질병코드	A40: 연쇄구균패혈증(Streptococcal sepsis)	
	A41: 기타 패혈증(Other sepsis)	
수진자 연령	18세 이상	
입원/외래	입원	
입원 에피소드의 정의	입·퇴원 일자의 차이가 2일 이내인 명세서는 동일 입원 에피소드로 정의	
청구자료 상세내역	테이블	내용
	T200 명세서일반내역	명세서 요약정보
	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역
	T400 수진자 상병내역	상병정보
	T530 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보

전향적 임상시험 환자와 청구자료로 정의한 패혈증 환자들의 기저특성을 비교하기 위하여 당뇨, 고혈압, 심혈관계 질환, 만성 폐질환, 만성 신질환, 만성 간질환, 전이 고형암 (metastatic solid cancer) 발생 유무를 확인하였다(표 8-2). 이때 기저질환은 패혈증 에피소드가 발생한 연도에서 기저질환의 상병이 존재하는 경우, 해당 기저질환이 있는 것으로 정의하여 비교하였다.

표 8-2 패혈증 기저질환 관련 질병코드

	질병코드
Diabetes	E10~14, R81
Hypertension	I10, I11/12/13
Cardiovascular disease	I20~I25, I27~I43, I50, I51, I52
Chronic lung disease	J44
Chronic renal disease	N18
Chronic hepatic disease	K70, K71, K72, K73, K74, K75, K76, K77
Metastatic solid cancer	C79

전문가의 의견에 근거하여 패혈증에 처방하는 항생제를 선정하였으며 외용제를 제외한 내복제 및 주사제를 포함하였다. 패혈증과 관련한 항생제의 목록은 전향적 임상시험의 <표 3-10>과 같으며 해당 주성분 코드는 <부록 8.5>에서 확인할 수 있다. 원내 처방에서 해당 약제 코드가 1개 이상 있으면 항생제를 처방받은 것으로 정의하였고 해당 비용을 추출하였다.

## 2. 선행 체계적 문헌고찰 사용을 위한 검색식

- Ovid-Medline(검색일: 2014.1.28.)
  - ✓ Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

구분	검색전략	결과(건)
Patient	1 sepsis.mp. or exp Sepsis/	126,363
	2 bacterial infection.mp. or exp Bacterial Infections/	707,851
	3 exp Pneumonia/	71,681
	4 SIRS.mp.	3,128
	5 Systemic Inflammatory Response Syndrome.mp. or exp Systemic Inflammatory Response Syndrome/	92,863
	6 septicemia.mp.	11,723
	7 exp Shock, Septic/ or septic.mp.	46,802
	8 urosepsis.mp.	738
	9 critically ill.mp. or exp Critical Illness/	32,566
	10 bloodstream infection.mp.	2,229
	11 bacteremia.mp. or exp Bacteremia/	30,148
	12 antibiotic.mp. or exp Anti-Bacterial Agents/	570,662
	13 antimicrobial.mp.	86,922
	14 or/1-13	1,296,029
	15 intensive care unit.mp. or exp Intensive Care Units/	86,956
	16 ICU.mp.	27,928
	17 or/15-16	95,497
P total	18 14 and 17	30,465
Intervention	19 procalcitonin.mp.	2,491
	20 PCT.mp.	4,079
I total	21 or/19-20	5,396
P&I	22 18 and 21	425
SR	23 Meta-Analysis as Topic/	13,113
	24 meta analy\$.tw.	57,181
	25 metaanaly\$.tw.	1,276
	26 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	48,998
	27 exp Review Literature as Topic/	7,146
	28 or/23-27	102,860
	29 cochrane.ab.	27,871
	30 embase.ab.	26,290
	31 (psychlit or psychlit).ab.	863

구분	검색전략	결과(건)
32	(psychinfo or psycinfo).ab.	10,786
33	(cinahl or cinhal).ab.	9,348
34	science citation index.ab.	1,853
35	bids.ab.	349
36	cancerlit.ab.	567
37	or/29-36	47,530
38	reference list\$.ab.	9,112
39	bibliograph\$.ab.	11,303
40	hand-search\$.ab.	3,737
41	relevant journals.ab.	670
42	manual search\$.ab.	2,237
43	or/38-42	24,216
44	selection criteria.ab.	18,568
45	data extraction.ab.	9,308
46	or/44-45	26,397
47	Review/	1,821,149
48	46 and 47	17,037
49	Comment/	563,302
50	Letter/	817,607
51	Editorial/	342,190
52	animal/	5181,548
53	human/	13,078,281
54	52 not (52 and 54)	3,774,500
55	or/49-51,54	5,014,673
56	28 or 37 or 43 or 48	136,567
57	56 not 55	127,497
Total	58 22 and 57	19

### 3. 선정 체계적 문헌고찰의 자료추출

Prkno 등(2013)			
연구	검색 DB	PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, BioMed Central, ScienceDirect, Cochrane Central Register of Controlled Trials, <a href="http://www.ClinicalTrials.gov">http://www.ClinicalTrials.gov</a> , <a href="http://www.ISRCTN.org">http://www.ISRCTN.org</a>	
	검색 기간	2013년 6월 14일까지	
	대상 질환	중증의 패혈증 또는 패혈증쇼크 환자	
	선정 기준	studies that assessed the efficacy of a treatment algorithm based on procalcitonin; had a well-defined standard for the target condition (severe sepsis); provided sufficient information to calculate the relative risk (RR) or hazard ratio (HR)	
	제외 기준	Studies dealing with neonates	
	포함문헌종류	RCT and prospective cohort studies (최종문헌은 모두 RCT)	
	문헌수(환자수)	7(1,075)	
	중재법	PCT-guided therapy	
	비교대안	일반치료	
결과	결과변수	병원내 사망률, 28일 사망률, 항생제 치료기간, 중환자실 재원기간, 병원 재원기간	
	주요결과	결과변수	
		28일 사망률	RR*=1.02 (95% CI: 0.85, 1.23)
		병원내 사망률	RR=0.91 (95% CI: 0.61, 1.36)
		항생제 치료기간	HR**=1.27 (95% CI: 1.01, 1.53)
		중환자실 재원기간	HR=0.93 (95% CI: 0.80, 1.06)
병원 재원기간	HR=1.00 (95% CI: 0.84, 1.17)		
*RR: risk ration; **HR: hazard ratio			
결론	프로칼시토닌 검사에 따른 항생제 치료는 일반치료와 비교하여 사망률 측면에서는 큰 차이를 보이지 않으나 항생제 치료 기간을 단축시키는 이점이 있음		
AMSTAR	2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	예	
	3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	예	
	4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	예	

Matthaiou 등(2012)			
연구	검색 DB	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials	
	검색 기간	X	
	대상 질환	패혈증 의심 혹은 확진된 중증 환자	
	선정 기준	RCT dealing with critically ill adult patients with suspected or proven sepsis: reported duration of antibiotic therapy, mortality, recurrences, superinfections, antibiotic exposure, length of stay, and duration of mechanical ventilation	
	제외 기준	X	
	포함문헌종류	RCT	
	문헌수(환자수)	7 (2,199)	
	중재법	PCT-guided antibiotic therapy	
	비교대안	empirical or guideline-guided antibiotic therapy	
결과	결과변수	항생제치료기간, 28일 사망률, 중환자실재원기간, 재원기간, 항생제를 사용하지 않은 기간, 재발, superinfection(중복감염)	
	주요결과	결과변수	
		항생제치료기간	WMD*=-3.15 (95% CI: -4.35, -1.95)
		28일 사망률	OR**=0.96 (95% CI: 0.79, 1.15)
		ICU 입원기간	WMD=-0.36 (95% CI:-1.97,-1.26)
		재원기간	WMD=-0.12 (95% CI:-1.09, -0.85)
		항생제를 사용하지 않은 기간	WMD=3.08 (95% CI: 2.06, 4.10)
		재발	OR=0.98 (95% CI: 0.56, 1.70)
중복감염	OR=1.13 (95% CI: 0.83, 1.54)		
*WMD: weighted mean difference; **OR: odds ratio			
결론	프로칼시토닌 검사는 생존률의 악화없이 항생제 치료기간을 단축시킬 수 있음		
AMSTAR	2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?		예
	3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?		예
	4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?		예

Soni 등(2013)												
연구	검색 DB	MEDLINE, Embase, Cochrane, NICE, National Guideline Clearing house, HTA Programme										
	검색 기간	1990. 1. 1. - 2011. 12. 16.										
	대상 질환	국소 또는 전신 감염의심 환자										
	선정 기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomized, controlled trial or non-randomized comparative study;</li> <li>• adult and/or pediatric patients with known or suspected</li> <li>• local or systemic infection, including critically ill patients with sepsis syndrome;</li> <li>• interventions included initiation, intensification, and/or discontinuation of antibiotic therapy guided by procalcitonin plus clinical criteria;</li> <li>• primary outcomes included antibiotic usage;</li> <li>• secondary outcomes included morbidity, mortality, and quality of life</li> </ul>										
	제외 기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• non-English language;</li> <li>• not reporting primary data from original research;</li> <li>• not a randomized, controlled trial or non-randomized comparative study;</li> <li>• not reporting relevant outcomes</li> </ul>										
	포함문헌종류	RCT and non-RCT (최종문헌은 모두 RCT)										
	문헌수(환자수)	18										
	중재법	PCT-guided therapy										
비교대안	일반치료											
결과	결과변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primary: 항생제 사용 (항생제처방율, 총 항생제 노출, 항생제 치료기간, 항생제 사용하지 않은 기간)</li> <li>• secondary: 사망률, 이환률(항생제 부작용, 총재원기간, ICU 재원기간)</li> </ul>										
	주요결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU 입원환자</li> </ul> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">결과변수</th> </tr> <tr> <td>항생제 치료기간</td> <td>MD*=-2.05 (95% CI: -2.59, -1.52)</td> </tr> <tr> <td>중환자실 재원기간</td> <td>MD=0.33 (95% CI: -1.88, 2.53)</td> </tr> <tr> <td>사망률(병원내 또는 28일 이내)</td> <td>RD**=-0.00 (95% CI: -0.06, 0.05)</td> </tr> </table> <p>*MD: mean difference; **RD: risk difference</p>	결과변수		항생제 치료기간	MD*=-2.05 (95% CI: -2.59, -1.52)	중환자실 재원기간	MD=0.33 (95% CI: -1.88, 2.53)	사망률(병원내 또는 28일 이내)	RD**=-0.00 (95% CI: -0.06, 0.05)		
		결과변수										
		항생제 치료기간	MD*=-2.05 (95% CI: -2.59, -1.52)									
		중환자실 재원기간	MD=0.33 (95% CI: -1.88, 2.53)									
		사망률(병원내 또는 28일 이내)	RD**=-0.00 (95% CI: -0.06, 0.05)									
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 호흡기 감염성 환자</li> </ul> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">결과변수</th> </tr> <tr> <td>항생제 치료기간</td> <td>MD=-2.35 (95% CI: -4.39, -0.33)</td> </tr> <tr> <td>항생제 처방률</td> <td>RD=-0.22 (95% CI: -0.41, 0.61)</td> </tr> <tr> <td>중환자실 입원률</td> <td>RD=-0.01 (95% CI: -0.04, 0.01)</td> </tr> <tr> <td>사망률(≤6 weeks)</td> <td>RD=-0.00 (95% CI: -0.01, 0.02)</td> </tr> </table>	결과변수		항생제 치료기간	MD=-2.35 (95% CI: -4.39, -0.33)	항생제 처방률	RD=-0.22 (95% CI: -0.41, 0.61)	중환자실 입원률	RD=-0.01 (95% CI: -0.04, 0.01)	사망률(≤6 weeks)	RD=-0.00 (95% CI: -0.01, 0.02)
		결과변수										
		항생제 치료기간	MD=-2.35 (95% CI: -4.39, -0.33)									
		항생제 처방률	RD=-0.22 (95% CI: -0.41, 0.61)									
중환자실 입원률		RD=-0.01 (95% CI: -0.04, 0.01)										
사망률(≤6 weeks)	RD=-0.00 (95% CI: -0.01, 0.02)											
결론	프로칼시토닌 검사는 성인 중환자실 입원 환자의 항생제 치료 중단 결정에 사용 시 안전하게 항생제 사용을 감소시킬 수 있음											
AMSTAR	2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	예										
	3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	예										
	4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	예										



Schuetz 등(2011)			
연구	검색 DB	EMBASE, Medline via PubMed, Ovid, Cochrane Central Register of Controlled Trials	
	검색 기간	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EMBASE: 1974-present</li> <li>• MEDLINE via PubMed and Ovid: 1948-present</li> <li>• Cochrane Central Register of Controlled Trials: 1991-2011</li> </ul>	
	대상 질환	일차진료, 응급실 및 중환자실에서 호흡기감염 및 패혈증 성인환자	
	선정 기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• measurement of PCT levels to inform decisions regarding antibiotic therapy (ie, regarding its initiation and/or duration)</li> </ul>	
	제외 기준	진행 중인 연구	
	포함문헌종류	RCT	
	문헌수(환자수)	14(4,467)	
	중재법	PCT guided antibiotic therapy	
	비교대안	Without PCT guided antibiotic therapy	
결과	결과변수	항생제 사용(처방, 기간), 사망, 항생제 부작용	
	주요결과	결과변수(사망률)	
		일차진료	OR 0.13 (95% CI 0.00-6.64)
		응급실	OR 0.95 (95% CI 0.67-1.36)
		중환자실	OR 0.89 (95% CI 0.66-1.20)
전체	OR 0.91 (95% CI 0.73-1.14)		
결론	PCT는 호흡기감염 및 패혈증 성인 환자에게 생존율의 악화 없이 항생제 사용을 효과적으로 감소시킴		
AMSTAR	2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	예	
	3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	예	
	4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	예	

Agarwal 등(2011)									
연구	검색 DB	MEDLINE via OVID, EMBASE via Elsevier							
	검색 기간	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE: 1950-2011.01</li> <li>EMBASE: 1980-2011.01</li> </ul>							
	대상 질환	ICU 환자							
	선정 기준	영어 출판, ICU 환자, PCT efficacy 연구, 주요결과변수 포함							
	제외 기준	Original 연구 아님, RCT아님							
	포함문헌종류	RCT							
	문헌수(환자수)	6(1,476 patients), 1개는 초록							
	중재법	PCT guided antimicrobial therapy							
	비교대안	usual care in ICU							
결과	결과변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primary: 항균제 사용 기간 및 강도(항균제 사용/비사용 기간, 1000patient days당 항균제 사용일, 첫 감염의 항균제 사용기간)</li> <li>Secondary: ICU 입원 기간, 재원기간, 산소호흡기 없는 기간, 감염 재발, 사망률</li> </ul>							
	주요결과	구분	Bouadma 등(2010)	Hochreiter 등(2009)	Layios 등(2009)	Nobre 등(2008)	Schroede 등(2009)	Stolz 등(2009)	
		Days alive off antimicrobials in first 28days	PCT	14.3(9.1)	NR	NR	17.4(7.6)	NR	13(2-21)
			Control	11.6(8.2)	NR	NR	13.6(7.6)	NR	9.5 (1.5-17)
			Absolute difference	2.7 (P<.001)	NR	NR	9.8 (P=.04)	NR	3.5 (P=0.49)
			Relative difference	0.23	NR	NR	0.28	NR	0.37
		Duration of first antimicrobial course, days	PCT	6.1(6.0)	5.9(1.7)	NR	6	6.6(1.1)	NR
			Control	9.9(7.1)	7.9(0.5)	NR	10	8.3(0.7)	NR
			Absolute difference	-3.8 (P<.001)	-2.0 (P<.001)	NR	-3.2 (P=.003)	-1.7 (P<.001)	NR
			Relative difference	-0.38	-0.25	NR	-0.32	-0.21	NR
		Total duration of antimicrobial administration, days	PCT	NR	NR	64%	NR	NR	10(6-16)
			Control	NR	NR	60%	NR	NR	15 (10-23)
			Absolute difference	NR	NR	4%	NR	NR	-5 (P=0.38)
			Relative difference	NR	NR	0.03	NR	NR	-0.33
		Antimicrobial days/1000 patient-days	PCT	653	NR	NR	504	NR	1077
Control	812		NR	NR	655	NR	1341		
Absolute difference	-159 (P<.001)		NR	NR	-151 (P<.001)	NR	-264		
Relative difference	-0.20		NR	NR	-0.23	NR	-0.20		

		• Secondary					
구분		Bouadma 등(2010)	Hochreiter 등(2009)	Layios 등(2009)	Nobre 등(2008)	Schroede 등(2009)	Stolz 등(2009)
Mortality	PCT(%)	65/307 (21)	15/57 (26)	NR	5/31 (16)	3/14 (21)	8/51 (16)
	Control(%)	64/314 (20)	14/53 (26)	NR	6/37 (16)	3/13 (23)	12/50 (24)
	P	>.05	>.05	NR	.74	>.05	.33
Infection relapse	PCT(%)	20/307 (7)	NR	NR	1/31 (3)	NR	NR
	Control(%)	16/314 (5)	NR	NR	1/37 (3)	NR	NR
	P	.45	NR	NR	.70	NR	NR
Duration of ICU stay, days	PCT	15.9 (16.1)	15.5 (12.5)	8 (4-18)	3 (1-18)	16.4 (8.3)	10 (0-18)
	Control	14.4 (14.1)	17.7 (10.1)	7 (4-16)	5 (1-30)	16.7 (5.6)	8.5 (0-18)
	Absolute difference	1.5 (P=.23)	-2.2 (P<.05)	1.0	-2 (P=.03)	-0.3 (P>.05)	1.5 (P=.53)
	Relative difference	0.10	-0.12	0.14	-0.40	-0.02	0.18
Duration of hospital stay	PCT	26.1 (19.3)	NR	NR	14 (5-64)	NR	26 (7-22)
	Control	26.4 (18.3)	NR	NR	21 (5-89)	NR	26 (17-22)
	Absolute difference	-0.3 (P=.87)	NR	NR	-7 (P=.16)	NR	0 (P=.15)
	Relative difference	-0.01	NR	NR	-0.33	NR	0
Days off mechanical ventilation	PCT	16.2 (11.1)	NR	NR	NR	NR	21 (2-24)
	Control	16.9 (10.9)	NR	NR	NR	NR	19 (10-23)
	Absolute difference	-0.7 (P=.47)	NR	NR	NR	NR	2 (P=.46)
	Relative difference	0.04	NR	NR	NR	NR	0.11
결론	PCT는 ICU환자의 항균제 사용, ICU입원 기간을 명백한 부작용 없이 유의하게 감소시킴						
AMSTAR	2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?						예
	3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?						예
	4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?						예

Heyland 등(2011)			
연구	검색 DB	MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, and CINAHL electronic databases and the Cochrane Controlled Trials Register	
	검색 기간	1990-2009 Nov	
	대상 질환	중증의 성인환자	
	선정 기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs</li> <li>• studied adult critically ill patients</li> <li>• compared a PCT-guided strategy to standard care</li> <li>• evaluated the impact on antibiotic therapy</li> <li>• included clinically important outcomes, such as mortality, recurrent infectious complications, and length of stay (LOS).</li> </ul>	
	제외 기준	studies reporting on PCT strategies used outside the ICU	
	포함문헌종류	RCT	
	문헌수(환자수)	5 (947)	
	중재법	PCT-guided strategy	
	비교대안	standard care	
결과	결과변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primary: 28일 사망률, 감염재발</li> <li>• secondary: ICU 재원기간, 총재원기간, 병원사망률, 다중약제저항성 출현, 항생제사용자료</li> </ul>	
	주요결과	결과변수	
		항생제 사용기간	WMD=-2.14(95% CI:-2.51, -1.78)
		병원사망률	RR=1.06 (95% CI:0.86, 1.30)
		ICU 재원기간	WMD=-1.50 (95% CI:-4.50, 1.05)
		총재원기간	WMD=1.86 (95% CI:-4.75, 1.04)
	감염재발	RR=1.26 (95% CI:0.68, 2.35)	
결론	PCT-guided antibiotic 치료법은 항생제 사용 감소와 연관성이 있었으며 일정한 가정 하에서는 전체의료비의 감소로 이어질 수도 있음		
AMSTAR	2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	대답할 수 없음	
	3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	예	
	4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	예	

Kopterides 등(2010)			
연구	검색 DB	Medline, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials	
	검색 기간	Medline: ~2010.4.15.	
	대상 질환	중환자실에서 패혈증 확진 또는 의심환자	
	선정 기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>comparative RCTs that reported on the outcomes of critically ill patients managed with a PCT-guided algorithm vs. routine practice</li> <li>Participants of any age with proven or suspected sepsis were considered.</li> <li>routine practice: the institution and discontinuation of antibiotics guided by standard clinical and laboratory parameters (that is, fever, microbiologic cultures, white blood cell count) without the knowledge of PCT values</li> <li>no limitations regarding the time, country, or language of publications</li> <li>trials conducted in critically ill neonates and children</li> </ul>	
	제외 기준	studies performed outside the ICU, namely in the primary care setting, the emergency department, or the clinic	
	포함문헌종류	RCT	
	문헌수(환자수)	7(n=1131: 성인 1010명, 신생아 121명)	
	중재법	PCT guided antibiotic therapy	
비교대안	routine care		
결과	결과변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>primary: 최초 감염 시 항생제 투여기간, 연구등록 28일후 항생제를 사용하지 않은 기간, 총항생제 사용기간</li> <li>secondary: 28일 사망률(all-cause mortality), 중환자실 또는 병원재원기간, mechanical ventilation 사용하지 않은 기간, 재발/지속감염 및 중복 감염률, 비용</li> </ul>	
	주요결과	결과변수	
		최초감염시 항생제 투여기간	WMD=-2.14(95% CI:-2.48, -1.80)
		항생제 총투여기간	WMD=-4.19(95% CI:-4.98, -3.39)
		항생제 사용하지 않은 기간	OR=2.94 (95% CI:1.92, 3.96)
		28일 사망률	OR=0.93 (95% CI:0.69, 1.26)
		병원 사망률	OR=0.86 (95% CI:0.52, 1.44)
		ICU 재원기간	WMD=-0.49 (95% CI:-1.55, 0.57)
		총재원기간	WMD=-0.13 (95% CI:-1.10, 0.84)
		mechanical ventilation 사용하지 않는 기간	WMD=0.60 (95% CI:-0.64, 1.85)
중복감염률(superinfection rate)	OR=1.13 (95% CI:0.83, 1.54)		
지속/재발감염률	OR=0.97 (95% CI:0.56, 1.69)		
결론	중증 패혈증환자에서 PCT-based algorithm의 시행은 임상적 효과를 저하시키지 않으면서 항생제 노출을 감소시킴		
AMSTAR	2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가?	예	
	3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가?	예	
	4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가?	예	

## 4. 선정 RCT 문헌 자료추출

### 4.1. 검색식

- Ovid-Medline(검색일: 2015.6.12.)
  - ✓ Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

구분		검색전략	결과(건)
Patient	1	sepsis.mp. or Sepsis/	99,201
	2	exp Systemic Inflammatory Response Syndrome/	129,075
	3	systemic inflammatory response syndrome.mp. or Systemic Inflammatory Response Syndrome/	8,595
	4	bacterial infection.mp. or Bacterial Infections/	67,871
	5	or/1-4	206,796
Intervention	6	procalcitonin.mp.	4,831
	7	PCT.mp.	5,483
I total	8	6 or 7	8,288
P&I	9	5 and 8	3,017
Limit	10	limit 9 to (full text and humans and yr="2012 -Current" and "all adult (19 plus years)" and humans) [Limit not valid in Embase; records were retained]	224

## 4.2. 선정 및 배제 문헌

### 가) 선정문헌

구분	선정문헌	비고
1	Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting(Deliberato RO et al., 2013)	-
2	Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial(Annane D et al., 2012)	Prkno 기포함 문헌

나) 배제문헌

구분	배제문헌	배제사유
1	Need for a biomarker to de-escalate antimicrobial empirical therapy	3
2	Trials of biomarker-guided antimicrobial therapy in sepsis: Improvements in trial design require better control groups	3
3	Effects of a procalcitonin-guided protocol on length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock	3
4	Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis	3
5	Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock	3
6	C-reactive protein(CRP) is as useful as procalcitonin(PCT) to reduce antibiotic exposure in critically-ILL patients with sepsis: A randomized clinical trial	3
7	The utility of procalcitonin as a biomarker to predict the duration of antibiotic therapy in adult sepsis patients	3
8	Procalcitonin predicts bacterial co-infection and reduces antibiotic costs	3
9	Role of procalcitonin in guiding antibiotic therapy	3
10	A pilot randomised controlled trial in intensive care patients comparing 7 days' treatment with empirical antibiotics with 2 days' treatment for hospital-acquired infection of unknown origin	2
11	Can procalcitonin levels guide antibiotic therapy in bacterial infections and reduce antibiotic overconsumption without having a negative effect on clinical outcomes?	3
12	Procalcitonin and antibiotic therapy: Can we improve antimicrobial stewardship in the intensive care setting?	3
13	Efficacy of semiquantitatively measured serum procalcitonin as a guide to cessation of antibiotic therapy in septic patients	3
14	Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in the intensive care unit	3
15	Would procalcitonin measurement aid antimicrobial stewardship in a UK district general hospital mixed adult critical care population?	3
16	PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment	2
17	Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients - calculated sample size: 1816 patients	6
18	Placebo Controlled Trial of Sodium Selenite and Procalcitonin Guided Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis (SISPCT)	3
19	The Effect of Semi-quantitative Procalcitonin Assay to The Adequacy of Empirical Antibiotics and Mortality in Septic Patients	3

※ 배제사유

1: 대상군 아님 (suspected sepsis in ICU)

2: 중재법과 비교군 아님

3: RCT 아님

4: 영어나 한국어 문헌이 아닌 경우

5: 사람 대상이 아닌 경우

6: 결과가 없는 경우



## 4.3. 선정 문헌 추출

Deliberato 등(2013), 브라질																																					
연구설계	prospective randomised trial																																				
연구대상	포함기준 미생물적으로 확인된 감염으로 패혈증, 중증패혈증, 또는 패혈속 환자																																				
	제외기준 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 배양 48시간 이전부터 항생제가 투여된 경우, 18세 미만, 임신</li> <li>• 박테리아성 심내막역, 간 또는 뇌 농양, 심부농양, 종격동염, 골수염과 같이 장기간 항생제 투여를 요하는 감염</li> <li>• 바이러스, 기생충, 곰팡이, 또는 마이코박테리아에 의한 중증 감염</li> <li>• 만성 골수염 또는 만성 전립선염과 같이 만성국소감염</li> <li>• ICU 환자가 아닌 경우</li> <li>• 패혈증, 중증 패혈증, 패혈속 의심환자에서 음성배양결과</li> </ul>																																				
- ITT 기준																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>PCT group</th> <th>control group</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>대상수(명)</td> <td>42</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>평균나이(SD)</td> <td>68 (21)</td> <td>62 (19)</td> </tr> <tr> <td>남자(%)</td> <td>24 (57.2%)</td> <td>21 (53.8%)</td> </tr> <tr> <td>SAPS III (SD)</td> <td>56.9 (11.68)</td> <td>53.77 (12.33)</td> </tr> <tr> <td>SOFA (SD)</td> <td>6.29 (2.85)</td> <td>5.38 (3.33)</td> </tr> </tbody> </table>		구분	PCT group	control group	대상수(명)	42	39	평균나이(SD)	68 (21)	62 (19)	남자(%)	24 (57.2%)	21 (53.8%)	SAPS III (SD)	56.9 (11.68)	53.77 (12.33)	SOFA (SD)	6.29 (2.85)	5.38 (3.33)																		
구분	PCT group	control group																																			
대상수(명)	42	39																																			
평균나이(SD)	68 (21)	62 (19)																																			
남자(%)	24 (57.2%)	21 (53.8%)																																			
SAPS III (SD)	56.9 (11.68)	53.77 (12.33)																																			
SOFA (SD)	6.29 (2.85)	5.38 (3.33)																																			
중재군 및 비교군	PCT 검사 간격/기간	0, 5, 7일, 그 이후로는 매 48시간																																			
	PCT 기기	test-sVIDAS®B-R-A-H-M-S PCT from bioMérieux(Rhône, France)																																			
	중재군	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 다음의 경우 항생제 투여 중지를 권고함</li> <li>- 프로칼시토닌 최고치에서 90% 이상 감소</li> <li>- 프로칼시토닌의 절대치가 0.5 ng/ml 미만</li> </ul>																																			
	비교군	의사의 판단에 따름. 다만, ICU 환자는 장기적 항생제 투여를 요하는 특별한 경우가 아닐 경우 14일이상 항생제 투여를 받을 수 없음																																			
추적관찰 기간	항생제 투여 중단, 퇴원, 감염 재발 또는 사망시까지																																				
결과변수	1차 변수	항생제 투여기간																																			
	2차 변수	병원 사망률, 중환자실 사망률, 초기 감염의 재발, CRP 및 PCT 수준, 비용																																			
결과	<table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>PCT group</th> <th>Standard group</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>항생제 투여기간, median(range)</td> <td>10 (3-39)</td> <td>11 (2-45)</td> <td>0.44</td> </tr> <tr> <td>병원사망률, n(%)</td> <td>2 (4.8)</td> <td>4 (10.3)</td> <td>0.42</td> </tr> <tr> <td>ICU 사망률, n(%)</td> <td>1 (2.4)</td> <td>4 (10.3)</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>초기감염 재발, n(%)</td> <td>2 (4.8)</td> <td>1 (2.6)</td> <td>&gt; 0.99</td> </tr> <tr> <td>치료종료시 CRP 수준 mg/L, mean(SD)</td> <td>80.22 (57.94)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>치료종료시 PCT 수준 ng/L, median(range)</td> <td>0.33 (0.05-11)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ICU 재원기간, median(range)</td> <td>3.5 (1-57)</td> <td>3 (1-28)</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>총재원기간, median(range)</td> <td>11 (3-547)</td> <td>11 (2-228)</td> <td>0.70</td> </tr> </tbody> </table>	구분	PCT group	Standard group	p-value	항생제 투여기간, median(range)	10 (3-39)	11 (2-45)	0.44	병원사망률, n(%)	2 (4.8)	4 (10.3)	0.42	ICU 사망률, n(%)	1 (2.4)	4 (10.3)	0.19	초기감염 재발, n(%)	2 (4.8)	1 (2.6)	> 0.99	치료종료시 CRP 수준 mg/L, mean(SD)	80.22 (57.94)			치료종료시 PCT 수준 ng/L, median(range)	0.33 (0.05-11)			ICU 재원기간, median(range)	3.5 (1-57)	3 (1-28)	0.60	총재원기간, median(range)	11 (3-547)	11 (2-228)	0.70
구분	PCT group	Standard group	p-value																																		
항생제 투여기간, median(range)	10 (3-39)	11 (2-45)	0.44																																		
병원사망률, n(%)	2 (4.8)	4 (10.3)	0.42																																		
ICU 사망률, n(%)	1 (2.4)	4 (10.3)	0.19																																		
초기감염 재발, n(%)	2 (4.8)	1 (2.6)	> 0.99																																		
치료종료시 CRP 수준 mg/L, mean(SD)	80.22 (57.94)																																				
치료종료시 PCT 수준 ng/L, median(range)	0.33 (0.05-11)																																				
ICU 재원기간, median(range)	3.5 (1-57)	3 (1-28)	0.60																																		
총재원기간, median(range)	11 (3-547)	11 (2-228)	0.70																																		
결론	미생물학적으로 확인된 감염으로 패혈증, 중증패혈증, 또는 패혈속 중환자에서 프로칼시토닌 검사는 항생제 투여기간, 병원 및 ICU 사망률에 유의한 효과를 보여주지 않음																																				

Deliberato 등(2013), 브라질		
ROB 도구		
비뚤림	판정	판정근거
무작위 배정순서 생성	낮음	A blind randomization scheme was used to follow the 2 study groups closely. Folders were randomly and blindly assigned as "PCT group" or "standard group".
배정순서 은폐	낮음	As soon as we had an eligible patient with informed consent given, 2 of the authors would randomly draw 1 folder from a black box containing 100 folders (50 "PCT group" and 50 "control group").
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	NR
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR
불충분한 결과자료	낮음	ITT 분석
선택적 보고	낮음	사전정의한 결과 모두 보고

Annane 등(2010), 프랑스			
연구설계	multicentre, randomised, controlled, single-blind trial(RCT)		
연구대상	포함기준	중환자실 입실 48시간 이내의 환자 중 전신염증성반응후군이 있으며, 최소 1개 이상의 장기기능장애, 명백한 임상적 감염의 부재, 음성 미생물배양 결과	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임신, 체표면적 15%이상의 화상, 외상, 외래 또는 입원 심장마비 환자</li> <li>• 정형외과 수술 후 상태, 의약품 관련 호중구감소증</li> <li>• 생명유지치료 중단 또는 거부</li> <li>• 명백한 임상적 감염 또는 ICU 직전 항생제 노출이 48시간 이상인 환자</li> </ul>	
	구분	PCT group	control group
	대상수(명)	30	28
	평균나이(SD)	59 (40-67)	54 (46-73)
	남자(%)	24 (80%)	19 (67.9%)
SAPS III (SD)	32.5 (27-47)	43 (32-52)	
SOFA (SD)	9.5 (8.5-11)	10 (8-11)	
중재군 및 비교군	PCT 검사간격/기간	무작위배정 후 6시간, 3일, 5일째에 프로칼시토닌 측정	
	PCT 기기	BRAHMS PCT-sensitive KRYPTOR assay	
	중재군	항생제 치료의 시작 및 중단 모두 프로칼시토닌 수준에 따름 - PCT <0.25 µg/l: antibiotic therapy was not to be started or was to be halted - 0.25 µg/l ≤ PCT <0.5 µg/l: 항생제사용중단 강력권고 - 0.5 µg/l ≤ PCT <5 µg/l: 항생제 사용 권고 - PCT ≥ 5 µg/l: 항생제 사용 강력 권고 - for patients enrolled in the 48-hour postoperative period, the respective PCT cut-offs: <4 µg/l, ≥4 to <9 µg/l and ≥9 µg/l.	
	비교군	의사의 재량에 따라 항생제 치료 시작/중단(환자의 PCT 수준에 대한 정보 없음)	
추적관찰 기간	PCT군: 27 (9-49), 대조군: 33 (11-69)		

Annane 등(2010), 프랑스				
결과변수	1차 변수	무작위배정 5일 후, 항생제 치료를 받고 있는 환자의 비율		
	2차 변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 무작위배정 5일째, ICU 또는 병원 퇴원시 사망여부</li> <li>• 무작위배정 후 항생제 치료를 시작한 환자의 비율</li> <li>• 3일 및 5일째 SOFA 점수</li> <li>• 무작위배정부터 3, 5일 또는 ICU 퇴원까지 감염 획득한 환자의 비율</li> <li>• 재원기간</li> </ul>		
결과	구분	PCT	Control	RR (95%CI)
	5일째 항생제 치료받는 환자(생존자만)	18/27(67%)	21/26(81%)	0.83(0.60 to 1.14)
	항생제 치료기간	5(2-5)	5(3-5)	-
	ICU 퇴원시 사망률	7/31(23%)	10/30(33%)	0.68(0.30 to 1.55)
	ICU 재원기간	22(8-42)	23(10-60)	-
	총재원기간	27(9-49)	33(11-69)	-
	무작위 후 감염	2/18(11%)	3/19(16%)	0.70(0.13 to 3.73)
- 모든 RR 값이 통계적으로 유의하지 않음				
결론	중환자실에서 미생물학적으로 밝혀지지 않은 중증의 패혈증 환자군에서 프로칼시토닌 농도는 지속적으로 증가하였으나 프로칼시토닌 농도가 항생제 노출을 감소시키는 것에 영향을 끼치지 않음			
ROB 도구				
비뚤림	판정	판정근거		
무작위 배정순서 생성	낮음	Patients were randomised in a 1:1 ratio according to a computer-generated list. Randomisation was centralised through a secured website and performed by an independent statistician, and was stratified by the centre and according to whether or not patients underwent surgery in the past 48 h, using permutation blocks, the size of which remained unknown to the investigators.		
배정순서 은폐	낮음	Randomisation was centralised through a secured website and performed by an independent statistician		
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	Masking: Single-Blind Masking of antibiotic therapy was not feasible in this study. In the control arm, patients, physicians, nurses, investigators, study coordinators, the statistician and the sponsor remained blinded to PCT levels throughout the study.		
결과평가에 대한 눈가림	낮음	In the control arm, patients, physicians, nurses, investigators, study coordinators, the statistician and the sponsor remained blinded to PCT levels throughout the study		
불충분한 결과자료	낮음	The analysis was performed according to the intention-to-treat principle.		
선택적 보고	낮음	사전정 의한 결과 모두 보고		

Bouadma 등(2010), 프랑스			
연구설계	multicentre, prospective, parallel-group, open-label trial		
연구대상	포함기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>중환자실 입실 또는 재실동안 박테리아성 감염이 의심되는 성인환자로 아래의 사항 중 하나를 만족하는 경우</li> <li>연구에 참여하기 전 항생제 치료를 받지 않았거나(ICU 입실-연구참여 시간차가 12시간 이내라는 전제 하에) 항생제 투여 24시간이 지나지 않은 환자</li> <li>ICU 재실동안 패혈증이 발생한 환자</li> </ul>	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>18세 미만, 임신부, 중환자실 예상 재원기간이 3일 미만일 경우</li> <li>골수이식 또는 항암치료로 인한 호중구 감소증 (&lt;500 neutrophils per mL)</li> <li>항생제 장기 치료가 필요한 감염인 경우(ie, infective endocarditis, steoarticular infections, anterior mediastinitis after cardiac surgery, hepatic or cerebral abscesses, chronic prostatitis, or infection with Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, or Toxoplasma gondii)</li> <li>생존확률이 희박하거나, SAPS II 점수가 65점 이상인 경우</li> <li>생명유지치료 거부 환자</li> </ul>	
		PCT group	control group
	대상수(명)	307	314
	평균나이(SD)	61.0 (15.2)	62.1 (15.0)
	남자(%)	207 (67%)	204 (65%)
SAPS III (SD)	43.8 (16.1)	43.4 (15.4)	
SOFA (SD)	7.5 (4.4)	7.2 (4.4)	
중재군 및 비교군	PCT 검사간격/기간	치료가 끝날 때까지 매일	
	PCT 기기	Kryptor procalcitonin, Brahms, Hennigsdorf, Germany	
	중재군	<ul style="list-style-type: none"> <li>항생제 치료 시작 관련                             <ul style="list-style-type: none"> <li>PCT &lt;0.25 µg/L: strongly discouraged</li> <li>PCT ≥0.25 and &lt;0.5 µg/L: discouraged</li> <li>PCT ≥0.5 and &lt;1 µg/L: encouraged</li> <li>PCT ≥1g/L: strongly encouraged</li> </ul> </li> <li>항생제 치료 중단 관련                             <ul style="list-style-type: none"> <li>PCT &lt;0.25 µg/L: stopping of antibiotics strongly encouraged</li> <li>PCT 최고농도에서 80%이상 감소 또는 ≥0.25 and &lt;0.5 µg/L: stopping of antibiotics encouraged</li> <li>PCT 최고농도에서 80% 미만 감소 및 ≥0.5 µg/L: continuing of antibiotics encouraged</li> <li>PCT 최고농도보다 증가 및 ≥0.5 µg/L: changing og antibiotics strongly encouraged</li> </ul> </li> </ul>	
	비교군	임상의의 판단 하에 항생제 치료 결정	
추적관찰 기간	60일		
결과변수	1차 변수	20일 및 60일째 사망여부 연구참여 후 28일까지 항생제 투여받지 않은 기간	
	2차 변수	재발 또는 중복감염 비율(1-28일), 기계환기(mechanical ventilation) 사용하지 않은 기간(1-28일), SOFA 점수(1, 7, 14, 21, 28일), ICU 및 총재원기간, 각 항생제에 대하여 days of exposure/1000 inpatient days, 감염부위에 따른 항생제 치료기간 다중약물내성 발생 비율(1-28일)	

Bouadma 등(2010), 프랑스					
결과	구분	PCT-based algorithm	Control	between-group absolute difference	p-value
	28일 사망률	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 to 6.2)	NA
	60일 사망률	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 to 9.7)	NA
	항생제 비치료 기간	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<.0001
	재발	20 (6.5%)	16 (5.1%)	1.4% (-2.3 to 5.1)	0.45
	중복감염	106 (34.5%)	97 (30.9%)	3.6% (-3.8 to 11.0)	0.29
	기계환기 미사용기간	16.2 (11.1%)	16.9 (10.9%)	-0.7(-2.4 to 1.1)	0.47
	ICU 재실기간	15.9 (16.1)*	14.4 (14.1)*	1.5 (-0.9 to 3.9)	0.23
	총재원기간	26.1 (19.3)*	26.4 (18.3)*	-0.3 (-3.2 to 2.7)	0.87
	최초 감염의 항생제 치료기간(전체)	6.1 (6.0)*	9.9 (7.1)*	-3.8 (-4.8 새 -2.7)	<.0001
*: Mean(SD)					
결론	박테리아성 감염이 의심되는 비수술 중환자실 환자에서 프로칼시토닌 수준에 따른 항생제 조절 방법은 부작용의 증가없이 항생제 노출을 감소시킬 수 있었음				
ROB 도구					
비뚤림	판정	판정근거			
무작위 배정순서 생성	낮음	An independent, centralised, computer-generated randomisation sequence (CleanWeb, Telemedicine, Technologies, Boulogne, France) was used. Patients were stratified by centre with random block sizes of 2, 4, or 6.			
배정순서 은폐	높음	The patient's initials and date of birth were entered and then the patient's allocation was assigned.			
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	investigators were masked to assignment before, but not after, randomisation, as per our open-label design.			
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Although treatment assignments were not masked, all investigators were unaware of aggregate outcomes during the study, and primary endpoints were strictly defined and not patient-reported.			
불충분한 결과자료	낮음	A worst-case imputation method was used for missing data to conform with the intention-to-treat analysis.			
선택적 보고	낮음	사전정의한 결과 모두 보고			

Hochreiter 등(2009), 독일				
연구설계	randomized, open, prospective, controlled trial (RCT)			
연구대상	포함기준	박테리아성 감염이 확인되었거나 박테리아성 감염이 매우 의심되는 환자 중 항생제 치료 시작 시점에서 SIRS 기준 중 최소 2가지 이상 만족하는 환자		
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 다음 중 하나라도 해당되는 환자                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 환자동의서 거부</li> <li>- 항생제 치료가 ICU 재실 전에 시작된 환자</li> <li>- 치료제한이 있는 환자</li> </ul> </li> </ul>		
	구분	PCT group	control group	
	대상수(명)	57	53	
	평균나이(SD)	67.3 (14.4)	66.6 (15.5)	
남자(%)	29 (51%)	29 (55%)		
SAPS III (SD)	40.1 (17.1)	40.5 (15.1)		
SOFA (SD)	NA	NA		
중재군 및 비교군	PCT 검사 간격/기간	매일		
	PCT 기기	BRAHMS Aktiengesellschaft, Hennigsdorf, Germany		
	중재군	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 아래의 경우 항생제 치료 중단                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- if clinical signs and symptoms of infection improved and PCT decreased to less than 1 ng/ml</li> <li>- if the PCT value was more than 1 ng/ml, but had dropped to 25 to 35% of the initial value over three days.</li> </ul> </li> </ul>		
	비교군	standard regimen: 8일동안 항생제 치료		
추적관찰 기간	PCT군: 15.5 ± 12.5일 대조군: 17.7 ± 10.1일			
결과변수	1차 변수	ICU 재실기간 항생제 치료기간		
	2차 변수	NR		
결과	구분	PCT-based algorithm	Control	p-value
	항생제 치료기간	5.9 (1.7)	7.9 (0.5)	<.001
	ICU 재실기간	15.5 (12.5)	17.7 (10.1)	0.046
결론	외과 중환자실 환자에서 프로칼시토닌의 모니터링은 항생제 치료를 조정할 수 있는 유용한 도구임			
ROB 도구				
비뚤림	판정	판정근거		
무작위 배정순서 생성	불확실	randomly assigned		
배정순서 은폐	불확실	NR		
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	NR		
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR		
불충분한 결과자료	불확실	NR		
선택적 보고	낮음	사전정의한 결과 모두 보고		

Jensen 등(2011), 덴마크					
연구설계	RCT				
연구대상	포함기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18세 이상</li> <li>• ICU 입원으로부터 24시간 이내 등록된 환자</li> <li>• ICU 예상 재원기간이 24시간 이상인 환자</li> </ul>			
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 빌리루빈 수치가 높은 환자 (40 mg/dL) 또는 트리글리세라이드 수치가 높은 환자 (1000 mg/dL)</li> <li>• 혈액검사 결과 빌리루빈 및 트리글리세라이드 수치가 높아질 것으로 예상되는 환자</li> </ul>			
	구분	PCT group	control group		
	대상수(명)	604	596		
	평균나이(median, IQR)	67 (58-76)	67 (58-75)		
	남자(%)	330 (54.6%)	333 (55.9%)		
APCHE II(IQR)	18 (13-25)	18 (13-24)			
중재군 및 비교군	PCT 검사간격/기간	매일			
	PCT 기기	Kryptor-PCT (Brahms Diagnostica, Hennigsdorf, Germany)			
	중재군	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상지침에 따른 치료 + 프로칼시토닌 수준에 따른 알고리즘(alert procalcitonin 또는 nonalert procalcitonin)</li> <li>• Alert procalcitonin: PCT <math>\geq</math> 1.0ng/mL 및 전날 수치 대비 최소 10%가 감소하지 않은 경우</li> </ul>			
	비교군	임상지침에 따른 standard care			
추적관찰 기간	최종 환자 모집 후 216일(사망확인)				
결과변수	1차 변수	28일내 사망(all cause)			
	2차 변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICU 재원기간</li> <li>• 패혈증 관련 합병증 또는 장기 기능장애(APACH II)</li> <li>• ventilator 사용기간</li> <li>• 감염비율(28일 또는 퇴원 시)</li> </ul>			
결과		PCT	control	HR	p value
	28일내 사망(%)	190 (31.5)	191 (32.0)	0.98 (0.83-1.16)	0.83
	ICU 재원기간 (median, IQR)	6 (3-12)	5 (3-11)	-	0.004
	Ventilator 기간(%)	3,569 (65.5)	2,861 (60.7)	absolute difference -4.9%(-6.7 to -3.0)	<0.001
결론	PCT 수치에 따른 항생제 치료는 생존율을 향상시키지 않으며, 장기 손상의 위험과 중환자실 재원기간을 늘리는 것으로 나타나, 본 임상시험에 사용된 PCT 수치에 따른 치료방법은 권고되지 않음				
ROB 도구					
비뚤림	판정	판정근거			
무작위 배정순서 생성	낮음	computerized algorithm created by the database manager with concealed block size			
배정순서 은폐	낮음	entered in an encrypted screening form in a password protected Web site			
참여자/연구자에 대한 눈가림	낮음	investigators were masked to assignment before randomization			
결과평가에 대한 눈가림	낮음	Investigators, treating physicians, and the coordinator were unaware of outcomes during the study as were all procalcitonin measurements in the standard-of care-only (control) group			
불충분한 결과자료	낮음	ITT분석			
선택적 보고	낮음	사전정의한 결과 모두 보고			

Nobre 등(2008), 스위스																				
연구설계	RCT																			
연구대상	포함기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 중증의 패혈증 또는 패혈속으로 ICU에 입원한 환자</li> <li>• ICU 재원기간 중 중증의 패혈증 또는 패혈속이 발병한 환자</li> </ul>																		
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 미생물학적으로 기록된 감염(Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Listeria spp., Legionella pneumophila, Pneumocystis jiroveci, or Mycobacterium tuberculosis)으로 장기간 항생제 치료가 일반치료인 경우</li> <li>• 바이러스 또는 기생충(예. 출혈열, 말라리아)로 인한 중증의 감염</li> <li>• 장기간 항생제 치료가 요구되는 전염성 질환(박테리아성 심내막염, 뇌농양, 심부농양)</li> <li>• 연구 등록 전 항생제 치료 기간이 48시간 이상인 경우</li> <li>• 만성, 국부 감염(예. 만성 골수염)</li> <li>• 중증의 면역약화 환자(HIV 감염, CD4 200 cells/mm<sup>3</sup> 미만, 호중성 백혈구 감소증, 장기이식후 면역억제제 치료 등)</li> <li>• 생명유지 거부, 임상적으로 패혈증 의심이나 항생제 치료 부재인 환자</li> </ul>																		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• per-protocol analysis</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>PCT group</th> <th>control group</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>대상수(명)</td> <td>31</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>평균나이(SD)</td> <td>64.0 (12.3)</td> <td>66.9 (13.8)</td> </tr> <tr> <td>남자(%)</td> <td>21 (67.7%)</td> <td>25 (67.6%)</td> </tr> <tr> <td>SAPS III (mean, SD)</td> <td>68.5 (12.1)</td> <td>70.1 (13.1)</td> </tr> <tr> <td>SOFA (mean, SD)</td> <td>6.4 (3.3)</td> <td>6.6 (3.0)</td> </tr> </tbody> </table>		구분	PCT group	control group	대상수(명)	31	37	평균나이(SD)	64.0 (12.3)	66.9 (13.8)	남자(%)	21 (67.7%)	25 (67.6%)	SAPS III (mean, SD)	68.5 (12.1)	70.1 (13.1)	SOFA (mean, SD)	6.4 (3.3)	6.6 (3.0)
	구분	PCT group	control group																	
대상수(명)	31	37																		
평균나이(SD)	64.0 (12.3)	66.9 (13.8)																		
남자(%)	21 (67.7%)	25 (67.6%)																		
SAPS III (mean, SD)	68.5 (12.1)	70.1 (13.1)																		
SOFA (mean, SD)	6.4 (3.3)	6.6 (3.0)																		
중재군 및 비교군	PCT 검사 간격/기간	매일																		
	PCT 기기	Kryptor-PCT (Brahms Diagnostica, Hennigsdorf, Germany)																		
	중재군	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCT &lt; 1.0 µg/L: 3일째에 PCT 수치 재확인하여 PCT &lt; 0.1 µg/L이면 항생제 중지 권고</li> <li>• PCT &gt; 1.0 µg/L: 5일째에 PCT 수치 재확인하여 다음 중 하나에 해당될 때에는 항생제 중지 권고</li> <li>• baseline 최대수치에서 90% 이상 감소 시, PCT 수치가 0.25ng/mL 이하일 때</li> </ul>																		
	비교군	standard care																		
추적관찰 기간	28일																			
결과변수	1차 변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항생제 사용기간</li> <li>• 항생제 노출일(per 1,000 inpatient days)</li> <li>• 항생제없이 생존기간</li> </ul>																		
	2차 변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28일내 사망(all cause)</li> <li>• 병원 사망률</li> <li>• ICU 및 중재원기간</li> <li>• 임상적 치유(clinical cure)</li> <li>• 최초 감염의 재발</li> <li>• 원내 중복감염</li> </ul>																		



Nobre 등(2008), 스위스					
결과	구분	PCT	control	p value	RR(표준편차)
	항생제 사용 기간 (median, range)	6(3-34)	9.5(2-33)	0.15	2.6(-0.3 to 5.5)
	총항생제노출일/1000일	541	644	0.07	1.1(0.9 to 1.3)
	항생제없이 생존기간 (mean,SD)	15.3(8.9)	13(8.2)	0.28	2.3(-5.9 to 1.8)
	임상적 치유(%)	31(79.4%)	32(80%)	0.82	1.0(0.6 to 1.8)
	28일내 사망(%)	8(20.5)	8(20)	0.82	0.9(0.6 to 1.7)
	감염 재발율(%)	1(2.6)	1(2.5)	0.74	1.0(0.2 to 4.1)
	ICU 재원기간 (median, range)	4(1-21)	7(1-91)	0.02	4.6(1.0 to 8.2)
결론	PCT 수치에 따른 항생제 치료는 항생제 치료기간을 단축시키는 것으로 나타남				
ROB 도구					
비뚤림	판정	판정근거			
무작위 배정순서 생성	낮음	computer-based random number generation			
배정순서 은폐	낮음	Allocation was issued using opaque, sealed, numbered envelopes			
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	-			
결과평가에 대한 눈가림	불확실	-			
불충분한 결과자료	낮음	ITT분석			
선택적 보고	낮음	사전정의한 결과 모두 보고			

Schroeder 등(2009), 독일			
연구설계	RCT		
연구대상	포함기준	복부 수술 후 ICU에서 중증패혈증 진단에 따른 항생제 치료를 받는 환자 (중증패혈증 기준: ACCP/SSCM consensus of 1992 정의 따름)	
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>중증패혈증 기준(ACCP/SSCM) 부적합</li> <li>포함기준 부적합</li> <li>동의 거절</li> <li>이미 ICU 입원하여 항생제 치료 받은 환자</li> </ul>	
	구분	PCT group	control group
	대상수(명)	14	13
	평균나이(SD)	69.3±10.6	68.4±13.7
	남자(%)	57.1	53.8
SAPS II (SD)	45.6±18.5	53.7±14.7	

Schroeder 등(2009), 독일				
	SOFA max (SD)	7.3±3.5	8.3±4.2	
중재군 및 비교군	PCT 검사 간격/기간	매일		
	PCT 기기	BRAHMS PCT LIA@(B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft, Hennigsdorf, Germany)		
	중재군	항생제 중지 - clinical sign 및 패혈증 증상이 완화되고 - PCT <1ng/mL 이거나 PCT 초기값의 25-35%로 3일 연속 떨어진 경우		
	비교군	standard care (clinical sign & empiric rules)		
추적관찰 기간	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCT군: 16.4±8.3일</li> <li>• 대조군: 16.7±5.6일</li> </ul>			
결과변수	1차 변수	• 항생제 치료기간 및 비용		
	2차 변수	• 사망률, ICU 재원 기간, 기저질환		
결과	구분	PCT group	control group	p value
	ICU 재원기간	16.4±8.3	16.7±5.6	N.S
	퇴원시 생존	11	10	N.S
	퇴원시 사망	3	3	
	복막염 진단	10	9	N.S
	폐렴 진단	4	4	
	항생제 치료기간(일)	6.6±1.1	8.3±0.7	<0.001
	항생제 치료비용	대조군 대비 17.8% 감소	-	<0.001
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N.S: Not significant</li> <li>- PCT농도: 두 군간 차이 없음.</li> <li>- CRP(C-reactive protein): 두 군간 차이 없음.</li> </ul>				
결론	PCT 모니터링은 복부 수술 후 중증 패혈증에 의한 ICU 입원 환자의 항생제 치료에 도움이 됨. 응급 치료에서 미생물 저항성과 비용에 이득이 되는 최적의 항생제 치료법이 될 수 있음.			
ROB 도구				
비뚤림	판정	판정근거		
무작위 배정순서 생성	불확실	randomly assigned라는 표현만 있음		
배정순서 은폐	불확실	NR		
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	Independent from the study protocol, the physician in charge was always free to decide to continue or change the antibiotic regimen upon clinical judgement.		
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR		
불충분한 결과자료	낮음	ITT분석		
선택적 보고	낮음	사전정 의한 결과 모두 보고		

Svobda 등(2007), 체코				
연구설계	randomised, controlled, single centre (RCT)			
연구대상	포함기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 수술시간 2시간 이상의 주요 복부 수술 또는 다발성 외상 수술 후 중증 패혈증 환자, 18세 이상</li> <li>• 중증 패혈증: The American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definition에 따른 패혈증 &amp; 장기 기능장애와 저관류(hypoperfusion)</li> <li>• 24시간 이내 패혈증 증상 발생</li> <li>• 중증 패혈증 증상: 심혈관부전, 호흡부전, 지속적 핍뇨증, 응고장애, 대사성산증</li> </ul>		
	제외기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 화학적 또는 화상에 의한 외상 환자</li> <li>• 사망이 임박한 상태의 환자</li> <li>• 생명유지치료 거부 환자</li> </ul>		
	구분	PCT group	control group	
	대상수(명)	38	34	
	평균나이(range)	43 (19-88)	49 (20-86)	
남자(%)	61	68		
APACHE II(SD)	15.7 (7.9)	17.3 (9.3)		
중재군 및 비교군	PCT 검사 간격/기간	중증 패혈증 발생 후 일주일간은 매일, 그 이후 3일에 한번		
	PCT 기기	PCT-Q, Brahms, Hennigsdor, Germany		
	중재군	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCT &gt;2 ng/mL: 균혈증 구분, 항생제와 카테터 교체</li> <li>• PCT ≤2 ng/mL: 즉각적인 초음파 또는 CT 후 수술적 배출 치료, 재수술 (국소 감염이 확인될 때)</li> </ul>		
	비교군	일반치료: 넓은 범위 항생제, 혈관 내 카테터 교체		
추적관찰 기간	28일			
결과변수	1차 변수	ICU 재원기간, ventilator 기간, 28일내 사망(all cause)		
	2차 변수	패혈증 관련 합병증 또는 장기 기능장애(SOFA)		
결과	구분	PCT group	control group	p value
	ICU 재원기간	16.1±6.9	19.4±8.9	0.09
	Ventilator 기간	10.3±7.8	13.9±9.4	0.08
	28일내 사망(%)	10(26)	13(38)	0.28
	SOFA(5일간 평균)	7.9±2.8	9.3±3.3	0.06
결론	국소감소를 구분하는 추가적인 마커로서 PCT를 사용한 환자의 복합적 장기 손상 정도를 감소시키는 경향을 확인			
ROB 도구				
비뚤림	판정	판정근거		
무작위 배정순서 생성	낮음	randomly assigned by means of computer generated random number table.		
배정순서 은폐	낮음	Treatment regimens were included in opaque sealed numbered envelopes and envelope with the lowest number was always used for consecutive patients.		
참여자/연구자에 대한 눈가림	불확실	NR		
결과평가에 대한 눈가림	불확실	NR		
불충분한 결과자료	낮음	ITT분석		
선택적 보고	낮음	사전정의한 결과 모두 보고		

## 5. 전향적 다기관 무작위임상시험 증례 기록지

패혈증 환자에서 혈청 프로칼시토닌 측정이 항생제 치료기간과 치료비용에 미치는 영향: 전향적 다기관 무작위배정 임상시험 연구	
연구대상자 initial:	연구대상자 식별 번호:
Enroll date: ___/___/___ (YYYY/MM/DD)	Randomization: <input type="checkbox"/> PCT <input type="checkbox"/> Routine care

### 증례 기록지 (Case Report Form)

1. 연구대상자 선정기준 및 제외기준 Y / N

1) 선정기준

- 패혈증이 의심되거나 진단되고 중환자실에 입실하는 19세 이상의 성인환자
- 세균성 감염의 의심 또는 진단으로 항생제치료를 시작한 지 48시간이 지나지 않은 환자

2) 제외기준

- 18세 이하의 소아환자 또는 일산부
- 항생제 투여 후 48시간 이상 경과된 환자
- 임상적으로 3주 이상의 장기간 항생제 투여가 필요한 환자
- 중증 면역저하 환자 및 장기 이식 후 면역억제제 복용 중인 환자
- DNR 등의 치료에 제한을 둔 환자

2. 연구대상자의 기초자료

1) 생년월일:

2) 신장: \_\_\_\_\_ cm, 체중: \_\_\_\_\_ kg (predicted B.Wt \_\_\_\_\_kg)<sup>1</sup>

3) 기저질환

Diabetes	Y/N <input type="checkbox"/>	Hypertension	Y/N <input type="checkbox"/>
Cardiovascular disease	Y/N <input type="checkbox"/>	Chronic lung disease	Y/N <input type="checkbox"/>
Chronic renal disease	Y/N <input type="checkbox"/>	Chronic hepatic disease	Y/N <input type="checkbox"/>
Metastatic solid cancer	Y/N <input type="checkbox"/>	Nursing home residents	Y/N <input type="checkbox"/>

Charlson comorbidity index: \_\_\_\_\_

4) Hospital admission 날짜/시간 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ (YYYY/MM/DD) / \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ (hh:mm)

5) ICU admission 날짜/시간 \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ (YYYY/MM/DD) / \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ (hh:mm)

6) Severity scores at ICU admission

- APACHE II: \_\_\_\_\_

- SOFA score at ICU admission: total \_\_\_\_\_ (SOFA score 항목)

PF ratio	PLT count	Bilirubin	Cardiovascular	GCS	Renal

7) MV applied: Y/N

<sup>1</sup> PBW 산출식

Male: Wt[kg] = 50.0 + 0.91(Ht[cm] - 152.4)

Female: Wt[kg] = 45.5 + 0.91(Ht[cm] - 152.4)

패혈증 환자에서 혈장 프로칼시토닌 측정이 항생제 치료기간과 치료비용에 미치는 영향: 전향적 다기관 무작위배정 임상시험 연구	
연구대상자 initial:	연구대상자 식별 번호:
Enroll date: ____/____/____ (YYYY/MM/DD)	Randomization: <input type="checkbox"/> PCT <input type="checkbox"/> Routine care

Mode:  VCV,  PCV,  PSV,  others \_\_\_\_\_

PEEP: \_\_\_\_ cmH<sub>2</sub>O, Pplat: \_\_\_\_cmH<sub>2</sub>O, Tidal volume: \_\_\_\_ (\_\_\_\_ml/kg of pred BWt)

8) RRT applied: Y/N /

### 3. Initial Characteristics of Infection (sepsis)

#### 1) Source of sepsis (infection)

- Pulmonary             Abdominal             Urinary             Skin/soft tissue  
 Catheter-related     Others                 Unknown

#### 2) Type of infection

- Community-acquired  
 Healthcare-associated
  - recent history of hospitalization for  $\geq 2$  days in the preceding 90 days
  - residence in a nursing home or long-term care facility
  - recent antibiotic therapy, intravenous chemotherapy, or wound care within the past 30 days of the current infection
  - attendance at a hospital or hemodialysis clinic Hospital-acquired: developed 48 hours or more after admission

패혈증 환자에서 혈청 프로칼시토닌 측정이 항생제 치료기간과 치료비용에 미치는 영향: 전향적 다기관 무작위배정 임상시험 연구	
연구대상자 initial:	연구대상자 식별 번호:
Enroll date: ____/____/____ (YYYY/MM/DD)	Randomization: <input type="checkbox"/> PCT <input type="checkbox"/> Routine care

4. Characteristics at Day 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13

- Laboratory result

	Day1	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 11	Day 13
PCT 검사 시행일시 (YYYY/MM/DD)/(hh:mm)							
PCT 수치							
PCT Guidelines for antibiotic use							
1. 항생제 투여 중단 강력 권고							
2. 항생제 투여 중단 권고							
3. 항생제 투여 지속 권고							
4. 항생제 종류 변경 권고							
BT (peak within 24hr):							
Laboratory							
WBC							
Lactate							
CRP							
APACHE II							
SOFA score							
Total							
PF ratio							
PLT count							
Bilirubin							
Cardiovascular							
GCS							
Renal							
PCT Guidelines for antibiotic use: 1. PCT<0.25µg/L: 2. 최대농도로부터 80% 이상 감소 혹은 0.25 µg/L≤PCT<0.5 µg/L 3. 최대농도로부터 80% 미만 감소 및 PCT≥0.5 µg/L 4. 최대농도에 비해 증가 및 PCT≥0.5 µg/L							

- Other treatments

	시작일 (YYYY/MM/DD)	종료일 (YYYY/MM/DD)	종류	Dose	사유
Vasopressor					
Steroid					
ECMO					
RRT					

패혈증 환자에서 혈청 프로칼시톤 D 측정이 항생제 치료기간과 치료비용에 미치는 영향: 전향적 다기관 무작위배정 임상시험 연구  
 연구대상자 Initial: \_\_\_\_\_ 연구대상자 식별 번호: \_\_\_\_\_  
 Email date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (YYYY/MM/DD) Randomization:  PCT  Routine care

5. History of antibiotic use

항생제명/사용기간	투여시작		투여종료	
	일시 (YYYY/MM/DD)/(hh:mm)	사유	일시 (YYYY/MM/DD)/(hh:mm)	사유
Carbapenem				
3rd cephalosporin				
Cefepime				
Expanded-spectrum penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor				
Levofloxacin				
Ciprofloxacin				
Moxifloxacin				
Aminoglycoside (~mycin, ~micin)				
Glycopeptide (vancomycin OR telcoplanin)				
Tigecycline (용량 기입)				
Colistin (용량기입 / route 1, IV OR 2, Inhaled)				
TMP/SMX				
Linezolid				
Piperacillin/tazobactam				
others (성분명 : )				
others (성분명 : )				
others (성분명 : )				

4

**항생제 투여 시작 및 중단 사유**

1. Initial treatment
2. PCT < 0.25  $\mu$ g/L
3. 최대농도로부터 80% 이상 감소 혹은 0.25  $\mu$ g/L  $\leq$  PCT < 0.5  $\mu$ g/L
4. 최대농도로부터 80% 미만 감소 및 PCT  $\geq$  0.5  $\mu$ g/L
5. 최대농도에 비해 증가 및 PCT  $\geq$  0.5  $\mu$ g/L
6. 임상적 악화
7. 임상적 호전
8. 새로운 균 동정:
9. 균 음전
10. 기타: (사유 입력)  
(예, 배양 음성 등)

패혈증 환자에서 혈청 프로칼시토닌 측정이 항생제 치료기간과 치료비용에 미치는 영향: 전향적 다기관 무작위배정 임상시험 연구	
연구대상자 initial:	연구대상자 식별 번호:
Enroll date: ____/____/____ (YYYY/MM/DD)	Randomization: <input type="checkbox"/> PCT <input type="checkbox"/> Routine care

**6. Characteristics at the Day of stopping antibiotics**

- Day of stopping antibiotics: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Body temperature (peak within 24hr): \_\_\_\_\_
- Laboratory: WBC \_\_\_\_\_, Lactate \_\_\_\_\_, CRP \_\_\_\_\_
- SOFA score: \_\_\_\_\_

PF ratio	PLT count	Bilirubin	Cardiovascular	GCS	Renal

**7. Final Characteristics of Infection (sepsis)**

1) Classification of infection (sepsis)<sup>2</sup>

- Microbiologically documented infection
- Clinically documented infection
- Possible infection (all other situations)
- Absence of infection (SIRS, but not sepsis)

2) Appropriacy of initial antibiotics (약제감수성 검사 결과 또는 진료지침의 권고에 따라 결정)

- Appropriate
- Inappropriate
- N/A

3) Cultured pathogen: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (YYY/MM/DD)

- Respiratory: \_\_\_\_\_
- Blood: \_\_\_\_\_
- Urine: \_\_\_\_\_
- Catheter: \_\_\_\_\_
- Others: \_\_\_\_\_

4) MDR pathogen Y/N /

- MRSA
- Carbapenem 내성 Acinetobacter
- Carbapenem 내성 Pseudomonas
- 3세대 cephalosporin 내성 Enterobacteriaceae
- Carbapenem 내성 Enterobacteriaceae
- Stenotrophomonas maltophilia 또는 Burkholderia cepacia

<sup>2</sup> Classification of infection (sepsis)

-microbiologically documented infection: presence of a clinical or radiological infectious focus, or both, and pathogen identification  
 -clinically documented infection: presence of a clinical or radiological infectious focus, or both, without causative pathogen identification  
 -absence of infection: absence of a clinical or radiological infectious focus, or both, and antibiotics given for <2 days  
 -possible infection: all other situations



패혈증 환자에서 혈청 프로칼시토닌 측정이 항생제 치료기간과 치료비용에 미치는 영향: 전향적 다기관 무작위배정 임상시험 연구	
연구대상자 initial:	연구대상자 식별 번호:
Enroll date: ___/___/___ (YYYY/MM/DD)	Randomization: <input type="checkbox"/> PCT <input type="checkbox"/> Routine care

- 5) superinfection<sup>3</sup> Y/N /   
 If Yes, 날짜: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (YYYY/MM/DD)  
 Cultures: \_\_\_\_\_

## 8. Outcomes

- 1) 중도탈락 Y/N /   
 If Yes, 중도탈락 날짜: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (YYYY/MM/DD)  
 중도탈락 사유:  바이러스/기생충/곰팡이/결핵 등 세균감염이 아닌 경우  
 세균 감염 중 Pseudomonias, Acinetobacter baumannii 등  
 3주 이상의 항생제 치료가 필요한 경우  
 항생제 중단 전 전원 환자  
 동의서 취소

If NO, go to the next question.

- 2) Duration of antibiotic therapy (first episode of infection): \_\_\_\_\_days  
 3) Clinical response to treatment for infection (sepsis)  
 Success  
 Failure  
 Relapse after treatment<sup>4</sup>  
 - 날짜: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (YYYY/MM/DD)  
 Indeterminate (사유: \_\_\_\_\_)  
 4) ICU discharge (날짜: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  alive  dead (ICU LOS \_\_\_\_\_days)  
 5) Hospital discharge (날짜: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)  alive  dead (Hospital LOS \_\_\_\_\_days)  
 6) 사망일: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (YYYY/MM/DD) 사망원인: \_\_\_\_\_  
 7) Ventilator days (if available): \_\_\_\_\_ days

작성	이름: _____ (서명 _____) 날짜: ___/___/___, 책임연구자 확인: _____
----	---

<sup>3</sup> Superinfection: isolation from the same or another site of one or more pathogens different from that identified during the first infectious episode, together with clinical signs or symptoms of infection

<sup>4</sup> Relapse after treatment: 항생제 종료 후 48시간 경과 후 같은 부위에서 같은 원인균 배양

## 6. 패혈증 관련 항생제 목록

일반명	주성분코드	최저 상한액(원)
amikacin sulfate	106804BIJ	740
amoxicillin	108101ACH	44
	379800ASY	36
	379900ASY	77
	380000ATB	333
	108201BIJ	1,031
amoxicillin sodium	310400ASY	36
	310500ATB	145
	310600ATB	159
	310700ATB	319
	328900BIJ	1,397
	329000BIJ	2,793
	358500ASY	50
	381300BIJ	3,079
	381400BIJ	905
	381500BIJ	1,997
	440100ATB	613
	462000ATB	327
	467200ATB	203
	467300ATB	253
	467400ATB	390
ampicillin sodium	467600ATB	127
	328600BIJ	2,807
	108603BIJ	1,053
	328500BIJ	1,828
azithromycin	112702ASY	229
	439901BIJ	14,788
aztreonam	113001BIJ	11,761
cefaclor	125202ASY	38
cefadroxil	125304ACH	165
cefamandole nafate	125402BIJ	1,626
cefatrizine propylene glycol	125601ACH	239
cefazolin sodium	125704BIJ	663
cefbuperazone sodium	125802BIJ	4,587
cefcapenepivoxilhcl	474402ATB	484
cefdinir	125901AGN	743

cefditoren pivoxil	126001AGN	1,098
cefepime hcl	126103BIJ	5,356
cefetamet pivoxil hcl	126201ATB	1,317
cefixime	126302APD	531
cefmenoxime hcl	126401BIJ	6,224
cefmetazole sodium	126503BIJ	6,414
	468100BIJ	8,468
cefminox sodium	126602BIJ	3,554
cefodizime	126701BIJ	8,344
cefonicid sodium	126801BIJ	3,363
	126902BIJ	6,302
	329900BIJ	6,133
	371300BIJ	2,850
cefoperazone sodium	463100BIJ	9,527
	127102BIJ	6,879
	127203BIJ	2,929
cefotaxime sodium	127302BIJ	2,804
	465400BIJ	10,913
cefoxitin sodium	127501BIJ	4,437
cefpiramide sodium	127701BIJ	7,213
cefpodoxime proxetil	127903ASY	72
cefprozil	128002ASY	89
cefroxadine	128101ACH	704
cefsulodin sodium	128201BIJ	12,735
ceftazidime	128301BIJ	4,784
cefteram pivoxil	128401ATB	316
ceftezole sodium	128503BIJ	1,333
ceftibuten	128602ACH	1,130
	128702BIJ	2,201
	128805BIJ	8,244
	468200BIJ	12,470
ceftizoxime sodium	478500BIJ	18,923
	128903ATB	346
cefuroxime axetil	129003BIJ	1,115
cefuroxime sodium	129402ACH	127
cephalexin	129701BIJ	1,574
cephalothin sodium	130003BIJ	3,081
cephazedone sodium	329300BIJ	5,176
cilastatin sodium	329400BIJ	9,268
cilastatin sodium	466100BIJ	18,211

ciprofloxacin hcl	134109ATB	1,039
clarithromycin	134905ASY	149
clindamycin phosphate	135603BIJ	1,273
colistin sodium methanesulfonate(as colistin)	484201BIJ	22,610
doripenem monohydrate	593201BIJ	8,874
fosfomycin sodium	163302BIJ	4,411
fosfomycin trometamol	163401APD	1,027
gentamicin sulfate	165103BIJ	234
imipenem monohydrate	329300BIJ	5,176
	329400BIJ	9,268
	466100BIJ	18,211
isepamicin sulfate	177702BIJ	5,787
levofloxacin	183206BIJ	21,562
linezolid	412901BIJ	38,500
lomefloxacin hcl	184904ATB	688
meropenem	190704BIJ	24,557
moxifloxacin hcl	380303BIJ	15,748
nafcillin sodium	360801BIJ	2,532
netilmicin sulfate	200703BIJ	1,434
piperacillin sodium	213104BIJ	4,931
	329500BIJ	5,044
	329600BIJ	7,417
	433300BIJ	7,739
	453200BIJ	10,626
pivoxil sulbactam	379800ASY	36
	379900ASY	77
	380000ATB	333
	379800ASY	36
	379900ASY	77
	380000ATB	333
potassium clavulanate	310400ASY	36
	310500ATB	145
	310600ATB	159
	310700ATB	319
	328900BIJ	1,397
	329000BIJ	2,793
	329700BIJ	4,250
	329800BIJ	8,470
	358500ASY	50
440100ATB	613	

	462000ATB	327
	467200ATB	203
	467300ATB	253
	467400ATB	390
	467600ATB	127
roxithromycin	225304ASS	83
sisomicin sulfate	227903BIJ	1,519
spiramycin	230901ATB	
	311000ATB	96
sulbactam sodium	328600BIJ	2,807
	329900BIJ	6,133
	381300BIJ	3,079
	381400BIJ	905
	381500BIJ	1,997
	328500BIJ	1,828
	371300BIJ	2,850
	433300BIJ	7,739
	453200BIJ	10,626
	463100BIJ	9,527
sulfamethoxazole	311400ASY	12
	311500ATB	30
	330000BIJ	2,162
sultamicillin tosylate	233701ATB	626
tazobactam	329500BIJ	5,044
	329600BIJ	7,417
teicoplanin	234902BIJ	31,038
	501000BIJ	31,605
ticarcillin sodium	329700BIJ	4,250
	329800BIJ	8,470
tigecycline	495301BIJ	41,800
tobramycin sulfate	240908BIJ	1,174
	328800BIJ	2,125
trimethoprim	311400ASY	12
	311500ATB	30
	330000BIJ	2,162
vancomycin hcl	247205BIJ	7,058
	479800BIJ	17,479

## 7. 전향적 임상시험의 mITT 분석 결과

	Intention-to-treat analysis					
	Procalcitonin군 (N=21)		Routine Care군 (N=29)		RR or MD (95% CI)	p-value
	n	(%)	n	(%)		
<b>Primary outcomes</b>						
Duration of antibiotic therapy <sup>1)</sup>						
- Mean±SD	12.43±9.18		14.79±9.37		-2.36 (-3.94,-0.77)	0.3791
- Median (Q1, Q3)	10 (6, 18)		11 (8, 21)			
<b>Secondary outcomes</b>						
ICU						
- ICU length of stay <sup>2)</sup>						
- Mean±SD	6.52±6.31		6.66±7.81		-0.14 (-1.52, 1.24)	0.9497
- Median(Q1, Q3)	4 (2, 7)		4 (3, 8)			
- ICU mortality <sup>3)</sup>	3 (14.29)		5 (17.24)		0.83 (0.50,1.66)	1.0000 <sup>2)</sup>
In-hospital						
- Hospital length of stay <sup>4)</sup>						
- Mean±SD	23.9±22.43		23.03±20.37		0.87 (-1.55, -3.29)	0.8869
- Median(Q1, Q3)	18 (9, 26)		17 (9, 32)			
- ICU free days <sup>5)</sup>						
- Mean±SD	17.38±18.83		16.38±16.73		0.75 (-1.45, -2.95)	0.8437
- Median(Q1, Q3)	12 (4, 20)		14 (5, 22)			
- 28-day mortality <sup>6)</sup>	34 (19.05)		6 (20.69)		0.92 (0.54, 1.70)	1.0000 <sup>2)</sup>
- Hospital mortality <sup>7)</sup>	6 (28.57)		7 (24.14)		1.18 (0.62, 1.95)	0.7243
Mechanical ventilator						
- Mechanical ventilator (n, (%))	9 (42.86)		12 (41.38)		1.04 (0.62, 1.73)	0.8827
Days with ventilator						
- Mean±SD	6.41±14.68		5.89±8.64		0.52 (-1.28, 2.32)	0.9000
Super infection†	6 (28.57)		3 (10.34)		2.76 (0.73, 4.93)	0.1404 <sup>2)</sup>
Clinical response to treatment for infection (sepsis)						
- Success	17 (80.95)		21 (72.41)		1.12 (0.74, 1.97)	0.4853
- Failure	3 (14.29)		4 (13.79)		1.04 (0.51, 2.03)	1.0000 <sup>2)</sup>
- Relapse after treatment	0 (0.00)		0 (0.00)		-	-
- Indeterminate	1 (4.76)		2 (6.90)		0.69 (0.37, 1.99)	1.0000 <sup>2)</sup>

## 8. 프로칼시토닌 검사의 사용현황 설문조사

### 프로칼시토닌 검사 사용현황에 대한 설문

안녕하십니까? 본 설문은 한국보건 의료연구원의 “패혈증 의심환자에서 프로칼시토닌 검사의 경제성 분석” 과제에서 프로칼시토닌 검사의 사용현황을 파악하기 위한 목적으로 실시하는 것입니다. 프로칼시토닌(Procalcitonin) 검사에 관한 다음 몇 가지 질문에 대하여 답해주시면 감사하겠습니다. 제공하신 정보는 비밀이 보장되며 연구 목적으로만 사용될 것입니다.

#### 패혈증 환자 수 및 프로칼시토닌 검사 사용 현황

1. 지난 한 달 동안 (또는 최근 한 달 평균) 중환자실에서 몇 명의 패혈증 의심 환자를 진료하셨습니다?  
( )명

2. 지난 한 달 동안 (또는 최근 한 달 평균) 중환자실에서 치료한 1번의 패혈증 의심 환자 중 몇 명의 환자에게 프로칼시토닌 검사를 시행하셨습니다?  
( )명

3. 패혈증 의심 환자에게 항생제 중단 시점 결정을 위해 프로칼시토닌 검사를 시행하실 경우, 평균 몇 회 정도 프로칼시토닌 검사를 시행하셨습니다?  
평균 ( )회

#### 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절과 관련한 프로칼시토닌 검사의 사용

4. 프로칼시토닌 검사는 아래의 목적으로 사용할 수 있음을 알고 있습니다.

(해당사항 모두 표시)

- ① 패혈증, 중증 패혈증 및 패혈속의 진단  
(Diagnosis of sepsis, severe sepsis, and septic shock)
- ② 박테리아성 감염의 감별진단  
(Differential diagnosis of bacterial infection)
- ③ 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절(중단)  
(Monitoring of the course of treatment of patients with sepsis and control of antibiotic treatment)

**5. 나는 다른 기초 검사들과 함께 프로칼시토닌 검사를 아래의 목적으로 사용한 적이 있습니다. (해당사항 모두 표시)**

- ① 패혈증, 중증 패혈증 및 패혈속의 진단  
(Diagnosis of sepsis, severe sepsis, and septic shock)
- ② 중증의 박테리아성 감염과 패혈증의 감별진단  
(Differential diagnosis of severe bacterial infection and sepsis)
- ③ 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절(중단)  
(Monitoring of the course of treatment of patients with sepsis and control of antibiotic treatment)

**6. 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절시 가장 중요하게 보시는 감염인자는 무엇입니까?**

- ① 백혈구수(White blood cell count)
- ② C-반응단백질(C-reactive protein, CRP)
- ③ 프로칼시토닌(procalcitonin)
- ④ 크레아티닌(creatinine)
- ⑤ 혈소판수(platelet count)
- ⑥ 혈장 총 빌리루빈(plasma total bilirubin)
- ⑦ 락테이트(lactate)
- ⑧ 기타 (\_\_\_\_\_)

**7. 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절을 위한 검사를 진행할 때, 다른 감염인자 검사와 비교하여 프로칼시토닌 검사를 얼마나 자주 사용하시는 편입니까?**

- ① 다른 감염인자 검사에 비하여 더 자주 사용하는 편이다. → 7-1 문항으로 이동
- ② 다른 감염인자 검사와 동일하게 사용하는 편이다. → 8번 문항으로 이동
- ③ 다른 감염인자 검사에 비하여 덜 사용하는 편이다. → 7-2 문항으로 이동

[7번 문항에 ①이라고 답한 경우]

**7-1. 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절에 있어서 프로칼시토닌 검사를 더 자주 사용하시는 이유는 무엇입니까?**

- ① 다른 검사에 비해 정확한 정보를 제공하는 편이다.
- ② 패혈증 가이드라인에 따라 사용한다.
- ③ 기타 \_\_\_\_\_



[7번 문항에 ③이라고 답한 경우]

7-2. 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절에 있어서 프로칼시토닌 검사를 덜 사용하시는 이유는 무엇입니까?

- ① 다른 검사에 비해 정확한 정보를 제공하지 않는 편이다.  
 ② 다른 검사에 비해 익숙하지 않다.  
 ③ 비급여검사이므로 다른 검사에 비해 가격이 비싸다.  
 ④ 기타 \_\_\_\_\_

프로칼시토닌 검사의 경제성

8. 프로칼시토닌 검사는 현재 비급여로 사용되고 있습니다. 프로칼시토닌 검사의 급여전환이 필요하다고 생각하십니까?

- ① 전혀 그렇지 않다                      ② 그렇지 않다  
 ③ 그렇다                                      ④ 매우 그렇다

9. 프로칼시토닌 검사가 급여로 전환될 경우, 본 검사가 패혈증 환자의 치료 진행상태 모니터링 및 그에 따른 항생제 조절(중단)을 위한 사용이 확대될 것으로 생각하십니까?

- ① 전혀 그렇지 않다                      ② 그렇지 않다  
 ③ 그렇다                                      ④ 매우 그렇다

10. 프로칼시토닌 검사의 적절한 가격은 얼마라고 생각하십니까?

\_\_\_\_\_

※ 참고

검사	
CRP(C-reactive protein)	9,698원
백혈구수	1,001원
크레아티닌(Creatinine)	1,521원

\* 2015년 요양급여 기준

설문자 일반사항

11. 선생님의 진료과 및 세부전공은 무엇입니까?

진료과 : \_\_\_\_\_

세부전공 : \_\_\_\_\_

12. 선생님께서는 의사면허를 취득하신지 몇 년이 지나셨습니까?

① 1~10년

② 11~15년

③ 16~20년

④ 21년 이상

설문이 끝났습니다.

감사합니다.



**발행일** 2016. 1. 31.

**발행인** 임태환

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

**ISBN : 978-89-6834-216-5**



