

기계 환기 관련 폐렴 환자에서 호기 산화 질소의 의의

한양대학교 의과대학 호흡기내과학교실

곽현정 · 김상현 · 김태형 · 윤호주 · 신동호 · 박성수 · 손장원

Exhaled Nitric Oxide in Patients with Ventilator Associated Pneumonia

Hyun Jung Kwak, M.D., Ph.D., Sang-Heon Kim, M.D., Ph.D., Tae Hyung Kim, M.D., Ph.D., Ho Joo Yoon, M.D., Ph.D., Dong Ho Shin, M.D., Ph.D., Sung Soo Park, M.D., Ph.D. and Jang Won Sohn, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Fraction of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) is known as a marker of inflammation in asthma, cystic fibrosis and exacerbation of COPD. However, its importance has not been established in patients using mechanical ventilation. We assessed whether FE_{NO} is elevated in patients with ventilator associated pneumonia (VAP), and physiologic or pathologic factors affecting levels of FE_{NO} in patients with mechanical ventilation.

Methods: All patients (over 18-year-old) using mechanical ventilation were included, and among them, VAP patients were diagnosed on the basis of clinical pulmonary infection score (CPIS). We measured FE_{NO} in air collected during the end-expiratory pause via an off-line method. We compared the levels of FE_{NO} between patients with VAP and without, and assessed the relationship between FE_{NO} and other physiologic or pathologic characteristics; age, gender, PaO₂, oxygenation index, CPIS.

Results: A total of 43 patients (23 male, mean age 67.7 ± 10.7) in an ICU were enrolled; 19 of them were VAP-patients (10 male, mean age 64.8 ± 12.9). The level of FE_{NO} in the VAP-patients was substantially higher than in the non-VAP group (55.8 ± 25.3 ppb Vs. 31.8 ± 13.5 ppb, p < 0.001). CPIS on day 1 and day 3, and duration of mechanical ventilation, were associated with the level of FE_{NO}, but oxygenation index, PaO₂, PaO₂/FiO₂, and the mean PEEP were not.

Conclusions: FE_{NO} may be useful for the diagnosis of VAP, and is related to CPIS, as well as the duration of mechanical ventilation.

Key Words: clinical pulmonary infection score (CPIS), diagnosis, fraction of exhaled nitric oxide (FE_{NO}), ventilator associated pneumonia (VAP).

서 론

기계 환기 관련 폐렴(ventilator associated pneumonia, VAP)은 중환자실에서 매우 흔한 질병으로 그 사망률이 무려 15-50%까지 보고되어 있다.[1-6] VAP는 정확한 진단이 어려워 치료의 시기를 놓치거나 혹은 폐렴이 아닌 환자를 과잉 진료 하게 되는 경우가 많으며, 이러한 치료 실패가 그 사망률에 직접적으로 관련 있다.[7] VAP의 진단이 모호하기 때

문에 많은 진단 방법들이 제시되어 왔지만 확립된 기준은 없다. Pugin 등[8,9]이 제시한 Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)와 이를 수정한 CPIS (modified CPIS)로 그 진단이 조금 더 객관화 되어 사용 중이지만, 아직 그 정확성에 대해서는 논란이 많다.

호기 산화 질소(exhaled nitric oxide)는 천식이나 낭포성 섬유증, 원발섬모운동이상증 등의 많은 폐질환에서 기도와 폐실질의 염증을 반영하는 지표로 알려져 있어 중요한 진단도구로 제시되어 왔다.[10,11] 호기 산화 질소의 양은 호기 산화 질소 분률(fraction of exhaled nitric oxide, FE_{NO})로 측정하는데, 특히 천식에서는 진단뿐만 아니라, 전신 스테로이드 치료에 대한 반응 예측, 천식 발작의 예측 및 환자의 약물 순응도를 반영하는 중요한 표지자로 사용되는 등 임상적 유용성이 있다.[10,11] 폐렴이나 폐 손상, 성인호흡곤

논문접수일 : 2011년 12월 12일, 수정일 : 2012년 2월 7일(1차), 2012년 2월 22일(2차), 승인일 : 2012년 2월 22일

책임저자 : 손장원, 서울시 성동구 행당동 17
한양대학교 의과대학 호흡기내과학교실
우편번호: 133-792
Tel: 02-2290-8348, Fax: 02-2298-9183
E-mail: jwsohn@hanyang.ac.kr

란 증후군에서도 기도와 폐 실질의 염증이 주요한 병리 기전이기 때문에 FE_{NO}가 진단에서의 중요한 지표가 될 수 있을 것으로 기대되지만 몇몇의 연구에서 호기 산화 질소가 폐렴 환자에서 증가되고 항생제 치료시 감소된다고 보고된 것 외에 아직까지 확립된 내용은 없다.[12-15] 더구나 VAP 환자에서 FE_{NO}에 대한 연구는 더 적다.

본 연구에서 저자들은 기계 환기 치료 중 발열과 백혈구 증가증, 영상검사에서 새로 생기거나 진행한 폐 침윤을 보이는 환자 중에서, CPIS를 통하여 구별된 VAP환자군과 대조군의 FE_{NO}의 농도차이를 확인하고 높은 FE_{NO} 농도와 관련 있는 임상 지표들을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2009년도 3월 1일부터 8월 31일까지 6개월 간 한 대학병원 중환자실에 입원하여 기계 환기 치료중인 18세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 본원의 중환자실에 내과계, 외과계가 나뉘어져 있지 않은 상태여서 내, 외과 환자를 모두 대상으로 하였다. 호흡 부진으로 기계 환기 치료를 받은 지 72시간 이상 지난 환자들 중 (1) 38°C 이상의 발열을 보이면서, (2) 11,000/mm³개 이상의 백혈구증가증이나 4,000/mm³ 이하의 백혈구감소증을 보이고, (3) 영상 검사에서 새로 생기거나 진행된 폐 침윤을 보이는 환자를 대상으로 선정하였고, 모든 환자들에서 나이, 성별, 발열 당시 및 72시간 뒤의 CPIS와 동맥혈 산소 결과 등의 임상적 자료를 취합하여 분석하였다. CPIS점수가 6점 이상인 대상자를 환자군으로, 6점 미만인 대상자를 대조군으로 정의하고, 환자군과 대조군의 FE_{NO}의 농도차이를 확인하였다. 또한, 높은 FE_{NO} 농도와 관련 있는 임상 지표들을 확인하였다.

2) 기계 환기 연관 폐렴의 진단

모든 환자의 기계 환기 관련 폐렴 여부는 Pugin 등[8,9]이 제시한 CPIS로 진단되었다. 그 진단기준은 Table 1과 같다. 체온, 백혈구 수, 기관분비물의 양상 및 정도, 동맥혈 산소화 정도, 흉부방사선 소견, 그람염색 및 배양결과를 바탕으로 수치화하여, CPIS 점수가 6점보다 높을 경우 기계 환기 관련 폐렴으로 정의하였다.

3) FE_{NO}의 측정

ATS/ERS에서 제시한 가이드라인과 이전 연구들을 바탕으로, 기계 환기 중인 환자에서 Off-line 방법을 통하여 호기 가스를 취합하였다.[12,16-23] 19 gauge, 12 inch 카테터를 기관 내관(endotracheal tube)과 기계 환기 장치 순환회로(ventilator circuit) 연결부의 측면 구멍을 통해 연결하였고 그 끝이 기관내관의 끝까지 오도록 조절하였다. 호기말 정지(end-

expiratory pause)동안 50 ml의 호기가스를 주사기를 이용하여 뽑아 가스를 새지 않도록 만든 플라스틱 주머니에 모아 두었는데, 같은 방법을 5회 시행하여 250 ml의 호기 가스를 모아 Sievers NOA 280i NO 분석기(GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA)를 이용하여 FE_{NO}농도를 측정하였다. 호기말 가스를 수집할 당시 모든 환자의 기계 환기 설정은 용적-조절형태였고 유속과 압력, 흡기/호기 비율, 산소 농도, 호기말 압력 등은 환자 개개인의 혈액가스검사 결과에 따라 각각 조절되었다(pH > 7.30, PaO₂ > 60 mmHg, 호흡수 < 28회/분). 또한, 모든 환자의 진정 정도는 가능한 한 Richmond agitation sedation scale 0점에서 -2점으로 조절된 상태였다. 모든 환자에서 발열 당일에 FE_{NO}를 재기 위한 가

Table 1. Modified Clinical Pulmonary Infection Scores in Patients

Parameter	Points
Temperature (°C)	
≥ 36.5 and 38.4≤	0
≥ 38.5 and 38.9≤	1
≥ 39 or 36≤	2
Blood leukocytes (mm ³)	
≥ 4,000 and 11,000≤	0
< 4,000 or > 11,000	1
+ band form ≥ 50%	Add 1
Tracheal secretion	
Absence of tracheal secretion	0
Presence of non-purulent tracheal secretion	1
Presence of purulent tracheal secretion	2
Oxygenation PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	
> 240 or ARDS	0
≤ 240 or no ARDS	2
Pulmonary radiography	
No infiltrate	0
Diffuse (or patchy) infiltration	1
Localized infiltration	2
Progression of pulmonary infiltration	
No radiologic progression	0
Radiographic progression (after CHF or ARDS excluded)	2
Culture of tracheal aspirate	
Pathogenic bacteria cultured in rare or light quantity or no growth	0
Pathogenic bacteria cultured in moderate or heavy quantity	1
Same pathogenic bacteria seen on gram stain	Add 1

ARDS: acute respiratory distress syndrome; CHF: congestive heart failure. CPIS at baseline was assessed on the basis of the first five variables, i.e. temperature, blood leukocyte count, tracheal secretions, oxygenation and radiologic aspect of pulmonary infiltrate. CPIS at 72 h was calculated based on all seven variables, and took into consideration the progression of the infiltrate and the results of culture of the tracheal aspirate. A score above 6 at baseline or 3 days later was considered suggestive of pneumonia.

Table 2. Basic Characteristics of Subjects

	Total	VAP (n=19)	Non-VAP (n=24)	p-value
Age (years)	67.8 ± 10.77	64.8 ± 12.9	70.1 ± 8.4	p = 0.057
Male (n, %)	23 (53.5%)	10 (52.6%)	13 (54.2%)	p = 0.853
CPIS day 1	5.7 ± 2.3	7.8 ± 1.6	4.1 ± 1.1	p < 0.001
CPIS day 3	6.21 ± 2.4	8.7 ± 1.1	4.3 ± 0.9	p < 0.001
Duration of using mechanical ventilator (days)	8.3 ± 2.7	10.1 ± 2.7	6.9 ± 1.6	p < 0.001
Oxygenation index	8.3 ± 4.6	9.4 ± 6.1	7.4 ± 2.7	p = 0.030
PaO ₂ /FiO ₂	209.5 ± 58.9	208.5 ± 71.5	210.2 ± 48.3	p = 0.078
Pmean	15.2 ± 2.6	16.1 ± 2.7	14.4 ± 2.2	p = 0.535

Values are expressed as means ± standard errors. VAP: ventilator-associated pneumonia; CPIS: clinical pulmonary infection score; Pmean: mean airway pressure.

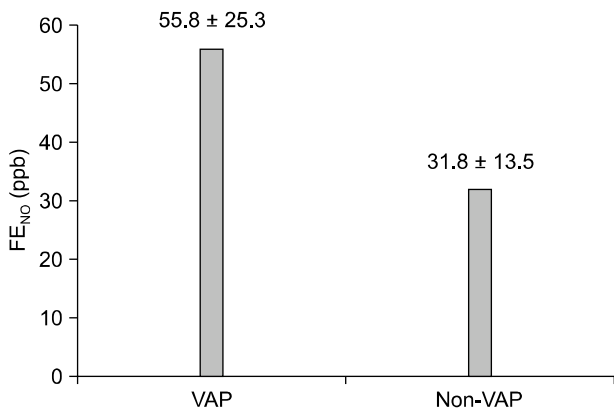


Fig. 1. FE_{NO} in VAP and non-VAP. Levels of FE_{NO} in VAP and non-VAP subjects. Mean FE_{NO} in VAP patients was significantly higher than in the non-VAP group (55.8 ± 25.3 ppb vs. 31.8 ± 13.5 ppb, p = 0.007). VAP: ventilator associated pneumonia; FE_{NO}: fraction of exhaled nitric oxide.

스를 채취하였다.

4) 통계방법

통계학적 분석은 SPSS window 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)를 이용하여 분석하였고, 통계 분석은 범주형 변수인 경우 빈도수와 백분율(%)로 표기하였고, 연속형 변수는 중앙값과 사분위값(사분위수-사분위수)으로 표기하였다. 정규성 검정은 모든 변수에서 정규분포를 따르지 않아 연속형 변수 분석은 Mann-Whitney U 검정을 이용하였다. 범주형 변수 분석은 카이제곱 검정이나 피서의 정확성 검정을 이용하였다. FE_{NO}와 다른 임상지표의 연관성은 상관분석 및 다중 회귀분석을 이용하였다. ROC curve를 사용하여 FE_{NO} 값에 대한 민감도와 특이도를 예측하였다. FE_{NO} 값이 변함에 따라 민감도와 특이도가 가장 높은 수준의 값을 cut-off value로 정하였다. 유의 수준은 p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 정하였다.

결 과

1) 기본적인 특성

중환자실에서 3일 이상 기계 환기 치료를 받고 있는 환자 중 선정 기준에 합당한 43명을 대상으로 하였다. 이들 환자 중 발열 당일과 72시간 후의 CPIS를 통하여 19명이 VAP를 진단 받았다. 중환자실 치료 당시 질산염(nitrates)치료를 받은 환자들은 없었다. 대조군과 기계환기 연관 폐렴 환자군의 모집기간의 차이는 없었다. 전체 대상자 중 17명(39.5%)에서 스테로이드 치료를 받았으며 이는 CPIS 점수 6점을 기준으로 나눈 기계 환기 관련폐렴 환자군에서 더 많았다(인공호흡기 연관 폐렴군 11명, 57.9%, 대조군 6명, 25%). 남자가 23명(53.5%)이었고 평균 나이 67.7 ± 10.7세로 평균 8.3일간 기계 환기 호흡 치료를 받았다(Table 2).

2) 기계 환기 관련 폐렴 환자와 대조군에서의 FE_{NO}값

기계 환기 호흡 중인 환자 전체에서 FE_{NO}의 수치는 평균 42.0 ± 18.3 ppb (12.0-99.0 ppb)였다. CPIS로 폐렴을 진단 받은 대상자들의 FE_{NO} 평균 수치는 55.8 ± 25.3 ppb로 폐렴이 없던 환자군의 평균 31.8 ± 13.5 ppb보다 유의하게 높았다(Fig. 1, p = 0.007). 전체 대상자에서 FE_{NO} 수치는 발열 당일(Fig. 2A)과 72시간 뒤의 CPIS (Fig. 2B) 및 기계 환기 호흡 일수(Fig. 2C)와 양의 상관관계를 보였지만, 산소화 지수(oxygenation index), 동맥혈 산소분압(PaO₂), 동맥혈 산소분압/흡입산소농도의 비(PaO₂/FiO₂ ratio), 평균 호기말 압력(mean positive end-expiratory pressure) 및 기계환기 호흡의 유속, 호기/흡기 비율 등과는 관련성을 보이지 않았다. CPIS와 FE_{NO}, 기계환기 호흡일수와 FE_{NO}의 유의한 연관성은 환자의 나이, 성별, 키, 몸무게, 대기 산화질소농도 등을 보정한 후에도 유의하게 나타났다(Table 3).

3) 기계 환기 관련 폐렴의 지표로서의 FE_{NO}

기계 환기 관련 폐렴이 있는 환자군과 대조군을 ROC

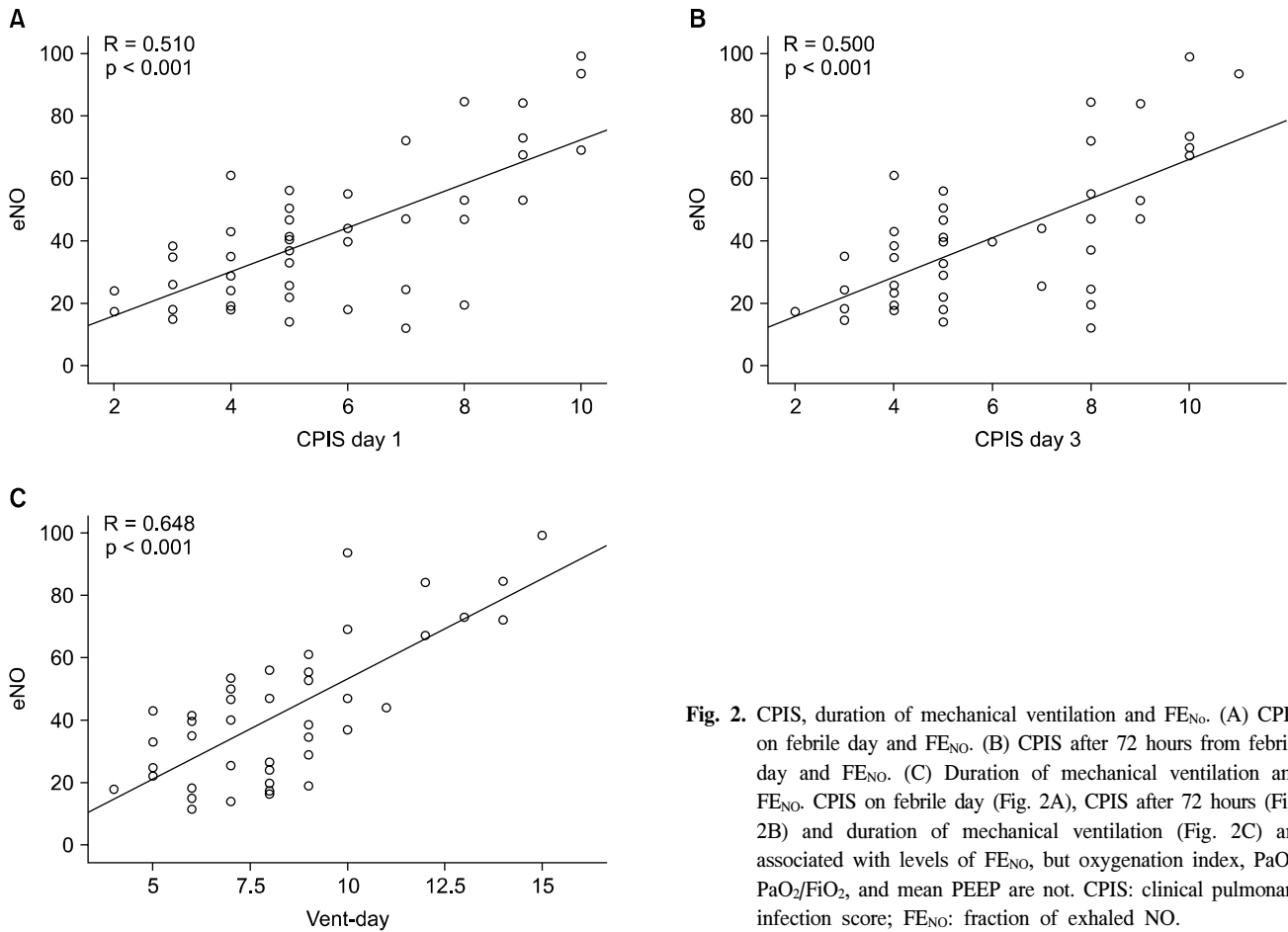


Fig. 2. CPIS, duration of mechanical ventilation and FE_{NO}. (A) CPIS on febrile day and FE_{NO}. (B) CPIS after 72 hours from febrile day and FE_{NO}. (C) Duration of mechanical ventilation and FE_{NO}. CPIS on febrile day (Fig. 2A), CPIS after 72 hours (Fig. 2B) and duration of mechanical ventilation (Fig. 2C) are associated with levels of FE_{NO}, but oxygenation index, PaO₂, PaO₂/FiO₂, and mean PEEP are not. CPIS: clinical pulmonary infection score; FE_{NO}: fraction of exhaled NO.

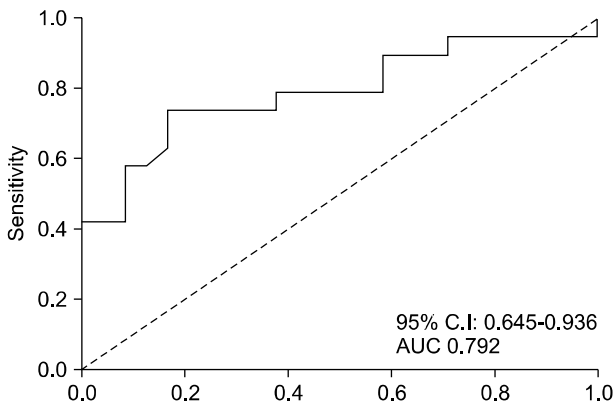
Table 3. Factors Associated with FENO in Patients with Mechanical Ventilation (n=43)

	Correlation coefficient	p-value	Partial correlation coefficient	p-value
Age	-0.109	p = 0.487	0.164	p = 0.593
CPIS day 1	0.700	p < 0.001	0.524	p = 0.001
CPIS day 3	0.674	p < 0.001	0.445	p = 0.005
Duration of using mechanical ventilator (days)	0.747	p < 0.001	0.527	p = 0.001
Oxygenation index	-0.124	p = 0.962	-0.165	p = 0.330
PaO ₂	0.259	p = 0.094	-0.159	p = 0.348
PaO ₂ /FiO ₂	0.161	p = 0.743	-0.070	p = 0.680
Pmean	-0.017	p = 0.913	-0.066	p = 0.700

CPIS on febrile day, CPIS after 72 hours (Fig. 2B) and duration of mechanical ventilation were associated with the level of FE_{NO}, but oxygenation index, PaO₂, PaO₂/FiO₂, and mean PEEP were not related with. The effects of CPIS or ventilator duration on FE_{NO} persisted after adjustment for age, gender, height, weight, ambient NO concentration. The relationship between CPIS and FE_{NO} was significant following adjustment of ventilator duration. VAP: ventilator-associated pneumonia; CPIS: clinical pulmonary infection score; Pmean: mean airway pressure.

curve 분석을 사용하여 FE_{NO}값을 기준으로 나누었을 때, AUC (area under the curve) 0.792로 FE_{NO} 값이 43.5 ppb일 때 민감도 73.3%, 특이도 84.3%로 가장 높은 민감도와 특이

도를 보였다. FE_{NO} 값이 51.5 ppb 이상일 때 특이도 91.7%로 90% 이상의 특이도를 보였지만 민감도는 57.9%로 급감하였다(Fig. 3). 또한 편상관분석을 통하여 나이, 성별, 기계



FE _{NO} (ppd)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Likelihood ratio
24.3	89.5	41.7	2.15
31	78.9	50.0	1.8
40	73.7	75.0	2.94
43.5	73.7	84.3	4.41
45	68.4	84.3	4.11
51.5	57.9	91.7	6.97
54	47.4	91.7	5.71

Fig. 3. ROC curve. ROC curve of FE_{NO} in patients with ventilator associated pneumonia. (AUC of FE_{NO}, 0.792) FE_{NO} level of 51.5 ppb was proposed as cut-off value for diagnosis of VAP with specificity of 90%. The level of 43.5 ppb was proposed as cut-off value for diagnosis of VAP with sensitivity of 73.7% and specificity 84.3%. FE_{NO}: fraction of exhaled NO; AUC: area under the curve.

환기 호흡기구를 보정하였을 때에도 FE_{NO} 값은 CPIS 점수와 유의하게 연관성을 보였다. 다중 회귀분석에서 FE_{NO} 값이 43.5 ppb 이상인 경우 발열이 있던 당일 CPIS 점수로 진단한 기계 환기 연관 폐렴과 통계적으로 유의하게 관련 있음을 알 수 있었다(B = 6.443, p < 0.001).

고 찰

본 연구에서 FE_{NO}가 CPIS로 진단된 VAP 환자에서 유의하게 증가되어 있음을 확인하였고 발열 당일과 72시간 뒤의 CPIS 및 기계 환기 일수와 깊은 상관관계를 가지고 있음을 확인 할 수 있었다. 이전에도 기계 환기 폐렴 환자에서 FE_{NO}를 측정하는 연구가 있었지만 기계 환기 폐렴 여부를 객관화 시키지 못하고 치료자의 주관으로만 판단하여 연구 결과가 애매 했던 것에 비해,[13-15] 본 연구에서는 CPIS와 같은 비교적 객관적인 지표와 비교함으로써 FE_{NO}의 수치가 기계 환기 관련 폐렴 진단에 도움을 줄 수 있음을 확인할 수 있었다.

CPIS는 기존의 임상 양상을 바탕으로 주치의의 주관으로만 진단되었던 VAP를 조금 더 객관적이고 정확하게 진단하기 위해 제시된 진단 방법이다.[8,9] 발열, 화농성 기관내 분비물, 영상에서 새로 생기거나 악화된 폐침윤, 백혈구 증가증, 기관지 흡인액에서의 세균배양 결과 및 그람 염색 결과 등을 수치화한 결과로 진단하며 비교적 객관적이다. 임상양상에 대한 언급이 여전히 애매하여 관찰자 간의 일치도가 높지 않고 조직 검사로 진단한 결과와 52%에서만 일치하는 등, 정확성에 대한 논란이 있지만, 적어도 빠른 항생제 치료를 가능하게 하여 환자 예후에 도움이 되는 것으로 알려져 사용되고 있다.[24-27] 뿐만 아니라 CPIS 점수가 높을수록 나쁜 환자 상태를 반영하며 환자의 예후와 관련 있고 폐렴을 치료하면서 점수가 낮아지는 경향을 보여 치

료 상태를 반영할 수 있어 임상적으로 유용하다. 또한, FE_{NO} 값을 43.5 ppb를 기준으로 할 때 민감도 73.3%, 특이도 84.3%로 비교적 기계 환기 연관 폐렴을 진단하는데 유용함을 알 수 있었다.

호기 산화 질소는 폐 염증뿐만 아니라 전신 패혈증 등에도 증가되는 지표로 동물 패혈증 모델을 통해 연구된 바 있다.[12-14,19,28] 세균에서 분비된 독소나 체내의 사이토카인은 혈관 내피세포를 자극하여 유도산화질소합성효소(induced nitric oxide synthase, iNOS)를 활성화 시키고 이 효소를 통하여 산화질소가 만들어진다.[21,22] 이러한 이유로 FE_{NO}는 폐포 대식세포에서의 iNOS의 발현과 상관관계가 있으며 기도의 염증유무 및 염증의 정도를 대변한다. FE_{NO}는 기도 염증을 반영하는 중요한 지표이지만 모든 기도의 염증 질환에서 증가되지는 않는다. 낭포성 섬유증이나 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 급성 악화, 그리고 감염이 동반된 기관지 확장증 환자에서는 오히려 낮은 수치를 보이고, 급성 폐 손상이나 성인호흡곤란증후군에서도 감소되는 경향을 보인다.[18-20,23,29]

몇몇 연구자들은 이러한 현상이 저산소증으로 인하여 혈관 내피 세포기능 이상으로 과도한 분비물이 기도 내 발생하고 이런 분비물에 의하여 산화질소의 확산이 감소된다고 설명하고 있지만,[30] 아직까지 정확한 기전은 밝혀진 바 없다. 다만, 본 연구에서 기계 환기 호흡 중 발생하는 감염에 의한 염증은 산화질소 과도한 발생을 유발하고 FE_{NO}를 높이는 것으로 생각된다.

기계 환기 호흡중인 환자에서뿐만 아니라 정상인에서도 FE_{NO}의 정상 수치는 알려져 있지 않다. 기존의 천식이나 다른 폐질환에서 연구된 FE_{NO}의 수치들은 정상군과 질환군을 비교하여 그 평균 수치가 높고 낮음으로 표현되었고 최근에서야 정상인에 대하여 FE_{NO}의 정상 수치에 대한 연구들이 나라별로 시행되고 있다. 가장 큰 이유는 FE_{NO}를 측정하

는데 있어 표준화된 방법이 확립되어 있지 않는 것이 가장 크며, 기계의 종류, 대상자들의 나이, 성별, 체질량 지수, 아토피 유무, 흡연력, 종족 등에 FE_{NO}가 크게 영향 받기 때문이다. 측정 방법에 있어서 특히 기계 환기 중인 환자의 경우 ATS/ERS 가이드라인이 있기는 하지만 제시하고 있는 방법이 여러 가지이고 기계 환기의 설정에 따라 결과가 다를 수 있음을 언급하고 있다.[12,15,16] 기계 환기 호흡중인 환자에서 FE_{NO}를 측정하는 방법은 환자의 호기를 직접 기계와 연결하여 실시간으로 재는 On-line 방법과 환자의 호기 가스를 따로 모아 나중에 분석하는 Off-line 방법이 있다. 본 연구에서는 Off-line 방법을 사용하였는데 이는 기관지 내시경하 수집한 산화질소 농도와 유사한 값을 보인다고 증명된 바 있는데 특히 호기 말 정지하여 기도 나온 폐포 내의 가스는 기도의 사강(dead space) 내의 공기를 배제하고 폐포에서 직접 배출된 호기 가스를 모을 수 있는 좋은 방법으로 알려져 있다.[15] 공기를 수집할 때의 카테터 끝 부분의 위치도 중요한 요소로 본 연구에서 시행했던 것처럼 그 위치가 기도내관의 끝부분에 오도록 조절하여 수집하는 것이 권고된다.

기존에 보고된 FE_{NO}의 평균 수치보다 본 연구의 결과들은 매우 높은 수치를 보였는데 환자의 임상적 요소와 환경, FE_{NO} 측정 방법이 달랐던 것이 하나의 중요한 요인으로 생각된다. 이전의 연구들에서 환자들의 기계 환기 설정을 동일하게 맞추었던 것과 달리 본 연구에서는 모든 환자에서 용적-조절 설정을 이용하였지만 일회 호흡량, 호흡수, 유속 및 호기말 압력 등은 환자 개개인의 동맥혈 가스 분석 결과를 바탕으로 최적화 된 상태에서 시행하였다(pH > 7.3, PaO₂ > 60 mmHg, 호흡수 < 28회/min). 비록 기계환기 설정이 동일하지는 않았지만 그럼에도 불구하고 VAP로 진단된 환자에서 유의하게 높은 FE_{NO} 수치를 보였기 때문에 임상적 유용성이 더 크다고 할 수 있다. 또한 FE_{NO} 수치의 평균값이 높게 나타났지만 폐렴 환자군에서 대조군에 비해 높은 수치를 보이는 경향성은 이전 연구들의 결과와 같았다.[31-33]

CPIS 수치의 정도와 VAP의 경과 및 예후에 대한 연구는 거의 없다. 본 연구에서 FE_{NO} 수치는 CPIS의 수치와 양의 상관관계를 보였는데(CPIS day 1 r = 0.700, p < 0.001, CPIS day 3 r = 0.674, p < 0.001), CPIS 수치가 높을수록 높은 FE_{NO} 수치를 보였기 때문에 폐 염증의 정도가 CPIS와도 관련성 있음을 추정 할 수 있었다. FE_{NO} 값이 기계 환기 치료 기간과도 관련 있었기 때문에 이를 보정하였고 보정 후에도 CPIS와 유의하게 관련 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구가 소수의 다양한 특성을 가진 환자들을 대상으로 시행한 연구이고 단순히 FE_{NO}의 값을 비교한 것으로 FE_{NO}의 임상적 유용성을 주장하기에 부족한 부분이 있지만, FE_{NO}를 쉽게 측정하고 분석하는 방법을 제시 하였고 실제

다양한 환자군에서도 폐렴의 유무만을 감별하는데 FE_{NO}가 도움을 줄 수 있음을 알 수 있었다. 추가적으로 더 많은 환자를 대상으로 기계 환기 관련 폐렴으로 진단된 환자를 치료하면서 FE_{NO}의 수치도 감소하는지 여부를 확인하고 폐렴 환자와 정상환자를 나눌 수 있는 수치 등을 정할 수 있다면 VAP의 진단과 경과관찰에서 유용하게 사용할 수 있는 보조 수단이 될 것으로 기대된다.

VAP는 매우 흔한 원내 감염으로 그 사망률이 일반 폐렴이나 다른 원내 감염에 비하여 매우 높다. 조기 진단과 신속한 항생제 치료가 그 예후를 호전시킬 수 있는 중요한 인자이지만 진단이 애매하여 많은 진단법들이 제시되고 있다. FE_{NO}는 기계 환기 관련 폐렴 환자들에서 발열 당시 상승 되어 있기 때문에 VAP의 조기 진단과 빠른 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S: Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-93.
- 2) Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al; VAP Outcomes Scientific Advisory Group: Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115-21.
- 3) Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C: The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-56.
- 4) Cook D: Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med* 2000; 26: S31-7.
- 5) Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al; Outcomerea Study Group: Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1133-9.
- 6) Timsit JF, Zahar JR, Chevret S: Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 464-71.
- 7) Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-8.
- 8) Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121-9.
- 9) Pugin J: Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 261-5.

- 10) Majid H, Kao C: Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 42-7.
- 11) Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J: Exhaled nitric oxide in children: a noninvasive marker of airway inflammation. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 41-51.
- 12) Antus B, Csiszer E, Czebe K, Horvath I: Pulmonary infections increase exhaled nitric oxide in lung transplant recipients: a longitudinal study. *Clin Transplant* 2005; 19: 377-82.
- 13) Tadié JM, Trinquart L, Jannié-Nartey C, Guerot E, Louis B, Fagon JY, et al: Prediction of nosocomial infection acquisition in ventilated patients by nasal nitric oxide: proof-of-concept study. *Shock* 2010; 34: 217-21.
- 14) Stewart TE, Valenza F, Ribeiro SP, Wener AD, Volgyesi G, Mullen JB, et al: Increased nitric oxide in exhaled gas as an early marker of lung inflammation in a model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 713-8.
- 15) Adrie C, Monchi M, Dinh-Xuan AT, Dall'Ava-Santucci J, Dhainaut JF, Pinsky MR: Exhaled and nasal nitric oxide as a marker of pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1143-9.
- 16) American Thoracic Society; European Respiratory Society: ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-30.
- 17) Khatri SB, Hammel J, Kavuru MS, Erzurum SC, Dweik RA: Temporal association of nitric oxide levels and airflow in asthma after whole lung allergen challenge. *J Appl Physiol* 2003; 95: 436-40.
- 18) Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I: Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 532-4.
- 19) Cuthbertson BH, Stott SA, Webster NR: Exhaled nitric oxide as a marker of lung injury in coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 247-50.
- 20) Daniel PF, Klug B, Valerius NH: Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 42-6.
- 21) Dweik RA, Laskowski D, Ozkan M, Farver C, Erzurum SC: High levels of exhaled nitric oxide (NO) and NO synthase III expression in lesional smooth muscle in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 414-8.
- 22) Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, Thunnissen FB, Farver C, Thomassen MJ, et al: NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2622-7.
- 23) Humpl T, Campbell R, Stephens D, Van Arsdell G, Benson LN, Holtby HM, et al: Levels of exhaled nitric oxide before and after surgical and transcatheter device closure of atrial septal defects in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 806-10.
- 24) Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, Anzueto A, Abroug F, Palizas F, et al; Internacional Mechanical Ventilation Study Group: Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2006; 21: 56-65.
- 25) Minei JP, Nathens AB, West M, Harbrecht BG, Moore EE, Shapiro MB, et al; Inflammation and the Host Response to Injury Large Scale Collaborative Research Program Investigators: Inflammation and the Host Response to Injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core--standard operating procedures for clinical care. II. Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient. *J Trauma* 2006; 60: 1106-13.
- 26) Silvestri L, van Saene HK, Gullo A, de la Cal MA: Guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient. *J Trauma* 2007; 62: 1062-4.
- 27) Rajasekhar T, Anuradha K, Suhasini T, Lakshmi V: The role of quantitative cultures of non-bronchoscopic samples in ventilator associated pneumonia. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 107-13.
- 28) Dötsch J, Demirakça S, Terbrack HG, Hüls G, Rascher W, Köhl PG: Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2537-40.
- 29) Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, Pepper JR, Evans TW: Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1998; 26: 272-8.
- 30) Pearl JM, Nelson DP, Wellmann SA, Raake JL, Wagner CJ, McNamara JL, et al: Acute hypoxia and reoxygenation impairs exhaled nitric oxide release and pulmonary mechanics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 931-8.
- 31) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ: Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-5.
- 32) Salome CM, Roberts AM, Brown NJ, Dermand J, Marks GB, Woolcock AJ: Exhaled nitric oxide measurements in a population sample of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 911-6.
- 33) Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 998-1002.