

발열 환자에서 혈중 프로칼시토닌의 임상적 응용; Erythrocyte Sedimentation Rate와 C-Reactive Protein과의 비교

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김상일 · 심병용 · 유혜영 · 정 정 · 위성현 · 김양리 · 강문원

Clinical Usefulness of Procalcitonin in Febrile Patients: Comparison with Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein

Sang Il Kim, M.D., Byoung Yong Shim, M.D., Hyei Young You, M.D., Jung Jung, M.D.,
Seong Heon Wie, M.D., Yang Ree Kim, M.D. and Moon Won Kang, M.D.

*Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Background : Procalcitonin (PCT) is a propeptide of calcitonin which is found in elevated concentration in the serum during systemic bacterial, fungal or protozoal infection. To evaluate clinical value of PCT for early differential diagnosis of causes in febrile patients, its levels were serially measured and compared with erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP).

Methods : Thirty-six patients meeting criteria for the systemic inflammatory response syndrome with fever were allocated into four groups. Sera were collected to measure PCT (immunoluminometric assay), ESR (Westergren method) and CRP (nephelometry) at the onset of fever and twice thereafter at 48 hours intervals. Group I included nineteen patients with bacterial infection who were diagnosed as acute pyelonephritis (n=7), sepsis (n=6), pneumonia (n=2), soft tissue infection (n=3) and infective endocarditis (n=1). Group II included patients diagnosed as viral meningitis (n=2), chickenpox (n=1), cryptococcal meningitis (n=1), and tuberculosis (n=4). Group III included four patients with malaria. Group IV included non-infectious febrile patients diagnosed as adult onset Still's

disease (n=2), Kikuchi's disease (n=2) and drug fever (n=1).

Results : Patients in group I (median 1.34 ng/mL) and III (2.41 ng/mL) had markedly elevated serum PCT concentrations at the onset of fever, whereas patients in group II (0.20 ng/mL) and IV (0.11 ng/mL) had normal range PCT levels at the onset of fever ($P<0.01$). All the groups had elevated ESR and CRP levels at the onset of fever. After 48 hours and 96 hours, in patients group I and III, elevated PCT levels were declined with time course ($P<0.05$). But all the measured ESR and CRP levels had not changed significantly (ESR; $P=0.89$, CRP; $P=0.23$).

Conclusion : Procalcitonin is a more useful serum marker than ESR and CRP for initial differential diagnosis of febrile systemic inflammatory response syndrome. It also provide patient's information earlier than ESR and CRP in febrile patients with bacterial infection and malaria. (Korean J Infect Dis 32:129~134, 2000)

Key Words : Procalcitonin, Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein

*본 논문의 요지는 제51차 대한내과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

접수 : 2000년 2월 27일, 승인 : 2000년 3월 15일
교신저자 : 강문원. 가톨릭의대 강남성모병원 내과
Tel : 02)590-2782, Fax : 02)599-3589
E-mail : infect@cmc.cuk.ac.kr

서 론

발열을 주소로 내원한 환자에서 전신적 염증반응의 소견이 있음에도 불구하고 감염의 증거가 없는 경우가 흔하다. 또한

여러 가지 검체를 통한 배양검사 결과가 음성으로 나온다고 할지라도 감염을 배제할 수 없는 경우가 많은데¹⁾, 이 경우 임상증상과 신체 활력징후를 포함하여 일반적으로 시행하는 혈액검사 및 방사선 검사에 따라 경험적인 치료를 하게 된다. 흔히 사용되는 지표로서 백혈구 수, 호중구의 비율, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) 등이 있으나 경우에 따라 민감도 및 특이도가 높지 않아 진단 및 치료의 지표로 적용하기에는 어려움이 있다.

최근 많은 연구에서 중증 감염질환 환자의 혈중 프로칼시토닌(procalcitonin)이 증가하는 것이 보고되었다^{2, 3)}. 프로칼시토닌은 칼시토닌(calcitonin)의 전구 호르몬으로 정상인에서는 거의 측정되지 않는다(<0.1 ng/mL). 그러나 세균, 진균, 그리고 기생충에 의한 전신적 감염시 0.5 ng/mL 이상 100 ng/mL 까지 급격하게 증가하며⁴⁾, 증가된 정도는 감염의 중증도를 반영하여 환자의 예후를 예측하는데도 도움이 된다^{5, 6)}. 반면 바이러스에 의한 감염시는 증가하지 않아 세균에 의한 감염과 바이러스에 의한 감염의 감별진단에도 유용하다⁷⁾. 또한 프로칼시토닌은 중증의 염증반응 소견을 보이는 환자라도 비감염성 원인에서는 증가하지 않는다고 보고되었다⁸⁾. 그러나 아직까지 우리나라에서는 이에 대한 임상 자료가 부족하며, 다른 지표(ESR, CRP 등)와의 비교는 연구가 이루어져 있지 않다. 이에 저자들은 몇 가지 감염성 질환 및 비감염성 염증질환 환자에서 프로칼시토닌과 ESR 및 CRP를 측정하여 감별진단에 임상적 적용 가능성을 보고자 하였으며, 시간경과에 따른 각각의 변화를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원에 입원한 환자 중 발열(38°C 이상 1시간 이상 혹은 한 시점에서 38.7°C 이상)을 포함한 전신적 염증반응 증후군(SIRS; systemic inflammatory response syndrome)⁹⁾의 범주에 드는 36명을 대상으로 하였다. 환자들의 평균 연령은 44.1±19.8세(16~74세)였고, 남자 14명, 여자 22명이었다. 환자들을 편의상 네 군으로 나누었는데, I군은 세균성 감염, II군은 바이러스 감염 및 결핵, III군은 말라리아, IV군은 비감염성 발열 환자로 하였다. 결핵은 세균성 감염에 포함되나 프로칼시토닌 수치가 다른 세균성 감염과는 상당히 차이가 있어 II군으로 하였다.

2. 방법

응급실로 내원한 환자는 내원 당시를 시작으로 하였고, 입원하고 있던 환자는 발열을 동반한 SIRS 소견을 보이는 시점을 시작으로 하여 이후 48시간 간격으로 3회에 걸쳐 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액으로 프로칼시토닌, ESR, CRP 이 외에, 기본검사로서 백혈구 수치와 배양검사를 하였다. 프로칼시토닌은 immunoluminometric assay (LUMI test, Brahms Diagnostica, Berlin, Germany)를 사용하였으며¹⁰⁾, ESR은 Westergren법으로, CRP는 nephelometry (N-Latex-CRP, Behringwerke AG, Marburg, Germany)를 사용하였다. 프로칼시토닌의 경우 측정시 오차를 최소화하기 위하여 대부분의 검체는 즉시 원심분리기로 분리하여 측정하였으나, 4시간 이후 24시간 이내 검사 시는 냉장보관(4°C)하고, 그 이상 지체될 경우는 혈청을 분리하여 -70°C에 보관한 후 측정하였다¹¹⁾. 발열초기 시점에서 각 지표의 측정치 비교는 PC SAS for windows[version 6.12]의 t-test를 이용하였고, 시간경과에 따른 수치변화의 분석은 repeated measured ANOVA를 사용하였으며 $P<0.05$ 이하를 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자 36명 중, I군 19명은 세균성 감염으로 인한 급성 신우신염(n=7), 패혈증(n=6), 세균성 폐렴(n=2), 창상감염(n=3), 감염성 심내막염(n=1)으로 진단되었다. 환자들은 혈액, 소변, 객담, 혹은 창상에서 세균이 증명되었고, 소변검사, 흉부 X-ray, 창상 등에서 진단에 합당한 소견을 보였다. II군의 8명은 바이러스성 뇌수막염(n=2), cryptococcus에 의한 뇌수막염(n=1), 수두(n=1), 그리고 결핵(n=4)으로 진단된 환자이다. 결핵으로 진단된 환자 중 3명은 결핵성 뇌막염 환자로 객담 혹은 조직검사로서 확진되었고, 한 명은 결핵성 림프절염으로 조직 검사상 결핵균이 증명되었다. 바이러스성 뇌수막염과 cryptococcus에 의한 뇌수막염 환자는 뇌척수액의 생화학적 검사소견이 바이러스 혹은 진균성 질환에서 보이는 정상과 일치하였고, 뇌척수액에서 균이 증명되었거나, 특이 항체양성으로 판정된 환자를 대상으로 하였다. 이 중 cryptococcus에 의한 뇌수막염 환자는 HIV 항원검사에서 양성으로 나왔다. III군은 말라리아(n=4)환자로 모두 혈액 도말 검사상 *P. vivax*가 검출되었다. IV군은 비감염성 발열환자로 adult onset Still's disease (n=2), Kikuchi's disease (n=2), drug fever (n=1)로 진단된 5명이다. Adult onset Still's disease는 Cush 등¹²⁾이 기술한 기준에 따라 진단되었는데 여

러 가지 배양검사상 자라는 것이 없었고, 다른 발열의 원인이 될만한 소견은 보이지 않았다. Kikuchi's disease는 림프절의 조직검사소견으로 진단되었고, drug fever 환자는 여러 가지 배양검사상 음성이면서 의심되는 약제의 중단 및 재 투여로 확인되었다. 대상 환자 중 패혈증으로 진단된 1명이 사망하였고, 나머지 환자는 각기 다른 기간에 걸쳐 회복되었다.

연구 시작시점에서 각 환자들의 프로칼시토닌 농도(cut off value; <0.5 ng/mL)는 다음과 같다(Figure 1). I군은 평균 2.61 ± 3.11 ng/mL (median 1.34 ng/mL)이었고, II군은 0.22 ± 0.11 ng/mL (median 0.20 ng/mL), III군은 2.52 ± 2.46 ng/mL (median 2.41 ng/mL), 그리고 IV군은 0.37 ± 0.60 ng/mL (median 0.11 ng/mL)이었다(Table 1). 발열 시점의 프로칼시토닌은 말라리아를 포함한 세균성 감염환자(I, III군)가 비세균성과 결핵 그리고 비감염성 환자(II, IV군)보다 유의하게 높았다($P < 0.01$). 이때의 ESR과 CRP는 모든 군에서 증가하였으며, 각 군간의 차이는 보이지 않았다(ESR; $P = 0.25$, CRP; $P = 0.69$).

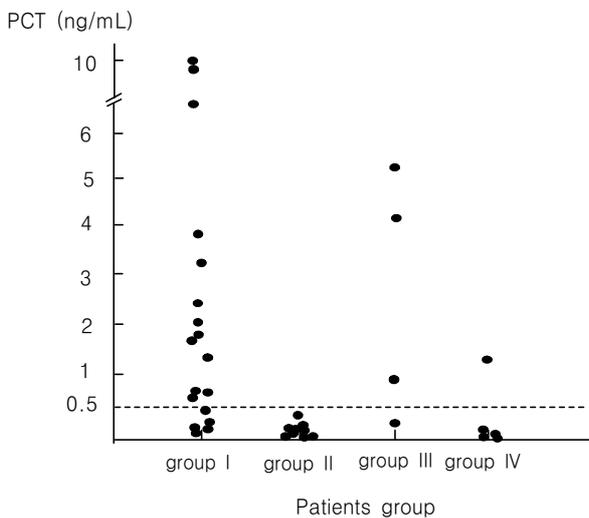


Figure 1. Serum levels of procalcitonin (PCT) for four groups of patients at the time of initial presentation of systemic inflammatory response syndrome with fever.

시간의 경과에 따른 각 군의 프로칼시토닌, ESR, CRP의 변화는 Figure 2와 같다. 각 지표의 시간에 따른 분석에는 세 번에 걸친 측정에서 한가지 또는 한번이라도 측정되지 않은 환자는 감소하였고($P < 0.05$), ESR과 CRP는 시간에 따른 변화가 제외하였다. 시간 경과에 따라서는 I군과 III군의 환자에서 프로칼시토닌의 변화가 II, IV군에 비해 유의하게 감소하였고($P < 0.05$), ESR과 CRP는 시간에 따른 변화가 각 군간에 차이가 없었다(ESR; $P = 0.89$, CRP; $P = 0.23$).

고찰

발열을 동반한 SIRS 환자에서 이의 원인을 감별진단 하는데는 어느 한가지 검사결과만으로는 충분하지 않을 뿐만 아니라, 여러 가지 검사를 하더라도 감염성 원인에 의한 발열인지, 비감염성 원인에 의한 발열인지도 불분명한 경우가 많다. 지금까지 실제 임상에서 ESR과 CRP를 포함하여 여러

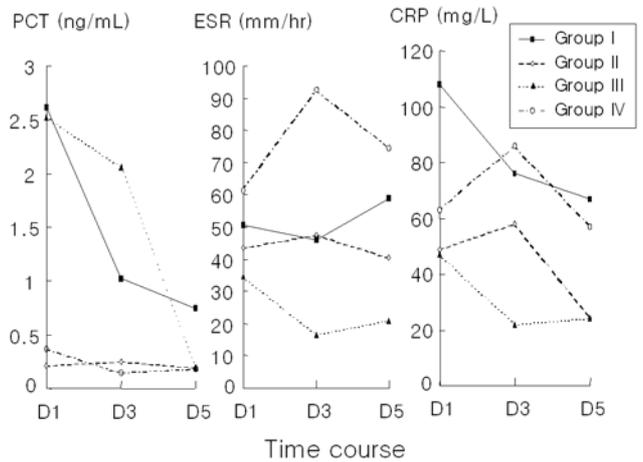


Figure 2. Mean levels of procalcitonin (PCT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) with time course for four groups of patients. In patients group I and III, elevated PCT levels were declined with time course ($P < 0.05$). But all the measured ESR and CRP levels had changed insignificantly (ESR; $P = 0.89$, CRP; $P = 0.23$) until day 5.

Table 1. Mean and Median Values of Procalcitonin (PCT), ESR, and CRP at the Time of Initial Presentation of Systemic Inflammatory Response Syndrome with Fever

| | PCT (ng/mL) | | ESR (mm/hr) | | CRP (mg/L) | |
|-----------|-----------------|--------|-----------------|--------|------------------|--------|
| | Mean | Median | Mean | Median | Mean | Median |
| Group I | 2.61 ± 3.11 | 1.34 | 53.7 ± 28.1 | 52 | 114.9 ± 84.0 | 113 |
| Group II | 0.22 ± 0.11 | 0.20 | 43.6 ± 22.0 | 49 | 49.1 ± 54.7 | 14 |
| Group III | 2.52 ± 2.46 | 2.42 | 34.7 ± 36.8 | 17 | 47.1 ± 18.0 | 52.4 |
| Group IV | 0.37 ± 0.60 | 0.11 | 61.4 ± 54.3 | 34 | 63.6 ± 65.8 | 25.4 |

가지 검사실 결과와 임상경험에 바탕을 두어 진단과 치료를 하고 있으나 어려움이 있다. 이를 극복하기 위하여 많은 연구들이 시행되었고, 그 중 하나가 프로칼시토닌이다. 프로칼시토닌은 1981년 Jacobs 등¹³⁾이 glycoprotein의 하나로 발견한 이후 1993년 Assicot가 패혈증에서 높은 농도로 측정되는 것을 기술하였고²⁾, 이후 감염에 의한 염증반응의 지표로서 많은 연구가 있었다. 프로칼시토닌은 116개의 아미노산으로 이루어져 있고 분자량은 13 kD이다¹³⁾. 혈액내 반감기는 25~30시간으로 칼시토닌의 10분 보다 길며, 세균성 감염에 의한 SIRS에서 칼시토닌의 증가 없이 높게 측정된다. 또한 증가된 정도는 환자의 감염의 정도와 비례하며 따라서 시간에 따른 변화로 예후를 짐작할 수 있다^{5, 6)}. 한편 CRP는 acute phase protein의 하나로 염증반응을 나타내는 유용한 지표인데, 전신적인 증상이 없다고 하더라도 염증이 있는 경우에는 민감하게 이를 반영한다. 이 같은 점은 유용하기도 하나 염증반응의 원인을 알기에는 비특이적이어서 증가된 경우 이를 해석하는데 어려움이 따른다^{4, 15)}. 또한 ESR도 염증과 관련되어 증가하지만 그 자체는 진단을 내리기에 불충분하다^{16, 17)}.

본 연구에서 발열을 주소로 내원한 당시, 혹은 입원 중 발열을 보이기 시작한 시점에서 측정할 혈중 프로칼시토닌치는 세균성 감염으로 진단된 환자(I군)와 말라리아 환자(III군)에서 유의하게 높았다. 따라서 임상에서 세균성 감염과 비세균성 감염의 감별, 특히, 박테리아에 의한 경우와 바이러스에 의한 경우의 감별진단이나, 비세균성 감염환자에서 세균성 감염의 동반여부를 진단하는데 도움이 될 것으로 사료된다. 본 연구에서 7명의 급성 신우신염 환자 중 5명(71.4%)이 기준치(0.5 ng/mL) 이상이었으며, 프로칼시토닌의 범위는 0.21 ng/mL에서 7.25 ng/mL로 다양하게 측정되었다. 측정치의 높고 낮음이 환자가 호소하는 임상증상과는 차이가 없었다. 그러나 임상증상과는 별도로 프로칼시토닌의 수치가 신우신염 환자의 신장의 손상정도를 반영한다는 보고가 있으나¹⁸⁾, 본 연구에서는 이에 대한 구체적인 검사를 시행하지는 않았다. 한편 II군의 결핵 및 바이러스성 감염 환자와 IV군의 비감염성 발열 환자에서는 평균값과 중간값 모두 기준치 이하로 측정되었다. 본 연구에서 결핵으로 진단된 환자는 다른 세균성 폐렴이나 감염이 동반되지 않았으며, 프로칼시토닌이 낮은 것은 Lawn 등¹⁹⁾이 보고한 결과와 같다. 따라서 결핵 환자에서 프로칼시토닌이 증가되었다면 다른 세균성 감염을 고려하는 것이 타당할 것으로 보인다. 그러나 본 연구는 대상환자가 많지 않고 결핵의 다양한 임상양상을 반영하지는 못했기 때문에 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. Cryptococcus에 의한 뇌수막염 환자는 프로칼시토닌 측정치

가 일반적인 진균감염에서의 양상⁴⁾과는 차이가 있었는데, 기저질환(HIV 감염)과 연관되어 낮은지 아니면 다른 원인이 있는지는 확실치 않으며 이에 대한 추가연구가 필요할 것으로 사료된다. 한편 IV군의 비감염성 염증 환자 중 1명에서 프로칼시토닌 수치가 증가되어 있었는데, 진단당시 정맥염으로 보이는 소견이 있었고, 이 때문에 증가했던 것으로 생각된다. 나머지 4명은 39°C의 발열에도 불구하고 프로칼시토닌은 낮게 측정되었다. 비감염성 발열 환자 중 자가면역 질환을 가진 환자에서는 CRP가 질환의 활동도를 반영하는 좋은 지표로 되어 있으나²⁰⁾, 세균성 감염이 동반된 경우는 CRP만으로는 감별이 쉽지 않으므로 이때는 프로칼시토닌을 측정함으로써 진단적 가치를 더 높일 수 있다²¹⁾. 발열 시점에 프로칼시토닌과 동시에 측정할 ESR과 CRP의 평균값과 중간값은 네 군 모두에서 증가된 소견을 보였다(Table 1). 그러나 ESR의 경우 각 군 마다 1명씩 4명이 15 mm/h 이하였고, CRP는 2군에서 2명, 4군에서 1명이 5 mg/L 이하로 측정되었는데 임상적으로 특이한 점은 발견되지 않았다. 이상의 결과로 보면 프로칼시토닌은 발열 환자에 있어서 염증반응의 원인에 따라, 즉 세균성 감염 및 말라리아에 의한 경우와 비세균성 감염 및 비감염성 염증반응에 의한 경우 등에 따라 유의한 차이를 보여, 발열을 동반한 전신적 염증반응을 보이는 환자의 초기 감별진단에 ESR이나 CRP보다 유용할 것으로 사료된다.

시간경과에 따른 변화는 세균성 감염이나 말라리아 환자에서 프로칼시토닌이 급격히 감소하는데 비해서($P < 0.05$), 동시에 측정할 ESR과 CRP는 모든 군에서 완만히 감소하거나 변화가 없었다. 세균성 감염환자와 말라리아 환자에서 초기에 높게 측정되던 수치가 낮아지기 시작하는 것은 실제 임상에서 치료에 따른 임상경과의 호전과 비례하였다. 패혈증 환자 중 한 명은 사망하였는데, 초기의 프로칼시토닌 수치는 다른 패혈증 환자에 비해 높지 않았으나(3.28 ng/mL), 치료에도 불구하고 계속 기준치 이상으로 측정되었다. Monneret 등²²⁾은 소아 감염환자에서 프로칼시토닌과 CRP를 시간경과에 따라 비교한 결과, 프로칼시토닌이 CRP보다 먼저 증가되고 빨리 정상화되어 임상경과를 더 잘 반영한다고 보고하였다. 본 연구에서 초기의 증가된 프로칼시토닌은 ESR이나 CRP보다 빨리 감소하였다. 실제로 대상 환자의 대부분이 임상경과가 호전되었는데, 기간을 연장하여 측정하였다면 ESR과 CRP도 감소하였을 것으로 예상된다.

결론적으로 프로칼시토닌은 발열을 동반한 전신적 염증반응을 보이는 환자에서 세균성 감염질환이나 말라리아를 비세균성 감염질환이나 비감염성 발열환자와 감별진단 하는데 ESR이나 CRP보다 유용하며, 질병의 경과를 보다 예민하게

반영하는 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 프로칼시토닌은 칼시토닌의 propeptide로서 정상인에서는 거의 측정되지 않으나, 세균, 기생충, 진균 등에 의한 감염으로 전신적 염증반응을 보이는 경우 혈중농도가 증가하는 것이 최근 보고되고 있다. 그러나 아직까지 우리나라에는 이에 대한 임상연구가 부족하고, 결핵, 말라리아 등에 대한 연구도 적다. 저자들은 발열을 동반한 몇 가지 감염성 질환 및 비감염성 염증질환 환자에서 프로칼시토닌과 ESR 및 CRP를 측정하고, 경과에 따른 변화를 비교하여, 프로칼시토닌의 임상적용의 토대를 마련하고자 하였다.

방법 : 발열을 동반한 SIRS 소견을 보이는 36명의 환자를 대상으로 하였다. 환자를 4군으로 나누어 혈중 프로칼시토닌은 immunoluminometric assay를 사용하여, ESR은 Westergren 법으로, 그리고 CRP는 nephelometry를 사용하여 48시간 간격으로 정량적 측정을 하여 경과에 따른 각각의 변화를 관찰하였다.

결과 : 대상 환자 36명 중 I군의 19명은 세균성 감염으로 인한 급성 신우신염(n=7), 패혈증(n=6), 세균성 폐렴(n=2), 창상감염(n=3), 감염성 심내막염(n=1)이었고, II군의 8명은 바이러스성 뇌수막염(n=2), cryptococcus에 의한 뇌수막염(n=1), 수두(n=1), 그리고 결핵(n=4)으로 진단된 환자였다. III군은 말라리아(n=4)환자, IV군은 비감염성 발열환자로 adult onset Still's disease(n=2), Kikuchi's disease(n=2), 그리고 drug fever(n=1)로 진단되었다. 발열을 보인 시점에서 혈중 프로칼시토닌은 I군은 평균 2.61 ± 3.11 ng/mL (median 1.34 ng/mL) 이었고, II군은 0.22 ± 0.11 ng/mL (median 0.20 ng/mL), III군은 2.52 ± 2.46 ng/mL (median 2.41 ng/mL), 그리고 IV군은 0.37 ± 0.60 ng/mL (median 0.11 ng/mL)이었고, I군과 III군에서 II군과 IV군보다 유의하게 높았다($P < 0.01$). 이때의 ESR과 CRP는 모든 군에서 증가하였으며, 각 군간의 차이는 보이지 않았다. 시간경과에 따른 변화는 I군과 III군의 증가된 프로칼시토닌은 급격히 감소하는데 비해서($P < 0.05$), ESR과 CRP는 모든 군에서 완만히 감소하거나 변화가 없었다(ESR; $P = 0.25$, CRP; $P = 0.69$).

결론 : 혈중 프로칼시토닌은 발열을 동반한 전신적 염증반응을 보이는 환자에서 세균성과 비세균성 및 비감염성 염증반응을 구별하는데 ESR과 CRP보다 유용하며, 질병의 경과를 보다 예민하게 반영하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Gramm HJ, Reinhart K, Goecke J, Bulow JV: *Early clinical, laboratory, and hemodynamic indicators of sepsis and septic shock*, In: Reinhart K, Eyrich K, eds. *Sepsis - an interdisciplinary challenge*. pp45-57, New York, Springer-Verlag, 1989
- 2) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Rymoand J, Guibaud J, Bohuon C: *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. *Lancet* 341:515-518, 1993
- 3) Gendrel D, Bohuon C: *Procalcitonin, a marker of bacterial infection*. *Infection* 25:133-134, 1997
- 4) Karazai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K: *Procalcitonin - a new indicator of the systemic response to severe infections*. *Infection* 25:329-333, 1997
- 5) Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B: *Procalcitonin as a marker of severity in septic shock*. *Langen Arch Surg* 384:33-38, 1999
- 6) Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: *Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit*. *Crit Care Med* 27:498-504, 1999
- 7) Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C et al.: *High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis*. *Clin Infect Dis* 28:1313-1316, 1999
- 8) Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Hobel G, Fraunberger P, Meiser B et al.: *Procalcitonin: A new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation*. *Transpl Immunol* 6:235-241, 1998
- 9) ACCP/SCCM Consensus Conference: *Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. *Crit Care Med* 20:864-874, 1992
- 10) B.R.A.H.M.S. Diagnostica: *LUMItest. PCT coated tube system. Immunoluminometrischer assay (ILMA) zur Bestimmung von PCT in Humanserum und Plasma*. *Instruction manual*, Berlin, B.R.A.H.M.S.- Diagnostica, 1996
- 11) Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J: *Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations*. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35:597-601, 1997
- 12) Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA: *Adult onset Still's disease: Clinical*

- course and outcome. *Arthritis Rheum* 30:186-194, 1987
- 13) Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, Bell NH, Habener JF: Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem* 256: 803-807, 1981
- 14) Jaye DL, Waites KB: Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 16:735-746; quiz 746-747, 1997
- 15) Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M: White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 10:1125-1129, 1997
- 16) Gronlie M, Hjortdahl P: The erythrocyte sedimentation rate; its use and usefulness in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 9:97-102, 1991
- 17) Melbye H, Straume B, Brox J: Laboratory tests for pneumonia in general practice: The diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 10:234-240, 1992
- 18) Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M et al.: Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 102:1422-1425, 1998
- 19) Lawn SD, Obeng J, Acheampong JW, Griffin GE: Serum procalcitonin concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92: 540-541, 1998
- 20) Hilliquin P: Biological markers in inflammatory rheumatic diseases. *Cell Mol Biol* 41:993-1006, 1995
- 21) Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K: CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 26:274-276, 1998
- 22) Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J: Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatrica* 86: 209-212, 1997