

Critical care

## 패혈증-3 정의에 따라 진단된 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자에서 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 준수 여부와 환자 예후와의 상관 관계 분석

안세중 · 송주현 · 문성우 · 조한진 · 김주영 · 박종학

고려대학교 안산병원 응급의학과

### Association between compliance with Surviving Sepsis Campaign guidelines and outcomes among sepsis and septic shock patient in accordance with Sepsis-3 definitions

Sejoong Ahn, Juhyun Song, Sungwoo Moon, Hanjin Cho, Joo Yeong Kim, Jonghak Park

Department of Emergency Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

**Objective:** The Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines have been associated with reduced mortality in sepsis patients. On the other hand, previous studies were performed using the Sepsis-2 definitions and past guidelines. This study assessed the association between compliance with the 2016 SSC guidelines and the outcomes of patients with sepsis and septic shock in accordance with the latest Sepsis-3 definitions.

**Methods:** Three hundred and fifteen patients with sepsis and septic shock were enrolled in this study. The patients were stratified according to their compliance with the SSC guidelines bundle. The characteristics and outcomes of the compliance and non-compliance groups were compared. In the overall patients, the risk factors for all-cause mortality were assessed using Cox proportional hazards models.

**Results:** Among the patients, 172 and 143 patients were in the compliance group and non-compliance group, respectively. The baseline characteristics and disease severity were similar in the two groups. The all-cause mortality rates were 27.3% and 38.5% in the compliance group and non-compliance group, respectively ( $P=0.035$ ). The all-cause mortality was significantly lower in the compliance group than in the non-compliance group (log-rank test,  $P=0.025$ ). The risk factors for the all-cause mortality were age (adjusted hazard ratio [aHR], 1.025; 95% confidence interval [CI], 1.008-1.042;  $P=0.004$ ), septic shock (aHR, 3.14; 95% CI, 1.98-4.98;  $P<0.001$ ), and lactate levels (aHR, 1.08; 95% CI, 1.03-1.14;  $P=0.002$ ). The overall compliance with the guidelines protected against all-cause mortality (aHR, 0.66; 95% CI, 0.45-0.98;  $P=0.040$ ).

**Conclusion:** Compliance with the SSC guidelines bundle was associated with a lower all-cause mortality among patients with sepsis and septic shock

**Keywords:** Surviving sepsis campaign guidelines; Sepsis; Septic shock; Mortality

책임저자: 송 주 현

경기도 안산시 단원구 적금로 123

고려대학교 안산병원 응급의학과

Tel: 031-412-4805, Fax: 031-412-5315, E-mail: songcap97@hotmail.com

접수일: 2019년 6월 27일, 1차 교정일: 2019년 8월 29일, 게재승인일: 2019년 10월 31일

## Capsule Summary

### What is already known in the previous study

The Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines have been associated with reduced mortality in sepsis patients. On the other hand, previous studies were performed using the Sepsis-2 definitions and past guidelines.

### What is new in the current study

This study assessed the association between compliance with the 2016 SSC guidelines and outcomes among patients with sepsis and septic shock in accordance with the latest Sepsis-3 definitions.

## 서 론

패혈증은 전 세계적으로 주요한 보건 문제이다. 패혈증 및 패혈성 쇼크는 사망률이 높은 급성 질환으로서, 병원 내 사망 원인 중 25-50%를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 패혈증 환자들은 회복되어 생존하더라도 인지 기능 손상이나 신체 장애 같은 만성 합병증이 발생하기 쉽고,<sup>3</sup> 적지 않은 치료 비용을 부담하게 되며 삶의 질 저하를 겪는 경우가 많다.<sup>4,5</sup>

패혈증 살리기 캠페인(Surviving Sepsis Campaign)은 패혈증 사망률을 낮추기 위해 다양한 전문 기관들이 함께하는 전 세계적인 계획이다.<sup>6</sup> 패혈증 살리기 캠페인의 목적은 패혈증 치료의 질을 향상시키고 질병과 관련된 높은 사망률을 감소시키기 위해 국제적인 공동 노력을 하는 것이다. 2001년 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인이 패혈증의 조기 발견과 신속한 치료를 위해 처음 개발된 이래 몇 차례 개정을 거듭하였고, 최근 “2016년 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인”이 발표되었다.<sup>7</sup> 새 가이드라인은 패혈증 및 패혈성 쇼크를 인지하였다면 적절한 수액 및 광범위 항생제 투여 같은 핵심적인 중재술을 최대한 신속하게 시행할 것을 권고하고 있다. 이전 연구들에 따르면, 패혈증 환자에서 패혈증 가이드라인의 준수율이 높을수록 환자 예후가 향상된다고 하였다.<sup>6,8</sup> 또한, 2016년 2월에는 기존 Sepsis-2 정의의 제한점을 개선한 새로운 “Sepsis-3” 정의가 발표되었다.<sup>9,10</sup> 새로운 패혈증 정의는 기존 Sepsis-2 정의와는 용어, 질병에 대한 정의, 진단 기준 그리고 패혈증 환자 스크리닝 방법 등에서 상당한 차이가 있다.

현재까지, Sepsis-3 정의에 따라 진단된 환자에서 2016년 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인의 준수 여부와 환자 예후와의 연관성에 대해 고찰한 연구는 아직 보고된 바 없다. 본 연구의 목적은 새로운 정의에 따라 진단된 패

혈증 및 패혈증 쇼크 환자에서 개정된 가이드라인의 준수 여부와 환자 사망률과의 상관 관계를 알아보는 것이다.

## 방 법

### 1. 연구 대상 및 방법

2017년 9월 26일부터 2019년 1월 31일까지 연간 내원 환자가 약 50,000명인 본원 응급의료 센터에 내원하여 패혈증 전산 프로그램을 통해 등록된 만 19세 이상의 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자를 연구 대상으로 하였다. 패혈증 전산 프로그램은 내원 당시 최초 quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) 점수가 2점 이상이면서, 감염에 의한 장기 부전이 동반된(SOFA 점수 2점 이상) 환자를 패혈증으로 등록한다. 패혈증 전산 프로그램을 통해 등록된 환자의 의무 기록과 검사 결과를 다시 후향적으로 분석하여 Sepsis-3의 진단 기준에 맞는 환자를 최종 연구대상자로 등록하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하여 시행되었으며, 동 병원의 기관심의 위원회 승인을 받았다(No. 2018AS0089). 또한, 자료 수집의 후향적 특성 때문에 고지된 동의(informed consent)는 기관심의위원회로부터 면제를 받았다.

독립적인 감염내과 전문의 1인이 연구 대상 환자에서 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인의 핵심 권고 사항인 수액 소생술, 광범위 항생제 투여, 락테이트 반복 측정 그리고 항생제 투여 전 혈액 배양 검사의 네 항목에 대해서 준수 여부를 평가하였다. 각각의 항목별로 평가하되, 네 가지를 모두 준수한 군을 가이드라인 번들(guidelines bundle) 준수군으로 하고, 네 가지 중 한가지라도 준수하지 않은 군은 미준수군으로 하였다. 미준수군에서는 가이드라인의 각 항목별 준수율도 조사하였다. 두 군의 기본적 특성을 비교하고, 7일, 14일, 30일째 사망 여부를 조사하였다. 또한 대상 환자 전체에서 전체 요인 사망(all-cause mortality)의 위험 인자를 평가하였다. 전체 요인 사망의 경우 관찰 기간을 30일로 한정하고 이후 생존 여부는 절단된 데이터(censored data)로 처리하였다. 30일 전에 중도 절단된 경우는 총 13명이었으며, 이 환자들은 모두 추적 관찰 불가(타원 전원 혹은 퇴원 후 연락 불가)가 원인이었다.

### 2. 정의

2016년 패혈증 태스크포스는 새로운 Sepsis-3 정의에서 패혈증을 ‘감염에 대한 숙주의 조절되지 않는 반응에 의해 유발된 생명을 위협하는 장기 부전’으로 정의하였다.<sup>9</sup> 장기 부전은 SOFA 점수 2점 이상의 증가로 판단한다. SOFA 점수는 Glasgow Coma Scale (GCS) 점수, 혈압,

arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen, 혈청 크레아티닌, 총 빌리루빈, 혈소판 수의 6가지 항목으로 되어 있으며 항목 당 각각 0-4점으로 되어 총 0-24점의 값을 갖게 된다. 패혈성 쇼크는 '심각한 순환계, 세포 및 대사계의 이상으로 패혈증만 있는 상태보다 더 사망률이 높은, 패혈증의 부분 집합'으로 정의된다.<sup>9,10</sup> 패혈성 쇼크의 진단 기준은 '패혈증으로 진단된 환자이면서, 충분한 수액 투여에도 불구하고 평균 동맥압을 65 mmHg 이상을 유지하기 위해 승압제가 필요하고 동시에 락테이트 값이 2 mmol/L (18 mg/dL)를 초과하는 경우'이다.

Sepsis-3 정의는 응급실, 일반 병실 또는 병원 전 단계에서 감염이 의심되는 환자에서 심각한 상태의 패혈증을 조기에 감별할 수 있는 선별 도구로 qSOFA 점수 기준을 사용할 것을 권고하고 있다.<sup>9</sup> 호흡수 분당 22회 이상, 수축기 혈압 100 mmHg 이하 또는 의식 상태 변화(GCS score <15)의 3가지 항목 중 적어도 2개 이상을 만족하는 경우가 해당된다.

감염내과 전문의 1인이 2016년 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 번들 준수 여부를 다음과 같이 평가하였다: (1) 응급실 내원 후 3시간 이내에 광범위 항생제 투여(가이드라인은 패혈증 또는 패혈성 쇼크를 인지한 시점부터 즉시 또는 1시간 내에 투여하도록 권고하고 있으나, 응급실에서 패혈증을 진단하는 데에 걸리는 시간을 감안하여 3시간 이내 항생제 투여된 경우는 가이드라인 준수로 판단), (2) 패혈증으로 유발된 저관류(hypoperfusion) 환자에서, 첫 3시간 이내에 적어도 30 mL/kg의 정맥내 정질액(crystalloid fluid) 투여, (3) 항생제 투여 전 혈액 배양 검사, (4) 내원 6시간 이내에 2회 이상의 락테이트 측정(가이드라인은 조직 저관류의 표지자로서 락테이트 수치가 상승된 경우 이를 정상화하기 위한 소생술을 권고하고 있으므로, 6시간 이내 락테이트 2회 이상의 측정을 가이드라인 준수로 판단).

### 3. 자료 수집

패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 번들 준수군과 미준수군에서 다음의 변수들을 동일하게 수집하였다: 환자 기본 정보(나이 및 성별), 활력 징후, 의식 상태, 한국형 응급환자 분류도구(Korean Triage Acuity Scale, KTAS), 감염 부위, 동반 질환 지수(Charson comorbidity index), 중증도(패혈증 또는 패혈성 쇼크), 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인의 항목별 준수율, 실험실 검사 결과, 첫 항생제까지의 투여 시간, 응급실 내원 전 항생제 투여 여부, 총 입원 기간, 중환자실 입원 기간, 사망 여부(7, 14, 30일). 환자들은 응급실 내원 후 30일까지 추적 관찰하였다. 만약, 응급실 내원일로부터 30일 이내에 퇴원하거나, 다른 기관으로 전원된 경우에는 환자 본인, 법적 대리인 또는 담당

주치의와의 전화 통화로 자료를 수집하였다.

일차 결과(primary outcome)는 가이드라인 번들 준수 여부에 따른 단기 사망률이다. 이차 결과(secondary outcome)는 두 군에서 첫 광범위 항생제 투여까지 걸린 시간, 총 입원일, 중환자실 입원일이다. 또한 연구 대상 환자 전체를 대상으로 사망의 위험 인자를 평가하였다.

### 4. 통계 분석

기술통계를 사용하여 연구 대상군의 특성에 대해 분석하였다. 연속형 변수는 정규분포를 따르는 경우에는 '평균±표준편차'로, 정규분포를 따르지 않는 경우에는 '중위수와 사분위수 범위'로 제시하였다. 범주형 변수는 빈도와 백분율의 형태로 제시하였다. 가이드라인 준수 군과 미준수군의 기본적인 특성을 비교하였다. 정량적 변수의 통계적 유의성은 정규성 여부에 따라 t 검정 혹은 만-휘트니 U 검정으로 평가하였다. 범주형 변수에 대해서는 분할표(contingency table) 상의 기대 빈도에 따라 피어슨 chi-square 또는 피셔의 정확한 검정을 시행하였다. 연구 대상 전체 환자를 대상으로 단변수 및 다변수 콕스 생존 분석을 통해 환자 사망의 위험 인자를 평가하였다. 단변수 분석에서 P값이 0.1 이하인 변수들은 다변수 분석에 포함하였다. P값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 모든 통계 분석에는 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 일반적 특성 및 두 그룹 간 비교

연구 기간 동안 패혈증 전산 프로그램을 통해 등록된 환자는 327명이었으며, 의무 기록과 검사 결과에 대한 후향적 분석을 통해 12명이 제외되어 최종적으로 연구 대상으로 등록된 환자는 총 315명이었다. 제외된 12명은 패혈증 진단 기준을 만족하지 못하였는데, 각각의 최종 진단명은 폐색전(3명), 심부전(3명), 급성신부전(2명), 만성 폐쇄성 폐질환(2명), 기타(2명)이었다. 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 준수군은 172명이었고, 미준수군 환자는 143명이었다. 준수 군에서 패혈증과 패혈성 쇼크 환자는 각각 100명과 72명이었다. 미준수군에서 패혈증과 패혈성 쇼크 환자는 각각 77명과 66명이었다(Fig. 1).

전체 환자에서 연령은 77 (65-83)세였으며, 남자가 164명(52.1%)이었다. 동반 질환 지수는 4 (3-5)점이었으며, KTAS는 2.2±0.6점이었었다. 감염 부위는 호흡기계와 비호흡계가 각각 201명(64%)과 71명(23%)으로 가장 높은 빈도를 보였다. 패혈성 쇼크는 전체 환자 중 138명

(43.8%)이었고, SOFA 점수는 8 (5-11)점이었다. 타원에서 본원 응급실로 전원된 환자들 중, 응급실 내원 시각 기준으로 12시간 이내에 타원에서 항생제가 투여된 환자는 33명(10%)이었다. 준수군과 미준수군에서 임상적 변수들을 비교하였다. 나이, 성별, 동반 질환 지수, KTAS, qSOFA 기준 항목, 감염 부위, 바이오마커, 패혈성 쇼크의 비율, SOFA 점수 등에서 두 군에 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

## 2. 일차 결과와 이차 결과

준수군과 미준수군에서 사망률(30일 관찰 기간 동안)은 각각 27.3%와 38.5%로 유의한 차이를 보였다( $P < 0.001$ ). 즉, 가이드라인 번들 준수군이 미준수군보다 사망률이 유의하게 낮았다. 7일 및 14일 사망률에서는 두 군에 유의한 차이가 없었다. 준수군은 미준수군보다 응급실 내원 후 첫 항생제 투여까지의 시간이 유의하게 짧았다(101분 vs. 202분,  $P < 0.001$ ). 두 군의 총 입원 기간 및 중환자실 입원 기간에는 유의한 차이가 없었다. 준수군이 미준수군보다 사망률(30일 이내)이 유의하게 낮았다(Table 2). 추가로, 가이드라인 번들 네 항목 중 준수 개수에 따른 사망률을 조사하였다. 번들 준수 개수에 따른 사망률은 각각 27.3% (4개), 32.9% (3개), 42.9% (2개), 66.7% (1개)로 나타났다.

## 3. 전체 환자에서 사망의 위험 인자

전체 환자에서 사망 위험 인자를 평가하기 위해 단변수 및 다변수 Cox 회귀 모형 분석을 시행하였다(Table 3). 최종적인 다변수 분석 시행 결과 나이가 많을수록, 패혈성 쇼크의

빈도가 높을수록 그리고 락테이트 수치가 높을수록 사망 위험도가 높았다. 반면, 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 번들 준수는 사망에 대한 보호 인자(protective factor)였다.

## 고 찰

본 연구는 새로운 Sepsis-3 정의에 따라 진단된 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자에서 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 준수 여부에 따라 환자 사망률에 유의한 차이가 있음을 보여주었다. 즉, 가이드라인 준수군은 미준수 군보다 사망률이 유의하게 낮았을 뿐만 아니라, 가이드라인 준수는 사망에 대한 보호 인자였다.

Pruinelli 등<sup>11</sup>에 따르면, 2015년 발표된 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인에서 권고하는 3시간 번들을 준수하였던 군의 병원 내 사망률은 27.8%였으나, 미준수군의 사망률은 41.1%로 나타났다. 이는 가이드라인 3시간 번들의 미준수가 환자 예후에 악영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 본 연구에서도 상기 연구와 마찬가지로 가이드라인 준수군과 미준수군에서 환자 사망률에 유의한 차이(27.3% vs. 38.5%)를 보였다. 또한 Castellanos-Ortega 등<sup>8</sup>에 따르면, 가이드라인 번들 개별 항목의 준수 개수가 많을수록 패혈증 사망률이 줄어든다고 보고하였다. 본 연구에서도 이와 비슷하게 가이드라인 번들의 준수 개수가 많을수록 사망률이 낮았다. 번들 준수 개수에 따른 사망률은 각각 27.3% (4개), 32.9% (3개), 42.9% (2개), 66.7% (1개)로 나타났다. Castellanos-Ortega 등<sup>8</sup>의 연구는 2008년 가이드라인 기준으로 시행되었기 때문에 2016년 최신 가이드라인을 기준으로 시행된 본 연구와는 번들 구성 항목에 상당한 차이가 있다. 그러나, 패혈증 살리기 캠페인 가

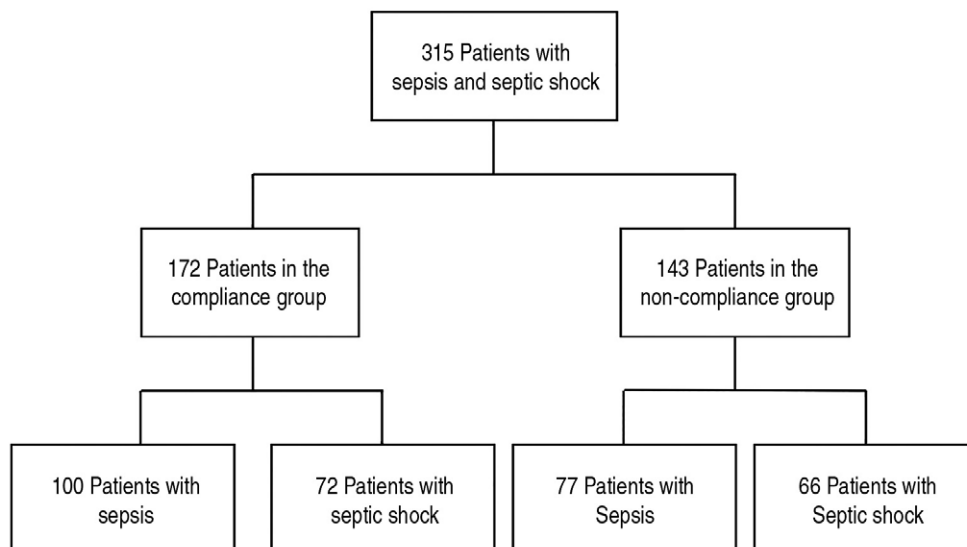


Fig. 1. Flow chart of study population.

**Table 1.** Baseline characteristics of study population

Variable	Total (n=315)	Compliance group (n=172)	Non-compliance group (n=143)	P-value
Age (yr)	77 (65-83)	76 (64-83)	78 (65-85)	0.297
Age class (yr)				
<50	24 (8)	13 (8)	11 (8)	
50-59	76 (24)	40 (23)	36 (25)	
60-69	105 (33)	55 (32)	50 (35)	
70-79	72 (23)	40 (23)	32 (23)	
≥80	38 (12)	22 (13)	16 (11)	
Male	164 (52.1)	90 (52)	74 (52)	0.264
Charlson comorbidity index	4 (3-5)	4 (3-6)	4 (3-5)	0.517
Korean triage acuity scale	2.2±0.6	2.3±0.5	2.2±0.6	0.617
Quick SOFA criteria				
RR ≥22/min	144 (46)	76 (44)	68 (48)	0.278
SBP ≤100 mmHg	137 (43)	72 (42)	65 (45)	0.219
Altered mental status (GCS<15)	156 (50)	82 (48)	74 (52)	0.195
Pre-ED antibiotics (≤12 hr)	33 (10)	18 (10)	15 (10)	0.427
Infection sites (multiple selections, if any)				
Respiratory	201 (64)	109 (63)	92 (64)	0.734
Genitourinary	71 (23)	39 (23)	32 (22)	0.697
Gastrointestinal	34 (11)			
Skin and soft tissue	12 (4)			
Other sites	19 (6)			
Biomarkers				
CRP (mg/dL)	10 (5-18)	11 (5-18)	11 (5-19)	0.817
Procalcitonin (ng/mL)	1.2 (0.8-9.7)	0.8 (0.5-8.9)	1.6 (1.1-10.5)	0.196
Lactate (mmol/L)	2.8 (1.1-4.9)	2.7 (1.0-4.7)	2.9 (1.2-5.1)	0.537
Compliance with SSC bundle				
Fluid resuscitation		172 (100)	109 (76)	
Antibiotics		172 (100)	67 (47)	
Blood culture		172 (100)	132 (92)	
Lactate levels ≥2 times		172 (100)	93 (65)	
Septic shock	138 (44)	72 (42)	66 (46)	0.444
SOFA score	8 (5-11)	8 (4-11)	9 (5-12)	0.397

Values are presented as median (IQR), number (%), or mean ±SD.

SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; RR, respiratory rate; SBP, systolic blood pressure; GCS, Glasgow Coma Scale; ED, emergency department; CRP, C-reactive protein; SSC, surviving sepsis campaign; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

이드라인 번들 준수 여부와 환자 예후와의 상관 관계를 확인한 초기 연구였다는 점에서 그 의미가 있을 것이다.

Van Zanten 등<sup>12</sup>에 따르면, 국가적인 패혈증 프로그램의 실행으로 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 번들의 준수율이 높아졌을 뿐 아니라 병원 내 사망률이 의미 있게 낮아졌다고 보고하였는데, 본 연구 결과와 상당히 유사한 사망률의 차이(약 10% 정도의 사망률 감소)를 보였다. 또한 Viale 등<sup>13</sup>은 13명의 감염내과 전문의로 구성된 팀을 만들어 중증 패혈증 환자 발생 시 한 시간 이내에 응급실에 직접 투입되어 환자 진료에 개입하는 프로젝트를 수행하였다. 이를 통해 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 준수율이 높아졌고, 14일 사망률이 감소하였다고 보고하였다. Viale

등<sup>13</sup>의 연구에서는, 30일 사망률에서 차이를 보였던 본 연구와 달리 14일 사망률에서 차이를 보였고, 30일 사망률은 유의한 차이가 없었다. 패혈증 쇼크 환자의 경우 일반적으로 발병 초기의 면역 활성기를 지나 면역 저하기에 빠지게 되고 치료에 반응이 없어 면역 마비(immune paralysis)가 되면 사망률이 매우 높아지게 된다.<sup>10,11</sup> 패혈증 쇼크 환자의 사망은 패혈증 자체의 악화에 의한 경우도 있지만, 중증 기저 질환(암, 심부전, 만성 신부전, 뇌혈관 질환 등)을 갖고 있는 환자의 경우 기저 질환의 악화로 사망할 수도 있다.<sup>3</sup> 이를 완벽히 구분하는 것은 사실상 불가능하므로 일반적으로 전체 요인 사망으로 예후를 평가하게 된다. 선행 연구와 본 연구에서 사망률에 유의한 차이를 보인 기간(14일

**Table 2.** Outcomes of the compliance and non-compliance groups among sepsis and septic shock patients

	Compliance group (n=172)	Non-compliance group (n=143)	P-value
Time to first antibiotic administration (min)	101 (70-142)	202 (82-279)	<0.001
All-cause 7-day mortality	28 (16.3)	30 (21.0)	0.284
All-cause 14-day mortality	39 (22.7)	38 (26.6)	0.423
All-cause 30-day mortality	47 (27.3)	55 (38.5)	0.035
Length of hospital stay (day)	9 (3-14)	10 (4-16)	0.219
Length of ICU stay (day)	4 (2-7)	5 (3-8)	0.147

Values are presented as median (IQR) or number (%).  
ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range.

**Table 3.** Risk factors for all-cause mortality using univariate and multivariate Cox proportional hazards models

	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Adjusted hazard ratio (95% CI)	P-value
Age	1.020 (1.004-1.036)	0.014	1.025 (1.008-1.042)	0.004
Male	1.363 (0.923-2.013)	0.120	-	
SOFA score <sup>a)</sup>	1.195 (1.126-1.268)	<0.001	-	
Septic shock	3.871 (2.526-5.931)	<0.001	3.138 (1.976-4.984)	<0.001
Overall compliance with SSC bundle	0.646 (0.438-0.954)	0.028	0.664 (0.449-0.980)	0.040
CRP	1.004 (0.985-1.022)	0.711	-	
Lactate	1.123 (1.082-1.166)	<0.001	1.083 (1.030-1.139)	0.002
Procalcitonin	1.002 (0.995-1.009)	0.536	-	
Time to first antibiotics (min)	0.999 (0.998-1.001)	0.524	-	

CI, confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SSC, surviving sepsis campaign; CRP, C-reactive protein.

<sup>a)</sup> SOFA score was excluded from the multivariate analysis because of its multicollinearity with septic shock.

vs. 30일)이 서로 달랐던 것이 사용된 패혈증 정의의 차이에 기인한 것인지(Sepsis-2 vs. Sepsis-3) 아니면 두 연구 모두 패혈증으로 인한 사망률이 아닌 전체 요인 사망을 기준으로 했다는 점 때문인지는 이번 연구로 알 수 없다. 다만, 선행 연구는 본 연구에 비해 고령 환자 및 중증 기저 질환자의 비율이 높아서 패혈증 이외의 원인으로 사망한 환자의 비율이 상대적으로 높았을 것으로 추정된다. 한편 McColl 등<sup>14</sup>에 따르면, 신속한 환자 확인과 체계화된 치료를 포함한 패혈증 번들 프로그램의 실행으로 핵심적인 치료까지 걸리는 시간이 단축되고, 30일 사망률이 감소되었다고 하였다. 상기 연구는 번들 준수율 향상을 통해 30일 사망률이 낮아질 수 있다는 것을 시사하므로 번들 준수군이 미준수군보다 사망률이 낮다는 본 연구 결과와 유사하다고 볼 수 있다. Micek 등<sup>15</sup>은 응급실에서 패혈성 쇼크의 치료를 위한 표준화된 세트 오더를 시행한 결과, 적극적인 수액 소생술 및 적절하고 신속한 항생제 투여가 이루어졌고, 28일 사망률도 10% 이상 감소하였다고 보고하였다. 상기 연구 또한 패혈증 번들의 준수가 사망률 감소와 연관성이 있음을 보여주었다는 점에서 본 연구 결과와 공통점이 있다. Cannon 등<sup>16</sup>은 다기관 질 향상 프로젝트를 실행

하였는데, 가이드라인 번들 처방이 수행된 패혈증 환자에서 그렇지 않은 환자들보다 사망률이 유의하게 낮았고, 입원 기간도 감소되었다고 보고하였다.

이번 연구는 최신의 Sepsis-3 정의에 따라 진단된 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자에서 2016년 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 준수 여부와 단기 사망률과의 상관 관계를 고찰하였다는 데에 의미가 있다. 한편, 본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 중증도가 높은 일개 3차 대학 병원에서 시행된 연구로서 다양한 기저 질환을 가진 고령의 환자가 주로 연구 대상자로 포함되었다는 점이다. 기저 질환이 적고 비교적 젊은 환자군이 많이 포함된 연구와는 결과에 차이가 있을 수 있다. 둘째, 패혈증 환자 선별 단계에서 초기 qSOFA 점수 기준을 사용하였다는 점이다. 새로운 Sepsis-3 정의는 응급실이나 일반 병실 또는 병원전 단계에서 중증 패혈증 환자를 조기에 감별하기 위해 qSOFA 기준의 사용을 권고하고 있다. 그러나, qSOFA 점수는 systemic inflammatory response syndrome 기준에 비해 패혈증 진단에 있어서 초기 민감도가 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>17</sup> 따라서 연구 기간 동안 내원한 환자 중 패혈증의 진단 기준에는 해당되나, 응급실 내원 초기 qSOFA 기

준을 만족하지 못해 연구 대상으로 등록되지 않은 환자들이 적지 않을 것으로 추정된다. 셋째, 연구 대상자가 총 315명인 소규모의 후향적 연구라는 점이다. 보다 많은 연구대상을 포함하는 전향적 다기관 연구를 시행한다면, 2016년 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 준수 여부와 패혈증 환자 예후와의 상관 관계를 보다 명확히 밝힐 수 있을 것이다.

결론적으로, 본 연구에서는 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자에서 패혈증 살리기 캠페인 가이드라인 준수군은 미준수군에 비해 사망률이 유의하게 낮았다. 따라서 패혈증 환자를 진료하는 의료진들에 대한 지속적 교육 및 질 향상 프로그램 개발을 통해 패혈증 가이드라인의 준수율을 높이는 노력이 필요할 것이다.

## ORCID

Sejoong Ahn (<https://orcid.org/0000-0002-6003-2552>)

Juhyun Song (<https://orcid.org/0000-0001-6217-7360>)

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to researcher Hye-yoon Jung for her contributions to the project. We also thank Jae-hyung Cha, Ph.D., for the statistical support.

## REFERENCES

- Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011: statistical brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) statistical briefs. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259-72.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010;304:1787-94.
- Novosad SA, Sapiiano MR, Grigg C, et al. Vital signs: epidemiology of sepsis: prevalence of health care factors and opportunities for prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:864-9.
- Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. *Crit Care Med* 2016;44:1461-7.
- Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med* 2015; 82:237-44.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45: 486-552.
- Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010;38:1036-43.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315: 775-87.
- Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, et al. Delay within the 3-hour Surviving Sepsis Campaign guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2018;46:500-5.
- van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS, et al. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2014;42:1890-8.
- Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, et al. Infectious diseases team for the early management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1253-9.
- McColl T, Gatién M, Calder L, et al. Implementation of an emergency department sepsis bundle and system redesign: a process improvement initiative. *CJEM* 2017;19:112-21.
- Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2707-13.
- Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, et al. The GENESIS project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative. *J Intensive Care Med* 2013;28:355-68.
- Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med* 2017;35:1730-3.