

감염 질환에서 흔히 보는 비특이적 검사 이상의 해석

성균관대학교 의과대학 내과학교실

백 경 란

Interpretations of abnormal findings of nonspecific laboratory tests in infectious disease

Kyong Ran Peck, M.D.

*Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School Medicine, Seoul, Korea*

20세기 의학의 가장 큰 발전 중 하나는 항생제의 개발이다. 세계 2차 대전 이후 수백 종의 항생제가 개발되었고, 세균, 바이러스, 진균 감염 등을 안전하고 효과적으로 치료할 수 있게 되었다. 치료와 예방 방법이 급속도로 발전을 하고 있으나, 감염 질환은 아직도 많은 환자에서 사망 원인이 되고 있다. 감염 질환은 모든 장기에서 발병하는 질환의 감별진단에 포함이 되어야 하나, 감염 질환의 진단이 항상 쉬운 것은 아니다. 또한 감염 질환을 진단한 후에도, 감염 질환을 유발한 원인균을 예상할 수 있어야 경험적 항생제 치료를 시작할 수가 있다.

임상에서 일상적으로 시행하는 일반혈액검사, 일반화학검사, 적혈구 침강 속도 등은 감염 질환 환자를 진료할 때에도 흔히 시행하는 검사들로서 이러한 검사 결과의 이상은 임상에서 다양하게 경험하게 된다. 각각의 검사는 비특이적인 것으로 진단적인 가치를 가지지는 않지만, 이러한 비특이적인 검사도 여러 가지 결과를 종합하면 감별 진단에 유용하게 이용할 수 있다. 본문에서는 감염 질환에서 흔히 동반되는 이러한 검사 결과 등의 해석 및 검사 이상에 근거하는 감염 질환의 감별 진단에 대하여 서술하기로 하겠다.

일반혈액검사 이상

일반혈액검사는 감염 질환의 진단과 치료를 평가하는 데에 유용한 자료를 제공한다. 감염 질환에서는 세균의 독소나 싸이토키린이 혈구 세포의 증식과 분화에 영향을 미쳐서 백혈구, 적혈구, 혈소판의 양적 또는 질적인

변화를 초래한다.

1. 백혈구 수치의 변화

1) 백혈구 증다증(Leukocytosis: WBC > 12,000/mm³)

백혈구 증다증은 비특이적인 소견으로 많은 감염 질환 뿐 아니라 염증 질환에서도 동반된다. 급성 세균성 감염에서는 백혈구 증다증과 함께 호중구 증다증, 좌방 이동(shift to the left), 호산구 감소증이 나타난다. 이러한 변화의 정도를 결정하는 요인은 병원균의 병원성, 감염의 진행 정도, 숙주의 반응 정도를 들 수 있다. 화농성 세균과 구균에 의한 감염증은 일반적으로 백혈구 증다증의 정도가 심하고, 특히 폐렴구균에 의한 감염증에서는 증가가 심하다. 일부 중증 감염증(세균성 뇌막염, 포도상구균에 의한 폐렴, 폐혈증, 급성 속립성 결핵)에서 심한 백혈구 증다증을 볼 수 있다. 골수에서의 백혈구의 저장능은 말초혈액의 13배 정도이고 적당한 자극이 주어지면 말초혈액으로 신속히 유리된다. 유리된 백혈구는 조직으로 다 들어가지 못하므로 말초혈액은 백혈구 증다증을 나타낸다. 감염의 초기에는 marginal pool에 많은 수의 백혈구가 있어 백혈구 증다증이 없는 경우도 있다. 중증 세균성 감염에서는 골수에서의 백혈구의 저장이 고갈되어 백혈구 감소증과 함께 좌방이동을 나타내며 이 경우는 환자의 예후가 더 불량하다.

감염증이 회복됨에 따라 호중구의 수는 감소하고, 단핵구는 증가한다. 림프구는 상대적으로 또는 절대적으로 증가한다. 단핵구의 모양은 반응성(reactive) 또는 독성

Table 1. Infectious diseases causing severely depressed peripheral leukocyte count

1. Overwhelming bacterial infection of any kind
(e.g., seen in severe pneumococcal or Klebsiella pneumonia)
2. Overwhelming endotoxemia (e.g., Gram-negative bacteremia)
3. Miliary tuberculosis
4. Certain viral infections, especially dengue fever
5. Disseminated histoplasmosis

(toxic) 모양을 보이며, 특히 장티푸스, 부루셀라병, 아급성 심내막염에서 뚜렷하다. 회복이 완전히 되면 림프구는 정상화된다.

전염성 단핵구증과 거대세포바이러스 감염, 독소플라스마 감염 등의 경우에는 호중구보다 림프구 수치의 증가에 의해 백혈구 증가증이 유발된다.

백혈구의 숫적인 변화 외에도 모양과 기능의 변화가 동반되는데 이는 주로 세균 감염에서 볼 수 있으나 바이러스나 진균의 감염에서도 생기는 경우가 있다. 패혈증에서 나타나는 모양의 변화로는 독성 과립 (toxic granule : 미성숙 또는 비정상 염색 azulophilic granule), Doehle body (endoplasmic reticulum의 일부로 생각되는 세포체 붓임), 호중구내의 큰 공포(vacuole: phagocytosed (internalized) membrane)가 있다. 이러한 형태의 변화는 숫자의 변화 없이도 관찰되는 경우가 있으며, 세균 감염증의 진단에 도움이 된다. 기능의 변화로는 백혈구 alkaline phosphatase의 증가, 산화능(oxidative activity)의 증가를 들 수 있다.

심한 백혈구 증가증을 초래하는 원인으로는 감염 질환, 염증 질환 외에 악성 종양, 출혈, 부신피질 호르몬 투여 등이 있다.

2) 정상 또는 경미한 백혈구 감소증

렙토스피라증, 리켓차 감염에서는 백혈구 증가증이 없이 호중구 증가증만 있을 수 있다. 많은 바이러스 감염과 장티푸스, 부루셀라병 등에서는 정도의 백혈구 감소증과 상대적 림프구 증가증이 동반된다. 결핵, 장티푸스, 파라티푸스에서는 호중구 증가증이 동반되지 않으므로 이런 질환에서 호중구가 증가하면 합병증의 여부를 검사하여야 한다. 말라리아 환자에서는 백혈구 수치는 대개 정상이다.

3) 심한 백혈구 감소증

급성 감염에서 심한 백혈구 감소증이 동반되는 경우에는 매우 중증의 세균 감염, 매우 심한 내독소혈증(그람 음성 세균혈증에 동반되는), 미만성 결핵, 뎅기열과 같은 바이러스 감염 등의 감염 질환을 감별해야 한다 (Table 1). 특히 노인 환자에서는 골수의 저장능이 빨리 고갈되어 백혈구 감소증이 자주 나타난다.

백혈병, 재생불량성 빈혈 등의 혈액 질환에 의해 백혈구 감소증이 발생하고 2차적으로 감염 질환이 합병된 경우와 약제 부작용에 의한 백혈구 감소증을 감별해야 한다.

4) 림프구 증다증(Lymphocytosis: $> 4,000/\text{mm}^3$)

전염성 단핵구증, 거대세포바이러스 감염증, 바이러스성 간염 등 바이러스 감염 질환에서는 림프구 증가증이 흔한 소견이다. 독소플라스마 감염증, 백일해, 부루셀라병, 결핵, 매독 에서도 림프구 증가증을 보인다. 백일해에서는 림프구 증가증에 의한 백혈구 증가증이 동반될 수 있다. 비정형 림프구는 전염성 단핵구증, 거대세포 바이러스 감염증, 독소플라스마 감염증, 말라리아 등에서 나타날 수 있다.

5) 단핵구 증다증(Monocytosis: $> 800/\text{mm}^3$)

만성 감염 질환이나 급성 세균 감염의 회복기에 단핵구 증가증이 동반될 수 있다. 결핵, 육아종성 감염, 아급성 심내막염, 매독 등이 그 예이다. 특히 결핵에서는 단핵구 증가증에 의한 백혈구 증가증이 있을 수 있다. 단핵구 증가증이 지속되거나 또는 증가하는 경우는 결핵 병변의 확산을 의미하는 경우가 있다.

6) 호산구 증다증(Eosinophilia: $> 350/\text{mm}^3$)

기생충 감염 질환에서 흔히 나타나므로 기생충 감염의 유무에 대해 조사하여야 한다. 특히 trichinosis, strongyloidiasis, clonorchiasis, cysticercosis 등 조직을 침범하는 기생충 감염 질환에서 많이 상승한다. 만성 감

염 질환이나 급성 세균 감염의 회복기에는 호산구 증다증이 동반될 수 있다. 급성 세균 감염에서는 호산구 감소증(1-2% 이하)이 보통 동반되므로, 급성 열병 환자에서 호산구 증다증이 있을 때에는 약열(drug fever)이나 상대적 부신피질 기능저하(relative adrenal insufficiency) 등을 감별하고, 알러지 질환이나 기생충 감염이 동반되었을 가능성 등을 고려하여야 한다.

호산구 증다증과 폐침윤이 동반되는 질환으로는 기생충 감염, 결핵, 알러지성 아스페르질루스증, 천식, 혈관염, 유육종증, 림프종, 약 알러지 등이 있다.

2. 혈소판 수치의 변화

1) 혈소판 감소증(Thrombocytopenia: $< 150,000/\text{mm}^3$)

그람 음성 간균 패혈증, 뇌수막구균혈증 등, 중증의 감염 질환에서 범발성 혈관내 응고증(DIC)과 동반되어 혈소판 감소증이 나타날 수 있다. DIC와 동반되지 않은 혈소판 감소증은 Rocky Mountain Spotted Fever, 풍진, 수두, 바이러스성 간염, 기타 여러 감염 질환에서 나타난다.

출혈열 신증후군에서는 혈소판 감소증과 호중구성 백혈구 증다증, 혈액농축(hemoconcentration)이 특징적인 혈액학적 소견이다. 말라리아에서도 혈소판 감소증은 특징적이므로, 혈소판 감소증이 주기적인 발열, 비장 비대증, 용혈성 빈혈과 동반되면 말라리아에 대한 검사를 요한다. 소아에서는 바이러스 감염 후에 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP)이 발생하기도 한다. 헤파린, 페니실린, 반코마이신 치료와 연관되어 혈소판 감소증이 나타날 수 있다.

2) 혈소판 증다증(Thrombocytosis)

결핵, 급성 감염 질환에서 회복기, 서서히 진행되는 폐렴 등의 만성 감염 질환에서 혈소판 수치의 증가가 동반이 된다.

3. 적혈구 수치의 변화

일부 세균성 감염에서는 적혈구의 변화도 볼 수 있다. 결핵이나 부루셀라병, 기생충질환과 같은 만성 감염 질환에서는 만성질환에 의한 빈혈 (anemia of chronic disease, ACD)이 생긴다. ACD의 기전은 거대세포에서 철분의 유리가 억제되면서 적혈구 생성이 비효율적으로

이루어지고 생존 기간이 짧아지며, 골수 세포의 erythropoietin에 대한 반응도가 감소하기 때문으로 생각한다.

빈혈의 다른 원인으로는 용혈성 빈혈을 들 수 있다. 발생 기전은 1) 세균의 용혈소, 2) 적혈구에의 감염, 3) 한냉응집소의 증가에 의한 경우이다. Haptoglobin은 급성기 반응성 단백질의 한가지로 급성 감염기에 증가되므로 용혈이 동반되어도 농도는 정상일 수 있으므로 정상 농도라는 것만으로 용혈을 배제할 수는 없다. *Clostridium perfringens*와 *Bacteroides fragilis*는 neuraminidase를 생성하며 적혈구의 T세포항원을 막과 같이 둘러싸는 N-acetyl-neuraminic acid를 파괴한다. 정상인에서는 생후 6개월이면 항 T세포 항체가 형성되나 N-acetyl-neuraminic acid의 막에 의해 T세포와의 작용을 막는다. 이 방어막이 없어짐으로써 적혈구간의 응집이 발생한다. 일부 면역결핍 상태에서 감염이 생기면 자가면역 용혈성빈혈이 생긴다. 망상적혈구의 수가 다른 용혈성빈혈에서 볼 수 있는 것보다 적을 수 있고, 직접 Coombs 반응을 하면 항 IgG와 C3 항혈청에 반응을 보인다. 구상적혈구의 존재가 용혈성빈혈을 의심하는데 도움이 된다.

세균 감염에서 임상적으로 무증상인 정도의 용혈은 많이 발생한다. *Clostridium perfringens* 독소혈증, 말라리아, 바베시아 감염, Bartonella 감염, 마이코플라즈마 폐렴, 전염성 단핵구증, 매독 등에서는 심한 용혈이 발생할 수 있다. Parvovirus B19이나 human herpesvirus 6형(HHV-6)은 일시적으로 적혈구 형성부전을 초래할 수 있다.

4. 범혈구 감소증(Pancytopenia)

결핵이나 미만성 진균 감염과 같이 골수를 침범하는 감염 질환은 범혈구 감소증(Table 2)을 초래할 수 있다.

Table 2. Infectious diseases causing pancytopenia

Virus	Parvovirus B19
	Herpes simplex virus
	Cytomegalovirus
	Varicella-zoster virus
	Adenovirus
	Hepatitis B, C virus
	Advanced AIDS
Bacteria	Disseminated tuberculosis
Fungus	Disseminated fungal infection
Parasite	Babesia

Table 3. Infective agents associated with hepatic dysfunction

Bacterial	Spirochetal
Generalized septicemia	Syphilis
Gram-negative sepsis	Leptospirosis
Bacterial pneumonia	Borrelia (Lyme disease)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rickettsial
Actinomycosis	Rocky Mountain spotted fever
<i>Salmonella typhi</i>	Q fever
<i>Shigella</i>	Mediterranean spotted fever
<i>Neisseria</i>	Chlamydia
Legionellosis	Lymphogranuloma venereum
Brucellosis	Viral
Tuberculosis	Infectious mononucleosis
Mycobacterial-atypical	Rubeola
Listeriosis	Fungal
Tularemia	Actinomycosis
Melioidosis	Coccidioidomycosis
<i>Yersinia</i>	Trophozoites
	Malaria

B형 간염이나 C형 간염에서도 범혈구 감소증이 합병될 수 있다. 혈구탐식증(hemophagocytosis)에 동반되는 범혈구 감소증은 parvovirus B19, 단순포진 바이러스, 거대세포 바이러스, 수두 바이러스, EB 바이러스, adenovirus와 같은 바이러스 감염, 결핵, 레쉬마니아증, 바베시아 감염 등의 여러 가지 감염 질환에서 나타난다. 후천성 면역 결핍증에서도 병이 진행하면 범혈구 감소증이 나타난다.

간기능 이상

간기능 이상은 세균, 바이러스, 리켓차, 클라미디아(Chlamydia), 진균 등 여러 병원체에 의한 감염 질환에서 흔히 동반된다(Table 3). 간은 간동맥과 문맥으로부터 혈액을 공급받기 때문에 전신 감염이나 장관 감염에서 자주 간의 병변을 동반한다. 원인균에 따라 직접 간을 침범하기도 하고, 독소나 다른 기전에 의해 간접적으로 간을 침범하기도 하여 간기능 이상을 초래한다. 환자는 간기능 이상으로 인한 증상을 호소할 수도 있고, 무증상으로 검사상 이상 소견만 발견되는 경우도 있다. 간기능 이상은 간효소치 상승이 주로 나타날 수도 있고, 황달이 주로 나타날 수도 있다.

감염 질환 환자에서 간기능 이상이 동반되었을 때, 기존에 있던 간질환(간경화 등)이 악화되었을 가능성을 감별해 주어야 한다. 또한, 약물 복용력이 있는 환자에서 간기능 이상이 동반되는 경우에는 복용하였던 약물에 의

한 부작용도 고려하여야 한다. 약제에 따라 용혈을 초래하거나(penicillin, cephalothin, para-aminosalicylic acid (PAS), sulfonamide, quinine, isoniazid), 직접 간에 손상을 주거나(isoniazid, rifampin, PAS, sulfonamide, tetracycline), 담즙 울체를 유발하여서(erythromycin estolate) 간기능 이상이 발생한다. 급성 열병 환자에서 간기능 이상과 백혈구 감소증을 동시에 동반하는 경우에도 다양한 감염 질환을 감별하여야 한다(Table 4).

Table 4. Differential diagnosis of prolonged fever, leukopenia, and mild hepatitis

Bacteria	Typhoid fever
	Brucellosis
	Tularemia
	Leptospirosis
	Miliary tuberculosis
Virus	Cytomegalovirus
	Infectious mononucleosis
	Viral hepatitis
Others	Rickettsial infection(Q fever)
	Malaria
Noninfectious	Lymphoma

1. 패혈증

세균에 의한 감염에서 발생하는 황달은 2개월 미만의 영유아에서는 흔히 볼 수 있는 소견이지만, 성인에서는 흔하지 않고 그 정도도 덜하다. 임신 중 감염증이나 중증의 패혈증에서는 심한 황달의 발생도 가능하다.

황달을 동반하는 감염 질환으로 소아에서는 요로계 감염증이 가장 흔한 감염이고, 성인에서는 장관 계실염, 충수돌기염, 폐렴, 급성신우신염, 심내막염, 농양(골반, 복부, 연부조직) 등 여러 감염 질환이 있다. 원인균으로는 *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* 등이 가능하다. 그람양성균보다 그람음성균에 의한 감염에서 빈도가 높아 빌리루빈치가 2.0 mg/dL 이상인 경우가 24%와 39%이었다.

패혈증 환자에서 황달이 생기는 기전은 포함형 빌리루빈(conjugated bilirubin) 분비의 이상에 의한 것으로 생각된다. 세균에서 분비된 내독소에 의해 싸이토키린이 분비되고, 싸이토키인에 의해 간세포의 막이 손상을 입으면서 담즙산과 빌리루빈의 막을 통한 이동이 감소하고 배설에 장애가 발생하여서 황달이 생기는 것으로 생각되고 있다.

간조직 소견은 간 내에 담즙 울체(intrahepatic cholestasis)가 관찰되고, Kupffer 세포의 증식을 볼 수 있다. 세포 괴사는 거의 관찰되지 않는다. 전자현미경상 미소융모(microvilli)의 심한 확장이 관찰된다.

패혈증에서 동반되는 황달의 특징은 대개 울체성(cholestatic)으로, 균혈증 발생 이후 수일 이내에 발생하고, 임상적으로는 패혈증의 다른 증상 및 징후가 나타난다. 소양감이나 복통은 드물고, 약 50%에서 간비대증이 동반된다. 혈청 빌리루빈의 최고치는 5-12 mg/dL로 상승하고, 대부분 포함형이다. 매우 드물게 30-50 mg/dL 까지 상승하는 경우도 있다. 혈청 담즙산도 증가한다. Alkaline phosphatase는 정상치의 2-4배 증가하고, 간효소치는 대개 정상이지만 2-3배 증가하기도 한다. 혈청 콜레스테롤 농도는 정상이다. 이러한 이상 소견은 패혈증이 치료되면서 호전되므로 간 자체에 대해서는 특별한 치료를 요하지 않는다. 울체성 황달은 중증의 패혈증에서 동반이 되므로 불량한 예후를 예측할 수 있으나, 간부전에 의한 사망은 아니고 빌리루빈치의 고저나 기간과 무관하다.

담도염이나 간농양 등의 간을 침범하는 감염 질환과 전신 감염에 동반되는 황달을 감별하기 위해 혈청 비타민 B12의 농도가 좋은 지표라는 보고가 있다. 간을 침범하는 감염질환에서는 증가하나 전신 감염에 의한 경우에는 정상치를 보였다. 그러나, 담도 폐색, 간농양 등은 항생제 투

여 외에 배액이나 천자가 필요할 수 있으므로, 실제 임상에서는 간 초음파를 시행하여 감별해 주어야 한다.

2. 허혈성 간염(Ischemic hepatitis, shock liver)

허혈성 간염은 허혈 상태에 빠진 후 갑자기 간효소치(AST와 ALT)가 증가하고(20배 이상까지도 가능), 7-10일 이내에 정상으로 되는 경우를 말한다. 간효소치가 증가하고 24-48 시간 후에 빌리루빈, alkaline phosphatase, 프로트롬빈 시간이 일시적으로 나빠졌다가 빠르게 호전된다.

패혈증성 속을 포함하여 여러 가지 원인에 의한 저혈압이 있는 경우에 허혈 상태가 되지만, 이외에도 심부전, 부정맥, 패혈증, 뇌혈관장애(CVA), 신부전, 만성 폐질환, 수술, 외상 등에 의해서 조직의 저관류 상태일 때도 허혈 상태가 될 수 있다.

간조직 소견은 전형적인 중심엽성 괴사(centrilobular necrosis)를 보이고, 수일에서 수주에 걸쳐서 후유증을 남기지 않고 호전된다. 드물게 허혈 조건이 심하거나 길면 간부전이나 간괴사에 빠진다.

임상적으로 간효소치가 갑자기 정상치의 20배 이상 증가하였다가 7일 이내에 정상화되고, 바이러스나 화학물질(항생제 포함)에 의한 간염이 배제될 때 진단할 수 있다. 대개 처음에는 전격성 간염을 의심하지만 회복되는 속도가 바이러스성 간염보다 빨라 감별이 된다.

3. 장티푸스

장티푸스 환자에서 간의 합병증은 많이 알려져 있다. 간기능 이상의 기전은 *Salmonella* 세균이 직접 간을 침범하는 것인지 내독소에 의한 것인지는 아직 확실하지 않다. 세균이 망상내피세포계에 의해 탐식된 후에 죽지 않고 세포 내에서 살아서, 독소를 생산하고 세포에 손상을 준다는 것이 최근의 가설이다. 조직 소견 상 국소 간세포의 괴사와 단핵구의 침윤, Kupffer 세포의 증식 등, 비특이적인 반응성 간염 소견이 관찰된다.

장티푸스 간염은 간비대, 황달, 중등도의 alkaline phosphatase와 간효소치 상승을 특징으로 하고, 임상적으로 바이러스성 간염과 유사한 경우도 있다. 간비대증, 비장 비대증이 약 반수에서 관찰되고, 황달은 약 10-20%에서 관찰되나, 검사실 소견으로 빌리루빈치가 1.5 mg/dL 이상인 경우는 25%를 넘는다. 빌리루빈치가 5 mg/dL 이상으로 상승되는 것은 드물다. 간효소치는 대개

정상치의 3배 이하로 증가하지만 때로는 그 이상으로 많이 증가하기도 한다. Alkaline phosphatase는 대개 정상치의 2-3배 정도 증가한다. 황달은 지속기간이 짧으며 간효소치가 정상화되기 전에 먼저 없어진다.

4. 결핵

미만성 결핵에서 간의 침범을 보인다. 주로 간효소치의 상승으로 나타나고, alkaline phosphatase가 상승하고, 황달은 드물다. 프로트롬빈 시간이 지연되고, 알부민/글로불린 비가 역전되고, 저나트륨혈증이 나타날 수 있다.

5. 세균성 폐렴

폐렴구균에 의한 폐렴에서 드물게 황달이 동반될 수 있으나 예후와는 무관하다. 기전은 간세포 손상에 의하고 용혈이 관여한다. 정도의 간효소치 상승이 동반될 수 있다.

6. 바이러스성 간염

간염 바이러스 외에 여러 가지 바이러스가 간염을 유발한다. EB 바이러스, 거대세포 바이러스, HHV-6, 단순 포진 바이러스, HIV 감염, 풍진 등에서 간효소치의 상승이 나타난다.

7. 기타 감염

독성 속 증후군 환자의 50%에서 황달이 동반되고, 간효소치의 상승이 동반된다. *Clostridium perfringens* 등에 의한 가스 괴저(gas gangrene) 환자의 20%에서 황달이 동반된다. 이 때는 용혈에 의해 발생하는 황달이다.

8. Alkaline phosphatase 상승

급성 열병 환자에서 황달이나 간효소치의 상승 없이 alkaline phosphatase가 상승하는 경우는 간농양 등의 간을 침범하는 감염과 골수염 등의 뼈를 침범하는 감염을 감별하여야 한다. Alkaline phosphatase isoenzyme를 측정하면 기원이 간인지 뼈인지 알 수 있으나 비용이 비싸다. γ -glutamyl transpeptidase(GTP)를 측정하여 상승해 있으면 간에 기원한 것이고, γ -GTP의 농도가 정상이면 간 이외의 원인에 의한 alkaline phosphatase 상승일 가능성이 많다.

간기능 외 일반화학검사 이상

1. 혈청 칼슘 (calcium) 농도

저칼슘혈증은 중환자에서 흔히(15-50%) 볼 수 있다. 감염 질환에서도 저칼슘혈증이 발생하며, 동반되는 췌장염, 수혈, 고인산혈증, aminoglycoside에 의한 저마그네슘혈증 등에 의해서도 저칼슘혈증이 발생할 수 있으나, 균혈증 자체에 의해서도 발생하는 경우가 많고, 이는 혈관계에서의 칼슘의 efflux에 비해 influx가 적어 생긴다. 기전은 아직 명확하지가 않다. 여러 기전이 작용할 것으로 생각되며 부갑상선 부전증(분비감소나 작용 저하), 1-hydroxylase 부족, 비타민 D 부족, 후천적 calcitriol 저항, 칼슘 침착의 증가가 작용하리라 생각된다. 저칼슘혈증을 보이는 환자들은 균혈증의 시작 전에는 정상 칼슘농도를 보이고, 또 균혈증이 좋아지면 칼슘 농도는 정상화된다. 저칼슘혈증은 비교적 급격히 생기며 균혈증 시작 6-8일에 최저치로 떨어진다고 한다. 칼슘은 정상 심혈관 작용, 신경 전도, 호르몬 분비, 세포분열, 근육의 흥분-수축에 필수적이므로, 저칼슘혈증은 저혈압, 심근 수축 장애의 악화에 기여하며 심부정맥을 야기하고 digoxin, glucagon, dopamine, catecholamine의 작용을 약화시킬 수 있고 aminoglycoside와 같은 항생제의 신경-근육 단절을 촉진시킬 수 있다. 저칼슘혈증이 저혈압의 생성에 기여하여 칼슘의 투여 후에 저혈압이 호전되었다는 보고가 있다. 감염 질환이 있는 환자 중 균혈증이 있는 환자에서 없는 환자에 비해 저칼슘혈증의 빈도가 높고, 저칼슘혈증이 동반된 환자에서 사망율이 높다는 보고가 있다 (50% 대 29%).

박테리아 감염 이외의 감염증에서 저칼슘혈증이 생기는 경우는 홍역, 독성 속 증후군 등이 있다.

저칼슘혈증의 치료는 증상이 있거나 심한 저칼슘혈증(이온화 칼슘이 0.8mM이하)일 때 한다. 이온화 칼슘은 조직의 파괴에 작용하며, 속이나 폐혈증에서 세포 내 칼슘의 농도가 증가하므로, 외부에서 칼슘을 주입하면 조직 파괴를 증가시킬 가능성이 있다. 세포내 칼슘의 농도가 증가하면 여러 파괴 효소 (lipase, protease, nuclease, free-radical, 프로스타글란딘)들이 나와 생체 파괴에 관여한다.

2. 혈청 인산 농도

그람음성간균 균혈증에서 절대적 또는 상대적 저인산

Table 5. Changes in acute phase protein levels after injury

Acute phase protein	Half-life	Early	Mid	Late
C-reactive protein	4-7 hrs	++++	+	-
Amyloid A protein	?	+++	+	-
Alpha-1-antitrypsin	4 days	+++	++	+
Alpha-1-acid glycoprotein	5 days	+++	++	+
Haptoglobin	2 days	++	++	-
Fibrinogen	2 days	+	++	+
Ceruloplasmin	4 days	-	++	++
Complement component 3	?	-	++	+++
Complement component 4	?	-	++	+++
Albumin (Negative)	17 days	-	-	-
Transferrin (Negative)	7 days	-	-	-
Prealbumin (Negative)	12 hrs	-	-	-

혈증이 발생하며 (69%), 이러한 빈도는 그람양성균에 의한 감염증에 비해 높은 빈도였다는 보고가 있다.

3. 혈당

감염 질환이 생기면 당의 수요가 증가하며, 간에 저장되어 있던 glycogen이나, 지질과 아미노산의 gluconeogenesis에 의해 당을 보충한다. 따라서, 감염증의 초기에는 혈당의 농도가 증가한다. 이는 신체가 당의 생성을 증가시킬 수 있는 능력이 유지되는 한도에서만 가능하다.

신생아의 패혈증에서는 당 생성을 위한 기질이 부족하여 저혈당이 초래된다. 또한, gluconeogenesis를 하는 장소인 간에 이상이 생기면 저혈당이 초래된다. 예를 들면, 간경화 환자에서 발생한 감염, 심한 바이러스성 간염, 황열, 그람음성간균에 의한 패혈증 등에서 저혈당을 볼 수 있다. 고혈당을 보이는 경우는 췌장에서 인슐린의 분비가 저하되는 경우인 볼거리, coxsackievirus B 감염, 풍진, 거대세포바이러스 감염에서 병발되는 췌장염 등이다.

4. 신장 기능

심한 감염증에서는 단백의 분해가 증가하며 결과로 신장으로 가는 단백 분해 물질이 증가한다. 반면 탈수가 있는 상태에서는 이를 모두 배설할 수 없어 혈중의 BUN은 증가하게 된다. 신장 기능은 정상이므로 creatinine은 증가하지 않는다. 패혈증성 속과 장기 부전이 동반되면 신장 기능의 감소에 의해 BUN, creatinine이

모두 증가한다.

5. 혈중 비타민 B12 농도

비타민 B12의 농도는 myeloproliferative disease 환자에서 증가하며, 이는 granulopoiesis의 증가를 반영한다. 그러나 백혈구 수가 정상인 환자에서도 혈중 비타민 B12의 농도가 증가한 경우가 있어 다른 원인에 의한 경우도 고려하여야 한다. 전신성 홍반성 낭창 환자에서 증가된 것이 보고되어 있고, 간손상 (감염성 간염, 간을 침범하는 종양, 간이나 늑막하를 침범하는 농양)에서 증가한다. 간경화에서 증가된 경우가 있다.

적혈구 침강속도 (Erythrocyte Sedimentation Rate)

감염 질환에서 피브리노겐 등의 급성기 반응성 물질 (Table 5)이 증가하게 되고 결과적으로 적혈구 침강속도(ESR)가 증가하게 되므로, ESR은 감염 질환의 진단과 치료 효과를 판정하는 지표로서 유용하게 이용되어 왔다. 바이러스 감염보다 세균 감염에서 ESR의 증가는 더 자주 동반된다. 증상을 호소하는 환자에서 감염성 관절염, 골수염, 감염성 심내막염, 골반내 감염 등의 진단에 비교적 유용하다. 골반내 감염증에서는 질환의 중증도를 평가하는 지표가 되기도 한다. 그러나, ESR은 비특이적인 검사로서 감염 질환 뿐 아니라 류마티스 질환, 악성 종양, 그리고 임신, 당뇨, 만성 신부전 등 비감염성 질환에서도 증가되고 감염 질환에서 정상인 경우도 있으므로, ESR에만 의존하여 감염 질환을 진단할 수는 없

Table 6. Factors that influences the Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

Increase	Decrease
Female sex	Polycythemia
Increasing age	Hemolytic anemia
Pregnancy	Anisocytosis
Oral contraceptives	Spherocytosis
Anemia	Sickle cell diseases
Hypercholesterolemia	Microcytosis
Diabetes mellitus	Extreme leukocytosis
Inflammatory disease	Hypofibrinogenemia
	Congestive heart failure
	High doses of adrenal steroids
	Clotting of blood sample
	> 2-hour delay in running the test

다. 또한, ESR은 적혈구의 수치나 모양에 영향을 받아서 빈혈이 있을 때 ESR은 증가하고, 구상 적혈구가 증가되면 ESR은 감소하므로(Table 6) 해석에 주의를 요한다.

정형외과나 산부인과 수술 환자에서 수술 후 감염의 진단을 위한 선별검사로써 이용이 되기도 하지만, ESR은 증상이 없는 환자에서 민감도나 특이도가 높은 선별 검사 방법은 아니다. ESR이 100 mm/hr 이상으로 많이 증가된 경우에는 감염 질환, 류마티스 질환, 전이성 암 등의 심한 기저 질환이 있을 가능성이 매우 높다. 한 보고에 의하면, ESR이 100 mm/hr 이상이었던 101명의 환자 중, 46명이 감염 질환, 25명이 악성 종양, 17명이 류마티스 질환, 8명이 신 질환, 5명이 간 질환 환자이었다. 감염 질환은 폐렴, 말라리아, 장티푸스, 뇌수막염, 요로 감염, 간 농양, 골관절 감염, 심내막염, 결핵 등으로 매우 다양하였다. 따라서 ESR이 매우 높은 환자에서는 기저 질환을 찾기 위한 검사를 시행하는 것이 권장되기도 한다. ESR이 50 mm/hr 이상으로 증가된 65세 이상의 환자에서 임상적으로 중요한 질환이 대부분 발견되었으며 사망률이 3-4배 증가되었다는 보고도 있다.

결핵 등, 중증의 만성 감염과 같이 진단 당시 높은 ESR을 동반하는 질환에서는 ESR은 치료 효과를 판정하는 지표로서 유용하기는 하나, 질환의 활성도를 대표하는 것은 아니고 감염이 치료된 후에도 계속 증가되어 있을 수 있으므로 임상적 평가와 연관하여 판정을 하여야 한다.

심한 용혈, DIC, 울혈성 심부전, 부신피질 호르몬 등에 의해서 ESR이 낮아질 수 있으므로, 감염 질환이 이들과 동반되는 경우에는 ESR이 정상이거나 감소될 수

있다. DIC에서는 혈청의 피브리노겐 농도가 감소되므로 ESR이 감소하는 것이다. 따라서 수일 이상된 감염 환자가 패혈증상을 보이는 데에도 ESR이 정상이면 동반된 DIC를 의심할 수 있다.

급성기 반응성 물질(Acute phase reactants)

CRP는 감염이나 외상, 염증 환자에서 interleukin의 자극에 의해 간세포에서 생성되는 급성기 반응성 물질(acute phase reactants, Table 5)의 대표적인 산물이다. CRP는 패혈증, 뇌수막염, 폐렴 등의 중증 감염 질환을 신속하게 진단하기 위한 보조적 방법으로 널리 이용되고 있다. CRP는 급성 세균 감염에서는 매우 높이 상승(>10mg/dL)하고, 만성 염증 상태나 울혈성 심부전에서는 중등도로 상승한다. 바이러스 감염에서는 정상이거나 약간 상승(<4 mg/dL)한 경우가 많으므로 세균성 폐렴과 바이러스성 폐렴의 감별 진단에 도움이 되기도 하지만 절대적인 것은 아니다. CRP는 뇌수막염, vo혈증에서 질환의 활성도를 나타내는 지표로서 민감도가 짧기 때문에 감염 질환이 치료되면 신속하게 정상으로 감소하므로, 치료 도중 잘 감소하지 않거나 감소하다가 다시 상승하는 경우 감염 질환이 적절하게 치료되지 않고 있다고 생각할 수 있다. 수술이나 화상 환자에서 CRP가 잘 감소하지 않고 증가하면 2차 감염증을 의심한다.

ESR보다 신속하게 반응하므로, 염증 반응 초기에는 더 좋은 지표일 수 있다. 또한, CRP는 빈혈이나 적혈구 상태에 영향을 받지 않고, 저장된 검체에서도 측정이 가능한 점이 ESR보다 유리한 장점이다. 그러나, 3-4일 후면 ESR은 CRP와 유사하게 변화하고, CRP는 ESR보다

검사 비용이 비싸므로 ESR을 대체할 수는 없다. 간에서 생성되므로 간부전이 심하면 CRP는 증가하지 않는다.

CRP는 감염 질환 뿐 아니라 급성 심근 경색, 류마티스 질환, 악성 종양에서도 증가한다. 류마티스성 관절염에서는 질병의 중증도를 ESR보다 CRP가 더 잘 반영한다. 전신성 홍반성 낭창에서는 감염 질환의 합병을 진단하는 데에 CRP가 유용하다.

급성기 반응성 물질 중 transferrin, 알부민, prealbumin 등은 분포 용적이 증가하고, 생성이 감소되어 오히려 급성기에 혈중 농도가 감소한다. Transferrin은 혈중의 철을 운반하는 작용을 하며, 항산화작용도 갖고 있다. 영양결핍 환자나 간질환 환자에서 생성이 감소한다. dl와 같은 조건이 동반되는 경우 해석에 주의를 요한다.

알부민과 prealbumin은 호르몬이나 약제 등의 운반체로서의 역할이 가장 중요하며 급성 손상 및 영양결핍, 간질환에서 농도가 감소한다. 입원 시 알부민 농도가 낮은 환자들에서 사망율이 높고, 입원 기간이 길며, 재입원하는 기간이 짧았다는 보고가 있다.

요검사 이상

발열이나 감염증에서 비특이적으로 단백뇨가 나온다. 대개 500 mg/일 이하이며, 대사가 증가하면서 GFR이 증가하고 분자량이 작은 단백질의 여과가 증가하면서 나타난다.

전신 감염 질환에서 신사구체염이 동반되면 현미경적 혈뇨가 나올 수 있다. 심내막염이 대표적인 감염 질환이다. 신우신염에서 요석이 없어도 혈뇨가 동반될 수 있고, 감염이 호전되면서 혈뇨는 사라진다. 요석이나 신우신염이 없이 혈뇨와 농뇨가 있으면, 신결핵을 감별하기 위해 요에서 AFB 염색을 해보는 것이 좋다.

요로감염증의 선별검사로 nitrite와 백혈구 esterase 검사를 시행한다. 요로감염증을 유발하는 가장 흔한 원인균인 그람음성간균이 요 내에 존재하는 nitrate를 nitrite로 환원시키므로 nitrite가 양성이면 요로감염증을 의심할 수 있다. 그러나, 그람양성구균과 같이 nitrate를 환원시키지 못하는 세균에 의한 감염의 경우에는 nitrite가 음성일 수 있으므로, nitrite가 음성이라도 요로감염증을 배제할 수는 없다. Nitrate 함량이 적은 음식을 먹었거나, nitrite가 질소로 분해되었거나, 요 중 비타민 C의 농도가 높은 경우 위음성일 수 있다. 세균에 오염된 요를 검사하기 전에 오래 방치해 두면 nitrite가 위양성

으로 나올 수 있다. 백혈구 esterase 검사는 농뇨에 대한 민감도가 75-90%로 비교적 예민한 검사 방법이다. 면역억제 환자에서 백혈구의 반응이 적절하지 않은 경우 음성을 보인다. 요당, 요단백이 많이 나오거나 비타민 C의 농도가 높으면 위음성일 수 있다.

혈청 검사

1. 인간면역결핍 바이러스(HIV) 항체

HIV 감염 후 대개 1-4 개월에 양성으로 나타나고, 12 개월 이후에 양성으로 전환되는 것은 드물다. 선별검사로 시행되는 ELISA는 민감도와 특이도가 높은 방법이나, 유병율이 낮은 지역에서는 양성 예측도가 낮고 위양성이 많다. 유병율이 높은 위험군에서는 양성 예측도가 높다. ELISA 한번 검사에서 양성인 경우 반복 검사를 시행하고, 두 번 모두 양성이면 확진을 위해 western blot을 시행한다. HIV 감염 후 초기에는 음성일 수 있으므로 감염이 의심되는 환자에서 음성으로 나오면 4-6개월 후에 반복 검사를 시행한다.

3개월 이내에 독감 예방주사를 맞았거나, 류마티스 인자가 양성인 경우, 자가면역 질환, 혈액 투석, 다발성 골수종, 알코올성 간염 환자에서 ELISA가 위양성일 수 있다.

2. Widal 검사

장티푸스의 진단을 위해 시행하는 검사이나 민감도(50-70%)와 특이도가 낮다. 백신이나 과거 감염에 의해서도 양성일 수 있고, *Salmonella typhi* 외에 다른 *Salmonella* (*S. enteritidis*, *S. paratyphi*)에 의한 감염에서도 교차반응을 일으켜 O 역가가 양성일 수 있다. 비특이적 열병 환자나 자가면역 환자에서도 위양성을 보인다. 추적검사에서 O 역가가 4배 이상 증가하면 진단에 도움이 되지만, 항생제 치료를 일찍 시행하면 증가하지 않을 수도 있다. 고열, 두통, 경미한 백혈구 감소증, 경미한 간 효소치 상승 등, 전형적인 장티푸스의 증상을 보이는 환자에서 한번 검사에서 O 역가가 1:160 이상이면 진단에 도움이 된다.

3. 항핵 항체(Antinuclear antibody)

항핵 항체는 전신성 홍반성 낭창(루푸스)의 선별 검

사법으로 불명열 환자에서 흔히 시행되는 검사이다. 항체 역가가 매우 높으면 루푸스를 의심할 수 있으나, 건강한 성인, 특히 노인에서도 양성으로 나올 수 있으므로 루푸스의 다른 증상이 동반되지 않는 경우 열병 환자의 감별 진단에 도움이 되지 않는다.

4. 류마티스 인자(Rheumatoid factor)

관절염 환자의 감별 진단을 위해 흔히 류마티스 인자 검사를 시행한다. 류마티스 인자는 류마티스 관절염의 진단에 있어서 도움이 되기는 하지만, 환자의 1/3에서는 음성이므로 음성인 경우 진단을 배제할 수는 없다. 건선 관절염, 궤양성 대장염, 라이터 증후군, 루푸스, 경피증, 다발성 관절염 등 여러 가지 류마티스 질환에서도 양성으로 나올 수 있다. 정상인에서도 양성(5-10 %)으로 나올 수 있고 연령이 높아질수록 양성율이 증가(70대에서 25-30 %)한다. 만성 감염(매독, 나병, 부루셀라병, 결핵, 아급성 심내막염), 바이러스 감염(전염성 단핵구증, 독감), 기생충 감염(말라리아, 주혈흡충증, 사상충증) 환자의 10-40 %에서 양성으로 나타나므로, 류마티스 인자 양성인 경우 류마티스 질환 여부에 대한 검사를 반드시 시행할 필요는 없다.

호르몬 변화

감염 질환에서 호르몬의 변화는 생성 장기의 파괴에 의한 경우와 장기의 파괴 없이 기능에만 장애가 있는 경우로 나눌 수 있다. 또한 혈중농도 또는 기능이 증가하는 경우와 감소하는 경우로 나눈다. ACTH, prolactin, 성장호르몬이 혈중농도가 증가하고, TSH, LH, FSH 농도는 변하지 않거나 감소한다. 일반적으로 혈중농도가 증가하는 호르몬은 분비가 증가하여 발생하고, 호르몬의 효과가 바로 나타나고, 일시적으로만 증가한다. 반면 감소하는 호르몬은 호르몬 생성 기관의 파괴 외에, 뇌하수체에서 자극 호르몬의 감소, 대사의 증가에 의한 것이다. 이들 호르몬의 영향은 감염 후 바로 나타나지 않으나, 영향이 수개월 계속될 수 있다.

1. 코티솔(Cortisol)

합병증이 없는 급성 감염증에서 코티솔의 변화는 초기에는 2-5배 정도 혈중농도가 증가하고, 하루의 정상

변화 (아침에 증가하고 저녁에 떨어지는)가 없어진다. 일부 환자에서 코티솔 농도가 증가하고 corticotropin 자극 검사에서 증폭된 반응을 보인다. 다른 일부 환자에서는 코티솔 농도가 낮고 자극 검사에서도 반응이 낮으며 이들에서는 원인은 모르나 부신피질호르몬 부족이 동반되었을 가능성이 있다. 코티솔 농도가 높은 사람에서 사망율이 높다는 보고가 있고, 이후 보고에서는 그렇지 않다고 하여 코티솔 농도가 예후와 관계되는지는 아직 분명하지 않다. Corticotropin으로 자극한 후 반응이 낮은 사람에서 속의 기간이 길었고, 사망율이 높았다는 보고도 있다.

한 보고에 의하면, 부신피질기능 부전이 있는 경우 스테로이드를 보충 투여하였을 때 단기 생존율을 호전시켰으나, 부신피질 반응이 정상이었던 패혈증성 속에 비해서 사망율은 높았다. 패혈증성 속 환자에게 고용량의 스테로이드를 투여하는 방법은 치료 효과가 없다는 것이 증명되어 임상에서 이용되지 않고 있다. 최근, 패혈증성 속 환자에게 스테로이드 스트레스 용량(hydrocortisone 0.18 mg/Kg/hr)을 투여한 보고에서는 스테로이드를 투여 받지 않은 환자에 비해서 투여 받은 환자들이 속과 장기 기능 부전에서 빨리 회복되었다. 사망율에 미치는 효과에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

2. 수분 장애

수분 관리에 관여하는 ADH 분비 또는 작용에 장애를 일으키는 질환에서 가능하다. 요붕증에 의해 수분 손실이 심해지고 나트륨의 혈중 농도가 증가하기도 한다. 뇌염, 수막염, Guillain-Barre 증후군에서 요붕증이 생길 수 있다.

3. 나트륨 대사 이상

ADH의 과다분비(SIADH)로 저나트륨혈증이 발생할 수 있다. 중추신경계 감염증(급성 뇌염, 결핵성 뇌수막염, 세균성 뇌수막염, Guillain-Barre 증후군)에서 흔히 볼 수 있고, 호흡기 감염증(결핵, 폐 농양, 세균성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 농흉)과 약제에 의해서도 생길 수 있다.

REFERENCES

- 1) Aderka D, Schwarts D, Dan M, Levo Y: *Bacteremic*

- hypocalcemia: a comparison between calcium levels of bacteremic and nonbacteremic patients with infection. Arch Int Med 147:232-236, 1987*
- 2) Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med 27:723-732, 1999*
 - 3) Brigden M: The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously. *Postgraduate Med 103:257-262, 1998*
 - 4) Dinant GJ, Kock CA, Wersch JV: Diagnostic value of C-reactive protein measurement does not justify replacement of the erythrocyte sedimentation rate in daily general practice. *Eur J Clin Invest 25:353-359, 1995*
 - 5) Gitlin N: Bacterial and systemic infections. In: Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, pp1549-1560
 - 6) Goldman IS, Farber BF, Brandborg LL: Bacterial and miscellaneous infections of the liver. In: Hepatology. a textbook of liver disease. 3rd ed. W.B. Sanders, Philadelphia, 1996, pp1232-1242
 - 7) Hatherill M, Tibby SM, Hillard T, Turner C, Murdoch IA: Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child 80:51-55, 1999*
 - 8) Jacques Wallach: Interpretation of diagnostic tests. 6th ed. Little-Brown, 1996
 - 9) Jaye DL, Waites KB: Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J 16:735-747, 1997*
 - 10) Kulkarni ML, Rego SJ: Value of single Widal test in the diagnosis of typhoid fever. *Indian Pediatrics 31:1373-1377, 1994*
 - 11) McKenzie SB, Laudicina RJ: Hematologic changes associated with infection. *Clin Lab Sci 11:239-251, 1998*
 - 12) Murray D: Cortisol binding to plasma proteins in man in health, stress, and at death. *J Endocrinol 39:571-591, 1967*
 - 13) Olshaker JS, Jerrad DA: The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med 15:869-874, 1997*
 - 14) Povia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med 24:1052-1056, 1998*
 - 15) Proffitt MR, Yen-Lieberman B: Laboratory diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Inf Dis Clin North Am 7:203-219, 1993*
 - 16) Rasaily R, Dutta P, Saha MR, Mitra U, Bhattacharya, Manna B, et al: Value of a single Widal test in the diagnosis of typhoid fever. *Indian J Med Res 97:104-107, 1993*
 - 17) Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG: Cortisol responses to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet 337:582-582, 1991*
 - 18) Schlossberg D, Shulman JA: Hematologic changes. In: Differential diagnosis of infectious diseases. 1st ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, pp301-306
 - 19) Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, et al: Variation in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infection. *Ann Surg 186:29-33, 1977*
 - 20) Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al: Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med 98:266-271, 1995*
 - 21) Stein CM, Xavier R: Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in patients admitted to a general medical ward in Harare, Zimbabwe. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene 92:259-262, 1989*
 - 22) Stevens D, Tallis R, Hollis S: Persistently grossly elevated erythrocyte sedimentation rate in elderly people: One year follow-up of morbidity and mortality. *Gerontology 41:220-226, 1995*
 - 23) Tobias J, Bozeman PM, Stokes DC: Postsepsis bradycardia in children with leukemia. *Crit Care Med 19:1172-1176, 1991*
 - 24) Yentis SM, Soni N, Sheldon J: C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med 21:602-605, 1995*
 - 25) Zaloga GP, Chernow B: Hypocalcemia in critical illness. *J Am Med Assoc 256:1924-1929, 1986*
 - 26) Zaloga GP, Chernow B: The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. *Ann Intern Med 107:36-41, 1987*