

파라쿼트 중독 환자에서 deferoxamine 의 치료 효과

인제대학교 의과대학 내과학교실¹, 울산대학교 의과대학 내과학교실², 울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과³
허진원¹, 제갈양진², 홍상범³, 오연득³, 심태선³, 임채민³, 이상도³, 김우성³, 김동순³, 김원동³, 고윤석³

Efficacy of deferoxamine on paraquat poisoning

Jin Won Huh, M.D.¹, Yangjin Jegal, M.D.², Sang-Bum Hong, M.D.³, Yeon Mok Oh, M.D.³, Tae Sun Shim, M.D.³,
Chae-Man Lim, M.D.³, Sang Do Lee, M.D.³, Woo Sung Kim, M.D.³, Dong Soon Kim, M.D.³, Won Dong Kim, M.D.³,
Younsuck Koh, M.D.³.

Department of Internal Medicine Inje University¹, Department of Internal Medicine University of Ulsan²,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine³, Seoul, Korea

Background: Paraquat is known to induce oxidant injury that results in multiorgan failure and lung fibrosis. Iron has been considered to play a key role in paraquat-induced oxidant lung injury. This study examined the effect of deferoxamine, an iron-chelating agent, in the treatment of paraquat poisoning.

Methods: From September, 2001 to April, 2005, 28 patients with paraquat poisoning who were admitted at a medical intensive care unit of a University-affiliated hospital, were enrolled in this study. Sixteen patients were treated according to the paraquat poisoning treatment guidelines and 12 received an intravenous infusion of deferoxamine in addition to the treatment guidelines.

Results: There were no differences between the two groups in terms of age, gender, severity of paraquat poisoning, and the time elapsed from ingestion to presentation at hospital. There was no difference in overall mortality between the two groups but the incidence of respiratory failure in the deferoxamine group was higher than in the conventional group(4/7 versus 0/9, p=0.019).

Conclusion: Deferoxamine seems to have no clinical benefit compared with the conventional treatment.
(*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 113-118)

Key words: Paraquat, Deferoxamine, Mortality.

서 론

우리나라에서 최근의 파라쿼트 중독은 자살을 목적으로 한 경우가 대부분으로 매년 사망률은 대개 40-50% 정도로 추정되고 있다¹. 급성 파라쿼트 중독은 심한 진신성 조직 파괴와 동반된 속으로 24-48 시간 내에 사망하거나, 수일 내에 신장, 간장, 심장, 중추신경계, 부신, 골격근, 비장 등을 손상시키는 다발성 장기부전으로 사망한다. 파라쿼트는 복용 후 24-48 시간 이내에 폐부종, 폐출혈, 울혈이 발생하고 이후 폐섬유증으로 진행된다.

Address for correspondence: **Younsuck Koh, M.D.**
Division of Pulmonary & Critical Care Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of
Medicine 388-1 Pungnap Dong, Songpa Ku, Seoul,
138-736, Korea
Phone: 02-3010-3134 Fax: 02-3010-6968
E-mail: yskoh@amc.seoul.kr
Received: Oct. 26. 2006
Accepted: Jan. 18. 2007

1990년 초반에는 위세척과 흡수된 파라쿼트의 배설을 촉진시키기 위해 생리식염수와 만니톨을 이용한 강제이뇨, 혈액투석 및 폐섬유화를 완화시킬 목적으로 스테로이드 등을 사용하였으나 환자의 생존율을 개선시키지는 못하였다²⁻⁵. 하지만 파라쿼트에 의한 폐손상을 차단하기 위해 항산화제와 면역억제요법이 효과가 있다는 몇몇 보고가 있는 후 N-acetylcysteine, cyclophosphamide, dexamethasone 등이 이들 환자에게 사용되고 있으며 중독 정도에 따라 생존율이 30-70%까지 다양하게 보고되고 있다⁶⁻¹⁰. 파라쿼트 중독의 주요 기전이 철이나 구리와 같은 자유금속이온(free metal ions)을 매개로 하여 과산화물이온(superoxide ion)과 같은 자유산소유리기(free radical)의 생성으로 인한 세포 손상임이 알려지면서 철킬레이트제제(iron chelating agent)인 deferoxamine이 치료효과가 있을 것으로 추정되었다. 동물실험에서 deferoxamine을 파라쿼트 중독 전이나 직후에 주입시 생존율의 증가를 보였으나 사람을 대상으로는 증례 보고

만 있었다¹¹⁻¹⁵. 이에 본 연구는 파라쿼트 중독 환자의 초기 시점에서 투여한 deferoxamine의 치료 효과를 알아 보고자 시행되었다.

대상 및 방법

1. 대상 환자의 선택

2001년 10월부터 2005년 4월까지 37명의 환자가 사거나 자살 목적으로 파라쿼트를 섭취하여 한 대학병원 내과계중환자실로 입원하였고 이들 중 섭취 후 24시간 내에 도착하여 연구에 동의한 28명이 대상환자가 되었다. 파라쿼트 중독은 환자가 마신 병을 확인하였거나 혈액에서 파라쿼트의 농도 측정이나 소변이 sodium dithionite test에 양성인 경우에만 진단하였다. 대상환자들은 무작위 표를 이용하여 deferoxamine 사용군 12명, 비사용군 16명으로 분류되었다.

2. 치료 프로토콜

모든 환자들은 동일한 프로토콜(Table 1)에 따라서 치료가 시행되었다. 간단히 설명하면 초기 위세척 시행 후 위장관에서의 파라쿼트의 흡수를 막기 위해 활성탄(active charcoal)이나 Fuller's earth를 투여하였으며 파라쿼트 중독 후 24시간 내에 내원한 경우 혈관류(hemoperfusion)를 시행하였다. 초기 이뇨 후에 폐손상을 억제하기 위해 cyclophosphamide, dexametha-

son, N-acetylcysteine을 투여하였다. Deferoxamine의 사용은 환자나 보호자에게 동의서를 받은 후 첫 24시간에 걸쳐 100 mg/kg를 정주하였다¹¹. 본 연구는 서울아산병원 윤리위원회의 승인 후에 시행되었다.

3. 대상환자들의 임상 자료 획득

입원 당시의 대상환자들의 혈색소, 동맥혈가스, 간기능, 신기능을 측정하였고 가장 악화시의 간기능, 신기능을 측정하였다. 그 외에 중증도(APACHE II score), 중환자실 재원일수, 병원재원일수, 사망 여부를 측정하였다.

4. 장기부전의 정의

장기부전의 정의는 Brussels 표를 이용하여 평가하였다(Appendix 1). Brussels 표에서는 장기부전을 moderate, severe, extreme으로 분류하였지만 여기서는 하나의 카테고리로 묶어서 분석하였다.

5. 통계값 분석

모든 데이터의 분석은 SPSS version 11.0 (Chicago, IL)을 이용하였고 모든 통계값은 중앙값(최소값, 최대값)으로 표기하였다. 두 군 사이의 통계값 비교는 연속 변수는 Mann-Whitney test, categorical data는 Fisher's exact test를 이용하였다. p value

Table 1. AMC paraquat intoxication treatment protocol

Mechanism		8 hr	2 wks	1 month
Diuresis	0.9 % NaCl	Initial hydration 200 cc/hr (urine output 50 cc/hr)		
Decontamination	Gastric lavage	5-10 L		
	Activated charcoal	Initial: 1g/kg, Repeat dose: 0.5g/kg		
	Hypooxygenation		Target : SaO ₂ 80-85%	
Protection of lung injury	Cyclophosphamide	15 mg/kg pulse therapy for 2 days		
	Dexamethasone (I.V →P.O)	10 mg q 12 h		Pd [†] 60 mg/d
	N-acetylcysteine		150 mg/kg/d	
	NO [‡] inhalation		If PFR [‡] ≤ 300	

Pd[†] : prednisolone, NO[‡] : nitric oxide, PFR[‡] : PaO₂/FiO₂

Table 2. Initial clinical characteristics of patients at admission depending on deferoxamine therapy

	Deferoxamine group (n=12)	Conventional group (n=16)	P-value
Sex, M/F (n)	9/3	10/6	0.388
Age, yrs	44.5 (22-67)	51.5 (17-83)	0.280
Alcohol intake	7/12 (58.3%)	4/16 (25.0%)	0.081
Intentional ingestion	11/12 (91.7%)	11/16 (68.8%)	0.160
Time elapsed from ingestion to arrival at hospital, hr	4.0 (1-20)	6.5 (0.25-12)	0.450
Estimated average amount ingested, gm	12.3 (0.25-36.8)	6.1 (0.12-85.8)	0.599
Hospital stay, day	3 (0-29)	2.5 (1-11)	0.507
Hypoxia	6/12 (50%)	3/16 (16.8%)	0.090
MOF [†] , n	3 (0-4)	1 (0-5)	0.100
APACHE II score	9.5 (2-20)	9.0 (0-34)	0.100
Mortality	9/12 (75%)	7/16 (43.8%)	0.102

MOF[†]: multiple organ failure**Table 3. Laboratory data of patients at the initial and the worst time.**

	Deferoxamine group (n=12)	Conventional group (n=16)	P-value
ABGA at admission (on room air)			
pH	7.37 (7.32-7.42)	7.41 (7.31-7.46)	0.302
PaCO ₂ , mm Hg	33.7 (22.8-36.3)	22.1 (15.6-37.2)	0.982
PaO ₂ , mm Hg	87.9 (61.9-145.8)	106 (102.6-108.5)	0.945
HCO ₃ mm Eq/L	17.8 (12.7-22.5)	11.2 (11-23)	1.000
Laboratory data			
Initial			
AST, IU/L	37 (29-49)	30 (28-182)	0.802
ALT, IU/L	26 (15-34)	19 (19-71)	0.909
BUN, mg/dL	18 (9-37)	22 (13-23)	0.486
Creatinine, mg/dL	1.3 (0.6-2.3)	1.1 (0.9-2.5)	1.000
Peak Worst			
AST, IU/L	147 (48-884)	49 (31-227)	0.106
ALT, IU/L	150 (119-657)	139 (116-197)	0.082
BUN, mg/dL	63.5 (23-77)	48 (43-57)	0.548
Creatinine, mg/dL	5.1 (3.3-10.8)	3.4 (3.0-5.1)	0.073

<0.05을 의미 있는 차이로 간주하였다. 생존곡선은 Kaplan Meier method를 이용하였고 log-rank test를 이용하여 두 값을 비교하였다.

결 과

1. 대상군들의 특징

연구에 포함된 28명의 환자 중 16명은 기존의 프로

토콜대로 치료 하였고 12명이 deferoxamine 을 첫 24 시간 동안 추가로 사용하였다. 두 군간의 성별, 나이의 차이는 없었고 deferoxamine군에서 자살 목적으로 술과 같이 파라쿼트를 섭취한 경향이 높았다(Table 2).

파라쿼트 섭취 후 병원에 도착하여 응급치료를 받기까지 시간은 평균 6시간이었고, deferoxamine군에서 내원 당시 장기 부전의 개수나 재원 일수가 긴 경향을 보였으며 특히 저산소증이 deferoxamine 군에서 심한 경향을 보였다(P=0.09). 입원 3일째 deferoxamine

Table 4. Clinical characteristics of nonsurvivors between the two groups

	Deferoxamine group (n=9)	Conventional group (n=7)	P-value
Sex, M/F (n)	7/2	4/3	0.365
Age, yrs	45 (22-67)	56 (34-83)	0.142
Alcohol intake	6/9 (66.7%)	1/7 (14.3%)	0.030
Intentional ingestion	8/9 (88.9%)	7/7 (100%)	0.563
Time elapsed from ingestion to arrival at hospital, hr	4.0 (1-17)	7.0 (0.25-12)	0.299
Estimated average amount ingested, gm	12.3 (3.7-36.8)	24.5 (4.9-85.8)	0.210
Hypoxia	6/9 (66.7%)	2/7 (28.6%)	0.125
Ventilator support	8/9 (88.9%)	3/7 (42.9%)	0.045
MOF [†] , n	4.0 (2-4)	2 (1-5)	0.299
APACHE II score	11.0 (3-20)	18.0 (12-34)	0.071
Mortality within 48 hours	5/9 (55.6%)	7/7 (100%)	0.018

MOF[†]: multiple organ failure

군 중 2명에서 대기 중 동맥혈산소분압(PaO₂)이 60 mmHg 이하의 저산소증이 관찰되었다.

두군 모두 섭취 후 3-4일 경에 간기능과 신기능의 상승이 가장 높았고 deferoxamine군에서 가장 악화시의 creatinine과 alanine transferase (ALT)가 높은 경향을 보였다.

2. Deferoxamine 의 치료 효과

전체 환자 28명 중 12명이 생존하여 전체 사망률은 57.1% 이었고 이 중 48 시간 이내에 속과 대사성 산증으로 사망한 환자가 12명으로 사망 환자의 대부분 (75%)을 차지하였다. Deferoxamine 치료군의 경우 9명 (75%)이 사망하였고 이중 5명이 48시간 이내 속으로 사망하였고 4명이 호흡부전과 동반된 다발성 장기부전으로 사망하였다. 대조군의 경우 7명(43.8%)이 사망하였고 이들 모두 48시간 내에 대사성 산증과 속으로 사망하였다. 두 군간의 사망률은 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았지만 48시간 이후의 사망은 deferoxamine 군에서만 관찰되었다(57.1% vs. 0%, p=0.019).

사망군만 비교 시 deferoxamine 군에서 알코올과 같이 섭취한 빈도가 높았고(P=0.03), 중증도는 낮았지만 저산소증으로 인한 기계환기의 빈도는 높았다 (Table 4).

고 찰

본 연구는 파라쿼트의 중독 시 폐손상의 주된 기전으로 알려진 자유산소기의 생성을 억제하는 철 킬레이트 제제인 deferoxamine의 치료 효과를 보고자 시행되었다. 대상 환자군의 수가 적고 환자 간의 파라쿼트 섭취량이나 치료 시작 시간의 차이는 있었으나 deferoxamine의 치료 시 생존율의 호전을 보이지는 않았다.

파라쿼트 중독 시 섭취농도가 가장 중요한 사망 결정인자로 20% 그라목손을 15-20 mL (3-4 gm) 이상만 섭취해도 폐섬유화를 유발할 수 있고 과량 섭취 시 속과 급성호흡부전으로 사망한다¹⁶. 그 외에도 구토 여부, 초기 치료, 전반적인 환자의 상태, 치료법 등이 예후에 영향을 미칠 수 있다¹⁷. 또한 장기적인 예후 평가에 고해상전산화촬영(HRCT)을 이용한 추적 검사를 통한 폐손상의 양상과 범위의 변화가 중요한 역할을 한다¹⁸.

몇몇 연구에서 파라쿼트 중독 후 폐섬유화의 치료에 고용량의 cyclophosphamide와 dexamethasone이 효과적이라는 보고 후⁶⁻⁹ 현재는 항산화제, 면역억제제 등이 치료의 기본을 이루고 있으나¹⁹ 그 치료법이 정립되지 않았다. 파라쿼트에 의해 유발되는 산화 스트레스에 철이나 구리 같은 자유금속이온(free metal

ions)들이 중요한 역할을 하는 것으로 알려지면서 효과적인 철 킬레이트제인 deferoxamine이 파라쿼트 중독의 치료제로서의 가능성이 주목을 받고 있다. 동물실험에서 파라쿼트 중독 전, 직후에 deferoxamine 주입시 생존율의 증가를 보였고, 철을 주입 후 생존기간이 짧다는 것이 보고되었다²⁰. 사람의 경우는 중증 파라쿼트 중독 시 deferoxamine이 치료에 효과적이었다는 증례 보고가 있었다¹¹. 하지만 고용량의 deferoxamine을 장기간 사용시 오히려 산화스트레스가 증가된 상태에서 세포독성이 증가되고²¹ 철 중독에 deferoxamine 사용시 호흡부전을 유발한다는 보고도 있다^{22,23}.

본 연구에서는 이전의 증례보고에서 사용된 저용량의 deferoxamine (100 mg/kg 처음 24 h)을 사용했으나 생존율의 차이는 없었고 오히려 호흡부전의 빈도가 증가하는 경향을 보였다. 가능한 원인들로는 첫째, 환자군의 분류 당시 deferoxamine 치료군에서 대상환자 수가 적어 통계학적 유의성은 없었으나 자살목적으로 인한 파라쿼트를 섭취한 경우가 많아 섭취량도 대조군에 비해 평균 2배이었다. 또한 알코올의 동반 섭취 정도, 초기 장기부전의 수가 많아 비록 환자를 무작위표에 따라 분류하였으나 deferoxamine군 환자들의 중증도가 더 높았을 가능성이 크다. 이는 입원시점에서 저산소증의 발생빈도가 deferoxamine군이 50%, 대조군이 16.8%인 점에서도 반영이되었다. 둘째, 투여한 deferoxamine이 폐 실질 내에 충분히 분포하지 않았거나 용량이 적어 chelator로서의 역할을 충분히 하지 못했을 가능성도 있다. 또한 파라쿼트와 deferoxamine의 상호 작용에 의해 자유라디칼에 의한 다장기손상을 더 진행시켰을 가능성도 추정할 수 있다. Deferoxamine과 유사한 친수성 환원제인 아스코르빈산의 경우에도 파라쿼트의 독성을 증가시킬 수 있어 파라쿼트 중독환자에서는 사용이 추천되지 않는 것을²⁴⁻²⁶ 고려 시 생체 내에서 이런 환원제와 파라쿼트와의 작용을 예측하기 힘들다.

이상의 결과로서 중증도에 따른 무작위 분류가 정확히 되지 않았다는 제한점에도 불구하고 파라쿼트 중독시 본 연구에서 적용된 용량과 기간의 deferoxamine은 치료효과가 없을 것으로 추정되었다.

요 약

연구배경: 파라쿼트 중독은 다발성 장기부전과 폐섬유화를 유발하여 높은 사망률을 초래한다. 폐섬유화의 악화를 위해 여러 종류의 면역억제제가 사용되었으나 그 치료효과는 다양하다. 철은 파라쿼트로 유발된 산화 스트레스에 의한 폐손상에 중요한 역할을 한다. 본 연구는 파라쿼트 중독의 치료시 철 킬레이트제인 deferoxamine의 효과를 보고자 시행되었다.

방 법: 2001년 10월부터 2005년 4월까지 파라쿼트 중독으로 내과계중환자실에 입원한 37명 중 28명이 본 연구에 포함되었다. 환자들은 서울아산병원의 파라쿼트 치료 프로토콜에 따라서 치료되었다. 이 중 12명이 추가로 deferoxamine 투여군으로 무작위 분류되었다.

결 과: 두 군간의 성별, 나이, 파라쿼트 중독의 정도, 섭취 후 병원까지의 도착 시간 등은 유의한 차이를 보이지 않았다. 파라쿼트 섭취 후 간기능과 신기능의 변화도 유의한 차이를 보이지 않았다. 전체 사망률은 두 군 간의 차이는 없었으나 deferoxamine 투여군에서 대조군과 비교시 호흡부전의 빈도가 높았다(4/7 versus 0/9, p=0.019).

결 론: 파라쿼트 중독 시 본 연구에서 적용된 용량과 기간의 deferoxamine (100mg/kg during 24 h)은 치료효과가 없을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Hwang KY, Lee EY, Hong SY. Paraquat intoxication in Korea. Arch Environ Health 2002;57:162-6.
2. Suzuki K, Takasu N, Okabe T, Ishimatsu S, Ueda A, Tanaka S, et al. Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. Hum Exp Toxicol 1993;12:323-7.
3. Koo JR, Kim JC, Yoon JW, Kim GH, Jeon RW, Kim HJ, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. Am J Kidney Dis 2002;39:55-9.
4. Fock KM. Clinical features and prognosis of paraquat poisoning: a review of 27 cases. Singapore Med J 1987;28:53-6.

5. Suzuki K, Takasu N, Arita S, Maenosono A, Ishimatsu S, Nishina M, et al. A new method for predicting the outcome and survival period in paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1989;8:33-8.
6. Addo E, Ramdial S, Poon-King T. High dosage cyclophosphamide and dexamethasone treatment of paraquat poisoning with 75% survival. *West Indian Med J* 1984;33:220-6.
7. Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet* 1986;1:1117-20.
8. Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL, Wisse J, Chee H. High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992;11:129-34.
9. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax* 1996;51:661-3.
10. Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:357-60.
11. Lheureux P, Leduc D, Vanbinst R, Askenasi R. Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest* 1995;107:285-9.
12. Hershko C, Weatherall DJ. Iron-chelating therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1988;26:303-45.
13. van Asbeck BS, Hillen FC, Boonen HC, de Jong Y, Dormans JA, van der Wal NA, et al. Continuous intravenous infusion of deferoxamine reduces mortality by paraquat in vitamin E-deficient rats. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:769-73.
14. van der Wal NA, van Oirschot JF, van Dijk A, Verhoef J, van Asbeck BS. Mechanism of protection of alveolar type II cells against paraquat-induced cytotoxicity by deferoxamine. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1665-71.
15. van der Wal NA, Smith LL, van Oirschot JF, van Asbeck BS. Effect of iron chelators on paraquat toxicity in rats and alveolar type II cells. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:180-6.
16. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet* 1979;2:330-2.
17. Tsatsakis AM, Perakis K, Koumantakis E. Experience with acute paraquat poisoning in Crete. *Vet Hum Toxicol* 1996;38:113-7.
18. Huh JW, Hong SB, Lim CM, Do KH, Lee JS, Koh Y. Sequential radiologic and functional pulmonary changes in patients with paraquat intoxication. *Int J Occup Environ Health* 2006;12:203-8.
19. Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicol Lett* 2000;118:53-9.
20. Kohen R, Chevion M. Paraquat toxicity is enhanced by iron and reduced by desferrioxamine in laboratory mice. *Biochem Pharmacol* 1985;34:1841-3.
21. Poot M, Rabinovitch PS, Hoehn H. Free radical mediated cytotoxicity of desferrioxamine. *Free Radic Res Commun* 1989;6:323-8.
22. Osheroff MR, Schaich KM, Drew RT, Borg DC. Failure of desferrioxamine to modify the toxicity of paraquat in rats. *J Free Radic Biol Med* 1985;1:71-82.
23. Tenenbein M, Kowalski S, Sienko A, Bowden DH, Adamson IY. Pulmonary toxic effects of continuous desferrioxamine administration in acute iron poisoning. *Lancet* 1992;339:699-701.
24. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res* 1996;145:532-41.
25. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J* 1999;13:1007-24.
26. Kang SA, Jang YJ, Park H. In vivo dual effects of vitamin C on paraquat-induced lung damage: dependence on released metals from the damaged tissue. *Free Radic Res* 1998;28:93-107.

Appendix 1. Brussels table of organ dysfunction

Organs	Clinically Significant Organ Dysfunction		
	Moderate	Severe	Extreme
Cardiovascular (systolic BP, mm Hg)	≤90 Not fluid response	≤90 pH ≤ 7.3	≤90 pH ≤ 7.2
Pulmonary (PaO ₂ /FiO ₂)	300-201	200-101	≤100
CNS (Glasgow Coma Score)	12-10	9-6	≤5
Coagulation (platelets, thousands/mm ³)	80-51	50-21	≤20
Renal (creatinine, mg/dL)	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5.0
Hepatic (bilirubin, mg/dL)	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12