



신생아 패혈증의 조기진단을 위한 interleukin-6와 C-반응 단백 검사의 유용성

Usefulness of Interleukin-6 and C-Reactive Protein for Early Diagnosis of Neonatal Sepsis

저자 (Authors)	김천수 Chun-Soo Kim
출처 (Source)	한국모자보건학회지 9(2) , 2005.7, 225-235 (11 pages) Journal of the Korean Society of Maternal and Child Health 9(2) , 2005.7, 225-235 (11 pages)
발행처 (Publisher)	한국모자보건학회 The Korean Society of Maternal and Child Health
URL	http://www.dbpia.co.kr/Article/NODE00712174
APA Style	김천수 (2005). 신생아 패혈증의 조기진단을 위한 interleukin-6와 C-반응 단백 검사의 유용성. 한국모자보건학회지, 9(2), 225-235.
이용정보 (Accessed)	계명대학교 114.71.5.213 2016/07/05 14:24 (KST)

저작권 안내

DBpia에서 제공되는 모든 저작물의 저작권은 원저작자에게 있으며, 누리미디어는 각 저작물의 내용을 보증하거나 책임을 지지 않습니다.
이 자료를 원저작자와의 협의 없이 무단게재 할 경우, 저작권법 및 관련법령에 따라 민, 형사상의 책임을 질 수 있습니다.

Copyright Information

The copyright of all works provided by DBpia belongs to the original author(s). Nurimedia is not responsible for contents of each work. Nor does it guarantee the contents.
You might take civil and criminal liabilities according to copyright and other relevant laws if you publish the contents without consultation with the original author(s).

신생아 패혈증의 조기진단을 위한 interleukin-6와 C-반응 단백 검사의 유용성

김천수

계명대학교 의과대학 소아과학교실

=Abstract=

Usefulness of Interleukin-6 and C-Reactive Protein for Early Diagnosis of Neonatal Sepsis

Chun-Soo Kim

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine

Objectives : Neonatal sepsis remains a major cause of mortality in newborn infants. This study was undertaken to search for parameters with interleukin-6(IL-6) and C-reactive protein(CRP) that could be helpful in the early diagnosis of neonatal sepsis.

Methods : Twenty one newborns with sepsis whose duration in the clinical symptoms was less than 24 hours after onset of infection were compared with 20 neonates who were ruled out infection as control. Serum IL-6 were sequentially checked using enzyme immunoassay kit on day 0 and 2. Also, CRP were sequentially checked by nephelometry on day 0, 2 and 10.

Results : Between sepsis and control group, demographic characteristics such as gestational age and birth weight were similar distribution. The common pathogens of sepsis in 21 patients were *S. aureus*(29%) and others such as *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae* etc. Level of IL-6 on day 0(150 ± 158 pg/mL) was significantly higher than day 2(34 ± 27 pg/mL) in the sepsis group($p < 0.005$). Also, level of IL-6 on both day 0 and 2 in the sepsis group was significantly higher than the control group($p < 0.001$). Level of CRP on day 2(4.2 ± 3.6 mg/dL) was significantly higher than day 0(1.4 ± 1.6 mg/dL) in

* 본 연구는 2002년도 계명대학교 비사연구기금으로 이루어졌음.

교신저자 : 김천수(대구시 중구 동산동 194 계명대학교 의과대학 소아과학교실, 전화번호 : 053-250-7526, 팩스번호 : 053-250-7783,

e-mail : cskim@dsmc.or.kr)

원고접수 : 2005년 6월 7일, 원고채택 : 2005년 7월 4일

the sepsis group($p<0.005$). Also, level of CRP on both day 0 and 2 in the sepsis group was significantly higher than the control group($p<0.005$) and level on day 10 was significantly lower with clinical improvement of sepsis than day 2($p<0.001$). IL-6 was superior to CRP on day 0, but CRP was superior to IL-6 on day 2 in the diagnostic validity, and combined use of IL-6 and CRP showed the most sensitivity and negative predictive value.

Conclusions : Serum IL-6 value is a sensitive parameter for diagnosis of neonatal sepsis at the early phase. Also, the combination and IL-6 and CRP considers to be a effective method for the early diagnosis.

Key words : interleukin-6, C-reactive protein, neonatal sepsis

서론

신생아 패혈증은 임상증상과 더불어 혈액 배양검사
에서 원인균의 동정에 의해 확진되지만, 신생아기는
면역기능의 미성숙으로 인해 감염에 취약할 뿐 아니
라 패혈증의 초기 증상이 불분명하고 급속히 진행하
여 쉽게 나쁜 예후로 이어지는 특성이 있어서 균 배양
검사의 결과 전에 활동력 저하나 수유 곤란, 발열 등의
감염과 관련된 임상증상이나 백혈구 수나 분획의 변
화, 혈소판 감소, 급성 염증 반응 산물(acute phase
reactants)의 증가 등의 검사소견을 근거로 경험적으
로 항생제를 투여하는 것이 보편적인 치료법이다
(Isaacs와 Moxon, 2000). 그러나 조기진단에 이용되
는 이러한 검사들은 신생아 감염의 초기에는 대체로
민감도와 특이도가 낮아서 진단 방법으로 적절치 않
은 것으로 알려져 있으며(Spector 등, 1981; Kite 등
1988; Russell 등, 1992), 더불어 조기치료의 실패나
항생제 남용, 내성균의 증가 등의 다양한 문제점을 일
으킬 수 있다(Lacey, 1984; Murray, 1994).

최근 패혈증 등의 감염성 질환에서 동반되는 염증
반응의 매개체로서 tumor necrosis factor- α
(TNF- α)나 interleukin (IL)-6, IL-1 β , IL-1
receptor antagonist, IL-8 등의 다양한 사이토카인
(cytokine)이 연구되고 있다(de Bont 등, 1994;

Kuster 등, 1998; Franz 등, 1999). 이들 중 IL-6는
림프구나 단구, 혈관 내피세포, 섬유모세포 등에서 생
산 및 분비되어 C-반응 단백질(CRP) 등의 급성 염증
반응 산물의 생성을 유도하며 감염의 초기에 빠르게
증가하나 반감기가 짧아 곧 정상으로 회복된다고 알
려져 있다(Buck 등, 1994). 또한 CRP는 신생아 감염
의 초기에는 흔히 증가가 미약하여 진단적 지표로서
유용성이 떨어지나 IL-6와 달리 감염이 지속되면 계
속 증가하는 특징이 있다(Ehl 등, 1997).

이에 연구자는 감염에 반응하여 혈중에 증가되는
시기와 반응양상이 틀린 IL-6와 CRP를 연속적으로
측정하여 신생아 패혈증을 조기진단에 도움을 주는
지표를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 자료수집

2003년 1월부터 2004년 6월까지 계명대학교 동산
의료원 소아과에 입원하였던 신생아 중에서 패혈증
증상의 기간이 24시간 이하이며 실제 혈액 배양검사
에서 균주가 동정된 환자군(21례)과 임상적으로 감염
이 배제된 대조군(20례)을 대상으로 하였다. 대상군

은 주산기 가사, 뇌출혈, 태변흡인증후군, 기흉, 스테로이드 투여 등 감염 이외에 혈청 IL-6나 CRP치에 영향을 줄 수 있는 질환이 없었던 경우로 선별하였다.

대상군의 재태연령, 출생체중, 성별, 검사 시기 등을 조사하였으며, 혈청 IL-6치는 패혈증 의심 또는 대조군 선정 당시(0일차)와 48시간 후(2일차)에 혈액을 채취해서 냉동 보관하였다가 면역분석 키트를 이용하여 측정하였고, CRP치는 0, 2, 10일차에 혼탁면역분석으로 자료를 얻었다.

2. 연구도구

1) IL-6 검사

0일차와 2일차에 각각 2mL의 혈액을 채취한 후 원심 분리하여 혈청을 얻고 사이토카인 농도를 검사하기 전까지 -70°C 의 질소탱크에서 보관하였다. IL-6의 농도측정은 정량적인 면역분석 키트 (Quantikine[®], R&D System Inc., 미국)을 이용하였다. 검사법을 요약하면, 항IL-6 단클론 항체로 도포된 microplate의 각 well에 표준물질과 검체를 $100\mu\text{L}$ 씩 넣고 2시간 동안 실온에서 반응시킨다. 완충액으로 결합되지 않은 단백질을 씻어낸 후 IL-6 conjugate를 2시간 동안 반응시키고, 마지막으로 기질을 섞어서 발색정도를 분광 광도계로 측정하였다. 혈청 IL-6의 cut-off치는 receiver operator characteristic(ROC) curve fitting으로 결정하였다.

2) CRP 검사

0, 2, 10일 차에 혼탁면역분석법 (Behring

nephrometer analyzer II, 독일)으로 연속적인 정량 검사를 하였으며, 혈청 CRP 농도가 1.0mg/dL 이상인 경우를 증가한 것으로 판정하였다.

3. 자료분석

수집된 자료는 SPSS 12.0을 이용하여 통계 처리하였으며 Chi-square 검정과 Mann-Whitney U 검정을 시행하여 $p < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

성 적

1. 대상군의 일반적 특성

패혈증군($n=21$)의 재태연령은 34 ± 4 주로 대조군($n=20$)의 35 ± 3 주와 비슷하였으며 출생체중도 각각 $2,171 \pm 778\text{g}$, $2,304 \pm 861\text{g}$ 으로 통계학적 유의한 차이는 없었다. 성비나 미숙아의 분포 비율은 양군에서 비슷하였고, 채혈 시기는 패혈증군이 12 ± 5 일로 대조군의 10 ± 3 일보다 약간 느렸으나 통계학적 유의한 차이는 없었다(표 1).

패혈증군에서 동정된 균주는 *Staphylococcus aureus*가 6례(29%)로 가장 많았고, 그 외 *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Staphylococcus epidermidis*가 각각 3례(14%), *Sterptococcus agalactiae*가 2례(10%), *Candida parapsilosis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* 및

표 1. 대상군의 일반적인 특성

구 분	평균±표준편차		
	패혈증군($n=21$)	대조군($n=20$)	p
재태연령(주)	34.4 ± 4.0	34.8 ± 3.3	0.413
출생체중(g)	2170.9 ± 777.8	2304.0 ± 861.2	0.506
남/여(수)	13/8	11/9	0.654
미숙아, 수(%)	13(61.9)	12(60.0)	0.901
채혈 시기(일)	12.2 ± 5.4	10.0 ± 2.9	0.120

*Pseudomonas aeruginosa*가 각각 1례(5%) 있었다 (표 2).

표 2. 패혈증군에서 동정된 균주의 분포

n=21	
원인균	대상자수 (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6(28.6%)
<i>Candida albicans</i>	3(14.3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3(14.3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3(14.3%)
<i>Sterptococcus agalactiae</i>	2(9.5%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1(4.8%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(4.8%)
<i>Escherichia coli</i>	1(4.8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1(4.8%)

2. 대조군의 IL-6 및 CRP치

대조군에서 만삭아의 혈청 IL-6치는 $9.4 \pm 9.8 \text{ pg/mL}$ 로 미숙아의 $6.2 \pm 4.3 \text{ pg/mL}$ 보다 높았으나 통계학적 유의한 차이는 없었고 CRP치는 만삭아 : $0.4 \pm 0.2 \text{ mg/dL}$, 미숙아 : $0.4 \pm 0.3 \text{ mg/dL}$ 으로 양군에서 비슷하였다(표 3). 성별에 따른 IL-6와 CRP치는 양군에서 비슷하였고(표 4), 채혈 시기에 따른 비교에서 2일차의 IL-6치는 $9.1 \pm 8.7 \text{ pg/mL}$ 로 0일차의 $7.6 \pm 7.1 \text{ pg/mL}$ 보다 높았으나 통계학적 유의한 차이는 없었고 CRP치는 양군에서 비슷하였다(표 5).

표 3. 대조군에서 재태연령에 따른 혈청 IL-6와 CRP치의 분포

평균±표준편차			
	만삭아(n=8)	미숙아(n=12)	p
L-6 ¹⁾ (pg/mL)	9.4 ± 9.8	6.2 ± 4.3	0.304
CRP ²⁾ (mg/dL)	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.503

IL-6¹⁾ : interleukin-6

CRP²⁾ : C-반응 단백

표 4. 대조군에서 성별에 따른 혈청 IL-6와 CRP치의 분포

평균±표준편차			
	남아(n=11)	여아(n=9)	p
L-6 ¹⁾ (pg/mL)	8.2 ± 9.9	8.1 ± 5.5	0.148
CRP ²⁾ (mg/dL)	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.3	0.410

IL-6¹⁾ : interleukin-6

CRP²⁾ : C-반응 단백

표 5. 대조군에서 채혈 시기에 따른 혈청 IL-6와 CRP치의 분포

평균±표준편차			
	0일차(n=20)	2일차(n=20)	p
L-6 ¹⁾ (pg/mL)	7.6 ± 7.1	9.1 ± 8.7	0.070
CRP ²⁾ (mg/dL)	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.478

IL-6¹⁾ : interleukin-6

CRP²⁾ : C-반응 단백

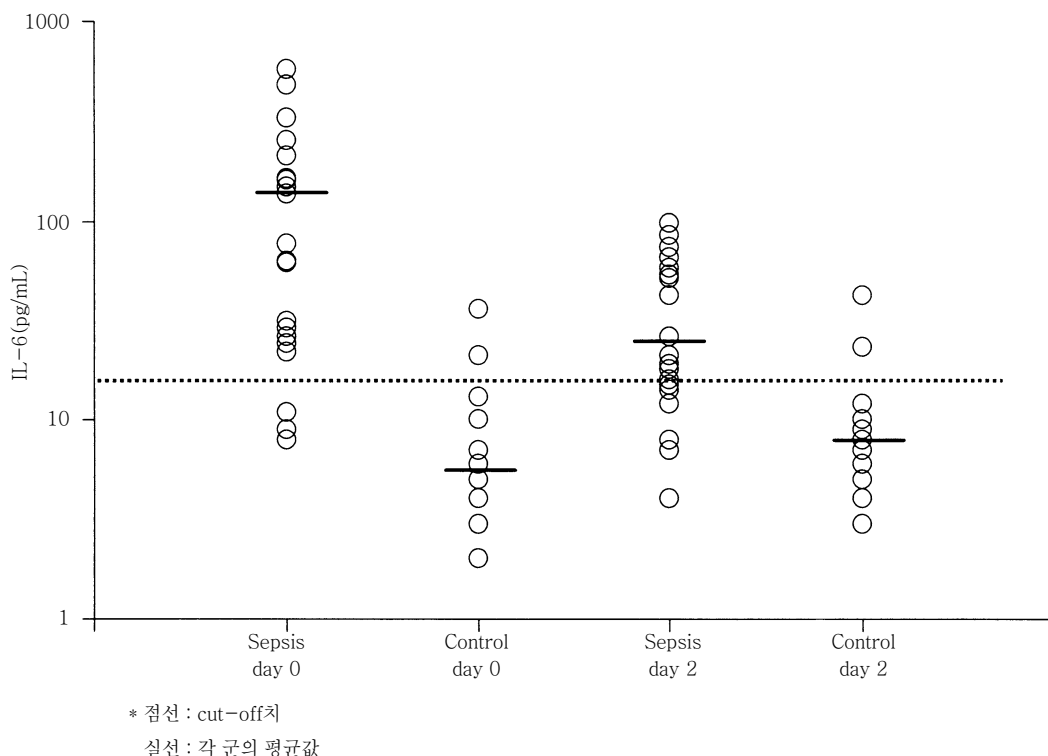


그림 1. 패혈증군과 대조군에서 혈청 IL-6치의 분포

표 6. IL-6와 CRP의 검사 시기 및 병용에 따른 진단 검사법의 타당성

검사법 변수	IL-6치 증가 ¹⁾ (0일차)		CRP치 증가 ²⁾ (0일차)		IL-6치 증가 ¹⁾ (2일차)		CRP치 증가 ²⁾ (2일차)		IL-6치 증가 ¹⁾ (0일차) and/or and/or 2일차		CRP치 증가 ²⁾ (0일차) and/or and/or 2일차		IL-6치 증가 ¹⁾ (0일차) and/or CRP치 증가 ²⁾ (2일차)	
민감도 (%)	85.7		47.6		52.3		80.9		85.7		85.7		95.2	
특이도 (%)	90.0		90.0		90.0		100.0		80.0		80.0		90.0	
양성 예측치 (%)	90.0		83.3		84.6		100.0		81.8		81.8		90.9	
음성 예측치 (%)	85.7		62.0		64.2		83.3		84.2		84.2		94.7	

IL-6치 증가¹⁾ : $\geq 20\text{pg/mL}$

CRP치 증가²⁾ : $\geq 1\text{mg/dL}$

3. 패혈증군의 IL-6치

패혈증군의 혈청 IL-6치는 0일차가 $150 \pm 158\text{pg/mL}$ 로 2일차의 $34 \pm 27\text{pg/mL}$ 보다 통계학적

으로 유의하게 높았다 ($p < 0.005$). 또한 0일차와 2일차 모두 대조군보다 통계학적으로 유의하게 높았으며 ($p < 0.001$) (그림 1), 민감도와 특이도가 동시에 높아지는 cut-off치는 20pg/mL 였다.

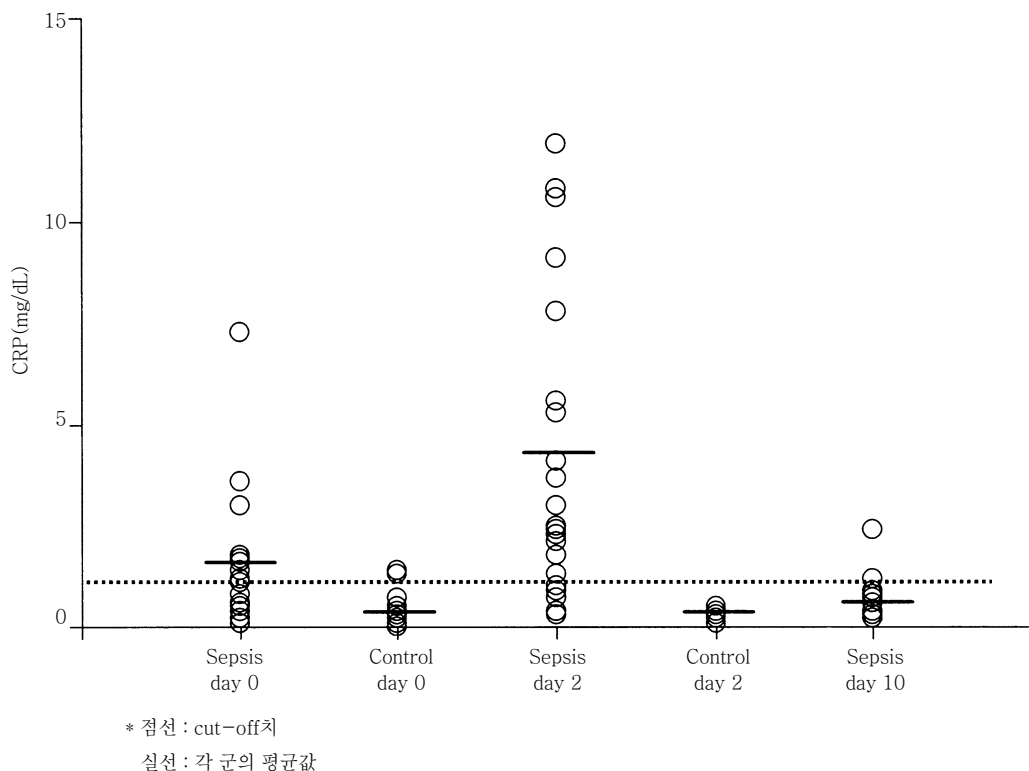


그림 2. 패혈증군과 대조군에서 혈청 CRP치의 분포

4. 패혈증군의 CRP치

패혈증군의 혈청 CRP치는 2일차가 $4.2 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$ 로 0일차의 $1.4 \pm 1.6 \text{ mg/dL}$ 보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.005$). 또한 0일차와 2일차 모두 대조군보다 통계학적으로 유의하게 높았으며($p < 0.005$), 10일차에는 패혈증의 임상적 호전과 더불어 2일차에 비해서 통계학적으로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$) (그림 2).

5. IL-6와 CRP의 검사 시기 및 병용에 따른 진단 검사법의 타당성

민감도와 특이도에 의한 패혈증 진단의 타당성은 0일차에는 IL-6치, 2일차에는 CRP치가 더 높았으며

IL-6치와 CRP치를 병합했을 때 민감도 및 음성 예측치가 가장 높았다(표 6).

고 찰

신생아 패혈증은 높은 사망률과 후유증을 나타내는 질환으로 생후 1개월 미만의 신생아에서 발생하는 대표적인 감염성 질환이다. 신생아기는 중성구나 면역글로불린, T 세포, 자연 세포독성 세포, 보체, 사이토카인 등 면역체계 전반이 정량적 및 기능적 면에서 저하되어 있어서 본질적으로 감염에 취약하고, 극소 저출생 체중아 등의 미숙아는 장기간의 침습적 처치나 약물 투여가 필요하기 때문에 집중치료술의 발달로 신생아의 생존율이 향상되고 있지만 패혈증은 줄지

않고 있다(Adams-Chapman 등, 2002; Saiman 등, 2002). 최근의 발생빈도는 선진국은 1,000명당 1~4명, 개발도상국은 1,000명당 2~16명 정도이나 지역 및 의료기관에 따라 차이가 많으며(Taeusch 등, 2005) 우리나라의 경우 1997년 전국 소아과 수련병원을 대상으로 설문조사한 결과 혈액 배양검사로 확진된 신생아 패혈증의 빈도는 1,000명당 8명으로 조사되었다(김경아 등, 2002).

패혈증은 세균이나 바이러스, 진균 등의 감염에 의해 발생하는 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)으로 초기에 치료하지 않으면 저혈압과 저관류를 동반하는 패혈증 쇼크, 다발성 기관부전 또는 사망으로 진행할 수 있다. 정확한 진단과 치료를 위해서 혈액 배양검사에서 원인균을 동정하고 항생제 감수성 결과에 따라 약물을 투여하는 것이 바람직하지만 이러한 임상결과는 세균의 경우 최소한 2~3일이 걸리며 비교적 성장속도가 느린 진균의 동정에는 5~11일이 소요된다(Smith와 Congdon, 1985; Jenson HB, Baltimore, 2002). 따라서 감염증에 동반되는 임상증상이나 염증반응을 증명하는 검사를 조기진단에 이용하게 되는데, 발열이나 활동력 저하, 빈호흡, 빈맥, 복부 팽만 등의 신생아 패혈증에 흔히 동반되는 증상은 비특이적일 뿐 아니라 환아의 약 1/2에서만 나타나며 특히 호흡곤란은 지발형 패혈증에서는 드물게 나타난다(Isaacs와 Moxon, 2000). 또한 총 백혈구 수가 $5,000/\text{mm}^3$ 미만이거나 $20,000/\text{mm}^3$ 이상, 총 중성구에 대한 미성숙 중성구 수의 비가 0.2 이상, 호중구 절대수의 감소 또는 독성과립이나 공포화, Dohle body 등의 백혈구의 형태학적 변화, 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만, 혈구 침강 속도 $15\text{mm}/\text{hour}$ 이상 등의 감염을 시사하는 혈액학적 소견이나 haptoglobin이나 fibrinogen의 증가, CRP 양성 등의 면역학적 소견 모두 신생아 패혈증의 초기에서는 뚜렷하게 상승하지 않아서 조기 진단법으로 타당성이 낮다고 알려져 있다(Spector 등, 1981; Mathers와 Pohlandt, 1987; Kite 등, 1988).

패혈증은 그람 음성균의 내독소나 그람 양성균의

peptidoglycan이나 lipoteichoic acid에 대한 일련의 숙주반응으로 친염증성(proinflammatory) 및 항염증성(anti-inflammatory) 사이토카인에 의해 유도되며(Bone 등 1997), 아직 기전이 잘 밝혀지지 않았으나 전신성 진균 감염에서도 세균 감염과 유사한 염증반응이 일어난다고 한다(McDonnell와 Isaacs, 1995). IL-6는 염증반응의 초기에 나타나는 다항성(pleiotropic) 사이토카인으로 TNF- α 나 IL-1에 의해 유도되고 단구와 혈관 내피세포, 섬유모세포 등에서 생산 및 분비되며 T 세포 및 자연 세포독성 세포의 활성화, B 세포의 항체 생산이나 세포독성 T 세포 분화를 촉진하며 CRP나 fibrinogen, haptoglobin, α_1 -acid glycoprotein, 혈청 amyloid A 등의 급성 염증반응 산물의 체내 합성을 유도하게 된다(Kishimoto, 1987; Roitt와 Rabson, 2000). 신생아는 숙주의 방어기전이 생리적으로 저하되어 있으나 혈청 IL-6치는 성인과 유사하게 패혈증의 초기에 민감하게 상승하며(Buck 등, 1994), 미숙아에서도 용모양막염 등의 염증반응에서 뚜렷한 증가를 보인다고 한다(Lencki 등, 1994). 또한 IL-6치는 태아곤란증이나 자궁내 감염 등의 조산(premature birth)과 관련된 상태에서 증가하므로 만삭아보다 미숙아에서 높다고 알려져 있다(Lo 등, 2002). 본 연구의 경우, 대조군 조사에서 만삭아의 혈청 IL-6치($9.4 \pm 9.8\text{pg/mL}$)가 미숙아($6.2 \pm 4.3\text{pg/mL}$)보다 오히려 약간 더 높았는데 이러한 차이는 Lo 등(2002)의 연구가 출생 당시에 체대혈의 농도를 측정한 반면, 본 연구에서는 생후 10일경 아기의 혈중 농도를 측정한 검사 시기의 차이를 고려해야할 것으로 생각된다. 그러나 패혈증군의 혈청 IL-6치는 대조군보다 유의하게 높았으며 이는 생후 1주 이내의 신생아를 대상으로 한 Doellner 등(1998)의 연구와 일치하는 소견이었다.

혈청 IL-6치는 감염의 초기에 민감하게 증가하나 반감기가 2~4시간으로 짧아 곧 정상 농도로 회복되며, 증가된 IL-6 자체 또는 IL-4나 IL-10, IL-13, transforming growth factor- β , IL-1 receptor antagonist, soluble TNF- α receptor 등의 항염증성

사이토카인의 상승, 염증반응에 따른 혈중 epinephrine이나 glucocorticoid의 증가 등의 기전에 의해 감염이 지속되더라도 혈중 농도가 증가하지 않기 때문에 임상경과의 판정에는 도움이 되지 않는다고 한다(Hack 등, 1989). 신생아 패혈증에서 사이토카인의 변화를 조사한 Ng 등(1997)의 연구에서도 IL-6치의 민감도는 0일차에는 89%이나 1 및 2일차에는 각각 67%와 58%로 감소하였으며 특이도는 약 90%로 검사 시기에 관계없이 비슷하였다. 본 연구에서도 패혈증군의 IL-6치는 0일차($150 \pm 158 \text{ pg/mL}$)에 비해서 2일차($34 \pm 27 \text{ pg/mL}$)에 감소하였으며, 이에 따라 민감도는 86%에서 52%로 감소하였다. 따라서 IL-6 검사는 패혈증의 증상이 24시간 이내의 비교적 짧은 병력기간을 가진 신생아를 대상으로 감염 초기에 검사를 실시할 때 효과적일 것으로 생각된다.

CRP는 체내 염증반응 등에 의한 조직손상이 있을 때 증가하며 폐구균의 C-다당체와 결합하는 특성이 있다. 염증반응에서 CRP의 기능은 미생물이나 손상된 조직에서 유래된 독성 물질을 제거하는 결합단백의 역할 이외에 면역학적으로 호중구나 단구의 탐식 작용을 활성화하고 림프구의 기능을 조절하며 혈소판 계열의 분화를 촉진한다고 알려져 있다(Jaye와 Waites, 1997). IL-6와 달리 CRP는 태반을 거의 통과하지 못하므로 신생아는 산모의 임신상태에 의한 영향을 받지 않으며 건강한 미숙아에서도 만삭아와 마찬가지로 낮은 농도로 검출된다고 알려져 있는데(O'Callaghan 등, 1984), 본 연구에서도 감염이 배제된 대조군 신생아에서 재태연령이나 성비에 따른 혈중 농도의 차이는 없었다.

CRP는 염증반응 4~6시간 후에 간에서 분비되어 12~24시간경에 혈액에서 증가하기 시작하며 2~3일경에 최고치를 보인다(Jaye와 Waites, 1997). 신생아 패혈증에서 혼탁면역분석법을 이용한 초기 CRP 검사의 민감도는 47~72% 정도이나 감염 1~2일 후에는 82~84%로 증가하며(Da Silva 등, 1995), 감염이 의심되어 경험적으로 항생제를 투여 중인 신생아에서 24시간 간격으로 3회 연속 CRP치의 음성소견은

투여 중단이 기준이 될 수 있다(유재일 등, 1998). 본 연구에서도 패혈증군의 CRP치는 2일차($4.2 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$)가 0일차($1.4 \pm 1.6 \text{ mg/dL}$)에 비해서 높았으며 민감도(0일차 : 48% vs. 2일차 : 81%)와 음성 예측치(0일차 : 62% vs. 2일차 : 83%) 모두 2일차에 향상되었다. 따라서 CRP는 감염 초기의 1회성 측정으로는 진단 검사법으로 부적절하며 연속적인 검사가 효과적일 것으로 생각된다. CRP는 IL-6와 달리 감염이 호전되지 않으면 계속 증가소견을 보이며, 감염이 회복되면 4~6시간의 짧은 반감기 때문에 빨리 떨어져 5~10일에 정상치로 회복되므로 임상경과의 판정에 도움이 된다(Forest, 1986). 본 연구에서도 패혈증군의 임상경과가 대체로 호전되는 10일차에는 2일차에 비해서 감소하였다.

진단 검사법의 타당성은 민감도와 특이도에 의해서 결정되며, 신생아 패혈증은 사망률과 유병률이 높은 질환이기 때문에 높은 민감도와 음성 예측치를 가지는 것이 이상적이다. 본 연구의 결과로 볼 때 패혈증 진단의 타당성은 0일차에는 IL-6치, 2일차에는 CRP치가 더 높았으며 IL-6치와 CRP치를 병합했을 때 민감도 및 음성 예측치가 가장 높았다. 결론적으로 혈청 IL-6치는 초기 신생아 패혈증의 진단에 유용한 지표이며, IL-6와 CRP의 병합적용이 조기진단에 효과적인 방법으로 생각되나 객관적인 자료를 얻기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

요 약

신생아 집중치료술의 발달로 고위험 신생아의 생존율은 향상되고 있지만 패혈증은 아직 신생아 사망의 주요 원인 중 하나로 남아 있다. 본 연구는 감염에 반응하여 혈중에 증가되는 시기와 반응양상이 틀린 IL-6와 CRP를 연속적으로 측정하여 신생아 패혈증을 조기진단에 도움을 주는 지표를 규명하고자 2003년 1월부터 2004년 6월까지 계명대학교 동산의료원 소아과에 입원하였던 환자 중 패혈증 증상의 기간이 24시간

이하이며 실제 혈액 배양검사에서 균주가 동정된 환자군(21례)과 대조군(20례)을 대상으로 시행하였다.

IL-6 검사는 0일차와 2일차에 각각 2mL의 혈액을 채취한 후 원심 분리하여 혈청을 얻은 후 -70°C 의 질소탱크에서 보관하였다가 면역분석 키트 이용하여 측정하였고 cut-off치는 ROC curve fitting으로 결정하였다. CRP 검사는 0, 2, 10일차에 혼탁면역분석법으로 정량검사를 하였으며, 혈중 농도가 1.0mg/dL 이상인 경우를 증가한 것으로 판정하였다.

대상군에서 재태연령이나 출생체중 등의 일반적인 특성은 양군간 비슷하였으며 패혈증군에서 동정된 균주는 *S. aureus*가 6례(29%)로 가장 많았고, 그 외 *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae* 등이 있었다. 대조군에서 혈청 IL-6와 CRP치는 재태연령이나 성비 등에 따른 차이는 없었다. 패혈증군에서 IL-6치는 0일차 ($150 \pm 158\text{pg/mL}$)가 2일차 ($34 \pm 27\text{pg/mL}$)보다 높았고($p < 0.005$), 0일차와 2일차 모두 대조군보다 높았으며($p < 0.001$), 민감도와 특이도가 동시에 높아지는 cut-off치는 20pg/mL였다. 또한 CRP치는 2일차 ($4.2 \pm 3.6\text{mg/dL}$)가 0일차 ($1.4 \pm 1.6\text{mg/dL}$)보다 높았고($p < 0.005$). 0일차와 2일차 모두 대조군보다 높았으며($p < 0.005$), 10일차에는 패혈증의 임상적 호전과 더불어 2일차에 비해서 감소하였다($p < 0.001$). 패혈증 진단의 타당성은 0일차에는 IL-6치, 2일차에는 CRP치가 더 높았으며 IL-6치와 CRP치를 병합했을 때 민감도 및 음성 예측치가 가장 높았다.

본 연구의 결과 혈청 IL-6치는 초기 신생아 패혈증의 진단에 유용한 지표이며, IL-6와 CRP의 병합적용이 조기진단에 효과적인 방법으로 생각된다.

참 고 문 헌

김경아, 신손문, 최중환. 신생아 패혈증 원인균에 대한 전국 조사. 소아과 2002;45(1):55-63

유재일, 정진화, 이정호, 조종대. 신생아 감염에서 C-reactive protein과 항생제 투여 기간과의 관계. 소아과 1998;41(7):901-8

Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. Curr Opin Pediatr 2002;14(2):157-64

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis : a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112(1):235-43

Buck C, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6 : a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. Pediatrics 1994;93(1):54-8

Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis : a critical review. Pediatr Infect Dis J 1995;14(5):362-6

de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in newborns with sepsis. Acta Paediatr 1994;83(7):696-9

Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. J Pediatr 1998;132(2):295-9

Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. Pediatrics 1997;99(2):216-21

Forest JC, Lariviere F, Dolce P, Masson M, Nadeau L. C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection

- in neonates. Clin Biochem 1986 Jun;19(3):192-4
- Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using Interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infection. Pediatrics 1999;104(3):447-53
- Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. Blood 1989;74(5):1704-10
- Isaacs D, Moxon ER. Handbook of neonatal infections. WB Saunders, Philadelphia, 2000:44-109
- Jaye DL, Waites KB. Clinical application of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis 1997;16(8):735-47
- Jenson HB, Baltimore RS. Pediatric infectious disease. 2nd ed., WB Saunders, Philadelphia, 2002:57-79
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. Blood 1989;74(1):1-10
- Kite P, Millar MR, Gorham P, Congdon P. Comparison of five tests used in diagnosis of neonatal bacteraemia. Arch Dis Child 1988;63(6):639-43
- Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. Lancet 1998;352(9148):1271-7
- Lacey RW. Evolution of microorganisms and antibiotic resistance. Lancet 1984;2(8410):1022-5
- Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis Am J Obstet Gynecol 1994;170(5):1345-51
- Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, et al. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. Nutrition 2002;18(7):604-8
- Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. Eur J Pediatr 1987;146(2):147-51
- McDonnell M, Isaacs D. Neonatal systemic candidiasis. J Paediatr Child Health 1995;31(6):490-2
- Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? N Engl J Med 1994;330(17):1229-30
- Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in premature very low birth weight infants. Arch Dis Child 1997;77(3):221-7
- O'Callaghan C, Franklin P, Elliott TS, Deverill I, Richards N, et al. C reactive protein concentrations in neonates : determination by a latex enhanced immunoassay. J Clin Pathol 1984;37(9):1027-8
- Roitt PI, Rabson PA. Really essential medical immunology. Black well science, London, 2000:70-86
- Russell GA, Smyth A, Cooke RWI. Receiver

- operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection. Arch Dis Child 1992;67(7):808-12
- Saiman L. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol 2002;26(5):315-21
- Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. Arch Dis Child 1985;60(4): 365-9
- Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. Clin Pediatr 1981; 20(6):385-92
- Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. Avery's Diseases of the Newborn, 8th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 551-77
-