

정형외과 수술에 따른 C-reactive protein의 변화

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

송광순 · 강철형 · 민병우 · 조영래

— Abstract —

The Changes in the Rate of C-Reactive Protein in Orthopaedic Surgery

Kwang Soon Song, M.D., Chul Hyung Kang, M.D.,
Byung Woo Min, M.D., Young Lae Cho, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine,
Keimyung University, Taegu, Korea.

To define the effectiveness of C-reactive protein(CRP) as indicator for early detection of the post-operative infection, it is essential to exclude possible normal changes of CRP influenced by surgery itself.

We analyzed 44 patients who had done orthopaedic surgeries without any evidence of infection preoperative and postoperatively from May to Aug. 1995 at Dongsan medical center, Keimyung University. We checked the levels of Erythrocyte sedimentation rate(ESR) and CRP levels at preoperative and postoperative 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 and 21st day in all cases.

In all cases, ESR increased up to 60mm/hr maximally and CRP increased to more than 10mg/dl at least one occasion within the first 3 weeks postoperatively. However CRP showed more rapid changes than ESR.

The mean value of the CRP was increased maximally(7.2mg/dl) at 3 day after operation and then decreased rapid until 11 day. ESR was also increased at 3 day after operation, but it sustained high level until 21 day after operation.

CRP appears to be more sensitive and rapid indicator as an acute phase reactant for the operation itself because CRP revealed more earlier and accentuated change after the operation.

The changes of CRP showed same pattern regardless of operation time, use of tourniquet, use of transfusion and gender.

* 통신저자 : 송 광 순

대구 광역시 중구 동산동 194번지

계명대학교 의과대학 정형외과학교실

* 본 논문의 요지는 1996년 제 40 차 대한정형외과 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

In conclusion, within 3 day after operation, the high titer of CRP can not to be an indicator for early detection of the infection, because normal high titer can be developed by surgery itself. If there notes persistent high titer or more increasing pattern of CRP after postoperative 3 day or abnormal high titer of CRP after 11 day postoperatively, infection may be highly suspicious.

Key Words : C-reactive protein (CRP), Normal changes, Orthopaedic surgeries.

서 론

정형외과 수술 후 발생한 감염은 심부 감염(deep infection)이 되어 치료가 어렵고, 수술의 실패를 가져오는 치명적인 결과를 초래하기 쉬우므로 조기 발견 및 적극적인 치료가 필요하다. 술 후 감염은 임상적인 증상과 혈액 검사를 통한 백혈구수의 증가, 혈청속도(Erythrocyte sedimentation rate : ESR)증가 등의 소견으로 진단하는 것이 일반적인 방법이나 ESR은 반응속도가 늦고 오래 지속되는 경향에 있어서 감염 유무의 조기 진단에는 부족한 점이 많다.

질병에 대한 혈청속도(ESR)와 C-반응성 단백질(CRP)의 임상적 의의에 대한 평가 논문이나 보고는 여러 저자들에 의해 연구되었으며^{15,18,19)}, 정형외과 영역에서는 특정수술에 관련된 CRP의 변화나 술후 감염과 CRP의 연관성에 대한 문헌이 보고되고 있으나¹³⁾ 일반적인 정형외과 수술에 따른 CRP의 변화에 대한 논문은 소수만 발표되었다¹⁾.

CRP의 변화를 술 후 감염의 조기 진단의 지표로 사용하려면, 수술자체에 의한 변화요소를 배제해야 하므로, 저자들은 술전 및 술후 감염의 증기가 전혀 없었던 환자를 대상으로, 술 후 시간에 따른 CRP의 정상적 변화를 연구하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

1995년 5월부터 1995년 8월까지 계명대학교 의과대학 정형외과학교실에 입원하여 수술적 가료를 받은 총 550명의 환자 중 술 전 CRP의 수치가 1 mg/dl 이하이고, ESR이 10mm/hr 이하였던 230명 중, 술 전 CRP와 ESR이 정상이더라도 조사 기간중 술 후에 한 번이라도 발열, 발적이 있었거나 배뇨 및 균 검사에서 감염소견이 의심되었던 환자

들과 단순 흉부방사선, 백혈구수와 소변검사에서 감염의 소견이 의심되는 환자를 모두 제외한 44명을 대상으로 하였다. 수술적 가료는 입원하여 수술실에서 전신마취 혹은 척추마취하에 시행하였고, 수술직전 감염 예방적 목적으로 항생제(cefatrex[®] 2.0gm on bolus IV)를 투여하였다.

2. 방법

수술 2일전, 수술 당일과 술 후 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21일째 CRP와 ESR을 각각 측정 하였다. ESR은 Wintrobe법으로 측정하였으며, 여자의 경우에 여러가지 요소들에 의해 정상치의 변동사항이 많으므로 남녀 공히 절대적 정상치로 기준 잡기위하여 10mm/hr로 정하였다. CRP는 항 CRP항체와 혈청중의 CRP가 반응하여 불용성 항원, 항체 복합체를 형성하고 이 복합체의 혼탁도를 분광 광도계로 측정하는 면역비탁법(Turbidimetric immune assay)으로 혈청농도를 얻었으며 정상치가 정도관리에 따라서 약간의 차이를 보일 수 있으나 1mg/ml 이하를 정상치로 하였다³⁾.

연구대상을 각각 연령, 성별, 지혈대 사용여부, 수혈여부, 수술시간에 따른 변화를 비교분석을 위해서는 χ^2 검정을 이용하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

남자의 연령은 16세에서 69세까지 평균 44세였고, 여자의 연령은 25세에서 76세까지 평균 50세였다. 성별 분포는 남자와 여자가 각각 26명, 18명이었다.

2. 수술전 진단

연구대상의 수술적 진단으로 상하지 골절, 척추 골절로 관절적 정복술 및 내금속 고정술을 시행한

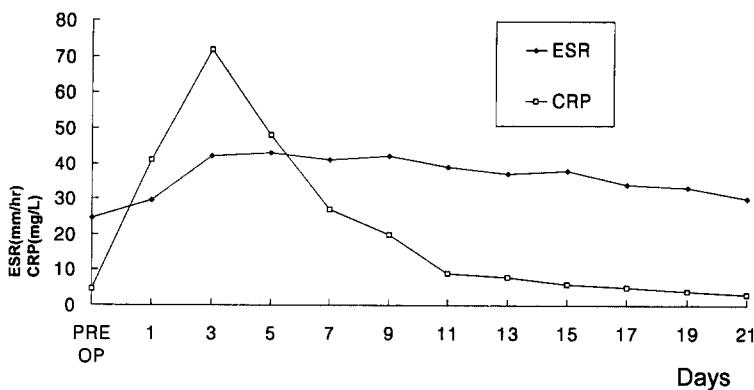
Table

Highest, Lowest and mean Value of ESR(mm/hr) and CRP(mg/dl)

	Postoperative 1 st week		Postoperative 2 nd week		Postoperative 3 rd week	
	ESR	CRP	ESR	CRP	ESR	CRP
Highest	62	12.8	62	5.7	60	1.3
Lowest	14	0.4	8	0.40	4	0.2
mean	41.04	2.74	37.05	0.98	29.73	0.41

Total

Fig 1. Serial change of CRP and ESR level



경우가 26례로 대부분을 차지하였고, 슬관절 및 고관절 치환술을 받은 예가 10례, 기타질병이 8례였다. 한편, 대수술군(Major surgery group)과 소수술군(Minor surgery group)으로 나누었으며, 대수술군은 수술시간이 2시간 이상이고 2 pint이상의 수혈이 필요하고, 비교적 수술적 수기가 힘든 경우, 소수술군은 수술시간이 2시간 미만이고, 수혈이 필요 없었던 경우로 정하였다.

3. 결과

ESR은 술 전 10mm/hr이하 였던 수치가 술 후 당일부터 서서히 증가하여 술 후 5일째 평균 42 mm/hr이상으로 가장 높은 수치를 나타내었고, 그 후 서서히 감소하여 술후 3주에 평균 29.73mm/hr으로 감소하였으나, 정상범위까지는 감소하지는 않았다.

CRP는 술 전 1mg/dl이하 였던 수치가 술 후 3일에 평균 7.2mg/dl로 최고치를 나타내었고 급격히 감소하여 술 후 11일째까지는 대부분 정상범

위로 회복되었다.

ESR의 평균치는 술 후 1주일에 41.04mm/hr(최고62mm/hr, 최하 14mm/hr)이고 술 후 2주일에 평균치는 37.05mm/hr(최고62mm/hr, 최하 8mm/hr)이고 술 후 3주일에 평균치는 29.73mm/hr(최고60mm/hr, 최하4 mm/hr)이었다.

CRP의 평균치는 술 후 1주일에 2.74mg/dl(최고12.8 mg/dl, 최하0.4 mg/dl)이고 술 후 2주일에 평균치는 0.98mg/dl(최고5.7 mg/dl, 최하0.40 mg/dl)이고 술 후 3주일에 평균치는 0.41mg/dl(최고 1.3mg/dl, 최하0.2mg/dl)이었다(Table).

술 후 3일째는 대상군의 CRP가 4.5%, 술 후 5일째는 15.9%, 술 후 7일째는 34.0%, 술 후 9일째는 73.1%, 술 후 11일째는 95.3%에서 정상 범위로 각각 회복되었다.

술 후 11일째까지는 CRP는 대부분 정상범위로 돌아왔으나 ESR은 감염의 증거가 없는 경우에도 수술적 가료만의 영향으로 3주까지도 정상범위로 회복되지 않았다.

SEX

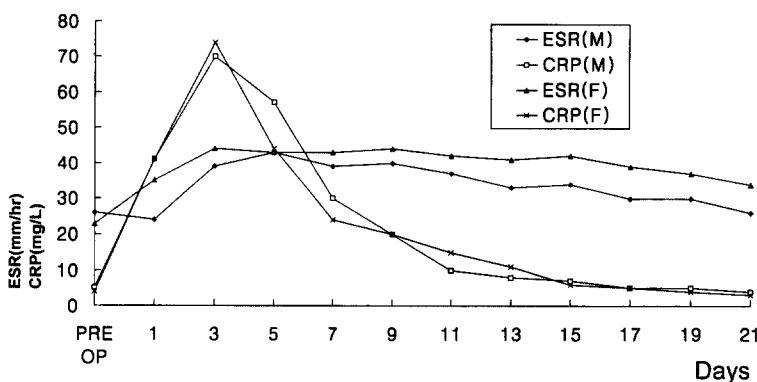


Fig 2. Serial change of CRP and ESR level according to male and female

Operation Time

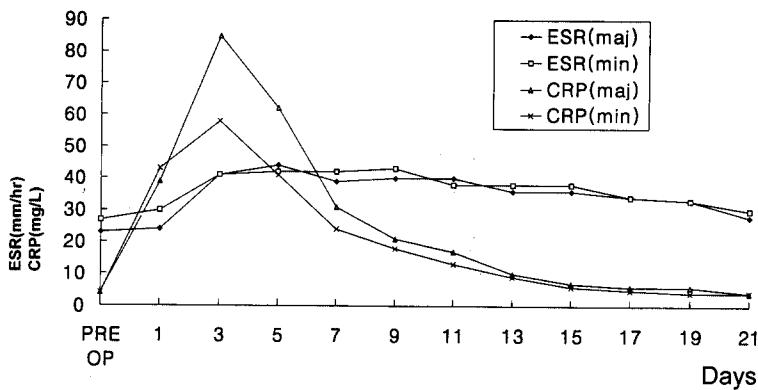


Fig 3. Serial change of CRP and ESR level according to operation time

Tourniquet

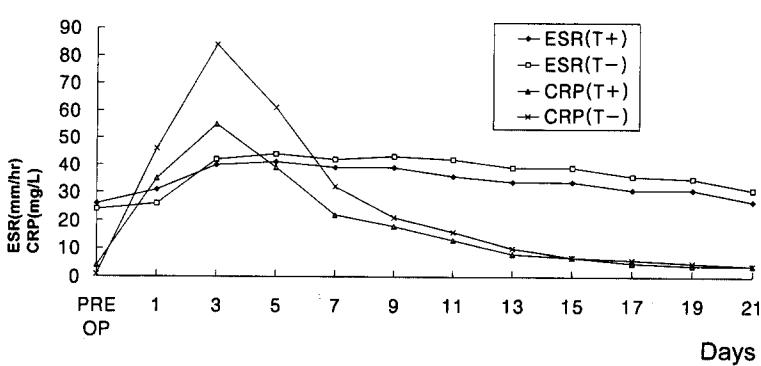


Fig 4. Serial change of CRP and ESR level according to tourniquet

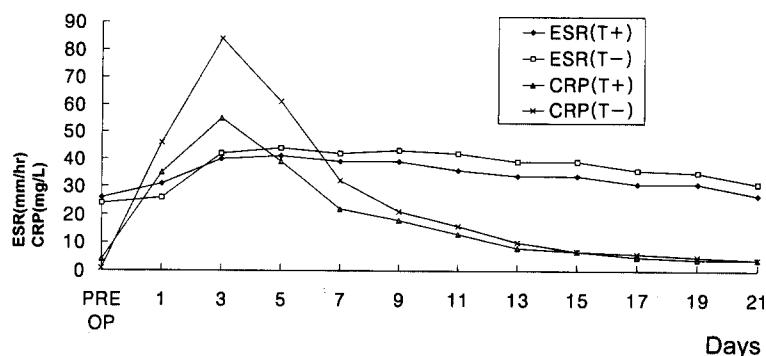
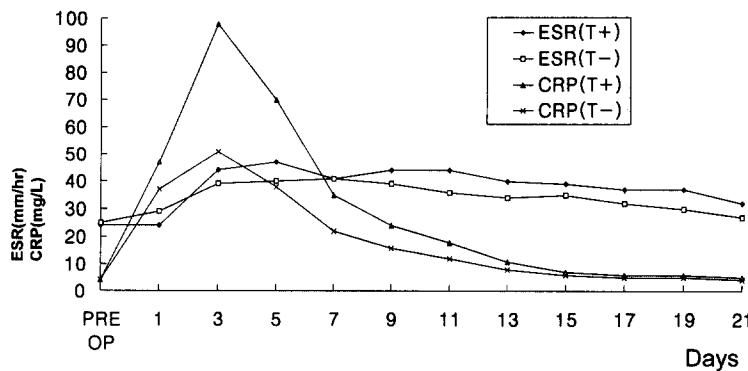


Fig1은 ESR과 CRP의 시간에 따른 변화 양상을 나타낸 것이며 Fig2는 성별에 따라서 ESR과 CRP의 시간에 따른 변화 양상을 나타낸 것이며,

Fig3은 대수술군과 소수술군에 따라서 ESR과 CRP의 시간에 따른 변화 양상을 나타낸 것이며, Fig4는 지혈대 사용 여부에 따라서 ESR과 CRP

Transfusion

Fig 5. Serial change of CRP and ESR level according to transfusion



의 시간에 따른 변화 양상을 나타낸 것이며, Fig 5는 수혈 여부에 따라서 ESR과 CRP의 시간에 따른 변화를 나타낸 것이다.

성별, 수혈여부, 지혈대 사용여부, 대수술군인가 소수술군인가에 따른 CRP와 ESR의 변화여부에 대해서는 $\chi^2 = 0.95$ ($P < 0.001$)로 차이가 없었다(Fig 1, 2, 3, 4, 5).

고 찰

감염증이나 여러 종류의 신체손상에 따른 초기 염증성 반응이 발열, 백혈구 증가증과 함께 혈장 단백질의 증가를 동반하며 이러한 반응을 급성기 반응(acute phase response)이라 부른다.

이 반응은 손상된 조직에 축적되는 대식세포(macrophage)에서 생성되는 인터루킨(interleukin)과 Tumor Necrosis Factor(TNF) 등 일종의 Cytokine에 의해 매개되며¹⁰, 여러원인 중 세균성 감염이 급성기 반응을 일으키는 가장 강력한 자극이지만, 면역학적, 외상성, 허혈성 자극과 악성 종양에 의해서도 유발될 수 있다.

이 급성기 반응의 정도가 염증성 반응의 정도와 조직손상의 정도를 반영하는 지표가 되며²² 급성기 반응 단백(acute phase reactant)^{8, 21}의 측정이 감염증의 발견, 특정 질병의 범위와 활성도의 추정, 치료반응에 대한 감시(monitoring), 재발성 감염의 발견과 활성도의 예측에 유용하다.

그러나 아직도 급성기 반응을 완전히 반영해 주는 만족할 만한 검사방법은 없지만, 현재 가장 많

이 쓰여지고 있는 급성기 반응 단백중에 혈침속도(Erythrocyte sedimentation rate : ESR)가 있으며, 1921년 Fahreus 가 현대적인 ESR측정법을 고안했다. Reuleaux formation은 섬유소원과 정상 혈장단백 뿐만 아니라 괴사된 조직에서 유리되는 비정상 혈장 단백질의 존재에 의해서 적혈구의 응집이 생겨서 발생한다. ESR은 적혈구의 특성, 특히 적혈구수의 증가가 영향을 많이 미치며, 그 외에 다른 혈장 단백, 예를 들어, 섬유소원, alpha-2-macroglobulin, 면역 글로불린, 알부민등이 영향을 많이 미친다. 정상적으로도 ESR은 건강한 고령의 노인¹², 임산부⁷, 해파린(Heparin)과 피임약⁶등을 복용한 사람에게서 높은 치수를 나타내며, 뿐만 아니라 수술후나 수상후에도 특히, 골절 환자에서도 증가한다²⁰. 따라서 ESR에 영향을 주는 요소가 다양하고 정상범위가 넓기 때문에 해석할때 이러한 특성을 특히 고려하여야 한다.

유용한 여러 종류의 급성기 반응 단백중에 C-reactive protein(CRP)는 쉽게 측정 가능하며, 경제적인 측정기구가 있어서 널리 유용하게 사용된다. 정량적인 CRP의 연속적 측정은 감염등의 염증성 상태의 진단과 감시 장치로써 유용하다. CRP는 1930년도 Tillet과 Francis²¹에 의해서 처음으로 기술 되었으며, 폐렴 구균성 폐렴환자의 혈청에서 non-type-specific somatic polysaccharide fraction (fraction-c)과 반응하여 침전시키는 물질을 발견하였고, 1941년에 Abernethy와 Avery⁴가 이것과 반응하는 C-reactive

material이 protein이라는 것을 알고 C-reactive protein (CRP)이라 명명하였다. Claus등에 의하면 CRP는 건강한 성인의 90%에서 0.3mg/dl 이하, 95%에서 1mg/dl 이하로 측정된다고 하였다⁸⁾.

CRP의 특별한 혈청 단백질의 구조와 기능에 대한 최근 연구 발표가 많이 되고 있으며 1965년 Gotschlich와 Edelmane¹¹⁾은 CRP가 각각 21,500의 분자량을 갖는 5개의 identical non-glycosylated polypeptide Subunits로 구성되어 있고 105,500정도의 분자량을 갖는다고 하였고, 이 아단위는 이황화결합(disulfide bond)에 의해서 연결된 2개의 폴리펩티드 고리로 구성되어 있고, 이 배열은 다른 알려진 혈장단백과 구별되는 특이한 아미노산 서열을 가진다 하였다¹⁸⁾.

CRP의 생성과 분비는 급성 손상인 염증성 반응이 있은 후 수시간안에 증가하기 시작하며, 이것은 프로스타글란딘(PGE₁)과 Leukocyte endogenous mediator(endogenous pyogen)¹⁶⁾ 등 체액성 매개체(Humeral mediator)에 의해서 영향을 받는다고 한다. 뿐만 아니라 T-임파구¹⁷⁾와 선택적으로 결합하여 혈소판 응집을 억제하고 대식세포(phagocyt)e의 활성화와 운동성을 증폭시키는 기능도 있다⁹⁾. 이것은 일종의 보호반응(protective mechanism)으로 조직손상에 대해서 생성과 분비가 증가하게 된다.

CRP의 측정방법에는 Anderson과 McCarty의 모세관 침전법⁵⁾, Muschel과 Weacherwax의 보체 결합법, Libretti등의 결핵산분석법¹⁴⁾, Plotz와 Singer의 라텍스합반응, Claus등의 방사선면역 측정법(Radiommunoassay) 및 기타 속도면역 혼탁측정법(rateimmunonephrometricprocedure) 등이 있으나 현재 가장 많이 사용하고 있는 것은 모세관법(capillary method)이나 슬라이드 응집법(slide agglutination)이다²⁾.

일반적으로 CRP 혈중치는 편의상 1mg/dl 이하는 정상 또는 의미없는 상승정도, 1mg/dl에서 10mg/dl 사이는 증등도 상승, 10mg/dl 이상에서 고등도 상승으로 취급된다³⁾.

CRP의 임상적 이용도는 김 등¹⁰⁾에 의하면 증상이 없거나 미미한 증상이 있는 환자에서 질병의 선별검사(Screening test)로써 그리고 질병의 범위, 활성도 및 감별진단에 가치가 있으며 마지막

으로 질병과정의 감시(monitoring)에 큰 도움이 된다고 하였다. 한편, 정과 심⁹⁾은 ESR은 적혈구의 크기, 모양, 농도에 따라서 변수가 많고 CRP의 상승과 감소의 변화가 ESR보다 신속히 변화한다고 점에서 CRP가 ESR보다 특히 급성질환에서 중요하다고 하였다.

McCarty 등¹⁵⁾에 의하면 세균성 폐렴 진단에 있어서 CRP의 증가가 진단에 가장 민감한 지표가 되고, 가양성과 가음성을 배제하기 위해서는 CRP와 ESR, 백혈구 증가증, 발열등을 종합적으로 보는 것이 더욱 정확한 지표가 된다고 하였다. Kallio 등¹³⁾에 의하면 화농성 골수염의 진단에 있어서 ESR, CRP 및 백혈구수의 유용성에 있어서 ESR은 3일에서 5일이 되어서 최고치에 이르고 3주가 지나야 정상화가 되었고, CRP는 3일내에 최고치에 이르고 1주내에 정상화가 되었고 6시간내에 증가하기 시작하며 8시간에 2배로 증가하고 50시간내에 최고치에 도달한다고 하였다.

본 연구에서는 44명의 환자들의 결과에서 CRP가 3일에 최고치로 증가하였고 술후 11일에 정상 범위로 회복되었지만 ESR은 술후 5일에 최고치로 증가하였고 술후 3주까지는 정상범위로 회복되지 않았다.

CRP의 정상 범위로의 회복이 술후 11일 정도로, 감소되는 시간이 지연된 것은 기존의 질병에 따른 CRP의 감소가 아니고, 감염의 증거가 없는 정상적인 정형외과 수술에 따른 CRP의 변화이기 때문에 다소 차이가 생긴 것으로 사료된다.

결 론

1. 수술 후에 감염의 증거가 없더라도 수술 후 3일까지는 수술 자체의 영향으로 CRP의 급속한 증가가 있을 수 있으므로 술 후 3일이내는 CRP가 감염에 대한 지표로 사용이 불가능하다.
2. 술 후 3일부터 7일까지 CRP의 급격한 감소 양상이 아닌, 증가 및 유지시는 감염을 의심 할 수 있다.
3. 술 후 11일이 경과한 후에도 지속적으로 CRP가 증가된 경우 감염의 가능성성을 시사 할 수 있다.

4. ESR은 술 후 3주까지도 정상치로 회복되지 않는 경우가 많으므로 감염의 조기 진단의 지표로는 부적절하다.
5. 대수술군과 소수술군에 따른 차이나, 성별, 나이, 지혈대 사용여부, 수혈 여부 등에 따른 CRP와 ESR의 변화정도는 의미있는 영향을 주지는 못하는 것으로 사료되었다.

REFERENCES

- 1) 김병직, 임영, 이정희, 전태환 : 술후 감염에 대한 C-반응성 단백질의 임상적 의의. 대한정형외과학회지, 27 : 1074-1082, 1992
- 2) 김재룡, 김재식, 김중명 : CRP 검사에 있어서 capillary법과 Slide 응집법의 비교. 대한병리학회지, The Korean Journal of Pathology, 16 : 668-674, 1982
- 3) 정성환, 심봉섭 : C-반응성 단백질과 급성기 반응. 녹십자의보, 18 : 261-266, 1990.
- 4) Abernethy TJ and Avery OT : The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood and Distribution of the reactive protein in patient's sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med*, 73 : 173-181, 1941.
- 5) Anderson HC and McCarty M : Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. *Am J Med*, 8 : 445-455, 1989.
- 6) Burton JL : Effect of Oral Contraceptives on Erythrocyte Sedimentation Rate in Healthy Young Women. *British Med. J.*, 3: 214-215. 1967.
- 7) Casey TP and Main BW : Factors Influencing the Normal Erythrocyte Sedimentation Rate, Including Pregnancy. *New Zealand Med. J.*, 69: 1555-156. 1969.
- 8) Claus DR, Siegel J, Petras K, Osmand AP and Gewurz H : Interactions of C-reactive protein with the first component of human complement. *J Immunol*, 119:187-92, 1977.
- 9) Fiedel BA and Gewurz H : Effects of C-reactive protein on platelet function. Inhibition of platelet aggregation and release reactions. *J Immunol*, 116: 1286-1294, 1976.
- 10) Fischer CL, Gill CW, Forrester MG, et al : Quantitation of acute phase proteins postoperatively. *Am J Clin Pathol*, 66:840-846, 1976
- 11) Gotschlich EC and Edelman GM : C-reactive protein: A molecular composed of subunits. *Proc Nat Acad Sci*, 54:588, 1965.
- 12) Griffiths RA, Good WR, Watson NP, O'Donnell HF, Fell PJ and Shakespeare JM : Normal Erythrocyte Sedimentation Rate in the Elderly. *British Med. J.*, 289: 724-725, 1984.
- 13) Kallio UL, Kallio MJT and Paltola H : Serum CRP, ESR, and WBC count in acute Hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics*, 93 : 848-853, 1994
- 14) Libretti A, Kaplan MA and Goldin M : Precipitating analysis of C-reactive protein by gel diffusion. *Med Proc Soc Exper Biol*, 90:481-484, 1995.
- 15) McCarty PL, Frank AL, Alboew RC, Masters ST and Dilan TF : Value of CRP test in differentiation of bacterial and Viral pneumonia. *The Journal of Pediatrics*, 92 : 454-456, 1978.
- 16) Merriman CR, Pulliam LA and Kampschmidt RF : Effect of leukocytic endogenous mediator on C-reactive protein in rabbits. *Proc Soc Exper Biol Med*, 149 : 789-84, 1975.
- 17) Mortensen RF, Osmand AP and Gewurz H : Effects of C-reactive protein on the lymphoid system and Binding to thymus-dependent lymphocytes and alteration of their function. *J Exp Med*, 141: 821-890, 1975.
- 18) Oliveria EB, Gotschlich EC and Liu TY : Primary structure of human C-reactive protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 74 : 3184-1391, 1977.
- 19) Peys MB : C-reactive protein fifty years on. *Lancet*, 1:653, 1981.
- 20) Schulak DJ, Rayhack JM, Lippert FG, and Convery FR : The Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedic Patients. *Clin Orthop*, 167:197-202, 1982.
- 21) Volanakis JE and Kaplan MH : Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. Consumption of guinea-pig complement by CRP complexes: requirement for human Clq. *J Immunol*, 113 : 9-17, 1974.
- 22) Whicher JT and Dieppe PA : Acute phase proteins. *Clin Immunol Allerg*, 5 : 425-446, 1985.