

## 소아 및 청소년에서 사구체 여과율의 지표로서 혈청 Cystatin C 농도의 유용성

중앙대학교 의과대학 소아과학교실

정 영 수 · 임 인 석

### The Value of Serum Concentration of Cystatin C as a Marker for Glomerular Filtration Rate in Children and Adolescents

Young-Su Jung, M.D. and In-Seok Lim, M.D

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungang University, Seoul, Korea*

**Purpose :** Cystatin C has been proposed for the assessment of glomerular filtration rate, being more accurate than creatinine determination. We measured serum cystatin C concentrations in the pediatric population, and analysed the correlation between cystatin C and glomerular filtration rate.

**Methods :** Cystatin C and creatinine were measured by the particle enhanced nephelometric immunoassay and Jaffé method, respectively, in 276 children and adolescents without evidence of kidney disease. The glomerular filtration rate was estimated by Schwartz's formula.

**Results :** The mean serum cystatin C concentration was significantly higher in infants under the age of 12 months than in older population. There was a negative correlation between cystatin C and age under 12 months, but not a significant change of cystatin C with age in children older than 12 months. For children older than 12 months, the reference range of cystatin C was 0.46-1.05 mg/L. On the other hand, there was a positive correlation between creatinine and age in the whole population. We also observed a positive correlation between estimated glomerular filtration rate and 1/cystatin C.

**Conclusion :** The measurement of cystatin C is more practical than creatinine for estimating glomerular filtration rate in the pediatric population. (*Korean J Pediatr* 2005;48:614-618)

**Key Words :** Cystatin C, Glomerular filtration rate, Children, Adolescents

### 서 론

사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 신기능 평가의 중요한 지표로 사용되고 있다. 사구체 여과율의 측정 방법으로 inulin, iohexol, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-diethylenetriamine pentaacetate(DTPA), <sup>125</sup>I-iothalamate 등의 외부 표지자의 제거율을 측정하거나 creatinine, BUN,  $\beta_2$ -microglobulin 등의 내부 표지자를 이용하여 사구체 여과율을 추정하는 방법이 있으며, 이 중에서 혈청 creatinine은 사구체를 자유롭게 통과하고 근위세뇨관에서 재흡수되지 않아 임상적으로 가장 많이 사용되

고 있다. 그러나 혈청 creatinine은 실제로 체근육량, 연령, 성별, creatinine 섭취량 등의 비신성 요인들의 영향을 받으며 특히 소아 연령에서는 연령이 증가함에 따라 체근육량이 증가하기 때문에 각 연령별로 creatinine의 정상 범위가 다른 단점을 가지고 있다<sup>1,2)</sup>.

Cystatin C는 13.3 kDa의 저분자량을 가진 비당화 단백질로 모든 유헤세포에서 일정한 속도로 생성되고, 사구체 기저막을 자유롭게 통과하여 근위세뇨관에서 재흡수, 대사된다. Creatinine과 달리 cystatin C는 사구체 여과율이 감소되어 있는 경우에도 세뇨관에서 분비되지 않으며, 체근육량, 연령, 성별, 염증 상태, 영양 상태 등 비신성 요인들의 영향을 받지 않는 특성을 가지고 있어 성인 및 소아에서 최근 사구체 여과율의 정확한 지표로 제시되고 있다<sup>3-12)</sup>. Cystatin C의 정상 범위는 성인과 소아에서 다르지 않다. 하지만 영아에서는 그 범위가 높은 것으로 보고되고 있다<sup>13-16)</sup>.

본 연구에서는 신질환의 증거가 없는 276명의 소아 및 청소년

본 논문은 2005년도 중앙대학교 학술 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

접수 : 2004년 12월 7일, 승인 : 2005년 3월 4일

책임저자 : 임인석, 중앙대학교 용산병원 소아과

Correspondence : In-Seok Lim, M.D.

Tel : 02/748-9967 Fax : 02/795-4698

E-mail : inseok@cau.ac.kr

년을 대상으로 연령에 따른 혈청 cystatin C 농도의 변화, 혈청 cystatin C 농도의 정상 범위, 혈청 cystatin C 농도와 사구체 여과율의 연관성을 분석하여 소아 및 청소년에서 사구체 여과율의 지표로서 혈청 cystatin C 농도의 유용성을 알아보려고 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2004년 5월부터 2004년 7월까지 중앙대학교 용산병원을 방문하여 혈액 검사를 시행받은 환아들 중에서 신질환의 증거가 없는 276명의 환아들을 대상으로 하였다. 남아 173명, 여아 103명으로 구성되었고, 평균 연령은 8.85±6.82세, 연령 분포는 0-20세로 신생아기(1개월 미만) 13명, 영아기(1-11개월) 24명, 유아기(1-4세) 73명, 학령기(5-9세) 40명, 청소년기(10-20세) 126명이 포함되었다(Table 1).

**2. 방법**

혈액 채취 후 분리한 혈청은 검사 전까지 -20℃에서 냉동보관하였다. 혈청 creatinine은 통상적인 Jaffé법을 이용하여 SYNCHRON CX9 ALX(Beckman coulter, USA)로 측정하였다. 혈청 cystatin C는 particle enhanced nephelometric immunoassay(Dade Behring, Marburg, Germany) 방법을 이용하여 Behring Nephelometer II로 측정하였다. 사구체 여과율은 환아들의 신장과 혈청 creatinine 농도를 측정하여 Schwartz's formula(사구체 여과율=k×신장[cm]/혈청 creatinine[mg/dL]; k=0.45[0-1세], 0.55[1-13세], 0.7[13세 이상 남아], 0.57[13세 이상 여아])로 추정하였다.

**3. 통계학적 분석**

모든 측정치들은 평균±표준편차로 나타내었다. 통계적 검정은 SPSS 10.0 program을 사용하여 Student's t-test, ANOVA, Pearson correlation coefficient r<sup>2</sup>을 이용하여 분석하였고, 모든 검정에서 통계적 유의수준은 P<0.05로 하였다. 정상 범위(reference interval, RI)는 International federation of clinical chemistry(IFCC)의 기준에 따라 중앙 95 백분위수(2.5-97.5 백분위수)로 정하였다.

**Table 1.** General Characteristics of the Study Population

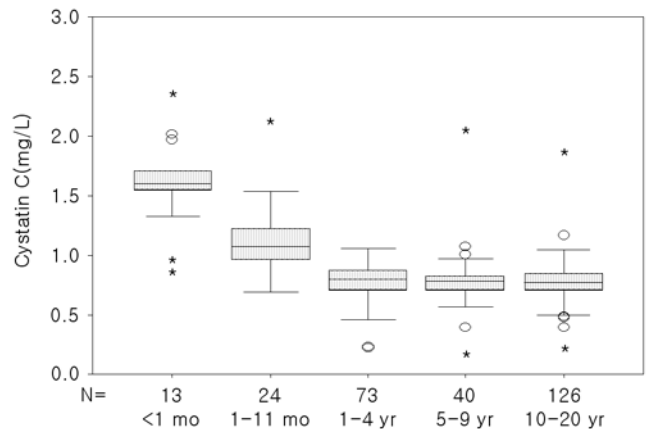
Age	Male	Female	Total
<1 mo	10	3	13
1-11 mo	16	8	24
1-4 yr	42	31	73
5-9 yr	28	12	40
10-20 yr	77	49	126
Total	173	103	276

**결 과**

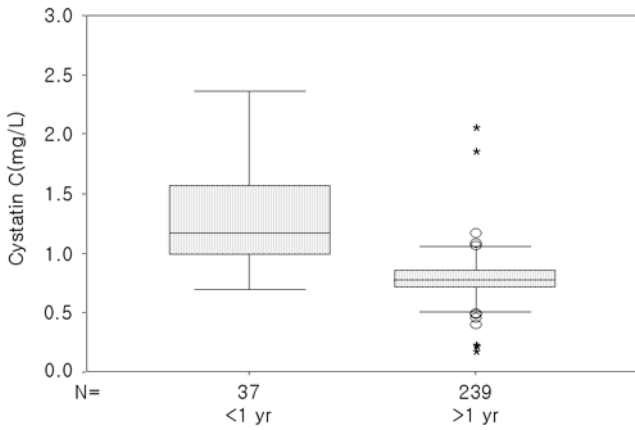
각 연령군별 혈청 cystatin C의 농도는 신생아기 1.59±0.43 mg/L, 영아기 1.11±0.29 mg/L, 유아기 0.79±0.15 mg/L, 학령기 0.79±0.26 mg/L, 청소년기 0.78±0.17 mg/L였고, 성별에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 혈청 cystatin C 농도는 신생아기에 가장 높은 값을 보였고, 유아기 이후에는 연령에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 혈청 cystatin C 농도는 1세 미만에서 1.28±0.41 mg/L, 1세 이상에서 0.78±0.18 mg/L로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 2, P=0.000). 또한 혈청 cystatin C 농도는 1세 미만에서 연령과 음의 상관관계를 보였으나(Fig. 3, r<sup>2</sup>=0.223, P=0.003), 1세 이상에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 4, r<sup>2</sup>=0.014, P=0.066). 1세 이상에서 혈청 cystatin C 농도의 정상 범위는 IFCC의 기준에 따라 중앙 95 백분위수로 0.46-1.05 mg/L였다. 반면에 혈청 creatinine 농도는 연령과 양의 상관관계를 보였다(Fig. 5, r<sup>2</sup>=0.525, P=0.000). 1/cystatin C과 1/creatinine은 Schwartz's formula로 추정된 사구체 여과율과 양의 상관관계를 보였다(Fig. 6, r<sup>2</sup>=0.040, P=0.003, Fig. 7, r<sup>2</sup>=0.030, P=0.011).

**Table 2.** Cystatin C Levels in Different Age Groups

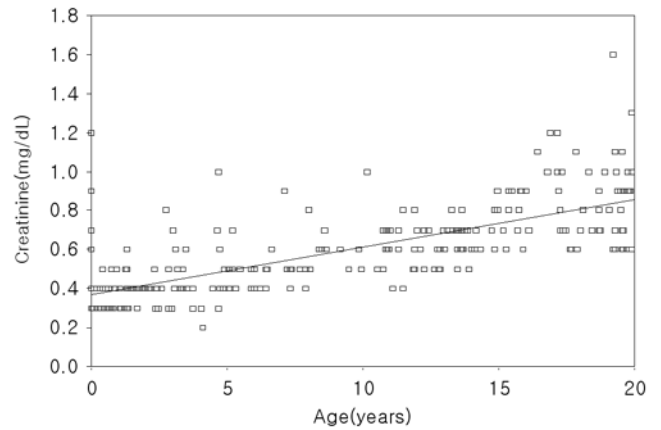
Age	Male(mg/L)	Female(mg/L)	Total(mg/L)
<1 mo	1.63±0.39	1.46±0.63	1.59±0.43
1-11 mo	1.05±0.22	1.22±0.38	1.11±0.29
1-4 yr	0.80±0.10	0.76±0.19	0.79±0.15
5-9 yr	0.82±0.28	0.70±0.19	0.79±0.26
10-20 yr	0.78±0.12	0.77±0.22	0.78±0.17



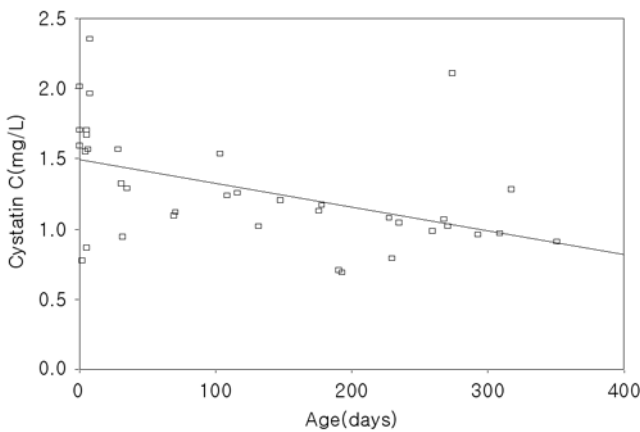
**Fig. 1.** Box plot distributions showing serum cystatin C concentrations in different age groups. The asterisk(\*) represents an extreme outlier more than 3 times the interquartile range. The open circle(o) depicts a mild outlier between 1.5 and 3 times the interquartile range.



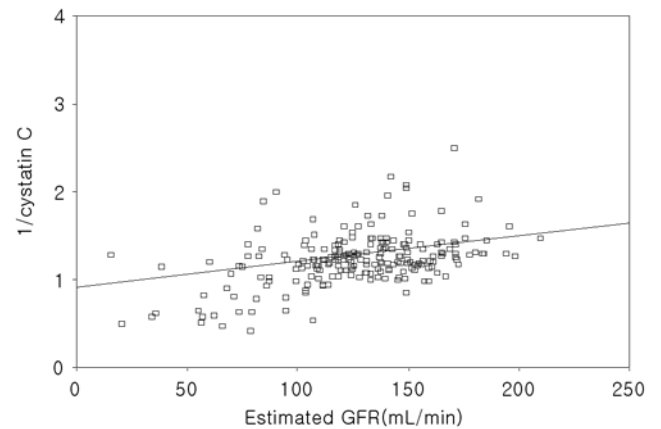
**Fig. 2.** Box plot showing the serum concentrations of cystatin C in the children under the age of 12 months and children 12 months and older.



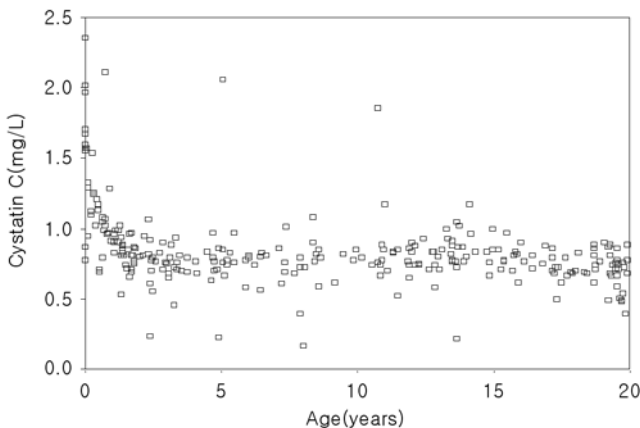
**Fig. 5.** Correlation between creatinine and age. Linear regression analysis gave  $y=0.369+0.024x$ ,  $r^2=0.525$ ,  $P=0.000$ .



**Fig. 3.** Serum cystatin C concentrations in the 1st year of life. Linear regression analysis gave  $y=1.4915-0.0017x$ ,  $r^2=0.223$ ,  $P=0.003$ .



**Fig. 6.** Correlation between 1/cystatin C and estimated GFR by Schwartz's formula. Linear regression analysis gave  $y=0.9195+0.0029x$ ,  $r^2=0.040$ ,  $P=0.003$ .

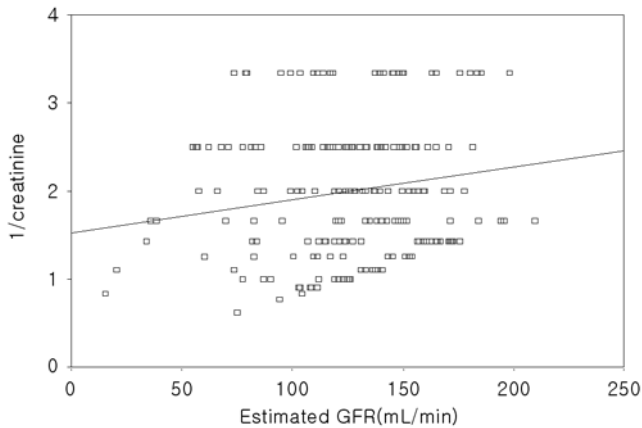


**Fig. 4.** Correlation between cystatin C and age. After 1 year of age, the concentrations are independent of age.  $y=0.8156-0.0033x$ ,  $r^2=0.014$ ,  $P=0.066$ .

## 고 찰

사구체 여과율은 신장이 일정 시간동안 특정 물질을 완전히 제거할 수 있는 혈장량으로 신기능 평가의 중요한 척도이다. 사구체 여과율의 측정 방법으로 inulin, iohexol,  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{m}}\text{TC-DTPA}$ ,  $^{125}\text{I-iodothalamate}$  등의 외부 표지자의 제거율을 측정하는 것이 표준 방법이지만 환자에게 표지 약제를 직접 주입해야 하며 가격이 비싸고 검사 시간이 많이 걸리므로 임상에서 상용 검사로 시행하기 어려운 단점이 있다. 그리고 creatinine, BUN,  $\beta_2$ -microglobulin 등의 내부 표지자를 이용하여 사구체 여과율을 추정하는 방법이 있는데, 이 중에서 혈청 creatinine은 사구체를 자유롭게 통과하고 근위세뇨관에서 재흡수되지 않아 임상적으로 가장 많이 사용되고 있다.

그러나 혈청 creatinine은 실제로 체근육량, 연령, 성별, creatinine 섭취량 등의 비신성 요인들의 영향을 받으며, 측정시 혈



**Fig. 7.** Correlation between 1/creatinine and estimated GFR by Schwartz's formula. Linear regression analysis gave  $y = 1.5321 + 0.0037x$ ,  $r^2 = 0.030$ ,  $P = 0.011$ .

당, 요산, 케톤, 빌리루빈, 혈색소나 aspirin, cephalosporin 등의 약제에 의해 간섭을 받는다. 또한 혈장량이 증가함에 따라 세뇨관에서의 분비가 증가하여 사구체 여과율을 정확하게 반영하기 어려우며, 사구체 여과율과 혈중량이 비직선형 관계를 보여 초기 사구체 여과율 감소를 발견하기 어렵다. 특히 소아 연령에서는 연령이 증가함에 따라 체근육량이 증가하기 때문에 각 연령별로 creatinine의 정상 범위가 다른 단점을 가지고 있다<sup>1, 2</sup>. 게다가 혈청 creatinine은 신생아에서 모체의 creatinine 농도를 반영하여 출생시 높은 농도를 보이다가 생후 1주 동안 빠르게 감소하고 생후 1개월에 약 0.2-0.4 mg/dL의 농도로 감소하며 이것은 신생아기에 사구체 여과율의 지표로서 혈청 creatinine의 유용성을 떨어뜨리는 단점으로 지적되고 있다<sup>17</sup>.

이러한 단점을 해결하고자  $\beta_2$ -microglobulin,  $\alpha_1$ -microglobulin, retinol binding protein 등의 저분자량 단백질(low molecular weight protein, LMWP)을 사구체 여과율의 지표로 이용하고자 하는 노력이 계속되었지만, 체내 염증 상태에 많은 영향을 받는 단점이 있어 creatinine을 대체할 만한 지표가 되지 못한다<sup>18, 19</sup>.

Cystatin C는 1961년 뇌척수액 전기영동에서 처음 발견된 cysteine proteinase inhibitor의 하나로<sup>12</sup>, 1985년 Simonsen 등<sup>20</sup>이 <sup>51</sup>Cr-EDTA의 제거율로 측정된 사구체 여과율과 혈청 cystatin C 농도가 밀접한 상관관계가 있음을 처음으로 보고한 후 새로운 신기능의 지표로서 cystatin C에 대한 많은 연구가 이루어지기 시작했다.

Cystatin C는 122개의 아미노산으로 구성되고 13.3 kDa의 저분자량을 가진 비당화 단백질로 모든 유핵세포에서 일정한 속도로 생성되며, 사구체 기저막을 자유롭게 통과하여 근위세뇨관에서 재흡수, 대사되고 세뇨관에서 분비되지 않으므로 혈청 농도는 사구체 여과율에 의해서만 결정된다. Creatinine과 달리 사구체 여과율이 감소되어 있는 경우에도 세뇨관에서 분비되지 않으며, 체근육량, 연령, 성별, 염증 상태, 영양 상태 등 비신성 요인

들의 영향을 받지 않는 특성을 가지고 있다<sup>3-12</sup>. 또한 cystatin C는 태반을 통과하지 않으므로 신생아의 신장 상태를 보다 정확히 반영할 수 있다<sup>21, 22</sup>. 게다가 여러 보고에서 사구체 여과율과의 연관성이 creatinine보다 높으며 초기 신손상에 대한 지표로 creatinine보다 민감도가 높은 것으로 나타나 성인 및 소아에서 최근 사구체 여과율의 새로운 지표로 제시되고 있다<sup>6-12, 19</sup>.

본 연구에서 측정된 혈청 cystatin C의 평균 농도는 1세 이상의 연령에서  $0.78 \pm 0.18$  mg/L(정상 범위 0.46-1.05 mg/L)로서 particle enhanced nephelometric immunoassay를 이용하여 최근까지 발표된 보고들과 거의 유사하다<sup>15, 16</sup>. 그러나 particle enhanced immunoturbidimetry를 이용하여 측정된 보고들보다는 낮다<sup>13, 14</sup>. 그러므로 cystatin C를 임상에서 사용하기 위해서 측정 방법의 표준화가 필요할 것으로 생각된다.

또한 Schwartz's formula로 추정된 사구체 여과율과의 상관성을 알아보았는데 역수로 변환한 1/cystatin C과 1/creatinine은 Schwartz's clearance와 양의 상관관계를 보였다. Schwartz's formula로 추정된 사구체 여과율 외에 외부 표지자의 제거율로 측정된 사구체 여과율과의 상관성을 분석한 여러 보고들에서도 이러한 양의 상관관계를 보였고, cystatin C의 상관계수가 creatinine보다 더 높거나 비슷하게 나타났다<sup>5, 7, 8, 10-12, 19</sup>. 기존 보고들에 비해 낮은 상관계수를 보인 것은 사구체 여과율을 Schwartz's formula로 추정함으로써 발생한 오차의 가능성과 신질환의 증거가 없는 소아 및 청소년을 대상으로 하였으므로 신생아와 영아를 제외하고는 사구체 여과율이 감소하지 않았기 때문인 것으로 생각된다. 그러므로 보다 정확한 상관성을 보기 위해서는 외부 표지자를 이용한 측정 방법과 사구체 여과율이 감소하는 상황에서 상관성을 분석하는 것이 필요하다.

또한 혈청 cystatin C 농도에 대한 연령의 영향을 확인할 수 있었다. 혈청 cystatin C 농도는 1세 미만에서  $1.28 \pm 0.41$  mg/L로 1세 이상의  $0.78 \pm 0.18$  mg/L에 비해 유의하게 높았다. 혈청 cystatin C 농도는 생후 12개월 동안 연령이 증가함에 따라 통계학적으로 유의하게 감소하였고 1세 이상의 연령에서는 연령에 따른 유의한 변화를 보이지 않았는데, 이러한 변화는 신기능의 성숙을 반영하는 것으로 생각된다<sup>13-16</sup>.

한편 암 환자에서 혈청 cystatin C 농도의 증가가 있었다는 보고가 있었고<sup>23, 24</sup>, 개인 내 오차가 커 기존 환자의 추적 검사에서는 오히려 creatinine이 적합하다는 보고<sup>25</sup>와 creatinine에 비해 고가의 검사 비용은 선별검사로서의 가치를 감소시킬 수 있다. 따라서 이에 대한 좀 더 많은 연구와 개선이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목 적 :** Cystatin C는 최근 사구체 여과율의 정확한 지표로 제시되고 있다. 본 연구에서는 소아 및 청소년에서 연령에 따른 혈청 cystatin C 농도의 변화, 혈청 cystatin C 농도의 정상 범

위, 혈청 cystatin C 농도와 사구체 여과율의 연관성을 분석하여 소아 및 청소년에서 사구체 여과율의 지표로서 혈청 cystatin C 농도의 유용성을 알아보고자 하였다.

**방 법 :** 2004년 5월부터 7월까지 중앙대학교 용산병원을 방문하여 혈액 검사를 시행받은 환아들 중에서 신질환의 증거가 없는 276명의 환아들을 대상으로 혈청 cystatin C와 creatinine을 측정하였고, 사구체 여과율은 Schwartz's formula로 추정하였다.

**결 과 :**

- 1) 혈청 cystatin C 농도는 1세 이상보다 1세 미만에서 유의하게 높았다.
- 2) 혈청 cystatin C 농도는 1세 미만에서 연령과 음의 상관관계를 보였으나, 1세 이상에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.
- 3) 1세 이상에서 혈청 cystatin C 농도의 정상 범위는 0.46-1.05 mg/L였다.
- 4) 1/cystatin C은 Schwartz's formula로 추정된 사구체 여과율과 양의 상관관계를 보였다.

**결 론 :** Cystatin C는 소아 및 청소년에서 사구체 여과율의 지표로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

**References**

- 1) Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
- 2) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
- 3) Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268:287-94.
- 4) Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:409-14.
- 5) Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:585-92.
- 6) Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int* 1994;47:S20-1.
- 7) Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
- 8) Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29-34.

- 9) Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000;20:97-102.
- 10) Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875-81.
- 11) Ylinen E, Ala-Houhala M, Harmoinen A, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1999;13:506-9.
- 12) Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39:89-104.
- 13) Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125-9.
- 14) Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000;15:105-8.
- 15) Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000;82:71-5.
- 16) Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 1999;45:1856-8.
- 17) Kher KK, Makker SP. *Clinical pediatric nephrology*. McGraw-Hill, Inc. 1992:733-4.
- 18) Donaldson MD, Chambers RE, Woolridge MW, Whicher JT. Alpha 1-microglobulin, beta 2-microglobulin and retinol binding protein in childhood febrile illness and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1990;4:314-8.
- 19) Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1991-6.
- 20) Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C(gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
- 21) Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ, Brownlee KG, Brocklebank T, Newell SJ, et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:1379-80.
- 22) Plebani M, Mussap M, Bertelli L, Moggi G, Ruzzante N, Fanos V, et al. Determination of blood cystatin C in pregnant women during labor and in their newborns. *Pediatr Med Chir* 1997;19:325-9.
- 23) Lah TT, Kos J. Cysteine proteinases in cancer progression and their clinical relevance for prognosis. *Biol Chem* 1998;379:125-30.
- 24) Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998;44:2556-7.
- 25) Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44:1535-9.