

요로감염 소아에서 혈청 Cystatin C 측정의 임상적 적용

고려대학교의과대학소아과학교실
심지현 · 임형은 · 유기환

Ji Hyun Sim, M.D.,
Hyung Eun Yim, M.D., Ph.D.,
and Kee Hwan Yoo, M.D., Ph.D.

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

Corresponding Author: Hyung Eun Yim
Department of Pediatrics, College of Medicine,
Korea University, Seoul, Korea
Tel: +82-31-412-5096, Fax: +82-031-405-8591
E-mail: he-yim@hanmail.net

Received: 11 September 2014
Revised: 23 September 2014
Accepted: 26 September 2014

Correlation between Serum Cystatin C Levels and Clinical Parameters in Children with Urinary Tract Infections

Purpose: We aimed to investigate the correlation between serum cystatin C and clinical manifestations in pediatric patients with urinary tract infections (UTIs).

Methods: We studied 137 patients admitted with UTIs from June 2012 to May 2014. Depending on the presence of renal cortical defects on 99m Tc-dimercaptosuccinic acid scintigraphy, we classified patients into non-renal and renal defect groups. Laboratory and clinical parameters were analyzed, including the levels of serum cystatin C. The correlation between cystatin C and other variables was assessed.

Results: Serum cystatin C levels did not differ between the non-renal and renal defect groups. In both groups, serum cystatin C levels increased after 4-5 days of treatment, compared with the level at admission ($P < 0.001$). However, mean levels were within normal ranges. The concentration of serum cystatin C positively correlated with serum creatinine and negatively correlated with age ($P < 0.05$). In contrast, there was no correlation between serum cystatin C and other variables.

Conclusion: Serum cystatin C does not appear to be a useful biomarker for renal defects in pediatric patients with UTIs. Further studies are necessary to conclude whether serum cystatin C is helpful in predicting deterioration in renal function in pediatric patients with UTIs.

Key words: Cystatin C, Urinary tract infection, Pyelonephritis

서론

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

소아연령에서의 요로감염은 가장 흔한 세균성 질환 중의 하나로 특히 영·유아에서 요로감염은 세균성 뇌수막염, 세균성 폐렴, 패혈증보다 높은 유병률을 보인다[1]. 여아에서 약 1-3%, 남아에서 약 1%가 이환되며, 설명되지 않는 발열이 있는 영 유아의 4-20% 정도에서 요로감염으로 진단된다[2]. 미국소아과 학회는 소아 요로감염의 가이드라인에서 2세 이전의 첫발열성 요로감염

은 신반흔의 위험이 높기 때문에 신속한 진단과 적절한 치료에 대해 강조하고 있고[3-5], 특히 상부 요로감염은 만성 신부전과 신성고혈압 등의 중요한 원인인 신 반흔의 위험인자이고 그 위험도는 방광요관 역류가 있을 때, 적절한 항생제 치료의 지연, 그리고 신우신염의 재발이 있을 때 증가하게 된다[5, 7-8]. 요로감염은 신실질의 침범유무에 따라 하부요로감염과 상부 요로감염(이하, 급성 신우신염)으로 분류하고, 급성 신우신염과 하부요로감염을 감별하기 위해 발열기간, 신장초음파 및 혈청 백혈구, C-반응 단백 등의 염증표지자 등이 이용된다[6, 7]. 최근의 연구들에 따르면 procalcitonin이 심한 세균감염에서 증가하며, 특히 상부 요로감염과 하부 요로감염의 감별에 유용한 것으로 보고되었으며[8], Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)은 급성 신우신염과 신부전의 조기 진단에 유용함이 보고된 바 있다[9]. 신 반흔을 진단하는 여러 방법 중 Technetium-99m dimercaptosuccinate (Tc-99m DMSA) scan 검사는 급성 신우신염을 진단하고 이후 신 반흔을 진단하는 데 가장 민감한 검사로 알려져 있으나 방사선 조사뿐 아니라 숙련된 의료진이 필요하다는 단점이 있다[10, 11].

Cystatin C는 최근 대두되고 있는 새로운 신기능 지표 중 하나로, 혈청 크레아티닌과 달리 세뇨관세포에서의 변형이 없고 근육, 성별, 나이 등에 의해 영향을 받지 않아 사구체 여과율과 상관관계가 높은 것으로 알려져 있으며[12], 급성 신손상의 조기진단에 있어서 모두 혈청 크레아티닌보다 우월한 것으로 보고된 바 있으며, 또한 만성 신부전 환자뿐 아니라 정상 사구체 여과율을 가지고 있는 환자에 있어 심혈관계 질환의 예측인자로도 알려져 있다[13, 14]. Cystatin C는 혈중 농도가 염증성 질환의 영향을 받지 않는다고 알려져 있는데, 최근 Yim 등에 의한 소아 요로감염 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 급성신우신염 군에서 하부 요로감염 군에 비하여 혈청 Cystatin C가 의미있게 증가하였고, 소변 NGAL/Cr, KIM-1/Cr과도 상관성이 있음을 보고하였다[15]. 따라서, 만성 신질환 진행의 위험요소인 소아 연령의 요로감염에 있어 Cystatin C의 임상적 적용에 대하여 체계적인 연구의 필요성이 있으며, 이에 저자들은 앞선 연구에 치료기간과 연구범위를 확장하였고 증상이 있는 소아 요로감염 환자에서 치료반응을 포함한 임상증상과의 연관성, 신기능의 예측인자로서의 혈청 Cystatin C측정의 유용성에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자군

2012년 6월부터 2014년 5월까지 24개월 동안 38°C 이상의 발열 또는 육안적 혈뇨가 있거나 배뇨통, 빈뇨 등의 증상을 주소로 내원하여 요로감염 진단 하 고려대학교 소아청소년과에서 입원치료를 시행한 환자를 대상으로 하였으며 입원 시 시행한 소변 침사 현미경 검사에서 농뇨가 확인되고 소변 배양 검사상 양성 소견을 보인 환자 중 요로감염의 기왕력이 있는 경우와 선천 수신증, 신우요관 이행부 폐색, 신저형성 등의 요로계 기형이 있는 경우는 대상에서 제외하였고, 연구 내용에 대하여 모든 보호자에게 동의를 시행하였다. 발열은 고막 체온계로 38°C 이상인 경우로 정의하였고, 소변 및 혈액 검체는 내원 후 즉시 채취되었으며, 항생제 투여는 소변 검체 채취 이후에 시작되었다. 소변은 치골 상부 방광 천자 및 도뇨관 채뇨에 의해, 소변을 가릴 수 있는 경우에는 청결 중간뇨로 채취 되었다. 농뇨는 소변 침사 현미경검사서 백혈구 수가 고배율 시야당 5개 이상인 경우로 정의하였으며 배양 검사 결과 10^5 colony forming unit (CFU)/mL 이상의 단일 균 집락이 배양될 때 소변 배양검사 양성으로 판단하였다.

2. 검사실 소견 및 영상 검사

모든 환이는 입원 당시 정맥 항생제 투여 전 혈청 Cystatin C를 포함한 말초 혈액 내 백혈구 수, 혈청 C-반응 단백, 혈청 크레아티닌을 측정하였고, 정맥 항생제 투여 4-5일 후 혈청 Cystatin C의 변화를 재 측정하였다. 혈청 Cystatin C의 정량측정은 particle-enhanced turbidimetric immunoassay (Gentian, Moss, Norway)를 이용하였다. 복부 초음파 검사와 Tc-99m DMSA 신스캔 검사는 입원 당일에 시행되었으며, 복부초음파 결과 Society for fetal urology grade가 1 이상 시에 수신증으로 진단하였고[16], 신스캔 검사에서 신장 피질의 결손의 유무에 따라 비 신결손군(non-renal defect group)과 신결손군(renal defect group)으로 분류하였다. 초기 신 결손을 보였던 소아에서 5-6개월 후 신스캔을 재 시행하여 결손이 보이는 경우를 신반흔으로 정의하였으며[17], 추적 검사를 시행하기까지의 기간 동안에 요로감염이 재발된 소아는 연구에서 제외하였다. 2세 미만 소아에서 퇴원 전 배뇨 중 방광요도조영술을 시행하였다. 각 검사의 이상 여부는 총 두명 이상의 소아 신장 전문의와 영상 의학 전문의 또는 핵의학 전문의에 의해 판

독되었다.

비 신결손군(non-renal defect group)과 신결손군(renal defect group)에서 환자의 성별과 연령, 입원 전 발열기간, 항생제 사용 후 발열 기간, 총 입원 기간, 혈청 Cystatin C, 말초 혈액 내 백혈구 수, 혈청 C-반응 단백, 혈청 크레아티닌, 수신증, 방광요관역류, 신반흔 형성의 항목들에 대하여 두 군간 비교분석을 시행하였으며, 혈청 Cystatin C와 각 변수들간의 상관 관계를 분석 하였고, 입원 당시와 입원 치료 후 혈청 Cystatin C의 변화 추이를 비교하였다.

3. 통계분석

SPSS for Windows (version 18, SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하여 통계 처리 및 자료 분석을 하였으며, 결과 값은 평균±표준 편차로 기술되었다. 신결손군과 비 신결손군에서 연령의 차이는 Mann-Whitney U test, 성별의 차이는 Pearson chi-square test를 이용하여 분석하였으며, 혼란변수인 연령과 성별을 보정하기 위하여 연령 이외의 연속형 변수는 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)으로 분석하였고, 표본 중 정규성을 만족하지 않는 변수는 로그변환 후 분석을 시행하였다. 명목형 변수인 신결손, 수신증과 방광요관역류 유무는 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 시행하였다. 혈청 Cystatin C와 변수들간의 상관관계는 연령을 보정하여 편상관분석 (partial correlation analysis)을 이용하였으며, 치료 전 후 혈청 Cystatin C 수치 비교는 연령, 성별 영향을 보정하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. P-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 연령 및 성별

2012년 6월부터 2014년 5월까지 고려대학교 병원 소아청소년과에 입원하여 증상이 있는 첫 요로감염으로 치료 받은 소아 중 연구기준을 만족하는 소아는 137명으로 남아는 86명(62.8%), 여아는 51명(37.2%), 남녀 성비는 1.7:1 이었고, 평균연령은 9.73±17.62개월이었다. 신스캔 결과에 따라 비 신결손군은 79명으로 남아가 54명(68.4%), 평균연령은 9.45±15.58개월이었고, 신결손군은 58명으로 남아가 32명(55.2%), 평균연령은 9.04±15.16개월로 두 군간에 성별과 연령은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 신결손 유무에 따른 대상자들의 임상적 특성

모든 변수는 연령과 성별을 보정하여 분석하였으며, 비 신결손군과 신결손군에서 입원 전 평균 발열기간은 각각 1.72±1.45일 vs. 2.50±1.54일로 두 군간에 유의한 차이가 있었으나(P<0.05), 항생제 사용 후 발열기간은 각각 0.59±0.76일 vs. 0.76±1.17일, 평균 재원 기간은 각각 8.47±1.74일 vs. 8.60±2.13일로 통계적으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 말초 혈액 백혈구 수, 혈청 C-반응 단백질과 혈청 크레아티닌은 비 신결손군과 신결손군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였고(P<0.001), 혈청 Cystatin C는 두 군간에 유의한 차이는 없었다(P=0.52). 비 신결손군과 신결손군에서 수신증 유무는 유의한 차이가 없었으며, 방광요관역류의 유무도 각 군 간 차이가 없었다(Table 1).

3. 혈청 Cystatin C와 다른 변수들간의 상관관계

혈청 Cystatin C와 환자군의 연령은 뚜렷한 음의 상관관계를 보였으며(r=-0.409, P<0.05), 혈청 크레아티닌과는 뚜렷한 양의 상관관계를 보였다(r=0.305, P=0.001). 혈청 Cystatin C는 입원 전 발열일수, 항생제 사용 후 발열일수, 총 입원 기간, 총 백혈구 수, 혈청 C-반응 단백질과 상관성이 없었다(Table 2).

Table 1. Patient Characteristics between Non-Renal Defect Group and Renal Defect Group

Variables	Non-renal defect group	Renal defect group	P-Value
Total, No. (%), n=137	79 (57.7)	58 (42.3)	
Gender, Male, No. (%) [*]	54 (68.4)	32 (55.2)	0.152
Age (months) [†]	9.45±15.58	9.04±15.16	0.414
Fever duration (days) ^{1)†}	1.72±1.45	2.50±1.54	<0.05
Fever duration (days) ^{2)†}	0.59±0.76	0.76±1.17	0.901
Hospital day (days) [‡]	8.47±1.74	8.60±2.13	0.831
Leukocyte Count (count/mm ³) [‡]	14,333±3,987	18,701±8,008	<0.001
CRP (mg/dL) [‡]	3.69±3.15	10.17±7.27	<0.001
Creatinine (mg/dL) [‡]	0.29±0.10	0.39±0.15	<0.001
Serum Cystatin C [‡]	1.01±0.20	0.98±0.19	0.519
Hydronephrosis, No. (%) [§]	27 (19.7)	27 (19.7)	0.160
VUR, No. (%), n=112) [§]	16/67 (14.3)	10/45 (8.9)	0.679
Renal scar, No. (%), n=14)	-	6 (42)	-

Values are presented as means±SD or numbers (proportions). 1) Fever duration before admission. 2) Fever duration after antibiotics administration. ^{*}Chi-square test, [†]Mann-Whitney U test, [‡]ANCOVA adjusted for age and gender after log transformation, [§]logistic regression analysis adjusted for age, gender.

4. 항생제 투여 전과 후 혈청 Cystatin C 수치 변화

전체 환자 중 56명에서 항생제 투여 4-5일 후 혈청 Cystatin C를 다시 측정하였고, 입원 당시에 비하여 치료 후 유의하게 증가하였다(1.02±0.21 mg/L vs. 1.07±0.21 mg/L, $P<0.001$). 비 신결손군(n=29)과 신결손군(n=27) 각각에서도 혈청 Cystatin C가 치료 전에 비해 치료 후 통계적으로 유의하게 증가함을 확인하였다(비 신결손군, 1.00±0.25

mg/L vs. 1.04±0.25 mg/L; 신결손군, 1.05±0.16 mg/L vs. 1.10±0.20 mg/L, $P<0.001$) (Fig 1A, B). 치료 후 두 군간 혈청 Cystatin C 수치는 차이를 보이지 않았다($P=0.83$).

Table 2. Correlation of Serum Cystatin C with Variables

Variables	Serum Cystatin C (mg/L)	
	Correlation coefficient (r)	P-value
Age (months)	-0.409	<0.05
Fever duration (days) ¹⁾	0.052	0.567
Fever duration (days) ²⁾	-0.029	0.749
Hospital stay (days)	-0.036	0.723
Leukocyte count (cell/mm ³)	0.082	0.393
CRP (mg/dL)	0.027	0.767
Creatinine (mg/dL)	0.305	<0.05

r=partial correlation coefficient adjusted by age, gender and serum creatinine. 1) Fever duration before admission. 2) Fever duration after antibiotics administration.

고찰

Cystatin C는 1961년 뇌척수액에서 처음 발견된 cystein protease inhibitor 의 한 종류로, 1985년 Simonsen 등[18]에 의해 1/cystatin C와 51Cr-EDTA제거율 간의 상관관계가 있음이 처음으로 보고되었다. Cystatin C는 모든 유핵세포에서 일정한 속도로 생성되는 13.3 kD의 저분자량 단백질로, 사구체 기저막에서 자유롭게 여과되며 근위세뇨관에서 전량 재흡수되고 완전히 분해되어 체내에서의 농도가 사구체 여과율에 의해서만 결정되는 특성을 가지고 있기 때문에 사구체 여과율을 반영하는 표지자로 제안되었다. Dharnidharka 등[19]에 의한 대규모 메타분석에서 혈청 Cystatin C가 사구체 여과율을 측정함에 있어 크레아티닌에 비해 진단적 가치가 높음을 증명하였고, 2004년에는 신기능을 평가하는 지표로 미국 식품 의약국의 승인을 받았다. 또한, Cystatin C는 다양한 연구를 통해 기존의 방법들에 비해 장점을 가지고 있음이 알려졌는데, 초기 신기능 감소를 확인함에 있어 크레아티닌보다 민감하고, 근육량, 성별, 나이, 식품섭취 또는 약물 등에 의해 혈중농도가 변하는 크레아티닌과 달리 성별, 연령, 근육량 및 영양 상태에 의한 개인차가 없기 때문에 소아나 노인의 신기능 평가에 유용하며[20-22], β2-microglobulin과 달리 혈중 농도가 염증성 질환의 영향을 받지 않는다고 보고되었다[23, 24]. 발열을 포함하여 악성질환, 당뇨, 간경변 등에 영향을 받지 않으며[25, 26], 급성 신부전과 만성 신부전 환자에서 신기능의 감소를 예민하게 반영한다고 알려져 있다[27, 28]. 반면, 갑상선 호르몬에 의해 Cystatin C의 생성이 조절되기 때문에 갑상선 질환 시 수치가 변할 수 있으며, 신이식 환자에서 스테로이드 호르몬 투여 시에 증가하였다는 보고가 있고, 방광암, 결장직장암, 백혈병에서 수치가 증가하였다는 보고도 있어, 결과치의 해석에 주의가 요구되며, 1세 미만에서 정상치가 확립되어 있지 않다는 제한점이 있다[29-32].

저자들은 이전 연구에서 12개월간 요로감염으로 입원한 73명의 소아 환아를 대상으로 혈청 Cystatin C가 하루 요로감염 환아에 비하여 급성 신우신염 환아에서 유의하게 농도가 증가하여 염증지표로서의 가능성이 있음을 확인하였다[15]. 이에 본 연구에서는 연구 기간과 대상을 확대하

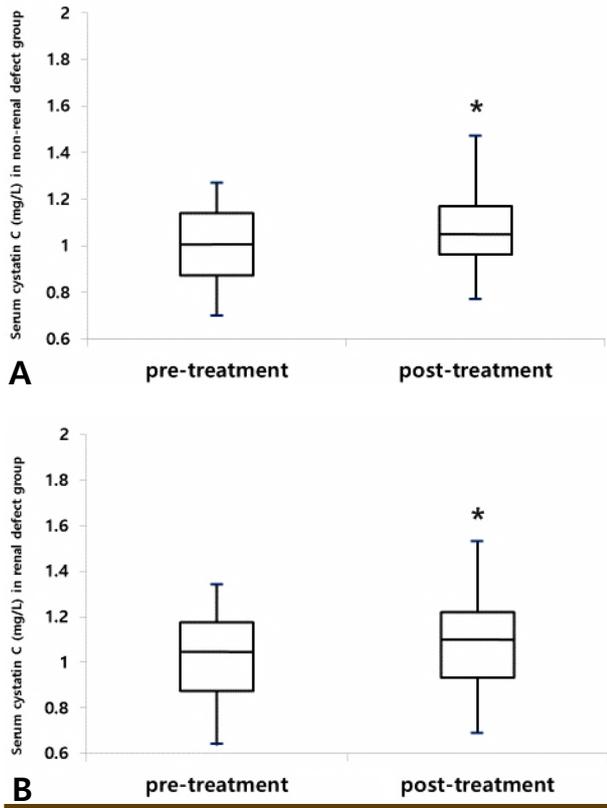


Fig. 1. Comparison of the levels of serum cystatin C at admission and after 4-5 days of treatment. (A) Non-renal defect group (n=29), (B) Renal defect group (n=27), * $P<0.001$, vs. pre-treatment.

고, 혈청 Cystatin C와 소아 요로감염의 임상소견과의 연관성을 확장시켜 소아 요로감염에서 혈청 Cystatin C 측정의 의의에 대하여 알아보고자 하였다.

염증지표로서의 Cystatin C의 유용성을 확인하기 위한 연구로 Randers 등[24]에 의하면 심각한 급성 염증상태에 있는 21명의 성인 환자에서 C-반응 단백질과 혈청 Cystatin C를 측정하였으며, 대부분의 환자에서 높은 C-반응 단백질 수치를 보이는 반면 Cystatin C 수치는 상승되지 않았고, 치료 후 추적검사에서 C-반응 단백질은 통계적으로 유의하게 감소하였으나, Cystatin C는 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 소아 발열성 요로감염 환자를 대상으로 본원에서 시행한 이전 연구 결과 또한 Cystatin C와 혈청 C-반응단백은 상관성이 없었으나, 신결손의 유무에 따라 급성 신우신염과 하부요로감염으로 분류하였을 때 혈청 Cystatin C는 각 구간 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다[15]. 그러나 연구기간을 연장하고 발열이 없는 증상성 요로감염 환자를 포함한 본 연구에서는 혈청 Cystatin C는 비 신결손군과 신결손군에서 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서의 평균연령이 각각 9.04 ± 15.16 과 9.45 ± 15.58 개월임에 반해 이전 연구에서는 급성 신우신염군($n=46$)과 하부요로감염군($n=27$)의 평균연령이 각각 21.3 ± 41.0 개월과 19.9 ± 30.1 개월로 본 연구와 연령의 차이가 있었으며 환자군에도 비 발열군이 포함되어 있었기 때문에 결과의 차이가 있었던 것으로 생각된다. 대개의 요로감염의 발생이 생후 12개월 이내라는 점에서 본 연구의 강점이 있고, 발열 유무에 따른 추가분석의 필요성이 있었으나 본 연구에서는 비 발열군의 대상 환자가 상대적으로 적어 발열의 유무와 Cystatin C와의 관련성은 비교하지 못하였다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 발열과 혈청 Cystatin C의 상관성에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 치료 전에 비해 치료 4-5일 후 Cystatin C의 혈중 농도가 통계적으로 유의하게 증가하였고, 또한 비 신결손군과 신결손군 각각에서도 치료 전에 비해 치료 후의 Cystatin C는 유의하게 증가하였으나 각 구간 치료 후 혈청 Cystatin C는 의미 있는 차이가 없었다. 혈청 Cystatin C는 사구체 여과율의 작은 변화에도 반응하기 때문에 크레아티닌에 비하여 정도의 신기능 감소도 반영하며[19, 33], 또한 정상 범위가 약 0.5에서 1까지 거의 2배에 가깝고, cho 등에 의하면 혈청 Cystatin C는 크레아티닌에 비해 약 3배까지 증폭되어 상대적으로 큰 변동폭으로 변화하기 때문에 사구체 여과율의 변화를 발견하는데 보다 용이하다고 보고하였다[34]. 심장수술을 받은 소아환자를 대상으로 한 Vandevorde 등[35]의 연구에서 수술 후 급성 신손상

의 발생을 예측하는데 있어 NGAL의 혈중농도는 2시간 후 증가한 반면 Cystatin C는 12시간이 소요되었다고 보고하였다. 위의 연구 결과들을 고려하였을 때 본 연구 결과 치료 후 Cystatin C의 증가는 경미한 신기능의 저하를 시사할 수 있으나 하부 요로감염 군에서도 의미 있게 증가하였고, Cystatin C의 참고범위인 1.10 mg/L를 초과하지 않은 점으로 미루어 신기능 저하와의 관련성은 명확하지 않으며, 따라서 요로감염에 의한 직접적인 상승 효과 또는 염증반응과 혈청 Cystatin C와의 관련성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

Cystatin C는 혈청과 소변 모두에서 검사가 가능하여 측정 방법이 용이하고, 소아와 성인 모두에서 사구체 여과율을 크레아티닌보다 민감하게 반영한다고 알려져 있어, 현재 유망한 신기능 지표로 생각되고 있다. 또한 생후 1년 이후로는 연령과는 무관하게 일정한 값을 유지하고, 성인과 거의 같은 값을 보여 크레아티닌과 달리 연령에 따라 다른 정상 범위를 적용할 필요가 없다는 장점이 있고, 재현성이 좋으므로 지속적인 추적 관찰에 사용하기 좋은 지표이나, 일부 연구에서는 상반되는 결과를 제시하기도 하였다[36]. 영아를 대상으로 한 Armangil 등[37]에 의하면 생후 1일부터 첫 1년간 Cystatin C는 높은 혈중 농도를 보이고, 출생 직후에 가장 높으며, 이후 4개월간 사구체 여과율의 성숙에 따라 급격히 감소된다고 보고하였다. 본 연구에서 혈청 Cystatin C는 혈청 크레아티닌과 양의 상관관계가 있었으며, 연령이 증가함에 따라 뚜렷이 감소하는 추세를 보였는데, 이는 본 연구의 연령 범위가 1세에서 5세 사이이지만, 3개월 미만이 42.5%, 4-12개월이 48.7%로 상대적으로 1세 미만의 영아가 많았기 때문으로 생각되며, 요로감염 환자의 약 반수가 주로 1세 미만임을 고려할 때[1, 2], 임상에 활용할 수 있는 정상치의 확립이 중요할 것이며, 향후 전 연령의 소아를 대상으로 한 연구가 계획되어야 할 것이다.

앞서 언급하였듯이 소아기의 요로감염은 신기능 저하를 유발할 수 있으므로 정확한 진단 뿐 아니라 지속적인 추적 관찰이 중요하며, 따라서 본 연구에서 저자들은 소아 요로감염에 있어 혈청 Cystatin C의 의의에 대하여 고찰하고자 하였다. 혈청 Cystatin C는 신결손 유무를 진단하는 데 의미가 없었으나, 치료 후 의미있게 상승함으로써 지연 염증표지자로서의 가능성을 시사하였다. 그러나, 크레아티닌을 제외한 다른 변수들과의 상관성이 없고 연령에 대해 변화하는 값을 가지므로 이상적인 지표라고 보기 어렵다. 본 연구에서는 대상자의 수와 연구 범위를 확대하였다는 점에서 의의가 있으나 정상소아의 대조군이 없었다는 점에서 한계가 있다. 또한, Cystatin C의 추적검사가 평균적으로 4-5

일 후에 이루어졌기 때문에 Cystatin C의 상승의 원인을 단정짓기 어렵다는 제한점이 있으며, 이를 위해 연속적인 Cystatin C 농도 변화 및 연령에 따른 Cystatin C의 차이를 확인해야 할 것으로 생각되고, 정상 소아와 요로감염을 제외한 감염이 있는 소아에 대한 비교 연구 및 신생아를 제외한 1세 미만의 소아에서 참고치의 정리가 필요할 것으로 보인다.

이미 Cystatin C는 그 유용성에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있고, 여러 센터에서 신속한 검사가 가능하지만 성인에 비하여 소아에서 사용이 제한적이었다. 그러나 크레아티닌 등의 다른 지표와 비교하여 유리한 점을 많이 가지고 있다는 점을 고려하였을 때 향후 소아 요로감염 영역에서 단지 염증 지표로서의 역할 뿐 아니라 신기능의 저하를 예견하고 지속적인 추적관찰을 하는 데 유용성이 있을 것이라 생각되며 이를 위해 대규모 전향적인 연구가 필요할 것이라 사료된다.

요약

목적: 만성 신질환 진행의 위험 요소 중 하나인 소아 요로감염에서 Cystatin C의 관련성에 대해서는 알려진 바가 없으며, 본 연구는 소아 요로감염에서 혈청 Cystatin C 측정의 임상적 유용성에 대하여 알아보고자 하였다.

방법: 2012년 6월부터 2014년 5월까지 요로감염으로 입원한 소아 137명을 대상으로 하였다. 신결손 유무에 따라 비 신결손군과 신결손군으로 나누어 각 군에서 혈청 Cystatin C를 포함한 다른 변수들의 평균치를 비교분석 하였으며, Cystatin C와 혈청 및 임상 변수들간의 상관분석을 시행하였고, 입원 당시와 치료 후 혈청 Cystatin C의 변화를 분석하였다.

결과: 비 신결손군과 신결손 군에서 혈청 Cystatin C는 유의한 차이가 없었다. 혈청 Cystatin C는 연령이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였고($P<0.05$), 혈청 크레아티닌과는 뚜렷한 양의 상관관계를 보였으며($P<0.05$), 이외의 변수들과는 상관성이 없었다. 항생제 투여 4-5일 후 재시행한 혈청 Cystatin C는 입원 당시에 비하여 치료 후 비 신결손군과 신결손 군에서 유의하게 증가하였다($P<0.001$).

결론: 혈청 Cystatin C는 소아 요로감염에서 신결손 유무를 감별하는 데 있어 유용하지 않을 것으로 사료되며, 향후 혈청 Cystatin C가 소아 요로감염에서 신기능의 저하를 예견하고 지속적인 추적관찰을 하는 데 유용할 수 있을지에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1974;1-20.
- 2) Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8.
- 3) Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt 1):843-52.
- 4) Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 1989;299:703-6.
- 5) Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics* 2011;128:572-5.
- 6) Morgan MG, McKenzie H. Controversies in the laboratory diagnosis of community-acquired urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:491-504.
- 7) Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-46; quiz 46-7.
- 8) Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:409-12.
- 9) Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:595-605.
- 10) Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Lundgren P, Sixt R. Early 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in symptomatic first-time urinary tract infection. *Acta Paediatr* 1996;85:430-6.
- 11) Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, Shalaby-Rana E, Pohl HG, Park JS, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with 99mTc-DMSA, SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology* 2001;218:101-8.
- 12) Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344-50.
- 13) Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care* 2010;14:R85.
- 14) Ristikankare A, Poyhia R, Kuitunen A, Skrifvars M, Hammainen P, Salmenpera M, et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:689-94.
- 15) Yim HE, Yim HS, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of

- urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2181-9
- 16) Yiee J, Wilcox D. Management of fetal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:347-53.
 - 17) Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr* 1997;86:803-7.
 - 18) Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499-503.
 - 19) 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.
 - 20) Martensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:576-81.
 - 21) Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1999;13:506-9.
 - 22) Bokenkamp 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.
 - 23) Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:587-92.
 - 24) Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:333-5.
 - 25) Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002;50:106-10.
 - 26) Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-6.
 - 27) Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-22.
 - 28) Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto 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.
 - 29) Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003;338:87-90.
 - 30) Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055-9.
 - 31) Tokyol C, Koken T, Demirbas M, Dilek FH, Yorukoglu K, Mungan U, et al. Expression of cathepsin D in bladder carcinoma: correlation with pathological features and serum cystatin C levels. *Tumori* 2006;92:230-5.
 - 32) Saleh Y, Sebzda T, Warwas M, Kopec W, Ziolkowska J, Siewinski M. Expression of cystatin C in clinical human colorectal cancer tissues. *J Exp Ther Oncol* 2005;5:49-53.
 - 33) 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.
 - 34) Cho SY, Hahn WH, Lee HJ, Suh JT, Lee A, Cho BS, et al. The clinical significance of serum cystatin C in critically ill newborns with normal serum creatinine. *J Clin Lab Anal* 2012;26:267-71.
 - 35) Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1552-7.
 - 36) Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
 - 37) Armangil D, Yurdakok M, Canpolat FE, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2081-3.