

초기 신생아 세균 감염의 진단에 있어서의 Procalcitonin의 유용성

Usefulness of Procalcitonin in the Diagnosis of Early Neonatal Bacterial Infection

김지명¹ · 장미영² · 구선희¹ · 권계철¹

Jimyung Kim, M.D.¹, Miyoung Jang, M.D.², Sun Hoe Koo, M.D.¹, Kye Chul Kwon, M.D.¹

충남대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 소아청소년과학교실²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Pediatrics², College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Background: The use of several biochemical markers has improved the diagnosis of neonatal bacterial infection, which remains an important cause of morbidity and mortality. Recently, serum procalcitonin (PCT) has been investigated as a new marker for the detection of bacterial infection. The aim of this study was to assess the usefulness of PCT in early neonatal bacterial infection and compare the diagnostic utility of PCT with that of C-reactive protein (CRP).

Methods: We retrospectively studied 216 neonates (109 full term, 107 preterm) whose PCT was measured 24 hr after birth. Thirty-five were clinically classified into an infected group, of which 17.4% had positive cultures. Clinical data, PCT, CRP, leukocyte, and neutrophil counts were evaluated. The diagnostic performance of PCT and CRP was studied using receiver operating characteristic analysis.

Results: Compared to the non-infected group, the infected group displayed significantly higher median PCT (0.82 vs. 12.29 ng/mL, $P < 0.0001$) and CRP (1.0 vs. 5.0 mg/L, $P < 0.0001$) values, but similar leukocyte and neutrophil counts. The thresholds for PCT and CRP were 2.75 ng/mL (sensitivity, 97.1%; specificity, 76.7%) and 3.1 mg/L (sensitivity, 68.6%; specificity, 83.3%), respectively. The area under the curve for PCT was 0.937 (95% confidence interval [CI], 0.896-0.965) and 0.781 for CRP (95% CI, 0.720-0.834).

Conclusions: During the first 24 hr after birth, PCT is a more sensitive marker than CRP for bacterial infection and has predictive value for early neonatal bacterial infection.

Key Words: Procalcitonin, C-reactive protein, Bacterial infection, Neonates

서론

신생아, 특히 조산아에서의 세균감염은 신생아의 유병률 및 사망률의 주요 원인이며로 정확한 진단이 중요하다[1]. 그러나 세균 감염의 임상 증상은 비교적 비특이적이며 다양한 비감염성 병적 상태에서도 감염과 유사한 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 상

태가 동반된 경우 감염의 여부를 진단하는 것은 보다 어렵게 된다 [2]. 신생아의 세균감염시 항생제 투여 시점이 늦어질 경우 사망률이 높아지므로 임상의는 감염의 위험인자를 가지거나 임상적으로 감염이 의심되는 경우 경험적인 항생제 투여를 하게 되는데 이는 일부 신생아에서 불필요한 항생제 치료의 원인이 될 수 있다. 세균 감염을 진단함에 있어 배양 검사는 표준 검사이지만 소요시간이 길고 민감도가 충분히 높지 않으며 오염시 위양성을 초래할 수 있다는 단점으로 인해 적용에 제한점이 있다[3]. 그러므로 임상의가 항생제 투여 여부를 결정함에 있어 도움이 될 수 있는 신속하며 정확한 검사가 요구되었고 소아를 대상으로 한 여러 연구에서 백혈구 수, 호중구 수, 전체 호중구 중 미성숙 호중구의 비율, C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 등의 유용성이 평가되어져 왔다. 이 중 염증표지자인 CRP가 다른 표지자보다 우수하였으나 CRP도 단독 검사로는 충분한 예측도를 보이지 않았다[4]. 최근 소개된 procalcitonin (PCT)은 calcitonin의 전구호르몬인 14-kDa의 단백질로 패혈증을 포함한 심각한 세균감염에서 증가하고 CRP보다 초기에 상

Corresponding author: Kye Chul Kwon

Department of Laboratory Medicine, Chungnam National University Hospital, 282 Moonhwa-ro, Joong-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7799, Fax: +82-42-257-5365, E-mail: kckwon@cnu.ac.kr

Received: November 21, 2012

Revision received: January 13, 2013

Accepted: January 14, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2014, Laboratory Medicine Online

© 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.

승하는 것으로 보고되었으며 이를 CRP와 함께 진단에 적용할 경우 높은 예측도를 나타냄이 여러 연구를 통해 증명되었다[5].

그러나, 소아와는 달리 신생아는 PCT가 출생 후 상승하여 18-24 시간에 최고점에 도달하고 이후 3-5일에 걸쳐 점차 감소하는 특징을 가지며 이러한 PCT 값의 생리학적 변화는 만기출산아와 조산아에서 모두 나타난다[8, 9].

최근 각 200명 이상의 만기출산 및 조산으로 출생한 정상 신생아를 대상으로 출생 후 PCT의 농도가 평가한 외국 보고에 의하면 정상 신생아의 출생 24시간의 PCT 참고치는 만기출산아 0.4-18.7 ng/mL, 조산아 0.9-48.4 ng/mL로 제조사에서 전신감염의 낮은 위험도를 반영한다고 제시하는 0.5 ng/mL에 비해 매우 높은 상한치를 나타내었다[10, 11]. 출생 초기의 신생아에서 정상적으로도 높은 PCT 농도가 나타날 수 있다는 점은 출생 초기의 신생아에서 세균감염의 진단에 PCT를 적용하기 위해서는 기존에 알려진 제시값과는 다른 해석 기준이 필요하다는 것을 시사한다.

출생 초기의 신생아에서 PCT를 해석함에 있어 이와 같은 고려점이 있음에도 불구하고 PCT를 신생아의 감염에 적용하고자 하는 일부 연구가 있어 왔으며 그 유용성을 보고해 왔다. Altunhan 등[12]은 출생시보다는 생후 24시간에 측정되는 PCT 값이 초기 발병 패혈증의 진단에 유용하였다고 보고하였고 경계치(cutoff value)로 5.3 ng/mL를 제시하였다. 반면 Nnanna 등[13]은 특정 수치보다는 PCT의 변화 정도를 평가하여 PCT가 이전 24시간과 비교하여 0.26 ng/mL 이상 상승할 경우 신생아 패혈증의 조기 진단인자로 우수하다고 하였다.

그러나, 아직까지 국내에서는 출생 직후의 신생아에서 PCT의 측정값을 평가한 연구는 매우 드물었다[14]. 이에 저자들은 국내의 조산아와 만기출산아를 대상으로 생후 24시간에 PCT를 측정하여 출생 직후 신생아에서 PCT치를 평가하고 세균감염 여부에 따른 PCT의 측정치의 차이가 있는지 보고자 하였다. 또한 기존의 세균감염 표지자 중 가장 우수하다고 알려진 CRP와 비교하여 신생아의 초기 감염에서 PCT의 진단적 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

2011년 1월부터 2012년 2월까지 신생아 중환자실에 재원하여 PCT 검사가 의뢰된 신생아에 대해 후향적으로 진행되었으며 수술적 치료를 필요로 하는 심한 선천성 기형이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 환아는 216명으로 남아 134명, 여아 82명이었으며 109명은 37주 이상의 만기출산아(남:녀=68:41), 107명은 조산아(남:녀=66:41)이었다. 조산아 중 21명은 28주 미만, 26명은 28-31주, 60명은 32-36주이었다. 검사를 위한 채혈은 생후 24시간경에 시행되었으며 생후 24시간 내 항생제 치료가 필요한 경우는 항생제 투여

를 시작하기 전 채혈되었다. 생후 24시간 이전의 채혈의 경우 최소 18시간은 경과된 시점의 신생아만을 포함시켜 채혈 시점에 따른 영향을 최소화하였다. 채혈된 검체에 대해서는 일반혈액검사, CRP와 PCT를 측정하였으며 채혈 후 2시간 내 검사를 완료하였다. 일반혈액검사는 자동혈구분석기 XE-2100 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan)으로 시행하였으며 CRP는 TBA-200FR NEO system (Toshiba Medical System Corporation, Tochigi, Japan)을 이용하여 라텍스 응집법으로 측정하였다. PCT는 2개의 항원특이성 단클론 항체를 이용하는 PCT kit (VIDAS BRAHMS PCT, Biomerieux, Marcy-l'Etoile, France)로 측정하였으며 측정가능범위는 0.05-200 ng/mL 이었다.

감염이 의심되는 경우 혈액과 소변의 세균 배양을 시행하였으며 호흡기를 걸고 있는 환아에서는 기관흡인액으로 세균배양을 의뢰하였다. 의무기록을 조사하여 재태기간, 출생체중, 1분과 5분의 Apgar 점수, 신생아 호흡곤란 증후군 및 태변흡인 증후군의 유무, 항생제 치료 여부 및 치료일수를 조사하였다.

세균감염은 다음의 5가지의 감염의 임상 증상; 1) 창백, 황달, 창색증의 피부색, 2) 무호흡, 빈호흡, 호흡곤란, 3) 서맥, 빈맥, 관류불량, 저혈압, 4) 근긴장도저하, 경련, 보챔, 기면, 5) 복부팽만, 구토, 급격한 체온 변화 중 3가지 이상의 증상이 존재하며 배양검사상 균이 동정되는 경우나 배양 검사는 음성이나 감염의 임상 증상이 합당하거나 폐렴에 해당하는 방사선 소견이 있는 경우로 정의하였다. 감염의 임상 증상이 3가지 미만이며 배양검사가 음성이고 방사선 소견이 정상인 경우는 비감염군으로 정하였다[15, 16]. 대상 신생아 중 35명(16.2%)이 세균감염군으로 분류되었으며 임상적으로 25명은 패혈증, 10명은 폐렴이었다. 세균감염을 보인 35명 중 6명(17.4%)에서만 배양 검사상 균이 동정되었는데 3명은 혈액배양, 3명은 호흡기검체배양에서 양성 결과를 나타냈다. 혈액배양에서 동정된 원인균은 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*이 각 1예였으며 호흡기검체배양에서는 2예에서 *S.aureus*, 1예에서 *Pseudomonas aeruginosa*가 동정되었다.

통계 분석은 MedCalc ver 12.3.0.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)을 이용하였으며 자료는 평균값±표준편차 혹은 중앙값(범위)으로 나타내었다. 비교 대상군 간 연속변수의 비교는 Student T test나 Mann-Whitney U-test를, 빈도 비교는 chi-square test와 Fischer's exact test를 이용하였다. 세균감염의 진단을 위한 PCT와 CRP의 감별력을 평가하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) 곡선분석을 시행하여 경계치를 정하였으며 민감도, 특이도, 곡선하면적(area under curve, AUC)을 구하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

세균감염을 보인 35명 중 만기출산아는 18명(16.5%), 조산아는 17명(15.9%)으로 만기출산아와 조산아에서의 세균감염의 빈도는 차이를 나타내지 않았다. 각 재태기간별 세균감염의 빈도도 28주 미만 23.8% (5/21), 28-31주 15.4% (4/26), 32-36주 13.3% (8/60), 37주 이상 16.5% (18/109)으로 28주 미만의 재태기간의 신생아에서 세균감염의 빈도가 다른 재태기간의 신생아에 비해 높았으나 의미 있는 차이는 보이지 않았다($P=0.62$).

세균감염군과 비감염군의 임상적 특성에 관련된 소견은 Table 1에 기술하였으며 재태기간, 출생체중, 1분과 5분의 Apgar 점수, 신생아 호흡곤란 증후군과 태변 흡인 증후군의 빈도는 두 군 간 차이를 나타내지 않았다. 1분과 5분의 Apgar 점수가 7점 미만의 낮은 점수를 보이는 경우도 세균감염군 34.3% (12/35), 8.6% (3/35), 비감염군 30.6% (55/180), 2.8% (5/180)으로 세균감염군에서 낮은 5분 Apgar 점수를 나타내는 빈도가 약간 높았으나 통계학적인 차이는 없었다($P=0.69$, $P=0.12$). 그러나, 출생 3일내 항생제 치료를 시작한 투약력과 입원 중 총 항생제 치료기간은 세균감염군은 100%, 10.3 ± 4.7 일, 비감염군은 44.7%, 2.9 ± 3.6 일로 세균감염군에서 유의하게 치료력의 빈도가 높고 총 치료기간도 길었다($P<0.0001$) (Table 1).

백혈구 수와 호중구 수를 포함한 일반혈액검사 소견은 Table 2에 기술하였으며 각 혈액학적 지표는 두 군 간 차이를 나타내지 않았다. 반면 CRP의 중앙값은 세균감염군 5.0 (0.4-95.0) mg/L, 비감염군 1.0 (0.1-79.0) mg/L로 비감염군보다 세균감염군에서 유의하게 높았으며($P<0.0001$), PCT의 중앙값도 세균감염군 12.29 (2.29-160.22) ng/mL, 비감염군 0.82 (0.05-46.15) ng/mL로 세균감염군에

Table 1. Clinical characteristics of neonates with bacterial infection (infected group) and uninfected neonates (non-infected group)

	Infected group (N=35)	Non-infected group (N=181)	P value
Gestational age (weeks)	34.3 \pm 3.8	35.9 \pm 4.6	0.21
Sex (female/male)	23/12	111/70	0.71
Birth weight (kg)	2.4 \pm 0.9	2.6 \pm 1.0	0.07
Apgar score at 1 min	7.0 \pm 1.3	7.2 \pm 1.5	0.65
Apgar score at 5 min	8.2 \pm 0.9	8.5 \pm 1.1	0.17
Preterm neonates	17 (48.6%)	90 (49.7%)	1.00
RDS	5 (14.3%)	22 (12.2%)	0.77
MAS	3 (8.6%)	10 (5.5%)	0.45
Antibiotic therapy	35 (100.0%)	81 (44.7%)	<0.0001
Duration of antibiotic therapy (days)	10.3 \pm 4.7	2.9 \pm 3.6	<0.0001

Data are presented as mean \pm SD.

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; MAS, meconium aspiration syndrome.

서 유의하게 높았다($P<0.0001$) (Table 2).

비감염군 중 조산아와 만기출산아에서 PCT를 비교한 결과 조산아는 0.55 (0.05-29.08) ng/mL, 만기출산아는 0.99 (0.05-46.15) ng/mL의 PCT 측정치를 나타냈으며 양 군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다($P=0.35$). 또한 비감염군의 조산아를 재태기간에 따라 분류하여 PCT를 비교했을 때 31주 이하의 조산아의 PCT는 0.61 (0.05-25.13) ng/mL로 32주 이상의 조산아의 0.43 (0.05-29.08) ng/mL 및 만기출산아와 차이를 나타내지 않았다($P=0.45$, $P=0.25$). 또한 CRP도 비감염군 중 조산아에서는 1.0 (0.1-13.0) mg/L, 만기출산아에서는 1.1 (0.1-79.0) mg/L로 유의한 차이를 나타내지 않았다($P=0.18$). 재태기간별 분류에서도 31주 이하의 조산아의 CRP는 1.0 (0.1-10.0) mg/L로 32주 이상의 조산아 1.0 (0.1-13.0) mg/L 및 만기출산아와 비교하여 유의한 차이가 없었다($P=0.11$, $P=0.19$).

세균감염군과 비감염군간의 유의한 농도 차이를 보인 PCT와 CRP에 대해 신생아의 세균감염을 감별함에 있어 PCT 및 CRP의 진단적 유용성을 보기 위해 ROC 분석을 하였다. PCT의 경계치 2.75 ng/mL에서 민감도는 97.1% (95% CI, 85.1-99.9%), 특이도는 76.7% (95% CI, 69.8-82.6%)이었으며 CRP의 경계치 3.1 mg/L에서 민감도는 68.6% (95% CI, 50.7-83.1%), 특이도는 83.3% (95% CI, 77.1-88.5%)를 나타냈다. 일반적으로 PCT 검사에서 제조사가 전신 감염의 경계치로 제시하는 0.5 ng/mL를 적용할 경우 특이도는 27.8%로 감소하여 위양성이 높아졌고 CRP는 검사실 자체 정상 범위의 상한치인 5.0 mg/L를 경계치로 적용할 경우 민감도가 11.4%로 감소하여 위음성의 가능성이 상승하였다. PCT와 CRP를 같이 고려할 경우 민감도는 100%, 특이도는 74.4%를 나타냈다. 또한 PCT와 CRP의 해당 경계치에서 AUC는 각각 0.937 (95% CI, 0.896-0.965), 0.781 (95% CI, 0.720-0.834)로 두 AUC 간의 차이는 0.156 (95% CI, 0.064-0.248)으로 통계학적으로 유의하게 세균감염의 예측에 PCT가 CRP보다 우수하였다($P=0.0009$) (Fig. 1).

Table 2. Laboratory data of neonates with bacterial infection (infected group) and uninfected neonates (non-infected group)

	Infected group (N=35)	Non-infected group (N=181)	P value
Hemoglobin (g/dL)	15.9 (11.4-21.0)	15.5 (7.5-19.8)	0.22
Platelets ($\times 10^9$ /L)	236 (24-426)	244 (112-426)	0.35
Leukocytes ($\times 10^9$ /L)	14.10 (5.70-43.70)	13.65 (2.20-40.60)	0.58
ANC ($\times 10^9$ /L)	9.05 (1.69-30.92)	6.81 (0.51-26.29)	0.11
CRP (mg/L)	5.0 (0.4-90.5)	1.0 (0.1-70.9)	<0.0001
PCT (ng/mL)	12.29 (2.29-160.22)	0.82 (0.05-46.15)	<0.0001

Data are presented as median (range).

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin.

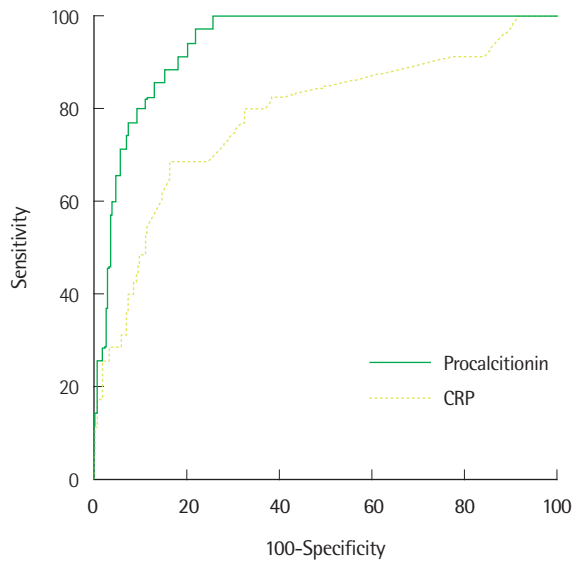


Fig. 1. Receiver operating characteristic curves of procalcitonin and C-reactive protein (CRP) in the prediction of bacterial infection 24 hr after birth. The areas under curve (95% confidence interval) for procalcitonin and CRP were 0.937 (0.896-0.965) and 0.781 (0.720-0.834), respectively, with a significant difference of 0.156 (0.064-0.248; $P=0.0009$).

고찰

신생아 세균감염의 신속한 진단을 위한 적절한 진단 표지자에 대해 필요성이 요구되어졌으며 비감염성 질환과 패혈증을 감별하는 표지자로 보고된 PCT를 패혈증 외의 다른 세균감염에서도 적용하고자 하는 여러 연구가 진행되었다. 다양한 연령대의 소아 환자를 대상으로 한 이전의 연구들은 세균 감염의 진단에 PCT가 CRP보다 우수하거나 유사한 진단적 가치를 가진다고 보고하였으며 감염의 중증도를 반영하기도 한다고 하였다[16-18].

신생아를 대상으로 한 본 연구에서도 백혈구 수 및 호중구 수는 세균감염군과 비감염군 간에 차이를 나타내지 않았으나 PCT 및 CRP는 세균감염군과 비감염군 간에 유의한 차이를 보여 신생아 군에서도 PCT 및 CRP는 패혈증을 포함한 세균감염의 진단 표지자로 우수하였다.

Kordek 등[16]은 초기 신생아 감염 환아에서 짧은 재태기간, 낮은 출생체중, 높은 조산아 비율, 낮은 5분의 Apgar 점수, 신생아 호흡곤란 증후군 및 태변 흡인 증후군의 높은 빈도를 보고하여 임상 소견이 세균 감염의 예측에 활용될 수 있다고 하였다. 반면 본 연구에서는 이러한 임상 소견이 세균감염군과 비감염군 간에 차이를 나타내지 않아 상이한 결과를 보였다. 그러나, 패혈증 의심 신생아와 비감염대조군간의 재태기간이나 출생체중의 차이가 없었고 보고한 이전의 연구[12]도 있으며 신생아 세균감염증에서 PCT의 유용성을 평가한 한 국내 보고[14]에서도 5분의 Apgar 점수를

제외하고 다른 소견들은 차이를 나타내지 않았음을 고려할 때 임상 소견의 진단적 활용성은 제한적이라고 생각되었다. 다만 5분의 Apgar 점수의 경우 7점 미만의 점수를 보인 환아의 빈도가 세균감염군에서 8.6%로 비감염군의 2.8%에 비해 높은 경향을 보여 낮은 5분의 Apgar 점수는 신생아의 세균 감염의 진단 인자로 추가적인 검토가 필요하리라 사료되었다.

출생 직후 PCT는 점차 상승하여 24시간에 가장 높게 상승하는 것으로 알려져 있으나 그 기전은 정확히 알려져 있지 않다. 본 연구에서도 비감염군의 PCT 중앙값은 0.82 ng/mL이며 95% 상한치는 11.4 ng/mL로 일반적으로 제조사에서 건강한 상태의 기준으로 제시하는 0.05 ng/mL 미만보다 크게 높아 신생아에서의 생리학적 PCT의 증가를 확인할 수 있었다. 비록 생리학적 PCT의 상승이 있으나 패혈증을 가진 신생아는 세균감염이 없는 신생아에 비해 24시간 경과 시점에서 나타나는 PCT의 증가 정도가 의미있게 높다고 보고[8, 12]되어 왔으며 본 연구의 결과도 감염군에서의 PCT 중앙값은 12.29 ng/mL로 비감염군에 비해 유의하게 높아 PCT의 진단적 유용성을 증명하였다. 비록 신생아의 세균감염의 진단에 있어서 PCT의 적정 경계치는 명확히 정립되어 있지 않으나 본 연구에서 제시된 세균감염을 감별하는 경계치는 2.75 ng/mL로 제조사에서 전신감염의 경계치로 제시하는 0.5 ng/mL과 비교하여 높은 수치이었다. 이를 통해 출생 초기의 신생아 세균감염의 진단에 PCT를 활용하기 위해서는 다수의 신생아를 대상으로 한 추가적인 연구를 통해 출생일 수를 고려한 경계치의 설정이 필요하다는 것을 확인할 수 있었다.

정상 조산아와 만기출산아의 참고치를 분석한 최근의 한 연구[10]는 재태주수가 짧을수록 CRP는 감소하고 PCT는 상승한다고 하였으며 Hofer 등[19]도 532명의 신생아를 대상으로 한 연구에서 재태주수와 CRP의 양의 연관성을 입증하였다. 반면 PCT를 평가한 다른 연구들[12, 20, 21]에서는 재태주수에 따른 PCT의 유의한 차이는 증명되지 못하여 PCT는 재태주수의 영향을 CRP보다는 덜 받을 가능성을 시사하였다. 그러나, 본 연구에서는 PCT 뿐만 아니라 CRP 값에서도 재태주수에 따른 유의한 차이를 관찰할 수는 없었다. 이는 PCT의 경우 CRP에 비해 재태주수의 영향이 적으므로 조산아와 만기출산아 여부에 관계없이 같은 경계치를 적용해도 됨을 의미하는 것이다. 비록 본 연구에서는 CRP도 재태주수별 차이를 나타내지 않았으나 이는 간기능의 미성숙에 따른 조산아에서의 낮은 CRP 농도를 보고한 이전 연구들과 상이한 결과로 상대적으로 적은 대상 환아 수에 기인되었을 가능성이 있다고 사료되었다.

본 연구에서 감염군으로 분류된 환자 중 세균 배양 검사에서 양성으로 증명된 경우는 17.4%로 적어 신생아에서 세균감염여부를 배양 검사로 증명하는 것은 한계가 있음을 알 수 있었다.

이전의 초기 신생아 감염에서 PCT의 진단적 유용성을 평가한

연구들은 PCT가 CRP나 IL-6와 함께 이용되면 세균감염을 진단함에 있어 민감도와 특이도가 높다고 하였다[16, 22]. 그러나 최근의 meta 분석에서는 PCT가 신생아 패혈증의 진단에 CRP보다 정확한 표지자임이 증명되었으며 특히 생후 24시간 이내는 CRP보다 민감하다는 연구 결과를 보였다[12, 23]. 본 연구에서도 혈청 PCT는 2.75 ng/mL의 한계치를 적용할 경우 민감도 97.1%, 특이도 76.7%, AUC 0.937로 CRP와 비교하여 CRP보다 세균감염의 예측에 우수하였다.

결론적으로 생후 24시간의 혈청 PCT는 비감염군에 비해 세균감염군에서 높았으나 비감염군에서도 생리적인 상승이 나타나므로 신생아에 특이적인 경계치의 설정이 필요하였다. 초기 신생아 세균감염의 진단에 생후 24시간의 혈청 PCT는 CRP보다 민감한 표지자로 초기 신생아 세균감염의 예측에 유용하였다.

요 약

배경: 여러 생화학 표지자의 사용은 신생아에서 세균감염의 진단을 향상시켰으나 여전히 세균감염은 신생아의 유병률 및 사망률의 주요 원인이다. 최근 혈청 procalcitonin (PCT)이 세균감염의 검출을 위한 새로운 표지자로 연구되어 왔다. 이에 저자들은 초기 신생아 세균감염에서 PCT의 유용성을 평가하고자 하였으며 PCT의 진단적 효용성을 C-반응단백(CRP)과 비교하였다.

방법: 생후 24시간에 PCT가 의뢰된 216명의 신생아(109명의 만기출산아, 107명의 조산아)를 대상으로 후향적으로 진행하였다. 35명이 감염군으로 분류되었으며 감염군에서 배양 양성률은 17.4%이었다. 임상자료, PCT, CRP, 백혈구 수 및 호중구 수가 조사되었다. PCT와 CRP의 진단적 효용성은 receiver operating characteristic analysis로 분석하였다.

결과: 감염군의 PCT (0.82 vs. 12.29 ng/mL, $P < 0.0001$)와 CRP (1.0 vs. 5.0 mg/L, $P < 0.0001$)의 중앙값은 비감염군보다 유의하게 높았으나 백혈구 수나 호중구 수는 차이를 보이지 않았다. PCT는 경계치 2.75 ng/mL에서 민감도 97.1%, 특이도 76.7%를 나타냈으며 CRP는 경계치 3.1 mg/L에서 민감도 68.6%, 특이도 83.3%이었다. 또한 PCT와 CRP의 곡선하면적은 각각 0.937 (95% CI, 0.896-0.965) 및 0.781 (95% CI, 0.720-0.834)이었다.

결론: 생후 24시간의 PCT는 CRP보다 세균감염의 보다 민감한 표지자이며 초기 신생아 세균감염의 예측에 유용하다.

REFERENCES

- Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:217-24.
- Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayden A, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15781 febrile illnesses. *BMJ* 2010;340:c1594.
- Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939-59.
- Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
- Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Dalt L, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2010;95:968-73.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72.
- Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998;44:1343-4.
- Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1053-9.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
- Altunhan H, Annagür A, Örs R, Mehmetoğlu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis* 2011;15:854-8.
- Nnanna II, Ehis OJ, Sidiquo II, Nnanna IG, Adekunle O. Serum procalcitonin: Early detection of neonatal bacteremia and septicemia in a tertiary healthcare facility. *N Am J Med Sci* 2011;3:157-60.
- Kim EK, Lee BS, Lee JA, Jo HS, Park JD, Kim BI, et al. Clinical availability of serum procalcitonin level in the diagnosis of neonatal bacterial infection. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:211-21.

15. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:666-71.
16. Kordek A, Halasa M, Podraza W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:1143-8.
17. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:895-903.
18. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-7.
19. Hofer N and Resch R. CRP in term and preterm newborns. *Clin Chim Acta* 2011;412:1888.
20. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:283-6.
21. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351:1211-2.
22. Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull* 2008;55:219-23.
23. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010;42:723-33.