

전신성염증반응증후군 환자에서 급성기반응물질로서 호중구 젤라틴분해효소 연관 리포칼린의 의의

Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Level as an Acute-Phase Reactant in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome

제영수¹ · 최종원¹ · 한승백² · 문연숙¹ · 이지은³

Young Su Je, M.D.¹, Jong Weon Choi, M.D.¹, Seung Baik Han, M.D.², Yeonsook Moon, M.D.¹, Ji Eun Lee, M.D.³

인하대학교 의과대학 진단검사의학교실¹ · 응급의학교실² · 소아청소년과학교실³

Departments of Laboratory Medicine¹, Emergency Medicine², and Pediatrics³, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Background: We investigated the significance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (pNGAL) level as an acute-phase reactant and an index for an increase in serum creatinine (sCr) level in patients with inflammatory diseases.

Methods: A total of 63 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and 149 without SIRS were evaluated, and pNGAL level was determined using a fluorescence immunoassay. sCr levels were measured daily during three days, and the difference between the initial and follow-up sCr levels was defined as a delta sCr value. Serum albumin/sCr ratio (sACR) was calculated. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level was determined using a latex turbidometric method.

Results: The median pNGAL level in the SIRS group (154 ng/mL) was significantly higher than that in the non-SIRS (86 ng/mL) and control (62 ng/mL) groups ($P < 0.001$, respectively). The area under the ROC curve (AUC) of pNGAL for diagnosing SIRS was 0.725 (95% CI, 0.664-0.781), which was not significantly different from that of hsCRP (0.749; 95% CI, 0.685-0.809; $P = 0.375$). Multivariate regression analyses revealed that log-pNGAL was significantly associated with hsCRP ($\beta = 0.546$, $P < 0.001$) and sACR ($\beta = 0.351$, $P < 0.001$). The AUC of pNGAL for the positive delta sCr in 48-72 hr was 0.649 (95% CI, 0.542-0.746, $P = 0.023$) in the SIRS group.

Conclusions: pNGAL is comparable to hsCRP as an inflammation-related parameter, and its measurement may provide additional information for a potential increase in sCr during 48-72 hr in patients with SIRS.

Key Words: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Systemic inflammatory response syndrome, Acute-phase reactant

서 론

호중구젤라틴분해효소연관리포칼린(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)은 활성화된 호중구과립에서 분비되는 리포칼린 가계에 속하는 단백질로, 178개의 아미노산으로 구성되

Corresponding author: Jong Weon Choi

Department of Laboratory Medicine, Inha University Hospital,
27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-2503, Fax: +82-32-890-2529, E-mail: jwchoi@inha.ac.kr

Received: February 5, 2014

Revision received: April 23, 2014

Accepted: June 3, 2014

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.

어 있고 분자량은 22-25 kDa이다[1]. NGAL은 리포칼린-2 혹은 시데로칼린(siderocalin)이라고도 하는데, 작은 소수성(hydrophobic) 분자와 결합하고 이를 운반하는 역할을 한다[2, 3]. 또한, NGAL은 철 운반 단백질로서 기능을 하는데, 철포함포식세포(siderophore)와 상호작용을 함으로서 대부분의 생물학적 작용을 나타낸다[4].

신장, 폐, 소화관, 전립선 등의 상피세포에서도 적은 양이 생성되는데, 특히, 감염, 신독성물질, 허혈성상태에서 세뇨관이 손상되면, 세뇨관상피세포에서 NGAL의 발현이 1,000배 정도로 증가하여 혈장 NGAL (plasma NGAL, pNGAL)의 농도가 상승한다[5]. 분자량이 작아 신장에서 쉽게 여과되어 소변에서 검출되고 신피질 세뇨관, 혈관, 소변에 축적된다[6].

최근에 pNGAL이 관상동맥조영술, 심장수술, 간이식 후 발생하는 신기능저하에 혈청크레아티닌보다 더 일찍 상승하여 급성신손상을 조기에 진단하는 데 유용하다는 보고가 있다[7]. 지금까지의 pNGAL에 대한 연구는 당뇨병성신증이나 심부전, 패혈증 등에서

동반될 수 있는 급성신손상에 대한 초기 표지자로서의 연구가 대부분이다[8-11]. 반면, pNGAL이 염증성질환에서 급성기반응물질(acute phase reactant, APR)로서의 작용과 혈청크레아티닌의 변화량과의 관계를 조사한 문헌은 제한적이고, 국내보고는 아직 없다.

본 연구에서는 신기능이 정상이고, 심혈관질환의 병력이 없는 염증성질환 환자에서 pNGAL이 고감도C-반응단백(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)과 비교하여 전신성염증질환 여부를 판단하는 데 어느 정도의 민감도를 보이는지를 조사하였다. 아울러, pNGAL이 72시간 동안의 혈청 크레아티닌의 변화량을 어느 정도로 반영하는지를 살펴보고, 여러 검사항목 중 pNGAL이 어느 인자와 가장 연관성이 높은지를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

본원 외래 및 응급의료센터에 내원하여 감염 및 염증성질환 등으로 진단받고 입원한 20세 이상의 성인환자 중 전신성염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)의 기준에 부합하는 63명의 환자와 SIRS의 기준에 부합하지 않는(non-SIRS) 149명의 환자를 대상으로 하였다. SIRS의 판정은 ACCP/SCCM Consensus Conference Committee 지침[12]에 따라 다음 4가지 중 2가지 이상을 만족하는 경우로 하였다. 1) 체온이 38°C를 초과하거나 36°C 미만인 경우, 2) 심박수가 분당 90회를 초과하는 경우, 3) 호흡수가 분당 20회를 초과하거나 이산화탄소분압(PaCO₂)이 32 mmHg 미만인 경우, 4) 백혈구수가 12×10⁹/L를 초과하거나 4×10⁹/L 미만 혹은 말초혈액백혈구감별계산에서 미성숙 백혈구가 10%를 초과하는 경우이다.

성별과 연령이 환자군에 상응하고 SIRS의 기준에 부합하지 않으며 약물복용 및 수술 과거력이 없는 정상 건강인 27명을 대조군으로 하였다. SIRS 환자군의 연령은 중앙값이 61세(범위 22-87세), 남녀성비는 1.47:1이었고, 진단은 폐렴(25명), 기관지염(15명), 급성담낭염(6명), 급성췌장염(5명), 급성위장관염(5명) 등이었다. Non-SIRS군의 연령은 중앙값이 58세(범위 20-93세), 성별비는 1.32:1이었고, 진단은 상기도감염(48명), 급성위장관염(31명), 폐렴(22명), 요로관감염(18명), 급성간염(11명) 등이었다(Table 1).

본원 방문 당시 시행한 검사에서 혈청크레아티닌이 남자의 경우 1.5 mg/dL, 여자의 경우 1.2 mg/dL을 초과하여 상승되어 있는 환자와 심혈관질환의 병력, 당뇨병, 뇌출혈 및 뇌경색 환자는 대상에서 제외하였다. 외상환자의 경우 복부골반컴퓨터단층촬영을 시행하여 신손상이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 전자의무기록을 검토하여 환자의 활력징후, 병력청취기록, 신체검사 소견, 혈액검사, 영상검사, 임상정보, 검사실 기록 등을 조사하였다. 본 연구

Table 1. Characteristics of the subject populations included in this study

	Patients (N=212)		Controls (N=27)
	SIRS group (N=63)	Non-SIRS group (N=149)	
Median age (range, years)	61 (22-87)	58 (20-93)	60 (32-84)
Sex (male:female)	1.47:1	1.32:1	1.39:1
Diagnosis (number of patients)	Pneumonia (25)	Upper respiratory tract infection (48)	
	Bronchitis (15)	Acute gastroenteritis (31)	
	Acute cholecystitis (6)	Pneumonia (22)	
	Acute pancreatitis (5)	Urinary tract infection (18)	
	Acute gastroenteritis (5)	Acute hepatitis (11)	
	Acute pyelonephritis (3)	Rheumatoid arthritis (8)	
	Acute hepatitis (2)	Cystitis (7)	
	Cellulitis (2)	Acute appendicitis (4)	

는 인하대학병원 임상연구심의위원회(IRB)의 심의를 통과하였다.

2. 방법

pNGAL은 입원 당시 1회 측정하였고, 혈청크레아티닌은 입원 시 및 입원 후 24시간, 48시간, 72시간 시점에 연속적으로 측정하였다. 신기능지표로는 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 혈청알부민/혈청sCr 비(serum albumin/sCr ratio, sACR), sCr, blood urea nitrogen(BUN)을 입원 시 측정하였고, 심장질환에 의한 pNGAL의 상승 가능성을 배제하기 위해 심근표지자로는 total creatine kinase (CK), CK-MB, Troponin-I를 측정하였다. 염증성인자로 hsCRP, 백혈구수, 호중구수, 교정적혈구침강계수(corrected erythrocyte sedimentation rate, cESR)를 검사하였다. 입원 시에 환자의 체질량지수(body mass index, BMI), 수축기와 이완기혈압을 조사하였다.

1) pNGAL 농도

pNGAL 값은 임상 각 과에서 진료목적으로 처방된 검사 결과를 수집하여 분석하였다. pNGAL농도는 EDTA 항응고혈액검체를 이용하여 형광면역분석법으로 측정되었다. 혈액 채취 2시간 이내에 Triage NGAL assay (Alere Inc., San Diego, CA, USA)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 검사되었다. 측정가능범위는 15-1,300 ng/mL이었고, pNGAL농도의 증가에 대한 판정은 150 ng/mL을 기준으로 하였다[13, 14].

2) eGFR 산정

eGFR의 계산은 MDRD 공식(the Modification of Diet in Renal Disease)을 이용하였고 수식은 다음과 같다. eGFR (mL/min/1.73

$m^2 = 186 \times (sCr [mg/dL])^{-1.154} \times (\text{연령} [yr])^{-0.203}$ 이고, 여자 환자의 경우 추가로 보정계수 0.742를 곱하였다[15].

3) delta sCr과 sACR

입원 후 24시간, 48시간, 72시간 시점의 혈청 크레아티닌 농도값에서 내원 당시 처음 측정된 혈청크레아티닌의 농도를 차감한 수치를 혈청크레아티닌 농도 변화량(delta sCr)으로 하였다. 입원 당시의 혈청알부민과 혈청크레아티닌 농도값을 이용하여 sACR을 구하였다.

4) HsCRP, cESR, 심근표지자(CK, CK-MB, Troponin-I),

혈구계산

Hs-CRP 농도 측정은 자동생화학분석기(Hitachi 7180 autoanalyzer; Hitachi High-Technologies Corp., Tokyo, Japan)와 Purcauto-S CRP latex (Daiichi, Tokyo, Japan) 시약을 사용하여 라텍스비탁법으로 분석하였고, 측정가능범위는 0.01-32 mg/dL이었다. ESR은 StaRRsed Auto-Compact (Mechatronics Manufacturing BV, Zwaag, the Netherlands)를 이용하여 Westergren 방법으로 분석하였으며, cESR은 환자의 헤마토크리트 값을 정상 헤마토크리트 값(45%)으로 나눈 후, ESR값을 곱하여 구하였다. 심근표지자(CK, CK-MB, Troponin-I)는 생화학분석기(Cobas e 411 analyzer; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 사용하여 전기화학발광면역법(electrochemiluminescent immunoassay)으로 분석하였다. 백혈구수와 호중구수는 자동혈액검사기기인 ADVIA 2120 (Bayer Diagnostics, Tarry-Town, NY, USA)를 이용하여 분석하였다.

3. 통계분석

자료의 정규분포 판정을 위하여 Kolmogorov-Smirnov 검정을 이용하였고, 정규분포를 이루면 결과값을 \bar{x} 평균값 \pm 표준편차로 표현하였고, 비정규분포의 경우 중앙값(범위)으로 표현하였다. 범주형(categorical) 자료는 비율로 표현하였다. 자료의 특성에 따라 모수분석 혹은 비모수분석을 사용하였다. pNGAL의 급성기반응 물질로서의 유용성과 72시간 동안 delta sCr에 대한 pNGAL의 평가는 receiver operating characteristic (ROC) 곡선 아래 면적(area under the ROC curve, AUC)을 구하여 판정하였다. 두 집단 간의 비교는 *t*-검정 혹은 Mann-Whitney *U* 검정을 이용하였고, 세 집단 간 비교는 일원배치분산분석 혹은 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. pNGAL농도와 여러 지표들 사이의 회귀분석은 SIRS군과 non-SIRS군에서 단변량 및 다변량 분석을 동시에 시행하였다. 통계분석은 SPSS v14.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고 *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. SIRS군과 non-SIRS군의 비교

SIRS군의 pNGAL 농도의 중앙값은 154 ng/mL로 대조군(62 ng/mL)과 non-SIRS군(86 ng/mL)의 농도보다 유의하게 높았다(각각 $P < 0.001$). 신기능지표인 eGFR, sACR, sCr, BUN은 SIRS군과 non-SIRS군 모두 대조군과 유의한 차이가 없었고, SIRS와 non-SIRS 두 군 사이에서도 유의한 차이가 없었다. 또한, 체질량지수, 수축기 및 이완기 혈압, 심근표지자도 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 hsCRP와 cESR은 SIRS군에서 non-SIRS군에 비하여 현저히 증가되어 있었다($P < 0.05$). SIRS군은 모든 염증성인자가 대조군에 비하여 높았으나, non-SIRS군은 hsCRP와 cESR만 대조군에 비하여 증가되어 있었다($P < 0.05$). 혈청크레아티닌 변화량은 SIRS군과 non-SIRS군 사이에 통계학적 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. pNGAL, eGFR, hsCRP, cardiac markers, and delta sCr values in the patient and control groups

	Patients (N=212)		Controls (N=27)
	SIRS group (N=63)	Non-SIRS group (N=149)	
pNGAL (ng/mL)	154 (15-1,300)*†	86 (27-664)†	62 (43-167)
Kidney function			
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	81.26 \pm 28.25	83.49 \pm 18.74	82.5 \pm 16.94
sACR	3.97 \pm 0.85	4.08 \pm 0.55	4.11 \pm 0.42
sCr level (mg/dL)	0.99 \pm 0.27	0.93 \pm 0.20	0.91 \pm 0.15
BUN level (mg/dL)	16.43 \pm 10.62	15.42 \pm 7.57	13.27 \pm 4.18
Delta sCr values (mg/dL)			
< 24 hr	-0.03 (-0.49-0.42)	-0.05 (-0.28-0.08)	NA
24-48 hr	-0.09 (-0.46-0.40)	-0.03 (-0.40-0.16)	NA
48-72 hr	-0.12 (-0.47-0.31)	-0.09 (-0.44-0.24)	NA
Cardiac markers			
CK level (IU/L)	89 (20-920)	98 (20-271)	109 (60-230)
CK-MB level (ng/mL)	2.75 (0.3-120.9)	2.65 (0.4-26.5)	3.15 (1.2-3.7)
Troponin-I level (ng/mL)	0.1 (0.1-6.4)	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.2)
Inflammatory parameters			
hsCRP level (mg/dL)	5.15 (0.02-34.9)*†	0.34 (0.02-18.3)†	0.06 (0.02-0.25)
Leukocytes ($\times 10^9/L$)	12.1 \pm 5.4*	8.1 \pm 2.9	7.4 \pm 1.5
Neutrophils ($\times 10^9/L$)	9.8 \pm 4.9*†	5.5 \pm 2.8	4.5 \pm 1.3
cESR (mm/h)	25.5 (0.5-121.3)*†	6.1 (0.2-26.9)†	4.3 (0.8-14.3)
Anthropometric parameters			
BMI (kg/m ²)	23.8 (16.2-31.8)	23.1 (20.1-27.7)	22.6 (18.7-26.2)
SBP (mmHg)	129.7 \pm 24.6	131.2 \pm 22.7	124.5 \pm 9.7
DBP (mmHg)	80.0 \pm 16.2	81.6 \pm 13.4	78.4 \pm 8.2

Data are expressed as \bar{x} mean \pm SD or median (range). * $P < 0.05$, SIRS group vs. controls; † $P < 0.05$, non-SIRS vs. controls; ‡ $P < 0.05$, SIRS group vs. non-SIRS group. Abbreviations: pNGAL, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; sACR, serum albumin/serum creatinine ratio; sCr, serum creatinine; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatine kinase; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; cESR, corrected erythrocyte sedimentation rate; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; NA, not applicable.

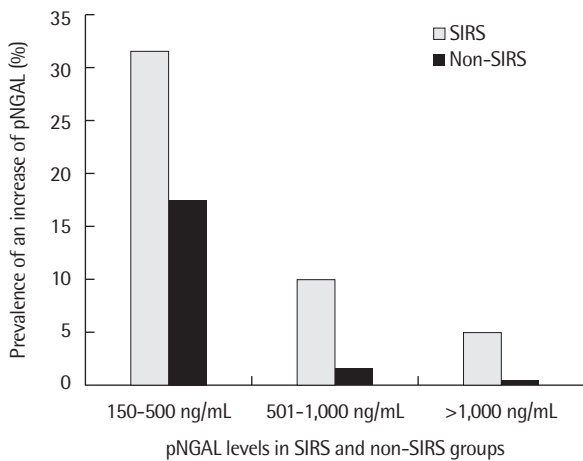


Fig. 1. The prevalence of an increase in pNGAL in SIRS and non-SIRS groups. The prevalence of pNGAL above the cutoff level (150 ng/mL) was significantly higher in the SIRS group than in the non-SIRS group ($P<0.001$). In particular, the proportion of patients showing pNGAL>1,000 ng/mL was 6.3% in the SIRS group, but no patient showed pNGAL>1,000 ng/mL in the non-SIRS group. Abbreviations: pNGAL, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

pNGAL이 150 ng/mL 이상 상승한 환자는 SIRS군에서 47.6% (30/63)였고, non-SIRS군에서는 20.1% (30/149)였다($P<0.001$). pNGAL의 각 농도에 따른 환자의 빈도를 Fig. 1에 나타내었다. pNGAL이 1,000 ng/mL 이상 증가한 환자는 non-SIRS군에서는 관찰되지 않았지만, SIRS군에서 6.3% (4/63)였다($P<0.001$).

2. 환자군에서 pNGAL과 hsCRP의 ROC 곡선

환자군에서 SIRS 진단인자로서 pNGAL과 hsCRP의 유용성을 ROC 곡선을 이용하여 비교하였다. pNGAL과 hsCRP의 AUC는 각각 0.725 (95% CI, 0.664-0.781), 0.749 (95% CI, 0.685-0.809)였고, 결정값은 각각 121 ng/mL (민감도 79.3%, 특이도 62.4%)와 2.57 mg/dL (민감도 58.3%, 특이도 84.2%)였다. pNGAL과 hsCRP의 비교에서 AUC차이는 0.024 (95% CI, 0.044-0.118, $P=0.375$)로 SIRS 진단 인자로서 두 표지자가 유사하였다(Fig. 2).

3. pNGAL과 여러 인자의 단변량, 다변량 회귀분석

HsCRP과 cESR의 값에 비하여 pNGAL 농도값이 15 ng/mL에서 1,300 ng/mL로 넓게 분포하고 있었기 때문에 값을 대수값 (logarithmic values, log-pNGAL)으로 변환한 후 회귀선을 구하였다. SIRS환자군에서 log-pNGAL과의 단변량 회귀분석에서 hsCRP가 가장 높은 표준화계수(β)를 보였고(0.602, $P<0.001$), cESR ($\beta=0.506$, $P<0.001$), sACR ($\beta=-0.413$, $P<0.001$) 순으로 높은 β 값을 보였다. β 값은 낮았지만, sCr, eGFR, BUN도 log-pNGAL과 통계학

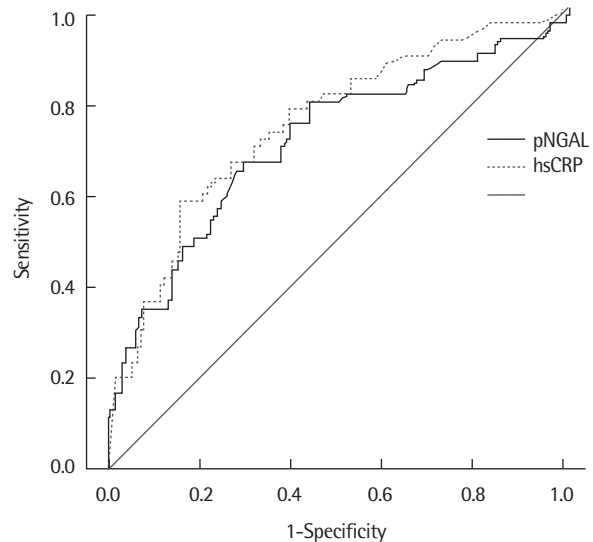


Fig. 2. Comparison of the ROC curve between pNGAL and hsCRP for the diagnosis of SIRS. The areas under the ROC curves (AUCs) for pNGAL and hsCRP were 0.725 (95% CI, 0.664-0.781) and 0.749 (95% CI, 0.685-0.809), respectively. No significant difference in the AUC was observed between the two parameters ($P=0.375$). Abbreviations: pNGAL, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein.

적으로 유의한 상관성이 있었다. 단변량 분석에서 pNGAL과 유의성을 보였던 변수들에 대하여 보정한 후, 시행한 다변량 회귀분석에서는 hsCRP ($\beta=0.546$, $P<0.001$), sACR ($\beta=-0.351$, $P<0.001$), eGFR ($\beta=-0.297$, $P=0.028$) 순으로 pNGAL과의 통계학적 유의성을 보였다. Non-SIRS 환자군에서 log-pNGAL은 단변량 분석에서 sCr, eGFR, hsCRP 등의 모든 변수에 대하여 유의한 상관성을 나타냈으나, 다변량 분석에서는 cESR ($\beta=0.452$, $P<0.001$), hsCRP ($\beta=0.441$, $P<0.001$), sACR ($\beta=-0.375$, $P<0.001$) 순으로 연관성이 높았다(Table 3).

4. pNGAL농도와 delta sCr 값

SIRS군에서 pNGAL이 delta sCr에 대하여 음의 변화와 양의 변화를 유의하게 판정하는지를 ROC 곡선으로 분석하였다. 유의한 양의 변화의 기준은 SIRS군에서 delta sCr값의 75백분위수에 해당하는 0.2 mg/dL를 초과하는 것으로 하였다. 24시간과 24-48시간의 양의 delta sCr 변화에 대한 pNGAL의 ROC 통계량에서는 유의성이 없었으나, 48-72시간의 양의 delta sCr변화에 대한 pNGAL의 AUC는 0.649 (95% CI, 0.542-0.746; $P=0.023$)로 SIRS군에서 pNGAL이 양의 delta sCr 변화의 진단인자로서의 유용성이 있었다. pNGAL의 결정값은 350 ng/mL였고, 이 결정값에서 민감도와 특이도는 각각 90.4%와 42.9%였다.

Table 3. Regression analysis of log-pNGAL as a dependent variable in SIRS and non-SIRS groups

	Univariate		Multivariate*	
	Standard B	P values	Standard B	P values
SIRS group (N=63)				
sCr	0.303	0.016	0.274	0.035
eGFR	-0.317	0.011	-0.297	0.028
sACR	-0.413	<0.001	-0.351	<0.001
hsCRP	0.602	<0.001	0.546	<0.001
cESR	0.506	<0.001	0.198	0.144
BUN	0.288	0.022	0.142	0.327
Non-SIRS group (N=149)				
sCr	0.297	<0.001	0.330	0.002
eGFR	-0.372	<0.001	-0.246	0.009
sACR	-0.482	<0.001	-0.375	<0.001
hsCRP	0.511	<0.001	0.441	<0.001
cESR	0.658	<0.001	0.452	<0.001
BUN	0.229	0.002	0.077	0.454

Logarithm-transformed values for pNGAL were used for regression analysis.

*Adjusted for sCr, eGFR, sACR, hsCRP, cESR, and BUN.

Abbreviations: sCr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; sACR, serum albumin/serum creatinine ratio; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; cESR, corrected erythrocyte sedimentation rate; BUN, blood urea nitrogen.

고찰

본 연구에서 저자들은 감염 및 염증질환 환자들을 대상으로 임상양상과 검사 소견에 근거한 표준지침에 따라, 환자군을 SIRS와 non-SIRS로 분류하여 각 군의 pNGAL 농도를 측정하고 이를 정상 대조군과 비교하였다. 정상대조군에 비하여 환자군에서 pNGAL 농도가 유의하게 상승되어 있었으며, 환자군 중에서는 SIRS군이 non-SIRS군에 비하여 pNGAL의 중앙값이 의미 있게 높았다. 그러나 신기능 지표와 심근표지자 및 delta sCr에서 SIRS군과 non-SIRS 군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

Martensson 등[16]은 SIRS 환자에서 pNGAL 농도의 중앙값이 111 ng/mL였고 급성신손상을 동반한 패혈쇼크 환자에서 216 ng/mL라고 보고하였다. 본 연구에서는 SIRS환자에서 pNGAL의 농도의 중앙값이 154 ng/mL로 이전의 연구보다는 높았는데, 이러한 결과값의 차이는 Martensson 등[16]의 연구에서는 10명의 SIRS 환자에서 방사면역분석법으로 얻은 결과이고, 저자들은 63명의 SIRS 환자에서 형광면역분석법으로 얻은 결과이어서 분석방법과 개체수의 차이에 기인하는 것으로 생각한다.

NGAL은 생쥐의 신장세포와 인간호중구과립에서 처음 발견되었는데 세포사멸(apoptosis)과 천천면역과 같은 다양한 기능에 관여한다[13]. 최근 연구에 의하면, 염증유발전사인자인 NF- κ B가 NGAL을 활성화시킨다는 것이 밝혀졌는데, 이것은 NGAL이 염증 반응에 중요하게 작용한다는 간접 증거이다[17]. 본 연구에서는 pNGAL이 결정값인 150 ng/mL 이상으로 상승한 환자의 빈도는 non-SIRS군에 비하여 SIRS군에서 약 2.4배 높았다. 특히 pNGAL이

1,000 ng/mL 이상 상승한 경우는 SIRS군에서만 관찰되었고, non-SIRS군에서는 관찰되지 않았다. 신장기능이 정상인 염증환자에서 pNGAL의 현저한 상승은 pNGAL이 염증반응에 밀접하게 관련되어 있다는 것을 의미한다.

급성신손상은 전체 입원환자의 약 11% 정도에서 발생하고 중환자의 경우 20-33%에서 나타난다[18, 19]. sCr 농도는 신장기능이 약 50%까지 손상될 때까지도 증가하지 않을 수 있고, 성별, 연령, 근육량, 간질환, 외상 등 신장 외적인 요인들에 영향을 받는다[20]. 신손상이 일어났을 경우 sCr이 상승하는 데 수 일이 걸리며, 신장기능 장애가 의심되는 경우에도 sCr이 정상일 수 있기 때문에 sCr은 급성기 신장기능을 평가하는 데 적합하지 않다[21]. 이에 비해 pNGAL은 신손상에서 sCr보다 일찍 상승하여 급성기신손상을 조기에 진단하는 데 유용한 것으로 보고된 바 있다[22].

Ronco 등[23]은 사구체기능의 소실은 없으면서 세뇨관손상만 있는 경우를 무증상 급성신손상(subclinical AKI)이라 하였고, 신세뇨관표지자가 양성되면서 sCr의 상승이 없는 경우로 기술하였다. 본 연구에서 sCr이 정상이면서 신세뇨관 표지자 중의 하나인 pNGAL이 상승된 경우가 SIRS군에서 47.6%였고, non-SIRS군에서는 20.1%였다. 이러한 결과는 pNGAL이 염증반응과 동반되어 상승했을 가능성을 암시하는 소견으로 생각된다.

본 연구에서 저자들은 pNGAL이 SIRS환자에서 다른 변수와 독립적으로 염증반응의 표지자로서의 역할을 하는지를 평가하기 위하여 다변량회귀분석을 시행하였다. 단변량분석에서 pNGAL과 유의성을 보였던 변수들에 대하여 보정한 후, pNGAL은 hsCRP와 유의한 상관관계를 보였다($r=0.546$, $P<0.001$). 저자들의 결과는 Wang 등[24]의 결과($r=0.202$, $P=0.007$)보다는 높았지만, Xu 등[25]의 결과($r=0.59$, $P<0.001$)보다는 낮았다. 이러한 차이는 Wang 등[24]의 경우, 평균BMI가 27.1 kg/m²이고, 평균 hsCRP가 0.22 mg/dL인 비만환자를 대상으로 하였고, 본 연구에서는 SIRS군에서 BMI 중앙값이 23.8 kg/m²이고 hsCRP의 중앙값이 5.15 mg/dL인 염증질환 환자를 대상으로 하였기 때문에 저자들의 결과에서 상관성이 더 높았던 것으로 생각된다.

저자들의 연구에서, SIRS군에서는 pNGAL이 hsCRP와 연관성이 높았으나, non-SIRS군에서는 hsCRP보다는 cESR과 연관성이 높게 나타났다. 본 연구에서 ESR을 헤마토크리트로 교정하기는 하였지만, ESR에 영향을 줄 수 있는 피브리노겐, 글로불린, 콜레스테롤, 알부민, 레시틴 등과 같은 혈장요인 들의 영향을 완벽하게 배제하지는 못하였기 때문에, non-SIRS군에서 이러한 혈장요인들의 영향이 있었을 가능성을 추정해 볼 수 있다.

본 연구에서 SIRS 진단을 위한 pNGAL과 hsCRP 간의 비교에서 ROC곡선의 AUC가 두 지표 간에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다는 점은 pNGAL의 예측력이 hsCRP와 필적할 정도

라는 의미로 해석할 수 있다.

Bachorzewska-Gajewska 등[26]은 신장기능이 정상인 환자에서 pNGAL이 sCr과 유의한 상관관계가 있다고 하였다($r=0.70$, $P<0.01$). 저자들의 연구에서도 SIRS환자와 non-SIRS 환자에서 pNGAL과 sCr농도 간에 통계학적으로 유의한 상관성이 관찰되었다.

일부 연구자의 보고에 의하면 pNGAL은 혈관조영술 후 약 2시간 후부터 유의하게 상승한 반면 sCr은 48시간까지 유의한 변화가 없었다고 하였다[26]. 이 보고는 저자들의 연구에서 pNGAL과 48시간까지의 delta sCr 간에 유의한 상관성을 찾을 수 없었던 것을 부분적으로 설명해 줄 수 있는 결과라고 여겨진다. 한편, 저자들의 결과는 pNGAL이 48-72시간 동안의 sCr 변화를 부분적으로 추정할 수 있을 것 같지만, SIRS군에서 delta sCr의 중앙값이 음을 나타낸 점은 pNGAL과 신손상 간의 관련성의 제한점을 반영한다고 생각된다. 더 많은 환자군을 대상으로 추가연구가 필요할 것으로 사료된다.

Xu 등[25]은 pNGAL이 세균감염과 바이러스감염을 구분하는 데 hsCRP보다 특이도와 민감도가 더 높다고 하였다. Fjaertoft 등[27]은 pNGAL이 세균과 바이러스에 의한 감염을 구분하여 주는데, 감염 25-48시간 후에 세균감염 환자의 83%에서 hsCRP가 증가되어 있었지만, pNGAL은 11%의 환자에서만 증가되어 있었다고 하였다. 이것은 pNGAL이 활동성세균감염이 진행되고 있을 때만 증가하기 때문일 것이라고 하였다. 그러나 본 연구에서는 환자군에서 세균감염과 바이러스 감염을 구분하여 조사하지 못하였기 때문에 감염 원인의 구분에 대한 pNGAL의 유용성을 평가할 수는 없었다. 향후 이 부분에 대한 좀 더 자세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 저자들은 pNGAL이 hsCRP와 비교하여 전신성염증질환 여부를 판단하는 데 어느 정도의 민감도를 보이는지를 살펴 보았다. pNGAL은 급성신손상이 없더라도 SIRS, 패혈증, 패혈쇼크에서 상승할 수 있으므로 패혈쇼크로 중환자실에 입원한 환자나 SIRS군에서는 급성신손상표지자로서 제한점이 있는 것 같다. 본 연구의 제한점은 pNGAL을 내원 시 1회에 한하여 측정하였다는 점이다. 입원 중 장기간 추적 조화와 퇴원 후 신기능의 변화에 대한 임상관찰을 추가 분석하였다면, 좀 더 정확한 연관성을 살펴볼 수 있었을 것으로 생각한다. 또한 염증의 중증도에 따라서, 정상군, SIRS군, 패혈증군, 패혈쇼크군으로 분류하여 결과를 비교 분석하지 못하였다. 본 연구에서는 명확히 패혈증으로 분류될 수 있는 개체수가 적었고, procalcitonin과 같은 표지자를 사용하여 패혈증군과 패혈쇼크군으로 계량화된 구분을 하지 못하였던 제한점이 있다.

결론적으로 pNGAL이 급성신손상의 중요한 표지자로 알려져 있지만, 저자들의 연구에 의하면 전신성염증질환 여부를 판단하는 데 hsCRP에 비견될 정도의 민감도를 보이는 염증관련인자로 생각된다. 감염 및 염증질환 환자에서 pNGAL의 측정은 48시간 이후의 sCr의 변화 양상을 추정하는 데 부분적으로 추가 정보를 얻을

수 있을 것 같지만, 향후 더 많은 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 본 연구는 염증성질환 환자에서 급성기반응물질과 혈청 크레아티닌(serum creatinine, sCr) 상승에 대한 지표로서 혈장 호중구젤라틴분해효소연관리포칼린(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 농도의 의의에 대하여 조사하였다.

방법: 전체 63명의 전신성염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)환자와 149명의 non-SIRS환자를 조사하였다. 혈장 NGAL (plasma NGAL, pNGAL) 농도는 형광면역법으로 분석하였다. sCr은 72시간 동안 매일 측정하였고 sCr농도의 상승 여부를 조사하였다. 고감도 C-반응성단백(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)은 라텍스비탁법을 이용하여 분석하였다.

결과: SIRS 환자에서 pNGAL의 중앙값은 154 ng/mL였는데, non-SIRS 환자군의 86 ng/mL과 정상대조군의 62 ng/mL보다 각각 유의하게 높았다($P<0.001$). SIRS 진단을 위한 pNGAL과 hsCRP의 ROC곡선 아래 면적(area under the ROC curve, AUC)은 각각 0.725 (95% CI, 0.664-0.781)와 0.749 (95% CI, 0.685-0.809)였고, 두 지표 간 AUC에 유의한 차이는 없었다($P=0.375$). 다변량 회귀분석에서 pNGAL의 대수값은 hsCRP ($\beta=0.546$, $P<0.001$)와 혈청알부민/sCr 비(serum albumin/sCr ratio, sACR) ($\beta=-0.351$, $P<0.001$)와 유의한 연관성이 있었다. SIRS군에서 48-72시간 동안, 양의 delta sCr에 대한 pNGAL의 AUC는 0.649 (95% CI, 0.542-0.746, $P=0.023$)였다.

결론: pNGAL은 전신성염증질환 여부를 판단하는 데 hsCRP에 비교될 정도의 민감도를 보이는 염증관련인자로 생각된다. pNGAL을 측정함으로써 전신성염증반응증후군 환자에서 48-72시간 동안 sCr 상승 가능성에 대한 추가적인 정보를 얻을 수 있을 것이다.

감사의 글

본 논문은 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었습니다.

REFERENCES

1. Flower DR, North AC, Attwood TK. Structure and sequence relationships in the lipocalins and related proteins. *Protein Sci* 1993;2:753-61.
2. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;16;432:917-21.
3. Clifton MC, Corrent C, Strong RK. Siderocalins: siderophore-binding

- proteins of the innate immune system. *Biometals* 2009;22:557-64.
4. Borregaard N and Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals* 2006;19:211-5.
 5. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-13.
 6. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11:R127.
 7. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1505-17.
 8. Wu J, Ding Y, Zhu C, Shao X, Xie X, Lu K, et al. Urinary TNF- α and NGAL are correlated with the progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med* 2013;6:1482-8.
 9. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:91-8.
 10. Sahinarlan A, Kocaman SA, Bas D, Akyel A, Ercin U, Zengin O, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011;22:333-8.
 11. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452-61.
 12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
 13. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.
 14. Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem* 2013;46:1414-8.
 15. Kim SS, Song SH, Kim IJ, Yang JY, Lee JG, Kwak IS, et al. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:251-7.
 16. Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, Martling CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010;36:1333-40.
 17. Fujino RS, Tanaka K, Morimatsu M, Tamura K, Kogo H, Hara T. Spermatogonial cell-mediated activation of an IkappaBzeta-independent nuclear factor-kappaB pathway in Sertoli cells induces transcription of the lipocalin-2 gene. *Mol Endocrinol* 2006;20:904-15.
 18. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1135-42.
 19. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* 2011;15:R128.
 20. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985;27:928-37.
 21. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011;26:29-40.
 22. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:89-94.
 23. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care* 2012;21;16:313.
 24. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007;53:34-41.
 25. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:125-31.
 26. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:295-6.
 27. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005;94:661-6.