

두경부 감염 환자에서 혈청 내 C-Reactive Protein의 변화

이주현* · 김진수 · 이상한 · 김철환*

경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, 대구파티마병원 구강악안면외과*

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2003;29:5-13)

THE CHANGES OF SERUM C-REACTIVE PROTEIN IN THE HEAD AND NECK INFECTION

Ju-Hyun Lee*, Chin-Soo Kim, Sang-Han Lee, Chul-Hwan Kim*

*Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Kyungpook National University
Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Daegu Fatima Hospital**

The purpose of this study is to determine the value of serum concentration of C-reactive protein(CRP) in comparison with ESR and leukocyte as the tools for diagnosis and follow-up study of infection. For this study, thirty-one patients with head and neck infection and thirty-two patients performed the orthognathic surgery were selected for experimental and control groups each other. we analyzed the blood sample daily to measure CRP, ESR and leukocytosis. The results of this study are as the following :

1. Serum C-Reactive Protein levels in the experimental group were higher than control group and the pattern of CRP changes continued to decline in both groups(P<0.001).
2. ESR changes in both groups were scattered without any special pattern.
3. Correlation between CRP and Leukocyte was higher than others(r=0.664, P<0.01).
4. In the Receiver Operating Characteristic(ROC) Curve of experimental group, rapid increase of CRP curve and Area under the curve(AUC) value, 0.774, indicate the high accuracy of estimation.
5. In experimental group, sensitivity of CRP, ESR, and Leukocytosis on recovery day were 83%, 17% and 71%.

Based on the results of this study, we could conclude that determination of CRP is more useful method to diagnosis and follow-up study of infection than other commonly used variables in oral and maxillofacial region.

Key words : C-Reactive Protein(CRP), Head and Neck Infection, Erythrocyte Sedimentation Rate(ESR), Leukocyte

I. 서 론

구강보건에 대한 관심이 있었음에도 불구하고, 구강악안면 영역의 감염은 여전히 입원치료를 요하는 심각한 질환중의 하나이다. 구강내의 각기 다른 위치에서 발생하는 감염은 매우 다양하게 진행하여 어떤 증례는 항생제 요법에 잘 반응하지만 다른 일부 증례는 치아의 발치나 구강 내 혹은 구강 외를 통한 절개 및 배농술과 같은 외과적 시술을 요하게 된다. 일반적인 감염의 지표로는 발열, 농형성, 백혈구 수, 그리고 적혈구 침강속도(ESR) 등이 사용되어왔는데, 이러한 지표들은 감염뿐만 아니라 다른

요인에 의해 영향을 받을 수도 있고, 그 변화가 빠르지 않다는 한계성이 있어 정확하고 객관적인 경과 관찰을 위한 지표가 요구되고 있다¹⁻³⁾.

1930년 Tillett와 Francis에 의해 처음 기술된 C-reactive protein(CRP)은 간세포에 의해 생성되고, cytokine(주로, Interleukin-6, Interleukin-1, transforming growth factor- β)에 의해 활성화되며 다른 호르몬 즉 insulin 등에 의해서는 하향조절된다^{4,5)}. 이러한 CRP는 급성 반응성 단백질(acute phase protein)으로서 자극이 발생한 이후 6-8시간 이내에 신속한 증가를 보이고, 자극이 소실된 이후에는 빠른 속도로 감소하여 다른 지표들에 비해 신속한 변화가 일어나는 것으로 알려져 있고, 정상인에서는 극소량(<0.5mg/dl)만이 존재하며 급성 자극 시 100배 이상 증가하므로 환자의 상태를 진단하고 경과 관찰에 효과적으로 사용되고 있다^{6,7)}.

면역학적으로 CRP는 보체나, cytokine, isozyme등과 함께 체액성(Humoral) 면역 중 자연(Innate) 면역을 담당하며 보체 경로를 활성화하고, 탐식세포의 기능을 조절하게 된다⁸⁾.

그 동안 여러 연구를 통해 특수한 상황 즉, 요로 감염, 폐렴, 감

이 주 현

701-600, 대구광역시 동구 신암동 302-1
대구파티마병원 구강악안면외과

Ju-Hyun Lee

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Fatima Hospital
302-1 Sinam-Dong, Dong-Gu, Daegu

Tel. : 053-940-7390 Fax : 053-954-7417

E-mail : dental@fatima.or.kr

염성 심내막염, 소아 감염 등에서 CRP가 감염의 진단과 경과관찰에 유용하다는 것이 보고되어왔지만^{8,11)}, 구강악안면영역에서의 연구는 아직 미진하다. 특히 대부분의 CRP에 관한 연구가 감염환자와 비감염환자 간의 차이를 기술하거나, 정도의 감염과 중등도 이상의 감염 간 차이만을 기술하고 있어, 외상 등의 영향을 배제하지 못하고 있다. 또한 대다수의 연구들이 백혈구 수나 중성구의 수, ESR등과 같은 양적 변수와 CRP를 비교할 뿐, 실제 임상에서 사용되고 있는 발열이나, 심장박동이상, 호흡수의 증가와 같은 질적 변수와 비교함으로써 CRP가 가지는 진단과 경과관찰에서의 기여도를 다룬 연구는 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 악안면 영역의 감염을 주소로 내원한 환자를 실험군으로 분류하고, 수술 전 특이 소견 없이 예정 수술(elective surgery)을 위해 입원한 환자 중 악교정 수술을 시행 받은 환자만을 대조군으로 구분하였다. 이렇게 함으로써 대조군에 무균

상태의 외상을 부여할 수 있게되어 감염과 관계없는 외상자체의 영향만을 고려하고자 하였고 두 군 사이의 CRP, ESR, 백혈구의 변화양상을 비교하여 감염환자에 있어 각각의 변수가 가지는 진단과 경과관찰에서의 기여도를 알고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구에서는 2001년 1월부터 2002년 10월까지 두경부 감염으로 구강악안면외과에서 입원치료를 했던 31명(남:18, 여:13)의 환자를 실험군으로 하였고, 악교정 수술을 받은 환자 중 전신적 질환이나 외상, 감염, 심장질환 등의 기왕력이 없는 32명(남:10, 여:22)의 환자를 대조군으로 하였다(Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics of Patients in the Experimental Group

Case	Age/ Sex	Involved Fascial Space ¹²⁾										Treatment				Systemic disease		
		tem	mas	pter	buc	pha	cani	sub- mand	sub- ment	sub- ling	periton	day#1	day#2	day#3	day#4			
1	71/M				○			○									Rem	
2	49/F							○									Ext	
3	20/F										○		I&D					
4	41/M							○			○		I&D					DM
5	72/F	○		○				○					I&D					HTN
6	06/F							○							I&D			
7	27/M				○			○							Rem			Liver ds
8	67/M							○	○									
9	47/F		○															
10	16/M										○		I&D					
11	34/F			○				○	○									
12	20/M			○				○	○				I&D					
13	17/M										○		I&D					
14	65/F							○	○	○			I&D Tra					
15	79/F		○					○	○				I&D					HTN
16	20/M				○			○							Rem			
17	73/F						○								I&D	Ext	Ext	CVA
18	58/M							○							Rem			
19	34/M			○									I&D					
20	58/M			○		○							I&D					
21	41/M	○	○	○		○							I&D Tra					
22	72/M	○			○								I&D					
23	38/M			○		○							I&D					
24	64/F										○							
25	24/M				○								Ext					
26	42/M			○		○		○	○				I&D Tra					DM
27	63/M						○									I&D		
28	28/F										○							
29	36/M				○			○							I&D		Ext	DM
30	72/F								○	○			I&D				I&D	HTN
31	73/F							○									I&D	COPD

tem: Temporal Space, mas: Submasseteric space, pter: Pterygomandibular space, buc: buccal space, pha: Pharyngeal space, submand: Submandibular space, subment: Submental space, subling: Sublingual space, periton: Peritonsillar space, cani: Canine space, AD: Admission Day, Rem: Removal of focus, Ext: Extraction, DM: Diabetes mellitus, HTN: Hypertension, CVA: Cerebrovascular accident, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

실험군은 입원 당일부터 페니실린계와 아미노글리코사이드계 항생제를 이용하여 경험적 항생제 요법을 시행하였고, 입원 후 3-4일경부터는 균배양 결과에 따라 항생제를 교체 투여하였다. 또한 Table 1에 기술된 것처럼 20명의 환자에서는 절개 및 배농술을 시행하였고, 4명의 환자에서는 골관 등의 감염원인을 제거하였으며, 2명의 환자에서 원인치의 발거와, 3명의 환자에서 기도확보를 위한 기관절개술을 시행하였다.

2. 연구방법

1) 채혈 및 측정

본 연구를 위해 실험군은 입원 당일부터 4일 동안, 대조군은 수술 전부터 수술 후 4일까지 매일 채혈하여 CRP와 ESR, 백혈구의 수를 측정하였으며, 이와 더불어 체온, 호흡수, 심장박동수, 혈압 등의 생징후를 기록하였다.

CRP는 TIA CRP S[®](일수제약 Co., Japan: 정상치<0.5mg/dl)를 이용하여 면역비탁법(turbidimetry assay)으로 측정하였으며, ESR은 TEST 1[®](ALIFAX Co., Italy: 정상치<30mm/hr)을 이용하여 정량적 모세관 측정법(Quantitative Capillary Photometry)으로 측정하였다.

2)통계분석

실험군과 대조군에서 날짜에 따른 CRP, ESR 및 백혈구 수에 대한 평균과 표준편차를 구하였고, 실험군의 최대 CRP와 대조군의 최대 CRP간의 차이를 Student's t-test를 통해 검증하였으며 상관분석을 통해 각각의 상관계수 및 회귀 직선을 도출하였고, 통계적 유의성을 검증하였다.

로지스틱(logistic) 회귀분석 및 카이제곱(chi-square)검정을 이용하여 대조군에 대한 실험군 각각의 변수를 유의확률 0.05에서 검정하고 odds ratio를 구하였으며, 설정된 로지스틱 모형의 예측 정확도를 지표로 평가하기 위해 Receiver Operating Characteristic(ROC) 곡선을 이용하여 곡선아래의 면적으로 평가하였다.

부가적으로 실험군에서 생징후에 따른 질적 변수의 평가를 위해, Systemic Inflammatory Response Syndrome(SIRS)이 2일 연속 나타나지 않을 때 이 환자는 회복되는 것으로 보아 SIRS가 나타나지 않은 첫 날을 회복일로 정의하고 회복일에서 CRP, ESR, 백혈구 수치가 전날에 비해 20%이상의 감소를 보이고, 2일 연속 감소할 때 진성 회복(True Recovery)이라 평가하며, 그렇지 않은 경우

를 가성 회복(False Recovery)라 정의하여 감염군 내에서의 각 혈액 검사치가 가지는 민감도(Sensitivity)를 측정하였다.

측정된 혈액검사 수치 중 로지스틱 회귀분석은 Window용 SAS Enterprise Mine 버전 4.0을 이용하였으며, 나머지 분석은 SPSS 10.0을 통해 통계처리 하였다.

III. 연구결과

1. 실험군 및 대조군에서 CRP, ESR, 백혈구의 변화

실험군의 평균값 비교에서는 CRP, ESR, 백혈구 모두 입원 첫날부터 입원 4일까지 감소하는 양상을 나타내었으며, CRP와 백혈구에서 ESR에 비해 더 급격한 감소를 보였다. 실험군의 전체 데이터에서, CRP와 Leukocyte는 감염이 계속 지속되었던 몇몇 증례를 제외하고는 전체적으로 입원 시부터 입원 4일째까지 지속적인 감소경향을 보여주고 있지만, ESR의 경우 증가와 감소가 일정한 경향이 없이 나타났다(Table 2, Fig. 1).

대조군에서 수술 전 각 변수의 값은 정상치에 준하는 수치였고(CRP; 0.3 ± 0.2 mg/dl, ESR; 9.1 ± 8.0 mm/hr, Leukocyte; $6.1 \pm 1.2 \times 10^6$ cells/mm³), CRP와 Leukocyte는 수술 후 첫날 증가하였다가 2일째부터 감소하는 경향을 보여주었고 ESR의 경우는 특정한 경향 없었다(Table 3, Fig. 2).

실험군에서 입원시의 평균 CRP는 10.5 ± 6.9 mg/dl로 대조군의 4.8 ± 2.5 mg/dl에 비해 큰 값을 나타내었고 통계적으로 유의하였다($P < 0.001$). 대조군의 CRP는 수술 후 4일경 정상치를 회복했지만 실험군의 CRP는 입원 4일경 3.6 ± 4.2 mg/dl로 정상치보다 높은 값을 나타내었고, 감소 양상에는 차이가 없었다(Fig. 3-A). ESR에서는 실험군과 대조군의 수치가 큰 차이를 보이고 있었지만, 대조군에 있어 날짜에 따른 차이를 보이지는 않았다(Fig. 3-B). 백혈구 수에 있어 CRP, ESR과는 다르게 대조군에서 더 높은 수치를 나타내었고 동일한 감소 양상을 나타내었으며, 4일경 동일한 평균값을 나타내었다(Fig. 3-C).

2. 각 변수간의 상관관계

세 변수 모두 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났고, CRP와 백혈구 간의 상관관계수가 0.664로 가장 높은 상관관계를 나타내었고, ESR과 백혈구가 0.263의 상관계수를 나타내어 가장 낮은 상

Table 2. Data of Experimental Group(mean±SD)

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
CRP(mg/dl)	10.5±6.9	8.9±6.6	5.3±5.0	3.6±4.2
ESR(mm/hr)	62.9±40.7	61.9±33.7	54.7±33.4	48.6±35.0
Leukocyte (x10 ⁶ cells/mm ³)	11.7±3.4	9.8±3.4	8.1±3.2	7.2±3.3

CRP:C-reactive protein, ESR:Erythrocyte Sedimentation Rate

Table 3. Data of Control Group(mean±SD)

	Pre-op	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
CRP(mg/dl)	0.3±0.2	4.8±2.5	3.1±1.8	1.3±0.8	0.7±0.5
ESR(mm/hr)	9.1±8.0	8.7±7.9	9.7±7.2	8.9±7.0	8.4±8.4
Leukocyte (x10 ⁶ cells/mm ³)	6.1±1.2	13.7±2.7	11.5±2.8	9.0±2.1	7.2±1.6

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

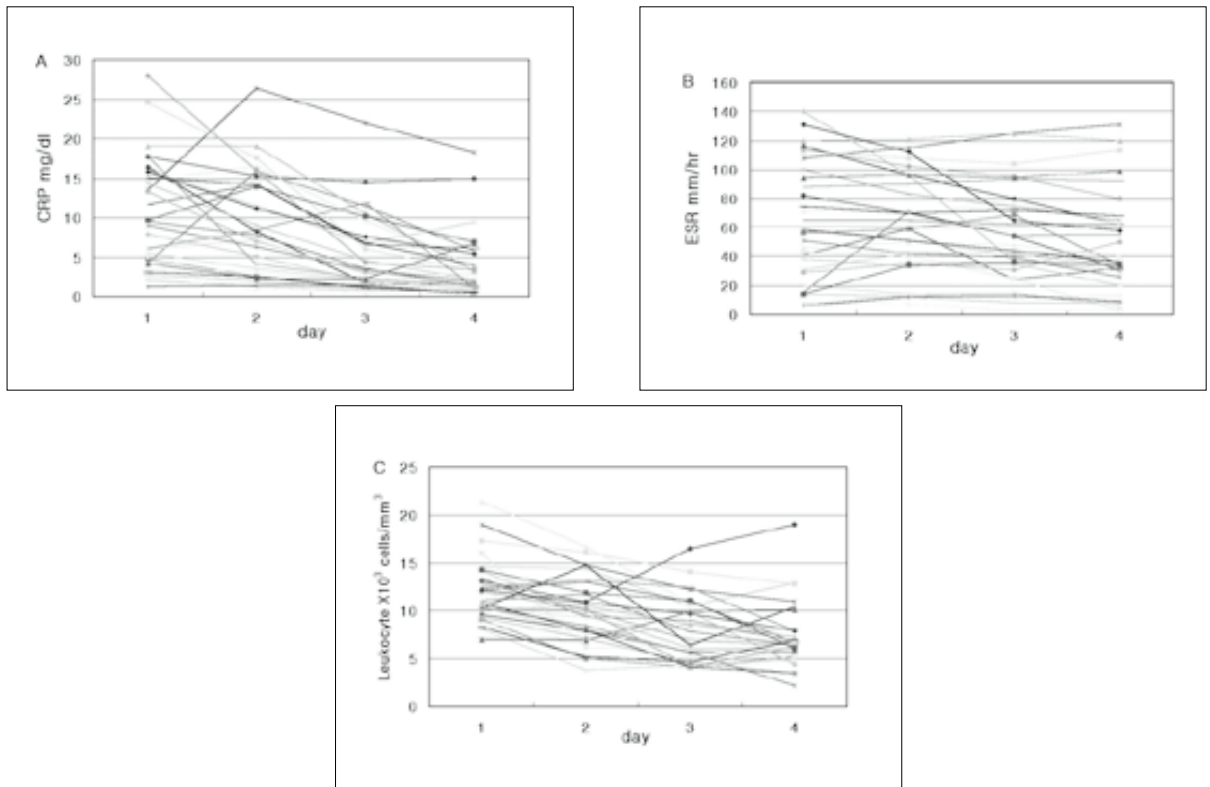


Fig. 1. Changes of CRP(A), ESR(B), and Leukocyte(C) (1-4: Admission Day 1-4)

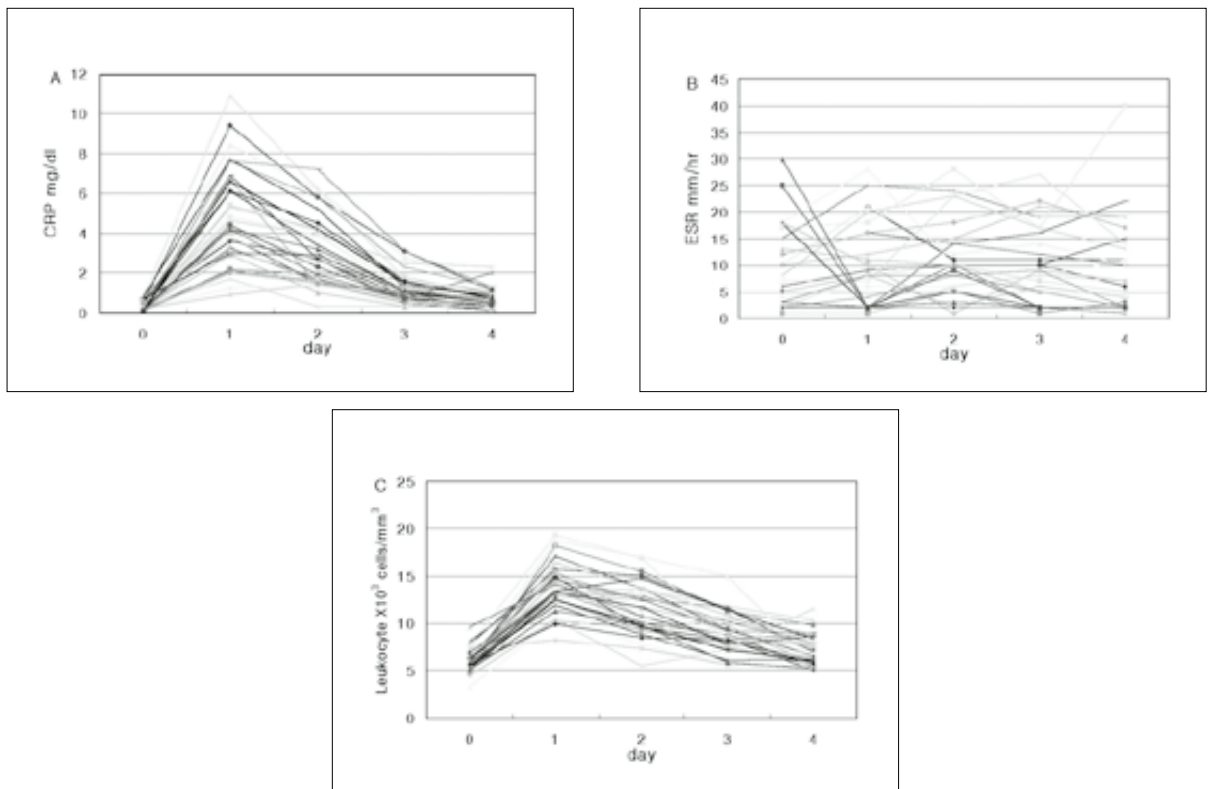


Fig. 2. Changes of CRP(A), ESR(B), and Leukocyte(C) (0:Preoperative, 1-4: Postoperative Day 1-4)

관관계를 보였으며, 변수 모두에서 유의확률이 0.01보다 작은 값을 나타내어 그 차이가 유의하였다(P<0.01)(Table 4, Fig. 4).

3. 실험군에서의 Receiver operating characteristic(ROC) Curve

실험군에서 로지스틱 회귀분석 결과 CRP, ESR, 백혈구 수치에 대해 회귀계수 및 odd's ratio를 구할 수 있었다. CRP의 경우 회귀계수가 0.5988로 나머지 2가지 요인들의 수준이 일정할 때 CRP의 증가가 감염을 시사할 확률이 $\exp(0.5988)=1.820$ 배만큼 높게 나타나는 것으로 추정되었고, ESR은 큰 영향이 없었으며, 백혈구의 경우는 회귀계수가 음의 값을 가지고 오즈비가 1보다 작은 값을 가지므로 대조군과 비교해서는 감소방향으로 영향을 미치는 것으로 나타났다(Table 5).

설정된 로지스틱모형의 예측정확도를 도표로 평가하기 위해 설정된 ROC curve에서 분류기준값(cut-off value)의 변화에 따라 CRP 곡선의 증가가 빠르게 나타나고, 곡선의 아래면적(AUC: Area Under the Curve)이 0.744로 높은 값을 나타내어 예측 정확도가 높다고 판단된다(Fig. 5).

4. 실험군에서 회복일(Recovery day)에 각 변수의 민감도(specificity)

입원 당시에 SIRS를 나타낸 환자는 22명(71%)이었다. 연구가 시행된 4일 이내에 회복 및 회복일을 정의 할 수 없었던 7명의 환자를 제외하고 24명에서 변수에 따른 민감도를 측정하였다. CRP의 경우, 총 24명 중 20명의 환자에서 양성으로 나타나 83%의 민감도를 나타내었고, ESR에서는 4명이 양성으로 나타나 17%의 민감도

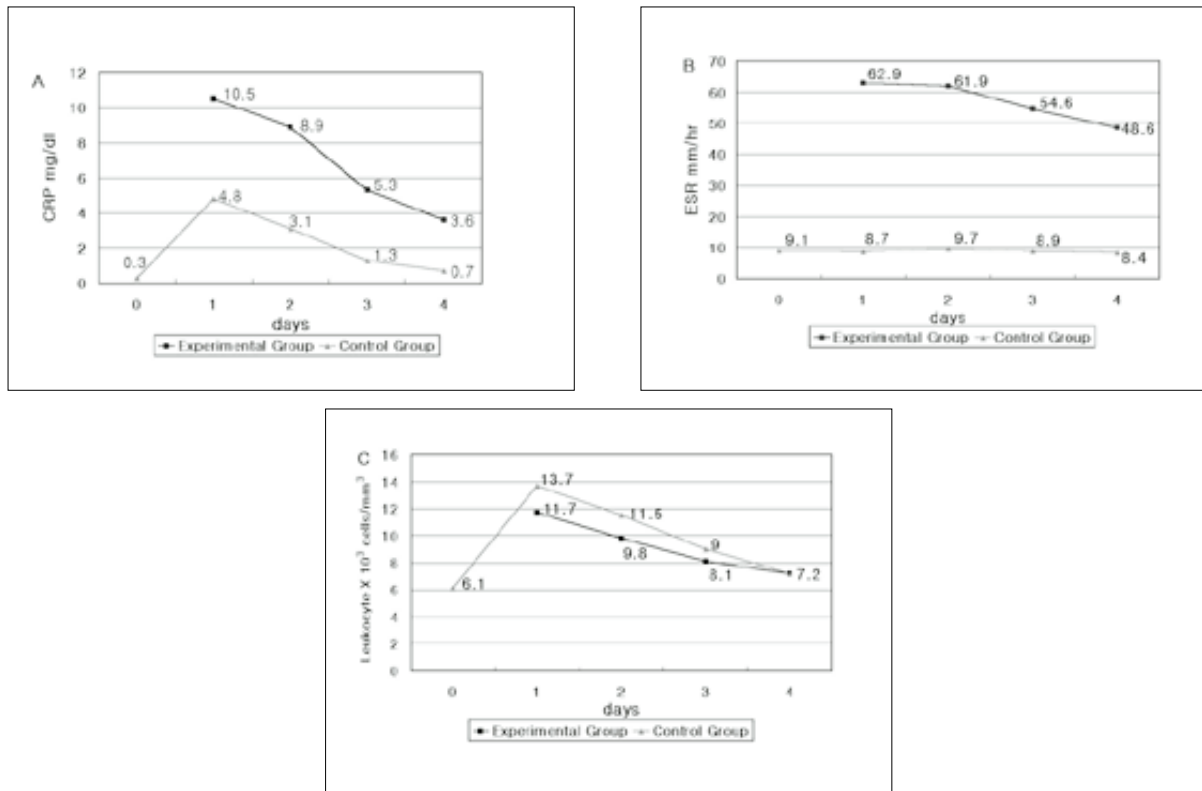


Fig. 3. Changes of mean CRP(A), ESR(B), and Leukocyte(C) level in experimental and control groups (0; preoperative, 1-4; postoperative day 1-4 or admission day 1-4)

Table 4. Correlations between CRP, ESR and Leukocyte

	CRP vs ESR	ESR vs Leukocyte	Leukocyte vs CRP
coefficient of correlation(r)	0.505	0.263	0.664

Table 5. Multiple Regression Analysis in the Experimental Group

	Regression Coefficient Estimate	Pr>Chi-square	Odds Ratio Estimates
CRP	0.5988	0.0088	1.820
ESR	0.0808	0.0039	1.084
Leukocyte	-0.4015	0.0056	0.669

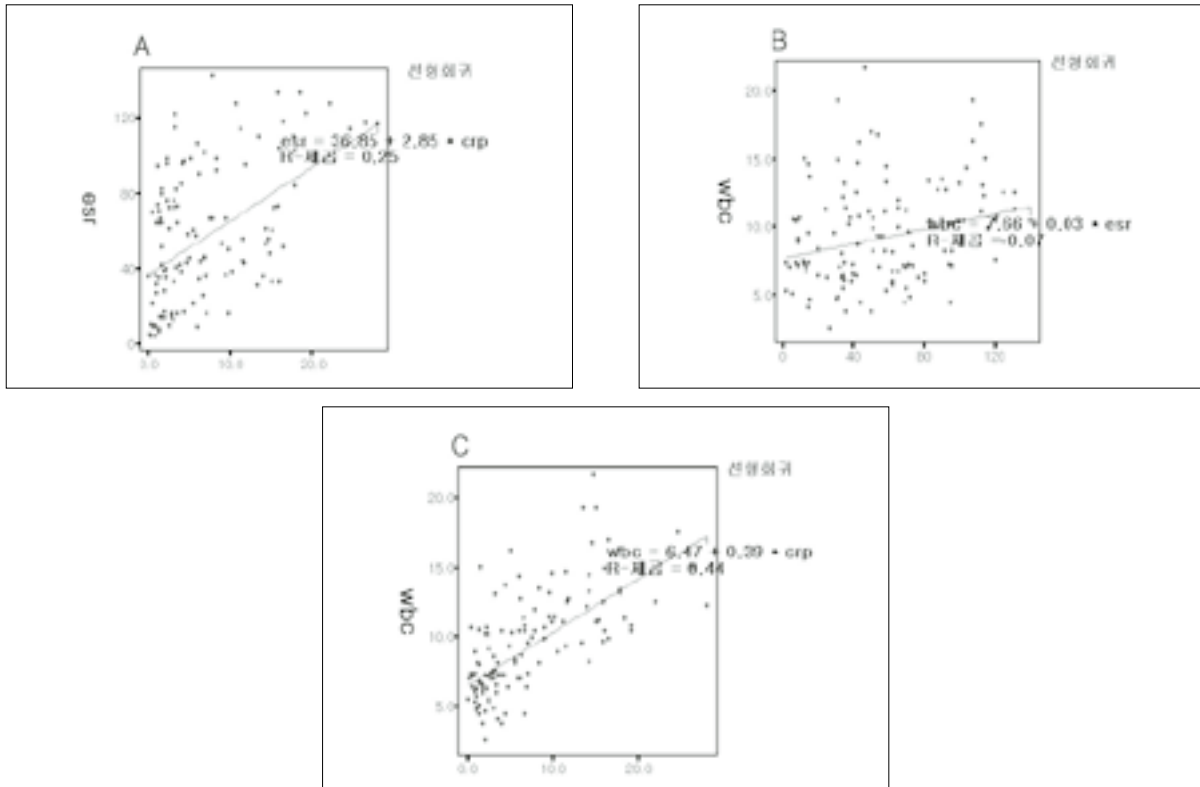


Fig. 4. Correlations between variables.
 A. CRP vs ESR, B. ESR vs Leukocyte(WBC),
 C. CRP vs Leukocyte(WBC)

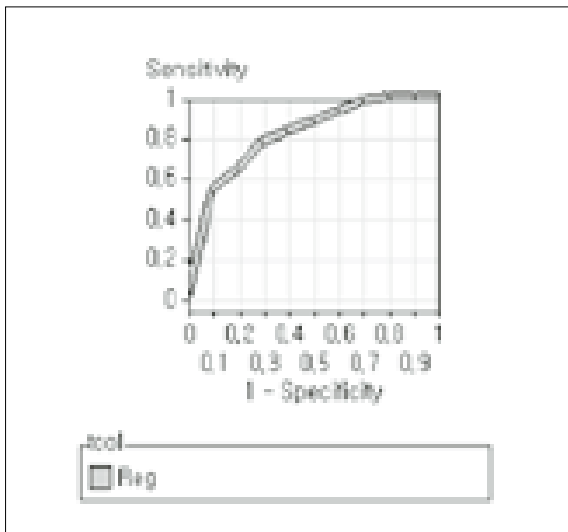


Fig. 5. Receiver operating characteristic curve for C-reactive protien

Table 6. Sensitivity of each Variables in Experimental Group

	CRP	ESR	Leukocyte
True Positive	20	4	17
False Positive	4	20	7
Sensitivity	83%	17%	71%

IV. 고 찰

구강악안면 감염환자를 진단하고 치료하는데 있어 몇 가지 어려움에 봉착하게 되는데 이는 외상이나 다른 병적 상태와 혼재되어 있는 경우 진단하기가 어렵다는 점과, 감염으로 진단되어 항생제 치료나 다른 외과적 치료를 시행한 경우 지속적인 감염이 있는지 혹은 회복되고 있는지 판단하기가 어렵다는 것이다¹³⁾. 이런 임상적 판단을 위해서 발열, 농형성, 백혈구의 증가, 그리고 적혈구 침강속도(ESR) 등이 사용되어왔지만 감염에 대한 특이도 (specificity)와 민감도(sensitivity)가 낮아 더 정확하고 객관적인 지표가 요구되어 왔으며, 최근 급성 반응성 단백질인 CRP의 사용이 증가되고 있는 추세이다¹³⁾.

임상에서 CRP는 1) 알려진 세균감염을 가진 환자에 있어 항생제 치료에 대한 반응관찰¹³⁻¹⁵⁾, 2) 양막이 조기에 파열된 산모에 있어서 자궁 내 감염의 조기 진단¹⁶⁾, 3) 전신적인 루푸스나 궤양성 대장염을 가진 환자에서 급성 감염 여부의 판단, 4) 류마티스 관

도를, 백혈구에서는 17명의 환자에서 양성으로 나타나 71%의 민감도를 나타내었다(Table 6).

절염 환자에서 사용된 약에 대한 반응과 병의 활성도에 대한 측정^{17,18)}, 5) 수술 후 환자에 있어 합병증을 조기에 발견^{19,20)}, 6) 골수 이식환자에서 감염과 이식편대숙주반응(GVHD)을 구별²¹⁾하는 등 6가지 경우에 유용하게 이용되고 있다⁶⁾. 이 중 구강악안면의 과 영역에서는 첫 번째와 다섯 번째 경우, 즉 세균감염환자에 있어서 경과관찰을 위해 사용되거나, 수술 후 환자의 합병증을 조기에 발견하기 위해 주로 사용되었다. 이러한 이유로 CRP의 연구 또한 2가지 방향으로 전개되었는데, 하나는 대조군 없이 감염 환자 내에서 CRP를 ESR 등의 다른 변수와 비교하거나, 혹은 감염 군과 비감염군으로 나누거나, 집중치료실(ICU)에 입원을 요했던 심한 감염과 일반 병실에 입원했던 정도의 감염군으로 나누어 접근하는 방식이었다^{20,22-24)}. 그리고 다른 하나는 외상 환자(수술에 의한 외상과 기타 사고에 의한 외상을 모두 포함하여)에서 지속적인 CRP 측정을 통해 술 후 합병증으로 감염이 되는지 여부를 비교한 것이다^{19,25)}. 본 연구는 실험군과 대조군의 설정에서 지금까지 진행되어왔던 연구와 차이를 두고 있다. 실험군을 감염환자로 둔 것은 기존의 연구와 동일하지만, 대조군을 예정수술을 위해 내원 했던 약교정 수술 환자로 둔 것은 기존의 연구와 차이가 난다. 대조군을 약교정 환자군으로 두는 것은 일반 외상환자의 경우, 외상과 동시에 감염을 동반하는 경우가 많아 외상 환자군이 외상만을 대표하지 못하고 감염이라는 다른 요인이 혼재되기 때문이다. 특히 안면 열상은 직접적으로 세균에 노출되고, 안면골절의 경우 치주인대 공간을 통해 구강 내 세균에 접촉하게 되므로 감염을 배제할 수 없게 된다. 약교정 수술은 안면골에 임의로 골절을 시행한 것과 유사한 효과를 나타내면서도 무균 술식을 시행하기 때문에 상대적으로 감염의 영향을 피할 수 있다.

실험군에서 변수들을 보면, CRP와 백혈구는 감염이 지속되었던 증례를 제외하고는 지속적인 감소양상을 나타내었고, ESR은 일정한 경향이 없었다. ESR의 수치가 일정한 경향이 없는 것은 다른 요인에 의해 영향을 받을 가능성이 많고 증가와 감소가 상당히 느린 속도로 일어나기 때문으로 사료된다. ESR은 빈혈이나 hyperglobulinemia 혹은 임신 같은 직접 염증과 관련이 없는 때도 나타날 수 있고, 검사실의 온도, 채혈 시 사용된 항응고제의 양 등에 의해 영향을 받게되며 자극이 사라진 후 수주까지 비정상적인 증가로 있을 수 있다. 이 외에도 ESR은 CRP와 달리 정상범위가 있고, 이것이 비정상치의 범위와 차이가 얼마되지 않으므로 해석이 애매한 경우가 생기게 된다²⁶⁻²⁸⁾.

실험군에서 입원 후 절개 및 배농술이나 원인 및 원인치의 제거, 기관절개술을 시행하였지만, 이러한 외과 술식에 의한 외상에도 불구하고 CRP와 백혈구는 지속적인 감소 추세를 보였다. 이는 1991년 Tateyuki가 시행한 연구와 일치하는데²⁹⁾, 그는 하악 골절 환자에서 술 전과 술 후를 나누어 CRP의 변화를 보고하였다. 감염이 동반되지 않은 일반적인 하악골 골절 환자에서는 술 전에 비해 술 후 CRP 수치가 증가하여 술 후 2일경 최대치를 나타낸 것에 비해, 하악골 골절 후 감염이 있었던 환자에서는 수술에 의한 외상과 관계없이 수술 후 CRP의 지속적인 감소를 보였다. 본 연구에서도 실험군과 대조군을 비교했을 때 실험군의 최대 CRP 값이 대조군에 비해 2배 이상 큰 값을 나타내었다

($P<0.001$). 비록 CRP가 비특이적 단백질로 그 절대치를 두고 외상군과 감염군을 구분한다는 것은 어려움이 있겠지만, CRP가 외상에 의해서보다 감염에 있어 더 높은 수치를 나타내는 것으로 보인다. 외상환자의 초진시 채혈된 검체에서 CRP가 비정상적으로 높은 수치를 나타낸다면, 이러한 환자는 감염에 의해 영향받을 가능성이 높기 때문에 환자의 경과관찰에 유의해야하며, 만약 지속적인 CRP의 증가가 관찰된다면 다른 부가적인 시술을 고려해야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 환자가 회복되었는지를 알기 위한 기준으로 Systemic Inflammatory Response Syndrome(SIRS)의 유무를 이용하였다. 환자가 감염으로부터 회복되었다고 정의 할 수 있는 기준은 논란의 여지가 있을 수 있고, 특히 임상에서 이용될 때는 판단이 애매할 수 있다. 1992년 미국흉부외과학회(American College of Chest Physicians)는 SIRS, sepsis, severe sepsis, septic shock, multiorgan dysfunction syndrome으로 감염의 제반 증상들을 구분하고 정의하였으며 현재 이 분류가 널리 사용되고 있다^{23,30)}. 이 분류에 따르면 SIRS는 체온이 38도 이상이거나 36도 이하일 때, 심장 박동수가 분당 90회 이상일 때, 호흡수가 분당 20회 이상이거나 동맥혈내의 이산화탄소 분압이 32Torr 이하일 때, 백혈구가 12,000 cells/mm³ 이상이거나 4,000 cells/mm³ 이하일 때의 4가지 기준 중 2가지 이상인 경우로 정의된다. 감염의 심한 정도의 질적 변수를 양적 변수로 전환시키기 위한 많은 시도가 있었는데 입원 시에 측정된 APACHE II³¹⁾나 ASA³²⁾, McCabe³³⁾ 등의 scoring system을 사용한 연구가 있고, 집중치료실(ICU)에 입원한 날의 수를 계산하거나, 총 입원 일로 정량화 한 연구도 있다^{6,34,35)}. 그러나 scoring system을 이용한 경우 그 system 자체의 정확도에 대한 의문이 남게 되고, 입원일 수로 정량화 한 경우도 감염의 정도 이외에 다른 요인이 혼재될 가능성이 많다. 이에 본 연구에서는 SIRS가 연속 2일 나타나지 않을 때 회복이라고 정의하고 그 첫날을 회복일로 정의하여, 이 날 각각의 변수가 전날의 수치에 비해 20%이상 충분히 민감하게 변화하는 지를 측정하여 민감도(sensitivity)를 측정했다. 결과, CRP의 민감도가 83%로 가장 높은 수치가 나타났고, 백혈구가 71%, ESR이 17%의 민감도를 보였다. ESR에서 낮은 수치가 나온 것은 ESR이 천천히 변화해서 회복일에 충분한 변화를 보여주지 못했기 때문이라고 사료되며 CRP가 다른 변수에 비해 빨리 반응하고 충분한 양의 변화를 보여주어 높은 민감도 수치를 나타내었다고 생각된다^{6,7)}. 또한 ESR이나 백혈구 수치의 경우 정상인 경우에도 혈액 내에 상당량이 존재하지만 CRP의 경우는 정상인에 있어서 0.5mg/dl 이하의 소량만이 존재하기 때문에 전날과 비교한 %의 변화에 있어서 더 민감한 변화를 보일 수 있다고 보여진다.

CRP는 6시간이내에 즉각적인 증가를 이루고 8시간마다 2배로 증가하며 약 50시간 정도에 최고치를 나타내는 것으로 보고되고 있다^{6,7,26,36,37)}. 그러나 본 연구에서는 대조군의 CRP 변화가 수술 후 첫날 가장 높은 값을 나타내었고, 2일경부터는 지속적인 감소추세를 보여주어 기존의 연구와 차이를 보이고 있다. 기존의 연구는 토기에 내독소(endotoxin)를 투여한 이후에 용량에 따라 나타나는 CRP의 변화를 보고한 논문과 예정수술을 시행했던 환자에

있어서 CRP의 변화를 보고한 논문으로 구분된다. 본 연구에서 다른 연구들과는 달리 더 빠른 CRP의 증가와 감소를 보인 것은 먼저 기존의 연구가 토끼에서 이루어졌기 때문에 토끼와 사람 사이의 차이를 고려할 수 있고, 악안면영역의 특수성을 고려할 수도 있으며, 일부 연구가 담낭염과 같은 수술전의 감염과, 하악 골 골절 같은 수술전의 외상을 포함하고 있어 CRP가 더 장시간 증가될 수도 있었으리라 사료된다^{27,29}. 추후 부가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

CRP에 부가하여 연구되고 있는 급성 반응성 단백으로는 alpha-1 glycoprotein, fibrinogen 등이 있고 cytokine 중 TNF-alpha와 IL-6, IL-8가 있다. CRP와 IL-6, alpha-1 glycoprotein을 비교한 Fassbender²⁰ 등의 연구에 의하면 병원 내 감염의 진단에 있어 CRP는 85%의 민감도와 83%의 특이도를 나타내어 특이도에 있어서 alpha-1 glycoprotein과 IL-6의 각각 84%와 97%보다 낮은 수치를 나타내었지만, 민감도에 있어서 다른 두 변수의 민감도 69%보다 높은 수치를 나타내어서, CRP가 IL-6보다 민감도에서는 우수하지만 특이도에서는 IL-6가 우수하며, alpha-1 glycoprotein은 특이도에서 CRP와 차이가 없고 민감도에서 CRP가 우수하다고 보고하였다. 또한 이러한 다른 검사의 경우 검사 시간이 많이 소요되고 검사비용이 높아 임상적 적용에 제한점이 있다. CRP는 다른 급성 단백질이나 cytokine 보다 민감도에서는 우수하지만 특이도에서는 낮은 수치를 나타내어 추후 CRP와 어떤 검사를 동시에 시행했을 때 최대의 특이도와 민감도가 동시에 얻어지는지에 대한 연구가 필요하리라 사료된다^{20,24,27}.

V. 요약

본 연구의 목적은 두경부 감염 환자에서 적혈구침강속도(ESR), 백혈구와 비교해 혈장 내 C-Reactive Protein(CRP)이 가지는 진단과 경과관찰에서의 기여도를 아는 데 있다. 본 연구를 위해 31명의 감염환자를 실험군으로, 32명의 악교정 수술 환자를 대조군으로 설정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험군에서의 C-Reactive Protein(CRP)은 대조군의 CRP에 비해 더 높은 수치를 나타내며 감염이 지속되었던 증례를 제외하고는 지속적으로 감소하는 경향을 나타내었다($P < 0.001$).
2. ESR은 실험군과 대조군에서 모두 일정한 경향이 없었다.
3. 각 변수간의 상관관계는 CRP와 백혈구가 상관계수 0.664로 가장 높은 양의 상관관계를 나타내었다($r = 0.664$, $P < 0.01$).
4. 설정된 ROC curve에서 분류기준값(cut-off value)의 변화에 따라 CRP 곡선의 증가가 빠르게 나타나고 측정된 곡선의 아래 면적(AUC: Area Under the Curve)이 0.744로 높은 값을 나타내어 예측의 정확도가 높다고 판단된다.
5. 실험군에서 회복일(recovery day)에 각 변수의 민감도는 CRP가 83%, ESR이 17%, 백혈구가 71%로 나타났다.

이상의 연구로 미루어 볼 때, 두경부 영역에서 CRP는 감염을 진단하고 경과관찰을 하는데 있어 ESR이나 Leukocyte에 비해 더 민감하게 환자를 감시(monitoring)할 수 있는 유용한 검사라고 사료된다.

참고문헌

1. Young EW, Johnson WT, Lundin R: Evaluation of treatment provided patients hospitalized with orofacial odontogenic infection: A retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59:28-33.
2. Haug RH, Hoffman MJ, Indresano AT: An epidemiologic and anatomic survey of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;49:976-982.
3. Krishnan V, Johnson JV, Helfrick JF: Management of maxillofacial infections: A review of 50 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;51:868-874.
4. Tillett WS, Francis T: Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561-571.
5. Du Clos TW: Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000;32:274-278.
6. Young B, Gleeson M, Cripps AW: C-reactive protein: A critical review. *Pathology.* 1991;23:118-124.
7. Pepys MB: C-reactive protein fifty years on. *Lancet.* 1981;1:653-656.
8. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D: Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr.* 1995;154:138-144.
9. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA: C-reactive protein: A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995;108:1288-1291.
10. Mayer AD, McMahon MJ, Bowen M: C-reactive protein: an aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol.* 1984;37:207-211.
11. Franz AR, Kron M, Pohlandt F: 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;18:666-671.
12. Grondinsky M, Holyoke EA: The fasciae and fascial spaces of the head and adjacent region. *Am J Anat.* 1938;63:367.
13. Remy JL, Vuagnat A, Ract C: Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: Value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med.* 2002;30:529-535.
14. Clyne B, Olshaker JS: The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17:1019-1025.
15. Terregino CA, Lopez BL, Karras DJ: Endogenous Mediators in emergency department patients with presumed sepsis: Are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Ann. Emerg. Med.* 2000;35:26-34.
16. Evans MI, Hajj SN, Devoe LD: C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;13:648-652.
17. Dawes PT, Fowler PT, Clarke S: Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol.* 1986;25:44-9.
18. Kim ID, Lee SY, Kim PT: A diagnostic value of C-reactive protein in acute bacterial infection of bone and joint. *J of Korean Orthop Assoc.* 1986;21:39-46.
19. Mustard RA Jr, Bohnen JMA, Haseeb S: C-reactive protein levels predict postoperative septic complications. *Arch Surg.* 1987;122:69-73.
20. Fassbender K, Pargger H, Muller W: Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: Diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit care Med.* 1993; 21:1175-1180.
21. Saarinen UM, Strandjord SE, Warkentin PI: Differentiation of presumed sepsis from acute graft-versus-host-disease by C-reactive protein and serum total IgE in bone marrow transplant recipients. *Transplantation.* 1987;44:540-6.
22. povoa P, Almeida E, Moreira P: C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Inten Care Med.* 1998;24:1052-1056.
23. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, and septic shock: incidence, morbidities, and outcomes in surgical ICU patients. *Inten Care Med.*

- 1995;21:302-309.
24. Ylijoki S, Suuronen R, Jousimies-Somer H: Differences between patients with or without the need for intensive care due to severe odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:867-872.
 25. Fischer CL, Gill C, Forrester MG: Quantitation of acute-phase proteins postoperatively: Value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol.* 1976;66:840-846.
 26. Dawson JB: A simple, standard, erythrocyte sedimentation rate. *Lab Med.* 1972;35-37.
 27. Gewurz H, Mold C, Siegel J: C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Int Med.* 1982;27:345-372.
 28. Lee SY. C-reactive protein: Clinical laboratory medicine, 5th ed. 628
 29. Iizuka T, Lindqvist C: Changes in C-reactive protein associated with surgical treatment of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;49:464-467.
 30. Williams, Wilkins: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874.
 31. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP: Apache II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-829.
 32. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL: ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology.* 1978;49:239-243.
 33. McCabe WR, Jackson GG: Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110:847-855.
 34. El Hassan BS, Peak JD, Whicher J: Acute phase protein levels as an index of severity of physical injury. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990;19:346-349.
 35. Peters ES, Fong B, Wormuth DW: Risk factors affecting hospital length of stay in patients with odontogenic maxillofacial infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:1386-1391.
 36. Anderson HC, McCarty M: The occurrence in the rabbit of an acute phase protein analogous to human C-reactive protein. *J Exp Med.* 1951;93:25.
 37. Yen-Watson B, Kushner I: Rabbit CRP response to endotoxin administration: dose dependent relationship and kinetics. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1974;146:1132.