

홍역 환아에서 C-반응 단백(CRP)의 의의

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

최상림 · 이경일 · 이형신 · 홍자현 · 황경태

Clinical Significance of C-reactive Protein in Measles

Sang-Lim Choi, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D., Hyung-Shin Lee, M.D.
Ja-Hyun Hong, M.D. and Kyung-Tai Whang, M.D.

Department of Pediatric, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : We evaluated clinical manifestations and laboratory findings in patients with measles according to C-reactive protein(CRP) concentration.

Methods : A retrospective analysis was performed using the medical records of patients with measles at The Catholic University of Korea, Daejeon St. Mary's Hospital from October 1999 to May 2000. We divided the patients with measles into four groups according to CRP level, i.e., those with below 5 mg/L(134 patients, negative group), those with 6-19 mg/L(85 patients), those with 20-49 mg/L(27 patients), and those over 50 mg/L(7 patients). We compared clinical and laboratory characteristics among these four groups.

Results : The mean CRP level of all patients was 11.1 ± 7.5 mg/L. No statistical differences were present between the negative group and the 6-19 mg/L group or the 20-49 mg/L group in the duration of fever, hospitalization days, complications determined with longer hospitalization for more than eight days, white blood cell count, and incidence of hepatitis. Compared with the negative group, the over 50 mg/L group showed a longer duration of fever (4.7 ± 1.7 vs 7.2 ± 3.9 days), duration of hospitalization (5.4 ± 1.4 vs 9.4 ± 4.7 days), incidence of complications (5.2% vs 42.9%) and a higher mean level of WBC count ($5,900 \pm 2,700/\text{mm}^3$ vs $12,700 \pm 6,700/\text{mm}^3$). With an increasing CRP level, there was a tendency for the duration of fever, complications and WBC count to increase. However the levels of liver enzymes(AST/ALT) were not associated with CRP level.

Conclusion : A CRP level of over 50 mg/L in measles is associated with severity and complications. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:480-483)

Key Words : Measles, C-reactive protein, Complications

서 론

홍역은 홍역 바이러스에 의한 급성 열성 발진성 질환으로 높은 전파력과 개발도상국에서의 높은 사망률로 전세계적으로 깊은 관심과 체계적인 관리를 받고 있다^{1, 2)}. 국내에서도 1960년대 중반부터 홍역 단독 백신이 소개되고 1985년부터 전국적으로 의무적 MMR 접종이 실시되어 1960년대에 비해 현저하게 홍역의 감소가 있었으나 1989-90년, 1993-94년에 전국적인 홍역의 유행이 있었으며 최근 1999년 가을부터 2000년 봄까지 대유행이 있었다³⁻⁵⁾. 홍역의 합병증으로는 바이러스 자체에 의한 호흡기

증상 군이 가장 흔하나, 때로는 이차적 세균 감염에 의한 폐렴, 중이염, 림프선염 등이 나타날 수 있다²⁾. 한편 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP)은 임상에서 질환의 활동성을 판정하고, 바이러스성 질환과 세균성 질환의 감별에 많은 도움을 주고 있다⁶⁻¹⁰⁾. 대표적인 바이러스 질환인 홍역에서 경도의 CRP 증가가 관찰되며, 합병증으로 폐렴이 동반된 환아에서 중등도 이상의 CRP 증가가 알려져 있다^{11, 12)}. 이에 저자들은 홍역으로 입원한 환아에서 CRP의 양성 유무에 따른 임상 양상 및 검사실 소견에 대해 비교 분석해 보았다.

대상 및 방법

최근 홍역이 대유행을 보인 2000년 10월부터 2001년 5월까지 가톨릭대학교 대전성모병원 소아과에 홍역으로 입원한 15세 이

접수 : 2003년 1월 9일, 승인 : 2003년 3월 6일
책임저자 : 이경일, 가톨릭대 대전성모병원 소아과
Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungyil@yahoo.com

하 환아 253명을 대상으로 하였다. 홍역의 진단은 발열, 피부 발진, 기침, 결막 충혈, Koplik 반점 등의 임상 증상과 항 홍역 IgM 항체(ELISA)에 기준을 두었다. CRP는 입원 24 시간 내에 turbidimetric immunoassay(Roche, Basel, Switzlant)를 이용하여 측정하였으며 5 mg/L 미만인 경우를 음성으로 간주하였다. CRP가 음성인 환아는 134명(53.0%)이었으며 CRP가 양성인 환아는 119명(5 mg/L 이상)이었다. CRP가 양성인 환아 군을 농도에 따라 6-19 mg/L 군(85명), 20-49 mg/L 군(27명)(10.7%), 50 mg/L 이상 군(7명)으로 나누었다. 각 군에 대하여 총 발열일, 입원일, 합병증, 백혈구 수와 분획, 비정상 간효소치 비율을 비교하고 통계학적으로 분석하였다. 총 발열일은 홍역에 이환되어 발열이 시작된 날부터 해열된 날까지의 기간으로, 합병증은 다양한 합병증으로 인해 입원일이 8일 이상인 경우로 정의하였다.

통계처리는 각 군간의 지표를 independent sample t-test와 chi square test를 이용하여 비교하였다(SPSS 10.0). 각 군의 지표를 평균치±표준편차로 표시하였으며, P<0.05의 경우 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

전체 홍역 환아의 평균 CRP 값은 11.1±7.5 mg/L이었다. CRP 값이 정상(5 mg/L 이하)인 환아는 전체 환아 253명 중 134명(CRP 음성군)으로 절반 이상(53.0%)을 차지하였으며, CRP

가 증가된 환아 119명 중 6-19 mg/L 군 환아가 85명(33.6%), 20-49 mg/L 군은 27명(10.7%), 50.0 mg/L 이상 군은 7명(2.8%)으로, 홍역 환아 86.6%가 20 mg/L 이하를 보였다. 이번 연구에서 입원한 홍역의 환아 중 합병증으로 8일 이상 입원한 환아는 21명으로 폐렴, 간염, 모세기관지염, 쿠루름, 위장관염 등이 관찰되었다(Table 1). CRP 음성군, 5-19 mg/L 군, 20-49 mg/L 군과 50 mg/L 이상 군의 평균 연령은 각각 3.8±5.0세, 4.4±5.3세, 3.4±4.8세 및 2.3±3.0세이었으며, 50 mg/L 군의 연령이 낮았으나 각 군간에 통계학적으로 차이는 없었다. CRP 음성군과 5-19 mg/L 군, 20-49 mg/L 군과의 비교에서 총 발열일(각각 4.7±1.7일, 5.2±1.8일 및 5.0±2.1일), 입원일(5.4±1.4일, 6.0±2.3일 및 6.2±2.1일), 2배 이상의 간효소치 상승을 보인 증례 수(15.7%, 8.2% 및 14.8%), 합병증의 빈도(5.2%, 9.4% 및 11.2%)에서 통계학적인 유의한 차이를 보이지 않았다. 한편 CRP 음성군과 50 mg/L 이상 군의 비교에서는 총 발열일(4.7±1.7일 vs 7.2±3.9일), 입원일(5.4일±1.4일 vs 9.4±4.7일), 백혈구 수(5,900±2,700/mm³ vs 12,700±6,700/mm³) 및 합병증의 빈도(5.2% vs 42.9%)에서 50 mg/L 이상 군에서 통계학적인 유의한 증가가 관찰되었다. 또한 CRP가 증가함에 따라 총 발열일, 백혈구 수 및 합병증의 빈도가 증가하는 경향을 보였으나 통계학적으로 각 군간에 유의하지 않았다. 간 효소치의 상승은 CRP와는 상관 관계가 없었다(Table 2).

고 찰

CRP의 발견과 명명은 폐렴구균의 C-polysaccharide(phosphocholine을 포함한 teichoic acid)과 결합하여 침전하는 사실에서 기인한다. CRP는 생체내 간세포에서만 생성되며 IL-6를 포함한 사이토카인에 의해 조절되고 구조상 petraxin family에 속한다. CRP는 세균성 감염, 손상(trauma), 조직 괴사, 모든 형태의 감염과 악성 종양 등에 반응하여 48시간 이내에 급속히 증가하며, 증가를 가져온 병리 소견이 소실되면 빠르게 정상치로 떨어진다. CRP는 폐렴구균 감염의 숙주 방어, Platelet-activating factor(PAF)에 대한 중화 작용, 보체의 classical pathway

Table 1. Complications in Patients with Measles

Complication	N=21(%)
Pneumonia	18(85.7)
Hepatitis	4(19.0)
Gastroenteritis	3(14.3)
Bronchiolitis	2(9.5)
Acute otitis media	2(9.5)
Croup	2(9.5)
Keratoconjunctivitis	1(4.8)

Table 2. Characteristics of Patients with Measles according to the C-reactive Protein Levels

CRP(mg/L)	Negative(<5)(n=134)	<19(n=85)	20-49(n=27)	>50(n=7)	P
Mean CRP(mg/L)	2.6±1.3	10.0±3.7	30.2±6.8	92.1±54.9	
Mean age(yr)	3.8±5.0	4.4±5.3	3.4±4.8	2.3±3.0	0.63
Duration of fever(d)	4.7±1.7	5.2±1.8	5.0±2.1	7.2±3.9*	0.01
Hospitalization(d)	5.4±1.4	6.0±2.3	6.2±2.1	9.4±4.7*	<0.01
WBC(×10 ³ /mm ³)	5.9±2.7	7.0±4.0	9.7±5.5	12.7±6.7*	<0.01
Neutrophil(%)	47.3±20.3	56.1±19.3*	55.3±21.7*	41.4±25.0	0.01
Abnormal LFT(%) [†]	21(15.7%)	7(8.2%)	4(14.8%)	1(14.3%)	0.32
Cases of Cx(%) [‡]	7(5.2%)	8(9.4%)	3(11.1%)	3(42.9%)*	0.02

*P<0.05, compared to negative group

[†]LFT, liver function test, Number of cases who showed the elevated AST and ALT more than 2 holds of normal values

[‡]Cx, complication, Number of cases who were hospitalized more than 8 days with complications

의 활성화 등 면역계에 대한 작용이 알려져 있으나, 여러 질환과 건강한 생체 내에서의 정확한 기능은 아직 잘 알려져 있지 않다⁶⁾. CRP는 임상에서 염증성 질환의 활성화(activity) 판정과 세균성 감염의 진단에 널리 이용되어 왔으며⁶⁻¹⁰⁾, 최근 심근 경색을 포함한 심장 질환과의 연관성에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다¹³⁾.

CRP를 정량적으로 연구한 보고에 의하면 바이러스성 질환에서는 20 mg/L 이상 증가하는 경우가 드물며, 세균성 감염에서는 50 mg/L 이상으로 보고되고 있다^{6-10, 14)}. 특히 세균성 감염시 증상이 뚜렷하지 않은 면역 결핍 환아에서 세균성 감염의 조기 치료에 많은 도움을 주는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. CRP가 세균성 감염시 증가되는 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며, 바이러스 질환 경과 중 세균 감염 등 합병증이 발생시 증가하게 된다. 홍역의 합병증으로 폐렴, 중이염, 모세기관지염, 크룹 등의 호흡기 합병증과 림프선염, 장염, 간염(hepatitis), 뇌증 등 여러 질환이 관찰된다. 홍역의 합병증으로 홍역 감염 후 면역 저하에 의한 2차적 세균성 감염이 개발도상국의 주요 사망 원인이나, 선진국에서는 이 외에도 바이러스에 자체에 의한 크룹, 성인형 호흡 곤란증(adult respiratory distress syndrome)이나 뇌증 등이 위중한 합병증 되고 있다¹⁵⁻¹⁷⁾.

홍역에서 CRP에 대한 연구로, Griffin 등¹¹⁾은 합병증이 없는 홍역 환아에서 22±3 mg/L, 폐렴이 있는 홍역 환아에서 42±5 mg/L, 뇌증이 합병된 홍역 환아에서 12±3 mg/L으로 보고하였다. 한편 Roine 등¹²⁾은 발진 1-3일에 실시한 전형적인(ordinary) 홍역의 경우 19 mg/L, 중증 홍역의 경우 65 mg/L을 보였으며, 발진 5-8일에 실시한 검사에서 회복한 환아의 경우 19 mg/L, 폐렴에 이환된 환아의 경우 123 mg/L을 보였다고 보고하였다.

저자들의 이번 연구는 이들의 연구 방법과는 다르게 입원시 측정된 CRP의 농도에 따라 홍역 환아를 분류하고 합병증을 포함한 임상 증상과 검사실 소견을 비교해 보았는데, 거의 동일한 결과를 얻을 수 있었다. 즉 앞의 연구들의 경우 홍역 경과 중 폐렴을 보인 환아는 45 mg/L 이상을 보였는데, 이번 연구에서도 50 mg/L 이상을 보인 환아군에서 합병증으로 인한 총 발열일, 총 입원일이 증가한 것을 알 수 있었다. 이번 연구에서 CRP의 평균치는 11.1±7.5 mg/L이었으며, 5 mg/L 이하(정상치)도 53.5%를 보여, 과거의 연구들에 비해 낮은 수치를 보였는데 이는 검사 방법의 차이 또는 이번 연구에 경도의 홍역 환아가 많이 포함되어 있는 것에 기인할 것으로 보인다. 홍역 합병증 비교에서 폐렴을 비롯한 합병증 빈도 등을 조사할 수 있으나, 후향적 분석으로 정확한 결과를 얻는데 어려움이 있어 이번 연구에서는 다양한 합병증으로 8일 이상 입원한 증례 수를 비교하였다(Table 1). 홍역의 검사실 소견에서 백혈구 및 림프구의 감소는 잘 알려져 있다. 이번 연구에서 홍역 환아는 연령 별 분포는 2세 미만 57.3%, 2-5세 8.3%, 6-9세 13.0%, 10세 이상 21.3%를 보였다. 저자들은 이 전의 다른 연구로 홍역 환아에서 연령별로

임상 양상과 검사실 소견을 분석해 보았는데, 2세 미만의 환아군에서 10세 이상의 연장아와 젊은 성인군에 비해 통계학적으로 유의하게 백혈구 수가 높고(각각 8,600±4,200/mm³, 4,400±1,600/mm³ 및 4,100±1,600/mm³, P<0.001), 호중구의 분획이 낮은 것(41.7±16.8%, 63.1±19.2% 및 72.3±14.6%, P<0.001)을 관찰하였으며¹⁸⁾, 이는 연령에 따라 백혈구 수와 분획의 정상 범위가 다른 것에 기인한다. 따라서 이번 연구의 홍역 환아는 15세 미만의 모든 연령이 포함되어 있으므로 백혈구 수와 분획의 분석에서 연령에 따른 변이가 약간의 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 한편 CRP 치가 증가함에 따라 백혈구 수 및 호중구 수가 증가하는 경향을 보였는데, 이는 저자들이 가와사키병에서 CRP 치와 백혈구 수와 상관 관계가 있다는 최근 관찰과 유사한 소견이다¹⁹⁾. 그러나 CRP 치와 간 효소의 증가와는 상관이 없었다.

결론적으로 대부분의 홍역 환아에서 CRP는 음성 또는 경도의 양성반응이 관찰되었다. CRP가 50 mg/L 이상일 경우 합병증에 의한 발열일과 입원일이 증가하며 백혈구 수가 증가하는 경향을 보였으나 간 효소 치의 상승과는 관련이 없었다.

요 약

목적 : 홍역 환아에서 CRP 값에 따라 합병증을 포함한 임상 및 검사실 소견에서 차이가 있는가를 알아보고자 하였다.

방법 : 홍역으로 입원한 환자 253명을 대상으로 CRP 음성군 134명(0.5 mg/dL 이하, 53.0%)과 6-19 mg/L 군 85명(33.6%), 20-49 mg/L 군 27명(10.7%), 50 mg/L 이상 군 7명(2.8%), 4군으로 나누었다. 각 군에 대하여 총 발열일, 입원일, 합병증 발생 빈도, 백혈구 수와 분획, 비정상 간효소치 비율을 비교하고 통계학적으로 분석하였다. 합병증의 발생은 8일 이상 입원한 경우로 하였다.

결과 : 전체 홍역 환아의 평균 CRP 값은 11.1±7.5 mg/L이었다. CRP 음성군과 5-19 mg/L 군, 20-49 mg/L 군과의 비교에서 총 발열일, 입원일, 2배 이상의 간효소치 상승 및 합병증의 빈도에서 유의한 차이가 없었다. 한편 CRP 음성군과 50 mg/L 이상 군의 비교에서는 총 발열일(4.7±1.7일 vs 7.2±3.9일), 입원일(5.4일±1.4일 vs 9.4±4.7일), 백혈구 수(5,900±2,700/mm³ vs 12,700±6,700/mm³)와 합병증의 빈도(5.2% vs 42.9%)에서 50 mg/L 이상 군에서 유의한 증가가 관찰되었다. 또한 CRP가 증가함에 따라 총 발열일, 백혈구 수 및 합병증의 빈도가 증가하는 경향을 보였으며, 간 효소치의 상승과는 상관 관계가 없었다.

결론 : 대부분의 홍역 환아에서 CRP는 음성 또는 경도의 양성반응이 관찰되었다. CRP가 50 mg/L 이상일 경우 합병증에 의한 총 발열일과 입원일이 증가하였으며 백혈구 수가 증가하는 경향을 보였으나 간 효소 치의 상승과는 관련이 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Hopkins DR, Hinman AR, Koplan JP, Lane JM. The case for global measles eradication. *Lancet* 1982;6:1396-8.
- 2) Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:603-49.
- 3) 국립보건원. 2000년 전국 홍역면역도 조사 결과. 감염병 발생 정보 2001;12:33-8.
- 4) 손영모, 홍창호, 이승규. 최근 서울 강남지역에서 유행한 홍역의 발생 양상(1989-1990). *대한의학협회지* 1991;380:960-8.
- 5) 문신혜, 길홍양, 유재홍, 이진수, 정용현, 이재원 등. 93년도 대전 지역에서 유행한 홍역 질환의 임상적 및 혈청학적 고찰. *감염* 1994;26:125-32.
- 6) Kushner I. C-reactive protein and the acute-phase response. *Hosp Pract* 1990;25:21-8.
- 7) McCarthy PL, Frank AL, Ablow RC, Masters SJ, Dolan TF. Values of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J Pediatr* 1978;92:454-6.
- 8) Peltola H, Laipio ML, Siimes MA. Quantitative C-reactive protein(CRP) determined by an immunoturbidimetric method in rapid differential diagnosis of acute bacterial and viral diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:273-4.
- 9) Putto A, Ruuskaren O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, et al. C reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child* 1986;61:24-9.
- 10) Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001;108:1275-9.
- 11) Griffin DE, Hirsch RL, Johnson RT, Soriano IL, Roedenbeck S, Vaisberg A. Changes in serum C-reactive protein during complicated and uncomplicated measles virus infections. *Infect Immun* 1983;41:861-4.
- 12) Roine I, Ledermann W, Arrizaga N, Bosch P, Bertin L, Urrutia S, et al. C-reactive protein in measles. *J Trop Pediatr* 1992;38:149-52.
- 13) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. C-reactive protein and the risk of coronary events in patients with angina pectoris. *Lancet* 1997;349:462-6.
- 14) Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988;113:641-6.
- 15) Barkin RM. Measles mortality. *Am J Dis Child* 1975;129:307-9.
- 16) Ross LA, Mason WH, Lanson J, Deakers TW, Newth CJ. Laryngotracheobronchitis as a complication of measles during an urban epidemic. *J Pediatr* 1992;121:511-5.
- 17) Abramson O, Dagan R, Tal A, Sofer S. Severe complications of measles requiring intensive care in infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1237-40.
- 18) 은성은, 최상림, 이경일, 이형신, 홍자현, 황경태. 홍역에서 연령별 임상상 비교. *소아과* 2003;46:33-6.
- 19) 강주미, 이경일, 이형신, 홍자현, 한지환, 황경태. 가와사키병 급성기에서 염증성 지표간 상관 관계. 제52차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집; 2002년 10월 18-19일; 서울. 서울: 대한소아과학회, 2002:149.