

신생아 패혈증의 다양한 선별검사들의 진단적 가치

일신기독병원 소아과

제현곤 · 정영미 · 정수진

Diagnostic value of various screening tests in neonatal sepsis

Hyun Gon Je, M.D., Young Mi Jeoung, M.D. and Soo Jin Jeong, M.D.

Department of Pediatrics, IL Sin Christian Hospital, Busan, Korea

Purpose : To evaluate various sepsis screening tests, individually and in combination, to formulate a guideline for the diagnosis of neonatal sepsis.

Methods : The study was a retrospective cohort study. It took place at the neonatal intensive care unit of the Paediatric Department, Il Sin Christian Hospital, Busan, Korea, over a period of 68 months from 1st, April, 2001 to 31st, December, 2005. This study evaluated 100 neonates having clinical features of sepsis and 100 normal asymptomatic neonates and used screening tests including C-reactive protein (CRP), total leukocyte count (TLC), absolute neutrophil count (ANC), immature neutrophils to total neutrophil count ratio (I/T ratio), thrombocytopenia, degenerative changes in the neutrophils and gastric aspirate cytology (GAC) for the diagnosis of neonatal sepsis.

Results : The sensitivity of CRP and ANC was high. CRP had 86 percent sensitivity for group-A (proven sepsis) and 74 percent sensitivity for group-B (probable sepsis) and 94 percent specificity for group-A, B. ANC had sensitivity of 72 percent for group-A and 62 percent for group-B and 86 percent specificity for group-A, B. For group-A, sensitivity, specificity of GAC for polymorphs was 74 percent and 94 percent respectively. As for sensitivity, specificity of platelet count for group-A was 64 percent and 89 percent respectively. The sensitivity, specificity and predictive values (PV) of the individual tests and different test combinations were also calculated for group-A and B.

Conclusion : For the detection of culture negative cases in neonatal sepsis, screening tests including CRP, TLC, ANC, thrombocytopenia, cytoplasmic vacuolization in the neutrophils and GAC for polymorphs have high sensitivity. A combination of three tests has higher sensitivity. (**Korean J Pediatr 2006;49:1167-1173**)

Key Words : Neonatal sepsis, Sepsis screen, C-reactive protein, Diagnosis

서론

신생아 패혈증이란 생후 1개월 미만의 신생아에서 세균감염에 의해 전신적인 증상이 동반되고 혈액 배양 검사상 양성인 질환이다^{1,2}. 패혈증에 대한 예후는 조기 진단과 치료에 전적으로 의존하기 때문에³ 진단과 치료가 지연될수록 높은 이환율과 사망률을 초래한다. 해마다 5백만명의 신생아들이 대부분 아시아와 아프리카에서 사망하며 1백 60만명(20%)은 신생아 패혈증 때문이다³. 패혈증의 진단은 최소 48-72시간동안의 혈액 배양 검사

상 양성에 의해 이루어지고 30-70%에서 양성 결과를 나타낸다⁴. 따라서 신생아 패혈증과 연관된 임상적 징후나 역학적 요인이 있는 신생아에서 확진 전에 항생제치료를 시작하는 것이 요구된다. 또한 세균성 감염이 있는 몇몇 환자들은 혈액배양에서 음성일 수 있고(임상적 감염, 감염을 알아내기 위한 다른 접근이 필요하다⁵). 침습적인 진단적 과정이나 항생제 치료, 엄마와 영아의 격리를 보류하고 감염된 영아를 알아낼 수 있는 선별검사나 점수화 체계를 만들려는 많은 노력이 있었다. 감염에 대한 급성기 반응물질들인 C-reactive protein(CRP), multiple leukocyte activation markers, interleukin 6(IL-6), interleukin 8(IL-8), tumour necrosis factor- α (TNF- α) 그리고 procalcitonin이 세균성 패혈증의 비특이적인 지표들로서 사용될 수 있다고 제시되었다⁶⁻⁹. 하지만 아직까지 국제적으로 인정된 신생아 패혈증의 선별검사는 만들어지지 않았다. 따라서 이 선별검사

접수 : 2006년 5월 25일, 승인 : 2006년 8월 16일
책임저자 : 정수진, 일신기독병원 소아과
Correspondence : Soo Jin Jeong, M.D.
Tel : 051)630-0501 Fax : 051)634-3349
E-mail : jehyngon@hanmail.net

를 구성하는 인자들은 병원 및 치료자에 따라 서로 다르게 적용되고 있는 실정이며 이로 인해 패혈증을 간과함으로써 합병증이 발생할 위험뿐만 아니라 패혈증이 아닌 신생아에서 불필요한 항생제 남용으로 인한 부작용이 발생할 위험이 따르게 된다¹⁰⁾.

CRP는 염증과정에 대한 반응으로 증가하는 비 특이적인 급성기 단백질이다. 만삭아나 준 만삭아에서 패혈증을 진단하거나 제외하는데 총 백혈구 수와 분획 백혈구 수(TLC와 DLC) 그리고 혈액배양 같은 다른 진단적 검사와 함께 CRP를 측정하는 것이 유용하다는 많은 자료들이 있다. 민감도와 특이도의 제한에도 불구하고 총 백혈구 수와 분획 백혈구 수의 다양성 그리고 미숙호중구/호중구(I/T) 비가 0.2 이상인 것은 세균성 감염을 제시한다. 생후 첫째 날에 그람 염색한 위액 흡인 세포진단법(gastric aspirate cytology, GAC)에서 박테리아와 염증세포가 발견되는 것은 양막염을 나타낼 수도 있으며 이는 조기에 발견된 감염에 대한 위험인자이다⁵⁾.

본 연구의 목적은 각각의 패혈증 선별검사의 다양한 지표를 분석하고 합쳐서 신생아 패혈증의 진단에 대해 기준을 만드는 데 있다.

대상 및 방법

2001년 4월 1일부터 2005년 12월 31일까지 68개월 동안 일신기독병원 신생아 집중 치료실에 입원하여 신생아 패혈증의 임상적 진단을 받은 100명의 신생아를 대상으로 하였다. 선천성 기형, 분만시 가사, 선천성 대사이상, 용혈성 황달, 재태기간 33주 미만 그리고 폐표면 활성제 부족에 의한 신생아 호흡곤란 증후군이 있었던 신생아는 대상에서 제외했다.

감염의 원인을 알아내기 위해서 모든 환자들의 자세한 과거력을 기록하고, 신체검진을 시행하였으며 반복적인 혈액학적, 미생물학적, 그리고 방사선학적 검사를 시행했다. 뇌수막염의 증상이 있는 경우에는 뇌척수액 기본검사와 배양검사를 시행했다.

혈액배양 양성은 신생아 패혈증의 진단 기준으로 간주되었고 신생아 패혈증의 임상적 진단이 내려진 모두 100가지 경우에서 시행되었지만, 반면에 신생아 패혈증 선별검사는 아프고 건강한 신생아 모두를 포함한 200명에서 시행되었다. 결과 분석을 위해 신생아들을 3그룹으로 나누었다; 혈액 배양검사 양성으로 신생아 패혈증이 확진된 경우는 A군, 임상적으로 패혈증으로 진단하였으나 혈액배양 검사에서 균이 동정되지 않았던 경우를 B군, 대조군으로 증상이 없는 신생아는 C군으로 나누었다.

모든 대상에게 C-반응단백질(CRP), 혈침강하속도(ESR), 혈소판수, 총 백혈구 수(TLC), 호중구 절대수(ANC), 미숙호중구/총호중구(I/T) 비 그리고 호중구의 변성(Döhle 체, 세포질의 공포화 그리고 독성 과립)을 검사했다. Wright 염색된 혈액도말에서 수기로 ANC와 미숙 호중구 수를 측정했다.

신생아 패혈증 선별검사와 검사상 양성으로 간주하는 기준은; CRP>6 mg/dL, ESR>10 mm/hr, 혈소판<150,000/mm³, TLC<

5,000/mm³ 혹은 >20,000/mm³, 나이에 따른 정상범위의 ANC를 고려하여 호중구 증가증과 호중구 감소증은 비정상적인 것으로 간주했고, I/T 비>0.2, 호중구의 변성 그리고 위액 흡인 세포진단법(GAC)상 다형 핵 백혈구>5/high power field(HPF)이었다.

배양과 감수성을 위한 2개의 혈액샘플을 엄격한 무균적인 방법으로 다른 부위에서 채취했다. 20 mL의 brain-heart infusion broth를 포함하는 용기에 1 mL의 혈액을 받았고 EDTA가 없는 용기에 1 mL의 혈액을 받았으며 CRP를 측정하는데 TIA(turbidity immunoassay method)를 사용했다.

SPSS(version 12.0)에 의해 자료들을 수집하고 분석하였다. 각 검사와 A군과 B군을 합친 검사에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도(PPV) 그리고 음성예측도(NPV)를 계산하였다.

결론

본 연구에서 신생아 패혈증의 임상적 특성을 가지고 신생아 집중치료실에 입원한 100명의 신생아(남아 56명과 여아 44명)와 100명의 정상 신생아(남아 60명과 여아 40명)를 조사했다. 100명의 아픈 신생아 중에서 57%는 생후 7일 미만, 33%는 재태 기간 37주 미만의 미숙아였고 34%는 체중 2,500 g 미만의 저체중이었다. 패혈증의 흔한 증상으로 수유곤란(55%)이 가장 많았고, 발열(44%), 행동저하(40%), 기면(35%), 창백(28%), 호흡곤란(27%), 무호흡(21%), 황달(18%) 그리고 저체온(15%), 구토(14%)순 이었다. 혈액배양은 50례에서 양성이었으며 균은 *Staphylococcus epidermidis* 21례(42%), *Pseudomonas aeruginosa* 13례(26%), *Staphylococcus aureus* 7례(14%), *Escherichia coli* 5례(10%), *Enterococcus* 2례(6%), *Klebsiella pneumoniae* 1례(2%), *Acinetobacter calcoaceti* 1례(2%)에서 분리되었다. 4명의 환자가 사망하였고 이들은 모두 혈액배양에서 원인균이 동정된 미숙아였다.

CRP는 A군(혈액 배양 검사 상 양성)에서 민감도와 특이도가 각각 86%와 94%였고(Table 1), B군(혈액 배양 검사 상 음성)에서 민감도와 특이도가 각각 74%와 94%로(Table 2), 민감도가 단일 검사상 가장 높았으며, A군과 B군의 양성예측도는 각각 87.8%와 86%였고 A군과 B군의 음성예측도는 각각 93.1%와 87.9%였으며 단일검사로서 음성예측도가 가장 높게 측정되었다. ANC는 A군에서 민감도가 72%였고 B군에서 민감도는 62%였으며 특이도는 A군과 B군에서 모두 86%로 단일검사로서 CRP 다음으로 높은 민감도가 측정되었다. 혈소판 감소증의 민감도는 A군에서 64%였고 B군에서 48%였으며, 특이도는 A군과 B군 모두에서 89%였다. GAC에서 다형 핵 백혈구는 A군과 B군에서 민감도가 각각 74% 그리고 44%였으며 특이도는 A군과 B군에서 모두 94%였다. 세포질의 공포화는 민감도가 A군에서 60% 그리고 B군에서 70%로 나타났으며 특이도는 A군과 B군 모두에서 100%로 나타났다. CRP와 함께 ANC, 혈소판 감소증, GAC, 세포질의 공포화중 1가지 검사를 병행하여 2가지 검사를 함께 시행한 경우에 민감도가 A군에서는 92%에서 100%, B군

Table 1. Sensitivity, Specificity and Predictive Values of Tests in Proven Sepsis(Group-A)

Tests	Sensitivity	Specificity	Positive predictive values	Negative predictive values
CRP>6 mg/dL	86	94	87.8	93.1
TLC<5,000 or >20,000/mm ³	40	93	74.1	75.6
ANC	72	86	72	86
I/T Ratio	28	93	66.7	72.1
Thrombocytopenia	64	89	74.4	83.2
ESR>10 mm fall	14	76	22.6	63.9
GAC for polymorphs	74	94	86	87.9
Toxic granulations	18	90	47.4	68.7
Dohle bodies	0	100	100	66.7
Cytoplasmic vacuolation	60	100	100	83.3
CRP+ANC	100	86	78.1	100
CRP+Thrombocytopenia	96	88	80	97.8
CRP+GAC	100	92	86.2	100
CRP+	92	95	90.2	96
Cytoplasmic vacuolation				
ANC+Thrombocytopenia	88	83	72.1	93.3
ANC+GAC	90	87	77.6	94.6
GAC+Thrombocytopenia	84	88	77.8	91.7
CRP+ANC+	100	86	78.1	100
Cytoplasmic vacuolation				
CRP+ANC+	100	72	64.1	100
Thrombocytopenia				
CRP+GAC+	100	92	86.2	100
Cytoplasmic vacuolation				
CRP+GAC+	100	88	80.6	100
Thrombocytopenia				

CRP, C-reactive protein; TLC, total leukocyte count; ANC, absolute neutrophil count; I/T ratio, immature neutrophils to total neutrophil count ratio; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GAC, gastric aspirate cytology

에서는 82%에서 92%의 범위로 높게 측정되었으며 특이도는 A군과 B군에서 모두 86%에서 95%였다. CRP를 뺀 나머지 검사 2가지의 조합에서는 민감도가 A군에서는 84%에서 90%, B군에서는 72%에서 82%로 CRP를 포함했을 때 보다 낮았으며, 특이도는 A군과 B군에서 모두 83%에서 88%로 CRP를 포함시킨 2가지 검사의 조합과 비슷한 결과를 나타내었다. CRP를 포함한 나머지 검사들을 조합하여 3가지 검사를 함께 시행했을 경우에 민감도는 A군에서 100%였고 B군에서는 90%에서 96%로 높게 측정되었고 특이도는 A군과 B군에서 72%에서 92%였으며 음성 예측도는 A군에서 100%, B군에서는 94.6%에서 97.7%로 높게 측정되었다. TLC, I/T 비, ESR, 독성 과립 그리고 Döhle 체 같은 민감도와 음성 예측도가 낮은 검사는 선별검사로서의 유용성이 낮아 고려하지 않았다. 각각의 검사보다 두 가지 또는 세 가지 검사를 함께 시행할 경우에 민감도와 음성예측도가 더 높았다. 본 연구에서는 패혈증을 진단하는데 대해서 CRP와 ANC, 혈소판 감소증, 세포질의 공포화, GAC가 보다 더 유용하였고 따라서 여러 검사를 한꺼번에 시행하기보다 더 진단적 가치가

Table 2. Sensitivity, Specificity and Predictive Values of Tests in Probable Sepsis(Group-B)

Tests	Sensitivity	Specificity	Positive predictive values	Negative predictive values
CRP>6 mg/dL	74	94	86	87.9
TLC<5,000 or >20,000/mm ³	28	93	66.7	72.1
ANC	62	86	68.9	81.9
I/T Ratio	24	93	63.2	71
Thrombocytopenia	48	89	68.6	77.4
ESR>10 mm fall	30	76	38.5	68.5
GAC for polymorphs	44	94	78.6	77
Toxic granulations	12	90	37.5	67.2
Dohle body	2	100	100	67.1
Cytoplasmic vacuolation	70	100	100	87
CRP+ANC	92	86	76.7	95.6
CRP+Thrombocytopenia	86	88	78.2	92.6
CRP+GAC	82	92	83.7	91.1
CRP+	84	95	89.4	92.2
Cytoplasmic vacuolation				
ANC+Thrombocytopenia	78	83	69.6	88.3
ANC+GAC	82	87	75.9	90.6
GAC+Thrombocytopenia	72	88	75	86.3
CRP+ANC+	96	86	77.4	97.7
Cytoplasmic vacuolation				
CRP+ANC+	92	72	62.2	94.7
Thrombocytopenia				
CRP+GAC+	90	92	84.9	94.8
Cytoplasmic vacuolation				
CRP+GAC+	90	88	78.9	94.6
Thrombocytopenia				

CRP, C-reactive protein; TLC, total leukocyte count; ANC, absolute neutrophil count; I/T ratio, immature neutrophils to total neutrophil count ratio; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GAC, gastric aspirate cytology

있는 검사를 선별적으로 하는 것이 좋을 것 같다.

고 찰

신생아 감염의 특이성은 첫째 감염원의 전과경로가 다양하여 출생 전 태내감염, 분만 중 감염, 출생 후 감염 등으로 나눌 수 있고, 둘째 감염에 대한 면역성, 예를 들면 망상 내피계, 보체계, 다형 핵 백혈구, 사이토카인, 항체, 세포면역 등의 결여로 감염에 대한 반응 능력이 떨어지며, 셋째 감염질환의 임상증상의 다양성과 비특이성 및 감염원의 노출 시기, 원인균이 다양하다¹¹⁾. 신생아 패혈증의 위험인자는 신생아적 인자, 산과적 인자 및 환경적 인자로 분류할 수 있다. 먼저 신생아적 인자로는 신생아의 성별, 재태 기간, 선천성기형, 면역결핍, 쌍생아 등을 들 수 있는데^{12, 13)}, 특히 미숙아나 저 출생체중아의 경우 모체로부터 태반을 통하여 넘어온 IgG의 농도가 낮을 뿐만 아니라 숙주방어에 관여하는 요소인 단핵구와 보체단백이 만삭아 보다 적기 때문에 감염에 대한 감수성이 높게 된다^{14, 15)}. 신생아 면역 반응은 크게 특이 반응과

비특이 반응으로 나눌 수 있으며, 특정 항원에 대해서만 반응하는 면역 반응을 특이 면역 반응이라 한다. 특이반응에는 체액성 면역과 세포성 면역이 관여하며, 체액성 면역에는 B 림프구에서 생성된 항체가 항원과 반응하고, 세포성 면역에서는 T 림프구가 항원과 직접 반응하거나 분비된 사이토카인을 통하여 항원과 반응한다. 비특이 반응에는 식작용과 보체가 관여한다¹⁶⁾. 체액성 면역의 경우에 immunoglobulin M(IgM)은 보체의 고전경로를 활성화시키고 혈액 내에 주로 존재하기 때문에 혈청으로부터 침입한 세균을 제거하는데 중요한 역할을 하지만 분자량이 커서 태반을 통과하여 신생아의 혈액내로 전달될 수 없을 뿐만 아니라 신생아 면역기능의 미성숙으로 인해 자체 내에서 IgM을 생성할 수 없어서 신생아의 혈청농도가 낮다¹⁷⁾. IgG는 출생 시 다른 종류의 면역글로불린보다 혈청농도가 가장 높고 혈청 내 독소와 직접 작용하거나 보체의 고전경로를 활성화시키는데 분자량이 작기 때문에 제대 20주경 부터 모체로부터 태반을 통해 전달되어 출생 시 만삭아의 경우 모체와 혈청농도가 비슷하나 미숙아의 경우는 낮다. 그러므로 만삭아에서는 IgG의 혈청농도가 유지되는 출생 후 3개월에서 6개월 동안 흉역, 풍진, 수두, B군 연쇄상구균 그리고 대장균 같은 대다수의 세균과 바이러스에 감염되지 않지만¹⁷⁾ IgG가 부족한 미숙아에서는 쉽게 감염 될 수 있다. 따라서 보체의 경우 미숙아에서는 항체에 의존적인 보체활성화의 고전경로보다 비의존적인 대체 경로에 의해 내독소과 다당체 같은 구조에 대한 세포용해, 비특이성 옴소닌작용, anaphylatoxins의 분비, 면역복합체의 용해화, B세포의 분화와 증식같은 면역반응이 일어나지만 신생아의 혈청 보체농도는 낮다¹⁷⁾. 또한 혈청내 그리고 분비성 IgA의 농도도 낮아 체액면역기능이 떨어지며, T림프구의 세포면역기능이 미성숙하여¹⁷⁾ 성인에 비해 쉽게 세균에 감염되고 심각하게 진행할 수 있기 때문에^{14, 15, 18)} 세균 감염은 신생아에서 이환율과 사망율의 주요한 원인이다. 남녀간의 발생빈도에 대하여 Dunham¹⁹⁾은 2.3:1, Washburn 등²⁰⁾은 2.02:1, Naeye 등²¹⁾은 1.28:1로 남아에서 발생빈도가 높다고 보고하였으며 국내에서도 Lee 등¹⁰⁾이 1.7:1로 남아에서의 높은 발생빈도를 보고하였다. 이는 세포유전학적으로 살균항체 형성에 관여하는 성염색체 X의 수가 여아에 비해 남아에서 하나 적기 때문인 것으로 알려져 있다²⁰⁾. 본 연구에서도 1.27:1로 여아에 비해 남아에서 패혈증의 발생빈도가 높았다. 산과적 인자로는 양막 조기파수, 산모감염, 분만시 가사, 난산, 태변착색, 옴모양막염, 진치태반 등을 들 수 있는데, 이중에서도 양막 조기파수 후에 발생하는 상행감염은 신생아 패혈증의 주된 감염경로의 하나이다. 환경적 인자로는 출생 후 집중치료를 위해 신생아에게 사용되는 카테터, 산소기구, 소생기구, 정맥수액요법, 총 비경구적 영양, 빈번한 채혈 등을 들 수 있는데^{13, 21)}, 이 경우는 피부 상주균 이나 장내세균 등과 같은 신생아실 병원성감염이 주를 이루게 된다. 이와 같이 신생아적 인자와 산과적 인자 및 환경적 인자의 상호작용으로 신생아 패혈증의 발생빈도가 높아지는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾.

신생아 패혈증의 임상증상은 무증상적인 균혈증에서부터 생

명을 위협하는 패혈증, 뇌막염, 범발성 혈관내 응고증 등 다양하게 나타난다. 그러나 초기증상이 뚜렷하지 않기 때문에 임상증상만으로 감염여부를 확인하기는 쉽지 않다. 비교적 진단에 도움을 주는 임상증상으로는 호흡곤란, 수유곤란, 기면, 황달, 체온불안정, 간비대, 청색증, 저혈압 등을 들 수 있다¹²⁾. 증상의 발현빈도에 대하여 Ahmed 등²²⁾은 수유곤란, 발열, 기면, 구토, 창백, 행동저하, 호흡곤란, 무호흡, 저체온 순으로 보고했고 Klein²³⁾은 발열, 저체온, 호흡곤란, 무호흡, 청색증, 황달, 간비대, 구역, 구토의 순으로 그리고 Dunham¹⁹⁾은 발열, 피부병변, 황달, 호흡기 증상의 순으로 보고하였으며, Lee 등¹⁰⁾은 체온불안정, 황달, 호흡기 증상의 순으로 보고하였으나 본 연구의 경우 수유곤란이 55%로 가장 많았고, 그 외 발열(44%), 행동저하(40%), 기면(35%), 창백(28%), 호흡곤란(27%), 무호흡(21%), 황달(18%), 저체온(15%) 그리고 구토(14%)순으로 나타났다. 신생아 패혈증의 조기진단에 있어서 임상증상에 의존하는 것은 한계가 있기 때문에 다양한 혈청학적 및 혈액학적 방법을 적용하고 있다.

신생아 패혈증은 진단과 적절한 치료가 필수적이지만 혈액배양검사결과는 즉시 사용할 수 없으며 유용성이 낮다. 이 검사의 결과는 피부의 감염여부, 채취한 양, 그리고 채취한 부위에 따라 다르다. Arshad 등²⁴⁾은 신생아 패혈증의 25%의 경우에서 혈액배양 검사상 양성이었다고 보고했다. 하지만 Anwer 등²⁵⁾은 42%라고 밝혔고, Aurangzeb과 Hameed³⁾은 신생아 패혈증의 55.8%에서 혈액배양 검사상 양성임을 나타내었다.

최근 연구들은 신생아의 급성 패혈증에 대한 지표의 유용성을 재확인했다. 선별검사는 민감도가 높아서 모든 감염된 경우를 알아 낼 수 있어야하고 음성예측도가 높아서 이들 질환이 쉽게 제외될 수 있어야 이상적이다²⁶⁾. 특이도와 양성예측도가 낮은 것은 잠재적으로 생명이 위협한 상태의 신생아를 놓칠 위험보다는 항생제로 과잉 치료할 위험이 더 높다는 것을 의미한다²⁷⁾.

CRP는 비 특이적인 급성기 단백질로 감염성과 비감염성 염증과정에서 증가한다. 염증과정에서 항 염증성 사이토카인인 IL-1, IL-6, TNF- α 가 증가하며 이로 인해 급성기 반응물질인 CRP가 간에서 생성, 분비된다. CRP는 보체계를 활성화시켜서 침범한 미생물로부터의 독성물질들 뿐 아니라 손상된 세포로부터의 물질들에 대한 식작용과 제거를 촉진시킨다. 또한 호중구, 대식세포, 그리고 다른 식세포들에 직접 결합하여 염증반응과 사이토카인 분비를 자극시킨다²⁸⁾. 현재 CRP측정은 신생아 패혈증의 지표로서 가치를 인정받고 있으며 많은 연구가들이 신생아 패혈증의 진단과 치료효과의 확인에 이것이 유용하다는 결론을 내리고 있다²⁹⁻³¹⁾. 본 연구에서 CRP는 민감도, 특이도가 가장 높았고, 양성예측도와 음성예측도 역시 높았다. A군에서 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 각각 86%, 94%, 87.8%, 93.1%였다. Ahmed 등²²⁾은 패혈증으로 확진된 실험군에서 CRP에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 각각 85.7%, 95%, 82.7%, 95.9%로 보고했으며 이는 본연구의 결과와 비슷했다. 또한 Arshad 등²⁴⁾은 혈액 배양 검사상 양성에서 CRP의 민감도를 각각

86.7%와 80.6%로 보고했다. 미국내 신생아 패혈증의 1,100가지 경우 이상에 대한 meta-analysis상에서 CRP의 민감도는 패혈증인 경우와 패혈증이 의심되는 경우에서 각각 92.9%와 85.0%였고 CRP의 음성예측도는 패혈증인 경우와 패혈증이 의심되는 경우에서 각각 99.7%와 98.7%였다³²⁾. 비슷하게 Santana 등³³⁾은 CRP의 민감도가 80%이고 특이도가 92%라고 보고한 반면에 Garland와 Bowman³⁴⁾은 신생아 패혈증의 진단에 CRP는 민감도가 67%였고 음성예측도가 86%였다고 보고했다. 마찬가지로 Gerdes와 Polin³⁵⁾은 CRP 수치에 대한 높은 민감도(93%)와 음성예측도(99%)를 보고했다. Shabbir 등³⁶⁾은 CRP가 74%의 민감도와 76%의 음성예측도를 나타낸다고 보고했다. 각각의 다른 연구에서 CRP에 대한 민감도가 다른 것은 진단기준의 다양성, 감염 발생시기(조기 혹은 후기) 그리고 CRP 측정 방법의 차이(latex agglutination method 혹은 quantitative radioimmunoassay method) 때문이다.

비정상적인 TLC, ANC, I/T 비, 혈소판 감소증 그리고 현저한 호중구의 변성을 포함하는 혈액학적 소견이 신생아 패혈증에 대한 선별검사로 사용되었다^{4, 25, 26)}. TLC는 신생아 패혈증의 진단에 대한 임상적 유용성이 작는데 왜냐하면 정상과 비정상간의 범위의 변동이 커서 겹쳐지기 때문이다⁴⁾. 한편 ANC와 I/T 비는 신생아 패혈증의 진단에 있어서 TLC보다 더욱 유용하다고 알려졌다³⁷⁾. 본 연구에서는 A군에서 각 검사에 대한 특이도가 TLC(93%), ANC(86%), 그리고 I/T 비(93%)로 높게 나왔지만 TLC는 A군과 B군에서 민감도가 각각 40%와 28%로 낮았고 I/T 비의 상승도 역시 A군과 B군에서 민감도가 각각 28%와 24%로 낮았다. 하지만 본 연구에서 ANC는 A 그룹에서는 민감도가 72%, B 그룹에서는 62%로 신생아 패혈증을 알아내는데 민감도가 두 번째로 높은 검사였다. Ahmed 등²²⁾은 패혈증으로 확진된 실험군에 대해 TLC, I/T ratio, ANC의 민감도가 각각 39.3%, 25%, 71.4%였고, 특이도는 각각 92%, 91%, 88%였다고 보고했는데 이는 본 연구의 결과와 비슷했다. 또한 Anwer 등²⁵⁾도 이들 3가지 지표들에 대해 비슷한 결과를 발표했는데 민감도는 TLC에 대해서 14.3%, 그리고 I/T 비에 대해서는 30.9%로 낮았으며 ANC에 대한 민감도는 61.9%로 높았고 각각의 검사에 대한 특이도가 TLC(93.1%), I/T 비(65.5%) 그리고 ANC(51.7%)로 높았다. 이에 반해 Berger 등³⁸⁾은 민감도와 특이도가 백혈구 감소증에 대해 각각 67%와 90%, 호중구 감소증에 대해 78%와 80% 그리고 I/T 비에 대해 78%와 73%로 높다고 보고했으며 이것들을 유용한 진단적 지표로 간주했다. 비슷하게 Misra 등³⁹⁾은 신생아 패혈증에 대해 I/T 비>0.2가 가장 민감한 지표임을 알았다(민감도 92%). 이들 지표들의 민감도가 다른 것은 표본채취시기의 차이, 감염 정도의 차이, 검사당시 신생아들의 연령 차이 때문 일수 있으며 생후 1주 이후에 민감도가 더 낮은 것도 이와 비슷한 이유일 수 있다²⁵⁾.

혈소판 감소증은 아픈 신생아에서 가장 흔한 혈액학적 이상이 다. 신생아 집중치료실에 입원한 모든 아기들 중 대략 22-35%

는 혈소판 감소증이 나타난다^{40, 41)}. 생후 72시간 이전에 발생한 혈소판 감소증은 선천성 감염, 주산기 감염, 주산기 가사, 범발성 혈관내 응고증, 태반 기능부전과 연관되며, 생후 72시간이후에 발생한 혈소판 감소증은 후기 발현 패혈증이나 괴사성 장염과 밀접한 연관이 있다^{42, 43)}. 신생아 패혈증에서의 혈소판 감소증의 기전은 패혈증동안 전반적인 내피세포의 손상, 세균과 곰팡이 균에 의한 독소, 혈소판 활성화의 증가 그리고 범발성 혈관내 응고증의 결과로 인한 혈소판소비의 증가와 부적절한 혈소판 생성이 복합된 결과이다⁴⁴⁾. 본 연구에서 혈소판 감소증은 민감도가 A군에서 64% 그리고 B군에서 48%로 중등도로 나타났고 A군과 B군 모두에서 특이도는 89%로 높게 나타났다. Ahmed 등²²⁾은 패혈증으로 확진된 실험군에 대해 혈소판 감소증의 민감도와 특이도가 각각 64.3%와 90%였다고 보고했으며 이는 본 연구의 결과와 비슷했다.

다형 핵 백혈구에 대한 GAC는 신생아 패혈증에 대한 선별검사로써 사용되어졌으며 다형 핵 백혈구 수의 증가는 양막염과 태아 염증반응을 나타낸다고 여겨졌다³⁷⁾. 다형 핵 백혈구에 대한 GAC는 높은 특이도(94%)와 A군과 B군에서 각각 74%와 44%로 중등도의 민감도를 나타내었다. Ahmed 등²²⁾은 패혈증으로 확진된 실험군에 대해 GAC의 특이도와 민감도를 각각 95%, 71.4%로 보고했으며 이는 본연구의 결과와 비슷했다. Singh 등⁴⁵⁾은 이 검사가 높은 특이도(81%)를 나타내지만 낮은 민감도(38%)를 나타낸다고 언급했다. GAC에 대해서 Thompson 등⁴⁶⁾은 86%의 민감도를 그리고 Sharma 등⁴⁷⁾은 67.5%의 민감도를 보고했다.

호중구에서 세포질의 공포화를 제외한 다른 변성은 패혈증의 좋지 못한 예측인자로 인식되어왔다. Ahmed 등²²⁾은 패혈증으로 확진된 실험군에 대한 독성 과립과 세포질의 공포화에 대한 민감도를 각각 14.3%와 60.7%로 보고했고 이에 반해 Sharma 등⁴⁷⁾은 배양 검사 상 양성인 경우에서 독성 과립과 세포질의 공포화에 대한 민감도가 각각 60%와 15%라고 보고했다. Döhle 체는 이번 연구에서 발견되지 않았다. Ahmed 등²²⁾과 Rodwell 등²⁶⁾은 Döhle 체에 대해 비슷한 낮은 민감도(각각 0.6%, 33%)를 보고했다.

ESR은 패혈증에 대해 좋지 못한 예측인자로 감염되지 않은 상태의 대부분 영아에서는 정상이지만 Coombs 양성 용혈성 빈혈이 있는 영아에서는 상당히 증가할 수 있다³⁷⁾. Ahmed 등²²⁾은 패혈증으로 확진된 실험군에 대한 ESR의 민감도를 14.3%로 낮게 보고했으며 이는 본 연구의 A군에 대한 ESR의 민감도(14%)와 비슷했다. Shabbir 등³⁶⁾의 연구에서 ESR의 민감도는 19%였고 음성예측도는 56%로 낮았다. 이에 반해 Misra 등³⁹⁾은 ESR의 민감도가 90%로 높다고 보고했다. 이러한 차이는 감염 발생 후 혈액학적반응이 나타나는데 적어도 4시간이 필요하기 때문이며 그전에 혈액이 채취되고 분석되었다면 정상으로 보고될 것이다. 이러한 이유로 인해 증상이 없는 신생아에서 초기검사를 시행하고 8-12시간 후에 재검사할 것과 임상적인 관찰이

요구된다⁴⁸⁾.

각각의 검사보다 함께 시행할 경우에 민감도와 음성예측도가 훨씬 높았다. CRP를 포함시키고 민감도와 음성예측도가 낮은 TLC, I/T 비, ESR, 독성 과립 그리고 Döhle 체를 제외한 ANC, 혈소판 감소증, 세포질의 공포화 그리고 GAC중 1가지 검사를 같이 시행하였을 경우에 민감도는 A군에서 92%에서 100%, B군에서는 82%에서 92%였고 음성예측도는 A군에서 96%에서 100%, B군에서 91.1%에서 95.6%였는데 이는 CRP를 제외한 2가지검사를 시행했을 때 민감도가 A군에서 84%에서 90%, B군에서 72%에서 82%였고 음성예측도가 A군에서 91.7%에서 94.6%, B군에서 86.3%에서 90.6%인 것에 비해 더 높았다. CRP를 포함시키고 ANC, 혈소판 감소증, 세포질의 공포화 그리고 GAC 중 2가지 검사를 시행하여 총 3가지 검사를 함께 시행할 경우에 A군에 대한 민감도와 음성예측도가 100%였고 B군에서는 민감도가 90%에서 96%, 음성예측도가 94.6%에서 97.7%로 각각의 검사를 개별적으로 시행한 경우나 2가지 검사를 함께 시행한 경우 보다 민감도와 음성예측도가 더 높았으며 이와 비슷하게 다른 연구에서도 2가지 이상의 검사를 함께 시행할 경우에 신생아 패혈증을 알아내는데 대한 민감도가 증가한다고 보고했다^{22, 25, 36, 39, 47)}. 따라서 연구결과를 분석해볼 때 민감도가 높아서 감염된 경우를 잘 인지할 수 있고 음성예측도가 높아서 감염되지 않은 경우를 쉽게 제외시킬 수 있어서 진단적 가치가 더 있는 검사(본 연구에서는 CRP, ANC, 혈소판 감소증, 세포질의 공포화, GAC)를 선별적으로 시행함으로써 패혈증이 아닌 신생아에서 불필요하게 과도한 항생제를 남용할 위험성을 줄이는데 도움이 될 것으로 여겨지며, 이들 검사들을 개별적으로 시행하는 것 보다 함께 시행할 경우에 진단적 가치가 더 높아진다.

결론

본 연구에서 CRP는 민감도, 특이도가 가장 높았고, 양성예측도와 음성예측도 역시 높았으며, ANC는 민감도가 두 번째로 높은 검사였다. 혈소판 감소증과 다형 핵 백혈구에 대한 위 흡인 세포 진단법은 중등도의 민감도를 나타내었으며 TLC는 민감도가 낮았다. CRP, TLC, ANC, 혈소판 수, 호중구의 세포질의 공포화 그리고 다형 핵 백혈구에 대한 GAC를 포함하는 검사들은 신생아 패혈증으로 임상적 진단을 받은 신생아들에 대해 좋은 선별검사이다. 이들 검사들은 이미 사용가능하고 비용이 저렴하며 신뢰할 만하고 신생아 패혈증을 알아내는데 높은 민감도를 보인다. 이들 3가지검사를 함께 시행하는 것은 민감도와 음성예측도를 증가시킨다. 따라서 여러 검사를 한꺼번에 시행하기보다 더 진단적 가치가 있는 검사를 선별적으로 하는 것이 바람직할 것 같다.

요약

목적 : 신생아 패혈증을 진단하기 위해 단독 그리고 복합적

인 다양한 선별검사를 분석하기 위해 일신기독병원의 신생아집 중치료실에서 2001년 4월 1일부터 2005년 12월 31일까지 68개월 동안 시행했다.

방법 : 패혈증의 임상증상이 있는 100명의 신생아와 증상이 없는 정상 신생아를 대상으로 연구를 시행했다. 신생아 패혈증의 진단을 위해 CRP, 총 백혈구 수, 총 호중구 수, 미숙호중구/총 호중구 비(I/T비), 혈소판 수, 호중구의 변성, 다형 핵 백혈구에 대한 GAC를 사용했다.

결과 : CRP는 A군에서는 50례 중 40례에서(86%) 양성이었고 B군에서는 50례 중 37례에서(74%) 양성이었으며 특이도는 94%였다. 총 호중구 수는 민감도와 특이도가 각각 A군에서는 72%와 86%였고 B군에서는 62%와 86%로 단일 검사상 민감도가 두 번째로 높았다. A군에서 GAC와 혈소판 수에 대한 각각의 민감도는 74%와 64%였다. A군과 B군에 대해 검사를 개별적으로 시행했을 경우와 함께 시행했을 경우에 대한 민감도, 특이도, 그리고 예측도를 계산했다.

결론 : CRP, 총 백혈구 수, 총 호중구 수, 혈소판 수, 호중구의 변성과 다형 핵 백혈구에 대한 GAC는 신생아 패혈증이 없는 배양 검사 상 음성인 경우를 알아내는데 높은 민감도를 나타냈다. 더욱이 3가지 검사를 함께 시행할 경우에 민감도가 증가했다.

References

- 1) Gotoff SP, Behrman RE. Neonatal Septicemia. J Pediatr 1970;76:142-53.
- 2) Siegel JD, McCracken GH. Sepsis nonatorum. N Engl J Med 1981;304:642-7.
- 3) Aurangzeb B, Hameed A. Neonatal sepsis in hospital-born babies: Bacterial isolates and antibiotic susceptibility patterns. 2003;13:629-32.
- 4) Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi M, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. J Paediatr Child Health 2002; 38:459-64.
- 5) Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(edi). Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 623-40.
- 6) Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. Adv Neonatal Care 2003;3:3-13.
- 7) Hodge G, Hodge S, Han P, Haslam R. Multiple leucocyte activation markers to detect neonatal infection. Clin Exp Immunol 2004;135:125-9.
- 8) Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Pediatrics 2001;108:E61.
- 9) Athhan F, Akagunduz B, Genel F, Bak M, Can D. Procalcitonin: a marker of neonatal sepsis. J Trop Pediatr 2002;48:10-4.
- 10) Lee YH, Kim SW, Kim MH, Choi YS. Predictive factors and its usefulness in early diagnosis of neonatal sepsis. J

- Korean Soc Neonatol 1997;4:195-204.
- 11) Hong CY. Neonatal infection. In: Ahn HS. Pediatrics. 8th ed. Seoul: Deahan Printing & Publishing Co, 2004:351-67.
 - 12) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics 17th ed, Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 623-40.
 - 13) Blanc WA. Pathways of fetal and early neonatal infection. J Pediatr 1961;59:473-95.
 - 14) Yoder MC, Polin RA. Immunotherapy of neonatal septicemia. Pediatr Clin North Am 1986;33:481-501.
 - 15) Lassiter HA, Tanner JE, Cost KM, Serger S, Vogel RL. Diminished IgG, but not complement C3 or C4 or Factor B, precedes nosocomial bacterial sepsis in very lowbirth weight neonates. Pediatr Infect Dis J 1991;10:663-8.
 - 16) Hong CY. Immunology. In: Ahn HS. Pediatrics. 8th ed. Seoul: Deahan Printing & Publishing Co, 2004:226-31.
 - 17) Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA. Immunology and infection. In: Williams CB, Cole FS, editors. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005:447-67.
 - 18) Weiseman CE, Stoll BJ, Kueser MJ, Rubio TT. Intravenous immune globulin therapy for early-onset sepsis in premature neonate. J Pediatr 1992;121:434-43.
 - 19) Dunham EC. Septicemia in newborn. Amer J Dis Child 1933;45:229-53.
 - 20) Washburn TC, Medearis DN, Childs B. Sex differences in susceptibility to infection. Pediatrics 1965;35:57-64.
 - 21) Naeye RL, Dellinger WS, Blanc WA. Fetal and maternal features of antenatal bacterial infections. J Pediatr 1971;79: 733-9.
 - 22) Ahmed Z, Ghafoor T, Waqar T, Ali S, Mahmud S. Diagnostic value of C-reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. JCPSP 2005;15:152-6.
 - 23) Klein JO. Current concepts of infectious diseases in the newborn infant. Curr Prob Pediatr 1984;31:405.
 - 24) Arshad A, Asghar I, Tariq MA. Role of serum C-reactive protein in the rapid diagnosis of neonatal sepsis. Pak Amed Forces Med J 2003;53:178-82.
 - 25) Anwer SK, Mustafa S. Rapid identification of neonatal sepsis. J Pak Med Assoc 2000;50:94-8.
 - 26) Rodwell RL, Leslie AL, Tudhope DL. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. J Pediatr 1988;112:761-7.
 - 27) Orlando DS, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leucocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis a critical review. Pediatr Infect Dis J 1995;14:362-6.
 - 28) Joan M. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. Advances in Neonatal Care 2003;3:3-33.
 - 29) Dollner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. J Clin Epidemiol 2001;54:1251-7.
 - 30) Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 2000;19:531-5.
 - 31) Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. Pediatrics 2000;106:E4.
 - 32) Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics 1998;102:E41.
 - 33) Santana RC, Garcia-Munoz F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C, Domenech E. Role of cytokines(interleukin-1beta, 6, 8, tumour necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. Acta Paediatr 2003;92:221-7.
 - 34) Garland SM, Bowman ED. Reappraisal of C-reactive protein as a screening tool for neonatal sepsis. Pathology 2003;35:240-3.
 - 35) Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. Pediatr Infect Dis J 1987; 6:443-6.
 - 36) Shabbir I, Hafiz A, Khan MT, Arif MA. Rapid diagnosis of neonatal septicaemia. Pak J Med Res 1994;33:157-61.
 - 37) Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA. Bacterial sepsis and meningitis. In: Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taesch HW, editors. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005:551-73.
 - 38) Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. Eur J Pediatr 1995;154:138-44.
 - 39) Misra PK, Kumar R, Malik GK, Mehra P, Awasthi S. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. Indian Pediatr 1989;26:156-60.
 - 40) Ramasethu J. Thrombocytopenia in the newborn. Curr Hematol Rep 2004;3:134-42.
 - 41) Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F359-64.
 - 42) Murray NA. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. Acta Paediatr Suppl 2002;91:74-81.
 - 43) Roberts IA, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. Curr Opin Pediatr 2003;15:17-23.
 - 44) Guida JD, Kunig AM, Leef KH, Mckenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? Pediatrics 2003;111:1411-5.
 - 45) Singh M, Narang A, Bhakoo ON. Evaluation of sepsis screen in the diagnosis of neonatal sepsis. Indian Pediatr 1987;24:39-43.
 - 46) Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaidis KH, Philpott HJ. Congenital bacterial sepsis in very preterm infants. J Med Microbiol 1992;36: 117-20.
 - 47) Sharma A, Kutty CV, Sabharwal U, Rathee S, Mohan H. Evaluation of sepsis screen for diagnosis of neonatal septicemia. Indian J Pediatr 1993;60:559-63.
 - 48) Rodwell RL, Taylor KM, Tudhope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. Pediatr Infect Dis J 1993;12:372-6.