

지속성 외래 복막투석 환자에서 사망률의 예측인자로서 혈청 C-Reactive Protein의 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환 연구소

노현진 · 신석균 · 이인희 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석

〈요 약〉

Acute phase protein의 하나로 알려진 C-reactive protein(이하 CRP)은 혈액투석 환자에서 사망률을 예측할 수 있는 중요한 독립인자인 것으로 보고되어 있으나, 지속성 외래 복막투석(이하 CAPD) 환자에서도 이와 같은 의의가 있는지에 대하여는 아직 보고된 바 없다. 이에 저자 등은 연세의료원에서 3개월 이상 CAPD를 시행 받고 있는 환자 105명을 대상으로 임상적 특성, 생화학 검사, 투석의 적절도 및 인체 계측치를 평가하고 연구 개시후 2년간 추적 관찰하여 혈청 CRP에 따른 임상결과를 분석, 다음의 결과를 얻었다.

1) 대상 환자의 평균 연령은 49.0±11.8세, 남녀비는 0.9:1, 평균 CAPD 기간은 43.5±25.7개월이었고, 당뇨병을 동반한 환자가 12예(11.4%), 심혈관계 질환을 동반한 환자가 10예(9.5%)였으며, 복막염의 빈도는 0.96±1.59회/patient-year, 입원일수는 8.7±27.9일/patient-year이었다.

2) 대상 환자를 혈청 CRP가 정상(≤0.8mg/dl)인 환자군(n=92)과 증가(>0.8mg/dl)된 환자군(n=13)으로 분류하여 비교한 결과, 각군의 혈청 CRP는 각각 0.15±0.17mg/dl, 4.25±5.04mg/dl로 유의있는 차이가 있었으며(P<0.05), 혈청 CRP가 증가된 군에서 정상인 군에 비하여 당뇨병의 동반율(30.7% vs. 8.6%)이 유의있게 많았고, 혈청 알부민 농도가 유의있게 낮았다(3.5±0.6g/dl vs. 3.9±0.5g/dl, P<0.05). 환자의 연령, CAPD 기간, 심혈관계 질환 동반율과 헤마토크릿, 혈청 Lp(a), 혈중요소질소, 크레아티닌, bicarbonate, 콜레스테롤, 중성지방, IGF-1 등의 생화학 검사, weekly Kt/Vurea, 표준 크레아티닌 청소율, 잔여 신기능 및 인체 계측치, 24시간 투석액내의 단백질과 알부민 농도는 양군 사이에 유의있는 차이가 없었다.

3) 혈청 CRP가 정상인 군과 증가된 군 사이에 복막염 빈도와 입원 일수, CAPD 2년 기술 생존율은 유의있는 차이가 없었으나, 환자의 2년 생존율은 혈청 CRP가 증가된 군에서 66.7%로 정상인 군의 94.1%에 비하여 유의있게 낮았다(P=0.001).

4) 다중 회귀 분석 결과, 혈청 CRP는 혈청 알부민과 음의 상관관계(r=-0.20, P<0.05)가, 당뇨병의 동반과 양의 상관관계가(r=0.31, P=0.001) 있었으며, Cox proportional hazards 분석 결과, 심혈관계 질환 동반(relative risk, RR=8.96, P<0.005), 혈청 CRP의 증가(RR=1.19, P<0.05), 고헤마토크릿(RR=1.18, P<0.05)이 환자의 사망률에 영향을 주는 독립인자이었다.

이상의 결과로, CAPD 환자에서 혈청 CRP는 향후 2년간의 환자 생존율을 예측하는 독립인자로 생각되나, 보다 장기적인 임상결과에 대한 분석이 필요할 것으로 사료된다.

서 론

지속성 외래 복막투석 환자의 이환율과 사망률의

예측인자에 관한 연구는 매우 활발하게 진행되고 있으며 혈청 알부민, prealbumin, 크레아티닌, 콜레스테롤 등과 같은 생화학적 지표와 연령, 당뇨병 및 심혈관계 질환의 동반, 투석의 적절도 등이 유의있는 예측인자인 것으로 보고되고 있으나¹⁻⁸⁾ 각각의 의의에 대하여는 아직 논란의 여지가 있다. 그 중에서도 가장 대표

책임저자: 한대석 서울시 서대문구 신촌동 산134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-5410, Fax : 02)393-6884

적으로 거론되고 있는 혈청 알부민은 내장 단백질(visceral protein)의 지표로서 환자의 영양 상태를 반영하는 것으로 알려져 있으며^{9, 10)}, 따라서 환자의 이환율 및 사망률과의 상관관계도 환자의 영양 상태에 의한 것으로 대부분 설명되어 왔다^{1, 4, 6, 11-14)}. 그러나 최근의 연구에 의하면 혈청 알부민 농도는 환자의 영양 상태 외에도 환자의 연령이나 동반 질환, 복막의 이동 특성 및 투석의 적절도 등에 의하여 독립적으로 영향을 받는 것으로 밝혀진 바 있으며, 특히 체내의 염증이나 신생물 질환, 조직 손상 등을 반영하는 acute phase protein의 증가와 의미있는 음의 상관관계가 있는 것으로 보고되고 있다¹⁵⁾.

혈청 CRP는 대표적인 acute phase protein의 하나로 혈액투석 환자에서 혈청 알부민 농도와 음의 상관관계가 있으며 나아가 환자의 사망률을 예측할 수 있는 중요한 독립 인자인 것으로 보고된 바 있으나¹⁶⁾, CAPD 환자에서도 이와 같은 의의가 있는지에 대하여는 국내외적으로 아직 보고된 바 없다. 이에 저자들은 CAPD 환자를 대상으로 혈청 CRP의 예측인자로서의 의의를 알아보려고 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연구 개시기인 1995년 3월 당시에 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원에서 말기 신부전으로 진단받고 CAPD를 시작한 후 3개월 이상 경과되었던 환자 392명 중에서 연구 개시 2개월 이내에 복막염을 포함한 활동성 염증과 종양성 질환, 급성 심근 경색증이 없었던 환자 105명을 무작위로 선정하여 대상으로 하였다.

2. 방법

본 연구는 1995년 3월부터 1997년 3월까지 진행된 연구로 개시기에 환자의 의무 기록을 검토하고 혈액 검사, 24시간 소변과 투석액 검사 및 인체 계측을 시행한 후 2년간 전향적으로 추적 관찰하여 임상 결과를 분석하였으며, 본원 검사실 기준에 의하여 혈청 CRP가 정상인 군($\leq 0.8\text{mg/dl}$)과 증가된 군($> 0.8\text{mg/dl}$)으로 나누어 혈청 CRP에 따른 임상결과의 차이를 비교하였다. 대상 환자의 의무 기록을 검토하여 연령, 성별, 말기 신부전의 원인 질환, CAPD 기간 등

의 임상적 특성과 당뇨병의 동반 유무, 심혈관계 질환의 동반 유무를 조사하였다. 관상동맥 질환이 확인되었거나 심전도에서 허혈성 심질환의 소견을 보이면서 협심증 증상이 있었던 환자, 심초음파 검사상 심질환이 확인된 환자, 그리고 뇌혈관 질환이 있는 환자는 심혈관계 질환이 있는 것으로 간주하였다. 공복으로 내원한 환자의 혈액을 채취하여 헤마토크릿, 혈중요소질소, 크레아티닌, bicarbonate, 콜레스테롤, 중성지방, lipoprotein (a)(Lp(a)), CRP를 표준 방법으로 측정하였고, 혈청 알부민은 bromocresol green 방법으로, insulin-like growth factor-1(IGF-1)은 immunoradiometric method로 측정하였다. 내원전 24시간 동안 모은 소변과 투석액으로부터 urea, 크레아티닌, 단백질, 알부민을 측정하였으며, 공식에 의하여 weekly Kt/Vurea, 표준 크레아티닌 청소율(standardized creatinine clearance, SCCr), 잔여 신기능(residual renal function, RRF)을 계산하였다. Keshaviah 등¹⁷⁾이 제안한 크레아티닌 kinetics 공식에 의하여 체지방 무게(lean body mass, LBM)를 계산하였으며, 환자의 신장과 체중을 측정하여 body mass index(BMI)를 계산하였다. Lange caliper를 이용하여 상완삼두근 부위의 피하지방(triceps skinfold thickness, TSF)을 측정하였고, mid arm circumference(MAC)를 측정하였다.

임상결과는 환자의 생존 여부와 CAPD 기술 생존 여부, 추적 관찰 기간 동안의 환자당 연간 복막염 빈도와 연간 입원 일수의 네부분으로 구분하여 평가하였다.

통계적 분석은 SPSS를 이용하였으며, 각군의 비교는 Mann-Whitney test와 Chi-square test를, 혈청 CRP의 영향 인자에 대한 판정은 다중 회귀 분석(stepwise multiple regression analysis)을 이용하였다. 환자의 사망률의 예측인자는 Cox proportional hazards 분석을 이용하여 검정하였으며, Kaplan-Meier 방법을 이용하여 생존율을 산출하였고, log rank test로 생존 함수를 비교, 검정하였다. 환자의 생존을 분석시 이식이나 혈액투석으로 전환한 환자, 타기관으로 전원된 환자는 중도 절단(censored)된 것으로 처리하였으며, CAPD 생존을 분석시 이식으로 전환하였거나 타기관으로 전원된 환자, CAPD가 잘 유지되던 중에 사망하였던 환자도 중도 절단된 것으로 처리하였다. 모든 자료값은 평균±표준편차로 표기하

였고, 유의 수준은 P 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자는 총 105명으로 평균 연령은 49.0 ± 11.8 세, 남녀비는 0.9:1이었으며, 평균 CAPD 기간은 43.5 ± 25.7 개월이었다. 말기 신부전의 원인 질환은 만성

사구체신염이 27예(25.7%)로 가장 많았고, 고혈압성 신병증, 당뇨 순이었다. 당뇨병을 동반한 환자가 12명(11.4%), 심혈관계 질환을 동반한 환자가 10명(9.5%) 있었으며, 복막염의 빈도는 0.96 ± 1.59 회/patient-year, 입원 일수는 8.7 ± 27.9 일/patient-year이었다 (Table 1). 전체 대상 환자의 평균 혈청 CRP는 0.65 ± 2.19 mg/dl이었다.

2. 혈청 CRP에 따른 환자의 특성 및 각종 지표의 비교

대상 환자를 혈청 CRP가 정상인 군($n=92$)과 증가된 군($n=13$)으로 분류하여 비교한 결과, 평균 연령 (48.4 ± 11.3 vs. 53.2 ± 14.3 세), 평균 CAPD 기간 (44.1 ± 26.0 vs. 38.9 ± 23.5 개월), 심혈관계 질환 동반율(7.6 vs. 21.4%)은 양군 사이에 유의있는 차이가 없었으나, 혈청 CRP가 증가된 군에서 정상인 군에 비하여 남자의 비율(남:녀=3.3:1 vs. 0.7:1)과 당뇨병의 동반율(30.7 vs. 8.6%)이 유의있게 많았다($P < 0.05$).

혈청 CRP는 정상인 군과 증가된 군에서 각각 0.15 ± 0.17 mg/dl과 4.25 ± 5.04 mg/dl로 유의있는 차이가 있었으며($P < 0.05$), 혈청 알부민 농도는 혈청 CRP가 증가된 군에서 3.5 ± 0.6 g/dl로 정상인 군의 3.9 ± 0.5 g/dl에 비하여 유의있게 낮았다($P < 0.05$). 그 외에 헤마토크릿, 혈청 Lp(a), 혈중요소질소, 크레아티닌, bi-

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects

Age(year)	$49.0 \pm 11.8^*$
Sex(%)	
M:F	49:56(0.9:1)
Duration of CAPD(months)	$43.5 \pm 25.7^*$
Primary renal disease(%)	
Chronic GN	27(25.7)
Hypertension	26(24.8)
DM	9(8.6)
Others	42(41.1)
DM(%)	12(11.4)
Cardiovascular disease(%)	10(9.5)
Peritonitis(episode/patient-year)	$0.96 \pm 1.59^*$
Hospitalized days(days/patient-year)	$8.7 \pm 27.9^*$

*: Mean \pm S.D.

GN: glomerulonephritis, DM: diabetes melitus

Table 2. Comparison of Clinical and Biochemical Parameters According to sCRP Level

	$\leq 0.8(n=92)$	$> 0.8(n=13)$
Age(year)	48.4 ± 11.3	53.2 ± 14.3
Sex(M:F)	39:53	10:3*
Duration of CAPD(months)	44.1 ± 26.0	38.9 ± 23.5
DM(%)	8.6	30.7*
Cardiovascular disease(%)	7.6	21.4
Biochemical parameters		
CRP(mg/dl)	0.15 ± 0.17	$4.25 \pm 5.04^*$
Hematocrit(%)	25.3 ± 5.5	25.6 ± 5.8
Albumin(g/dl)	3.9 ± 0.5	$3.5 \pm 0.6^*$
BUN(mg/dl)	54.1 ± 15.1	53.8 ± 16.3
Creatinine(mg/dl)	12.1 ± 3.3	12.5 ± 4.6
Cholesterol(mg/dl)	217.3 ± 43.2	193.5 ± 59.0
Triglyceride(mg/dl)	184.7 ± 140.7	188.2 ± 131.9
IGF-1(ng/ml)	248.7 ± 123.9	228.1 ± 164.1
Lp(a)(mg/dl)	30.6 ± 20.2	42.1 ± 30.8
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.7 ± 3.2	23.2 ± 2.2

Values are Mean \pm S.D., * $P < 0.05$ vs. sCRP ≤ 0.8 group

Table 3. Comparison of Urea Kinetic, Anthropometric and Other Variables According to sCRP Level

	≤0.8(n=92)	>0.8(n=13)
Urea kinetic variables		
Weekly Kt/Vurea	2.0±0.4	1.8±0.2
Weekly SCCr(L/week/1.73m ²)	62.2±17.8	55.1±7.7
RRF(ml/min)	0.7±1.2	0.2±0.3
Anthropometric data		
TSF(cm)	11.7±5.8	19.2±4.8
MAC(cm)	24.7±2.3	24.2±3.4
BMI(kg/m ²)	22.6±2.7	21.6±3.2
Body composition		
LBM(%BW)	73.9±12.9	70.3±16.1
SGA(% of malnourished patients)	18.5	30.8
24-hr dialysate protein(g)	5.5±2.0	6.3±2.1
24-hr dialysate albumin(g)	4.4±1.6	4.2±1.2

Values are Mean±S.D.

Lean body mass(LBM) was calculated by creatinine kinetics formula proposed by Keshaviah et al.¹⁷⁾

Table 4. Clinical Outcomes According to sCRP Level

	sCRP(mg/dl)	
	≤0.8(n=92)	>0.8(n=13)
Peritonitis (episodes/patient-year)	0.99±1.63	0.75±1.17
Days-hospitalized (days/patient-year)	8.6±28.3	9.1±25.6
Technique survival(%) at 2 years	81.1	74.1
Patient survival(%) at 1 year	96.6	83.3*
at 2 years	94.1	66.7*

*: $P < 0.05$ vs. sCRP ≤ 0.8 group

carbonate, 콜레스테롤, 중성지방, IGF-1 등의 생화학 검사, weekly Kt/Vurea, SCCr, 잔여 신기능 및 인체 계측치, 24시간 투석액내의 단백질과 알부민 농도는 양군 사이에 유의있는 차이가 없었다(Table 2, 3). SGA(Subjective global assessment)상 영양실조 상태의 환자는 CRP가 증가된 군에서 30.8%로 정상인 군의 18.5%에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계학적 유의는 없었다.

3. 혈청 CRP에 따른 임상결과의 비교

혈청 CRP가 정상인 군과 증가된 군 사이에 환자당 연간 복막염의 빈도와 입원 일수, CAPD 2년 생존율

**Table 5. Predictors of Death
Cox Proportional Hazards Analysis**

	Regression coefficient	Relative risk (95% C.I.)	P value
Cardiovascular disease	2.1927	8.9591 (1.9698-40.7481)	0.0046
Serum CRP (mg/dl)	0.1759	1.1923 (1.0125-1.4040)	0.0349
Hematocrit(%)	0.1622	1.1761 (1.0382-1.3329)	0.0108

은 유의있는 차이가 없었으나, 환자의 2년 생존율은 혈청 CRP가 증가된 군에서 66.7%로 정상인 군의 94.1%에 비하여 유의있게 낮았다($P=0.001$)(Table 4, Fig. 1).

4. 환자의 사망률의 예측인자

환자의 연령, 성별, 심혈관계 질환과 당뇨병의 동반 유무, 혈청 CRP, 알부민, 헤마토크릿, 콜레스테롤, SGA상 영양실조의 비율, weekly Kt/Vurea, SCCr을 공통변수로 하여 Cox proportional hazards 분석을 시행한 결과, 심혈관계 질환의 동반(relative risk, RR=8.96, $P < 0.005$), 혈청 CRP의 증가(RR=1.19, $P < 0.05$), 고헤마토크릿(RR=1.18, $P < 0.05$)이 사망률의 독립적인 예측인자로서 의의가 있었다(Table 5).

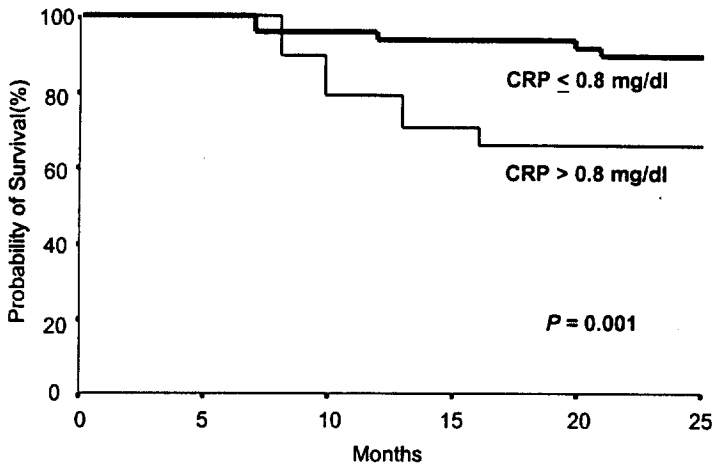


Fig. 1. Observed Patient Survivals According to sCRP Level.

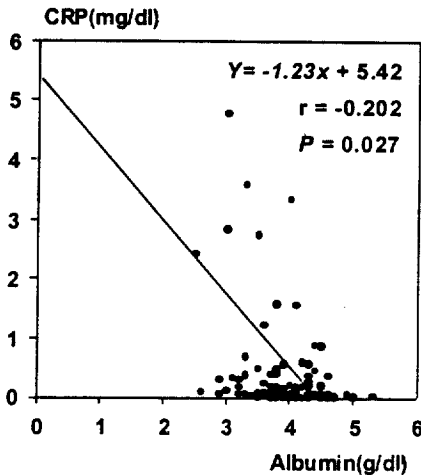


Fig. 2. Correlation between sCRP and Serum Albumin Levels.

5. 혈청 CRP에 영향을 주는 인자

환자의 연령, 성별, 심혈관계 질환과 당뇨병의 동반 유무, 알부민, 헤마토크릿, 콜레스테롤, weekly Kt/Vurea, SCr, MAC, 제지방 무게를 독립변수로 다중 회귀 분석을 시행한 결과, 혈청 알부민과 당뇨병의 동반이 혈청 CRP에 영향을 미치는 독립 인자이었으며(Table 6), 혈청 CRP와 혈청 알부민 간에는 음의 상관관계가($r=-0.20$, $P<0.05$), 혈청 CRP와 당뇨병의 동반간에는 양의 상관관계가($r=0.31$, $P=0.001$) 있었다(Fig. 2).

고 찰

투석치료를 받고 있는 말기 신부전 환자의 사망률은 과거에 비하여 현저히 감소되었으나 최근까지도 투석 시작후 1년내 사망률이 25%에 이르는 것으로 보고되고 있다. 이러한 높은 사망률을 감소시키려는 노력으로 사망률의 예측인자에 관한 많은 연구가 진행되어 왔으나, 가장 의미있는 인자에 대하여는 아직 논란의 여지가 있다. 현재까지 보고된 바로는 혈청 알부민, prealbumin, 크레아티닌, 콜레스테롤 등의 생화학적 지표와 환자의 연령, 투석의 적절도 및 당뇨병, 심혈관계 질환의 동반 등이 의미있는 예측인자인 것으로 알려져 있으며¹⁻⁸⁾, 그 중에서도 특히 혈청 알부민에 대한 보고가 많아 CAPD를 시작할 당시의 혈청 알부민 뿐만 아니라, 시작 후 첫 6개월 간의 평균치, 시작 후 첫 6개월과 다음 6개월 간의 평균치의 차이, 임상경과에 따른 혈청 알부민의 증감을 등이 각각 환자의 사망, CAPD 실패율 및 환자의 입원 일수 등의 임상결과를 예측하는 독립적인 인자인 것으로 보고된 바 있다¹⁸⁻²⁰⁾. 혈청 알부민은 내장 단백질의 지표로서 환자의 영양 상태를 반영하는 것으로 알려져 있으며, SGA에 의한 영양 상태의 분류와도 좋은 상관관계를 보여⁹⁾, 이러한 영양 상태와의 연관성을 통하여 환자의 이환율과 사망률을 예측할 수 있는 것으로 설명되어 왔다. 그러나 실제로 혈청 알부민의 농도는 환자의 단백질 섭취 이외에도 간에서의 알부민 합성이나 단백질

의 이화 작용, 소변이나 투석액 등 체외로의 소실, 체액의 분포 등 여러 가지 복합적인 인자에 의하여 결정되는 것으로²¹⁾, 최근 몇몇 연구에 의하면 혈청 알부민은 환자의 영양 상태의 지표일 뿐만 아니라 비영양 지표, 즉 환자의 연령, 복막의 이동 특성, 당뇨병을 포함한 전신 질환의 동반에 의하여도 독립적인 영향을 받는 것으로 보고되어 있다¹⁹⁾. 특히 감염이나 신생물 질환, 조직 손상 등 체내에 염증성 매개물질이 증가하는 상태에서는 간에서의 알부민 생성이 저하됨과 동시에 말초조직에서의 미세혈관 투과도가 증가되어 저알부민 혈증이 유발되는 것으로 알려져 있어 혈청 알부민은 음의 acute phase protein으로서의 의미를 갖는 것으로 생각된다.

대표적인 acute phase protein의 하나인 혈청 CRP는 투석을 시작하기 전의 만성 신부전 환자에서도 요독 증상 자체에 의하여, 혹은 원인 신장 질환에 의한 염증성 반응에 의하여 정상보다 증가될 수 있으며, 투석을 시작한 말기 신부전 환자에 있어서는 그 증가의 정도가 더욱 큰 것으로 알려져 있다. 특히 혈액투석을 시행받는 환자는 투석 과정 중에 반복적으로 IL-1, IL-6, TNF 등의 cytokine이 유도되므로²²⁻²⁵⁾ 혈청 CRP가 증가되는 것으로 보고되어 있다. 혈액투석 환자의 약 50%에서 간헐적으로 혈청 CRP가 증가되어 있음이 관찰되었고, 같은 환자에서도 투석 전후에 혈청 CRP가 약 50% 증가하며, cuprophan dialyzer를 이용하여 1회 투석한 후에 혈청 CRP가 1.6배 정도 증가할 수 있는 것으로 보고된 바 있다^{26, 27)}. CAPD는 혈액투석에 비하여 투석막이나 투석완충액에 의한 cytokine의 유발과 보체의 활성화가 적은 것으로 생각되나 CAPD 환자의 혈액 및 투석액내 cytokine 농도에 관한 보고는 매우 다양하여 아직 논란의 여지가 있다. Carozzi 등은 CAPD 환자의 혈장에서 IL-1이 증가되어 있는 것으로 보고하였으나²⁸⁾, 이후 Nakahama 등²⁹⁾과 Goldman 등³⁰⁾은 IL-6가 증가되지 않는 것으로 보고하였다. 또한, Fieren 등³¹⁾과 Kimmel 등³²⁾은 각각 CAPD 환자의 투석액에서 IL-1 β 가 증가되어 있고, 단핵세포에서의 IL-1과 IL-2의 생성이 증가되는 것으로 보고하였으나, Lin 등은 투석액내의 IL-6가 전혀 증가하지 않는다고 보고하였다³³⁾. CAPD 환자에서의 혈청 CRP에 관한 보고는 많지 않으나 혈액투석 환자에서보다는 낮고 정상 보다는 증가된 상태로, 투석을 시작하기 전의 만성 신부전 환자

서와 유사한 정도인 것으로 알려져 있다³⁴⁾.

최근 Qureshi 등은 혈액투석 환자에서 혈청 CRP와 혈청 알부민 농도 사이에 의미있는 음의 상관관계가 있는 것을 보고하였고³⁵⁾, 본 교실에서도 CAPD 환자를 대상으로 한 단면적 연구에서 같은 결과를 보고한 바 있어¹⁵⁾ 혈액투석 및 CAPD 환자 모두에서 혈청 CRP와 혈청 알부민 농도는 음의 상관관계가 있는 것으로 생각된다. Bergstrom 등은 혈액투석 환자에서 혈청 CRP가 3년 생존율의 예측인자로서는 혈청 알부민과 동등한 정도의 의미가 있으며, 1년 생존율의 예측인자로서는 혈청 알부민보다 더 좋은 예측인자인 것으로 보고한 바 있으나¹⁶⁾, CAPD 환자에서의 혈청 CRP의 의의는 알려져 있지 않다.

CAPD 환자를 대상으로 한 본 연구 결과, 혈청 CRP가 정상인 군과 증가된 군 사이에 혈청 알부민 농도는 의미있는 차이가 있었으나, 그 외에 환자의 영양 상태를 반영하는 지표로 알려진 크레아티닌, 콜레스테롤, IGF-1 등의 생화학적 지표와 인체 계측치는 의미있는 차이가 없었고, 환자의 2년 생존율은 의미있는 차이를 보여 혈청 CRP가 환자의 사망률을 예측하는 독립적인 인자임과 동시에 혈청 알부민은 영양 상태의 지표로서 뿐만 아니라, 음의 acute phase protein으로서의 의의가 있음을 알 수 있었다. 혈청 CRP가 증가된 환자에서 의미있게 당뇨병의 동반율이 높고, 혈청 CRP와 당뇨병 사이에 의미있는 양의 상관관계가 있는 것은 이미 이전의 연구에서 밝혀진 것과 일치하는 결과로, 당뇨병에 의한 호르몬의 변화, 즉 글루카곤의 증가와 인슐린 분비의 감소 등이 acute phase protein의 생성을 증가시키는 것이 그 기전으로 생각된다. 본 연구에서는 혈당의 조절 정도나 당뇨병에 의한 미세 혈관 합병증의 정도, 당뇨병의 유병 기간 등과 혈청 CRP와의 상관관계를 분석하지는 못하였으나, 일반적으로 미세 혈관 합병증을 심하게 동반한 경우에 혈청 CRP가 높은 것으로 알려져 있고, 혈당의 조절 정도나 당뇨병의 유병 기간 등은 직접적인 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다^{36, 37)}.

Cox proportional hazards 분석 결과 혈청 CRP는 사망률의 독립적인 예측인자로서 의의가 있었으나, 이전의 많은 연구에서 독립적인 예측인자로 보고된 혈청 알부민 농도는 의의가 없었다. 이는 본 연구의 대상 환자에서 평균 혈청 알부민의 농도가 $3.9 \pm 0.5 \text{g/dl}$ 로 비교적 높은 값으로 분포되어 있었고, 실제로 혈청

알부민의 농도가 3.0g/dl 미만인 환자는 전체의 3.8%에 불과하였던 결과로 생각된다. 또한 본 연구에서는 당뇨병의 동반 유무가 독립적인 예측인자로서 의의가 없었는데, 이는 당뇨병의 동반율이 전체 환자의 11.3%로 다른 보고들에 비하여 상대적으로 낮았고, 당뇨병을 동반한 환자의 대부분이 독립적인 예측인자로서 가장 의의가 있었던 심혈관계 질환을 동반하여 통계 분석 과정에서 그 의의가 상쇄된 결과로 생각된다. 심혈관계 질환의 동반이 의의있는 예측인자인 것은 다른 보고자들의 결과와 일치하는 소견이며³⁸⁻⁴¹⁾, Struijk 등³⁸⁾의 보고에서와 같이 헤마토크릿이 높은 경우에도 환자의 사망률이 증가하는 결과를 얻었으나, 이는 아마도 전신 상태가 불량하여 수혈의 요구량이 많았던 때문으로 추정된다. 본 연구는 단기간 추적한 결과로 대상 환자의 사망률 자체가 낮아 독립적인 예측인자의 의의를 단정하기는 어려울 것으로 사료되며, 보다 장기적인 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

이상의 결과로, CAPD 환자에서 혈청 CRP는 환자의 사망률을 예측하는 독립인자인 것으로 사료되나, CAPD 기간에 따른 혈청 CRP의 변화와 보다 장기적인 임상결과와의 상관성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

=Abstract=

Serum C-Reactive Protein : A Predictor of Mortality in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis(CAPD) Patients

Hyunjin Noh, M.D., Sug Kyun Shin, M.D.
In Hee Lee, M.D., Shin Wook Kang, M.D., PhD.
Kyu Hun Choi, M.D., PhD. Ho Yung Lee, M.D, PhD.
and Dae Suk Han, M.D., PhD.

*Department of Internal Medicine, Institute of
Kidney Disease, Yonsei University College of
Medicine, Seoul, Korea*

An increased serum C-reactive protein(sCRP) has been demonstrated to be an independent marker of mortality in hemodialysis patients, but predictive role of sCRP in CAPD patients is not clear. To evaluate the predictive value of the single baseline sCRP as a marker of mortality, we performed a cross-sectional study involving 105 CAPD patients and have followed these patients for 2 years. The mean age was 49 years; the male to female ratio was 0.9:1; mean CAPD duration was 43.5 months; 11.4% of patients

had diabetes and 9.5% of patients had cardiovascular disease. Patients were divided into two groups based on sCRP level: normal sCRP group(n=92, sCRP≤0.8mg/dl) and increased sCRP group(n=13, sCRP>0.8mg/dl). The mean sCRP levels were 0.15±0.17 mg/dl and 4.25±5.04mg/dl, respectively(P<0.05). In increased sCRP group, there were more diabetic patients(30.7 vs. 8.6%, P<0.05), and serum albumin level was significantly lower compared to normal sCRP group(3.5±0.6 vs. 3.9±0.5g/dl, P<0.05). Other biochemical, urea kinetic and anthropometric data showed no difference between the two groups. Two-year patient survival rate was significantly lower in increased sCRP group than normal sCRP group(66.7 vs. 94.1%, P=0.001) although there was no significant difference in technique failure, peritonitis rate and hospitalized days between the two groups. By Cox proportional hazards analysis, independent predictors of mortality were cardiovascular disease (relative risk, RR=8.96, P<0.005), increased sCRP level(RR=1.19, P<0.05) and high hematocrit(RR=1.18, P<0.05). Serum CRP was negatively correlated with serum albumin(r=-0.20, P<0.05) and positively correlated with the presence of diabetes mellitus(r=0.31, P=0.001) by stepwise multiple regression analysis. In conclusion, sCRP at enrollment appears to be an independent predictor of 2-year patient survival in CAPD patients.

Key Words : C-reactive protein, CAPD, Mortality

참 고 문 헌

- 1) Goldwasser P, Mittman N, Antiguani A, Burrell D, Michel MA, Collier J, Avram MM: *Predictors of mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol* 3:1613-1622, 1993
- 2) Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopahyay J, Fein PA: *Markers for survival in dialysis: A seven year prospective study. Am J Kidney Dis* 26:209-219, 1995
- 3) Mittman N, Avram MM, Bonomini L, Oo K, Licht J, Sreedhara R: *Hemodialysis treatment dose is an independent determinant of seven year survival. J Am Soc Nephrol(abstract)* 6: 610, 1995
- 4) Lowrie EG, Lew NL: *Death risk in hemodialysis: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990
- 5) Owen WF, Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG,

- Lazarus JM: *The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis*. *N Engl J Med* 329:1001-1006, 1993
- 6) Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Avram MM, Mittman N: *Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis*. *Am J Kidney Dis* 28:937-942, 1996
 - 7) Avram MM, Bonimini LV, Sreedhara R, Mittman N: *Predictive value of nutritional markers (Albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years*. *Am J Kidney Dis* 28:910-917, 1996
 - 8) Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA: *Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of dialysis patients*. *Kidney Int* 24(S):S119-S203, 1983
 - 9) Enia G, Sicuso L, Alati G, Zoccali C: *Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant* 8:1094-1098, 1993
 - 10) Young GA, Kopple JD, Lindholm B: *Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study*. *Am J Kidney Dis* 27:462-471, 1991
 - 11) Winchester JF: *The albumin dilemma*. *Am J Kidney Dis* 20:76-77, 1992
 - 12) Kopple JD: *Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients*. *Am J Kidney Dis* 24:1002-1009, 1994
 - 13) Bergstrom J: *Nutrition and mortality in hemodialysis(editorial)*. *J Am Soc Nephrol* 6:1329-1341, 1995
 - 14) Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group: *Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes*. *J Am Soc Nephrol* 7:198-207, 1996
 - 15) Han DS, Lee SW, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Cho EY, Lee JH: *Factors affecting low values of serum albumin in CAPD patients*. *Adv Perit Dial* 12:288-292, 1996
 - 16) Bergstrom J, Heimburger O, Lindholm B, Qureshi AR: *Elevated serum C-reactive protein (CRP) is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients*. *Blood Purif(abstract)* 13:S49-S50, 1995
 - 17) Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prawant B, Emerson PF, Meyer M, Twardowski ZJ, Khanna R, Ponferrada L, Collins A: *Lean body mass estimation by creatinine kinetics*. *J Am Soc Nephrol* 4:1475-1485, 1994
 - 18) Blake PG, Flowerdew G, Blake R, Oreopoulos DG: *Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis-Predictors and correlations with outcomes*. *J Am Soc Nephrol* 3:1501-1507, 1993
 - 19) Teehan BP, Schleifer CR, Brown JM, Sigler MH, Raimondo J: *Urea kinetic analysis and outcome on CAPD. A five year longitudinal study*. *Adv perit Dial* 6:181-185, 1990
 - 20) Spiegel DM, Anderson M, Campbell U, Hall K, Kelly G, McClare E, Breyer JA: *Serum albumin: A marker of morbidity in peritoneal dialysis patients*. *Am J Kidney Dis* 21:26-30, 1993
 - 21) Kaysen GA, Schoenfeld PY: *Albumin homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Kidney Int* 25:107-114, 1984
 - 22) Schindler R, Lonnemann G, Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA: *Transcription, not synthesis of IL-1 and TNF by complement*. *Kidney Int* 37:85-93, 1990
 - 23) Schindler R, Linnenweber S, Schulze M: *Gene expression of interleukin-1 β during hemodialysis*. *Kidney Int* 43:712-721, 1993
 - 24) Lonnemann G, Bingel M, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA: *Plasma interleukin-1 activity in humans undergoing hemodialysis with regenerated cellulosic membranes*. *Lymphokine Res* 2:63-70, 1987
 - 25) Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Ciancioni C, Bacle F, Delons S, Kazatchkine MD: *In vivo induction of interleukin-1 during hemodialysis*. *Kidney Int* 35:1212-1218, 1989
 - 26) Haubitz M, Schulze M, Koch KM: *Increase of C-reactive protein serum values following hemodialysis*. *Nephrol Dial Transplant* 5:500-503, 1990
 - 27) Sethi D, Muller BR, Brown EA, Maini RN, Gower PE: *C-reactive protein in hemodialysis patients with dialysis arthropathy*. *Nephrol Dial Transplant* 3:269-271, 1988
 - 28) Carozzi S, Nasini MG, Schelotto C: *Peritoneal macrophage beta-2 microglobulin production and bacterial peritonitis in CAPD patients*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 36:369-371, 1990
 - 29) Nakahama H, Tanaka Y, Shirai D: *Plasma interleukin-1 levels in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients*. *Nephron* 61:132-134, 1992
 - 30) Goldman M, Vandenabeele P, Moulart J: *Intra-peritoneal secretion of interleukin-6 during continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Nephron*

- 56:277-280, 1990
- 31) Fieren MW, van den Bermd GJ, Bonta IL: *Peritoneal macrophages from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis show a differential secretion of prostanoids and interleukin-1 β . Prostaglandins Lerkot Essent Fatty Acids 47: 23-28, 1992*
 - 32) Kimmel PL, Philipps TM, Phillips E, Bosch JP: *Effect of renal replacement therapy on cellular cytokine production in patients with renal disease. Kidney Int 38:129-135, 1990*
 - 33) Lin CY, Lin CC, Huang TP: *Serial change of interleukin-6 and interleukin-8 in drain dialysate of uremic patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis during peritonitis. Nephron 93:404-408, 1993*
 - 34) Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch KM: *Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. Perit Dial Int 16:158-162, 1996*
 - 35) Qureshi AR, Anderstam B, Danielsson A, Gutierrez A, Lindholm B, Bergstrom J: *Predictors of malnutrition in maintenance hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol(Abstract) 6:586, 1995*
 - 36) McMillan DE: *Increased levels of acute-phase serum proteins in diabetes. Metabolism 38: 1042-1046, 1989*
 - 37) Grau AJ, Bugge F, Becher H, Werle E, Hacke W: *The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. Thromb Research 82:245-255, 1996*
 - 38) Struijk DG, Krediet RT, Koomen GCM, Boeschoten EW, Arisz L: *The effect of serum albumin at the start of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment on patient survival. Perit Dial Int 14:121-126, 1994*
 - 39) Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GI: *Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: Their interrelationship and prediction of survival. Am J Kidney Dis 26:353-361, 1995*
 - 40) Barrett BJ, Parfrey PS, Morgan J, Barre P, Fine A, Goldstein MB, Handa P, Jindal KK, Kjellstrand CM, Levin AL, Mandin H, Muirhead N, Richardson RMA: *Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. Am J Kidney Dis 29:214-222, 1997*
 - 41) Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli P, De Vecchi A, Giangrande A, La Greca G, Scarpioni LL, Bragantini L, Cancarini GC, Cantaluppi A, Castelnovo C, Castiglioni A, Poiseti P, Viglino G: *A multicenter, selection-adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. Perit Dial Int 11:118-127, 1991*