

다양한 신질환을 가진 소아에서 Cystatin C 검사의 임상적 유용성

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원 소아과 신장질환 연구소, 진단검사의학교실*

김기주 · 김정아 · 신재일 · 황유식 · 정일천 · 이재승 · 임종백*

= Abstract =

The Clinical Usefulness of Cystatin C in Evaluating Renal Function in Children with Various Renal Diseases

Khi Joo Kim, M.D., Joung A Kim, M.D., Jae Il Shin, M.D., You Sik Hwang, M.D. Il Chun Cheung, M.D., Jae Seung Lee, M.D. and Jong Baeck Lim, M.D.*

Department of Pediatrics, Severance Children Hospital, The Institute of Kidney Disease
Department of Laboratory Medicine*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : GFR(glomerular filtration rate) is a fundamental parameter in detecting renal impairment and predicts the progression of renal disease. Because serum creatinine has several disadvantages, serum cystatin C has been recently proposed as a new endogenous marker for GFR. We compared serum cystatin C with creatinine and creatinine clearance to investigate the clinical usefulness of cystatin C.

Methods : We retrospectively analyzed 46 patients(60 case numbers) who had various renal diseases and classified them into 3 groups according to creatinine clearance(Group 1 : CrCl <40 mL/min/1.73m², Group 2 : CrCl 40-60 mL/min/1.73m², Group 3 : CrCl >60 mL/min/1.73 m²). We measured serum creatinine, cystatin C and creatinine clearance and also analyzed the correlations among them.

Results : Serum cystatin C and creatinine showed a similar correlation to creatinine clearance (r=0.685, r=0.640, respectively) and showed similar diagnostic accuracy in detecting decreased GFR(AUC, cystatin C 0.829 vs. creatinine 0.826, P=0.848). Serum cystatin C showed a greater sensitivity for detecting a decreased GFR than creatinine in Group 2 and 3(Group 1 : 100% vs. 100%, Group 2 : 70% vs. 35%, Group 3 : 46% vs. 15%).

Conclusions : Serum cystatin C could be a useful endogenous marker for GFR and would be superior to serum creatinine in early detection of renal impairment in pediatric patients with renal diseases. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:161-167)

Key Words : Glomerular filtration rate, Cystatin C, Creatinine, Creatinine Clearance

서 론

접수 : 2007년 9월 5일, 승인 : 2007년 9월 12일
책임저자 : 이재승, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-2054 Fax : 02)393-9118
E-mail : jsyonse@yumc.yonsei.ac.kr

사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 신손상 정도와 진행을 예측하는데 중요한 척도이다. 그렇지만 사구체 여과율을 정확히 측정하기

위해서는 inulin이나 ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-labeled diethylenetriamine, iohexol 등을 통해 측정하여야 하므로 시간이 많이 걸리고 검사 방법이 복잡하여 상용 검사로는 쉽게 사용되지 못하고 있다. 이러한 이유로 현재까지는 GFR의 지표로 혈청 creatinine이 광범위하게 이용되고 있다[1]. 그렇지만 creatinine은 GFR의 지표로서 많은 약점들을 가지고 있다. Creatinine은 사구체를 자유롭게 통과하여 근위 세뇨관에서 재흡수 되지 않으나 근위 세뇨관에서 분비되어지며 신장 이외에도 장이나 피부를 통해서 소량 배설되며 체 근육량, 성별, 나이, 식품 섭취에 의해서도 혈중 농도의 변화를 가져온다[2]. 또한 혈중 creatinine 농도는 일중 변화가 있으며 혈당, 빌리루빈, 요산, cephalosporins, trimethoprim 등에 의해 간섭을 받는다[3]. 이러한 단점을 극복할 수 있는 새로운 내부 표지자의 발견을 위한 많은 연구들이 있어왔고 그중 cystatin C가 Simonsen 등[4]에 의해 1985년 처음 제시되었다. Cystatin C는 13.359 kDa의 저분자량을 가진 단백질로 122개의 아미노산으로 이루어져있다. 사구체 기저막을 자유로이 통과하여 세뇨관에서 재흡수되며 대사되나 체내 혈중으로 돌아가지 않으며 세뇨관에서 분비되지 않으며 또한 오직 신장을 통해서만 배설된다. 따라서 혈중 cystatin C의 농도는 사구체 여과율에 의해서만 결정된다고 할 수 있다[5].

이에 저자들은 cystatin C의 임상적 유용성을 확인하고자 creatinine과 함께 creatinine 청소율(creatinine clearance, CrCl)과의 관계를 진단적 정확도와 민감도 측면에서 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

환자군은 2004년 8월부터 2006년 12월까지 연세대학교 세브란스 병원 소아과를 내원한 환자들로서 다양한 신질환을 가지고 있는 43명(총 검사 횟수는 60회)을 대상으로 하였고 특히 만성 신부

전이나 루프스 신염등에서 대상 환자의 경과를 추적관찰하기 위해 2차례 이상 검사를 시행한 경우도 있었다(Table 1).

2. 방 법

사구체여과율을 측정하기 위해 24시간 요수집을 통한 creatinine 청소율을 측정하였다. Creatinine은 Daiichi사의 Daiichi CRE시약(Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Tokyo, Japan)으로 통상적인 Jaffe reaction을 이용하여 HITACHI 7600 auto analyzer(Hitachi Co., Ltd., Tokyo, Japan)로 측정하였다. 혈청 cystatin C는 particle enhanced nephelometric immunoassay(Dade Behring, Marburg, Germany) 방법으로 측정하였다.

1세에서 15세 사이의 소아에서는 남, 녀 모두 cystatin C의 참고범위를 0.512-1.104 mg/L로 설정하였다[6]. 15세 이상의 환자에서는 정상 성인 참고치(0.55-0.95 mg/L)를 적용하였다. Creatinine의 참고범위는 소아 환자 남, 녀 모두 본 병원의 기준치인 0.5-1.2 mg/dL로 설정하였다.

Cystatin C와 creatinine의 혈중농도를 측정하고 creatinine 청소율을 계산한 후 creatinine 청소율과 1/cystatin C 및 1/creatinine과의 상관성을 각각 살펴보았다. 또한 creatinine 청소율 80 mL/min/1.73m² 이하를 진단할 수 있는 진단적 정확도는 receiver operation characteristic(ROC) curve 분석을 통한 아래 영역 면적률(area under

Table 1. Distribution of Patients with Various Renal Diseases

Diagnosis	Case No. (N=60)	Patient No. (N=43)
Chronic renal failure	24(40%)	12(28%)
Lupus nephritis	7(12%)	5(12%)
Acute renal failure	5(8%)	5(12%)
Nephrotic syndrome	12(20%)	11(25%)
Hypoplastic kidney	4(7%)	3(7%)
Reflux uropathy	4(7%)	3(7%)
Others	4(7%)	4(9%)

the curve, AUC)로 측정하였고, 환자군을 creatinine 청소율이 감소한 정도에 따라 3군으로 나누었으며(Group 1 : CrCl <40 mL/min/1.73m², Group 2 : CrCl 40-60 mL/min/1.73m², Group 3 : CrCl >60 mL/min/1.73m²), 각 군별에서 cystatin C와 creatinine의 평균치와 민감도를 비교하였다. 통계학적 처리는 SPSS program(version 13.0, SPSS inc., USA)으로 independent t-test를 이용하였고 P<0.05를 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 43명(총 대상 횟수는 60회)을 대상으로 하였고 남자 29례, 여자 31례로 구성되었고, 평균연령은 11.7±5.4세였다. 신질환별로는 만성신부전 24례(40%), 급성신부전 5례(8%), 신증후군 12례(20%), 신장 저형성 4례(7%), 역류성 신병증 4례(7%), 다른 기타 질환 4례(7%)로 구성되었다(Table 1).

2. Creatinine 청소율과 혈청 creatinine, 혈청 cystatin C 농도와의 관계

43명의 환자 60례에서 creatinine의 평균값은 1.15±1.30 mg/dL, cystatin C의 평균값은 1.34±

0.97 mg/L, creatinine 청소율의 평균값은 71.9±34.7 mL/min/1.73m²이었다. 또한 creatinine 청소율과 1/creatinine, 1/cystatin C의 값의 상관성을 분석하였고 각각의 상관계수는 0.685(P<0.01)와 0.640(P<0.01) 이었다(Fig. 1).

3. 진단적 정확성을 분석하기 위한 ROC 곡선

Creatinine 청소율이 80 mL/min/1.73m² 이하로 감소함을 검출할 진단적 정확도는 ROC curve로 분석한 결과 AUC가 cystatin C와 creatinine에서 각각 0.829, 0.826로 큰 차이를 보이지 않았

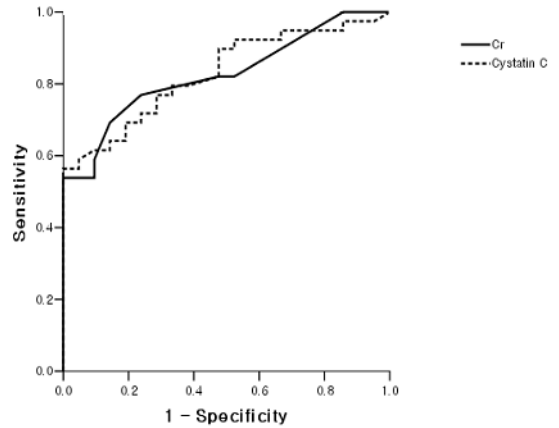


Fig. 2. ROC curve for the diagnostic accuracy of serum cystatin C and creatinine in renal failure for creatinine clearance of <80 mL/min/1.73m².

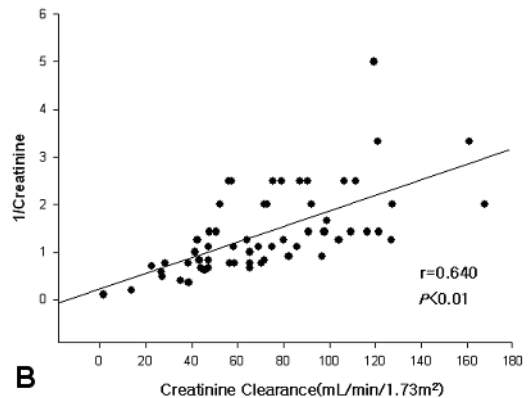
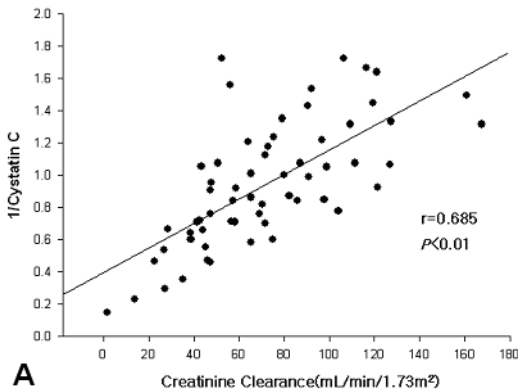


Fig. 1. Correlation between creatinine clearance and 1/cystatin C (A) and 1/creatinine (B) in 60 cases. Correlation coefficients were 0.685 and 0.640, respectively(P<0.01, P<0.01, respectively).

Table 2. Comparison of Sensitivity Between Cystatin C and Creatinine in Three Groups Classified by Creatinine Clearance

	Group 1 (N=26)	Group 2 (N=13)	Group 3 (N=21)	Total (N=60)
Cystatin C	100%	70%	46%	69.2%
Creatinine	100%	35%	15%	43.5%

Group 1: creatinine clearance <40 mL/min/1.73m²,
 Group 2: creatinine clearance 40-60 mL/min/1.73m²,
 Group 3: creatinine clearance >60 mL/min/1.73m²

다(P=0.848)(Fig. 2).

4. Creatinine 청소율에 따라서 나는 3군 간의 cystatin C와 creatinine의 민감도 분석

각각의 군별로 민감도를 관찰하였을 때 Group 1에서는 cystatin C와 creatinine이 모두 100%였으며, Group 2에서는 cystatin C가 70%, creatinine이 35%이었으며 Group 3에서는 cystatin C가 46%, creatinine이 15%로 creatinine clearance가 40 mL/min/1.73m² 이상에서부터는 모두 cystatin C가 creatinine보다 높은 민감도를 보이고 있었다(Table 2).

고 찰

사구체 여과율의 보다 정확한 측정을 위한 내부표지자의 발견을 위해 많은 노력이 있어왔다. 그중 가장 관심을 모으고 있는 것이 cystatin C이다. 1985년 Simonsen 등[4]에 의해 cystatin C의 역수와 ⁵¹Cr-EDTA 제거율 간의 상관관계가 있음이 처음으로 보고되었다.

Cystatin C는 1961년 뇌척수액 전기영동에서 처음 발견된 cysteine protease inhibitor의 한 종류로[5], cystatin C를 생성하는 유전자는 house-keeping gene으로 모든 유핵 세포에서 일정한 속도로 생성되므로, 체근육량, 성별에 의한 개인차가 없다[7, 8].

Coll 등[9]의 연구에 의하면 사구체 여과율이 75 mL/min/1.73m² 이하로 떨어져야 creatinine은 상

승하기 시작하지만 cystatin C는 사구체 여과율이 85 mL/min/1.73m² 이하부터 상승하기 시작하였다고 보고하였으며 이처럼 초기 신기능 감소를 검출하는데 cystatin C가 creatinine보다 더 우수하다는 여러 보고들이 있었다[10-12]. 국내에서도 Ha 등[13]이 보고한바에 따르면 cystatin C는 일찍부터 초기 사구체 여과율 감소를 반영할 수 있고 또한 creatinine 보다 높은 민감도를 보인다고 보고했다. 본 연구에서도 사구체 여과율이 40 mL/min/1.73m² 이상에서부터는 cystatin C가 creatinine보다 민감도가 높은 것을 확인할 수 있었다.

이런점으로 미루어보아 cystatin C는 creatinine의 많은 단점들을 보완하면서 화학요법 중의 신기능 평가[14], 신이식 후의 신기능 평가[15, 16], 당뇨병성 신질환에서의 신기능 평가[17], 그리고 다발성 골수종 환자[18]나 간경화 환자[19], 척수손상 환자[20], 류마티스성 관절염 환자[21]에서 신기능 평가를 위한 선별검사로서 유용하며 연령과는 무관하게 일정한 값을 나타내고 있기 때문에 한 환자의 추적 관찰에 유용한 도구라고 생각된다. 그러나 creatinine보다 고가의 검사 비용이 들며 흡연이나 간질환 그리고 갑상선 질환등에 의해 영향을 받을 수 있다는 보고[22, 23]들이 있고 또한 일부 중양 환자에 있어서 cystatin C의 값이 증가된다는 보고가 있으며[24] creatinine에 비해 개인 내 오차가 커 기존 환자의 추적관찰에는 오히려 creatinine이 더 좋다는 보고도 있다[25, 26]. 이런 부분들에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 cystatin C의 참고범위를 본 병원의 자료로 하지 않고 타기관의 자료를 이용하였는데 각 기관마다 조금씩의 차이는 있지만 1세 이상의 환아에서는 비슷한 참고범위를 보이고 있다. Randers 등[27]이 보고한바에 따르면 1세에서 14세까지 환아 125명을 대상으로 cystatin C의 참고범위는 0.51-0.95 mg/L로 본 연구의 참고범위인 0.55-0.95 mg/L와 비슷한 범위를 보이고 있다. 1세 이하에서는 참고범위가 1세 이상의 환아들에

비해 더 높는데 Harmoinen 등[28]이 보고한 바에 의하면 미숙아와 정상 신생아의 cystatin C의 참고범위는 각각 1.34-2.57 mg/L, 1.36-2.23 mg/L이며 생후 8일부터 1세 이전의 cystatin C의 참고범위는 0.75-1.87 mg/L라고 발표하였다. 또한 본 연구의 한계점으로는 사구체 여과율을 creatinine 청소율로 측정하여 사구체 여과율을 정확하게 반영할 수 없었다는 점이 있다.

저자들은 cystatin C의 임상적 유용성을 알아보고자 진단적 정확도와 민감도 측면에서 creatinine 청소율을 기준으로 creatinine과 비교하였으며 진단적 정확도에서는 큰 차이를 보이지 않았지만 creatinine clearance가 40 mL/min/1.73m² 이상에서부터는 cystatin C가 더 높은 민감도를 보여 신기능 손상을 creatinine보다 일찍 발견할 수 있다는 점에서 향후 신손상 검출을 위한 선별검사로서 유용성이 높을 것으로 생각된다.

한 글 요 약

목 적 : 사구체 여과율은 신손상 정도와 진행을 예측하는데 중요한 척도이다. 현재까지는 혈청 creatinine을 광범위하게 사용하고 있으나 creatinine의 많은 단점으로 인해 새로운 내부표지자의 필요성이 대두되었고 cystatin C가 새로운 신기능 지표로 주목을 받고 있다. 이에 본 연구는 cystatin C의 유용성을 확인하고자 creatinine과 비교하여 연구를 진행하였다.

방 법 : 2004년 8월부터 2006년 12월까지 연세대학교 세브란스 병원 소아과를 내원한 환자들로서 다양한 신질환을 가지고 있는 43명(총 검사 횟수는 60회)을 대상으로 하였으며 creatinine, cystatin C, creatinine 청소율을 측정하였고 creatinine 청소율이 감소된 환자를 그 정도에 따라 3군(Group 1 : CrCl < 40mL/min/1.73m², Group 2 : CrCl 40-60 mL/min/1.73m², Group 3 : CrCl > 60 mL/min/1.73m²)으로 나누어 비교하였다.

결 과 : Creatinine 청소율과 1/cystatin C 및

1/creatinine의 상관성을 분석하였고 각각의 상관계수는 0.685($P < 0.01$)와 0.640($P < 0.01$)이었다. Creatinine 청소율이 80 mL/min/1.73m² 이하로 감소함을 검출할 진단적 정확도는 ROC curve로 분석한 결과 AUC가 cystatin C와 creatinine에서 각각 0.829, 0.826로 큰 차이를 보이지 않았다($P = 0.848$). Creatinine clearance가 40 mL/min/1.73m² 이상에서는 cystatin C가 creatinine보다 높은 민감도를 보이고 있었다(Group 1 : 100% vs. 100%, Group 2 : 70% vs. 35%, Group 3 : 46% vs. 15%).

결 론 : Cystatin C는 사구체 여과율을 측정하기 위한 유용한 내부 표지자이며 신기능 손상을 creatinine 보다 일찍 발견할 수 있다는 점에서 향후 신손상 검출을 위한 선별 검사로서 유용성이 높을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Swan SK. The search continues an ideal marker of GFR. Clin Chem 1997;43:913-4.
- 2) Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990;38:167-84.
- 3) Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim- sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. J Urol 1975;114:802-8.
- 4) Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C(gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1985;45:97-101.
- 5) Newman DJ. Cystatin C. Ann Clin Biochem 2002;39:89-104.
- 6) Hahn H, Park KM, Ha IS, Cheong HI, Choi Y, Song JH. Reference value for cystatin C serum concentrations in children. Korean J Nephrol 2001;20:75-9.
- 7) Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:587-92.

- 8) Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cellproliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:463-70.
- 9) Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, QuintL, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:2934.
- 10) Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000;54:203-9.
- 11) Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997;48:104-8.
- 12) Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
- 13) Ha JS, Ryoo NH, Kim JR, Jun DS, Kim HC, Kim YJ. Cystatin C as a marker for early renal impairment. *Korean J Lab Med* 2004;24:27-32.
- 14) Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000;46:193-7.
- 15) Poge U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, Gerhardt T, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:55-60.
- 16) Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byed D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999;45:1866-8.
- 17) Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G. Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy. *J Intern Med* 2004;256:510-8.
- 18) Lamb EJ, Stowe HJ, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, Leahy M. Diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of kidney disease in patients with multiple myeloma: calculated glomerular filtration rate formulas are equally useful. *Clin Chem* 2004;50:1848-51.
- 19) Randers E, Ivarsen P, Erlandsen EJ, Hansen EF, Aagaard NK, Bendtsen F, et al. Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:129-34.
- 20) Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J, Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:524-8.
- 21) Mangge H, Liebmann P, Tanil H, Herrmann J, Wagner C, Gallistl S, et al. Cystatin C, an early indicator for incipient renal disease in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2000;300:195-202.
- 22) Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillegge HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
- 23) Wiesli P, Schwegler P, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003;338:87-90.
- 24) Kos J, Stabuc B, Schweiger A, Krasovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, et al. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. *Clin Canc Res* 1997;3:1815-22.
- 25) Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: im-

- plications for the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chem 1998;44:1535-9.
- 26) Deinum J, Derkx FHM. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? Lancet 2000;356:1624-5.
- 27) Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. Clin Chem 1999;45:1856-8.
- 28) Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. Pediatr Nephrol 2000;15:105-8.