

Rotavirus 위장관염에서 혈청 Creatine Kinase의 증가

경상대학교 의과대학 소아과학교실

배원태 · 김재희 · 박은실 · 서지현 · 임재영 · 박찬후 · 우향옥 · 윤희상

Elevated Serum Creatine Kinase Level in Rotavirus Gastroenteritis

Won Tae Bae, M.D., Jae Hui Kim, M.D., Eun Sil Park, M.D.,
Ji Hyun Seo, M.D., Jae Young Lim, M.D., Chan Hoo Park, M.D.,
Hyang Ok Woo, M.D. and Hee Shang Youn, M.D.

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Purpose: Elevated AST/ALT level in rotavirus gastroenteritis have been reported. We found elevated creatine kinase (CK) in those children. This study was carried out to define the relationship of major clinical presentation, laboratory findings, and level of creatine kinase.

Methods: A retrospective analysis was made for thirty patients who were diagnosed rotavirus gastroenteritis from Jan 2001 to Mar 2005 in Department of Pediatrics, Gyeongsang National University Hospital. Serum creatine kinase was checked for the evaluation of high aminotransferase level among the patients.

Results: Fourteen patients (8 males, 6 females) with high creatine kinase activity were included in this study. The mean age was 1.46 ± 1.24 year of age. The mean level of AST, ALT and CK were 127.5 ± 136.2 IU/L, 126.1 ± 154.3 IU/L, and 542.8 ± 624.6 IU/L, respectively. Electrophoresis of CK isoenzyme was performed in four of them and the results revealed elevated CK-MM fraction (96~100%). Three of them revealed high serum creatine kinase activity ($>1,000$ IU/L) without acute renal failure and other symptom. However, none of them had muscular pain or trauma history. Elevated creatine kinase activity did not correlate with clinical implications (age, sex, vomiting, diarrhea, fever, symptom of URI, degree of dehydration or seizure) or laboratory findings.

Conclusion: In this study, we found that serum creatine kinase activity also was elevated in infants with rotavirus gastroenteritis. This data support muscular damage due to rotavirus, but could not prove the mechanism of increased serum creatine kinase activity. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 8: 117~121)

Key Words: Rotavirus, Transaminases, Creatine kinase

접수 : 2005년 7월 25일, 승인 : 2005년 9월 5일

책임저자 : 서지현, 660-702, 경남 진주시 칠암동 90, 경상대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 055-750-8161, Fax: 055-752-9339, E-mail: seozee@gsnp.gsnu.ac.kr

서 론

로타바이러스 감염은 5세 이하 소아에서 입원을 요하는 급성위장관염의 가장 흔한 원인이다. 1980년대부터 로타바이러스 위장관염을 앓는 환아들에서 AST/ALT (serum transaminase: aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase)가 증가한다는 보고들^{1,2)}이 있어왔다. 한편 AST가 간, 뇌, 심장, 콩팥, 횡문근, 위장 등에 존재하며, 로타바이러스 위장관염이 호전되면서 AST가 감소하는 소견을 보여, 소장 점막의 장관세포에서 분비될 것이라는 보고도 있었다. 그러나 ALT가 증가하는 경우도 있어서 간에 손상을 주는 것인지 정확한 기전을 밝히지 못하였다. 국내에서도 로타 바이러스 감염의 임상 양상(탈수, 설사, 열 등)과 혈청아미노기 전이효소 증가와의 연관성에 대해서 연구하였으나 특별한 연관성에 대해서 밝히지는 않았다³⁻⁵⁾.

저자들은 로타바이러스 위장관염으로 입원했던 소아들 중 혈청아미노기 전이효소가 증가된 경우에만 간 질환이나 근육병의 감별을 위해 시행한 검사에서 creatine kinase (CK)가 증가된 환아들을 발견하고, 이들 환아에서 임상 양상과 검사 결과에 특이 소견이 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 1월부터 2005년 3월까지 입원 후 첫 대변에서 enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)로 로타바이러스 항원 검사에서 양성이면서 구토와 설사 등 위장관염 증상이 동반되어 로타바이러스 위장관염으로 진단된 소아들의 의무기록을 검토하였다. 그중 AST나 ALT가 증가되어 있고, CK 검사를 시행한 환아들 중 정상 성인치(130 IU/L)보다 높은 환아들을 대상으로 하였다.

임상양상(열, 구토, 설사, 복통, 설사기간, 탈수의 정도, 경련 유무)을 조사하였고, AST/ALT의 농도, 혈청 나트륨 농도, 혈청 CK와 lactate dehydrogenase

(LDH) 농도를 확인하였으며, CK/LDH isoenzyme 검사 결과도 확인하였다. 이 환아들에서 CK가 증가할 만한 다른 질환이나 임상 소견이 있는지를 확인하였고, 이전에 간염이나 근육 질환, 갑상선 기능저하증 등 기저질환이 있는 경우는 제외하였다.

혈청 creatine kinase는 UV-RATE법(Hitachi 747 autoanalyzer)을 이용하여 측정하였으며, CK가 600 IU/L 이상이었던 경우에는 isoenzyme에 대한 전기영동을 시행하였다. 또한 임상양상이나 검사 결과들에 대한 통계적 유의성을 확인하기 위하여 SPSS (version 10.0)을 이용하여 선형회귀분석을 시행하였다.

결 과

1. 성별 및 연령별 분포

로타바이러스 위장관염으로 진단된 환자 392명 중, AST나 ALT가 높은 경우가 30명(7.7%)이었으며, 이 30명 모두 CK/LDH를 측정하였다.

CK가 130 IU/L 이상으로 높았던 경우는 총 14명이었으며, 남아가 8명(57.1%), 여아가 6명(42.9%)이었고, 평균 연령은 1년 5개월(범위: 1개월~4년 11개월)이었다(Table 1). 연도별로는 2001년 4명, 2002년 2명, 2003년 3명, 2004년 3명, 2005년(1월부터 3월까지) 2명이었다

2. 동반 증상

로타바이러스 위장관염의 증상으로 설사는 14명 모두에서 동반되었으며, 설사의 기간은 3일에서 7일로 다양하였다. 구토가 11명(72.7%), 열은 10명(71.4%)에서 있었다. 경련이 3명에서 있었는데, 모두 전신강대발작으로 5분 이내였다. 열이 동반되어 열성경련으로 진단한 경우는 1명이었다. 경련의 다른 원인으로 저나트륨 혈증이나 저혈당, 저칼슘혈증 등에 대한 검사를 동시에 시행하여 배제하였으며, 3명 모두에서 정상 뇌파 소견을 보였으며, 발달 지연이나 장애도 없었다. 감기 증상(기침이나 콧물)이 있었던 경우는 4명(33.3%)이었다.

Table 1. Clinical Characteristics and Laboratory Findings of 14 Cases with Rotavirus Gastroenteritis in Whom Serum Creatine Kinase Activity was Elevated

No.	Sex	Age	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	CK (IU/L)	LDH (IU/L)	Degree of dehydration
1	M	1 ^y 6 ^m	64	45	273	274	Mild
2	M	1 ^y 4 ^m	85	33	1,953	334	Mild
3	M	5 ^m	46	49	134	579	Mild
4	F	2 ^y 7 ^m	55	59	162	471	Mild
5	M	4 ^y 11 ^m	102	40	1,614	263	Moderate
6	F	1 ^y 2 ^m	83	79	136	518	Mild
7	F	1 ^m	470	375	136	787	Mild
8	M	1 ^y 7 ^m	116	74	1,333	499	Mild
9	F	1 ^y 9 ^m	113	186	596	336	Mild
10	F	2 ^y 3 ^m	57	52	202	182	Moderate
11	M	1 ^y 4 ^m	414	559	151	355	Moderate
12	M	7 ^m	45	123	607	1,118	Mild
13	M	5 ^m	37	49	147	397	Severe
14	F	4 ^m	95	43	141	245	Mild

y: year, m: months.

탈수의 정도를 확인하였는데 구갈을 보이고, 경한 대사성 산증을 보이는 경우(경증)는 10명(71.4%), 여기에 소변량이 감소하면서 혈중 BUN이 약간 증가한 경우(중등도)가 3명(21.4%), 기면이 있으면서 소변량이 현저히 감소되고, 구강점막까지 마른 경우(중증)가 1명(7.1%)이었다. 환아들에서 혈중 전해질 농도에 이상이 있었던 경우는 없었다.

3. 혈청 AST/ALT 농도와 creatine kinase 활성도

혈청 AST와 ALT 하나만 증가한 경우라도 CK검사를 시행하였으며, AST의 평균 농도는 127.5±136.2 IU/L (범위: 37~470), ALT의 평균 농도는 126.1±154.3 IU/L (범위: 33~559)로 높았다. CK와 LDH는 평균 542.8±624.6 IU/L, 433.7±249.7 IU/L였으며, CK가 현저히 증가한 소견을 보였다. 3명의 환아에서는 CK가 횡문근 용해증이나 근질환을 의심하는 1,000 IU/L 이상으로 증가되어 있었는데, 3명 모두에서 급성 신부전이나 근육통이나 근육병의 소견은 없었으며, CK/LDH isoenzyme에 대한 전기영동에서 3명 모두에서 총 CK-MM이 증가되어 있으

며, 95% 이상이었다. 근육병에 대한 것을 확인하기 위해서 AST/ALT와 CK/LDH를 2~3일 뒤에 측정하였으며, 감소하는 추세임을 확인하였고, 퇴원 후 외래 추적관찰 중 정상화된 것을 확인하였다.

CK가 높은 것이 AST, ALT, LDH의 농도나 동반된 임상 증상과의 연관성에 대해서 선형회귀분석하였으나 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다.

고 찰

로타바이러스는 회장의 근위 2/3에 위치하는 성숙 흡수 장세포(mature absorptive enterocyte)를 감염시켜 세포를 파괴한다. 용모 상피가 작아지고 분비성 창자샘 세포(crypt cell)가 증식함으로써 흡수가 감소하게 되거나 상피세포의 기능부전에 의해 당을 분해하는 효소가 제대로 만들어지지 못하여 삼투압에 의해서 설사를 유발한다. 또한 비구조적 단백질인 NSP4가 발현되어 Ca²⁺에 의존하는 신호전달 경로(signalling pathway)가 활성화됨으로써 전해질의 투과성이 증가되고 장내 신경계(enteric nervous sys-

tem)의 분비활동이 증가되어 설사를 일으킨다고 한다⁶⁾. 한편 사람의 장상피세포인 Caco-2 세포 배양 후 로타바이러스를 감염시키면 세포자멸사(apoptosis)를 유발하면서 미토콘드리아 등 세포내 구조물에 손상을 준다는 보고⁷⁾가 있다. 일본에서 로타바이러스 위장관염을 가진 소아들에서 혈청 미토콘드리아 CK (mCK)가 증가되어 있으며, 이는 로타바이러스가 장 상피세포에 손상을 주기 때문으로 설명하였으나 이 보고에서 혈청 CK 농도가 증가하였는지에 대한 언급은 없었다⁸⁾. 본 연구에서는 미토콘드리아 CK의 측정은 하지 않았으나 혈청 CK가 증가된 것을 확인하였다. CK가 증가하는 질환으로는 급성 횡문근 용해증, 골절 등에 대한 근손상, 중추신경계 질환, 심근 경색의 급성기, 갑상선 기능 저하증, 알코올 중독, 골격근 질환이나 대사성 근육병 등이 있다. 본 연구의 환자들에서는 상기 질환의 증거는 없었으며 CK가 증가된 것은 로타바이러스 위장관염과 관련이 있다고 할 수 있으나 CK가 장 상피 세포의 손상으로 생긴 것인지는 알 수 없었다.

로타바이러스 위장관염과 급성 근육염(acute myositis)이 동반된 보고가 있는데 이 환아는 종아리 근육의 일시적인 통증과 부종이 있었으며, 일시적인 혈청 CK가 증가하였음이 보고되었다⁹⁾. 본 연구에서 근육통증이나 부종이 있었던 경우는 없었으나 무증상의 근육염이 있었는지는 알 수가 없었다.

대사성 근육증이 있는 경우 90% 이상에서 CK가 수백에서 수천 단위로 증가되어 있으며, 점점 근육 피사가 생기므로 증가가 지속적이다. 또한 젖산 혈증이 있는 경우에도 CK가 증가할 수 있는데 본 환자들에서 급성위장관염에 의한 설사로 대사성 산증은 있었으나 정상 음이온 차이(anion gap)를 가진 대사성 산증이었고, 탈수가 교정된 이후 시행한 동맥혈가스분석에서 대사성 산증은 모두 호전되었다. 또한 회복기에 재검한 결과에서 CK는 정상으로 회복되었다. CK가 증가되는 또 다른 질환으로는 독성 근병증(toxic myopathy)이 있는데, 주로 성인에서 사용하는 약물에 의해 유발된다¹⁰⁾. 본 연구의 환자들에서 내원 전에 독성 근병증을 유발하는 약을 복용한 기왕력은 없었으며, 독성 근병증에서 나타나는

근육 허약이나 근육통을 호소한 경우도 없었다.

횡문근 용해증의 가장 흔한 원인은 외상으로 알려져 있으나 CK가 1,000 IU/L 이상이었던 3명에서 근손상의 기왕력은 없었다. 로타바이러스가 장상피세포를 손상시킴으로써 AST/ALT가 증가되고, 미토콘드리아 CK가 증가한다는 가설을 설정해 보더라도, 본 연구에서 혈청 CK가 1,000 IU/L 이상으로 나온 3명의 경우에는 몸무게나 키가 작은 5세 미만의 소아이면서 심한 탈수가 있었던 것도 아니었고, 설사기간도 3~7일로 길지 않았으므로 장 상피세포의 손상만으로 증가할 수 있는지에 대해서는 의문스럽다.

최근 로타바이러스가 장외 기관에서 발견되고, 바이러스혈증을 일으킬 수 있음이 보고되고 있는데, 뇌척수액, 간과 콩팥, 혈중에서 PCR (polymerase chain reaction)를 이용하여 로타바이러스 RNA를 발견하였고^{11,12)}, 대변내 로타바이러스 항원을 확인하는 효소면역분석 장비(EIA kit)를 이용하여 로타바이러스혈증이 로타바이러스에 감염된 사람이나 동물 모두에서 동반됨을 보고한 연구도 있다¹³⁾. 이런 보고들에 의하면 로타바이러스가 위장관에 있는 횡문근 외에도 전신의 횡문근에도 영향을 미칠 수도 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서는 로타바이러스 위장관염으로 입원하여 AST/ALT가 증가된 환자들에서 다른 원인에 의한 간염이나 근육병 등에 대해 검사하다가 우연히 다른 원인 없이 무증상의 CK 증가 소견을 발견하여 임상소견이나 다른 검사소견과의 연관성에 대해서 조사하였으나 CK가 증가된 것만 확인할 수 있었다. 따라서 로타바이러스 감염에 의해 어떤 기전으로 CK가 증가하는지, CK가 증가할 수 있는 특정 조건이 있는지에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 로타바이러스에 의한 급성위장관염이 있는 환자들에서 AST/ALT가 증가되어 있는 경우 중 CK가 증가된 경우가 있어 이들 환자들의 임상 양상

이나 검사에서 특이 소견이 있는지 확인하고자 하였다.

방 법: 2001년 1월부터 2005년 3월까지 본원에서 로타바이러스 위장관염으로 진단된 환아들 중 AST/ALT가 증가해 있고, CK가 증가해 있는 환아들의 의무기록을 통하여 임상 양상과 검사결과를 종합하였으며, 통계학적 유의성에 대해서 조사하였다.

결 과: 총 14명의 환아가 AST나 ALT가 증가되어 있으면서 CK가 증가되어 있었다. 평균 연령은 1년 5개월이었으며, 연도별 빈도는 차이가 없었다. 동반 증상으로 설사, 구토, 열, 경련, 감기 증상의 유무에 따른 차이는 없었으며, 탈수의 정도가 CK 농도 증가에 영향을 미치지 않았으며, 설사의 기간도 연관성은 없었다. 14명 모두에서 CK가 증가될 수 있는 질환의 증거는 없었으며, 회복기에 정상화되는 것을 확인하였다.

AST나 ALT, LDH의 농도가 높을 수록 CK의 농도가 증가하는지 확인하였으나 연관성은 없었다. 3명의 환아에서는 CK가 1,000 IU/L 이상 증가되어 있었는데, 이들에게서 급성 신부전이나 경련, 근육통 등의 소견은 없었다.

결 론: 로타바이러스 위장관염 환아들에서 AST/ALT가 증가할 수 있음은 이미 알려져 있으나 그 기전은 아직 이해되지 않고 있다. 본 연구에서는 AST나 ALT의 증가 외에도 CK가 증가될 수 있음을 확인하였으나 어떤 기전에 의하는지, CK가 증가할 수 있는 특정 조건이 있는지는 알 수 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Kovacs A, Chan L, Hotrakitya A, Overturf C, Portnoy B. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:873-7.
- 2) Grimwood K, Coakley JC, Hudson IL, Bishop RF, Barnes GL. Serum aspartate aminotransferase level after rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr* 1988;112:597-600.
- 3) Hong GS, Jeon HY, Choi WK, Namgoong MK, Kim JS. A study of relation between serum aminotrans-

ferase elevation and clinical symptoms from human rotavirus gastroenteritis. *Korean J Pediatr* 1995;38:54-60.

- 4) Park TJ, Choi ES. A study of serum transaminase level and it's correlation with dehydration. *Korean J Pediatr* 1990;33:1662-8.
- 5) 배강열, 오의탁, 정우석, 김길서. Human rotavirus 위장염의 주요증상과 혈청 아미노기 전이효소(Transaminase) 농도와의 관계에 대한 연구. *소아과* 1993; 36:1146-54.
- 6) Widdowson M, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Curr opin Gastroenterol* 2004;21:26-31.
- 7) Chaibi C, Cotte-Laffitte J, Sandre C, Esclatine A, Servin AL, Quero AM, et al. Rotavirus induces apoptosis in fully differentiated human intestinal Caco-2 cells. *Virology* 2005;332:480-90.
- 8) Hoshino T, Hosokawa N, Yanai M, Kumasaka K, Kawano K. The relationship of serum mitochondrial creatine kinase and rotavirus gastroenteritis in pediatric patients (Abstract). *Rinsho Byori* 2001;49:597-602.
- 9) Bonno M, Higashigawa M, Nakano T, Miyahara M, Azuma E, Komada Y, et al. Acute myositis with transient decrease of albumin, immunoglobulin, and complement following rotavirus gastroenteritis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:82-4.
- 10) Walsh RJ, Amato AA. Toxic myopathy. *Neuro Clin* 2005;23:397-428.
- 11) Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W, Molyneux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. *J Clin Microbiol* 2002;40:4797-9.
- 12) Gilger MA, Matson DO, Conner ME, Rosenblatt HM, Finegold MJ, Estes MK. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr* 1992;120:912-7.
- 13) Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, Warfield KL, Claret M, Estes MK, et al. Rotavirus antigenemia and viraemia: a common event? *Lancet* 2003;362:1445-9.