

농뇨 동반 가와사키병의 임상적 특징

김효진 · 이주영 · 최의윤 · 이수영

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Clinical Features of Kawasaki Disease with Pyuria

Hyo-Jin Kim, Joo-Young Lee, Ui-Yoon Choi, Soo-Young Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: Clinical and laboratory features of two Kawasaki disease (KD) groups were evaluated; the patient with pyuria and those without pyuria.

Methods: From January 2015 to December 2016, the medical records of 140 (86 males and 54 females) inpatients with KD were retrospectively analyzed.

Results: Forty-eight KD patients (34.3%) presented with pyuria. KD patients with pyuria showed a higher level of C-reactive protein (CRP) and a higher proportion of elevated liver enzymes than those without pyuria. There were no differences in the proportions of unresponsiveness to intravenous immunoglobulin and coronary artery lesions between the two groups. Six KD patients (12.5%) with pyuria underwent a renal imaging study to rule out the possibility of a urinary tract infections. Thirty-two KD patients (66.7%) with pyuria received treatment with antibiotics in addition to the standard treatment for KD.

Conclusions: KD patients with pyuria showed a higher level of CRP and elevated levels of liver enzymes than those without pyuria. These findings suggest that KD patients with pyuria have more severe systemic inflammation than those without pyuria.

Key Words: Mucocutaneous lymph node syndrome; Pyuria; Fever; Child

서론

가와사키병(Kawasaki disease [KD])은 자연적으로 회복되는(self-limited) 급성 전신 혈관염(acute systemic vasculitis)으로 주로 5세 미만 소아에서 발생한다¹⁾. 원인 병원체는 아직 밝혀지지 않았으나 이 질환의 역학적 임상적 특징을 고려해 보면 우리 주변에 상존하는 환경변화에

따른 미생물총(microbiota)의 하나로 추정된다²⁾. 발열, 결막염, 입술과 구강점막의 변화, 부정형 피부발진, 손발의 염증성 변화, 경부 림프절종대와 같은 비특이적 증상 및 증후들이 나타나는 것이 중요한 임상적 특징으로 이는 현재의 진단기준으로 사용되고 있다¹⁾. 진단기준을 충족하지 못하는 불완전(incomplete) KD는 진단과 치료가 지연되어 전신염증을 악화시키거나 관상동맥병변(coronary artery lesion [CAL])의 위험을 증가시킨다³⁾. 불완전 KD의 진단을 위해서 심장초음파에서 CALs을 확인하거나, KD 환아에 동반되는 BCG (Bacillus Calmette-Guérin) 접종 부위 발적과 전방 포도막염(anterior uveitis) 등의 임상소견과 백혈구 수 및 C-반응단백(C-reactive protein [CRP])의 증가, 알부민 및 혈색소의 감소, 농뇨 등의 검사실 소견이 활용되고 있다^{3,4)}.

농뇨(pyuria)는 KD 환아의 약 30% - 60%에 동반되는

접수: 2017년 5월 9일

수정: 2017년 6월 18일

승인: 2017년 8월 7일

책임저자: 이수영

가톨릭대학교 성바오로병원 소아청소년과

Tel: 02)958-4512, Fax: 02)966-5158

E-mail: sylee@catholic.ac.kr

소견으로, 임상적 증후가 다 나타나지 않은 초기의 KD 또는 불완전 KD에서 종종 요로감염(urinary tract infection [UTI])으로 오인할 수 있으나⁵⁻⁷⁾, 불완전 KD 진단에 중요한 검사실 소견 중 하나이다^{3,8)}. CALs가 발생한 환자군 및 면역글로불린(intravenous immunoglobulin [IVIG]) 불응 KD군에서 농뇨의 빈도가 높게 나타나는 것이 보고되었으나^{9,10)}, KD 환아에 동반된 농뇨의 임상적 유용성이 아직 밝혀지지 않았다. 저자들은 본 연구에서 농뇨가 동반된 KD 환자군과 농뇨 없는 KD 환자군의 임상 및 검사실 지표들을 비교하여 농뇨 동반 KD의 임상적 특징을 파악하고자 하였다.

방법

1. 대상

2015년 1월부터 2016년 12월까지 성바오로병원 소아청소년과에 KD으로 입원하여 치료받은 140명(남아 86명, 여아 54명)의 환아들을 대상으로 하였다. KD의 진단은 2004년 미국 심장학회 진단기준을 사용하였다. 임상 증후 5가지 중 4가지 이상 만족하거나 3가지 이상 만족하고 CALs가 증명된 환자³⁾, 그리고 진단기준을 충족하지 못했지만 KD에 부합하는 검사실 소견을 보이며 유사한 질환들이 감별 제외된^{11,12)} 환아들이 포함되었다. 대상 환아들은 입원기간 동안에 IVIG를 1회 혹은 그 이상 투여받았고 CALs 평가를 위해서 심장초음파검사를 입원 중 1회 혹은 그 이상, 퇴원 1개월 후 시행 받았으며, IVIG 치료를 받지 않았거나 심장초음파검사를 시행하지 않은 KD 환아들은 연구에서 제외했다. 또한, 의무기록의 진단명에 UTI, 화농성 경부 림프절염, 수막염 등 세균 감염의 동반 가능성을 시사하는 진단이 추가된 경우도 배제하였다.

2. 방법

환아들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 인구학적 특징, IVIG 치료시작 전 발열일, 입원기간, 1차 IVIG 치료 저항성, CALs 발생유무 등의 임상적 지표들과 일반 혈액 검사, CRP, 나트륨, 알부민, 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase [AST]), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase [ALT]), 소변검사 등, 입원하여 첫 번째 시행한 검사실 지표들을 확인하였다. 소변검사서 농뇨는 백혈구 수 >10개/high-power field (HPF), 혈뇨(hematuria)는 적혈구 수 >5개/HPF, 단백뇨(proteinuria) >30 mg/dL (dipstick, >1+)로 정의하였다⁷⁾.

^{12,13)}. 일부 환아에서 농뇨가 있을 경우 UTI의 가능성을 염두하여 신장 영상검사(초음파와/혹은 스캔)와 항생제 치료의 시행 여부를 검토하였다.

KD 환아들의 치료 경과를 평가하기 위하여, CALs의 발생 여부와 1차 IVIG에 대한 치료반응을 조사하였다. CALs는 입원기간 중 첫 번째 측정된 것을 기준으로, 관상동맥의 내부 지름을 측정하여 5세 이하는 3 mm 이상, 5세 이상은 4 mm 이상인 경우 관상동맥 확장(dilatation or ectasia)이 있는 것으로, 8 mm 이상을 거대 동맥류(giant aneurysm)로 정의하였고, 치료 불응성은 1차 IVIG 투여 종료 36시간 후에 발열이 지속하는 경우로 정의하였다³⁾. 대상 환아들을 농뇨 KD군 및 비농뇨 KD군으로 나누어 각각의 지표들을 비교 분석 하였다.

3. 통계분석

두 군 간의 비교를 위하여 범주형 자료분석에는 chi-square test 혹은 Fisher exact test, 연속형 자료분석에는 Student t-test를 시행하였다. 통계 처리는 IBM SPSS version 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 전체 환아의 일반적인 소견

전체 140명의 중앙 연령은 22.5개월(interquartile range [IQR], 10.0 - 22.5)이었고, 남녀 성비는 1.6:1이었다. 중앙 입원기간은 6.0일(IQR, 4.0 - 7.0), IVIG 치료시작 전 중앙 발열기간은 5.0일(IQR, 4.0 - 5.0)이었다. 입원환자는 월별로는 1월에 19명(13.6%)으로 가장 많았고, 계절별로는 겨울이 49명(35.3%)으로 가장 많았다. 전형적인 KD 환아는 106명(75.7%), 나머지 환아는 불완전형(24.3%)이었다. 소변검사서 농뇨가 관찰된 KD 환아는 48명(34.3%), 혈뇨 동반은 13명(9.3%), 단백뇨 동반은 10명(7.1%)이었다. 1차 IVIG 치료 불응성을 보인 환아는 22명(15.7%)이었고 CALs가 발생한 환아는 16명(11.4%)이었다. 입원 중 정맥주사용 항생제 치료를 받은 환아들은 76명(54.3%)이었다.

2. 농뇨 KD군과 비농뇨 KD군의 비교

1) 임상 지표와 치료 경과

농뇨 KD군 48명(34.3%)과 비농뇨 KD군 92명(65.7%)

간의 평균 연령과 남녀 성비, 총 발열일, 입원기간, 불완전 KD의 비율에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 두 군 간의 IVIG 치료 저항성(20.8% vs. 13.0%)과 CALs 발생률(16.7% vs. 8.7%)은 농뇨 KD군에서 다소 높은 경향을 보였으나, 통계학적으로 차이를 보이지 않았다.

농뇨 KD군 중 6명(12.5%)이 UTI를 감별하기 위하여 신장 영상검사를 받았고($P=0.001$), 32명(66.7%)은 KD 표준치료에 추가적으로 항생제 치료를 받았다($P=0.034$).

2) 혈액 및 소변검사

농뇨 KD군에서, CRP 값($P=0.007$)과 AST 수치($P=0.017$), AST 혹은 ALT 수치의 증가한(>40 IU/L) 비율($P=0.001$), 혈뇨($P=0.001$) 및 단백뇨($P=0.014$) 출현 비율이 의미 있게 높았다(Table 2). 그 이외 혈액 백혈구 수, 절대 중성구 수, 혈소판 및 알부민 수치 등 지표의 비교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

고찰

농뇨는 UTI과 KD 외에 연쇄구균 감염을 포함한 감염 질환이나 루프스 등의 전신성 염증 질병(systemic inflammatory diseases) 및 격렬한 운동과 같은 비병리적 상황에서도 발생할 수 있다^{14,15}. 사구체신염이나 신우신염에 나타나는 농뇨가 신 실질(parenchyma)에서 기원하는 것에 비해, KD와 같은 전신염증 질병들에 동반되는 농뇨는 대부분은 무균성(sterile)으로 주로 요도(urethra) 기원으로 알

Table 1. Characteristics and Clinical Outcomes of Children with Kawasaki Disease

Variable	KD with pyuria (n=48)	KD without pyuria (n=92)	P-value
Male	33 (68.8)	53 (57.6)	0.199
Age (mo)	23.0 (9.0–33.8)	22.5 (11.0–37.0)	0.495
Duration of fever before starting IVIG (day)	5.0 (4.0–5.0)	5.0 (4.0–5.0)	0.643
Length of hospital stay (day)	6.0 (5.0–7.0)	5.0 (4.0–6.0)	0.087
Incomplete KD	11 (22.9)	23 (25.0)	0.785
Unresponsiveness to 1st IVIG therapy	10 (20.8)	12 (13.0)	0.229
Development of CALs	8 (16.7)	8 (8.7)	0.159
Renal image study	6 (12.5)	0	0.001
Antibiotic usage	32 (66.7)	44 (47.8)	0.034

Values are presented as number (%) or median (interquartile range). Abbreviations: KD, Kawasaki disease; IVIG, intravenous immunoglobulin; CAL, coronary artery lesion.

려져 있다⁶⁻⁸).

KD의 농뇨는 IVIG 치료 불응성을 보이는 환아군 및 CALs를 갖는 환아군에서, IVIG 반응군 및 CALs가 없는 군에 비해 더 많은 비율로 관찰된다⁸⁻¹⁰. 본 연구에서 농뇨 KD군에서 IVIG 치료 불응성과 CALs 발생률의 차이는 없었고, 일부 염증 지표(CRP 및 간 효소치, 혈뇨, 단백뇨)의 증가를 확인하였다. 농뇨와 KD 치료 경과의 연관성을 설명하지 못한 이유는 연구 대상이 소규모였기 때문이라고 판단된다. 하지만, CALs가 KD이라는 특정 원인 질환에 국한하지 않고 다양한 전신염증 질병에서 나타나며 단순하게 심한 염증 상태를 의미하는 것이라는 가설처럼¹⁶, 농뇨는 UTI과 KD뿐만 아니라, 소아기 다양한 원인의 열성 질환에서 나타나는 현상이며⁷, KD에 동반된 농뇨 역시 치료 성적과는 무관한 비특이적 염증 지표(nonspecific inflammatory markers)라고 추정해 볼 수 있다.

KD에서 농뇨가 나타나는 원인과 일부 KD 환아에서만 동반되는 이유는 잘 알려져 있지 않다. KD의 임상 양상은 개인에 따라 다양한 염증의 중증도를 나타내며 여러 장기를 침범하기도 하는 이질성(heterogeneity)을 특징으로 한다. 마찬가지로 검사실 소견에서 이상을 보이는 경우도 개인적인 차이를 나타낸다. 예를 들면, CALs는 5%–20%, 경부 림프절염은 30%–60%, 간 효소치의 증가는 50%–

Table 2. Blood and Urine Tests of Children with Kawasaki Disease

Variable	KD with pyuria (n=48)	KD without pyuria (n=92)	P-value
WBC count ($\times 10^9/L$)	14.7 (11.1–18.6)	13.9 (10.8–17.8)	0.365
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$)	9.1 (7.7–12.5)	8.4 (6.1–12.7)	0.273
Hemoglobin (g/dL)	11.3 (10.6–12.2)	11.4 (10.9–12.0)	0.839
Platelet count ($\times 10^9/L$)	357 (292–426)	345 (286–428)	0.860
ESR (mm/hr)	54 (41–70)	55 (39–67)	0.831
CRP (mg/L, normal <0.5)	9.4 (5.8–12.1)	5.4 (3.0–10.0)	0.007
Serum Na (mEq/L)	136 (135–137)	136 (135–137)	0.941
Albumin (g/dL)	3.9 (3.7–4.1)	4.0 (3.7–4.2)	0.420
AST (IU/L)	52 (40–193)	37 (27–66)	0.017
ALT (IU/L)	109 (30–258)	21 (14–70)	0.084
Elevated AST (>40 IU/L)	34 (70.8)	39 (42.4)	0.001
Elevated ALT (>40 IU/L)	34 (70.8)	28 (30.4)	0.001
Presence of hematuria	10 (20.8)	3 (3.3)	0.001
Presence of proteinuria	7 (14.6)	3 (3.3)	0.014

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). Abbreviations: KD, Kawasaki disease; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

60%의 환자에서 관찰된다³⁾. KD의 원인이 명확히 밝혀지지 않고 다양한 임상 양상을 나타나는 이유는, 미지의 병원체가 숙주에 침입하여 증식한 후에 생성된 물질들이 전신에 퍼지면서 각 장기 세포에 친화력이 있는 물질들이 부착하고 이에 상응하는 면역반응으로 설명할 수 있다^{17,18)}.

KD의 원인이 감염과 연관되어 있으나 KD에 나타나는 발열은 항생제에 반응하지 않기 때문에¹⁹⁾, KD 표준치료에 항생제는 포함되지 않는다³⁾. 연구 결과에서 농노 KD군은 비농노 KD군보다 높은 비율(66.7%)로 항생제 치료를 받았다. 예상보다 높은 비율로 항생제를 처방된 이유는 임상적 증후가 다 나타나지 않은 초기의 KD 또는 불완전 KD 환아를 진료하는 과정에서 세균 감염을 고려해야 할 상황으로 설명할 수 있다. 예를 들면, 2-3일 간의 발열을 보인 영유아에 실시한 검사실 소견에서 농노와 높은 CRP값을 보이는 경우를 임상에서 드물지 않게 만날 수 있는데, 역학적으로 UTI의 빈도가 KD보다 높다는 것을 고려하여 급성 신우신염에 대한 기본적 검사와 경험적 항생제 치료를 시작하게 된다^{15,20)}. 마찬가지로, 균혈증, 수막염 혹은 화농성 경부 림프절염 등이 의심되는 경우에도 초기 치료에 항생제가 사용될 수 있다²¹⁻²³⁾.

급성 신우신염과 불완전 KD, 두 질환 모두에서 발열과 농노 그리고 높은 CRP 값을 보인다^{15,20)}. 저자들은 농노 KD군에서 간 효소치가 증가한 경우가 더 많은 것을 확인하였는데, 이는 신우신염과 KD의 초기 감별 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다. 항생제의 사용이 KD에 해열에 영향을 미치지 못하지만, KD가 세균 감염 후 생성된 염증 유도물질들에 의해 일어난다고 가정할 때^{2,17)}, 항생제의 사용과 KD의 장기적인 예후에 미치는 영향에 대한 후속 연구가 필요할 것이다. 본 연구는 후향적이고 대상 환자 수가 적었기 때문에, KD에서 농노의 임상적 의의를 정확히 판정할 수 없었다. 또한, 의무기록을 그대로 정리하였으므로 실제로 KD와 UTI가 함께 발생한 환아들이 포함되었을 수도 있었을 것이다^{6,20)}. 소규모이지만, 국내외에서 UTI를 포함한 감염 질환에 병발한 KD에 관한 연구와 KD와 UTI와의 상호관계를 설명하려는 연구가 보고되었다^{5,8,20,24)}.

결론적으로, 농노 KD 환자군에서 비농노 KD 환자군보다 CRP값과 간 효소치가 높았다는 것을 확인하였다. 이는 농노가 동반된 KD 환아가 농노 동반이 없는 KD 환자보다 전신염증반응이 좀 더 심하다는 것을 반영하는 것으로 볼 수 있다.

References

1. Shulman ST. Kawasaki disease. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:1064-85.
2. Lee KY, Han JW, Lee JS. Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses* 2007;69:642-51.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-99.
4. Lee KJ, Kim HJ, Kim MJ, Yoon JH, Lee EJ, Lee JY, et al. Usefulness of anterior uveitis as an additional tool for diagnosing incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2016;59:174-7.
5. Wu CY, Hsieh KS, Chiou YH, Wang RS, Huang IF, Lee WY, et al. Prolonged fever and pyuria: a urinary tract infection presentation of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2005;94:375-7.
6. Husain EH, Al-Rashid M. Kawasaki disease in association with urinary tract infection. *Indian Pediatr* 2011;48:808-9.
7. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, Pancheri J, Burns JC. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:440-3.
8. Choi JY, Park SY, Choi KH, Park YH, Lee YH. Clinical characteristics of Kawasaki disease with sterile pyuria. *Korean J Pediatr* 2013;56:13-8.
9. Ram Krishna M, Sundaram B, Dhanalakshmi K. Predictors of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:561-5.
10. Park HM, Lee DW, Hyun MC, Lee SB. Predictors of non-response to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2013;56:75-9.
11. Pfafferoth C, Wirtzfeld A, Permanetter B. Atypical Kawasaki syndrome: how many symptoms have to be present? *Heart* 1997;78:619-21.
12. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and

- acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:453-6.
13. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Hyponatremia in Kawasaki disease. Pediatr Nephrol 2006; 21:778-81.
 14. McPherson RA, Riley RS. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017:442-80.
 15. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128: 595-610.
 16. Han SB, Lee SY, Jeong DC. The presence of coronary artery lesions may indicate the severity of the inflammation rather than the cause. Semin Arthritis Rheum 2017;47:e6.
 17. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". Yonsei Med J 2012;53:262-75.
 18. Lee KY. A common immunopathogenesis mechanism for infectious diseases: the protein-homeostasis-system hypothesis. Infect Chemother 2015;47:12-26.
 19. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics 1974;54:271-6.
 20. Jan SL, Wu MC, Lin MC, Fu YC, Chan SC, Lin SJ. Pyuria is not always sterile in children with Kawasaki disease. Pediatr Int 2010;52:113-7.
 21. McIlroy MA, Fisher EJ, Saravolatz LD, Hardwicke MB, Wilson FM. Aseptic meningitis complicating adult Kawasaki disease: case report and review of the literature. Am J Med 1989;87:106-10.
 22. Lee HS, Kim JY, Song BK, Kim YW, Park SE. Comparison of cervical lymphadenitis as first presentation of Kawasaki disease and acute unilateral cervical lymphadenitis. Pediatr Infect Vaccine 2016;23:217-22.
 23. de Magalhaes CM, Alves NR, de Melo AV, Junior CA, Nomicronbrega YK, Gandolfi L, et al. Catastrophic Kawasaki disease unresponsive to IVIG in a 3-month-old infant: a diagnostic and therapeutic challenge. Pediatr Rheumatol Online J 2012;10:28.
 24. Benseler SM, McCrindle BW, Silverman ED, Tyrrell PN, Wong J, Yeung RS. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. Pediatrics 2005; 116:e760-6.

요약

목적: 농노가 동반된 가와사키병(Kawasaki disease [KD]) 환아와 농노 동반이 없는 KD 환아의 임상 및 검사실 지표들을 비교하여 농노 동반 KD의 임상적 특징을 파악하고자 하였다.

방법: 2015년 1월부터 2016년 12월까지 KD로 입원한 140명(남아 86명, 여아 54명) 환아의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 48명의 KD 환아(34.3%)에서 농노가 관찰되었다. 농노 KD군은 비농노 KD군보다 높은 C-반응 단백질(C-reactive protein [CRP]) 값을 보였고 간 효소치가 증가한 환아의 비율이 높았다. 두 군 간의 면역글로불린(intravenous immunoglobulin) 치료 저항성과 관상동맥병변(coronary artery lesion) 발생률에 대한 차이점은 없었다. 농노 KD군 중 6명(12.5%)은 요로감염(urinary tract infection)을 감별하기 위해 신장 영상검사를 받았고, 농노 KD군의 2/3(66.7%)는 KD 표준치료에 추가로 항생제 치료를 받았다.

결론: 농노가 동반된 KD 환아들은 농노 동반이 없는 KD 환아들보다 더 높은 CRP 값과 더 많은 경우의 간 효소치 증가를 보였다. 이는 농노가 동반된 KD 환아가 농노 동반이 없는 KD 환아보다 더 심한 전신염증반응을 보인다는 점을 시사한다.