

# 가와사키병에서 저나트륨혈증의 관련인자에 대한 임상적 고찰

을지외과대학교 소아과학교실

김수연 · 김현정 · 최준석 · 허재경

= Abstract =

## Clinical factors causing hyponatremia in patients with mucocutaneous lymph node syndrome

Soo Yeon Kim, M.D., Hyun Jung Kim, M.D., Jun Seok Choi, M.D. and Jae Kyung Huh, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

**Purpose :** Clinical and laboratory findings predict a severe outcome for mucocutaneous lymph node syndrome. This study aimed to define the clinical characteristics of Kawasaki disease (KD) patients with hyponatremia and to determine the factors associated with its development.

**Methods :** Retrospective studies were performed on 114 KD patients who received an initial high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG, single 2 g/kg/dose) within 10 days of fever onset from January 2006 to February 2008. These patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 30 (26.3%) patients with hyponatremia, and group 2 consisted of 84 (73.6%) patients without hyponatremia. Clinical manifestations, laboratory results, and echocardiographic findings were compared between the groups.

**Results :** Group 1 patients were more likely to have a coronary artery lesion (53.3% versus 20.2%,  $P=0.005$ ) and suffered from diarrhea (41.3% versus 14.1%,  $P=0.007$ ). There was a higher incidence of cardiovascular involvement in group 1 patients, including coronary dilatation (46.6%), valvular regurgitation (13.3%), pericardial effusion (6.7%) and medium-sized aneurysm (6.7%). There were no coronary aneurysms in group 2 patients. Serum C-reactive protein (CRP) was significantly higher in patients with hyponatremia ( $12.2 \pm 7.79$  mg/dL versus  $7.3 \pm 4.7$  mg/dL,  $P=0.003$ ) and IVIG-resistant patients were more common in group 1 (13.3% versus 3.6%).

**Conclusion :** These results indicate that hyponatremia in KD occurs in patients exhibiting severe inflammation and was significantly associated with the development of coronary disease. Further studies will be necessary to confirm the pathogenic mechanisms of hyponatremia in KD patients. (*Korean J Pediatr* 2009;52:364-369)

**Key Words :** Mucocutaneous lymph node syndrome, Hyponatremia, Coronary disease

## 서론

가와사키병(Kawasaki disease, KD)의 진단은 주로 임상양상에 기초하여 이루어진다. 즉 5세 미만의 소아에서 5일 이상 지속되는 발열, 구강 점막의 변화, 결막 충혈, 사지 말단의 부종과 표피 탈락, 부정형 발진 및 비화농성 경부 림프절 종창 등의 임상 증상이 진단의 기준으로 확립되어 있다. 가와사키병의 특이적인 검사 소견은 없지만 흔히 나타나는 것으로는 말초혈액 검사상 경한 빈혈, 백혈구 증가증, 혈소판의 증가, 적혈구 침강 속도(ery-

throcyte sedimentation rate, ESR)의 증가, C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP)의 양성 소견과 간효소치의 상승, 소변 검사상 농뇨 등이 있다. 이와 같은 검사 소견에 기초하여 발병 초기에 관상동맥 병변의 위험군을 예견할 수 있는 지표에 대한 많은 연구들이 이루어져 왔다.

급성기에 연구된 심장 합병증의 위험 인자로는 장기간의 발열 기간, 1세 미만의 연령, 남아, 낮은 혈색소 농도, 낮은 혈소판 수, 심한 백혈구 증가증, 다핵구, ESR, CRP의 증가 및 저칼륨혈증 등이 알려져 있다<sup>1-3)</sup>. Watanabe 등<sup>4)</sup>은 저나트륨혈증이 동반된 KD 환아들이 염증 반응이 더 심하고 관상동맥의 병변의 빈도가 높다고 보고하였으며, 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)의 투여 종료 24시간 후에도 38.5℃ 이상 다시 발열이 지속되어 IVIG를 재투여한 군과 IVIG 초회 치료만 받은 군을 비교하였을 때 전자에서 혈청 CRP의 유의한 상승과 함께 혈청 나트륨이 유의하게 낮았다고 보고한 이들도 있다<sup>5, 6)</sup>.

Received : 18 August 2008, Revised : 9 October 2008,

Accepted : 11 November 2008

Address for correspondence : Hyun Jung Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Dunsan-Dong, Seo-Gu, Daejeon, 302-120, Korea

Tel : +82.42-259-3354, Fax : +82.42-259-1111

E-mail : sara67770@eulji.ac.kr

이에 저자들은 소아기의 가와사키병에서 저나트륨혈증의 빈도를 알아보고, 입원 당시의 임상적 요인들과 검사 소견들로부터 저나트륨혈증의 발현과 관련된 요인들이 있는지 알아보고 나아가서 관상동맥 병변과의 연관성이 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2006년 1월부터 2008년 2월까지 만 2년간 을지대학병원 소아과에 입원하여 가와사키병으로 치료받았던 114명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다.

모든 환자에서 입원 당시에 백혈구 수와 혈소판, ESR, CRP, 나트륨, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 총 빌리루빈, 알부민, 총 콜레스테롤을 측정하였고 소변 검사와 심초음파 검사를 시행하였다. 백혈구 수가  $15,000/\text{mm}^3$  이상인 경우를 백혈구 증가(leukocytosis)로 판정하였고, 나트륨치가 135 mg/dL 미만일 때를 저나트륨혈증으로 하였고 총 빌리루빈치가 1.5 mg/dL 이상일 때를 고빌리루빈혈증으로 정의하였다. 모든 환자에서 초기 항염 치료로 고단위(2 g/kg) 정맥용 면역 글로불린과 고단위(50 mg/kg) 아스피린을 투여하였다.

### 2. 방법

나이와 성별, 발열부터 면역 글로불린 치료가 들어갈 때까지의 기간, 치료부터 해열까지의 기간, 입원 당시의 검사실 소견을 저나트륨혈증군(1군)과 대조군(2군)으로 나누어 비교 분석하였다.

모든 환자는 급성기에 심장 초음파 검사를 시행하여 이상 소견의 유무를 조사하였으며 정상 관상 동맥의 내경은 체중에 따라 12.5 kg 미만인 경우 2.5 mm 이하, 12.5 kg에서 27.5 kg까지는 2.5-3.0 mm, 27.5 kg이 넘는 경우는 3-5 mm를 정상으로 하였다<sup>7)</sup>. 위의 정상 내경의 1.5배 이하로 커진 경우는 확장(dilatation), 1.5배 이상 커진 경우는 동맥류(aneurysm)로 정의하였으며 동맥류는 다시 직경 5 mm 이하는 소 동맥류, 5-8 mm는 중등도 동맥류로 구분하였다<sup>8,9)</sup>.

### 3. 통계

저나트륨혈증군과 대조군 사이에서 독립 변수들간의 비교는 *t*-test와 교차분석을 실시하였고, 저나트륨혈증군과 연관된 인자에 대한 위험요소의 Odds ratio를 구하기 위하여 logistic 회귀 분석을 사용하였다. 통계적 유의성은 *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

## 결 과

### 1. 저나트륨혈증 환자에서의 임상 양상

1군의 환자들에게서 설사 증상이 나타났던 경우가 40%로 2군의 환자들보다 유의하게 많았으며 농뇨나 혈뇨의 빈도는 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1). 1군의 환자들 중 4명(13.3%)의 환자에서 1회의 IVIG 치료 후에도 발열이 지속되어 IVIG (2 g/kg)를 재투여 받았으며 이들 중 1명은 2번째 IVIG 투여 시작 이후 48시간 후에도 다시 열이 있어 IVIG (2 g/kg)의 3번째 투여 이후 열이 떨어졌다. 2번째 IVIG 투여 이후 발열이 소실된 3명 중 1명에서 좌주간부 관상동맥과 우관상동맥에 5.1 mm 크기의 관상동맥류를 동반하였다. 2군의 환자들 중 3명(3.6%)에서 IVIG의 재투여가 필요하였으며 2번째 IVIG 투여 이후 모두 발열이 사라졌다.

### 2. 저나트륨혈증 환자에서의 관상 동맥 합병증

혈청 나트륨치가 낮았던 30명 중에서 16명(53.3%)에서 관상 동맥의 병변이 있었으며 정상 나트륨군의 17명(20.2%)에 비해 유의하게 높았다. 1군 중 관상 동맥의 일과성 확장 소견을 보였던 경우가 14명, 확장 소견과 관상 동맥류가 같이 있었던 경우가 2명이었으며, 2군에서는 모두 일과성 확장이었다(Table 2). 관상 동맥류를 가진 환자 중 1명에서는 5.5 mm의 방추형 동맥류가 좌전하행 관상동맥에 있었고, 나머지 1명은 좌주간부 관상동맥과 우관상동맥에 각각 5.1 mm 크기의 동맥류가 있었으며 아스피린과 항응고제와의 병합 요법으로 추적 관찰 중이다.

### 3. 저나트륨혈증 환자들의 검사 소견

1군 환자들에서의 CRP 수치가 평균 12.2 mg/dL로 2군 환자들에서의 CRP 7.3 mg/dL에 비하여 유의하게 높았으며 저나트륨혈증 환자들의 평균 나트륨 수치는 132 mg/dL였다(Table 3). 1군 환자들 중 입원 당시에 나트륨은 133 mg/dL 였으나 IVIG 치료

**Table 1.** Comparison of Clinical Variables and Urinary Findings between Patients with and without Hyponatremia

Variable	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=84)	<i>P</i>
Age (month)	30.59±22.57	31.98±22.66	0.776
Gender			0.964
Male	21	58	
Female	9	26	
Diarrhea	12	12	0.007
CAL	16	17	0.005
Duration of fever (day)	5.72±1.43	5.92±1.60	0.566
Pyuria	14	35	0.536
Hematuria	0	6	0.198

Abbreviaton : CAL, coronary artery lesion

를 받은 이후 혈청 나트륨이 126 mg/dL까지 감소하면서 혈청 크레아티닌이 2.3 mg/dL로 증가하여 면역 글로불린 주사 후 발생한 급성 신부전으로 진단된 1예가 있었다.

**4. 저나트륨혈증의 발현과 입원 당시의 임상 및 검사소견의 영향**

입원 당시의 임상적 관련인들이 저나트륨혈증에 영향을 주는가를 회귀 분석을 통해 알아본 결과, CRP 수치가 *P*값 0.001

미만으로 저나트륨혈증에 영향을 주는 것으로 나타났으며 AST 수치는 *P*값 0.07로 나타났다. 발열부터 면역 글로불린 치료 시작 기간, 혈소판수, ESR, ALT, 알부민, 콜레스테롤 수치 등은 저나트륨혈증의 발현에 영향을 주지 않았다(Table 4).

**고찰**

가와사키병은 원인이 아직 밝혀지지 않은 급성 발열성 혈관염으로 치료받지 않을 경우 약 15-25%에서 관상 동맥 합병증이 발생하며 심근 경색이나 허혈성 심장병 또는 급사를 유발하기 때문에 이의 정확한 진단과 치료가 매우 중요하다<sup>10, 11</sup>.

가와사키병 환자의 입원당시 검사실 소견 중 예후와 연관된 인자로는 낮은 혈색소와 낮은 혈소판 수치, 높은 중성구 분획, 저나트륨혈증, 낮은 알부민 수치, 낮은 Ig G 수치 등이 보고되고 있다. 본 논문은 이 중 저나트륨혈증이 가와사키병 환자에서 나타나는 빈도와 다른 임상적 요인 및 관상동맥 합병증과의 연관성을 알아보려고 하였다.

**Table 2.** Cardiovascular Complications

Cardiovascular complications	Group 1 (%)	Group 2 (%)
Coronary artery lesions	16 (53.3)	17 (20.2)
Transient dilatation	14 (46.6)	17 (20.2)
Medium-sized aneurysm	2 ( 6.7)	0 ( 0)
MR or AR	4 (13.3)	5 ( 5.9)
Pericardial effusion	2 ( 6.7)	1 ( 1.2)

Abbreviations : MR, Mitral regurgitaion; AR, Aortic regurgitation

**Table 3.** Comparison of Laboratory Data between Patients with and without Hyponatremia

Variable	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=84)	<i>P</i>
Hemoglobin (g/dL)	11.30±1.10	11.45±0.86	0.438
Hematocrit (%)	32.63±2.96	32.74±2.39	0.853
White blood cell count (/μL)	15,236.86±6,172.21	13,995.65±4,453.92	0.246
Platelet count (×10 <sup>4</sup> /μL)	40.34±10.09	41.11±10.83	0.735
Neutrophil (%)	66.02±16.88	65.95±13.07	0.982
AST (IU/L)	149.02±257.36	83.95±162.23	0.203
ALT (IU/L)	116.41±178.39	81.44±120.16	0.233
Sodium (mEq/L)	132.90±1.78	138.02±2.14	<0.001
Total cholesterol (mg/L)	125.72±25.22	134.36±23.77	0.099
C-reactive protein (mg/dL)	12.23±7.79	7.32±4.78	0.003
Albumin (g/dL)	4.02±0.39	4.64±3.90	0.395
Total bilirubin (mg/L)	0.85±0.81	0.63±0.52	0.092

Values are expressed as mean±SD  
Abbreviations : ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase

**Table 4.** Effects of Various Laboratory and Clinical Factors to Hyponatremia in 114 Patients with Kawasaki Disease

Factors	B	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> -value
Age (yr)	-0.004	0.996	0.972-1.021	0.750
Fever-IVIG (day)	-0.214	0.808	0.554-1.177	0.266
Tx-Deferves (hr)	0.008	1.008	0.995-1.021	0.233
Leukocytosis	0.066	1.068	0.379-3.012	0.901
Platelet	-0.009	0.991	0.940-1.045	0.736
ESR	-0.016	0.984	0.961-1.008	0.179
CRP	0.202	1.224	1.101-1.361	<0.001
AST	0.006	1.006	0.999-1.012	0.079
ALT	-0.009	0.991	0.981-1.002	0.102
Pyuria	0.057	1.058	0.346-3.240	0.921
Hyperbilirubinemia	0.246	1.279	0.245-6.687	0.770

Abbreviations : Tx, treatment; Deferves, defervescence

1983년 Asai 등<sup>12)</sup>이 처음으로 가와사끼병 환자에서 관상 동맥 병변이 발생할 위험이 있는 군을 예견하기 위하여 임상적 특징과 검사실 소견으로 점수를 매기는 방법을 창안하였는데 심장 초음파가 정기적으로 시행되기 전의 시기여서 유용성이 높았다. 당시 관상동맥 병변의 위험 요소로서 제시된 검사실 소견은 혈색소 10 g/dL 미만, 백혈구가 30,000/mm<sup>3</sup> 이상, ESR이 101 mm/hr 이상, 발병 이후 30일 이상까지 ESR, CRP가 상승해 있을 때 관상 동맥 병변의 발생률이 높다고 하였다. 흔히 상용되는 Harada 점수는 백혈구수, 혈소판수, CRP, 헤마토크릿, 알부민, 그리고 연령과 성별에 따라 나뉜다. 이 Harada 점수에서 백혈구가 12,000/mm<sup>3</sup> 이상이고, 혈소판 350,000/mm<sup>3</sup> 미만, 알부민은 3.5 g/dL 미만, CRP 1.5 mg/dL 이상, 1세 미만, 그리고 남아에 대해서 각 항목을 1점씩 환산하여 4점 이상일 경우 고위험군으로 분류하였다<sup>13, 14)</sup>. Harada 항목에 포함되어 있지 않지만 혈청 나트륨 수치가 혈청학적 검사 지표로서 중요성이 강조되고 있는데, 가와사끼병 급성기 환자들에서 저나트륨혈증이 동반되는 빈도는 43-54%로 보고자마다 다소 차이가 있으나 비교적 높은 빈도를 보였다<sup>15, 16)</sup>. 본 연구에서는 발병 후 9일 이내에 혈청 나트륨의 최저값을 분석의 대상으로 하였을 때 26.3%의 가와사끼 환자에서 저나트륨혈증을 동반하였다.

저나트륨혈증의 발현 시기는 보고자마다 차이가 있는데 Muta 등<sup>17)</sup>은 발병 후 3-5일 사이가 가장 많다고 하였고 Suzuki 등<sup>18)</sup>은 발병 첫 주경에 가장 많이 발생한다고 하였으며 본 연구에서는 저나트륨혈증군 환자의 75%에서 발병 4일에서 7일 사이에 호발하였는데 이 환자들에서 CRP가 가장 높은 시기와 일치하였다. 가와사끼병 급성기에 혈청 interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF) 생성이 증가되며 이로 인하여 고열과 함께 급성기 반응 물질(acute-phase reactant)이 증가된다고 보고되고 있으며, 이는 가와사끼병 급성기에 T세포와 B세포가 활성화되는 것에서 비롯된다고 알려져 있다<sup>19, 20)</sup>. 본 연구에서는 가와사끼병 급성기에 혈청 나트륨 수치가 감소되어 있고 이러한 저나트륨혈증의 발현 시기가 CRP가 가장 높은 시기와 일치하여 두 지표간에 유의한 상관관계를 가짐을 유추할 수 있었다. 또한 본 논문에서는 불완전형 가와사끼병도 포함하였으며 면역 글로불린 치료를 늦게 시작한 경우에 입원 당시에는 혈청 나트륨이 정상이었으나 면역 글로불린 치료를 받기 이전까지 저나트륨혈증이 점차 발현되는 소견을 보여 염증 반응이 심해짐에 따라 저나트륨혈증이 동반됨을 알 수 있었다.

본 조사에서 처음에 성홍열로 진단되었던 8세된 불완전형 가와사끼병 환자에서 면역글로불린을 발병 9일째에 투여하였으며 이후 발열은 사라졌으나 치료 그 다음날에 혈청 osmolality가 259 mOsm/L로 감소하면서 혈청 나트륨이 126 mEq/L까지 떨어졌고 동시에 소변의 나트륨은 99 mEq/L로 증가된 1예가 있었다. 그 당시 환아는 소변양의 감소가 나타났으며 혈청 BUN 20 mg/dL, Cr 2.3 mg/dL의 상승과 함께 나트륨 분획 배설이 2.8%로 증가되어 있어 면역 글로불린 투여 이후 급성 신부전이 동반

된 것으로 진단하고 수분 섭취의 제한 이후 경과가 호전되었다. 가와사끼병 환자에서 무균성 농뇨와 혈뇨 등은 흔히 동반되지만 위의 환자에서처럼 급성 신부전을 동반하는 경우는 극히 드물다고 알려져 있고(<1%)<sup>21, 22)</sup>, Bonany 등<sup>23)</sup>은 단백뇨, 혈뇨와 함께 급성 신부전을 동반한 KD 환자에서 신 조직 생검을 통해 신세뇨관 간질 신염을 확진한 예를 보고한 바 있다. 항이뇨 호르몬의 과다 분비(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)로 인해 저나트륨혈증이 초래된 경우는 2004년 Mine 등<sup>24)</sup>이 1개월된 가와사끼 환자에서 보고하였는데, 당시 환자의 혈중 vasopressin이 2.3 pg/mL로 증가되어 있는 것을 통해 확진하였다. 염증이 진행되고 있는 상태에서 IL-6와 같은 사이토카인이 SIADH의 병인론에 연관되어져 있다고 추론되고 있으며, 가와사끼병 급성기에 소변에서 IL-6와 IL-8의 수치가 증가한 것을 보고한 논문들이 있어 소변에서의 chemokine의 농도가 KD 환자에서의 전신의 염증 반응 정도를 반영한다고 할 수 있겠다<sup>25, 26)</sup>.

본 연구에서는 저나트륨혈증을 보인 KD 환아들과 그렇지 않은 환아들간에 IVIG 치료 전까지의 발열 기간이 유의하게 차이가 나지 않았는데, 이에 저나트륨혈증의 원인으로 발열로 인한 탈수 이외에 다른 요인이 있음을 유추할 수 있다. 저나트륨혈증이 있는 환자들에게서 설사의 빈도가 유의하게 높은 것으로 보아 나트륨의 신장 외 소실이 저나트륨혈증과 많이 연관된다고 생각된다. 특히 관상동맥류가 생긴 2명의 환자에서는 입원 당시부터 저나트륨혈증이 있었으며 IVIG의 치료 시기는 각각 발열 5일째, 2일째로 치료가 지연되지 않았음에도 불구하고 관상동맥류가 생긴 경우였는데, Nakamura 등<sup>27)</sup>이 입원 당시 혈청 나트륨이 135 mEq/L 미만일 때 거대 관상 동맥류의 위험 요인이며 이는 민감도 78%를 나타낸다고 보고한 내용을 보아서 위 환자들에서는 5.5 mm 크기의 중등도 관상동맥류였지만 같은 맥락에서 결과를 해석할 수 있겠다.

Nakabayashi 등<sup>16)</sup>은 저나트륨혈증이 동반된 가와사끼 환자의 경우 CRP, 중성구 분획, 관상동맥의 이상 빈도가 유의하게 높았고, 혈색소와 총단백질치가 유의하게 낮았음을 보고하였는데, 이는 저나트륨혈증이 동반된 가와사끼 환자의 경우 더 심한 염증 반응이 진행됨을 시사하는 소견이다. 본 조사에서는 저나트륨혈증이 동반된 가와사끼 환자들에서 CRP 수치가 유의하게 높고 관상동맥의 이상 빈도가 높았으나 환자의 나이, 혈액에서의 백혈구, 혈색소, 알부민 수치, 중성구 분획 등과 유의한 연관성은 없었다. 관상 동맥의 혈관염으로 관상 동맥의 확장 및 동맥류가 발생하는 빈도는 보고자에 따라 다양하나 15-25%에서 나타난다고 알려져 있으며<sup>28)</sup>, 본 연구에서는 1군 중 2명(6.7%)에서 중등도 크기의 관상동맥류가 발생하였으며 2군에서는 관상동맥의 일과성 확장만 나타났다.

KD 환자들 중 10-20%에서 고용량 면역 글로불린과 아스피린의 병합요법의 초회 치료로 효과적이지 않을 수 있다고 보고되고 있고<sup>29-31)</sup>, 본 조사에서는 저나트륨혈증 환자군 중 4명(13.3%)의

환아에서 1회의 IVIG 치료 후에도 발열이 지속되어 IVIG의 재투여가 필요하였으며 정상 나트륨 환아군 중 3명(3.6%)에서 IVIG의 재투여가 필요하였다. Egami 등<sup>5)</sup>은 초회 면역글로불린 불응군과 반응군의 검사실 소견을 비교하였을 때 면역글로불린 불응군에서 혈청 나트륨이 유의하게 낮으면서 CRP의 상승, AST, ALT, lactate dehydrogenase (LDH)의 상승, 고빌리루빈혈증을 보였다고 보고하였다.

혈청 나트륨 수치는 가와사끼병 이외에 다른 심장 질환에서도 예후인자로서 중요하다고 알려져 있는데 Jia 등<sup>32)</sup>은 관상동맥의 죽상경화증의 정도가 심할수록 저나트륨혈증이 많이 동반된다고 보고하였고 Luca 등<sup>33)</sup>은 심부전으로 입원한 환아들에서 동반된 저나트륨혈증이 퇴원 이후의 사망률을 결정하는 예후 인자로 작용한다고 하였다. Eisenhut<sup>34)</sup>은 KD 환자에서처럼 전신 염증 반응이 진행되고 있을 때 TNF, IL-1과 같은 cytokine이 신장피세포에서 Na channel과 Na/K ATPase의 기능을 감소시켜서 저나트륨혈증이 생긴다고 보고하였다. Koyanagi 등<sup>3)</sup>은 가와사끼병에서 전신적인 혈관염이 발생하면 혈관벽의 투과도가 증가되어 혈관내 부피가 감소하면서 심방에서 natriuretic peptide가 분비되는 것이 줄어들어 혈청의 나트륨과 칼륨이 감소한다는 가설을 제기하였는데, 특히 혈관 내피 성장인자와 간 성장인자가 혈관벽의 투과도 증가를 촉진시킨다는 보고가 있으며<sup>35, 36)</sup> 가와사끼병에서 동반되는 이러한 저나트륨혈증의 기전에 대해서는 앞으로의 연구가 더 필요하다고 생각한다.

## 요 약

**목적 :** 가와사끼병의 급성기에 심장 합병증을 미리 예측하고자 하는 연구가 꾸준히 계속되고 있으나 아직까지 확실하게 인정되고 있는 지표는 없는 실정이다. 이에 저자들은 저나트륨혈증이 가와사끼병 급성기에 나타나는 빈도와 다른 임상적 요인 및 관상동맥 합병증과의 연관성을 알아보고자 하였다.

**방법 :** 2006년 1월부터 2008년 2월까지 만 2년간 을지대학교병원 소아과에 입원하여 가와사끼병으로 치료받았던 114명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 나이와 성별, 발열부터 면역글로불린 투여시까지의 기간, 치료부터 해열까지의 기간, 입원 당시의 백혈구수, 혈소판수, 알부민, ESR, CRP, AST, ALT치와 무균성 농뇨 및 심초음파 결과 등을 저나트륨혈증군(1군) (n=30)과 정상 나트륨군(2군) (n=84)으로 나누어 비교 분석하였다. 통계 처리는 t-test와 교차분석, logistic 회귀 분석을 사용하였다.

**결과 :** 1) 1군의 환자들에게서 설사 증상이 나타났던 경우가 40%로 2군의 환자들보다 유의하게 많았으며 농뇨나 혈뇨의 빈도는 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 2) 1군 환자들에서의 CRP 수치가 평균 12.2 mg/dL로 2군 환자들에서의 7.3 mg/dL에 비하여 유의하게 높았다. 3) 1군에서 13.3%의 환아에서 1회의 IVIG 치료 후에도 발열이 지속되어 IVIG의 재투여가 필요하였으며 2군의 환아들에 비해 3배 가량 많았다. 4) 1군 중 53.3%

에서 관상 동맥의 병변이 있었으며 2군의 20.2%에 비해 유의하게 많았으며 1군 중 2명(6.7%)에서 중등도 크기의 관상동맥류가 있었다.

**결론 :** 가와사끼병에서 입원 당시에 저나트륨혈증이 있거나 면역글로불린 투여 이후에도 저나트륨혈증이 지속될 때 관상 동맥의 합병증이 더 많이 발생할 가능성을 염두에 두고 치료에 임하는 것이 좋을 것으로 사료되는 바이다.

## References

- 1) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986; 108:388-92.
- 2) Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
- 3) Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-6.
- 4) Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:778-81.
- 5) Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 149:237-40.
- 6) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-12.
- 7) Takahashi M. Kawasaki syndrome (mucocutaneous lymph node syndrome). In: Allen HD, Gutgesell HD, Clark EB, Driscoll DJ, editors. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adults*. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins Co, 2001;1216-25.
- 8) Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:916-22.
- 9) Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1984.
- 10) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 11) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.

- 12) Asai T. Evaluation method for the degree of seriousness in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1983;25:170-5.
- 13) Harada K, Yamaguchi H, Kato H. Indication for intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease. In : Takahashi M, Taubert K, editors. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki disease*. American Heart Association, Dallas, 1993:459-62.
- 14) Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1983;25:170-5.
- 15) Laxer RM, Petty RE. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1982;4:655.
- 16) Nakabayashi Y, Shimizu T. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Nippon Shoni Jinzobyō Gakkai Zasshi* 2002;15:83-7.
- 17) Muta H, Ishii M, Egami K, Hayasaka S, Nakamura Y, Yanagawa H, et al. Serum sodium levels in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:404-7.
- 18) Suzuki H, Takeuchi T, Minami T, Shibuta S, Uemura S, Yoshikawa N. Water retention in the acute phase of Kawasaki disease: relationship between oedema and the development of coronary artery lesions. *Eur J Pediatr* 2003;162:856-9.
- 19) Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Quimby F, Schlievert PM. Superantigens in Kawasaki syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:119-26.
- 20) Leung DYM, Chu ET, Wood N, Grady S, Meade R, Geha RS. Immuno regulatory T cell abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. *J Immunol* 1983;130:2002-4.
- 21) Ferriero DM, Wolfsdorf JL. Hemolytic uremic syndrome associated with Kawasaki disease. *Pediatrics* 1981;68:405-6.
- 22) Rhodes J, King ME, Aretz HT. An 11-year-old girl with fever, hypotension and azotemia. *N Engl J Med* 1998;339:1619-26.
- 23) Bonany PJ, Bilkis MD, Gallo G, Lago N, Dennehy MV, Sosa del Valle JM, et al. Acute renal failure in typical Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17:329-31.
- 24) Mine K, Takaya J, Hasui M, Ikemoto Y, Teraguchi M, Kobayashi Y. A case of Kawasaki disease associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Acta Paediatr* 2004;93:1547-9.
- 25) Ohta K, Seno A, Shintan N, Kato E, Yachie A, Seki H, et al. Increased levels of urinary interleukin-6 in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:647-9.
- 26) Jibiki T, Terai M, Kohno Y. High concentrations of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in urine of patients with acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163:749-50.
- 27) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004;46:33-8.
- 28) Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Frequency and size of coronary arterial aneurysm at necropsy in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987;59:808-11.
- 29) Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24:145-8.
- 30) Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:694-9.
- 31) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
- 32) Jia EZ, Yang ZJ, Zhu TB, Wang LS, Chen B, Cao KJ, et al. Serum sodium concentration is significantly associated with the angiographic characteristics of coronary atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28:1136-42.
- 33) De Luca L, Klein L, Udelson JE, Orlandi C, Sardella G, Fedele F, et al. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:19-23.
- 34) Eisenhut M. Changes in renal sodium transport during a systemic inflammatory response. *Pediatr Nephrol* 2006;21: 1487-8.
- 35) Maeno N, Takei S, Masuda K, Akaike H, Matsuo K, Kitajima I, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1998;44:596-9.
- 36) Ohno T, Yuge T, Kariyazono H, Igarashi H, Jono K, Kinugawa N, et al. Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2002;161:105-11.