혈중 요산 농도와 위장관염을 동반한 양성 경련의 관련성

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

채상훈 · 이민희 · 김영창 · 김승수

The Relationship between Serum Uric Acid Level and Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis

Sang Hoon Chae, MD, Minhee Rhee, MD, Young Chang Kim, MD, PhD, Seung Soo Kim, MD

Department of pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the relationship between the serum uric acid level and the benign convulsions with mild gastroenteritis (CwG).

Method: We assessed 27 patients with CwG in Soonchunhyang University Cheonan Hospital, from January 2012 to December 2013. Sex, age on visit, semiology, frequency of seizure and laboratory findings were reviewed. As a control group, 188 patients presenting with only gastroenteritis during the same period were compared.

Results: Ten boys and 17 girls were involved as CwG group. Their mean age was 17.85 ± 4.87 months. The mean frequency of seizure was 1.85 ± 1.54 . The semiology were generalized tonic clonic seizures (59.3%), generalized tonic seizures (25.8%) and atonic seizures (7.4%). Compared with control group, CwG group showed significantly high level in uric acid (CwG: 8.75 ± 2.31 mg/dL, control: 5.91 ± 2.45 mg/dL) and anion gap (23.96 ± 4.53 mmol/L, 20.67 ± 4.30 mmol/L) and low level in sodium (136.26 ± 2.47 mmol/L, 138.58 ± 3.17 mmol/L), calcium (9.89 ± 0.55 mg/dL, 10.30 ± 0.55 mg/dL), phosphorus (4.55 ± 0.61 mg/dL, 5.05 ± 0.72 mg/dL) and base excess (-6.49 ± 4.17 mmol/L, -4.90 ± 3.77 mmol/L). Multivariate unconditional logistic analysis was conducted in laboratory tests that showed significant difference. There was statistical significance between groups only in uric acid level (odds ratio, OR 1.38), white blood cells (WBC, OR 0.83) and platelets (OR 0.99).

Conclusion: Compared to control group, CwG group showed significant high level in serum uric acid. However our study is retrospective cross-sectional study and clinical impacts are not clear.

Key Words: Seizure, Gastroenteritis, Uric acid, Pediatric

서론

급성 위장관염을 동반한 양성 경련(benign convulsion with mild gastroenteritis, CwG)은 1982년 일본의 Morooka에 의해 처음 보고된 질환으로 뇌전증의 과거력 및 탈수, 전해질 이상, 중추 신경계 감염, 뇌증 등을 동반하지 않은 소아에서 발생하는 비 열성 경련으로 알려져 있다¹⁾. 주로 생후 6개월에서 3세의 소아에서 발생하며 심각한 후유증 없이 좋은 예후를 보인다²⁾. 하지만 CwG의 발생 기전에 대해서는 아직 많은 연구가 필요한 상태이다. 최근 일본에서 고요산혈증과 CwG의 관련성이 제시되었으나, 일본을 제외한 국가에서는 이에 대한 연구가 아직 없었다³⁾.

본 연구에서는 CwG 환자의 혈중 요산 및 전해질 농도 등 혈액검사의 특성을 조사하고, 이를 경련을 동반하지 않은 급성 위장관염 환자의 검사와 비교하여 혈중 요산 농도

Submitted: 5 September, 2014

Revised: 2 October 2014

Accepted: 13 October 2014

Correspondence to Seung Soo Kim, MD
Department of Pediatrics, College of Medicine,
Soonchunhyang University, 8 Soonchunhyang 2 Gil,
Dongnam-Gu, Cheonan, 330-721, Korea
Tel: +82-41-570-2160, Fax: +82-41-572-4496
E-mail: equalkss@schmc.ac.kr

Copyright © 2014 by The Korean Child Neurology Society

<http://www.cns.or.kr>

가 CwG의 발생과 관련성을 보이는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2012년 1월부터 2013년 12월까지 순천향대학교 천안병원 소아청소년과에 위장관염으로 입원 치료받았던 생후 6개월에서 3세 사이의 소아의 의료기록을 후향적으로 조사하였다.

CwG의 진단 기준은 1) 위장관염 증세와 경련이 있는 환자로서, 2) 경련 전후 체온이 38℃ 미만이며, 3) 5% 이상의 탈수 소견이나 전해질, 혈당에 이상이 없고, 4) 신경학적 검사상 뇌수막염이나 뇌증이 의심되지 않고, 5) 뇌전증의 과거력이 없고, 6) 경련 전에 건강 상태가 양호하며 기저질환이 없는 경우로 하였다^{4,5)}. 배제 기준으로는 1) 38℃ 이상의 열, 2) 중추 신경계 감염, 전해질이나 혈당의 이상 소견, 3) 뇌전증의 과거력 및 4) 경련 전에 발달 지연이나 신경학적인 이상 소견이 있을 때로 하였다.

83명의 환자가 위장관염과 경련을 함께 보였으며, 이중 발열이 있었던 43명과 경련의 과거력이 있었던 13명을 제외한 27명을 연구에 포함시켰다(CwG군). 동일 기간에 경련을 동반하지 않은 급성 위장관염으로 입원 치료받은 생후 6개월에서 3세 사이의 환자 381명 중 발열이 있던 192명과 저혈당증 1명을 제외한 188명을 대조군으로 선정하였다.

CwG군의 경련 횟수 및 양상을 조사하였으며, 두 군 모두의 입원 당시 혈액 검사 결과를 조사하였다. 혈액 검사에는 혈당, 요산, 나트륨, 칼륨, 염소, 칼슘, 인, 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 젖산탈수소효소(lactic dehydrogenase, LDH), 알칼리성 인산가수분해효소(alkaline phosphatase, ALP), 혈중요소 질소(blood urea nitrogen, BUN), 크레아티닌, 말초혈액 백혈구(WBC), 혈색소(hemoglobin), 적혈구용적률(hematocrit), 혈소판 및 정맥혈액가스분석 중의 pH, 중탄산염(bicarbonate), 염기과잉(base excess), 음이온 차이(anion gap)를 포함하였다. 입원기간 중 시행한 추적검사 결과는 조사 대상에서 제외하였다.

자료 분석을 위한 통계처리는 SPSS software version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA)를 이용하였다. CwG군과 대조군의 결과 비교는 교차 분석, 독립표본 T-검정 및 다변량 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. 다변량 로지스틱 회귀 분석에서는 CwG군과 대조군 사이의 성비의 차이가 존재한다는 기존의 논문을 고려하여 분석 시 성별을 층화변수로 두었다^{3,4)}. 분석의 결과는 P -value<0.05인 경우 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결과

1. 연령 및 성별 분포

CwG군의 평균 연령은 17.85 ± 4.87 개월, 대조군은 16.20 ± 7.77 개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 남녀 비는 CwG군이 1:1.7, 대

조군이 1:0.7으로 CwG 군에서 여성 비율이 유의하게 높았다 (P -value 0.00).

2. 입원 기간

CwG군과 대조군의 입원 기간은 각각 2.85 ± 1.98 일과 3.61 ± 2.09 일로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 경련 횟수 및 양상

CwG군의 경련 횟수는 1-8회(평균 1.85 ± 1.54 회)로, 이중 단일 경련군이 15명(55.6%)으로 가장 많았다. 경련의 형태는 전신 강직-간대 발작이 16명(59.3%)으로 가장 많았고, 전신 강직 발작이 7명(25.9%), 탈력 발작이 2명(7.4%) 순이었다. 의료 기록에서 경련의 형태를 확인할 수 없었던 환자가 2명 있었다.

4. 혈액 검사

독립 T-검정 분석에서는 CwG군에서 대조군에 비해 요산과 음이온 차이 값은 유의하게 높았고, 백혈구, 혈소판, 나트륨, 염소, 칼슘, 인, 중탄산염 및 염기과잉 값은 통계학적으로 유의하게 낮았다(Table 1). 하지만 독립 T-검정에서 유의한 차이를 보인 혈액 검사 항목들에 대

Table 1. Comparison of Laboratory Tests between Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis Group and Control Group

Variables (Unit)	CwG (mean±SD)	Control (mean±SD)	P value
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.00 ± 2.46	11.81 ± 5.77	0.000 ^{*,†}
Hemoglobin (mg/dL)	12.07 ± 0.73	12.26 ± 1.14	0.404
Hematocrit (%)	35.14 ± 1.83	36.00 ± 2.66	0.104
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	288.33 ± 79.15	368.20 ± 110.45	0.000 ^{*,†}
Glucose (mg/dL)	86.70 ± 22.71	89.17 ± 21.84	0.586
Sodium (mmol/L)	136.26 ± 2.47	138.58 ± 3.17	0.000 [*]
Potassium (mmol/L)	4.39 ± 0.31	4.46 ± 0.40	0.392
Chloride (mmol/L)	99.11 ± 2.67	102.85 ± 3.95	0.000
Calcium (mg/dL)	9.89 ± 0.55	10.30 ± 0.55	0.000 [*]
Phosphorus (mg/dL)	4.55 ± 0.61	5.05 ± 0.72	0.001 [*]
AST (IU/L)	48.07 ± 13.56	46.16 ± 32.27	0.762
ALT (IU/L)	26.59 ± 11.87	28.85 ± 41.66	0.780
LDH (IU/L)	369.24 ± 122.52	427.56 ± 152.37	0.069
ALP (IU/L)	197.33 ± 49.57	231.10 ± 86.77	0.050
BUN (mg/dL)	11.33 ± 3.26	12.57 ± 5.05	0.094
Creatinine (mg/dL)	0.27 ± 0.06	0.26 ± 0.07	0.796
Uric acid (mg/dL)	8.75 ± 2.31	5.91 ± 2.45	0.000 ^{*,†}
Venous Blood Gas Analysis			
pH	7.37 ± 0.08	7.37 ± 0.06	0.901
Bicarbonate (mmol/L)	19.41 ± 3.20	20.47 ± 3.01	0.095
Base excess (mmol/L)	-6.49 ± 4.17	-4.90 ± 3.77	0.045 [*]
Anion gap (mmol/L)	23.96 ± 4.53	20.67 ± 4.30	0.000 [*]

CwG, benign convulsions with mild gastroenteritis; SD, standard deviation; WBC, white blood cells; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactic dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen.

*Multivariate unconditional logistic analysis was conducted in laboratory tests that showed a p -value<0.05. †There was statistical significance between groups only in WBC (odds ratio, OR 0.83), platelet (OR 0.99) and uric acid level (OR 1.38).

하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과에서는 요산 농도(교차비, OR 1.38), 백혈구(OR 0.83) 및 혈소판(OR 0.99)만이 통계학적으로 유의하게 차이를 보였다.

고찰

위장관염을 동반한 양성경련은 1984년 일본의 Morooka에 의해 처음 보고된 이후 우리나라, 대만, 홍콩 등에서도 보고가 되었고, 상대적으로 미국 및 유럽에서는 보고가 적었다^{1,4-9)}. 이는 CwG가 인종, 지역적 차이 혹은 질환에 대한 정확한 인식의 부족 등 다양한 요인 때문일 수 있다. 최근에는 유럽에서도 보고가 늘고 있다²⁾.

심한 전해질 및 탈수가 없음에도 위장관염 환자가 경련을 보이는 기전에 대해서는 아직까지 널리 인정된 가설은 없다^{2,3)}.

CwG의 발생과 혈중 나트륨 농도간의 관련성에 대한 가설이 그동안 꾸준히 제기되어 왔으나 결정적인 증거는 발견되지 않았다. CwG 환자 군 내부에서 경한 저나트륨 혈증과 경련의 지속 시간 등이 유의한 관계를 보였다는 보고도 있었지만, 본 저자들이 시행한 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다^{10,11)}. 또한 경련이 없었던 위장관염 환자를 대조군으로 설정하여 CwG군과 비교한 연구들에서는 두 군간에 혈중 나트륨 농도가 유의한 차이를 보이는 경우도 있었지만, 그렇지 않은 경우도 있었다^{3,4,12)}. 본 연구에서는 독립표본 T-검정에서 CwG군의 혈중 나트륨 농도가 경련이 없었던 대조군보다 통계적으로 유의하게 낮게 나왔으며, 음이온 차이, 백혈구, 혈소판, 나트륨, 염소, 칼슘, 인, 중탄산염 및 염기과잉 값들도 유의한 차이를 보였다. 하지만 이들 인자들간의 상호 작용을 고려하여 다변량 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과에서는 오직 요산, 백혈구, 혈소판만 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났으며 이중 요산이 교차비 1.38로 가장 많은 영향을 미치는 것으로 나타났다. 최근 일본의 Tsujita 등도 고요산혈증 및 대사성 산증과 CwG의 연관성을 보고하였다³⁾. 이에 대해 국내에서는 최초로 이루어진 본 연구에서도 CwG군에서 대조군에 비해 혈중 요산 농도가 유의하게 높은 소견을 보였다. CwG군 전원이 혈중 요산 농도 5.8 mg/dL 이상의 고요산혈증을 보인 반면 대조군에서는 44.7%만이 고요산혈증을 보여 두 군간의 고요산혈증 빈도에서 큰 차이가 있었다. 또한 앞서 말한 바와 같이 다변량 로지스틱 회귀 분석에서도 두 군간의 요산 농도에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

아직 고요산혈증과 경련 발생의 인과관계 및 기전에 대해서는 확실히 증명된 이론은 없다. 경련과의 인과관계에 대한 지지적인 보고로는 고요산혈증이 경련을 유발할 수 있는 Tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 분비 및 혈관내피세포의 기능 이상 등과 관련이 있다는 관찰들이 있다¹³⁻¹⁶⁾. 또한 전자간증 여성에서 요산 농도가 자간증 등 중증 합병증과 관련이 있다는 보고도 있다¹⁷⁾. 경련에 의해 발생한 저산소증 및 근육강직에 의한 고요산혈증의 발생 가능성도 생각해볼 수 있다. 하지만 Tsujita 등은 본인들의 연구에서 CwG 환아들 모두가 경련 지속 시간이 5분 미만으로 짧았고, 저산소혈증과 근육 강직 시간이 상대적으로 더 긴 중증 열성 경련 환아에서 고요산혈증이 많지 않다는 것을 생각하면 경련 자체가 고요산혈증에 영향을 준다고는

생각하기 어렵다고 주장했다³⁾. 고요산혈증과 경련 사이의 명백한 선 후관계를 파악하기 위해서는 보다 많은 연구가 필요한 상태이다¹⁸⁾.

백혈구 수치가 대조군에서 높게 나온 것은 입원을 요하는 급성 위장관염 환자의 탈수가 대부분 임상적으로 중등도 이상이고 상대적으로 CwG 환자는 중등도 이하의 탈수라도 경련 증상으로 인해 입원하는 경우가 많다는 것을 고려하였을 때 혈액 농축에 의한 것으로 사료된다. 이러한 결과는 일본 및 국내의 기존 연구들에서 보였던 것과 일치한다^{3,4)}. 또한 열이 있는 환아를 CwG군에 포함하여 연구를 한 Ghorashi 등의 연구에서는 CwG군의 백혈구 수치가 대조군보다 높게 나온 것과 Kang 등의 연구에서 열이 있는 CwG군에서 열이 없는 CwG군이나 대조군보다 백혈구 수치가 높게 나온 것을 생각하면 경련의 발생과 직접적인 관련이 없을 가능성이 높다고 사료된다^{4,12)}.

본 연구는 후향적 단면연구로 CwG와 혈중 요산 농도간의 인과 관계 및 시간적 관계를 알기 어렵다는 한계점을 가지고 있으며 추후 이를 명확하게 하기 위해서는 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요약

목적: 혈중 요산 농도와 위장관염을 동반한 양성 경련(CwG)과의 연관성을 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법: 2012년 1월부터 2013년 12월까지 순천향대학교 천안병원 소아청소년과에서 CwG로 진료받은 환자 27명과, 동일 기간 내 위장관염으로 입원한 188명의 성별, 내원 시 연령, 경련의 형태 및 빈도, 검사실 검사소견을 후향적으로 조사하여 분석하였다.

결과: CwG군 27명 중 10명이 남자, 17명이 여자였다. 평균 연령은 17.85 ± 4.87 개월이었고, 평균 경련 횟수는 1.85 ± 1.54 회였다. 경련의 형태는 전신 강직-간대 발작(59.3%), 전신 강직 발작(25.8%), 탈력 발작(7.4%) 순으로 나타났다. CwG군은 대조군에 비해 혈중 요산농도(CwG: 8.75 ± 2.31 mg/dL, 대조군: 5.91 ± 2.45 mg/dL)와 음이온차(23.96 ± 4.53 mmol/L, 20.67 ± 4.30 mmol/L)가 유의하게 높았고, 나트륨(136.26 ± 2.47 mmol/L, 138.58 ± 3.17 mmol/L), 칼슘(9.89 ± 0.55 mg/dL, 10.30 ± 0.55 mg/dL), 인(4.55 ± 0.61 mg/dL, 5.05 ± 0.72 mg/dL), 염기과잉(-6.49 ± 4.17 mmol/L, -4.90 ± 3.77 mmol/L)은 유의하게 낮았다. 독립 T-검정에서 유의한 차이를 보인 혈액 검사 항목들에 대하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과에서는 요산 농도(교차비, OR 1.38), 백혈구(OR 0.83) 및 혈소판(OR 0.99)만이 통계학적으로 유의하게 차이를 보였다.

결론: CwG군은 대조군에 비해 혈중 요산 농도가 유의하게 높았지만, 후향적 단면연구의 한계로 CwG와 혈중 요산 농도간의 인과 관계 및 시간적 관계를 알기 어려웠다.

References

- 1) Morooka K. Convulsions and mild diarrhea. Shonika (Tokyo) 1982;23:131-7.

- 2) Verrotti A, Moavero R, Vigeveno F, Cantonetti L, Guerra A, Spezia E, et al. Long-term follow-up in children with benign convulsions associated with gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:572-7.
- 3) Tsujita Y, Matsumoto H, Nakamura Y, Nonoyama S. Analysis of the blood and serum biochemistry findings in patients demonstrating convulsion with mild gastroenteritis. *No To Hattatsu* 2011;43:282-4.
- 4) Kang B, Kim DH, Hong YJ, Son BK, Kim DW, Kwon YS. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. *Seizure* 2013;22:560-4.
- 5) Cho JI, Kim DW, Jang HO, Moon JS, Nam SY, Lee CG. A clinical study on benign convulsions with mild gastroenteritis. *Korean J Pediatr* 2004;47:1306-11.
- 6) Lin SC, Hsu HY, Wang PJ, Lee CN, Chang MH, Shen YZ, et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile seizure in childhood. *Acta Paediatr Sin* 1996;37:204-7.
- 7) Wong V. Acute gastroenteritis-related encephalopathy. *J Child Neurol* 2001;16:906-10.
- 8) Contino MF, Lebbly T, Arcinue EL. Rotaviral gastrointestinal infection causing afebrile seizures in infancy and childhood. *Am J Emerg Med* 1994;12:94-5.
- 9) Verrotti A, Tocco AM, Coppola GG, Altobelli E, Chiarelli F. Afebrile benign convulsions with mild gastroenteritis: a new entity? *Acta Neurol Scand* 2009;120:73-9.
- 10) Zifman E, Alehan F, Menascu S, Har-Gil M, Miller P, Saygi S, et al. Clinical characterization of gastroenteritis-related seizures in children: impact of fever and serum sodium levels. *J Child Neurol* 2011;26:1397-400.
- 11) Kim SS, Kim YC. Can Serum Sodium Level Affect Seizure Features of Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis? *J Korean Child Neurol Soc* 2013;21:14-8.
- 12) Ghorashi Z, Nezami N, Soltani-Ahari H, Ghorashi S. Convulsion following gastroenteritis in children without severe electrolyte imbalance. *Turk J Pediatr* 2010;52:301-5.
- 13) Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27:1174-81.
- 14) Choy M, Dube CM, Ehrenguber M, Baram TZ. Inflammatory processes, febrile seizures, and subsequent epileptogenesis. *Epilepsy Curr* 2014;14:15-22.
- 15) Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.
- 16) Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg? *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8:19-20.
- 17) Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369-78.
- 18) Warren DJ, Leitch AG, Leggett RJ. Hyperuricaemic acute renal failure after epileptic seizures. *Lancet* 1975;2:385-7.