

## Coxiella burnetii 감염과 가와사키병과의 관련성에 관한 연구

김종욱 · 이해용 · 이원영\*

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 연세대학교 의과대학 미생물학교실\*

### 서 론

가와사키병은 주로 5세 이하의 영유아에서 호발하는 급성 열성 발진성 소아질환으로 1967년 일본의 가와사키<sup>1)</sup>에 의해 처음 보고된후 전세계적으로 발생되고 있으며, 그 빈도도 증가하는 추세이다. 병리학적으로는 전신성 혈관염의 소견을 보이며<sup>2)</sup> 5일 이상의 지속되는 발열, 손과 발의 홍반성 부종 등의 사지 말단의 변화, 피부의 부정형 발진, 양측 안구 결막의 비 삼출성 충혈, 입술 및 구강 점막의 발적과 비화농성 경부림프절종창 등의 특징적인 임상증상 및 징후에 의하여 진단된다. 현재까지 그 원인은 확실히 밝혀져 있지 않으며, 그동안 원인에 관한 여러가지 학설 즉, 감염설<sup>3)</sup>, 면역관련설<sup>4)</sup> 및 HLA 항원 관련설<sup>5)</sup>이 있으나, 병의 발생이 계절적 분포 및 지역적 유행성을 보이며, 형제간에 발생률이 높고 다른 감염성 질환과 유사한 임상 양상을 보인다는 점에서 감염에 의한다는 설이 가장 유력시 되고 있다<sup>6)</sup>. 특히 *C. burnetii* 감염의 경우 지역 및 시기에 따라 임상양상이 다르게 나타날 수 있는 특징이 있어 여러 가지 질환과의 관련성이 밝혀진 바 있다. 이에 저자들은 가와사키병과 *C. burnetii* 감염과의 연관관계를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

1995년 11월부터 1996년 8월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에 내원한 환자중 Japan Kawasaki Disease Research Council에서 규정한

가와사키병 진단기준에 합당한 환자 15명을 제 1군, 다른 원인에 의해서 열이 있어 내원하였던 환자 15명을 제 2군으로 하였고 무증상의 20명의 소아를 대조군으로 하여 연구를 시행하였다.

환자의 말초혈액을 무균상태로 채취한 후 해파린 처리하여 다음과 같은 방법으로 림프구를 배양하여 *C. burnetii* 감염을 확인하였다.

환자의 말초혈액 림프구를 Ficoll-Hypaque(Pharmacia, U.S.A)로 분리사용하였고, 혈장은 -70°C에 냉동보관하였다. 말초혈액 림프구는 Essential Media(MEM, Hazleton Biologics, U.S.A)배지에 10% fetal bovine serum(FBS, CSL, Australia) 및 페니실린과 스트렙토마이신(100U & 100mg/ml)을 첨가한 plastic culture flasks(Coster, U.S.A)에 이식하였다. 배양조건은 37°C의 온도와 습도 및 CO<sub>2</sub>가 조절된 incubator를 이용하였다. 배양세포의 박테리아나 클라미디아에 의한 감염은 thioglycolate broth와 McCoy cell assay로 검정하였다. 세포의 형태는 inverted phase contrast microscopy와 laser scanning microscopy로 검정 판정하였다.

면역조직화학표식자의 검사방법 Tartrate-resistant acid phosphatase(TRAP) isoenzyme을 Katayama 및 Yam의 방법으로 하였고 표면면역글로불린(surface immunoglobulin) 및 기타 cell marker는 immunofluorescent microscopic assay(IFA)로 수행하였다. 즉 세포를 Ca<sup>++</sup> & Mg<sup>++</sup> free phosphate buffered saline(PBS)에 넣고 표면면역글로불린, CD-3, CD-4, CD-8 각각에 대한 단세포 항체(monoclonal antibody, 20ml ea; Becton Dickinson, U.S.A)로 다시 4°C에서 처리하였다.

세포내 *C. burnetii*는 WHO Reference Labora-

tory에서 분양받은 rabbit and human anti-*C. burnetii* antisera를 이용하는 간접면역형광항체 검사법(indirect fluorescent antibody; IFA)으로 확인하였다.

가와사끼병 원인인자로서의 *C. burnetii* 감염의 통계학적 유의성을 측정하기 위하여  $\chi^2$ 검정을 사용하였으며 유의수준은 0.05로 하였다.

## 결 과

대상환아 50명중 19명에서 간접면역형광항체 검사법으로 세포내 *C. burnetii* 감염을 확인하였다(Fig. 1). 제 1군 15명 환아중 14명에서 *C. burnetii* 감염이 확인되어 양성률이 93%였고, 제 2군 15명 환아중 3명에서 *C. burnetii* 감염이 확인되어 양성률이 20%였으며, 대조군 20명에서 2명의 감염이 확인되어 10%의 양성률을 보였다. 가와사끼병 환

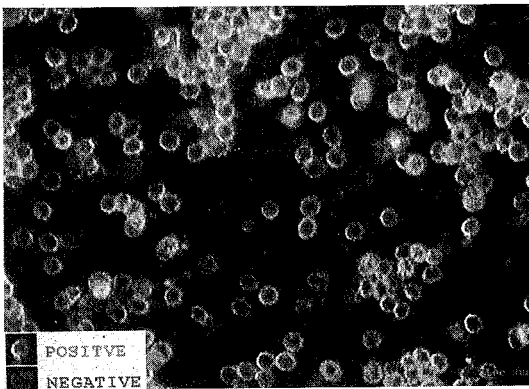


Fig. 1. Immunofluorescent micrograph of cells specifically stained with *C. burnetii*-specific rabbit antisera. Cell with cytoplasmic positive granules reacted with anti-serum (160X).

Table 1. *Coxiella Burnetii* Infection Among 3 Groups

	Positivity	양성률(%)
Group 1 (n=15)	14*	94
Group 2 (n=15)	3*	20
Group 3 (n=20)	2*	10

\*  $p < 0.05$

아에서 *C. burnetii* 감염의 양성률이 매우 높았으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1,  $P < 0.05$ ).

가와사끼병 환아에서 그 원인인자로서 *C. burnetii* 감염을 확인하는 것은 민감도와 특이도가 각각 93.3%와 80.0%로 진단적 가치가 있었다.

## 고 찰

가와사끼병은 주로 5세 이하의 영유아에서 호발하는 소아 급성 열성 질환으로 1967년 일본의 가와사끼<sup>1)</sup>에 의해 처음 보고되었다. 이 병은 아직 확진할 수 있는 검사 방법이 없고, 5일 이상의 지속되는 발열, 손과 발의 홍반성 부종 등의 사지 말단의 변화, 피부의 부정형 발진, 양측 안구 결막의 비삼출성 충혈, 입술 및 구강 점막의 발적과 비화농성 경부림프절종창 등의 특징적인 임상증상 및 징후에 의하여 진단된다.

가와사끼병의 주된 병리소견은 관상동맥을 잘 침범하는 전신성혈관염<sup>2)</sup>으로서 심장 질환의 빈도는 조사방법 및 평가기준에 따라서 차이가 있으며<sup>7)</sup>, 관상동맥질환의 발생빈도는 보고자에 따라 다양하며<sup>8)</sup>, Hiraishi<sup>9)</sup> 등은 가와사끼병 환아의 20.3%, Moren<sup>7)</sup> 등은 15%, 이<sup>10)</sup> 등은 36.8%에서 심전도 및 심초음파 등에 이상소견이 보인다고 하였다. 관상동맥류의 확진은 관상동맥 조영술로 가능하지만<sup>11)</sup> 관상동맥의 파열 및 사망의 위험 등으로 환자에게 부담을 줄 수 있으므로 심전도 및 심초음파 등에 이상이 있는 경우에만 추천되고 있으며 Kato<sup>11)</sup> 등은 15%에서, Chung<sup>12)</sup> 등은 18.4%에서 관상동맥류가 각각 발생한다고 하나, 저자들의 경험으로는 10%이하일 것으로 추정된다. 가와사끼병에서 결국 문제가 되는 것은 관상동맥류의 파열로 인한것도 있지만 관상동맥류의 혈전가능성과 어느정도 시일이 지나고난 뒤 관상동맥의 퇴행과 함께 오히려 협착이 있어 심근경색을 이루는 것이 문제가 되고 있다. 관상동맥류 발생의 위험인자로는 나이, 성별, C-reactive protein(CRP), 백혈구수, 혈색소치, 혈소판수, SGOT, 혈청알부민치, IgG, 발열기간 등을 들 수 있으나 중요한 위험인자로는 나이가 1세 미

만, CRP 양성도,  $30 \times 10^4/\mu\text{L}$  이상의 혈소판수를 들 수 있다<sup>13)</sup>.

가와사키병의 원인은 현재 확실히 밝혀져 있지 않으며, 원인에 관한 여러가지 학설 즉, 감염설<sup>3)</sup>, 면역관련설<sup>4)</sup> 및 HLA 항원 관련설<sup>5)</sup>이 있으나, 병의 발생이 계절적 분포 및 지역적 유행성을 보이며, 형제간에 발생율이 높고 다른 감염성 질환과 유사한 임상 양상을 보인다는 점에서 감염에 의한 설이 가장 유력시 되고 있다.<sup>6)</sup>

Kato<sup>14)</sup> 등은 *Propionibacterium acnes*와 가와사키병의 연관성을 보고하였다. *Propionibacterium acnes*의 변이 군주가 3~4주간의 혐기성 배양으로 림프절 생검 검체로부터 동정되었다. 가와사키병 초기환자 23명중 5명, 병의 8일 경과후 15명중 한명의 혈액에서 배양되었다. 여러 가지 질환이 있는 노인 대조군에서는 이 혐기성 균이 동정되지 않았으나, 가와사키병 환자 6명의 집먼지 진드기에서는 동정이 되었다. 환자들은 대조군에 비해 이 군주에 대한 한랭응집소가 의미있게 높았으며, *Propionibacterium acnes*의 항원 성분이 가와사키병 환자의 순환 면역 복합체에서 발견되었다. 따라서 Kato<sup>14)</sup> 등은 *Propionibacterium acnes*가 가와사키병의 원인 요소이며, 집먼지 진드기가 매개체의 역할을 하는 것으로 생각하였다. 그러나 Jordan<sup>15)</sup> 등은 가와사키병의 발병기전에 집먼지 진드기항원이 관여한다는 일본 연구자<sup>16, 17)</sup>들의 보고를 입증할 수 없었으며, 이러한 차이점은 아마도 역학적 혹은 유전적 요소에 의한 것으로 사료된다.<sup>15)</sup>

Leung<sup>18)</sup> 등은 가와사키병이 독소 쇼크 증후군 독소-1(TSST-1)의 변종인 포도상 구균 독소에 의해 발생한다고 추측하였다. 비록, 가와사키병 환자 대부분에서 한 종류의 그런 군주가 동정되었지만 대부분의 다른 연구자들은 이것을 입증할 수 없었다.

Shulman 등은 가와사키병 환자의 말초혈액 단핵구 배양 상청에서 retrovirus-specific reverse transcriptase 활성도를 입증하였다.<sup>19, 20)</sup> 가와사키병에서 retrovirus의 연관성은 T림프구의 변화<sup>4)</sup>와 가와사키병의 혈관염에 대식세포가 일차적인 역할을 하는 것으로 생각되어야 한다. 그러나 Okamoto 등은 이를 입증할 수 없었고, retrovirus가 연관된 아

무런 증거도 발견할 수 없었으며 HTLV-I 혹은 HTLV-II에 반응하는 가와사키병 환자의 혈청을 찾을 수 없었다<sup>21)</sup>.

Streptococci, spirochetes (leptospirae 및 *Borrelia burgdorferi*), Mycoplasmas, *Toxoplasma gondii*, human parvovirus 및 herpesviruses (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus, varicella-zoster virus와 herpes simplex virus) 감염과 가와사키병의 연관성을 추정하는 여러보고가 있었으나 확실한 혈청학적인 증거는 없었다<sup>22)</sup>.

Coxiella brunetii(C. burnetii)가 소아에서 가와사키병과 연관이 있다는 여러보고가 있다<sup>22)</sup>. Hamashima 등은 가와사키병 환자 8명의 피부 및 림프절에서 전자현미경상 리케치아 유사 물체(rickettsia-like bodies)를 발견하였다<sup>23)</sup>. 이 물체는 거식세포내에 있었으며 혈관강내에 모여있었다. 이것은 리케치아균과 유사한 미세구조를 가지고 있었으며, 자유롭게 혹은 숙주 세포질내에서 발견되었고 세포벽과 원형질막에 의해 경계지워졌다. 이같은 소견은 전에 보고된 여러종류의 리케치아와 *R. orientalis*의 전자현미경 소견에 합당한 것이었다<sup>23)</sup>.

Carter<sup>24)</sup> 등은 심한 비장염이 동반된 가와사키병 환자의 비장세포에서 전자현미경상 리케치아 유사 물체를 발견하였고, 이것이 호주에서 보고된 최초의 가와사키병 증례였다.

Edlinger<sup>25)</sup> 등은 고양이 리케치아인 *Ehrlichia canis*에 대한 항체를 두명의 가와사키병 환자에서 발견하였다. *Ehrlichia canis*에 대한 간접 면역형광법상 건강한 소아는 음성이었으나 가와사키병 환자의 혈청은 두명 모두 양성이었다.

Swaby<sup>26)</sup> 등은 9개월된 가와사키병 환자에서 Q열에 대한 항체반응을 보고하였고, Weir 등은 성인 가와사키병 환자에서 Q열에 대한 항체반응을 보고하였으나 가와사키병 환자들에서 Q열에 대한 항체검사가 음성임을 보고한 자들도 있었다<sup>25, 27)</sup>.

본 연구대상 환자군의 *C. burnetii*에 대한 간접 면역형광항체 검사법상 가와사키병 환자 (제1군) 15명중 14명(93%)에서 *C. burnetii* 감염을 확인할 수 있었고, 2군 환자 15명중 3명(20%), 대조군에서는 2명(10%)에서 양성을 보여 가와사키병을 가진

환아에서 *C. burnetii* 감염의 양성률이 매우 높은 것으로 나타났으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다( $p < 0.05$ ). 가와사끼병 환아에서 그 원인인자로서 *C. burnetii* 감염을 확인하는 것은 민감도와 특이도가 각각 93.3%와 80.0%로 진단적 가치가 있었다.

## 결 론

*C. burnetii*가 가와사끼병의 원인 인자중의 하나로 사료되며, 향후 *C. burnetii*가 가와사끼병의 원인 균주인지 혹은 일시적 말초혈액 변화인지에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Kawasaki T: *acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children: Clinical observations of 50 cases (in Japanese)*. *Jpn J Allergy* 16:178-222, 1967
- 2) Fujiwara G, Hamashima Y: *Pathology of the heart in Kawasaki disease*. *Pediatrics* 61:100-107, 1978
- 3) Kikuda H, Nizuno F, Osato H: *Kawasaki Disease and Unusual Primary Infection with EB Virus*. *Pediatrics* 73:413-414, 1984
- 4) Leung DYM, Chu ET, Wood N, Grady S, Meade R, Geha RS: *Immunoregulatory T cell abnormalities in Mucocutaneous Lymph Node Syndrome*. *J Immunol* 130:2002-2004, 1983
- 5) Krencky AM, Berenberg W, Shanley K, Yunis EJ: *HLA Antigens in Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in New England*. *Pediatrics* 67:741, 1981
- 6) Nakamura Y, Fujita Y, Nagai M: *Epidemiology of Kawasaki disease in Japan*. In *Proceedings of Third International Symposium of Kawasaki Syndrome*. 23-26, 1988
- 7) Morens KM, Anderson LJ, Hurwitz ES: *National surveillance of Kawasaki disease*, *Pediatrics* 65:21-25, 1980
- 8) Daniels SR, Specker S, Capannari TE, Schwartz DC, Burke MJ, Kaplan A: *Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease*. *Am J Dis Child* 141:205-207, 1987
- 9) Hiraishi S, Yashiro K, Oguchi K, Nakazawa K: *Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymphnode syndrome: Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm*. *Am J Cardiol* 47:323-328, 1981
- 10) 이두봉, 이경수, 이병철, 이익준: 급성 열성 피부점막 임파절 증후군의 역학 및 임상적 연구. *소아과* 25:977-993, 1982
- 11) Kato H, Ichinosa E, Yoshioka F, Suzuki K, Rikitake N: *Fate of coronary aneurysm in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow-up study*. *Am J Cardiol* 49:1758-1766, 1982
- 12) Chung KJ, Brandt L, Kreicberg MB: *Cardiac and coronary arterial involvement in infants and children from New England with mucocutaneous lymphnode syndrome (Kawasaki disease): Angiographic echocardiographic correlations*. *Am J Cardiol* 50:136-142, 1982
- 13) Bierman FZ, Gersony WM: *Current literature and clinical issues: Kawasaki disease: Clinical perspective*. *J Pediatr* 111:789-793, 1987
- 14) Kato H, Inoue O, Koga Y, Fujimoto T, Kondo M, Yamamoto S, Tominaga K: *Variant strain of Propionibacterium acnes: A clue to the aetiology of Kawasaki disease*. *Lancet* 17:1383-1387, 1983
- 15) Jordan SC, Plattts-Mills TAE, Sakai R, Mason W, Takahashi M, Rawle F, Wilkins S: *Lack of evidence for mite-antigen-mediated pathogenesis in Kawasaki disease*. *Lancet* 23:931, 1983
- 16) Furusho K, Ohba T, Sorda T: *Possible role for mite antigen in Kawasaki disease*. *Lancet* 2:194-195, 1981

- 17) Fumimoto T, Kato H, Ichiose E, Sasaguri Y: Immune complex and mite antigen in Kawasaki disease. *Lancet* 2:980-981, 1982
- 18) Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR: Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 342:1385, 1993
- 19) Shulman ST, Rowley AH: Does Kawasaki disease have retroviral etiology? *Lancet* 2:545-546, 1986
- 20) Burnes JC, Geha RS, Schneeberger E: Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki disease. *Nature* 323:814-816, 1986
- 21) Okamoto T, Kuwabara H, Shimotohno K, Cugimura T, Yanase Y, Kawasaki T: Lack of evidence of Retroviral involvement in Kawasaki disease. *Pediatrics* 81:599, 1988
- 22) Rauch AM: Kawasaki syndrome: Review of new epidemiologic and laboratory developments. *Pediatr Infect Dis J* 6:1016-1021, 1987
- 23) Hamashima Y, Kishi K, Tasaka K: rickettsia-like bodies in infantile acute febrile mucocutaneous lymph-node syndrome. *Lancet* 7:42, 1973
- 24) Carter RF, Haynes ME, Morton J: Rickettsia-like bodies and splenitis in Kawasaki disease. *Lancet* 4:1254-1255, 1976
- 25) Edlinger E, Benichou JJ, Labrune B: Positive *Ehrlichia canis* serology in Kawasaki disease. *Lancet* 24:1146-1147, 1980
- 26) Swaby ED, Fisher-Hoch S, Lambert HP, Stern H: Is Kawasaki disease a variant of Q fever? *Lancet* 19:146, 1980
- 27) Lambert HP, Fisher-Hoch SP, Grover SA: Kawasaki disease and *Coxiella burnetii*. *Lancet* 12:844, 1985

= Abstract =

## The Association of Kawasaki Disease and *Coxiella burnetii*

Jong Wook Kim, M.D., Hae Yong Lee, M.D. and Won Young Lee, Sc.D.\*

*Department of Pediatrics, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea*

*Department of Microbiology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea\**

**Purpose :** *Coxiella burnetii* is a well-known causative agent of granulomatous inflammation and an inducer of morphological change and transformation of human B lymphocyte in vitro. *Coxiella burnetii* manifests with several clinical symptoms depending upon the organs that are involved. We therefore undertook to clarify the association of Kawasaki disease and *Coxiella burnetii*.

**Subjects and Methods :** The patient's sera were tested for antibodies specific for *Coxiella burnetii*, using indirect fluorescent antibody technique(IFA). We compared *Coxiella burnetii* infection with 3 groups of patients, group 1 (Kawasaki disease), group 2 (other febrile disease) and group 3 (control group).

**Results :**

- 1) In children with Kawasaki disease (group 1), 93% of the patient tested positive for *Coxiella burnetii*.
- 2) In group 2 children, 20% of the patient tested positive for *Coxiella burnetii*.
- 3) In group 3 children, 10% of the patient tested positive for *Coxiella burnetii*.
- 4) There were significant higher positive rate for *Coxiella burnetii* in Kawasaki disease than group 2 and group 3 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions :** We concluded that our cases of Kawasaki disease were associated with *Coxiella burnetii* infection. Further studies will be needed to understand the precise role of *Coxiella* infection in Kawasaki disease.

**Key Words :** Kawasaki disease, *Coxiella burnetii*