가와사키병 진단의 최신 지견

한지환

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Recent advances in the diagnosis of Kawasaki disease

Ji Whan Han

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

Kawasaki disease (KD) has been increasing recently in Korea. Although the delayed diagnosis of KD can cause coronary artery abnormalities, no specific test is available. Thus, optimal guidelines for early diagnosis and treatment of KD are the best way to prevent the development of coronary artery abnormalities. The 2017 updated American Heart Association guidelines for diagnosis, treatment, and long-term management of KD are informative for physicians who face with children having manifestations suggestive of KD.

Key words: Aneurysm; Coronary Vessels; Early Diagnosis; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome; Secondary Prevention

서론

응급의학과 의사는 소아청소년과 의사보다 가와사키병을 경험하기 어렵지만, 수일 이상 열을 지속하는 환자 중 가와사키병 의심 증례를 경험할 수 있다. 완전 가와사키병은 5일 이상 지속하는 열과 함께 5가지 주요 임상증상 기준 중 4개 이상을 만족하면 진단할 수 있다. 문제는 열과 함께 1-2가지의 임상증상을 만족하는(특히 6개월 미만 영아) 불완전 가와사키병이 점차 증가하고 있다는 점이다. 따라서 5일 이상 지속하는 열의 원인으로 감염을 배제했다면, 불완전 가와사키병을 의심하고 자세한 병력청취, 신체검사, 진단검사(혈액 및 소변검사, 심장초음파)를 시행

해야 한다. 조기 진단의 중요성은 발병 10일 이내에 정맥 면역글로불린 및 경구 아스피린을 투여하지 않은 가와사키병 환자에서 관상동맥합병증이 쉽게 발생하는 점에 기인한다.

한국에서 1973년 가와사키병 환아를 최초로 보고한 이후¹⁾, 꾸준히 발병이 증가했다. 2012-2014년 전국 역학조사에 따르면 한국의 가와사키병의 발병률은 5세 미만 인구 100,000명 당 186.8명으로²⁾, 일본에 이어 두 번째로 높다. 상기 역학조사에서 불완전 가와사키병은 32.8%에서, 관상동맥합병증은 12.5%에서, 각각 발생했다²⁾. 관상동맥합병증은 주로 불완전 가와사키병에서 발생한 것으로 추정할 수 있는데³⁾, 그 이유는 늦은 진단과 치료가 관상동맥합병증의 발생을 초래할 수 있기 때문이다. 완전 가와사키병 환자라고 하더라도, 정맥 면역글로불린-불응성(intravenous immunoglobulin-resistant) 가와사키병 환아는 관상동맥합병증이 발생하기 쉽다.

최근 불완전 가와사키병의 발병률이 증가하고, 이 환아를 아급성기(발병 2-4주 후) 이후에 진단하는 경우가 적지 않다. 불완전 가와사키병은 완전 가와사키병과 마찬가지로, 조기 진단과 치료를 통해 관상동맥합병증 발생을 예방하는 것이 중요하다. 한국처럼 가와사키병 발병률이 높

Received: Jun 22, 2018

Revised: Jun 24, 2018

Accepted: Jun 24, 2018

Corresponding author

Ji Whan Han (ORCID 0000-0002-3024-0609)

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea

Tel: +82-2-3779-1034 Fax: +82-2-783-2589

E-mail: hanji59@gmail.com

은 나라에서는, 5일 이상 지속하는 열의 원인으로 감염을 배제했다면, 완전 가와사키병의 진단기준을 만족하지 않더라도 불완전 가와사키병을 의심하는 것이 바람직하다.

본 론

가와사키병 진단기준은 1967년 Tomisaku Kawasaki³⁾가 세계 최초로 50례를 발표한 이후 꾸준히 변화했고, 주로 미국과 일본의 진단기준을 사용한다. 불완전 가와사키병은 과거부터 비전형(비전형, atypical) 가와사키병과 혼용했지만, 최근 한국과 일본을 포함한 세계에서 불완전 가와사키병으로 통일되는 추세이다.

2017년 미국심장협회(American Heart Association)는 이전 가와사키병 기준을 개정, 보완한 가와사키병의 진단, 치료, 장기 관리에 대한 기준을 발표했다⁴⁾. 이 중 소아 응급의학 관점에서 중요한 진단에 관한 부분을 살펴보기로 한다. 먼저 가와사키병 진단기준은 다음과 같다.

1. 가와사키병 진단기준

1) 열(5일 이상 지속; 열 시작일을 1일로 계산)

2) 5가지 주요 임상증상(양측 결막충혈, 입술 발적[딸기혀도 가능], 몸통 발진[Bacillus Calmette-Guérin 접종부위 발적도 가능], 손발 발적 및 부종, 경부 림프절병[한쪽]) 중 4개 이상

3) 새로운 진단기준

- 5가지 주요 임상증상을 모두 만족하면(특히 손발 발적 및 부종), 열의 기간이 4일이라도 진단 가능.
- 가와사키병 경험이 많은 임상가는 3일간 지속한 열과 1가지 주요 임상증상을 동반한 환자(특히 6개월 미만)를 드물게 진단 가능.
- 발병 초기에 명확한 주요 임상증상이 동시에 나타나지 않아서 조기 진단이 어렵다면(일부 임상증상이 열 시작 1-2주 후 발생 가능), 이미 나타났던 임상증상에 대한 면밀한 관찰과 분석이 진단에 유용.

2. 가와사키병의 주요 임상증상⁴⁾

1) 5일 이상 지속하는 열

체온이 39°C-40°C로 빠르게 상승하는 것이 특징이고 정상 범위로 하강하지 않으며, 치료하지 않으면 1-3주간

지속한다. 7일 이내에 열이 소실돼도 진단을 배제할 수 없다. 정맥 면역글로불린 투여 종료 후 48시간 이내에 해열된다. 만약 열이 지속하면, 정맥 면역글로불린-불응성 가와사키병으로 간주하고 다음 단계의 치료가 필요하다. 이는 가와사키병 환자에서 발병 10일이 지나면 관상동맥합병증이 발생하기 시작하기 때문이다.

2) 사지 변화

특징적인 임상증상을 보여 진단에 유용하다. 급성기에 손발바닥의 홍반 또는 발적이 나타나고, 손발에 통증을 동반한 경화를 보인다. 열 시작 2-3주 후에는 손, 발가락의 표피탈락이 발생하는데 주로 손발톱 주위에 생기고 손발바닥으로 확장하기도 한다. 열 시작 1-2개월 후에는 손톱을 가로지르는 깊은 가로선(Beau's lines)이 나타나기도 한다.

3) 발진

홍반 발진은 열 시작 5일 이내에 나타난다. 성홍열 모양 홍색피부증과 다형홍반 모양 발진이 흔하다. 드물게 두드러기나 작은 미세농포 발진이 관찰된다. 발진의 분포는 광범위하고, 몸통과 사지부터 발생한다. 서혜부의 초기 표피탈락이 특징적인데, 한국에서는 서혜부보다 항문주위에 표피탈락이 먼저 나타나서 조기 진단에 유용하다. 드물게 심한 형태의 건선을 동반한 판과 농포를 동반한다. 또한 아급성기에는 새로 발생한 아토피피부염의 발진도 경험할 수 있다. 그러나, 물집(bulla), 잔물집(vesicle), 출혈점은 다른 질환을 시사한다.

4) 결막염

양안의 비삼출 결막충혈은 열 시작 직후 동반하고, 각막 가장자리를 침범하지 않는 경우가 많다. 앞포도막염이 열 시작 후 7일간 나타나고, 드물게 결막하출혈과 점모양각막염(punctate keratitis)이 나타난다.

5) 구강 변화

입술에는 홍반, 건조, 깊고 긴 틈새(fissure), 금이 감(cracking), 표피탈락, 출혈을 보일 수 있다. 구강에서 딸기혀(홍반 및 뚜렷한 버섯유두[fungiform papillae])와 입인두 점막의 광범위한 홍반을 보인다. 입인두의 궤양 및 삼출물은 다른 질환을 시사한다.

6) 경부 림프절병

주요 임상증상 중 가장 드물다. 림프절병은 한쪽에, 지름 1.5 cm 이상으로 앞목삼각에 국한하여 발생한다. 소수

에서 경부 림프절병은 세균감염 또는 불완전 가와사키병을 시사한다. 따라서, 주목할 가치가 있고 때론 유일한 임상증상일 수 있다. 일부 증례에서 경부 림프절병과 열이 지속하다가 다른 뚜렷한 가와사키병의 주요 임상증상(발진, 결막충혈 등)이 연이어 나타난다.

경부 림프절병 환자에서 가와사키병과 세균감염을 감별하기 위해 초음파 및 컴퓨터단층촬영이 유용하다. 가와사키병은 다수의 림프절비대, 후인두 부종 또는 연조직염(phlegmon)을 유발하는 반면, 세균감염은 단일 림프절(저에코 핵심 동반)을 침범하는 경향이 있다. 그러나, 가와사키병 환자에서 경부 림프절병증이 인두결 부종(parapharyngeal edema), 인두뒤 부종, 연조직염을 동반하는 목 깊은 부위의 염증과 관련이 있다.

3. 비슷한 임상증상으로 감별진단이 필요한 질환

예방접종을 하지 않은 영유아에서 발생하는 홍역과 감별이 필요하다. 기타 바이러스로는 respiratory syncytial virus, metapneumovirus, coronavirus, parainfluenza virus, influenza virus, adenovirus (인두결막열), 세균으로는 A군 사슬알균을 각각 감별해야 한다. 그 외에도 스티븐스-존슨 증후군, 소아특발관절염(전신형), 리케차증, 랩토스피라병 등을 감별해야 한다.

4. 불완전 가와사키병 진단기준

불완전 가와사키병 진단기준은 5일 이상 지속하는 열에 주요 임상증상 중 4개 미만 또는 1-2개를 만족하는 경우이다. 그러나 관련 경험이 많은 가와사키병 전문가의 판단이 가장 중요하다. 그 이유는 불완전 가와사키병은 열만 있는 경우를 포함하여 열에 전술한 완전 가와사키병 진단기준 중 1-2개만 만족한 경우에도 진단할 수 있기 때문이다. 즉 높은 의심지수가 조기 진단에 중요하다. 단, 발열과 점막피부증상의 다른 원인(감염, 류마티스 질환, 면역결핍 등)을 배제해야 진단이 가능하다. 특히 안과 협진을 통한 앞포도막염 발견은 불완전 가와사키병 진단에 유용하다⁵⁻⁷⁾.

5. 불완전 가와사키병 진단에 유용한 검사 및 임상증상⁴⁾

1) 혈액 및 소변 검사

- 혈색소: 감소하고, 염증 호전 시 정상범위 회복.
- 백혈구: 증가하고(특히 과립구), 백혈구 감소 또는 림프구 증가는 다른 질환 시사.
- 혈소판: 발병 2-3주에 증가(평균 700,000/ μ L)했다

가 4-6주에 정상화. 드물게 발병 1-2주에 감소하고 파종혈관내용고의 징후이며 관상동맥합병증 발생의 위험요인.

- 급성기반응물질: 적혈구침강속도 증가(염증 호전 시 서서히 감소), C-반응단백질 증가(염증 호전 시 신속히 감소).
- 화학검사: 알부민 감소, 아스파르테이트아미노전달효소 및 알라닌아미노전달효소 또는 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 증가.
- N-terminal pro-brain natriuretic peptide: 소수의 가와사키병 환자에서 심근 침범 시 상승할 수 있지만, 결정점(cutoff point)이 규명되지 않았고 감별 진단에 불충분하다⁸⁻¹⁰⁾.
- 소변 검사: 무균 뇨노.

2) 임상증상

영아에서 Bacillus Calmette-Guérin 접종부위 홍반 및 경결을¹¹⁻¹³⁾, 학령기 이후 환자에서 경부 림프절병¹⁴⁻¹⁶⁾을 각각 확인.

결론

임상 진단이 비교적 쉬운 완전 가와사키병과 달리, 불완전 가와사키병 진단에는 경험 많은 가와사키병 전문가의 지속적이고 세밀한 관찰이 중요하다. 여기에 부가적인 검사결과가 뒷받침되면, 불완전 가와사키병 진단을 놓치는 것을 줄일 수 있다. 특히 1세 미만 또는 12세 이상 환아는 가와사키병 호발 나이대인 5세 미만 환자보다 높은 의심 지수가 필요하다.

가와사키병 발병률이 높은 한국에서는 5일 이상 지속하는 열로 방문한 소아응급환자가 완전 가와사키병의 주요 임상증상을 만족하지 않으면, 감염을 배제한 후 불완전 가와사키병을 의심해야 한다. 발병 10일 이내의 조기 진단과 정맥 면역글로불린 및 경구 아스피린 치료를 통해 관상동맥합병증 발생을 예방할 수 있다.

이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

재정지원

본 저자는 이 논문과 관련된 재정지원을 받지 않았음.

References

1. Park JS, Seo CJ, Cho SH, Lee DB. Five cases report: muco-cutaneous lymph node syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1975;16:61-7. Korean.
2. Kim GB, Park S, Eun LY, Han JW, Lee SY, Yoon KL, et al. Epidemiology and clinical features of kawasaki disease in South Korea, 2012-2014. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:482-5.
3. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178-222. Japanese.
4. 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.
5. Ha SJ, Lee KY, Cha SW, Lee DJ, Han JW, Whang KT, et al. A case of Kawasaki disease diagnosed with the assistance of ophthalmologic examination. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:1014-8. Korean.
6. Kim M, Kim SY. Anterior uveitis associated with Kawasaki disease: and the ophthalmologist's role. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:296-301. Korean.
7. 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.
8. Cho SY, Kim Y, Cha SH, Suh JT, Han MY, Lee HJ. Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease: NT-pro-BNP or hs-CRP? *Ann Clin Lab Sci* 2011;41:360-3.
9. Wu L, Chen Y, Zhong S, Li Y, Dai X, Di Y. Blood N-terminal pro-brain natriuretic peptide and interleukin-17 for distinguishing incomplete Kawasaki disease from infectious diseases. *Indian Pediatr* 2015;52:477-80.
10. Lee SH, Song ES, Yoon S, Hong S, Cho HJ, Yang EM, et al. Usefulness of age-stratified N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide for diagnosing Kawasaki disease. *Dis Markers* 2017;2017:6263121.
11. Kang JH, Hong SJ, Seo IA, Kwak MH, Cho SM, Kim DK, et al. Early detection of Kawasaki disease in infants. *Korean Circ J* 2015;45:510-5.
12. Araki T, Koder A, Kitada K, Fujiwara M, Muraoka M, Abe Y, et al. Analysis of factors associated with development of Bacille Calmette-Guerin inoculation site change in patients with Kawasaki disease. *J Int Med Res* 2018;46:1640-8.
13. Lertamornkitti N, Wangjirapan A. A 3-month-old infant with atypical Kawasaki disease. *BMJ Case Rep* 2018; 2018:bcr-2017-221456. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221456>.
14. Yanagi S, Nomura Y, Masuda K, Koriyama C, Sameshima K, Eguchi T, et al. Early diagnosis of Kawasaki disease in patients with cervical lymphadenopathy. *Pediatr Int* 2008; 50:179-83.
15. Kim JO, Kim YH, Hyun MC. Comparison between Kawasaki disease with lymph-node-first presentation and Kawasaki disease without cervical lymphadenopathy. *Korean J Pediatr* 2016;59:54-8.
16. Jun WY, Ann YK, Kim JY, Son JS, Kim SJ, Yang HS, et al. Kawasaki disease with fever and cervical lymphadenopathy as the sole initial presentation. *Korean Circ J* 2017;47: 107-14.