

3개월 이하 영아에서 가와사끼병의 임상 특징

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

이수정 · 김수정 · 김혜순 · 손세정

Clinical Characteristics of Kawasaki Disease in Infants Younger than 3 Months of Age

Soo Jeong Lee, M.D., So Jung Kim, M.D., Hae Soon Kim, M.D. and Sejung Sohn, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Kawasaki disease(KD) is rare in infants <3 months of age. In this younger group, the diagnosis may be delayed due to lack of most of the clinical criteria, resulting in a high risk of cardiac complications. We examined clinical characteristics in these patients for early recognition and treatment.

Methods : We conducted a retrospective study on the infants with KD aged three months or younger treated at our hospital from January 1998 to July 2002.

Results : Of a total of 291 patients treated during the study period, 11(3.8%) were three months old or younger. Of the 11 patients, 10 had atypical presentations. Infants had fewer of the accepted criteria, and the most common findings were fever(100%) and oral mucosal changes(72.7%). Erythema at the site of BCG inoculation was observed in six of the 11 patients(unknown in the remaining five). This feature proved a definite diagnostic clue in two patients in whom cardiac complications developed in the subacute phase. Cardiac complications were found in six patients(54.5%): three had coronary dilatation, two had coronary wall irregularity, and one had mitral valve prolapse with regurgitation. Defervescence occurred within 1.1 ± 0.3 day in 10 of the 11 patients treated with intravenous immunoglobulin(IVIG) and one was given a second course of IVIG. Echocardiographic abnormality persisted in only one patient with mitral regurgitation at the 6-month follow-up.

Conclusion : Most patients with KD younger than three months of age have atypical presentations and a high complication rate. For early diagnosis, erythema at the BCG inoculation site, if present, could be used as a valid diagnostic clue to atypical KD in this age group. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:591-596)

Key Words : Kawasaki disease, BCG, Infant

서 론

가와사끼병은 약 80%가 4세 이하의 소아에서 발생한다¹⁾. 3개월 이하의 영아에서는 매우 드물며, 일본에서는 1.7%의 발생률이 보고되고 있다²⁾. 이들 3개월 이하 영아에서의 가와사끼병은 진단 기준을 만족하는 임상 증상이 미약하거나 없기 때문에, 조기 진단과 치료가 늦어져 심혈관계 합병증의 발생률이 높게 된다. 이러한 영아군에서 비록 임상 증상이 비전형적이라 하더라도 관상동맥의 합병증이 동반되면 진단이 가능하나, 관상동맥 합병

증을 동반하지 않는 경우에는 진단이 매우 어려우며 이때 과연 기존의 진단 기준 중 몇 개까지 만족하면 가와사끼병이라고 할 수 있는가에 대해선 아직 확립된 것이 없다. 이러한 관점에서 Boven 등³⁾은 발열을 제외한 다른 임상적 진단 기준이 거의 없어 가와사끼병으로 진단하지 못하고 사망한 후에 사체 검안을 통해 관상동맥 합병증을 확인함으로써 결국 진단이 가능했던 3.5-8개월 사이의 4명의 영아에 대한 보고를 통해, 비록 임상적 진단 기준에는 맞지 않더라도 가와사끼병이 의심되는 나이가 어린 영아에서는 예후가 매우 나쁘기 때문에 과잉치료의 위험성에도 불구하고 조기 치료가 정당화될 수 있다고 하였다.

한편, 비전형적인 가와사끼병의 증상을 보이는 영아에서 BCG 접종부위의 발적은 임상적으로 매우 중요한 진단적 가치를 지닌다. 1970년 Kawasaki⁴⁾가 이를 처음으로 보고하였고, Takaya-

접수 : 2003년 3월 5일, 승인 : 2003년 5월 6일

책임저자 : 손세정, 이화여대 목동병원 소아과

Tel : 02)2650-5579 Fax : 02)2653-3718

E-mail : sohn@ewha.ac.kr

ma 등⁵⁾이 BCG 접종 후 시간 경과에 따른 발적의 양성률을 보고하면서 이에 대한 관심이 높아지게 되어 1986년 Japan Research Committee에서는 가와사끼병 진단 가이드라인에 이를 추가하였다⁶⁾. Hsu 등⁷⁾은 BCG 접종부위 발적은 가와사끼병의 진단과 감별 진단에 매우 중요한 질병 특유의 특징적인 소견이라고까지 주장하고 있다.

따라서 저자들은 3개월 이하 영아에서 발생한 가와사끼병의 임상적 특징, BCG 접종부위 발적의 진단적 의의 및 심혈관계 합병증의 발생빈도를 살펴봄으로써 이 환아군에서 가와사끼병의 조기 진단과 치료의 중요성을 강조하고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 1월부터 2002년 7월까지 이화여자대학교 목동병원 소아과에 가와사끼병으로 입원하였던 환아 291명 중 3개월 이하 영아 11명을 대상으로 임상 증상, 혈액학적 검사 소견 및 심초음파 검사에 의한 관상동맥 합병증 등을 후향적으로 분석하였다. 대상 환아는 1993년 American Heart Association의 진단 기준⁸⁾에 의하여 5일 이상 발열과 구강 점막의 변화, 안구결막의 충혈, 부정형 발진, 경부 림프절 종대 그리고 사지말단 변화의 5가지 임상 증상 중 4가지 이상을 만족하거나, 위 진단 기준을 만족하지는 못하지만 임상적으로 가와사끼병이 의심되고 다른 유사 질병이 배제되며, 심혈관계 합병증이 있거나 또는 BCG 접종부위 발적이 있는 환아로 하였다. 치료는 진단 즉시 2 g/kg의 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 10-12시간 동안 정주하였고, IVIG 투여 후에도 발열이 지속되거나, 48시간 이후에 다시 열이 발생한 경우 IVIG를 재투여하였다. 아스피린은 진단 시 100 mg/kg/day로 4회 분복 투여하였으며 해열이 되면 2-3일간 투여 후 5 mg/kg/day로 감량하여 관상동맥 병변이 없는 경우는 8주 동안, 관상동맥 병변이 있는 경

우는 관상동맥 병변이 정상화될 때까지 투여하였다. 심초음파 검사는 대개 발병 1-2일, 10-14일과 60일에 실시하였고, 필요시 추적 검사를 하였다. 관상동맥 병변은 심초음파 검사에서 관상동맥 내경이 2 mm 이상인 경우와 불규칙한 내경을 보이는 경우로 정의하였다⁹⁾.

통계분석은 SPSS(version 11.0)를 이용하여 χ^2 -test로 P값을 구하였으며, P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

1. 발생빈도 및 연령 분포

연구 기간 중에 가와사끼병으로 진단받고 치료한 총 291명 중 3개월 이하의 영아는 11명(3.8%)이었다. 연령 분포는 55일에서 90일로 평균 79.7±11.3일이었고, 60일에서 90일 사이의 영아가 10명으로 대부분을 차지하였다. 성별은 남아가 8명, 여아가 3명으로 남녀 비는 2.7:1이었다.

2. 임상 증상

대상 환아 11명 중 1명만이 발열 이외의 5가지 주증상 중 4가지를 만족하는 전형적 가와사끼병 환아였다. 나머지 10명은 비전형적인 가와사끼병으로 발열을 제외한 주증상 중 3개를 만족하는 환아가 5명, 2개를 만족하는 환아가 2명, 1개를 만족하는 환아가 3명이었다(Table 1). 환아 1은 전형적 가와사끼병 환아였고, 환아 2, 3 및 4는 발열을 제외한 5가지 진단 기준 중 3가지를 만족하면서 심혈관계 합병증이 있었다. 특히, 환아 2는 발병 3일에는 합병증이 없었으나 발병 30일에 승모판탈출에 의한 승모판폐쇄부전의 합병증을 보여 확진됨으로써 발열 2일에 나타난 BCG 접종부위의 발적이 초기 진단에 결정적 단서를 제공하였던 증례였다. 환아 5 및 6은 발열을 제외한 5가지 주증상 중

Table 1. Clinical Features and Cardiac Complications in 11 Patients with Kawasaki Disease Aged 3 Months or Younger

	Patient										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Age(day)	88	70	90	80	83	67	90	80	84	90	55
Sex	M	F	M	M	M	M	M	F	M	M	M
Fever(day)											
before admission	1	1	4	1	3	2	3	2	2	2	1
before treatment	4	3	1	3	1	4	2	1	3	2	2
after treatment	1	2	2*	1	1	1	1	1	1	1	1
Oral mucosal change	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Rash	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
Cervical nodes	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-
Conjunctivitis	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Extremity change	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Cardiac complication	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
Erythema at BCG site	? [†]	+	?	?	+	+	?	?	+	+	+

*retreatment with immunoglobulin, [†]?: unknown(lack of information)

3가지를 만족하면서 심혈관계 합병증은 없었으나 BCG 접종부위의 발적이 있었다. 환자 7과 8은 5가지 주증상 중 2가지를 만족하였으나 심혈관계 합병증이 있었던 환자였다. 환자 9는 주증상 중 발열과 구강 점막의 변화만 있었으나, BCG 접종부위의 발적이 있어 가와사끼병으로 판단한 후 즉시 치료하였고, 발병 2일에 실시한 심초음파 검사에서는 정상이었으나 14일 검사에서는 우관상동맥이 3.5 mm로 확장된 소견을 보여 환자 2와 마찬가지로 BCG 접종부위의 발적이 진단에 명백한 단서가 된 대표적인 증례였다. 환자 10 및 11은 발열과 1개의 주증상만 있었으나 BCG 접종부위의 발적으로 가와사끼병으로 진단받고 IVIG 치료에 임상적 호전을 보였다.

발열 기간은 입원 전까지 평균 2.0 ± 1.0 일이었고, 입원 후 치료 전까지 평균 2.4 ± 1.1 일이었다.

주증상의 발생빈도는 입술 및 구강 점막의 변화가 72.7%, 부정형 피부 발진이 63.6%, 경부 림프절 종대가 45.5%, 안구 결막 충혈이 36.6%, 그리고 사지 말단의 변화가 18.1%였다.

주증상 이외의 증상으로는 특징적으로 11명 모두 하루 5회 이상의 수양성 설사를 보였다. 한명에서 무균성 농뇨가 있었고, 다른 1명에서 폐렴이 있었다. 반면 무균성 뇌수막염을 보인 예는 한명도 없었다.

BCG 접종부위의 발적은 11명 중 6명(54.5%)에서 보였고, 나머지 5명에서는 기록미비로 알 수가 없었다. BCG 접종부위의 발적은 피부의 발진과 대개는 동반되나 간혹 피부 발진 없이 단독으로 발생할 수도 있으며 대개 발열 24-48시간 후에 나타났고 일부 환자에서는 궤양이 동반되기도 하였다. 발적은 IVIG의 치료 후에 해열이 되면서 사라지게 되며 일부는 가피를 형성하였다(Fig. 1).



Fig. 1. Erythema and crust formation at BCG-inoculated site on left arm.

3. 혈액학적 소견

입원 당시 시행한 검사에서 C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP) 상승(>3 mg/dL)이 11명(100.0%) 모두에서 나타났고, 혈소판 증가(>350,000/mm³)와 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)의 상승(>20 mm/hr)이 8명(72.7%)에서 보였다. 백혈구수 증가(>12,000/mm³)는 7명(63.6%)에서 보였고, aspartate aminotransferase(AST) 및 alanine aminotransferase(ALT)의 상승은 6명(54.5%)에서 있었다. 평균 적혈구 용적(hematocrit)의 감소(<35%)는 5명(45.5%)에서 나타났고, 알부민치 감소(<3.5 g/L)가 1명(9.1%)에서 있었다.

4. 면역글로블린 치료

대상 환자 11명은 발병 후 평균 4.4 ± 0.9 일에 IVIG로 치료하였고, 10명의 환아는 치료 후 평균 1.1 ± 0.3 일에 열이 소실되었다. 한명의 환아는 IVIG 투여 3일 후에도 열이 지속되어 IVIG 재치료를 하여 2일 후에 열이 소실되었다.

5. 심혈관계 합병증

11명의 환아에서 7개의 Harada score¹⁰⁾ 중 4개 이상을 만족하는 고위험군이 10명(91.0%)이었고, 나머지 1명은 7개 중 3개를 만족했다. 심혈관계 합병증은 6명(54.5%)에서 발생했다. 관상동맥 확장이 3명에서, 불규칙한 관상동맥의 내강을 보인 경우가 2명 있었으나, 6-20개월(평균 10.2 ± 5.6 개월) 동안의 추적검사에서 모두 정상화되었다. 나머지 1명(환아 2)에서는 승모판탈출에 의한 승모판 폐쇄부전이 보였으며 이는 6개월 후에도 지속되었다. 대상 환자에서 심혈관계 합병증의 발생률은 동일 연구 기간 중에 가와사끼병으로 진단받고 치료한 3개월 이상의 환자 총 280명에서의 심혈관 합병증의 발생률인 14.3%(40/280)보다 높았다($P < 0.005$).

고 찰

가와사끼병은 4세 이하의 영유아에서 호발되는 전신성 혈관염으로 6개월 이하나 5세 이상에서는 드물며, 특히 3개월 이하 영아에서는 매우 드물고 그 임상 양상이 비정형적인 것으로 알려져 있다. 가와사끼병은 현재 그 원인이 밝혀지지 않아 확진을 위한 진단 방법이 없고, 임상 증상에 의해 진단을 내리므로, 비정형적인 임상 양상을 나타내는 경우는 진단이 어렵고 치료가 늦어져 심혈관계 합병증의 발생률도 높게 된다.

우리나라의 전국적인 조사에 따르면 1997년부터 1999년까지의 총 가와사끼 환자 중 3개월 이하의 영아는 1.8%(69/3,862)이었고, 심혈관계 합병증의 발생률은 전체 환자군에서는 19.8%(737/3,723), 3개월 이하의 영아에서는 27.5%(19/69)였다¹¹⁾. 본 연구에서 3개월 이하 영아의 빈도는 3.8%(11/291)로, 일본의 1.7%²⁾와 우리나라의 1.8%보다 높게 나타났는데 그 이유는 우선

전체 환아수가 적었고, 일본 및 우리나라의 전국조사와는 달리 본 연구에서는 비정형 가와사끼병 환아도 대상에 포함하였기 때문으로 추정된다. 남녀 비는 2.7:1로 3개월 이하의 환아에서는 남아에서 더욱 더 호발하는 경향을 보였다. 심혈관계 합병증의 발생률은 54.5%(6/11)로 3개월 이상 환아에서의 14.3%보다 의미있게 높았으며 이러한 경향은 우리나라 전국조사에서도 나타나고 있다. 두 연구에서 합병증 발생률의 차이는 관상동맥 병변의 기준을 달리한 것에 그 원인이 있으며 본 연구에서는 신생아의 정상 관상동맥 크기가 1-2 mm⁸⁾을 감안하여 Joffe 등⁹⁾이 제시한 2 mm의 기준을 따랐다. 대상 환아들은 대부분 Harada¹⁰⁾에 의한 고위험군에 속하였고 심혈관계 합병증의 발생률이 높았으나 추적관찰에서 대부분 정상화된 것으로 보아, 발병 후 평균 4.4일로 비교적 초기에 IVIG를 투여하고 대부분의 환아에서 치료에 좋은 반응을 보여 조기 진단 및 치료가 예후에 중요함을 재인식하게 되었다.

한살 이하의 가와사끼병 환아에 대해서는 여러 연구가 보고되고 있지만 3개월 이하의 영아 환아에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. Stanley와 Grimwood¹²⁾는 12일 된 신생아 환아의 증례를 보고하면서 질병의 경과가 빠르고 심각할 수 있음을 언급하였다. Tsuchida 등²⁾이 보고한 일본 자료에 의하면 1970년부터 25년동안 일본에서의 총 환아 105,755명 중 30일 이하의 신생아는 6명, 가장 어린 환아는 20일 된 신생아였고, 3개월 이하의 환아는 1,768명(1.7%)이었다. 따라서 3개월 이하의 환아에 대한 특징은 6개월 이하 또는 1세 이하의 환아에 대한 연구 결과로부터 유추할 수 밖에 없는데 여러 보고를 종합해 보면 우선 비정형적으로 발현되는 경향이 많고, 관상동맥 합병증의 발생률은 높지만 IVIG의 조기 치료로 합병증을 감소시킬 수 있다. 임상 증상은 발열과 피부 발진이 가장 흔하며 구강 점막의 변화, 경부 림프절 종창 및 안구 결막의 충혈은 비교적 덜 나타나며 그 외의 특징으로 설사와 보챔이 많이 나타나는 것으로 요약할 수 있다^{9,13)}. 본 연구에서 대상 환아들의 임상적 특징은 위의 보고들과 매우 유사하여 대부분의 주증상은 전형적 가와사끼병에서의 알려진 빈도보다 덜 발현되며^{9,14)}, 특히 전례에서 하루 5회 이상의 수양성 설사를 보여 3개월 이하 영아의 가와사끼병에서 그 진단적 중요성에 대해서는 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

가와사끼병의 확진을 위한 검사가 없는 상황에서 이처럼 비정형적인 임상 증상을 보이며 그 발현 빈도도 상대적으로 낮은 나이 어린 영아 환아에서 기존의 진단 기준을 엄격히 지키는 것은 조기 진단과 치료를 어렵게 하기 때문에 이 경우에는 비정형 가와사끼병을 진단할 수 있는 임상적 판단력이 요구되거나 또는 새로운 진단 기준이 필요하리라 생각한다.

Rowley 등¹⁵⁾은 급성기에 지속적인 발열과 아급성기에 손끝의 막양 낙설을 보이는 환아는 발병 3-4주 후에 반드시 심초음파 검사를 실시해서 관상동맥 병변의 유무를 확인해야 한다고 보고하면서 아급성기 막양 낙설의 중요성을 강조하였다. 본 연구에서는 대상 환아 전례에서 발열이 소실된 후 아급성기에 손끝의 막

양 낙설을 확인하여 다른 질병을 가와사끼병으로 오진했을 가능성을 최소화하였다. 그러나 막양 낙설은 급성기에 조기 진단을 위한 임상적 판단에 전혀 도움을 주지 못하는 제한점이 있다.

이러한 상황에서 BCG 접종부위의 발적은 나이 어린 영아의 가와사끼병에서 임상적으로 매우 중요한 진단적 가치를 지닌다. BCG 접종부위의 발적은 1970년에 Kawasaki⁴⁾가 처음으로 보고한 후, 그 임상적 중요성과 진단적 가치에 대해 많은 연구가 있었다. 1982년에 Takayama 등⁵⁾은 BCG를 접종한 지 1개월 이내의 환아는 13%에서, 1-3개월에는 76%, 4-6개월에는 88%, 7-12개월에는 59%, 13-24개월에는 25%, 25-36개월에는 15%의 환아에서 BCG 접종부위의 발적을 보였고, 37개월 이상에서는 한명도 없었다고 보고하였다. 1985년 Kawasaki¹⁶⁾는 병의 경과 중 다른 피부의 발진 없이 BCG 접종부위의 발적만 있는 증례를 보고하였고, 1986년에는 BCG 접종부위의 발적이 Japan Kawasaki Disease Research Committee의 진단 기준에 주증상(principal symptoms) 이외의 의미있는 증상(other significant symptoms or findings)으로 포함되게 되었다⁶⁾. 1987년 Hsu 등⁷⁾은 BCG 접종부위의 발적은 가와사끼병과 임상 증상이 비슷한 성홍열, 열상양 피부 증후군(scalded skin syndrome), Stevens-Johnson 증후군, 독성 쇼크 증후군, 그리고 *Yersinia pseudotuberculosis* 감염증 등에서는 나타나지 않으며, 가와사끼병을 조기 진단하고 감별 진단할 수 있는 질병 특유의 매우 특징적인 소견이라고 하였다.

가와사끼병에서 BCG 접종부위의 발적이 일어나는 기전에 대해선 질병의 병인에 대한 면역학적인 연구와 함께 지금까지 많은 연구가 진행되어 왔다. Yokota¹⁷⁾는 이러한 현상이 가와사끼병의 원인이 되는 감염원과 BCG 항원 사이에 교차반응으로 면역반응이 일어난 결과로 heat shock protein(HSP65)이 이러한 면역반응을 일으키는 중요 인자라고 보고하였다. 즉, 외인성 HSP65가 내인성 HSP65 반응을 유발하여 면역반응이 활성화됨으로써 질병이 유발된다고 설명하고 있는데 이러한 기전은 *M. tuberculosis*에 대한 T 림프구의 특이반응으로 인해 류마티스 관절염이 유발되는 것이나, 또는 웨장이 anti-HSP65 T 림프구의 표적이 되는 64-kDa protein을 포함하고 있을 때 인슐린 의존형 당뇨병이 유발되는 기전과 비슷하다. 가와사끼병의 병인은 이러한 면역반응으로 IL-1, IFN- γ , TNF- α 등의 cytokine이 증가되어 내피세포에서 adhesion molecules이 생성되고, 또한 호중구, 대식세포, 세포독성 T 림프구가 adhesion molecules에 의해 내피세포에 달라붙어 세포독성 과립을 방출함으로써 내피세포의 손상과 혈관염이 유발되는 것으로 설명되고 있다.

HSP는 갑작스러운 발열이나, 바이러스성 감염 또는 세포가 superoxide에 노출되거나 포도당의 고갈이 있는 경우에 생성되며, 세균이나 기생충 등 여러 가지 감염에서 공통항원(common antigenic determinant)으로 작용한다. 가와사끼병 환자의 회복기 혈청에서 발견되는 anti-mycobacterial 65 kDa protein은 HSP계에 속하므로 이것이 곧 Mycobacteria 감염이나 BCG 접

중에 의해 가와사끼병이 유발된다는 의미는 아니다¹⁸⁾.

가와사끼병 환아의 발진 부위 피부를 생검하여 조사한 연구에 의하면 CD4 T 림프구와 CD13 대식세포의 침윤이 관찰되고, IL-1 α 과 TNF- α 가 발진 부위에서보다는 BCG 접종부위에서 더 많은 양성반응을 보였다¹⁹⁾.

이와 연관되어 Bertotto 등²⁰⁾은 매우 흥미로운 연구결과를 발표하였다. 전에 BCG 접종을 하지 않거나 결핵에 노출된 병력이 없는 가와사끼병 환아에게 급성기 때 5 TU로 PPD 피부반응검사를 시행한 결과 가와사끼병 환아는 모두 강양성(>1.5 cm²)을 보였으나, 발열을 동반한 다른 대조군 즉 전염성 단핵구증, 성홍열, 돌발진, 홍역 등과 전신성 유년성 류마티스 관절염이나 다발성 홍반증 같은 가와사끼병과 비슷한 다른 질병에서는 음성이었고, 가와사끼병 환자에서도 2달 후 재검사에서는 음성반응을 보였다. 따라서 PPD 피부반응검사는 비정형 가와사끼병의 간단하고도 유용한 진단방법으로 사용될 수 있으리라 생각되나 우리나라 실정으로는 임상에 적용하기에는 어려우리라 생각된다.

더 나아가 Sireci 등²¹⁾은 BCG 접종부위의 발적과 PPD 과민반응은 같은 기전에 의해 일어나는 것으로 mycobacterial HSP65와 human homolog HSP63 사이의 교차반응에 의한 것이며, 이 때 HSP65에 대해 감작된 CD4와 CD8 T 세포가 가와사끼병의 병인에 중요한 역할을 한다고 주장하였다.

이상과 같이 BCG 접종부위 발적은 가와사끼병에서 초기에 보이는 매우 특징적인 증상으로 경우에 따라서는 발적과 함께 괴사성 궤양의 양상도 보일 수 있다²²⁾. 이러한 소견은 다른 질환에서는 볼 수가 없으며, 나이가 어린 환아에서는 그 발현빈도가 높기 때문⁵⁾에 그 임상 양상이 비정형적인 경우에는 그 진단적 가치는 매우 높다 하겠다. 본 연구에서도 대상 환아 11명 중 6명의 환아에서 BCG 접종부위 발적이 관찰되었고, 이것은 진단을 위한 매우 중요한 소견이었다. 환아 5와 6은 발열을 제외한 5가지 임상 증상 중 3가지를 만족했고, 심혈관계 합병증은 없었지만 BCG 접종부위의 발적이 있어 진단되었고, 환아 2와 9는 발열을 제외하고 주증상이 각각 3개와 1개가 있었으나 BCG 접종부위의 발적이 있어 가와사끼병으로 진단하고 치료하였고, 초기 검사에서는 보이지 않았던 심혈관계 합병증이 아급성기 때 발견되어 확진됨으로써 BCG 접종부위 발적의 확실한 진단적 가치를 경험하였다. 환아 10과 11은 발열 이외의 주증상이 1개만 있어서 진단에 의문이 있을 수 있다. 그러나 서론에서 언급한 Boven 등³⁾의 보고와 같이 발열 이외에 주증상이 거의 없는 나이 어린 환아들이 결국은 관상동맥 합병증이 발생하여 사망한 후 가와사끼병으로 확진된 경우처럼 이 환아들도 기존의 진단기준에는 맞지 않지만 특징적인 BCG 접종부위의 발적이 관찰되어 가와사끼병으로 진단을 내리고 치료하자마자 즉시 임상적 호전을 보이고 아급성기에 혈소판 증가²³⁾와 함께 손끝의 낙설을 보임으로써 진단에 우리는 없으리라 생각한다. 만약 이런 환아들에게서 BCG 접종부위의 발적이 관찰되지 않았다면 진단을 하는데 크게 어려움이 있었을 것으로 생각한다.

최근에 비정형 가와사끼병의 빈도가 점점 증가하고 있는 추세에 따라^{14, 24)} 기존의 진단 기준에 의존하여 진단을 할 경우에는 무리가 따를 수 있다. 따라서 이제는 비정형 가와사끼병을 위한 새로운 진단 기준이 마련되어야 하며, 특히 4-6개월 이하의 나이 어린 영아에서의 새로운 진단 기준에는 BCG 접종부위의 발적이 주요 진단 기준의 하나로 포함되어야 하지 않을까 생각한다.

본 연구로부터의 또 다른 제안은 3개월 이하의 영아 환아에서 하루 5회 이상의 수양성 설사가 갖는 진단적 중요성에 대한 문제이다. 기존의 여러 보고에서는 이 문제에 대한 논의가 거의 없는 실정이므로, 앞으로 이에 대한 임상적 또는 진단적 가치에 대해서 좀 더 연구가 필요하리라 생각한다.

본 연구의 단점으로는, 후향적 연구를 함으로써 정보 부족으로 인해 5명의 환아에서 BCG 접종부위의 발적 유무를 확인할 수 없었던 것이 가장 큰 단점으로 지적될 수 있다. 다음으로 전체 가와사끼 환아의 수가 적어 3개월 이하 영아 환아의 발생빈도가 과장되었을 가능성도 배제할 수가 없다. 앞으로 다년간 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각한다.

결론적으로, 3개월 이하의 영아 가와사끼병 환아는 대부분 비정형적인 양상을 보이므로 조기 진단과 치료가 어려우며 심혈관계 합병증의 발생률도 높고, 그에 따른 사망률도 높게 된다. 그러므로 진단기준을 만족하지 않더라도 가와사끼병이 의심되면 심각한 심혈관계 합병증을 줄이기 위해 조기 치료가 필요하며, 이때 BCG 접종부위의 발적은 임상 증상이 거의 없는 나이 어린 영아 환아에서 매우 중요한 진단의 단서가 될 수 있으며, 그 중요성은 심혈관계 합병증과 마찬가지로 비중을 갖는다고 말할 수 있겠다.

요 약

목적 : 3개월 이하 영아에서의 가와사끼병은 매우 드물고, 그 임상 양상이 비정형적이어서 조기 진단과 치료가 어렵고 심혈관계 합병증의 발생률이 높다. 이에 저자들은 이들의 임상적 특징을 알아봄으로써 이 환아군에서 가와사끼병의 조기 진단과 치료의 중요성을 강조하고자 하였다.

방법 : 1998년 1월부터 2002년 7월까지 치료했던 전체 가와사끼병 환자 중에서 3개월 이하의 영아 11명을 대상으로 후향적 조사를 하였다.

결과 : 전체 환자 291명 중 3개월 이하의 영아는 11명(3.8%)이었다. 이들 중 10명이 비정형 가와사끼병 환아로서, 주증상의 발현은 기존의 보고보다 적게 나타났고, 발열을 제외한 주증상 중 가장 흔한 증상은 구강점막의 변화(72.7%)였다. BCG 접종부위의 발적은 6명의 환아에서 관찰되었는데(나머지 5명은 기록미비로 알 수 없음) 그중 2명에서는 아급성기에 심혈관계 합병증이 발생됨으로써 이러한 소견이 명백한 진단의 단서가 될 수 있음이 증명되었다. 면역글로불린(IVIG)의 발병 4.4일 이내의 조기 치료로 10명에서 즉각적인 임상적 호전을 보였으며, 1명에

서는 IVIG 재치료를 하였다. 6명(54.5%)에서 심혈관계 합병증이 발생하였으나 추적검사에서 대부분 정상화되었다.

결론 : 3개월 이하의 영아 가와사키병 환아는 대부분 비정형적인 양상을 보이고 심혈관계 합병증의 발생률이 높은 고위험군으로 조기 진단과 치료가 중요하다. 이때 BCG 접종부위의 발적은 임상 증상이 거의 없는 나이 어린 영아 환아에서 매우 중요한 진단의 단서가 될 수 있으리라 생각한다.

참고 문헌

- 1) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:313-29.
- 2) Tsuchida S, Yamanaka T, Tsuchida R, Nakamura Y, Yashiro M, Yanagawa H. Epidemiology of infant Kawasaki disease with a report of the youngest neonatal case ever reported in Japan. *Pediatrics* 1996;85:995-7.
- 3) Boven K, De Graeff-Meeder ER, Spliet W, Kuis W. Atypical Kawasaki disease: an often missed diagnosis. *Eur J Pediatr* 1992;151:577-80.
- 4) Kawasaki T. Two cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome possibly induced by vaccinia or measles vaccination. *Jpn J Pediatr* 1970;23:657-62.
- 5) Takayama J, Yanase Y, Kawasaki T. A study on erythematous change at the site of the BCG inoculation. *Acta Pediatr Jpn* 1982;86:567-72.
- 6) Yanagawa H, Nakamura Y, Kawasaki T, Shigematsu I. Nationwide epidemic of Kawasaki disease in Japan during winter of 1985-86. *Lancet* 1986;2:1138-9.
- 7) Hsu YH, Wang YH, Hsu WY, Lee YP. Kawasaki disease characterized by erythema and induration at the Bacillus Calmette-Guerin and purified protein derivative inoculation sites. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:576-8.
- 8) 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.
- 9) Joffe A, Kabani A, Jadavuji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants: Do we need criteria? *West J Med* 1995;162:322-7.
- 10) Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
- 11) Park YW, Park IS, Kim CH, Ma JS, Lee SB, Kim CH, et al. Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea, 1997-1999: comparison with previous studies during 1991-1996. *J Korean Med Sci* 2002;17:453-6.
- 12) Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F135-F136.
- 13) Burns JC, Wiggins JW Jr, Toews WH, Newburger JW, Leung DYM, Wilson H, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986;109:759-63.
- 14) 허미영, 최수정, 김혜순, 손세경. 비정형 가와사키병의 임상 양상. *소아과* 2002;45:376-82.
- 15) Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987;110:409-13.
- 16) Kawasaki T. Kawasaki disease: up to date explanations of new diagnostic guidelines. *Shonika* 1985;26:985-93.
- 17) Yokota S. Heat shock protein as a predisposing and immuno-potentiating factor in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:756-64.
- 18) Yokota S, Tsubaki K, Kuriyama T, Shimizu H, Ibe M, Mitsuuda T, et al. Presence in Kawasaki disease of antibodies to mycobacterial heat-shock protein HSP65 and autoantibodies to epitopes of human HSP65 cognate antigen. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:163-70.
- 19) Sato N, Sagawa K, Sasaguri Y, Inoue O, Kato H. Immunopathology and cytokine detection in the skin lesions of patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;122:198-203.
- 20) Bertotto A, Spinozzi F, Vagliasindi C, Radicioni M, Rosa O, Vaccaro R. Tuberculin skin test reactivity in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1997;41:560-2.
- 21) Sireci G, Dieli F, Salerno A. T cells recognize an immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasaki disease. *Mol Med* 2000;6:581-90.
- 22) Kuniyuki S, Asada M. An ulcerated lesion at the BCG vaccination site during the course of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:303-4.
- 23) Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:122-6.
- 24) Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 1999; 104:e10.