

가와사키 환자의 장기 예후에 대한 연구

박지원 · 정은초 · 박기철 · 장영택 · 박신애

전주 예수병원 소아청소년과

Long Term Follow-up Study of Patients with Kawasaki Disease

Jee Won Park, Euncho Chung, Kichurl Park, Young Taek Jang, Sin-Ae Park

Department of Pediatrics, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Purpose: To investigate the long-term prognosis of patients with Kawasaki disease in Korea, and discuss the need for long-term follow-up.

Methods: The subjects were 48 patients among 354 who had been hospitalized due to Kawasaki disease, and who consented to echocardiography and exercise challenge testing. The mean duration from the onset of disease to follow-up testing after rehospitalization was 11.6 years (8.2-17.0). Patients without coronary artery aneurysms at the initial presentation of the disease were classified in group 1, and patients with small aneurysms were in group 2. Test abnormalities and differences between the two groups were analyzed.

Result: There were no significant differences in the results of follow-up echocardiography and exercise challenge testing between the two groups. Although no abnormal findings were noted at follow-up in most patients, a 9-year-old boy in group 2 showed coronary artery dilation. The exercise test indicated normal results in both groups, and echocardiography results were also normal in 100% of cases in group 1 and 93.3% of cases in group 2.

Conclusions: As some patients with coronary aneurysms showed coronary artery dilation, we believe that long-term follow-up may be selectively required in patients with coronary artery complications.

Key Words: Kawasaki disease, Long-term prognosis, Coronary aneurysm, Echocardiogram, Exercise challenge testing

서론

가와사키병(Kawasaki disease, KD)은 고열과 점막피부 질환을 보이는 원인불명의 전신성 혈관염으로 소아 연령에서 후천성 심질환의 가장 흔한 원인이다¹⁾. 치료하지 않으면 15-25%에서 관상 동맥류나 관상동맥 확장이 동반

되며 이는 심근경색증, 허혈성 심질환 또는 급사의 원인이 되기도 한다²⁾.

주로 영유아에서 발생하며 생후 6개월에서 2세 사이에 호발한다³⁾. 1967년에 처음 발표된 이후 47년이 지났고 이제는 가와사키병의 과거력을 가진 환아들의 상당수가 20대 이상의 연령이 되어⁴⁾, 장기 예후 분석 및 추적관찰에 대한 필요성이 점차 대두되고 있다. 또한 가와사키병의 진단과 치료 기술의 발달로 발병률에 비해 합병증 발생 비율이 감소하고 있어 장기 추적 검사 대상의 범위를 어디까지 설정할 것인지도 논의가 필요하다.

이에 일본⁵⁻¹⁰⁾, 미국¹¹⁾ 등 국외에서는 가와사키병에 대한 10년 이상 장기 예후를 연구 주제로 여러 규모의 연구를 진행하였고 다양한 결과를 발표하였다. 우리나라도 가와사키병의 발병률이 세계적으로 두 번째로 높고 매년 증가

접수: 2015년 6월 10일

수정: 2015년 8월 10일

승인: 2015년 8월 11일

책임저자: 박신애

전주 예수병원 소아청소년과

Tel: 063)230-1394, Fax: 063)230-8115

E-mail: psinai@hanmail.net

하는 추세임에도 불구하고¹²⁾, 장기 예후에 대한 연구는 상대적으로 부족하여 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 본 연구는 일개 병원에서 가와사키병으로 입원 치료한 환아를 대상으로 심초음파와 운동부하검사를 통해 장기 예후를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1994년 1월부터 2003년 12월까지 전주 예수병원에서 가와사키병으로 입원한 354명에게 2013년 2월부터 1년간 우편과 전화연락을 통해 연구목적 심초음파 검사와 운동부하검사를 설명하고 동의를 구하였다. 연락이 가능하고 보호자와 환아 본인의 동의를 얻어 추적 검사를 시행한 환아는 53명이었고 이들의 의무기록을 후향적으로 분석한 결과 자료가 누락된 5명을 제외하고 48명을 본 연구의 대상으로 하였다. 재내원 이후 활력징후 측정, 신체검사, 문진 및 심전도, 심초음파와 운동부하검사로 관상동맥과 심기능 이상여부를 검사하였다. 48명을 가와사키병 진단 1-2주 내에 시행한 심초음파상 관상동맥류 여부를 기준으로 1군과 2군으로 구분하였고, 관상동맥류가 없었던 환자군을 1군, 있었던 환자군을 2군으로 나누어 가와사키병 발병 당시의 임상 양상 및 혈액검사 결과를 비교하고, 재 내원하여 시행한 심초음파와 운동부하심전도 결과를 비교 분석하였다.

2. 방법

1) 가와사키병 발병 당시의 자료 분석

가와사키병 발병 당시 나이, 성별, 임상증상, 치료방법 및 정맥용 면역글로불린(Intravenous immune globulin, IVIG) 투여횟수, 혈액검사소견, 심초음파 결과에 대한 자료는 본원 의무기록을 바탕으로 후향적으로 분석하였다. 혈액검사는 IVIG 투여 전인 내원 당일 기준으로 조사하였고 심초음파는 진단 1-2주 내에 시행하여 관상동맥 병변 발생여부를 판정하고 치료 종료 후 5-8주 후 재검한 결과를 조사하였다.

전형적 가와사키병과 불완전형 가와사키병은 2004년 미국 심장 협회(American Heart Association, AHA)의 진단 기준에 의하여 진단하였고¹³⁾, 관상동맥의 합병증 여부는 일본 후생성(Japanese Ministry of Health and Welfare)

진단 기준에 따라 연령을 기준으로 관상동맥의 확장과 동맥류 여부를 확인하였다¹⁴⁾. 동맥류의 크기는 1994년 AHA에서 제시한 기준에 따라¹⁷⁾ 관상동맥 내경의 직경을 기준으로 5 mm 미만을 소동맥류, 5-8 mm를 중등도 동맥류, 8 mm를 초과하는 경우 거대 동맥류로 구분하였다.

가와사키병으로 진단받은 48명의 환아는 모두 고용량의 아스피린(100 mg/kg)과 IVIG 치료를 받았으며 이후에도 48시간 이상 발열이 지속시 IVIG를 2회 투여하였다.

2) 재내원후 장기 추적검사 시행방법

연구목적 심초음파와 운동부하검사를 위해 재내원한 환아들은 내원 후 20분간 안정을 취한 후 청진기와 수동식 혈압계를 이용하여 수축기, 이완기 혈압과 심박수를 측정하였다. 심초음파 검사시 관상동맥 크기판정은 z-score를 기준으로 하고¹⁵⁾ 체표면적은 Mosteller 공식에 의하여 재내원 당시 체중 및 신장으로부터 계산하였다.

운동부하 심전도 검사방법으로 표준 Bruce protocol을 이용하여 3분마다 운동 강도를 높이면서 12리드 심전도와 심박동수를 측정하였고, 운동을 마친 이후 5-10분간 회복시기를 가지고 심전도와 혈압, 증상을 관찰하였다¹⁶⁾. 심전도상 ST분절, R파의 이상, 조기 심실 수축, 전도장애, 심박동수나 혈압의 변화나 부정맥 여부, 흉통의 유무 등을 관찰하였다.

3) 통계분석방법

통계프로그램은 SPSS software (version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 모든 자료의 통계적 검정은 유의수준 5% 하에서 실시하였다. 환아의 일반적 특성을 파악하기 위해 기술통계 및 빈도분석을 사용하였으며, 연령을 보정하여 두 군 사이의 검사 결과를 비교하기 위해 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였다.

본 연구는 의사협회의 '의사윤리지침'에 따랐고, 전주 예수병원 연구 윤리위원회의 승인을 받았다(임상윤리위원회 승인번호 2013-12-52).

결과

1. 발병당시 임상적 특징과 심초음파 결과

총 48명의 가와사키병 진단 당시의 임상적 특징과 심초음파 결과를 Table 1에 정리하였다. 평균 연령은 25.5개월(최소 3개월-최대 7세, 표준편차±17.72)이었고 1세 이

하는 15명(31.2%), 1세 이상은 33명(68.8%)이었다. 48명 중 남아는 33명(68.8%)으로 여아 15명(31.3%)보다 많았고 2회의 IVIG를 투여한 환아는 2명 있었다.

가와사키병 진단 1-2주내 시행한 심초음파상 관상동맥류가 없었던 1군 환아가 33명(68.8%), 관상동맥류가 있었던 2군 환아는 15명(31.3%)이었고 모두 관상동맥 내경 5 mm 이하의 소동맥류였다. 15명 중 좌주간부 관상동맥(left main coronary artery, LCA) 11명, 우 관상동맥(right coronary artery, RCA) 6명, LCA와 RCA에 모두 있는 환자가 2명이었다.

전체 환아 48명 중에 경도의 심낭삼출 5명(10.4%), 1단계에 해당되는 경도의 판막역류 환아가 22명이었고 이중 승모판이 11명(22.9%) 삼첨판 6명(12.5%) 대동맥판 5명(10.4%) 있었으나, 모두 1단계에 해당되는 경도의 역류였다.

48명을 가와사키병 진단 1-2주내 시행한 심초음파상 관상동맥류 여부를 기준으로 1군과 2군으로 나누어 임상적 특징과 혈액검사 결과를 비교한 결과를 Table 2에 정리하였다. 발병 당시 평균 연령은 1군 22.9개월, 2군 31.3개월이었고($P=0.223$), 남아 비율은 1군에서 19명(57.6%), 2군

에서 14명(93.3%)으로 2군에서 높았다($P=0.032$). 발열기간은 1군에서는 6.0일, 2군에서는 7.3일로 관상동맥 병변이 있었던 군이 길었으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.273$). 혈액검사는 IVIG 투여 전인 내원 당일 검사 결과 혈청침강 속도($P=0.018$)와 혈소판 수($P=0.046$)가 2군에서 높았다.

2. 재내원시 각 군의 임상적 특징 비교

재내원시 신체검사와 활력징후 측정, 심초음파를 시행한 결과를 Table 3에, 운동부하검사를 시행한 결과를 Table 4에 정리하였다. 재내원시 평균 연령은 약 13.7세(9.4-21.3세)이었고 가와사키병 발병에서 재내원까지의 기간은 평균 11.6년(8.2-17.0년)이었다. 연령을 보정하여 약 11.6년 후 집단 간 의료특성을 비교하기 위해 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과 발병시부터 재내원까지의 기간이 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($P=0.048$). 그 외에 연령을 보정하여 분석한 결과로 신장과 체중, 혈압과 심박수를 비교했을 때 두 군의 차이는 없었다.

3. 재내원시 추적 심초음파, 운동부하검사 결과 비교

재내원하여 시행한 심초음파 결과(Table 3), 연령을 보정하여 두 군을 비교했을 때 LCA, RCA 내경 크기와 z-

Table 1. Clinical Characteristics of Subjects at the Time of Diagnosis with Kawasaki Disease

Characteristics	Number (%)
Total number	
Age	
≤6 months	48 (100%)
6 months to 1 years	3 (6.3%)
>1 years	12 (25.0%)
Sex	33 (68.8%)
Male	
Female	33 (68.8%)
IVIG	15 (31.3%)
1 dose	
2 doses	46 (95.8%)
CA	2 (4.2%)
Present	
Absent	15 (31.3%)
Pericardial effusion	33 (68.8%)
Valve regurgitation	5 (10.4%)
MR (grade 1)	11 (22.9%)
TR (grade 1)	6 (12.5%)
AR (grade 1)	5 (10.4%)

Abbreviations: IVIG, Intravenous immune globulin; CA, Coronary artery aneurysm; MR, Mitral regurgitation; TR, Trivial regurgitation; AR, Aortic regurgitation.

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Coronary Artery Aneurysm Versus without Coronary Artery Aneurysm at the Time of Diagnosis with Kawasaki Disease

Characteristics	Group 1 (n=33)	Group 2 (n=15)	P-value
Age (months)	22.91±13.49	31.33±24.20	0.223
Male	19 (57.6%)	14 (93.3%)	0.032
Atypical KD	8 (24.2%)	5 (33.3%)	0.759
Duration of fever (day)	6.00±1.44	7.33±4.43	0.273
Hemoglobin (g/mL)	11.05±0.86	10.77±0.91	0.309
Hematocrit (%)	31.53±5.54	31.47±2.26	0.965
White blood cell (/mm)	13670±3801	14233±7324	0.782
Segment neutrophil (%)	57.42±17.87	59.07±18.14	0.770
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	300.18±68.17	357.00±123.58	0.046
CRP (mg/dL)	6.09±3.27	7.18±3.56	0.303
ESR (mm/hr)	64.24±28.72	87.27±33.07	0.018
AST (IU/L)	65.33±65.94	121.47±162.39	0.093
ALT (IU/L)	80.39±103.13	115.07±166.68	0.381
Albumin (g/L)	3.65±0.48	3.56±0.32	0.488
Pyuria	9 (27.3%)	6 (40.0%)	0.585

Abbreviations: KD, Kawasaki disease; CRP, C-reactive protein; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

score가 유의한 차이가 없었다. 단, 2군에서 9세 남아 한 명에서 추적 초음파상 관상동맥 직경 확장이 발견되었다. 14개월경 가와사키병이 발병하였고 20일 정도의 발열기간과 2차례 IVIG 치료를 시행한 남아로, 가와사키병 진단 4일째 시행한 심초음파상 LCA에 소동맥류, MR (grade1) 이 있다가 6주째 시행한 추적심초음파에서 MR (grade1)

은 남아있고 소동맥류는 관해되어 정상 관상동맥을 보였다. 두 달뒤 시행한 초음파에서 MR (grade1) 소실되고 관상동맥은 정상소견을 보였고 3개월 뒤 심초음파 검사를 권하였으나 협조하지 않아 이후 추적검사는 중단되었다. 9세가 되어 재내원하여 시행한 장기 추적 심초음파상 LCA 4.7 mm (z-score 2.28), RCA 4.4 mm (z-score 3.11)로

Table 3. Comparison of Follow-up Clinical Characteristics and Echocardiogram of Patients with Coronary Artery Aneurysm Versus without Coronary Artery Aneurysm

Characteristics	Mean±SD		Adjusted Mean±SD*		P-value [†]
	Group 1 (n=33)	Group 2 (n=15)	Group 1 (n=33)	Group 2 (n=15)	
Age (months)	166.39±38.36	162.13±36.68			0.719 [‡]
Interval (months) [§]	143.48±32.81	130.80±30.54	142.48±2.60	133.01±3.86	0.048
Height (cm)	157.61±13.58	158.07±14.91	157.21±1.44	158.94±2.14	0.505
Weight (kg)	51.06±13.43	52.67±15.40	50.75±1.93	53.35±2.86	0.456
BMI	20.24±3.14	20.76±3.90	20.22±0.59	20.81±0.87	0.578
Body surface area (m ²)	1.49±0.25	1.51±0.28	1.48±0.03	1.52±0.05	0.460
SBP (mmHg)	115.09±10.44	114.13±11.13	114.97±1.78	114.40±2.64	0.857
DBP (mmHg)	66.39±10.40	65.00±8.80	66.31±1.70	65.18±2.53	0.711
Heart rate (/min)	99.88±18.05	96.20±14.37	100.09±2.81	95.75±4.17	0.393
LCA diameter (mm)	3.30±0.37	3.49±0.48	3.30±0.07	3.50±0.10	0.089
Z-score	-0.08±0.63	0.20±0.69	-0.08±0.11	0.20±0.17	0.178
RCA diameter (mm)	2.80±0.35	3.00±0.44	2.80±0.06	3.01±0.10	0.070
Z-score	0.06±0.61	0.45±0.83	0.06±0.12	0.44±0.17	0.084

*Adjusted for age Mean±SD by ANCOVA: Covariance Analysis.

[†]P-value are confined to Adjusted Mean±SD.

[‡]Values are not adjusted for age.

[§]Interval means duration from the onset of Kawasaki disease to follow-up testing after rehospitalization.

Abbreviations: BMI, Body mass index; SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; LCA, Left main coronary artery; RCA, Right coronary artery.

Table 4. Comparison of Exercise Test of Patients with Coronary Artery Aneurysm Versus without Coronary Artery Aneurysm

Characteristics	Mean±SD		Adjusted Mean±SD*		P-value [†]
	Group 1 (n=33)	Group 2 (n=15)	Group 1 (n=33)	Group 2 (n=15)	
Endurance time (min)	10.76±0.69	10.57±1.01	10.75±0.14	10.58±0.20	0.478
Peak heart rate	186.67±18.18	178.00±19.71	186.81±3.21	177.70±4.77	0.120
Percentage PHR	90.41±8.95	85.84±8.93	90.43±1.57	85.80±2.33	0.107
HR baseline	103.45±18.56	98.13±15.79	103.66±2.96	97.69±4.39	0.266
HR stage1	120.97±17.30	119.67±19.94	121.18±3.02	119.20±4.48	0.716
HR stage2	138.45±17.79	135.33±24.22	138.63±3.40	134.95±5.05	0.549
HR stage3	161.09±19.73	154.27±24.45	161.22±3.69	153.98±5.47	0.279
HR stage4	182.55±21.87	176.33±21.40	182.61±3.81	176.19±5.66	0.352
Systolic BP Pre	114.42±10.76	113.20±13.97	114.29±1.98	113.49±2.93	0.822
Systolic BP Recovery	134.91±25.72	128.93±22.99	134.63±4.16	129.54±6.18	0.498
Diastolic BP Pre	66.58±10.73	66.13±11.49	66.47±1.85	66.37±2.75	0.978
Diastolic BP Recovery	69.67±8.00	66.93±10.09	69.6±1.53	66.97±2.27	0.332

*Adjusted for age Mean±SD by ANCOVA: Covariance Analysis.

[†]P-values are adjusted for age.

Abbreviations: PHR, Peak heart rate; HR, Heart rate; BP, blood pressure.

확장소견을 보였다.

운동부하검사 결과(Table 4), 부정맥이나 ST 분절 하강없이 정상 동성 리듬을 보였으며 흉통이나 혈압이상변화 등의 임상양상을 보이는 환아는 없었다. 연령을 보정하여 비교분석했을 때, 1군과 2군의 지구력 시간(endurance time)과 심박수, 수축기, 이완기 혈압 변화상 두 군의 차이는 없었다.

고찰

가와사키병은 1967년 일본에서 최초로 보고된 이후¹⁸⁾ 세계적으로 발병이 확인되고 있으며 우리나라에서도 1973년에 최초 보고가 있는 이후로¹⁹⁾ 연 평균 발병률이 계속 증가하는 추세를 보이고 있다¹²⁾. 2011년 기준으로 국내 5세 이하 소아 10만 명당 발병률이 134.4명으로 세계에서 일본 다음으로 높다¹²⁾. 가와사키병의 예후는 비교적 양호하나 관상동맥류의 파열이나 혈전 등의 합병증 발생시 급성기와 아급성기에 사망할 수 있다²⁾. 이에 가와사키병의 역학, 임상양상과 변화 추세, 위험 인자와 예측인자, 치료시기 및 방법, 비정형 가와사키병에 대한 연구 등 가와사키병에 대한 전반적 국내 연구가 활발히 이루어지고 있다²⁰⁻²⁴⁾.

그러나 가와사키병이 학계에 보고된 후 47년이 지났고, 이제는 질환의 급성기에 대처하는 진단과 치료 뿐 아니라 장기 예후에 관심을 가지고 추적관찰 연구를 진행하는 것이 중요해지고 있다. 일본과 미국 등 국외에서는 이에 대한 필요성을 인식하고 다양한 진단 방법으로 10년 이상 장기간 추적 관찰한 결과들을 발표하고 가이드라인을 제시하고 있다.

1994년 AHA의 가이드라인에서는¹⁷⁾ 관상동맥류 내경 크기를 기준으로 5 mm 미만을 소동맥류, 5-8 mm를 중등도 동맥류, 8 mm를 초과하는 경우 거대동맥류로 분류하였고, 관상동맥의 침범 정도에 따라 위험도를 5단계로 구분하였다. 관상동맥 침범이 없는 1단계와 일시적 관상동맥 확장이 발생했다가 급성기 내에 소실된 2단계 환아에는 1년 이상의 추적관찰을 권고하지 않거나 의사의 재량에 맡기는 것으로 하였다. 소동맥류-중등도 동맥류가 하나인 경우 3단계, 거대동맥류가 있거나 다수의 소동맥류-중등도 동맥류가 있는 경우를 4단계로 구분하여 필수검사로 관상동맥 조영술을 하고 협착이 의심되면 부하검사나 부하심초음파를 시행할 것을 권고하였다, 추적검사로 매년 심초음파와 필요시 심전도를 찍도록 권장하고 있다. 위험도 4단계는 관상동맥 협착이 발생한 경우로 필요시 치

료 목적의 관상동맥 조영술을 시행하고 추적검사로 6개월마다 심초음파와 심전도 시행 및 매년 Holter 검사와 부하검사를 시행하는 것을 권고하고 있다.

본 연구에서 관상동맥 합병증이 없는 1군 환아들은 AHA 위험도 1단계에 해당하였고, 진단 1-2주 내에 5 mm 이하 소동맥류가 발견된 2군 환아 15명 중 11명이, 6-8주 내 재검한 심초음파상 관상동맥류가 소실되어 AHA 위험도 2단계에 해당하였다. 나머지 4명은 진단 이후 외래 추적검사가 중단되어 AHA 위험도 평가에서 제외되었다. 장기 추적 심초음파상 확장소견을 보인 2군 환아는 AHA 위험도 2단계에 해당하였다.

2013년 일본 심장학회(Japanese Circulation Society, JCS)에서는⁴⁾ 관상동맥 상태에 따라 심한 정도를 5단계로 분류하여 가이드라인을 제시하였다. 관상동맥 확장이 없으면 1단계, 일시적 확장이 있다가 발병 30일 내 소실되면 2단계로 분류하여 1단계와 2단계 모두 추적 관찰 기간을 5년으로 설정하였다. 발병 30일, 60일, 6개월, 1년, 5년 후에 심초음파, 심전도는 반드시 시행하고, 필요시 흉부사진을 찍도록 하였으며, 최종 검사로 운동부하 심전도를 하는 것을 권고하고 있다. 3단계는 관상동맥류가 발병 1-2년 후 관해된 단계로, 매년 심전도와 심초음파, 흉부사진을 기본 검사로 하고 학령이 올라가면서 운동부하심전도 검사를 추가하는 것을 권고하였다. 관해되지 않고 동맥류가 남아 있으면 4단계, 관상동맥의 협착이 발생하면 5단계로 구분하고 이중에서도 허혈의 유무에 따라 위험도를 세분화하였다.

동맥류의 크기나 숫자가 위험도의 중요 척도였던 이전과 달리 동맥류의 관해 여부와 관상동맥의 협착 여부로 위험도를 구분하고 있으며 혈관의 병리학적 변화와 관상동맥의 기능의 변화여부 등 세부적인 측면까지 자세히 다룬다는 점에서 20년 전과 차이가 생긴 것이다. 위험도 1단계와 2단계의 추적검사에 있어서 1994년 AHA에서는 1년 이상의 추적검사를 일괄적으로 하는 것을 권유하지 않았으나 2013년 JCS에서는 5년간의 추적검사에 대한 가이드라인을 제시하고 있다. 이러한 변화는 가와사키병의 장기 예후에 대한 다양한 기존의 연구결과를 반영한 것으로 보인다.

아직 국내에서는 가와사키병 환아들의 10년 이상 장기 예후에 대한 연구가 미흡하고 특히 저위험군 환아들에 대한 장기 예후 연구가 부족하다. Joo 등²⁵⁾이 국내 소아 심장 전문의를 대상으로 설문조사를 시행한 결과 가와사키병 발병당시 AHA 위험도 1단계와 2단계 환자군에서 회복기 이후 추적관찰에 대해 통일된 견해가 없었음을 지적하였고 우리나라 실정에 맞는 적절한 추적관찰 지침을 제정하

는 것이 필요함을 논의하였다. 최근 3년마다 시행하는 국내 역학조사에서 가와사키 합병증으로 인한 관상동맥류 발생률이 1994-1996년도에 5.4%였으나 2009-2011년도에 1.9%로 감소하였다¹²⁾. 실질적으로 합병증을 동반하지 않는 가와사키병 환아가 대다수이고 면역 글로불린 치료 가 일반화되면서 그 비율이 증가하고 있는 것이다.

현재까지 가와사키병의 장기 예후에 대해 발표된 자료들은 연구자와 검사 방법에 따라 다양한 분석 결과를 보이고 있다. Kato⁸⁾, Nakamura⁹⁾ 등은 가와사키 환자군을 대상으로 10년 이상 장기 추적 관찰한 결과 질환 급성기에 합병증이 없었던 환자들은 이후에도 사망률의 증가를 보이지 않았고 심장합병증이 없었음을 보고하였고 Hohls²⁸⁾, Dennis²⁹⁾ 등은 가와사키 과거력을 가진 환자군을 대상으로 심초음파와 운동 부하검사를 시행한 결과 관상동맥류 유무와 관련없이 이상소견을 보이지 않았음을 보고하였다. Rhodes 등³⁰⁾은 운동부하검사서 정상 대조군과 가와사키 과거력으로 관상동맥류를 동반한 환자군의 차이가 없었고 운동중 ST 분절의 변화를 나타낸 환아가 없었다는 결과를 보였다. 최근 Tierney 등¹¹⁾은 정상이거나 경한 확장만 있었던 환자군의 관상동맥 경직도와 내피기능이 정상군과 차이를 보이지 않았다는 연구결과를 발표하였고 Giulia 등³¹⁾은 관상동맥류 유무를 기준으로 20명씩 2그룹으로 나누어 심근관류영상을 시행한 결과 그룹간 차이가 없었다는 연구결과를 보였다. 본 연구에서도 추적심초음파 검사상 1군과 2군의 관상동맥 z-score 차이가 유의하지 않았으며 운동부하검사상 급성기의 관상동맥류 여부와 관계없이 흉통이나 혈압이상변화 등의 임상양상을 보이는 환자는 없었다. 심전도상 ST 분절 하강이나 부정맥없이 정상 동성 리듬을 보였으며 지구력 시간(endurance time)과 심박수, 수축기, 이완기 혈압 변화는 1군과 2군의 유의한 차이가 없었다.

그러나 Suzuki 등⁵⁾은 발병 11년 후 추적관찰에서, 관상동맥 조영상 정상이라도 혈관 내 초음파상에서 혈관 내막의 비후 및 기능 이상이 있음을 보고하였고 Iemura 등⁶⁾도 동맥류가 관해된 이후에도 혈관 내막의 비후를 보이고 약물에 대한 관상동맥의 수축 및 이완에 이상소견을 보였음을 보고하였다. 또 Furuyama⁷⁾, Paridon²⁶⁾ 등은 초기 검사상 급성기 관상동맥 상태와 관련없이 심근관류영상에서 이상소견이 있었다는 결과를 발표하였고 Gravel 등²⁷⁾은 관상동맥 합병증 여부와 무관하게 가와사키 과거력을 가진 모든 환자에서 심전도상 이상소견을 보였음을 보고하여 장기 추적관찰의 필요성을 제시하였다.

같은 맥락으로, 가와사키병이 발병하고 20년 이상 경과

한 후에 관상동맥 파열이 발생한 케이스도 있어^{32,33)} 주의 관찰이 요구된다. 발병 2년 이내에 대부분의 관상동맥류가 관해되거나 협착이 발생하지만, 관상동맥류가 있었던 환자에서 평균 11년 경과 후에 1-3%에서 관상동맥에 새로운 확장이 생겼다는 연구 결과도 있었다³⁴⁾. 본 연구에서도 2군 남아 중 소동맥류가 생겼다가 6주 후 정상 관상동맥을 보여 AHA 위험도 2단계에 해당하는 1명에서 장기 추적 초음파 검사상 관상동맥 확장소견을 보였다.

본 연구 결과로는 가와사키병 초기 시행한 심초음파상 정상 관상동맥을 보였던 1군 환아들이 장기 추적검사상 모두 정상 소견을 보였고 관상동맥류가 있었던 2군 환아에서 1명이 장기 추적 초음파에서 확장 소견을 보였으므로, 가와사키병 발병 초기 검사상 관상동맥 합병증이 발생한 경우에 한하여 장기 추적 검사를 선택적으로 시행하는 것이 합리적인 것으로 보인다. 구체적인 지침을 세우기 위해서는 더 많은 연구를 필요로 하는데, 관해된 관상동맥류를 가진 국내 환아들에 대해, 현재 임상에서 이루어지는 추적검사 현황을 파악하고 장기 예후 이상여부를 확인하여 비용 대비 효율 측면에서 논의가 필요할 것으로 생각된다.

이 연구는 국내의 가와사키병 환아들의 장기 예후에 대한 국내 연구에 도움이 되고자 계획하였으나 단일 기관에서 이루어진 연구이고, 후향적 연구인 점과 연구 목적 검사에 동의한 환아에 국한된 결과라는 점에서 환자 선택의 통계적 편향이 있을 수 있다. 연구에 참여한 환아의 숫자가 적은 것과, 연구에 동의한 환자군 중 가와사키병 진단 당시 중증도의 합병증(심부전, 허혈성 심질환, 부정맥, 심근염, 거대동맥류) 등이 동반된 환아가 없었다는 점에도 연구결과를 일반화하기에 제한적이다. 추후 장기간의 추적 관찰을 통한 가와사키병의 합병증 여부를 규명하기 위한 연구가 활발히 이루어져야 하며, 많은 환자를 대상으로 하고 합병증을 가진 환자들을 위험도를 따라 구분하고 각각에 대한 추적 관찰이 필요하다. 또한 장기간 합병증에 영향을 주는 인자들에 대한 구체적인 접근과 다양한 검사를 통한 접근이 요구된다. 그 외 가와사키병의 장기간 예후에 대한 연구가 관상동맥과 심기능 및 판막질환에 국한되지 않고 다각적인 면에서 접근하는 연구가 필요할 것으로 보인다.

References

1. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Seven-year national

- survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:704-8.
2. 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.
 3. Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Rev* 1996;17:153-62.
 4. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J* 2014;78:2521-62.
 5. Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T, et al. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:291-6.
 6. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000;83:307-11.
 7. Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Ito Y, Noriyasu K, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003;142:149-54.
 8. 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.
 9. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, et al. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *J Epidemiol* 2013;23:429-34.
 10. Suda K, Iemura M, Nishiono H, Teramachi Y, Koteda Y, Kishimoto S, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation* 2011;123:1836-42.
 11. Selamet Tierney ES, Gal D, Gauvreau K, Baker AL, Trevey S, O'Neill SR, et al. Vascular health in Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1114-21.
 12. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:24-7.
 13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
 14. Kamiya T, Kawasaki T, Okuni M, Kato H, Baba K, Nakano H. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and report of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Research committee on Kawasaki disease of the Ministry of Health and Welfare. 1984. pp. 1-10.
 15. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133: 254-8.
 16. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:97-104.
 17. 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.
 18. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178-222.
 19. Park JS, Seo CJ, Cho SH, Lee DB. Clinical observation of mucocutaneous lymph node syndrome: 5 cases. *J Korean Pediatr Soc* 1973;16:61-7.
 20. Rhim JW, Youn YS, Han JW, Lee SJ, Oh JH, Lee KY. Changes in Kawasaki disease during 2 decades at a single institution in Daejeon, Korea. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:372-5.
 21. Kim JJ, Hong YM, Yun SW, Han MK, Lee KY, Song MS, et al. Assessment of risk factors for Korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2012;33:513-20.
 22. Kim T, Choi W, Woo CW, Choi B, Lee J, Lee K, et al. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2007;166:421-5.

23. Kim JW, Goo HW. Coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: comparison between CT and MR coronary angiography. *Acta Radiol* 2013;54:156-63.
24. Ha KS, Jang G, Lee J, Lee K, Hong Y, Son C, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2013;172:343-9.
25. Joo HJ, Song MS, Kim CH. Follow-up method in patients with Kawasaki disease who had no coronary artery abnormalities in the convalescent period. *Korean J Pediatr* 2005; 48:165-73.
26. Paridon SM, Galioto FM, Vincent JA, Tomassoni TL, Sullivan NM, Bricker JT. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1420-4.
27. Gravel H, Dahdah N, Fournier A, Mathieu MÈ, Curnier D. Ventricular repolarisation during exercise challenge occurring late after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2012;33:728-34.
28. Hohls A. Cardiovascular follow-up 10-15 years post Kawasaki disease. *Heart Lung Circ* 2012;21:S143-S316.
29. Dunning DW, Hussey ME, Riggs T, Bestervelt R, Goerke C. Long-term follow-up with stress echocardiograms of patients with Kawasaki' disease. *Cardiology* 2002;97:43-8.
30. Rhodes J, Hijazi ZM, Marx GR, Fulton DR. Aerobic exercise function of patients with persistent coronary artery aneurysms secondary to Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1996; 17:226-30.
31. Zanon GI, Zucchetta P, Varnier M, Vittadello F, Milanese O, Zulian F. Do Kawasaki disease patients without coronary artery abnormalities need a long-term follow-up? A myocardial single-photon emission computed tomography pilot study. *J Paediatr Child Health* 2009;45:419-24.
32. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:253-7.
33. Satoda M, Tatsukawa H, Katoh S. Images in cardiovascular medicine. Sudden death due to rupture of coronary aneurysm in a 26-year-old man. *Circulation* 1998;97:705-6.
34. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kimura K, Echigo S. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart* 2005;91:177-82.

요약

목적: 국내 가와사키병 환자의 장기 예후에 대해 알아보고 장기 추적 관찰의 필요성에 대해 논의하고자 하는 것이다.

방법: 가와사키병으로 입원한 354명에서 심초음파 검사와 운동부하검사에 동의한 환자 48명을 대상으로 하였다. 발병 후부터 재내원하여 추적검사를 받기까지 평균 11.6년(8.2-17.0년) 경과하였다. 발병 당시 관상동맥류가 없었던 환자군을 1군, 소동맥류가 있었던 환자군을 2군으로 구분하여 장기추적검사상 두 군의 차이와 이상소견여부를 분석하였다.

결과: 장기 추적목적의 초음파와 운동부하검사에서 대부분 이상 소견을 보이지 않았으나 2군에서 9세 남아 1명이 관상동맥 확장소견을 보였다. 운동부하검사는 두 군 모두 정상 소견을 보였고 심초음파 검사상 1군에서 100%, 2군에서 93.3%에서 이상이 없었다.

결론: 소동맥류가 있었던 환자군 중 일부에서 관상동맥 확장을 보였으므로 관상동맥 합병증이 발생한 환자에서 선택적으로 장기적인 추적검사가 필요할 것으로 보인다.