

전형적인 가와사키병 환아와 경부 림프절종대를 주소로 내원하여 가와사키병으로 진단된 환아의 비교

윤혜원 · 이준열 · 양송이 · 유희준 · 강민재 · 이소연 · 이혜란 · 김광남 · 김성혜

한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 소아과학교실

Comparison of Cervical-lymph-node-first Presentation of Kawasaki Disease and Typical Kawasaki Disease

Hye-Won Yun, Jun-Yeol Lee, Song-I Yang, Hee-Joon Yu, Min-Jae Kang, So-Yeon Lee, Hae-Ran Lee, Kwang-Nam Kim, Sung-Hye Kim

Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: The diagnosis of Kawasaki disease depends on clinical symptoms, which makes it difficult to diagnose early in patients with only cervical lymphadenopathy. The purpose of this study is to understand the clinical characteristics of cervical-lymph-node-first presentation of Kawasaki disease and compare them with those of typical Kawasaki disease.

Methods: We surveyed 283 patients who were admitted to Hallym Sacred Heart Hospital and were diagnosed with Kawasaki disease from January 2012 to December 2014. The patients were divided into two groups: cervical-lymph-node-first presentation of Kawasaki disease (LKD, N=24) and typical Kawasaki disease (KD, N=259). The medical records were retrospectively reviewed.

Results: The mean age of the LKD group was higher than that of the KD group ($P=0.04$). At admission, the LKD patients had on average 1.62 out of 5 symptoms, whereas the KD patients had 3.47. The time from fever to diagnosis and administration of IV immunoglobulin was longer in the LKD group than in the KD group ($P<0.001$). The mean C-reactive protein of the LKD group was higher than that of the KD group ($P=0.01$). There were no statistical differences in the presence of coronary artery complications between the two groups at two weeks or at two months after diagnosis ($P=0.52$, $P=0.08$).

Conclusions: The Kawasaki disease patients with fever and cervical lymphadenopathy usually do not present obvious clinical symptoms, which makes it hard to diagnose in the early phase of disease. Clinician must pay attention when examining these patients.

Key Words: Kawasaki disease, Cervical lymph node, Children

서론

가와사키병(Kawasaki disease)은 원인이 밝혀지지 않은 급성 열성 혈관염으로 1967년 일본에서 Kawasaki 등에 의해 처음으로 언급되었으며 환자의 90%가 8세 미만에서 발생하고 이 중 80%는 5세 미만에서 호발한다¹⁻³⁾. 가와사키병은 후천적으로 소아 심장질환을 일으키는 가장 중요한 원인으로, 치료받지 않은 환자의 20-25%에서 관상동맥 합병증이 동반되며 심근경색증, 협심증 또는 급사를 유

접수: 2015년 8월 11일

수정: 2015년 10월 6일

승인: 2015년 10월 17일

책임저자: 김성혜

한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 소아과학교실

Tel: 031)380-1685, Fax: 031)380-4118

E-mail: rohetkim@yahoo.co.kr

발할 수 있다^{4,5)}. 따라서 가와사키병의 진단 및 치료의 궁극적인 목적은 질병 초기에 정맥용 면역글로불린을 사용함으로써 심각한 관상동맥 합병증의 발생을 감소시키는 데 있다⁶⁾. 그러나 가와사키병의 원인과 발생기전은 명확하게 밝혀지지 않았으며, 특정한 진단학적 검사방법도 없기 때문에 가와사키병의 진단은 다른 열성 질환을 감별한 후에 진단기준이 되는 임상증상에 따라 진단을 내리게 된다⁷⁾. 가와사키병의 진단에는 최소 5일 이상의 잘 조절되지 않는 발열기간이 포함되며, 양측성 비화농성 결막염, 부정형의 피부발진, 입술 균열과 딸기혀를 비롯한 입술과 구강점막의 발적, 경부 림프절종대, 손과 발의 발적, 부종 및 막양낙설 등의 5가지 증상 중 4개 이상을 만족해야 진단할 수 있다. 이 중 경부 림프절종대는 최소 1개 이상에서 지름이 1.5 cm 이상이고 단단하고 비화농성이며 주로 편측으로 나타나고, 가와사키병 진단기준의 임상증상 중 가장 흔하지 않은 증상으로 다른 증상들이 가와사키병 환자의 90%가량에서 나타나는 것에 비해 42-65%의 환자에서만 나타난다^{3,8-10)}.

가와사키병 환자들 중 일부에서 발열과 경부 림프절종대 증상만을 동반하여 내원하는 경우가 있는데, 이런 경우 세균성 림프절염이나 다른 림프절종대증, 연부 조직염 등으로 잘못 진단될 수 있다. 이로 인해 불필요한 항생제 치료를 받거나 진단이 늦어질 수 있고 결과적으로 정맥용 면역글로불린 치료가 지연되어 관상동맥 합병증의 위험성이 높아질 수 있다^{11,12)}. 따라서 본 연구에서는 전형적인 양상의 가와사키병 환자와 발열과 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원한 가와사키병 환자에서의 임상적 차이와 진단의 지연 및 관상동맥 합병증과의 연관성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 정의

본 연구는 2012년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 한림대학교성심병원 소아청소년과에 입원하여 가와사키병으로 진단된 후 치료를 받은 환자 283명을 대상으로 하였으며, 발열과 경부 림프절종대를 주소로 입원한 후 다른 임상증상이 동반되어 가와사키병으로 진단된 환자군(LKD) 24명과 전형적인 증상을 동반한 가와사키병 환자군(KD) 259명으로 두 군을 분류하였다.

가와사키병의 진단은 5일 이상의 발열기간과 5가지의

주요 임상증상 중 4개 이상을 만족하거나 5개의 임상증상 중 2개 또는 3개의 증상만을 만족하지만 이면성 심장초음파 검사 결과 이상 소견을 보여 불완전 가와사키병으로 진단되는 경우에 진단하였으며, 발열 4일째라도 5가지 증상을 모두 만족시키는 경우에는 가와사키병으로 진단하였다⁵⁾. 치료는 정맥용 면역글로불린을 체중 당 2 g을 12시간에 걸쳐 천천히 정주하였고 고용량의 아스피린(50 mg/kg/day)을 발열기간 동안 투여하였다. 가와사키병으로 진단받고 정맥용 면역글로불린 치료를 시작한지 36시간 이후에도 발열이 지속되거나 다시 열이 나는 경우, 초기치료의 실패로 보아 2차적으로 정맥용 면역글로불린을 같은 용량과 방법으로 투여하였다.

2. 자료 수집 및 분석

1) 임상양상

대상 환자군의 의무기록을 통하여 후향적으로 분석하였으며 성별, 연령 등을 비교하고 입원기간, 입원 전까지의 발열 기간, 전체 발열기간, 가와사키병으로 진단되어 치료받기까지의 발열기간을 통해 LKD 군에서 가와사키병의 진단이 지연되는지 확인하고자 하였다. 또한 입원 시에 발열과 경부 림프절종대 이외에 LKD 군에서 동반되는 가와사키병의 주요 임상증상을 확인하고 입원 시 주로 진단되는 진단명과 임상양상 등을 조사하였으며 불완전 가와사키병으로 진단되는 비율도 비교하였다. KD 군과 LKD 군에서의 항생제 사용 여부와 초기 치료의 실패로 인한 추가적인 정맥용 면역글로불린 사용 여부 등도 조사하였다.

2) 혈액검사

가와사키병으로 치료 받기 전의 말초혈액 백혈구, 혈색소, 혈소판과 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 등의 염증지표, 총 빌리루빈, 간접 빌리루빈, 알부민, 아스파르트이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 감마-글루타미드 전이효소(γ -glutamyltransferase, γ -GT), 뇌나트륨 이노펩티드(brain natriuretic peptide, BNP), 소변검사 결과를 조사하여 두 군간의 비교를 하였다.

3) 심장합병증 발병 여부

가와사키병 진단 2주 이내와 2개월 이내에 시행된 이면성 심장 초음파 검사에서 합병증 발병여부를 조사하였고, LKD 군에서 가와사키병의 진단이 지연되면서 치료를 받

기까지의 기간과 발열기간이 길어 합병증 발병율이 더 높을 것이라는 가정 하에 LKD 군과 KD 군의 심장합병증 발병률을 비교하였다. 심장 합병증의 진단은 이면성 심장 초음파 검사에서 다음 중 한 가지 이상의 소견을 보이는 경우로 하였다.

(1) 전하행 관상동맥(left anterior descending coronary artery, LAD) 또는 우 관상동맥(right coronary artery, RCA)에서 Z-score가 2.5 점 이상일 때

(2) 관상동맥이 Japanese ministry of Health criteria의 동맥류 기준(5세 미만에서 내경 지름이 3 mm 이상이거나 5세 이상에서 내경 지름이 4 mm 초과할 때, 주변부의 인접혈관에 비해 내경 지름이 1.5배 이상일 때, 내경 지름이 명백하게 균일하지 않을 때)을 만족할 때

(3) 경증 이상의 승모판막 또는 대동맥판막 역류, 중등도 이상의 삼첨판막, 폐동맥판막 역류를 포함한 판막기능 이상, 1세 미만에서 2 mm 이상 또는 1세 이상에서 3 mm 이상의 심낭삼출, 좌심실의 수축기능의 이상, 혈관 주변부 박음, 혈관부의 점점 가늘어지는 현상이 없는 경우, 좌전하행 관상동맥이나 우 관상동맥에서 Z-score가 2-2.5점인 경우 중 세 가지 이상을 만족할 때

3. 통계 분석

모든 통계적 분석은 SPSS Windows version 19.0 (IBM, New York, NY, USA)를 사용하였다. 발열과 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원한 가와사키병 환자군과 전형적인 증상을 동반한 가와사키병 환자군 간의 임상양상 및 검사 결과에 대한 비교분석은 변수의 특성에 따라 범주형 변수에 대해서는 Pearson chi-square test를 시행하였고, 그 중에서 기대도수가 5 이하인 것은 Fisher's exact test를 사용하였다. 그 외의 연속형 변수에 대해서는 Kolmogorov-smirnov test를 시행하여 정규성을 따르면 independent two sample T-test를 시행하였고 정규성을 따르지 않으면 Mann-Whitney U test를 시행하였으며 모든 분석에서 P-value 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

4. 연구윤리 심의

본 연구는 한림대학교 성심병원 연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB; 2014-II20)의 승인을 받았다.

결과

1. 임상양상

발열과 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원한 가와사키병 환자군(LKD)과 전형적인 임상증상을 동반한 가와사키병 환자군(KD)을 비교하였을 때, LKD 군은 24명 중 남아가 16명(66.6%), 여아가 8명(33.3%)이었고 KD 군은 259명 중 남아가 149명(57.5%), 여아가 110명(42.5%)이었다. 남녀 성별비는 KD 군에서 2:1이었고 LKD 군에서는 1.35:1로 두 군간에 유의한 차이가 없었다($P=0.38$). 연령은 LKD 군에서 평균연령은 40개월, 중앙값은 34개월이었고, KD 군에서는 평균연령이 28개월, 중앙값은 23개월이었으며, LKD 군에서 평균연령이 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.04$). 연령분포를 보았을 때 KD 군에서 6개월 이상에서 2세 미만이 39.3%, 2세 이상에서 5세 미만이 45.9%, 5세 이상에서 8세 미만이 7.7%, 8세 이상이 0.3%이었으며, LKD 군에서는 각각 29.1%, 37.5%, 25.0%, 4.1%로 LKD 군에서 5세 이상의 환아의 비율이 29.1%를 차지하며 KD 군에 비해 더 높았다.

LKD 군에서 입원하기 전까지 발열기간은 평균 3.2일로 KD 군에 비해 발열 이후 더 짧은 기간 안에 입원하였으나 ($P<0.001$), 발열부터 가와사키병으로 진단받고 정맥용 면역글로블린 치료를 하기까지의 기간은 평균 6.5일로 KD 군의 평균 5.6일에 비해 더 길었다($P<0.001$). 전체 발열 기간과 입원기간 또한 LKD 군에서 각각 평균 7.6일, 평균 6.8일로 KD 군의 각각 평균 6.4일, 4.7일에 비해 유의하게 길었다($P=0.01$, $P<0.001$). 입원 후 가와사키병으로 진단되기까지 기간은 KD 군에서 평균 1.2일, LKD 군에서 평균 3.3일로 LKD 군에서 진단의 지연이 있었으며 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($P<0.001$), 치료기간은 두 군에서 모두 평균 3.5일로 정맥용 면역글로블린 사용 후 입원기간은 비슷하였다.

두 군에서 입원 당시에 발열을 제외하고 나타난 다섯 가지 임상증상의 발현 빈도를 비교하였을 때 양측성 비화농성 결막염(LKD vs. KD; 20.8% vs. 84.2%), 입술 균열과 딸기혀를 비롯한 입술과 구강점막의 발적(12.5% vs. 75.3%), 부정형의 피부발진(16.7% vs. 81.9%), 경부 림프절종대(100% vs. 47.1%), 손과 발의 발적, 부종 및 막양나설(12.5% vs. 59.5%)의 모든 증상에서 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, LKD 군에서는 평균 1.62개, KD 군에서는 평균 3.47개의 증상을 나타내 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 불완전 가와사키병으로 진단받은

환아 수는 LKD 군에서 2명(8.3%), KD 군에서 11명(4.2%)으로 LKD 군에서 불완전 가와사키병으로 진단받은 환아의 비율이 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P=0.30$).

내원 시 LKD 군 24명 모두에서 1.5 cm 이상, 비화농성이고 압통이 있는 림프절종대를 호소하였고 21명(87%)에서 편측으로 발생했으며 이들 중 좌측에 생긴 경우가 57%였다. LKD 군 24명 중 22명이 급성 경부 림프절염으로 진단되었으며, 1명이 가와사키병, 다른 1명은 편도선염으로 진단된 후 입원하였다. 급성 경부 림프절염으로 진단된 환아 중 15명에서 경부 초음파를, 1명에서 경부 전산화 단층촬영을 시행하였으며, 경부 농양을 동반한 환아는 없었고 단순 림프절종대 만을 확인하였다. 또한 총 24명 중 4명에서 복부 증상으로 복부 초음파를 시행하였으며, 이 중 2명에서는 담낭 수종이 관찰되었고 1명은 급성 충수염이 관찰되어 충수절제술을 시행하였다.

가와사키병으로 진단되기 전까지의 항생제 치료 여부를 비교하면 LKD 군은 23명(95.8%)에서, KD 군은 116명(44.8%)에서 항생제 치료를 받았고 LKD 군에서 가와사키병 진단 전에 항생제를 의미 있게 더 사용하였으며($P<0.001$), 초기 치료에 반응하지 않아 2차 정맥용 면역글로불린 치료를 받은 경우는 LKD 군 5명(20.8%), KD 군 29명(11.2%)로 LKD 군에서 비율이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.18$) (Table1).

2. 혈액검사

두 군간 치료 전 혈액검사 소견을 비교하였을 때 입원 당시 말초혈액 검사 상 호중구 분획이 LKD 군에서 $75.1 \pm 9.7\%$, KD 군에서 $65.9 \pm 14.1\%$ 으로 LKD 군에서 유의하게 높았다($P<0.001$). 그러나 LKD 군에서 평균연령이 높기 때문에 이로 인한 호중구 분획 증가의 가능성이 있어 2세 미

Table 1. Comparison of Characteristics between Cervical-lymph-node-first Presentation of Kawasaki Disease Group and Typically Manifested Kawasaki Disease Group

	LKD (n=24)	KD (n=259)	P value
Age (months, median)	40.0±25.0 (34)	28.9±19.8 (23)	0.04
Sex ratio (M:F)	16:8	149:110	0.38
Clinical manifestations*			
Cervical lymphadenopathy	24 (100%)	122 (47.1%)	<0.001
Bilateral nonpurulent conjunctivitis	5 (20.8%)	218 (84.2%)	<0.001
Changes in lips and oral cavity	3 (12.5%)	195 (75.3%)	<0.001
Changes in extremities	3 (12.5%)	154 (59.5%)	<0.001
Rash [†]	4 (16.7%)	212 (81.9%)	<0.001
Number of saturated clinical diagnostic criteria except fever	1.6±1.3	3.4±1.3	<0.001
Incomplete Kawasaki disease	2 (8.3%)	11 (4.2%)	0.30
Days of fever at admission (d) [‡]	3.2±1.3	4.5±1.5	<0.001
Days of fever at diagnosis (d) [§]	6.5±1.6	5.6±1.6	<0.001
Days of hospitalization at diagnosis	3.3±1.9	1.2±1.1	<0.001
Hospitalization (d)	6.8±2.9	4.7±1.7	<0.001
Total duration of fever (d)	7.6±2.2	6.4±1.8	0.01
Initial antibiotics administration [¶]	23 (95.8%)	116 (44.8%)	<0.001
2 nd IVIG treatment**	5 (20.8%)	29 (11.2%)	0.18
1 st Coronary artery complications (within 2 weeks after diagnosis)	4 (16.7%)	32 (12.4%)	0.52
2 nd Coronary artery complications (within 2 months after diagnosis)	4 (16.7%)	17 (6.56%)	0.08

Abbreviation: IVIG, intravenous immunoglobulin.

*Symptoms observed at admission.

[†]Including BCG scar site redness.

[‡]Days from fever onset to the day of admission.

[§]Days from fever onset to the day diagnosed as Kawasaki disease and received IVIG treatment.

^{||}Days from the day of admission to the day diagnosed as Kawasaki disease and received IVIG treatment.

[¶]Cases received antibiotics at admission.

**Cases received 2nd IVIG because of sustained fever or relapsed fever after 36 hours of 1st IVIG treatment.

만, 2세 이상에서 5세 미만, 5세 이상으로 군을 나누어 연령을 보정하여 비교한 결과 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.056$, $P=0.317$, $P=0.086$). 입원 시 C-반응단백은 LKD 군에서 10.2 ± 5.1 mg/dL, KD 군에서 7.8 ± 4.5 mg/dL로 LKD 군에서 유의하게 높았다($P=0.01$). 이외에 말초 혈액 총 백혈구 수, 혈색소, 혈소판 수, 적혈구 침강속도, 총 빌리루빈, 간접 빌리루빈, 알부민, 아스파르테이트 아미노전달효소, 알라닌 아미노전달효소, 감마-글루타미드전이효소, 뇌나트륨 이노펩티드는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 소변 검사 결과 상 LKD 군에서 단백뇨 3명(10.0%), 농뇨 3명(10%)으로, KD 군의 각각 69명(18.9%), 107명(29.3%)에 비해 단백뇨나 농뇨가 나타난 비율이 적었으나 농뇨의 빈도 차만 통계학적으로 의미가 있었다($P=0.02$) (Table 2).

3. 심장합병증 발병 여부

심장합병증 동반 유무를 확인하기 위해 가와사키병 진단 2주 이내에 시행한 심장 초음파 검사에서 LKD 군 중 4명(16.7%), KD 군 중 32명(12.4%)에서 관상동맥 합병증이 동반되었으며 2개월 이내에 시행한 2차 심장 초음파

검사에서는 LKD 군 중 4명(16.7%), KD 군 중 17명(6.5%)에서 관상동맥 합병증이 있었고 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.52$, $P=0.08$) (Table 1). LKD 군의 2차 심장 초음파 검사에서 진단 2주 이내에 시행한 검사에 비해 관상동맥 합병증이 호전되거나 새롭게 생긴 환아는 없었다.

가와사키병의 진단 지연에 따른 관상동맥 합병증 발병률을 보기 위해 진단하기까지의 발열 기간에 따라 5일 이내, 5일 이상에서 8일 이내, 9일 이상으로 나누어 비교하였는데, 2주 이내에 시행한 심장 초음파 검사에서 관상동맥 합병증이 동반된 환아가 LKD 군은 0명(0%), 3명(12.5%), 1명(4.2%)이었고 KD 군은 13명(5.0%), 13명(5.0%), 6명(2.3%)으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다($P=1.00$, $P=0.39$, $P=0.87$). 2개월에 시행한 2차 심장 초음파 검사에서는 LKD 군은 0명(0%), 3명(12.5%), 1명(4.2%)이었고 KD 군은 8명(3.0%), 5명(1.9%), 4명(1.5%)으로 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=1.00$, $P=0.05$, $P=0.89$).

고찰

발열과 경부 림프절종대를 주소로 내원한 가와사키병 환아들과 급성 경부 림프절염 환아들을 초기에 구분하는 것은 사실 쉽지 않다. 소아 급성 경부 림프절염 원인의 대부분은 바이러스성 감염이나 균이 동정된 급성 편측성 감염성 경부 림프절염인 경우 *S. aureus*, group A streptococcus가 65-89%를 차지하기 때문에 세균성 경부 림프절염에서 항생제 치료 후 48-72시간 내에 임상적인 호전이 없을 시 가와사키병을 포함한 다른 원인을 감별해야 한다¹³. 가와사키병과 경부 림프절염을 감별하는 지표로는 초음파 검사를 해볼 수 있고¹⁴, 여러 인자들(연령: 5세 이상, neutrophil count $>10,000/\text{mm}^3$, CRP >7.0 mg/dL, aspartate aminotransferase >30 U/L)을 고려하여 가와사키병을 진단할 수 있다¹⁵.

본 연구에서는 발열과 경부 림프절종대를 주소로 내원한 환아들(LKD 군)과 전형적인 증상으로 내원한 가와사키병 환아들(KD 군)의 임상양상 및 혈액검사를 비교한 결과 발병연령 및 C-반응단백에서 유의한 차이를 보였다. LKD 군에서 경부 림프절종대를 동반한 환아들의 나이가 많다는 결과가 있으며^{4,16}, 본 연구에서도 LKD 군에서 평균연령은 40개월로 KD 군에 비해 평균 12개월 정도 높았고 연령 분포도에서도 LKD 군에서 5세 이상의 환아의 비율이 KD 군에 비해 높았다. 고연령 환아에서는 점막의 면

Table 2. Laboratory Results in the Cervical-lymph-node-first Presentation of Kawasaki Disease Group and Typically Manifested Kawasaki Disease Group at Admission

	LKD (n=24)	KD (n=259)	P value
WBC (μL)	15,691 \pm 4,785	14,276 \pm 4,293	0.12
Neutrophils (%)	75.1 \pm 9.7	65.9 \pm 14.1	<0.001
Neutrophil count (μL)	11,996 \pm 4,809	9,578 \pm 3,864	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	11.6 \pm 0.8	11.4 \pm 0.9	0.33
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	360.2 \pm 101.6	373.6 \pm 128.3	0.62
CRP (mg/dL)	10.2 \pm 5.1	7.8 \pm 4.5	0.01
ESR (mm/hr)	48.1 \pm 18.4	50.1 \pm 20.3	0.65
Albumin (g/dL)	4.2 \pm 0.2	4.1 \pm 0.2	0.07
AST (U/L)	82.6 \pm 78.5	101.1 \pm 169.1	0.59
ALT (U/L)	111.6 \pm 176.7	117.2 \pm 160.0	0.16
Total bilirubin (mg/dL)	0.8 \pm 0.7	0.8 \pm 0.8	0.32
Direct bilirubin (mg/dL)	0.3 \pm 0.5	0.4 \pm 0.6	0.34
γ -GT (U/L)	63.5 \pm 87.4	74.3 \pm 92.5	0.59
BNP (pg/mL)	212.7 \pm 306.4	150.4 \pm 325.7	0.34
Proteinuria, n (%)	3 (10%)	69 (19%)	0.22
Sterile pyuria, n (%)	3 (10%)	107 (29%)	0.02

Abbreviations: WBC, White blood cell; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ -GT, γ -glutamyltransferase; BNP, brain natriuretic peptide.

역체계가 더욱 성숙되어 강력한 염증 반응을 나타내고 국소적 림프절종대 증상이 나타난다는 보고가 있으며⁴⁾, Kook 등은 장기간의 발열을 보이는 것은 염증이 더 심한 것을 의미하고 이에 따라 호중구수나 C-반응단백과 같이 전신성 염증을 반영하는 지표들도 더 높게 나타나며 더 장기간 상승하게 되고, 관상동맥 병변의 위험성도 높아지게 된다고 하였다¹⁷⁾. 본 연구에서도 혈액검사 소견 상 전신적인 염증 반응을 나타내는 지표인 C-반응단백이 LKD 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며 이는 LKD 군에서 진단 전까지 발열 기간이 더 길었기 때문이라고 생각된다.

가와사키병은 소아에서 후천적 심장질환의 주요한 원인 중의 하나로 최근 가와사키병과 관련하여 관상동맥 합병증을 일으킬 수 있는 위험인자들이 밝혀지고 있으며¹⁸⁻²²⁾ 높은 발병 연령 및 진단의 지연이 위험 인자로 거론된다^{21, 23, 24)}. 특히 경부 림프절종대와 관련하여 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원한 가와사키병 환자에서 경부 림프절염 등으로 진단이 잘못되거나 지연되는 경우 정맥용 면역글로불린 치료가 늦어지면서 관상동맥 합병증이 동반된다는 연구결과들도 있다^{11, 12, 25)}.

Nomura 등은 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원한 가와사키병 환자군이 전형적인 가와사키병 환자군에 비해 더 이른 시기에 입원하나 정맥용 면역글로불린 치료는 더 늦게 받는다고 하였는데²⁶⁾, 본 연구에서도 이와 비슷하게 LKD 군에서 증상이 발생한 후 더 이른 시기에 입원하였으나 입원 후 진단하기까지의 기간은 평균 2.1일 정도 더 길어 가와사키병의 진단과 치료가 지연됨을 확인하였다. 이외에 발열이 나타나고 가와사키병으로 진단받기까지의 기간, 전체 발열기간, 입원기간 모두 LKD 군에서 길었다. 이는 임상 증상으로 진단하는 가와사키병에서 초기에 빨리 진단하기가 어렵기 때문이라 생각되며 실제로 LKD 군에서 입원 시 나타난 증상은 평균 1.62개로 KD 군에 비해 훨씬 적었다.

하지만 가와사키병의 관상동맥 합병증 발병률을 보았을 때 앞선 연구들의 결과와는 달리 LKD 군에서 가와사키병 진단 2주 이내와 2개월 이내에 시행한 심장 초음파 검사에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 일부에서는 발열 후 평균 8.1일에서 9.3일 이내에 정맥용 면역글로불린 치료를 받은 경우 관상동맥 합병증 발병률에 있어 유의한 차이가 없다는 보고가 있으며^{11, 12, 25)}, LKD 군에서 가와사키병의 진단이 지연되었음에도 불구하고 관상동맥 합병증 발병에 있어 큰 차이가 없는 이유는 대부분 입원하여 짧은 시기 안에 치료가 시행되었고, 추적 관찰 기간이 짧았기 때문으로 보인다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 경부 림프절 종대를 주소로 내원하여 가와사키병으로 진단된 환아군이 적었다는 점이다. 실제 KD 군은 259명인데 비해 LKD 군은 24명이었다. 둘째, 장기간의 관상동맥 합병증 여부를 확인하지 못한 점이다. 관상동맥 합병증은 이후에도 발생할 가능성이 있으므로 관상동맥 합병증의 발병률을 비교하기 위해 지속적으로 추적 관찰해야 한다.

결론적으로 발열과 경부 림프절종대를 주소로 내원하여 가와사키병으로 진단받은 환아들은 전형적인 가와사키병 환아들과 비교하였을 때 높은 연령에서 발병하고 C-반응단백이 더 높았으며 진단이 지연되었으나 관상동맥 합병증 발병에 있어서는 큰 차이는 없었다. 발열과 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원하는 가와사키병 환자에서는 가와사키병의 임상양상이 뚜렷하지 않고 초기에 진단하기가 어려우므로 가와사키병의 진단이 지연되지 않도록 환자를 진찰할 때 세심한 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
2. Bell DM, Morens DM, Holman RC, Hurwitz ES, Hunter MK. Kawasaki syndrome in the United States: 1976 to 1980. *Am J Dis Child* 1983;137:211-4.
3. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *J Pediatr* 1991;118:680-6.
4. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-85.
5. 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. *Circulation* 2004;110:2747-71.
6. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:

- 341-7.
7. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005; 47:232-4.
 8. Youn YS, Yoon HW, Kim SY, Sul JY, Song CJ, Kim JM, et al. Clinical evaluation of tissue biopsy for children with neck mass; a single center study. *Korean J Pediatr* 2005;48:839-45.
 9. Anderson MS, Todd JK, Glodé MP. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics* 2005;115:e428-33.
 10. Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Rev Infect Dis* 1988;10:1-15.
 11. Kao HT, Huang YC, Lin TY. Kawasaki disease presenting as cervical lymphadenitis or deep neck infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:468-70.
 12. Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, Shulman ST. Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics* 1994;93:525-8.
 13. Kim JY, Kim JH, Moon SJ, Cho BS, Cha SH. Clinical characteristics of lymphadenopathy as the initial manifestation of Kawasaki disease. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2000;7:152-8.
 14. Tashiro N, Matsubara T, Uchida M, Katayama K, Ichiyama T, Furukawa S. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2002;109:e77.
 15. 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.
 16. Kubota M, Usami I, Yamakawa M, Tomita Y, Haruta T. Kawasaki disease with lymphadenopathy and fever as sole initial manifestations. *J Paediatr Child Health* 2008;44:359-62.
 17. Kook DH, Ko YM, Lee KY, Kim DU, Lee KY, Lee JS. Characteristics of Kawasaki disease patients who are unresponsive to high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:180-7.
 18. Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
 19. Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, et al. Factors related to cardiac sequelae of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1999;158:694-7.
 20. Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, Sameshima K, Miyata K. Patients diagnosed with Kawasaki disease before the fifth day of illness have a higher risk of coronary artery aneurysm. *Pediatr Int* 2002;44:353-7.
 21. Muta H, Ishii M, Sakaue T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, et al. Older age is a risk factor for the development of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004;114: 751-4.
 22. Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med* 1995;162:322-7.
 23. Fan P, Chiu C, Yen M, Huang Y, Li C, Lin T. School-aged children with Kawasaki disease: high incidence of cervical lymphadenopathy and coronary artery involvement. *J Paediatr Child Health* 2003;39:55-7.
 24. Lee KY, Hong JH, Han JW, Lee JS, Lee BC, Burgner D. Features of Kawasaki disease at the extremes of age. *J Paediatr Child Health* 2006;42:423-7.
 25. April MM, Burns JC, Newburger JW, Healy GB. Kawasaki disease and cervical adenopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:512-4.
 26. Nomura Y, Arata M, Koriyama C, Masuda K, Morita Y, Hazeki D, et al. A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission. *J Pediatr* 2010;156:786-91.

요약

목적: 가와사키병은 임상적인 증상에 의존하여 진단하므로 조기진단이 어려우며 특히 경부 림프절종대만을 주소로 내원할 경우 가와사키병의 진단에 어려움을 줄 수 있다. 본 연구는 전형적인 양상의 가와사키병 환아와 발열과 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원한 가와사키병 환아에서의 임상적 차이와 진단의 지연 및 관상동맥 합병증과의 연관성을 확인하고자 하였다.

방법: 2012년 1월부터 2014년 12월까지 한림대학교성심병원에 가와사키병으로 입원한 환자 중 전형적인 임상증상으로 내원하여 가와사키병으로 진단받은 259명을 대조군(KD 군)으로, 발열과 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원하여 가와사키병으로 진단받은 24명을 환자군(LKD 군)으로 정하여 후향적으로 조사하였다.

결과: LKD 군의 평균연령은 40개월로 KD 군의 28개월보다 높았다($P=0.04$). 발열부터 가와사키병으로 진단받고 정맥용 면역글로불린 치료를 하기까지의 기간은 LKD 군에서 KD 군에 비해 더 길었다($P<0.001$). 발열을 제외한 다섯 가지 임상 증상 중 LKD 군에서는 평균 1.62개, KD 군에서는 평균 3.47개의 증상을 보여 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). LKD 군에서 혈액검사 상 C-반응단백이 KD 군에 비해 높았다($P=0.01$). 진단 2주 이내와 2개월 이내에 시행한 심장 초음파 검사에서 관상동맥 합병증 발병률은 두 군에서 차이가 없었다($P=0.52$, $P=0.08$).

결론: 발열과 경부 림프절종대를 주 증상으로 내원하는 경우 가와사키병의 임상양상이 뚜렷하지 않아 초기에 진단하기 어려우므로 진단이 지연되지 않도록 환자 진찰 시 세심한 관찰이 필요하다.