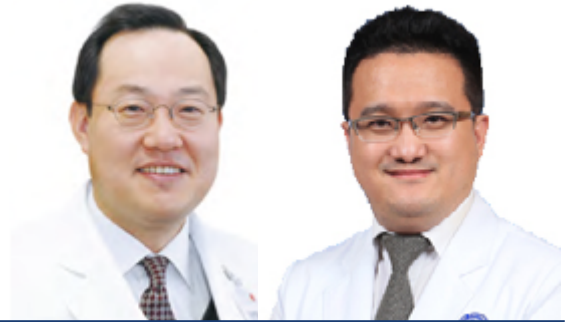


## 가와사키병과 심장



하 종 원, 정 세 용

연세의대 신촌세브란스병원 심장내과, 소아심장과



AT A GLANCE

가와사키병은 원인 미상의 급성, 자가 제한(self-limiting) 혈관염으로, 주로 영·유아에게 발생한다. 치료받지 않은 가와사키병 환자의 12~25%에서 관상동맥류 (coronary artery aneurysm)와 관상동맥확장 (coronary artery ectasia)이 발생하며 심근경색, 급사 및 허혈성 심질환이 나타날 수 있다. 급성기 치료의 목표는 관상동맥의 염증반응을 줄이고 관상동맥 혈전증(coronary thrombosis)을 방지하는 것이며 장기적 치료의 목표는 관상동맥류가 있는 환자에서 심근 허혈 및 경색을 예방하는 것이다. 실제 증례와 함께 가와사키병에 합병된 관상동맥 혈전증의 치료와 장기 치료 전략을 살펴보고자 한다.

### 증례

특이 출생력이 없는 23개월 남아가 2주전 인플루엔자에 의한 6일간의 고열로 타미플루를 5일간 복용하였고, 최근 일주일은 발열 없이 잘 지냈으나, 내원 당일 점심을 잘 먹지 않고 처지는 증세를 보이더니, 낮잠을 자고 일어나서 구토 후 청색증을 동반한 전신 강직간대발작 (generalized tonic-clonic seizure)을 보여 타 병원 응급실에 내원하였다. 내원 시 PEA

소견 보여 CPR을 시작하였으며 이후 심실세동에 대해 제세동 후 자발순환 회복되어 (총 CPR 시간 10분) 본원으로 전원되었다.

활력징후를 안정시키고, 저산소성-허혈성 뇌손상에 준하여 적극적인 치료를 하는 동시에 원인 감별을 위한 다양한 검사를 시행하였다. 뇌질환에 의한 경련, 흡인에 의한 호흡 정지 등은 다른 검사들로 배제되었다. 환아가 응급실 내원 당

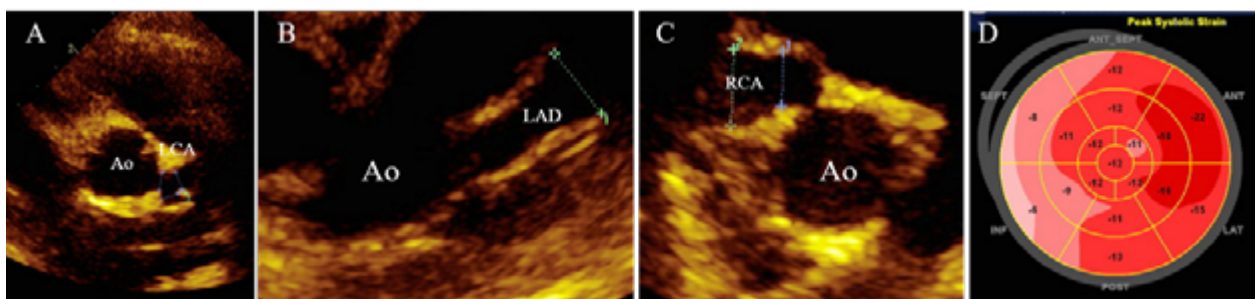


그림 1. 경흉부 심초음파. Parasternal short-axis view에서 A)좌측 주관상동맥의 확장이 보인다. B)좌전하행동맥의 전반적인 심한 확장이 관찰된다. C) 우관상동맥 ostium의 심한 협착과 근위부의 심한 확장을 확인할 수 있다. 원위부의 혈류는 확인되지 않았다. D) 좌심실의 Longitudinal strain 분석에서 우관상동맥 territory 인 좌심실 interior 및 septum의 wall motion이 감소해 있음을 확인할 수 있다.

시부터 심근효소 수치가 상승되어 있었기에 심근염, 좌측 관상동맥의 폐동맥기시 (anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery, ALCAPA) 등의 가능성을 염두에 두었다. 심초음파검사 결과 좌심실의 수축기능은 보존되어 있었으나, 좌전하행동맥의 거대 관상동맥류 (최대 직경 8 mm, Z-score: 8.6) 및 우관상동맥 ostium의 심한 협착, 거대 관상동맥류 (최대 직경 8.2 mm, Z-score: 7.7)가 확인되었고, 원위부의 혈류는 명확하게 확인되지 않았다 (그림1).

심장CT 결과 양측 관상동맥의 관상동맥류 및 우관상동맥의 혈전으로 인해 우관상동맥 심근경색이 합병되었음을 확인할 수 있었다 (그림2). 추가적인 병력 청취를 하였을 때 내원 3주 전에 38도 이상의 발열이 5일 이상 지속되었고, 1) 양측 결막 충혈, 2) 입술과 혀가 빨강게 보였고, 3) 전신의 발진, 4) 손의 발적 및 부종이 있었음을 확인하였고, 이를 토대로 할 때 환자는 가와사키병 진단 기준에 해당하였다 (표1).

증례를 토대로 가와사키병의 진단과 치료, 가와사키 병에서

표 1. 국내 가와사키병의 진단 기준

5일 이상 지속되는 발열 (발열 시작일을 1일로 계산)

다음 다섯 가지 중 4항목 이상

- 1) 화농이 없는 양측 결막 충혈
- 2) 입술, 입 안의 변화: 입술의 홍조 및 균열, 딸기 혀, 구강 점막 홍조
- 3) 다양한 형태의 발진 (BCG 접종 부위 발적 포함)
- 4) 비화농 경부 림프절 비대 (지름 1.5 cm 이상)
- 5) 손발의 변화: 급성기의 손발 경화 부종과 홍조, 아급성기의 손, 발가락 끝의 막양박설 (membranous desquamation)

참고- BCG 접종 부위 발적의 경우 국내 및 일본 가이드라인에는 명시적으로 언급되어 있으나, 미국 및 이탈리아 가이드라인에는 언급되어 있지 않다. JCS 가이드라인의 경우에는 발열도 하나의 주요 임상 증상으로 포함하여 6개 증상 중 5개 이상인 경우에 완전형 가와사키병으로 진단한다.

의 급성관상동맥증후군 (acute coronary syndrome)의 치료 방침, 관상동맥류의 장기적인 관리 및 치료방침에 대해 살펴보고자 한다. 가와사키병에 대해 많은 진료지침이 있으나 2017년 미국심장학회 (American Heart Association) 가이드라인과 2020년 일본 가이드라인 (Japanese Circulation Society, JCS) 및 국내 진료 지침 (2020년 홍창의 소아과학

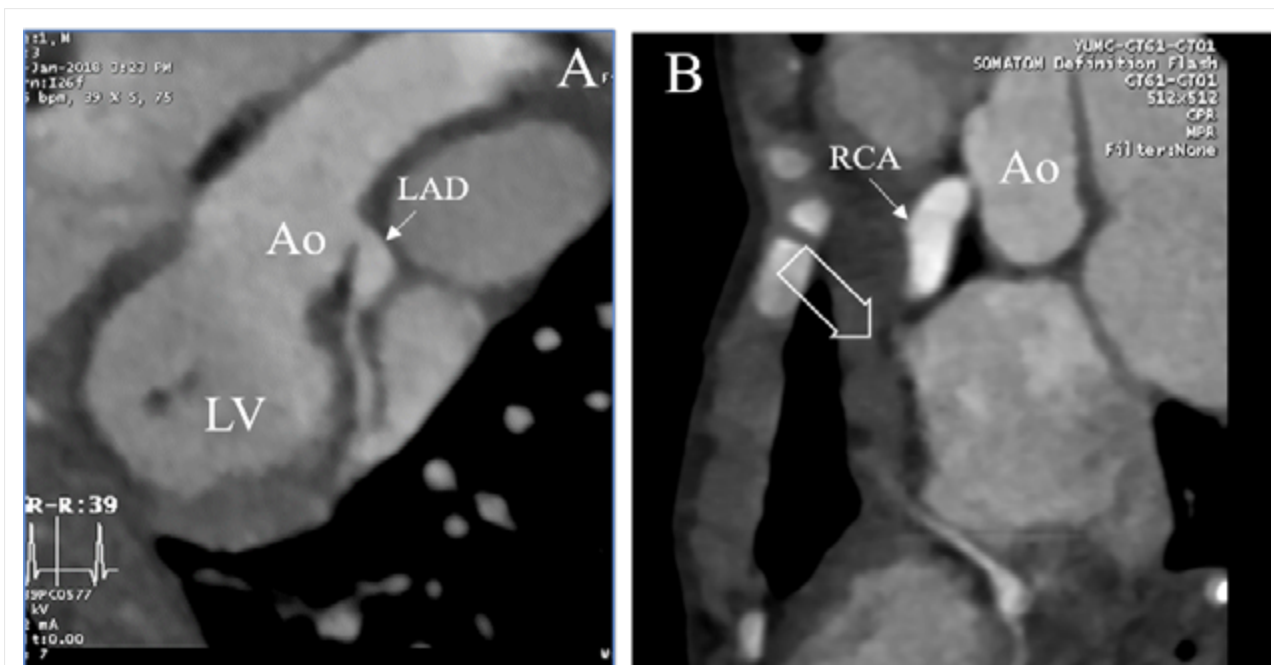


그림 2. 심장 CT. 다중 평면 재구성기법으로 재건한 A)좌측 주관상동맥에서 근위부의 거대 관상동맥류 및 원위부의 다발성 협착 부위가 관찰되며, B)우관상동맥 ostium 은 심하게 좁아져 있고, 근위부에 거대 관상동맥류가 관찰된다. 관상동맥류 직후부터 원위부까지 긴 구간의 우관상동맥이 혈전에 의한 폐쇄로 인해 보이지 않는다 (빈 화살표).

12판, 2012년 대한가와사키병 학회 진료 지침 등에 기반하여 기술하려 한다.

## 본 론

### 1. 가와사키병의 진단 및 치료

#### 1) 진단

완전 가와사키병 (Typical or classic Kawasaki Disease)의 진단은 5일 이상의 발열 그리고 5가지의 주요 임상증상 중 4가지 이상이 나타나면 진단할 수 있다 (표1). 4가지 이상의 주요 임상 증상 (특히 손 발의 부종, 발적이 있는 경우)이 있으면 발열 4일째에도 진단할 수 있으며, 가와사키병 전문가들의 경우에는 발열 3일째에도 진단을 내릴 수 있다고 기술함으로써 조기 진단과 치료의 중요성을 강조하고 있다.

표 2. 가와사키병의 다양한 임상 증상들

심혈관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 심근염, 심막염, 판막 역류, 쇼크</li> <li>» 관상동맥 이상</li> <li>» 관상동맥 외의 중간 크기 혈관의 동맥류</li> <li>» 말초 괴저 (Peripheral gangrene)</li> <li>» 대동맥궁 확장</li> </ul>
호흡기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Peribronchial and interstitial infiltrates on CXR</li> <li>» 폐 결절</li> </ul>
근골격계	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 관절염, 관절통</li> </ul>
위장관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 설사, 구토, 복통</li> <li>» 간염, 황달</li> <li>» 담낭 수종 (Gallbladder hydrups)</li> <li>» 췌장염</li> </ul>
신경계	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 심한 보챔 (Extreme irritability)</li> <li>» 무균성 수막염</li> <li>» 안면신경 마비</li> <li>» 감음신경성 청각손실 (Sensorineural hearing loss)</li> </ul>
비뇨생식기	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 요도염, 요도구염 (meatitis), 음낭 수종</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>» 서혜부 표피탈락성 발진 (Desquamating rash in groin)</li> <li>» 후인두 봉소염 (Retropharyngeal phlegmon)</li> <li>» 전방 포도막염</li> </ul>

불완전 가와사키병 (incomplete Kawasaki Disease)와 비전형 (atypical) 가와사키병은 종종 혼용되어 왔으나, 최근 들어서는 한국과 일본을 중심으로 세계적으로 불완전 가와사키병으로 통일되는 추세이다. 불완전 가와사키병은 5일 이상의 발열과 2-3가지의 주요 임상증상을 보이는 환자에게 가와사키병의 다른 임상 징후, 혈액 검사 소견 등을 종합적으로 고려하고, 감별 진단을 배제한 후 진단할 수 있다. 이를 위해서 가와사키병의 다른 임상 징후들에 대해서 충분히 숙지하는 것이 매우 중요하며 (표2), 감염성 (홍역, 아데노바이러스, 엔테로바이러스 감염, 렙토스피라증 및 리케치아 감염증 등) 및 비감염성 질환 (소아 특발성 관절염, 스티븐-존슨 증후군 등 약물 과민성 반응 및 포도상구균, 연쇄상구균 독성 매개 질환 등)을 포함한 다양한 감별 진단에 대해서도 주의를 기울여야 한다. 불완전 가와사키병의 진단 흐름에 대해서는 2017년 AHA 가이드라인의 정독 및 숙지를 권유한다.

#### 2) 초기 치료 및 불응성 가와사키병의 치료

가와사키병 급성기 치료의 목표는 관상동맥의 염증 반응을 줄이고, 관상동맥 혈전증을 방지하는 것으로 치료의 기간은 고용량 IVIG (2g/kg)를 중등도 용량 (30~50mg/kg, 한국 및 일본 가이드라인)의 아스피린 (AHA 가이드라인에서는 80~100mg/kg의 고용량)과 함께 투여하는 것이다. 치료 받지 않은 환아에 비해 IVIG + 아스피린 치료군이 2주 후 관상동맥합병증 발병 빈도가 24% vs 7%로 현저하게 낮은 것을 포함하여 다양한 연구에서 효과가 입증되었다. IVIG는 발열 10일 이내에는 진단 후 가능한 빨리 투여하는 것이 원칙이며, 발열 10일 이후에 늦게 진단된 경우에는 지속적인 발열, 염증수치의 상승, 관상동맥의 이상 등의 특수한 경우에 IVIG를 투여하는 것이 권고되며 일반적인 투여는 하지 않는다. 고용량 아스피린은 발열이 있는 동안 유지하며, 발열이 소실된 후 약 48시간 후 저용량 아스피린 (3-5mg/kg)로 변경하여 관상동맥 합병증의 여부에 따라 지속 기간 및 병용 요법 여부를 결정한다.

IVIG 불응성 가와사키병의 치료는 명확하게 정립되어 있지는 않으나, IVIG 재치료, IVIG 재치료 + steroid (prednisolone) 치료, Infliximab 등이 가장 흔하게 쓰이며, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Recombinant IL-1 receptor antagonist인 ankaferat 및 methotrexate 등이 2차 약제로

쓰이고 있으나 대부분이 off-label로 사용되고 있음을 유의해야 한다. 자세한 용법은 AHA 가이드라인, 이탈리아 가이드라인 등을 통해 숙지하여야 하겠다.

## 2. 가와사키병 관상동맥 합병증의 치료

### 1) 가와사키병에 합병된 급성 관상동맥혈전 (acute coronary thrombus) 치료 전략

극히 드문 관상동맥류의 파열을 제외한다면, 가와사키병에서 가장 치명적인 합병증은 관상동맥류가 급성 혈전으로 막히는 것으로 심근경색 또는 급사를 유발할 수 있으며, 영아 및 소아에서는 구토, 처짐 또는 과도한 울음, 쇼크 등의 모호한 증상으로 나타날 수 있음을 명심해야 한다. 가와사키병 발병 1-2년 후에 가장 호발하는 것으로 알려져 있으나, 어느 시기에도 나타날 수 있고, 본 증례처럼 치료받지 않은 가와사키병의 드문 첫 증세일 수도 있어 주의를 요한다.

가와사키병에서의 급성 혈전은 드물기에 randomized control trial의 데이터가 없어 성인 죽상경화증 (atherosclerosis) 환자의 급성관상동맥 증후군에서의 치료 전략을 주로 차용하고 있으며, 작은 수의 소아 가와사키병 환자에서의 경험을 추가적으로 활용하고 있는 실정이다. 가와사키병에서 혈관 폐색을 유발하는 급성 관상동맥 혈전의 치료는 경피적 관상동맥중재술 (percutaneous coronary intervention (PCI)) 또는 혈전 용해제 치료이며, AHA 가이드라인에서는 혈전 용해제로 치료해야 하며, 충분히 큰 환자에서는 관상동맥 중재술을 하는 것을 권고하고 있고 JCS 가이드라인에서는 급성 심근경색환자에서 primary PCI를 권고하고 있으며, 여의치 않은 경우에 전신 혈전 용해제 (또는 intracoronary)를 권장하고 있는 차이를 보이고 있으나, 대체로 유사하다. 상세한 mechanical revascularization의 지침과 PCI 및 관상동맥 우회술 (coronary artery bypass graft, CABG)의 적절한 선택에 대해서도 가이드라인을 기준으로 하여, 치료하는 기관의 소아에서의 관상동맥 중재술 경험과 환자의 임상적인 상황을 고려하여 결정하여야 하겠다.

혈전 용해제 중 알테프라제(Alteplase) 용법은 0.1-0.6 (주로 0.5) mg/kg/hr for 6 hour continuous infusion 용법과,

성인 뇌경색 프로토콜에서 따른 0.2mg/kg (max 15mg) IV bolus 0.75mg/kg (max 50 mg) for 30 min 0.5 mg/kg (max 35mg and a total max 100 mg) for 60 min 용법이 권고되고 있다. 우로키나제(Urokinase)의 추천 용량 및 용법에 대해서는 JCS 가이드라인에 기술되어 있다.

Alteplase 투여전 FFP 10-20 mL/kg를 수혈하여 fibrinogen >100 mg/dL를 유지하며, platelets > 50,000/mm<sup>3</sup>을 유지한다. Aspirin 및 low dose heparin을 Alteplase와 함께 투여하면서 출혈성 경향에 대해 주의 깊은 모니터링을 한다 혈전 용해제 투여가 끝나면 Heparin을 권장 용량으로 증량하며, 관상동맥에 대해 추적 영상 검사를 시행한다.

증례 환자의 경우 급성기/아급성기에 발생한 심근경색인 점과 나이를 고려하여 Alteplase 0.5 mg/kg/hr for 6 hour continuous infusion 요법으로 치료하였고 경도의 위장관 출혈 이외에는 특별한 합병증은 없었다. 심장 초음파 및 심장 CT를 통해 우관상동맥의 재관류를 확인하였다. 환아는 타 병원 응급실에서의 적절한 CPR 및 본원에서의 적절한 치료로 2년간의 추적관찰 중으로 신경학적 후유증이 전혀 없이 성장, 발달 중이다. 심초음파 및 추적 심장 CT 촬영결과 관상동맥 혈전의 재발없이, 양측 관상동맥류 및 협착에 대해 이중 항혈소판제 및 항응고제 투여 중이다 (그림 3).

### 2) 관상동맥 합병증의 장기 치료 전략

가와사키병 장기 치료의 목표는 관상동맥류가 있는 환아에서 심근 허혈 및 경색을 예방하는 것이다. 이를 위해서는 정확한 관상동맥병변에 대한 평가가 필요하며 Z-score와 절대적인 수치를 활용하여 분류한다.

AHA 가이드라인에서는 관상동맥의 확장을 토대로 1: No involvement (Z-score <2), 2: Dilation only (2 ≤ Z <2.5), 3: small aneurysm (2.5 ≤ Z <5), 4: Medium aneurysm (5 ≤ Z <10, and absolute diameter <8 mm), 5: Large and giant aneurysm (10 ≤ Z or absolute diameter ≥ 8 mm)로 분류하며 각각을 호전 여부에 따라 세부분류하고 있다.

JCS 가이드라인에서는 병변의 현재 상태를 토대로 1: No

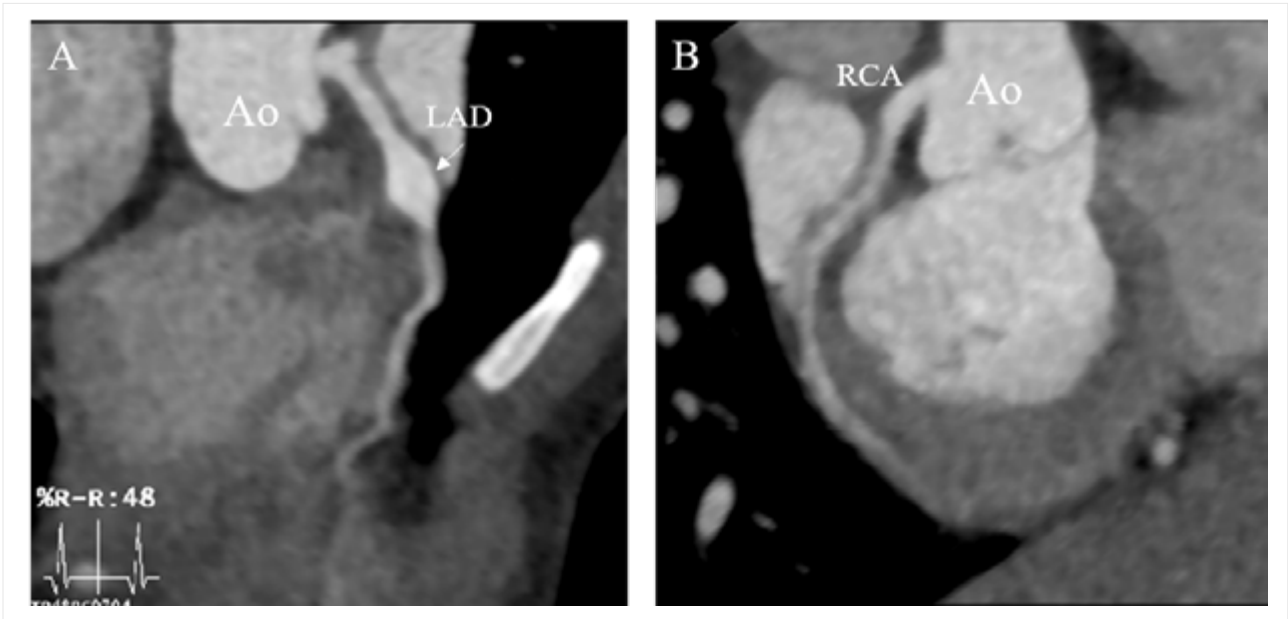


그림 3. 2년 후 심장 CT 추적관찰 검사. 다중 평면 재구성기법으로 재건한 A)좌측 주관상동맥에서 근위부 관상동맥류의 경도 호전이 보이나 중간 부분의 관상동맥류의 악화 및 그 원위부의 급격한 협착소견을 확인할 수 있었다. 향후 원위부의 혈전성 폐쇄에 유의하며 추적 관찰하여야 하겠다. B) 혈전성 폐쇄를 보였던 우관상동맥의 혈류는 혈전 용해제 치료 이후 재관류되어 현재까지 잘 유지중이며, 근위부의 경도의 관상동맥류를 제외하고는 혈관의 크기는 정상화된 것을 확인하였다. 혈관 내 벽의 불규칙성 (irregularity) 등에 대해서 지속적인 추적관찰이 역시 필요하겠다.

dilatation, 2: Transient dilatation, 3: Regression, 4: Remaining coronary aneurysm, 5:Coronary artery stenosis 로 분류하고 있으며, 3,4의 경우에는 초기 관상동맥류의 크기를 토대로, 5의 경우에는 허혈(ischemia) 여부에 따라 세부분류하고 있다. AHA 가이드라인의 경우 여러 곳에서 소개된 바 있어 본 챗터에서는 JCS 가이드라인을 부분 발췌하여 소개하도록 하겠다 (표3).

다소 차이가 있으나, 1-2단계의 경우 아스피린 치료를 하며, 3-5단계의 경우 적절하게 항 혈소판제 치료 (필요시 dual) 및 추가적인 와파린 치료를 하며 경과에 따라 중단하는 것을 권장하고 있다. NOAC은 가와사키병 관상동맥류에서 적응증이 확립되지 않아 권고되고 있지 않다.

중례의 환아의 경우에는 AHA 가이드라인으로는 5.1 Large and giant aneurysm, persistent, JCS 가이드라인으로는 V. Coronary artery stenosis without ischemia로 평가할 수 있어 이중 항혈소판제 요법 및 와파린의 병합요법이 여전히 권고되는 상황이다.

Beta-blocker, Statin, ACE inhibitor 및 ARB 등의 사용에 대해서는 가이드 라인의 세세한 지침과 용법을 참조하고 개개인의 risk-benefit을 고려하여야 하겠다.

### 3. 가와사키병의 관상동맥 외 심장 질환

관상동맥 이상을 제외한 가와사키병에 의한 심장 질환은 심근염, 심막염, 판막 역류 및 가와사키 쇼크 증후군 (Kawasaki Disease Shock Syndrome) 등으로 가와사키병에 대한 일반적인 치료 방침과, 각각의 질환에 대한 일반적인 치료 방침을 따르며 이러한 특수 상황에 따른 특별한 치료 방법이 있는 것은 아니다.

이 중 심근염은 가와사키 병의 초기에 (관상동맥질환 합병 이전에) 일시적으로 나타나고, 대부분 자연적으로 또는 IVIG 치료에 의해 후유증 없이 회복되는 것으로 알려져 있으며, 심근염의 정도와 관상동맥병변의 중증도와는 연관이 없다. 드물지만 중증의 심근염 또는 가와사키 쇼크 증후군에 의해 사망할 수 있어 주의를 요하며 적절한 수액 요법을 동반한 IVIG 치료,

승압제 보조요법이 필요하며, 심실보조장치, 심장 이식 등의 치료가 필요한 경우도 있겠다. 승모판막 역류의 경우 일반적으로 경도의 형태로 나타나며 대대부분 호전되는 편이나, 심근경색의 후유증, 만성적인 염증상태시 심하게 나타날 수 있으며 수술적 치료를 요하는 경우도 있겠다. 대동맥 판막의 경우 대동맥 확장에 의해 발생하는 경도의 형태이나, 오랫동안 계속 유지될 수 있다. 염증 마커와의 연관성은 낮은 것으로 생각된다. 재발성 가와사키 환자에서 심한 대동맥 확장 및 판막 역류가 보고된 바 있으며 대동맥 판막 치환술을 필요로 했다.

가와사키 병에서의 CABG 치료의 적응증을 포함하여, 판막 역류, 좌심실 기능 부전 등 다양한 상황에 대한 수술적 치료의 적응증에 대해서는 일본 JCS 가이드라인에 잘 기술되어 있다.

COVID-19와 관련되어 소아의 경우 감염 되더라도 비교적

경증의 경과를 보이는 것으로 보고 되고 있지만, 팬데믹 시기에 가와사키병의 유병률, 중등도 및 가와사키 쇼크 증후군이 증가되었다는 미국 및 유럽의 관찰도 보고된 바 있어, 극심한 소아 다기관 염증증후군 (multisystem inflammatory syndrome in children)과 overlap되기도 함을 인지해야 한다. 가와사키병의 병인이 명확하게 밝혀지지는 않았으나 감염으로 인해 trigger 되는 부분이 있음은 잘 알려진 사실로 COVID-19 역시 가와사키병을 trigger 할 수도 있지 않을까 하는 부분에 유념하며 진료 현장에 임해야 하겠다.

## 결론

가와사키병은 특징적인 임상 증상과 관상동맥 합병증으로 인해 매우 중요한 질환이다. 증례를 통해 임상에서 흔하게 만나

표 3. 가와사키병 관상동맥 중등도에 따른 장기 치료 방침, JCS 가이드라인

관상동맥 중등도 분류		심전도, 심초음파	부하검사	영상검사 (CT, MRI, CAG)	약물치료	PCI CABG	
I	정상 관상동맥	1,2,6,12개월, 5년, (또는 매년) 5년까지	필요하지 않음	필요하지 않음	필요하지 않음		
	II						일시적 확장
III	급성기 작은 관상동맥류	1년 간격	필요하지 않음	회복기에, 발병 1년째 관상동맥류 호전시 고등학교 졸업시 고려	약물 치료 중단을 고려 필요시 아스피린 또는 statin	필요하지 않음	
	급성기 중간/큰 관상동맥류	6-12개월 간격	3-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 3-5년 간격 고려			
IV	작은 관상동맥류	1년 간격	3-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 3-5년 간격 고려	아스피린에 추가적인 항혈소판제, 와파린 고려 ACEi, ARB 및 statin 고려		
	중간 관상동맥류	6-12개월 간격	3-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 2-5년 간격 고려			
	큰 관상동맥류	6-12개월 간격	2-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 1-5년 간격 고려			
V	협착	6-12개월 간격	허혈이 없는	1-5년 간격 고려	회복기에, 1년 이후 1-5년 간격 고려	위 약물에 추가로 Coronary dilator /anti-anginal drug 고려	협착 정도에 따라
	허혈이 동반된		적절한 때에	매년 고려	적절한 때에		적응증

기 어려운 유아에서의 관상동맥 혈전증의 치료에 대해 짚어 보고 이를 토대로 가와사키병의 관상동맥류의 복잡한 장기 치료전략의 원칙을 이해하여 적절한 치료를 할 수 있도록 하여야 하겠다. *HeartBit*

#### 참고문헌

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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(17):e927-e999.
2. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2020.
3. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian journal of pediatrics*. 2018;44(1):102.
4. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Italian journal of pediatrics*. 2018;44(1):103.
5. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei medical journal*. 2016;57(1):15-21.
6. 안효섭, 신희영, 홍창의 소아과학 12판, 제24장, 결체조직질환, 미래엔 출판사, 2020, p1277-1280