

6개월 이하 영아에서의 가와사키병의 역학적 연구

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실*
 울산대학교 의과대학 소아과학교실†, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실‡
 경희대학교 의과대학 소아과학교실§, 전남대학교 의과대학 소아과학교실||, 계명대학교 의과대학 소아과학교실¶
 경북대학교 의과대학 소아과학교실**, 성균관대학교 의과대학 소아과학교실††, 서울대학교 의과대학 소아과학교실‡‡

박용원 · 한지환* · 박인숙† · 김창휘‡ · 차성호§ · 마재숙||
 이준성* · 권태찬¶ · 이상범** · 김철호 · 이흥재†† · 윤용수‡‡

= Abstract =

Epidemiologic study of Kawasaki disease in 6 months old and younger infants

Yong Won Park, M.D., Ji Whan Han, M.D.*, In Sook Park, M.D.†, Chang Hwi Kim, M.D.‡
 Sung Ho Cha, M.D.§, Jae Sook Ma, M.D.||, Joon Sung Lee, M.D.*, Tae Chan Kwon, M.D.¶
 Sang Bum Lee, M.D.**, Chul Ho Kim, M.D., Heung Jae Lee, M.D.†† and Yong Soo Yun, M.D.‡‡

Department of Pediatrics, College of Medicine : Inje University, Seoul; Catholic University*, Seoul; University of Ulsan†, Seoul;
 Soonchunhyang University‡, Buchun; Kyunghee University§, Seoul; Chonnam National University||, Kwangju; Keimyung University¶, Taegu;
 Kyungpook National University**, Taegu; Sungkyunkwan University††, Seoul; Seoul National University‡‡, Seoul; Korea

Purpose : The aim of this study was to investigate the epidemiologic status of Kawasaki disease (KD) in infants ≤ 6 months of age.

Methods : For the epidemiologic study of KD in Korea, data from 22,674 KD patients were collected from 1997 to 2005 on a 3-year basis by a retrospective survey. From this survey, data of 1,739 KD patients ≤ 6 months of age were analyzed and compared with those of KD patients > 6 months of age.

Results : A total of 1,739 patients ≤ 6 months of age, including 1,088 males and 651 females, represented 7.7% of total KD patients. These subjects included 22 patients aged < 1 month, 171 patients aged 1-2 months, 304 patients aged 2-3 months, 407 patients aged 3-4 months, 372 patients aged 4-5 months, and 463 patients aged 5-6 months. Their mean age of onset was 4.3 months, and the male-to-female ratio was 1.67:1. Incidences of coronary arterial (CA) abnormalities (21.0% versus 18.7%) and CA aneurysms (4.7% versus 3.1%) detected by echocardiography showed differences between patients with KD younger and older than 6 months, respectively.

Conclusion : Comparison of data from KD patients > 6 months old with data from 1,739 KD patients ≤ 6 months old showed significantly higher incidences of CA abnormalities and CA aneurysms in the younger patients. (*Korean J Pediatr* 2008;51:1320-1323)

Key Words : Mucocutaneous lymph node syndrome, Coronary aneurysm, Epidemiology, Infant

서론

가와사키병은 5세 미만의 영유아에서 주로 발생하는 급성 열성질환으로 1967년 Kawasaki¹⁾에 의해 처음 기술된 이후 일본을 비롯한 전세계적으로 많은 예가 보고되고 있으며, 근래에 들어서는 많은 나라에서 소아의 후천성 심장병의 가장 주요한 원인 질환으로 자리 매김 되고 있다.

호발 연령은 6개월-2세 경의 어린 나이지만^{2,3)}, 이와는 달리 6개월 이하의 환아에서는 발병이 상대적으로 적어서 이 시기의 가와사키병에 대한 연구는 매우 드문 상태이다^{4,5)}. 이에 저자

Received : 30 May 2008, Revised : 31 October 2008.

Accepted : 24 November 2008

Address for correspondence : Yong Won Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine Inje University Seoul Paik Hospital, 85 Jeo-dong, 2-ka, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea

Tel : +82.2-2270-0057, Fax : +82.2-2270-0264

Email : yongpw@hanmail.net

This work was supported by the 2005 Inje University research grant

The content of this paper was presented in 57th annual autumn meetings of the Korean Pediatrics Society in Seoul, Korea, 2007

들은 6개월 이하의 영아에서 가와사끼병의 역학적 현황을 알아 보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 조사시기 및 방법

1990년대에 들어 국내에서의 가와사끼병의 발병 현황에 대해 조사하기 위하여, 대한소아심장학회 및 한국 가와사끼병 연구회의 주도로 1991년부터 매 3년마다 전국의 소아과 수련병원을 대상으로 가와사끼병에 대한 역학 조사를 진행해 오고 있다⁶⁻¹⁰⁾. 방식은 설문지를 배포하여 답변을 받는 후향적 방법의 역학 조사를 실시하여 자료를 분석하였으며, 조사문항은 1) 나이, 성별 및 발병연월일, 2) 가족증례 및 재발여부, 3) 심초음파 시행여부 및 소견, 4) 관상동맥 조영술의 시행여부 및 소견, 5) 심근경색과 사망 등의 합병증, 6) 대상병원의 신생아실을 제외한 소아 병동에 입원한 전체 환자 중에서 가와사끼병의 환자가 차지하는 비율 등에 관한 내용이었다.

본 연구에서는 1997년 1월부터 2005년 12월까지 9년간의 세 차례 역학조사⁸⁻¹⁰⁾에서 보고된 총 22,674명의 가와사끼병 환자 중, 발병 시 연령이 6개월 이하이었던 환자 1,739예를 대상으로 역학 및 관상동맥의 병변 소견을 조사하였으며, 동시에 발병 연령이 6개월이 넘는 환자군과의 비교분석을 시행하였다.

두 군간의 남녀비, 가족례, 관상동맥 이상 소견 및 관상동맥류의 발생빈도에 대하여 비교하였으며, 통계 처리는 Chi-square test 및 Fisher's exact test를 사용하였으며 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 정의하였다.

2. 가와사끼병 및 관상동맥 이상의 진단 기준

가와사끼병의 진단은 현재 일반적으로 사용되고 있는 진단 기준에 따라 5일 이상 계속되는 발열, 사지말단의 변화, 부정형 발진, 양측 안구결막의 충혈, 입술 및 입안의 발적 및 경부 림프절 종창의 6가지 소견 중 5가지 이상이 존재하거나 4가지 이하라도 관상동맥류가 있으면 환자로 진단하였다.

심초음파검사를 시행하여 관상동맥의 상태를 판단하였으며, 정상 관상동맥의 내경은 나이에 따른 기준으로 5세 미만인 경우는 3 mm 이하, 5세 이상인 경우에는 4 mm 이하를 정상 범위로¹¹⁾ 인정하였으며, 병원에 따라서는 체중에 따른 기준인, 12.5 kg 미만인 경우 2.5 mm 이하, 12.5 kg에서 27.5 kg까지는 2.5-3.0 mm, 27.5 kg이 넘는 경우는 3-5 mm를 정상으로 하는¹²⁾ 기준을 사용하기도 하였다. 관상동맥의 내경이 위의 정상 내경의 1.5배 이하로 커진 경우는 확장(dilatation), 1.5배 이상으로 커진 경우는 동맥류(aneurysm)로 정의하였다.

결 과

본 연구 기간에 발병한 것으로 조사된 가와사끼병 환자 수는 1997-1999년의 3,862명⁸⁾, 2000-2002년의 9,150명⁹⁾, 2003-2005년의 9,662명¹⁰⁾으로 전체적으로는 총 조사 기간인 9년동안 조사된 총 환아는 22,674명이었으며, 이중 6개월 이하인 환아수는 1,739명으로 전체의 7.7%에 해당되었다.

6개월 이하 환자 중 남아는 1,088예, 여아는 651예가 발병하여 남녀비는 1.67로 이는 6개월이 넘는 환자군의 남녀비인 1.52보다 약간 높은 수치를 보였다. 발병시 환자의 나이는 0-1개월이 22명, 1-2개월은 171명, 2-3개월은 304명, 3-4개월은 407명, 4-5개월은 372명, 5-6개월은 463명의 분포를 보였다(Fig. 1).

형제간의 발병을 의미하는 가족례는 2예로 0.12% (2/1,739)이었으며, 같은 환자에서의 재발은 20예에서 발생하여 1.1% (20/1,739)의 재발률을 보였다.

심에코검사는 1,739예 중 1,678예에서 시행되어 96.5%의 시행율을 보였으며, 검사를 시행했던 1,678예 중 21.0%인 352예에서 관상동맥 이상소견을 나타내었는바, 이를 세부적으로 살펴보면 관상동맥의 확장 소견만 보이는 273예, 관상동맥류만 있었던 34예, 확장 소견과 관상동맥류가 같이 있었던 경우는 45예로, 전체적으로 관상동맥의 확장소견은 318예(19.0%)에서, 관상동맥류는 79예(4.7%)에서 관찰되었다. 심초음파 소견을 남아와 여아로 나누어서 비교해 본 결과, 관상동맥 이상소견과 관상동맥류의 발생빈도는 남아에서는 22.2% (233/1,051)와 5.1% (54/1,051)로 여아의 19.0% (119/627)와 4.0% (25/627)에 비교하여 높은 수치를 보였으나 통계적으로는 의미있는 차이를 발견할 수는 없었다(Table 1).

전체 가와사끼병 환자의 대부분을 차지하는 발병 연령이 6개월을 넘는 환자군과 6개월 이하인 환자군의 남녀비, 가족례, 관상동맥 이상소견 및 관상동맥류의 발생빈도를 비교해보면, 관상동맥 이상소견 및 관상동맥류 발생빈도에서만 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. 즉 발병 연령이 6개월 이하인 환자에서의 21.0%인 관상동맥 이상소견의 발생빈도 및 4.7%인 관상동맥류의 발생빈도는 6개월이 넘는 환자의 발생 빈도인 18.7% 및 3.1%보다 통계적으로 각각 의미있게 높음을 알 수 있었다(Table 2). 6개월

Table 1. Comparison of Echocardiographic Findings between Male and Female Infants 6 Months of Age and Younger

Group	Male	Female	Total
No. of Patients	1,088	651	1,739
Echo (+)	1,051	627	1,678
CA Abnormality (%) [*]	233 (22.2)	119 (19.0)	352 (21.0)
CA Aneurysm (%) [*]	54 (5.1)	25 (4.0)	79 (4.7)

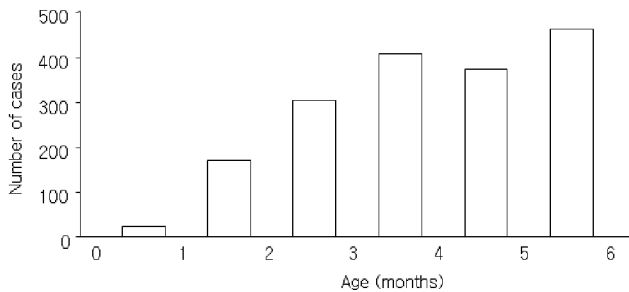
^{*}statistically not significant

Abbreviation : CA, coronary artery

Table 2. Comparison between Two Groups

Group	≤6 months	>6 months	P-value
No. of Patients	1,739	20,935	
Gender Ratio (M/F)	1.67	1.52	NS
Sibling Cases (%)	0.12	0.25	NS
CA Abnormality (%)	21.0	18.7	<0.05
CA Aneurysm (%)	4.7	3.1	<0.05

Abbreviations : CA, coronary artery; NS, not significant

**Fig. 1.** Distribution of age at onset in infants ≤6 months of age.

이하 환자 중 심근경색 및 사망례는 없었다.

고 찰

가와사끼병은 나이 어린 영유아에서 주로 생기는 질환으로, 4세 이하에서 80%가 발생하며, 특히 생후 6개월에서 2세 사이에 호발하여 2세 이하 연령에서의 발생이 전체의 반 정도를 차지한다^{2, 3)}.

국내에서 가장 최근에 실시되었던 2003-2005년의 가와사끼병 역학조사¹⁰⁾ 결과에서도, 5세 이하인 환아가 전체 환자의 87.7%를 차지할 정도로 대부분이 4-5세 이하에서 발생함을 보여준 바 있다. 그렇지만 소아 연령이라도 3개월 이하의 영아¹³⁻¹⁵⁾ 및 8세 이상의 소아에서는 반대로 매우 낮은 발생률을 보이고 있다¹⁶⁾. 우리나라의 경우, 3개월 이하인 경우가 1.8%를 차지한다는 보고가 있으며¹⁷⁾, 8세 이상의 환아는 1.3%로 보고된 바 있다¹⁸⁾. 이 중 나이가 극히 적은 신생아의 경우에는 증례 보고^{13, 14)} 정도만 있을 정도이며, 3개월 이하의 저연령의 발병 또한 드물기는 마찬가지여서, 일본의 경우¹³⁾, 10만 여명의 환아 중 1.7% (1,768/105,755) 정도만이 이 연령에 해당되며 우리나라의 1.8% (71/3,862)와 비슷하였다. 이런 현상에 대한 설명으로는 산모로부터 전달된 수동 면역에 의한 방어 효과와 더불어, 이 연령대 아기의 특성상 대개 집안에서만 있게 되므로 공기 또는 바람에 의해 전달될 미생의 병원체에 대해 노출될 가능성이 낮기 때문일 것으로 생각된다. 하지만 이 연령대에서는 드문 발병과 불완전한 임상 양상으로 인하여 관상동맥 병변의 발생률이 높다고 보고되었다¹⁵⁾.

이와 비슷한 맥락에서 6개월 이하의 환아의 경우에서도 보면,

발병 연령이 6개월이 넘는 환아들에 비하여 상대적으로 낮은 발생률을 보임과 동시에 불완전형 가와사끼병의 비율이 높으며 발병과 더불어 관상동맥 병변도 많이 생긴다고 보고되고 있다^{4, 5, 19)}. 이에 대해 Chang 등은 6개월 이하의 환아와 6개월이 넘는 연령의 환아를 비교해 본 결과, 불완전형의 임상양상을 보이는 경우가 35% 대 12%, 관상동맥 병변을 나타냈던 경우는 65% 대 19%로, 6개월 이하 환아에서 모두 의미있게 높았다고 보고한 바 있다⁵⁾. 전체 발생 중 6개월 이하의 환아가 차지하는 비율은 대략 10% 전후를 점유하는 것으로 생각되며^{4, 5, 19, 20)} 많은 증례를 보유한 일본의 경우²⁰⁾, 11.2% (1,402/12,531)를 보여, 우리의 7.7%보다 다소 높은 비율을 보였다. 이 시기에 불완전형의 가와사끼병이 많은 원인으로는 모체로부터 태반을 통해 넘어온 항체에 의한 초항원(superantigen)의 중화, 이 시기의 빈번한 능동 면역에 의해 생성되는 항체에 의한 교차 반응, 이런 연령의 환아의 미숙한 면역 반응에 의한 혈관염 반응의 악화 등에 기인하지 않을까 생각된다⁵⁾. 그러므로 나이 어린 영아에서 임상 양상은 뚜렷하지 않아도 고열이 지속되는 경우에는 가와사끼병의 가능성을 염두에 두고 진단적 접근을 하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 치명적인 관상동맥 합병증을 일으킬 수 있는 가와사끼병에 있어, 6개월 이하의 소아에서의 역학적 특성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 매 3년 단위로 시행되는 가와사끼병의 국내 역학조사에서, 1997-2005년까지 9년간의 전체 환자 22,674예 중 발병 연령이 6개월 이하인 환자 1,739예를 대상으로 하였다. 조사문항은 1) 나이, 성별 및 발병연월일, 2) 가족증례 및 재발여부, 3) 심초음파 시행여부 및 소견, 4) 관상동맥 조영술의 시행여부 및 소견, 5) 심근경색과 사망 등의 합병증, 6) 대상병원의 신생아실을 제외한 소아 병동에 입원한 전체 환자 중에서 가와사끼병의 환아가 차지하는 비율에 대한 것이었으며, 이를 6개월이 넘는 환자군과 비교분석을 시행하였다.

결 과 : 전체 환자 22,674예 중 7.7%인 1,739예가 6개월 이하로, 0-1개월이 22명, 1-2개월은 171명, 2-3개월은 304명, 3-4개월은 407명, 4-5개월은 372명, 5-6개월은 463명의 분포를 보였다. 평균 연령은 4.3개월이었으며, 남녀비는 1.67이었다. 심에코 검사상 관상동맥류와 관상동맥 이상소견 빈도에 있어 각각 4.7%와 21.0%를 보였는데, 이는 6개월이 넘는 환자에서의 3.1%와 18.7%보다 높은 수치였다.

결 론 : 발병 연령이 6개월이 넘는 환자군과 비교해본 결과, 6개월 이하인 환자군의 관상동맥 이상소견과 관상동맥류의 발생에 있어서 통계적으로 의미 있게 높은 빈도를 나타내었다.

감사의 글

본 연구를 위하여 참여를 해주신 여러 병원의 소아청소년과 선생님들께 감사를 드립니다.

References

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn J Allergy* 1967;16:178-222.
- 2) Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatrics Rev* 1996;17:153-62.
- 3) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Cardiol* 1999;46:313-29.
- 4) 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. *Pediatr Clin North Am* 1986;109:759-63.
- 5) Chang FY, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, Meng CC, Lu JH. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:241-4.
- 6) Yun YS, Kim CH, Kim CH, Tockgo YC, Lee SK, Hong CY. Kawasaki disease in Korea. In: Kato H (ed). *Kawasaki disease*. Elsevier, New York, 1995;30-3.
- 7) Park YW, Kim CH, Park IS, MA JS, Lee SB, Kim CH, et al. Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea, 1994-1996: comparison of previous study in 1991-1993. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:1255-60.
- 8) Park YW, Park IS, Kim CH, MA JS, Lee SB, Kim CH, et al. Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea, 1997-1999: comparison of previous study in 1991-1996. *J Korean Med Sci* 2002;17:453-6.
- 9) Park YW, Han JW, Park IS, Kim CH, Yun YS, Cha SH, et al. Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Korea, 2000-2002. *Pediatr Int* 2005;47:382-7.
- 10) Park YW, Han JW, Park IS, Kim CH, Cha SH, Ma JS, et al. Kawasaki disease in Korea, 2003-2005. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:821-3.
- 11) Research Committee on Kawasaki disease. Report of sub-committee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1984.
- 12) Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-51.
- 13) 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. *Acta Pediatr* 1996;85:995-7.
- 14) Iino M, Shiraishi H, Igarashi H, Honma Y, Momoi MY. Case of Kawasaki disease in NICU. *Pediatr Int* 2003;45:580-2.
- 15) Chuang CH, Hsiao MH, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Kawasaki disease in infants three months of age or younger. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:387-91.
- 16) Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:250-2.
- 17) Sim CE, Park YW, Park IS, Kim CH, Yun YS. Clinical study of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger. *J Korean Pediatr Cardiol* 2003;7:102-5.
- 18) Park YW, Han JW, Park IS, Kim CH, Cha SH, Ma JS, et al. Clinical and epidemiologic study of Kawasaki disease in children 8 years of age and older. *Korean J Pediatr* 2005;48:1139-42.
- 19) Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995;126:524-9.
- 20) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima I, Tachihara S, Oki I, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics* 1998;102:e65.