

가와사키병 및 말단 조직 괴저가 동반된 혈구탐식 증후군 1례

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*

윤화준 · 전고운 · 김황민 · 박석원 · 어 영*

Hemophagocytic Syndrome with Kawasaki Disease and Peripheral Gangrene

Hwa Jun Yun, M.D., Ko Woon Jeon, M.D., Hwang Min Kim, M.D.,
Seok Won Park, M.D. and Young Uh, M.D.*

Department of Pediatrics, and Clinical Pathology*, Yonsei University,
Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

A twenty six months-old boy developed hemophagocytic syndrome during the course of Kawasaki disease. Despite the appropriate treatment modalities for Kawasaki disease, he developed thrombocytopenia, hepatomegaly, high-grade fever, hypertriglyceridemia, peripheral gangrene, and evidence of hemophagocytosis in bone marrow biopsy. Although the course was stormy, he responded well to a combination therapy of corticosteroid and etoposide. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:664-668)

Key Words : Etoposide, Hemophagocytic syndrome, Bone marrow biopsy, Kawasaki disease, Peripheral gangrene

서 론

가와사키병은 급성 열성 질환으로 5일 이상 지속되는 발열, 결막 충혈, 다양한 피부발진, 홍반이나 경성 부종과 같은 손발의 변화, 회복기 손과 발의 낙설, 경부 림프절의 종창, 구순의 균열 및 발적 등을 특징으로 하는 증후군으로서 전신적인 혈관염을 일으키는데, 가장 심각한 합병증은 관상동맥류 후에 발병하는 심근경색이고, 이로 인해 사망하는 경우가 1-2% 보고되고 있다¹⁾. Hicks와 Melish²⁾는 원인균이 검출되지는 않았지만 감염에 의해 발병된다고 주장하였으며, 드물게 가와사키병은 혈구탐식 증후군³⁾과 말단 조직 괴저⁴⁾를 동반하는 예가 보고되고 있다. 저자들은 발병 초기에

발열, 결막 충혈, 입술 홍조, 부정형 발진 등 가와사키병의 전형적인 소견 외에 혈소판 감소증과 중성지방 증가, 골수내 혈구탐식성 조직구 증가 및 말단 조직 괴저를 보이는 가와사키병 및 말단 조직 괴저가 동반된 혈구탐식 증후군 환자 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 조○우, 남아, 26개월

주 소 : 6일 전부터의 고열

현병력 : 평소 건강하던 환아로 내원 6일 전부터 고열과 4일 전부터의 결막 충혈과 입술의 홍조, 부정형 발진으로 입원했다.

이학적 소견 : 입원 당시 체온 38.2℃, 혈압 100/60 mmHg였으며 의식은 명료하였다. 환아는 보채고 아파 보였으며 양측 결막의 충혈, 부정형 발진, 입술의 홍조

접수 : 2001년 10월 29일, 승인 : 2001년 12월 3일
책임저자 : 김황민, 연세의료원 원주기독병원 소아과
Tel : 033)741-1280 Fax : 033)732-6229
E-mail : khm9120@wonju.yonsei.ac.kr

가 있고(Fig. 1), 왼쪽 경부에서 2×2 cm 정도의 림프절과 우측 늑골 하부에서 3 cm 정도의 간이 촉진되었다. 심장 및 폐의 청진 소견은 정상이었다.

검사 소견 : 입원시 혈액 검사에서 백혈구수 7,870/ μ L, 혈색소 8.0 g/dL, 혈소판 83,000/ μ L, 적혈구 침강속도 37 mm/hr이며, 혈청학적 검사상 AST/ALT 71/91 IU/L, C-반응 단백질 21.96 mg/dL, ferritin 463 ng/mL(정상: 7-140 ng/mL), 중성지방 253 mg/dL(정상: 30-86 mg/dL), fibrinogen 107 mg/dL(정상: 125-300 mg/dL), 혈청 알부민 2.0 g/dL이었다. 혈청 Na 130 mEq/L, K 4.7 mEq/L, CO₂ 17.9 mEq/L, BUN/Creatinin 25/0.9 mg/dL이었다. 혈액 및 대변, 소변 배양 검사는 모두 음성이었다. PT 13.3 sec(97.5%), PTT 40.9 sec, FDP 음성, 항혈소판 항체 양성, direct Coomb's 검사는 양성이었다.

임상 경과 : 입원 후 가와사키병을 의심하여 고농도 정맥내 면역글로블린 2 g/kg를 투여했으나, 고열과

혈소판 감소증이 지속되었으며, 3일째에는 혈소판이 83,000/ μ L에서 65,000/ μ L로 감소되었고, 혈청 Na는 130 mEq/L에서 124 mEq/L로 감소되었다. 내원 5일째 양측 경골 원위부 괴저가 발견되어 베타딘 soaking으로 치료했으나, 호전되지 않고 피부 괴저가 진행되었다(Fig. 2). 내원 10일째 실시한 심초음파 검사상 우관상동맥과 좌관상동맥이 각각 15 mm, 35 mm로 커졌고(Fig. 3), 복부 초음파상 간종대와 소량의 복수가 관찰되었다(Fig. 4). 입원 초기 검사상 저나트륨혈증, 중성지방 증가, 간종대 소견이 있으며, 고농도 정맥내 면역글로블린, 항생제 치료에도 호전되지 않아 내원 7일째 실시한 골수 생검상 왕성한 혈구 탐식소견이 관찰됐다(Fig. 5). 본 환아는 임상 소견상 계속되는 고열, 간종대 및 복수가 관찰되고, 혈액 검사상 혈색소 8.0 g/dL, 혈소판 83,000/ μ L, 중성지방 253 mg/dL, fibrinogen 107 mg/dL, 저나트륨혈증, 저알

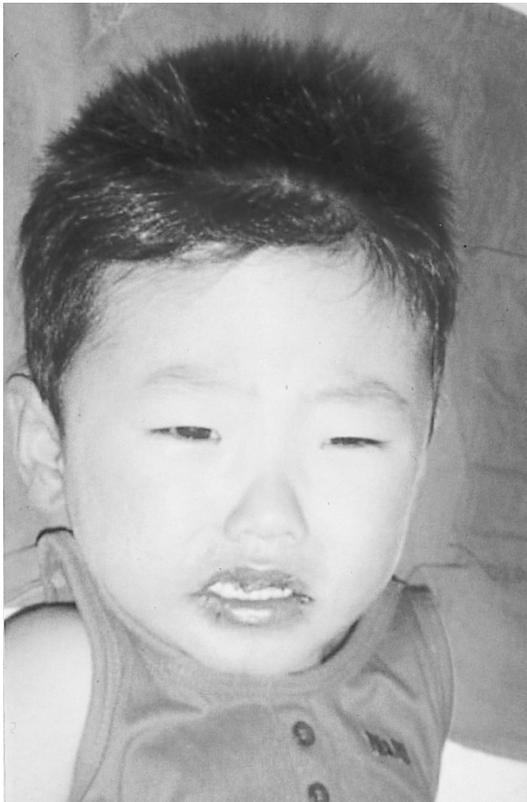


Fig. 1. Face of 26 months-old boy with Kawasaki disease on 7 day after admission. There are bilateral conjunctival injection without exudate, maculopapular skin rash and reddish.



Fig. 2. Severe gangrene occurred to the both distal tibiae.

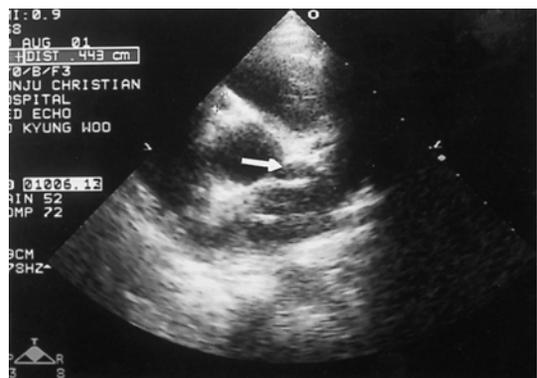


Fig. 3. Echocardiogram showing left coronary artery aneurysm on parasternal short axis view(arrow).

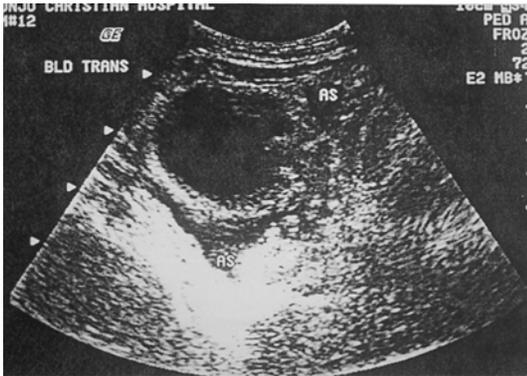


Fig. 4. Sonogram showing fluid collection in pelvic fossa & GB fossa.

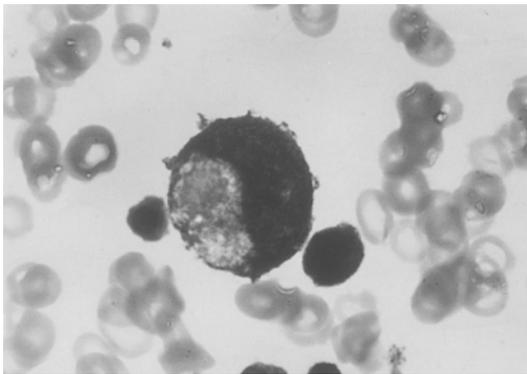


Fig. 5. Bone marrow smear demonstrates macrophages with evidence of hemophagocytosis(Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

부민 혈증을 보이며, 골수 생검상 왕성한 혈구 탐식소견이 관찰되었으므로(Fig. 5), 혈구탐식 증후군 진단 하에 정맥내 면역글로블린, steroid(prednisone 1 mg/kg/day PO for 3 days), etoposide(100 mg/m² IV 2-hour infusions for 3 days)로 치료했다. 치료 후 12일째에 발열이 소실되고, 21일째에 검사소견은 ferritin 88 ng/mL, 중성지방 124 mg/dL, fibrinogen 186 mg/dL로 정상화 되었고, 간종대와 복수도 호전 되었으며, 혈소판은 34일째 검사소견에서 410,000/ μ L로 정상화 되었다.

고 찰

가와사끼병은 1967년 급성 열성 피부 림프절 증후군이라는 병명으로 보고된 이래 많은 연구가 진행되어 왔다. 원인에 대해서는 세균이나 바이러스 등의 감염설

이 대두되었는데, 원인균이 아직 밝혀지지는 않았다²⁾.

가와사끼병을 앓고 있는 환아에서 여러 면역학적 이상소견이 있는 것으로 보고되어 있어, 가와사끼병을 하나의 자가면역성 질환으로 의심하는 보고까지도 있다. 이러한 면역학적 이상소견 중에는 총 T 세포의 감소, T suppressor 세포의 감소, 활성화된 T helper 세포의 증가, 활성화된 B세포의 증가 및 이들 세포에 의한 IgG와 IgM 생성의 증가 등⁵⁾이 있는데 Ueno 등⁶⁾에 의하면 혈청 interleukin-6(IL-6)치도 증가한다고 하였다. 김과 김⁷⁾에 의해서도 IL-6 및 interleukin-2(IL-2)가 증가되어 있다고 보고되었다. 가와사끼병 환아에서 염증성 cytokines 중 IL-1, tumor necrosis factor(TNF), IL-6, IL-8이 증가되며, 가와사끼병 발병 일주내에 발생하는 IL-6, IL-8의 증가는 관상동맥류 발생과 깊은 관계가 있다⁸⁾.

가와사끼병의 진단 기준은 첫째 항생제에 반응하지 않는 5일 이상의 38°C 이상 되는 고열, 둘째 양측 결막 충혈, 셋째 입술과 구강점막의 충혈, 넷째 사지 말단의 경성부종 및 막양나설, 다섯째 부정형 발진, 여섯째 경부 림프절 종창의 6가지 주증상과 혈소판의 증가, 적혈구 침강계수와 C-반응 단백질 및 혈청 AST, 혈청 ALT의 증가 등이다. 6가지 중 5가지 주증상이 있는 경우에는 진단 가능하고, 관상동맥류가 있는 경우에는 주 증상이 5가지가 되지 않더라도 의심할 수 있다⁹⁾. 본 환아에서는 고열, 양측 결막 충혈, 사지 말단의 경성부종, 경부 림프절 종창, 부정형 발진과 C-반응 단백질 증가, AST, ALT 증가를 보이며, 심초음파상 관상동맥류가 발견되어 가와사끼병으로 진단할 수 있었다(Fig. 3).

혈구탐식 증후군은 7일 이상 지속되는 38.5°C 이상의 고열, 혈색소 9 g/dL 이하의 빈혈, 혈소판 100,000/ μ L 이하의 혈소판 감소증, 호중구 1,000/ μ L 이하의 호중구 감소증, 중성지방 2.0 nmol/L 이상, fibrinogen 150 mg/dL 이하 등의 검사소견과, 그밖에 피부 발진, 간 효소증가, 저나트륨 혈증, 림프절의 비대, 부종 등의 증상과 골수, 비장, 간, 림프절 생검에서 혈구탐식 소견이 보이며, 악성 종양의 증거가 없으면 진단이 가능하다. 본 질환은 virus, 세균, 진균 등 및 각종 감염과 동반된 non-Langerhans 세포성 조직구 증식증이며, 과도한 T 세포의 반응에 의해 생긴 cytokine의 증가로 야기된다고 보고 있다¹⁰⁾. 본 환아의 혈청학적 검사에서 EB-Virus, Herpes Virus, 홍

역 바이러스, 거대봉입체바이러스의 IgM이 음성이었으나, 다른 virus 감염여부는 배제할 수 없었다. 혈구탐식 증후군 임상 양상은 지속적인 발열을 동반하며, 혈청 ferritin과 혈청 LDH가 상승하는 것이 보통이다.

혈구탐식 증후군의 병태 생리기전은 cytokine 과다 분비, T 림프구의 기능이상 같은 면역계 결함으로 발생되며, CD4 림프구에서 lymphokine이 분비된 후, cytotoxic T 세포의 과도한 자극으로 interferon gamma(INF- γ)의 생성증가, 탐식세포 자극, TNF 분비가 증가한다고 보고했다¹¹⁾. 혈구탐식 증후군에서 TNF, INF- γ , IL-6 그리고 수용성 IL-2 수용체와 같은 cytokines 생산이 증가되는데¹²⁾, INF- γ /TNF 혈중 농도는 혈구탐식 증후군 임상증상과 밀접한 관계가 있다¹³⁾. 특히, INF- γ 는 질병 활성도를 나타내는 민감한 지표가 된다. 가와사키병과 동반된 혈구탐식 증후군 환자에서 입원시 TNF와 IL-1 혈중농도가 가와사키병 진단에 도움을 주는데, 그 뒤 증가하는 INF- γ /TNF의 혈중 농도는 혈구탐식 증후군에 의한 것으로 분석된다. 이들 cytokine 농도 변화는 가와사키병에서 나타나는 특징적 cytokine의 변화가 혈구탐식 증후군에서 나타나는 cytokine 증가 상태로 변한다는 것을 나타낸다¹⁴⁾.

치료는 네가지 방법으로 소개되고 있다. 첫째는 etoposide 및 다른 약제(prednisolone)와 혼합하는 경우, 두번째는 면역 조절요법으로 anti-thymocyte globulin, IV Immunoglobulin 을 쓰는 경우, 세번째는 prednisolone, vinca alkaloids, cyclophosphamide 를 쓰는 경우, 마지막으로는 골수이식 하는 것이 소개되고 있다. 본 환자에서는 etoposide와 prednisolone 으로 치료 5일 후에 호전되었고, 추적 관찰 중이다.

Hara 등¹⁵⁾은 가와사키병에서 발병 초기에 혈소판 감소를 동반하는 경우가 2.0%이며, 1-2주 후에 정상화됨을 보고했다. 그 후 Krowchuk 등¹⁶⁾은 33개월 된 전형적인 가와사키병을 진단받은 환자에서 발병 7일째 혈소판수가 75,000/mm³까지 감소되었다가 발병 15일째 1,200,000/mm³까지 증가된 예를 보고했다. 김 등¹⁷⁾은 골수 생검상 immature megakaryocyte의 증가를 보이며, 가와사키병이 특발성 혈소판감소증을 동반한 3례를 보고했다. 그러나 본 환자의 골수 생검 소견은 megakaryocyte는 정상이며, 혈구 탐식소견이 관찰됐다. 가와사키병이 간비종대, 고열, ferritin, 중성지방 증가를 보이면서, 드물게 혈구탐식 증후군을 동

반하는 예¹⁸⁾가 보고 된 바가 있으나 국내에서는 본증례가 유일한 것으로 사료된다. Al-Eid 등¹⁹⁾은 가와사키병이 혈구탐식 증후군으로 발전하는 원인에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, 증식된 림프구에서 분비된 과다한 lymphokines에 의한 혈구 탐식작용 증가로 생각되어진다고 보고했다. 또한 본 증례에서는 피부 괴저를 보였는데 이는 최근 Krohn 등⁴⁾이 조직 괴사를 보여 aspirin과 PEG1을 사용 후 호전된 가와사키 환자의 증세와 유사하다. 이들의 조직 괴저는 말초 조직에 분포하는 혈관의 혈전증에 의해 생긴 혈류 공급 장애로 인해 생긴 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 이에 가와사키병 및 말단 조직괴저가 동반된 혈구 탐식증 1례를 보고하는 바이며, 가와사키병 환자가 간비종대, 혈소판 감소를 보이는 경우에는 드물지만 혈구 탐식증의 가능성을 배제할 수 없으므로 확진을 위하여 혈청 중성지방의 측정과 골수 생검을 시행하여야 할 것으로 사료하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. J Pediatr 1975;86:892-8.
- 2) Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome. Pediatr Clin North Am 1986;33:1151-75.
- 3) Kaneko K, Takahashi K, Fujiwara S, Maruyama T, Obinata K. Kawasaki disease followed by hemophagocytic syndrome. Eur J Pediatr 1998;157:610-1.
- 4) Krohn C, Till H, Haraida S, Kurnik K, Boehm R, Grantzow R, et al. Multiple intestinal stenoses and peripheral gangrene: A combination of two rare surgical complications in a child with Kawasaki disease. J Pediatr Surg 2001;36:651-3.
- 5) Leung DY. Immunomodulation by intravenous immune globulin in Kawasaki disease. J Allergy Clin Immunol 1989;84:588-93.
- 6) Ueno Y, Takano N, Kanegane H, Yokoi T, Yachie A, Miyawaki T, et al. The acute phase nature of interleukin 6: studies in Kawasaki disease and other febrile illness. Clin Exp Immunol 1989;76:337-42.
- 7) 김동수, 김금진. Kawasaki병에서 가용성 interleu-

- kin-2 수용체에 관한 연구. 소아과 1992;35:1657-66.
- 8) Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. J Pediatr 1992;121:924-6.
 - 9) 이두봉. 가와사키병을 다시 생각한다. 소아과 1991; 34:151-63.
 - 10) Imashuku S, Ikushima S, Esumi N, Toda S, Saito M. Serum levels of interferon-gamma, cytotoxic factor and soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic syndromes. Leukemia Lymphoma 1991;3:287-92.
 - 11) Ohga S, Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Histiocytic hemophagocytosis in patient with Kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. Eur J Pediatr 1995;154:539-41.
 - 12) Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993;15:92-8.
 - 13) Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. Blood 1989; 73:2128-32.
 - 14) Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, Nagashima T, Kai T, Suda M, et al. Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. Interferon-gamma as a sensitive indicator of disease activity. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993;15:291-8.
 - 15) Hara T, Mizuno Y, Akeda H, Fukushige J, Ueda K, Aoki T, et al. Thrombocytopenia: a complication of Kawasaki disease. Eur J Pediatr 1988;147: 51-3.
 - 16) Krowchuk DP, Kumar ML, Vielhaber MM, Danish EH. Kawasaki disease presenting with thrombocytopenia. Am J Dis Child 1990;144:19-20.
 - 17) 김혜순, 홍영미, 이승주. 급성 발열기 동안 혈소판감소가 동반된 Kawasaki병 3례. 소아과 1995;38: 1686-9.
 - 18) Ohga S, Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Histiocytic haemophagocytosis in patient with Kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. Eur J Pediatr 1995;154:539-41.
 - 19) Al-Eid W, Al-jefri A, Bahabri S, Al-Mayouf S. Hemophagocytosis complicating Kawasaki disease. Pediatr Hematol Oncol 2000;17:323-9.