

가와사키병에서 고빌리루빈혈증의 관련인자에 대한 임상적 고찰

원광대학교 의과대학 소아과학교실

문경희 · 김옥란 · 유승택 · 홍명은 · 이창우 · 최두영 · 오연균 · 김종덕 · 윤향식

Clinical factors causing hyperbilirubinemia in patients with Kawasaki disease

Kyung Hee Moon, M.D., Ok Ran Kim, M.D., Seung Taek Yu, M.D.
Myung Eun Hong, M.D., Chang Woo Lee, M.D., Du Young Choi M.D.
Yeon Kyun Oh M.D., Jong Duk Kim, M.D. and Hyang Suk Yoon, M.D.

Department of Pediatrics, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Purpose : Hyperbilirubinemia, jaundice and gallbladder hydrops are unusual manifestations of Kawasaki disease (KD). In this case, abdominal pain, anorexia and abdominal distension may follow eventually. We reviewed the clinical and laboratory data to investigate the causative factors of hyperbilirubinemia in patients with KD.

Methods : Two-hundred eighty two children diagnosed and hospitalized with KD were identified by searching patients' charts. Cases were included in the study if diagnosed between January 1997 and December 2004. We reviewed clinical data, age, sex, duration from the onset of fever to admission and duration from start of treatment to defervescence. Clinical and laboratory data were compared between normal (A) and hyperbilirubinemia (B) groups.

Results : Thirteen patients (4.6 percent) showed hyperbilirubinemia. In the hyperbilirubinemia group, age and initial ALT value were higher than group A ($P=0.003$, 0.018 respectively). Duration from the onset of fever to admission and age were relative risk factors in hyperbilirubinemia ($P=0.007$, 0.003 respectively) in patients with KD.

Conclusion : Shorter duration from the onset of fever to admission and older age group were relative risk factors of hyperbilirubinemia in patients with KD. (*Korean J Pediatr* 2007;50:52-55)

Key Words : Kawasaki disease, Hyperbilirubinemia

서 론

가와사키병은 병리학적으로 작은 혈관의 혈관염으로써 신체 각 장기에 고루 염증을 일으키는 소아기 질환이다. 피부 점막 뿐 아니라 눈, 구강점막, 손 발바닥, 피부 등에 병변을 일으키고 관상동맥, 담낭, 관절, 뇌수막, 신장, 간 등에도 병변을 일으킨다¹⁻⁴⁾. 호발 연령은 1-5세이나 6개월 미만의 어린 영아에서도 올 수 있고 6세 이상의 학동기에도 나타난다. 이 경우에 간혹 비전

형적인 증세가 나타나곤 한다⁵⁻¹¹⁾.

간과 담낭을 침범하는 경우에는 고빌리루빈혈증과 황달, 담낭 수종 등의 증세가 발견된다. 소아에서 담낭수종의 증상은 급성 복증과 유사하여 장중첩증, 충수돌기염, 간염, 신우신염으로 오진 하는 경우가 있다¹²⁻¹⁵⁾. 이 경우에 복통과 함께 식욕부진, 복부팽 만 등의 증세로 고통을 받을 수 있고, 심한 경우에는 담낭액이 정체되어 담낭기능의 회복까지는 일정기간이 소요되므로 입원 기간도 길어질 수 있다¹²⁾.

따라서, 소아기의 가와사키병에서 간과 담낭의 침범 후에 나타나는 객관적 검사실 소견인 고빌리루빈혈증의 빈도를 알아보고, 입원 당시의 임상적 요인들과 검사 소견들로부터 고빌리루빈 혈증의 초래와 관련된 요인들이 있는지 알아보고자 본 조사를 시행하였다.

접수 : 2006년 5월 25일, 승인 : 2006년 10월 2일
본 논문은 2006년도 원광대학교의 교비 지원에 의해 수행됨.
본 논문은 제 55차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연으로 발표 되었음.
책임저자 : 윤향식, 원광대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Yoon Hyang Suk, M.D.
Tel : 063)850-1099 Fax : 063)853-3670
E-mail : yhs0520@wonkwang.ac.kr

대상 및 방법

1997년 1월부터 2004년 12월까지 만 8년간 원광대학병원 소아과에 입원하여 가와사키병으로 치료받았던 282명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다.

모든 환자에서 입원 당시에 백혈구수와 혈소판, 적혈구 침강속도(ESR), C 반응 단백(CRP), AST, ALT, 총 빌리루빈과 직접형 빌리루빈을 측정하였고 소변검사와 심초음파 검사를 시행하였다. 백혈구수가 15,000/mm³ 이상인 경우를 백혈구 증가로 판정하였고, 총 빌리루빈치(정상치 0.2-1.4 mg/dL)가 1.5 mg/dL 이상일 때를 고빌리루빈혈증으로 정의하였다. 고빌리루빈혈증을 보이는 모든 예에서 복부 초음파를 시행하여 담낭을 검사하였다. 모든 환자에서 초기 항염 치료로 고단위(1-2 g/kg) 정맥용 감마글로부린(Intravenous immunoglobulin: IVIG)과 고단위(50 mg/kg) 아스피린을 투여하였다.

나이와 성별, 발열-입원 기간, 치료-해열 기간, 입원당시의 백혈구수, 혈소판수, ASO, ESR, CRP, AST, ALT치와 무균성 농뇨 등을 빌리루빈치가 정상이었던 군(A)(n=269)과 고빌리루빈혈증군(B)(n=13)으로 나누어 비교분석하였다.

자료처리 및 분석은 Mann-Whitney test와 Fisher's exact test, logistic 회귀분석으로 하였다. 통계적 유의성은 P값이 0.05미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 고빌리루빈혈증 환자에서의 임상 양상

빌리루빈치가 높았던 13례중 7례에서는 복부와 관련된 증상이 없었고 복부 초음파 검사에서도 정상이었다. 나머지 6례에서 복통과 복부 팽만, 식욕감퇴, 소화 장애를 호소하였다. 복부 증상이 나타났던 6례중 3례는 모두 남아로 나이는 각각 6세, 8세, 12세였다. 이들은 입원초기부터 심한 복통과 복부 팽만, 구토, 황달을 보였고 복부 초음파 검사상 간 비대와 담낭의 비후와 확장, 담즙 저류를 보였다.

2. 성별 분포와 임상 및 검사 소견에 따른 고빌리루빈혈증의 발현비율과 대조군과의 비교

남녀 성별에 따른 고빌리루빈혈증의 발현 빈도는 남아에서 고빌리루빈혈증군 76.3%와 정상 빌리루빈군 61.3%, 여아에서 23.1%, 38.7%로 차이가 없었다. 백혈구 증가증이 있었던 경우와 AST/ALT가 동시에 상승한 경우에는 고빌리루빈혈증의 발현 빈도가 더 높았다(P값 각각 0.007, 0.042). 반면에, 무균성 농뇨가 있었던 고빌리루빈혈증군 6례(46.2%)와 정상 빌리루빈군 9례(34.2%)에서는 두 군간에 차이가 없었다.

고빌리루빈혈증군에서 정상 빌리루빈군에 비해 평균연령이 2.3

세로 1.7세보다 높았으며 발열에서 입원까지의 기간이 34.5시간으로 정상 빌리루빈군의 66.8시간보다 더 짧았다. 또, AST, ALT 수치에서도 고빌리루빈혈증군에서 144.5 IU/L로 정상 빌리루빈군의 116.9 IU/L 보다 높았다. 다른 지표인 치료-해열 기간, ESR, CRP, 혈소판수에서는 양 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 고빌리루빈혈증의 발현과 입원당시의 임상 및 검사소견의 영향

입원 당시의 임상적 관련인자들이 고빌리루빈혈증에 영향을 주는가를 회귀분석을 통해 알아본 결과, 나이와 발열-입원 기간이 P값 각각 0.003과 0.007로 고빌리루빈혈증에 영향을 주는 것으로 나타났다. 반면에 치료-해열 기간이나 ASO, 혈소판수, ESR, CRP, AST, ALT치 등은 고빌리루빈혈증의 발현에 영향을 주지 않았다(Table 2).

Table 1. Comparison of Various Laboratory and Clinical Features Between normal and high bilirubin group in 282 Patients with Kawasaki Disease

Features	Normal Bilirubin (n=269)	High Bilirubin (n=13)	P-value
Sex			
Male	165 (61.3)	10 (76.9)	
Female	104 (38.7)	3 (23.1)	0.258
Leukocytosis	125 (46.5)	11 (84.6)	0.007
↑ AST/ALT(both)	90 (33.5)	11 (84.6)	0.042
Pyuria	92 (34.2)	6 (46.2)	0.581
Age(yr)	2.5(1.7)	4.0(2.3)	0.009
Fever-Ad(hr)	123.2(66.8)	82.8(34.5)	0.005
Tx-Deferves(hr)	41.5(41.8)	57.9(72.8)	0.921
Platelet	24.0(17.4)	28.8(6.4)	0.583
ESR	46.9(31.4)	59.4(36.5)	0.221
CRP	102.7(72.6)	118.9(88.3)	0.573
AST	80.4(138.9)	157.3(144.5)	0.000
ALT	105.5(141.9)	226.9(116.9)	0.000

Data are number(%), Abbreviations : Ad, admission; Tx, treatment; Deferves, defervescence

Table 2. Effect of Various Laboratory and Clinical Factors to Hyperbilirubinemia at Admission in 282 Patients with Kawasaki Disease

Factors	B	Odds Ratio	95% CI	P-value
Age(yr)	0.439	1.552	1.160-2.075	0.003
Fever-Ad(hr)	0.021	0.979	0.964-0.994	0.007
Tx-Deferves(hr)	0.003	1.003	0.992-1.015	0.604
Platelet	0.000	1.000	0.996-1.005	0.973
ESR	0.010	1.000	0.989-1.031	0.370
CRP	0.002	1.002	0.995-1.009	0.596
AST	-0.001	0.999	0.994-1.004	0.600
ALT	0.004	1.004	1.000-1.009	0.073

Abbreviations : Ad, admission; Tx, treatment; Deferves, defervescence

고 찰

가와사끼병은 주로 영유아에서 고열과 함께 점막과 피부질환, 입파절 종대가 동반되어 나타나며 현재까지 정확한 병인은 밝혀지지 않았으나, 기저에 감염이 강력히 의심되는 전신성 혈관염으로 1967년 Kawasaki¹⁾에 의해 처음 기술된 뒤로 현재까지 범세계적으로 다양한 인종에서 보고가 지속적으로 이어지고 있다^{16,17)}.

가와사끼병 환자의 대부분에서 5일 이상의 지속되는 발열과 사지말단의 변화, 비정형 피부발진, 양측안구 결막의 충혈, 입술 및 구강의 변화 등을 보이고 경부 입파절 종대는 50% 정도에서 발견된다¹⁸⁾. 그러나, 비정형군에서는 여섯 가지 주증상 중에서 두 가지가 없을 수 있으며 피부발진과 경부 입파절 종대의 발현율이 현저히 낮다는 보고도 있다¹⁹⁾. Joffe 등²⁰⁾은 경부 입파절 종대는 전형적이던 비전형적 형이던 간에 가장 드문 소견이었다고 하였고, 지속적인 발열과 발진, 사지 말단의 낙설이 가장 흔한 소견이었고 그 밖의 진단기준은 조기 진단 면에서는 그 중요성이 떨어지며, 오히려 해열제에도 잘 반응하지 않는 심한 보챔이나 기타의 검사 결과가 도움이 되는 경우가 더 많았다고 하였다.

본 조사에서는 나이가 많은 경우와 발열-입원 기간이 짧은 경우, 즉, 발병일로부터 최단 기간에 입원한 경우에 고빌리루빈혈증의 발현에 영향을 주었는데, 나이에 대한 관련성을 더 알아보기 위해서는 고연령층의 비정형 가와사끼병에 대한 조사가 더 필요하다고 판단된다. 또, 고빌리루빈혈증군에서 정상 빌리루빈군보다 여러 가지 증상이 더 심했을 가능성이 있고, 특히 발병 초기의 급성 복부 증상을 주소로 입원했을 가능성이 있기 때문에 발열-입원기간이 더 짧았다고 보여지나, 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 판단된다.

복부 합병증은 가와사끼병에서 종종 동반되며 특히, 담낭수종이 대표적인 합병증으로 알려져 있다²¹⁻³⁰⁾. 가와사끼병에서의 고빌리루빈혈증은 증상이 없이 지나치는 경우도 있겠으나, 드문 경우에는 담낭 기능 부전이 나타날 수 있다. 본 조사 중 3례에서도 핵의학 검사상 담낭 기능 부전 상태를 보였고 모두에서 심한 복통과 복부팽만, 소화기능 부전, 구토, 황달을 보였다. 이 경우, 항염치료 후에 가와사끼병의 급성기 증상이 모두 없어진 뒤에 수일이 지나서 서서히 회복되었다. Zulian 등¹²⁾의 보고에 의하면 219명의 가와사끼병 환자 중 5세 이상의 10명(4.6%)에서 급성 복통과 복부팽만, 구토, 간 비종대, 황달의 증상이 동반되었다고 하였으며, 복부 증상으로써 복부 팽만과 구토, 설사, 간비대, 황달이 있었다고 하였다. 이 중 일부에서 복강경을 통한 경피적 담관배액술이 시행하여 담즙저류를 치료하였다고 하였는데, 본 조사에서는 복통과 복부 팽만, 소화 기능 장애, 황달이 심했던 3례에서 약 1주일 간의 담낭 기능 부전 시기 이후에는 서서히 자연 완화된으로써 관혈적 치료가 불필요하였다.

이와 같이 복부 증상이 심하게 나타나면 복통과 복부팽만, 식욕부진, 소화기능 장애, 변비 등으로 이어지며, 정상 빌리루빈

환자에 비해 고통을 더 받고 입원기간도 길어질 수 있다. 이 경우에 입원 초기부터 소화기 질환으로 진단하여 간 장질환에 대한 감별수단으로 여러 가지 검사를 시행하게 되며, 시간과 경제의 손실이 클 수 있다³¹⁾. 따라서, 가와사끼병의 주증상을 보이는 환자에서 복통이나 복부팽만, 소화 장애, 황달 등이 보일 때는 먼저 가와사끼병을 의심해봄으로써, 다른 소화기 질환과의 신속한 감별 진단에 도움이 될 수 있다고 본다. Julian 등¹²⁾도 나이가 많은 소아에서 고열과 피부발진, 급성 복통 등이 있을 때는 가와사끼병을 반드시 감별해야 한다고 하였다.

담낭 수종의 경우에 초음파 검사에서는 대개 담낭벽이 두꺼워져 있고 직경이 커져있으며 수종을 형성하고 있다^{32, 33)}. 본 조사에서도 일부에서 두꺼워진 담낭벽과 직경이 커진 담낭 수종을 보였고, 급성 복증을 보였던 3례에서는 수축기능이 전무하여 담낭 저류가 뚜렷하였다. 수축기능은 핵의학 검사로 증명하였고, 약 일주일 후 증상이 완화된 후에 수축기능이 정상으로 회복됨을 확인하였다. 빌리루빈치가 높았던 군에서 백혈구 증가증과 AST/ALT치의 동시 상승폭이 더 컸는데, 이는 급성 수술적 복증을 보인 환자군에서 나타났던 Julian 등¹²⁾의 보고와 유사한 결과였다.

저자들의 경우, 급성 복증의 치료에서 가와사끼병의 급성기 항염치료만으로 회복되었다. 다만, 복부 팽만이나 소화기능 부전이 지속되면 적절한 식이조절과 소화효소제를 투여하여 해결할 수 있었다. 회복기간은 대개 5-7일로 1주일을 넘기지 않았다.

요 약

목적 : 고빌리루빈혈증과 황달, 담낭수종 등은 가와사끼병의 일부에서 발생한다. 이 경우에 복통과 식욕부진, 복부팽만 등이 나타나 입원 기간이 길어질 수도 있다. 가와사끼병 급성기의 임상과정에서 고빌리루빈혈증의 관련인자가 있는가를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1997년 1월부터 2004년 12월까지 만 8년간 원광대학병원 소아과에 입원하여 가와사끼병으로 치료받았던 282명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 나이와 성별, 발열-입원 기간, 치료-해열 기간, 입원 당시의 백혈구수, 혈소판수, ESR, CRP, AST, ALT치와 무균성 농뇨 등을 정상빌리루빈군(A)(n=269)과 고빌리루빈혈증군(B)(n=13)으로 나누어 비교 분석하였다. 통계처리는 Mann-Whitney test와 Fisher's exact test, logistic 회귀분석으로 하였다.

결과 : 13례(4.6%)에서 고빌리루빈혈증을 보였고 B군에서 나이와 ALT치가 높았다(P값 각각 0.003, 0.018). 백혈구 증가증이 있었던 경우와 AST/ALT치가 동시에 상승한 경우에는 고빌리루빈혈증의 발현 빈도가 더 높았다(P값 각각 0.007, 0.042). 짧은 발열-입원 기간과 고연령층이 고빌리루빈혈증에 영향을 주는 요인으로 분석되었다(P값 각각 0.007, 0.003). 반면에 ESR, CRP, 혈소판수, AST, ALT, 무균성 농뇨, 치료-해열 기간 등은

영향을 주지 않았다.

결론 : 소아기의 가와사키병에서 짧은 발열-입원 기간과 고연령층 환자군이 고빌리루빈혈증의 발현에 영향을 주는 인자로 분석되었다.

References

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children: Clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy* 1967;16:178-222.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Yeung RSM. Pathogenesis and treatment of Kawasaki's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:617-23.
- 5) Rowley AH, Gonzales Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987;110:409-13.
- 6) Levy M, Koren G. Atypical KD analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatric Infect Dis J* 1990;9:122-6.
- 7) Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:250-2.
- 8) Chung HS, Lee KY, Han JW, Cha SW, Lee DJ, Whang KT. Clinical analysis and comparison of Kawasaki disease between patients younger than one year of age and those over one year of age. *Korean J Pediatr* 1999;42:936-42.
- 9) Yu YL, Kim DJ, Yum MK, Kim NS, Lee HB. Clinical study of typical and atypical Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 1998;41:237-46.
- 10) Momenah T, Sanatani S, Potts J, Sandor GG, Human DG, Patterson MW. Kawasaki disease in the older child. *Pediatrics* 1998;102:1-5.
- 11) Burns JC, Wiggins JW, Toews WH, Newburger JW, Leung DYM, Wilson H, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109:759-63.
- 12) Zulian F, Falcini F, Zancan L, Martini G, Secchieri S, Luzzatto C, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003;142:731-5.
- 13) Wheeler RA, Najmaldin AS, Soubra M, Griffiths DM, Burge DM, Atwell JD. Surgical presentation of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Br J Surg* 1990;77: 1273-4.
- 14) Nehme AE, Mikhail RA. Kawasaki syndrome. An abdominal crisis. *Am Surg* 1983;49:275-7.
- 15) Wheeler RA, Najmaldin AS, Soubra M, Griffiths DM, Burge DM, Atwell JD. Surgical presentation of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Br J Surg* 1990;77: 1273-4.
- 16) 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.
- 17) Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics* 2003;111:1124-7.
- 18) Melish ME. Kawasaki syndrome: a new infectious disease? *J Infect Dis* 1981;143:317-24.
- 19) Fukushige J, Ueda Y. Incidence and clinical features of in complete Kawasaki Disease. *Proceedings of the Third International Kawasaki Disease Symposium; 1988; Tokyo(Japan). Kawasaki Foundation* 1988:287-9.
- 20) Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated KD in infants-Do we need criteria? *West J Med* 1995;162:322-7.
- 21) Suddleson EA, Reid B, Woolley MM, Takahashi M. Hydrops of the gallbladder in Kawasaki disease. *J Pediatr Surg* 1987; 22:956-9.
- 22) Falcini F, Resti M, Azzari C, Simonini G, Veltroni M, Lionetti P. Acute febrile cholestasis as inaugural manifestation of Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:127-8.
- 23) Hou JW, Chang MH, Wu MH, Lee CY. Kawasaki disease complicated by gallbladder hydrops mimicking acute abdomen: a report of three cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1989;30:52-60.
- 24) Chen WT, Huang SR, Wang JK. Kawasaki disease presenting with hepatitis and prolonged fever: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:174-6.
- 25) Morelli P, Silva A, Colombo B, Valli F. Acute hydrops of the gallbladder in Kawasaki's disease. Presentation of a case diagnosed with echotomography. *Pediatr Med Chir* 1984;6: 443-6.
- 26) Grisoni E, Fisher R, Izant R. Kawasaki syndrome: report of four cases with acute gallbladder hydrops. *J Pediatr Surg* 1984;19:9-11.
- 27) Choi YS, Sharma B. Gallbladder hydrops in mucocutaneous lymph node syndrome. *South Med J* 1989;82:397-8.
- 28) Crankson S, Nazer H, Jacobsson B. Acute hydrops of the gallbladder in childhood. *Eur J Pediatr* 1992;151:318-20.
- 29) Friesen CA, Gamis AS, Riddell LD, Roberts CC, Jackson MA. Bilirubinuria: an early indicator of gallbladder hydrops associated with Kawasaki disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:384-6.
- 30) Grisoni E, Fisher R, Izant R. Kawasaki syndrome: report of four cases with acute gallbladder hydrops. *J Pediatr Surg* 1984;19:9-11.
- 31) Ting EC, Capparelli EV, Billman GF, Lavine JE, Matsubara T, Burns JC. Elevated gamma-glutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:431-2.
- 32) Magilavy DB, Speert DP, Silcer TM, Sullivan DB. Mucocutaneous lymph node syndrome: Report of two cases complicated by gallbladder hydrops and diagnosed by ultrasound. *Pediatrics* 1978;61:699-702.
- 33) Bradford BF, Reid BS, Weinstein BJ, Oh KS, Girdany BR. Ultrasonographic evaluation of the gallbladder in mucocutaneous lymph node syndrome. *Radiology* 1982;142:381-4.