

## 가와사키병과 급성 호흡기 바이러스 감염증의 연관성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 가천의과대학교 의학전문대학원 소아과학교실\*,  
인제대학교 의과대학 소아과학교실†

조은영 · 은병욱\* · 김남희† · 이진아 · 최은화 · 이환종 · 최정연

= Abstract =

### Association between Kawasaki disease and acute respiratory viral infections

Eun Young Cho, M.D., Byung Wook Eun, M.D.\*, Nam Hee Kim, M.D.†, Jina Lee, M.D., Eun Hwa Choi, M.D.,  
Hoan Jong Lee, M.D., and Jung Yun Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea,

Department of Pediatrics\*, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea,

Department of Pediatrics†, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

**Purpose:** The etiology of Kawasaki disease (KD) is still unknown. Recently, an association between human coronavirus NL63 (HCoV-NL63) and KD was implicated. Hence, we attempted to determine the association between KD and acute respiratory viral infections.

**Methods:** Nasopharyngeal aspirate samples were obtained from 54 patients diagnosed with KD at the Seoul National University (SNU) Children's Hospital and SNU-Bundang Hospital between October 2003 and September 2006. Viral diagnoses of 11 respiratory viruses were made using multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR): respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, rhinovirus (RV), parainfluenza viruses (PIVs) 1 and 3, influenza viruses (IFVs) A and B, human metapneumovirus (HMPV), human bocavirus (HBoV), HCoV OC43/229E, and HCoV-NL63. Clinical data were reviewed retrospectively.

**Results:** The median age was 32 months (6 months-10.4 years). Respiratory symptoms were observed in 37 patients (69%). The following respiratory viruses were identified in 12 patients (22%): RV (n=4), PIV-3 (n=2), HBoV (n=2), and adenovirus, RSV, PIV-1, IFV-A, and HCoV-NL63 (n=1). Co-infection with PIV-3 and RV was observed in one patient. Respiratory symptoms were observed in 7 (58.3%) and 30 (71.4%) patients of the virus-positive and virus-negative groups ( $P > 0.05$ ). Response rate to intravenous immunoglobulin administration was 67% (n=8) and 86% (n=36) in the virus-positive and virus-negative groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Respiratory symptoms were commonly observed in KD patients but the association between respiratory viruses and KD were not found. Large multicenter-based investigations are required to confirm the association between acute respiratory viral infections and KD. (Korean J Pediatr 2009;52:1241-1248)

**Key Words:** Kawasaki disease, Respiratory tract infections, Human coronavirus

### 서론

가와사키병은 소아의 급성 전신성혈관염으로, 관상동맥의 변화를 합병할 수 있으며 소아 연령에서 후천성 심질환의 가장 흔한 원인이다<sup>1)</sup>. 1967년 가와사키병이 일본에서 처음으로 보고된 이후<sup>2)</sup> 전 세계적으로 발병이 확인되어 약 40년 동안 원인에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 있으나 아직까지 확실한 병인이 밝혀지지 않았다. 하지만 가와사키병에 대한 역학적 연구에서, 5세 미만의 어린 소아에서 호발하며, 지역에 따른 집단적인 발생을 보인다는 점이 확인되었다<sup>1)</sup>. 또한 바이러스성 호흡기 질환이 유행하는 겨울부터 이른 봄철에 가와사키병이 유행성으로

Received : 29 June 2009, Revised : 14 August 2009

Accepted : 11 September 2009

Address for Correspondence : Eun Hwa Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine  
Seoul National University Bundang Hospital, 166 Gumiro, Bundangu,  
Seongnam, Gyeonggi-do, 463-707, Korea

Tel : +82.31-787-7283, Fax : +82.31-717-7283

E-mail : eunchoi@snu.ac.kr

This study was supported by a grant from The Korean Pediatric Society,  
Wyeth Fund (2005)

발생하는 경향이 있으며, 가와사키병이 발병하기 전에 호흡기 질환을 동반하는 경우가 흔하고, 발열이나 발진 등과 같은 임상 증상이 소아기의 흔한 감염성 질환과 유사하다는 점이 있어, 감염이 가와사키병의 원인일 것이라는 주장이 강하게 제기되고 있다<sup>3)</sup>. 더불어 면역학적 특징으로는 관상동맥과 기도 상피에서 IgA 형질세포의 침윤이 관찰된 바 있어 호흡기를 통해 침입한 감염원에 대한 항원-항체 반응이 가와사키병의 병인론에 관여할 것으로 생각된다<sup>4)</sup>. 최근에는 호흡기 바이러스 중의 하나인 코로나바이러스 NL63에 의한 감염증의 빈도가 가와사키병 환자에서 유의하게 높았다는 연구 결과가 나왔으나<sup>5)</sup>, 그 이후의 연구에서 코로나바이러스 NL63와의 연관성은 명확하지 않은 것으로 보고하였다<sup>6-9)</sup>.

이에 따라, 본 연구에서는 가와사키병 환자의 비인두 흡인물에서 다양한 호흡기 바이러스를 검출하여 호흡기 바이러스 감염증이 가와사키병의 발병과 임상 경과 및 관상동맥 병변의 합병증에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2003년 10월부터 2006년 9월까지 3년 동안 서울대학교 어린이병원 및 분당 서울대학교병원 소아청소년과에 내원하여 가와사키병으로 진단된 15세 이하의 환아를 대상으로 하였다. 본 연구에서 사용한 가와사키병의 진단 기준은 4-5일 이상 발열이 있

으면서, (1) 손발의 변화, (2) 부정형 발진, (3) 양측성 결막 충혈, (4) 입술/입안의 변화, (5) 비화농성 경부림프절 비대 등 5가지 항목 중 4가지 이상이 존재하거나, 상기 5가지 항목 중 2-3가지만 있는 경우라도 심장초음파 검사에서 관상동맥의 이상소견이 관찰된 경우로 하였다<sup>1, 10)</sup>. 또한 상기 5가지 항목 중 2-3가지만 있는 경우라도 다른 질환의 가능성이 없으면서 급성기의 혈액 및 소변 검사 소견이 가와사키병에 합당하며, 증상 발현 후 1-2주 이후에 손발의 막양 낙설이 있었던 불완전형 가와사키병 환자가 일부 포함되었다<sup>10)</sup>.

분당서울대학교병원 연구윤리위원회의 승인(IRB No. B-0502/017-006) 하에 가와사키병 환자로부터 비인두 흡인물을 전향적으로 채취한 54명의 환자를 대상으로 하였다.

**2. 방법**

**1) 검체의 채취 및 처리**

가와사키병으로 의심되는 환자로부터 입원 초기에 환아의 비인두에서 멸균된 흡인용 튜브를 이용하여 비흡인물을 채취하였다. 수집된 검체는 HEp-2 세포 단층에 접종하여 바이러스를 배양하였으며, 나머지는 바이러스 검출까지 -70°C에 보관하였다.

**2) 바이러스 검출**

비인두 흡인물에서 총 11가지 바이러스; 아데노바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자 바이러스 A형 및 B형, 파라인플루엔자 바이러스 1형 및 3형, 라이노바이러스, 메타뉴모바이러스, 보카바이러스, 코로나바이러스 OC43/229E 및 NL63를 다음과 같은 방법으로 검출하였다. 아데노바이러스는 HEp-2 세포

**Table 1.** Primer Sequences for Multiplex Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

Panel	Virus	Sequences (5' → 3')	Target gene	Amplicon size (bps)
1	RSV PIV3	F: ACT AAG TTA GCA GCA GG	Nucleoprotein Matrix protein	230 387
		R: CCT GCG AAG ATT CCT TCA AC		
		F: CTG GGC TTC ATC AGT AGA GA		
		R: TGG CAT TGT GTT CAG TGC TT		
2	HMPV RV	F: CAT GCC CAC TAT AAA AGG TCA G	L gene 5' UTR	171 202
		R: GTC ACC CCA GTC TTT CTT GA		
		F: GCA CTT CTG TTT CCC C		
		R: GGC AGC CAC GCA GGC T		
3	PIV1 IFA IFB	F: TGC AGA CGG CAT ATC TCC TCT GGA	HN Nonstructural protein Nonstructural protein	307 171 489
		R: GGT ATG AGA AAT TAC		
		F: AAG GGC TTT CAC CGA AGA GG		
		R: CCC ATT CTC ATT ACT GCT TC		
		F: GGG ATA TAC GTA ATG TGT TGT		
		R: GCA CTG CCT GCT GTA CAC TT		
4	OC43 NL63	F: GCG CAA AAT AAT GAA TTA ATG CC	Replicase Replicase	550 215
		R: GAC GCA CCA CCA TAT GAA TCC TG		
		F: GCG CTA TGA GGG TGG TTG TAA C		
		R: CGC GCA GTT AAA AGT CCA GAA TTA AC		
5	HBoV	F: GAC CTC TGT AAG TAC TAT TAC	NP1 gene	355
		R: CTC TGT GTT GAC TGA ATA CAG		

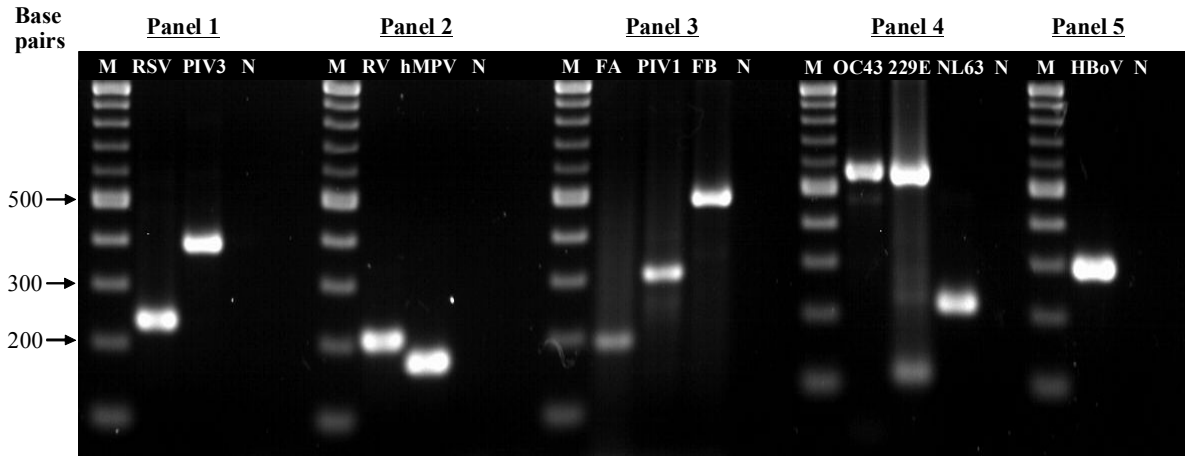


Fig. 1. Respiratory viruses confirmed by multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

에 배양하여 확인하였으며<sup>11)</sup>, 나머지 10가지 바이러스는 5가지 panel의 다중 역전사 중합 효소 반응(Multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction, multiplex RT-PCR)을 이용하여 검출하였다<sup>12)</sup>. Multiplex RT-PCR은  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관되어 있던 검체를 급속히 해빙하여 QIAamp Viral RNA Mini Spin Kit (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)로 RNA를 추출하였으며, random hexamer와 Superscript RT (Invitrogen, Gaithersburg, USA)로 cDNA를 합성하였다. PCR은 바이러스 특이 시발체(Table 1)를 이용하여 1x GeneAmp PCR buffer Gold (Applied Biosystems, Foster City, USA), 2.0 mM  $\text{MgCl}_2$ , 각각의 DNA triphosphate 0.2 mM, primer 20 pmol, AmpliTaq Gold DNA polymerase (Applied Biosystems) 2.5 unit로 DNA engine (MJ Research, Inc, Waltham, USA)에서 시행한 후 ethidium bromide로 염색된 2.0% agarose gel에서 전기영동하여 확인하였다(Fig. 1).

### 3) 환자군의 임상적 특징 분석

가와사키병으로 진단되어 호흡기 바이러스에 대한 검사를 시행한 환자들을 대상으로 의무 기록을 검토하여 환자들의 연령, 발병 시기 및 특히 내원 전 2주 이내 호흡기 증상(기침, 콧물, 가래)의 동반 유무 등의 임상적 특징 및 경과를 분석하였다. 또한 관상동맥의 합병증 여부는 심장초음파 검사 결과를 토대로 하여 연령을 기준으로 한 관상동맥의 확장과 동맥류 유무를 확인하였다. 관상동맥 확장은, Japanese Ministry of Health criteria<sup>13)</sup>에 따라 관상동맥의 내경이 5세 미만의 소아에서 3 mm 이상이거나, 5세 이상의 소아에서 4 mm 이상일 때 확장이 있다고 보았으며, 내경의 크기가 근접 부위보다 1.5배 이상이거나, 내경이 3 mm 미만이라도 혈관벽이 병변이 없는 다른 부위의 혈관벽과 비교하여 명백하게 불규칙할 때는 이상이 있다고 정의하였다. 치료 경과로는 정맥 내 면역글로불린(IVIG) 2 g/kg 1회 치료 이후 발열이 호전되었는지, 2개월 후 관상동맥 병변이 있는지의 여부를 확인하였다. 각각의 항목에 대하여 호흡기 바이러스가 검출된 군

과 검출되지 않은 군에서의 임상 양상과 치료 경과를 분석하였다.

### 4) 통계 분석

자료 분석을 위한 통계 처리는 SPSS Windows version 12.0을 사용하였고, 호흡기 바이러스 검출 유무에 따른 가와사키병 환자들의 임상적 특징과 경과에 대한 차이를 카이제곱 분석을 이용하여 분석하였다.  $P$ 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 일반적 특성

총 54례의 환자 중, 서울대학교병원 어린이병원에서 15례(28%), 분당서울대학교병원에서 39례(72%)가 포함되었다. 남아가 32례로 남녀 성비는 1.45 : 1 이었다. 대상 환자들의 중앙 연령은 32개월(범위 6개월-10.4세)이었으며, 나이에 따른 분포는 5세 미만이 45례로 83%를 차지하였다(Fig. 2). 총 54례 중 가와사키병의 진단 기준을 만족한 환자는 47례(87%)이었으며, 불완전형 가와사키병으로 진단된 환자가 7례(13%) 있었다.

가와사키병이 발병한 월별 분포는 6월에 12례(22%)로 가장 많았으며, 6월과 12월을 중심으로 많이 발병하는 형태를 보였다(Fig. 3). 전체 환자 중 37례(69%)에서 발병 2주 이내에 호흡기 증상이 동반되었는데, 콧물 30례(56%), 기침 27례(50%), 가래 18례(33%)의 빈도순으로 나타났으며, 25례(46%)는 두 가지 이상의 증상을 보였다. 호흡기 증상이 있었던 환자 중 2례에서는 우측 폐야에서 나음이 들려 하기도 감염증이 동반된 경우도 2례 있었으나, 발열과 발진, 림프절비대, 결막충혈 등의 증상이 모두 나타나 가와사키병 진단기준에 부합하였다. 모든 환자들은 정맥 내 면역글로불린(2 g/kg) 치료를 받았고, 정맥 내 면역글로불린

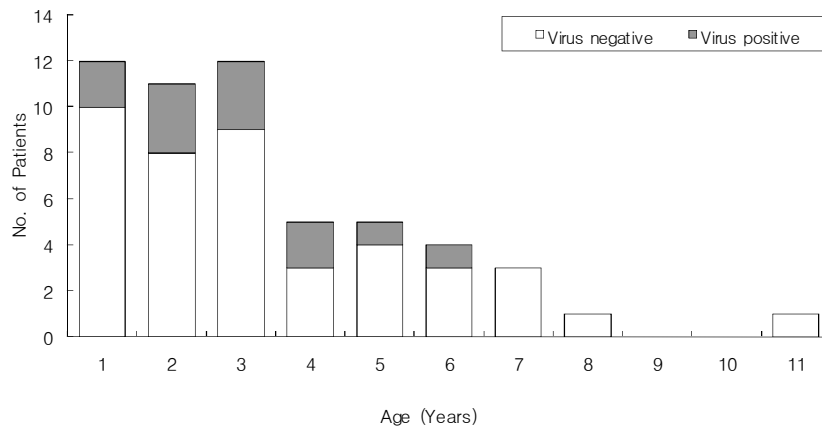


Fig. 2. Age distribution of patients with Kawasaki disease.

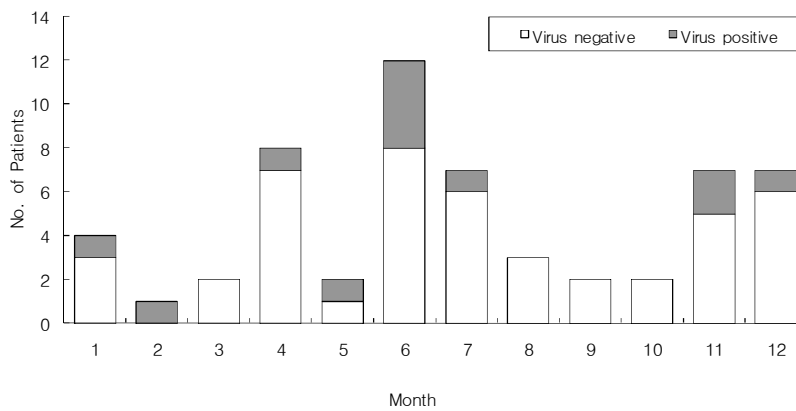


Fig. 3. Monthly distribution of patients with Kawasaki disease and detected viruses.

1회 치료 후 44례(81%)에서 발열이 호전되었다. 진단시 관상동맥 확장이 동반되었던 경우는 16례(30%)에서 관찰되었으며, 2개월 이상 관상동맥 병변이 지속된 경우가 6례(11%)에서 있었으나, 동맥류가 관찰된 환자는 없었다(Table 2).

### 2. 호흡기 바이러스 검출률

총 54례의 호흡기 바이러스 11종에 대한 검출 결과, 12례(22%)에서 양성이었으며, 검출된 바이러스는 라이노바이러스 4례, 파라인플루엔자 바이러스 3형 2례, 보카바이러스 2례, 그리고 아데노바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자 바이러스 A형, 파라인플루엔자 바이러스 1형 및 코로나바이러스 NL63이 각각 1례씩 검출되었다. 이 중 라이노바이러스와 파라인플루엔자 바이러스 3형이 중복 검출된 경우가 1례 있었다(Table 3).

### 3. 바이러스 검출에 따른 임상 양상의 비교

바이러스가 양성으로 검출된 군의 중앙 연령은 30개월(범위 6개월-10.4세)이었으며 남녀 성비는 1.33:1 이었다. 바이러스가

Table 2. Characteristics of 54 Patients with Kawasaki Disease

Parameters	Data*
Sex	
male	32 (59)
female	22 (41)
Age	
median (range)	32 mo (6 mos-10.4 yrs)
<5yr	45 (83)
>5yr	9 (17)
Respiratory symptoms before diagnosis	
present	37 (69)
absent	17 (31)
Response to IVIG 2 g/kg/day	
fever subsided	44 (81)
Coronary artery dilatation	
at diagnosis	16 (30)
after 2 months	6 (11)

\*Data are number (%) of patients, unless otherwise indicated.

**Table 3.** Distribution of the Detected Respiratory Viruses

Virus	No. of positive (%)	Date of detection
Rhinovirus*	4 (33.3)	Nov 2003, Nov 2004, Jun 2005, Feb 2006
Parainfluenza Virus Type 3*	2 (16.7)	Jun 2005 (2 cases)
Human Bocavirus	2 (16.7)	Jun 2005, Jul 2005
Adenovirus	1 ( 8.3)	Jul 2005
Respiratory Syncytial Virus	1 ( 8.3)	Dec 2005
Influenzavirus Type A	1 ( 8.3)	Apr 2006
Parainfluenza Virus Type 1	1 ( 8.3)	Jun 2005
Human Coronavirus NL63	1 ( 8.3)	Jun 2006
Total*	12 (1 co-infection)	

\*Co-infection of rhinovirus and parainfluenza virus type 3 in one patient

**Table 4.** Characteristics of the Patients with Kawasaki Disease, on the Basis of the Positivity of Respiratory Viruses

Clinical outcome	No. of patients (%)			P*
	Positive for respiratory virus (n=12)	Negative for respiratory virus (n=42)	Total (n=54)	
Respiratory symptoms before diagnosis	7 (58.3)	30 (71.4)	37 (68.5)	0.389
Response to IVIG	8 (66.7)	36 (85.7)	44 (81.5)	0.134
Coronary artery dilatation				
at diagnosis	5 (41.7)	11 (26.2)	16 (29.6)	0.300
after 2 months	2 (16.7)	4 ( 9.5)	6 (11.1)	0.487

\*Calculated using Chi-square test

음성이었던 군의 중앙 연령은 35개월(범위 6개월-5.5세)이었으며 남녀 성비는 2:1이었다. 호흡기 증상이 동반된 가와사키병 환자 37례 중 7례(19%)에서 바이러스가 검출되었으며 바이러스 종류는 보카바이러스 2례, 호흡기 세포융합 바이러스 1례, 인플루엔자 바이러스 A형 1례, 파라인플루엔자 바이러스 1형과 3형 각각 1례, 아데노바이러스 1례로 나타났다. 호흡기 증상이 없었던 17례 중에서는 5례(29.4%)에서 바이러스가 검출되었고, 그 중 라이노바이러스 3례, 라이노바이러스와 파라인플루엔자 바이러스 3형의 동시검출이 1례, 코로나바이러스 1례가 있었다. 두 군 간의 바이러스 양성률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.485$ ). 호흡기 바이러스 검출 여부에 따른 임상적 특징의 비교에서, 정맥내 면역글로불린 1회 치료 후 발열이 호전된 경우는 바이러스 양성군이 8례(66.7%), 음성군이 36례(85.7%)로 나타났다. 진단 당시 관상동맥 병변이 있었던 경우는 바이러스 양성군이 5례(41.7%), 음성군이 11례(26.2%)였으며, 관상동맥 병변이 2개월 이상 지속된 경우는 바이러스 양성군이 2례(16.7%), 음성군이 4례(9.5%)이었으나, 모두 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 4).

## 고 찰

본 연구는 가와사키병의 발병에 코로나바이러스 NL63 가 연관된다는 가능성에 대한 최근의 연구<sup>5)</sup>를 배경으로 하여, 가와사

키병으로 진단받은 우리나라 소아를 대상으로 코로나바이러스 NL63 이외의 다양한 호흡기 바이러스를 진단한 연구로, 호흡기 증상의 동반 및 바이러스 검출에 따른 가와사키병의 임상 양상을 비교하였다.

가와사키병은 소아의 가장 흔한 후천성 심질환이며, 특히 우리나라에서는 그 유병률이 5세 이하의 소아에서 연간 105/100,000명에 달하여 세계 2위에 해당하는 중요한 질환<sup>14)</sup>이나 아직까지 확실한 병인이 밝혀지지 않았다. 이에 따라 진단 기준도 임상 징후에 의존하고 있으나, 임상 징후가 빠르게 변화할 수 있기 때문에 진단이 지연되거나 오진될 경우가 있다. 또한, 가와사키병의 치료제로 쓰이고 있는 아스피린과 고용량의 정맥내 면역글로불린의 치료 효과가 완전하지 않아 관상동맥의 이상소견이 치료받은 환자의 5-10%에서 발생할 수 있어 병인론에 기초한 확실한 치료법이 필요한 실정이다<sup>15)</sup>.

현재까지 추정되고 있는 가와사키병의 병인론 중, 가와사키병이 유행성으로 나타나는 역학적인 조건, 지역에 따른 집단 발생, 계절적 유행 및 임상 증상이 소아의 흔한 감염성 질환과 유사하다는 점으로 미루어 볼 때, 감염이 가와사키병의 원인일 것이라는 주장이 강하게 대두되고 있다. 원인 병원체에 대한 연구는 특정 병원체에 대한 배양 검사나 항원, 항체 및 DNA를 검출하는데 집중되었는데, 가와사키병이 *Staphylococcus aureus*나 *Streptococcus pyogenes*에 의한 toxic shock syndrome과 비슷한 양상을 보이는 데 관심을 가지고 이들 두 균주가 분비하는

초항원에 대해서 많은 연구가 이루어졌다<sup>16, 17)</sup>. 그 외에도 *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pseudotuberculosis*, 클라미디아, 아데노바이러스, 파르보바이러스 B19, Epstein Barr 바이러스, *Candida albicans* 등 다양한 병원체와의 연관성이 보고되었다. 그러나, 아직까지 특정한 병원체와의 연관성은 확인된 바 없으며, 일부 병원체는 직접 또는 간접적으로 가와사끼병의 주요 병원인 혈관손상에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>18-24)</sup>.

또한 1979년과 1980년 미국에서의 2회에 걸친 가와사끼병의 유행시기의 연구<sup>25)</sup>에서는 선행하는 호흡기 질환이 가와사끼병 환자의 각각 83%와 56%에서 동반된 반면, 나이, 성별, 인종에 맞게 선정된 대조군에서는 각각 36%와 32%에서 동반되어 호흡기 질환이 가와사끼병의 발병에 기여할 것으로 보고되었던 바 있다. 주로 호흡기 질환은 가와사끼병이 발병하기 전 약 2주 이내에 나타났던 것으로 보고되었다. 이외에도 Rowley 등<sup>4)</sup>은 가와사끼병 환자의 분자생물학적 면역 병인을 연구한 보고에서 혈관뿐 아니라 호흡기에서 IgA 형질세포의 침윤소견을 발견하였고, 이후의 보고<sup>26)</sup>에서는 합성항체를 이용하여 가와사끼병의 병태생리에 관여하는 항원에 대한 염색을 시행한 결과, 기관지 상피 세포와 식세포에서 가와사끼병에 특이한 항원이 발견되는 것을 밝혔다. 이로 인해 가와사끼병을 일으키는 어떤 원인 병원체가 호흡기를 통하여 인체에 침입하여 혈관계에 염증을 발생시킨다는 가설이 제시되었다.

전통적으로 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스 등이 사람의 급성 호흡기 감염증과 관련되어 있다고 알려져 있었는데, 최근 새로운 바이러스들이 특히 급성 하기도 감염증과 관련되어 각광받기 시작하여 라이노바이러스, 메타뉴모바이러스, 코로나바이러스, 보카바이러스 등에 대한 활발한 연구가 이루어지고 있다<sup>12)</sup>. 그 중에서도 SARS와 관련된 SARS-코로나바이러스의 출현으로 코로나바이러스가 새롭게 관심을 받기 시작한 후, 2005년 2월 Esper 등<sup>5)</sup>은 가와사끼병 환자의 호흡기 검체에서 코로나바이러스 NL63의 양성률이 의미 있게 증가된 것을 보고하였는데, 이로 시작되어 많은 연구기관에서 코로나바이러스와 가와사끼병에 대한 관련성의 연구가 시행되었다<sup>6-9)</sup>. 그러나 같은 결과를 재현하지는 못하였는데, Dominguez 등<sup>8)</sup>이 시행한 연구에서는 가와사끼병 환자 26명과 그 대조군 52명에서 모두 각각 7.7%만 코로나바이러스가 검출되었고, Lehmann 등<sup>9)</sup>의 연구에서는 가와사끼병 환자 21명과 대조군 33명에서 코로나바이러스와 보카바이러스 감염에 대한 혈청학적 검사와 PCR을 시행하였으나, 이 연구에서도 두 바이러스와 가와사끼병의 연관성을 밝혀내지 못하였다. 그러나 아직까지 그 외 라이노바이러스, 메타뉴모바이러스 등의 호흡기 바이러스들과 가와사끼병의 관련성에 대한 연구는 없었다.

이번 연구에서는 가와사끼병 환자에서 호흡기 바이러스가 multiplex RT-PCR로 22%에서만 검출되어 가와사끼병과 호흡기 바이러스의 연관성이 높다고 보기 어려운 결과로 나타났다.

또한, 최근에 가와사끼병과의 연관성이 있을 것이라고 알려진 코로나바이러스 NL63가 검출된 경우도 1례에서만 확인되었으며, 다른 바이러스의 경우에도 바이러스 양성률이 특정 바이러스에 높게 나타나는 경향이 없는 것으로 나타났다. 그러나, 기침, 콧물, 가래 등의 호흡기 증상이 가와사끼병 발병 전에 환자의 69%에서 동반되었다는 결과는 호흡기 감염 증상과 가와사끼병의 관련성이 높다는 점을 시사하였다. 비록 본 연구가 가와사끼병과 특정 호흡기 바이러스 감염증과의 연관성이 있다는 결론에 도달하지는 못하였지만, 이전 연구들이 특정 호흡기 바이러스 한 가지만을 대상으로 하여 가와사끼병과의 연관성을 분석하였던 제한점을 극복하고 다양한 호흡기 바이러스들에 의한 최근 또는 급성 감염이 가와사끼병의 발병과 임상 양상에 미치는 영향을 분석하고자 하는 시도로 이루어졌다는 점에서 본 연구의 의의를 찾을 수 있다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 대상 환자수가 54례로 비교적 소규모 연구라는 제한점이 있다. 또한, 가와사끼병을 앓지 않은 정상 소아군에서의 호흡기 바이러스 유병률을 비교하지 않았기 때문에, 호흡기 바이러스 감염증과 가와사끼병의 연관성이 양성으로 나왔을지라도 역학적으로 우연히 두 가지 질병이 함께 나타났을 가능성을 배제하지 못하며, 가와사끼병 환자에서 진단된 바이러스 양성률 22%가 갖는 의미를 정확하게 평가할 수 없는 제한점이 있다. 그러나, 호흡기 증상을 가진 환자들의 multiplex RT-PCR을 통한 바이러스 검출률이 50-60% 이상을 차지하였던 기존의 연구 결과<sup>12)</sup>와, Esper 등<sup>5)</sup>이 가와사끼병과 코로나바이러스 NL63와의 연관성을 밝혔을 때의 바이러스 검출률이 70% 이상이었다는 결과를 토대로, 본 연구에서의 바이러스 검출률은 가와사끼병과의 연관성이 없거나 매우 낮다고 해석하는 것이 타당할 것으로 보인다.

결론적으로 본 연구에서는 가와사끼병으로 진단받은 우리나라 소아를 대상으로 호흡기 증상 및 11가지 호흡기 바이러스 검출 여부에 따른 가와사끼병의 발병 및 임상 양상을 비교한 결과, 가와사끼병과 호흡기 바이러스 감염증 간의 직접적인 연관성을 밝히지는 못하였으나, 향후 더 많은 환자군과 대조군을 포함한 장기적 연구를 통하여 가와사끼병의 병인론을 이해하는데 도움이 되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 가와사끼병은 소아의 후천성 심질환의 가장 흔한 원인이나, 그 원인은 아직 밝혀지지 않았다. 최근 급성 호흡기 감염증의 원인 중 하나인 코로나바이러스(human coronavirus NL63)와 가와사끼병 발병과의 연관성이 제기된 바 있다. 이에 저자들은 급성 호흡기 바이러스 감염증과 가와사끼병의 발병 및 임상적 특징과의 연관성을 연구하고자 하였다.

**방법:** 2003년 10월부터 2006년 9월까지 서울대학교병원과 분당서울대학교병원에서 가와사끼병으로 진단받은 환자 54명으로부터 비인두 흡인물을 채취하여 총 11가지 호흡기 바이러스

(호흡기 세포용합 바이러스, 아데노바이러스, 라이노바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 1형 및 3형, 인플루엔자 바이러스 A형 및 B형, 메타뉴모바이러스, 보카바이러스, 코로나바이러스 OC43/229E 및 NL63)를 바이러스 배양검사 혹은 다중 역전사 증합 효소 반응(multiplex RT-PCR)로 검출하였다. 대상 환자 들의 임상 양상은 후향적으로 검토하였다.

**결 과:** 대상 환자들의 중앙 연령은 32개월(범위 6개월-10.4세)이었으며, 37례(69%)에서 발병 전에 호흡기 증상이 동반되었다. 호흡기 바이러스는 12례(22%)에서 검출되었으며, 라이노 바이러스 4례, 파라인플루엔자 바이러스 3형 2례, 보카바이러스 2례, 그리고 아데노바이러스, 호흡기 세포용합 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 1형, 인플루엔자바이러스 A형, 코로나바이러스 NL63 각각 1례씩 검출되었다. 이 중 파라인플루엔자 바이러스 3형과 라이노바이러스가 중복 검출된 경우가 1례 있었다. 발병 전 호흡기 증상이 동반된 경우는 바이러스 양성군이 7례(58.3%), 음성군이 30례(71.4%)이었고, 정맥내 면역글로불린 1회 치료 후 해결된 경우는 바이러스 양성군이 8례(67%), 음성군이 36례(86%)로 나타났으며, 관상동맥 병변이 2개월 이상 지속된 경우는 바이러스 양성군이 2례(17%), 음성군이 4례(9.5%)이었으나, 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

**결 론:** 본 연구에서는 가와사키병 환자에서 호흡기 증상이 동반되는 경우가 흔하였으나, 특정 호흡기 바이러스와의 인과적 관계는 규명되지 않았다. 본 연구는 소규모 단일기관 연구로서, 향후 대규모 다기관 연구를 통하여 호흡기 바이러스 감염증과 가와사키병의 연관성 및 예후에 미치는 영향이 검토되어야 할 것으로 보인다.

## References

- Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000;106:E27.
- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178-222.
- Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:405-14.
- Rowley AH, Eckerley CA, Jäck HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1997;159:5946-55.
- Esper F, Shapiro E, Weibel C, Ferguson D, Landry M, Kahn J. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;191:499-502.
- Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Lack of association between New Haven coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;192:351-2.
- Shimizu C, Shike H, Baker SC, Garcia F, van der Hoek L, Kuijpers TW, et al. Human coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;192:1767-71.
- Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP, Robinson CC, Holmes KV. Blinded case-control study of the relationship between human coronavirus NL63 and Kawasaki syndrome. *J Infect Dis* 2006;194:1697-701.
- Lehmann C, Klar R, Lindner J, Lindner P, Wolf H, Gerling S. Kawasaki disease lacks association with human coronavirus NL63 and human bocavirus. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:553-4.
- 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.
- Lee JA, Kim NH, Kim SJ, Choi EH, Lee HJ. Rapid identification of human adenovirus types 3 and 7 from respiratory specimens via multiplex type-specific PCR. *J Clin Microbiol* 2005;43:5509-14.
- Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006;43:585-92.
- Research Committee on Kawasaki Disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare 1984.
- 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.
- Cha SH. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:6-16.
- Leung DY, Sullivan KE, Brown-Whitehorn TF, Fehring AP, Allen S, Finkel TH, et al. Association of toxic shock syndrome toxin-secreting and exfoliative toxin-secreting *Staphylococcus aureus* with Kawasaki syndrome complicated by coronary artery disease. *Pediatr Res* 1997;42:268-72.
- Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:298-303.
- Johnson D, Azimi P. Kawasaki disease associated with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and parainfluenza type 3 virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:100.
- Usui D, Ishii Y, Akaike H, Isumi H, Komura H, Kawasaki K, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* type 4a infection meeting the diagnostic criteria for Kawasaki disease complicated by disseminated intravascular coagulation. *Kansenshogaku Zasshi* 2005;79:895-9.
- Khono T, Takase Y, Niki H. *Chlamydia* infections in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:408-10.
- Shike H, Shimizu C, Kanegaye JT, Foley JL, Schnurr DP, Wold LJ, et al. Adenovirus, adeno-associated virus and Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1011-4.
- Nigro G, Zerbini M, Krzysztosfiak A, Gentilomi G, Porcaro MA, Mango T, et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1994;343:1260-1.
- Culora GA, Moore IE. Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms. *J Clin Pathol* 1997;50:161-3.
- Takahashi K, Oharaseki T, Wakayama M, Yokouchi Y, Naoe S,

- Murata H. Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by *Candida albicans* extract—an animal model of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 2004;53:72–7.
- 25) Bell DM, Brink EW, Nitzkin JL, Hall CB, Wulff H, Berkowitz ID, *et al.* Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med* 1981;304:1568–75.
- 26) Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Guzman-Cottrill JA, Chou P, *et al.* Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis* 2004;190:856–65.