가와사키병의 진단과 치료

노 다은 · 권정은 · 김여향

경북대학교 의과대학 경북대학교어린이병원 소아청소년심장과

Diagnosis and management of Kawasaki disease

Da Eun Roh, MD · Jung Eun Kwon, MD · Yeo Hyang Kim, MD

Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Kyungpook National University Children's Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Kawasaki disease, also known as mucocutaneous lymph node syndrome, is a common form of vasculitis in childhood. Among the recent trends in Kawasaki disease, it is notable that the prevalence rate is increasing, and the proportion of “incomplete” Kawasaki disease is also increasing. A delayed diagnosis with prolonged fever can cause complications, such as coronary artery aneurysm and decreased myocardial contractility. These complications might lead to significant morbidity and mortality. Kawasaki disease is diagnosed when the patient meets the principal criteria for clinical symptoms. Following the diagnostic criteria can prevent overdiagnosis but lead to missing of the incomplete form of the disease. Therefore, it is important to accurately understand Kawasaki disease. As the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic continues, concerns about a novel severe Kawasaki-like disease in children related to COVID-19 emerges. Indeed, there have been several reports of Kawasaki-like disease related to COVID-19 in children. Kawasaki disease is no longer rare and is often encountered at hospitals. This paper will provide useful and accurate information on Kawasaki disease.

Key Words: Mucocutaneous lymph node syndrome; Lymphadenopathy; Aspirin; Calmette-Guerin Bacillus vaccine; Intravenous immunoglobulins

서론

가와사키병은 소아의 후천적 심장병 중 가장 높은 빈도를 차지하는 질환으로, 치료하지 않는 경우 관상동맥류 등의 합병증이 생길 수 있어, 빠른 진단과 적절한 초기 치료가 중요하다[1,2]. 가와사키병은 한국, 일본, 타이완과 같은

북동아시아 국가에서 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.

2012-2014년 전국 역학조사에 따르면 우리나라의 가와사키병 발병률은 5세 미만 인구 100,000명당 186.8명으로 발병률이 일본에 이어 두 번째로 높은 것으로 보고되었는데, 주목할 점은 발병률이 지속적으로 증가한다는 점이다[3]. 완전 가와사키병은 5일 이상 지속되는 열과, 다섯 가지 주요 임상증상 기준 중 네 가지 이상을 만족할 경우 진단할 수 있는데, 최근에는 열과 함께 한두 가지의 임상 증상만을 만족하는 불완전 가와사키병이 점차 증가하고 있다[4]. 또한 불완전 가와사키병에서 관상동맥 합병증의 빈도가 더 높은 것으로 알려져 있는데, 진단기준을 만족하지 못해 늦게 진단되고, 늦게 치료가 시작되는 것이 연관되어 있을 것으로 보인다. 한국처럼 가와사키병 발병 빈도가 높은 나라에

Received: May 25, 2020 Accepted: June 26, 2020

Corresponding author: Yeo Hyang Kim
E-mail: kimyhmd@knu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서는, 소아에서 5일 이상 열이 지속되면서 열의 원인이 설명되지 않는 경우 가와사키병을 반드시 고려해야 하며, 새로운 임상증상이 발현되는지 여부를 지속적이고 세밀하게 추적관찰해야 한다.

가와사키병의 진단기준

1. 임상 소견

가와사키병을 확진할 수 있는 검사는 없으며, 가와사키병의 진단은 임상적 진단에 근거한다. 진단은 2017년 미국심장협회(American Heart Association)에서 발표한 가이드라인 및 2014년 일본 가와사키병연구위원회(Kawasaki Disease Research Committee)가 제시한 가이드라인을 토대로 이루어진다[2,5]. 5일 이상 지속되는 열과 다음에 열거된 다섯 가지 진단기준 중 네 가지 이상의 기준을 만족하는 경우 완전형 가와사키병으로 진단할 수 있다. 주요 진단기준 중 네 개를 만족하면서, 이 중 손발 부종이 포함되어 있는 경우라면 4일간의 발열로도 완전형 가와사키병 진단이 가능하다. 그러나, 진단기준을 만족하지 않더라도, 설명되지 않는 발열이 지속되는 경우, 경험 많은 전문가의 판단에 따라 불완전 가와사키병으로 진단할 수 있다[6,7].

1) 발열

열은 매우 높게 오르며, 반복적이고 39℃에서 40℃ 이상이 되기도 한다. 해열제에 큰 호전을 보이지 않는 경우가 많다. 발열 초기에는 다른 감염으로 오인되기 쉬우며, 경험적 항생제를 사용하게 되는 경우가 많은데, 가와사키병은 항생제 치료를 하더라도 발열이 지속되는 것이 특징이다. 대개는 정맥용 면역 글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여를 하고 36시간 이내에 해열이 되며, 36시간 이후에도 발열이 지속되는 경우 면역 글로불린 저항성으로 보고 추가 치료를 하게 된다. 발열 기간이 오래될수록 심장 합병증의 위험성이 증가하기 때문에 급성기에 적절한 진단을 하는 것이 무엇보다 중요하다.

2) 결막 충혈

양측성이며, 비화농성이다. 대개 열이 나고 바로 시작된

다. 눈은 전반적으로 충혈되어 있지만, 안구결막에 가장 흔하게 발생하며 각막 가장자리는 침범하지 않는 것이 특징적이다. 앞포도막염이 동반될 수 있으며, 눈부심은 있으나 통증은 없는 경우가 많다.

3) 입술과 구강 점막의 변화

입술은 발적, 균열, 벗겨짐 및 출혈을 보일 수 있다. 혀는 붉게 보이며, 버섯 유두가 두드러지면서 딸기혀의 양상을 보인다. 구강과 인두 점막의 발적이 흔히 보일 수 있다. 수포나 구강 궤양, 편도 삼출물이 있을 경우 가와사키병이 아닌 다른 병을 시사한다.

4) 손발의 변화

급성기에 손바닥과 발바닥의 홍반과 부종, 경화가 관찰될 수 있다. 손발바닥이 붉거나 때때로 보라색으로 색깔 변화를 보이는데, 이러한 발적은 손목, 발목에서 명확한 경계를 보이면서 손발에만 국한된다. 아급성기에는 손가락과 발가락의 표피탈락이 일어나는데, 가와사키병에 특징적인 소견이다.

5) 피부 발진

모양은 다양하며, 반구진 양상의 발진이 가장 흔하고, 다형홍반 발진, 두드러기 발진, 성홍열 양상의 발진 등 다양한 형태로 나타난다. 발진은 주로 몸통에서 시작되어 사지로 광범위하게 퍼지는데, 사타구니 부위 및 항문주위에 발적 및 표피 탈락이 생길 수 있으며, 이는 가와사키병에 특징적인 소견이다[8].

6) 경부 림프절 비대

주로 한쪽에 발생하지만, 양쪽에 발생하기도 한다. 지름 1.5 cm 이상의 림프절이 진단기준이며, 단단하고 통증을 동반한다. 대부분 비화농성이다. 발병 시 발열과 경부 림프절 비대만 보이는 가와사키병 환자들이 있는데, 이들은 흔히 발병 초기에 세균성 경부 림프절염과 혼동되기 쉽고, 경험적 항생제 치료를 하면서 가와사키병 치료가 늦어지기 쉽다. 발열과 경부 림프절 비대만 보이는 가와사키병 환자는 대체로 발병 연령이 높고 열이 오래 나는 특징이 있으며, 관상동맥 합병증을 동반할 위험이 크기 때문에, 발열과 경부 림프절염을 보이면서 경험적 항생제 치료에 반응을 보이지 않는 경우 반드시 가와사키병을 의심해야 한다[9-12].

2. 진단기준 이외에 중요한 임상 소견

1) *Bacillus Calmette-Guerin* 접종 부위의 변화

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 접종 부위의 변화는 진단기준에 속하지 않지만, 우리나라에서는 흔히 볼 수 있는 증상이다. 발적, 경화가 주된 변화이고, 딱지가 생기기도 한다. BCG 접종부위의 변화는 생후 6개월 내외의 영아 환자에서 가장 많이 발생하고, 이후 연령이 증가하면서 발생률이 감소한다[13]. BCG 접종 부위의 변화는 가와사키병에서 특징적이기 때문에, 영아의 불완전 가와사키병 진단에 도움이 된다[14-17].

2) 심장 소견

급성기에 동반되는 심장 소견은 장기적인 이환율 및 사망률과 관련이 있기 때문에 중요하다. 치료받지 않은 가와사키병 환자의 32-50%에서 관상동맥류와 같은 관상동맥 변화가 발생하였으나[2], IVIG 등으로 치료받은 경우 관상동맥 합병증의 발생은 3-5%로 감소한다[18,19]. 다른 심장 합병증 중에서는 심근염이 가장 흔하며, 판막 역류, 심장막 삼출, 부정맥 등이 발생할 수 있다[20-24]. 유증상 심근염과 부정맥은 흔하지는 않지만, 적절한 치료가 시행되지 않을 경우 매우 치명적일 수 있기 때문에, 진단 당시 저혈압이 있거나 불규칙한 심음이 관찰된 경우에는 반드시 심장 초음파로 심기능을 평가하고, 심전도로 부정맥의 종류를 분석해야 한다.

3) 비 심장 소견

7.5-30%에서 관절염이 발생한다고 보고되어 있는데, 주로 무릎, 발목, 고관절과 같은 큰 관절에 잘 생긴다[25]. 가와사키병 환자는 흔히 복통, 구토, 설사와 같은 소화기 증상 및 황달, 간수치 상승, 담낭 수종 등이 생길 수 있다[26-30]. 대식세포 활성화 증후군 또는 2차성 혈구탐식성 림프조직구성종이 드물게 발생할 수 있다[31-35].

3. 진단검사 소견

검사 소견은 비특이적이지만, 불완전 가와사키병의 진단에 도움이 될 수 있다. 급성기에는 빈혈을 보일 수 있고, 백혈구 증가가 전형적인데 주로 과립구의 증가를 보인다. 백혈구 감소나 림프구 증가는 다른 진단의 가능성을 시사한다. 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)

및 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP) 등 급성기 반응물질이 증가할 수 있는데, ESR과 CRP의 변화 추이가 서로 일치하지 않을 수도 있다는 점과 IVIG 투여 이후에는 ESR이 증가하는 점을 반드시 상기해야 한다. ESR은 IVIG 투여 직후부터 상승하기 시작하여, 투여 후 약 7일까지는 상승한 상태로 유지되며, 투여 한달 이내 정상화된다[36,37]. 회복기에는 혈소판 증가증이 특징적으로 생기는데, 발병 3주에 정점에 이르며 발병 후 4-6주에 대부분 정상화된다[2].

혈청 아미노전달효소의 상승, 고빌리루빈혈증, 저알부민혈증이 생길 수 있다. 약 1/3의 환자에서 무균성 농뇨가 보일 수 있으며, 뇌척수액 검사에서는 백혈구 증가증이 관찰될 수 있다. 가와사키병에서 2차성 혈구탐식성 림프조직구성종 또는 대식세포 활성화 증후군이 합병되는 경우가 있기 때문에, 혈청 페리틴, 피브리노겐(fibrinogen) 등을 함께 검사하는 것이 도움이 된다[31,34].

4. 불완전 가와사키병의 진단

최근에는 임상 소견이 진단기준을 만족하지 않는 불완전 가와사키병이 증가하고 있는데, 완전형 가와사키병에 비해 1세 미만의 영아에서 호발하며, 관상동맥 합병증이 동반될 가능성이 더 높다. 불완전 가와사키병은 5일 이상 지속되는 열과, 임상 증상 중 네 개 미만을 만족하는 경우이지만, 경험 많은 전문가는 열과 함께 임상 증상 중 한두 개만 만족하는 경우에도 진단할 수 있다. 따라서 가능성이 있는 환자를 의심하는 것이 중요하고, 의심되는 환자는 짧은 간격으로 발열 추이를 확인하고 혈액검사를 추적관찰하는 것이 진단에 도움이 된다.

가와사키병의 급성기 치료

1. IVIG

IVIG의 작용기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. IVIG는 전신적인 항염증 작용을 나타내는데, 사이토카인(cytokine) 생성의 조절 또는 독소의 중화 등 다양한 기전으로 작용할 것으로 생각된다. IVIG는 2 g/kg의 용량을 10시

간에서 12시간에 걸쳐서 일회 주입한다. IVIG는 가능하면 발병 10일 이내에 투여하도록 권고하고 있지만, 발병 10일 이후에도 발열이 지속되거나 ESR, CRP의 상승 등 전신 염증이 진행되고 있다는 근거가 있다면 투여할 수 있다[2,38]. IVIG는 혈장에서 분리된 생물학적 제제이기 때문에, 부작용이 생길 수 있는데, 자가면역 용혈 빈혈[39-41], 무균성 수막염[42,43] 등에 대한 보고가 많으므로 이와 관련된 임상 경과를 주의깊게 관찰해야 한다. 고용량 IVIG 투여 후 11개월간은 수두, 홍역 예방접종 등의 생백신 접종을 하지 않도록 한다.

2. 아스피린

아스피린(acetylsalicylic acid)은 IVIG와 함께 급성기 가와사키병의 일차 치료이다. 아스피린은 용량에 따라 다른 효과를 보이는데, 고용량에서는 항염증 효과를 나타내고 저용량에서는 항혈소판 효과를 나타낸다. 가와사키병의 급성기에는 항염증 효과를 위해 아스피린을 사용하는데, 나라마다 사용하는 아스피린의 용량은 다르다. 미국에서는 80-100 mg/kg/day의 고용량을 사용하고, 일본과 서유럽에서는 30-50 mg/kg/day의 중간 용량을 사용하고 있으며, 어느 용법이 더 좋은지에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다[2,44]. 수두나 인플루엔자 감염이 있는 환자가 고용량 아스피린을 복용할 경우 라이증후군(Reye syndrome)과 같은 치명적인 합병증 가능성이 있기 때문에, 수두 또는 독감의 계절적, 지역적 유행이 있을 경우 가와사키병 치료를 위해 고용량 아스피린을 사용할 경우 더욱 주의를 기해야 한다[45,46]. 고용량 아스피린 사용기간은 의료기관마다 다양하다. 많은 수의 기관에서 해열 후 48-72시간까지 사용하며, 이후 3-5 mg/kg/day의 저용량을 6-8주간 사용하고, 관상동맥 이상이 동반된 경우에는 더 오랜 기간 저용량 아스피린을 복용한다. 장기간 아스피린을 복용하는 환자에게는 매년 인플루엔자 예방접종을 해야 한다.

3. 이외의 초기 치료

IVIG, 아스피린 외에도 스테로이드, infliximab, etanercept 등을 가와사키병에서 초기 치료로 고려할 수는 있으나,

현재 가와사키병에서 초기 치료의 이들의 역할은 명확하지 않다. 가와사키병의 초기 치료로 IVIG, 아스피린을 사용하면서 프레드니솔론(prednisolone, 2 mg/kg/day)을 병합 투여할 경우, 관상동맥 합병증의 발생을 의미있게 줄일 수 있다는 보고가 있으나 아직 일차 치료로 정립되어 있지는 않다[2,47,48].

4. IVIG에 저항성을 보이는 환자의 치료

IVIG 투여 종료 후 36시간 이상 발열이 지속되거나 발열이 다시 발생할 경우 IVIG에 저항성을 가지는 것으로 판단한다. 가와사키병의 초기 치료를 받은 환자의 약 10-20%가 IVIG에 저항성을 가지며, 이들은 관상동맥 합병증의 위험성이 높다고 알려져 있다[49]. IVIG 저항성을 보이는 환자는 계속 증가하는 추세에 있기 때문에, IVIG 저항성 가와사키병 치료에 대한 관심이 높아지고 있다[49,50]. 어떤 환자가 IVIG 저항성을 보일지 예측하는 것이 중요한 문제로 대두되면서, 진단 당시 환자의 임상적 증상, 진단검사 결과 등 IVIG 저항성과 관련된 지표들을 점수화하여, IVIG 저항성이 높을 것으로 예측되는 환자에게 초기에 강력한 치료를 함으로써 관상동맥 합병증을 낮추려는 연구가 계속 시도되고 있다[51].

1) IVIG 재투여

IVIG가 용량 반응 효과를 가진다는 이론적 근거 하에 많은 전문가들이 IVIG 2 g/kg 재투여를 권고한다.

2) 스테로이드

IVIG 저항성 환자에게는 정맥용 메틸프레드니솔론 펄스 요법(30 mg/kg/dose, 일회 투여)을 3일간 시행한다. 2017년 보고된 코크란 리뷰에서 IVIG에 저항성을 보이는 환자에게 스테로이드를 투여할 경우, 증상의 호전과 관상동맥 합병증 감소의 효과가 있음이 확인되었지만[52], 스테로이드가 관상동맥 합병증의 위험성을 의미있게 낮추지 못한다는 보고도 있다. IVIG 초기 치료에 저항성을 보이는 환자의 이차 치료로서 IVIG 재투여와 스테로이드 펄스 요법을 비교할 때, 스테로이드 펄스 요법을 받은 환자군이 IVIG 재투여군보다 해열이 더 빨리 되는 결과를 보였지만[53], 아직 두 방법 중 무엇이 효과적인지에 대해서는 확립된 바가 없다.

3) Infliximab

종양괴사인자 알파에 대한 단클론항체인 infliximab은 IVIG 저항성을 보이는 환자에서 사용할 수 있다[54]. 5 mg/kg의 용량을 2시간 이상 정맥투여하며, 일회 투여한다. infliximab을 일회만 투여 시 안면홍조나 호흡곤란 등의 증상이 생길 수 있으며, 잠복 결핵의 재활성화나 세균성 패혈증이 합병증으로 생길 수 있지만, IVIG 저항성 가와사키병에서는 infliximab일회만 투여하기 때문에 대부분의 환자들이 심각한 합병증 없이 치료를 잘 견딘다. 2019년 국내에서 시행한 다기관 연구에서는 IVIG 저항성 환자에서 infliximab의 조기 사용이 관상동맥 합병증을 줄이는데 효과가 있었다고 보고되었다[55].

4) 그 외의 치료

다른 혈관염에서 시도해 본 치료경험을 바탕으로, IVIG 저항성 가와사키병에 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 메토틱렉세이트(methotrexate), 사이클로스포린A(cyclosporine A) 등의 제재를 사용한 연구는 있으나, 관상동맥 합병증의 발생을 감소시키지는 않는 것으로 알려져 있으며, 이들 약제의 세포독성 부작용을 주의해야 한다. 이외에도 혈장 교환 등을 고려할 수도 있다.

예후 및 재발, 퇴원 후 관리

IVIG 치료를 받은 경우 가와사키병으로 인한 사망은 0.1~0.3%로 낮다. 장기 이환율은 동반된 관상동맥 합병증의 정도에 따라 달라지기 때문에[56,57], 관상동맥 합병증 정도에 따라 환자를 단계별로 나누어서 각 단계에 맞는 추적 관찰과 관리를 해야 한다. 미국심장학회에서는 각 단계에 따라 항혈소판제의 사용, 항응고제 사용, 베타 차단제와 같은 내과적 치료 및 신체활동 등에 대한 추적관찰 사항을 각각 나누어서 권고하고 있다.

급성기와 아급성기에 관상동맥 합병증이 없었던 환자는 10년 이상의 장기 추적조사에서 대개 특별한 이상 없이 지낸다[58]. 전체적으로, 동맥류의 50% 정도는 발병 1~2년 내에 회복되는 데, 초기 크기가 작을수록 호전되기 쉽다. 크기가

큰 거대 동맥류일수록 자연적으로 회복이 잘 되지 않고, 혈전이나 협착으로 인한 심근 허혈의 위험이 크다. 동맥류 내의 근내막 증식 때문에 협착이 생길수도 있고, 동맥류 내의 느린 혈류로 인한 혈전 형성으로 협착이 발생할 수도 있다. 동맥류의 혈전 형성으로 인한 심근 경색이 가와사키병 사망의 주된 원인이다. 가와사키병의 재발률은 1~3% 정도로 보고되는데, 발병 후 첫 1년 이내에 재발률이 높다[59].

코로나바이러스감염증-19와 가와사키병

가와사키병은 아직까지 정확한 발병원인이 밝혀지지 않았으며, 유전적인 감수성을 가진 사람이 어떤 병원체에 감염되었을 때 과도한 면역반응이 일어나면서 발생한다고 생각되지만, 아직 특정 감염과의 관련성이 밝혀진 것은 없다. 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)의 전 세계적 대유행 시대가 되면서, 서유럽에서 가와사키병과 유사한 반응을 보이는 COVID-19 소아 환자가 많아지게 됨에 따라, 각국의 질병관리센터 및 관련 학회에서 이와 관련된 증례 보고를 모집하고 있는 중이다. Verdoni 등[60]은 *Lancet*에 COVID-19이 유행하는 이탈리아 지역의 소아 환자를 대상으로 Kawasaki-like disease outbreak를 보고하였다. 2015년부터 2020년 2월까지 COVID-19 유행 전 시기와 2020년 2월부터 2020년 4월까지 COVID-19 유행 시기를 비교하였을 때, COVID-19 유행 시 가와사키병 발병률이 30배 가량 증가했으며, 이들은 나이가 더 많고, 심장 합병증을 더 많이 보이며, 면역 글로불린 저항성을 보여 추가 치료를 한 환자의 비율이 높았다. 또한 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 및 혈청 페리틴의 증가를 보이는 환자들이 많았다. 임상적으로 경과가 심각하고 면역 글로불린 치료에 저항성을 보여 스테로이드 치료까지 필요한 환자가 많았는데, 대식세포 활성화 증후군 또는 독성 쇼크 증후군과 유사한 경과를 보이는 환자가 많았다고 보고하였다. SARS-CoV-2로 인한 전염증성 반응이 여러 계통에 합병증을 일으킬 수 있음은 성인에서 이미 많은 수가 보고되었다. SARS-CoV-2로 인한 전신 염증반응 때문에 가와사키병 또는 가와사키

병과 유사한 열성 질환이 발생하는 것이 아닐까 추측된다. COVID-19과 가와사키병의 구체적인 관련성은 아직 정확히 밝혀지지 않았지만, 가와사키병과 유사한 열성 질환의 임상 양상을 보이는 환자를 이전보다 더 주의깊게 진단하고 지속적인 추적관찰을 해야 하는 것은 분명하다[61–63].

결론

가와사키병은 정확한 원인이 밝혀지지 않은 급성 열성 혈관염으로, 최근 들어 유병률이 증가하고 있으며 전형적인 진단기준에 만족하지 않는 불완전 가와사키병의 비율이 높아지고 있는 추세이다. 가와사키병은 오로지 임상 증상에 근거하여 진단을 하기 때문에 질환에 대한 정확한 이해가 무엇보다 중요하다. 가와사키병의 급성기에 전신 염증 반응을 얼마나 잘 조절하느냐에 따라 관상동맥 합병증 여부가 결정되며, 장기 이환률, 사망률에도 영향을 주게 된다. 따라서 질환에 대해 정확히 이해하고 진단 기준에 만족하지 않더라도 의심하고 꾸준히 추적 관찰하는 것과 조기에 치료를 시작하는 것이 무엇보다 중요하다.

찾아보기말: 점막 피부 림프절 증후군; 림프절병증; 아스피린; BCG 백신; 정맥 내 면역글로불린

ORCID

Da Eun Roh, <https://orcid.org/0000-0001-8932-2505>

Jung Eun Kwon, <https://orcid.org/0000-0001-6608-3089>

Yeo Hyang Kim, <http://orcid.org/0000-0002-1631-574X>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgement

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (Ministry of Science and ICT, MSIT) (No. 2018R1A2B6002810).

References

1. Ishii M, Ebato T, Kato H. History and future of treatment for acute stage Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2020;50:112-119.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-e999.
3. Kim GB, Park S, Eun LY, Han JW, Lee SY, Yoon KL, Yu JJ, Choi JW, Lee KY. Epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in South Korea, 2012-2014. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:482-485.
4. Ghelani SJ, Sable C, Wiedermann BL, Spurney CF. Increased incidence of incomplete Kawasaki disease at a pediatric hospital after publication of the 2004 American Heart Association guidelines. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1097-1103.
5. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int* 2014;56:135-158.
6. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2014;17:597-600.
7. Singh S, Jindal AK, Piloni RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21:36-44.
8. Wang S, Best BM, Burns JC. Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:538-539.
9. Jun WY, Ann YK, Kim JY, Son JS, Kim SJ, Yang HS, Bae SH, Chung S, Kim KS. Kawasaki disease with fever and cervical lymphadenopathy as the sole initial presentation. *Korean Circ J* 2017;47:107-114.
10. Kim JO, Kim YH, Hyun MC. Comparison between Kawasaki disease with lymph-node-first presentation and Kawasaki disease without cervical lymphadenopathy. *Korean J Pediatr* 2016;59:54-58.
11. Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, Salgado A, Shimizu C, Kruk P, Hauschildt J, Sun X, Jain S, Burns JC. Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr* 2013;162:1259-1263.
12. Hung MC, Wu KG, Hwang B, Lee PC, Meng CC. Kawasaki disease resembling a retropharyngeal abscess--case report and literature review. *Int J Cardiol* 2007;115:e94-e96.
13. Park SH, Yu JJ, You J, Kim MJ, Shin EJ, Jun HO, Baek JS, Kim YH, Ko JK. Clinical significance of the Bacille Calmette-Guerin site reaction in Kawasaki disease patients aged less than 18 months. *Pediatric Infect Vaccine* 2018;25:148-155.

14. Rezai MS, Shahmohammadi S. Erythema at BCG inoculation site in Kawasaki disease patients. *Mater Sociomed* 2014;26:256-260.
15. Loh ACE, Kua PHJ, Tan ZL. Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guerin site for diagnosing Kawasaki disease. *Singapore Med J* 2019;60:89-93.
16. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guerin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:430-433.
17. Novais C, Fortunato F, Bicho A, Preto L. Bacillus Calmette-Guerin reactivation as a sign of incomplete Kawasaki disease. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2015213875.
18. Kuo HC. Preventing coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Biomed J* 2017;40:141-146.
19. Wu MH, Chen HC, Yeh SJ, Lin MT, Huang SC, Huang SK. Prevalence and the long-term coronary risks of patients with Kawasaki disease in a general population <40 years: a national database study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:566-570.
20. Aggarwal P, Suri D, Narula N, Manojkumar R, Singh S. Symptomatic myocarditis in Kawasaki disease. *Indian J Pediatr* 2012;79:813-814.
21. Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011;32:2616-2625.
22. Hu F, Shi X, Li Y, Hua Y, Zhou K. Ventricular arrhythmia as an initial sign in acute Kawasaki disease: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0641.
23. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Harada K. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J* 2008;72:274-280.
24. Dionne A, Dahdah N. Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21:45-49.
25. Gong GW, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RS. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;148:800-805.
26. Yun SH, Yang NR, Park SA. Associated symptoms of kawasaki disease. *Korean Circ J* 2011;41:394-398.
27. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-544.
28. Falcini F, Resti M, Azzari C, Simonini G, Veltroni M, Lionetti P. Acute febrile cholestasis as an inaugural manifestation of Kawasaki's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:779-780.
29. Taddio A, Pellegrin MC, Centenari C, Filippeschi IP, Ventura A, Maggiore G. Acute febrile cholestatic jaundice in children: keep in mind Kawasaki disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:380-383.
30. Keeling IM, Beran E, Dapunt OE. Kawasaki disease and hepatobiliary involvement: report of two cases. *Ital J Pediatr* 2016;42:27.
31. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:663-666.
32. Cummings C, McCarthy P, van Hoff J, Porter G Jr. Kawasaki disease associated with reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1116-1118.
33. Wang W, Gong F, Zhu W, Fu S, Zhang Q. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:405-410.
34. Mukherjee D, Pal P, Kundu R, Niyogi P. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease. *Indian Pediatr* 2014;51:148-149.
35. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:527-531.
36. Salehzadeh F, Noshin A, Jahangiri S. IVIG effects on erythrocyte sedimentation rate in children. *Int J Pediatr* 2014;2014:981465.
37. Lee KY, Lee HS, Hong JH, Han JW, Lee JS, Whang KT. High-dose intravenous immunoglobulin downregulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki Disease. *J Trop Pediatr* 2005;51:98-101.
38. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Macconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004000.
39. Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10:10.
40. Nakagawa M, Watanabe N, Okuno M, Kondo M, Okagawa H, Taga T. Severe hemolytic anemia following high-dose intravenous immunoglobulin administration in a patient with Kawasaki disease. *Am J Hematol* 2000;63:160-161.
41. Luban NL, Wong EC, Henrich Lobo R, Pary P, Duke S. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. *Transfusion* 2015;55 Suppl 2:S90-S94.
42. Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET, Rickles NM. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 1994;121:305-306.
43. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011;9:28.
44. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004175.
45. Wei CM, Chen HL, Lee PI, Chen CM, Ma CY, Hwu WL. Reye's syndrome developing in an infant on treatment of Kawasaki syndrome. *J Paediatr Child Health* 2005;41:303-304.
46. Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1992;33:67-71.
47. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013;99:76-82.
48. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura

- Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A; RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-1620.
49. Kibata T, Suzuki Y, Hasegawa S, Matsushige T, Kusuda T, Hoshida M, Takahashi K, Okada S, Wakiguchi H, Moriwake T, Uchida M, Ohbuchi N, Iwai T, Hasegawa M, Ichihara K, Yashiro M, Makino N, Nakamura Y, Ohga S. Coronary artery lesions and the increasing incidence of Kawasaki disease resistant to initial immunoglobulin. *Int J Cardiol* 2016;214:209-215.
 50. Duignan S, Doyle SL, McMahon CJ. Refractory Kawasaki disease: diagnostic and management challenges. *Pediatric Health Med Ther* 2019;10:131-139.
 51. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale ME, Esposito S. Critical overview of the risk scoring systems to predict non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome. *Int J Mol Sci* 2016;17:278.
 52. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(1):CD011188.
 53. Ogata S, Bando Y, Kimura S, Ando H, Nakahata Y, Ogihara Y, Kaneko T, Minoura K, Kaida M, Yokota Y, Furukawa S, Ishii M. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009;53:15-19.
 54. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, Melish ME, Jackson MA, Asmar BI, Lang DJ, Connor JD, Capparelli EV, Keen ML, Mamun K, Keenan GF, Ramilo O. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:833-838.
 55. Hur G, Song MS, Sohn S, Lee HD, Kim GB, Cho HJ, Yoon KL, Joo CU, Hyun MC, Kim CH. Infliximab treatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease: a multicenter study in Korea. *Korean Circ J* 2019;49:183-191.
 56. Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H, Harada K, Kawasaki T. Mortality among patients with a history of Kawasaki disease: the third look. The Kawasaki Disease Follow-up Group. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:419-423.
 57. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics* 2009;124:1-8.
 58. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-1385.
 59. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90:40-44.
 60. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-1778.
 61. Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki disease in a child with Covid-19. *Indian Pediatr* 2020; S097475591600179.
 62. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395:1741-1743.
 63. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-1608.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 2017년 미국심장협회와 2014년 일본 가와사키병 연구위원회 가이드라인을 바탕으로 가와사키병의 진단과 치료에 대한 최신 지식을 정리한 논문이다. 또한, 최근 이슈가 되고 있는 코로나19와의 관련성에 대해서도 잘 설명하고 있다. 가와사키병은 한국에서 발병 빈도가 높으며, 최근 발병률이 지속적으로 증가하고 있고, 전형적인 진단 기준에 만족하지 않는 불완전 형의 비율이 높아지고 있다. 가와사키병은 임상적 다양성과 심혈관계 합병증의 동반으로 정확하고 빠른 진단이 중요하다. 이 논문에서는 진단 기준, 진단에 도움이 될 만한 기타 중요 임상 소견과 검사 소견을 잘 기술해 주고 있다. 이 논문은 진료 현장에서 가와사키병을 진료하는 데 있어서 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]