

Review



# 가와사키병 환자의 관상동맥 이상 진단: 최근 진료지침과 Z Score 체계

김성혜\*

차의과학대학교 분당차병원 소아청소년과

## Diagnosis of Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease: Recent Guidelines and Z Score Systems

Sung Hye Kim\*

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Received: Aug 25, 2024  
Revised: Nov 10, 2024  
Accepted: Nov 11, 2024

**\*Corresponding author**  
Sung Hye Kim  
Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggido, Korea  
Tel: +82-31-780-5230  
Fax: +82-31-780-1805  
E-mail: rohetkim@yahoo.co.kr

Copyright © 2024 Korean Society of Kawasaki Disease. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ORCID**  
Sung Hye Kim  
<https://orcid.org/0000-0003-3608-0324>

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

**Funding**  
No funding source relevant to this article was reported.

**Acknowledgements**  
Not applicable.

**Authors' Contributions**  
The article is prepared by a single

### Abstract

Kawasaki disease is an acute systemic vasculitis affecting children and the leading cause of acquired heart disease in developed countries. This vasculitis has a predilection for the coronary arteries, and coronary artery abnormalities are the main criteria for diagnosis. The diagnosis of coronary abnormalities has been based on dichotomous criteria for a long time, but recent guidelines have accepted the body surface area adjusted z score system to define coronary abnormalities and classify coronary artery aneurysms. Z score systems have improved risk classifications of coronary aneurysms and showed better correlation with clinical prognosis. However, the discrepancy of calculated z scores according to the formula has been noticed in the application of the z score system, which possibly affects the diagnosis of coronary artery abnormalities. This variability was greater in larger coronary aneurysm dimensions. A careful choice of the z-score formula and its consistent use is needed in clinical applications.

**Keywords:** Kawasaki Disease; Coronary Vessels; Guideline; Z Score

### 서론

1967년 가와사키 토미사쿠(Tomisaku Kawasaki) 박사가 처음 기술한 가와사키병은 원인 불명의 급성 열성 혈관염으로 주로 5세 미만 소아에게 발병한다[1]. 하와이 역학 자료에 따르면 가와사키병은 아시아계 소아에서 발병률이 높으며[2], 한국은 전세계적으로 일본에 이어 두 번째로 발병률이 높다[3-5]. 2015-2017년 사이에 발생한 가와사키병에 대한 국내 전국 조사에서 전체 발병률은 5세 미만 소아 10만 명당 196.9명이었다. 진단 당시 평균 연령은  $33.0 \pm 24.8$ 개월이었고, 환자의 83.5%가 5세 미만이었다[5].

가와사키병은 급성 열성기에 모든 중간 크기의 동맥, 여러 장기 및 조직에 전신 염증이 발생하는 것이 특징이며[6], 특히 관상 동맥을 침범하기 때문에 적절한 치료를 받지 않으면 환자의 약 25%

author.

Ethics Approval  
Not applicable.

에서 관상동맥 동맥 이상이 발생한다[7]. 가와사키병의 혈관병증에는 낭상 동맥류(saccular aneurysms)를 일으키는 급성 자가 제한 괴사성 동맥염(acute self-limiting necrotizing arteritis), 아급성/만성 혈관염(subacute/chronic vasculitis) 및 진행성 동맥 협착 및 혈전증과 연관성 있는 내강 내 근섬유아세포 증식(luminal myofibroblastic proliferation)이 포함된다[8], 이러한 심장 후유증은 급성기뿐만 아니라 성인기에 심근경색이나 급사를 유발할 수 있다[9]. 선진국에서는 이러한 가와사키병이 급성 류마티스열을 제치고 후천성 심장질환의 주요 원인으로 부상하고 있다[10]. 관상동맥 이상의 유병률을 줄이기 위해 급성기에 정맥 내 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 적용한 여러 연구가 진행되어 관상동맥류 발생률을 25%에서 약 4%로 감소시키는 결과를 얻었다[11-13]. 현재 가와사키병의 급성기 치료로는 고용량 IVIG의 단회 사용과 아스피린 1차 치료의 주류를 이루고 있다[14,15]. 최근 일본의 조사에서는 급성 심혈관 합병증이 7.9%, 관상동맥 확장이 5.6%, 관상동맥류가 0.82%, 거대 동맥류가 0.13%로 보고되었고[3], 최근의 국내 전국 조사에서는 관상동맥 확장이 17.1%, 관상동맥류가 1.7% 발생한 것으로 보고하였다[5]. 두 조사 모두 일본 후생성의 관상동맥 이상 진단 기준인 절대적인 수치를 기준으로 관상동맥의 이상을 정의하였다.

관상동맥 합병증을 예방하기 위해서는 조기 진단과 적절한 치료가 필수적이며, 진단에 있어서 관상동맥 이상에 대한 평가는 매우 중요하다고 하겠다. 이에 저자들은 가와사키병의 관상동맥 이상 진단과 Z score 체계의 적용에 대해 살펴보고자 한다.

## 가와사키병의 진단

특징적인 진단 검사가 없는 가와사키병은 증상에 기초하여 진단하게 되는데 발열, 양측성 비삼출성 결막염, 입술 및 구강 점막의 홍반, 급성기의 손발의 부종 혹은 발적, 아급성기의 손가락, 발가락 끝의 막양 낙설, 피부의 다양한 모양의 발진 및 비화농성 경부 임파절 종창과 같은 특징적인 임상 증상이 진단의 근거가 되는 증상들이다.

최근 진단 기준의 주류를 이루고 있는 것은 2017년 미국심장협회(American Heart Association, AHA)의 진료지침서와 일본의 진료지침서(6차 개정판)이다[15,16]. 이 두 지침은 약간의 차이만 있을 뿐 비슷한 기준을 가지고 있다. AHA 진료 지침에서는 5일 이상의 발열과 5가지 주요 임상 특징 중 4가지 이상에 해당하는 경우를 완전 가와사키병(complete Kawasaki disease)로 정의한다[15]. 한편, 일본 진료지침의 6차 개정판에서는 발열 일수는 필수 사항이 아니며, Bacille Calmette-Guèrin (BCG) 접종으로 인한 발적은 주요 임상 특징 중 하나인 피부 발진으로 간주할 수 있다. 또한 발열을 주요 임상 특징 중 하나로 간주하여 주요 임상 특징을 6가지로 정의하며 이 중에 5가지 이상이 있는 경우 혹은 4가지 주요 임상 증상과 함께 관상동맥 이상이 있는 경우를 완전 가와사키병으로 정의하고 있다[16].

AHA의 1993년 진료지침에서는 임상 증상의 수가 진단 기준에 못 미치나 관상동맥 이상을 동반한 환자를 불완전 가와사키병(incomplete Kawasaki disease)로 정의하였다[17]. 이후 2004년에 개정된 AHA 진료지침에서는 불완전 가와사키병 진단을 위한 진단 알고리즘을 제시했고[18] 2017년에 이를 개정하였다[15]. 5일 이상 지속되는 원인 불명의 열이 있고 임상 기준에 부합하는 2 또는 3가지 증상이 있는 환자의 경우 불완전 가와사키병을 고려해야 한다. 염증 표지자가 상승하고(C-반응성 단백질  $\geq 3$  mg/dL 및/또는 적혈구 침강 속도  $\geq 40$  mm/hr) 추가 혈액 검사 또는 심초음파 소견이 진단 기준에 맞는 경우 불완전 가와사키병으로 진단하고 IVIG 치료를 시작해야 한다. 이 알고리즘에서 심초음파 기준은 다음과 같으며, 3가지 조건 중

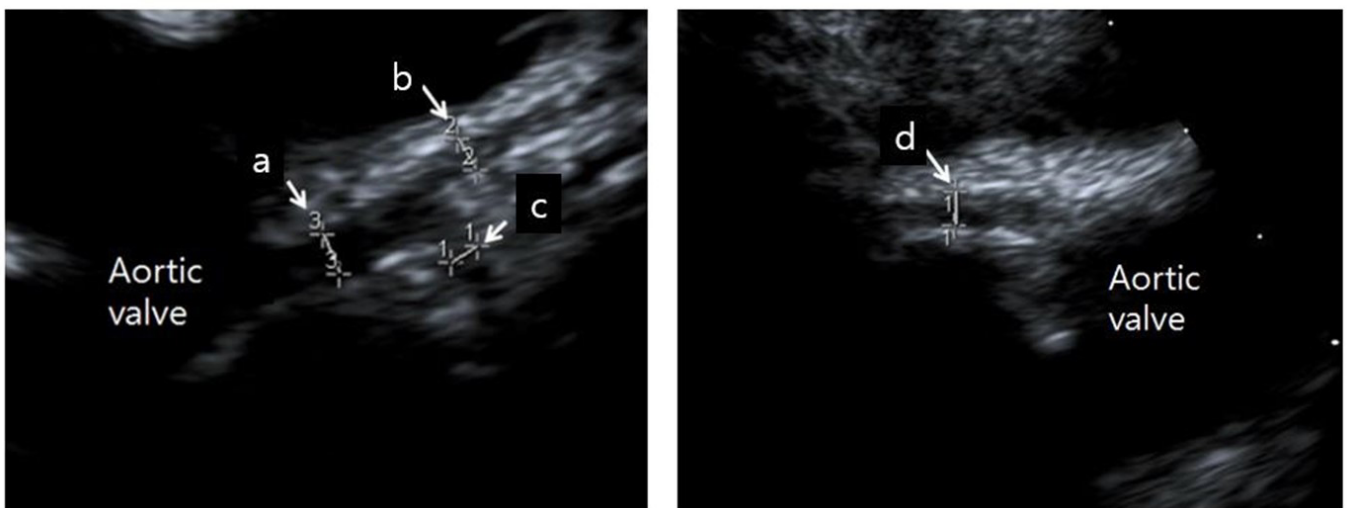
하나라도 충족하면 양성으로 판정한다: 1) 좌전하행 동맥(left anterior descending coronary artery, LAD) 또는 우관상 동맥(right coronary artery, RCA)의 Z score  $\geq 2.5$ , 2) 관상동맥류, 3) 좌심실 기능 저하, 승모판 역류, 심낭 삼출 또는 LAD 또는 RCA의 Z score 2-2.5 중 3개 이상인 경우이다.

한편, 일본 진료지침에서는 다른 열성 질환의 가능성이 배제된 상태에서 3가지 주요 임상 증상과 관상동맥 이상이 있는 경우나 임상 증상이 3-4가지가 나타나고 관상동맥 이상은 없으나 '다른 의미 있는 임상적 증상'을 보이는 경우 불완전 가와사키병으로 정의한다. 기타 중요한 임상 특징에는 발열 초기의 간수치(hepatic transaminase) 상승, 소변 침전물에서 백혈구 증가, 회복기 혈소판 증가, 뇌 나트륨 이노 펩타이드(BNP) 또는 NT-pro BNP 상승, 심장 초음파 검사에서 승모판 역류 또는 심낭 삼출, 담낭 비대(담낭의 수종) 또는 저알부민혈증 또는 저나트륨 혈증 등이 포함된다. 다른 질환의 가능성을 모두 배제된 경우, 주요 임상 특징이 2개 미만인 경우에도 불완전 가와사키병을 고려할 수 있다[16]. 불완전 가와사키병의 발생률은 최근 보고에서 일본 20.6%, 한국 44.9%로 증가하고 있다[5, 19]. 두 진료지침 모두에서 관상동맥 이상은 완전 및 불완전 가와사키병의 진단에 중요한 기준이 된다.

### 가와사키병의 관상동맥 이상 평가

심장 초음파 검사는 가와사키병의 관상동맥 이상을 평가하기 위한 가장 중요한 영상 검사이다. 관상동맥 직경 측정을 위해서는 최소 gain 설정에서 최고 주파수 탐촉자를 사용하여 표준 이미지를 얻어야 한다. 최적의 시각화를 위해서는 여러 영상 평면과 탐촉자 위치에서 좌측 주 관상동맥(left coronary artery, LMCA), LAD, 좌회선동맥(left circumflex artery, LCx) 및 RCA의 이면상 심초음파 영상이 필요하다(Fig. 1)[20-22].

AHA 진료지침에서는 적절한 진단과 치료를 위해 가능한 한 빨리 초기 심초음파 검사를 시행할 것을 권고하고 있다[15]. Dominguez et al.은 발병 첫 주 내 초기 심초음파 검사의 중요성을 보고한 바 있다[23]. 이 연구에서 가와사키병 환자의 관상동맥 이상 소견의 81%가 초기 심초음파 검사에서 확인되었다.



**Fig. 1.** Image of coronary arteries on standard 2-dimensional echocardiographic image (parasternal short axis view). a. Left main coronary artery, b. left anterior descending artery, c. left circumflex artery, d. right coronary artery.

이전에는 일본 후생성(가와사키병 연구위원회, 가와사키병 진단기준 표준화 및 관상동맥 병변 보고 소위원회)에서 정의한 관상동맥 크기의 기준이 관상동맥 확장의 기준으로써 오랜 기간 받아들여져 왔다[24]. 확장성 병변은 5세 미만에서는 관상동맥 내강 직경이 3 mm 이상, 5세 이상에서는 4 mm 이상인 경우로 정의하였으며 인접한 정상 분절 직경의 1.5배인 병변도 포함하였다. 또한 일본 순환기 학회에서는 절대 직경을 기준으로 관상동맥류를 다음과 같이 분류하였다: 1) 작은 동맥류 또는 확장: 내부 내강 직경이 4 mm 이하이거나 5세 이상의 소아에서 내부 직경이 인접 분절의 1.5배 미만인 병변, 2) 중간 동맥류: 내부 내강 직경이 4 mm 이상 8 mm 미만 또는 5세 이상의 소아에서 내부 직경이 인접 분절의 1.5-4배인 병변, 3) 거대 동맥류: 내부 내강 직경이 8 mm 이상이거나 5세 이상의 소아에서 내강 직경이 인접 분절의 4배 이상인 병변이며[25], 이러한 임의적인 이분법적 기준은 임상 경험을 바탕으로 정의되었으며 전 세계적으로 널리 받아들여졌다.

그러나 이러한 절대값에 의한 분류는 소아 환자에서 볼 수 있는 신체 크기의 차이를 고려하지 못하여 이로 인한 관상 동맥의 변화를 과소 평가하고 가와사키병의 관상동맥 이상을 잘못 분류할 수 있다는 우려가 제기되어 왔다[26-31]. 일본 후생성 기준으로 관상동맥 직경이 정상인 가와사키병 환자를 1년 동안 추적하였을 때 근위부 LAD 및 RCA의 체표면적 조정 Z score가 정상 대조군에 비해 유의하게 컸으며, 그 중 27%는 적어도 하나의 관상동맥에서 Z score가 2 이상인 것으로 나타났다[26]. 마찬가지로, 다른 연구에서는 일본 후생성 기준으로 관상동맥에 이상이 없었던 가와사키병 환자들에서 입원 시점과 2-3주 후의 관상동맥 직경이 정상 그룹에 비해 증가한 것으로 나타났다[27]. 특히 초기 심초음파 검사의 관상동맥 직경 측정에서 일본 후생성 기준에 의한 관상동맥 이상 진단은 체표면적 조정 Z score를 기준으로 진단한 것과 비교할 때 관상동맥 이상 유병률을 과소평가하였다(11% vs. 23%)[28]. 또한 Manlhiot et al.은 일본 순환기 학회 기준에 의한 동맥류 분류가 작은 동맥류의 경우 19%-32%, 중간 동맥류의 경우 35%-78%에서 관상동맥류의 중증도를 과소평가할 수 있다고 보고했다[29]. 이 연구팀은 관상동맥류를 보다 효율적으로 구분하고 임상 결과와 더 나은 상관관계를 보여줄 수 있는 Z score를 사용한 관상동맥류 분류를 제안했다.

최근의 진료지침에서는 관상동맥 이상 진단을 위해 체표면적 조정 Z score 체계를 채택하고 있다. 2004년 AHA 진료지침에서는 위에서 설명한 불완전 가와사키병의 진단을 위한 관상동맥 이상의 정의 중 하나로 Z score 체계를 채택했다[18]. 최근 개정된 2017년 AHA 진료지침에서는 Z score에 의한 관상동맥 이상에 대한 정의와 동맥류 분류 체계를 수정하였다[15]. 이 지침에서는 Z score 2.5 이상부터 5 미만을 소동맥류로, Z score 5 이상 10 미만 혹은 절대 직경 8 mm 미만을 중간동맥류로, Z score 10 이상 혹은 직경 8 mm 이상을 대동맥류 또는 거대동맥류로 정의하고 있다(Table 1). 최근 일본의 진료지침에서도 관상동맥 이상 소견의 분류에 Z score 체계를 채택하였다[16,19]. 급성기의 관상동맥 병변은 Z score와 절대치를 모두 사용하며 관상동맥 이상은 Z score  $\geq 2.5$  또는 직경  $\geq 3$  mm(5세 미만) 또는  $\geq 4$  mm(5세 이상)로 정의하였고 Z score 혹은 절대치에 따라 관상동맥류를 분류하였다(Table 1).

## Z Score 공식의 개발

관상동맥에 대한 여러 체표면적 조정 Z score 공식들이 다양한 회귀 방법을 사용하여 개발되었다(Table 2). de Zorzi and Colan 등이 89명의 건강한 피험자로부터 도출한 LMCA, LAD, RCA의 Boston Z score 체계가 가와사키병 환자에서 임상적 유용성을 평가하기 위해 처음 개

**Table 1. Classification of coronary abnormalities in American Heart Association and Japanese Circulation Society guidelines**

Guideline	Classification of coronary abnormalities
American Heart Association guideline [15]	1. No involvement: Always Z score < 2 2. Dilation only: 2 to < 2.5; or if initially < 2, a decrease in Z score during follow-up ≥ 1 3. Small aneurysm: ≥ 2.5 to < 5 4. Medium aneurysm: ≥ 5 to < 10, and absolute dimension < 8 mm 5. Large or giant aneurysm: ≥ 10, or absolute dimension ≥ 8 mm
Japanese Circulation Society guideline [19] Acute phase (< 30 days)	1. Small aneurysm: Z score ≥ 2.5 to < 5 2. Medium aneurysm: ≥ 5 to < 10 3. Giant aneurysm: ≥ 10 ** Note (1) If it is difficult to evaluate by Z-score, evaluating by absolute value of inner diameter may be used in patients under 5 years old • Small aneurysm: 3 mm ≤ inner diameter < 4 mm • Medium aneurysm: 4 mm ≤ inner diameter < 8 mm • Giant aneurysm: 8 mm ≤ inner diameter Evaluation by Z-score is strongly recommended for age 5 years and older (It is overestimated if defined by absolute value). • The absolute value of a giant aneurysm is defined as an inner diameter ≥ 8 mm even at age 5 or older. (2) Even if the definition of an aneurysm is satisfied during the course, if it does not fulfil the definition of an aneurysm at the onset of 1 month, it will be defined as 'transient dilation'
Severity classification after 1 month	1. No dilation change: no change in the dilation of coronary arteries including the acute phase. 2. Transient dilation (in the acute phase): mild transient dilation that normalizes by 1 month after onset. 3. Regression: complicated with coronary artery lesion beyond 1 month from onset, and bilateral coronary artery findings completely normalize during follow-up, and did not fall into group 5. 4. Remaining coronary aneurysms: coronary aneurysms on one or both sides on coronary angiography but do not fall into group 5. 5. Coronary artery stenotic lesion: coronary angiography shows a stenotic lesion in the coronary artery. (1) Without ischemic findings in various tests (2) With ischemic findings in various tests

**Table 2. Z score formulas for the coronary arteries**

	De Zorzi et al. [26]	McCrinkle et al. [36]	Olivieri et al. [37]	Dallaire et al. [38]	Kobayashi et al. [39]	Lopez et al. [40]	Yu et al. [42]
Year of publication	1998	2007	2009	2011	2016	2017	2024
Number of subjects	89	221	432	1,036	3,851	3,566	2,030
Country of populations	USA	USA	USA	Canada	Japan	North America	Korea
BSA calculation method	Not stated	Haycock	DuBois	Haycock	Haycock	Haycock	DuBois
Regression method	Linear	Exponential	Logarithmic	Square root	The lambda-mu-sigma	Exponential	Exponential
Values for left circumflex artery	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes

AHA: American Heart Association; BSA: body surface area; USA: United States of America.

발되었고[26], 이후 이에 더 많은 관상동맥 직경의 값들이 추가되어 수정, 보고되었으며 이후 이 업데이트된 Boston Z score 체계는 북미에서 널리 사용되었다[32-35]. Boston Z score는 웹페이지를 통해서 이용 가능하다(<https://zscore.chboston.org/>). McCrinkle et al.은 0-18세의 건강한 221명의 정상 소아에서 지수회귀법을 이용하여 LMCA, 근위부 LAD, 근위부 RCA의 Z score 공식을 도출하고 가와사키병 환자에서 관상동맥의 변화를 평가하였다[36]. Olivieri et al.은 로그 회귀 모델을 사용하여 0-20세 정상아 432명의 정상 심초음파로부터 LMCA, LAD 및 RCA의 Z score 공식을 도출하였다[37]. Dallaire et al.은 1,033명의 소아 데이터에서 BSA의 제곱근을 사용한 회귀를 사용하여 LMCA, LAD, LCX, 근위, 중위 및 원위 RCA의 Z score를 설정했다[38]. Kobayashi et al.은 Lambda-mu-sigma 방법을 사용하여 Z score 모델을 개발했다[39]. 이들은 18세 미만의 건강한 어린이 3,851명의 심초음파 데



이터를 수집하여 LMCA, 근위부 LAD, 근위부 LCX 및 근위부 RCA의 성별에 따른 Z score를 설정했다. 또한 웹 사이트에서 사용할 수 있는 Microsoft Excel 기반 Z score 계산기를 개발하였다(<http://raise.umin.jp/zsp/calculator/>). Lopez et al.의 소아심장 네트워크(The Pediatric Heart Network) 연구자들 또한 최근 북미 19개 센터의 건강하고 다양한 표준 체중 아동 3,566명을 대상으로 하여 Z score를 개발하였다[40]. 이는 지수 회귀법을 사용한 LMCA, LAD 및 근위부 RCA의 Z score로 Boston Z score와 높은 상관관계를 보였다[33]. 회귀 방정식과 Z score 계산기는 소아심장 네트워크 웹사이트를 통해 이용할 수 있다(<https://www.pediatricheartnetwork.org/z-scores-calculator/>). 이 밖에도 여러 Z score 공식들이 개발하여 발표된 바 있다[27,41].

위에 기술한 Z score 공식들은 외국 소아청소년의 관상동맥 측정 자료들을 기반으로 하여 국내 소아청소년의 관상동맥 측정값과는 차이가 있을 가능성에 대한 우려가 있어왔다. 이에 한국형 Z score 공식이 최근 개발되어 발표되었는데, 2,030명의 우리나라 소아청소년의 데이터를 이용하여 지수 관계를 갖는 다항식으로 공식이 개발되었고[42], 성별에 따른 LMCA, LAD, LCx, RCA의 Z score를 제공하며 대한가와사키병학회 홈페이지를 통해 공개되어 이용이 가능하다([https://www.kawasaki.or.kr/sub6/6\\_1.php](https://www.kawasaki.or.kr/sub6/6_1.php)).

이 모든 공식은 체표면적으로 조정되었다. 체표면적을 산출하는 공식은 Olivieri와 한국형 Z score의 경우 DuBois 공식을, 이외의 Z score는 Haycock 공식을 사용하여 계산한다. Boston, McCrindle, Olivieri, Dallaire, and Lopez의 Z 점수 체계에는 북미 인구의 데이터가, Kobayashi Z score 체계에는 일본 인구의 데이터가 사용되었다.

## Z Score의 임상 적용

관상동맥 크기를 측정하는 Z score 체계는 가와사키병을 진단할 때뿐만 아니라 장기 치료 계획의 수립에도 근간이 된다.

2017년 AHA 지침에서는 Z score 체계에 따른 관상동맥 이상 위험 분류에 따라 장기적인 평가 및 상담과 저용량 아스피린, 항응고, 이중 항혈소판 요법과 같은 장기적인 혈전 예방 요법을 적용할 것을 권고하고 있다[15]. 관상동맥 이상이 없는 환자에게는 4-6주 동안 저용량 아스피린 복용을 권장하며 발병 후 12개월까지 추적 관찰을 고려해 볼 수 있다(권고등급 IIa, 근거 수준 C). 초기 검사 상 관상동맥 확장( $2 < Z \text{ score} < 2.5$ )을 보이는 경우 또한 4-6주 동안 저용량 아스피린 복용을 권장하며 4-6주 후의 심초음파 검사 상 관상동맥 확장이 지속적으로 보이는 경우에는 정상화될 때까지 아스피린 복용을 유지한다(권고등급 IIa, 근거 수준 C). 작은 관상동맥류( $2.5 \leq Z \text{ score} < 5$ )를 동반한 경우는 4-6주 후 추적 검사하며 검사 상 지속적으로 관상동맥류를 보이는 경우에는 저용량 아스피린을 유지하며(권고등급 I, 근거수준 C) 6개월 뒤 다시 심초음파 검사를 해야 한다(권고등급 IIa, 근거 수준 B). 거대 관상동맥류( $Z \text{ score} \geq 10$  또는 직경  $\geq 8 \text{ mm}$ )가 있는 환자는 저용량 아스피린(권고등급 I, 근거 수준 C)에 와파린(권고등급 IIa, 근거 수준 B) 또는 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin; 권고등급 IIa, 근거 수준 C)을 병용하며 매우 광범위하거나 말단까지 관상동맥류가 있거나 관상동맥혈전 이력이 있는 경우에는 클로피도그렐(clopidogrel)과 같은 다른 종류의 항혈소판제를 추가하여 사용할 수 있다(권고등급 IIb, 근거수준 C). 거대 관상동맥류의 경우 가와사키병 발병 후 3, 6, 9, 12개월과 그 후 3-6개월마다 심초음파 및 심전도를 포함한 심장 관련 평가를 실시한다(권고등급 IIa; 증거 수준 C; Table 3)[15].

**Table 3.** Long-term treatment plan according to Z score system modified from the 2017 American Heart Association guideline [15]

	Frequency of Cardiology Assessment <sup>1)</sup>	Assessment for inducible myocardial ischemia <sup>2)</sup>	Low-dose aspirin	Anticoagulation (warfarin or low-molecular-weight heparin)	Dual antiplatelet therapy (aspirin + clopidogrel)
No involvement	May discharge between 4 wk and 12 mo	None	4–6 wk then discontinue	Not indicated	Not indicated
Dilation only	If decreased to normal, discharge between 4 wk to 12 mo; if persistent dilation, reassess every 2–5 y	None	Indicated until regression to normal	Not indicated	Not indicated
Small aneurysm, current or persistent	Assess at 6 mo, then yearly	Assess every 2–3 y	Indicated	Not indicated	Not indicated
Small aneurysm, regressed to normal to dilation only	Assess every 1–3 y (may omit echocardiography)	Assess every 3–5 y	May be considered	Not indicated	Not indicated
Medium aneurysm, current or persistent	Assess at 3, 6, and 12 mo, then every 6–12 mo	Assess every 1–3 y	Indicated	Not indicated	May be considered
Medium aneurysm, regressed to small aneurysm	Assess yearly	Assess every 2–3 y	Indicated	Not indicated	May be considered
Medium aneurysm, regressed to normal or dilation only	Assess every 1–2 y (may omit echocardiography)	Assess every 2–5 y	Reasonably indicated	Not indicated	Not recommended except in the presence of inducible myocardial ischemia
Large or giant aneurysm, current or persistent	Assess at 3, 6, 9, and 12 mo, then every 3–6 mo	Assess every 6–12 mo	Indicated	Reasonably indicated	May be considered in addition to anticoagulation <sup>3)</sup>
Large or giant aneurysms, regressed to medium aneurysm	Assess every 6–12 mo	Assess yearly	Indicated	Not indicated	Reasonably indicated
Large to giant aneurysm, regressed to small aneurysm	Assess every 6–12 mo	Assess every 1–2 y	Indicated	Not indicated	Not indicated
Large or giant aneurysm, regressed to normal or dilation only	Assess every 1–2 y (may omit echocardiography)	Assess every 2–5 y	Reasonably indicated	Not indicated	Not indicated

<sup>1)</sup> To include history and physical examination, echocardiography, and electrocardiography.

<sup>2)</sup> May include stress echocardiography, stress electrocardiography, stress with magnetic resonance perfusion imaging, and stress with nuclear medicine perfusion imaging.

<sup>3)</sup> May be considered in addition to anticoagulation in the setting of very extensive or distal coronary artery aneurysms, or if a history of coronary artery thrombosis.

한편, 일본 진료지침에서는 관상동맥이 정상이었거나 일시적 확장만 있는 환자의 경우 5세까지 1, 2, 6, 12개월, 5년 후(또는 매년)에 심초음파 또는 심전도 검사를 권장하고 있다. 작은 관상동맥류가 발병 후 호전되었더라도 매년, 중간 관상동맥류 혹은 거대 관상동맥류의 경우 6–12개월마다 심전도, 심초음파 검사를 권고한다. 저용량 아스피린은 발병 후 2–3개월 동안 복용할 것을 권장하며(권고등급 I, 근거 수준 C), 관상동맥류가 지속되는 환자는 지속적으로 복용해야 한다(권고등급 I, 근거 수준 C). 클로피도그렐(clopidogrel), 티클로피딘(ticlopidine), 디피리다몰(dipyridamole)과 같은 항혈소판제는 중간 혹은 거대 관상동맥류 환자에게 저용량 아스피린과 병용하여 사용하며(권고등급 IIa, 증거수준 C), 와파린은 거대 관상동맥류, 심근경색 과거력, 관상동맥류에 혈전증이 있는 경우 프로트롬빈(prothrombin) 시간 목표치를 국제 정상화 비율(international normalized ratio, INR) 2–2.5로 유지하면서 저용량 아스피린과 병용하여 사용한다(권고등급 IIa, 증거 수준 C)[19].

관상동맥류 분류에 따른 장기적 치료 및 후속 계획에 대한 자세한 설명은 두 진료지침 본문에서 찾아볼 수 있다[15,19].

## Z Score 체계에 의한 분류에 따른 관상동맥 이상 예후

가와사키병 치료 전 검사 상 관상동맥 Z score와 치료 전후 관상동맥 Z score의 차이(Z score 1 이상 증가)가 관상동맥류 발생의 독립적인 위험 인자로 보고되었다[43]. 또 다른 연구에서도 가와사키병 발병 초기의 관상동맥 Z score가 향후 관상동맥 이상의 예측인자로 보고되었는데, 이 연구에서의 75%의 환자에서 관상동맥류가 호전되었으나 지속적인 관상동맥류와 관상동맥류의 최대 Z score는 진단 당시 관상동맥류의 Z score가 높거나 두 관상동맥에서 동시에 발생한 관상동맥류와 연관성 있었다[44]. 또한 Z score를 이용한 관상동맥류 분류는 특히 거대 동맥류(Z score  $\geq 10$ ) 환자에서 임상적 결과와 높은 상관성을 보이는 예측 인자로 보여졌다[45]. 34개 기관이 참여한 다국가 연구에서 Z score < 10인 환자는 내강 협착, 혈전증 또는 주요 심혈관 합병증을 나타내지 않았다. 작은 관상동맥류 환자의 약 99%, 중간 관상동맥류 환자의 92%, 거대 관상동맥류 환자의 57%가 10년 추적 관찰 시 내강 직경이 정상화된 것으로 나타났다[45]. 85명의 환자를 15년간 추적한 연구에서는 발병 후 2개월 시점의 관상동맥 최대 내경이 이후 변화와 밀접한 관계가 있는 것으로 나타났다[46]. 2개월 시점에 최대 직경이 8 mm 이상인 관상동맥류는 1년 후에도 유의한 변화를 보이지 않은 반면 8 mm 미만의 관상동맥류는 크기가 유의하게 감소하였다. 발병 후 2개월의 최대 직경이 6 mm 이상이며 Z score가 7.5 이상인 경우에는 청소년 시기까지 지속되는 반면 6 mm 미만, Z score 7.5 미만의 경우에는 이후 정상화될 수 있었다[46]. 국내 연구로는 관상동맥류 직경 6 mm 이상의 환자를 대상으로 한 전국 조사에서 96%의 환자에서 관상동맥류가 지속되었고, 그 중 31%에서 관상동맥 협착이 발생하였다[47]. 그러나 이 연구에서는 Z score 체계를 적용하지 않아 한국인에서 Z score 체계에 의한 예후 값을 평가하기 위해서는 많은 수의 환자를 포함한 Z score를 이용한 비교 연구가 필요하다.

## 가와사키병 환자의 관리에 있어서의 Z Score의 영향

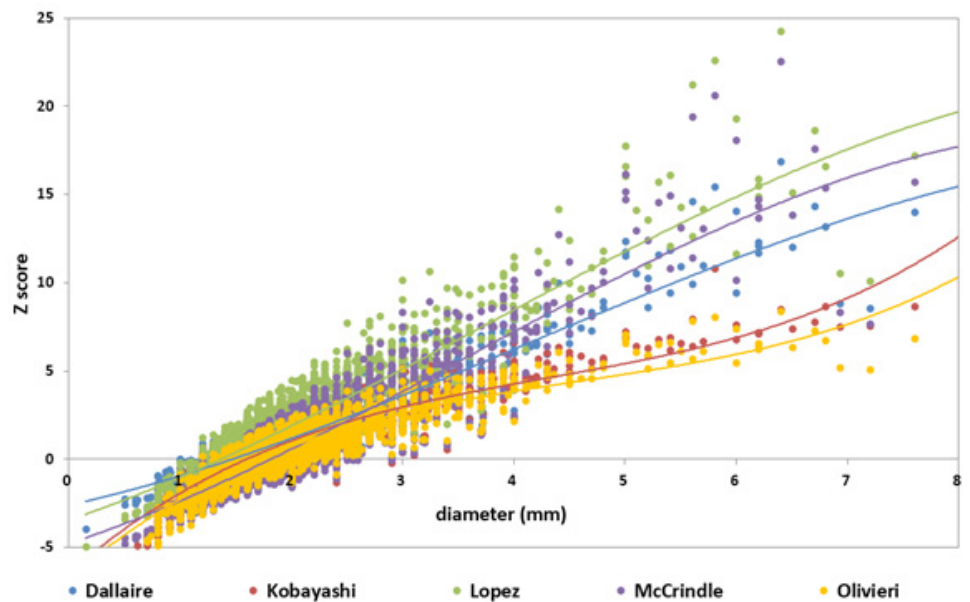
Z score에 의한 관상동맥류의 진단과 분류는 절대 직경 기준에 비해 더 나은 예측 인자임이 알려져 있으나 이를 임상에 적용하는 데에는 몇 가지 문제가 있다. 각 Z score 공식은 관상동맥 이상 진단에 영향을 미칠 수 있는 약간씩 다른 결과값을 산출하며, 관상동맥 직경이 클수록 더 큰 불일치를 보인다[30-32,34]. 예를 들어, 체중 13 kg, 신장 90 cm의 2세 남아에서 LAD가 2.5 mm인 경우, Olivieri 공식에 따르면 정상이지만(Z score 1.93) Lopez 공식에 따르면 작은 관상동맥류일 수 있고(Z score 3.85), 같은 체표면적을 가진 남아에서 LAD가 8 mm인 경우 Z score 값은 공식에 따라 8.33에서 24.62까지 다양한 값을 보일 수 있다(Table 4). 낮은 Z score 범위(1.5-3)에 비해 큰 Z score의 범위(7-14)는 Boston, Olivieri, Dallaire Z score 체계 간에 현저한 차이를 보였다[33]. 건강한 한국인 소아 181명의 데이터를 이용한 비교 연구에서는 McCrindle, Olivieri, Dallaire, Kobayashi Z score 체계 간에 정규분포의 통계적 타당성이 있음을 보여 주었다[48]. 그러나 Kim et al.은 가와사키병을 가진 한국인 소아 6,889명을 대상으로 한 대규모 후향적 단면 분석에서 진료지침과 Z score 체계의 선택에 따라 관상동맥 이상 비율이 달라질 수 있으며, 계산된 Z score 결과값은 Z score 체계에 따라 차이를 보였음을 보고하였다[31]. LAD의 Z score의 경우 McCrindle, Olivieri, Dallaire, Kobayashi, Lopez의 Z score 공식 중 Lopez에 의한 Z score가 가장 높았고, Olivieri 의한 Z score가 가장 낮았으며, 그 차이는 극단적인 차원에서 최대화되었다(Fig. 2). 복미의 4가지 Z score 체계



**Table 4.** The variability of calculated Z scores according to various Z score formulas

	Absolute value of LAD	Z score formula					
		McCrindle et al. [36]	Olivieri et al. [37]	Dallaire et al. [38]	Kobayashi et al. [39]	Lopez et al. [40]	Yu et al. [42]
2-year-old boy 13 kg, 90 cm	2.5 mm	2.57	1.93	2.71	2.22	3.85	2.25
	4 mm	8.31	4.52	7.06	4.86	9.52	5.28
	8 mm	23.64	8.33	18.67	8.87	24.62	9.76
5-year-old boy 19 kg, 110 cm	3 mm	3.11	2.30	3.16	2.52	4.38	2.59
	4 mm	6.46	3.88	5.85	4.25	7.71	4.45
	8 mm	19.86	7.69	16.63	8.81	21.00	8.92

Using Microsoft Excel-based Z score calculator (available at <http://raise.umin.jp/zsp/calculator/>).  
LAD: left anterior descending coronary artery.



**Fig. 2.** Correlation between Z scores and the inner diameter of the left anterior descending artery. Adapted from Kim et al. [31] with permission of Elsevier.

(Boston, Dallaire, Olivieri, Lopez의 Z score 체계)를 분석한 결과, Z score의 체계에 따라 급성기의 관상동맥이상의 유병률은 24%~55%까지 다양하게 진단되었으며 이러한 차이는 특히 LAD에서 두드러졌다[34].

또한, Z 점수 체계의 선택은 장기 치료 계획과 관련된 관상동맥류의 분류에 영향을 미쳤다 [31,34]. Dallaire Z score 체계에 의해 거대 관상동맥류로 분류되었던 환자들 중 42%의 환자 들은 Kobayashi Z score 체계에 의해서도 마찬가지로 거대 관상동맥류로 분류되었지만 58% 의 환자들은 중간 관상동맥류로 분류되었다[31]. 마찬가지로 Lorenzoni et al.의 보고에서도 Boston, Dallaire, Olivieri, Lopez의 Z score 체계 간의 차이로 인해 가와사키병 환자의 최 대 22%에서 장기 항응고 치료 계획이 변경될 수 있었다[34]. 이들은 LMCA에서는 Dallaire Z score 공식이, LAD에서는 Lopez Z score 공식이, RCA에서는 Boston Z score 공식이 가장 많은 동맥류를 진단했다고 보고했다.

이러한 불일치는 다양한 원인으로 인해 발생할 수 있다. 체표면적 조정 Z score 체계는 서로 다른 체표면적 방정식을 사용했으며 연구에 따라 정상 인구의 규모, 성별, 인종의 분포가 달랐

다. Z score 공식을 도출하기 위한 회귀 방법도 Z score 체계에 따라 달랐다. Kim et al.의 보고에 따르면, 체표면적 계산에 Haycock 방정식을 사용한 4개의 Z score 체계 중 복미의 3개의 Z score 체계가 Kobayashi Z score 체계에 비해 모든 관상동맥에서 높은 Z score 결과값을 나타냈는데, 이는 Z score 공식에 인종적 영향이 있을 수 있음을 시사한다[31].

Z score 체계는 위험도 분류 및 장기 치료 계획과 밀접한 관련이 있기 때문에 Z score 공식은 신중하게 선택해야 하며, 사용 시 일관성이 필요하다. 금번에 국내 소아청소년을 대상으로 한 Z score 체계가 개발되어 이용 가능하게 되었다. 이 Z score 공식을 통해 국내 소아청소년의 관상동맥 이상을 진단과 추적 관리에 큰 도움이 될 것으로 보인다.

## 결론

가와사키병에서는 관상동맥 이상 진단이 필수적이다. 최근 관상동맥 이상 여부를 평가하고 관상동맥류에 따른 위험도를 분류하기 위해 관상동맥 Z score 체계가 진료지침과 임상 현장에서 널리 적용되고 있다. Z score 체계를 이용한 관상동맥류의 분류는 임상 결과와 높은 상관관계가 있다. Z score 공식의 선택에 따라 관상동맥 이상 진단과 관련된 다른 결과가 나오며, 관상동맥류의 크기가 클수록 계산된 Z 점수의 불일치가 더 클 수 있다. 임상 적용 시 Z score 공식의 신중한 선택과 일관된 사용이 필요하다.

## 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. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J*. 2010;69:194-7.
3. Public Health Department. Report of the 24th Nation-wide Survey for Kawasaki Disease (in Japanese) [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 31]. Jichi Medical University Community Medicine Center. Available from: <http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto/20170928/mcls24report.pdf>
4. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22:79-85.
5. Kim GB, Eun LY, Han JW, Kim SH, Yoon KL, Han MY, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in South Korea: a nationwide survey 2015–2017. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:1012-6.
6. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease: on the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn*. 1980;30:681-94.
7. 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.
8. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLOS ONE*. 2012;7:e38998.

9. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:253-7.
10. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 1991;119:279-82.
11. Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, Tamura T, Manabe Y, Kawarano M, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;324:1055-8.
12. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-7.
13. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633-9.
14. 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;56:135-58.
15. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-99.
16. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2020;62:1135-8.
17. 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.
18. 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. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33.
19. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Circ J*. 2020;84:1348-407.
20. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int*. 2010;52:876-82.
21. Brown LM, Duffy CE, Mitchell C, Young L. A practical guide to pediatric coronary artery imaging with echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:379-91.
22. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:465-95.
23. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*.

- 2012;31:1217-20.
24. Kamiya T, Kawasaki T, Okuni M, Kato H, Baba K, Nakano H. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Research Committee on Kawasaki Disease of the Ministry of Health and Welfare. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare; 1984.
  25. Ogawa S, Ayusawa M, Ihsii M, Ogino K, Saji T, Nishigaki K. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78:2521-62.
  26. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998;133:254-8.
  27. Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2002;44:1-4.
  28. Crystal MA, Manlhiot C, Yeung RSM, Smallhorn JF, McCrindle BW. Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *Int J Cardiol*. 2009;136:27-32.
  29. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:242-9.
  30. Liu HH, Qiu Z, Fan GZ, Jiang Q, Li RX, Chen WX, et al. Assessment of coronary artery abnormalities and variability of Z-score calculation in the acute episode of Kawasaki disease: a retrospective study from China. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:e13409.
  31. Kim SH, Kim JY, Kim GB, Yu JJ, Choi JW. Diagnosis of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease according to established guidelines and Z score formulas. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:662-72.E3.
  32. Ronai C, Hamaoka-Okamoto A, Baker AL, de Ferranti SD, Colan SD, Newburger JW, et al. Coronary artery aneurysm measurement and Z score variability in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:150-7.
  33. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, et al. Pediatric heart network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:185-92.
  34. Lorenzoni RP, Elkins N, Quezada M, Silver EJ, Mahgerefteh J, Hsu DT, et al. Impact of Z score system on the management of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2022;32:952-9.
  35. Robinson DL, Ware AL, Sauer MC, Williams RV, Ou Z, Presson AP, et al. Implications of changing Z-score models for coronary artery dimensions in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2021;42:432-41.
  36. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007;116:174-9.
  37. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:159-64.

38. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:60-74.
39. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, et al. A new Z score curve of the coronary arterial internal diameter using the lambda-mu-sigma method in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:794-801.E29.
40. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al. Relationship of echocardiographic Z scores adjusted for body surface area to age, sex, race, and ethnicity: the pediatric heart network normal echocardiogram database. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006979.
41. Tan TH, Wong KY, Cheng TK, Heng JT. Coronary normograms and the coronary-aorta index: objective determinants of coronary artery dilatation. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:328-35.
42. Yu JJ, Choi HJ, Cho HJ, Kim SH, Cheon EJ, Kim GB, et al. Newly developed sex-specific Z score model for coronary artery diameter in a pediatric population. *J Korean Med Sci.* 2024;39:e144.
43. Suzuki T, Kakimoto N, Tsuchihashi T, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, et al. Z-score is a possible predictor of the risk of coronary artery lesion development in patients with Kawasaki disease in Japan. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2797-805.
44. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, et al. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003289.
45. McCrindle BW, Manlhiot C, Newburger JW, Harahsheh AS, Giglia TM, Dallaire F, et al. Medium-term complications associated with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a study from the international Kawasaki disease registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016440.
46. Tsuda E, Hashimoto S. Changes in coronary aneurysm diameters after acute Kawasaki disease from infancy to adolescence. *Pediatr Cardiol.* 2021;42:1749-56.
47. Jang GY, Kang I, Choi JY, Bae EJ, Kim YH, Kim SH, et al. Nationwide survey of coronary aneurysms with diameter >6 mm in Kawasaki disease in Korea. *Pediatr Int.* 2015;57:367-72.
48. Ryu K, Yu JJ, Jun HO, Shin EJ, Heo YH, Baek JS, et al. A comparative study of established z score models for coronary artery diameters in 181 healthy Korean children. *Korean J Pediatr.* 2017;60:373-8.