

정맥용 면역 글로불린 무반응성 가와사끼병 2례

김현부 · 조병수 · 차성호

경희대학교 의과대학 소아과학교실

서 론

가와사끼병은 관상동맥을 침범하여 관상동맥류 및 심근염 등의 합병증을 일으켜 사망을 초래하기도 하므로 이를 예방하기 위하여 발열후 10일 이내에 고용량의 정맥용 면역 글로불린과 아스피린를 투여하여 발열기간을 줄이고 관상동맥류 등의 발생 빈도를 줄일 수 있다¹⁻⁵⁾. 그러나 정맥용 면역 글로불린 투여후에도 열이 2~3일 이상 지속되며 관상동맥류 및 확장 소견이 진행되는 양상을 보이는 경우가 보고자에 따라 다르지만 약 10% 정도에서 보고되며⁶⁾ 이를 면역 글로불린 무반응성 가와사끼병으로 분류하였다. 저자들은 문헌 고찰상 면역 글로불린에 대한 무반응성과 저항성의 정확한 정의 및 차이를 알 수는 없었지만, 무반응성은 면역 글로불린 투여후 임상증상의 호전이 전혀 없었던 경우을, 저항성은 1~3회의 면역 글로불린 투여후에도 반응이 없어 다른 약제 투여후 증상의 호전을 보인 경우로 분류해 보았다. 현재까지는 뚜렷한 치료지침이 설정되어 있지 않지만 정맥용 면역 글로불린을 1~3회 더 투여하는 방법이나 스테로이드제의 투여 등이 시도되고 있다. 저자들은 고용량의 정맥용 면역 글로불린 투여후에도 고열 등이 지속되어 정맥용 면역 글로불린 총 4회(총 6gm/kg)와 메틸프레드니솔론(30mg/kg) 1회를 추가로 투여한 1례와 정맥용 면역 글로불린 총 3회를 투여(총 4gm/kg)한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아 : 김○○, 30개월, 남아.

주 소 : 7일간의 발열.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 평소 건강하던 30개월 남아가 내원 7일 전부터 시작된 발열과 내원 2일 전부터 나타난 양안의 결막 충혈, 건조하고 균열된 입술, 피부 발진을 주소로 내원하였다.

이학적 소견 : 의식은 명료하였지만 급성 병색이었고, 맥박수 130회/분, 호흡수 38회/분이었으며 체온 38.6℃였다. 발열과 함께 양안의 결막 충혈, 딸기 모양의 혀, 건조하고 균열된 입술, 전신에 홍반성 발진, 그리고 손발의 경성 부종 소견이 관찰되었다. 그러나 경부 림프절 비대 등의 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 11,400/mm³, 혈색소 13.3gm/dl, 헤마토크리트 38.5%, 혈소판 443,000/mm³, 적혈구 침강속도 57mm/hr, C-반응성 단백 +3, 혈청 단백질 6.9gm/dl, 혈청 알부민 3.9gm/dl, 뇨검사 소견은 특이사항이 없었으나 입원 5일째에는 적혈구 침강속도 65mm/hr, C-반응성 단백 +6, 입원 11일째에는 혈소판 수가 939,000/mm³까지 증가한 후 점차 저하되는 소견을 보였다.

심장 초음파 검사 : 입원 2일째 시행한 심장 초음파 검사상 관상동맥류 등의 이상소견은 관찰되지 않았으나 입원 8일째 시행한 심장 초음파 검사상 좌우 관상 동맥이 4.2mm, 4.6mm로 확장되어 있는 소견 관찰되었고 추적 관찰에서 관상동맥 확장 소견은 점차 줄어 발열 8주후부터는 정상소견 보였다.

치료 및 경과 : 환아는 발열 8일째에 고용량의 정맥용 면역 글로불린(2gm/kg)을 투여받았으나 발열 등의 증상이 지속되어 발열 12일, 15일에 각각

1gm/kg의 정맥용 면역 글로블린을 추가 투여받았다. 그러나 증상의 호전이 없어 발열 24일째 메틸 프레드니솔론(30mg/kg)을 2시간동안 정맥주사후 약 1일 정도 해열되는 양상 보이다가 다시 고열, 양안의 결막 충혈 및 기침 등의 상기도 감염증상 동반되어 발열 23일째 고용량의 정맥용 면역 글로블린(2gm/kg) 투여 다음날부터 해열되었다(Table 1).

증 례 2

환 아 : 최○○, 28개월 여아.

주 소 : 4일간의 고열.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 평소 비교적 건강하던 28개월된 여아는 내원 4일전부터 시작된 발열과 경부에 축지되는 증

물이 있었고, 내원 1일전부터 시작된 양안의 결막 충혈, 전신의 피부 발진을 주소로 내원하였다.

이학적 소견 : 의식은 명료하였지만 급성 병색이었고 39℃정도의 고열이 있었으나 흉부 청진상 특이소견은 관찰되지 않았다. 환아는 우측 경부에 3×4cm 크기의 종물, 양안의 결막 충혈, 전신의 홍반성 피부 발진과 손발의 경성 부종이 관찰되었다.

검사소견 : 입원당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 11,300/mm³, 혈색소 13.0gm/dl, 헤마토크리트 38.0%, 혈소판 334,000/mm³, 적혈구 침강속도 65 mm/hr, C-반응성 단백 +4, ALT 19U/L, AST 26 U/L, 뇨검사상 정상소견을 나타냈다.

치료 및 경과 : 환아는 내원 2일째 고용량의 정맥용 면역 글로블린(2gm/kg)을 투여 하였으나 고열 등의 증상이 지속되어 내원 5일과 9일째 각각 정맥용 면역 글로블린 1gm/kg씩 투여후 내원 10일째 해열되었고 해열후 시행한 심장 초음파 검사상 관상동맥류 등의 병변은 관찰되지 않았다(Table 1).

Table 1. Clinical Data of Two Patients with Kawasaki Disease

	Patient 1	Patient 2
Age/Geder	30m/Male	28m/Female
Kawasaki criteria		
Fever	Yes	Yes
Conjunctivitis	Yes	Yes
Lymphadenopathy	No	Yes
Oral mucosa changes	Yes	Yes
Extremities changes	Yes	Yes
Skin Rashes	Yes	Yes
Dates* IVIG/given	8, 12, 15, 23	6, 9, 13
Total IVIG dose	6gm/kg	4gm/kg
Dates* of MPD given	18	
Total duration of fever	24	14
Echocardiogram		
Dates* performed	15, 22, 27	16
findings	Linear dilatation of LCA, RCA	Normal

IVIG : Intravenous Immune Globulin, MPD: Methylprednisolone
 RCA : Right Coronary Artery, LCA: Left Coronary Artery

*All dates are presented as the days after the onset of fever.

Methylprednisolone was given intravenously with 30mg/kg.

고 찰

가와사키병은 4세 이하에서 주로 호발하는 급성 열성질환으로 전신성 혈관염을 일으키는 질환으로 전세계에 걸쳐 발생하지만 한국과 일본 등 동아시아 지역에서 많이 발생한다⁷⁻⁹⁾. 대부분 여러 장기의 염증성 병변들은 자연 치유되지만 20~30%에서 관상 동맥 혈전증, 관상 동맥류, 심근염, 심근경색증 등의 심혈관계 병변들을 초래하여^{1, 3, 6, 10)} 사망의 원인이 되거나 중요한 후유증을 남길 수 있다. 따라서 이러한 합병증을 미리 예측하여 예방하고 치료하여 이에 의한 합병증을 줄이는 것이 중요하다. 가와사키병에서 심혈관계 합병증의 위험인자로 Nakashima 등²⁾은 5세 미만 환아, 아시아인, 발열기간이 14일 이상, 혈소판수가 900,000/mm³ 이상, 적혈구 침강속도 100mm/hr 이상을, Asai 등¹¹⁾은 백혈구 수치가 30,000/mm³ 이상, 적혈구 침강속도 100mm/hr 이상, C-반응성 단백질의 증가가 30일 이상, 1세 이하의 남아, 16일 이상의 발열기간 등을, Nakano 등¹²⁾은 입원당시의 C-반응성 단백질의 증가를 들었는데 보고자의 대부분이 장기간의

발열이 관상동맥류 등의 심혈관계 합병증과 가장 큰 상관관계가 있음을 주장하였다^{11, 13~16}. 최근에는 증상 발현 10일 이내에 고용량의 정맥용 면역 글로블린의 투여로 발열기간을 줄이고 관상동맥류 등의 발생 빈도를 줄이고 있지만 정맥용 면역 글로블린 투여후에도 열이 2~3일 이상 지속되는 경우가 보고자에 따라 다르지만 약 10% 정도에서⁶ 보고되는데 이를 면역 글로블린 무반응 환자로 분류하였고¹⁷, 이때 정맥용 면역 글로블린의 재투여로 대부분 환자에서 증상호전을 보이거나 고열 등의 증상이 지속되며 관상동맥류 및 확장소견이 진행되는 양상을 보이는 경우가 약 2%에서 나타난다고 보고하였다¹⁷. 이때 스테로이드의 투여나 정맥용 면역 글로블린의 재투여 방법 등이 시도되고 있다. 가와사끼병에서 스테로이드의 사용은 Kato 등¹⁸이 처음 시도하여 관상동맥 질환의 발생 빈도가 증가함을 보고하였고 Kijima 등¹⁹과 기타 다른 일본 연구자에 의한 보고에 의하면^{20~21} 가와사끼병에서 스테로이드 투여후 관상동맥류 등 합병증의 저하를 보고하였다. 또 가와사끼병에서 정맥용 면역 글로블린 재치료를 받은 환자를 후향적으로 조사한 Newburger 등⁶의 보고에 의하면 증상 호전이 있었던 환자에서는 비교적 높은 IgG치를 보인 반면 반응이 없는 환자에서는 혈청 IgG치가 저하된 소견을 들어 혈청 IgG치와의 관련성을 들어 정맥용 면역 글로블린의 재투여의 당위성을 주장하였다. Shulman 등²²은 가와사끼병에서 아스피린의 흡수장애로 항염증 효과의 혈중농도(>15~18mg/dl)를 유지하기 위해서는 고용량의 아스피린(100~150mg/kg)의 투여가 필요하다고 주장한 반면 Wright 등²³은 가와사끼병에서 유효 혈중농도는 전체 아스피린 농도에 의해서가 아니고, 활발한 형태(free form)의 아스피린에 관계되며 고용량의 아스피린 투여는 오히려 부작용의 위험성의 증가를 보고하였다. 가와사끼병 환자에서 정맥용 면역 글로블린 투여후 무반응성을 보이는 환자에서 관상동맥류 등의 합병증의 가능성이 높으나 이에 대한 효과적인 치료방법이 설정되지 않는 상태로 Wright 등¹⁷은 면역 글로블린에 저항성을 보이는 4명의 환자에서 스테로이드를 투여하여 고열 및 관상동맥 질환의 호전을 나

타냈고 위장관 출혈, 고혈압, 심부전증 등의 스테로이드 부작용은 관찰되지 않았다고 보고하였다. 또 Sundel 등²⁴은 고용량의 면역 글로블린 투여후에도 고열 등의 증상이 지속되는 환자 13명 중 11명의 환자에서 면역 글로블린 재투여로 증상의 호전을 보였으며 나머지 2명의 환자는 면역 글로블린을 2회 추가 투여하였으나 반응이 없어 스테로이드 투여로 증상이 호전되었다고 한다. 면역 글로블린의 재투여는 안전하였고 심부전증이나 심근 기능부전의 악화나 기타 약물 반응 등의 부작용은 없었다. 국내에서는 홍 등²⁵이 정맥용 면역 글로블린 투여 후 저항성을 보인 환자 3명에서 스테로이드의 투여로 별다른 부작용 없이 증상호전을 보였다는 보고를 하였다.

본 환자들은 가와사끼병 발병후 8일째(2gm/kg), 12일째(1gm/kg), 15일째(1gm/kg) 각각 정맥용 면역 글로블린 투여후에도 고열 등의 증상이 지속되어 메틸프레드니솔론(30mg/kg) 1회 투여후 일시적으로 해열되는 소견 보이다가 바로 다음날부터 다시 고열, 양안 결막 충혈 및 기침 등의 상기도 감염 증상이 나타나 다시 정맥용 면역 글로블린(2gm/kg)투여후 해열되었고, 발열 15일째 시행한 심장 초음파 검사상 양쪽 관상동맥의 확장소견이 있었으나 추적 검사상 점차 호전되었던 1례와 가와사끼병 발병후 6일째(2gm/kg), 9일째(1gm/kg) 정맥용 면역 글로블린 투여후에도 고열 등의 증상이 지속되어 발열 13일째(1gm/kg) 다시 정맥용 면역 글로블린 투여후 고열 등의 증상이 호전된 1례로, 두 환자 모두 심부전, 심근기능 부전 등의 합병증이나 기타 약물 반응은 나타나지 않았던 2례를 보고하는 바이다.

결 론

저자들은 고용량의 정맥용 면역 글로블린 투여후에도 고열 등이 지속되는 면역 글로블린 무반응 가와사끼병 환자에서 정맥용 면역 글로블린 총 4회(총 6gm/kg)와 메틸프레드니솔론(30mg/kg) 1회를 추가로 투여한 1례와 정맥용 면역 글로블린 총 3회(총 4gm/kg)를 투여한 1례를 경험하였기에 보고하

는 바이다.

참 고 문 헌

1) Newberger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Burns JC, Chung KJ, Duffy CE: *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med* 315:341-7, 1986

2) Nakashima L, Edwards DL: *Treatment of Kawasaki disease. Clin Pharm* 9:755-62, 1990

3) Melish ME: *Kawasaki syndrome. Pediatr Rev* 17: 153-162, 1996

4) Dajani AS, Taubert KA, Geber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ, Karchmer AW, Wilson W, Rahimtoola SH, Durack DT, Peter G: *Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation* 87:1776-80, 1993

5) Rowley AH, Shulman ST: *Current therapy for acute Kawasaki syndrome. J Pediatr* 118:987-91, 1991

6) Newberger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung J: *A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med* 324:1633-9, 1991

7) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Fujita Y, Nagai M, Kawasaki T: *A nationwide incidence survey of Kawasaki disease 1985-1986 in Japan. J Infect Dis* 158:1296-301, 1988

8) 박민영, 심계식, 차성호, 안창일: *가와사키병의 임상적 고찰. 소아과* 37:167-173, 1994

9) 장영진, 김중근, 윤용수: *가와사키병의 임상적 고찰. 소아과* 35:330-41, 1992

10) Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O: *Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. Pediatr Cardiol* 7:3-9, 1986

11) Asai T: *Evaluation method for the degree of seriousness in Kawasaki disease. Acta Pediatr Jpn* 25:170-5, 1983

12) Nakano H, Uead K, Saito A, Tsuchitani Y, Kawamori J, Miyake T, Yossida T: *Scoring*

method for identifying patients with Kawasaki disease of high risk of coronary artery aneurysms. Am J Cardiol 58:739-42, 1986

13) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R: *Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. J Pediatr* 108:388-92, 1986

14) Furusho K, Kamiyaya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya T, Hayashidera T: *High dose intravenous of gammaglobulin Kawasaki disease. Lancet* ii:1055-8, 1984

15) Falcini F, Ermimi M, Trapani S, Taccetti G: *Efficacy and safety of immunoglobulin retreatment in Kawasaki disease. J Pediatr* 125:672-3, 1994

16) Ichida F, Fatica NS, Engle MA, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS: *Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: Risk factors and role of aspirin. Pediatrics* 80:828-35, 1987

17) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP: *Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. J Pediatr* 128:146-9, 1996

18) Kusakawa S, Tataru K: *Efficacies and risks of aspirin in the treatment of the Kawasaki disease. In: Program and abstracts of the Third international Kawasaki disease symposium: Nov 29-Dec. 2, 1988, Tokyo, Japan* 401-13, 1988

19) Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H: *Trial procedure to prevent an aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. Jpn Circ J* 46:1239-42, 1982

20) Cremer H, Rieger C: *Considerations on treatment in Kawasaki syndrome(KS). In: Program and abstracts of the Third international Kawasaki disease symposium: Nov 29-Dec. 2, 1988, Tokyo, Japan,* 297-300, 1988

21) Kifima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose D, Manabe H: *A trial procedure to prevent an aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. Jpn Circ J* 46:1239-42, 1982

22) Shulman ST, Rowley AH: *Treatment of Kawasaki*

- disease with corticosteroid. *J Pediatr* 129:483, 1996
- 23) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP: Treatment of Kawasaki disease with corticosteroid. *J Pediatr* 129:484-5, 1996
- 24) Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW: Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 123:657-9, 1993
- 25) 홍대의, 이경일, 한지환, 황성수, 이경수: 정맥용 면역 글로블린에 반응하지 않는 가와사끼에서 코티코스테로이드 치료. *소아과* 40:1453-7, 1997

= Abstract =

Two Cases of Intravenous Immun Globulin Non-responded Kawasaki Disease

Hyeon-Bu Kim, M.D., Byung-Soo Cho, M.D. and Sung-Ho CHa, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

On the treatment of Kawasaki disease, approximately 10% of children treated with IVIG have persistent or recrudescence fever despite IVIG treatment. We had experienced two children with Kawasaki disease who did not respond after multiple dosages of IVIG. They were treated within the first 10 days of onset of fever and were given oral aspirin (100mg/kg/day) and IVIG(2gm/kg) in a single infusion for 8 to 10 hours. The first child had not resolution of symptoms after three intravenous doses of IVIG(total 4gm/kg). And then treated with high dose methylprednisolone(30mg/kg) for 2 to 3 hours intravenously without symptoms improvement. On fifth hospital days, he was retreated with IVIG (2gm/kg) again with ultimate resolution of symptoms.

The second child had resolution of symptoms after three intravenous doses of IVIG(total 4gm/kg). No adverse events were associated with the administration of IVIG or steroid. We reported two cases of IVIG non-responded Kawasaki disease with a brief review of the related literatures.

Key Words : Kawasaki disease, Intravenous immune globulin, Corticosteroid