

가와사키병에서의 고용량 정주용 면역글로불린 재치료

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

심소연 · 허미영 · 김혜순 · 손세정

High-dose Intravenous Immune Globulin Retreatment in Kawasaki Disease

So Yun Shim, M.D., Mi Young Heo, M.D.
Hae Soon Kim, M.D. and Sejung Sonh, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University Medical School, Seoul, Korea

Purpose : To determine clinical features, laboratory findings and cardiac abnormalities of high-dose immune globulin(IVIG) retreatment in patients with Kawasaki disease, and to report effectiveness of retreatment.

Methods : Retrospective study of 174 children diagnosed with Kawasaki disease at Ewha Mok-dong hospital from March, 1999 to July, 2001.

Results : Twenty(11.5%) of 174 patients were retreated with high-dose IVIG. After this, only two patients(1.1%) did not respond to IVIG retreatment. Patients with failure to respond to initial IVIG did not differ from the patients who responded to a single course of IVIG in sex, age, days of fever at initial IVIG and clinical characteristics. Compared with responders with single IVIG treatment, the patients who were retreated had significantly lower albumin(3.7 vs 3.4 g/dL, $P < 0.05$), higher ALT(118.2 vs 229.3 U/L, $P < 0.05$) and CRP(8.9 vs 13.3 mg/dL, $P < 0.05$). On echocardiography, patients who recieved IVIG retreatment were significantly more likely to have coronary abnormalities(45.0% vs 13.6%, $P < 0.05$).

Conclusion : Retratment with IVIG for persistent or recurrent fever was safe and effective. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:1273-1278)

Key Words : Kawasaki disease, Intravenous immune globulin retreatment

서론

가와사키병은 소아의 후천성 심장질환의 주요한 원인으로 치료되지 않을 경우 20-25%에서 관상동맥 병변을 유발한다고 알려져 있다^{1,2)}. 발열기간은 가와사키병 환자의 관상동맥류의 발생에 가장 중요한 예측인자

로 알려져 있다. 고용량 정주용 면역글로불린의 사용이 발열기간을 줄이고 관상 동맥류의 발생을 낮추는 것으로 보고된 이후 현재는 고용량 아스피린과 함께 기본치료로 받아들여지고 있다^{3,4)}. 그러나 정주용 면역글로불린 투여 후에도 10-30% 환아는 열이 48시간 이상 지속되거나 재발열을 보이게 된다³⁾. 현재로서는 고용량 정주용 면역글로불린(2 g/kg)에 반응을 보이지 않는 경우, 확립된 치료법은 없는 실정이다. 대부분 면역글로불린 재치료를 시도하지만 일부에서는 재투여에도 여전히 저항을 보이고 있다^{5,6)}. 스테로이드 치료는 해열에는 효과적이지만 관상동맥 병변을 증가시킨다는

* 본 논문의 요지는 제51회 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.

접수 : 2002년 4월 26일, 승인 : 2002년 8월 5일
책임저자 : 김혜순, 이화의대 목동병원 소아과
Tel : 02)650-5569 Fax : 02)653-3718
E-mail : hyesk@ewha.ac.kr

보고¹⁾ 이후에는 사용이 금기시 되어왔으나 최근 고용량 정주용 면역글로불린에 저항을 보이는 환자에서 스테로이드 치료 효과가 보고되고 있다^{5,6)}.

저자들은 고용량 정주용 면역글로불린을 투여한 가와사끼병 환자의 병력을 후향적으로 조사하여 고용량 정주용 면역글로불린 제치료 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 3월부터 2001년 7월까지 이화의대 목동병원에 가와사끼병으로 입원한 174명의 입원 및 외래기록을 후향적으로 조사하였다. 모든 환자들은 가와사끼병으로 진단받은 즉시 2 g/kg의 정주용 면역글로불린과 고용량의 아스피린을 투여 받았다. 처음 고용량 정주용 면역글로불린 투여 48시간 이후에도 38℃ 이상으로 열이 지속되거나, 4일 이내 열이 재발될 경우 면역글로불린 제치료가 시도되었다.

2. 방법

환자의 임상양상, 혈액검사, 발열기간, 치료법 및 관상동맥 합병증 등을 입원 및 외래기록을 통해 조사하였다. 가와사끼병으로 진단된 환자들은 면역글로불린 투여 전에 혈액검사가 시행되었고 발병 1주에서 2주 사이와 2개월에서 3개월 사이에 심초음파가 시행되었다. 관상동맥 확장증과 동맥류는 다음과 같은 기준으로 나누었다^{7,8)}. 첫째 관상동맥 지름이 5세 미만에서 3 mm 이상, 5세 이상의 환자에서는 4 mm 이상일 경우, 둘째 주변 지름에 비해 1.5배 이상 큰 부위가 있을 경우, 셋째 지름이 8 mm를 넘을 경우에는 거대 동맥류. 1회 고용량 면역글로불린 투여에 반응을 보였던 환자군을 I군으로(154명), 면역글로불린 재투여를 받았던 환자를 II군(20명)으로 하여 두 군간의 임상양상, 혈액검사, 발열기간, 치료법 및 관상동맥 합병증을 비교하였다.

3. 통계분석

측정된 결과는 %나 mean±SD로 표시하였고 SPSS 10.0 for Windows의 Fisher's exact test와 Wilcoxon Rank-Sum test를 사용하였다. P<0.05인 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 면역글로불린 치료

174명의 가와사끼병 환자가 2 g/kg의 면역글로불린을 투여받았다. 이 중 20명(11.5%)이 면역글로불린을 재투여 받았는데, 38℃ 이상으로 48시간 이후까지 발열이 지속된 경우 17명, 면역글로불린 투여 후 4일 이내 재발열된 경우 3명이었다. 재투여 용량은 19명에서는 1 g/kg였으나 1명에서 2 g/kg로 투여받았다. 면역글로불린 재투여 후 13명은 해열되었으나 7명은 지속적인 발열로 3차 면역글로불린을 투여 받았다. 이중 7명은 1 g/kg를 투여받았으나 제치료시 2 g/kg 받았던 환자는 3차 투여시에도 동량을 투여 받았다. 3차 투여한 후에도 2명(1.1%)은 발열이 지속되었는데 이중 1명은 1 g/kg를 다시 투여하여 총 5 g/kg를 투여 받았으며, 1명은 2 g/kg로 3회 치료했던 환자로 총 6 g/kg를 투여받았다. 면역글로불린에 저항성을 보인 2명의 환자는 methylprednisolonepulse(30 mg/kg) 1회 정주 후 모두 해열반응을 보였다(Fig. 1). 두 군 모두에서 고용량 면역글로불린 투여에 따른 부작용은 없었다.

2. 임상적 특징

대상아들의 평균 연령은 I군이 33±24.0개월, II군이 26±18.3개월로 유의한 차이가 없었다. 남녀비도

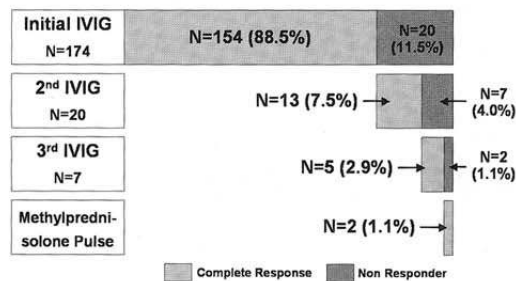


Fig. 1. Overview of treatment.

Table 1. Comparison of Demographic Features

Characteristics	Group I (n=154)	Group II (n=20)
Age(months)	33±24.0	26±18.3
No.(%) <1 yr, ≥5 yr	46(29.8)	7(38.9)
No.(%) 1-4 yr	108(70.2)	13(61.1)
No. Male/Female	72/82	12/8

차이가 없었고, 연령분포에 있어서는 I군과 II군 모두에서 1세에서 4세 사이가 다수를 차지하였다(Table 1). 처음 면역글로불린을 투여할 때까지의 발열기간은 I군이 6.8±1.84일, II군이 5.6±1.92일로 유의한 차이가 없었다. 결막염, 발진, 손발의 변화, 구강점막의 변화 및 경부림프절 비대의 빈도도 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. 혈액검사

면역글로불린 투여 전의 혈액 검사에서 I군과 II군

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics of Patients

Characteristics	Group I (n=154)	Group II (n=20)
Days of fever at initial IVIG	6.8±1.84	5.6±1.92
Conjunctivitis(%)	137(89.0)	19(95.0)
Rash(%)	126(81.8)	18(90.0)
Extremity changes(%)	153(99.4)	20(100.0)
Oral mucosal changes(%)	103(66.9)	15(75.0)
Cervical lymphadenopathy(%)	97(63.0)	14(70.0)

Table 3. Comparison of Initial Laboratory Findings

Characteristics	Group I (n=154)	Group II (n=20)
Hematocrit(%)	33.8±24.2	31.0±3.33
WBC(/mm ³)	14,677±3,288	14,856±4,103
Platelets(×1,000/mm ³)	384.9±136	370.4±162
ESR(mm/hr)	60.1±31.9	73.8±40.1
Albumin(g/dL)*	3.9±0.44	3.4±0.57
AST(U/L)	90.7±182	132.4±154
ALT(U/L)*	118.2±166	229.3±178
CRP(mg/dL)*	8.9±7.08	13.3±8.71

*P<0.05
Abbreviations : WBC, leukocyte; ESR, erythrocyte sedimentation rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotrasferase; CRP, C-reactive protein

Table 4. Comparison of Coronary Artery Abnormalities

Coronary artery findings No.(%)	Group I(n=154)	Group II(n=20)		
		2nd IVIG(n=13)	3rd IVIG(n=5)	IVIG failure(n=2)
Ectasia	19(12.3)	5(38)	1(20)	2(100)
Giant aneurysm	2(1.3)	0(0)	1(20)	0(0)
		5(38)	2(40)	2(100)
Total	21(13.6)	9(45)*		

*P<0.05

사이의 혈색소치, 백혈구수, 혈소판수, ESR 및 AST에서 유의한 차이는 없었다. 그러나 혈중 albumin은 II군에서 3.4±0.57 g/dL로, I군의 3.9±0.4 g/dL에 비해 유의하게 낮았고, ALT는 II군이 229.3±178 U/L로 I군의 118.2±166 U/L에 비해 유의하게 높았다(P<0.05). CRP는 II군이 13.3±8.71 mg/dL, I군이 8.9±7.08 mg/dL로 역시 II군에서 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 3).

4. 관상동맥 병변

I군에서는 관상동맥 확장증이 19명, 거대동맥류가 2명으로 총 21명(13.6%)에서 관상동맥 병변을 나타내었다. II군에서는 8명이 관상동맥 확장증을 1명이 거대동맥류를 보임으로써 총 9명(45%)이 관상동맥병변을 보임으로써 II군에서 관상동맥이상이 유의하게 많았다(P<0.05). II군 중에서는 2회 치료로 반응을 보인 13명에서 5명이 관상동맥 확장증(38%)을 보였고, 3회 치료로 반응을 보인 5명에서 관상동맥 확장증 1명, 거대 동맥류 1명으로 40%에서 관상동맥 병변을 보였다. 그리고 면역글로불린에 저항을 보인 2명은 모두 관상동맥 확장증을 보였다(Table 4).

고 찰

가와사키병은 원인이 불명확한 급성 열성질환으로 진단은 임상증상에 의한다⁹⁾. 임상적으로 가와사키병의 급성기 변화들은 대개 자연히 호전되는 경과를 취하지만 일부에서는 심혈관계 합병증을 초래하고 이는 환자의 예후에 중요한 역할을 미치게 된다^{2, 3)}. 동맥류의 위험인자로 Harada index¹⁰⁾를 사용하기도 하지만 현재까지 확실히 밝혀진 것은 10일 이상의 발열기간 뿐이다¹¹⁾. 그러므로 가와사키병에서 빠른 해열은 가와사키병 치료의 중요한 목표가 된다고 할 수 있다. 지금

까지 2 g/kg의 고용량 면역글로불린 투여는 가와사키 병 환자에서 심혈관 합병증을 줄이는데 효과적으로 알려져 있으나¹²⁾ 정확한 면역글로불린 용량은 알려져 있지 않으며, 환자에 따라 필요량의 차이가 있을 수도 있을 것이다. 가와사키병에서 정주용 고용량 면역글로불린 투여 후 지속되는 발열이나 재발열에 대해 확립된 치료법은 없다⁹⁾. 실제 발열은 혈관염을 일으키는 interleukin 같은 사이토카인의 상승을 반영하므로¹²⁾, 고용량 면역글로불린을 투여한 경우에도 재발열되거나 지속될 경우에는 면역글로불린의 재투여가 고려되어 질 수 있겠다. Sundel 등¹³⁾은 면역글로불린을 재투여 받은 환자 중 30%가 지속적인 발열이나 재발열로 3차 면역글로불린을 투여받았고 이 중 50%는 무반응성을 보였다고 했다. Wrigh 등¹⁴⁾은 가와사키병으로 면역글로불린을 투여 받은 환자 중 2%가 저항성을 보였다고 보고했다. Wallace 등¹⁵⁾은 고용량 정주용 면역글로불린 2차 투여에 반응을 보이지 않은 환자에서 3차 치료를 시도하였는데 20% 정도에서만 반응을 보였으며 반응을 보이지 않은 4명의 환자는 methylprednisolone으로 치료되었음을 보고하였다. 면역글로불린 투여 후에도 10%에서 30%는 3일 이상 열이 지속되거나 재발열을 보이는 것으로 보고되고 있다³⁾. 본 연구에서도 11.5% 환자는 고용량 면역글로불린 투여 후에도 48시간 이상 지속되는 발열이 있거나 4일 이내의 재발열이 되어 면역글로불린 재투여를 하였다. 이 중 35.0%는 3차 면역글로불린을 투여 받았으며 이 중 28.9%는 반응을 보이지 않았다. 결국 면역글로불린을 5 g/kg 이상까지 재투여 하여도 1.1% 환자에서 면역글로불린 저항성을 보였고 이들 모두는 정맥내 methylprednisolone 투여로 해결되었다. 그러므로 저자들은 면역글로불린 재투여 시도의 최대 합계 용량은 4 g/kg 이하가 적절할 것으로 생각되었으나 이에 대한 평가를 위해서는 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

면역글로불린 재투여가 필요했던 환자의 나이, 성별, 임상적 진단 기준 및 처음 면역글로불린 투여까지의 발열기간은 2 g/kg만 투여했던 환자와 차이는 없었다. 그러나 혈중 알부민은 낮고, ALT와 CRP는 높은 환자에서 재투여가 필요한 경향을 보였다. 그러나 본 연구 결과와는 달리 Wallace 등¹⁵⁾은 재투여가 필요했던 환자와 그렇지 않은 환자의 초기 혈액검사에서 차이가 없었다고 보고했고, Han 등¹⁶⁾도 초기 혈액검사에서 두 군간에 유의한 차이가 없다고 하였다.

본 연구에서 총 면역글로불린 투여 용량이 증가할수

록 관상동맥 병변이 유의하게 많았다. Yanagawa 등¹⁷⁾도 면역글로불린 투여량이 2,000 mg/kg 초과되는 경우에 관상동맥 합병증이 증가되었다고 보고하였다고 하였는데 그 이유를 다음과 같은 가능성을 제기하였다. 첫째 증상이 심했던 환자에서 더 많은 면역글로불린을 투여되었거나 둘째 실제 면역글로불린이 심장합병증에 만족할 만한 효과가 없거나 셋째 고용량의 면역글로불린이 오히려 심장 합병증을 유도했을 수도 있을 것이다. 본 연구에서도 재투여군이 1회 치료군보다 관상동맥 합병증이 많았는데, 이는 지속되는 발열로 재투여군의 총 발열기간이 길어졌기 때문으로 생각된다. 따라서 면역글로불린 재투여는 대체적으로 부작용 없이 안전하였지만 지속되는 발열에 대해 2차, 3차 투여의 관상동맥 병변의 예방효과는 좀 더 연구되어야 할 것이다.

현재 스테로이드 치료는 면역글로불린 투여 후에도 발열이 지속되는 환자의 치료에 대안으로 떠오르고 있으며, 해열 반응에 있어 면역글로불린에 비해 더 효과적인 것으로 보고되고 있다^{5, 18)}. Kato 등¹⁾이 프레드니솔론 단독으로 치료받은 환자들의 65%에서 관상동맥류가 발생되었다고 보고한 이후 스테로이드는 가와사키병 치료에 부적합하다고 여겨져 왔지만 최근의 연구에서는 스테로이드를 아스피린과 함께 사용할 경우 관상동맥류의 위험이 높지 않다는 견해들이 있다^{5, 6)}. 본 연구에서는 methylprednisolonepulse 치료를 한 경우가 2명(1.1%)에 그쳐 통계적인 한계성이 있었으나, 이들 모두는 빠른 해열 반응을 보였다. 그러므로 총 발열기간을 줄이기 위해서 이런 methylprednisolone 치료를 좀 더 빨리 하였다면 관상동맥류 발생 빈도도 줄일 수 있지 않았을까 생각되었다.

결론적으로 면역글로불린에 저항성을 보인 경우가 1.1%인 것을 볼 때 정주용 고용량 면역글로불린 후에 지속되는 열이나 재발열에 대해 면역글로불린 재치료는 효과적이라 생각된다. 그러나 재투여의 회수가 증가할수록 관상동맥 병변은 높았다. 그러므로 정주용 고용량 면역글로불린 재투여 후 지속되는 열에 대해 면역글로불린 재치료의 효과는 스테로이드를 포함한 기타의 치료와 비교하는 많은 연구가 필요할 것으로 생각되어진다.

요 약

목적 : 가와사키병에서 고용량 정주용 면역글로불린

1회 투여에 반응을 보인 군과 재투여 한 군간에 임상양상, 혈액 검사 및 관상동맥 병변의 차이를 비교하고, 고용량 면역글로불린 재투여의 효과를 규명하고자 했다.

방 법 : 1999년 3월부터 2001년 7월까지 이화의대 목동병원에 가와사키병으로 입원한 174명의 입원 및 외래기록을 후향적으로 조사하였다. 1회 면역글로불린에 반응을 보인 군을 I군(154명)으로, 재투여를 받은 환자군을 II군(20명)으로 하여 임상양상, 혈액검사 및 관상동맥 병변에 대한 차이를 비교하였다.

결 과 :

1) 고용량 면역글로불린 치료를 받은 174명의 환자 중 20명(11.5%)이 면역글로불린을 재투여 받았고 이중 2명(1.1%)은 면역글로불린에 저항을 보였다.

2) 두 군간에 성별, 나이 및 임상양상에서는 유의한 차이가 없었다.

3) 면역글로불린 재투여군에서 1회 투여군에 비하여 혈중 albumin은 유의하게 낮았고(3.7 vs 3.4 g/dL, $P < 0.05$) ALT는 유의하게 높았다(118.2 vs 229.3 U/L, $P < 0.05$). CRP도 재투여군에서 유의하게 높았다(8.9 vs 13.3 mg/dL, $P < 0.05$).

4) 관상동맥병변은 면역글로불린 1회 투여군이 13.6%, 재투여군이 45%로 면역글로불린 재투여군에서 유의하게 높았다.

결 론 : 고용량 정주용 면역글로불린 투여 후에도 발열이 지속되거나 재발열 되는 가와사키병의 치료에 면역글로불린 재투여는 안전하고 효과적이었으나, 관상동맥 합병증을 감소시키지는 못하였다.

참 고 문 헌

- 1) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
- 2) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki disease with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
- 3) 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 infusion in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 4) Arjunan K, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Barron H, Kaplan S. Coronary artery caliber in normal children and patients with Kawasaki

- disease but without aneurysms: an echocardiographic and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1119-24.
- 5) Shinihara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999;135:465-9.
- 6) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
- 7) Takahashi M, Mason W, Lewis A. Regression of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987;75:387-94.
- 8) De Zorzi A, Colan SD, Gauvereau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1987;111:705-10.
- 9) 안경옥, 유 신, 박은혜, 조현상, 차재국, 이혜란. Methylprednisolone Pulse 치료로 호전된 지속성 가와사키병 1례. *소아 알레르기 및 호흡기학회지* 2001;11:146-51.
- 10) Sundel RP, Newburger JW. Management of acute Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;6:203-9.
- 11) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysm. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
- 12) Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E, Burns JC, Newburger JW, Pober JS. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989;2:1298-302.
- 13) Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;123:657-9.
- 14) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
- 15) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Shorry DD. Initial intravenous gamma globulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatr* 2000;105:e78.
- 16) Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:694-9.
- 17) Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K, Yashiro M. Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease: effect on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997;18:19-23.
- 18) Newburger J. Treatment of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999;46:411-2.