

# 가와사키병의 급성기 중용량 aspirin 투여 기간에 따른 치료 효과 비교 연구

건국대학교 의학전문대학원 소아과학교실, 건국대학교 충주병원 간호과\*

이정화 · 이소희 · 이상택 · 박용현\* · 홍성진

## Comparative study of therapeutic effects according to duration of medium-dose aspirin therapy at the acute stage of Kawasaki disease

Jung Hwa Lee, M.D., So Hee Lee, M.D., Sang Taek Lee, M.D.  
Yong Hyun Park\* and Seong Jin Hong, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Konkuk University,  
Department of Nursing\*, Chungju Hospital, Konkuk University, Chungju, Korea

**Purpose :** This study was performed to compare the therapeutic effects according to duration of medium-dose aspirin(50-60 mg/kg/day) therapy at the acute stage of Kawasaki disease(KD).

**Methods :** Total 87 patients with KD were enrolled in this study. We performed retrospective analysis of clinical characteristics and echocardiographic findings based on medical records. Patient were randomly divided into 2 groups according to the duration of aspirin therapy at the acute stage of KD. Long-term group(LG, n=55) was administered medium-dose aspirin for 2 weeks after diagnosis of KD, and short-term group(SG, n=32) for 48 hours after intravenous immunoglobulin(IVIG) administration. The parameters of therapeutic effects were duration of fever after IVIG administration, incidence of unresponsive patients to single administration of IVIG, and development of transient dilatation or aneurysm of coronary arteries.

**Results :** There was no significant difference in the duration of fever after IVIG between the both group(LG 1.7±1.1 days, SG 1.8±1.1 days; P=0.588). The incidences of unresponsive patient to the single administration of IVIG were 5.5 percent, 6.3 percent in the each group. Transient dilatation of coronary arteries occurred at 18.2 percent(10/55) in the LG, and 15.6 percent(5/32) in the SG(P=0.761). Prevalence of coronary aneurysm after subacute stage were 7.3 percent(4/55) in the LG, and 9.4 percent(3/32) in the SG(P=0.728).

**Conclusion :** There was no significant difference in the therapeutic effects between long-term(2 weeks) and short-term(48 hours) administration of medium-dose aspirin at the acute stage of KD. (Korean J Pediatr 2006;49:790-795)

**Key Words :** Kawasaki disease, Aspirin, Therapeutic effects

### 서 론

가와사키병은 소아에서 발생하는 전신성 혈관염 중 가장 흔한 질환이다. 가와사키병의 예후는 심장 합병증 여부에 의해 결정되며, 급성기 합병증은 심근염, 심내막염, 심외막염, 판막염, 또는 일시적인 관상동맥의 확장 등이 발생할 수 있고, 아급성기 합병

증은 관상동맥류가 문제가 되며, 회복기 이후의 합병증은 확장된 관상동맥 내 혈전 형성이나 관상동맥의 협착으로 인한 허혈성 심질환과 조기 동맥 경화증이 문제가 된다<sup>1)</sup>. 따라서 급성기 치료는 신속한 항염증 효과와 관상동맥 합병증의 예방에 중점을 두고 있다. 현재 가와사키병의 급성기 치료 지침은 북미의 경우 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 2 g/kg/회의 용량으로 1회 투여하고, aspirin을 80-100 mg/kg/일의 고용량으로 2주간 투여하는 것이 권장되고 있다<sup>2)</sup>. 이 지침 중 IVIG의 용법에 대해선 특별한 이견이 없으나 aspirin의 용량은 일본에서는 30-50 mg/kg/일의 중용량을 사용하는 등 엄격히 지켜지지 않고 있다<sup>3)</sup>. 나아가 가와사키병의 급성기 항염증

접수 : 2006년 3월 7일, 승인 : 2006년 5월 11일  
책임저자 : 홍성진, 건국대학교 충주병원 소아과  
Correspondence : Seong Jin Hong, M.D.  
Tel : 043)840-8220 Fax : 043)844-4826  
E-mail : sjhong@kku.ac.kr

치료에서 aspirin이 차지하는 비중이 적어지면서 고용량 또는 중용량 aspirin을 2주간 투여하는 것에 대한 의문이 제기되었고, 실제 임상에서는 이보다 단기간 투여하는 경우가 많아지고 있다. 그러나 가와사키병의 급성기 aspirin의 단기간 투여의 문제점은 단기간 투여와 2주간 투여한 경우의 치료 효과에 대한 객관적인 비교 연구가 시행되지 않았으며, aspirin의 투여 기간이 의료진의 개인적인 경험에 의해 결정되고 있어 그 기간이 다양하다는 것이다. 따라서 본 저자들은 가와사키병 환아에서 급성기 중용량 aspirin의 투여 기간에 따른 치료 효과를 비교 분석하여 급성기 aspirin의 단기 투여에 대한 치료 효과를 객관적으로 판정하고 이를 기준으로 적절한 투여 기간을 찾아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2001년 4월부터 2005년 12월까지 건국대학교 충주병원에서 가와사키병으로 진단받고 IVIG를 2 g/kg의 용량으로 1회 이상 투여받은 환아 87명을 대상으로 하였다. 대상 환아는 전형적 가와사키병뿐만 아니라 불완전 가와사키병 환아도 포함되어 있으며, 타병원에서 가와사키병으로 진단 및 치료를 받고 추가 검사를 위해 내원한 환아는 제외하였다.

### 2. 자료 분석

각 환아의 발병 당시 연령, 병력 및 이학적 소견과 입원 당시 시행한 혈액 검사 소견, 심장 초음파 소견 그리고 Harada's score<sup>4)</sup> 등을 중심으로 의무 기록을 후향적으로 분석하였다(Table 1).

발열 기간은 IVIG를 투여하기 전과 IVIG를 투여한 후 발열 기간으로 나누어 조사하였다. 혈액 검사로는 입원 당시의 말초혈액 내 백혈구(white blood cell, WBC), 혈색소, 혈소판, 그리고 혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 혈청 내 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase (ALT), albumin, lactate dehydrogenase(LDH), creatinine phosphokinase(CPK), 그리고 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP) 등을 조사하였다.

**Table 1.** Harada's Scoring Method<sup>4)</sup>

A score of 4 or more out of 7 items is an indication for intravenous immunoglobulin treatment

1. WBC more than 12,000/ $\mu$ L
2. Platelet count less than 350,000/ $\mu$ L
3. CRP 3+ or more
4. Hematocrit less than 35%
5. Albumin less than 3.5 g/dL
6. Age 12 month or less
7. Male

Abbreviations : WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein

치료 효과의 판정 기준은 IVIG 투여 후 발열 기간, 1회의 IVIG 투여에 대한 반응 여부, 관상동맥의 일시적인 확장, 그리고 관상동맥류의 발생률을 조사하였다.

### 3. 관상동맥 병변의 진단

심장 초음파 검사는 기본으로 3회 시행하였는데 진단 당시, 발병 후 2-3주 사이, 그리고 발병 후 6-8주 사이에 시행하였다. 관상동맥 병변의 진단 기준은 1984년 일본 후생성의 가와사키병 연구회에서 발표한 기준으로 5세 미만인 경우 관상동맥 내경이 3 mm 이상, 5세 이상인 경우 4 mm 이상일 경우, 한 분절 내경이 인접 부위 분절 내경의 1.5배 이상이거나 내강이 명확히 불규칙할 경우 및 일부 분절이 포낭형 또는 방추형으로 확장되어 있는 경우로 진단하였다<sup>5)</sup>. 진단 당시나 발병 2-3주 후에 시행한 심장 초음파 검사에서 관상동맥의 경한 확장이 존재하였지만 발병 6-8주 사이에 시행한 추적 검사에서 확장이 소실된 경우는 일시적인 확장으로 진단하였고, 발병 6-8주 이후에도 지속되는 경우는 동맥류로 진단하였다.

### 4. 치료

치료 방법은 진단 직후 IVIG를 2 g/kg의 용량으로 12시간 동안 정주하였다. IVIG의 1회 투여 후 48시간 이내에 발열이 소실되지 않는 환아는 무반응군으로 정의하고 IVIG를 동일한 방법으로 재투여 하였다. 급성기 aspirin 용량은 50-60 mg/kg/일의 중용량을 사용하였다. 이 시기에 환아들을 무작위로 나누어 중용량 aspirin을 발병 후 2주간 투여한 장기 투여군(long-term group, LG)과 IVIG 투여 후 48시간까지만 투여한 단기 투여군(short-term group, SG)으로 분류하였다. 중용량 aspirin 투여가 종료된 후 항응고 효과를 위한 저용량 aspirin 용법은 3-5 mg/kg/일의 용량으로 관상동맥 병변이 발생하지 않았던 환아는 6-8주 동안, 관상동맥 병변이 발생하였던 환아는 병변이 소실될 때까지 시행하였다.

### 5. 통계 분석

윈도우용 SPSS 통계 프로그램(ver. 12.0)을 이용하여 분석하였다. 내원 시 임상 소견과 검사 소견 등에 대한 단기 투여군과 장기 투여군의 비교에는 독립 표본 T-검사를 시행하였다. 치료 효과의 판정 기준인 IVIG 투여 후 발열 기간, 1회의 IVIG 투여에 대한 무반응 환아 비율, 관상동맥의 일시적인 확장 발생률, 그리고 관상동맥류 발생률 등은 chi-square 분포에 의한 분석을 이용하여 비교하였다. 모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계적 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 병력 및 이학적 소견

대상 환아는 총 87명이었고 남자 환아가 70.1%를 차지하였

**Table 2.** Comparison of Pre-treatment Clinical and Laboratory Characteristics between Long-term Group(LG) and Short-term Group(SG) of Medium-dose Aspirin Therapy in the Acute Stage of Kawasaki Disease

Characteristics	Total(n=87)	LG(n=55)	SG(n=32)	P value
Onset age(year)	2.9±1.4	2.6±1.3	3.3±1.6	0.042*
Younger than 12 month	17(19.5%)	11(20.0%)	6(18.8%)	
Male	61(70.1%)	38(69.1%)	23(71.9%)	
Incomplete disease	18(20.7%)	11(20.0%)	7(21.9%)	
Duration of fever before IVIG(day)	5.1±2.3	4.8±1.6	5.7±3.1	0.082
WBC(/μL)	14,378±5,300	1,4156±5,314	14,759±5,342	0.612
Hemoglobin(g/dL)	11.3±0.8	11.3±0.8	11.3±0.9	0.694
Platelet(10 <sup>3</sup> /μL)	370±133	374±144	363±113	0.725
ESR(mm/hour)	65±31	69±36	59±20	0.092
AST(IU/L)	70±105	69±120	72±74	0.884
ALT(IU/L)	118±154	131±173	97±114	0.321
Albumin(g/dL)	3.5±0.4	3.5±0.4	3.4±0.3	0.335
LDH(IU/L)	404±188	418±204	380±157	0.377
CPK(IU/L)	216±186	152±158	324±182	0.000*
CRP(mg/ml)	8.9±7.4	8.8±7.0	9.2±8.3	0.776
Harada's score	3.6±1.4	3.6±1.3	3.5±1.5	0.774

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; LDH, lactate dehydrogenase; CPK, creatinine phosphokinase; CRP, C-reactive protein  
 Values are mean±SD  
 \*P value <0.05

다. 대상 환자의 평균 연령은 2.9±1.4세이었고, 12개월 이하는 17명(19.5%)이었다. 환자들의 IVIG 투여 전 발열 기간은 5.1±2.3일이었으며, 전형적 가와사키병 환자는 69명(79.3%), 불완전 가와사키병 환자는 18명(20.7%)으로 조사되었다(Table 2).

**2. 검사 소견**

환자들의 내원 당시 시행한 검사 소견을 보면, 말초 혈액 검사 상 백혈구는 14,378±5,300/μL, 혈색소는 11.3±0.8 g/dL, 혈소판은 370,000±133,000/μL, 그리고 ESR은 65±31 mm/hr를 보였다. 혈청 검사 상 AST는 70±105 IU/L, ALT는 118±154 IU/L, albumin은 3.5±0.4 g/dL, LDH는 404±188 IU/L, CPK는 216±186 IU/L, 그리고 CRP는 9.6±6.9 mg/mL의 소견을 보였다. Harada's score는 평균 3.6±1.4점이었다(Table 2).

**3. 장기 투여군과 단기 투여군의 치료 전 특징 비교**

중용량 aspirin 장기 투여군과 단기 투여군의 입원 당시 이학적 및 검사 소견을 비교한 결과 발병 당시 연령과 혈청 CPK 등은 양 군 사이의 의미 있는 차이가 있었다. 그러나 남아 환자 비율, 12개월 이하 연령 환자 비율 그리고 불완전 가와사키병 환자 비율 등은 양 군 사이의 차이가 없었다. 또한 백혈구, 혈색소, 혈소판, ESR, AST, ALT, albumin, LDH, CRP 등의 혈액 검사 소견과 Harada's score 등도 양 군 사이의 차이가 없었다(Table 2).

**4. 장기 투여군과 단기 투여군의 치료 효과 비교**

전체 환자 87명 중 장기 투여군은 55명이었고 단기 투여군은 32명이었다. IVIG 투여 후 발열 기간을 보면 장기 투여군은 1.7

**Table 3.** Comparison of the Therapeutic Effects between Long-term group(LG) and Short-term Group(SG) of Medium-dose Aspirin Therapy in the Acute Stage of Kawasaki Disease

Characteristics	LG(n=55)	SG(n=32)	P value
Duration of fever after IVIG(days)	1.7±1.1	1.8±1.1	0.588
Unresponsiveness to single IVIG infusion	3( 5.5%)	2( 6.3%)	0.878
Transient dilatation of coronary arteries	10(18.2%)	5(15.6%)	0.761
Coronary aneurysm	4( 7.3%)	3( 9.4%)	0.728

Abbreviation : IVIG, intravenous immunoglobulin

±1.1일이었고 단기 투여군은 1.8±1.1일로 양 군 사이의 의미 있는 차이는 없었다(P=0.588). IVIG 투여 후 대부분의 환자에서 48시간 이내에 발열이 소실이 되었으나, 전체 환자 중 5명(5.7%)의 환자는 48시간 이후에도 발열이 지속되는 무반응 환자에 해당되었고 무반응 환자는 장기 투여군에서 5.5%, 단기 투여군에서 6.3%의 발생률을 보였다(P=0.878). 무반응 환자는 IVIG를 동일한 용량으로 재투여 하였고 이에 모두 반응하였다. 관상동맥 합병증 발생률을 분석해보면 관상동맥의 일시적인 확장은 장기 투여군에서는 10명(18.2%)에서 발생하였고 단기 투여군에서는 5명(15.6%)에서 발생하였다(P=0.761). 그리고 관상동맥류는 장기 투여군에서는 4명(7.3%)에서 발생하였고 단기 투여군에서는 3명(9.4%)에서 발생하여 전체적인 관상동맥 합병증 발생률은 양 군 사이의 의미 있는 차이가 없었다(P=0.728)(Table 3).

## 고 찰

가와사끼병은 소아 연령에서 발생하는 전신성 혈관염 중 가장 흔한 질환으로 주로 작은 크기와 중간 크기의 혈관을 침범한다. 가와사끼병에서 발생하는 혈관염은 관상동맥뿐만 아니라 다른 여러 장기의 혈관을 침범하며, 이로 인해 심근염, 심외막염, 심내막염, 담낭염, 담도염, 및 뇌수막염 등이 발생한다<sup>1,2)</sup>. 가와사끼병의 예후는 심장 합병증에 의해 결정되며, 급성기에는 심근염, 심외막염, 방실판막 부전, 또는 관상동맥의 일시적인 확장 등이 발생하고, 아급성기 이후는 관상동맥류의 발생이 문제가 된다. Kato 등<sup>6)</sup>이 일본에서 시행한 대규모 조사에서 급성기 합병증 중 심근염은 29.1%의 발생 빈도를 보였고 심외막염과 심낭 삼출액은 13.1%의 발생 빈도를 보였다. 또한 급성기에 관상동맥의 일시적인 확장을 보인 환자는 18.8%로 보고하였다. 그리고 아급성기 이후의 관상동맥류는 1990년대 이전 aspirin만으로 치료할 때는 18.6%의 발생률을 보고하였지만, IVIG가 치료에 도입된 이후로는 현저히 감소하여 8.3%의 발생률을 보고하였고 이후로 점차 발생률이 감소하는 추세에 있다.

가와사끼병에서 aspirin의 사용은 1978년 Jacobs 등<sup>7)</sup>에 의해 처음 보고된 후 1980년대 중반까지는 가와사끼병 치료의 중심을 차지하고 있었다. 1985년 Koren 등<sup>8)</sup>은 aspirin을 항염증 효과의 고용량(80-100 mg/kg/일)으로 사용한 환자군과 acetaminophen이나 aspirin을 해열 효과의 용량(30-50 mg/kg/일)으로 사용한 환자군의 비교 연구에서 발열 기간에는 차이가 없었지만 관상동맥 합병증의 발생률은 고용량 aspirin을 투여한 환자군에서 감소하였다고 발표하였다. 그러나 다른 여러 연구에서는<sup>9,10)</sup> 고용량 aspirin이 가와사끼병의 발열 기간 단축이나 관상동맥 합병증 예방에 효과가 없다고 보고하였다.

현재까지 가와사끼병의 치료에서 aspirin은 항염증 효과, 해열 효과 및 항응집 효과 등으로 인해 지속적으로 사용되고 있으며, 치료 지침에 의하면 가와사끼병의 급성기에는 aspirin을 2주간 80-100 mg/kg/일의 고용량으로 사용하도록 되어있다<sup>1,2)</sup>. Aspirin을 고용량으로 사용해야 하는 근거는 가와사끼병의 급성기에는 위장관의 약물 흡수율이 낮고 신장을 통한 배설이 증가하기에 항염증 효과를 나타내기 위한 유효 혈중 농도(20-30 mg/dL)를 유지하기 위해서 고용량이 필요하다는 것이다<sup>11)</sup>. 하지만 고용량 aspirin의 문제점으로 가와사끼병의 특징 중 하나인 낮은 albumin 농도로 인해 유리 aspirin이 증가함으로써 독성이 증가할 가능성이 있고, 위장 장애, 출혈 경향, Reye 증후군, 또는 이독성 등의 부작용이 발생할 가능성이 증가하며, 약물 투여에 대한 순응도 측면에서 불리하다는 점이다<sup>12-14)</sup>. 더욱이 이독성으로 인한 이명이나 복통 등의 부작용은 어린 영아 환자에서는 조기에 발견하기가 어렵다<sup>15)</sup>. 그리고 aspirin을 고용량으로 투여한 경우 혈소판 내 thromboxane A<sub>2</sub>의 생성 억제 효과 이외에도 혈관 내피세포에서 prostacyclin I<sub>2</sub>의 생성 억제 효과도 있어서

오히려 혈소판 응집 효과를 보일 수 있다는 보고도 있었다<sup>16)</sup>.

1983년 Furusho 등<sup>17)</sup>에 의해 IVIG가 가와사끼병에 효과가 있음이 발표된 후 1980년대 중반 이후부터 가와사끼병의 치료에 IVIG가 본격적으로 사용되기 시작하였다. 이 후 여러 연구에서 가와사끼병의 발열 기간 단축 및 관상동맥 합병증 발생 감소 등에 IVIG가 현저한 효과가 있음이 증명되었다. 이로 인해 aspirin의 항염증 및 해열 효과와 이와 관련된 관상동맥 합병증 예방 효과에 대한 의문점이 제기되면서 aspirin의 효과에 대한 재평가가 진행되었다. Melish<sup>18)</sup>는 고용량 IVIG를 투여한 환자에서 aspirin을 100 mg/kg/일의 용량으로 투여한 환자군과 3-8 mg/kg/일의 용량으로 투여한 환자군의 비교 연구에서 관상동맥류 발생에는 차이가 없었다고 보고하였고, Durongpisitkul 등<sup>19)</sup>은 급성기에 고용량 IVIG를 투여한 경우 aspirin을 80 mg/kg/일 이상의 고용량 대신 80 mg/kg/일 미만의 중용량을 투여하여도 관상동맥류의 발생에는 차이가 없었다고 하였다. Terai 등<sup>20)</sup>은 다양한 용량의 aspirin과 IVIG를 투여한 환자의 비교 분석에서 관상동맥 합병증의 발생은 aspirin의 용량보다는 IVIG의 용량에 의해 결정되며, 2 g/kg 용량의 IVIG와 30-50 mg/kg/일 용량의 aspirin이 관상동맥 합병증 예방에 가장 효과적이라고 주장하였다. 이는 가와사끼병에서의 관상동맥 합병증의 발생 여부는 aspirin에 의해 결정되기보다는 고용량 IVIG의 사용 여부 등 다른 요인들에 의해 결정되는 것을 의미한다. 이러한 연구들의 한계는 aspirin의 용량에 중점을 두고 시행한 연구들로 투여 기간에 중점을 둔 연구는 아니었고, 연구의 비교 기준이 되는 치료 효과는 관상동맥류 발생으로 국한되어 있다는 점이다.

최근에 가와사끼병의 급성기 치료에 aspirin의 고용량보다 중용량 사용이 점차 보편화되고 있으나 투여 기간은 아직까지 2주 사용이 기본으로 되어 있다. 하지만 가와사끼병의 치료에서 aspirin의 해열 효과나 관상동맥 합병증의 예방 효과가 IVIG에 비해 미미하다면 중용량이나 고용량 aspirin 모두 2주간 사용하는 것이 불필요할 것으로 여겨지고 있고 이로 인해 실제 임상에서는 2주 이내로 단축하여 사용하는 경우가 많다. 급성기 aspirin 사용 기간을 단축하는 것의 문제점은 아직 객관적인 치료 효과의 차이가 연구되지 않았고, 투여 기간이 치료자의 개인적인 경험에 의해 결정되고 있어서 IVIG 투여 후 또는 발열 소실 후 24-72시간으로 다양하다는 것이다.

본 연구에서 중용량 aspirin의 투여는 장기 투여군에서는 공식적인 지침대로 IVIG 투여 후 2주 동안 투여하였고, 단기 투여군에서는 IVIG 투여 후 48시간까지만 투여하였다. 본 연구에서 장기 투여군과 단기 투여군의 투여 전 임상 및 검사 소견의 비교에서 발병 당시 연령과 혈청 CPK가 의미 있을 정도로 차이를 보였다. 하지만 가와사끼병의 관상동맥 합병증 위험인자로 알려진 12개월 이하 연령 환자 비율은 양 군 사이의 차이가 없었으며, 혈청 CPK는 관상동맥 합병증과의 연관성이 없는 것으로 알려져 있어서<sup>2)</sup> 이런 차이가 치료 효과에 미치는 영향은 미미한 것으로 판단된다. 기타 관상동맥 합병증 발생 위험 인자로 알려

진 발열 기간, 입원 당시 백혈구, 혈색소, albumin, 그리고 Harada's score 등의 소견들은 양 군 사이의 차이가 없었으며 불완전 가와사끼병 환자의 빈도도 차이가 없었다(Table 2)<sup>1,2)</sup>.

본 연구에서 두 환자군 간의 치료 효과 비교에 사용한 기준은 IVIG 투여 후 발열 기간, 1회의 IVIG 투여에 대한 무반응 환자, 급성기 관상동맥의 일시적 확장, 그리고 아급성기 이후의 관상동맥류 발생 여부 등이다. 가와사끼병의 급성기 심장합병증은 관상동맥의 일시적인 확장 이외에도 심근염에 의한 심실 구출을 저하, 심외막염에 의한 심낭 삼출, 그리고 판막염에 의한 방실판막의 역류 등이 있다<sup>1,2)</sup>. 이 소견들은 IVIG 투여 후 급속히 회복 또는 소실되는 것으로 알려져 있으며<sup>21)</sup> 아급성기 이후의 관상동맥류 발생과 연관이 있는지는 아직 연구가 되어 있지 않았기에 본 연구에서도 이들에 대한 비교 연구는 시행하지 않았다. 연구 결과 IVIG 투여 후 발열 기간은 장기 투여군에서는 1.7±1.1일이고 단기 투여군에서는 1.8±1.1일로 양 군 사이의 차이가 없었고(P=0.588) 대부분 IVIG 투여 후 48시간 이내에 발열이 소실되었다. 1회의 IVIG 투여에 대한 무반응 환자는 장기 투여군에서 5.5%, 단기 투여군에서 6.3%의 빈도를 보여 양 군 사이의 차이가 없었다(P=0.878). 가와사끼병의 관상동맥 합병증 발생률을 비교 분석한 결과 관상동맥의 일시적인 확장은 장기 투여군에서 18.1%, 단기 투여군에서 15.6%의 발생률을 보이고(P=0.761), 관상동맥류는 장기 투여군에서 7.3%, 단기 투여군에서 9.4%의 발생률을 보여(P=0.728) 양 군 사이의 의미 있는 차이가 없었다(Table 3). 이 결과는 가와사끼병의 급성기 치료에서 aspirin의 급성기 항염증 효과에 대한 의문과 부작용에 대한 우려 등의 이유로 aspirin을 고용량이나 중용량으로 2주간 사용하지 않고 경험적으로 투여 기간을 단축해서 사용한 것에 대하여 발열 기간 단축이나 IVIG에 대한 반응 여부 등의 단기 치료 효과와 관상동맥의 일시적인 확장이나 동맥류 예방 등의 합병증 예방 효과에 모두 차이가 없음을 보여주고 있다.

가와사끼병의 급성기 동안 중용량 또는 고용량 aspirin을 과연 얼마동안 투여할 것인가에 대해선 연구가 없었기에 치료자마다 다양하게 시도되고 있다. 본 연구에서는 IVIG 투여에 반응을 보인 환자의 발열 기간은 aspirin을 장기간 사용한 환자군과 단기간 사용한 환자군에서 차이가 없었으며 대부분 48시간 이내에 발열이 소실되었다. 본 연구에서 나타난 발열 기간만을 고려한다면 급성기 aspirin의 투여 기간을 IVIG 투여 후 48시간으로 결정하는 것이 타당할 것이다. 하지만 본 연구에서 고려하지 않은 심근염, 심외막염, 혹은 판막염 등의 다른 급성기 심장 합병증을 고려한다면 이런 합병증이 발생한 환자에서는 이 소견들이 소실될 때까지 고용량 또는 중용량 aspirin을 투여하는 방법도 고려해 볼 수 있으며 이의 유용성에 대한 연구도 필요할 것이다.

가와사끼병의 급성기에 aspirin을 항응집 용량만으로 사용할 것인지는 아직 논란 중에 있다. Saulsbury<sup>22)</sup>는 급성기에 고용량 IVIG를 투여한 환자에서 aspirin을 고용량으로 사용하지 않고 저용량(3-5 mg/kg/일)으로만 투여한 경우 발열 기간은 고용량

을 투여한 경우에 비해 길었지만 관상동맥류 발생률에는 차이가 없었다고 보고하였고, Hsieh 등<sup>23)</sup>은 급성기에 aspirin을 전혀 사용하지 않더라도 고용량 IVIG를 투여한 경우 발열 기간, IVIG에 대한 반응, 그리고 관상동맥류 발생률은 차이가 없다고 보고하였지만 고용량 또는 중용량 aspirin을 사용한 대조군을 이용한 연구는 아니었다. 그리고 심장 합병증의 대상에 관상동맥류만 고려하였고 심실 구출을 저하, 심낭 삼출액, 혹은 방실판막 역류 등의 급성기 심장 합병증은 포함하지 않았다. 따라서 급성기 중용량 혹은 고용량 aspirin 요법을 전혀 시행하지 않는 치료법에 대해서는 더 많은 환자들을 대상으로 여러 가지 치료 효과를 비교하는 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 가와사끼병의 급성기 치료에서 IVIG를 투여한 경우 aspirin을 중용량 혹은 고용량으로 2주간 투여하는 것은 월등한 치료 효과는 없으며 환아를 불필요하게 장기간 높은 농도의 aspirin에 노출시키는 것이다. 따라서 환아의 약에 대한 순응도를 높이고 aspirin으로 인한 부작용을 예방하기 위해서 중용량 aspirin을 2주간 투여하기보다는 IVIG 투여 후 48시간으로 단축 투여하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목 적 :** 가와사끼병의 급성기 치료에서 중용량 aspirin(50-60 mg/kg/일)의 사용 기간의 차이에 따른 치료 효과를 비교하고자 연구를 하였다.

**방 법 :** 총 87명의 환아를 무작위로 두 군으로 나누어 한 군은 급성기동안 중용량 aspirin을 IVIG 투여 후 2주간 투여하였고(장기 투여군), 다른 군은 IVIG 투여 후 48시간 동안 투여하였다(단기 투여군). 치료 효과의 비교는 두 군간의 IVIG 투여 후 발열 기간, 1회 IVIG 투여에 대한 무반응 환자, 그리고 관상동맥 합병증 발생 여부를 의무 기록을 중심으로 후향적으로 조사하였다.

**결 과 :** IVIG 투여 후 발열 지속 기간을 보면 장기 투여군에서는 1.7±1.1일이었고 단기 투여군에서는 1.8±1.1일로 양 군 사이의 의미 있는 차이는 없었다(P=0.588). IVIG 1회 투여에 반응하지 않은 무반응 환자는 장기 투여군에서는 5.5%, 단기 투여군에서는 6.3%의 발생률을 보였다(P=0.878). 관상동맥 합병증 발생 정도를 분석해보면 관상동맥의 일시적인 확장은 장기 투여군에서는 10명(18.1%)에서 관찰되었고 단기 투여군에서는 5명(15.6%)에서 관찰되었으며(P=0.761), 관상동맥류 발생률은 장기 투여군에서는 4명(7.3%)이었고 단기 투여군에서는 3명(9.4%)으로 나타나서(P=0.728) 양 군 사이의 의미 있는 차이는 없었다.

**결 론 :** 가와사끼병의 급성기 중용량 aspirin의 투여 기간을 2주에서 IVIG 투여 후 48시간으로 단축하여도 발열 기간 및 관상동맥 합병증 발생률 등 치료 효과는 동일하게 나타났다.

## References

- 1) Shulman ST, Rowley SH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-91.
- 2) 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.
- 3) Kusakawa S, Tataru K. Efficacies and risks of aspirin in the treatment of Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Resear* 1987;250:401-13.
- 4) Harada K. Intravenous gammaglobulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
- 5) 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.
- 6) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 7) Jacobs JC. Successful treatment of Kawasaki disease with high dose aspirin. *Pediatr Res* 1978;12:494.
- 8) Koren G, Rose V, Lavi S, Rowe R. Probable efficacy of high-dose salicylates in reducing coronary involvement in Kawasaki disease. *JAMA* 1985;254:767-9.
- 9) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63:175-9.
- 10) Ichida F, Fatica NS, Engle MA, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS, et al. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80:828-35.
- 11) Koren G, Schaffer F, Silverman E. Determinant of low serum concentrations of salicylate in patient with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1988;112:663-7.
- 12) Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N. Salicylate treatment in Kawasaki disease: High dose or low dose? *Eur J Pediatr* 1991;150:642-6.
- 13) Matsubara T, Mason W, Kashini IA. Gastrointestinal hemorrhage complicating aspirin therapy in acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1996;128:701-3.
- 14) Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease and Reye syndrome: report of one case. *Acta Paed Sin* 1992;33:67-71.
- 15) Mulberg AE, Verhave M. Identification and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Am J Dis Child* 1993;147:1280-1.
- 16) Hanley SP, Bevan J, Cockbill SR, Heptinstall S. Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1981;2:969-71.
- 17) Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Hirota T, Kawada S. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1983;10:1359.
- 18) Melish ME. Comparison of low-dose aspirin vs. high dose aspirin as an adjunct to intravenous gamma globulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Pediatr Res* 1992;31:170A.
- 19) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
- 20) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
- 21) Moran AM, Newburger JW, Sanders SP, Parness IA, Spevak PJ, Burns JC, et al. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J* 2000;139:217-23.
- 22) Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr* 2002;41:597-601.
- 23) Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Haung SM. Treatment of acute Kawasaki disease: Aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004;114:689-93.