

가와사키병에서 면역글로불린 조기 투여군의 임상적 특성 및 치료 경과

영남대학교 의과대학 소아과학교실

박 소 윤 · 이 영 환

Clinical characteristics and progress of Kawasaki disease patients who had early treatment with intravenous immune globulin

So-Yoon Park, M.D. and Young Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Purpose : To determine the optimal time of high dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment, we analysed the clinical characteristics and progress of a group of Kawasaki disease patients who had early treatment with IVIG.

Method : A retrospective study was conducted of 188 patients with Kawasaki disease who were admitted to Yeungnam University Medical Center from January 2000 to December 2005. All patients were treated with a high dose IVIG and high dose aspirin for the initial acute phase treatment. The early treatment group consisted of 94 patients who received treatment before 5 days of fever, and the conventional group consisted of 94 patients who were treated on or after day 5. The patients' sex, age, laboratory findings, total duration of fever, duration of fever after initial IVIG, need for additional IVIG and coronary artery status were noted.

Result : There were no significant differences between the two groups in sex ratio and age. No significant differences were noted in the level of WBC count, ESR, CRP, serum albumin, LDH, total duration of fever and coronary abnormality. But the value of ALT(151.8 ± 17.3 vs. 81.9 ± 13.4 , $P=0.002$), duration of fever after initial IVIG (3.8 ± 0.5 days vs. 2.1 ± 0.2 days, $P=0.003$), and rate of additional IVIG (15.9% vs. 6.3%, $P=0.037$) were significantly higher in the early treatment group. There was no significant difference in initial dose of IVIG, but dosage of aspirin was lower in early treatment group ($P=0.037$).

Conclusion : There is no evidence that early treatment of IVIG has greater efficacy in preventing cardiac sequelae than conventional treatment. In addition, early treatment is likely to result in a greater requirement for additional IVIG treatment. (Korean J Pediatr 2007;50:1005-1010)

Key Words : Kawasaki disease, Intravenous immune globulin, Treatment

서 론

가와사키병은 5세 이하의 소아에서 가장 흔히 발생하는 원인 불명의 급성 열성 혈관염으로 중간 크기의 혈관을 주로 침범하며, 관상동맥을 침범할 경우 관상 동맥류나 허혈성 심장 질환, 급사 등의 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 가와사키병의 진단은 전형

적인 임상 양상을 기준으로 이루어지며 5일 이상 지속되는 발열 이외에 양측 결막 충혈, 구강과 입술의 변화, 손발의 변화, 부정형 발진, 비화농성 경부 림프절 비대 등 5가지 진단 기준 중에서 4가지를 만족시켜야 한다. 최근에는 전형적인 가와사키병의 진단 기준에 맞지 않는 불완전형 가와사키병이나 무증상 가와사키병의 빈도가 늘고 있으며, 이러한 환아에서 관상동맥 합병증이 더 많이 발생되어 치명률이 높다고 보고되고 있다¹⁾.

가와사키병의 급성기의 표준 치료법은 적어도 발열 10일 이내에 고용량(2 gm/kg/dose, 일회요법) 정맥용 면역글로불린(intravenous immune globulin, IVIG) 일회 투여와 고용량(80-100 mg/kg/day, 분복요법) 경구용 아스피린의 병합요법이다. 특히 고

접수 : 2007년 7월 21일, 승인 : 2007년 8월 16일
책임저자 : 이영환, 영남대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Young Hwan Lee, M.D.
Tel : 053)620-3535 Fax : 053)629-2252
E-mail : yhlee@med.yu.ac.kr

용량의 IVIG투여는 가와사키병의 관상동맥의 합병증을 줄이는데 매우 효과적인 것으로 알려져 있으나, IVIG의 적절한 용량 및 용법, 투여시기에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다²⁾.

1999년에서 2000년까지 일본에서 이루어진 16th nationwide survey에 따르면, 전체 가와사키병의 30.5%에서 발열 5일 이내에 고용량의 IVIG를 조기 투여하는 것으로 나타났으나, 이에 따른 효과와 안정성에 대해서는 아직까지 의견이 분분하다³⁾. IVIG 조기 투여가 총 발열기간을 감소시켜 관상동맥 합병증 감소의 가능성을 기대할 수도 있으나, 오히려 조기 투여로 인한 IVIG의 재투여 위험성만 초래할 수 있다는 연구도 보고되고 있다⁴⁾.

이에 저자들은 가와사키병에서 초회 IVIG 투여시기에 따른 환자들의 검사소견과 임상 경과를 비교·분석하여, 초회 IVIG의 적절한 투여시기를 결정하는데 도움을 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2000년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 영남대학교 의과대학 부속병원에서 가와사키병으로 진단받고 입원하여 급성기 치료를 받은 188명을 대상으로 하였다. 발열 시간을 기준으로 초회 IVIG를 발열 5일 이내에 투여한 조기 투여군(94명)과 발열 5일째부터 그 이후에 투여한 대조군(94명)으로 분류하여 두 군 간의 성별, 연령, 급성기 혈액 검사 소견 및 관상 동맥 병변 유무를 조사하였다.

가와사키병의 진단은 임상 소견을 바탕으로 가와사키병의 6가지 주요 증상 중에서 5가지 이상 나타나는 경우를 전형적인 가와사키병으로 진단하였으며, 3-4가지의 주증상이 있으면서 다른 유사 질병을 배제할 수 있는 경우를 불완전형 가와사키병으로 정의하였다¹⁾.

모든 대상 환아는 내원 당시 심장 초음파를 시행하였으며, 이후 환아의 관상동맥 침범 여부에 따라 추적 검사를 시행하였다. 관상동맥 병변의 진단기준은 Japanese Ministry of Health criteria에 따라 5세 미만 환아에서는 관상동맥 내경이 3 mm 이상인 경우, 5세 이상에서는 4 mm 이상인 경우, 한 분절의 내경이 인접부위 분절 내경의 1.5배 이상 늘어난 경우, 그리고 관상동맥 내경이 3 mm 이하라 할지라도 명백하게 불규칙한 경우로 하였고, 내경이 8 mm 이상 늘어난 경우를 거대 관상 동맥류로 정의하였다⁵⁾.

급성기의 치료는 고용량(2 gm/kg/dose, 일회요법)의 IVIG와 고용량(80-100 mg/kg/day, 분복요법) 혹은 중간용량(30-50 mg/kg/day, 분복요법)의 경구용 아스피린을 병행 치료하였다. 경구용 아스피린의 용량은 입원 시 시행한 혈액검사에서 AST/ALT가 정상의 5배 이상으로 증가된 경우에는 간독성을 고려하여 중간용량을 선택하였다. IVIG 투여 후 추가 발열 기간은 초회 IVIG 투여가 끝난 시점부터 발열이 지속되는 기간으로 정의하였다. 초회 IVIG 투여가 끝난 후 36시간 이상 발열이 지속되거나, 열이 떨어졌다가 24시간 이후에 다시 열이 나는 경우를 초기 치료 실패로

정의하였으며 이 경우에는 IVIG(1 g/kg 혹은 2 g/kg)를 재투여하였다⁶⁾.

IVIG 투여에 대한 반응은 총 발열 기간, IVIG 투여 후 추가 발열 기간, IVIG 재치료율 및 관상동맥 합병증의 빈도를 조사하였으며, 아스피린의 투여 용량에 따른 발열 기간과 IVIG 재치료율도 비교하였다. IVIG 재치료를 관련된 인자를 분석하기 위하여, 초회 IVIG 투여에 대한 치료 성공군과 치료 실패군으로 분류하여 성별, 연령 및 혈액 검사소견을 비교·분석하였다.

통계는 SPSS version 13.0의 통계 프로그램을 이용하여 Chi-square test와 Fisher's exact test를 시행하였으며, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

환아는 총 188명으로 조기 투여군은 94명(남 59명, 여 35명)이고, 대조군은 94명(남 56명, 여 38명)이었다. 진단 당시의 평균 연령은 조기 투여군 30.3 ± 1.9 개월, 대조군 35.7 ± 2.2 개월로, 두 군 간의 성별과 연령에 따른 차이는 없었다(Table 1).

2. 급성기 혈액 검사 소견

두 군 간의 백혈구 수, 혈침속도, C-반응성 단백, LDH 및 혈중 알부민 치는 차이가 없었으나, ALT(IU/L)는 조기 투여군이 대조군에 비해 의미 있게 높았다(151.8 ± 17.3 vs. 81.9 ± 13.4 , $P = 0.002$) (Table 1).

3. 급성기 치료

급성기 투여 약물의 용량에 있어서 두 군 간에 IVIG 초회 투여 용량의 차이는 없었으나, 총 투여량은 조기 투여군이 대조군에 비해 더 많았다($2,370 \pm 97$ mg/kg vs. $2,100 \pm 55$ mg/kg, $P = 0.015$) (Table 2). 아스피린의 용량은 조기 투여군이 의미 있게 낮았으며(77.9 ± 2.4 mg/kg/day vs. 87.5 ± 2.2 mg/kg/day, $P = 0.037$), ALT가 높을수록 병용한 아스피린의 용량이 적은 것으로 나타났다($P < 0.01$)(Table 1).

4. 치료 반응

치료에 대한 반응으로 총 발열 기간의 차이는 없었지만 추가 발열 기간은 조기 투여군이 더 길었으며(3.8 ± 0.5 일 vs. 2.1 ± 0.2 일, $P = 0.003$), IVIG 재치료를 또한 조기 투여군에서 의미 있게 높았다(15.9% vs. 6.3% , $P = 0.037$). 관상동맥의 확장은 각각 17례(18.1%)로 두 군에서 동일하게 관찰되었다(Table 2).

아스피린 투여 용량에 따른 총 발열기간, 추가 발열 기간 및 IVIG 재치료율은 아스피린을 중간용량($30-50$ mg/Kg/day, 분복요법)으로 투여한 경우에 더 높은 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다(Fig. 1, 2, Table 3).

Table 1. Clinical Characteristics and Laboratory Data of Patients

	Early treatment group (n=94)	Conventional group (n=94)	P-value
Age (Months)	30.3±1.9	35.7±2.2	0.071
Sex (Male/Female)	1.3±0.05	1.4±0.05	0.656
Diagnosis			
Typical	67 (71.3%)	79 (84.0%)	0.036
Incomplete	27 (28.7%)	15 (16.0%)	
Laboratory data			
WBC ($\times 10^9/L$)	14.5±0.4	13.8±0.5	0.338
Hemoglobin (g/dL)	11.1±0.09	11.0±0.1	0.850
Platelet ($\times 10^9/L$)	411.5±10.9	421.6±13.5	0.563
ESR	59.1±3.3	58.4±3.3	0.882
CRP (mg/dL)	8.0±0.6	9.3±0.7	0.173
AST(IU/L)	103.8±13.2	88.4±25.8	0.595
ALT (IU/L)	151.8±17.3	81.9±13.4	0.002
LDH (IU/L)	575.1±24.6	625.6±78.8	0.529
Albumin (g/dL)	3.9±0.06	3.8±0.05	0.059
Acute phase treatment			
Initial dose of IVIG (g)	2	2	
Dose of aspirin (mg/kg/day)	77.9±2.4	87.5±2.2	0.037

Values are expressed as mean±standard error

Table 2. Comparison of Efficacy of Intravenous Immune Globulin Treatment

	Early treatment group (n=94)	Conventional group (n=94)	P-value
Total duration of fever (day)	7.1±0.5	8.1±0.3	0.093
Duration of fever after IVIG treatment (day)	3.8±0.5	2.1±0.2	0.003
Additional IVIG treatment	15 (16%)	6 (6.4%)	0.037
Total dose of IVIG (mg/kg)	2,370±97	2,100±55	0.015
Coronary artery complication	17 (18.1%)	17 (18.1%)	

Values are expressed as mean±standard error

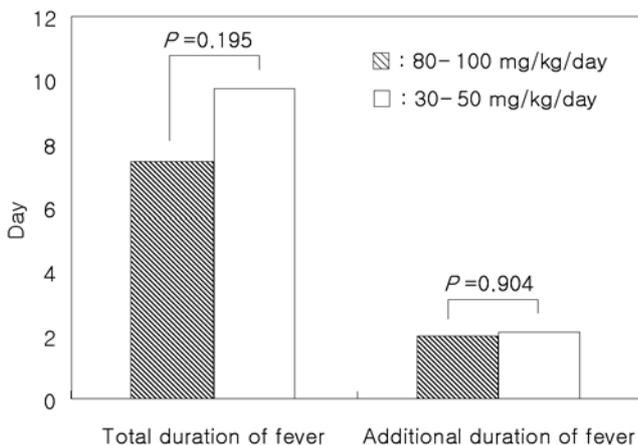


Fig. 1. Efficacy of IVIG treatment according to dosage of aspirin in early treatment group.

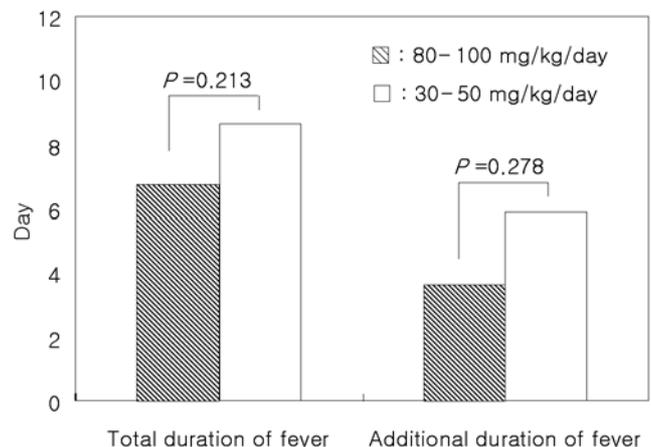


Fig. 2. Efficacy of IVIG treatment according to dosage of aspirin in conventional group.

5. IVIG 재치료군의 특성

IVIG 재치료와 관련하여 IVIG 초기 투여군의 경우 IVIG 재치

료를 시행한 환아들이 CRP가 높고 혈중 알부민 치는 낮은 반면, 대조군의 경우에는 IVIG 재치료 환아에서 LDH, AST 및 남아의 비율이 높게 나타났다(Table 4).

Table 3. Rate of Intravenous Immune Globulin Retreatment According to Dosage of Aspirin (%)

	Rate of IVIG re-treatment (%)		P-value
	High dose aspirin	Moderate dose aspirin	
Early treatment group	13	29	0.168
Conventional group	6	14	0.205

High dose aspirin, 80-100 mg/kg/day; Moderate dose aspirin, 30-50 mg/kg/day

Table 4. Association between Intravenous Immune Globulin Retreatment and Characteristics of Patients

	Early treatment group (n=94)		Conventional group (n=94)	
	IVIG responder (n=79)	IVIG re-treatment (n=15)	IVIG responder (n=88)	IVIG re-treatment (n=6)
Age (Months)	29.1±1.8	37.1±6.6	35.6±2.4	36.5±6.6
Sex (Male/Female)	1.4±0.1*	1.1±0.1*	1.4±0.1	1.2±0.2
Laboratory data				
WBC (×10 ⁹ /L)	14.1±0.6	15.1±1.2	13.8±0.5	14.2±2.3
Hemoglobin (g/dL)	11.2±0.1	10.7±0.3	11.1±0.1	10.7±0.5
Platelet (×10 ⁹ /L)	417.8±11.9	378.7±27.3	425.2±13.8	369.3±68.2
ESR	59.5±3.5	56.7±9.0	58.2±3.4	61.7±15.3
CRP (mg/dL)	7.3±0.6 [†]	12.3±2.1 [†]	9.3±0.8	10.3±2.5
AST (IU/L)	100.4±14.6	122.0±31.1	70.9±19.0 [†]	345.7±297.2 [†]
ALT (IU/L)	140.1±17.6	213.6±55.2	79.4±14.0	119.3±51.2
LDH (IU/L)	563.4±26.3	639.1±67.7	546.5±27.3 [†]	1781.8±1145.3 [†]
Albumin (g/dL)	4.0±0.1 [†]	3.5±0.2 [†]	3.8±0.1	3.5±0.3

Values are expressed as mean±standard error. *P<0.05 comparison between IVIG responder and IVIG re-treatment in early treatment group. [†]P<0.001 comparison between IVIG responder and IVIG re-treatment in early treatment group. [†]P<0.001 comparison between IVIG responder and IVIG re-treatment in conventional group

고 찰

가와사끼병은 5세 이하의 소아에서 흔히 발생하는 원인 불명의 급성 열성 혈관염으로 1967년 Tomisaku Kawasaki에 의해 처음 보고된 이후 소아 연령에서 가장 흔한 후천적 심질환으로 그 중요성이 부각되고 있다⁷⁾. 적절하게 치료되지 않은 가와사끼병에서 관상동맥의 합병증이 발생할 가능성은 전체 환자의 20-30%에 달하며, 이는 심근 경색증 또는 급사의 원인이 되기도 한다. 현재 널리 쓰이는 급성기의 치료법은 고용량(2 gm/kg/dose, 일회요법) IVIG 일회 투여와 고용량(80-100 mg/kg/day, 분복요법) 경구용 아스피린의 병합요법으로 발열 10일 이내 투여 시 관상동맥의 합병증을 15-25%에서 5%까지 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다²⁾.

American Heart Association Guidelines⁸⁾에 따르면, 발열 5일 이내라도 다른 전형적인 임상양상이 동반된 경우에는 가와사끼병으로 진단할 수 있으며, 최근 2002년 일본에서 개정된 진단기준에서는 IVIG 조기 치료로 인하여 열이 4일 이하로 적어진 경우를 이전의 5일 이상의 발열과 같은 의미로 인정하였다⁹⁾. 뿐만 아니라 과거 불완전형 가와사끼병을 4가지 이하의 증상과 함께 반드시 관상동맥의 이상이 동반된 경우로 국한시켜 정의하였던 반면, 최근에는 관상동맥 이상 유무와 무관하게 5일 이내의 발열 기간으로 4가지 보다 적은 증상을 나타내더라도 다른 유사 질환이 배제된 경

우까지 불완전형 가와사끼병의 범주에 포함시켜 보다 적극적인 치료를 하는 방향으로 바뀌었다⁹⁾. 실제로 임상에서도 발열 5일 이전에 IVIG를 조기 투여하는 것을 흔히 볼 수 있으며 일본에서 이루어진 16th national survey에 따르면, 전체 가와사끼병의 30.5%에서 발열 5일 이내에 고용량의 IVIG치료를 시행하고, 10%에서는 발열 3일 이내에 IVIG를 투여하는 것으로 알려져 있다³⁾.

Tse 등¹⁰⁾은 발열 5일 이내에 IVIG를 조기 투여할 경우, 총 발열기간 및 관상동맥 합병증을 줄일 수 있다고 보고하였으며, Sugahara 등¹¹⁾은 IVIG 조기 투여가 관상동맥 합병증의 발생에는 큰 영향이 없으나 총 발열기간을 감소시켰음을 보고하여 IVIG 조기 투여의 장점을 강조하였다. 그러나 이에 반해 Muta 등⁴⁾은 발열 5일 이내에 IVIG를 투여한 경우 관상동맥 합병증의 발생에는 큰 차이가 없고, 오히려 IVIG 투여 후 추가 발열 기간과 IVIG 재치료를 현저하게 증가하는 것으로 보고하였으며, Yanagawa 등¹²⁾은 발열 3일 이내에 IVIG를 투여한 경우에 관상동맥의 합병증과 거대 관상 동맥류 발생이 증가하는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 IVIG 투여시기에 무관하게 관상동맥 합병증의 발생률은 동일하였고 총 발열 기간의 차이는 없었으나, IVIG 투여 후 추가 발열 기간과 IVIG 재치료를 그리고 IVIG 총 투여량 등이 조기 투여군에서 의미 있게 높았다. 이는 조기 투여군이 대조군에 비해 급성기 치료에 대한 반응이 떨어진다는 것을 의미할 수 있으며, 그 원인으로 크게 두 군 간의 급성기 아스피린 용량 차이와 전신적인

염증 반응의 차이를 들 수 있다.

먼저, 급성기 치료에서 투여된 초회 IVIG 용량은 동일하였으나, 병용된 아스피린의 용량은 조기 투여군에서 의미 있게 낮았다. 급성기 가와사끼병에서 사용되는 고용량 아스피린은 항염증 작용을 주된 기전으로 미국 등지에서는 80 mg/kg/day 이상을 사용하는 데 반하여, 일본 등지에서는 50 mg/kg/day의 용량을 주로 사용한다. 이처럼 적절한 아스피린의 용량과 이것이 가와사끼병의 경과나 예후에 미치는 영향에 대해서는 의견이 다양하나, 일반적으로 아스피린은 가와사끼병에서의 관상동맥 합병증의 발생에 영향을 미치지 않는다고 알려져 있다¹³⁾. 하지만, Onouchi 등¹⁴⁾은 아스피린 용량에 따른 관상동맥 합병증의 발생에는 차이가 없지만, 고용량(80-100 mg/kg/day) 아스피린을 사용한 경우 중간용량(30-50 mg/kg/day)을 사용한 경우보다 총 발열 기간이 감소했음을 보고하였다. 본 연구에서도 급성기에 고용량(80-100 mg/kg/day)의 아스피린을 사용한 경우와 중간용량(30-50 mg/kg/day)을 사용한 경우로 나누어 치료반응을 비교해 보았는데, 비록 통계학적으로 유의하지는 않으나 총 발열기간 및 추가 발열 기간 그리고 IVIG 재치료율이 아스피린을 중간용량으로 투여한 경우에 더 높은 것으로 나타났다. 그러므로 조기 투여군에서 상대적으로 적은 용량의 아스피린이 사용된 것이 조기 투여군에서의 추가 발열 기간 및 IVIG 재치료율 증가에 미치는 영향을 완전히 배제할 수는 없다.

다음으로 두 군 간의 전신적인 염증 반응의 차이를 비교해 보면, 본 연구에서 시행한 혈액검사소견에 있어서 WBC, CRP, LDH 및 혈중 알부민 치 등은 차이가 없었으나, ALT는 조기 투여군에서 의미 있게 높았다. ALT는 가와사끼병에서 일반적으로 중증도를 나타내는 인자에 포함되지는 않지만, 이미 여러 연구에서 ALT와 가와사끼병의 중증도 및 관상동맥 합병증 간의 연관성에 대해서 보고되었다. Nakamura 등¹⁵⁾은 ALT를 거대 동맥류 발생의 중요한 위험인자로 제시하였으며, Nomura 등¹⁶⁾은 ALT가 높을수록 IVIG 치료 후 관상동맥 합병증의 발생이 증가함을 관찰하여 가와사끼병의 진단 초기에 전신적인 염증 반응 및 중증도에 대한 척도로 Harada score¹⁷⁾와 함께 ALT를 고려해야 한다고 제안하였다. 그러므로 본 연구에서 조기 투여군이 ALT가 높은 것은 염증 반응이 심한 환자들이 더 많다는 것을 의미하며 그로 인해 조기 투여군이 초회 IVIG에 대한 반응이 적고 IVIG 재치료율과 IVIG 총 투여량이 증가하는 것이라고 유추할 수 있다.

IVIG의 재치료는 일반적인 고용량 IVIG와 아스피린의 병합 요법으로도 24-48시간 이상 열이 지속 될 경우 고려한다¹⁸⁾. IVIG 재치료에 영향을 미치는 인자로는 IVIG 조기 투여 여부 이외에도 환자의 나이, 성별, 발열부터 치료 시작까지의 간격, 백혈구 수 및 CRP 등이 보고되었다¹⁹⁾. Shim 등²⁰⁾은 IVIG 재치료군에서 혈중 알부민 치가 낮고 CRP가 높음을 보고하였으며, Kim 등²¹⁾은 AST, ALT 및 ASO가 의미 있게 높음을 보고하였다. 반면 Wallace 등²²⁾, Han 등²³⁾은 급성기 혈액검사에서 두 군 사이에 차이가 없었음을 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 IVIG 조기 투여군의

경우 IVIG 재치료를 시행한 환자들이 CRP가 높고 혈중 알부민 치는 낮은 반면 대조군의 경우에는 IVIG 재치료 환자에서 LDH, AST 및 남아의 비율이 높게 나타났다.

그러나 본 연구에는 몇 가지 제한점이 있는데 첫째, 발열 기간에 대한 기준으로 입원 전에 발생한 발열 기간에 대한 정보는 부모나 가족에게 제공받는 것이며, 특히 객관적으로 측정되지 않은 발열 기간은 가족의 성향이나 환자의 전반적인 상태에 영향을 받을 수 있으므로 이로 인해 IVIG 치료 전의 발열 기간 및 총 발열 기간이 과소평가 혹은 과대평가 될 수 있다. 둘째, 급성기 가와사끼병 치료에 사용한 초회 IVIG 용량이 동일했던 것과는 다르게, 병용한 아스피린의 용량이 입원 시에 측정된 AST/ALT에 따라 일정하지 않았다는 것이다. 그러므로 IVIG 조기 투여군에서 대조군에 비하여 IVIG 재치료율이 증가하는 것이 조기 투여군에서 상대적으로 적은 용량의 아스피린을 사용했기 때문임을 배제할 수 없었다. 따라서 향후 AST/ALT에 무관하게 동일 용량의 IVIG와 아스피린을 사용한 후 IVIG 조기 투여군과 대조군 사이의 임상 경과와 예후를 추적해 보는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 소아의 가와사끼병에서 발열 5일 이내 고용량 IVIG 조기 투여 시 총 발열 기간이나 관상동맥 합병증의 감소 등의 효과는 나타나지 않았으며, 오히려 조기 투여군에서 IVIG 치료 후 추가 발열 기간 증가로 인해 IVIG 총 투여량 및 IVIG 재치료율이 높은 것으로 나타났다. 따라서 가와사끼병의 합병증 감소, 임상 경과의 단축 및 진료비 경감 등을 고려한다면, 급성기 치료를 위한 초회 고용량 IVIG의 조기 투여는 특별한 장점이 없는 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 가와사끼병 환아를 대상으로 급성기 치료제인 고용량 IVIG 투여시기에 따른 환아들의 검사 소견, 임상 양상 및 예후를 분석하여 적절한 초회 IVIG 투여시기를 결정하는데 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 영남대학교병원 소아과에서 최근 6년간 가와사끼병으로 입원하여 급성기 치료로 고용량 IVIG와 아스피린을 투여 받은 환자 188명(남 115명, 여 73명)을 대상으로 발열 5일 이내에 IVIG를 투여한 조기 투여군(94명)과 발열 5일 이후에 투여한 대조군(94명)으로 분류하여, 두 군 간의 성별, 연령, 급성기 혈액검사 소견, 총 발열 기간, 추가 발열 기간, IVIG 재치료율 및 관상동맥 합병증의 발생 빈도를 비교·분석하였다.

결과 : 두 군 모두에서 남아가 더 많았으나, 두 군 간의 성별 및 평균 연령에서의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 급성기 혈액 검사소견에서 WBC, ESR, CRP, LDH, 그리고 혈중 알부민 치는 두 군 간에 차이가 없었다. 하지만 ALT가 조기 투여군에서 의미 있게 높게 나타났으며, IVIG와 병용한 아스피린의 용량은 조기 투여군에서 낮게 나타났다. 치료 경과에서 총 발열 기간이나 관상동맥의 이상 유무에는 차이가 없었으며, IVIG 치료 후 추가

발열기간과 IVIG 재치료율 및 IVIG 총 투여량은 조기 투여군에서 의미있게 높았다.

결론 : 소아의 가와사키병에서 발열 5일 이내 고용량 IVIG 조기 투여 시 총 발열 기간이나 관상동맥 합병증의 감소 등의 효과는 나타나지 않았으며, 오히려 조기 투여군에서 IVIG 치료 후 추가 발열 기간 증가로 인해 IVIG 총 투여량 및 IVIG 재치료율이 높은 것으로 나타났다.

References

- 1) Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines. *Am Fam Physician*. 2006;74:1141-8.
- 2) 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.
- 3) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M. The results of 16th nationwide survey of Kawasaki disease in Japan. *J Pediatr Practice* 2002;65:332-42.
- 4) Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
- 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) Sundel RP, Burns JC, Baker AS, Newburger JW. Gamma globulin retreatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;123:657-9.
- 7) 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.
- 8) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- 9) Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S: Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease(the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005;47:232-4.
- 10) Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:450-5.
- 11) Sugahara Y, Ishii M, Muta H, Furui J, Himeno W, Akagi T. The effectiveness and safety of early intravenous immune globulin treatment for Kawasaki disease. 7th International Kawasaki Disease Symposium; December 4-7,2001; Hakone, Japan; Japan Kawasaki Disease Research Center, 2001.
- 12) Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K, Yashiro M. Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997;18:19-23.
- 13) Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:508-14.
- 14) Onouchi Z, Kawasaki T. Overview of pharmacological treatment of Kawasaki disease. *Drugs* 1990;58:813-22.
- 15) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et, al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004;46:33-8.
- 16) Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, Sameshima K, Miyaga K. Patients diagnosed with Kawasaki disease before the fifth day of illness have a higher risk of coronary artery aneurysm. *Pediatr Int* 2002;44:353-7.
- 17) Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
- 18) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
- 19) Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronaryartery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-80.
- 20) Shim SY, Heo MY, Kim HS, Sohn SJ. High-dose intravenous immune globulin retreatment in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1273-7.
- 21) Kim EJ, Hong ME, Lee CW, Oh YG, Kim JD, Yoon HS. The clinical and laboratory features of Kawasaki disease with nonresponsibility to the acute antiinflammatory treatment. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:500-4.
- 22) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gamma globulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E78.
- 23) 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.