

가와사키병에서 정맥용 면역글로불린 불응군의 특성

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

국동혁 · 고용민 · 이근영 · 김동언 · 이경일 · 이준성

Characteristics of Kawasaki Disease Patients who are Unresponsive to High-dose Intravenous Immunoglobulin Therapy

Dong-Hyuk Kook, M.D., Yong-Min Ko, M.D., Keun-Young Lee, M.D.
Dong-Un Kim, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D. and Joon-Sung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : We wanted to determine the characteristics of patients with Kawasaki disease (KD) who were unresponsive to intravenous immunoglobulin (IVIG).

Methods : The patients with KD were divided into two groups: the IVIG responsive group (25 cases) and the IVIG unresponsive group (14 cases). We analyzed various parameters before and after the administration of IVIG, including the complete blood cell count with the differential count (%), the erythrocyte sedimentation rate (ESR), the C-reactive protein (CRP) level and the protein and lipid profiles.

Results : The IVIG unresponsive group had a prolonged duration of fever and a higher incidence of CAL compared to the IVIG responsive group ($P < 0.001$, respectively). Before IVIG infusion, the neutrophil differential, the ESR and the CRP values were higher ($P < 0.001$), and the total protein and albumin values were lower in the IVIG unresponsive group ($P = 0.01$) compared to the IVIG responsive group. After IVIG infusion, there were no significant changes in the WBC count and CRP levels in the IVIG unresponsive group. The reduction of the HDL-cholesterol levels by IVIG was more significant in the unresponsive group ($P = 0.02$).

Conclusion : A more severe and prolonged inflammatory response occurred in the IVIG unresponsive group at an early stage, and this finding can be detected by such inflammatory parameters as the neutrophil count and the CRP and HDL-cholesterol levels after IVIG infusion. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:180-187)

Key Words : Intravenous immunoglobulin, Kawasaki disease, Coronary artery lesion, HDL-cholesterol, Nonresponder

서 론

가와사키병(Kawasaki disease)은 주로 5세 미만의 소아에서 발생하는 아직 원인이 밝혀지지 않은 급성 전신성 혈관염이다^{1,2)}. 가와사키병의 가장 심각한 합병증인 관상동맥 병변(coronary artery lesions)은 적절한 치료를 받지 못한 환자의 20%에서 발생한다^{3,4)}. 그러나

가와사키병에 대한 고용량의 정맥용 면역 글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 투여법의 소개로 빠른 해열과 함께 관상 동맥류 발생률은 3-5%로 감소되었다⁵⁻⁷⁾. 가와사키병의 관상 동맥 병변의 위험 인자로 장기간의 발열일과 높은 염증성 지표 값과 함께 IVIG 치료에 반응하지 않는 것이 중요한 인자로 인식되어 왔다. 가와사키병 환자의 10-20%는 1회의 IVIG 초기 치료에도 발열이 지속되거나 해열 후 다시 발열이 발생하게 되며, 이러한 경우 IVIG를 재투여하거나 스테로이드제 및 다른 면역억제제의 투여가 시도되고 있다^{8,9)}. 최

책임저자 : 이경일, 가톨릭대학교 대전성모병원 소아청소년과
Tel : 042)220-9814, Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungyil@catholic.ac.kr

근, IVIG 불응성 환아를 입원 시에 예측할 수 있는 지표에 대한 연구들이 발표되고 있으며¹⁰⁻¹⁴⁾, 이러한 환아들은 IVIG 투여 후에 염증성 지표의 호전이 관찰되지 않는다^{10, 11)}. 따라서 관상 동맥 합병증의 발생률을 낮추기 위해서는 IVIG 초기 치료에 반응하지 않는 환아들의 특성을 알고 미리 대처하는 것이 필요하다. 이에 본 연구자들은 초기 IVIG 치료 불응군 환아의 특성을 알아보기 위해 IVIG 2 g/kg의 투여 전과 후의 다양한 혈액 검사를 IVIG 반응군과 비교해 보았다.

대상 및 방법

2004년 3월부터 2008년 2월까지 가톨릭대학교 의정부 성모병원에 가와사끼병으로 입원한 환아 중 가와사끼병 진단 기준을 모두 만족하는, 즉 5일 이상의 발열과 5가지 임상 증상 중 4가지 이상이 있는 39명을 대상으로 하였다. 이번 연구에서는 입원 시 진단기준을 만족하지 못하는 비전형적인 가와사끼병과 발열일이 4일 이하인 환아들은 제외하였다. 대상 환아들을 IVIG 반응군과 IVIG 불응군으로 나누었고, 환아수는 각각 25명 및 14명이었다. 이번 연구에서 IVIG 반응군은 IVIG 초기 치료 종료 후(1 g/kg for 2 days), 24시간 이내 37.5°C 미만으로 해열된 환아들로, IVIG 불응군은 24시간 이상 발열이 지속되거나 일단 해열 후 가와사끼병 증상과 관련된 재발열을 보인 환아들로 정의하였다¹⁴⁾. 모든 환아들은 IVIG (I.V.-Globulin S, 녹십자, 한국: 액상제제, IgG:maltose=1:2) 1 g/kg를 연속 2일 간 투여 받았고, IVIG 반응군은 첫날 IVIG 1 g/kg 투여 후 모두 해열이 관찰되었으나, 다음날 동량의 IVIG를 투여 받았다. IVIG 불응군은 IVIG 1 g/kg를 연속 2일 간 투여 후, 해열되지 않거나 재발열을 보여 추가 IVIG (1-2 g/kg) 치료가 필요하였으며, 이러한 치료로 모두 해열이 유도되었다. 혈액 채취는 모든 환아들에 대해 IVIG 투여 당일, IVIG 투여 전에 실시하였고, 두 번째 채취는 IVIG가 투여 종료 후 12 시간 이내에 실시하였다. 채취된 혈액으로부터 말초혈액 검사 및 다음과 같은 혈청학적 검사를 실시하였다. C-반응 단백(CRP), 총단백, 알부민, 면역글로불린(IgG, IgA 및 IgM), 혈청 지질(총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방) 및 전기영동법(electrophoresis)에 의한 혈청 단백질(α 1-, α 2-, β -, 및 γ -fractions) 값들을 측정하고, 각 군에서 지표 값의 변화를 평가하였다. 심초음파 검사는 입원 중 급성기인 발병 1-2주 이내에 실시된 것을 분석

하였다. 관상동맥 병변은 4세 미만에서 내경이 3 mm 이상 확장되어 있는 경우를 동맥확장(aneurysmal dilatation)으로, 신체 크기에 상관없이 4 mm 이상 확장되어 있는 경우를 동맥류(aneurysm)로 정의하였다¹⁵⁾.

통계 분석에서 모든 결과 값은 평균±표준편차로 나타내었고, IVIG 반응군과 IVIG 불응군 간의 비교는 independent t-test로 검정하였다. 또한 각 군내에서 IVIG 투여 전과 투여 후의 비교는 paired t-test로 검정하였다(SPSS 10.0 for Windows). 임상적 증상 등 범주 항목(categorical data)들은 chi-square test를 이용하였다. 통계적 유의수준은 P 값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 임상적 특성

가와사끼병 환아들의 평균 나이는 IVIG 반응군이 22±18개월(2개월-5세)이었고, IVIG 불응군은 38±21개월이었다(3개월-6세) (P=0.01). 남녀 비는 IVIG 반응군에서 2:1, IVIG 불응군에서 6:1을 보였다. IVIG 치료 전 평균 발열 일은 양군에서 차이가 없었으며(4.4±1.4일 vs. 4.0±1.0일), 총 발열일은 IVIG 불응군에서 유의하게 길었다(5.2±1.4일 vs. 9.2±3.2일, P<0.001).

발열 이외의 진단적 임상 증상인, 결막 충혈, 입술 발적, 피부 발진, 경부 림프절 종대 및 손발의 경결 빈도에서 차이를 보이지 않았다. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 접종 부위의 발적은 각각 IVIG 반응군의 16%, IVIG 불응군의 21.4%에서 관찰되었다. 관상동맥 병변은 IVIG 반응군 25명 중 1명의 환아(4%)에서 관찰되었으며, IVIG 불응군은 14명 중 9명의 환아(64.3%)에서 관찰되었다. 그러나 동맥류가 발생한 환아는 없었다 (Table 1).

2. 말초혈액 검사의 변화

IVIG 투여 전과 후의 백혈구 수는 IVIG 반응군에서 유의한 감소를 보였으나(14,000±5,400/ μ L vs. 9,800±3,400/ μ L, P<0.001), IVIG 불응군에서는 변화가 없었다(17,300±6,900/ μ L vs. 17,500±5,800/ μ L, P=0.93). IVIG 투여 전의 백혈구 수가 IVIG 불응군에서 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.1). IVIG 투여 후의 호중구의 비율은 양군에서 유의한 감소를 보였으며, IVIG 반응군에서의 감소가 더 많았다(P=0.03). IVIG 투여 전에 호중구 비율이 IVIG 불응군에서 유의하게 더

Table 1. Clinical Characteristics in the Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Responsive and Non-responsive Groups with Kawasaki Disease

	Responsive (n=25)	Non-responsive (n=14)	P
Age (months)	22±18	38±21	0.01
Gender ratio	2:1	6:1	NA
Number of days with fever before IVIG	4.4±1.4	4.0±1.0	0.37
Total duration of fever (days)	5.2±1.4	9.2±3.2	<0.001
Clinical manifestation*			
Conjunctival injection (n,%)	24 (96)	13 (93)	NS
Oral lesions (n,%)	24 (96)	14 (100)	NS
Skin rash (n,%)	20 (80)	13 (93)	NS
Cervical lymphadenopathy (n,%)	18 (72)	10 (71)	NS
Induration of extremities (n,%)	16 (64)	11 (79)	NS
Injection at BCG site (n,%)	4 (16)	3 (21)	NS
CAL (n,%)*	1 (4)	9 (64)	<0.001

Abbreviations : NA, not applicable; NS, statistically nonspecific; CAL, coronary artery lesions
*determined by X² test

Table 2. Hematologic Findings Before and After Intravenous Immunoglobulin (IVIG 2 g/kg) Treatment in Both Groups

	Responsive group (n=25)			Non-responsive group (n=14)		
	Before	After	Fluctuation	Before	After	Fluctuation
Hb (g/dL)	11.5±0.9	10.7±1.3*	-0.8±1.0	11.5±1.0	10.0±1.3*	-1.6±1.1 [†]
WBC (×10 ³ /μL)	14.0±5.4	10.0±3.4*	-4.2±4.2	17.3±6.9	17.5±5.8 [†]	+0.2±7.0 [†]
Neutrophil (%)	60±18	30±17 [†]	-30±13	80±12 [‡]	64±11 ^{*, †}	-16±9 [†]
Platelet (×10 ³ /μL)	365±117	426±129*	+61±59	341±80	417±110*	+76±86
ESR (mm/hr)	38±17	51±19*	+12±18	69±24 [‡]	96±16 ^{*, †}	+25±19

Fluctuation : the changes between before and after IVIG treatment
Abbreviations : Hb, hemoglobin; ESR, erythrocyte sedimentation rate
*P<0.05, comparison between before and after IVIG in each group
[†]P<0.05, compared to after IVIG in the responsive group
[‡]P<0.05, comparison between the fluctuations in both groups
[‡]P<0.05, compared to before IVIG in the responsive group

높았다(P<0.001). 혈색소 또한 양군에서 IVIG 투여 후 모두 유의한 감소를 보였으며, 감소 폭은 IVIG 불응군에서 유의하게 컸다(P=0.03). 혈소판 수는 양군에서 모두 유의하게 증가하였고, 양군에서 증가량의 차이는 없었다. 적혈구 침강속도(ESR)는 IVIG 투여 후 IVIG 반응군(38.4±17.3 mm/hr vs. 50.7±18.8 mm/hr)과 IVIG 불응군(69.2±24.0 mm/hr vs. 96.4±16.4 mm/hr) 모두에서 모두 유의하게 증가하였다. IVIG 불응군의 ESR 값은 IVIG 투여 전(P<0.001)과 후(P<0.001) 모두 IVIG 반응군보다 유의하게 높았다(Table 2).

3. 혈청 단백질들의 변화

IVIG 투여 전과 후의 혈청 IgG, IgM 및 IgA 값들은 양군 모두에서 유의한 증가를 보였으며, 두 군 간의 차

이는 없었다. 혈청 알부민은 양군에서 모두 유의한 감소를 보였다. IVIG 투여 전(P=0.02)과 후(P=0.002)의 혈청 알부민 값은 IVIG 불응군에서 모두 유의하게 낮았다. 그러나 두 군 간에 알부민의 감소량은 차이가 없었다. 혈청 총단백은 양군에서 모두 유의한 증가를 보였다. 두 군 간의 IVIG 투여 전(P=0.01)과 후(P<0.001)의 총단백은 IVIG 불응군에서 모두 유의하게 낮았다. 두 군 간의 총단백 증가량은 차이가 없었다. CRP 값은 IVIG 반응군(7.9±5.9 mg/dL과 2.1±2.2 mg/dL, P<0.001)에서는 유의한 감소를 보였으나 IVIG 불응군(16.0±8.4 mg/dL과 14.4±6.6 mg/dL, P=0.11)에서는 유의한 차이가 없었다. CRP 값은 IVIG 투여 전(P=0.001)과 후(P<0.001), 모두 IVIG 불응군에서 현저하게 높았다. 두 군 간의 CRP의 감소량은 IVIG 불응군이 낮은 경향을

Table 3. Serum Protein Levels in Both Groups

	Responsive group (n=25)			Non-responsive group (n=14)		
	Before	After	Fluctuation	Before	After	Fluctuation
Total Protein	6.4±0.6	7.7±0.7*	+1.2±0.7	5.9±0.7 ^f	6.9±0.4* [†]	+1.0±0.7
Albumin	3.9±0.4	3.2±0.4*	-0.7±0.4	3.5±0.6 ^f	2.8±0.3* [†]	-0.7±0.8
IgG	838±326	2,658±385*	+1,821±245	784±203	2,558±486*	+1,767±446
IgM	99±43	135±81*	+36±50	93±47	126±49*	+39±19
IgA	65±45	78±41*	+13±20	68±39	99±60*	+44±39 [†]
CRP	7.9±5.9	2.2±2.3*	-5.7±4.2	16.0±8.4 ^f	14.4±6.6 [†]	-2.7±4.2

Abbreviation : CRP, C-reactive protein

**P*<0.05, comparison between before and after IVIG in each group

[†]*P*<0.05, compared to after IVIG in the responsive group

[‡]*P*<0.05, comparison between the fluctuation in both groups

^f*P*<0.05, compared to before IVIG in the responsive group

Table 4. The Changes of Protein Electrophoresis in Both Groups

	Responsive group (n=25)			Non-responsive group (n=14)		
	Before	After	Fluctuation	Before	After	Fluctuation
$\alpha 1$ (mg/dL)	300±110	230±80*	-70±20	410±70 [§]	360±70 [†]	-50±11
$\alpha 2$ (mg/dL)	1,070±210	870±170*	-200±100	1,110±280	940±110	-90±11
β (mg/dL)	860±110	760±100*	-90±61	780±100	750±90	-30±14 [†]
γ (mg/dL)	840±360	2,510±500*	+1,670±320	820±170	2,430±200*	+1,700±210

**P*<0.05 comparison between before and after IVIG in each group

[†]*P*<0.05 compared to after IVIG in the responsive group

[‡]*P*<0.05 comparison between the fluctuation in both groups

[§]*P*<0.05 compared to before IVIG in the responsive group

Table 5. Serum Lipid Levels in Both Groups

	Responsive group			Non-responsive group		
	Before	After	Fluctuation	Before	After	Fluctuation
Total chol (mg/dL)	129±23	142±33	+13±25	115±12	131±26	+13±23
HDL-chol (mg/dL)	31.5±9.4	25.2±7.5*	-6.3±6.7	32.7±12.5	17.3±7.0* [†]	-13.8±7.8 [†]
LDL-chol (mg/dL)	77±20	93±26*	+16±26.0	61±21	78±16	+20.8±30.2
TG (mg/dL)	106±36	158±88*	+53±91	121±68	154±60	+19±25

Abbreviations : Total chol, total cholesterol; HDL-chol, high density lipoprotein cholesterol; LDL-chol, low density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride

**P*<0.05, comparison between before and after IVIG in each group

[†]*P*<0.05, compared to after IVIG in the responsive group

[‡]*P*<0.05, comparison between the fluctuations in both groups

보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다(*P*=0.07) (Table 3). 혈청 전기 영동 검사에서 $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - 및 β 분획 (fraction)은 IVIG 투여 후 두군 모두에서 감소하였다. IVIG 투여 전후의 γ -분획은 IgG와 마찬가지로 양군에서 유의한 증가를 보였다(Table 4).

4. 혈청 지질치의 변화

IVIG 투여 전과 후의 중성지방(triglyceride)은 양군에서 증가하는 경향을 보였으나, IVIG 불응군은 통계학적으로 유의하지는 않았다(*P*=0.556). 총콜레스테롤(total cholesterol)은 양군에서 증가하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. HDL-콜레스테롤은 IVIG

반응군(31.5±9.4 mg/dL vs. 25.2±7.5 mg/dL, $P < 0.001$)과 IVIG 불응군(32.7±12.5 mg/dL vs. 17.3±7.0 mg/dL, $P=0.008$) 모두에서 유의한 감소를 보였다. IVIG 투여 후 IVIG 불응군의 HDL-콜레스테롤 값이 IVIG 반응군에 비해 유의하게 낮았다($P=0.02$). LDL-콜레스테롤은 양군에서 증가하였으나, IVIG 불응군에서는 유의한 차이는 없었다($P=0.09$) (Table 5)

고 찰

가와사키병 환아에서 대식구, 호중구, T세포 및 B세포의 활성화와 이에 따른 염증성 사이토카인의 증가 등 모든 면역학적 지표의 활성화가 관찰되며, 병태생리학적으로는 이러한 면역학적 활성화가 전신적인 혈관염을 가져오는 것으로 설명하고 있다²⁻⁴.

따라서 가와사키병에서의 IVIG의 면역 조절 작용을 이용한 치료가 확립되었으며^{5, 6}, 그 기전으로는 활성화된 면역계의 정상화, 원인 병원체에 대한 중화 작용 및 병인 단백질의 조절 등으로 설명하고 있으나 아직까지 잘 알려져 있지 않다^{16, 17}.

IVIG 치료를 받지 않은 가와사키병 환아의 발열일은 평균 10-11일이며^{1, 5}, 가와사키병의 임상 경과는 발열과 함께 염증의 강도가 심해져 정점에 이른 후 차차 약해지는 진행 과정을 보인다¹⁸. 염증 강도는 발열기간을 포함한 임상 증상의 발현, 검사실 염증성 지표의 정도 및 IVIG 치료 반응 등으로 나타난다. 따라서 IVIG 치료에 반응하지 않고 장기간의 발열을 보이는 것은 염증이 더 심한 것을 의미한다. 이에 따라 CRP나 호중구 수와 같이 전신성 염증을 반영하는 지표들도 더 높게 나타나고 더 장기간 상승하게 되며, 관상 동맥 병변의 위험성도 더 높아지게 된다^{4, 18}.

IVIG가 관상 동맥 병변의 예방에 효과적인 것으로 알려져 있으나, 고용량 IVIG (2 g/kg) 치료를 받은 환아를 포함하여 10-15%의 환아에서 관상 동맥 병변이 보고되고 있다⁷. 관상 동맥 병변을 가져 올 수 있는 위험 인자로는 장기간의 발열, 남아, 어린 영아, CRP 및 호중구의 증가 등 임상적 및 검사실 소견의 이상이 보고되었다¹⁹⁻²². 또한 IVIG에 반응하지 않는 환아군에서 관상 동맥 병변의 위험성이 높아지며, CRP 및 호중구 수 등 염증성 지표가 지속적 증가 상태를 보인다^{10, 11}. 같은 방향의 연구로 초기에 IVIG에 반응하지 않는 환아들을 예측하는 최근 연구 결과가 발표되고 있다¹⁰⁻¹⁴. 이러한 연구들은 입원 시 CRP, AST, 총 빌리루빈, Na 농도 등

다양한 지표들의 변화를 지적하고 있으며, Kobayashi 등¹⁴은 Na 농도, IVIG 치료 전 발열일, 나이 등을 포함한 7개의 지표의 점수화로 IVIG 불응군에 대한 비교적 높은 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 보고하였다. 이러한 연구들은 가와사키병에서 염증의 강도가 강할수록 더 IVIG에 반응하지 않고, 또한 더 높은 염증성 지표 및 더 심한 관상 동맥 병변을 보이는 사실들을 증명하고 있다.

이번 연구 결과에서도 이를 확인할 수 있었는데, IVIG 불응군은 긴 장기간의 발열기간과 높은 관상 동맥 병변 발생률을 보였다. 또한 염증 지표 중 백혈구 수, 호중구의 비율, 적혈구 침강속도(ESR), 및 CRP 값은 유의하게 높은 수치를 보였고, 혈청 알부민과 혈청 총단백, HDL-콜레스테롤은 유의하게 낮은 수치를 보였다.

그러나 가와사키병의 염증의 강도는 개인차가 있으며, 한 시점에서 진행 정도를 정확히 예측하기는 불가능하다. 더 나아가, 이를 반영하는 어떤 염증성 지표들은 발열일에 따라¹⁸, 또한 연령에 따라 차이를 보인다²³. 따라서 이러한 변수를 감안하지 않으면, 입원 시점에서 다양한 발열일과 연령을 포함한 환아군에서 측정된 염증성 지표의 민감도에는 오차가 따르게 된다. 한편 저자들의 다른 연구로 가와사키병 환아들의 연령과 발열일을 일치시킨 연구에서는, 다변량 분석(multivariate analysis)으로 오직 높은 혈색소와 낮은 콜레스테롤 값만이 IVIG 불응군이 입원 시에 차이를 보이는 지표였다²⁴.

IVIG 불응군의 경우 IVIG 투여 후 발열 여부의 임상 증상으로 우선 판단 할 수 있으나, 염증성 지표의 변화 확인은 매우 중요한 단서를 제공한다. IVIG의 투여 직후 염증성 지표의 감소를 확인한 후, 다시 발열 시 특히 며칠이 지난 후 재발열 시, 재차 염증성 지표 검사를 실시해 봄으로써 가와사키병의 재활성에 의한 발열인지, 다른 원인에 의한 발열인지의 판단에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다. 즉 호중구 수 및 CRP의 증가와 HDL-콜레스테롤의 감소가 관찰될 경우 가와사키병의 재활성화로 간주하여 치료할 수 있으며, 염증 지표가 호전 상태를 보이는 경우 다른 바이러스성 감염 등을 의심해 볼 수 있다. 이번 연구에 2차례 IVIG (1 g/Kg)를 투여한 결과, IVIG 불응군에서는 백혈구 수와 CRP가 유의한 감소를 보이지 않았다. 또한 IVIG 투여 전 낮은 값의 총단백과 알부민 값은, IVIG 투여 이후에도 여전히 IVIG 반응군에 비해 유의하게 낮았다. 그 밖의 IVIG 투여 후 면역글로불린(IgG, IgA 및 IgM) 및 ESR의 증가가 관찰되었는데, IgM 및 IgA의 증가는 어떠한 미지의 원인

균주에 대한 체액성 면역을 반영하는 것으로 보이며²⁵⁾, ESR 증가에는 IVIG의 투여에 따른 2차적 반응도 작용한다²⁶⁾. IVIG 투여 후의 혈청 단백 전기영동에서 투여된 IgG를 반영하는 γ -fraction 외의 모든 단백 성분의 감소가 관찰되었으며, 이는 앞서 발표된 다른 연구 결과와 일치되는 소견이다^{25, 26)}.

알부민, 콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤의 감소는 가와사끼병 뿐 아니라, 급성 감염성 질환 등에서도 관찰된다^{27, 28)}. 알부민의 감소는 가와사끼병에서 IL-10 등의 사이토카인에 의한 미세혈관의 투과성(microvascular permeability)의 증가가 원인으로 설명하고 있다²⁹⁾. 한편 가와사끼병의 지질 지표에서 콜레스테롤 값은 발병 초기에 가장 낮으며, HDL-콜레스테롤은 염증의 정점기에 가장 낮다¹⁸⁾. 가와사끼병에서 관찰되는 낮은 HDL-콜레스테롤과 지질단백(lipoprotein) 값은 리포프로테인 리파제(lipoprotein lipase)와 관련되어 있다³⁰⁾. TNF- α 를 포함한 사이토카인이 리포프로테인 리파제와 간성 리파제(hepatic lipase)의 생성을 감소시켜 HDL-콜레스테롤 수치가 감소하며, 특히 간성 리파제는 급성기에만 감소한다²⁷⁾. 이번 연구 결과에서 IVIG 투여 후 HDL-콜레스테롤의 감소 정도가 IVIG 불응군에서 더 심했다. 따라서, 염증의 심한 정도를 예측할 수 있는 지표로는 IVIG 투여 후 백혈구 수 및 CRP의 감소 둔화 외에 HDL-콜레스테롤 감소량의 증가가 포함될 수 있을 것으로 보인다.

가와사끼병 환아는 개인에 따라 염증의 강도가 다르므로 적정량의 IVIG를 결정하여 투여하는 것이 바람직하나, 이러한 점은 현실적으로 불가능하다. 현재 고용량(2 g/kg)의 투여가 표준 치료로 사용되고 있으나, 이번 연구에서 IVIG 반응군은 1 g/kg의 첫날에 모두 해열되었다. 또한 이번 연구 기간 중, 이번 연구 대상을 포함해 입원한 가와사끼병 환아들의 80-85%가 첫날에 해열을 보였다. 외국과는 달리, 장기간 입원 관찰이 가능한 국내에서는 첫날 IVIG (1 g/kg) 투여 후 발열 지속 여부와 함께 IVIG 투여 후 얻은 염증성 지표를 활용하여 후속적 치료를 결정하는 방법도 개발할 수 있을 것으로 보인다.

결론적으로, IVIG 불응군은 더 심한 염증의 강도로 인해, 장기간의 염증성 지표의 상승, 장기간의 발열과 높은 관상 동맥 병변의 발생을 보였다. 또한 IVIG 투여 후 IVIG 반응군에 비해 호중구 수 및 CRP 값의 감소 정도가 적었으며, HDL-콜레스테롤 값의 경우 감소량이 더 많았다.

요 약

목적 : 가와사끼병에서 염증의 심한 정도는 장기간의 발열 기간, 초기 정맥용 면역글로불린 치료의 불응성에 의해 반영되며, 관상 동맥 병변의 고위험도와 관계가 있다. 본 연구자들은 IVIG 불응군의 특성을 알아보기 위해, IVIG 반응군과 비교하는 연구를 시행하였다.

방법 : 2004년 3월부터 2008년 2월 동안, 가톨릭대학교 의정부 성모병원에 입원한 가와사끼병 환아들을 두 군으로 나누었다. IVIG 반응군(25명)은 IVIG 초기 치료 이후 24시간 이내 37.5°C 미만으로 해열되는 환아들로, IVIG 불응군(14명)은 24시간 이상 발열이 지속되거나 잠시 해열된 이후 가와사끼병 증상과 관련된 발열이 재발되는 환아들로 정의하였다. 모든 환아들에 대해 IVIG 투여 당일, IVIG 투여 전에 첫 번째 혈액을 채취하였고, 두 차례의 IVIG (1 g/kg)가 투여 후 12시간 이내에 두 번째 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액으로부터 말초혈액 검사를 실시하였으며, 또한 혈청을 분리하여 CRP, 총단백, 알부민, 면역글로불린(IgG, IgA, IgM), 혈청 지질(총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방) 및 전기영동법(protein electrophoresis)으로 혈청 글로불린($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β - 및 γ -글로불린) 값들을 측정하고, 이들 값의 변화를 평가하였다.

결과 : IVIG 불응군은 IVIG 반응군에 비해 발열 기간이 길었으며, 관상 동맥 병변의 비율이 유의하게 높았다(각각 $P < 0.001$). IVIG 불응군에서 IVIG 투여 전 호중구의 비율과 CRP, ESR이 해열군보다 유의하게 더 높은 수치로 나타났고(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.001$), 혈청 총단백질, 알부민 수치는 유의하게 낮은 수치를 보였다(각각 $P = 0.02$, $P = 0.01$). 또한 IVIG 투여 후에는 IVIG 투여 전에 비해 총백혈구 수와 CRP의 유의한 감소가 없었다. IVIG 불응군에서 HDL-콜레스테롤 수치는 IVIG 투여 후 해열군보다 유의하게 더 감소하였다($P = 0.02$).

결론 : 초기 IVIG 치료에 반응하지 않는 가와사끼병 환아들은 보다 심하고 연장된 염증 반응을 보이며, 높은 비율의 관상 동맥 병변을 나타낸다. 가와사끼병에서 염증 반응의 강도는 IVIG 투여 직후의 호중구 수, CRP 및 HDL-콜레스테롤 등의 염증 지표 수치의 변화에 의해 반영된다.

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) Lee KY, Han JW, Lee JS. Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically-susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses* 2007;69:642-51.
- 3) Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
- 4) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tany 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.
- 5) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Synomiya K, Hatashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-8.
- 6) Newberger JW, Akahashi M, Beiser AS, Burns JC, Chung KJ, Melish ME. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 7) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:779-83.
- 8) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease: US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
- 9) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Clinical and laboratory observations. Treatment of immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
- 10) Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-80.
- 11) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose γ -globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6.
- 12) Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237-40.
- 13) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166:131-7.
- 14) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-12.
- 15) Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-51.
- 16) Leung DY, Burns JC, Newburger JW, Geha RS. Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest* 1987;79:468-72.
- 17) Lee KY, Lee JS. Immunoglobulin G has a role for systemic protein modulation in vivo: a new concept of protein homeostasis. *Med Hypotheses* 2006;67:848-55.
- 18) Lee KY, Han JW, Hong JH, Lee HS, Lee JS, Whang KT. Inflammatory processes in Kawasaki disease reach their peak at the sixth day of fever onset: laboratory profiles according to duration of fever. *J Korean Med Sci* 2004;19:501-4.
- 19) Asai T. Diagnosis and prognosis of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Coronary angiography and the conditions for its application (a score chart) (Japanese). *Nippon Rhinsho* 1983;41:2080-5.
- 20) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
- 21) Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
- 22) Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-6.
- 23) Lee KY, Hong JH, Han JW, Lee JS, Lee BC, Burgner D. Features of Kawasaki disease at the extremes of age. *J Paediatr Child Health* 2006;42:423-7.
- 24) Hwang JY, Lee KY, Gil HR, Han JW, Lee JS. Laboratory profiles in patients with Kawasaki disease according to intravenous immunoglobulin responsiveness. Preceding of the 9th International

- Kawasaki disease symposium:2008 Apr 10-12, Taipei, Taiwan:P166.
- 25) Lee KY, Han JW, Lee JS, Whang KT. Alteration of biochemical profiles after high-dose intravenous immunoglobulin administration in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2002;91:64-7.
- 26) Lee KY, Lee HS, Hong JH, Han JW, Lee JS, Whang KT. High-dose intravenous immunoglobulin down regulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki disease. *J Trop Pediatr* 2005;51:98-101.
- 27) Sammalakorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkila E, Taskinen MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infection. *Metabolism* 1988;37:859-65.
- 28) Fraunberger P, Pilz G, Cremer P, Werdan K, Walli AK. Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock* 1998;10:359-63.
- 29) Terai M, Honda T, Yasukawa K, Higashi K, Hamada H, Kohno Y. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2003;108:325-30.
- 30) Taskinen MR, Nikkila EA. High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man: evidence for reciprocal regulation of HDL2 and HDL3 levels by lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta* 1981;112:325-32.