

## 가와사키병 재 치료군의 특징적인 검사 지표

전남대학교 의과대학 전남대학교병원 소아청소년과

조한길 · 조영국 · 마재숙

= Abstract =

### The characteristic laboratory findings of non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease

Han Gil Cho, M.D., Young Kuk Cho, M.D. and Jae Sook Ma, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School  
Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

**Purpose:** Although intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment is an effective first-line treatment for Kawasaki disease, 10-20% of the patients develop persistent fever or coronary artery complications. Medical records of Kawasaki disease patients were reviewed to assess the characteristic laboratory findings of IVIG nonresponsiveness.

**Methods:** We reviewed the clinical records of 118 children with Kawasaki disease who were treated at the Chonnam National University Hospital from March 2003 to February 2008. The laboratory findings of the IVIG-responder group (n=110) and the IVIG-nonresponder group (n=8) were compared at admission day and at 48 hours and 14 days after IVIG administration.

**Results:** At admission, the level of creatine kinase (CK) was lower ( $P=0.03$ ) and that of total protein was higher ( $P<0.01$ ) in the nonresponders than in the responders. At 48 hours after IVIG administration, the white blood cell (WBC) count ( $P=0.04$ ) and neutrophil% ( $P<0.01$ ) was higher in the nonresponders than in the responders. The neutrophil% ( $P<0.01$ ) and CK ( $P=0.01$ ) level at admission was lower than that at 48 hours after IVIG administration in the responders; this decrease was not as apparent in the nonresponders.

**Conclusion:** IVIG nonresponders have lower CK and higher total protein levels at admission and higher WBC count and neutrophil% at 48 hours after IVIG administration. The decrease in the neutrophil% and CK level between at admission and at 48 hours after IVIG administration is remarkably higher in responders than in nonresponders. (Korean J Pediatr 2010;53:228-234)

**Key Words:** Kawasaki disease, Intravenous immunoglobulin, Treatment failures

### 서 론

가와사키병은 1967년 가와사키<sup>1)</sup>에 의해 처음으로 보고되었으며 주로 만 4세 이하의 소아에서 발생하는 급성 열성 발진성 질환으로 병리학적으로 전신성 혈관염의 소견을 보이게 된다<sup>2, 3)</sup>.

가와사키병에서 급성기 치료로 고용량의 정맥용 면역글로블린

(Intravenous immune globulin, IVIG)과 경구용 아스피린의 병합투여가 일반적이며 이는 관상동맥 병변을 줄이는데 효과가 있다고 알려져 있다<sup>4, 5)</sup>. 하지만 이러한 초기 치료에도 환자의 10-20% 정도는 반응을 보이지 않아 열이 지속되거나 다시 발열을 보이게 되며 이러한 경우 관상동맥 병변이 발생할 위험성이 높아진다<sup>6, 7)</sup>.

고용량 면역글로블린 투여하는 치료에 저항성을 보이는 경우 예상되는 관련인자로 환자의 나이, 성별, 발열에서 치료 기간과 백혈구 수, C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 등이 연관될 수 있다는 보고가 있으며<sup>8, 9)</sup> 다른 보고에서는 높은 중성구 수, 낮은 혈색소, 높은 CRP, 높은 lactate dehydrogenase (LDH), 낮은 알부민이 연관된다는 보고도 있으나 CRP를 제외하면 통일된 재 치료의 위험인자는 알려져 있지 않다<sup>10)</sup>. 또한 급성 가와사키병에서 creatine kinase (CK), CK-MB, troponin I 등의 심

Received : 3 September 2009, Revised : 4 October 2009

Accepted : 27 October 2009

Address for correspondence : Jae-Sook Ma, M.D.

Department of Pediatrics Chonnam National University Hospital 8 Hak-Dong, Dong-Gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel : +82.62-220-6646, Fax : +82.62-222-6103

E-mail : cardiol@jnu.ac.kr

\*This study was supported by a grant (CRI09059-1) of the Chonnam National University Hospital Research Institute of Clinical Medicine

장 효소가 관상 동맥 병변이나 심염의 반응에 예민하다는 보고가 있었다<sup>11, 12)</sup>.

본 연구의 저자들은 고용량의 면역글로불린과 아스피린의 병합요법으로 치료 한 가와사끼병 환자들을 대상으로 면역글로불린 치료 반응군과 재 치료군에서의 임상소견과 심장 효소를 포함한 검사실 분석을 통해 재 치료군의 특징적인 검사 소견을 찾아 보 고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

본 연구는 2003년 3월부터 2008년 2월까지 만 5년간 전남대 학교병원 소아청소년과에서 입원하여 치료받았던 118명의 가와 사끼병 환자들을 대상으로 그들의 임상양상과 검사실 소견에 대 해 의무기록을 통하여 후향적으로 살펴보았다.

전형적 가와사끼병의 진단기준은 미국의 Centers for Disease Control과 일본의 Kawasaki Disease Research Committee의 진단기준에 의하여 5일 이상 지속되는 발열, 부정형 발진 (BCG 집중 부위 발적은 부정형 발진과 동일함), 화농이 없는 양측성 결 막 충혈, 구강 점막 변화(입술 홍조, 균열, 딸기양 혀, 구강 발적), 비화농성 경부 림프절 비대(직경 1.5 cm 이상), 손, 발의 변화 (급성기에 손, 발의 부종, 홍조, 아급성기에 손톱, 발톱 주위의 막 양 낙설)의 6가지 중 5가지 이상 소견을 나타내는 경우로 정의하 였으며, 단 심초음파검사에서 관상동맥 이상이 동반된 경우 6가 지 중 4가지 소견만 있더라도 진단에 포함하였다<sup>2)</sup>. 비전형 가와 사끼병(Atypical Kawasaki disease)은 전형적 기준에 미치지 못하지만, 가와사끼병 이의 감별해야 하는 다른 질병의 가능성이 없고, 적혈구침강속도(ESR)나 CRP 증가되어 있는 경우이며 6 가지 중 3가지 이상 소견을 보이거나, 관상동맥 이상 또는 심장 합병증 동반된 경우 6가지 중 2가지 소견을 보이면 진단하였다. 발열은 액와부에서 측정하여 38.0°C 이상 측정된 경우로 정의하 였다.

혈액 검사와 일반 소변 검사를 입원 시, IVIG 투여 시작 48시 간 후, 발병 2주 후에 시행하였으며 혈액 검사는 백혈구, 중성구 분획(Neutrophils%), 혈색소치, 혈소판수치, platelet distribution width (PDW), 총 bilirubin 수치, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 총 단백, 알 부민, ESR, CRP, LDH, CK, CK-MB, blood urea nitrogen (BUN), creatinine 등을 포함하였다. 심초음파는 진단 시, 발 병 2주경, 발병 2개월경에 시행하였고 관상동맥 이상이 발견되지 않을 때까지 3개월 간격으로 주기적으로 검사를 시행하였다. 관 상동맥 병변의 진단기준은 5세 미만은 관상동맥 내경이 3 mm 이상, 5세 이상은 4 mm 이상일 경우, 근접 부위보다 1.5배 이상 확장된 경우, 관상 동맥 내경이 3 mm 이하일지라도 혈관벽이 병 변이 없는 다른 부위의 혈관벽과 비교하여 명백하게 불규칙적인

경우로 하였다<sup>4, 24)</sup>.

치료방법은 진단 받은 시기부터 IVIG (2 g/kg)을 10-12시간 에 걸쳐 단번에 투여하였고 아스피린(30-50 mg/kg/day)을 열 이 소실되고 2-3일까지 투여한 후 아급성기에 ESR 이 정상화될 때까지 6-8주간 3-5 mg/kg/day의 용량으로 복용하게 하였다. IVIG 투여 시작 48시간 후에도 발열이 지속되거나 다시 발열이 있는 경우 IVIG (2 g/kg)를 한차례 더 투여하였다. 감마글로불 린은 인(human)면역글로불린으로, 녹십자 정주용 제품이며 일 부 환아에서 오한 등의 경한 부작용이 있었으나, 속도를 잠시 낮 춰줌으로써 소실되었다.

가와사끼병으로 진단받은 총 118명의 환아 중 1회 치료만 받 은 환아 110명(반응군, responder group)과 면역글로불린 재 치료를 받은 8명(재 치료군, nonresponder group)을 비교 분석 하였으며 통계상 측정된 결과는 백분율(%)이나 평균±표준편차 (mean±SD)로 표시하였고 SPSS version 17.0의 통계프로그램 을 사용하여 반응군과 재 치료군의 비교는 Mann-Whitney U-test를 사용하였으며 반응군 간의 비교는 Student's t-test를 이 용하여 분석하였다.  $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의성이 있다 고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환아들의 임상적 특징

#### 1) 연령 및 성별 분포

총 118명의 환아들 중 재 치료를 받은 환아는 8명으로 재 치 료율은 6.8%였다. 연령 분포는 4개월에서 8년 1개월까지로 평균 나이는 반응군( $n=110$ )과 재 치료군( $n=8$ )에서 각각  $2.5 \pm 1.8$ 세,  $2.6 \pm 0.9$ 세였다. 이 중 남아는 56명(47%)이었고 성별 분포와 IVIG 초기 반응 사이에 의미 있는 연관성은 보이지 않았다.

#### 2) 발열 기간 및 기타 임상적 특징

발열 시점부터 IVIG 투여까지의 평균 기간은 반응군에서  $6.2 \pm 2.1$ 일, 재 치료군에서  $8.2 \pm 2.7$ 일로 IVIG 재 치료군에서 더 길었 으나 통계학적으로 유의하지 않았다( $P=0.07$ ). 재 치료군 환아 8명 중 해열되지 않았던 환아는 7명, 해열되었다가 재 발열을 보 였던 환아는 1명이었다. IVIG 치료 전 심초음파와 검사 소견상 관상동맥 병변을 보인 환아는 반응군에서 13례(11.8%), 재 치료 군에서 3례(37.5%)가 있었으나 두 군간의 유의한 차이는 보이 지 않았다( $P=0.21$ ). 비전형 가와사끼병은 반응군(48례, 43.6%) 에 비해 재 치료군(5례, 62.5%)에서 높은 비율로 관찰되었으나 이 역시 두 군간의 유의한 차이는 없었다( $P=0.35$ ) (Table 1).

### 2. 임상 검사 소견

#### 1) 진단 당시 검사 소견

가와사끼병으로 진단되어 입원한 환아들의 입원 당일 시행한 검사소견을 IVIG 반응군과 IVIG 재 치료군 사이에 비교분석 하

**Table 1.** Comparison of Baseline Characteristics and the Clinical Outcome between the Intravenous Immunoglobulin Responder and Nonresponder Groups

	IVIG responder (n=110)	IVIG nonresponder (n=8)	P value
Age (mo)			0.91
Mean±SD (mo)	30.2±22.1	30.7±10.6	
Range (mo)	4-97	13-46	
Male gender, n (%)	52 (47)	4 (50)	0.96
Fever duration			0.07
Mean±SD (days)	6.2±2.1	8.2±2.7	
Range (days)	3-15	3-12	
Coronary artery abnormalities, n (%)	13 (11.8)	3 (37.5)	0.21
Atypical Kawasaki disease, n (%)	48 (43.6)	5 (62.5)	0.35

**Table 2.** Comparison of the Laboratory Findings at Admission between the Intravenous Immunoglobulin Responder and Nonresponder Groups

	IVIG responder		IVIG nonresponder		P value
	n	Mean±SD	n	Mean±SD	
WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	110	13.9±5.3	8	18.6±11.8	0.46
Neutrophil (%)	110	61.9±16.6	8	67.1±16.9	0.41
Hemoglobin (g/dL)	110	10.4±1.1	8	10.4±1.1	0.81
MCV (fL)	110	77.6±5.5	8	79.5±4.0	0.37
Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	110	354.5±150.9	8	344.1±65.4	0.98
PDW (%)	110	26.0±18.9	8	16.4±11.6	0.21
Total protein (g/dL)	99	6.4±0.6	8	7.3±1.0	<0.01
Albumin (g/dL)	106	3.6±0.5	7	3.6±0.7	0.88
ESR (mm/hr)	88	61.7±32.7	7	85.0±38.2	0.14
CRP (mg/dL)	102	9.2±6.2	7	16.7±11.5	0.09
AST (IU/L)	110	55.9±58.4	8	42.9±17.1	0.46
ALT (IU/L)	110	84.0±108.3	8	62.0±55.8	0.88
LDH (IU/L)	91	622.4±191.1	7	581.0±193.4	0.51
BUN (mg/dL)	108	8.5±4.9	8	13.9±13.3	0.18
Creatinine (mg/dL)	108	0.4±0.1	8	0.5±0.3	0.18
CK (IU/L)	104	112.3±177.4	7	55.0±46.5	0.03
CK-MB (IU/L)	104	14.0±10.8	7	16.2±9.4	0.38

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobuline; WBC, white blood cell; MCV, mean corpuscular volume; PDW, platelet distribution width; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase-MB

였다. 백혈구 수치, ESR, CRP, BUN 등이 반응군에 비해 재 치료군에서 더 높았고 혈소판 수치, PDW (%), AST, ALT 등은 재 치료군에서 더 낮은 결과를 보였다. 특히 반응군에 비해 재 치료군에서 높은 총 단백(6.4±0.6 vs 7.3±1.0 g/dL) ( $P<0.01$ ) (Fig. 1C)과 낮은 CK (112.3±177.4 vs 55.0±46.5 IU/L) ( $P=0.03$ ) (Fig. 1D)치를 보인 것은 통계적으로 유의하였다(Table 2).

**2) 정맥용 면역글로불린(IVIG) 투여 48시간 후 검사 소견**

IVIG 투여 시작 48시간 후의 검사 소견 상 CRP, BUN, creatinine, CK 등이 재 치료군에서 더 높은 평균값을 나타내었고 알부민, CK-MB 등은 더 낮은 평균값을 나타내었다. 이중 반응군에 비해 재 치료군에서 높은 백혈구 수치(8.3±2.7 vs 15.8±8.6  $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) ( $P=0.04$ ) (Fig. 1A)와 높은 중성구 분획(34.2±16.8 vs 56.7±16.9%) ( $P<0.01$ ) (Fig. 1B)를 보인 것은 통계

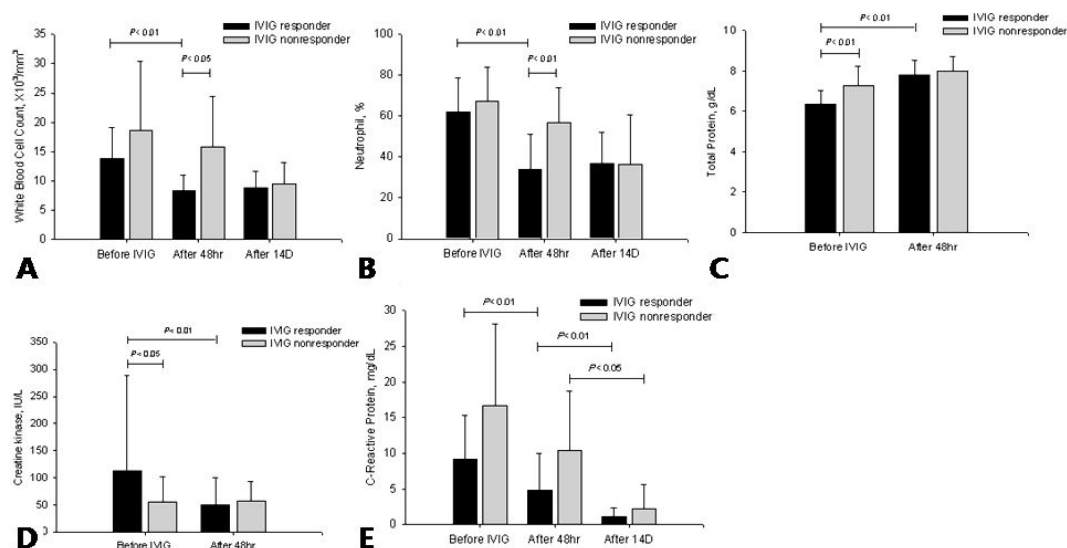
적으로 유의한 차이를 나타냈다(Table 3).

**3) 정맥용 면역글로불린(IVIG) 투여 14일 후 검사 소견**

IVIG 투여 14일 이후의 검사 소견 상 혈소판수치, ESR, AST 등이 반응군에 비해 재 치료군에서 더 높은 수치를 나타내었고 혈색소수치, CK, CK-MB 등은 더 낮은 수치를 나타내었다. 이중 반응군에 비해 재 치료군에서 높은 MCV (78.2±5.4 vs 81.8±2.7 fL) ( $P=0.04$ )는 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다 (Table 4).

**4) 정맥용 면역글로불린(IVIG) 투여 전과 투여 48시간 후 검사 소견의 변화**

IVIG 투여 전에 대한 IVIG 투여 48시간 후의 검사 소견의 변화를 반응군과 재 치료군 사이에 비교해 보았다. 중성구 분획은 IVIG 반응군이 평균 28% 감소를 보여 재 치료군의 10.3% 감소



**Fig. 1.** The changes in the white blood cell (WBC) count (A); neutrophil% (B); and the levels of total protein (C), creatine kinase (CK) (D), and C-reactive protein (CRP) (E) at admission and at 48 hours and 14 days after intravenous immunoglobulin (IVIG) infusion. The CK level was lower and the total protein level was higher in the IVIG nonresponders than in the IVIG responders at admission. The WBC count and neutrophil% was higher in the IVIG nonresponders than in the IVIG responders at 48 hours after IVIG administration. The WBC count, neutrophil%, CK and CRP levels of the IVIG nonresponders was decreased between at admission and at 48 hours after IVIG administration.

**Table 3.** Comparison of the Laboratory Findings at 48 hours after IVIG Administration between the Intravenous Immunoglobulin Responder and Nonresponder Groups

	IVIG responder		IVIG nonresponder		P value
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	
WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	105	8.3±2.7	8	15.8±8.6	0.04
Neutrophil (%)	105	34.2±16.8	8	56.7±16.9	<0.01
Hemoglobin (g/dL)	105	10.4±1.1	8	10.4±1.0	0.91
MCV (fL)	105	77.2±7.4	8	79.6±5.1	0.25
Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	105	436.9±182.4	8	432.5±131.1	0.94
PDW (%)	105	35.9±18.2	8	39.4±16.8	0.40
Total protein (g/dL)	77	7.8±0.7	7	8.0±0.7	0.59
Albumin (g/dL)	94	3.4±0.4	8	3.1±0.8	0.22
ESR (mm/hr)	88	81.0±30.0	8	75.7±43.4	0.27
CRP (mg/dL)	102	4.8±5.1	8	10.4±8.2	0.06
AST (IU/L)	96	37.9±19.3	8	39.9±18.6	0.66
ALT (IU/L)	96	41.8±37.1	8	37.1±31.3	0.72
LDH (IU/L)	91	549.4±120.4	7	550.6±93.4	0.73
BUN (mg/dL)	96	7.7±6.0	8	9.1±6.0	0.48
Creatinine (mg/dL)	96	0.3±0.1	8	0.5±0.1	0.02
CK (IU/L)	77	50.9±49.9	7	57.1±36.9	0.65
CK-MB (IU/L)	77	19.5±9.3	7	12.9±7.7	0.07

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobuline; WBC, white blood cell; MCV, mean corpuscular volume; PDW, platelet distribution width; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase-MB

보다 유의하였으며( $P<0.01$ ), CK는 IVIG 반응군에서는 평균 67.6 IU/L의 큰 감소를 보였지만 제 치료군에서는 평균 0.4 IU/L 증가로 거의 변화를 보이지 않았다( $P=0.01$ ). 또한 백혈구 수치는 IVIG 반응군에서 IVIG 투여 48시간 후 평균  $5.8 \times 10^3/$

$\text{mm}^3$ 의 의미 있는 감소를 보였으며( $P<0.01$ ) (Fig. 1A), CRP도 IVIG 반응군에서 평균 7.0 mg/dL으로 의미 있게 감소 하였다( $P<0.01$ ) (Fig. 1E).

**Table 4.** Comparison of the Laboratory Findings at 14 days after IVIG Administration between the Intravenous Immunoglobulin Responder and Nonresponder Groups

	IVIG responder		IVIG nonresponder		P value
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	
WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	35	8.8 ± 2.8	5	9.5 ± 3.7	0.67
Neutrophil (%)	35	36.7 ± 15.2	5	36.5 ± 24.3	0.70
Hemoglobin (g/dL)	35	11.3 ± 1.0	5	10.6 ± 1.7	0.54
MCV (fL)	35	78.2 ± 5.4	5	81.8 ± 2.7	0.04
Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	35	477.7 ± 170.2	5	679.2 ± 295.2	0.11
ESR (mm/hr)	88	41.9 ± 33.4	5	75.6 ± 28.6	0.37
CRP (mg/dL)	23	1.1 ± 1.3	4	2.3 ± 3.4	0.41
AST (IU/L)	23	37.6 ± 12.1	5	59.2 ± 40.6	0.08
ALT (IU/L)	23	28.3 ± 27.0	5	39.0 ± 56.5	0.81
CK (IU/L)	4	52.0 ± 32.3	3	29.1 ± 16.7	0.29
CK-MB (IU/L)	4	23.2 ± 9.6	3	18.4 ± 5.7	0.59

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobuline; WBC, white blood cell; MCV, mean corpuscular volume; PDW, platelet distribution width; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatine kinase; CK-MB, creatine kinase-MB

### 고찰

가와사키병의 치료방법은 아스피린과 12시간에 걸쳐 2 g/kg IVIG의 고용량 병합투여가 관상동맥류의 빈도를 감소시키므로 일반적인 표준치료법으로 생각되고 있다<sup>4, 5, 13-15</sup>. IVIG와 아스피린 병합요법의 초회 치료에 효과적으로 반응하지 않을 경우에 IVIG 재 치료를 시도하며, 재 치료로는 IVIG를 다시 사용할 수도 있고, 대체 스테로이드 같은 다른 약제를 다양한 방법으로 사용할 수도 있으나, 그 빈도가 20-30%에 이를 수 있고 재 치료 기간만큼 발열기간이 길어지게 되어 관상동맥 병변이 생길 우려가 높아질 수도 있다<sup>16-18</sup>. 재 치료는 발열 후 10일 이내에 시행하도록 하며 2일 이내에 해결되어야 관상동맥의 병변을 줄일 수 있다고 보고되고 있다<sup>19</sup>. 본 연구에서는 대상 환자의 6.8%에서 재 치료가 이루어졌으며 재 치료군에서의 관상동맥 병변 발생 빈도가 면역글로불린 반응군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다.

재 치료율이 높았던 경우의 임상적 특징을 살펴보면 IVIG의 조기 투여와 관련이 있다는 보고들이 많았다<sup>20</sup>. Ogino 등<sup>21</sup>은 IVIG를 발병 4일 이내에 사용했던 경우와 초기 IVIG 용량이 낮았던 경우에 재 치료율이 높았다고 하였다. 이와 반대로 가와사키병의 진단과 초기치료가 지연이 있었던 경우에도 재 치료와 관상동맥 병변이 증가한다는 보고들도 있다<sup>22</sup>.

면역글로불린 치료에 대해 재 치료가 필요한 경우의 임상 검사 소견상의 특징에 대한 연구 결과는 다양하다. Wallace 등<sup>6</sup>은 초기 혈액검사서서 반응군과 재 치료군 간에 차이가 없다고 하였다. 반면에 Fukunishi 등<sup>10</sup>은 초기치료 전에 CRP >10 mg/dL, LDH >590 IU/L, 혈색소 <10 g/dL 소견을 보인 환자는 면역글로불린 재 치료군의 가능성이 높다고 분류할 수 있고 추가치료가 필요하다고 하였으며, Durongpisitkul 등<sup>7</sup>은 중성구 분획 >75

%, 높은 band 수치, 낮은 알부민 치 등이 면역글로불린 재 치료를 예측할 수 있다고 보고 하였다. 이외에도 Shim 등<sup>23</sup>은 재 치료군에서 특징적으로 혈중 알부민이 낮고 ALT, CRP의 상승이 있었다고 하였고 초기 검사에서 CRP가 현저히 높았던 환자에서 재 치료율과 관상동맥 합병증의 빈도가 높았다고 하였다<sup>23, 24</sup>. Mori 등<sup>8</sup>은 면역글로불린 투여한 후에 측정된 백혈구 수와 중성구, CPR가 높은 경우에 재 치료율이 높았다고 보고 하였다.

본 연구에서는 가와사키병 진단 당시 높은 총 단백(7.3 ± 1.0 g/dL) ( $P < 0.01$ )과 낮은 CK (55.0 ± 46.5 IU/L)치 ( $P = 0.03$ )를 보인 경우와 IVIG 투여 시작 48시간 후 높은 백혈구 수치 (15.8 ± 8.6 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) ( $P = 0.04$ )와 높은 중성구 분획(56.7 ± 16.9%) ( $P < 0.01$ )를 나타낸 경우 통계적으로 유의하게 IVIG 재 치료율이 높았다. 또한 IVIG 재 치료군의 경우 IVIG 투여 전후 모두에서 상대적으로 CRP가 높은 수치를 보였으며 BUN 또한 상대적으로 높은 수치를 보였다. 초회 치료 후 48시간 후까지 검사 소견의 변화를 보면 중성구 분획( $P < 0.01$ )과 CK ( $P = 0.01$ )의 경우 면역글로불린 반응군에서 재 치료군보다 더 큰 폭의 감소를 보였다. 진단 당시 재 치료군에서 상대적으로 낮은 CK 수치를 보인 것과 면역글로불린 투여 전후의 CK 수치 변화양상이 반응군과 다른 점에 대해 현재까지 정립된 연구는 없었으며 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다.

고용량 정맥용 면역글로불린 초회 치료에 반응하지 않는 가와사키병 환자의 경우 심각한 염증 반응과 혈관염을 예상할 수 있으므로 이를 초기에 예측하여 더욱 적극적인 초기 항염증 치료를 하는 것이 관상동맥 병변을 줄일 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 반응군에 비해 재 치료군이 상대적으로 적은 수로 통계적인 유의성을 찾기에 부족한 면이 있어 대규모 연구가 필요하리라 생각되며, 둘째, 의무기록을 통한 후향적인 연구이기 때문에 발생하는 오류의 가능성을 무시할 수 없

다. 특히 IVIG 치료 14일 후 검사 지표들은 대상 환자에 따라 선택적으로 시행되어 통계학적 의의를 두기 어려운 문제점을 가지고 있다. 셋째, 관상동맥 병변의 진단에 있어 De Zorzi 등의 기준<sup>25)</sup>에 따른 다른 논문에 비해 과소평가 되었을 가능성에 대해 간과할 수 없다는 점을 들 수 있다.

## 요 약

**목적:** 가와사키병에서 1차 치료로 고용량 정맥용 면역글로불린(IVIG)의 사용이 가장 효과적인 것으로 알려져 있으나 이 중 약 10-20% 정도는 반응을 보이지 않아 발열이 지속되어 관상동맥의 합병증의 위험이 높아진다고 알려져 있다. 1차 치료에 반응하지 않은 가와사키병 환자를 조기에 찾기 위한 검사실 지표에 대한 연구가 있으나 일관된 결과를 보이지 않고 있다. 본 연구에서는 IVIG 재 투여를 받은 재 치료군의 임상소견과 검사실 지표 분석을 통해 재 치료군의 특징적인 검사 소견을 찾아 보고자 한다.

**방법:** 2003년 3월부터 2008년 2월까지 만 5년간 전남대학교병원 소아청소년과에서 입원하여 치료받았던 가와사키병 환자 118명을 대상으로 후향적으로 조사하였고 IVIG에 반응을 보인 군(반응군, responder group, n=110)과 IVIG 1회 투여로 반응을 보이지 않아 재 치료 한 군(재 치료군, nonresponder group, n=8)을 비교 평가하였다. 정맥용 면역글로불린(2.0 g/kg) 투여 전, 투여 48시간 후, 투여 14일 후의 백혈구 수, 혈색소 수치, 혈소판 수치, ESR, CRP, 총 단백, 알부민, AST, ALT, lactate dehydrogenase (LDH), BUN, creatinine, creatine kinase (CK), CK-MB 등의 검사실 지표와 나이, 성별, 발열에서 IVIG 투여하기까지 기간 등을 비교 측정하였다.

**결과:** 초기치료에 반응하지 않아 재 치료 한 경우는 118례 중 8례(6.8%)였다. 이 군에서 IVIG 투여 전 낮은 CK ( $P=0.03$ ), 높은 총 단백 수치( $P<0.01$ )를 보였고 IVIG 투여 2일 후 높은 백혈구 수치( $P=0.04$ ), 중성구 분획( $P<0.01$ )이 통계학적으로 의미 있는 결과로 나타났다. 또한 중성구 분획( $P<0.01$ )과 CK ( $P=0.01$ )의 경우 IVIG 투여 전 비해 투여 2일 후 반응군에서 재 치료군보다 큰 폭의 감소를 보였다.

**결론:** 가와사키병 환자 중 IVIG 투여 전 낮은 CK, 높은 총 단백 수치와 IVIG 투여 48시간 후 높은 백혈구 수치, 높은 중성구 분획 보인 환자에서 재 치료 가능성이 높았고, 재 치료군에 비해 반응군에서 CK 등의 감소폭이 큰 점이 특징적이었으며 이의 관련성에 대한 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178-222.

- 2) Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome. *Cardiol Clin* 1989;7:453-65.
- 3) Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978;61:100-7.
- 4) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et. al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-8.
- 5) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
- 6) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:e78.
- 7) Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:145-8.
- 8) Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-80.
- 9) Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med* 1995;162:322-7.
- 10) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matumoto Y, et al. Prediction of non-response to intravenous high-dose gammaglobulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6.
- 11) Inoue Y, Kobavashi T, Tomomasa T, Morikawa A. Macro creatine kinase in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1999;20:206-7.
- 12) Yun SW. Diagnostic value of serum cardiac Troponin T, Troponin I and CK-MB in acute Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2009;34:582-92.
- 13) Engle MA, Fatica NS, Bussel JB, O'Loughlin JE, Snyder MS, Lesser ML. Clinical trial of single-dose intravenous gamma globulin in acute Kawasaki disease. Preliminary report. *Am J Dis Child* 1989;143:1300-4.
- 14) Ahn SY, Hong SY, Kim NS, Lee HB, Moon SJ, Lee H. Comparison between treatment with aspirin alone and the combined treatment with aspirin with gammaglobulin in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:1380-7.
- 15) Leem BY, Chung CS, Cha SH, Choi YM, Ahn CI. A comparative study of therapeutic effect of intravenous gammaglobulin plus aspirin versus aspirin alone in Kawasaki syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:1408-14.
- 16) 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.
- 17) Kim NY, Chang CH, Lee DS, Kim DK, Choi SM, Kim WT. A clinical study of intravenous gammaglobulin retreatment in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:223-8.
- 18) Hong DE, Lee KY, Han JW, Hwang SS, Lee KS. Treatment of intravenous immune-globulin resistant Kawasaki disease with corticosteroids. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:1453-7.
- 19) Kil HR. Recent advances in clinical field of Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Cardiol* 2002;6:75-80.
- 20) Muta H, Ishii M, Furui J, Nakamura Y, Matsuishi T. Risk factors associated with the need for additional intravenous

- gamma-globulin therapy for Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2006;95:189-93.
- 21) Ogino H, Ogawa M, Harima Y, Kono S, Ohkuni H, Nishida M, et al. Clinical evaluation of gammaglobulin preparations for the treatment of Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:555-6.
- 22) Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
- 23) Shim SY, Heo MY, Kim HS, Sonh S. High-dose intravenous immune globulin retreatment in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1273-7.
- 24) Cho EY, Lee MH, Kang KS, No ES, Lee DJ, Choi MB, et al. Serum C-Reactive Protein as a predictor for cardiac sequelae in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Cardiol* 2002;6:90-5.
- 25) De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-8.