

한국인에서 면역글로불린-저항성 가와사키병 환자의 예측

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원 소아청소년과

최명현 · 박청수 · 김동수 · 김기환

Prediction of Intravenous Immunoglobulin Nonresponse Kawasaki Disease in Korea

Myung Hyun Choi, M.D., Chung Soo Park, M.D., Dong Soo Kim, M.D., and Ki Hwan Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The objective of this study was to find the predictors and generate a prediction scoring model of nonresponse to intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease.

Methods: We examined 573 children diagnosed with KD at the Severance Children's Hospital between January 2009 and december 2012. We retrospectively reviewed their medical records. These patients were divided into 2 groups; the experimental group (N=433) and the validation group (N=140). Each group were divided into 2 groups the intravenous immunoglobulin nonresponders and the responders. Multivariate logistic regression analysis identified predictive factors of intravenous immunoglobulin nonresponders which make predictive scoring model. We practice internal validation and external validation.

Results: Multivariate logistic regression analysis identified male, cervical lymphadenopathy, changes of the extremities, platelet, total bilirubin, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, C-reactive protein as significant predictors for nonresponse to intravenous immunoglobulin. We generated prediction score assigning 1 point for (1) male, (2) cervical lymphadenopathy, (3) changes of the extremities, (4) platelet ($\leq 368,000/\text{mm}^3$), (5) total bilirubin ($\geq 0.4 \text{ mg/dL}$), (6) alkaline phosphatase ($\geq 227 \text{ IU/L}$), (7) lactate dehydrogenase ($\geq 268 \text{ IU/L}$), (8) C-reactive protein ($>77.1 \text{ mg/dL}$). Using a cut-off point of 4 and more with this prediction score, we could identify the intravenous immunoglobulin nonresponder group. Sensitivity and specificity were 52.5% and 82.4% in experimental group and 37.8% and 81.8% in validation group, respectively.

Conclusion: Our predictive scoring models had high specificity and low sensitivity in Korean patients. Therefore it is useful in predicting nonresponse to intravenous immunoglobulin with Kawasaki disease.

Key Words : Kawasaki disease, Nonresponse, Intravenous immunoglobulin, Prediction, Risk factors

서 론

가와사키병은 소아의 급성 열성 혈관염으로 1967년 일본에서 처음으로 보고된 질환이다. 가와사키병은 잘 조절되지 않는 5일이상의 지속적인 발열이 포함되며 양측성

비화농성 결막염, 비정형적 피부발진, 입술과 구강 점막의 발적, 경부림프절 종대, 손과 발의 부종 및 막양낙설의 5가지 증상 중 4개 이상을 만족해야 진단될 수 있다¹⁾. 가와사키병은 후천적 소아 심질환을 일으키는 가장 중요한 원인으로 알려져 있다²⁾. 치료하지 않는 경우에는 25%의 환자에서 관상동맥류가 발생된다고 보고되고 있기 때문에 적절한 시기의 진단과 치료가 중요하다^{3, 4)}. 하지만 진단 기준을 모두 만족시키지 않는 관상동맥 합병증의 위험이 더 크다고 알려져 있는 불완전형 가와사키병이 더 많아지

접수 : 2013년 9월 15일, 수정 : 2013년 10월 22일

승인 : 2013년 10월 22일

책임저자 : 김기환, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)2228-2050, Fax: 02)393-9118

E-mail: khkim99@yuhs.ac

는 추세이고, 적극적인 치료로 합병증을 감소시킬 필요가 있다.

현재 고용량 정맥용 면역글로불린(2 g/kg)과 아스피린 사용이 표준적 치료로 쓰이고 있으며, 한 번의 치료로 대부분의 경우에서 발열이 호전되며, 관상동맥 합병증의 유병률이 유의하게 감소된다⁵⁻⁷. 그러나 일부 환자에서는 정맥용 면역글로불린 투여 후에도 발열이 지속되며 병세가 지속되는데, 이러한 경우를 면역글로불린-저항성 가와사키병이라고 한다⁸. 면역글로불린-저항성 가와사키병인 경우에 관상동맥 합병증의 발생이 증가한다고 보고되고 있다⁹⁻¹¹.

가와사키병 환자를 대상으로 면역글로불린-저항성 가와사키병을 예측하기 위해서 국내외에서 많은 연구들이 진행되었으나, 연구집단이나 인종을 달리 적용하였을 때는 민감도 및 특이도가 떨어지고 예측력이 떨어지는 한계가 있었다^{12, 13}. 그러므로 저자들은 동일 기관에서 면역글로불린-저항성 가와사키병을 예측할 수 있는 인자를 찾고 모델을 만들어, 향후 한국인에서 적용하는데 기여하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 후향적으로 이루어졌으며, 의무기록 조사를 통해서 2009년 1월부터 2012년 12월까지 세브란스 어린이 병원에서 가와사키병으로 진단받고 정맥용 면역글로불린 치료를 받은 620명의 환자를 대상으로 하였다. 2009년 1월부터 2011년 12월 까지 환자를 대상(실험군)으로 모델을 만들고, 2012년 1월부터 2013년 1월까지 환자를 대상(검증군)으로 모델을 검증하였다. 실험군에는 가와사키병 진단하에 정맥용 면역글로불린 치료를 받은 465명의 환자가 포함되었다. 이 중에서 32명의 환자가 연구 대상에서 제외 되었는데, 25명은 타 병원에서 면역글로불린-저항성 가와사키로 진단되어 전원된 경우이고, 7명은 관상동맥 합병증으로 타 병원에서 전원된 경우이다. 그 결과 실험군에는 최종적으로 433명이 연구에 포함되었다.

검증군에는 가와사키병 진단 하에 정맥용 면역글로불린 치료를 받은 155명의 환자 중 15명의 환자가 연구 대상에서 제외 되어 최종적으로 140명의 환자가 대상이 되었다.

2. 진단 및 자료 수집

가와사키병은 2004년 미국심장협회 지침을 참고 하여 진단하였다. 이 지침에 따르면 불완전 가와사키병은 발열 기간이 5일 이하이거나 및 5가지 임상증상 중 2개 이상을 만족하지만 4개 이상을 만족시키지 않는 가와사키병으로 정의되며 진단 시 혈액검사 결과 및 심장초음파 검사 결과를 반영하여서 진단할 수 있다고 되어있다¹⁴. 연구에 포함된 모든 환자는 정맥용 면역글로불린 투여 전 정해진 혈액학적 검사를 진행하였고, 혈액검사 항목들은 말초 혈액 백혈구, 혈소판, 혈색소, 적혈구용적률, 적혈구침강계수(Erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응 단백(C-reactive protein, CRP)과 칼슘, 인, 혈액요소질소, 크레아티닌, 요산, 콜레스테롤, 총 빌리루빈, 단백, 알부민, 알칼리성 인산가수분해효소(alkaline phosphatase, ALP), 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 감마-글루타미르전이효소, 젖산탈수소효소, 크레아틴인산화효소, 나트륨, 칼륨, 염소, N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)을 포함하였다. 진단 당시 및 치료 6개월 후 심장초음파 검사상 관상동맥 합병증 여부, 복부초음파상의 담낭수종 여부도 조사하였다. 임상증상은 성별, 월연령, 치료시점까지의 발열기간, 가와사키병의 주요 증상들인 양측성 비화농성 결막염, 비정형적 피부발진, 입술과 구강 점막의 발적, 경부림프절 종대, 손과 발의 부종 및 막양낙설, BCG 접종부위 발적 등을 포함하였다.

3. 치료

가와사키 병으로 진단 된 모든 환자는 정맥용 면역글로불린을 2 g/kg의 용량으로 1회 투여함과 동시에 고용량 아스피린 치료(100 mg/kg/day)의 치료를 시행하였다. 체온이 37.8°C 이하로 회복될 때를 증상의 호전으로 판단

하였고, 증상의 호전 기간이 24시간 이상 유지되면 저용량 아스피린 치료(5 mg/kg/day)로 변경하였다. 정맥용 면역글로불린을 1회 투여하고 48시간이 지난 후에도 발열이 지속되는 경우에는 면역글로불린-저항성 가와사키병으로 분류하였다.

4. 자료 분석

수집된 자료를 이용하여 일반적인 가와사키병과 면역글로불린-저항성 가와사키병 환자의 임상증상 및 검사실 결과에 대한 비교 분석을 시행하였고, SAS 9.2 버전(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 통계 분석하였다. 범주형 변수에 대해서는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 수행하였고, 연속형 변수에 대해서는 변수들의 분포의 차이를 구하기 위해 먼저 각 군에서 정규성 가정을 만족하는지 확인하기 위해 Kolmogorov-smirnov test를 수행한 후 P value가 >0.05 이면 모수적 방법인 independent two sample T-test를 시행하였고, P value가 >0.05 이면 비모수적 방법인 Mann-Whitney U test 시행하였다. 또한 면역글로불린-저항성 가와사키병에 영향을 주는 요소를 찾기 위해서 univariate logistic regression 수행하였고, 그 결과 의미있는 요소를 선정하여 multivariate logistic regression을 stepwise method를 이용하여 예측 모델을 구축하였다. Stepwise method

의 기준은 P value가 <0.15 , <0.10 , <0.05 인 변수를 남기는 방식으로 시행하였다. 또한 예측 모델을 구성하는 8개의 항목에 대해서 Youden index를 통해 각항목의 기준값(cut off point)을 결정하였고, logistic regression 상의 beta 값의 올림값을 score point로 결정하였다. 이를 통해서 점수화된 예측 모델을 만들었고, Delong's method를 사용하여 원래의 예측 모형과 점수화된 예측모형과의 적합성을 확인하였다. 마지막으로 점수화된 예측 모델을 검증군인 2012년도 환자군에 적용하여 민감도와 특이도를 구하는 방식으로 외부 타당성 검증(external validation)을 시행하였다.

결 과

연구 기간 동안 620명의 가와사키병 환자가 정맥용 면역글로불린 치료를 받았고 여기서 47명의 환자가 제외되어 573명의 환자가 연구에 포함되었다. 573명 중 27.5%는 면역글로불린-저항성 가와사키병이었고, 74.8%는 불완전형 가와사키병이었다. 이 환자군에서는 면역글로불린-반응성 가와사키병과 면역글로불린-저항성 가와사키병으로 두 군을 나눴을 때 성별, 나이, 불완전형 가와사키병의 비율에서 유의한 차이가 없었다. 임상 증상에서는 발진, 경부림프절종대, 손발의 변화가 면역글로불린-반응

Table 1. Comparison of Characteristics between Intravenous Immunoglobulin Responders and Nonresponders

Variable	IVIG responders (n=415)	IVIG nonresponders (n=158)	P value
Male	258 (62.17%)	84 (53.16%)	0.049
Age in month	33.58±29.42	33.18±22.43	0.864
Days of fever at initial treatment	4.83±2.35	4.54±1.87	0.135
Bilateral nonexudative conjunctivitis	312 (75.18%)	121 (76.58%)	0.875
Rash	254 (61.2%)	113 (71.52%)	0.021
Erythema of the lips and oral mucosa	284 (68.6%)	108 (68.35%)	0.942
Cervical lymphadenopathy	191 (46.14%)	88 (55.7%)	0.041
Changes of the extremities	241 (58.07%)	109 (68.99%)	0.017
BCG scar redness and erythema	178 (42.89%)	59 (37.34%)	0.228
Incomplete Kawasaki disease	313 (75.42%)	116 (73.42%)	0.621
CAA (initial)	47 (11.52%)	17 (10.83%)	0.816
CAA (after 6 months)	24 (5.97%)	12 (7.79%)	0.435
Gallbladder hydrops	15 (3.71%)	7 (4.46%)	0.683

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin; BCG, bacille de Calmette-Guerin vaccine; CAA, coronary artery abnormality.

성 가와사키병에서 빈도가 많았다(Table 1). 치료 6개월 뒤 진단된 관상동맥합병증은 면역글로불린-저항성 가와사키병에서 더 빈도가 높긴 했지만, 통계학적 유의성은 없었다. 검사 결과에서는 면역글로불린-저항성 가와사키병에서 중성구 분획, CRP, 총 빌리루빈, ALP, AST, ALT가 통계학적으로 유의하게 높았으며, 혈소판, 림프구 분획, 단핵구 분획, 인, 단백질이 통계학적으로 유의하게 낮았다(Table 2).

그리고 2009년 1월부터 2011년 12월까지의 433명의 실험군과 2012년 1월부터 2012년 12월까지의 140명의 검증군 사이에는 성별, 나이, 치료시점까지의 발열기간,

급성기 및 치료 6개월 이후의 관상동맥 합병증의 유병률, 면역글로불린-저항성 가와사키병의 유병률 간에는 유의한 차이가 없었으나, 불완전 가와사키의 비율에서는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.02$) (Table 3).

실험군에서 면역글로불린-저항성 가와사키병을 예측하는 요소를 찾고자 multiple binary logistic regression analysis를 stepwise 방법을 이용하여 시행하였다. 그 결과 성별이 남자일 경우($P=0.03$), 경부 림프절 종대가 있는 경우($P=0.029$), 손과 발의 변화 증상이 있는 경우($P=0.147$), 혈소판($368,000/\text{mm}^3$ 이하, $P=0.084$), 총빌리루빈(0.4 mg/dL 이상, $P=0.01$), ALP(227 IU/L 이상,

Table 2. Comparison of Laboratory Finding Between Intravenous Immunoglobulin Responders and Nonresponders

Variable	IVIG responders (N=415)	IVIG nonresponders (N=158)	P value
WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	12,927.57 \pm 4,879.58	12,529.3 \pm 4,746.2	0.379
Hemoglobin, g/dL	11.63 \pm 0.99	11.55 \pm 0.89	0.354
% Hematocrit	35.2 \pm 18.8	34.08 \pm 2.71	0.237
Platelet, $\times 10^3/\text{mm}^3$	400.9 \pm 141.38	366.31 \pm 125.98	0.007
% Neutrophils	58.6 \pm 17.51	64.45 \pm 19.09	<0.001
% Lymphocytes	30.53 \pm 21.16	24.82 \pm 15.91	<0.001
% Monocytes	4.93 \pm 2.64	4.42 \pm 2.87	0.044
% Eosinophils	3.15 \pm 3.37	2.79 \pm 2.66	0.185
ESR, mm/h	61.61 \pm 32.31	61.92 \pm 29.58	0.917
CRP, mg/L	58.87 \pm 55.38	75.74 \pm 64.64	0.004
Calcium, mg/dL	9.68 \pm 4.43	9.32 \pm 0.4	0.108
Phosphate, mg/dL	4.3 \pm 0.73	4.03 \pm 0.66	<.001
BUN, mg/dL	8.93 \pm 3.29	9.25 \pm 4.22	0.385
Creatinine, mg/dL	0.34 \pm 0.1	0.35 \pm 0.11	0.287
Uric acid, mg/dL	3.81 \pm 7.1	3.54 \pm 1.33	0.462
Cholesterol, mg/dL	142.42 \pm 32.74	138.87 \pm 24.79	0.163
Total bilirubin, mg/dL	0.4 \pm 0.44	0.69 \pm 0.83	<.001
Protein, g/dL	6.47 \pm 0.55	6.33 \pm 0.42	0.001
Albumin, g/dL	3.94 \pm 0.41	3.88 \pm 0.37	0.126
Alkaline phosphatase, IU/L	170.39 \pm 65.74	198.26 \pm 86.15	<0.001
AST, IU/L	57.63 \pm 104.78	88.3 \pm 126.3	0.007
ALT, IU/L	64.94 \pm 128.77	99.59 \pm 139.34	0.005
LDH, IU/L	314.5 \pm 172.73	325.71 \pm 125.93	0.395
Creatine kinase, U/L	141.34 \pm 302.53	138.78 \pm 247.68	0.918
Sodium, mmol/L	137.16 \pm 2.28	135.97 \pm 9.63	0.127
Potassium, mmol/L	4.39 \pm 0.49	5.92 \pm 20.67	0.354
Chloride, mmol/L	101.99 \pm 2.63	103.08 \pm 22.86	0.550
Total CO ₂ , mmol/L	20.18 \pm 2.7	20.85 \pm 16.5	0.615
NT-proBNP, mg/dL	799.06 \pm 1840.42	904.52 \pm 1,439.25	0.472

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin; WBC, White blood cell; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, Lactate dehydrogenase; NT-proBNP, N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide.

Table 3. Comparison of Characteristics between Experimental Group and Validation Group

Variable	Experimental group (N=433)	Validation group (N=140)	P value
Male	251 (57.97%)	91 (65.0%)	0.141
Age in month	33.41±27.54	33.64±28.08	0.934
Days of fever at initial treatment	4.72±2.33	4.84±1.89	0.524
Incomplete Kawasaki disease	392 (90.53%)	123 (87.86%)	0.02
IVIG nonresponder	120 (27.71%)	38 (27.14%)	0.896
CAA (initial)	50 (11.55%)	14 (10.0%)	0.766
CAA (after 6 months)	26 (6.0%)	10 (7.14%)	0.484

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin; CAA, coronary artery abnormality.

Table 4. Multivariate analysis of Intravenous Immunoglobulin Nonresponders in Experimental Group

Risk factor	Odds ratio (95% Confidence interval)	P value
Male	0.605 (0.384–0.952)	0.03
Cervical lymphadenopathy	1.668 (1.054–2.64)	0.029
Changes of the extremities	1.43 (0.882–2.32)	0.147
Platelet ($\leq 368,000/\text{mm}^3$)	0.998 (0.997–1)	0.084
Total bilirubin (≥ 0.4 mg/dL)	1.566 (1.113–2.202)	0.01
Alkaline phosphatase (≥ 227 IU/L)	1.005 (1.002–1.008)	0.002
Lactate dehydrogenase (≥ 268 IU/L)	1.002 (1–1.004)	0.099
C-reactive protein (>77.1 mg/dL)	1.003 (0.999–1.007)	0.127

C-statistic: 0.7001 (0.6424–0.7578)

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein.

Table 5. Internal Validation and External Validation of Simple Scoring Model

Validation	Score	IVIG Responders (number of patients)	IVIG Nonresponders (number of patients)	Suitability Value (95% CI)
Internal validation	≥ 5	63	55	Sensitivity 0.525 (0.435–0.614)
	< 5	57	258	Specificity 0.824 (0.782–0.866)
External validation	≥ 5	14	18	Sensitivity 0.378 (0.222–0.535)
	< 5	23	81	Specificity 0.818 (0.742–0.894)

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin; CI, confidence interval.

$P=0.002$), 젖산탈수효소(268 IU/L 이상, $P=0.099$), CRP (77.1 mg/dL 이상, $P=0.127$)가 통계학적으로 의미 있는 예측 인자로 나왔다(Table 4). 이를 통해서 예측 모형식(predicted probability= $1/(1+\exp(-A))$): $A = -2.4580 - 0.5031 \times (\text{성별}) + 0.5117 \times (\text{림프절변화}) + 0.3578 \times (\text{손발변화}) - 0.00150 \times (\text{혈소판}) + 0.4484 \times (\text{총빌리루빈}) + 0.00481 \times (\text{ALP}) + 0.00173 \times (\text{젖산탈수효소}) + 0.00294 \times (\text{CRP})$ 을 만들었다(Fig. 1, null curve). 예측 모형식의 ROC curve의 면적은 0.7001로 의미있는

예측력을 가진 것을 확인할 수 있었다. 그리고 8가지 항목의 예측 인자 중 해당 조건을 만족하는 인자에 대하여 1 점씩을 부여하여 점수화된 예측 모델을 만들었다(Fig. 1, score model). 점수화된 예측 모델은 모형식의 ROC curve와 상관관계를 보이고 통계학적으로 차이가 없었다($P=0.156$, Fig. 1).

점수화된 예측 모델은 5점 이상과 미만을 기준으로 하였을 때 민감도는 52.5%, 특이도는 82.4%였다(Table 5). 그리고 실험군의 자료를 바탕으로 만들어진 예측 모

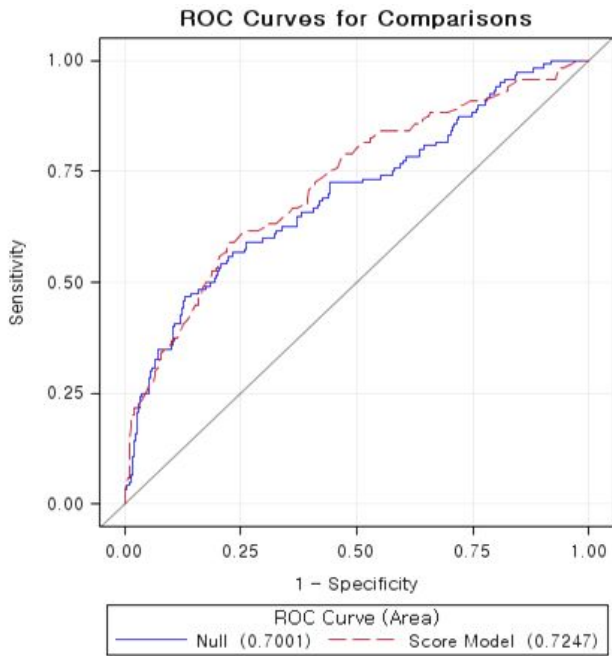


Fig. 1. Receiver-operating-characteristics curves of predictive models for intravenous immunoglobulin nonresponse Kawasaki disease. Predictive model based on logistic regression model (Null) and predictive scoring model (Score Model).

델을 검증군 자료에 적용한 외부 타당성 검증에서 민감도 37.8%, 특이도 81.8%였다(Table 5).

고 찰

가와사키병 환자 중 10-20%는 면역글로불린-저항성 가와사키병으로 알려져 있는데 이러한 경우 치료에 더 많은 시간과 비용이 소비된다. 면역글로불린-저항성 가와사키병의 경우 관상동맥 합병증의 고위험군으로 알려져 있다⁹⁻¹¹). 그래서 면역글로불린-저항성 가와사키병을 예측하려는 연구들이 여러 기관에서 시도되었다. 미국에서 진행된 연구를 보면 Tremoulet 등은 4일 이하의 발열기간, 20% 이상의 호중구, 60 IU/L 이상의 감마-글루타밀 전이효소와 연령 보정된 혈색소 값을 면역글로불린-저항성 가와사키병의 예측인자로 제시하였고¹⁵), Negar 등은 3 mg/dL 이하의 알부민, 10% 이상의 호중구, 진단 당시의 심장초음파 검사상 관상동맥 이상 소견을 예측 인자로 제시하였다¹⁶).

일본인을 대상으로 한 연구를 살펴보면 Kobayashi 등은 133 mmol/L 이하의 나트륨, 4일 이하의 발열기간, 100 IU/L 이상의 AST, 80% 이상의 호중구, 10 mg/dL 이상의 CRP, 12개월 이하 연령과 300,000/mm³ 이하의 혈소판 값을 예측인자로 제시하였다¹⁷). 또한 Egami 등은 6개월 이하의 연령, 4일 이하의 발열기간, 300,000/mm³ 이하의 혈소판 값, 100 IU/L 이상의 ALT와 10 mg/dL 이상의 CRP를 면역글로불린-저항성 예측인자로 제시하였다¹⁸). 중국의 Fu 등은 총빌리루빈, 알부민, CRP, 호중구, 발열기간을 예측인자로 제시하였다¹³). 한국인을 대상으로 Park 등이 시행한 연구에서는 84 IU/dL 이상의 ALT, 0.9 mg/dL 이상의 총빌리루빈을 면역글로불린-저항성 가와사키병의 예측인자로 제시하였다¹⁹). 그리고 Sleeper 등은 일본에서 만들어진 면역글로불린-저항성 가와사키병의 예측 모델은 북미 지역의 환자 집단에 적합하지 않다는 것을 보고하였고¹²), Fu 등의 연구에서도 일본의 예측 모델이 중국 환자 집단에 적용되지 못함을 보고하였다. 따라서 현재까지 전세계적으로 통용되는 예측 모델은 없는 실정이다. 현재 가장 널리 인용되고 있는 Kobayashi 등의 예측 모델은 일본인을 대상으로 만들었고, 일본인 대조군에 적용하였을 때에는 86%의 민감도와 68%의 특이도를 보고하였다. 그러나 한국인을 대상으로 한 우리 연구의 환자군에 적용하면 민감도와 특이도가 각각 35.4%와 80.0%로 다른 결과를 보여줬다. 그러므로 다른 국가에서 진행된 다른 인종을 대상으로 한 연구결과를 한국의 가와사키병 환자군에 적용시키기에 적합하지 않음을 알 수 있다. 이런 차이는 연구 대상 환자의 특징의 차이에서 비롯되거나, 인종간의 차이에서 내재된 면역반응의 차이에서 비롯될 것으로 생각할 수 있다. 최근 보고되는 종양괴사인자를 비롯한 여러 염증물질에 대한 유전적 다형성 연구결과들에서 보이는 국가별 인종별 차이가 치료에 대한 반응 차이를 유도할 수도 있을 것이다.

기존의 면역글로불린-저항성 가와사키병의 예측을 하기위한 연구들은 불완전 가와사키병을 배제한 경우가 대부분이었다. 하지만, 우리 연구에는 높은 비율의 불완전 가와사키병 환자들이 포함되어 있었다. 이 점은 기존 연

구결과를 우리 환자군에 적용시키면 적합성이 변하게 할 수 있는 요인이 되었을 것이다. 그러나, 2004년 미국 심장 학회의 가와사키병의 진단 지침이 제시된 이후 불완전 가와사키병도 적극적으로 진단하고 치료해야 한다는 것이 최근 가와사키병의 치료 경향이다. 발열기간이 5일 미만이거나 4가지 이상의 임상증상이 모두 나타나기 이전이라도 불완전 가와사키병이 진단된 경우에는 조기 치료가 효과적이라는 보고도 있다²⁰⁾. 따라서 현재는 많은 기관에서는 불완전 가와사키병을 적극적으로 진단하고 치료하는 추세이다. 그러므로 실제 임상현실을 고려한다면, 이 연구처럼 불완전 가와사키병을 연구 대상에 포함시켜 예측 모델을 만드는 것이 적절하다고 생각된다.

기존의 연구에서 치료 당시 발열기간이 짧은 경우가 면역글로불린-저항성 가와사키병의 위험인자라는 보고들이 있었다^{13, 15, 17, 18)}. 그리고 불완전 가와사키병에서 면역글로불린-저항성 가와사키병이 더 발생한다는 보고도 있었다²¹⁾. 그러나 우리 환자군에서는 불완전 가와사키병은 면역글로불린-저항성 가와사키병의 발병과는 무관한 결과를 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라 치료 전 짧은 발열기간도 면역글로불린-저항성 가와사키병의 발병과는 무관함을 확인할 수 있었다.

도출된 예측모델은 면역글로불린-저항성 가와사키병을 예측에서 52.5%의 민감도와 82.4%의 특이도를 보였다. 그리고 다음 해의 환자들에 대해서는 37.8%의 민감도와 81.8%의 특이도를 보였다. 특이도가 높은 것에 비해 민감도가 낮아 이 예측모델을 통해서 위음성으로 판단할 수 있으나, 양성인 경우 면역글로불린-저항성으로 예상하는데 더 높은 신뢰를 가질 수 있다. 심각한 질환을 선별하는데는 특이도가 높은 검사를 선택하는 것이 유리하므로, 소아에서 관상동맥질환의 위험이 높은 면역글로불린-저항성 가와사키병의 예측을 위해서는 특이도가 높은 모델을 구축하는 것이 유리할 것이다.

이번 연구의 한계점으로는 후향적인 연구이며, 단일 기관의 연구이기 때문에 발생한 표본 선택 편이가 있을 수 있고 검증군을 동일기관에서 선택하였기 때문에 비슷한 민감도를 가졌을 수 있다. 그러므로 이 모델이 같은 민족

에 적용될 수 있기 위해 반드시 다기관 연구가 이어서 이루어져야 할 필요가 있다. 그리고, 가와사키병의 중요 합병증인 관상동맥 합병증에 대한 예측을 포함할 수 없었다는 것도 부족한 부분이라 하겠다. 면역글로불린-저항성 여부 뿐만 아니라 면역글로불린-저항성이 관상동맥 합병증의 발생에 영향을 줄 지를 예측할 수 있는 모델이 필요한 만큼 향후 더 연구가 되어야 할 것이다.

결론적으로 이번 연구를 통해서 환자의 특성, 임상증상, 검사결과 등을 포함한 면역글로불린-저항성 가와사키병에 대한 점수화된 예측 모델을 만들었으며, 다른 집단에도 점수화된 예측 모델을 적용 가능하다는 것을 검증하였다. 점수화된 예측 모델을 추후 임상진료에서 활용한다면 환자의 가와사키병 진단과 동시에 치료 방침 결정 및 예후 예측을 하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 치료 전에 면역글로불린-저항성 가와사키병의 고위험군으로 생각되는 경우 좀 더 적극적인 치료 및 심장초음파 검사 등을 계획하는 데에도 이용되리라 생각한다.

요 약

목적: 이 연구의 목적은 면역글로불린-저항성 가와사키병의 예측 인자를 찾고 점수화된 예측 모델을 만들고자 하는 것이다.

방법: 2009년 1월부터 2012년 12월까지 세브란스 어린이 병원에서 가와사키병으로 진단된 573명의 환자를 대상으로 하였다. 실험군과 검증군으로 나누었고, 각 군들은 면역글로불린-반응성과 저항성으로 나누었다. 실험군에서 면역글로불린의 예측 인자를 찾았고, 점수화된 예측 모델을 만들었다. 그리고 외적, 내적 타당성 검증을 시행하였다.

결과: 남성, 경부림프절종대, 손과 발의 변화, 혈소판, 총빌리루빈, 젖산탈수효소, CRP가 면역글로불린-저항성 가와사키병의 예측 인자로 나타났다. 점수화된 예측 모델을 만들었고, 민감도와 특이도가 실험군에서는 52.5%와 82.4%, 검증군에서는 37.8%와 81.8%로 나타났다.

결론: 우리의 점수화된 예측 모델은 한국 환자에 적용

하였을 때 높은 특이도와 낮은 민감도를 갖는다.

References

- 1) Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi* = [Allergy] 1967;16:178-222.
- 2) Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-44.
- 3) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 4) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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 infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 8) Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal* 2004;23:463-4.
- 9) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E78.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011;158:831-5 e3.
- 13) Fu PP, Du ZD, Pan YS. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e319-23.
- 14) 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;110:2747-81.
- 15) Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:117-21.
- 16) Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:365-8.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Park HM, Lee DW, Hyun MC, Lee SB. Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2013;56:75-9.
- 20) Golshevsky D, Cheung M, Burgner D. Kawasaki disease --the importance of prompt recognition and early referral. *Aust Fam Physician* 2013;42:473-6.
- 21) Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, Uehara R, Tsuchiya K, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* 2012;171:651-6.