

가와사키병에서 정맥용 면역글로불린 치료 반응 예측의 한계

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김성구 · 한지윤 · 임정우 · 오진희 · 한지환 · 이경일 · 강진한 · 이준성

Limitation of Prediction on Intravenous Immunoglobulin Responsiveness in Kawasaki Disease

Seong-Koo Kim, M.D., Ji-Yoon Han, M.D., Jung Woo Rhim, M.D., Jin Hee Oh, M.D.,
Ji-Whan Han, M.D., Kyung Yil Lee, M.D., Jin-Han Kang, M.D., and Joon-Sung Lee, M.D.

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

Purpose : We aimed to evaluate predictive parameters for non-response to intravenous immunoglobulin (IVIG) in patients with Kawasaki disease (KD) before IVIG use using two controls.

Methods : We evaluated 229 consecutive KD patients who were treated with 2 g/kg of IVIG at a single center. Those who had persistent fever >24 hours after IVIG infusion made up the 23 IVIG non-responders; the first control included a total 206 defervesced cases and the second control included 46 cases that were matched for age and pre-treatment fever duration to non-responders.

Results : Demographic and clinical characteristics were similar in IVIG non-responders and responders at presentation. As for laboratory findings, the neutrophil differential, CRP, AST, ALT, and LDH were higher, and lymphocyte differential, total protein, albumin, platelet count, and total cholesterol were significantly lower in IVIG non-responders compared to responders by univariate analysis in both study designs. However in multivariate analysis, non-responders showed a significantly higher neutrophil differential (cutoff value, >77%, sensitivity 68.4% and specificity 79.5%) and lower cholesterol (<124 mg/dL, sensitivity 79% and specificity 70.5%). Whereas plasma albumin (<3.6 g/dL, sensitivity 73.7% and specificity 60%) was the sole laboratory parameter of non-responders in the second study design.

Conclusion : Severity of inflammation in KD was reflected by higher or lower laboratory values at presentation. Because the multivariate analysis for these indices may be influenced by some confounding factors, including the numbers of patients of different ages and fever duration, other assessment modalities are needed for KD patients with the greatest risk of coronary artery lesions. (Korean J Pediatr Infect Dis 2010;17:169-176)

Key Words : Kawasaki disease, Mucocutaneous Lymph Node Syndrome, Laboratory parameters, Coronary artery lesion, Intravenous Immunoglobulin, Treatment response

서론

가와사키병(Kawasaki disease, KD)은 5세 이하 소아에서 주로 발생하는 급성 전신성 혈관염으로 그 원인

은 아직 밝혀지지 않았다^{1, 2)}. 지금까지의 역학적, 임상적 연구들은 KD가 유전적으로 감수성이 있는 소아에게 나타나는 미지의 감염성 유발인자에 의한 염증성 면역반응임을 시사한다^{3, 4)}. 심장 합병증, 특히 관상동맥병변(coronary artery lesions, CAL)은 치료 받지 않은 환아에서는 약 20%에서 발생하고, 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 치료를 받은 경우에는 5-10%에서 발생한다²⁾. IVIG는 KD에 대한 효과적인

접수: 2010년 7월 10일, 1차 수정: 2010년 8월 23일

1차 수정: 2010년 9월 9일, 승인: 2010년 9월 15일

책임저자: 임정우, 가톨릭대학교 대전성모병원 소아청소년과

Tel : 042)220-9265, Fax : 042)221-2925

E-mail : jwrhim@catholic.ac.kr

치료로 밝혀졌으나^{5, 6)}, 10%에 이르는 환아들은 초기 IVIG치료에 반응하지 않는다. 이러한 IVIG에 반응하지 않는 환아들에 대해 추가적으로 IVIG 재투여, 코르티코스테로이드, 면역억제제 및 생물학적 제제가 사용되어 왔다⁷⁻⁹⁾.

1970-80년대의 초기 임상 연구들은 IVIG의 치료와 관계 없이, 장기간의 발열기간과 높은 C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)을 포함한 염증성 지표들과 CAL과의 연관성을 밝혀왔다¹⁰⁻¹⁴⁾. 초기 IVIG 치료에 해열되지 않는 환아들(불응군)은 반응군에 비해 더 심한 염증을 갖고 있고, 따라서 CAL의 위험도도 더 높아진다^{2, 4)}. IVIG 불응군을 IVIG 치료 전에 임상적 지표와 염증성 지표 등으로 이루어진 점수체계(scoring algorithm)로 예측하고, 이러한 중증 환아들을 빨리 인지하고 적합한 치료를 받게 하기 위한 많은 시도들이 있어왔다¹⁵⁻²²⁾. 그러나, IVIG 치료 전에 IVIG 불응성의 예측은 몇 가지 제한점을 예상할 수 있다. 연구 대상 환아들의 연령 구성 및 수, 검사한 시기(발열일), 인종, 개개인의 염증의 강도 차이와 같은 혼란변수(confounding factors) 등이 통계 분석(다변수분석)에 영향을 미칠 수 있기 때문이다.

본 연구에서 저자들은 IVIG 초기 치료에 대한 반응군(206명)과 불응군(23명)의 임상적, 검사실 지표들의 특성을 비교하였다. 또한 불응군과 연령과 발열 기간을 일치시킨 대조군을 2배수로 선정한 반응군 46명과의 비교를 통하여, 통계 분석상(multivariate analysis)의 차이를 조사하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2007년 12월까지 가톨릭대학교 대전성모병원에서 KD로 진단된 환아들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환아들은 KD의 진단 기준에 합당하였다. 5일 이상 지속되는 발열(발열 5일 이전에 IVIG가 투여된 경우에 발열기간이 5일 이하인 경우 포함)과 다음 5가지 중 4항목 이상 만족할 경우로 하였다(화농이 없는 양측성 결막 충혈, 구강인두의 변화, 부정형 발진,

비화농 경부 림프절 비대 및 손발의 변화). 이를 만족하지 못한 경우 심장 초음파검사에서 CAL이 관찰된 경우 대상에 포함하였다²⁾. 모든 환아들은 초기 치료로 2 g/kg의 IVIG (IV-Globulin S, Green Cross, Korea: maltose-containing preparation, IgG:maltose=1:2)를 12시간에 걸쳐 투여 받았으며 발열 기간 동안 아스피린(30-40 mg/kg/24h)을 투여 받았다.

IVIG 불응군(non-responder)은 IVIG 주입이 끝난 시점에서 24시간 경과 후에도 발열(액와 체온 >38.0℃)이 지속되는 경우나, 초기에는 해열되었으나 IVIG 주입 후 48시간 내에 재발열이 있는 경우(5명)로 정의하였다. 초기 IVIG 불응군에 대한 재투여 IVIG 용량(1 또는 2 g/kg)은 IVIG 치료 후 24시간 내에 실시한 검사 소견에 따라 사례별로(case-by-case) 결정하였다. 지속적인 발열을 보이면서 IVIG 치료 후의 CRP, 백혈구수 및 중성구수의 감소가 있을 경우 재투여 용량은 1 g/kg (12명)으로 결정하였고, 이들 지표의 변화가 없거나 증가된 경우에는 용량을 2 g/kg (11명)로 하였다. IVIG 재치료에도 반응하지 않는 경우에는 미국심장협회(American Heart Association) 치료지침에서 제안된 메틸프레드니솔론 고용량(methylprednisolone pulse) 요법(10-30 mg/kg, 3일요법)을 시도하였다²⁾. 메틸프레드니솔론의 투여 용량도 IVIG 재치료 후 24시간 내의 염증성 지표들에 의해 결정하였고, CRP, 백혈구수 및 중성구수의 감소가 있으면 낮은 용량을 투여하였다.

첫 번째로 IVIG 불응군(23명)과 반응군(206명)에 대해 인구학적(demographic)특성과 임상적 소견 및 IVIG 투여 전의 검사실 소견을 비교하였다. 두 번째로 반응군과 불응군 간의 비교에서 치료 전 발열기간과 나이가 통계에 미치는 영향을 알아보기 불응군 23명에 대해서 각각 IVIG 발열기간과 연령을 일치하는 반응군 환자 2명씩, 총 46명에 대해 환자-대조군 분석(case-control analysis)을 시행하였다.

검사실 지표는 다음의 항목들을 분석하였다. 백혈구수와 분획, 혈액소, 혈소판 수, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), CRP, 총 단백, 알부

민, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백(high density lipoprotein (HDL)-cholesterol), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactic dehydrogenase (LDH), and creatine phosphokinase (CPK). 이들 검사 지표 들은 80% 이상의 환자들에서 실시 되었다.

모든 환자들은 관상동맥에 대한 2D-심장초음파 검사를 발열 발생 10일 이내에 시행하였고, 약 28일 후에 재시행하였다. 추가적인 심장초음파는 초기 소견에 따라서 시행하였다. 관상동맥확장(coronary artery ectasia)의 정의는 일본 후생성(Japanese Ministry of Health and Welfare)의 지침을 따라서 5세 이하의 환아는 관상동맥 내경의 확장이 4 mm 이하인 경우, 5세 이상 환아에서는 관상동맥 내경의 확장이 5 mm 이하인 경우이거나 인접 부위 관상동맥 보다 1.5배 이하로 확장된 경우로 하였다²³⁾. 관상동맥류(coronary artery aneurysm)의 정의는 관상동맥확장보다 더 늘어난 경우로 하였다.

1. 통계 분석

자료의 통계학적 처리는 SAS version 8.02 for Windows 프로그램을 이용하였다. 연속변수는 평균±표준편차로 나타내었다. IVIG 반응군과 불응군 사이의 연속변수의 평균은 unpaired t-test나 Mann-Whitney U test로 비교하였다. IVIG 치료 전의 차이의 단변수분석은 paired t-test 나 Wilcoxon signed-rank test를 이용하였다. 단변수분석에서 나타난 IVIG 불응군에 대한 유의성이 있는 지표들에 대해 multivariate step-wise logistic regression로 분석하였다. IVIG 불응군의 특성에 대한 cut-off value는 변수감소회귀법(step-wise regression)에서 relative operating characteristic (ROC) curves를 이용하여 구하였다. 범주형 변수에 대해서는 Chi-square 나 Fisher's exact tests를 사용하였다. 통계적 유의 수준은 $P=0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. IVIG 투여 전의 임상 소견과 검사실 소견

KD 전체 환아들의 평균 연령은 29 ± 21 개월(중앙값 24개월)이었고, 남아는 126명(55%)였다. IVIG 불응군 23명이었고, IVIG 반응군은 206명 이었다. 두 군간의 연령(평균 22.5개월 vs. 29개월), 성별 및 IVIG 치료 전의 발열일은 차이가 없었다(Table 1). IVIG 불응군에서 총 발열일이 더 길었고($P<0.001$), CAL의 발생률이 더 높았다($P<0.001$). 관상동맥류는 두 군에서 각각 3명이 관찰되었고(불응군의 13%, 반응군의 1.5%, $P<0.001$), 거대 동맥류(관상동맥 내경 >8 mm)가 1명에서 관찰되었으며 불응군에서 발생하였다. 입원 후부터 IVIG 투여까지 걸린 시간은 두 군에서 차이가 없었다. 5일 이내에 초기 IVIG를 투여받은 환자 수는 불응군에서 더 많았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(30.4% vs. 18.4%, $P=0.22$) (Table 1).

IVIG 투여 전 지표들의 단변수분석에서는 IVIG 불응군은 IVIG 반응군에 비해서, 중성구 분획($P<0.001$), CRP ($P=0.002$), AST ($P<0.001$) 및 ALT ($P<0.001$) 값들은 유의하게 높았다. 한편 림프구 분획($P<0.001$), 총 단백($P=0.02$), 알부민($P=0.01$), 혈소판 수($P=0.006$) 및 총 콜레스테롤($P=0.001$) 값들은 유의하게 낮았다(Table 2). 단변수 분석에서 의미가 있었던 11개의 검사실 지표들을 대상으로 다변수 분석 결과, 중성구 분획과 총 콜레스테롤이 예측 지표로(independent predictors)나타났으며, cut-off value는 중성구 분획이 77% 이상(민감도 68.4%, 특이도 79.5%), 그리고 총 콜레스테롤은 124 mg/dL 미만(민감도 79%, 특이도 70.5%)이었다.

한편 IVIG 불응군과 연령 및 발열일을 일치시킨 대조군의 비교 연구에서 단변수분석에서는 처음 연구와 같은 결과를 얻었다. 그러나 다변수분석에서는 알부민(cut off value <3.6 g/dL, 민감도 73.7%, 특이도 60%)만이 유

일한 IVIG 치료 전 예측 지표였다($P=0.01$) (Table 3).

2. IVIG 재투여 불응군의 검사실 소견

초기 IVIG 투여에 반응이 없었던 23명의 환아들은 앞

서 기술한 IVIG 투여 후의 염증성 지표의 변화에 따라 IVIG를 재투여(1-2 g/kg) 받았다. 이 중에서 13명은 해열되었으나(이중 10명이 IVIG 1 g/kg 투여 받음), 10명(이중 8명이 IVIG 2 g/kg 투여 받음)은 IVIG 재투여

Table 1. Clinical Characteristics of IVIG Responders and IVIG Non-Responders Prior to Initial IVIG Administration

Clinical characteristics	Non-responders (n=23)	Responders (n=206)	P value
Age (Mean, mos)	33.9±22.2	28.2±20.6	0.22
Median (mos)	29	22.5	
Sex (male; % total)	14 (60.8)	112 (54.4)	0.55
Duration of fever (days)			
Before admission	4.7±1.2	4.8±1.8	0.64
Before IVIG*	5.3±1.6	5.6±1.6	0.34
Total duration†	10.6±2.2	6.2±2.7	<0.001
Cases of <5 days (n, %) [‡]	7 (30.4)	38 (18.4)	0.22
CAL (%)	14 (60.8)	37 (18)	<0.001
Ectasia	11 (47.8)	34 (16.5)	<0.001
Aneurysm	3 (13)	3 (1.5)	<0.001

Values are mean±SD.

*Duration of fever prior to IVIG treatment

†Total duration of fever from initiation to defervescence

‡Patients who had <5 days of fever prior to initiation of IVIG treatment

Abbreviations : IVIG, Intravenous immunoglobulin; CAL, coronary artery lesions

Table 2. Laboratory Parameters in IVIG Responders and non-responders Prior to Initial IVIG Infusion

Laboratory parameters*	Non-responders (n=23)	Responders (n=206)	P values	
			Univ	Multiv
Hemoglobin (mg/dL)	11.2±0.9	11.0±1.0	0.56	
WBC ($\times 10^9/L$)	15.0±5.8	14.6±5.0	0.90	
Neutrophil (%)	79.3±9.4	64.0±14.1	<0.001	0.001
Lymphocyte (%)	12.7±7.6	25.1±11.9	<0.001	
Platelet ($\times 10^9/L$)	304±109	373±132	0.006	
ESR (mm/hr)	50±21	56±24	0.26	
CRP (g/L)	150±76	91±68	0.002	
Total protein (g/dL)	6.2±0.7	6.5±0.6	0.02	
Albumin (g/dL)	3.4±0.3	3.8±0.4	0.01	
AST (IU/L)	153±189	71±135	<0.001	
ALT (IU/L)	164±106	97±137	<0.001	
LDH (IU/L)	687±276	551±226	0.008	
CPK (IU/L)	64±59	94±109	0.07	
Total chol (mg/dL)	119±28	138±26	0.001	0.004
HDL-chol (mg/dL)	27±10	32±12	0.03	

*Some of the laboratory results were not available for a few subjects.

Abbreviations : Univ; p values by univariate analysis, Multiv; p values by multivariate analysis, WBC; white blood cell, ESR; erythrocyte sedimentation rate, CRP; C-reactive protein, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, LDH; lactic dehydrogenase, CPK; creatine phosphokinase, total chol; total cholesterol, HDL-chol; high density lipoprotein-cholesterol

Table 3. Laboratory Findings Prior to IVIG Infusion in both Groups that matched with the Same Fever Duration and Age

Laboratory parameters*	Non-responders (n=23)	Responders (n=46)	P values	
			Univ	Multiv
Age (mo)	33.9±18	34.9±22.4	0.87	
Sex (M/F)	14/9	24/22		
Duration of fever	4.7±1.5	4.7±1.5	1.0	
Hemoglobin (mg/dL)	11.2±0.9	11.1±1.1	0.86	
WBC ($\times 10^9/L$)	15.0±5.8	15.0±4.6	0.94	
Neutrophil (%)	79.3±9.4	69.4±12.5	0.001	
Lymphocyte (%)	12.7±7.6	20.5±10.7	0.004	
Platelet ($\times 10^9/L$)	304±109	358±109	0.03	
ESR (mm/hr)	50±21	55±19	0.33	
CRP (g/dL)	150±76	90±70	0.001	
Total protein (g/dL)	6.2±0.7	6.5±0.5	0.02	
Albumin (mg/L)	3.4±0.3	3.8±0.3	<0.001	0.01
AST (IU/L)	153±189	96±144	0.01	
ALT (IU/L)	164±106	142±188	0.02	
LDH (IU/L)	687±276	614±150	0.03	
CPK (IU/L)	64±59	104±116	0.1	
Total chol (mg/dL)	119±28	137±27	0.03	
HDL-chol (mg/dL)	27±10	30±12	0.36	

*Some of the laboratory results were not available for a few subjects

Table 4. Changes of Parameters 24–48 h after Methylprednisolone Administration in Two-dose IVIG Non-Responders (n=7)

	Before*	After	P values
WBC ($\times 10^3/mm^3$)	19.7±2.9	23.4±7.3	0.237
Neutrophil (%)	70.4±14.8	75.3±14.1	0.039
Lymphocyte (%)	18.9±15.1	15.1±11.9	0.24
CRP (mg/dL)	14.6±6.3	6.3±3.1	0.01
ESR (mm/h)	72.7±24.6	87.6±28.2	0.31
Hemoglobin (g/dL)	10.2±0.7	9.8±0.9	0.19
Platelets ($\times 10^3/mm^3$)	324±66	589±249	0.001

*Laboratory data obtained after initial IVIG infusion within 24 h

후에도 발열이 지속되었다. IVIG 재투여 반응군과 IVIG 재투여 불응군의 검사실 지표를 초기 IVIG 투여 24시간 후 비교해 보았는데, IVIG 재투여 불응군에서 더 높은 백혈구 수, 중성구 분획 및 CRP를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(자료 제시 없음). 그러나 CAL의 발생률은 더 높았다(9/10, 90% vs. 5/13, 38.5%, $P=0.03$). 한 명의 거대동맥류 환자를 포함한 3

명의 관상동맥류 환자들은 모두 IVIG 재투여 불응군에 속하였다. IVIG 재투여 불응군 10명은 모두 메틸프레드니솔론 투여로 3일 내에 해열되었다. 메틸프레드니솔론 투여 1–2일 후에 실시한 백혈구 수 및 분획, ESR 및 CRP 검사에서, CRP는 유의하게 감소를 보였고(14.6±6.3 g/dL vs. 6.3±3.1 g/dL, $P=0.002$), 백혈구 수와 중성구 분획은 증가되었지만 유의하지 않았다(Table 4).

고 찰

KD에서 전신적 염증의 중증도(severity)는 발열 기간과 여러 검사실 지표의 고저에 반영이 되기 때문에, 이러한 지표로 CAL의 위험성이 높은 IVIG 불응군을 예측해 보는 것은 KD를 치료하는 의사로서 필요한 일이다. 본 연구에서 CAL과 관상동맥류의 발생률이 초기 IVIG 불응군에서 더 높았고, 그 중에서 IVIG 재치료를 불응하고 메틸프레드니솔론 치료가 필요했던 경우가 가장 높았다. 이러한 소견은 유용한 염증성 지표들을 사용해서 병

의 중증도를 파악하는 것이 심한 가와사키병 환자들을 치료하는 데 필요함을 보여준다.

이러한 목적으로 많은 연구가 다중회귀분석(multivariate regression analysis)을 통한 IVIG 치료 전의 IVIG 불응성에 대한 예측변수(predictive parameter)들을 보고하고 있다¹⁵⁻²²⁾. CRP^{15, 16, 18-20)}, 중성구 분획^{15, 17, 19, 22)}, 알부민¹⁷⁾, 나트륨¹⁹⁾, 혈색소^{16, 17, 22)}, 혈소판^{18, 19)}, LDH¹⁶⁾, 총 빌리루빈²⁰⁾, γ -GTP²²⁾, ALT¹⁸⁾, 및 AST^{19, 20)} 등이 단독으로 또는 점수제(scoring algorithm)로 IVIG 투여 전에 IVIG 불응군과 반응군간에 유의한 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구의 결과도 다른 발표된 연구들과¹⁵⁻²²⁾ 대부분 일치하였으나, 낮은 총 콜레스테롤의 유의한 차이는 처음으로 보고되는 검사실 지표라 할 수 있다. 한편 KD가 주로 심장을 침범하는 질환이지만, 홍미륵개도 본 연구에서 CPK가 IVIG 불응군에서 더 낮은 경향을 보였다. 이는 troponin-1와 같은 심장 효소들이 KD의 급성기에 별다른 변화가 없는 것으로 보고된 것과 유사하다²⁶⁾.

여러 연구들에서 검사실 지표들의 단변수분석은 유사함에도 불구하고, 다중회귀분석의 결과는 차이가 있는데, 이것은 연구 대상 KD 환아들의 수 및 연령 같은 인자가 결과에 영향을 줄 수 있음을 시사한다. KD에서 일부 검사실 지표 값들이 환아들의 연령에 따라 다르다²⁴⁾, 또한 급성 염증의 시기(발열일)에 따라 다르다는 것이 보고가 되었다²⁵⁾. 본 연구에서 두 가지 연구 설계는 모두 같은 단변수분석의 결과를 보였으나, 다변수분석에서는 처음 연구에서 중성구 분획과 콜레스테롤이었던 것에 비해서, 두번째 대조군 분석에서 낮은 알부민 만으로 나타났다. 이 소견은 다중회귀분석에서 연령과 치료 전 발열기간이 영향을 미칠 수 있음을 보여준다. 더 나아가서, KD의 임상 경과, 혈색소, 백혈구 수와 분획 및 CRP와 같은 검사실 지표들이 인종 별로 차이가 있는지는 아직 명확히 밝혀지지 않았다^{4, 22, 27)}.

검사실 소견과 함께, 남아, 어린 연령, 재발성 KD 및 IVIG 투여 전의 발열일과 같은 인구학적 변수들이 IVIG 불응성과 관련이 있다고 보고되었다^{18, 19, 21, 22)}. 일부 연

구들에서는 빠른 IVIG 치료(특히 발병 5일 내)가 IVIG 불응성과 연관이 있다고 보고하였다^{18, 19, 21, 22)}. 그러나, 본 연구에서는 조기 IVIG 치료와 IVIG 불응성과는 관련이 없는 것으로 나타났다. 이는 아마도 더 심한 염증을 보이는 IVIG 불응군은 초기에 더욱 뚜렷한 임상 증상 및 징후를 보이므로 그 결과 일찍 진단되고 조기 치료 받는 것으로 설명할 수 있다¹⁹⁾.

KD를 포함한 다양한 면역매개질환들에서 고용량 IVIG가 면역조절제(immune-modulator)로 사용되고 있으나, KD에서의 IVIG의 면역조절과 항염 효과를 나타내는 작용기전은 아직 명확하지 않다. KD에서 IVIG 효과는 용량 의존적이며²⁸⁾, IVIG 투여 후의 검사실 지표에 반영된다²⁹⁾. 그러므로, IVIG 치료 후에 염증의 중증도를 재평가 하는 것이 심한 KD 환아를 위한 합당한 평가 방법이 될 것이다^{4, 30)}.

이번 연구의 대부분의 IVIG 불응 환아들은 연구자들의 2차래 IVIG 투여 및 메틸프레드니솔론 치료 방법으로 12일 내로 해열이 되었다. 저자들은 재투여 IVIG (1 g/kg 또는 2 g/kg)와 메틸프레드니솔론(10-30 mg/kg)의 용량을 IVIG 투여 후의 검사실 소견에 따라서 결정하였다. IVIG 투여 및 어떠한 다른 치료 후의 CRP, 백혈구 수 및 호중구 분획의 변화(24 시간 이내)는 심한 염증을 갖는 환아에서 임상 경과를 예측하는데 유용한 지표가 될 수 있다.

KD에서 염증의 중증도는 개인마다 다르고, 전 세계적으로 발생률이 급속히 증가하고 있기 때문에^{31, 32)}, 스테로이드와 같은 다른 면역조절제를 포함한 새로운 치료법과 중증 KD 환자들을 위한 새로운 치료 알고리즘이 필요하다. 임상적으로 초기 IVIG 투여 후에 염증 지표에 대한 빠른 검사와 평가가 CAL의 위험이 큰 IVIG 불응군을 빨리 찾아내고 적절한 치료 방법을 결정하는 데에 매우 유용하며, 발열 후 10일 내에 열이 떨어지도록 하는 것을 목표로 해야 한다³⁰⁾.

결론적으로, IVIG 투여 전, IVIG 불응군은 반응군에 비해서 높거나 낮은 검사실 지표를 나타낸다. 이러한 지표들의 다변수분석은 연령과 발열 기간을 포함한 다른

인자 의해서 영향을 받는다. 따라서 불응군에 대해 초기 IVIG 투여 후의 빠른 시기에 실시한 염증성 지표의 평가 등이 CAL 위험이 높은 KD 환자들의 확인과 다음 단계의 치료에 도움이 될 것으로 보인다.

요 약

목 적: 가와사키병 환자들에서 정맥용 면역글로불린 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 불응군의 예측 지표를 두 대조군을 사용하여 연구하였다.

방 법: 가톨릭대학교 대전성모병원에서 IVIG 2 g/kg 로 치료한 229명의 가와사키병 환자들을 대상으로 하였다. 23명 IVIG 불응군(IVIG 투여 후에도 24시간 이상 발열이 지속)과, 첫번째 206명의 IVIG 반응군 및 두번째 연령과 치료 전 발열일을 일치시킨 46명의 대조군에 대해 임상적, 검사실 소견을 비교하였다.

결 과: 인구학적, 임상적 소견은 IVIG 불응군과 반응군이 유사하였다. 검사실 소견에서, 두 가지 연구 모두에서 IVIG 불응군은 반응군에 비해서 중성구 분획, CRP, AST, ALT 그리고 LDH는 유의하게 상승되었고, 림프구 분획, 총 단백질, 알부민, 혈소판 수, 그리고 총 콜레스테롤은 유의하게 저하되어 있었다(단변수분석). 그러나, 다변수분석에서 첫번째 연구에서 높은 중성구 분획 (cutoff value, >77%, 민감도 68.4%, 특이도 79.5%) 과 낮은 총 콜레스테롤(<124 mg/dL, 민감도 79%, 특이도 70.5%)이, 두번째 연구에서는 알부민(<3.6 g/dL, 민감도 73.7%, 특이도 60%)만이 불응군의 예측 지표로 나타났다.

결 론: 가와사키병에서 염증의 중증도는 발병 시에 상승되거나 저하된 검사실 소견에 반영된다. 이러한 검사실 지표에 대한 다변수분석은 환아수, 연령 및 발열 기간 등의 인자에 의해서 영향을 받으므로, 관상동맥병변의 위험이 큰 가와사키병 환자들을 찾기 위한 다른 접근 방법이 필요하다.

References

- 1) Kawasaki T. Kawasaki disease. Historical background and current issues. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:1-4.
- 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. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
- 3) Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the aetiology? *Int J Infect Dis* 2005;9:185-94.
- 4) 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.
- 5) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High dose intravenous gamma globulin therapy for Kawasaki syndrome. *Lancet* 1984;2:1055-8.
- 6) Newberger 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 Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 7) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
- 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) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;146:662-7.
- 10) Nakano H, Ueda K, Saito A, Tsuchitani Y, Kawamori J, Miyake T, et al. Scoring method for identifying patients with Kawasaki disease at high risk coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 1986;58:739-42.
- 11) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
- 12) Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newbur-

- ger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
- 13) Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Pediatr Jpn* 1991;33:805-10.
- 14) McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease; risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116:174-9.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki diseases. *Pediatr Cardiol* 2003;24:145-8.
- 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) 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.
- 20) 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.
- 21) Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:155-60.
- 22) 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.
- 23) 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
- 24) 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.
- 25) 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;19:765-71.
- 26) Checchia PA, Borensztajn J, Schulman ST. Circulating cardiac troponin I levels in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2001;22:102-6.
- 27) Kelley-Hedgpeth A, Lloyd-Jones DM, Colvin A, Matthews KA, Johnston J, Sowers MR, et al. Ethnic differences in C-reactive protein concentration. *Clin Chem* 2008;54:1027-37.
- 28) Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, Niboshi A, Yoshihara T, Nishiki T, et al. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2007;16:565-71.
- 29) Lee KY, Lee HS, Hong JH, Han JW, Lee JS, Whang KT. High-dose intravenous immunoglobulin downregulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki disease. *J Trop Pediatr* 2005;51:98-101.
- 30) Hwang JY, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Oh JH, Han JW, et al. Assessment of intravenous immunoglobulin non-responders in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2010 Jun 15. [Epub ahead of print]
- 31) Kushner HI, Macnee RP, Burns JC. Kawasaki disease in India: increasing awareness or increased incidence? *Perspect Biol Med* 2009;52:17-29.
- 32) Du ZD, Zhao D, Du J, Zhang YL, Lin Y, Liu C, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:449-51.