

가와사끼병에서 면역글로불린
불응군의 예측 인자

연세대학교 대학원
의 학 과
도 영 선

가와사끼병에서 면역글로불린
불응군의 예측 인자

연세대학교 대학원
의 학 과
도 영 선

가와사끼병에서 면역글로불린
불응군의 예측 인자

지도 이 해 용 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2010년 7월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
도 영 선

도 영 선의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2010년 7월 일

감사의 글

본 논문의 시작부터 완성까지 방향과 길을 보여주시며 큰 가르침을 주신 이해용 교수님께 감사와 존경을 드립니다. 부족한 논문에 조언을 아끼지 않으시며 세심한 지도로 이끌어 주신 전진경 선생님께 깊이 감사드립니다. 또한 미흡한 논문을 관심으로 지켜봐주신 강태영 교수님과 언제나 한결같은 배려와 격려로 이끌어주신 소아청소년과학교실 교수님들께도 진심으로 감사의 마음을 전합니다.

오랜 시간 묵묵히 곁에 있어준 소아청소년과 동기들에게 고맙다는 말을 하고 싶습니다. 지금 제가 이 자리에 서게 될 때까지 늘 말없이 희생하시며 한없는 사랑과 인내를 보여주신 부모님과 가족들에게 어떻게 감사를 드려야 할지 모르겠습니다. 마지막으로 생명을 주시고 부족한 저를 여기까지 인도해주신 하나님께 고개 숙여 영광과 감사를 드립니다. 언제나 겸손하게 섬기며 노력하는 사람이 되도록 기도하고 힘쓰겠습니다.

2010년 7월

저 자 드림

차 례

I. 서론	1
II. 대상 및 방법	3
1. 연구 대상 및 방법	3
2. 통계 분석	5
III. 결과	6
IV. 고찰	12
V. 결론	15
참고문헌	16
영문요약	19

표 차례

Table 1. Demographic characteristics in IVIG-responsive group and IVIG-resistant group in Kawasaki disease	7
Table 2. Laboratory values in IVIG-responsive group and IVIG-resistant group in Kawasaki disease	8
Table 3. Percentage of neutrophils and lymphocytes in IVIG-resistant group and IVIG-responsive group during acute phase and subacute phase of Kawasaki disease	10
Table 4. The serial incidence of coronary arterial dilatations in IVIG-responsive group and IVIG-resistant group in Kawasaki disease	11

국 문 요 약

가와사끼병에서 면역글로불린 불응군의 예측인자

목적: 가와사끼병은 전신 혈관염으로 후천성 소아 심장병의 가장 흔한 원인이다. 정맥용 고용량 면역글로불린 치료로 관상동맥 합병증을 줄일 수 있으나, 약 10-15%의 가와사끼병 환자는 면역글로불린 치료에 반응하지 않는 양상을 보인다. 면역글로불린 불응성 가와사끼병은 관상동맥 합병증에 대한 위험이 면역글로불린 반응성 가와사끼병에 비해 더 높아 조기에 예측인자를 알고 적절한 대처를 하는 것이 필요하다. 이에 면역글로불린 불응군의 예측인자에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법: 2005년 1월부터 2008년 12월까지 원주기독병원에 입원한 가와사끼병 환자들의 임상기록을 후향적으로 연구하였다. 전형적 가와사끼병 환자들에서 면역글로불린 투여로 48시간 이내에 열이 떨어진 면역글로불린 반응군과 열이 떨어지지 않거나 48시간 이후 열이 다시 오른 면역글로불린 불응군을 나누었다. 대조군으로 열이 있는 요로감염 환자들을 무작위로 면역글로불린 불응군의 수만큼 추출하였다.

결과: 대상 환자 77명 중 면역글로불린 반응군은 64명(83.1%), 불응군은 13명(16.9%)이었다. 면역글로불린 반응군의 평균 연령은 30.5 ± 22.5 개월, 불응군은 32.6 ± 25.3 개월로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P = 0.227$).

평균 입원기간은 면역글로불린 반응군이 10.6 ± 3.3 일, 불응군이 14.1 ± 6.0 일로 면역글로불린 불응군에서 통계적으로 의미 있게 길었으며($P < .01$), 면역글로불린 투여 직전까지의 발열 기간 역시 면역글로불린 반응군이 5.9 ± 1.8 일, 불응군이 6.3 ± 1.6 일로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 의미 있게 길었다($P < .001$). 혈중 알부민 수치는 면역글로불린 반응군에서 4.0 ± 0.4 IU/L, 불응군에서 3.6 ± 0.6 IU/L 으로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 의미 있게 낮았으며

($P < .05$), 혈청 나트륨 농도도 면역글로불린 반응군에서 137.9 ± 3.6 IU/L, 불응군에서 135.5 ± 3.9 IU/L로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다($P < .05$). 두 군 간의 Kobayashi 점수를 비교하였을 때 면역글로불린 반응군은 평균 1.1 ± 1.4 점, 불응군에서 평균 3.4 ± 2.9 점으로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 의미 있게 높았다($P < .05$). 아급성기의 백혈구 수는 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나($P = 0.259$), 호중구 비율은 불응군에서 통계학적으로 의미있게 높았으며($P < .01$), 림프구 비율 역시 불응군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다($P < .05$). 관상동맥 확장은 급성기 면역글로불린 불응군에서 반응군보다 유의하게 높았으나 6개월 이후 추적관찰에서는 차이가 없었다.

결론: 기존의 알려진 불응성 가와사끼병에 대한 예측인자 외에 상대적으로 높은 아급성기 호중구 비율이 가와사끼병의 면역글로불린 불응성에 관계될 수 있음을 제시하는 바이다.

핵심되는 말 : 가와사끼병, 예측인자, 관상동맥

가와사끼병에서 면역글로불린 불응군의 예측인자

<지도 이해용 교수>

연세대학교 대학원 의학과

도 영 선

I. 서 론

소아의 가와사끼병은 발열과 점막 피부 염증의 특징적 징후를 보이는 급성 전신성 혈관염이다¹⁾. 현재까지 알려진 병인으로는 비특정 감염 후 일종의 자가면역기전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다²⁾. 가와사끼병은 선진국에서 소아 후천성 심질환의 가장 흔한 원인으로 주목받고 있다³⁾. 특징적 임상 양상은 1967년 T.Kawasaki에 의해 처음 기술된 이후 5일간의 고열, 부정형 피부의 발진과 손발의 홍반성 부종, 목의 림프절 비대, 결막충혈, 관상동맥류 등을 보이는 질환이다¹⁾. 전신적 자가면역 혈관염 중 관상동맥의 변화는 이 질환의 장기예후에 중요한 영향을 미치는 합병증으로 치료하지 않고 자연적 경과를 취하는 경우 약 20%에서 발생하고 치료법 중 고용량의 면역 글로불린 정맥 투여를 하는 경우 약 5%까지 발생율을 낮출 수 있다⁴⁾.

그러나 전체 가와사끼병 환자 중 10-15%는 이런 초기 고용량 면역글로불린 투여에 반응을 보이지 않는데, 이를 면역글로불린 불응성 가와사끼병이라고 한다⁵⁾. 최근 가와사끼병의 발병율이 증가함에 따라 이런 면역글로불린 불응성 가와사끼병도 점차 증가하고 있으며, 이에 따라 면역글로불린 불응성 가와사끼병의 예측인자와 치료에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다⁶⁻⁷⁾.

일반적으로 가와사끼병을 처음 진단받을 당시 호중구 비율, C-반응성 단백, 아스파르트산 아미노기 전이효소(AST), 혈소판수, 혈청 알부민 농도, 혈청 나트륨 농도, 발병연령, 조기 면역글로불린 투여, 심초음파상 이상소견, 재발한 가와사끼병 등이 면역글로불린 불응성 가와사끼병의 예측인자로 알려져 있다⁷⁾. Kobayasi 등은 가와사끼병 환아들의 임상 양상 및 검사 소견을 바탕으로 이러한 지표들의 점수를 산출하여, 면역글로불린 불응성 가와사끼병 환아들을 조기에 예측하고자 하였다⁷⁾. 이에 대한 시도는 면역글로불린 불응성 가와사끼병이 예측되는 경우 정맥용 면역글로불린 투여 외에 다른 치료법들 예를 들어 코르티코스테로이드 등의 항염증 약물을 조기에 병용 투여하여 염증반응을 줄이고, 궁극적으로 관상동맥 합병증을 줄이고자 하는 목적에 연유한다⁸⁻¹⁰⁾.

이에 저자들은 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에서 가와사끼병을 진단받은 소아를 대상으로 급성기와 아급성기의 임상양상과 검사소견을 분석하고, Kobayashi 점수 산출 외에 면역글로불린 불응성 가와사끼병의 예측인자가 될 수 있는 지표를 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상 및 방법

가. 연구 대상

2005년 1월부터 2009년 12월까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 소아청소년과에 전형적인 가와사끼병 진단 기준을 모두 만족하는 총 77명의 환아를 대상으로 의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였다.

전형적인 가와사끼병 진단 기준으로는 5일 이상 지속되는 발열과 양안의 비화농성 결막충혈, 입술 및 입안의 발적, 피부의 부정형 발진, 1.5 cm 이상의 비화농성 경부 림프절 비대, 손발의 부종, 홍조 및 낙설 등 5가지 임상 증상 중 4가지 이상 관찰되는 경우로 정하였다¹¹⁾.

나. 연구 방법

대상 환아는 고용량 (2 gram/kg) 면역글로불린 정맥 투여 후 48시간 이내에 열이 소실 된 면역글로불린 반응군과 면역글로불린 투여 후 열이 소실되지 않았거나 48시간 이후 열이 재발한 경우 면역글로불린 불응군으로 분류하였다. 내원 당시 연령, 성별, 입원 기간, 처음 면역글로불린이 투여되기 전까지의 발열 기간, 검사실 소견, 급성기와 아급성기의 호중구와 림프구 비율, 추적관찰 중 심초음파상 관상동맥 확장 여부에 대한 비교 분석을 시행하였다.

대조군은 같은 기간 내 발열을 주소로 입원하여, 요로감염을 진단받은 환아들 중 면역글로불린 불응군과 같은 수만큼 무작위 추출하여 정하였다. 급성기와

면역글로불린 투여 7일 이후인 아급성기로 구분하여, 면역글로불린 반응군과 불응군, 대조군 모두에서 호중구와 림프구 비율을 비교하였다.

알려진 면역글로불린 불응성 가와사끼병의 예측인자를 측정하고 Kobayashi 점수를 문헌에 제시한 대로 구하였다⁷⁾. Kobayashi 점수는 혈중 나트륨이 133 mmol/L 이하일 경우, 발열 시작 후 4일 이내 면역글로불린이 투여되었을 경우, 혈 중 AST 농도가 100 IU/L 이상인 경우, 호중구 비율이 80% 이상인 경우 각 2점씩, CRP 10 mg/dL 이상인 경우, 발생 연령이 12개월 이하로 어릴 경우, 혈소판 수치가 $300 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이하인 경우 각 1점씩으로 하였다. 총 7개 항목의 점수를 산출하여 4점 이상인 경우 고위험군으로 정하였다.

시기별 관상동맥 병변의 발생 여부를 알기 위해 심초음파는 모든 환아들에게서 발병 1주 이내, 6개월 이내, 1년 이후 등 총 3회 이상 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 정상 관상 동맥 직경의 기준은 환아의 연령과 체중에 따라 문헌 고찰을 통해 다음과 같이 정의하였다. 관상 동맥의 확장 및 동맥류는 1) 5세 미만에서 관상동맥 내경이 3 mm 이상일 경우, 5세 이상에서 4 mm 이상인 경우 2) 한 분절의 내경이 인접 부위 분절 내경의 1.5배 이상인 경우 3) 불규칙한 내경 등으로 정의하였다¹²⁾.

2. 통계 분석

통계 분석은 SAS version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하여 분석하였으며 Chi-square test와 student t-test를 시행하였다. 면역글로불린 반응군과 불응군 및 대조군의 비교 분석은 ANOVA test를 시행하였다. 발생 연령, 성비, 자원 일수, 발열 기간, 검사 소견 등 측정 항목별로 모두 평균과 표준편차를 산출하였고, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

III. 결 과

1. 임상적 특성

대상 환자 77명의 환자들 중 면역글로불린 반응군은 64명(83.1%), 불응군은 13명(16.9%) 이었다. 면역글로불린 반응군의 평균 연령은 30.5 ± 22.5 개월, 불응군은 32.6 ± 25.3 개월로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P = 0.227$).

대상 환자의 남녀비는 면역글로불린 반응군이 2:1, 불응군이 1.6:1로 두 군 간에 성비의 유의한 차이는 없도록 구성되었다($P = 0.639$).

평균 입원기간은 면역글로불린 반응군이 10.6 ± 3.3 일, 불응군이 14.1 ± 6.0 일로 면역글로불린 불응군에서 통계적으로 의미 있게 길었으며($P < .01$), 면역글로불린 투여 직전까지의 발열 기간 역시 면역글로불린 반응군이 5.9 ± 1.8 일, 불응군이 6.3 ± 1.6 일로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 의미 있게 길었다($P < .001$)(Table 1).

Table 1. Demographic characteristics in IVIG-responsive group and IVIG-resistant group in Kawasaki disease

Parameters	IVIG-responsive group (n=64)	IVIG-resistant group (n=13)	<i>P</i>
Median age(months)	30.5±22.5	32.6±25.3	0.227
Gender ratio(M:F)	2.0:1	1.6:1	0.639
Hospital stay(days)	10.6±3.3	14.1±6.0	<.01
Febrile period(days)*	5.9±1.8	6.3±1.6	<.001

*; days with documented fever before initiation of IVIG treatment

M: male, F: female

IVIG: intravenous immunoglobulin

2. 검사 소견

일반 혈액 검사 상, 혈색소값, 혈소판, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP), 아스파르타산 아미노기 전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노기 전이효소(alanine aminotransferase, ALT)의 혈청 내 농도는 면역글로불린 반응군과 불응군 사이에 통계학적 차이가 없었다.

혈청 알부민 농도는 면역글로불린 반응군에서 4.0 ± 0.4 IU/L, 불응군에서 3.6 ± 0.6 IU/L 으로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 유의하게 낮았으며($P < .05$), 혈청 나트륨 농도도 면역글로불린 반응군에서 137.9 ± 3.6 IU/L, 불응군에서 135.5 ± 3.9 IU/L로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다($P < .05$). 두 군 간의 Kobayashi 점수를 비교하였을 때 면역글로불린

반응군은 평균 1.1±1.4점, 불응군에서 평균 3.4±2.9점으로 면역글로불린 불응군에서 통계학적으로 의미 있게 높았다($P < .05$) (Table 2).

Table 2. Laboratory values in IVIG-responsive group and IVIG-resistant group in Kawasaki disease

Parameters	IVIG-responsive	IVIG-resistant	<i>P</i>
	group (n=64)	group (n=13)	
Hemoglobin (g/dL)	11.7±1.2	11.2±1.3	0.262
Platelet count (count/μL)	416000±173000	342000±150000	0.131
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	63.4 ± 37.4	71.7 ± 48.0	0.567
C-reactive protein (mg/dL)	7.0 ± 7.0	7.9 ± 6.9	0.684
AST (IU/L)	46.5 ± 33.2	78.0 ± 87.7	0.226
ALT (IU/L)	50.5±56.0	99.0 ± 129.0	0.212
Albumin (g/dL)	4.0±0.4	3.6 ± 0.6	<.05
Sodium (mEq/L)	137.9 ± 3.6	135.5 ± 3.9	<.05
Kobayashi scores* (mean±SD)	1.1 ± 1.4	3.4 ± 2.9	<.05

*; scores calculated by the methods by Kabayashi et al.⁷⁾

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

IVIG: intravenous immunoglobulin

면역글로불린 반응군과 불응군, 대조군의 면역글로불린 투여 전 급성기와 7일 이후 아급성기에 시행한 말초혈액검사에서 백혈구수의 세 군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P = 0.915$). 호중구의 비율도 세 군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($P = 0.163$), 림프구 비율도 세 군 간의 차이가 없었다($P = 0.176$).

아급성기의 백혈구 수는 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P = 0.259$). 호중구 비율은 불응군에서 통계적으로 의미있게 높았으며($P < .01$), 림프구 비율도 불응군에서 통계적으로 유의하게 낮았다($P < .05$)(Table 3).

Table 3. Percentage of neutrophils and lymphocytes in IVIG-resistant group and IVIG-responsive group during acute phase and subacute phase of Kawasaki disease

Parameter	<u>Acute phase</u>			<i>P</i>
	IVIG-responsive group	IVIG-resistant group	Febrile control group	
WBC count (count/ μ L)	13400 \pm 6000	14200 \pm 5400	13500 \pm 7300	0.915
% of neutrophils	55.4 \pm 20.0	67.0 \pm 18.5	56.2 \pm 21.0	0.163
% of lymphocytes	32.1 \pm 16.4	23.1 \pm 16.9	33.5 \pm 16.7	0.176
Parameter	<u>Sub-acute phase</u>			<i>P</i>
	IVIG-responsive group	IVIG-resistant group	Febrile control group	
WBC count (count/ μ L)	9300 \pm 4300	11400 \pm 7700	8500 \pm 2500	0.259
% of neutrophils	30.1 \pm 12.4	45.0 \pm 21.5	38.7 \pm 15.8	<.01
% of lymphocytes	52.8 \pm 13.6	41.5 \pm 19.2	47.0 \pm 15.0	<.05

IVIG: intravenous immunoglobulin

3. 경과 및 예후

대상 환자 77명 모두 진단 후 7일 이내 심초음파를 시행하였다. 면역글로불린 반응군 64명중 7례(10.9%)와 불응군 13명 중 5례(38.5%)에서 관상동맥 병변이 관찰되어, 불응군에서 통계적으로 유의하게 관상동맥 병변이 호발한 것을 알 수 있었다($P < .05$).

6개월 이내 추적관찰 중 심초음파를 시행한 환자는 총 71명으로, 60명의 면역글로불린 반응군 환자 중 2례(3.3%)와, 11명의 불응군 환자 중 1례(9.9%)에서 관상동맥 이상이 관찰되었다. 1년 이내 심초음파를 다시 시행한 환자는 총 50명으로, 면역글로불린 반응군 40명 중 1례(2.5%)와, 불응군 10명중 1례(10.0%)에서 관상동맥 이상소견이 관찰되었다.

또한 면역글로불린 치료의 반응여부와는 상관없이 시간이 지날수록, 진단 당시 심초음파상 관상동맥 이상소견을 보였던 환자 대부분에서 관상동맥 소견이 정상으로 회복하였다(Table 4).

Table 4. The serial incidence of coronary arterial dilatations in IVIG-responsive group and IVIG-resistant group in Kawasaki disease

Time of Echocardiogram	IVIG-responsive group (%)	IVIG-resistant group (%)	<i>P</i>
On admission	7/64 (10.9%)	5/13 (38.5%)	<.05
On 6 months	2/60 (3.3%)	1/11 (9.9%)	-
On 1 year	1/40 (2.5%)	1/10 (10%)	-

IVIG : intravenous immunoglobulin

IV. 고 찰

가와사키병의 병인에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만, 현재까지의 역학적, 면역학적 연구에 의하면 바이러스나 세균 등의 병원체에 감염된 개체에 이상면역반응(aberrant immune reaction)이 일어나기 때문으로 유추되고 있다¹²⁾. 즉, T 림프구와 B 림프구 등이 과도하게 활성화되어 Tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1, IL-2, IL-6 등의 전구염증 사이토카인(proinflammatory cytokine)이 증가하고, 이렇게 증가된 전구염증 사이토카인은 염증반응을 비정상적으로 활성화 시킨다²⁾. 전신혈관 즉 피부, 심장, 간, 신장 등의 혈관에 이러한 비정상적 염증반응을 보이는 것이 손, 발 부종, 관상동맥 확장, 간효소 증가, 무균 농뇨 등 가와사키병의 진단적 임상양상으로 표현됨이 증명되고 있다^{3, 13-16)}. 발현된 임상 증상, 검사실 결과 등은 발병 초기의 염증 반응 정도를 반영하며, 염증 반응이 강력하게 일어날수록 면역글로불린 불응성 가와사키병이 될 가능성이 높을 것으로 예측되고 있다^{10, 17-18)}. Kobayashi 등은 이러한 면역글로불린 불응군을 예측하기 위한 구체적인 기준을 제시하였는데⁷⁾. 본 연구에서도 Kobayashi 점수가 면역글로불린 반응군에 비해 불응군에서 통계적으로 의미 있게 높은 값을 보였다. 측정 항목들은 모두 일련의 면역반응 후 나타나게 되는 염증반응의 부산물이라고 볼 수 있다. 그러므로 임상적으로 직접적인 면역지표들을 측정하기 힘든 상황에서 결과적으로 나타나는 측정 가능 검사로 면역반응의 강도를 예측하는 것이다. 즉 혈관 투과성 증가(혈청 나트륨 농도), 간과 근육의 염증(AST), 강력한 염증반응으로 인한 조기 진단과 치료 시작(발열시작 4일 이내 면역글로불린 투여), CRP의 상승, 초기 호중구 비율의 증가, 초기 혈소판값 감소 등이다.

단순히 염증반응의 강도만을 반영한 것인지, 염증반응의 여러 과정 중 면역글로불린이 관여하지 않는 염증반응 과정을 반영한 것인지는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 이 부분에 대해서는 좀 더 연구가 되어야 할 사항으로 사료된다.

Kobayashi 점수에 반영되지는 않았지만 혈관염이 더 진행되면 혈청 알부민의 감소가 관찰될 수 있어 본 연구에서는 혈청 알부민 농도를 면역글로불린 반응군과 불응군에서 비교하였고 면역글로불린 불응군에서 감소된 것을 관찰할 수 있었다. Ashouri 등의 연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다⁶⁾. Dominguez 등도 비슷한 결과를 보고 하고 있다⁹⁾.

Egami 등은 면역글로불린 불응군에서 띠히중구 비율이 증가됨을 보고하고 있다¹⁹⁾. 이는 가와사끼병 초기에 분비되는 IL-1 등의 사이토카인에 의해 호중구 집락 자극인자(granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF)의 혈청 내 농도가 증가하여 보이는 현상으로 해석된다. Inoue 등이 이미 가와사끼병 초기에 G-CSF 혈청 내 농도가 증가함을 보고하였고²⁰⁾, Kobayashi 등은 호중구의 CD11b가 증가함을 보고 하였다²¹⁾. 호중구가 가와사끼병 초기의 혈관 손상에 관여하는 기전은 널리 알려진 바이다²²⁾. 본 연구에서는 이들 연구와는 조금 다른 각도에서 분석하였다. 왜냐하면 호중구가 80% 이상인 환자는 총 77명 중 6명에 불과하였고, 모두 면역글로불린 반응군이었기 때문이었다. 그리하여 호중구와 림프구의 비율을 급성기와 아급성기에 측정하고 면역글로불린 불응군과 반응군 사이에 차이가 있는지를 관찰하였다. 이에 대한 이론적 배경은 Tsujimoto 등이 제시한 가설로서 가와사끼병에서 호중구의 세포사멸이 지연된다는 관찰에 근거한다²³⁾. 호중구 세포사멸의 지연에는 면역활성 후 억제에 관여하는 Fas 표현의 감소가 관여하는 것으로 설명된다²³⁾. 저자는 아급성기에 호중구 비율이 면역글로불린 불응군에서 반응군에 비해 의미 있게 높고, 림프구 비율이 의미 있게 낮은 것을 관찰하였다. 호중구의 세포사멸인자 표현이 감소해 있을 것으로 예측되지만 조직 내 림프구 침윤 등의 다른 가능성을 배제할 수 없어 자세한 기전은 좀 더 연구가 필요할 것으로 사료된다.

면역글로불린 불응군에서 급성기 관상동맥 확장이 면역글로불린 반응군에 비해 의미 있게 많이 관찰되었으나, 1년까지 장기관찰 결과에서는 관상동맥확장 소견을 보였던 환아들이 모두 회복되어 통계적 의의를 찾을 수 없었다. 본 연구의 목적이 가와사끼병에서 면역글로불린 불응군에 대한 조기 예측인자를 찾고 장기적으로는 예측인자에 의해 미리 예측된 대상에 대해 면역글로불린 외의 치료를 같이 시도하는 것이었는데, 관상동맥염 결과는 면역글로불린 불응군과 반응군이 차이가 없었다. 그러나 문헌고찰에서는 면역글로불린 불응군에서 관상동맥 병변이 좀 더 진행되는 것으로 보고되고 있다^{8, 24-26)}. 그리하여 관상동맥 합병증을 예방하기 위해 면역글로불린 외에 corticosteroid, infliximab, methotrexate 등이 면역글로불린 불응군에서 시도 되고 있다^{8, 24-26)}. 본 연구의 대상 환아에서는 면역글로불린 재투여를 조기에 시행하여 관상동맥 합병증을 예방하고자 하였고 다른 치료는 병합하지 않았다.

V.결 론

본 연구를 통해 면역글로불린 불응성 가와사끼병을 조기 예측할 수 있는 인자들을 조사하였고, 한국인 소아에서도 Kobayashi 점수가 유용한 지표가 될 수 있음을 확인하였다. 아급성기 가와사끼병 환아에서 호중구 비율이 면역글로불린 불응군에서 반응군보다 높은 경향이 관찰되어 세포사멸인자가 면역글로불린 불응성에 관여한다는 가설을 제시하는 바이다. 향후 보다 정확하고 보편적인 면역글로불린 불응군 가와사끼병에 대한 예측인자를 찾아내기 위해서는, 다기관에서 대상 환아를 확대한 장기간의 추적 관찰 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

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. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2006;47:759-72.
3. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
4. Juan CC, Hwang B, Lee PC, Lin YJ, Chien JC, Lee HY et al. The clinical manifestations and risk factors of a delayed diagnosis of Kawasaki disease. *J Chin Med Assoc* 2007;70:374-9.
5. Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:463-4.
6. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:365-8.
7. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Morikawa A et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-12.
8. Ahn SY, Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2005;34:136-9.
9. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glode MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics* 2008;122:e786-90.
10. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Morikawa A. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum

- cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363-7.
11. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005;47:232-4.
 12. 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.
 13. Furukawa S, Matsubara T, Yone K, Hirano Y, Okumura K, Yabuta K. Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 1992;151:44-7.
 14. Falcini F, Ricci L, Poggi GM, Simonini G, Calabri GB, de Martino M. Severe cutaneous manifestations in a child with refractory Kawasaki disease. *Rheumatol* 2006;45:1444-5.
 15. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki CL. Kawasaki disease: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:263-70.
 16. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, Finn LS, Terai M, Baker SC et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000;182:1183-91.
 17. Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Yoshikawa N. Marker of T-cell activation is elevated in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2010. in press
 18. Shinohara M, Sone K, Kobayashi T, Kosuda T, Okada Y. Treatment of Kawasaki disease with corticosteroid. *J Pediatr* 1996;129:483-4.

19. 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.
20. Inoue Y, Kato M, Kobayashi T, Shinohara M, Sone K, Morikawa A. Increased circulating granulocyte colony-stimulating factor in acute Kawasaki disease. *Pediatr Int* 1999;41:330-3.
21. Kobayashi T, Kimura H, Okada Y, Inoue Y, Shinohara M, Morikawa A. Increased CD11b expression on polymorphonuclear leucocytes and cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2007;148:112-8.
22. Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Nakano H, Sasaki N et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104:860-3.
23. Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I. Delayed apoptosis of circulating neutrophils in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2001;126:355-64.
24. Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, Inoue K, Takahashi A et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Circ J* 2008;72:850-2.
25. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:197-203.
26. Stenbog EV, Windelborg B, Horlyck A, Herlin T. The effect of TNFalpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35:318-21.

Abstract

Predicting Factors for Refractory Kawasaki Disease

Young-Sun Do

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hae Yong Lee)

Background : About 10–15% of Kawasaki disease (KD) is refractory to intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. This study was designed to investigate the predicting factors for refractory KD.

Methods: We reviewed retrospectively the clinical records of 77 patients with typical KD admitted at Wonju Christian Hospital from January, 2005, to December, 2008. The variance of laboratory and demographic parameters between the IVIG-responsive group and IVIG-resistant group were analyzed. Thirteen patients with urinary tract infections were randomly recruited as a febrile control group.

Results: Among 77 patients diagnosed with complete KD, 13 patients (16.9%) were IVIG-resistant. The febrile period and hospital days were significantly longer in the IVIG-resistant group than IVIG-responsive group ($P < .001$, $P < .01$). Serum levels of albumin and sodium were significantly

lower in the IVIG-resistant group ($P < .05$). The Kobayashi score could differentiate these two groups ($P < .05$). Fewer lymphocytes was observed during the subacute phase in the IVIG-resistant group ($P < .05$). Coronary arterial dilatations (CADs) were observed in 10.9% (7/64) of IVIG-responders and 38.5% (5/13) of IVIG-resistant patients ($P < .05$).

Conclusion: The percentage of neutrophils and lymphocytes in patients with KD, in addition to known predicting factors for refractory KD, may help predict IVIG-resistance in patients with KD.

Key words: mucocutaneous lymph node syndrome, risk factors, coronary arteries