

가와사키병에서 정맥용 면역글로불린에 반응 후 아급성기에 발생한 관절염

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이경일 · 오진희 · 고대균

Arthritis in the Subacute Stage of Kawasaki Disease after Responding to Intravenous Immunoglobulin Treatment

Kyung-Yil Lee, M.D., Jin-Hee Oh, M.D. and Dea-Kyun Koh, M.D.

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

We evaluated the clinical and laboratory characteristics of five children with Kawasaki disease who had showed arthritis after responding to intravenous immunoglobulin(IVIG) treatment. Age distribution was between 13 months and six years of age(mean 3.2 ± 1.6 years). There were two males and three females. Arthritis occurred when acute symptoms were subsiding, with the average onset on day 5.8 ± 1.8 after final IVIG treatment. Arthritis was pauciarticular in three, and polyarticular in two. Regarding laboratory findings, one child was positive in rheumatoid factor and changed to negative after two months. Three patients were examined for HLA B27 and all showed negative results. High dose aspirin(two cases), anti-inflammatory drug(ibuprofen, three cases), and corticosteroids(methylprednisolon pulse therapy, one case) were used for this type of arthritis. Symptoms and signs of arthritis in all patients were improved by these therapies. There was no relapse or complications within six months. Arthritis after responding to IVIG therapy was rarely observed in children with Kawasaki disease. This type of arthritis responded well to anti-inflammatory drugs including corticosteroids, and showed no relapses. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1124-1127)

Key Words : Kawasaki disease, Arthritis, Intravenous immunoglobulin

서 론

가와사키병(Kawasaki disease, KD)은 5세 미만의 영유아에서 주로 호발하는 급성 열성질환으로, 병리학적으로는 전신적인 혈관염이 관찰되며 임상 경과 중 여러 가지 다양한 증상과 합병증을 유발할 수 있다^{1,2)}. KD의 합병증의 하나인 관절통과 관절염은 주로 급성기와 아급성기에 환자의 약 15-40%에서 나타나는 것으로 알려져 있으나¹⁻⁶⁾, 이는 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)이 사용되기 전의 연구 결과들로 최근에 체계적으로 연구된 결과는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 IVIG 치료에 반응 후 발병한 류마티스양 관절염과 유사한 임상 양상을 보인 5명의 KD 환아에 대해 임상적 경과, 실험실 소견 등을 조사해 보았다.

증 례

5명의 환아들은 2000년 1월부터 2002년 12월까지 가톨릭 대학교 대전성모병원(증례 3-5)과 수원 성빈센트병원(증례 1, 2)에서 KD로 진단 후 임상 경과 중 급성기의 발열이 소실된 후 관절염이 나타났던 증례들이다. 이번 연구에서는 이들 5명의 환아에 대해 개별적인 기술 대신에, 환아들의 임상적 및 검사실 소견들을 표로 작성하여 포괄적으로 소개하고자 한다.

임상적 특징(Table 1) : 환아들의 연령은 13개월-6세 사이로 평균 3.2 ± 1.6 세였으며, 남아 2명, 여아는 3명이었다. 모든 환아는 입원 경과 중 가와사키병을 진단할 수 있는 임상 증상이 모두 나타났으며 급성기에 심장 합병증을 보인 경우는 1례(증례 3)에서 있었으며 2개월 후에는 정상화되었다. 5명의 환아 중 3명은 정주용 면역글로불린을 2 g/kg, 1일간 투여하였고(증례 3-5), 2명은 1 g/kg씩, 2일간 투여하였다. 이들 중 3명은 투여 후 곧바로 해열되었으나, 2 g/kg 투여한 3명 가운데 2명에서는(증례 3, 4) 발열이 지속되어 IVIG을 1g/kg로 재투여 후 해열되

접수 : 2003년 6월 26일, 승인 : 2003년 9월 8일
 책임저자 : 이경일, 가톨릭의대 대전성모병원 소아과
 Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925
 E-mail : leekyungvil@catholic.ac.kr

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

Patient	1	2	3	4	5
Age(mo)	13	42	16	79	42
Sex	M	F	F	M	F
IVIg Tx*	1 dose	1 dose	2 dose	2 dose	1 dose
Arthritis					
Beginning(d) [†]	10	6	5	3	5
Types [‡]	poly-	pauci-	poly-	pauci-	pauci-
Duration of arthritis	5	6	24	12	8
Treatments	aspirin	aspirin	ibprofen & steroid	ibprofen	ibprofen
Duration of Tx(d)	10	14	60	30	14

Tx : treatment

*1 dose; 1 g/kg×2 days(patients 1, 2) or 2 g/kg(patient 5), 2 dose; 2 g/kg and additional 1 g/kg(patients 3, 4)

[†]The days of onset of arthritis appeared after responding to final intravenous immunoglobulin treatment

[‡]poly-; polyarticular type, Pauci-; pauciarticular type

Table 2. Laboratory Findings of Patients at Initial Presentation and at the Stage of Arthritis

Patient	1	2	3	4	5
At admission					
Hemoglobin(g/dL)	10.2	11.8	12.5	11.5	10.6
WBC(/mm ³)	14,300	7,400	9,700	14,400	13,100
Platelet(/mm ³)	350	227	355	173	222
CRP(mg/dL)	8.2	4.5	22.2	20.1	6.7
ESR(mm/hr)	36	25	28	56	38
ALT/AST(IU/L)	45/36	162/188	39/108	633/430	24/10
At arthritis					
Hemoglobin(g/dL)	11.2	10.9	11.1	9.8	10.3
WBC(/mm ³)	9,600	11,300	39,000	11,200	9,000
Platelet(/mm ³)	421	623	756	732	695
CRP(mg/dL)	1.7	0.5	24.8	4.5	1.7
ESR(/mm ³)	42	30	64	64	66
ALT/AST(IU/L)	36/24	35/23	36/15	45/36	33/17
RA factor	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
FANA	(-)	ND	(-)	(-)	(-)
HLA B27	(-)	ND	(-)	(-)	ND

ND : not determined

Table 3. Comparison of Laboratory Findings between at Initial Presentation and at the Stage of Arthritis

	At initial	At arthritis	P
Hemoglobin(g/dL)	11.3±0.9	10.7±0.6	0.24
WBC(×10 ³ /mm ³)	11.8±3.1	16.2±12.9	0.55
Platelet(×10 ³ /mm ³)	265±82	645±135	0.01
CRP(mg/dL)	12.3±8.2	6.6±10.3	0.12
ESR(mm/hr)	36.6±12.1	53.2±16.3	0.06
ALT(IU/L)	181±259	37±4	0.27
AST(IU/L)	154±169	23±8	0.14

었다. 관절염 증상은 첫 진단 후 8-13일(평균 10.4±1.3일) 후에 나타났고, IVIG 최종 치료로 해열된 후 3-10일(평균 5.8±1.8일)에 나타났다. 증례 3의 경우 두 차례의 IVIG 투여 후 일단 해열이 되었으나 관절염이 나타나면서 발열이 다시 나타났으며, 이브

프로펜 치료에도 발열과 관절염이 지속되어 메틸프레드니솔론 충격 치료(20 mg/kg, 3일)로 해열 및 관절염 증상의 호전을 보였으며 프레드니솔론을 2주간 사용하였다. 관절염의 임상 분류상 다관절형이 2례(증례 1, 3), 소수관절형이 3례이었으며, 침범된 관절의 종창과 운동 장애를 보였다. 다관절형을 보인 증례 모두에서 수지와 족지의 지간 관절(interphalangeal joint)의 종창과 압통을 보였으며, 증례 1의 경우 좌측 슬관절, 증례 3의 경우 양측 슬, 손목, 발목 관절을 동시에 침범하였다. 소수관절형의 경우 증례 2의 경우 양측 고관절을 침범하였으며 조사된 관절내액 배양에서 자라는 균주는 없었다. 증례 4의 경우 양측 슬관절과 우측 3째 수지, 증례 5의 경우 좌측 슬관절을 침범하였다. 관절염 치료로는 고용량 아스피린(증례 1, 2)이나 비스테로이드성 소염제(이브프로펜, 증례 3-5) 및 스테로이드제(증례 3)에 모두 양호한 반응을 보였다. 관절 증상이 소실된 시기는 5-24일(평균 11.0±5.6일)이었으며, 치료 기간은 10일-2개월이었다. 6개월 이내에 재발한 경우는 없었다.

검사실 소견(Table 2, 3) : 입원 시와 관절염 증상이 나타난 후 검사실 소견을 Table 2에 나타내었다. 입원 시와 관절염이 나타났을 시의 평균값을 비교하였을 경우 혈소판 수에서 유의한 차이를 보였다(paired samples test, Table 3). 관절염 증상이 나타났을 시 실시한 검사에서 FANA는 모두 음성, RF는 1례에서 36.9 IU/mL로 양성(증례 3)을 보였으나, 두 달 후 검사에서 음성을 보였다. HLA B27은 3명의 환아에서 실시되었으나, 모두 음성을 보였다.

고 찰

KD는 1967년 가와사키에 의해 최초로 보고된 이래¹⁾ 우리나라와 일본을 포함하여 전세계적으로 계속 증가하고 있다. KD의 원인은 아직 밝혀지지 않았으며, 따라서 진단은 5일 이상 지속되는 발열이 있으면서, 양측성 결막 충혈, 입술 및 입안의 변화, 부정형 발진, 급성기의 비화농성 경부 림프절 비대(1.5 cm 이상)

및 손, 발의 변화의 5가지 주 임상 증상이 기준이 된다^{1, 2, 7}. 그 밖의 가와사키병에서 나타날 수 있는 임상 양상으로는 백혈구뇨 및 요도염, 관절통 및 관절염, 무균성 수막염, 폐쇄성 황달, 담낭 수종, 심근염을 포함한 심장 합병증 등이 알려져 있다¹⁻⁷.

KD에서 관절통과 관절염에 대한 연구로, 이 질환이 처음 보고된 후 아스피린이 주된 치료제로 사용되던 70년대 말과 80년대 초의 연구들에 의하면 15-40%의 환자에서 관찰되는 것으로 보고되었다¹⁻⁶. 그러나 IVIG가 주된 치료제로 소개된 후의 관절염의 빈도에 대한 연구는 드물며, 관절통을 제외한 명확한 관절염의 빈도는 그리 높지 않을 것으로 사료된다. KD를 처음 보고한 역사적인 문헌에 의하면¹, 50례의 환자 중 7례(14%)에서 관절통이 관찰되었으나 방사선학적으로나 정형외과적으로 관절염으로 진단에는 없었던 것으로 보고되었다. 한편 미국에서 16례의 KD 환아를 처음 보고한 Melish 등³에 의하면 4명(25%)의 환자에서 급성기에 관절염이 관찰되었으며, 후속 연구로 Hicks 등⁴은 83명의 KD 환자 중 23명(27.7%)에서 관절 증상을 관찰하였으며 이들 중 8명이 관절통(9.6%), 15명(18%)이 관절염이었다고 하였다. 한편 무균성 농성 고관절염이 먼저 나타난 KD 예⁸와 국내에서 *H. influenza*에 의한 화농성 고관절염을 동반한 KD 예⁹가 보고된바 있다.

KD에서 급성기에 손, 발의 부종은 흔히 관찰되는 조건(특히 어린 영아의 경우)으로, 수지와 족지 관절의 종창 및 압통을 동반하는 경우가 종종 관찰되며, 이 경우 KD가 전신적인 혈관염을 가져오는 전신 질환을 감안해 볼 때 관절염이 동반되었을 가능성은 충분하다. 그러나 이번 연구에서는 저자들은 IVIG 치료에 반응하여 해열된 후 발생한 관절염을 대상으로 하였다. 연구 기간(3년) 중 가톨릭의대 대전성모병원에 총 150명의 KD 환아가 입원하였으며, 이 중 3명에서 이러한 형태의 관절염 관찰되어 그 빈도(2%)는 그리 높지 않았다.

관절염의 임상 양상에 대한 연구로 Hicks 등⁴은 83명의 KD 환자 중 23명의 관절 증상을 보인 환자에서 17명이 소수 관절형(pauciarticular type), 6명이 다수 관절형(polyarticular type)이었으며, 관절 증상은 평균 6일(2-30일)간 지속되었다고 보고하였다. 또한 대부분 급성기 증상이 소실 후에 나타났으며 고용량의 아스피린이 관절염의 발생을 저지하지 못했다고 하였다.

이번 연구에서는 IVIG 치료로 해열을 보인 후 3-10일 사이(평균 5.8±1.8일)에 발병하였으며, 임상 양상으로 다수 관절형이 2명, 소수관절형이 3명이었으며, 관절염 지속기간은 5-24일(평균 11.0±5.6일)이었다(Table 1). KD에서 IVIG의 치료가 대용량 아스피린보다 더 빠른 해열과 검사실 소견의 정상화를 가져오며, 심장 합병증을 예방하는 것으로 알려져 있다^{10, 11}. 따라서 관절염에 대한 항염증 작용 또한 아스피린보다 강력할 것으로 추정되며, 이러한 이유로 IVIG가 주된 치료제로 사용된 이후 급성기의 관절염 빈도는 감소하였을 것으로 보인다.

저자들은 KD 입원 시와 관절염이 발생한 시기의 검사실 소견을 비교해 보았는데, 관절염이 발생하였을 시기의 검사 소견은

1례(증례 3)를 제외하면, KD의 아급성기 소견, 즉 백혈구 감소, CRP 감소, 혈소판의 증가하는 경향을 보였다. ESR 값만이 유의하게 증가하였는데 이는 관절염의 활성화에 의할 수 있으나, IVIG의 치료 결과에 의할 가능성이 높다¹². KD에서 관절염이 있을 경우의 실험실 소견에서 차이가 있는가의 대해서는 더 많은 수의 환아를 대상으로 다시 연구해 볼 필요가 있다.

KD에서의 관절염의 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. KD의 원인은 밝혀지지 않았으나, 역학적, 임상적 연구에 의하면 감염체에 의한 질환임이 거의 확실시 되고 있다^{1, 2, 13}. 다양한 감염 후 발생하는 반응성 관절염(reactive arthritis)이나 감염 후 관절염(postinfectious arthritis)은 잘 알려져 있으며 관절염, 요도염 및 결막염이 나타나는 Reiter 증후군이 대표적인 질환이다. 이러한 형태의 관절염을 가져오는 병원체로는 연쇄상구균, 여시니아, 시겔라, 살모넬라, 클라미디아 등이 있다. 이러한 관절염은 세균성 초감염(primary infection) 후 1-4주에 발생하며, HLA B27이 연관된 것으로 알려져 있다¹⁴. 한편 루벨라 바이러스를 비롯한 여러 바이러스들도 만성 관절염을 일으킬 수 있다¹⁵. KD에서 고용량의아스피린이나 IVIG 치료에도 불구하고 KD의 임상 경과 중 관절염이 나타나는 것은 KD의 원인으로 생각되는 미지의 병원체에 의한 반응성 또는 감염 후 관절염의 일종으로도 설명할 수 있을 것 같다. 한편 이번 연구에서 3명의 환아에 대해서 HLA B27을 조사해 보았는데 양성을 보인 예는 없었다.

KD의 아급성기에 발생한 관절염을 감별 진단해야할 질환으로 Reiter 증후군이 있다¹⁶. 이 질환에서도 장기간의 발열, 결막염, 림프절염, 입안의 변화, 포도막염 등이 동반될 수 있으나, 특징적인 인대염(enthesitis), 요도 귀두염(circinate balanitis), 피부병변(keratoderma blenorrhagicum)을 보여 감별이 가능하다. 또한 전신성 연소성 류마티스양 관절염과 감별할 필요가 있는데, 장기간의 발열, 피부 발진, 포도막염 등을 보이나 장기적 임상 경과와 관절의 파괴를 가져오는 것으로 감별이 가능하다. 한편 혈청학적으로 matrix metalloproteinases 3(MMP-3)¹⁷와 IL-18¹⁸이 전신성 연소성 류마티스양 관절염에서 증가되나 KD의 관절염에서는 증가하지 않았다는 연구 결과가 있다.

KD의 급성기에 보이는 관절염의 경우 IVIG나 아스피린의 항염증 작용에 의해 소실될 것을 예상 할 수 있으며, 이러한 치료에 후에 발생하는 관절염 치료에 대한 연구는 거의 없는 것 같다. 한편 KD 자체도 자가면역성 질환의 일종으로 간주될 수 있으며 따라서 치료 방법도 이에 기준을 두게된다. 본 연구의 증례 3의 경우, 2차례의 IVIG 치료로 일단 해열은 되었으나 급격히 발생한 다관절염과 함께 재발열을 보이고, 검사실 소견에서도 호전을 보이지 않았다. 고용량의 이브프로펜 투여에도 반응하지 않아 지속되는 KD에 준해 메틸프레드니솔론 충격 요법(methylprednisolone pulse therapy)을 실시하였으며, 빠른 해열과 관절통증의 호전을 보였다. 또한 초기에 류마티스 인자가 양성을 보여, 류마티스양 관절염이 동반된 것으로 생각되었으나 추후 실시한 검사에서 음성으로 전환되었다. 그 밖의 환자의 경우 고용

량의 아스피린과 이부프로펜 치료에 좋은 반응을 보였다. Hicks 등은 아스피린에 반응하지 않았던 관절염에서도 재발이나 후유증을 보인 경우는 없었다고 하였으며^{3,4)}, 이번 연구에서도 재발에는 없었다.

결론적으로 KD에서 IVIG 치료 후에 관절염이 나타날 수 있으며, 이러한 관절염은 합병증 없이 자연 치유되는 경향을 보이거나, 스테로이드제를 포함한 항염증제가 통증 완화와 빠른 회복에 도움이 될 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 가와사끼병으로 IVIG 치료로 해열을 보인 후, 급격히 발병한 관절염을 보인 5명의 환아에 대해 임상적 경과, 실험실 소견 등을 조사하였다. IVIG 치료에 반응 후 평균 5.8일 후에 관절염 증상이 나타났으며, 임상적 분류상 소수 관절형 형이 3례, 다수관절형이 2례로 나타났다. 검사실 소견에서 류마티오이드 인자는 1례에서 양성을 보였으나 이 후 음성으로 전환되었다. 3명에서 조사된 HLA B27은 모두 음성을 보였다. 치료로는 고용량 아스피린(2례), 비스테로이드성 소염제(이부프로펜, 3례), 스테로이드제(메틸프레드니솔론, 1례)를 사용하였다. 가와사끼병의 경과 중 정맥용 면역글로불린 치료 후 관절염이 드물게 관찰된다. 이러한 관절염은 스테로이드제를 비롯한 항염증제에 양호한 반응을 보였고 재발은 관찰되지 않았다.

참 고 문 헌

- 1) Kawasaki T. Acute, febrile mucocutaneous lymph node syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children : clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy* 1967;16:178-222.
- 2) Melish ME. Kawasaki syndrome(The Mucocutaneous Lymph Node Syndrome). *Ann Pediatr* 1982;11:255-68.
- 3) Melish ME, Hicks RM, Larson EJ. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 1976; 130:599-607.
- 4) Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome: Rheumatic complains and analysis of salicylate therapy. *Arthritis Rheum* 1979;22:621-2.
- 5) Morens DM, Anderson LJ, Hurwitz ES. National surveillance of Kawasaki disease. *Pediatrics* 1980;65:21-5

- 6) Bell DM, Morens DM, Horman RC, Hurwitz ES, Hunter MK. Kawasaki syndrome in the United States(1976 to 1980). *Am J Dis Child* 1983;137:211-4.
- 7) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A New Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome(MLNS) Prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
- 8) Bowler J, Drvaric DM, Roberts JM, Burke SW. Kawasaki syndrome presenting as pyarthrosis of the hip. *J Bone Joint Surg* 1986;68-A:467-8.
- 9) 양선미, 윤 준, 이혜경, 유영희, 이현숙. 비정형 가와사끼병과 동반된 Haemophilus influenzae에 의한 화농성 고관절염 1례. *소아과* 1999;42:1441-5.
- 10) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera, et al. High dose intravenous gamma globulin therapy for Kawasaki syndrome. *Lancet* 1984;1:1055-8.
- 11) 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.
- 12) Lee KY, Lee HS, JH Hong, JH Han, JS Lee, KT Whang. High-dose intravenous immunoglobulin down-regulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Internat* 2004.
- 13) 이경일. 가와사끼병의 감염학적 측면. 제1회 가와사끼병 심포지움 초록집; 2003년 5월 10일; 서울. 서울: 한국 가와사끼병 연구회, 2003:15-8.
- 14) Burgos-Vargas R, Vazquez-Melldo J. Reactive arthritis. In : Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of Pediatric rheumatology*. 4th ed. New York: WB Saunders Co, 1993:679-705.
- 15) Petty RE, Tingle AJ. Arthritis and viral infection *J Pediatr* 1988;113:948-9.
- 16) Bauman C, Cron RQ, Sherry DD, Francis JS. Reiter syndrome initially misdiagnosed as Kawasaki disease. *J Pediatr* 1996;128:366-8.
- 17) Matsuyama T. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinase-3 in Japanese healthy children and in Kawasaki disease and their clinical usefulness in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Int* 1999;41:239-45.
- 18) Maeno N, Takei S, Nomura Y, Imanaka H, Hokonohara M, Miyata K. Highly elevated serum levels of interleukin-18 in systemic juvenile idiopathic arthritis but not in other juvenile idiopathic arthritis subtypes or in Kawasaki disease: comment on the article by Kawashima, et al. *Arthritis Rheum* 2002;46:2539-41.