

## 가와사키 병 환아에서 관상동맥 합병증의 예측인자

가천의과대학교 의학전문대학원\*, 소아과학교실

박민지\* · 전인상 · 차 한 · 조강호 · 정미진 · 최덕영

= Abstract =

### Predictive indicators of coronary artery complications in Kawasaki disease

Min Jee Park\*, In-sang Jeon, M.D., Hann Tchah, M.D., Kang Ho Cho, M.D.

Mi-jin Jung, M.D. and Deok Young Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine\*, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

**Purpose** : Kawasaki disease—the most common cause of acquired heart disease in children—incidence is increasing yearly. Therefore, we evaluated the predictive indicators of coronary complications of Kawasaki disease based on clinical and laboratory data.

**Methods** : Between January 2005 and March 2008, of the 201 children with Kawasaki disease treated at the Gil Hospital of Gachon University of Medicine and Science, 51 had coronary artery lesions (Group II) and 150 had no lesions (Group I). The reasons for coronary artery lesions were deduced from the clinical and laboratory data.

**Results** : Analysis of the 2 groups revealed that fever duration and days of fever after and before initial intravenous gamma-globulin (IVIG) treatment were significantly longer in Group 2 than in Group I. IVIG infusions were statistically higher in Group II than in Group I. As per the laboratory data, C-reactive protein (CRP) value was significantly higher in Group II. Collectively, >10 days of fever duration, >48 h of fever duration after, and >10 days of fever before IVIG treatment increased the risk of coronary artery lesions 6-, 5-, and 3.5-fold, respectively. Furthermore, additional IVIG courses and higher CRP level increased the risk of coronary artery lesions 4-fold and 2-3-fold, respectively.

**Conclusion** : The following 3 factors were responsible for increased risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: fever duration and days of fever after and before IVIG treatment. To identify the predictive indicators of coronary complications, it is necessary to further elucidate the relationship between well-known forecasting factors.

(Korean J Pediatr 2009;52:1161-1166)

**Key Words** : Kawasaki disease, Coronary artery, Complication, Predictive indicators

### 서 론

가와사키 병은 소아 연령에서 후천적 심질환의 가장 흔한 원인이 되는 질환이며 특히, 합병증으로 발생하는 관상동맥류는 소아기 심근 경색증의 발생 원인이 되고 심한 경우 사망을 초래하기도 한다. 발생빈도 또한 1967년 처음 보고된 이후<sup>1)</sup> 해마다 증가하고 있어 중요성이 증가하고 있다. 국내에서도 최근의 역학 조사<sup>2)</sup>에 의하면 2003-2005년 동안 소아 10만 명당 연 평균 발병률은 105명 전후로 일본에 이어 전 세계적으로 두 번째로 높은

결과를 보였다. 지난 2000년에는 73.7명, 2001년에는 90.8명, 2002년에는 95.5 명으로 이와 같이 연 평균 발병률이 계속 증가하는 추세에 따르면 가와사키 병과 관련된 합병증 발생 또한 증가할 것으로 예상된다.

가와사키 병의 발병 초기에 고용량 아스피린과 정맥용 면역글로블린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 사용하여 관상동맥 합병증을 예방함에도 불구하고 약 5%의 환아에서 가와사키 병에 관련한 관상동맥 병변이 나타나며 이들 중 20%는 관상동맥류와 같은 심각한 합병증이 발생한다<sup>3)</sup>. 현재 가와사키 병에서 관상동맥 합병증 발생 여부를 예측할 수 있는 여러 인자들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그간 보고된 위험인자로는 총 발열기간, 연령(특히 1세 미만), 성별 등이 있으며, 검사 소견으로는 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6), 말초혈액 백혈구 수(white blood cell count),

Received : 6 April 2009, Revised : 2 July 2009

Accepted : 2 September 2009

Address for correspondence : Deok Young Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Gil Hospital, Gachon University of Medicine and Science, Guwol-dong, Incheon 405-760, Korea

Tel : +82.32-460-2187, Fax : +82.32-460-3224

E-mail : psksdy@gilhospital.com

혈소판 수(platelet count), 혈색소(hemoglobin), 혈청 알부민(albumin) 등이 있다<sup>3-6)</sup>.

저자들은 가와사키 병의 심각한 합병증으로 경우에 따라 사망까지 초래하는 관상동맥 병변의 발생 예측을 할 수 있는 새로운 인자들을 찾아보기 위해 가와사키 병으로 입원한 환자의 관상동맥 병변 여부에 따라 임상 소견 및 검사실 소견을 비교 분석하여 보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

가천의과대학대학교 길병원 소아과에서 2005년 1월부터 2008년 3월까지 가와사키 병으로 진단 및 치료를 받은 환자 201명을 대상으로 하였다. 이중 전형적인 가와사키 병은 157명이었고 비전형적 가와사키 병은 44명이었다. 전형적인 가와사키 병의 진단은 미국 심장 학회(American Heart Association)에서 1993년에 발표한 진단 기준<sup>7)</sup>을 따랐다. 즉, 5일 이상의 발열이 있고 양측성 결막 충혈, 입술과 구강의 변화(입술의 홍조, 균열, 딸기 혀, 구강 발적), 부정형 발진, 경부 림프절 비대, 손발의 변화(급성기의 손발의 경성 부종과 홍조, 아급성기의 손발톱 주위 막양낙설) 등 5가지 증상 중 4가지 이상 해당될 경우 진단하였다. 전형적인 가와사키 병 진단기준에는 만족하지 못하나 임상적으로 다른 원인을 찾을 수 없고, 가와사키 병이 의심될 때를 비전형적 가와사키 병으로 진단하였다<sup>8)</sup>. 가와사키 병으로 진단 받은 201명의 환아들은 모두 고용량의 아스피린(80 mg/kg)과 IVIG (2 g/kg) 치료를 받았으며 이 중 3명은 2회 이상의 IVIG 반복 투여에도 발열이 지속되어 스테로이드 치료를 받았다. 관상동맥류를 포함한 관상동맥 합병증 여부는 일본 후생성에서 발표한 관상동맥 병변(coronary artery lesion; CAL)의 기준<sup>9)</sup>에 따라 심초음파 검사 결과, 5세 미만 환아는 내경이 3 mm 이상이거나, 5세 이상의 환아는 내경 4 mm 이상인 경우와 한 분절 내경이 인접 분절 내경의 1.5배 이상인 경우와 포낭형 혹은 방추형으로 뚜렷이 확장되어 있는 경우로 정의하였다.

### 2. 방법

대상 환아들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환아들의 임상적 소견으로 나이, 성별, 총 발열기간, IVIG 투여 후(주사가 끝난 시간을 기준으로) 지속된 발열기간, 발열 후 치료 시작까지의 기간, IVIG 총 투여횟수를 관상동맥 병변 여부와 연관시켜 조사하였다. 검사실 소견은 IVIG 투여 전인 내원 당일의 혈액검사를 바탕으로 총 백혈구 수, 중성구 수, 혈색소, 적혈구 용적, 혈소판 수, 적혈구침강속도, CRP, 혈청 알부민, 총 콜레스테롤, 중성지방의 수치를 관상동맥 병변 여부와 연관시켜 조사하였다. 내원한 날로부터 1-2주 내에 심초음파를 시행하여 관상동맥 병변 발생 여부를 판정하였으며 관상동맥 병변이 발생한 경우 치료 종료

후 6-8주, 6개월의 기간을 두고 심초음파를 통해 추적 관찰하였다<sup>10)</sup>.

### 3. 통계

조사된 임상적 소견과 검사실 소견을 관상동맥 병변 여부에 따라 두 집단으로 나누어 집단 간의 유의한 차이가 있는지 SPSS for windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용한 t-test 검정으로 분석하였으며, 여기서 양 집단 간에 유의한 차이를 보이는 인자를 선택하여 로지스틱 회귀분석 단변량 분석을 통해 관상동맥 병변에 미치는 영향을 도출하였고 이후 인자들을 종합하여 다변량 분석을 시행하였다( $P < 0.05$ ).

## 결 과

### 1. 임상 소견과 검사실 소견의 비교

가와사키 병으로 진단 받고 치료된 총 201명 환자 중 관상동맥 병변이 있었던 환아는 51명(25.4%)이었다. 관상동맥 병변이 없었던 군(1군, group I)과 있었던 군(2군, group II) 간의 임상적 특징의 비교는 Table 1과 같다. 발병 당시의 평균 연령과 성비는 1군(group I)은 평균 3.2±6.3세, 남아 62%, 2군(group II)은 평균 2.5±2.0세, 남아 72.5%로 관상동맥 병변 있었던 군이 연령은 더 낮고 남아 비율은 더 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 총 발열기간은 1군(group I)에서는 6.0±2.4일, 2군(group II)에서는 7.9±4.7일, IVIG 투여 후 지속된 발열기간은 1군(group I)은 0.5±1.4일, 2군(group II)은 1.5±3.9일, 발열 후 IVIG 치료 시작되기까지 걸린 기간은 1군(group I)은 5.4±2.2일, 2군(group II)은 6.3±2.7일로 관상동맥 병변 있었던 군이 세 가지 모두 유의하게 길었다( $P < 0.05$ ). 치료기간 동안 IVIG 투여 횟수는 1군(group I)이 1.1±0.4회, 2군(group II)이 1.4±0.6회로 투여 횟수가 관상동맥 병변 있었던 군에서 통계적으로 유의하게 많았다( $P < 0.05$ ). 검사실 소견에서는 CRP가 1군(group I)이 6.4±5.5 mg/dL, 2군(group II)이 8.7±5.6 mg/dL로 관상동맥 병변이 있었던 군이 의미 있게 높았다( $P < 0.05$ ). 그러나 그 외의 다른 검사실 수치들은 양 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 2. 관상동맥 병변에 영향을 미치는 인자

관상동맥 병변이 없었던 군과 있었던 군 간의 평균치 비교를 통해 유의한 차이를 보였던 총 발열기간, IVIG 투여 후 지속된 발열기간, 발열 후 IVIG 치료 시작까지의 기간, IVIG 총 투여 횟수, CRP (mg/dL) 등 다섯 인자를 선별하여 관상동맥 병변 발생 여부에 미치는 영향을 알아보았다. 각 인자들을 다음의 기준으로 두 군으로 나누어 각 군 간의 관상동맥 병변 발생 여부 차이를 조사하여 위험인자로서의 의의를 조사하였다. 총 발열기간은 5일 이상의 발열이 있었던 군과 IVIG 초 치료 불응군에서 10일 이상

**Table 1.** Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Coronary Artery Lesions (Group II) vs. Those with Normal Coronary Artery (Group I)

Characteristics	Group I (n=150)	Group II (n=51)	Significance
Age (years)	3.2±6.3	2.5±2.0	NS
Male (%)	62.0	72.5	NS
Duration of fever	6.0±2.4	7.9±4.7	<0.05
Days of fever after IVIG treatment	0.5±1.4	1.5±3.9	<0.05
Days of fever before IVIG treatment	5.4±2.2	6.3±2.7	<0.05
Number of IVIG infusion	1.1±0.4	1.4±0.6	<0.05
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	13,310.0±5,527.9	13,481.8±6,691.3	NS
Segment neutrophil (%)	59.8±17.3	63.6±16.0	NS
Platelet(×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	350.7±124.5	372.8±135.5	NS
Hematocrit (%)	33.7±2.8	34.2±5.6	NS
Hemoglobin (g/mL)	18.8±89.7	11.5±1.1	NS
Albumin (g/L)	4.1±0.3	4.2±0.3	NS
CRP (mg/dL)	6.4±5.5	8.7±5.6	<0.05
ESR (mm/hr)	37.9±33.0	48.7±32.3	NS
Total cholesterol (mg/dL)	137.2±29.8	144.7±28.6	NS
Triglyceride (mg/dL)	103.9±37.9	94.3±37.3	NS

Values are mean±standard deviations. : Values are expressed as percentile.

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; CRP, c-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; NS, non specific

지속되는 열이 관상동맥 병변 위험인자라고 보고한 Mirura 등<sup>11)</sup>의 결과인 10일 이상의 발열을 비교하였다. 통상 가와사키 병으로 진단 받은 환아는 IVIG 치료를 우선적으로 받게 되며 24-48시간 내에 열이 해소되고 임상증상이 호전된다. 따라서 IVIG 투여가 완료된 후에도 24-48시간 이상 열이 지속되는 경우는 IVIG 초 치료에 불응하는 것이라고 판단하여 IVIG를 재 투여한다<sup>12)</sup>. IVIG 투여 후 지속된 발열기간과 IVIG 총 투여 횟수는 이러한 배경을 기준으로 정하였다. 발열 후 IVIG 치료가 시작되기까지 걸린 기간은 임상적으로 적당한 시기에 치료가 시작되었는지를 알고자 총 발열기간과 같은 기준을 사용하였으며 CRP (mg/dL)는 양 군의 평균치를 바탕으로 세 군으로 나누었다.

총 발열기간이 10일 이상일 때 관상동맥 병변이 발생할 위험은 약 6배가 증가되며(OR=5.95, P=0.003), IVIG 투여 후 48시간동안 열이 지속되는 경우와 발열 후 10일 이상 치료가 지연된 경우에도 각각 5배(OR=5.11, P=0.005), 3.5배(OR= 3.47, P=0.049) 관상동맥 병변 위험이 증가하였다. 또한 IVIG 초 치료보다 IVIG 재 치료(2회 이상)인 경우가 관상동맥 병변 위험이 4배(OR=4.02, P=0.001) 증가하였다. CRP는 6 mg/dL미만인 집단에 비해 관상동맥 병변 위험이 6-9 mg/dL인 집단에서는 2배(OR=2.32, P=0.049), 9 mg/dL 이상인 집단은 3배(OR=3.18, P=0.003)로 CRP 수치의 증가에 따라 위험도도 증가하는 양상을 보였다(Table 2).

단변량 분석을 통해 각각의 인자는 관상동맥 병변의 발생에 의미 있는 위험인자로 확인되었으나 다섯 인자를 다변량 분석으로 검증하였을 때 의미 있는 위험인자는 IVIG 재치료(2회 이상)한 경우(OR=5.29, P=0.034)와 CRP 6-9 mg/dL(OR=2.63, P=0.040), 9 mg/dL이상(OR=2.84, P=0.014)만이 확인되었다

(Table 3).

## 고 찰

가와사키 병에서 관상동맥 합병증은 소아 심질환 관련한 사망 원인의 큰 비중을 차지하며 따라서 가와사키 병에서 관상동맥 합병증을 예측하거나 예방하기 위한 여러 연구들이 이루어지고 있다. 최근 가와사키 병에서 표준화된 치료방법은 고용량의 면역글로블린과 아스피린 투여 방법으로 이 방법의 조기 처치로 인해 관상동맥 합병증 발생 비율이 감소하였으나 일부 환아는 같은 치료 방법에도 불구하고 관상동맥 합병증이 나타나는 것으로 조사되어 여전히 관상동맥 합병증의 예측인자에 대한 관심이 높은 실정이다.

이전에 발표된 몇몇 연구들에 의하면<sup>4, 13)</sup> 가와사키 병에서 관상동맥 합병증의 가장 강력한 위험인자로 알려진 것은 긴 발열기간이며, 본 연구에서도 이와 같은 결과를 보였다. 본 연구에서는 발열기간과 관련된 세 가지 인자(총 발열기간, IVIG 투여 후 지속된 발열일, 발열 후 IVIG 치료 시작되기까지 걸린 기간)가 모두 관상동맥 병변의 위험도를 높이는 것으로 나타났으며 특히 총 발열기간이 10일 이상일 때 관상동맥 병변이 발생할 위험은 약 6배 증가를 보여 10.5일 이상의 총 발열일이 관상동맥 합병증의 단독 위험인자라는 국내 연구 결과와도 일치했다<sup>12)</sup>. 하지만 같은 연구에서 첫 번째 IVIG 투여 시기는 양 군 간의 의미 있는 차이를 보이지 않았으나<sup>12)</sup>, 본 연구에서는 발열 후 IVIG 치료 시작되기까지 걸린 기간이 10일 이상일 때 관상동맥 병변 위험이 3.5배 증가하는 것으로 보여 발열 후 10일 이내의 IVIG 치료가 관상동맥 병변을 감소시킬 수 있다는 국외 다른 연구결과와 일치하였다

**Table 2.** Univariate Logistic Regression Analysis of the Variables at Enrollment

Variables	OR (odds ratio)	95% CI (confidence interval)	P-value
Duration of fever			
<5 days (n=45)	1.00		
5-9 days (n=133)	2.23	0.87-5.73	0.096
≥10 days (n=23)	5.95	1.81-19.50	0.003
Days of fever after IVIG treatment			
no fever (n=145)	1.00		
≤48 hours (n=42)	1.72	0.80-3.70	0.167
>48 hours (≥3 days) (n=14)	5.11	1.65-15.86	0.005
Days of fever before IVIG treatment			
<5 days (n=62)	1.00		
5-9 days (n=116)	2.16	0.98-4.73	0.055
≥10 days (n=15)	3.47	1.01-11.92	0.049
Number of IVIG infusion			
initial IVIG (once) (n=162)	1.00		
additional IVIG (≥twice) (n=31)	4.02	1.81-8.93	0.001
CRP(mg/dL)			
<6 mg/dL (n=102)	1.00		
6-9 mg/dL (n=41)	2.32	1.00-5.37	0.049
>9 mg/dL (n=54)	3.18	1.49-6.77	0.003

**Table 3.** Multivariate Logistic Regression Analysis

Variables	OR (odds ratio)	95% CI (confidence interval)	P-value
additional IVIG infusion (≥twice)	5.29	1.13-24.75	0.034
CRP 6-9 mg/dL	2.63	1.05-6.63	0.040
CRP >9 mg/dL	2.84	1.24-6.53	0.014

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; CRP, c-reactive protein

14, 15). 그러나 이러한 차이점은 IVIG 치료가 시작되기까지 기간 동안 발열이 지속되었기 때문에 총 발열기간이 IVIG 치료가 지연된 시간만큼 연장되어 관상동맥 병변의 발생에 영향을 준 것으로 보이며 따라서 발열기간과 관련한 여러 인자들 중에서 관상동맥 병변 발생의 위험인자로는 총 발열기간의 중요성이 다시 확인되었다<sup>12)</sup>. 또한 IVIG 투여 후 열이 48시간 지속된 환자 군에서의 관상동맥 병변 위험이 5배나 증가된 것은 주목할 만한 것으로 생각된다. 이 군에 속한 환자의 수가 많지 않아 그 공통적인 특징을 이번 연구에서는 다루지 못하였지만 지속적으로 환아들에 대한 특징을 연구해 나아간다면 임상에서 환아를 대할 때 IVIG 투여 후 관상동맥 병변에 대한 예측과 함께 그 대처 방안도 찾아볼 수 있는 기회가 될 수 있을 것이다. 앞으로 신속한 IVIG 초기치료와 더불어 치료 이후의 발열기간도 줄여서 총 발열기간을 감소시키는 방향이 향후 가와사키 병 합병증 예방에 있어서 중요한 과제가 될 것으로 보인다.

가와사키 병에서 검사실 수치를 활용하여 만든 점수 평가법 중 Harada 점수 평가법<sup>16)</sup>이 있으며, 항목으로는 백혈구 12,000/

mm<sup>3</sup> 이상, 적혈구 용적 35% 미만, CRP 3+ 이상, 연령 1세 미만, 남성이 있고 점수 평가 후에 IVIG 치료를 받아야 하는 위험군을 선별하는 데 목적이 있다. 하지만 현재 이러한 점수 평가법은 관상동맥 합병증을 예측하기 위한 방법으로는 불충분하기 때문에 현실적으로 사용하기 어려운 점이 있다. 본 연구에서도 검사실 수치는 CRP를 제외하고는 모두 양 군 간의 유의한 차이를 찾지 못하였으며, 이것은 단면적인 검사실 수치의 정량적 방법만으로는 관상동맥 병변 예측에는 부정확하며 검사실 수치의 시간에 따른 변화 양상 및 검사실 수치 간의 증가율 비교 등의 다른 측면에서의 접근이 필요할 것으로 보인다. 가와사키 병에서 ESR과 CRP는 증가하여 최고치까지 도달하는 시간이 차이가 있으며 이러한 상승 시기가 불일치할수록 관상동맥 병변의 발생이 높다는 연구 결과<sup>17)</sup>를 통해 급성 염증에 대해 반응의 차이로 인한 이와 같은 불일치가 결국 관상동맥 병변이 합병된 군에서 더욱 두드러지게 나타나게 되는 것으로 보인다. 하지만 본 연구에서는 이러한 검사실 수치의 체계적인 추적 관찰이 이루어지지 않은 상태에서 실시한 후향적 연구였으므로 검사실 수치의 증가 및 감소에 대한 변화 양상은 확인할 수 없는 한계가 있었다. 또한 국내의 한 연구<sup>18)</sup>에서는 가와사키 병에서 관상동맥 병변 합병 여부에 따른 검사실 수치에서 ESR, CRP는 차이가 없었지만 혈소판은 양 군 간의 유의한 차이를 보였다. 혈소판은 관상동맥의 염증 소견 정도를 반영하는 특징적인 인자이며 여러 적절한 치료에도 불구하고 혈소판이 증가추세에 있을 때는 지속적인 관상동맥 병변이 남아있게 된다는 것이 기존 연구에서 밝혀진 사실이다<sup>19)</sup>. 그러나 본 연구에서는 앞에 언급한 바와 같이 검사실 수치에서는 CRP만이 관상동맥 병변 발생의 위험을 증가시키는 것으로 나타났으며 혈소판은 관상동맥 병변 있었던 군이 더 높은 경향을 보였으나

이는 통계적으로 유의하지 않아 기존의 연구와 일치하지 않는 결과를 보였다. 혈소판의 증가가 관상동맥의 혈관 내막의 손상을 반영하여 관상동맥 병변의 발생과 밀접한 관계가 있는 것은 보고된 사실이나 이러한 연구들에서 측정된 혈소판 수치는 본 연구의 혈소판 측정치보다 매우 높고 그 중 한 연구<sup>20)</sup>에서는 혈소판 수치와 관상동맥류 합병 간의 관계를 연구할 때, 혈소판 수치 900,000/mm<sup>3</sup>를 기준으로 삼고 있다. 따라서 본 연구에서는 증가된 혈소판 수치는 평균 400,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 앞서 언급한 연구들에서 측정된 혈소판 수치에 비해 매우 적은 수치를 보이며 양 군 간의 혈소판 수치의 유의한 차이를 찾을 수 없었으나, 관상동맥 병변 있었던 군에서 염증 소견을 나타내는 수치의 증가에 장시간이 소요되는 것으로 보아 발열 초기 이후로 지속적인 검사실 수치의 관찰이 수반되었다면 양 군 간의 혈소판 수치의 차이가 나타날 수 있었을 것이라고 예상된다.

가와사키 병에서 관상동맥 병변을 미리 예측하고 이를 예방하기 위해서는 총 발열기간이 가장 중요한 예측인자가 되며 총 발열기간에는 초기 치료의 지연으로 인해 늘어난 발열기간과 IVIG 치료 후 해소되지 않아 지속되는 발열기간도 포함되기 때문에 신속한 초기 대처 및 재 발열을 최대한 막아 IVIG 재 치료를 방지하는 것이 곧 총 발열기간을 줄여서 관상동맥 병변 발생의 위험을 낮추는 최선의 방법이 될 것이다. 하지만 질병 초기의 발열기간은 환자의 문진에 의존하게 되어 불명확할 수 있으므로 이 과정에서 신중을 기할 필요가 있다<sup>18)</sup>. 그러므로 객관적이며 측정 가능한 표준화된 예측인자를 찾고자 하는 연구가 필요하며 이를 통해 관상동맥 병변 발생 여부를 판단하여 그에 적합한 예방 및 치료를 시행해야 한다. 본 연구에서는 검사실 수치 중 CRP를 제외하고는 통계적으로 의미 있는 관상동맥 병변의 예측인자를 도출하지 못했다. CRP와 같은 염증소견지수는 현재 절대적 수치보다는 수치 간의 변화 양상 비교와 변화 추이가 중요한 것으로 알려져 있어<sup>17)</sup> CRP에 대한 본 연구의 결과 역시 중요성을 가진다고는 볼 수 없다. 근래에 활발히 진행되고 있는 가와사키 병에서 관상동맥 병변 합병에 대한 분자생물학적 연구, 생화학적 연구, 유전공학적 연구 등 여러 방향에서의 접근은 기존의 임상적 연구만으로는 풀 수 없는 가와사키 병의 병인과 관상동맥 병변 합병여부의 원리를 집중 분석하고 있다. 이런 시점에서 가와사키 병의 관상동맥 병변과 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  등과 같은 염증성 사이토카인 간의 관계의 중요성이 부각되고 있다<sup>21-23)</sup>. 따라서 이 같은 새로운 예측인자들의 발견과 함께 기존의 밝혀진 사실을 종합하여 가와사키 병의 합병증인 관상동맥 병변을 예측할 수 있는 객관적이며 명확한 기준을 세우기 위해서는 앞으로 더 다양하고 많은 연구가 필요하며 각각의 연구 결과를 통합하여 관련성을 찾아가려는 노력이 요구될 것이다.

되고 있는 가와사키 병은 해마다 발병률이 증가하고 있으며 합병증 발생 또한 증가될 것으로 예상된다. 따라서 가와사키 병 환자의 임상적 소견, 검사실 소견을 바탕으로 가와사키 병의 관상동맥 합병증을 예측할 수 있는 인자를 알아보려고 하였다.

**방법:** 가천의과학대학교 길병원 소아과에서 2005년 1월부터 2008년 3월까지 가와사키 병으로 진단 및 치료를 받은 환자 201명을 대상으로 관상동맥 병변이 없었던 군(group I; 150명)과 있었던 군(group II; 51명)로 나누어 임상적 소견과 검사실 소견을 비교하였고 이 때 선별된 인자들을 바탕으로 관상동맥 병변에 미치는 영향을 도출하였다. 임상적 소견으로는, 나이, 성별, 총 발열기간, IVIG 투여 후 지속된 발열기간, 발열 후 치료 시작되기까지 걸린 기간, IVIG 총 투여횟수, 관상동맥 병변 여부, 검사실 소견으로는, 총 백혈구 수, 중성구 수, 혈색소, 적혈구 용적, 혈소판 수, 혈구침강속도, CRP, 알부민, 총 콜레스테롤, 중성지방 등의 수치가 사용되었다.

**결과:** 두 집단 간의 비교분석에서는, 2군(group II) 이 총 발열기간( $P<0.05$ ), IVIG 투여 후 지속된 발열기간( $P<0.05$ ), 발열 후 IVIG 치료 시작되기까지 걸린 기간( $P<0.05$ )에서 1군(group I)보다 유의하게 길었다. 치료기간 동안 IVIG 투여 횟수는 1군(group I)이 2군(group II)보다 통계적으로 유의하게 낮은 결과를 보였다( $P<0.05$ ). 검사실 소견은 CRP 수치가 2군(group II)에서 의미 있게 높았으나 그 외의 다른 수치들은 양 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 앞서 선별된 인자들 중에서, 총 발열기간이 10일 이상일 때, IVIG 투여 후 48시간동안 열이 지속될 때, 발열 후 10일 이상 치료가 지연된 경우에, 각각 약 6배( $OR=5.95$ ,  $P=0.003$ ) 5배( $OR=5.11$ ,  $P=0.005$ ) 3.5배( $OR=3.47$ ,  $P=0.049$ ) 관상동맥 병변 위험이 증가하였다. 또한 IVIG 초 치료보다 IVIG 재 치료(2회 이상)인 경우가 관상동맥 병변 위험이 4배( $OR=4.02$ ,  $P=0.001$ ) 증가하였다. CRP는 6 mg/dL 미만인 집단에 비해 관상동맥 병변 위험이 6-9 mg/dL인 집단에서는 2배( $OR=2.32$ ,  $P=0.049$ ), 9 mg/dL 이상인 집단은 3배( $OR=3.18$ ,  $P=0.003$ )로 CRP 수치의 증가에 따라 위험도가 증가하는 양상을 보였다. 그러나 위의 다섯 인자를 다변량 분석을 시행하였을 때 의미 있는 위험인자는 IVIG 재 치료(2회 이상) 경우( $OR=5.29$ ,  $P=0.034$ )와 CRP 6-9 mg/dL ( $OR=2.63$ ,  $P=0.040$ ), 9 mg/dL 이상( $OR=2.84$ ,  $P=0.014$ )만이 확인되었다.

**결론:** 기존 연구와 마찬가지로, 본 연구에서도 발열기간은 관상동맥 병변의 위험도와 가장 관련이 깊은 것으로 나타났으며 가와사키 병의 치료에 있어서 발열 후 IVIG의 신속한 투여로 인해 총 발열기간을 줄이려는 노력의 중요성이 확인되었다. 관상동맥 합병증의 예측인자를 선별하기 위해서는 기존의 알려진 예측인자 간의 연관성을 밝히고 객관화된 평가법의 마련을 위한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적:** 현재 소아 연령에서 가장 흔한 후천적 심질환의 원인이

## References

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn J Allergy* 1967;16:178-222.
- 2) Park YW. National survey of Kawasaki disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2007;11:101-5.
- 3) Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
- 4) Honkanen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-6.
- 5) Gersony WM. Predicting coronary aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1162-4.
- 6) Koyanagi H, Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M. Leukocyte counts in patients with Kawasaki disease: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 1997;86:1328-32.
- 7) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shilman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- 8) Fukushima J, Takahashi N, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1994; 83:1057-60.
- 9) Research Committee on Kawasaki Disease. Report from subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984.
- 10) Oh IJ, Moon KH, Hong ME, Kim YS, Lee CW. Clinical significance of follow-up laboratory tests, performed at 6 weeks after the onset of Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2006; 49:672-6
- 11) Miura M, Ohki H, Tsuchihashi T, Yamagishi H, Katada Y, Yamada Y, et al. Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gamma globulin. *Arch Dis Child* 2004; 89:776-80.
- 12) Kim SE, Oh JH, Park SH, Koh DK. Coronary complication according to retreatment of immune globulin in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Heart Asso* 2007;3:124-30.
- 13) Koren G, Lavi S, Rosa V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108: 388-92.
- 14) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AC, Chung KJ, Duffy CF, et al. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-47.
- 15) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. Single infusion of intravenous gamma globulin compared to four daily doses in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-39.
- 16) Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
- 17) Anderson MS, Burns J, Treadwell TA, Pietra BA, Glode MP. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:698-702.
- 18) Choi BY, Oh JH, LEE SJ, Han JW, Koh DK, Oh CK. Comparison of intervals to peak values of laboratory findings in patients with coronary complication to those without complication in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Heart Asso* 2005;9:357-64.
- 19) Seo SY, Oh JH, Kim JH, Han JW, Lee KY, Koh DK. Giant coronary and axillary aneurysms in an infant with Kawasaki disease associated with thrombocytopenia. *Korean J Pediatr* 2005;48:901-6.
- 20) Ichida F, Fatica NS, Engle MA, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS, et al. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80:828-35.
- 21) Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:199-203.
- 22) Furukawa S, Matsubara T, Yone K, Ilirano Y, Okumura K, Yabuta K. Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 1992;151:44-7.
- 23) Ishiguro A, Ishikita T, Shimbo T, Matsubara K, Baba K, Hayashi Y, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in Kawasaki disease. *Thromb Haemost* 1998; 79:1096-100.