

가와사키병의 급성기 치료에서 고용량 아스피린과 고용량 이부프로펜 사용 효과 비교 분석

원광대학교 의과대학 소아과학교실

금승운 · 오연균 · 김종덕 · 유승택

= Abstract =

Comparison and analysis of the effectiveness to high dose of aspirin and ibuprofen in acute phase of Kawasaki disease

Seung-woon Keum, M.D., Yeon-kyun Oh, M.D., Jong-duck Kim, M.D., Seung-taek Yu, M.D.

Departments of Pediatrics, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Purpose : We evaluated the effectiveness of treatment and cardiac complications of replacing a high dose of aspirin with a high dose of ibuprofen for children in acute phase of Kawasaki disease. We also analyzed the possibility of replacing a high dose of aspirin with a high dose of ibuprofen to prevent complications such as Reye's syndrome caused by aspirin.

Methods : One hundred eight children with Kawasaki disease were admitted in the pediatrics department from January 1, 2004 to December 31, 2008. Echocardiography and laboratory tests were performed during diagnosis, and the children were followed-up at 6-8 weeks after the diagnosis. We retrospectively analyzed their characteristics and clinical results.

Results : The children were assigned to receive either a high dose of aspirin with intravenous immunoglobulin (IVIG) (aspirin group) or a high dose of ibuprofen with IVIG (ibuprofen group). A total of 55 and 53 children were included in the aspirin and ibuprofen groups, respectively. The mean defervescence period was 6.5 ± 2.1 days in the aspirin group, and 6.9 ± 1.9 days in the ibuprofen group ($P=0.309$). The number of failed treatments, during and after treatment, was 8 in the aspirin group and 10 in the ibuprofen group ($P=0.547$). There were 11 initial cardiac complications in the aspirin group, and 14 in the ibuprofen group, but children who showed improvement at follow-up was 7 and 13 in the aspirin and ibuprofen groups, respectively ($P=0.133$). Laboratory findings were also improved in both groups.

Conclusion : We can be considered whether we will replace high dose of aspirin by high dose of ibuprofen in acute phase of Kawasaki disease. Therefore, we can prevent the severe complications of aspirin use, such as Reye's syndrome. (Korean J Pediatr 2009;52:930-937)

Key Words : Mucocutaneous Lymph Node Syndrome, Aspirin, Ibuprofen

서 론

가와사키병은 중간 크기 혈관에서 발생하는 전신성 혈관염으로 아직 원인은 밝혀지지 않은 질환이다. 1967년 Kawasaki to-misaku¹⁾가 처음으로 일본에서 50례의 환아를 대상으로 연구하여 발표한 이후 세계적으로 발생이 보고되고 있으며 그 빈도도 증가하는 추세이다²⁾.

이 질환의 예후는 비교적 양호하나 심장, 특히 관상동맥 등에 침범할 경우 관상동맥류와 파열, 관상동맥 혈전 등의 합병증이 발생하며 이로 인해 급성기 및 아급성기에 사망할 수 있다.

이러한 관상동맥 침범 등의 합병증을 예방하기 위한 다양한 노력들이 시도되고 있으며 현재는 정맥용 면역 글로블린 및 고용량 아스피린의 병합요법이 일반적으로 받아들여지고 있다^{3,4)}. 그러나 가와사키병의 급성기 치료시 고용량과 중용량 및 저용량의 아스피린 투약을 비교한 몇몇 연구에서 발열 기간과 같은 항염증 작용이나 관상동맥 침범 등의 합병증 발생에 차이가 없었음을 보고하고 있고, 한 연구에서는 아스피린 투약 없이 정맥용 면역 글로블린만으로 치료했을 때에도 현재 표준치료인 정맥용 면역 글로블린과 고용량 아스피린 투약시 보고되었던 발열기간과 관상동맥 질환 발생률에 있어 차이가 없어 아스피린으로 인한 합병증 등을 개선할 수 있을 것이라고 보고하였다⁵⁻⁷⁾. 이러한 결과 현재

Received : 30 March, 2009, Revised : 2 July, 2009, Accepted : 23 July, 2009

Address for correspondence : Seung-taek Yu, M.D.

Departments of Pediatrics, Wonkwang University School of Medicine, 344-2 Shinyong-Dong, Iksan 570-749, Korea

Tel : +82.63-851-1510, Fax : +82.63-853-3670

E-mail : yudoc@wonkwang.ac.kr

This paper was supported by Wonkwang University in 2008.

까지 고용량 아스피린이 실제 가와사끼병에서 발열 기간 단축이나 합병증 예방에 있어 효과가 있는지 없는지 입증하기에는 더 많은 연구가 필요한 것으로 판단된다고 제시되고 있다⁸⁾.

또한 일반적으로 소아과 영역에서 아스피린은 위장관 출혈이나 Reye 증후군과 같은 심각한 합병증을 발생시킬 수 있어 해열이나 항염증 목적으로 사용하는 것을 회피하는 추세이며 실제 가와사끼병의 치료에서도 합병증이 보고된 바가 있다⁹⁻¹¹⁾.

이에 본 저자들은 아스피린 투약의 필요성 및 효용성에 의문을 제기하였다. 보다 이상적인 접근은 질환의 가능성 있는 원인에 대한 약제를 시도하는 것이겠으나 가와사끼병의 경우 아직 원인에 대해 추측되는 여러 가설만 있을 뿐이고 가설에 적용될 약제에 대한 접근성에 문제가 있었다.

이에 가와사끼병 급성기에 고용량 아스피린이 항염 및 해열작용에 있어 어느 정도의 사용할 효용성이 있다면 부작용이 적으면서 약효에 있어 동등하거나 보다 우수한 효과를 가질 수 있는 약제로 대체할 수 있을 지 가설로 설정해 보았다.

항염증 및 해열작용은 아스피린과 동등하면서 합병증이 심하지 않아 안전하게 사용할 수 있으며 쉽게 투약할 수 있는 약제를 고려해 보았고 다른 류마티스 질환에서 사용되고 있으면서 소아영역에서 흔히 투약하는 이부프로펜으로 대체해 보았다.

이부프로펜은 아스피린과 유사한 작용기전을 가지고 있어 이부프로펜 투약으로 인한 치료 효과 감소는 없을 것으로 기대되었다. 그리고 부작용으로 우려될 만한 사항은 아스피린의 항응고 작용에 대한 이부프로펜의 방해작용이겠으나 이부프로펜을 아스피린과 함께 투약하는 것이 아니었고 또한 투약 후 빠르게 배설되며 이부프로펜의 반감기가 약 1-2시간으로 짧아 급성기에 투약하고 중지할 경우 아급성기 및 회복기에 투약하는 저용량 아스피린의 항응고 작용에 미치는 영향은 미약할 것으로 기대하였다.

가와사끼병 급성기에는 항염증과 해열이 중요함에도 아스피린의 효용성이 의심되고 심각한 합병증을 유발할 수 있다면 이를 대체하여 투약시 더 효과가 있거나 부작용의 가능성 및 심각성을 감소시킬 수 있을 만한 타약제로 대체하고자 하는 시도가 필요할 것으로 판단된다.

이에 가와사끼병 급성기 치료시 정맥용 면역 글로불린을 투여하면서 동시에 고용량 아스피린을 투약한 군과 고용량 이부프로펜을 투약한 군으로 나누어 치료에 적용한 후 비교, 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 원광대학병원 소아과에서 가와사끼병으로 진단되어 치료 받았던 환자 191명 중에서 심초음파와 혈액 검사로 경과 관찰하였던 환자 108명을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

치료 방법에 따라 2군으로 나누어 급성기에 정맥용 면역 글로

불린(2 g/kg/day, I.V-globulin[®], 녹십자, 한국) 및 고용량 아스피린(50 mg/kg/day, 3회 분복, Aspirin protect[®], 바이엘 코리아, 한국)을 투여하였던 군(아스피린 군)과, 정맥용 면역 글로불린(2 g/kg/day) 및 고용량 이부프로펜(30 mg/kg/day, 3회 분복, Brufen[®], 삼일, 한국)을 투여하였던 군(이부프로펜 군)으로 나누어 임상경과와 심초음파 및 혈액 검사 소견 등을 비교하였다.

각 군별로 고용량 아스피린과 고용량 이부프로펜은 특별한 경우(치료 실패 등)가 아니면 해열 후 3일간 투약하였다.

고용량 이부프로펜의 사용시 보호자에게 현재 가와사끼병의 표준 치료 방법과 아스피린 및 이부프로펜의 효과 및 부작용에 대해 설명한 후 약물 투여에 동의한 경우 이부프로펜을 투약하였고 동의하지 않은 경우 아스피린을 투약하였다. 이러한 이부프로펜 군과 아스피린 군은 보호자 동의 여부에 따라 무작위적으로 선정 및 투약하였다.

치료 중 정맥용 면역 글로불린 및 고용량의 약제 투여 후 발열이 3일 이상 지속된 경우 치료 실패로 판단하여 정맥용 면역 글로불린을 재투여(2 g/kg/day)하고 이후에도 발열이 3일 이상 지속시 Methylprednisolone (30 mg/kg/day)을 3일간 투여하였다. 연구 대상 환아들 중 이러한 치료 후에도 발열이 지속된 환아는 한 명도 없었다.

또한 치료 후 호전되어 퇴원 후 정상적인 생활을 하던 중 다시 가와사끼병의 진단기준을 만족하는 환아들은 가와사끼병의 재발로 판단하였다.

입원 당시 시행한 검사를 초기 혈액 및 심초음파 검사, 치료 후 경과 관찰 하면서 약 6-8주에 시행한 검사를 후기 혈액 및 심초음파 검사로 구분하였다.

2. 혈액 검사

혈액 검사는 진단 당시와 이후 약 6-8주 사이에 외래에서 시행하였던 결과를 비교하였고 백혈구, 혈색소, 혈소판, Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)를 각각 시행, 비교하였다.

3. 심초음파

심초음파는 진단 당시와 이후 6-8주 사이에 외래에서 시행하였던 결과를 토대로 비교하였다. 첫 입원 후 가능한 빨리 시행하고자 하였고 발열 7일 이내에 시행할 수 있었다. 관상동맥 병변은 5세 이하에서는 직경이 3 mm 이상인 경우, 5세 이상에서는 직경이 4 mm 이상인 경우를 관상동맥 확장으로, 6 mm 이상 또는 인접한 정상 관상동맥직경의 1.5배 이상인 경우를 관상동맥류로 정의하였다^{2, 12, 13)}.

4. 통계학적 분석

연속변수들의 비교는 paired T-test를 이용하였으며 비연속 변수들의 비교는 Chi-square Test와 Fisher's Exact Test를

이용하였다. 그리고 두 군간에 반복 측정된 변수들의 비교는 Repeated measure ANOVA Test를 이용하였다. SPSS 11.5 version을 이용하여 분석하였으며 $P < 0.05$ 인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

5. 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB) 심의

본 연구는 가와사키병 급성기에서 기존 표준화된 치료 방법과 다른 아직 검증되지 않은 치료 방법을 적용하고자 하는 바 치료 시 보호자들과의 상담 및 동의 후 시행하였으며 원광대학교 의과대학병원 임상시험심사위원회의 심의(번호: 7303-404)를 통과하였다.

결 과

급성기에 정맥용 면역 글로불린 및 고용량 아스피린을 투여하였던 군(아스피린 군)은 55명, 정맥용 면역 글로불린 및 고용량 이부프로펜을 투여하였던 군(이부프로펜 군)은 53명이었다.

두 군 모두에서 약제에 의한 뚜렷한 합병증의 발생은 없었다.

1. 성별 및 연령 비교

아스피린 군은 총 55명 중 남아 40명, 여아 15명이었고 이부프로펜 군은 총 53명 중 남아 34명, 여아 19명으로 각 군간 비교에서 차이가 없었다($P=0.337$). 또한 각 군의 평균 연령은 아스피린 군에서 약 33.7개월, 이부프로펜 군에서 28.2개월로 각 군간 비교시 차이가 없었다($P=0.213$, Table 1).

2. 발열 기간과 치료실패 및 재발 비교

발열 기간은 아스피린 군에서 평균 6.5 ± 2.1 일, 이부프로펜 군에서 평균 6.9 ± 1.9 일로 나타나 두 군간의 차이는 없었다($P=0.309$).

치료 실패는 아스피린 군에서 8명, 이부프로펜 군에서 10명으로 나타나 이부프로펜 군에서 약간 많았고 반면에 재발 환아는 아스피린 군에서 2명, 이부프로펜 군에서 1명으로 나타나 아스피린 군에서 약간 많았으나 두 군간의 통계학적 차이는 없었다(치료실패 $P=0.547$, 재발 $P=0.580$, Table 1).

약물 투여 후 해열 시기 비교에 있어 24시간 이내 해열된 환아는 아스피린 군에서 46명(83.6%), 이부프로펜 군에서 43명(81%)이었고 24-48시간 이내 해열된 환아는 아스피린 군에서 3명(5.4%), 이부프로펜 군에서 5명(9.4%)이었다. 결과적으로 48시간 이내 해열된 환아는 아스피린 군에서 49명(89%), 이부프로펜 군에서 48명(90%)이었다. 두 군 모두에서 대부분 환아가 각각 약물 투여 후 2일 이내 해열되었고 각 군간 비교 시 통계학적 차이는 없었다($P=0.857$, Fig. 1).

3. 혈액 검사 소견

각 군에서 각각 아스피린과 이부프로펜 투여 전에 시행한 초기 혈액 검사에서 아스피린 군은 백혈구 증가증이 39명, 빈혈이 21명, 혈소판 증가증이 5명에서 보였고 ESR과 CRP는 모든 환아에서 상승하였으며 AST는 20명, ALT는 26명에서 상승 소견을 보였다. 또한 이부프로펜 군은 백혈구 증가증이 43명, 빈혈이 23명, 혈소판 증가증이 6명에서 보였고 ESR과 CRP는 1명을 제외하고 모두 상승하였으며 AST는 23명, ALT는 27명에서 상승 소견을 보였다.

이에 반해 후기 혈액 검사에서 아스피린 군은 백혈구 증가증

Table 1. Comparison of Characteristics and Clinical Manifestation of the Study Group

	Aspirin group	Ibuprofen group	P-value
Number	55	53	
Sex			
Male	40	34	0.337
Female	15	19	
Mean age (month)	33.72	28.22	0.213
Mean defervescence period (day)	6.5 ± 2.1	6.9 ± 1.9	0.309
Treatment failure	8	10	0.547
Recurrence	2	1	0.580

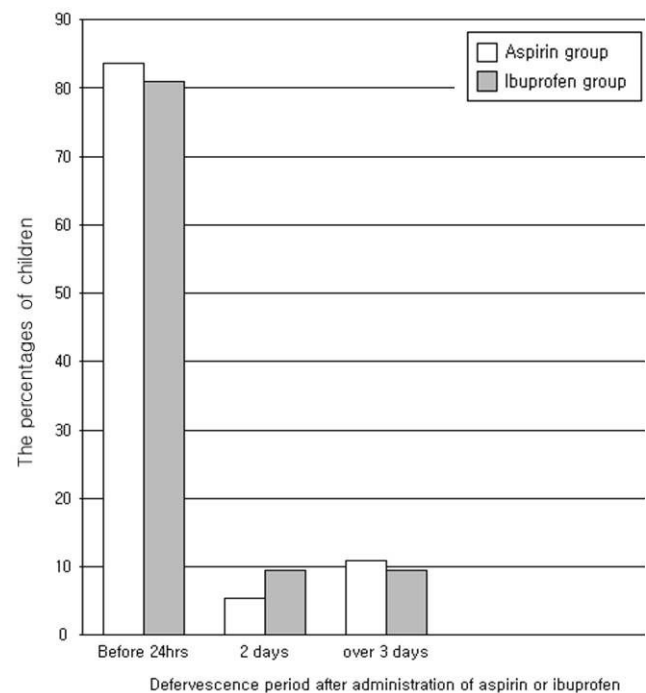


Fig. 1. Comparison of defervescence period between the aspirin group and the ibuprofen group after the administration of aspirin or ibuprofen ($P=0.857$).

Table 2. Comparison of Laboratory Findings before and after Treatment between Both Groups in the Acute Phase (Paired T-test)

	Groups	Before treatment (mean±SD)	After treatment (mean±SD)	P-value
Leukocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Aspirin	13.10±4.18	8.55±2.24	0.002
	Ibuprofen	15.67±4.49	9.27±2.62	
Hemo-globin (g/dL)	Aspirin	10.95±0.92	11.56±0.85	0.875
	Ibuprofen	10.74±1.79	11.71±1.02	
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Aspirin	323.94±99.30	368.16±94.72	0.563
	Ibuprofen	356.52±112.60	354.30±86.47	
AST (IU/L)	Aspirin	113.23±151.94	35.90±9.43	0.220
	Ibuprofen	80.86±95.21	37.36±9.52	
ALT (IU/L)	Aspirin	136.69±193.61	22.31±11.01	0.497
	Ibuprofen	113.39±119.55	24.22±14.97	
ESR (mm/hr)	Aspirin	67.28±30.33	15.51±22.43	0.349
	Ibuprofen	61.86±31.69	13.20±21.54	
CRP (mg/L)	Aspirin	96.68±65.56	1.64±3.46	0.509
	Ibuprofen	102.73±65.82	4.12±8.03	

Table 3. Comparison of Laboratory Findings before and after Treatment of Each Group in Acute Phase (Repeated Measures ANOVA).

	Groups	Before treatment (mean±SD)	After treatment (mean±SD)	P-value
Leukocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Aspirin	13.10±4.18	8.55±2.24	0.000
	Ibuprofen	15.67±4.49	9.27±2.62	
Hemo-globin (g/dL)	Aspirin	10.95±0.92	11.56±0.85	0.000
	Ibuprofen	10.74±1.79	11.71±1.02	
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Aspirin	323.94±99.30	368.16±94.72	0.001
	Ibuprofen	356.52±112.60	354.30±86.47	
AST (IU/L)	Aspirin	113.23±151.94	35.90±9.43	0.001
	Ibuprofen	80.86±95.21	37.36±9.52	
ALT (IU/L)	Aspirin	136.69±193.61	22.31±11.01	0.000
	Ibuprofen	113.39±119.55	24.22±14.97	
ESR (mm/hr)	Aspirin	67.28±30.33	15.51±22.43	0.000
	Ibuprofen	61.86±31.69	13.20±21.54	
CRP (mg/L)	Aspirin	96.68±65.56	1.64±3.46	0.000
	Ibuprofen	102.73±65.82	4.12±8.03	

이 9명, 빈혈이 14명, 혈소판 증가증이 9명에서 보였고 ESR은 19명, CRP는 3명에서 상승된 소견을 보였으며 AST는 5명, ALT는 1명에서 상승 소견을 보였다. 또한 이부프로펜 군은 백혈구 증가증이 16명, 빈혈이 7명, 혈소판 증가증이 7명에서 보였고 ESR은 18명, CRP는 10명에서 상승하였으며 AST는 5명, ALT는 5명에서 상승 소견을 보였다(Table 2, 3).

각 항목의 정상치는 각 연령에 따른 정상 수치를 참고치로 정하여 비교하였다.

1) 백혈구

본 연구에서 초기 혈액 검사상 평균 백혈구 수치는 아스피린 군에서 평균 $13.17 \pm 4.19 \times 10^3/\mu\text{L}$, 이부프로펜 군에서 평균 $15.67 \pm 4.49 \times 10^3/\mu\text{L}$ 을 보였다. 치료 후 시행한 후기 혈액 검사상 평균 백혈구 수치는 아스피린 군에서 $8.55 \pm 2.24 \times 10^3/\mu\text{L}$, 이부프로펜 군에서 $9.27 \pm 2.62 \times 10^3/\mu\text{L}$ 을 보였다.

두 군 모두 치료 후 백혈구 수치의 현저한 감소를 보였다(아스피린 군 $P=0.000$, 이부프로펜 군 $P=0.000$). 두 군간 비교시 이

부프로펜 군에서 아스피린 군보다 백혈구 수가 더 현저한 감소를 보여 통계학적 의미가 있는 것으로 나타났으나($P=0.002$) 실제 치료 후 두 군 모두에서 백혈구 수치 감소를 보였고 평균치 값의 변화에 있어 두 군 모두에서 백혈구 수치는 정상 소견을 보였다.

2) 혈색소

초기 혈액 검사상 혈색소 수치는 아스피린 군에서 10.95 ± 0.92 g/dL, 이부프로펜 군에서 10.74 ± 1.79 g/dL로 나타났고 치료 시행 후 후기 혈액 검사상 아스피린 군에서는 11.56 ± 0.85 g/dL, 이부프로펜 군은 11.71 ± 1.02 g/dL으로 나타나 두 군 모두에서 혈색소 수치의 상승 소견을 보였다(아스피린 군 $P=0.000$, 이부프로펜 군 $P=0.000$). 두 군간 치료 전과 후 비교시 통계학적 차이는 없는 것으로 나타났다($P=0.875$).

3) 혈소판

초기 혈액 검사상 혈소판 수치는 아스피린 군에서 $323.94 \pm 99.30 \times 10^3/\mu\text{L}$, 이부프로펜 군에서 $356.52 \pm 112.60 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 나타났고 치료 후 시행한 후기 혈액 검사상 아스피린 군은

368.16±94.72×10³/μL, 이부프로펜 군은 354.30±86.47×10³/μL으로 관찰되었다. 두 군 모두에서 평균 혈소판 수치의 현저한 변화는 없었으나 통계학적으로 아스피린 군에서 이부프로펜 군보다 의미있는 변화를 보였고 이부프로펜 군의 경우 투여 전과 투여 후 비교시 통계학적 의미가 없는 것으로 나타났다(아스피린 군 P=0.001, 이부프로펜 군 P=0.890). 그러나 두 군간 치료 전과 후 비교시 통계학적 차이는 없었다(P=0.563).

4) ESR

초기 혈액 검사상 ESR 수치는 아스피린 군에서 67.28±30.33 mm/hr, 이부프로펜 군에서 61.86±31.69 mm/hr로 나타났고 치료 후 시행한 후기 혈액 검사상 아스피린 군에서 15.51±22.43 mm/hr, 이부프로펜 군에서 13.20±21.54 mm/hr으로 감소하였다(아스피린 군 P=0.000, 이부프로펜 군 P=0.000). 두 군간 치료 전과 후 비교시 통계학적 차이는 없었다(P=0.349).

5) CRP

초기 혈액 검사상 CRP 수치는 아스피린 군에서 96.68±65.56 mg/L, 이부프로펜 군에서 102.73±65.82 mg/L로 나타났고 치료 후 시행한 후기 혈액 검사상 아스피린 군에서 1.64±3.46, 이부프로펜 군에서 4.12±8.03으로 현저한 감소가 관찰되었고 통계학적 유의성을 보였다(아스피린 군 P=0.000, 이부프로펜 군 P=0.000). 두 군간 치료 전과 후 비교시 통계학적 차이는 없었다(P=0.509).

6) 간기능 검사 수치(AST, ALT)

초기 혈액 검사상 AST 수치는 아스피린 군에서 113.23±151.94 IU/L, 이부프로펜 군에서 80.86±95.21 IU/L로 나타났고 치료 후 시행한 후기 혈액 검사상 AST 수치는 아스피린 군에서 35.90±9.43 IU/L, 이부프로펜 군에서 37.36±9.52 IU/L로 현저한 수치 감소를 관찰할 수 있었다(아스피린 군 P=0.001, 이부프로펜 군 P=0.001). 두 군간 치료 전과 후 비교시 통계학적 차이는 없었다(P=0.220).

초기 혈액 검사상 ALT 수치는 아스피린 군에서 136.60±193.61 IU/L, 이부프로펜 군에서 113.39±119.55 IU/L로 나타났고 후기 혈액 검사상 ALT 수치는 아스피린 군에서 22.31±11.01 IU/L, 이부프로펜 군에서 24.22±14.97 IU/L으로 두 군 모두에서 수치 감소가 관찰되었다(아스피린 군 P=0.000, 이부프로펜 군 P=0.000). 두 군간 치료 전과 후 비교시 통계학적 차이는 없었다(P=0.497).

4. 심 초음파상 변화

초기 심초음파에서 이상 소견을 보인 환아들은 아스피린 군의 경우 11명이었고 이부프로펜 군의 경우 14명이었다. 또한 후기 심초음파에서 호전 소견을 보인 환아들은 아스피린 군의 경우 7명이었고 이부프로펜 군의 경우 13명이었으며 병변의 변화가 없는 것으로 판단된 환아들은 아스피린 군의 경우 4명이었고 이부프로펜 군의 경우 1명이었다.

심초음파에서 보인 이상 소견은 아스피린 군의 경우 관상동맥 확장 8명, 심낭염 2명, 경증의 승모판 역류증 1명이 있었다. 치료

후 시행한 후기 심초음파 검사에서 초기에 관상동맥 확장을 보인 환아들 중 4명이 호전되었고 4명은 변화가 없었다. 심낭염 2명은 모두 호전되었으며 승모판 역류증 1명도 호전을 보였다.

이에 반해 이부프로펜 군의 경우 초기 심초음파에서 관상동맥 확장 5명, 심낭염 1명, 경증의 승모판 역류증 8명이 관찰되었고 후기 심초음파에서 초기에 관상동맥 확장을 보인 1명을 제외하고 모두 호전된 소견을 보였다.

두 군의 초기 및 후기 심초음파 결과를 비교하였을 때 두 군간 차이는 통계학적으로 의미가 없었다(P=0.133).

고 찰

가와사키병은 1967년 Kawasaki Tomisaku¹⁾가 처음으로 급성 열성 피부점막 림프절 증후군(acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome)이라는 병명으로 환아 50례를 보고하여 많은 관심을 끌었으며, 그 후 일본을 비롯한 전 세계적으로 많은 예가 보고되고 있다.

아직까지 원인에 대한 정설은 없으나 감염설, 면역 관련설, HLA항원 관련설 등이 있으며, 이 중 감염설이 가장 유력시 되고 있다¹⁴⁻²⁰⁾.

급성기 가와사키병의 검사 소견으로는 특징적이지는 않으나 대개 백혈구와 중성구의 증가, Erythrocyte sedimentation rate (ESR) 및 C-reactive protein (CRP) 증가, 빈혈, 혈장 지질 이상, 저알부민혈증, 저나트륨혈증, 1주 이후의 혈소판증가증, 무균성 농뇨, AST, ALT 증가, 뇌척수액과 활액낭액의 백혈구 증가 등이다²⁰⁻²²⁾. 이러한 검사 소견은 일반적으로 치료 후 호전되는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서도 연구 대상 환아들의 대부분에서 진단 당시 백혈구 증가증과 ESR 및 CRP의 상승, 간 수치 증가가 동반되었고 빈혈 및 혈소판 증가증 또한 상당 수 환아에서 관찰되었다. 그리고 치료 후 대다수 환아들이 약 6-8주에 시행한 혈액 검사 소견에서 백혈구와 CRP, 간수치의 감소 및 정상화를 보였고 혈색소 또한 상승 및 정상화 등의 소견을 보였다. 그러나 몇몇 환아들에서는 ESR과 혈소판 수치가 약 6-8주에도 경한 상승 소견을 보였다.

가장 중요한 합병증은 관상동맥 질환으로 약 20-25%에서 발생하는데 관상동맥의 확장이나 협착, 동맥류 등으로 나타나게 된다^{7, 23)}. 심장초음파 검사는 가와사키병에서 관상동맥 질환을 판단하는데 아주 유용한 방법이다. 일반적으로 Japanese Ministry of Health criteria에서 분류한 정의에 따라 5세 미만의 경우 내경이 3 mm 이상인 경우, 또는 5세 이상에서 4 mm 이상인 경우, 또는 한 분절이 인접한 분절의 내경의 1.5배로 측정되거나 또는 관상동맥 내부의 불규칙함 등을 관상동맥 병변으로 정의하고 있다^{13, 24)}. 보다 최근에 Zorzi 등²⁵⁾은 관상동맥 내경을 체표면적에 따라 교정하여 동맥류를 정의하고자 하였다²⁶⁾. 정맥용 면역 글로불린 투여 후 일반적으로 관상동맥 동맥류의 위험성은 4-8%까

지 감소시킨다는 보고가 있어왔다^{2, 27)}.

아스피린은 acetyl-salicylic acid로서 해열 작용과 항염증 및 항혈소판 작용을 나타낸다. 항혈소판 작용기전은 혈소판내 cyclo-oxygenase를 저해하여 arachidonic acid가 강력한 혈소판 작용제인 thromboxane A2로의 전환을 차단하는 것이다²⁸⁾. 미국 심장 협회(American Heart Association)는 급성기 가와사키병의 경우 고용량(80-100 mg/kg/day)의 아스피린 사용을 권장하고 있는데 그 이유는 아스피린의 흡수와 혈중 농도 유지 때문으로 아스피린의 정상 흡수율이 85-90%인 반면 본 질환의 발열기에는 14-60%로 현저히 감소하므로 아스피린의 유효 혈중 농도를 유지하기 위해서는 다량(80-100 mg/kg/day)의 아스피린 투여가 바람직하며, 해열이 된 후에는 소량(10-30 mg/kg/day)을 투여하는 것이 추천되고 있으나, 발열기간의 단축 및 관상동맥 병변의 예방에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다^{20, 21, 29, 30)}.

많은 연구에서 고용량 아스피린 투여에 대해 용량 설정에 대한 다양한 연구가 있어 왔으나 보다 더 고용량의 아스피린 투여시의 효과보다 이에 따른 부작용의 우려로 현재 30-50 mg/kg/day로 또는 80-100 mg/kg/day로 투여하는 것을 권장하고 있다⁶⁾.

관상동맥 질환은 심근염이나 혈전, 심근 경색 등이 합병될 수 있으며 이의 예방을 위해 저용량 아스피린을 약 6-8주 간 투약하며 혈액검사, 소변검사 및 심초음파 검사 등을 시행하도록 하고 있다^{20, 21, 29)}.

몇몇 논문들은 가와사키병에서 아스피린의 투약으로 발생한 Reye 증후군이나 위장관 손상 및 출혈 등의 합병증을 보고하고 있다⁹⁻¹¹⁾. 또한 몇몇 연구에서 가와사키병 급성기 치료시 용량을 달리하여 아스피린을 투약할 경우 발열 기간이나 관상동맥 침범 등의 합병증 발생에 차이가 없었음을 보고하고 있고, 아스피린 투약 없이 정맥용 면역 글로불린만으로 치료했을 때에도 현재 이루어지는 표준치료와 비교시 결과에 있어 차이가 없었다고 하였다⁵⁻⁷⁾. 이는 아직까지 고용량 아스피린이 실제 가와사키병에서 발열 기간 단축이나 합병증 예방 효과를 입증하지 못하고 있으며 더 많은 연구가 필요한 것으로 판단된다고 제시되고 있다⁸⁾.

이에 본 저자들은 아스피린 투약의 필요성 및 효용성에 의문을 제기하였고 가와사키병 급성기에 아스피린과 유사하게 해열 및 항염증 작용을 발현하고 합병증에 있어서도 보다 안전하게 사용할 수 있으며 쉽게 투약할 수 있는 약제를 고려해 보았으며 다른 류마티스 질환에서 사용되고 있고 소아 영역에서는 흔히 투약하는 이부프로펜으로 아스피린을 대체해 보았다.

이부프로펜은 비스테로이드 항염제로서 아스피린과 마찬가지로 cyclo-oxygenase의 활성을 억제하여 arachidonic acid로부터 prostanoid 생성을 억제시킴으로써 염증과 통증을 개선시킴으로 동등한 효과가 있을 것으로 기대하였다^{31, 32)}. 현재까지 가와사키병에서 이부프로펜 사용을 연구하여 보고한 논문은 없었다. 이와 달리 연소형 류마티스 관절염(Juvenile Rheumatoid Arthritis)에서는 비스테로이드 항염제로서 아스피린 외에 이부프로펜을 30-40 mg/kg/day로 투여하고 있으며 효과적으로 사용되고

있다.

이에 본 저자들은 이부프로펜을 가와사키병으로 진단된 환아들에서 급성기 치료시 30 mg/kg/day으로 고용량 아스피린을 투약하는 기간동안 대체하여 정맥용 면역 글로불린 투약과 동시에 해열 후 3일까지 투약하여 보았다.

이미 여러 연구에서 아스피린의 효과가 의문시되고 있어 만약 가와사키병 급성기 치료에서 고용량 아스피린의 효과가 적다면 이부프로펜 투약으로 인한 치료 효과 감소는 미미할 것으로 기대되었고 또한 일정한 항염 및 해열 작용이 있다면 유사한 작용을 하는 약제의 사용이 가능할 것으로 기대하였다. 실제 본 연구에서는 증상이 발현되고 약물 투여한 후 해열기간에 있어 두 군간의 통계학적 차이는 없었다($P=0.309$).

일반적으로 저용량 아스피린은 항혈소판 작용이 있고 이부프로펜을 함께 투여할 경우 혈소판내 cyclo-oxygenase의 acetylation위치에서 이부프로펜이 아스피린과 경쟁적 결합으로 항혈소판 작용에 적절한 효과를 가지지 못하게 하는 것으로 알려져 있다³¹⁾. 이로 인해 미국 식품 의약품 안전청에서는 이부프로펜 투약 8시간 이후에 아스피린을 투약할 것을 권유하고 있다³³⁾. 본 저자들은 초기 고용량의 아스피린 투여가 항혈소판 작용을 목적으로 하지 않기 때문에 이를 다른 약제로 대체하여 급성기에만 투약하고 중지할 경우 문제가 없을 것으로 생각되며 이부프로펜의 반감기가 1-2시간으로 알려져 있고 빠르게 체외로 배설되기 때문에 이후 저용량 아스피린을 투약하더라도 이에 영향을 미치지 않거나 미미할 것으로 생각되었다³²⁾. 또한 마지막 이부프로펜 투약 8시간 이상 경과한 후 부터 아스피린이 투약되었기 때문에 실제 이부프로펜에 의한 아스피린 방해작용은 크지 않을 것으로 생각된다. 실제로 본 연구에서 초기 심초음파상 관상동맥 병변 및 이상소견을 보인 환아들의 경우 급성기이후 후기 검사상 각 군간 통계학적 차이는 없었다($P=0.133$).

이외 이부프로펜 투약으로 인해 발생할 수 있는 문제점은 약제 부작용이나 예측하지 못한 문제들을 생각할 수 있으나 본 연구에서는 단 한 명에서도 나타나지 않았다.

하지만 본 논문은 단일 기관에서만 이루어졌고 환아 수가 적어 본 논문의 결과를 일반화시키기에는 한계가 있었다. 또한 한 연구에서는 가와사키병 급성기 치료에서 고용량 아스피린의 투여없이 정맥용 면역 글로불린만 투여했을 경우 현재의 표준 치료와 유사한 결과를 보였다⁷⁾. 이에 과연 아스피린을 이부프로펜으로 대체하는 것의 유용성 또한 고려해보아야 하겠다. 그러나 현재 표준치료로서의 고용량 아스피린 투약을 완전히 배제하기에는 아직 근거가 부족한 형편이다.

종합해보면 저자들의 연구에서는 가와사키병 급성 발열기에 정맥용 면역 글로불린과 이부프로펜 병합요법을 사용하여 치료한 군에서 정맥용 면역 글로불린과 아스피린 병합요법을 사용하여 치료한 군과 비교시 발열 기간과 이후 혈액 검사상 통계학적 차이가 없어 해열 및 항염 작용에 있어 동등한 효과를 가지는 것으로 관찰되었다. 또한 가와사키병의 중요한 합병증이자 예후 인

자인 관상동맥 병변의 발생에 있어서도 동등한 결과를 보였고 재발이나 치료 실패에 있어서도 통계학적 차이는 없는 것으로 관찰되었다.

이에 본 연구 저자들은 현재 가와사끼병으로 진단된 환아들에 대해 정맥용 면역 글로불린과 더불어 사용하고 있는 고용량 아스피린 투약에 있어 이부프로펜과 같은 다른 비스테로이드 항염제를 대체하여 투약할 수 있는가가 하나의 과제로 설정될 수 있을 것으로 생각되며 아울러 아스피린으로 인한 치명적인 합병증인 Reye 증후군의 발생을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 합병증으로 관상동맥 질환을 일으킬 수 있는 가와사끼병의 급성기 치료에 있어 정맥용 면역 글로불린과 함께 투여하는 고용량 아스피린을 고용량 이부프로펜으로 대체하여 투약시 효과와 가와사끼병의 합병증 발생 빈도를 비교 및 분석함으로써 Reye 증후군과 같은 합병증을 유발할 수 있는 아스피린을 이보다 부작용이 적은 이부프로펜과 같은 다른 비스테로이드 항염제로의 대체 가능성을 분석하였다.

방법 : 2004년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 익산 원광대학병원 소아과에 108명의 소아가 가와사끼병으로 진단받았다. 심장 초음파 검사와 혈액 검사를 진단 시점과 진단 약 6-8주 후 시행하여 비교하였다. 본 저자들은 대상 환아들의 특성과 검사소견을 기초로 후향적으로 비교분석하였다.

결과 : 총 108명의 환아들을 정맥용 면역글로불린 투여 및 고용량 아스피린을 사용했던 군(아스피린 군)과 정맥용 면역글로불린 투여 및 고용량 이부프로펜을 사용했던 군(이부프로펜 군)으로 분류하였다. 아스피린 군은 55명이었고 이부프로펜 군은 53명이었다. 평균 해열 기간은 발열 후 아스피린 군 6.5±2.1일, 이부프로펜 군 6.9±1.9일이었다($P=0.309$). 치료 중이나 후 치료실패 환아는 아스피린 군 8명, 이부프로펜 군 10명이었다($P=0.547$). 재발한 환아는 아스피린 군 2명, 이부프로펜 군 1명이었다($P=0.580$). 혈액 검사에서도 두 군에서 호전된 소견을 보였다.

결론 : 본 저자들은 가와사끼병 급성기에 있어 정맥용 면역 글로불린과 더불어 사용하고 있는 고용량 아스피린 투약에 있어 이부프로펜과 같은 비스테로이드 항염제를 대체하여 투약할 수 있을 것으로 생각되며 이에 Reye 증후군과 같은 아스피린의 치명적인 합병증을 예방할 수 있을 것이다.

References

- 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) Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000;106:E27.

- 3) 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 disease. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 4) Onouchi Z, Kawasaki T. Overview of pharmacological treatment of Kawasaki disease. *Drugs* 1999;58:813-22.
- 5) 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.
- 6) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
- 7) Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004;114:e689-93.
- 8) Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD004175.
- 9) Mulberg AE, Verhave M. Identification and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Am J Dis Child* 1993;147:1280-1.
- 10) Matsubara T, Mason W, Kashani IA, Kligerman M, Burns JC. Gastrointestinal hemorrhage complicating aspirin therapy in acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1996;128:701-3.
- 11) Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1992;33:67-71.
- 12) Yoshikawa J, Yanagihara K, Owaki T, Kato H, Takagi Y, Okumachi F, et al. Cross-sectional echocardiographic diagnosis of coronary artery aneurysms in patients with the mucocutaneous lymph node syndrome. *Circulation* 1979;59:133-9.
- 13) Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo, Japan: Japanese Ministry of Health and Welfare, 1984.
- 14) Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; 140:742-6.
- 15) Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001;184:940-3.
- 16) Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, Shulman ST, Baker SC. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1997;159:5946-55.
- 17) Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-43.
- 18) 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.
- 19) Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, Toyozaki T, Yajima S, Kohno Y et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in

- acute Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105:766–9.
- 20) 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.
 - 21) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. In : Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2007:1036–42.
 - 22) Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr* 1991;118:680–6.
 - 23) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy E, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341–7.
 - 24) Crystal MA, Manlhiot C, Yeung RS, Smallhorn JF, McCrindle BW. Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *Int J Cardiol* 2008;1–6.
 - 25) de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254–8.
 - 26) Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr int* 2002;44:1–4.
 - 27) 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.
 - 28) Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155–64.
 - 29) 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.
 - 30) Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease: Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:916–22.
 - 31) Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–17.
 - 32) Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:427–8.
 - 33) Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services. Concomitant use of ibuprofen and aspirin. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007;21:73–4.