



국내 가와사키병 환자의 약물사용

차승희^{1,2} · 제남경^{1*}

¹부산대학교 약학대학, ²부산보훈병원 약제실
(2017년 8월 30일 접수 · 2017년 9월 21일 수정 · 2017년 9월 22일 승인)

Drug Utilization in Korean Children with Kawasaki Disease

SungHee Cha^{1,2} and Nam Kyung Je^{1*}

¹College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 49241, Republic of Korea
²Department of Pharmacy, Busan Veterans Hospital, Busan 46996, Republic of Korea
(Received August 30, 2017 · Revised September 21, 2017 · Accepted September 22, 2017)

ABSTRACT

Background: Kawasaki disease (KD) is an acute febrile, systemic vasculitis as a leading cause of acquired heart disease in children. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) and aspirin are the standard initial therapy in the treatment of acute KD. The purpose of this study was to investigate drug utilization in children with KD, and to compare “IVIG + high-dose aspirin” and “IVIG + moderate-dose aspirin” in preventing cardiac complications. **Methods:** We analyzed pediatric patient sample data compiled by the Health Insurance Review & Assessment Service from 2010 to 2015. We identified patients with KD using the KCD-6 code of M30.3. We excluded patients in chronic phase or ≥ 10 years. We also excluded patients who were diagnosed KD in November or December. Drug utilization pattern were assessed in acute KD patients and 30-day and 60-day cardiac complications were investigated between “IVIG + high-dose aspirin” group and “IVIG + moderate-dose aspirin” group. **Results:** In acute phase, IVIG was administered to 95.8% patients, and 57.1% patients were prescribed moderate-dose aspirin and 25% patients were with high-dose aspirin. Steroid use was rapidly increased from 4.0% in 2010 to 11.3% in 2015. Both 30-day and 60-day cardiac complications occurred less in “IVIG + high-dose aspirin” group compared to “IVIG + moderate-dose aspirin” group, but not statistically significant (0.9% vs 1.8%, $p=0.252$ for 30-day complication rate; 1.5% vs 2.7%, $p=0.073$ for 60-day complication rate). **Conclusion:** We were not able to demonstrate which aspirin therapy is superior for preventing cardiac complications in acute KD patients and further research is warranted.

KEY WORDS: Acute kawasaki disease, drug utilization, intravenous immunoglobulin G, aspirin, complication rate

가와사키병(Kawasaki disease, KD)은 영유아에게서 주로 발병하는 급성 열성 전신성 혈관염으로, 6개월 이상, 5세 이하의 어린이에게서 주로 발병하고, 남아에게서 여아에 비해 1.4-1.6배 많은 환자가 보고되었다.¹⁾ 치료하지 않으면 15%-25%의 환자에서 관상동맥류(coronary artery aneurysm, CAA)나 관상동맥확장증(coronary artery dilation)과 같은 관상동맥이상(coronary abnormalities)이 발생할 수 있으며, 이는 허혈성 심장병, 심근경색 등을 유발하여 사망으로 이어질 수 있다.²⁾ KD는 현재 소아의 후천적 심장질환을 일으키는 제 1의 원인 질환으로 알려져 있으며,³⁾ 모든 인종에게서 발병하나 특히 아

시아인에게서 유병률이 높은 것으로 알려져 있는데 그 중 일본이 1위, 한국, 대만이 각각 2위, 3위를 차지 한다.⁴⁾ 한국에서 2012-2014년 3년을 대상으로 조사한 연구에 의하면 우리나라 5세 미만 어린이의 연간 평균 KD발생률은 100,000명당 186.8명으로 조사되었고 관상동맥확장증과 관상동맥류의 발생률이 각 10.8%, 1.7%로 조사되었다.⁵⁾ KD의 진단은 혈액 검사상의 지표 기준이 없어 임상적 증상만으로 이루어지는데, 5일 이상 지속되는 열과 함께 1) 피부의 부정형 발진(polymorphous rash), 2) 양측 안구 결막 충혈(conjunctival injection), 3) 입술 및 구강 점막의 변화; 입술의 홍조 및 균열, 딸기 혀(strawberry

*Correspondence to: Nam Kyung Je, College of Pharmacy, Pusan National University, 63 Beon-gil 2, Busandaehag-ro, Geumjeong-gu, Busan 49241, Republic of Korea
Tel: +82-51-510-2802, Fax: +82-51-513-6754
E-mail: jenk@pusan.ac.kr

tongue), 4) 경부 림프절 종대(cervical lymphadenopathy), 5) 질환초기에 나타나는 손과 발의 홍반성 부종, 완화기에 나타나는 손발톱 주위의 표피탈락(desquamation)과 같은 사지말단 변화의 5개 증상 중 4개를 만족하면 전형적(typical) KD로 진단한다.^{2,6)} 5일 이상 지속되는 열은 있으나 나머지 증상이 4개 미만일 때 불완전(incomplete) 또는 비전형(atypical) KD로 진단한다.

KD는 대개 발병시점으로부터 2주까지를 급성기, 뒤이은 3-4주 동안을 아급성기, 그 이후 7-8주 동안을 완화기로 보고, 그 치료목표를 달리한다. KD 급성기 치료목표는 염증반응을 억제하여, 열을 내리고 심장병변으로의 진행을 막는 것이다.²⁾ 국내에서는 급성기치료를 위해 미국심장협회(American Heart Association, AHA) 또는 일본소아심장 및 심장수술학회(Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, JSPCCS)의 진료지침을⁶⁾ 따르고 있는데, 두 지침^{2,6)} 모두 intravenous immunoglobulin (IVIG), aspirin, steroid 등을 급성기 치료약물로 추천하고 있다. IVIG는 관상동맥내피세포에서 활성화된 TNF- α 의 염증작용을 억제하는 것으로 알려져 있고,^{7,8)} 급성기와 완화기에서의 심장부작용 발생을 예방하는데 효과적이라는 사실이 메타분석을 통해 증명되었다.^{9,10)} IVIG는 발병 10일 이내에 체중당 2 g의 용량으로 1회 투여하는 것이 추천된다.²⁾ JSPCCS 진료지침에서는 1회 투여 외에도 용량을 반으로 나누어 이틀에 걸쳐 투여하는 것도 제시되어 있다.⁶⁾ 급성기에 사용하는 aspirin은 항염증 목적으로 사용한다. 따라서 기존 항혈소판제 적응증으로 사용하는 용량과 달리 체중에 기반한 비교적 높은 용량을 사용한다. Aspirin을 단독으로 사용할 경우 관상동맥 이상의 발생을 줄이지는 않으나 IVIG에 추가하여 사용할 경우 추가적인 항염증효과가 나타나는 것으로 알려져 있다.²⁾ 미국에서는 80-100 mg/kg/day 하루 4회 분할투여하는 고용량 aspirin 요법을, 일본과 서유럽에서는 30-50 mg/kg/day 하루 3회 분할투여하는 중간용량 aspirin요법을 주로 사용하고 있다.^{6,11)} 이중 어느 용량이 더 효과적인지에 대해서는 알려져있지 않다.¹¹⁾ Steroid는 IVIG가 KD의 주치료 약물로 자리잡기 전, KD의 유일한 치료제로 사용되었던 약물로, 1979년 Kato 등에 의하여 단독 사용 시 심장부작용을 거의 줄이지 못한다는 결과 보고가 있었고¹²⁾ 임상시험에서 고용량 steroid와 IVIG를 병용했을 때 관상동맥류 발생을 줄이지 못한다는 미국 연구 결과로 인해 2004년 AHA 진료지침의 경우 IVIG 초회 투여 후, 불응자에 한하여 methylprednisolone 30 mg/kg/day 하루 한 번, 1-3일 투여하는 것을 추천하고 있다.²⁾ 반면 2014년 개정된 JSPCCS 진료지침에서는 KD 급성기 IVIG 불응자뿐만 아니라 치료초기에 불응위험 예측점수가 높은 환자에게 IVIG 및 aspirin과 함께 steroid를 병용하도록 권고하고 있는데,⁶⁾ 이것은, 최근 일본에서 prednisolone 2 mg/kg을 IVIG와 병용한 “RAISE” 연구에서 심장합병증 발생률을 줄인다는 상반된 결과가 있었기 때문

이다.¹³⁾ 2014년도 JSPCCS 진료지침에서는 RAISE 연구결과를 반영하여 불응예측점수가 높은 환자에게는 1차 약물투여시 steroid를 IVIG와 병용투여하도록 권고하고 있다. 현재 사용되는 불응위험 예측점수(scoring systems to predict unresponsiveness to IVIG therapy)로 Kobayashi법(5점 이상/11점, 민감도 76%, 특이도 80%)¹⁴⁾, Egami법(3점이상/6점, 민감도 78%, 특이도 76%)¹⁵⁾, Sano법(2점이상/3점, 민감도 77%, 특이도 86%)¹⁶⁾이 있다. 그 외에도 1차 IVIG투여에 불응한 환자에게, IVIG 2차 투여¹⁷⁾, infliximab¹⁸⁾이나, cyclosporine¹⁹⁾의 사용이 효과적이라는 연구결과도 보고되었다.

KD가 진행함에 따라 혈관염으로 인해 내피세포가 손상을 입게 되고, 혈소판이 활성화되어 혈관손상과 혈전 위험도가 높아진다고 알려져 있으므로, 급성기 이후 해열된 시점부터 48시간 이내에 항혈소판 효과를 지니는 저용량 aspirin을 투여하도록 권고하고 있으며²⁰⁾ AHA와 JSPCCS 진료지침 모두 저용량 aspirin요법의 용량으로 3-5 mg/kg/day을 추천하고 있다. 저용량 aspirin 투여기간은 KD 진단 6주 후 실시하는 심전도 검사에서 정상소견이 나올 때까지 투약하고, 6주 후에도 심전도 소견이 비정상일 경우 계속 투약이 추천되고 있다.²¹⁾

현재까지 한국에서 수행된 KD연구로 소아과 수련의 과정을 운영하는 병원을 중심으로 후향적 설문조사를 실시하여 KD발병률, 환자특성, 합병증 발생률 등을 3년 단위로 조사한 연구가 있었으나^{4,5,22,23)} 급성기 약물사용률에 대해서만 조사하였고, 건강보험심사평가원의 보험청구자료를 이용하여 KD 발병률, 환자특성을 조사한 선행 연구는 KD 급성기치료를 위한 약물사용에 대해서는 조사하지 않았다.²⁴⁾ 이에 본 연구는 건강보험심사평가원에서 제공하는 소아환자데이터셋 표본을 사용하여 급성기 KD 환자치료를 위한 약물사용현황과 함께, KD 급성기치료를 위한 고용량 aspirin요법과 중간용량 aspirin요법의 합병증 예방효과를 비교해 보았다.

연구 방법

연구자료 및 연구대상

건강보험심사평가원에서 구축한 소아환자데이터셋(health insurance review & assessment service-pediatric patient sample, HIRA-PPS 2010-2015)을 사용하였다. HIRA-PPS는 건강보험심사평가원에서 해당 연도 동안 우리나라 국민 중 20세 미만의 환자들이 이용한 모든 의료서비스에 대한 보험청구 내역 중 전체 환자를 기준으로 10%를 추출한 환자표본자료로, 환자의 나이, 성별, 보험의 종류와 같은 환자 기본 정보, 주상병과 부상병, 병원 내에서 이루어진 처치 또는 수술에 대한 정보와 원내 약처방 및 원외 약처방을 포함하며, 청구금액에 대한 정보와 진료한 요양기관의 종별코드, 시도구분코드 등을 포함한다.

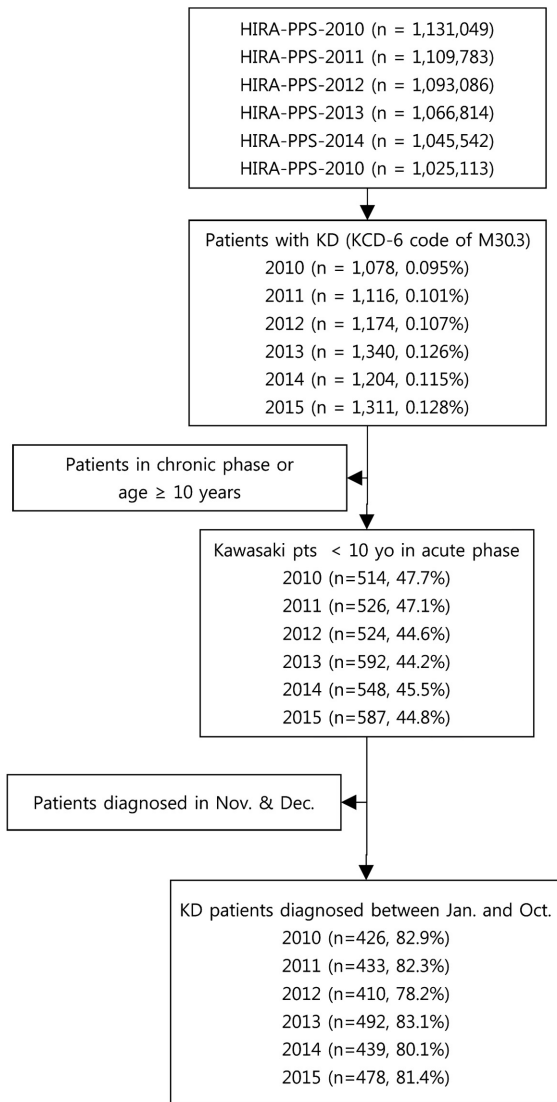


Fig. 1. Case extraction diagram. HIRA, health insurance review & assessment service; pps, pediatric patient sample

2010년부터 2015년까지 각 연도별 HIRA-PPS 자료에서 주상병이 가와사키병(점막피부 림프절 증후군, Kawasaki disease, KD)인 환자를 KCD-6 코드 M30.3(Appendix 1)으로 찾아 추출하였다. 이 환자들 중 IVIG를 사용하거나, IVIG가 없어도 고용량 혹은 중간용량 aspirin요법을 사용한 환자를 급성기환자로 정의하였다. 연령이 10세 이상인 환자는 42명으로 그 수가 적어 연구대상에서 제외하였고 합병증 발생여부를 60일 동안 추적 관찰 하기 위해 1월부터 10월까지 진단받은 환자만을 연구대상자로 하였다(Fig. 1). 급성기 KD 환자의 나이, 성별, 보험의 종류, 원내 약처방을 중심으로 데이터를 추출하였다.

KD 급성기 약물치료

KD 진단을 받고 급성기 치료를 위해 사용된 약물을 조사했다. 약물의 확인을 위해 주성분코드를 활용하였다(Appendix 2). IVIG 사용여부와 함께 급성기 aspirin 용량을 통해, AHA와 JSPCCS 진료지침 중 어느 기준을 따랐는지를 추정하였다. AHA 진료지침(80-100 mg/kg/day)을 따른 경우 고용량 aspirin 요법, JSPCCS 진료지침(30-50 mg/kg/day)을 따른 경우 중간용량 aspirin요법으로 정의하였다. 환자표본자료에는 환자의 체중이 포함되어 있지 않아, 급성기 aspirin 용량 중 하루 용량 기준 최대값(고용량 aspirin요법 80-100 mg/kg/day; 중간용량 aspirin 요법 30-50 mg/kg/day)과 완화기 aspirin 용량(3-5 mg/kg/day)의 비를 산출하여 그 결과가 16.67 (80 mg/5 mg) 이상인 경우 고용량 aspirin요법, 6이상 16미만인 경우 중간용량 aspirin요법으로 정의하였다. 두 군이 겹치는 16과 16.67 사이인 경우를 '불명확군(uncertain)'으로 정의하였고 비가 6미만인 경우를 급성기 aspirin을 사용하지 않은 것으로 정의하였다. Steroid(prednisolone, methylprednisolone, prednisolone sodium succinate) 약물사용을 조사하기 위해 Appendix 2의 주성분코드를 사용하였다.

KD 합병증 발생률

KD 발병일을 기준(index date)으로 30일, 60일 이내 관련 합병증 발생여부를 KCD-6를 이용하여 조사하였다. 합병증에 포함된 질병은 CAA, 판막병변(valvular lesion), 관상동맥협착(coronary stenosis), 심혈관후유증(cardiovascular sequelae)이며 관련 질병코드는 Appendix 1에서 확인가능하다.

Aspirin 용량별 합병증 예방효과

Aspirin 용량에 따른 약물효과를 비교해 보기 위해 IVIG가 투여되면서 aspirin 용량만 다른 두 집단을 별도로 추출하여 비교하였다.

생명윤리위원회 심의

본 연구는 부산대학교 생명윤리위원회의 심의면제를 승인 받았다(PNU IRB/2017_78_HR).

통계분석

처방패턴은 기술적 통계를 이용하여 비율로 표시하였고, 그룹간 특성 비교를 위해서 연속형 변수는 독립표본 T 검정 또는 일원분산분석(one-way ANOVA)을 이용하였다. 범주형 변수의 비율비교는 chi-square test, 기대빈도가 5미만인 셀이 전체의 20%를 넘는 경우 Fisher's exact test로 분석하였다. 모든 통계적 분석은 IBM SPSS statistics version 23.0을 이용하고, P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다(P < 0.05).

연구 결과

연구대상자 특징

해당연도마다 주상병으로 M30.3을 가진 환자는 전체 표본 자료의 0.1%에 가까운 값으로 매년 증가하는 양상을 보였다. 이 환자들 중 급성기약물 사용의 이력이 없는 환자는 만성기 환자로 제외하고 나이가 만 10세 이상인 환자도 제외하였다. 최종적으로 2,678명이 연구대상자로 선정되었다(Fig. 1). 남녀비율은 약 1.5:1이었으며 대부분의 환자가 건강보험환자(99.3%)였다. 평균나이는 2.4 ± 1.7 (mean \pm SD)세로 5세미만 환자의 누적비율이 90%에 가까웠다. 상급병원, 종합병원에서의 진단과

치료가 80%이상이었고 평균 입원일수는 6.25 ± 2.42 일이었다. 6년 간 전체 2,678명 중 서울/인천지역이 830명(31.0%)으로 가장 많은 KD환자가 진단되었고, 다음으로 강원/경기 지역이 748명(27.9%), 부산/울산/경남지역(n=369, 13.8%), 대전/충청지역(n=272, 10.2%), 대구/경북지역(n=237, 8.8%), 제주/전라지역(n=222, 8.3%) 순이었다(Table 1).

KD 급성기 약물치료

IVIG는 매년 대부분의 환자에게 투여되어 평균 95.8%의 투여율을 나타냈다. 연도별 aspirin 사용 추세를 보면 2010년에 aspirin을 전혀 사용하지 않았고 IVIG만 사용하던 군이 3.1%

Table 1. Demographic features of patients.

		2010		2011		2012		2013		2014		2015		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sex	Male	239	(56.1)	273	(63.0)	238	(58.0)	304	(61.8)	273	(62.2)	284	(59.4)	1,611	(60.2)
	Female	187	(43.9)	160	(37.0)	172	(42.0)	188	(38.2)	166	(37.8)	194	(40.6)	1,067	(39.8)
Age	<1	82	(19.2)	100	(23.1)	104	(25.4)	94	(19.1)	89	(20.3)	109	(22.8)	578	(21.6)
	1	92	(21.6)	81	(18.7)	80	(19.5)	112	(22.8)	102	(23.2)	91	(19.0)	558	(20.8)
	2	77	(18.1)	94	(21.7)	60	(14.6)	96	(19.5)	90	(20.5)	96	(20.1)	513	(19.2)
	3	71	(16.7)	76	(17.6)	69	(16.8)	72	(14.6)	73	(16.6)	57	(11.9)	418	(15.6)
	4	45	(10.6)	45	(10.4)	50	(12.2)	56	(11.4)	43	(9.8)	67	(14.0)	306	(11.4)
	5-9	59	(13.8)	37	(8.5)	47	(11.5)	62	(12.6)	42	(9.6)	58	(12.1)	305	(11.4)
Insurance type	NHI	420	(98.6)	429	(99.1)	409	(99.8)	489	(99.4)	436	(99.3)	477	(99.8)	2,660	(99.3)
	MedAid	6	(1.4)	4	(0.9)	1	(0.2)	3	(0.6)	3	(0.7)	1	(0.2)	18	(0.7)
Level of institution	Tertiary hospital	215	(50.5)	206	(47.6)	175	(42.7)	222	(45.1)	193	(44.0)	227	(47.5)	1,238	(46.2)
	Secondary hospital	168	(39.4)	147	(33.9)	173	(42.2)	199	(40.4)	189	(43.1)	178	(37.2)	1,054	(39.4)
	Primary hospital	16	(3.8)	34	(7.9)	29	(7.1)	35	(7.1)	26	(5.9)	25	(5.2)	165	(6.2)
	Others	27	(6.3)	46	(10.6)	33	(8.0)	36	(7.3)	31	(7.1)	48	(10.0)	221	(8.3)
Region of healthcare facility	Seoul/Incheon	129	(30.3)	125	(28.9)	126	(30.7)	171	(34.8)	126	(28.7)	153	(32.0)	830	(31.0)
	Gangwon/Gyeonggi	116	(27.2)	125	(28.9)	105	(25.6)	139	(28.3)	128	(29.2)	135	(28.2)	748	(27.9)
	Busan/Ulsan/Gyeongnam	61	(14.3)	61	(14.1)	62	(15.1)	52	(10.6)	68	(15.5)	65	(13.6)	369	(13.8)
	Daejeon/Chungchong	54	(12.7)	54	(12.5)	32	(7.8)	46	(9.3)	36	(8.2)	50	(10.5)	272	(10.2)
	Daegu/Gyeongbuk	41	(9.6)	29	(6.7)	41	(10.0)	42	(8.5)	46	(10.5)	38	(7.9)	237	(8.8)
	Jeolla/Jeju	25	(5.9)	39	(9.0)	44	(10.7)	42	(8.5)	35	(8.0)	37	(7.7)	222	(8.3)
IVIG	Yes	409	(96.0)	411	(94.9)	391	(95.4)	472	(95.9)	425	(96.8)	457	(95.6)	2,565	(95.8)
	No	17	(4.0)	22	(5.1)	19	(4.6)	20	(4.1)	14	(3.2)	21	(4.4)	113	(4.2)
Aspirin	High dose	100	(23.5)	127	(29.3)	132	(32.2)	126	(25.6)	81	(18.5)	104	(21.8)	670	(25.0)
	Moderate dose	230	(54.0)	239	(55.2)	219	(53.4)	286	(58.1)	267	(60.8)	287	(60.0)	1,528	(57.1)
	Uncertain dose	83	(19.5)	61	(14.1)	53	(12.9)	75	(15.2)	86	(19.6)	85	(17.8)	443	(16.5)
	none	13	(3.1)	6	(1.4)	6	(1.5)	5	(1.0)	5	(1.1)	2	(0.4)	37	(1.4)
Steroids	Yes	17	(4.0)	18	(4.2)	23	(5.6)	28	(5.7)	39	(8.9)	54	(11.3)	179	(6.7)
	No	409	(96.0)	415	(95.8)	387	(94.4)	464	(94.3)	400	(91.1)	424	(88.7)	2,499	(93.3)
Methotxate	Yes	0	(0)	2	(0.5)	1	(0.2)	0	(0)	1	(0.2)	1	(0.2)	5	(0.2)
	No	426	(100)	431	(99.5)	409	(99.8)	492	(100)	438	(99.8)	477	(99.8)	2,673	(99.8)

IVIG, intravenous immunoglobulin; NHI, National Health Insurance; MedAid, Medical Aid

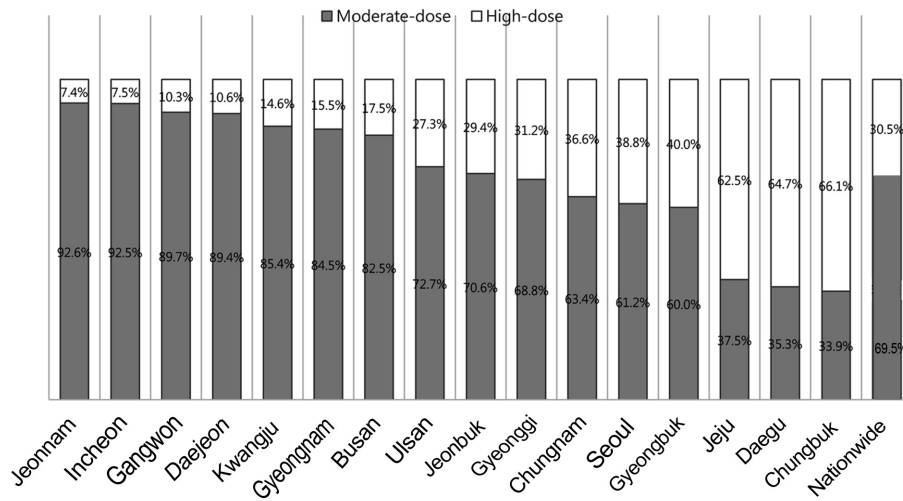


Fig. 2. Regional trend in aspirin use.

였는데 비해, 이후 1.4%, 1.5%, 1.0%, 1.1%, 2015년에는 0.4% 까지 감소하였다. 급성기 aspirin요법은 연도별 차이를 보이고 있는데 2012년에 중간용량 aspirin 사용이 53.4%로 가장 낮았고 이 때를 기점으로 13년, 14년, 15년으로 갈수록 58.1%, 60.8%, 60.0%로 조금씩 상승하는 경향을 나타냈다. 본 연구에

나타난 급성기 KD환자의 사용약제로는 IVIG, aspirin 외에 steroid가 2010-2015 연평균 6.7% 사용되었고, methotrexate도 2010-2015 연평균 0.2% 처방된 것을 확인할 수 있었다(Table 2). 사용된 steroid를 살펴보면 경구제를 복용한 환자가 97명 (54.2%), 주사제를 투여받은 환자가 44명(24.6%), 두 가지를

Table 2. Rate of cardiac complications in 30 days and 60 days after KD onset.

		30 days complication after KD onset			60 days complication after KD onset		
		n	%	p-value	n	%	p-value
		2,678	38	(1.4)	65	(2.4)	
Sex	Male	1,611	26	(1.6)	45	(2.8)	0.130
	Female	1,067	12	(1.1)	20	(1.9)	
Age	<1	578	1	(0.2)	8	(1.4)	0.563
	1	558	10	(1.8)	14	(2.5)	
	2	513	9	(1.8)	14	(2.7)	
	3	418	9	(2.2)	11	(2.6)	
	4	306	7	(2.5)	10	(3.3)	
	5-9	305	2	(0.7)	8	(2.6)	
Insurance type	NHI	2,660	38	(1.4)	65	(2.4)	1.000
	MedAid	18	0	(0)	0	(0)	
Year	2010	426	7	(1.6)	10	(2.3)	0.421
	2011	433	9	(2.1)	12	(2.8)	
	2012	410	2	(0.5)	5	(1.2)	
	2013	492	3	(0.6)	10	(2.0)	
	2014	439	6	(1.4)	12	(2.7)	
	2015	478	11	(2.3)	16	(3.3)	
Level of institution	Tertiary hospital	1,238	15	(1.2)	26	(2.1)	0.123
	Secondary hospital	1,054	17	(1.6)	27	(2.6)	
	Primary hospital	165	1	(0.6)	2	(3.1)	
	Others	221	5	(2.3)	10	(4.5)	

KD, Kawasaki disease; IVIG, intravenous immunoglobulin; NHI, National Health Insurance; MedAid, Medical Aid

Table 2. Rate of cardiac complications in 30 days and 60 days after KD onset (continued).

Region of healthcare facility	Seoul/Incheon	830	9	(1.1)	0.495	17	(2.0)	0.979
	Gangwon/Gyeonggi	748	12	(1.6)		19	(2.5)	
	Busan/Ulsan/Gyeongnam	369	8	(2.2)		10	(2.7)	
	Daejeon/Chungchong	272	2	(0.7)		7	(2.6)	
	Daegu/Gyeongbuk	237	5	(2.1)		6	(2.5)	
	Jeolla/Jeju	222	2	(0.9)		6	(2.7)	
IVIG	Yes	2,565	38	(1.5)	0.406	64	(2.5)	0.524
	No	113	0	(0)		1	(0.9)	
Aspirin	High dose	670	5	(0.8)	0.082	9	(1.3)	0.088
	Moderate dose	1,528	24	(1.6)		39	(2.6)	
	Uncertain dose	443	7	(1.6)		15	(3.4)	
	none	37	2	(5.4)		2	(5.4)	
Steroids	Yes	179	3	(1.7)	0.738	7	(3.9)	0.201
	No	2,499	35	(1.4)		58	(2.3)	
Methotrxate	Yes	5	0	(0)	1.000	0	(0)	1.000
	No	2,673	38	(1.4)		65	(2.4)	

모두 사용한 환자는 38명(21.2%)로 확인되었다. 경구제로 주로 사용한 steroid는 prednisolone이었고 주사제로 주로 사용한 steroid는 methylprednisolone과 prednisolone sodium succinate였다.

급성기 aspirin 사용을 분석했을 때 지역별로 차이가 있었다. 전라남도에서 중간용량 aspirin요법이 주로 사용되었고(92.6%), 다음으로 인천(92.5%), 강원(89.7%), 대전(89.4%), 광주(85.4%)순이었다. 반면 충북(66.1%), 대구(64.7%), 제주(62.5%)는 고용량 aspirin요법을 많이 사용한 지역으로 나타났다(Fig. 2).

KD 합병증 발생률

KD 진단 후 30일 이내에 38명의 환자(1.4%), 60일 이내에 65명의 환자(2.4%)에게서 합병증이 발생하였다. 가장 많이 발생한 합병증은 CAA로 30일 이내 12건, 60일 이내에 22건이 발생하였고 그 다음으로 심혈관후유증이 각 11건, 16건 발생하였다. 30일 이내와 60일 이내 모두 여아보다는 남아에게서, 나이가 증가할수록 합병증 발생률이 증가하는 경향성을 보였으나 통계적으로 유의미하지는 않았다(Table 2).

Aspirin 용량별 합병증 예방효과

IVIG와 함께 고용량 aspirin을 투여받은 환자 1,435명, 중간용량 aspirin을 투여받은 환자 653명을 별도로 추출하였다(Table 3). 중간용량 aspirin군의 남아가 61.9%로 고용량군의 58.3%보다 높고, 평균연령은 2.28세로 고용량군의 2.44세보다 조금 더 어렸지만 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 진료 받은 병원급수는 고용량군이 상급종합병원에서의 진료비율(48.9%)이 중간용량군(45.6%)보다 높았지만 통계적 차이가 없었다. 30일 이내 합병증은 중간용량 aspirin군이 1.8%, 고용

량 aspirin군이 0.9%로 발생했고($p=0.252$), 60일 이내에는 각각 2.7%, 1.5% 발생해서 고용량군의 합병증 발생률이 낮았으나 통계적 의미는 없었다($p=0.073$).

고찰 및 결론

본 연구에서 급성 KD 치료를 위한 IVIG 투약율이 95.4%로 나타났는데 이는 상급 또는 종합병원을 대상으로 한 국내의 연구결과와 유사하였다.^{4,5,22} 미국에서는 고용량 aspirin요법을, 일본과 서유럽에서는 중간용량 aspirin요법을 주로 사용하고 있지만, 레이중후군, 빈혈, 호산구증가증 등의 aspirin의 부작용으로 인해 KD 치료 사용에의 이점이 없다는 견해도²⁵) 있으며, 그 효용에 대해 아직도 의견이 분분하다.²⁶) 그럼에도 aspirin요법은 혈액검사상 염증관련 수치를 빨리 감소시키고, 재원기간을 짧게 하는 등의 이점이 있어 급성기 KD치료를 위해 IVIG와 병용투여하는 것이 권장되고 있다.²⁷) 본 연구에서 급성기 aspirin요법은 고용량 투여군이 25.0%, 중간용량 투여군은 57.1%를 차지했다.

연도별 aspirin 사용 추세를 보면 aspirin을 전혀 사용하지 않는 군은 점차 줄어들고, 중간용량 aspirin요법을 사용하는 비율이 점점 늘어나는 것을 볼 수 있었다(Table 1). 급성기 aspirin 사용은 지역별로 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(Fig. 2). 고용량 aspirin요법을 중간용량 aspirin요법보다 더 많이 사용한 지역은 제주, 대구, 충북지역으로 나타났다.

본 연구에서 steroid의 사용량이 2013년 이후 상승한 것으로 나타났는데, 이것은 1차 불응환자수가 증가했다고 해석하기 보다는, RAISE 연구결과를 반영하여 불응예측점수가 높은 환자에게 1차 약물투여시 steroid를 IVIG와 병용투여하도록

Table 3. Comparison between high-dose aspirin group and low-dose-aspirin group.

		"IVIg + moderate-dose aspirin"		"IVIg + high-dose aspirin"		p-value
total, n(%)		1,435	(68.7)	653	(31.3)	
Sex	Male	888	(61.9)	381	(58.3)	0.125
	Female	547	(38.1)	272	(41.7)	
Age		2.28 ± 1.59		2.44 ± 1.67		0.035
Length of hospital stay (days)		6.41 ± 2.33		6.11 ± 2.45		<0.001
Insurance type	NHI	1,422	(99.1)	651	(99.7)	0.168
	MedAid	13	(0.9)	2	(0.3)	
Year	2010	210	(68.0)	99	(32.0)	0.001
	2011	221	(64.2)	123	(35.8)	
	2012	209	(62.4)	126	(37.6)	
	2013	271	(68.8)	123	(31.2)	
	2014	254	(76.0)	80	(24.0)	
	2015	270	(72.6)	102	(27.4)	
Level of institution	Tertiary	654	(45.6)	319	(48.9)	0.149
	Secondary	571	(39.8)	235	(36.0)	
	Primary	92	(6.4)	34	(5.2)	
	Others	118	(8.2)	65	(10.0)	
Region of healthcare facility	Seoul/Incheon	419	(29.2)	204	(31.2)	<0.001
	Gangwon/Gyeonggi	418	(29.1)	173	(26.5)	
	Busan/Ulsan/Gyeongnam	240	(16.7)	50	(7.7)	
	Daejeon/Chungchong	141	(9.8)	73	(11.2)	
	Daegu/Gyeongbuk	78	(5.4)	110	(16.8)	
	Jeolla/Jeju	139	(9.7)	43	(6.6)	
Steroid use	Yes	239	(16.7)	95	(14.5)	0.223
Methotrexate use	Yes	2	(0.1)	3	(0.5)	0.180
Cardiac Complications at 30 days	Overall	24	(1.8)	5	(0.9)	0.252
	Coronary artery aneurysm	11	(0.8)	1	(0.2)	
	Valvular lesion	1	(0.1)	1	(0.2)	
	Coronary stenosis	4	(0.3)	0	(0)	
	Cardiac sequelae	8	(0.6)	3	(0.5)	
Cardiac Complications at 60 days	Overall	38	(2.7)	9	(1.5)	0.073
	Coronary artery aneurysm	20	(1.4)	2	(0.3)	
	Valvular lesion	1	(0.1)	1	(0.2)	
	Coronary stenosis	4	(0.3)	3	(0.5)	
	Cardiac sequelae	13	(0.9)	3	(0.5)	

IVIg, intravenous immunoglobulin; NHI, National Health Insurance; MedAid, Medical Aid

권고한 2014년도 JSPCCS 진료지침의 영향으로 생각된다. 그 외 불응시 여러가지 약물이 추천되고 있으나, 본 연구에서는 methotrexate의 사용만 관찰되었다. 기존연구에 의하면 infliximab도 많이 사용되었다고 보고되었으나 비급여약물로 본 연구에서는 사용을 확인할 수 없었다.

KD 발병일을 기준(index date)으로 30일, 60일 이내 관련 합병증 발생률은 각 1.4%와 2.4%로 확인되었다(Table 2). 합병

증을 종류별로 보면 선행연구에서 가장 다빈도로 발생한 관상동맥확장증이 본 연구 결과에 나오지 않았는데, 상응하는 적절한 KCD-6 코드가 없어 합병증 발생현황을 파악할 수 없었다. 관상동맥류의 경우, 본 연구의 전국 발생률은 1.0%로, 국내 대학병원들의 후향적 설문조사로 통계를 본 선행 연구들의 결과인 1.7%에 비해 적게 발생한 것으로 조사되었는데 선행연구의 추적 조사기간이 문헌에 정확히 제시되지 않았지만 본

연구의 관찰기간인 60일 보다 길어서 발생률이 높았거나, 대학병원에서는 환자의 중증도가 상대적으로 높아 발생률이 높았던 것으로 추측된다. 30일 및 60일 합병증 발생률 모두 여아 보다는 남아에게서 더 높은 것으로 조사되었으나 통계적으로 무의미하였다. 연령의 경우 5세 미만의 경우 연령이 증가할수록 30일 합병증 발생률이 증가하는 양상을 보였다 ($p=0.036$). 통계적으로 유의미하지는 않았으나 IVIG를 투여한 군에서 투여하지 않은 군보다 합병증 발생률이 더 높은 것은 IVIG를 투여할 필요가 없는 경증 또는 회복기의 환자여서라고 추측해 볼 수 있다.

본 연구에서는 IVIG + 고용량 aspirin 사용군($n=653$)과 IVIG + 중간용량 aspirin 사용군($n=1,435$)의 합병증 발생률을 보면 30일에는 각각 0.9%, 1.8% ($p=0.252$), 60일에는 각각 1.5%, 2.7% ($p=0.073$)로 고용량 aspirin 사용군에서 합병증 발생률이 낮은 것으로 분석되었으나 통계적으로 유의미하지 않았다.

Terai 등은 고용량 aspirin 사용군이 중간용량 aspirin 사용군에 비해 30일, 60일의 관상동맥류 발생률에 유의미한 차이가 없다는 메타분석 결과를 발표하였는데,¹⁰⁾ 이들의 연구에서 급성기, 아급성기, 완화기의 평가 시점이 중간용량 aspirin 사용군($n=868$)의 경우, 15, 30, 60일이었고, 고용량 aspirin 사용군($n=761$)의 경우, 2주, 3주, 7-8주로 각각 달랐다. 또한 보정을 했지만 IVIG 용량과 IVIG 적용방식(1회 적용법 또는 분할 적용법)도 각각 달랐으며, 무엇보다 인종적 차이가 있는 질환인데도 그것에 대한 보정이 없었다. 본 연구에서도 두 aspirin 사용군의 나이, 재원일수 등의 합병증 발생률과 관련있는 요인들이 유의미하게 달랐기 때문에 합병증의 결과가 전적으로 급성기 aspirin 용량의 차이로 기인한 것인지 전술한 요인들 차이에 영향을 받은 것인지에 대해서는 파악하기 어려우며 이에 대한 추가적이고 지속적인 연구가 필요하다.

감사의 말씀

본 연구는 건강보험심사평가원의 환자표본자료(HIRA-PPS-2010-0072, HIRA-PPS-2011-0079, HIRA-PPS-2012-0069, HIRA-PPS-2013-0073, HIRA-PPS-2014-0060, HIRA-PPS-2015-0050)를 활용하였으며, 연구의 결과는 보건복지부 및 건강보험심사평가원과 무관합니다.

참고문헌

1. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79-85.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, *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. *Circulation* 2004;110:2747-71.
3. Abe J, Ebata R, Jibiki T, *et al.* Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels predict treatment failure in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1008-13.e8.
4. Park YW, Han JW, Hong YM, *et al.* Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int* 2011;53:36-9.
5. Kim GB, Park S, Eun LY, *et al.* Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012-2014. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:482-5.
6. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric C, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki D. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int* 2014;56:135-58.
7. Zhou C, Huang M, Xie L, Shen J, Xiao T, Wang R. IVIG inhibits TNF-alpha-induced MMP9 expression and activity in monocytes by suppressing NF-kappaB and P38 MAPK activation. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:15879-86.
8. Matsuda A, Morita H, Unno H, *et al.* Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF-alpha-activated human coronary artery endothelial cells. *Eur J Immunol* 2012;42:2121-31.
9. Durongpitsitkul K, Gururaj VJ. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A meta-analysis on the efficacy. *Pediatrics* 1995;96:1057.
10. 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.
11. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, *et al.* Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-e99.
12. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
13. Kobayashi T, Saji T, Otani T, *et al.* Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-20.
14. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, *et al.* Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-12.
15. Egami K, Muta H, Ishii M, *et al.* Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237-40.
16. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki 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.
17. Sundel RP, Burns JC, Baker A, *et al.* Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;123:657-9.
18. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, *et al.* Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004;31:808-10.
19. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, *et al.* Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2012;161:506-12.e1.
20. Akagi T, Kato H, Inoue O, *et al.* Salicylate treatment in Kawasaki disease: high dose or low dose? *Eur J Pediatr* 1991;150:642-6.
21. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician* 2015;91:365-71.

22. Park YW, Park IS, Kim CH, *et al.* Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea, 1997-1999: comparison with previous studies during 1991-1996. *J Korean Med Sci* 2002;17:453-6.

23. Park YW, Han JW, Park IS, *et al.* Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Korea, 2000-2002. *Pediatr Int* 2005;47:382-7.

24. Ha S, Seo GH, Kim KY, *et al.* Epidemiologic Study on Kawasaki Disease in Korea, 2007-2014: Based on Health Insurance Review & Assessment Service Claims. *J Korean Med Sci* 2016;31:1445-9.

25. Kuo HC, Lo MH, Hsieh KS, *et al.* High-Dose Aspirin is Associated with Anemia and Does Not Confer Benefit to Disease Outcomes in Kawasaki Disease. *PLoS One* 2015;10:e0144603.

26. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, *et al.* Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:Cd004175.

27. Hamada H. Aspirin treatment for patients with Kawasaki disease. *Nihon Rinsho* 2014;72:1612-6.

Appendix 1. Diseases and KCD-6 code.

Diseases		KCD-6 code
Mucocutaneous Lymph-node Syndrome		M30.0
Coronary Artery Aneurysm		I25.4
Coronary stenosis	Anginal syndrome	I20.9
	Atherosclerosis of arteries of extremities unspecified	I70.29
	Atrial fibrillation and flutter	I48
	Coronary(artery) sclerosis	I25.1
	Coronary thrombosis not resulting in myocardial infarction	I24.0
	Thromboangiitis obliterans [Buerger]	I73.1
	Unstable angina	I20.0
Cardiovascular Sequelae	Acute myocarditis, unspecified	I40.9
	Cardiovascular disease, unspecified	I51.6
	Disease of pericardium, unspecified	I45.1
	Heart disease, unspecified	I51.9
	Heart failure, unspecified	I50.9
	Myocarditis NOS	I51.4
	Other and unspecified right bundle-branch block	I31.9
	Other forms of acute pericarditis	I30.8
	Other specified heart block	I45.5
	Pericardial effusion (noninflammatory)	I31.3
Valvular lesion	Supraventricular tachycardia	I47.1
	Spasm of artery	I73.9
	Ventricular premature depolarization	I49.3
	Tricuspid insufficiency	I07.1
	Mitral(valve) insufficiency	I34.0

Appendix 2. Drug and ingredient code.

Drug	Drug code
Aspirin	111001AC, 111001AT, 111002AT, 111003AC, 111003AT, 110701AT, 110702T, 110801AT, 110802AT
IVIG	169901BI, 169902BI, 169903BI, 169904BI
Methotrexate	192101AT
Methyl-prednisolone	193601BI, 193603BI, 193604BI
Prednisolone	217001AT, 217003AS, 217004AS
Prednisolone Na succinate	217302BI