

가와사키병의 치료에서 감마글로불린 및 아스피린의 적정 용량에 관한 연구

인하대학교 의과대학 소아과학교실

한승백 · 최중운 · 김순기 · 정세우 · 김정규 · 손병관

〈한글 요약〉

목적 : 가와사키병의 치료에서 체중 kg당 1g의 감마글로불린과 50mg의 아스피린을 투여하는 중용량 병용요법의 치료 효과를 알아보려고 이 연구를 수행하였다.

방법 : 1993년 6월부터 1994년 5월까지 만 1년간 인하병원 소아과에 입원하여 감마글로불린 1g/kg과 아스피린 50mg/kg/day으로 치료받은 29명의 가와사키병 환자들의 치료 결과를 분석하였으며, 이를 43차 추계학회에서 저자들이 발표했던 연구에서의 두 군[감마글로불린 2g/kg과 아스피린 50mg/kg/day 투여군(A군) 및 감마글로불린 2g/kg과 아스피린 100mg/kg/day 투여군(B군)]의 결과들과 비교해 보았다(당시 A군과 B군은 비슷한 치료 결과를 보였음).

결 과 :

1) 29명의 환자 중 25명(C군)은 감마글로불린 1g/kg을 1회만 투여하였고, 나머지 4명(D군)은 계속되는 고열로 인하여 감마글로불린 1g/kg을 1회 더 투여하였다.

2) C군의 연령 및 성별 분포, 치료전 발열기간, 아스피린의 투여기간 등은 A군 및 B군과 비교하여 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

3) C군의 입원 당시의 혈액검사에서 적혈구침강속도만이 A군 및 B군에 비해 유의하게 낮았으며 (35.1 ± 19.8 vs 55.5 ± 5.95 & 50.2 ± 11.4 mm/hr; 각각 $p<0.01$), 다른 검사결과들의 비교에서는 모두 유의한 차이가 없었다.

4) C군의 치료시작 후의 발열기간은 평균 1.32 ± 1.07 일로서 A군(2.65 ± 3.28 일) 및 B군(1.74 ± 1.52 일)과 비교하여 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

5) C군의 추적 혈액검사서 발병 3주째의 혈색소치가 A군에 비해 유의하게 높았고(11.1 ± 0.98 vs 10.1 ± 1.24 g/dl; $p<0.05$), 발병 2주째의 혈소판수는 A군에 비해 유의하게 낮았으며 ($59.4\pm 18.0\times 10^4$ vs $73.6\pm 19.0\times 10^4/\mu\text{l}$; $p<0.05$), 발병 2주 및 3주째의 적혈구침강속도가 A군에 비해 유의하게 낮았다 (43.3 ± 14.7 vs 54.0 ± 9.16 & 31.9 ± 19.0 vs 47.7 ± 13.0 mm/hr; 각각 $p<0.05$). 그러나 다른 검사결과들의 비교에서는 유의한 차이가 없었다.

6) 심초음파검사는 발병 2주 및 4주 후에 시행하였다. C군에서 관상동맥의 확장이 첫번째 검사에서는 25명 중 4명(16%)에서, 두번째 검사에서는 23명 중 2명(8.7%)에서 관찰되었는데 A군(40%와 25%) 및 B군(31.6%와 10.5%)과 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다(각각 $p>0.05$). 그후의 추적검사에서도 C군 중 1명(1/23; 4.3%)에서만 관상동맥류가 관찰되어 A군(1/18; 5.5%) 및 B군(1/19; 5.2%)과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 거대동맥류는 어느 군에

접수일자 : 1995년 9월 26일

승인일자 : 1995년 11월 29일

* 본 논문의 요지는 제44차 대한소아과학회 추계 학술대회(1994년 10월 21-22일, 서울)와 제11차 아시아-태평양 심장학회(1995년 9월 17-22일, 인도네시아 발리)에서 발표되었음.

* 본 연구는 1994년도 인하대학교 연구비 지원에 의해 수행되었음.

서도 관찰되지 않았다.

7) 나머지 4명의 환자들(D군)은 첫번째 감마글로불린(1g/kg) 투여 후에도 고열이 48시간 이상 지속되어 감마글로불린 1g/kg을 한번 더 투여하였으며, 두번째 투여 후에는 1 내지 7일 이내에 발열이 소실되었다. 이들에서의 심초음파검사 결과 첫번째 검사에서 1명, 두번째 검사에서 2명에서 경한 관상동맥 확장의 소견이 보였으나, 추적 검사에서는 관상동맥류가 관찰되지 않았다.

결론: 대부분의 가와사키병 환자에서 감마글로불린 1g/kg과 아스피린 50mg/kg/day을 투여하는 중용량 병용요법으로도 고용량 요법과 같은 치료 효과 및 관상동맥류의 예방효과를 거둘 수 있을 것으로 여겨지며, 감마글로불린 1g/kg을 투여한 후에도 고열이 48시간 이상 지속되면 감마글로불린 1g/kg을 한번 더 투여하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

서 론

가와사키병은 1967년 일본의 가와사키¹⁾가 처음 학계에 보고한 급성 열성 발진성 질환으로서, 아직 그 원인이 밝혀지지 않고 있다. 역학적으로는 영아 및 어린 소아에서 주로 발병하고, 전세계에 걸쳐 발생하지만 한국과 일본같은 동아시아 지역에서 더 많이 발생한다. 병리학적으로는 여러 장기를 침범하여 중간 크기 및 작은 동맥에 염증성 변화를 일으키는 전신성 혈관염 증후군(systemic vasculitis syndrome)의 한 형태이다^{2, 3)}. 다른 장기의 염증성 병변들은 후유증을 남기지 않고 자연 치유되지만, 심혈관계에 생긴 병변들(심근염, 판막염, 심외막염, 관상동맥염, 관상동맥류 및 기타 동맥류)은 사망의 원인이 되거나 중요한 후유증을 남길 수가 있다⁴⁾.

가와사키병에 대한 급성기 치료는 발열과 같은 급성기 증상을 소실시키고 심혈관계 합병증을 최소화시키는 것이 목적이다. 현재로서는 정맥내 감마글로불린(intravenous gamma globulin; IVGG)과 경구용 아스피린(ASA)의 병용요법이 가장 효과적인 방법으로 추천되고 있는데, 두 약제의 투여 방법 및 용량에 관하여는 이견이 있어왔다. ASA의 경우 100mg/kg/day을 투여하는 고용량 요법과 30 내지 50mg/kg/day을 투여하는 중용량 요법이 있는데, 저자들이 1992년 6월부터 1993년 5월까지 1년간 IVGG 2g/kg을 같이 투여했던 39명의 환자를 두 군(ASA 50mg/kg 및 100mg/kg 투여군)으로 나누어 치료했던 결과 두 용량간에 치료효과의 차이가 없어서 중용량 요법이 유효하면서도 더 안전한 치료법일 것이라는 결론을 제시한 바 있다⁵⁾.

IVGG은 처음에는 400mg/kg/day을 3 내지 5일간 투여하는 방법이 추천되다가, 대량의 IVGG을 한번에 투여하는 것이 발열을 빨리 떨어뜨리고 정맥주사 기간과 입원 기간을 단축시킬 수 있는 이점이 있으며 관상동맥 병변의 예방에도 좋은 효과가 있다는 보고들⁶⁻⁹⁾이 있는 이후에는 2g/kg을 1회 투여하는 방법이 널리 쓰이고 있다. 그런데 IVGG는 보험약가가 1g 당 1만 6천원 정도로 값이 비싸므로 투여량을 줄일 수 있으면 상당한 치료비 절감 혜택을 볼 수 있다. 그외에 IVGG을 통해서 병원체가 전염될 잠재적인 가능성이 있으며, IVGG 투여 후에 약독화 생백신 접종에 의한 면역력 획득의 실패¹⁰⁾같은 면역반응의 이상이 올 수 있는 단점도 있고, 대량의 IVGG 투여 후에 용혈, 범발성 혈관내 응고증 및 혈청병이 발생했다는 보고¹¹⁾도 있어 IVGG를 대량(2g/kg 이상) 투여할 때에는 주의가 필요하다. 이에 저자들은 가와사키병 환자에서 ASA 50mg/kg/day과 함께 IVGG를 1g/kg의 중용량으로 투여했을 때에 2g/kg의 고용량 요법과 비교하여 치료효과에 있어 차이가 있는지를 알아보기 위하여 전향적 임상 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1993년 6월1일부터 1994년 5월 31일까지 인하병원 소아과에 가와사키병으로 입원하였던 환자들 중에서 진단 직후 IVGG 1g/kg을 1회 정주하고 ASA 50mg/kg/day을 경구투여하였던 29명을 대상으로 하였다. 가와사키병의 진단은 일본의 Kawasaki Disease Research Committee와 미국의 Centers for Disease Control에서 제시한 진단기준^{12, 13)}에 의하였

고, 발열이 시작된 날을 제 1 병일(day of illness)로 간주하였다. IVGG는 1g/kg을 12시간 이내에 정주하였는데, 1차 투여한 후 48시간 이내에 38.5°C 이상의 고열이 내리지 않으면 IVGG 1g/kg을 1회 더 투여하였다. ASA는 입원 당일부터 50mg/kg/day을 3 내지 4회로 나누어 투여하였으며, 열이 없는 상태가 3일 이상 지속되고 급성기 염증반응 검사(말초혈액 백혈구수 및 C-반응성 단백 농도)상 유의한 호전이 있으면 5mg/kg/day으로 감량하여 혈소판 증다증과 관상동맥 병변이 모두 사라질 때까지 하루 1회씩 투여하였다.

혈액검사는 입원 당시에 시행하였으며 그후 약 1주간격으로 2번 더 검사하였다. 심전도 및 심초음파검사는 발병 2주 및 4주째에 실시하였고 이상 소견이 관찰된 경우에는 그 후 약 1 내지 3개월 간격으로 재검사를 하였다. 심초음파검사는 양와위(supine position) 혹은 좌측 반측와위(left semi-decubitus position)의 자세로 좌흉골연 단축상(parasternal short-axis view)에서 좌.우관상동맥의 근위부를 관찰하였으며, 관상동맥의 직경은 관상동맥이 가장 크고 뚜렷이 보이는 정지 화면상에서 내경(internal diameter)으로 측정하였다. 관상동맥 확장의 기준은 3세 미만에서는 좌측 주관상동맥(left main coronary artery)의 직경이 3.0mm 이상일 때, 좌전하행동맥(left anterior descending artery), 좌회선동맥(left circumflex artery), 우관상동맥(right coronary artery)의 직경이 각각 2.5mm 이상일 때로 하였고, 3세 이상에서는 좌측 주관상동맥의 직경이 3.5mm 이상, 나머지 관상동맥들의 직경이 각각 3.0mm 이상일 때로 하였다¹⁴⁾. 관상동맥의 일부 분절이 포낭형(saccular) 혹은 방추형(fusiform)으로 확장되어 있으면 관상동맥류로 정의하였다.

치료 결과의 평가로는 치료 시작 후 발열의 지속기간, 혈색소치, 백혈구 및 혈소판수, 적혈구침강속도(ESR), C-반응성 단백 농도(CRP), 간효소치(SGOT & SGPT), 심전도 소견, 심초음파검사상 관상동맥 병변의 유무 등을 조사하였다. IVGG 1g/kg을 한번 투여한 환자들을 C군으로, 두번 투여한 환자들을 D군으로 정의하여 이들의 치료 결과를 저자들이 이전에 IVGG 2g/kg으로 치료하였던 연구⁵⁾에서의 대상 환자였던 A군 및 B군의 치료 결과들과 비교하였다. 당시

에 A군 환자 20명은 IVGG 2g/kg과 ASA 50mg/kg/day으로 치료하였고 B군 환자 19명은 IVGG 2g/kg과 ASA 100mg/kg/day으로 치료하였다. 통계적 처리는 성별 분포와 관상동맥 병변을 보이는 환자들의 분율의 비교에는 χ^2 분포에 의한 분석을 이용하였고 CRP의 비교에는 Mann-Whitney *U* test를 이용하였으며, 나머지 모든 수치들의 비교에는 unpaired *t*-test를 적용하였다. 모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계적 유의수준은 *p*-value 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 감마글로불린(IVGG)의 투여 용량

총 29명의 환자들에게 IVGG 1g/kg을 1회 투여하여 25명(86.2%)에서는 48시간 이내에 고열이 사라졌고(C군), 나머지 4명(13.8%)에서는 IVGG 투여 후 48시간 이내에 고열이 내리지 않아 IVGG 1g/kg을 1번 더 투여하였으며 두번째 IVGG 투여 후에는 발열이 1 내지 7일 이내에 소실되었다(D군).

2. 성별 및 연령 분포

C군의 성별 분포는 남아 19명과 여아 6명으로 A군(남아 14명, 여아 6명) 및 B군(남아 12명, 여아 7명)과 비교하여 유의한 차이가 없었다. C군의 연령 분포는 4개월에서 8년 7개월 사이였고 평균은 31.9±25.4개월로서 A군(35.0±28.9개월) 및 B군(28.6±16.8개월)과 비교하여 유의한 차이가 없었다.(각각 *p*>0.05)

3. 입원 당시의 혈액검사 소견

C군의 입원 당시 혈액검사 소견 중에서 ESR만이 A군 및 B군에 비해 유의하게 낮았었고, 다른 검사 소견들은 A군 및 B군과 비교하여 유의한 차이가 없었다(Table 1).

4. 치료 전·후의 발열 기간

C군의 치료전 발열 기간은 평균 5.44±2.16일로서 A군(6.05±1.73일) 및 B군(5.63±1.61일)과 비교하여 유의한 차이가 없었다(각각 *p*>0.05). C군에서 치료 시작 후 발열의 지속기간은 1일에서 5일까지로서 평

Table 1. Laboratory Data on Admission

| | Group A | Group B | Group C | p-value |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Hemoglobin(g/dL) | 10.5±1.28 | 10.8±0.94 | 11.2±1.24 | NS |
| WBC($\times 10^3/\mu\ell$) | 18.5±9.06 | 17.4±8.78 | 16.2±7.93 | NS |
| Platelet($\times 10^4/\mu\ell$) | 43.3±14.1 | 41.0±11.8 | 39.1±14.3 | NS |
| ESR(mm/hr) | 55.5±5.96 | 50.2±11.4 | 35.1±19.8 | <0.01(A, B) |
| CRP(+) | 4.35±1.23 | 3.79±1.13 | 3.40±1.71 | NS |
| SGOT(IU/L) | 35.9±13.4 | 50.6±10.7 | 66.2± 124 | NS |
| SGPT(IU/L) | 75.1±15.6 | 72.2±17.8 | 89.4± 167 | NS |

NS; not significant

values; Mean±S.D.

Table 2. Changes in Laboratory Findings after Treatment

| | Week | Group A(n) | Group B(n) | Group C(n) | p-value |
|---------------------------------------|------|---------------|---------------|---------------|----------|
| Hemoglobin (g/dL) | 2nd | 10.1±1.24(20) | 10.7±0.94(19) | 10.9±1.40(25) | NS |
| | 3rd | 10.1±1.24(15) | 11.1±0.92(14) | 11.1±0.98(16) | <0.05(A) |
| WBC ($\times 10^3/\mu\ell$) | 2nd | 10.9±3.90(20) | 11.1±3.70(19) | 11.1±3.24(25) | NS |
| | 3rd | 9.30±3.77(15) | 9.50±2.12(14) | 9.86±3.65(16) | NS |
| Platelet ($\times 10^4/\mu\ell$) | 2nd | 73.6±19.0(20) | 68.8±25.4(19) | 59.4±18.0(25) | <0.05(A) |
| | 3rd | 64.3±17.0(15) | 61.8±20.8(14) | 53.6±20.0(16) | NS |
| ESR(mm/hr) | 2nd | 54.0±9.16(20) | 46.6±15.1(19) | 43.3±14.7(25) | <0.05(A) |
| | 3rd | 47.7±13.0(14) | 37.1±13.6(14) | 31.9±19.0(14) | <0.05(A) |
| CRP(+) | 2nd | 2.00±1.03(16) | 1.82±1.29(17) | 1.68±1.38(25) | NS |
| SGOT(IU/L) | 2nd | 32.7±18.7(7) | 28.0±8.20(10) | 28.3±7.72(15) | NS |
| SGPT(IU/L) | 2nd | 41.9±25.3(7) | 24.3±18.4(10) | 26.8±12.5(15) | NS |

NS; not significant

values; Mean±S.D.

군은 1.32±1.07일이었으며, A군(2.65±3.28일) 및 B군(1.74±1.52일)과 비교하여 유의한 차이가 없었다(각각 p>0.05).

5. ASA의 투여 기간

초기 용량으로 ASA를 투여한 기간은 C군에서 평균 9.08±3.35일로서 A군(10.1±2.77일) 및 B군(10.6±3.37일)과 비교하여 유의한 차이가 없었다(각각 p>0.05).

6. 치료 시작 후의 혈액검사 소견의 변화

C군의 추적 혈액검사 소견 중에서 발병 3주째의 혈색소치, 발병 2주째의 혈소판수, 그리고 발병 2주 및 3주째의 ESR이 각각 A군과 비교하여 유의한 차이가 있었고 B군과는 차이가 없었으며, 다른 검사 소견들의 비교에서는 모두 유의한 차이가 없었다(Table 2).

7. 심전도 및 심초음파검사 소견

C군에서 발병 2주 및 4주말 경에 시행한 심전도검사상 불완전 우각블록이 2명에서 관찰되었고 나머지 환자들에서는 모두 정상 소견을 보였다.

심초음파검사는 발병 2주 및 4주말 경에 시행하였다. C군에서 관상동맥의 확장이 첫번째 검사에서 25명 중 4명(16%), 두번째 검사에서 23명 중 2명(8.7%; 2명은 추적관찰에서 탈락)에서 관찰되었는데, A군(8/20; 40%와 5/20; 25%) 및 B군(6/19; 31.6%와 2/19; 10.5%)과 비교하여 유의한 차이가 없었다(각각 p>0.05). 그 후의 추적 검사에서 관상동맥의 확장이 있던 C군 환자 중 1명은 호전되었고 1명(1/23; 4.3%)에서 관상동맥류가 관찰되어 A군(1/18; 5.5%) 및 B군(1/19; 5.2%)과 비교하여 역시 차이가 없었다(각각 p>0.05). 그리고 거대 동맥류는 어느 환자에서도 관찰되지 않았다. 4명의 D군 환자 중에서는 첫번

째 검사에서 1명(25%), 두번째 검사에서 2명(50%)에서 경한 관상동맥의 확장이 관찰되었으나 추적 검사에서는 관상동맥류가 관찰되지 않았다.

고 찰

가와사키병에서 나타날 수 있는 심혈관계 합병증으로는 급성기에 올 수 있는 심근염, 심외막염, 판막염, 심부정맥 등이 있으며, 급성기에서부터 회복기에 걸쳐서 나타나는 관상동맥의 병변이 있다. 관상동맥의 병변으로는 동맥염에 의한 관상동맥의 초기 확장, 관상동맥류, 관상동맥 협착 등이 올 수 있다. 이들 심혈관계 합병증 중에서 관상동맥 병변이 빈도가 높고 장기적으로 환자의 예후에 중요한 영향을 미치며, 또한 가와사키병 환자에서 주 사망원인이 되므로 특별히 주의할 요하게 된다.

관상동맥의 병변은 시간에 따라 변화하는데, 초기(급성기 및 아급성기)에는 관상동맥염에 의해 관상동맥의 확장 소견이 보이다가 그후 관상동맥류로 진행하거나 혹은 자연히 소실된다. 관상동맥류는 대개 발병 후 10일 내지 14일 지나서 나타나기 시작하는데²⁾, 그 발생빈도는 보고자에 따라 10-40%로 다양하게 보고되고 있다^{3, 4, 15)}. 관상동맥류가 형성된 경우라도 장기간 추적관찰을 하면 많은 환자에서 동맥류가 퇴행하는 것을 관찰할 수가 있다¹⁶⁾. 그러나 직경 8mm 이상의 거대 동맥류인 경우는 퇴행하지 않으며, 관상동맥류가 계속 남아 있으면 동맥류내에서의 혈전 형성이나 관상동맥류의 앞뒤에서 발생한 협착에 의하여 심근허혈 및 심근경색증과 같은 치명적인 합병증을 초래할 수 있다¹⁶⁾. 실제로 치료 받지 않은 가와사키병 환자의 5% 정도에서 거대 관상동맥류가 발생하고 이들의 약 반수에서 관상동맥의 폐색이나 협착이 초래될 것으로 추정된다고 한다¹⁷⁾. 그리고 가와사키병을 앓은 후에 관상동맥류는 소실되었다 하더라도 나중에 조기 관상동맥경화증(premature coronary atherosclerosis)이 올 수 있다는 가설이 제시되어 이에 대한 장기적인 추적관찰도 필요한 실정이다¹⁸⁻²⁰⁾.

가와사키병의 치료는 급성기의 염증반응을 완화시키고 심혈관계 합병증을 줄이는 것이 목적이다. 가와사키병의 치료법으로서의 아스피린(ASA)의 사용은 1978년 Jacobs 등²¹⁾에 의해 처음으로 발표되었는데,

발열 등 증상의 빠른 소실과 관상동맥류의 빈도를 낮추는데 효과가 있다는 것이 확인되었다. ASA의 용량은 처음에는 100mg/kg/day의 고용량 요법이 추천되었으나 이후 30-50mg/kg/day의 중용량 요법도 효과가 있는 것으로 보고되었다^{22, 23)}. 저자들이 92년 6월부터 93년 5월까지 정맥내 감마글로불린(IVGG) 2g/kg을 같이 투여했던 환자들을 대상으로 시행하였던 무작위 임상시험(randomized controlled clinical study)에서도 ASA 50mg/kg/day으로 100mg/kg/day과 동일한 치료 효과를 볼 수 있는 것으로 밝혀져 중용량 ASA를 효과적이고 안전한 치료법으로 추천한 바 있다⁵⁾.

IVGG은 1983년 Furusho 등^{24, 25)}에 의해 가와사키병의 치료에 효과가 있다는 것이 처음 발표된 이후 ASA와 함께 급성기 치료법으로 사용되어왔으며, ASA와 함께 투여했을 때에 ASA 단독 투여시 보다 관상동맥 합병증의 예방에 더 나은 효과가 있음이 여러 임상연구들에서 보고되었다^{15, 24-29)}. 가와사키병의 원인 및 발병기전이 아직 밝혀지지 않은 상태에서 IVGG가 가와사키병에서 효과를 나타내는 기전도 아직 규명되어 있지는 않다. 현재까지 추측되는 기전으로는, ①가와사키병을 일으키는 미확인 항원이나 독소의 중화, ②immunoglobulin G(Ig G)의 Fc-portion에 의해 면역복합체의 혈관세포에 대한 작용의 차단, ③고농도 Ig G에 의한 음성 되먹임 기전으로 항체 생성의 억제, ④수용성 면역복합체의 감소, ⑤혈관벽에 대한 혈소판 부착 및 혈전 형성의 억제 등의 가설들이 제시되고 있다^{24, 25)}.

IVGG의 투여법으로 처음에는 400mg/kg/day을 3내지 5일간 연속하여 투여하는 방법이 쓰이다가, 다량(1 내지 2g/kg)의 IVGG을 1회 주사하는 것이 급성기 증상 및 염증반응을 빨리 정상화시키고 정맥주사 기간과 입원 기간을 단축시킬 수 있는 이점이 있으며 관상동맥류의 예방에도 좋은 효과가 있다는 보고들⁶⁻⁹⁾이 있는 이후에는 2g/kg을 1회 투여하는 방법이 널리 추천되고 있다^{3, 17, 30)}. 그런데 IVGG는 간염이나 AIDS 바이러스같은 병원체를 옮길 가능성이 잠재적으로 있으며, 다량의 IVGG 투여 후 2-3개월 이내에는 약독화 생백신 접종에 의해 면역력이 생기지 않는 단점도 있고¹⁰⁾, 과다한 양의 IVGG(2g/kg씩 3번)를 투여 한 후에 적혈구 항체에 의한 용혈, 범발성 혈관

내 응고증 및 혈청병이 발생했다는 증례보고¹¹⁾도 있어 IVGG를 대량(2g/kg 이상) 투여할 때에는 특별한 주의가 필요하다고 생각된다. 더구나 IVGG는 값이 비싸므로 투여량을 줄일 수 있다면 치료비도 절감되는 동시에, 위에서 언급한 부작용들도 어느 정도 피할 수 있을 것으로 여겨진다.

이러한 문제들을 해결하기 위하여 관상동맥류가 생기기 쉬운 고위험 환자들을 선별하여 그들에게만 IVGG를 투여하고자 하는 시도가 있었으나 효과적이지는 못하였다³¹⁾. 다른 한편으로 IVGG의 1회 투여량을 정하는 문제에 있어서 여러 연구자들 간에 이견이 있었으나, 최소한 1g/kg 이상을 투여해야 효과가 있다는 쪽으로 의견이 모아지고 있다³⁰⁾. 현재는 대체적으로 IVGG 2g/kg을 투여하고 있지만, 일부 임상연구에서 IVGG 1g/kg을 정주하여 좋은 효과를 보았다는 보고가 있었으며^{6, 7)}, 본 연구에서도 ASA 50mg/kg/day과 함께 IVGG 1g/kg을 1회 정주하여 대부분의 가와사키병 환자들을 적은 비용으로 효과적으로 치료할 수 있었다. 그리고 IVGG 1g/kg 정주 후에도 고열이 48시간 이내에 내리지 않는 일부 환자들에게는 IVGG 1g/kg을 한번 더 투여하여 증상을 완화시킬 수 있었고, 이들 환자에서 관상동맥류의 빈도가 특별히 증가하지는 않았다. 따라서 대상 환자 수가 적기는 하지만 저자들이 채택한 선별적 치료법이 비용-효과(cost-effectiveness)면에서 더 유리한 것으로 생각된다.

결론적으로 아직 가와사키병의 원인과 정맥내 감마글로불린의 작용기전이 밝혀지지는 않았지만, 가와사키병의 급성기 치료로 중용량의 감마글로불린(1g/kg)과 아스피린(50mg/kg/day)을 투여하는 것이 안전하고 효과적인 치료법일 것으로 판단되며, 감마글로불린 1회 투여 후에도 고열이 48시간 이내에 내리지 않는 경우에만 선별적으로 감마글로불린을 한번 더 투여(총 2g/kg 투여)함으로써 불필요하게 대량의 감마글로불린을 사용하는 것을 피할 수 있다고 생각한다.

참 고 문 헌

1) Kawasaki T: *Acute febrile mucocutaneous syndrome - clinical observation of 50 cases.* *Jpn J Allergy* 16:178-222, 1967
 2) Naoe S, Shibuya K, Takahashi K, Wakayama M,

Masuda H, Tanaka M: *Pathological observations concerning the cardiovascular lesions in Kawasaki disease.* *Cardiol Young* 1:212-220, 1991
 3) Schaller JG: *Rheumatic Diseases of Childhood;* In Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC (Eds): *Nelson Textbook of Pediatrics.* 14th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, p 610-640
 4) Hiraishi S, Yashiro K, Oguchi K, Kusano S, Ishii K, Nakazawa K: *Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome: Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm.* *Am J Cardiol* 47:323-330, 1981
 5) 장윤정, 한승규, 김순기, 손병관, 최종운: 가와사키병 치료의 적정 아스피린 용량에 관한 연구. *소아과* 38:378-385, 1995
 6) Engle MA, Fatica NS, Bussel JB, O'Loughlin JE, Snyder MS, Lesser ML: *Clinical Trial of Single-Dose Intravenous Gamma Globulin in Acute Kawasaki Disease.* *Am J Dis Child* 143:1300-1304, 1989
 7) Barron KS, Murphy DJ, Silverman ED, Ruttenberg HD, Wright GB, Franklin W, Goldberg SJ, Higashino SM, Cox DG, Lee M: *Treatment of Kawasaki syndrome: A comparison of two dosage regimens of intravenously administered immune globulin.* *J Pediatr* 117:638-644, 1990
 8) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, Mason WH, Meissner HC, Rowley AH, Shulman ST, Reddy V, Sundel RP, Wiggins JW, Colton T, Melish ME, Rosen FS: *A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome.* *N Engl J Med* 324:1633-1639, 1991
 9) 강미구, 조은영, 김영휘, 김기수, 박영서, 박인숙, 문형남, 홍창의: 가와사키병에 대한 대량 감마글로불린 1회 정맥주사의 치료 효과. *소아과* 35:342-348, 1992
 10) Ajjan N: *Vaccination.* 1st ed, Lyon, Institut MERIEUX, 1986, p19-23
 11) Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC, Fulton DR, Berkman EM: *Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease.* *J Pediatr* 120:926-928, 1992
 12) Research Committee on Kawasaki Disease: *Re-*

- port on research concerning Kawasaki disease. Tokyo, Japan. Ministry of Health and Welfare, p48-54, 1984
- 13) Nihill MR, Feigin RD, Gruber R, Morens D: *Kawasaki Disease*. In Feigin RD, Cherry JD (Eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1987, p 2137-2165
 - 14) 최정연, 윤용수, 노정일, 최종운, 강이석: 심에코도로 측정한 정상 관상동맥의 크기. 소아과 35:1336-1342, 1992
 - 15) Chung KJ, UCSD, Jolla L, CA. for the U.S. multicenter Kawasaki study group: *Incidence and prognosis of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease*. *Circulation* 80:282, 1989
 - 16) Suzuki A, Kamiya T: *Visualization of the coronary arterial lesions in Kawasaki disease by coronary angiography*. *Cardiol Young* 1:225-233, 1991
 - 17) Gersony WM: *Kawasaki disease: Clinical overview*. *Cardiol Young* 1:192-195, 1991
 - 18) Brecker SJ, Gray HH, Oldershaw PJ: *Coronary artery aneurysms and myocardial infarction: Adult sequelae of Kawasaki disease?* *Br Heart J* 59:509-512, 1988
 - 19) Takahashi K, Tanaka K, Naoe S, Masuda H, Tanaka N: *Morphological aspects of sequelae of Kawasaki disease*. *The Third International Kawasaki Disease Symposium. Proceedings Nov 29-Dec 2, 1988*, p175-177
 - 20) Kato H, Inoue O, Kawasaki T: *Adult ischemic heart disease probably due to Kawasaki syndrome in childhood*. *Circulation* 80:262, 1989
 - 21) Jacobs JC: *Successful treatment of Kawasaki disease with high dose aspirin*. *Pediatr Res* 12:494, 1978
 - 22) Ichida F, Fatica NS, Engle MA, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS, Ehlers KH, Levin AR: *Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: Risk factors and role of aspirin*. *Pediatrics* 80:828-835, 1987
 - 23) Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N: *Salicylate treatment in Kawasaki disease: High dose or low dose?* *Eur J Pediatr* 150:642-646, 1991
 - 24) Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T, Kawada S: *High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease*. *Lancet* II:1359, 1983
 - 25) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T, Kawarano M, Baba K, Baba K, Mori C: *High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease*. *Lancet* II:1055-1058, 1984
 - 26) Newburger JW, Takahash M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, Mason WH, Reddy V, Sanders SP, Shulman ST, Wiggins JW, Hicks RV, Fulton DR, Lewis AB, Leng DYM, Colton T, Rosen FS, Melish ME: *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. *N Engl J Med* 315:341-347, 1986
 - 27) Glode MP, Joffe LS, Wiggins J Jr, Clarke SH, Hathaway WE: *Effect of intravenous immune globulin on the coagulopathy of Kawasaki syndrome*. *J Pediatr* 115:469-473, 1989
 - 28) Shulman ST, Bass JL, Bierman F: *Management of Kawasaki syndrome: A consensus statement prepared by North American participants of the third international Kawasaki disease symposium, Tokyo, Japan, December, 1988*. *Pediatr Infect Dis J* 8:663-667, 1989
 - 29) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T, Kawarano M, Baba K, Mori C, Joho K, Seto S: *Intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease*. *Acta Paediatr Jpn* 33:799-804, 1991
 - 30) Rowley AH, Shulman ST: *Current therapy for acute Kawasaki syndrome*. *J Pediatr* 118:987-991, 1991
 - 31) Rowley AH, Shulman ST: *What is the status of intravenous gamma-globulin for Kawasaki syndrome in the United States and Canada?* *Pediatr Infect Dis J* 7:463-466, 1988

= Abstract =

The Optimal Dosages of Gammaglobulin and Aspirin in Treating Kawasaki Disease

Seung Baik Han, M.D., Jong Woon Choi, M.D., Soon Ki Kim, M.D., Sei Woo Chung, M.D.
Jeung Gyu Kim, M.D. and Byong Kwan Son, M.D.

Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Seongnam, Korea

Purpose: There are some disagreements about the optimal dosages of intravenous gammaglobulin(IVGG) and oral aspirin(ASA) in the treatment of Kawasaki disease. So authors performed a prospective clinical study to evaluate the efficacy of IVGG 1g/kg plus ASA 50mg/kg/day.

Methods: We treated 29 patients who were admitted to Inha University Hospital from June 1993 through May 1994 with IVGG 1g/kg plus ASA 50mg/kg/d. We compared the outcomes of above patients with those of two other groups of patients, group A and B in authors' previous study. Group A(20 patients) had been treated with IVGG 2g/kg plus ASA 50mg/kg/d and group B(19 patients) with IVGG 2g/kg plus ASA 100mg/kg/d. The outcomes had been similar in group A and B, which was published on this journal in 1995 (vol. 38:378-385).

Results:

1) Twenty five patients(86.2%; group C) were given only one dose of IVGG 1g/kg, and remaining 4 patients(13.8%; group D) were given two doses of IVGG 1g/kg because of persistent high fever.

2) The age and sex distributions, durations of fever before treatment, and durations of ASA therapy in group C were not significantly different from those in group A and B ($p>0.05$).

3) Laboratory findings on admission in group C were not significantly different from those in group A and B, except that the mean ESR was lower in group C than in group A and B (35.1 ± 19.8 vs 55.5 ± 5.95 & 50.2 ± 11.4 mm/hr; $p<0.01$, respectively).

4) The durations of fever after treatment in group C were not significantly different from those in group A and B (1.32 ± 1.07 vs 2.65 ± 3.28 & 1.74 ± 1.52 days; $p>0.05$, respectively).

5) In group C, the mean hemoglobin concentration at the 3rd week of illness was higher than in group A (11.1 ± 0.98 vs 10.1 ± 1.24 g/dl; $p<0.05$), the mean platelet count at the 2nd week of illness was lower than in group A ($59.4\pm 18.0\times 10^4$ vs $73.6\pm 19.0\times 10^4/\mu\text{l}$; $p<0.05$), and the mean ESRs at the 2nd and 3rd week of illness were lower than in group A (43.3 ± 14.7 vs 54.0 ± 9.16 , 31.9 ± 19.0 vs 47.7 ± 13.0 mm/hr; $p<0.05$, respectively). Other follow-up laboratory findings in group C were not significantly different from those in group A and B.

6) Echocardiography was done 2 and 4 weeks after onset of illness. Coronary arterial dilation was observed in four(4/25; 16%) and two(2/23; 8.7%) patients respectively in group C, and the proportions were not significantly different from those in group A(40% & 25%) and B(31.6% & 10.5%) ($p>0.05$, respectively). In follow-up examinations, coronary aneurysm was observed in only one(1/23; 4.3%) in group C, which was similar to group A(1/18; 5.5%) and B(1/19; 5.2%) ($p>0.05$, respectively). Giant aneurysm was not observed in any patients.

7) Four patients(group D) were given one more dose of IVGG 1g/kg because high fever persisted 48 hours after injection of the first dose of IVGG. Afterthen fever subsided within 1 to 7 days. Echocardiography revealed mild coronary arterial dilation in two patients initially, but follow-up examinations revealed no coronary aneurysm.

Conclusions : The medium-dose combined regimen with IVGG 1g/kg plus ASA 50mg/kg/d seems to be more cost-effective than the high-dose regimen with IVGG 2g/kg plus ASA 50-100mg/kg/d. If high fever persists 48 hours or more after the first dose of IVGG 1g/kg, it is desirable to give one more dose of IVGG 1g/kg.

Key Words :

Kawasaki disease, Intravenous gammaglobulin, Aspirin, Dose