ORIGINAL ARTICLE

가와사키병의 재발에 대한 위험인자

김신아, 박민지, 진장용

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

Risk Factors of Recurrent Kawasaki Disease

Shin Ah Kim, Min Ji Park, Jang Yong Jin

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Objective: This study looks into the risk factors that affect the recurrence of Kawasaki disease (KD).**Methods:** Among 618 child patients that have been hospitalized for the KD from July 2002 to May 2015 at the Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 13 patients who have been hospitalized more than twice for the KD were selected as the relapse group. A comparative analysis was retrospectively conducted between the relapse group and the control group.**Results:** Among 618 child patients with KD, 13 cases (2.1%) showed recurrence in the disease. At initial episode of the relapse group, the mean age was 29 ± 14.2 months. One year or less and 1-2 years old took up 76.8%, and 11 patients (84.6%) suffered a recurrence within 2 years after the initial episode. The relapse group, when compared to the control group, showed lower neutrophils count, and red cell distribution width (RDW) and C-reactive protein (CRP) levels were higher at initial episode. These differences were statistically significant ($P < 0.001$, $P < 0.001$, and $P = 0.015$, respectively). There were no differences in other findings between the two groups. By utilizing the Youden's index, the optimal cutoff value was found, and RDW was 12% and CRP was 5.955 mg/dL.**Conclusion:** The research suggests that it is possible to predict recurrence probabilities of KD by checking RDW and CRP values during blood tests at initial episode. Children less than 1 year old and 1-2 years old with Kawasaki disease should be carefully observed for recurrence during the 2 years after the initial episode.**Keywords:** Recurrence; Mucocutaneous lymph node syndrome; Erythrocyte indices; C-reactive protein

서론

가와사키병(Kawasaki disease)은 작은 크기와 중간 크기의 혈관에 영향을 주는 전신적 혈관염으로, 이 질환은 1967년에 고열과 특징적인 손가락과 발가락의 벗겨짐, 점막피부 림프절증후군(mucocutaneous lymph node syndrome)을 보이는 50명의 소아를 대상으로 Tomisaku Kawasaki에 의해 처음으로 설명되었다[1]. 가와사키병은 모든 민족에서 발생하지만 전 세계적으로 아시아에서 가장 흔하며 특히 일본, 중국, 우리나라에서 흔하고, 민족에 관계없이 6

개월에서 5세 사이의 소아에서 가장 흔하게 발생한다[2]. 가와사키병의 원인은 아직 알려지지 않았으며, 치료는 아스피린과 정주용 면역글로불린이 현재 추천되고 있고, 질병 발생 10일 이내에 치료를 시행할 경우 관상동맥류의 위험성이 20-25%에서 최대 5% 미만까지 감소하는 것으로 알려져 있다[1,3].

연간 발생률은 일본에서 2010년에 5세 이하의 소아에서 100,000명당 239.6명이었고[1,2], 우리나라에서 2006-2008년 동안 5세 이하의 소아에서 100,000명당 113.1명이었다[4]. 가와사키병의 재발률이 일본은 3% [1], 중국은 1.4% [5], 우리나라는 2.2% [4]로 알려져

Correspondence to: Jang Yong Jin

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-6417, Fax: +82-32-621-5018, E-mail: iruril@schmc.ac.kr

Received: Mar. 7, 2016 / Accepted after revision: Apr. 5, 2016

© 2016 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

있다. 가와사키병이 한번 발생한 경우와 비교하여 재발한 가와사키병의 첫 발병 시에 정주용 면역글로불린치료 전의 발열기간이 길고 aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT) 수치가 상승하고 hemoglobin (Hb) 수치가 감소하며, 첫 발병 시 관상동맥합병증이 발생한 환자의 60% 정도가 재발 시에도 관찰됨이 알려져 있다[5]. 또한 첫 발병 시에 1년 안에 심장후유증 또는 높은 C-reactive protein (CRP) 수치를 가지는 환자는 가와사키병 재발률이 높은 것으로 보고되고 있다[6].

재발하는 경우가 적지 않음에도 불구하고 제한된 정보로 인해 재발성 가와사키병에 대한 위험인자에 관한 연구가 부족하다. 따라서 저자들은 가와사키병이 1회 발생한 군과 재발한 군의 첫 발병 시에서 임상양상, 혈액검사, 치료, 심장합병증에 관하여 비교·분석하여 가와사키병의 재발에 영향을 미치는 위험요인을 알아보고, 가와사키병 환자에서 적절한 추적관찰 시기를 예측해 보고자 하였다.

대상 및 방법

2002년 7월부터 2015년 5월까지 순천향대학교 부천병원 소아청소년과에 가와사키병으로 입원하여 치료받은 환자 618명 중에 2회 이상 가와사키병으로 진단받고 입원하여 치료받은 13명을 재발군으로 하였고, 대조군은 가와사키병으로 1회만 입원하여 치료받은 환자 605명으로 하였다. 가와사키병 재발군과 대조군의 성별, 연령, 임상증상, 혈액검사, 치료 및 심초음파검사에 의한 관상동맥합병증 등의 입원기록을 후향적으로 조사하여 비교·분석하였다.

가와사키병의 진단은 임상적 진단기준인 최소 5일 이상의 발열이 있으면서 비화농성 양측 결막충혈, 구강 점막과 입술의 변화, 부종이나 발적의 손발 변화, 피부발진, 1.5 cm 이상의 경부 림프절종대의 5가지 증상 중 4개 이상을 만족하며 유사한 임상증상을 보이는 다른 질환이 배제된 경우로 정의하였으며 2004 American Heart Association 가이드라인에 따라 비전형 가와사키병의 진단은 최소 5일 이상의 발열이 있으면서 가와사키병의 진단기준에서 2-3가지의 임상양상, 가와사키병에서 관찰되는 전형적인 비정상적인 검사 소견을 만족할 때로 정의하였다[2,7,8].

심장후유증은 심장초음파에서 승모판막역류증, 심낭삼출, 관상동맥 합병증을 보인 경우를 나타낸다. 관상동맥 합병증은 심장초음파로 좌우 관상동맥 내경을 측정하여 5세 미만의 환자에서는 3 mm 이상, 5세 이상의 환자에서는 4 mm 이상의 경우를 관상동맥 확장증으로 보았고, 관상동맥류는 내경이 인접 분절보다 1.5배 이상 늘어난 것을 말하며, 거대동맥류는 내경이 8 mm 이상인 것으로 하였다[4,9].

통계분석은 SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)과 R ver. 3.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였으며, $P < 0.05$ (양측검정)을 유의한 것으로 설정하

였다. 재발군과 대조군 간의 분포의 차이를 검정하기 위하여, 연속형 변수는 이표본 t검정(two sample t-test) 또는 맨-윌트니 U검정(Mann-Whitney U-test)을 적용하였으며, 범주형 변수의 경우 카이제곱검정(chi-square test) 또는 Fisher의 정확검정(Fisher's exact test)을 적용하였다. 두 군 사이에서 유의한 차이를 보였던 변수들을 통해 가와사키병의 재발 여부를 예측하기 위하여 각 변수의 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)를 계산하여 이를 하나의 곡선으로 나타내는 receiver operating characteristic (ROC) 곡선분석을 수행하였고, 가와사키병의 재발 여부를 예측하기 위한 최적 절단값(optimal cutoff value)을 계산하기 위하여 민감도와 특이도의 합이 최대가 되는 지점인 Youden's index를 이용하였다. 도출된 최적 절단값에 의해 범주화한 변수들을 이용하여 가와사키병의 재발 여부에 대한 다중 로지스틱회귀분석을 수행하여 각 변수들이 보정된 승산비(odds ratio)를 계산하였다.

결 과

1. 인구학적 및 임상적 특징

2002년 7월부터 2015년 5월까지 순천향대학교 부천병원 소아청소년과에서 가와사키병으로 입원한 618명 중 재발한 환자는 13명으로 가와사키병의 재발률은 2.1%이었다. 가와사키병이 재발된 환자 13명에서 남녀의 비는 1.2:1이었고, 첫 발병 시 나이는 모두 5세 미만이었으며 특히 1세 이하와 1-2세 사이가 76.8% 차지하였다. 5세 미만의 환자를 나이별로 나누어 비교하였을 때 1세 미만은 144명 중 2명(1.4%), 1-2세는 238명 중 8명(3.4%), 3-4세는 143명 중 3명(2.1%)이 재발하였고 가와사키병 재발군과 대조군 사이에서 연령 분포는 유의한 차이가 없었다. 평균 연령은 재발군에서 첫 발병 시 29.0 ± 14.2 개월, 재발 시 44.0 ± 14.9 개월이었고, 대조군에서는 31.0 ± 24.4 개월이었다. 발병 시 계절을 비교하였을 때 재발군의 첫 발병 시와 대조군에서 여름과 겨울에 가장 많이 발생하였고 가을에 가장 적게 발생하였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 재발군에서 가와사키병의 첫 발병 시부터 재발까지의 기간은 평균 14.9 ± 11.1 개월이었으며, 첫 발병으로부터 재발까지의 기간은 2년 이내가 11명(84.6%)으로 높은 비중을 차지하였다(Fig. 1).

가와사키병 재발군에서 첫 발병 시 발현된 주요 임상증상은 비화농성 양측결막충혈 13명(100%), 구강 점막과 입술의 변화 13명(100%), 피부발진 11명(84.6%), 부종이나 발적의 손발 변화 9명(69.2%), 1.5 cm 이상의 경부 림프절종대 5명(38.5%)으로 확인되었고 대조군과 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2. 혈액검사

가와사키병의 재발군에서 첫 발병 시 정맥용 면역글로불린을 투여하기 전에 시행한 혈액검사결과는 white blood cell (WBC) 14.94

Table 1. Sex and age distribution in recurrent Kawasaki disease group and control group

Variable	Recurrent group (n=13)		Control group (n=605)	P-value ^{a)}
	Initial episode	Second episode		
Sex				0.967
Male	7 (53.8)		353 (58.3)	
Female	6 (46.1)		252 (41.7)	
Age (yr)				0.375
<1	2 (15.4)	0	144 (23.8)	
1-2	8 (61.5)	4 (30.8)	238 (39.3)	
3-4	3 (23.1)	7 (53.8)	143 (23.6)	
≥5	0	2 (15.4)	80 (13.2)	
Mean age (mo)	29 ± 14.2	44 ± 14.9	31 ± 24.4	
Season at the onset				0.540
Spring	2 (15.4)	1 (7.7)	140 (23.1)	
Summer	5 (38.5)	3 (23.1)	165 (27.3)	
Fall	1 (7.7)	6 (46.2)	126 (20.8)	
Winter	5 (38.5)	3 (23.1)	174 (28.8)	

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

^{a)}Between initial episode in recurrent group and control group.

± 4.78 × 10³/μL, Hb 10.75 ± 0.84 g/dL, platelets 395.92 ± 130.86 × 10³/μL, mean platelet volume (MPV) 8.91 ± 0.67 fL, red cell distribution width (RDW) 13.39% ± 1.08%, platelet distribution width (PDW) 9.30 ± 0.94 fL, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 77.85 ± 20.51 mm/hr, CRP 12.64 ± 6.91 mg/dL, albumin

Fig. 1. Interval distribution between episodes in the recurrent Kawasaki disease group.**Table 2.** Comparison of the clinical characteristics between the recurrent Kawasaki disease group and control group

Characteristic ^{a)}	Initial episode in recurrent group (%)	Control group (%)	P-value
Conjunctival injection	13 (100.0)	568 (93.9)	1.000
Mucosa change	13 (100.0)	544 (89.9)	0.628
Skin rash	11 (84.6)	543 (89.8)	0.635
Extremity change	9 (69.2)	385 (63.6)	0.778
Cervical lymphadenopathy	5 (38.5)	314 (51.9)	0.497

^{a)}Characteristics could be appeared more than once (duplicable).

Table 3. Comparison of laboratory findings between the recurrent Kawasaki disease group and control group

Variable	Initial episode in recurrent group	Control group	P-value
White blood cell (× 10 ³ /μL)	14.94 ± 4.78	14.31 ± 5.24	0.564
Hemoglobin (g/dL)	10.75 ± 0.84	11.21 ± 1.02	0.074
Platelets (× 10 ³ /μL)	395.92 ± 130.86	347.08 ± 108.10	0.341
Mean platelet volume (fL)	8.91 ± 0.67	9.08 ± 0.70	0.586
Red cell distribution width (%)	13.39 ± 1.08	9.60 ± 1.19	<0.001
Platelet distribution width (fL)	9.30 ± 0.94	9.12 ± 4.57	0.345
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	77.85 ± 20.51	64.95 ± 28.85	0.101
C-reactive protein (mg/dL)	12.64 ± 6.91	8.44 ± 6.13	0.015
Albumin (g/dL)	4.02 ± 0.27	4.08 ± 0.39	0.393
Aspartate aminotransferase (IU/L)	63.54 ± 49.27	80.91 ± 144.0	0.466
Alanine aminotransferase (IU/L)	82.38 ± 82.44	93.41 ± 138.13	0.551
Neutrophils count (× 10 ⁹ /L)	9.46 ± 3.18	13.34 ± 1.20	<0.001
Lactic dehydrogenase (IU/L)	514.50 ± 78.14	552.38 ± 214.91	0.962

Values are presented as mean ± standard deviation for continuous variables.

4.02 ± 0.27 g/dL, AST 63.54 ± 49.27 IU/L, ALT 82.38 ± 82.44 IU/L, neutrophils count $9.46 \pm 3.18 \times 10^9/L$, lactic dehydrogenase 514.50 ± 78.14 IU/L이었다. 대조군과 비교하였을 때 neutrophils count는 재발군에서 첫 발병 시 수치가 낮았으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였고($P < 0.001$), RDW와 CRP는 재발군에서 첫 발병 시 수치가 더 높았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(각각 $P < 0.001$, $P = 0.015$). 그 외의 다른 수치는 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다(Table 3).

3. 치료

입원기간은 가와사키병의 재발군에서 첫 발병 시는 평균 7.85 ± 3.08 일, 재발 시는 평균 6.92 ± 2.4 일이었고, 총 발열기간은 재발군에서 첫 발병 시는 평균 8.08 ± 2.14 일, 재발 시는 평균 7.62 ± 2.43 일이었다. 입원기간, 총 발열기간은 재발군에서 첫 발병 시와 재발 시 사이에서 둘 다 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$), 재발군에서 첫 발병 시와 대조군 간의 유의한 차이는 없었다. 면역글로불린 사용 전 발열기간은 재발군에서 첫 발병 시와 대조군 사이에서 유의한 차이는 없었다. 또한 재발군에서 첫 발병 시와 대조군 사이에서 정형 가와사키병과 비정형 가와

사키병의 분포에 유의한 차이가 없었다. 재발군 사이에서 첫 발병 시와 비교하여 재발 시에 전형 가와사키병의 분포가 더 높게 나타났다(Table 4).

4. 심장후유증

재발군의 첫 발병 시에서는 총 13명 중 심장초음파를 시행하지 않았거나 결과가 기록되어있지 않은 경우 2명을 제외하고 심장후유증을 가진 환자는 4명(30.8%)이었고, 대조군에서는 총 605명 중 29명이 제외되고 심장후유증을 가진 환자는 97명(16.0%)이었다. 이들 사이에는 통계학적인 유의한 차이는 없었다. 관상동맥협착증은 거대관상동맥류가 대조군에서 1명 관찰되었고, 심장초음파로 측정된 관상동맥 내경은 재발군의 첫 발병 시에 평균 3.0 mm였고, 대조군에서는 평균 4.03 ± 1.53 mm였으며 이들 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

5. 가와사키병 재발의 위험인자

재발군의 첫 발병 시와 대조군 사이를 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였던 neutrophils count, RDW, CRP을 이용하여, 재발 여부를 판단하기 위한 ROC 분석을 수행하고, 최적 절단

Table 4. Comparison of treatment response and complications between recurrent Kawasaki disease group and control group

Variable	Recurrent group		Control group	P-value
	Initial episode	Second episode		
Hospitalization (day)	7.85 ± 3.08	6.92 ± 2.4	7.41 ± 2.65	0.568
Fever duration (day)				
Before intravenous globulin	6.46 ± 1.27	6.54 ± 2.63	6.16 ± 1.74	0.161
Total	8.08 ± 2.14	7.62 ± 2.43	7.13 ± 2.15	0.052
Typical KD	10 (76.9)	12 (92.3)	460 (76.0)	1
Atypical KD	3 (23.0)	1 (7.7)	145 (24.0)	
Cardiac sequelae	4 (30.8)	4 (30.8)	97 (16.0)	0.103
Coronary artery diameter (mm)	3.0 ± 0.0	-	4.03 ± 1.53	0.260

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation for continuous variables or frequency (%) for categorical variables. KD, Kawasaki disease.

Table 5. Performance of laboratory factors for diagnosis of recurrent Kawasaki disease

Variable	Optimal cutoff value ^{a)}	Sensitivity	Specificity	Area under the curve (95% confidence interval) ^{b)}
Neutrophil counts ($\times 10^9/L$)	12.29	0.90 (0.55-1.00)	0.91 (0.89-0.93)	0.951 (0.883-1.000)
Red cell distribution width (%)	12	1.00 (0.66-1.00)	0.97 (0.95-0.98)	0.985 (0.975-0.995)
C-reactive protein (mg/dL)	5.955	0.92 (0.64-1.00)	0.41 (0.37-0.45)	0.679 (0.539-0.818)

^{a)}Derived by Youden's index. ^{b)}Calculated using bootstrapping method.

Table 6. Multiple logistic regression analysis for recurrence of Kawasaki disease

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	P-value
Neutrophil counts ($\times 10^9/L$) < 12.29	53.85 (5.26-551.65)	0.001
Red cell distribution width (%) > 12	160.01 (16.27-1,573.65)	< 0.001
C-reactive protein (mg/dL) > 5.955	17.09 (1.23-237.47)	0.034

Fig. 2. Distribution of red cell distribution width per group according to recurrence of Kawasaki disease. RDW, red cell distribution width; KD, Kawasaki disease.

값을 계산한 결과, Youden's index에 의한 세 가지 변수의 최적 절단값은 각각 neutrophils count는 $12.29 \times 10^9/L$, RDW은 12%, CRP은 5.955 mg/dL로 도출되었다(Table 5). 해당 최적 절단값을 기준으로 민감도와 특이도를 계산한 결과, neutrophils count와 RDW의 경우 높은 민감도와 특이도를 보였으며, area under the curve (AUC)도 각각 0.951 (95% 신뢰구간, 0.883-1.000), 0.985 (95% 신뢰구간, 0.975-0.995)로 매우 높았다. CRP의 경우 0.92의 높은 민감도를 보였으나, 특이도와 AUC가 각각 0.41, 0.679 (95% 신뢰구간, 0.539-0.818)로 neutrophils count 및 RDW에 비하여 낮은 진단력을 보였다.

위의 최적 절단값에 의해 구분된 세 가지 범주형 변수를 이용하여 다중 로지스틱회귀모형을 구성하였으며, 이에 대한 결과는 Table 6에 제시하였다. 가와사키병의 첫 발병 시 neutrophils count가 $12.29 \times 10^9/L$ 보다 낮을 경우, 높은 경우에 비하여 재발 가능성에 대한 승산비가 53.85이고 RDW가 12%보다 높을 경우와 CRP가 5.955 mg/dL보다 높을 경우, 낮은 경우에 비하여 재발 가능성에 대한 승산비가 각각 160.01과 17.09로 나타났다. 그 중 RDW가 가장 높은 승산비를 보여 가와사키병의 재발에 대한 가장 의미 있는 예측요인으로 생각되며, 재발군과 대조군에서 RDW를 점도표로 나타냈을 때, 재발군의 RDW의 분포가 12를 기준으로 위쪽으로 몰려 있음을 확인할 수 있다(Fig. 2).

고 찰

전 세계적으로 가와사키병의 연간 발생률은 일본이 가장 높고 그 다음으로 우리나라가 2번째로 높으며, 우리나라에서 2006-2008년 동안 101개의 병원에서 조사한 결과 가와사키병의 연간 평균 발생률이 지속적으로 증가하고 있고, 5세 이하의 소아에서 100,000명당 113.1명에 이른다[4]. 가와사키병의 재발률은 일본이 3% [1], 중국은 1.4% [5], 우리나라는 2.2% [4]로 알려져 있다. 본 연구에서는 재발 시에 전형 가와사키병의 형태로 많이 나타남이 확인되었으나, 우리나라에서 시행한 재발한 가와사키병에 대한 연구[10-12]에서 재발하는 경우 비전형적 가와사키병의 형태로 많이 나타남이 확인되었다. 또한 그 외에 임상적 특징과 혈액검사, 치료에 대한 반응, 관상동맥합병증에서 의미 있는 위험인자를 확인하지 못하였으며, 아직까지도 우리나라에서 가와사키병의 재발에 대한 임상적 평가와 위험인자에 관한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구에서는 가와사키병의 재발률이 2.1%로 이전 연구와 유사한 결과가 확인되었고, 재발군에서 첫 발병 시 평균 연령은 29 ± 14.2 개월이었다. Hirata 등[6]은 가와사키병의 첫 발병 시 재발 유병률이 3세 이상과 비교하여 1세 이하와 1-2세 사이에서 더 높으며 이는 가와사키병의 유병률이 나이가 증가함에 따라 감소하는 것과 상관있다고 보고 있다. 또 가와사키병의 첫 발병으로부터 1년 이내에 재발률이 높으며 그 이후에 급격히 감소함을 보고하고 있다. Jo 등[10]은 가와사키병의 재발이 주로 5세 이하에서 발생하고, 첫 발병 후 1년 이내에 재발률이 90%였다. 본 연구에서는 가와사키병 재발군에서 첫 발병이 모두 5세 미만에서 발생하였고 특히 1세 이하와 1-2세 사이에서 76.8%로 높아 Hirata 등[6]과 Jo 등[10]의 연구와 유사한 결과를 얻었으며, 첫 발병으로부터 1년 이내의 재발은 53.8%로 뚜렷한 상승소견을 보이지 않았고, 첫 발병으로부터 2년 이내의 재발이 84.6%로 높게 확인되었다. 이를 보았을 때 가와사키병이 발병한 경우 1세 이하와 1-2세 사이의 환아에서 약 2년간 재발에 대한 신중한 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

미국에서 가와사키병은 일반적으로 겨울과 초봄에 속하는 달에 더 흔한 것으로 알려져 있으며[1], 일본의 한 연구[13]에서는 가와사키병이 1월(가장 추운 달)과 6-7월(가장 높은 강수량을 가지는 달)에 두 개의 최고점을 보였고 10월에 최저점을 보였으며, 이런 계절적 차이는 환경적 요인 또는 환경과 관련된 행동이 질환의 발생에 기여할 수 있음을 시사한다. 계절적 변화는 각 지역에서 연간 주기의 특징적인 시기와 지속기간을 가지는 소아의 바이러스와 세균에 대한 감염의 특징이 관련 있을 것으로 보여지며, 이는 두 개의 계절적 최고점을 보인 겨울-봄과 여름에 다른 감염성 질환이 가와사키병을 유발했을 가능성을 시사할 수 있다. 본 연구에서는 재발군의 첫 발병 시와 대조군에서 두 그룹 모두 여름과 겨울에 가장 많이 발생하였고 가을에 가장 적게 발생하여 일본의 연구와 유사한 결과

관찰되었으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

입원기간, 총 발열기간은 재발군의 첫 발병 시와 대조군 사이에 유의한 차이가 없었으나, 재발군의 첫 발병 시와 재발 시 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 재발군의 재발 시에 입원기간과 총 발열기간이 더 짧았는데 이것은 가와사키병의 재발을 염려하여 보호자가 병원을 일찍 방문하고 의료진도 가와사키병의 가능성을 미리 염두에 두기 때문에 빠른 정맥용 면역글로불린의 투여로 인한 것으로 생각된다.

가와사키병은 관상동맥합병증을 동반할 수 있는데 이전 연구들에서 관상동맥 병변과 관련 있는 비정상적인 검사소견으로 WBC 증가, neutrophils count 증가, PDW 증가, platelets 증가, MPV 증가, ESR 증가, cardiac troponin I 증가, endothelin-1 증가, albumin 감소, Hb 감소가 있는 것으로 알려져 있다[2,14,15]. Yang 등[5]에서 면역글로불린 치료 전 발열기간, AST 수치, hemoglobin 수치가 가와사키병 재발의 예측인자로 통계학적 의미가 있음이 확인되었고(각각 $P=0.009$, $P<0.001$, $P=0.010$), 면역글로불린 치료 전 발열기간이 10일 이상, AST 수치가 90 IU/L 이상, Hb 수치가 9 g/dL 이상일 경우에 가와사키병이 재발될 가능성이 높다고 하였다. 본 연구에서는 WBC, Hb, platelets, MPV, RDW, PDW, ESR, albumin, AST 수치와 면역글로불린 치료 전 발열기간이 모두 통계학적으로 의미가 없었다. 반면 neutrophils count, RDW, CRP이 재발군의 첫 발병 시와 대조군 사이를 비교하였을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보여 가와사키병의 재발에 영향을 미치는 위험인자로 의미가 있을 것으로 생각되었다. 독성 병원균과 증가된 자가면역과 같은 다양한 요인이 면역계의 활성화를 일으키고 neutrophils count를 증가시키는 것으로 추측되며, 급성기 가와사키병인 소아의 관상동맥에 대한 면역조직화학 연구에서 관상동맥의 내피세포에 많은 수의 neutrophils이 부착되어있음이 밝혀져 있다[14]. RDW는 순환적 혈구의 크기에 대한 변동성을 측정하고 빈혈의 감별진단에 이용되고 있으며, 염증은 철 대사를 저해하고 적혈구 생성 촉진인자의 생성 또는 반응을 억제하며, 적혈구의 생존을 짧게 함으로 RDW의 증가에 기여할 수 있다[16,17]. 최근에 많은 연구들에서 급성 관상동맥증후군, 협심증, 심부전, 말초혈관질환, 뇌졸중, 급성 심근경색증과 같은 여러 심혈관질환의 존재와 이로 인한 결과를 예측하는 데 RDW가 관련 있다고 보고되고 있다[17,18]. 한 연구에서는 RDW와 CRP가 관상동맥확장증 그룹에서 더 높게 확인되었고, 이러한 결과는 RDW, CRP가 관상동맥확장증 환자를 위한 신뢰할 수 있는 간단하고 저렴한 지표임을 보여주었다[16,17]. 본 연구에서는 neutrophils count, RDW, CRP이 가와사키병의 재발에 대한 위험인자로서 의미가 있으며, 가와사키병의 첫 발병 시 neutrophils count가 $12.29 \times 10^9/L$ 보다 낮을 경우, RDW가 12%보다 높을 경우, CRP가 5.955 mg/dL보다 높을 경우에 재발할 가능성이 높을 것으로 생각되었다. 또한 RDW가 승산비 값이 가장 높게 확인되어 가장 의미 있는

요인으로 생각된다. 그러나 이전 연구[14]에서는 neutrophils count가 관상동맥 병변이 있을 경우 증가하는 것으로 알려져 있으나 본 연구에서는 neutrophils count가 감소할 때 재발 가능성이 높아짐이 확인되어 이전 연구결과와 맞지 않았다. 이는 가와사키병의 병인에 대한 더 많은 연구와 대규모의 가와사키병 재발 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이를 보았을 때 가와사키병이 첫 발병했을 때 혈액검사에서 RDW, CRP의 수치를 확인하고 그 중 특히 RDW가 12% 이상일 경우 재발 가능성이 높을 것으로 예측하여 주의 깊은 추적관찰이 필요할 것으로 보인다.

Hirata 등[6]에서 가와사키병의 재발률은 첫 발병 시 관상동맥합병증을 가지는 소아에서 높았고, 이는 첫 발병 시에 관상동맥합병증의 존재는 재발의 위험인자임을 나타낸다. Yang 등[5]에서는 가와사키병이 한번만 발생한 환자보다 재발한 환자에서 첫 발병 시에 관상동맥합병증이 더 흔히 발생하였으나 유의한 차이는 없었다. 본 연구에서는 관상동맥합병증을 포함한 심장후유증이 재발군의 첫 발병 시에서 대조군보다 더 많은 비율로 발생하였으나, 통계학적인 유의한 차이는 없었다.

이 연구의 제한점은 후향적 연구로 결과에 비뚤림이 발생할 수 있으며, 선택적 비뚤림도 발생 가능하다. 또한 기록이 없거나 불명확한 경우로 인하여 자료가 완전하지 않으며, 이로 인하여 통계분석 시 제외되는 대상이 있었다. 단일 기관에서 시행하여 전체 연구 대상의 수가 적으며, 가와사키병이 재발한 환자의 수가 상대적으로 매우 적어 추정된 승산비 값 또는 검정결과의 신뢰도가 다소 떨어지는 것도 제한점으로 작용한다.

본 연구는 이전의 우리나라에서 시행된 재발된 가와사키병에 대한 연구결과에서 뚜렷한 재발 위험인자가 확인되지 않은 것에 비하여 RDW와 CRP의 상승이 재발 위험인자로 의미 있음이 확인되었다. 앞으로 가와사키병이 재발한 환자에 본 연구에서 확인된 RDW와 CRP를 포함한 의미 있는 인자들에 대한 다기관을 대상으로 한 전국적인 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 순천향대학교 학술연구비 지원으로 수행하였다.

REFERENCES

1. Sanchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014;48-49:113-7.
2. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part I. diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:501.e1-11.
3. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part II. complications and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:513.e1-8.
4. Park YW, Han JW, Hong YM, Ma JS, Cha SH, Kwon TC, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int*

- 2011;53:36-9.
5. Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr* 2013;172:1641-7.
6. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90:40-4.
7. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health* 2013;49:614-23.
8. Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2012;55:83-7.
9. Takahashi M. Kawasaki syndrome (mucocutaneous lymph node syndrome). In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editors. *Moss and Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adults*. 6th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1216-25.
10. Jo H, Kim SH, Kim KH, Kim DS. The clinical characteristics of recurrent Kawasaki disease. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:188-94.
11. Lee HJ, Cho AR, Kim HS, Sohn S. Clinical characteristics of recurrent Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2004;47:879-83.
12. Choi JW, Kim SK, Son BK. Clinical review of recurrent Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:1139-45.
13. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology* 2005;16:220-5.
14. Chen J, Liu Y, Liu W, Wu Z. A meta-analysis of the biomarkers associated with coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in Chinese children. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011;31:705-11.
15. Chahal N, Somji Z, Manlhiot C, Clarizia NA, Ashley J, Yeung RS, et al. Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada. *Pediatr Int* 2012;54:383-7.
16. Li XL, Hong LF, Jia YJ, Nie SP, Guo YL, Xu RX, et al. Significance of red cell distribution width measurement for the patients with isolated coronary artery ectasia. *J Transl Med* 2014;12:62.
17. Dogdu O, Koc F, Kalay N, Yarlioglu M, Elcik D, Karayakali M, et al. Assessment of red cell distribution width (RDW) in patients with coronary artery ectasia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:211-4.
18. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-8.