

ORIGINAL ARTICLE

가와사키병의 급성기 치료에서 고용량 아스피린과 이부프로펜의 사용효과 비교 연구

이승주, 유경희

순천향대학교 의과대학 천안병원 소아청소년과

Comparative Study between High Dose Aspirin and Ibuprofen in the Treatment of Kawasaki Disease in the Acute Stage

Seung Ju Lee, Gyeong Hee Yoo

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

Objective: Reye's syndrome can be caused by high dose of aspirin which is for treatment of acute phase of Kawasaki disease. We evaluated the effectiveness of treatment and coronary complications of replacing high dose of aspirin with ibuprofen for children in acute phase of Kawasaki disease.

Methods: Children with Kawasaki disease (n = 235) were admitted in the pediatric department from January 1, 2015 to December 31, 2017. Echocardiography and laboratory tests were performed during admission, and the children were followed-up at 6–8 weeks after the onset. We retrospectively analyzed their characteristics and clinical outcomes.

Results: The children were assigned to receive either high dose of aspirin with intravenous immunoglobulin (IVIG) (aspirin group) or ibuprofen with IVIG (ibuprofen group). A total of 119 and 116 children were included in the aspirin and ibuprofen groups. Total fever duration was 6.5 ± 1.6 days in the aspirin group, and 6.5 ± 1.7 days in the ibuprofen group ($P = 0.674$). The number of resistance to initial treatments was 11 in the aspirin group and 11 in the ibuprofen group ($P = 0.571$). There were 13 initial coronary complications in the aspirin group, and 10 in the ibuprofen group ($P = 0.552$) and children who showed coronary artery abnormalities improvement at 6- to 8-week follow-up was seven and five in the aspirin and ibuprofen groups, respectively ($P = 0.769$).

Conclusion: We may consider using ibuprofen in acute phase of Kawasaki disease to prevent the severe complications of aspirin use, such as Reye's syndrome in the case concerning influenza or varicella.

Keywords: Mucocutaneous lymph node syndrome; Aspirin; Ibuprofen

서론

가와사키병은 작거나 중간 크기의 혈관에서 발생하는 전신 혈관염으로 관상동맥염을 일으키고 명확한 원인은 밝혀지지 않았으며 1967년 Kawasaki [1]가 처음으로 일본에서 50예의 환자를 발표한 이후 세계적으로 발생이 보고되고 빈도는 증가하는 추세이다[2].

이 질환의 예후는 대부분 양호하여 적절히 치료받은 경우 관상

동맥류의 위험은 5% 미만이며 재발은 1%–3%에서 일어난다[3]. 관상동맥염으로 인한 심장 합병증을 예방하기 위해 다양한 노력들이 시도되고 있으며 현재는 정맥용 면역글로불린 및 고용량 아스피린의 병합요법이 일반적인 1차 치료로 받아들여지고 있다[4,5]. 정맥용 면역글로불린은 가와사키병의 급성기 관상동맥 합병증 발생률을 감소시키나 고용량과 중용량 및 저용량의 아스피린 투약은 감소효과는 없다고 알려져 있다[3,6,7].

Correspondence to: Gyeong Hee Yoo

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-2160, Fax: +82-41-572-4996, E-mail: yoogh@schmc.ac.kr

Received: Oct. 12, 2018 / Accepted after revision: Oct. 18, 2018

© 2018 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/>).

일반적으로 소아청소년과 영역에서 아스피린은 위장관 출혈이나 Reye증후군과 같은 심각한 합병증을 발생시킬 수 있어 해열이나 항염증 목적으로 사용하는 것을 회피하는 추세이며 실제 가와사키병의 치료에서도 합병증이 보고된 바가 있다[8-10].

이에 아스피린 투약의 필요성 및 효용성에 의문을 제기하여 항염 및 해열작용에 있어 아스피린을 대체할 약제로 이부프로펜을 사용할 수 있음을 국내에서 보고하였다[11]. 이부프로펜은 아스피린과 유사한 작용기전을 가지고 있어 항염증 및 해열작용은 아스피린과 동등하면서 라이증후군을 일으킬 가능성이 낮아 독감이나 수두 접촉 의심 환아에게서 가와사키병의 급성기 치료에 아스피린을 대체할 수 있는 약물로 생각하였다.

저자들은 가와사키병 급성기 치료 시 정맥용 면역글로불린을 투여하면서 동시에 고용량 아스피린을 투약한 군과 이부프로펜을 투약한 군으로 나누어 치료에 적용한 후 임상결과를 비교, 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 순천향대학교 천안병원 소아청소년과에서 가와사키병으로 진단되어 입원 치료하였던 환자 341명 중에서 심초음파와 혈액검사로 경과 관찰하였던 환자 235명을 대상으로 후향적으로 조사하였다.

치료방법에 따라 두 군으로 나누어 급성기에 정맥용 면역글로불린(2 g/kg/day, I.V-globulin; Green Cross Corp., Yongin, Korea; Liv-Gamma SN Inj.; SK Plasma, Seongnam, Korea) 및 고용량 아스피린(50 mg/kg/day, 4회 분복, Rhonal tab; Alvogen Korea, Seoul, Korea)을 투여하였던 군(아스피린 군)과 정맥용 면역글로불린(2 g/kg/day) 및 이부프로펜(30-40 mg/kg/day, 4회 분복, ibuprofen; Samil Pharm. Co. Ltd., Seoul, Korea)을 투여하였던 군(이부프로펜 군)으로 나누어 임상경과와 심초음파 및 혈액검사소견을 비교하였다.

각 군별로 고용량 아스피린과 이부프로펜은 특별한 경우(치료 실패 등)가 아니면 열이 떨어진 후 3일까지 투약 후 중단하고 저용량 아스피린으로 바꾸어 퇴원하였으며, 이부프로펜은 인플루엔자 유행 시기에 입원한 병동 환자를 대상으로 투약하였다.

치료 중 정맥용 면역글로불린 완료 후 36시간 이후에도 38°C 이상의 열이 지속된 경우 치료 실패로 판단하여 정맥용 면역글로불린을 재투여(2 g/kg/day)하고 이후에도 열이 지속되면 정맥용 methylprednisolone (30 mg/kg/day)을 3일간 투여하였다. 연구대상 중 이러한 치료 후에도 발열이 지속된 환자는 두 명이었고 정맥용 infliximab (5 mg/kg/day)을 투여하였다.

또한 치료 후 호전되어 퇴원 후 1주 이상 경과 후 다시 열이 나고 가와사키병의 진단기준을 만족하는 환자들은 재발로 판단하였다.

입원 초기 혈액검사, 소변검사, 심초음파검사, 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 혈액검사를 시행하였으며, 치료 후 경과 관찰하면서 약 6-8주에 심초음파검사를 시행하였다.

2. 혈액검사

혈액검사는 진단 당시, 정맥용 면역글로불린 투여 완료 24시간 후 시행한 결과를 비교하였고 백혈구, 호중구 비율, 혈색소, 혈소판, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 혈청 나트륨, 총 단백, 알부민, 총 빌리루빈을 각각 시행, 비교하였다. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-pro BNP)는 진단 당시 1회만 시행하였다.

3. 소변검사

소변검사는 진단 당시 소변 현미경 백혈구를 측정하여 농도의 유무를 비교하였다.

4. 심초음파

심초음파는 진단 당시와 이후 외래에서 6-8주경 시행하였던 결과를 비교하였다. 관상동맥 병변의 유무를 판단하기 위해 2011년 Dallaire와 Dahdah [12]가 제시한 Z score 공식을 이용하였으며, cut-off value를 2.5로 정의하였다.

5. 통계학적 분석

연속형 자료의 경우 아스피린, 이부프로펜 군에서 대하여 independent t-test 또는 Wilcoxon's rank-sum test를 이용하여 두 군을 비교 검정하여 평균, 표준편차를 구하였다. 범주형 자료의 경우 기술통계량(빈도, 백분율)을 제시하고, chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군 간 비교 검정하였다. IBM SPSS ver. 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였으며 P-value < 0.05인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

6. 임상시험심사위원회 심의

본 연구는 가와사키병 급성기에 본 병원에 입원하였던 환자들의 의료기록을 후향적으로 분석하여 시행하였으며 informed consent는 면제사유에 해당하여 받지 않았다. 그리고 순천향대학교 천안병원 임상시험심사위원회 심의(IRB 승인번호, SCHCA 2018-03-018)를 통과하였다.

결 과

1. 성별 및 연령 비교

아스피린 군은 총 119명 중 남아 70명, 여아 49명이었고 이부프로

Table 1. Characteristics and clinical manifestations of the study group

Characteristic	Aspirin group	Ibuprofen group	P-value
No. of patients	119	116	
Sex			
Male	70 (58.8)	49 (42.2)	0.011*
Female	49 (41.2)	67 (57.8)	
Age (mo)	34.5±27.5	33.3±21.8	0.721 ^{a)}
Hospitalization period (day)	6.1±2.1	6.3±2.2	0.167 ^{a)}
Total fever period (day)	6.5±1.6	6.5±1.7	0.674 ^{a)}
Recurrence	3	1	

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation, unless otherwise stated.

*P < 0.05. ^{a)}By chi-square test and Wilcoxon's rank-sum test.

Table 2. Comparison of retreatment rate

Variable	Aspirin group (%)	Ibuprofen group (%)	P-value
1st IVIG	106 (89.1)	114 (98.2)	0.571
2nd IVIG	11 (9.2)	11 (9.5)	
Methylprednisolone ^{a)} pulse	2 (1.7)	3 (2.6)	
Infliximab	0	2 (1.7)	

IVIG, intravenous immunoglobulin.

^{a)}By Fisher's exact test.

펜 군은 총 116명 중 남아 49명, 여아 67명으로 이부프로펜 군에서 여자가 더 많았다(P = 0.011). 각 군의 평균 연령은 아스피린 군에서 약 34.5개월, 이부프로펜 군에서 33.3개월로 각 군 간 비교 시 차이가 없었다(P = 0.721) (Table 1).

2. 발열기간 비교

총 발열기간은 아스피린 군에서 평균 6.5 ± 1.6일, 이부프로펜 군에서 평균 6.5 ± 1.7일로 나타나 두 군 간의 차이는 없었다(P = 0.674) (Table 1).

3. 재치료를 비교

발열이 지속되어 정맥용 면역글로불린을 재투여한 경우는 아스피린 군에서 11명, 이부프로펜 군에서 11명으로 두 군 간의 차이는 없었다(P = 0.571) (Table 2).

4. 혈액검사소견

1) 백혈구

본 연구에서 초기 혈액검사상 평균 백혈구 수치는 아스피린 군에서 평균 15.1 ± 5.5 × 10³/μL, 이부프로펜 군에서 15.7 ± 5.2 × 10³/μL를 보였다(P = 0.248). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 평균 백혈구 수치는 아스피린 군에서는 평균 8.7 ± 3.8 × 10³/μL, 이부프로펜 군에서 9.8 ± 4.2 × 10³/μL로 두 군 모두 감소하였으나 차이를 보였다(P = 0.018) (Table 3).

Table 3. Comparison of laboratory findings before and after treatment of each group in acute phase

Variable	Aspirin group	Ibuprofen group	P-value
Before treatment			
WBC (× 10 ³ /mm ²)	15.1 ± 5.5	15.7 ± 5.2	0.248 ^{a)}
Neutrophil (%)	64.8 ± 14.4	66.6 ± 14.3	0.323 ^{a)}
Hb (g/dL)	11.5 ± 0.9	11.2 ± 0.9	0.005^{a)}
Platelet (× 10 ³ /mm ²)	366.4 ± 99.0	379.5 ± 101.7	0.381 ^{a)}
CRP (mg/dL)	6.1 ± 4.3	7.3 ± 5.2	0.047 ^{a)}
ESR (mm/hr)	59.6 ± 24.8	62.4 ± 23.6	0.366
Total protein (g/dL)	6.5 ± 0.6	6.3 ± 0.7	0.005^{a)}
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.4	0.065 ^{a)}
GOT (IU/L)	70.7 ± 115.2	84.3 ± 118.9	0.482 ^{a)}
GPT (IU/L)	78.6 ± 123.7	85.4 ± 120.0	0.259 ^{a)}
Total bilirubin (mg/dL)	0.5 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.275 ^{a)}
Na (mEq/L)	137.6 ± 2.2	136.7 ± 2.6	0.001^{a)}
NT-pro BNP (pg/mL)	952.1 ± 1,430.1	1,235.2 ± 1,999.8	0.474 ^{a)}
Aseptic pyuria	49 (41.2)	54 (46.6)	0.406
After treatment			
WBC (× 10 ³ /mm ²)	8.7 ± 3.8	9.8 ± 4.2	0.018^{a)}
Neutrophil (%)	35.3 ± 18.3	41.2 ± 20.1	0.021^{a)}
Hb (g/dL)	10.8 ± 1.0	11.1 ± 4.2	0.675 ^{a)}
Platelet (× 10 ³ /mm ²)	410.5 ± 116.1	407.8 ± 115.6	0.917 ^{a)}
CRP (mg/dL)	3.8 ± 3.6	4.8 ± 5.6	0.499 ^{a)}
ESR (mm/hr)	64.2 ± 27.5	62.5 ± 25.5	0.613
Total protein (g/dL)	7.4 ± 1.1	7.3 ± 1.0	0.272 ^{a)}
Albumin (g/dL)	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.4	0.120 ^{a)}
GOT (IU/L)	36.5 ± 31.2	36.3 ± 27.3	0.654 ^{a)}
GPT (IU/L)	41.8 ± 50.1	51.1 ± 66.9	0.780 ^{a)}
Total bilirubin (mg/dL)	0.3 ± 0.3	0.3 ± 0.3	0.542 ^{a)}
Na (mEq/L)	138.5 ± 2.5	137.7 ± 2.4	0.068 ^{a)}

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). Bold type is considered statistically significant.

WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; NT-pro BNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

^{a)}By independent t-test and Wilcoxon's rank-sum test.

2) 호중구 백분율

초기 혈액검사상 호중구 백분율 수치는 아스피린 군에서 평균 64.8% ± 14.4%, 이부프로펜 군에서 66.6% ± 14.3%를 보였다(P = 0.323). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 35.3% ± 18.3%, 이부프로펜 군에서 41.2% ± 20.1%로 두 군 간의 차이를 보였다(P = 0.021) (Table 3).

3) 혈색소

초기 혈액검사상 혈색소 수치는 아스피린 군에서 평균 11.5 ± 0.9 g/dL, 이부프로펜 군에서 11.2 ± 0.9 g/dL로 두 군 간의 차이를 보였다(P = 0.005). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검

사상 아스피린 군에서는 평균 10.8 ± 1.0 g/dL, 이부프로펜 군에서 11.2 ± 4.2 g/dL을 보였다($P = 0.675$) (Table 3).

4) 혈소판

초기 혈액검사상 혈소판 수치는 아스피린 군에서 평균 $366.4 \pm 99.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, 이부프로펜 군에서 $379.5 \pm 101.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ 를 보였다($P = 0.381$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 $410.5 \pm 116.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, 이부프로펜 군에서 $407.8 \pm 115.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 두 군 모두 증가하였다($P = 0.917$) (Table 3).

5) Erythrocyte sedimentation rate

초기 혈액검사상 ESR 수치는 아스피린 군에서 평균 59.2 ± 24.8 mm/hr, 이부프로펜 군에서 62.4 ± 23.6 mm/hr를 보였다($P = 0.366$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 64.2 ± 27.5 mm/hr, 이부프로펜 군에서 62.5 ± 25.5 mm/hr를 보였다($P = 0.613$) (Table 3).

6) C-reactive protein

초기 혈액검사상 CRP 수치는 아스피린 군에서 평균 6.1 ± 4.3 mg/dL, 이부프로펜 군에서 7.3 ± 5.2 mg/dL를 보였다($P = 0.047$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 3.8 ± 3.6 mg/dL, 이부프로펜 군에서 4.8 ± 5.6 mg/dL를 보였다($P = 0.499$) (Table 3).

7) 간기능검사 수치

초기 혈액검사상 AST 수치는 아스피린 군에서 평균 70.7 ± 115.2 IU/L, 이부프로펜 군에서 84.3 ± 118.9 IU/L를 보였다($P = 0.482$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 36.5 ± 31.2 IU/L, 이부프로펜 군에서 36.3 ± 27.3 IU/L를 보였다($P = 0.654$). 초기 혈액검사상 ALT 수치는 아스피린 군에서 평균 78.6 ± 123.7 IU/L, 이부프로펜 군에서 85.4 ± 120.0 IU/L를 보였다($P = 0.259$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 41.8 ± 50.1 IU/L, 이부프로펜 군에서 51.1 ± 66.9 IU/L를 보였다($P = 0.780$) (Table 3).

8) Serum sodium

초기 혈액검사상 혈청 나트륨 수치는 아스피린 군에서 평균 137.6 ± 2.2 mEq/L, 이부프로펜 군에서 136.7 ± 2.6 mEq/L로 두 군 간의 차이를 보였다($P = 0.001$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 138.5 ± 2.5 mEq/L, 이부프로펜 군에서 137.7 ± 2.4 mEq/L를 보였다($P = 0.068$) (Table 3).

9) Total protein, albumin

초기 혈액검사상 total protein 수치는 아스피린 군에서 평균 6.5 ± 0.6 g/dL, 이부프로펜 군에서 6.3 ± 0.7 g/dL로 두 군 간의 차이를 보였다($P = 0.005$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 7.4 ± 1.1 g/dL, 이부프로펜 군에서 7.3 ± 1.0 g/dL를 보였다($P = 0.272$). 초기 혈액검사상 albumin 수치는 아스피린 군에서 평균 4.0 ± 0.4 g/dL, 이부프로펜 군에서 3.9 ± 0.4 g/dL를 보였다($P = 0.065$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 3.4 ± 0.5 g/dL, 이부프로펜 군에서 3.3 ± 0.4 g/dL를 보였다($P = 0.120$) (Table 3).

10) Total bilirubin

초기 혈액검사상 total bilirubin 수치는 아스피린 군에서 평균 0.5 ± 0.8 mg/dL, 이부프로펜 군에서 0.6 ± 0.8 mg/dL를 보였다($P = 0.275$). 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 시행한 혈액검사상 아스피린 군에서는 평균 0.3 ± 0.3 mg/dL, 이부프로펜 군에서 0.3 ± 0.3 mg/dL를 보였다($P = 0.542$) (Table 3).

11) N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

초기 혈액검사상 NT-pro BNP 수치는 아스피린 군에서 평균 $952.1 \pm 1,430.1$ pg/mL, 이부프로펜 군에서 $1,235.2 \pm 1,999.8$ pg/mL를 보였다($P = 0.474$) (Table 3).

5. 소변 백혈구

초기 소변검사상 농뇨를 보인 환아는 아스피린 군에서 49명, 이부프로펜 군에서 54명이었다($P = 0.406$).

6. 심초음파상 변화

초기 심초음파에서 이상이 있던 환아들은 아스피린 군의 경우 13명이었고 이부프로펜 군의 경우 10명이었다($P = 0.552$). 또한 후기 심초음파에서 호전된 환아들은 아스피린 군의 경우 7명이었고 이부프로펜 군의 경우 5명이었으며($P = 0.769$), 병변의 변화가 없는 것으로 판단된 환아들은 아스피린 군의 경우 4명이었고 이부프로펜 군의 경우 4명이었다. 악화된 환아들은 아스피린 군의 경우 2명이었고 이부프로펜 군의 경우 1명이었다(Table 4).

Table 4. Descriptive statistics for echocardiography findings of the study group

Variable	Aspirin group	Ibuprofen group	P-value
Coronary artery abnormalities at acute phase	13	10	0.552
Improvement	7	5	0.769 ^{a)}
No change	4	4	1.000 ^{a)}
Aggravation	2	1	1.000 ^{a)}

^{a)}By chi-square test and Fisher's exact test.

고 찰

가와사키병은 1967년 Kawasaki [1]가 처음으로 급성 열성 피부 점막 림프절 증후군(acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome)이라는 병명으로 환자 50예를 보고하였으며 infantile polyarteritis nodosa로도 알려진 아시아인에서 주로 발생하는 급성 열성 혈관염이다.

아직까지 원인에 대해서는 불분명하나 역학적, 임상적 특징들이 감염성 기원임을 뒷받침한다. 이 외에도 면역, 유전적인 요인이 복합적으로 관여하는 것으로 생각된다[3]. 발병하는 환자의 75%가 5세 미만이며 평균 나이는 3세이다[13]. 나쁜 예후인자로는 어린 나이, 남자, 지속되는 열, 면역글로불린에 대한 적은 반응, 호중구 증가증, 혈소판 감소증, AST, ALT 증가, 저나트륨혈증, 저알부민혈증, NT-pro BNP의 상승, CRP의 상승, 아시아인, 태평양의 섬 주민 등이 있다[3].

급성기 가와사키병의 검사소견으로는 백혈구와 중성구의 증가, 빈혈, ESR 및 CRP 증가, 혈장 지질 이상, 저알부민혈증, 저나트륨혈증, 고빌리루빈혈증, 혈청 AST, ALT 증가, 혈청 gamma glutamyl transpeptidase 증가, 뇌척수액과 활액낭액의 백혈구 증가, 무균성 농노 등이다[2,14]. 이러한 검사소견은 일반적으로 치료 후 호전되는 것으로 알려져 있다.

가장 중요한 합병증은 관상동맥질환으로 치료받지 않은 환자의 약 20%–25%에서 발생하는데, 관상동맥의 확장, 동맥류가 발생하여 혈전 생성, 협착 등으로 이어져 협심증 및 심근경색 등을 야기할 수 있다[3]. 반면 정맥용 면역글로불린으로 치료받은 경우 관상동맥질환으로 진행되는 비율이 5% 미만으로 감소한다.

가와사키병에서 관상동맥질환 유무를 판단하기 위해 심장초음파를 시행한다. 많은 연구자들이 심장초음파를 이용하여 소아의 정상 관상동맥 내경을 측정하기 위한 시도를 해 왔으며 관상동맥 확장을 평가하는 데 관상동맥 내경과 체표면적을 이용하여 Z score를 활용하였다[15]. 이후 통계기법의 발달로 보다 정확한 정상 분포곡선과 Z score 계산기들이 개발되어, Newburger 등[16]은 right coronary artery와 left anterior descending Z score가 2.5를 초과하는 경우 가와사키병의 임상적 진단기준에 포함시켰다. 가와사키병 환자에서 체표면적당 2–3 standard deviation에 속하는 경우 보다 정확한 평가와 치료를 권고하고 있으며[12], 이후 Dallaire와 Dahdah [17]는 1,033명의 심장초음파 연구를 기반으로 하여 Z score의 개선된 공식을 발표하였다.

아스피린은 acetyl-salicylic acid로 해열작용과 항염증 및 항혈소판 작용을 나타낸다. 항혈소판 작용기전은 혈소판 내 cyclo-oxygenase를 저해하여 arachidonic acid가 강력한 혈소판 작용제인 thromboxane A2로의 전환을 차단하는 것이다[18]. 미국 심장협회(American Heart Association)는 급성기 가와사키병의 경우 해열

과 항염증 기능을 목적으로 고용량(80–100 mg/kg/day)의 아스피린 사용을 권장하고 있으며, 한국은 50 mg/kg/day, 일본은 30–50 mg/kg/day를 권장하고 있다. 그 이유는 아스피린의 흡수와 혈중 농도 유지 때문으로 아스피린의 정상 흡수율이 85%–90%인 반면 본 질환의 발열기에는 14%–60%로 현저히 감소하므로 다량(80–100 mg/kg/day)의 아스피린 투여가 바람직하며, 해열이 된 후에는 항혈소판 기능을 목적으로 소량(3–5 mg/kg/day)을 투여하는 것이 추천되고 있으나, 관상동맥 병변의 예방에는 효과가 없다고 알려져 있다[2,7,8,14].

관상동맥질환은 혈전, 협착으로 심근경색 등이 합병될 수 있으며 이의 예방을 위해 저용량 아스피린을 약 6–8주간 투약한다[2,14].

몇몇 논문들에서 가와사키병에서 아스피린의 투약으로 발생한 Reye증후군이나 위장관 손상 및 출혈 등의 합병증을 보고하고 있다[8–10]. 또한 몇몇 연구에서 가와사키병 급성기 치료 시 용량을 달리하여 아스피린을 투약할 경우 발열기간이나 관상동맥 침범 등의 합병증 발생에 차이가 없었음을 보고하고 있고, 아스피린 투약 없이 정맥용 면역글로불린만으로 치료했을 때에도 현재 이루어지는 표준치료와 비교 시 결과에 있어 차이가 없었다고 하였다[3,6,7].

이부프로펜은 비스테로이드 항염제로 아스피린과 마찬가지로 cyclooxygenase의 활성을 억제하여 arachidonic acid로부터 prostanoic acid 생성을 억제시킴으로써 염증과 통증을 개선시키므로 동등한 효과가 있을 것으로 기대하였다[19,20]. 연소형 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis)에서는 비스테로이드 항염제로서 아스피린 외에 이부프로펜을 30–40 mg/kg/day로 투여하고 있으며, 국내에서 가와사키병의 급성기 치료에서 이부프로펜 사용을 연구하여 고용량 아스피린과 동등한 효과를 보인다고 하였다[11].

독감 유행시기에 가와사키병으로 입원하여 고용량 아스피린을 투여해야 하는 상황에서 독감 전파 차단이 완벽하지 않을 수 있다. 의도치 않게 독감바이러스에 감염된 상태에서 고용량 아스피린이 투여될 위험성이 있어 라이증후군 발생을 우려하였다. 라이증후군은 드문 질환이지만 사망에도 이를 수 있는 병으로 알려져 있다[8].

독감 환자가 병동에 입원해 있는 시기에 가와사키병으로 진단된 환아들에서 급성기 치료 시 고용량 아스피린을 투약하는 기간 동안 40 mg/kg/day의 이부프로펜으로 대체하여 정맥용 면역글로불린 투약과 동시에 해열 후 3일까지 투약하였다. 투약 중 저체온 증상이 발생하는 환아들의 경우 이부프로펜을 30 mg/kg/day로 감량하였다.

본 연구에서는 이부프로펜 군에서 여아가 많았는데 그 의미는 알 수 없었으며, 연령의 차이는 없었다. 증상이 발현되고 약물을 투여한 후 해열기간에 있어 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다. 두 군 간 치료 전후의 혈액검사 차이는 백혈구 수와 호중구 백분율에서 보였으나 임상적으로 유의할 정도의 수준은 아니었고, 그 외에는

차이가 없었다. 재치료율은 두 군 간의 통계학적 차이는 없었다. 관상동맥 이상과 호전에서도 두 군 간의 차이가 없었다.

일반적으로 저용량 아스피린은 항혈소판 작용이 있고 이부프로펜을 함께 투여할 경우 혈소판 내 cyclooxygenase의 acetylation 위치에서 이부프로펜이 아스피린과 경쟁적 결합으로 항혈소판 작용에 적절한 효과를 가지지 못하게 하는 것으로 알려져 있다[19]. 본 저자들은 초기에 이부프로펜을 투여한 환자에서 관상동맥류가 있으면 항혈소판제인 clopidogrel을 투여하였다. 이부프로펜의 반감기가 1-2시간으로 알려져 있고 빠르게 체외로 배설되기 때문에 이부프로펜을 중단하고 퇴원 시 저용량 아스피린을 투약하더라도 이에 영향을 미치지 않거나 미미할 것으로 생각되었다[20]. 또한 마지막 이부프로펜 투약 8시간 이상 경과한 후부터 아스피린이 투약되었기 때문에 실제 이부프로펜에 의한 아스피린 방해작용은 크지 않을 것으로 판단하였다. 이 외에 이부프로펜 투약으로 인해 발생할 수 있는 문제점은 약제 부작용이나 예측하지 못한 문제들을 생각할 수 있으나 본 연구에서는 나타나지 않았다.

본 연구는 이전 연구들에 비해 대상 환자 수는 늘었지만 단일기관에서만 이루어졌다는 것과 대상 환자 수가 적어 관상동맥류를 심한 정도에 따라 분류하여 비교할 수 없었다는 한계점을 가진다. 이는 다기관 협력연구를 통해 대상자 수를 늘려 해결할 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구 저자들은 가와사키병으로 진단된 환아들 중 독감이나 수두에 걸려있거나 의심되는 상황에서 급성기 치료 시 정맥용 면역글로블린과 함께 사용하고 있는 고용량 아스피린을 이부프로펜으로 대체하여 투약할 수 있을 것으로 생각된다.

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. 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. *Circulation* 2004;110:2747-71.
3. 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.
4. 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.
5. Saneeyemehri S, Baker K, So TY. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20:163-77.
6. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
7. 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.
8. Lee JK, Kang JE, Choi EH, Choi JY. A case of Reye syndrome following treatment of Kawasaki disease with aspirin. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2012;19:79-83.
9. Matsubara T, Mason W, Kashani IA, Kligerman M, Burns JC. Gastrointestinal hemorrhage complicating aspirin therapy in acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1996;128(5 Pt 1):701-3.
10. 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.
11. Keum SW, Oh YK, Kim JD, Yu ST. Comparison and analysis of the effectiveness to high dose of aspirin and ibuprofen in acute phase of Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2009;52:930-7.
12. Dallaire F, Dahdah N. Coronary artery Z-scores equation [Internet]. Montreal: Journal of the American Society of Echocardiography; 2010 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <http://parameterz.blogspot.com/2010/11/montreal-coronary-artery-z-scores.html>.
13. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:483-8.
14. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co.; 2016. p. 1209-14.
15. 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.
16. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.
17. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:60-74.
18. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155-64.
19. 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.
20. Nahata MC, Durrell DE, Powell DA, Gupta N. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:427-8.