



# 발열 5일 이전과 이후에 방문한 가와사키병 환자의 급성기반응물질 결과 비교

도현정 · 정진희<sup>1</sup> · 김동훈<sup>1</sup> · 김태윤<sup>1</sup> · 강창우<sup>1</sup> · 이수훈<sup>1</sup> · 이상봉<sup>1</sup>

창원경상대학교병원 소아청소년과학교실, <sup>1</sup>경상대학교병원 응급의학과

## Comparison of acute phase reactant levels of Kawasaki disease patients who visited with less than 5 days duration of fever and with 5 days or longer

Hyun Jeong Do, Jin Hee Jeong<sup>1</sup>, Dong Hoon Kim<sup>1</sup>, Tae Yun Kim<sup>1</sup>, Changwoo Kang<sup>1</sup>, Soo Hoon Lee<sup>1</sup>, Sang Bong Lee<sup>1</sup>

*Departments of Pediatrics, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, Changwon; <sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea*

**Purpose:** Kawasaki disease (KD) is a common, acute systemic vasculitis in children. Acute phase reactants (APRs) have been used to assist diagnosis, and to predict outcome in children with KD. However, it remains unknown on levels of APRs depending on duration of fever. We aimed to compare APR levels of children with KD who visited with < 5 days duration of fever and with ≥ 5 days.

**Methods:** Children (≤ 15 years) with complete KD who visited the emergency department were enrolled from March 2012 through February 2018. The children were divided into the early (fever < 5 days) and late (fever ≥ 5 days) presenters. The baseline characteristics, APR levels, such as platelet count, and outcomes were compared between the 2 groups.

**Results:** A total of 145 children with complete KD were enrolled. Median age was 27.0 (interquartile range [IQR], 12.0-46.5) months, and boys accounted for 60.0%. The early presenters (63 [43.4%]) had a younger age (17.0 [IQR, 7.0-45.0] vs. 32.5 [IQR, 14.0-48.0] months; P = 0.006), shorter duration of fever (3.0 [IQR, 2.0-4.0] vs. 6.0 [IQR, 5.0-7.0] days; P < 0.001), and a lower platelet count ( $336.7 \pm 105.2 [\times 10^3/\mu\text{L}]$  vs.  $381.6 \pm 121.8 [\times 10^3/\mu\text{L}]$ , P = 0.02) than the late presenters. The other APR levels, and frequency of resistance to intravenous immunoglobulin and coronary artery abnormalities showed no differences between the 2 groups.

**Conclusion:** Children with KD who visited with < 5 days duration of fever had a lower platelet count compared to those with ≥ 5 days. No differences were found in the other APR levels and the outcomes. It may be necessary to consider the differences in APR levels depending on duration of fever when treating children with KD.

**Key words:** Blood Platelets; C-Reactive Protein; Fever; Leukocyte Count; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome

Received: Dec 12, 2018

Revised: Mar 12, 2019

Accepted: Mar 26, 2019

### Corresponding author

**Jin Hee Jeong** (ORCID 0000-0002-1042-9359)

Department of Emergency Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8220 Fax: +82-55-757-0514

E-mail: pernoctans@gmail.com

## 서 론

가와사키병은 소아에서 흔한 급성 전신 혈관염으로, 심장 합병증을 유발할 수 있다<sup>1)</sup>. Intravenous immunoglobulin (IVIG)을 적시에 투여함으로써 심장합병증 발생을 예방할 수 있으므로, 응급실에서 조기 진단하는 것이 중요하다<sup>2,3)</sup>. 하지만 비특이적 증상을 가진 환자의 임상적 진단은 어렵

고<sup>1)</sup>, 이로 인해 진단이 지연되면 치명적인 심장합병증으로 이어질 수 있다. 이 환자군에서 다양한 급성기반응물질 검사를 진단에 보조적으로 이용할 수 있다<sup>4)</sup>. 이와 관련하여, 기타 열 관련 질환 또는 진단 지연 환자와 검사 결과 비교, 또는 합병증 및 IVIG 불응성을 예측하기 위한 검사 결과 등에 관한 다양한 연구가 보고됐다<sup>5-9)</sup>.

가와사키병은 혈관염이므로 급성기에 백혈구 수, C-반응단백질 농도, 적혈구침강속도가 증가하며, 치료 이후 일정 시간이 지나면 정상화한다<sup>10)</sup>. 또한, 림프구, 호산구, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) 수치도 경과에 따라 변할 수 있다<sup>11,12)</sup>. 급성기 환자 중 일부는 가와사키병을 시사하는 임상증상이 조기에 나타나 발열 5일 이전에 방문하기도 한다. 가와사키병 경과에 따른 급성기반응물질 수치의 변화가 뚜렷하지만, 열 지속기간 및 채혈 시기에 초점을 맞춘 연구는 부족하여<sup>5-9)</sup>, 기존 연구 결과를 발열 5일 이전에 방문한 환자에게 적용하기는 어려운 실정이다. 발열 5일 이전에 방문한 가와사키병 환자에서 NT-proBNP가 진단에 유용하다는 연구에서도, 해당 검사결과를 발열 5일 이후에 방문한 환자의 결과와 비교하진 못했다<sup>13)</sup>.

이에 본 연구는 발열 5일 이전 및 이후에 응급실을 방문한 가와사키병 환자의 급성기반응물질 수치를 비교하고자 수행했다.

## 대상과 방법

본 연구는 2012년 3월부터 2018년 2월까지 경상대학교 병원 응급실을 방문한 15세 이하의 가와사키병 환자(입·퇴원 진단명 국제질병분류-10 코드: M303)를 대상으로 시행했다. 타원 이송, 불완전 또는 재발 가와사키병, 방문 전 IVIG 투여, 열 지속기간이 불명확한 환자는 제외했다. 본 연구는 경상대학교병원 임상연구심의위원회 승인을 얻은 후 시행했다(IRB No. GNUH 2018-04-020).

연구대상자의 의무기록을 후향적으로 분석했다. 임상적 특성으로 환자 나이(월) 및 성별, 열 지속기간, 응급실 방문 및 최종 진단 시 각각 만족하는 가와사키병 진단기준을 수집했다. 급성기반응물질을 포함한 혈액검사(방문 당시 채혈) 항목으로 백혈구 수, 절대중성구 수, 분엽핵중성구 및 림프구 비율, 혈색소, 혈소판, C-반응단백질, 적혈구 침강속도, 알부민, 나트륨, 아스파르테이트 및 알라닌 아미노전달효소, NT-proBNP를 수집했다. 예후 변수로 IVIG 투여 여부 및 시점(발열 기준), IVIG 불응성 여부, 응급실(시간) 및 병원(일) 체류시간, 심초음파로 확인한 관

상동맥합병증 유무를 조사했다. IVIG 불응성 여부는 IVIG 첫 투여 후 48시간 이상 열이 지속하는 것으로 정의했다<sup>7)</sup>.

가와사키병은 2017년 미국심장협회(American Heart Association) 진단기준을 근거로, 5일 이상 지속하는 열과 주요 임상증상 5개 중 4개 이상을 만족하는 환자를 완전 가와사키병으로 진단했다<sup>1)</sup>. 열 지속기간(발열 당일을 1일로 계산)이 5일 미만 및 5일 이상인 환자를 조기 및 후기 방문군으로 각각 정의했다.

연속형 변수는 정규분포 여부에 따라 평균 및 표준편차 또는 중앙값 및 사분위수 범위로 각각 기술했다. 범주형 변수는 환자 수와 백분율로 기술했다. 조기 및 후기 방문군의 비교는 연속형 변수는 Student t-test와 Mann-Whitney U test로, 범주형 변수는 chi-square test로, 각각 분석했다. 통계 프로그램으로 SPSS ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY)을 이용했고,  $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 정의했다.

## 결 과

연구기간에 본원 응급실을 방문한 가와사키병 의심 환자 208명 중, 63명을 제외한 총 145명의 완전 가와사키병 환자를 연구대상자로 정의했다(Fig. 1). 나이 중앙값은 27.0개월(사분위수 범위, 12.0-46.5개월)이었고, 이 중 남자가 87명(60.0%)이었다. 평균 열 지속기간은  $4.7 \pm 1.8$ 일(중앙값 5.0일[사분위수 범위, 4.0-6.0일])이었다. 모든 환자에게 IVIG와 아스피린을 투여했다. 조기 방문군(63명[43.4%])은 후기 방문군보다 유의하게 어린 나이(17.0개월[사분위수 범위, 7.0-45.0개월] vs. 32.5개월[사분위수 범위, 14.0-48.0개월];  $P = 0.006$ ), 짧은 열 지속기간(3.0일[사분위수 범위, 2.0-4.0일] vs. 6.0일[사분위수 범위, 5.0-7.0일];  $P < 0.001$ )를 보였다. 응급실 방문 당시 만족하는 진단기준 개수는 조기 방문군에서 더 적었지만(1.0개[사분위수 범위, 0.0-4.0개] vs. 4.0개[사분위수 범위, 3.0-4.0개];  $P < 0.001$ ), 최종 진단 시에 만족하는 진단기준 개수는 두 군 간 차이를 보이지 않았다(Table 1).

조기 방문군이 후기 방문군보다 낮은 혈소판 수를 보인 것( $336.7 \pm 105.2 [10^3/mm^3]$  vs.  $381.6 \pm 121.8 [10^3/mm^3]$ ;  $P = 0.02$ ) 외에 기타 급성기반응물질 수치는 두 군 간 차이가 없었다. NT-proBNP는 33명의 환자에서 확인했고, 두 군 간 차이가 없었다(Table 2).

IVIG 투여 시점은 조기 방문군에서 유의하게 짧았지만

(5.0일[사분위수 범위, 4.0-5.0일] vs. 6.0일[사분위수 범위, 5.0-7.0일];  $P < 0.001$ ), IVIG 불응성 및 관상동

맥 합병증(모두 좌측주관상동맥[left main coronary artery] 확장)은 두 군 간 차이가 없었다. 응급실 및 병원

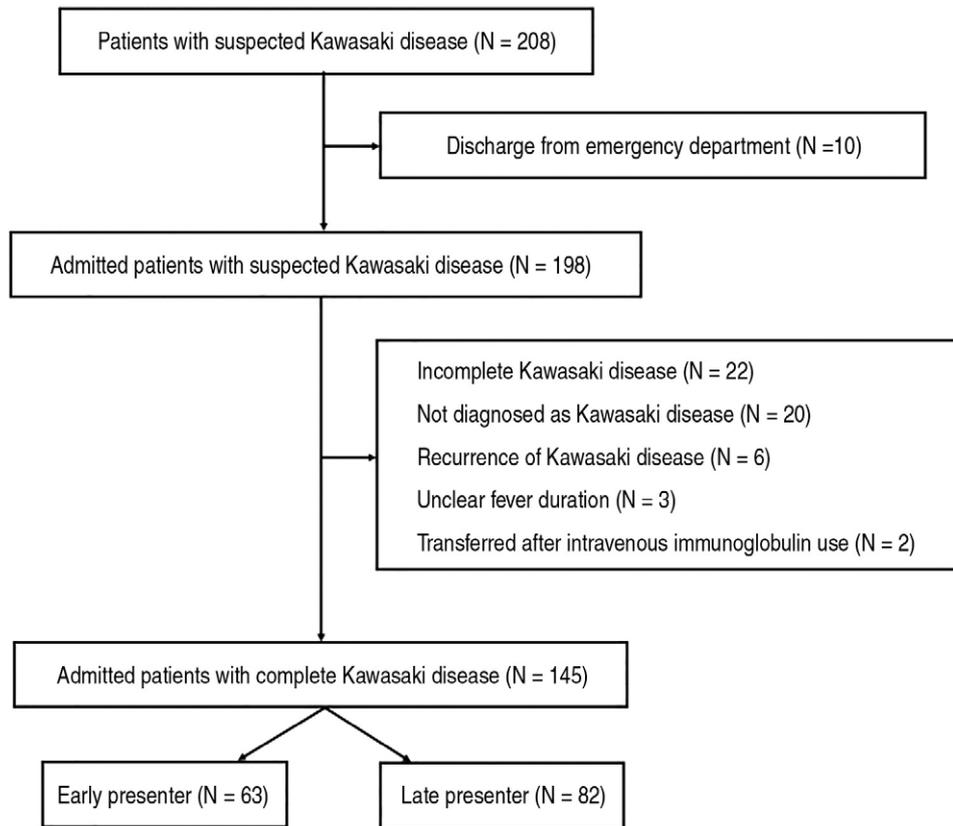


Fig. 1. Flowchart for the selection of the study patients.

Table 1. Baseline characteristics of the study children

Characteristic	Early presenter (N = 63)	Late presenter (N = 82)	P value
Age, mo	17.0 (7.0-45.0)	32.5 (14.0-48.0)	0.006
Boys	44 (69.8)	43 (52.4)	0.04
Duration of fever, d	3.0 (2.0-4.0)	6.0 (5.0-7.0)	< 0.001
KD features at presentation	1.0 (0.0-4.0)	4.0 (3.0-4.0)	< 0.001
Bilateral conjunctival injection	25 (39.7)	70 (85.4)	< 0.001
Oropharyngeal changes	28 (44.4)	67 (81.7)	< 0.001
Peripheral changes	21 (33.3)	53 (64.6)	< 0.001
Polymorphous rash	28 (44.4)	65 (79.3)	< 0.001
Cervical lymphadenopathy	20 (31.7)	50 (61.0)	< 0.001
KD features at final diagnosis	4.0 (4.0-5.0)	4.0 (4.0-5.0)	0.41
Bilateral conjunctival injection	59 (93.7)	78 (95.1)	0.73
Oropharyngeal changes	63 (100)	79 (96.3)	0.26
Peripheral changes	49 (77.8)	66 (80.5)	0.69
Polymorphous rash	61 (96.8)	74 (90.2)	0.19
Cervical lymphadenopathy	36 (57.1)	57 (69.5)	0.16

Values are expressed as median (interquartile range) or number (%).

KD: Kawasaki disease.

체류기간은 조기 방문군에서 더 길었다(3.9일[사분위수 범위, 2.4-5.7일] vs. 2.8일[사분위수 범위, 1.6-4.2일]; P = 0.001) (7.0일[사분위수 범위, 6.0-8.0일] vs. 6.0일[사분위수 범위, 5.0-7.0일]; P = 0.003) (Table 2).

## 고찰

본 연구에서 발열 5일 이전에 방문한 가와사키병 환자가 5일 이후에 방문한 환자보다 더 낮은 혈소판 수를 보였지만, 다른 급성기반응물질 수치에는 차이가 없었다. 그리고 이 환자군에서 IVIG를 더 조기에 투여했지만, IVIG 불응성 및 관상동맥 합병증 빈도에 차이가 없었고 체류기간은 오히려 더 길었다.

가와사키병의 경과를 급성기, 아급성기, 회복기로 나뉜다<sup>14)</sup>. 급성기에 열을 포함한 임상증상이 발생하고, 아급성기에 열과 임상증상이 사라지기 시작하며, 회복기로 이어진다. 급성기에 백혈구 수, C-반응단백질 농도, 적혈구침강속도가 가장 높고(많고), 아급성기에 혈소판 수가 가장 많으며, 회복기에 림프구 수가 가장 많다고 알려졌다<sup>12)</sup>. 본 연구에서 급성기에 증가하는 급성기반응물질은 두 군 간 차이가 없었지만, 혈소판 수(아급성기에 증가)는 조기 방문군에서 유의하게 적었다. 이는 혈소판증가증이 뚜렷하지 않은 급성기에도<sup>1)</sup>, 열 지속기간에 따라 혈소판 수에 차

이가 있음을 시사한다.

본 연구에서 조기방문군 환자의 나이가 어리고, 만족하는 진단기준 개수가 적으며, 응급실 체류기간이 더 길었다. 이는 진단의 어려움으로 인한 체류기간 증가를 시사한다. 가와사키병 진단기준을 만족하지 않는 환자에서 다른 열 관련 질환과의 감별을 위해 백혈구 수, 혈소판 수, C-반응단백질, 적혈구침강속도 등이 유용하다<sup>5,8,15)</sup>. 본 연구에서 채혈 시기(즉 5일 이전과 이후)에 따른 백혈구 수, C-반응단백질, 적혈구침강속도의 두 군 간 차이가 없었으므로, 이 급성기반응물질 검사를 감별진단에 활용할 수 있을 것이다.

반면, 발열 5일 이전에 방문한 환자의 감별진단에 혈소판 수를 활용하기에는 제한점이 있을 것으로 추정한다. 폐렴, 상기도감염 등과 비교하여 가와사키병에서 혈소판 수는 유의하게 높지만, 정상 범위 내(예:  $< 336.7 \pm 105.2 [10^3/mm^3]$ )에 분포한다<sup>5,8)</sup>. 이는 본 연구에서 두 군의 혈소판 수는 유의한 차이를 보였지만, 모두 정상 범위에 분포했다는 점과 일맥상통한다. 따라서 혈소판 수에 근거한 감별진단에 주의가 필요하다. 실제 2017년 진단기준에서 제시한 불완전 가와사키병 알고리즘에 따르면, 발열 7일 이후에 시행한 혈소판 수를 활용해야 한다<sup>1)</sup>. 진단 영역 외에 IVIG에 대한 저항이나 합병증 발생 예측에도 혈액검사는 많이 이용되고 있다<sup>16-20)</sup>. 향후 이 주제에 대한 추가 연구가 필요하다.

**Table 2.** Comparison of acute phase reactant levels and outcomes

Variable	Early presenter (N = 63)	Late presenter (N = 82)	P value
White blood cell count, $10^3/mm^3$	15.7 ± 5.9	14.2 ± 5.3	0.11
Absolute neutrophil count, $10^3/mm^3$	10.6 ± 5.0	9.5 ± 4.6	0.17
Segmented neutrophils, %	67.2 ± 13.2	65.6 ± 15.1	0.51
Lymphocytes, %	25.5 ± 12.4	26.8 ± 12.7	0.52
Hemoglobin, g/dL	11.5 ± 1.2	11.6 ± 0.8	0.30
Platelets, $10^3/mm^3$	336.7 ± 105.2	381.6 ± 121.8	0.02
C-reactive protein, mg/L	51.0 ± 38.3	64.5 ± 44.0	0.06
ESR, mm/h	55.0 ± 28.5	66.9 ± 26.2	0.05
Albumin, g/dL	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.3	0.05
Sodium, mEq/L	136.3 ± 2.4	137.0 ± 2.3	0.09
AST, IU/L	37.0 (28.0-55.0)	35.0 (27.0-87.0)	0.90
ALT, IU/L	22.0 (16.0-121.0)	28.0 (14.8-119.5)	0.93
Duration of fever at start of IVIG, d	5.0 (4.0-5.0)	6.0 (5.0-7.0)	< 0.001
IVIG resistance	7 (11.1)	8 (9.8)	0.79
ED LOS <sup>†</sup> , h	3.9 (2.4-5.7)	2.8 (1.6-4.2)	0.001
Hospital LOS, d	7.0 (6.0-8.0)	6.0 (5.0-7.0)	0.003
Coronary artery abnormalities	1 (1.6)	6 (7.3)	0.14

Values are expressed as mean ± standard deviation, median (interquartile range), or number (%).

ESR: erythrocyte sedimentation rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, IVIG: intravenous immunoglobulin, ED: emergency department, LOS: length of stay.

조기 방문군에서 IVIG 투여 시점이 빨랐지만, IVIG 불응성 및 관상동맥 합병증 빈도에 차이가 없었고, 오히려 체류기간은 더 길었다. 따라서, IVIG 투여 시점에 대한 지침을 수립하는 데에 이 점을 고려해야 한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 단일 기관 연구에 내재한 지역적 특성과 제한된 환자 수로 본 연구 결과를 일반화하는 과정에 어려움이 있을 수 있다. 그리고 일부 의무기록 오류가 연구 결과에 비뚤림을 초래했을 수 있다. NT-proBNP를 시행한 환자 수가 적어, 이를 효과적으로 분석하지 못했다.

결론적으로, 발열 5일 이전에 방문한 가와사키병 환자는 5일 이후에 방문한 환자보다 혈소판 수는 유의하게 낮았고, 백혈구 수, C-반응단백질에는 차이가 없었다. 그리고 전자의 환자군에 IVIG를 조기에 투여했지만, 예후의

차이는 없었다. 가와사키병 환자에서 열 지속기간에 따른 급성기반응물질 수치의 차이를 이해하고, 이를 감별진단에 활용하는 것이 필요하다.

## 이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

## 재정지원

본 저자는 이 논문과 관련된 재정지원을 받지 않았음.

## References

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, 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:e927-99.
2. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD004000.
3. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol* 2004;14:361-6.
4. Paliani RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr* 2018;7:27-35.
5. Huang MY, Gupta-Malhotra M, Huang JJ, Syu FK, Huang TY. Acute-phase reactants and a supplemental diagnostic aid for Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1209-13.
6. Jo S, Kang M, Moon H, Lee J, Kim JH. Pro-brain natriuretic peptide as predictive factor for cardiovascular abnormalities in children with incomplete Kawasaki disease in emergency department. *Pediatr Emerg Med J* 2015;2:75-80. Korean.
7. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:17.
8. Xiu-Yu S, Jia-Yu H, Qiang H, Shu-Hui D. Platelet count and erythrocyte sedimentation rate are good predictors of Kawasaki disease: ROC analysis. *J Clin Lab Anal* 2010;24:385-8.
9. Dionne A, Meloche-Dumas L, Desjardins L, Turgeon J, Saint-Cyr C, Autmizguine J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide diagnostic algorithm versus American Heart Association algorithm for Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2017;59:265-70.
10. Ha KS, Jang GY, Lee J, Lee KC, Son CS. Laboratory markers in incomplete Kawasaki disease according to coronary artery outcome. *Korean Circ J* 2018;48:287-95.
11. Lee YS, Lee J, Hong YM, Sohn S. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate discrepancies and variations after intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Vaccine* 2016;23:25-30.
12. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:1022-6.
13. Kwon H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, adjuvant laboratory marker of acute phase of Kawasaki disease in emergency department. *Pediatr Emerg Med J* 2014;1:96-101.
14. Shiari R. Kawasaki disease: a review article. *Arch Pediatr Infect Dis* 2014;2:154-9.
15. Stemberger Maric L, Papic N, Sestan M, Knezovic I, Tesovic G. Challenges in early diagnosis of Kawasaki disease in the pediatric emergency department: differentiation from adenoviral and invasive pneumococcal disease. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:264-72.
16. Ruan Y, Ye B, Zhao X. Clinical characteristics of Kawasaki syndrome and the risk factors for coronary artery lesions in China. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e397-402.
17. Lee SM, Lee JB, Go YB, Song HY, Lee BJ, Kwak JH. Prediction of resistance to standard intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2014;44:415-22.

18. Shin J, Lee H, Eun L. Verification of current risk scores for Kawasaki disease in Korean children. *J Korean Med Sci* 2017;32:1991-6.
19. Takeuchi M, Inuzuka R, Hayashi T, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, et al. Novel risk assessment tool for immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: application using a random forest classifier. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:821-6.
20. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000; 137:177-80.