

## 가와사끼병에서 D-dimer의 임상적 응용

고려대학교 의과대학 소아과학교실

한재준 · 고흥기 · 유 영 · 이정화 · 이광철 · 손창성 · 이주원

### Clinical application of D-dimer in Kawasaki Disease

Jae Joon Han, M.D., Hong Ki Ko, M.D., Young Yoo, M.D., JungHwa Lee, M.D.  
Kwang Chul Lee, M.D., Chang Sung Son, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

**Purpose :** Vascular endothelial cell damage and alteration of a fibrinolytic system was suggested to play a role in the development of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease (KD). D-dimer is one of the markers of endothelial damage and fibrinolysis. We evaluated the clinical usefulness of D-dimer to differentiate KD from other febrile diseases and predict coronary artery abnormalities in KD.

**Methods :** Sixty eight patients diagnosed as KD and twenty eight patients presented with acute febrile illnesses other than KD from September 2005 to July 2006 were included. Blood levels of D-dimer and various inflammatory markers were measured before treatment and the clinical course of KD was followed. Serial echocardiography was performed at the onset of disease and thereafter at a monthly interval for at least 2 months.

**Results :** KD patients showed a higher D-dimer level than febrile controls, but the difference was not significant ( $1.21 \pm 0.77$  mg/mL vs  $0.92 \pm 0.71$  mg/mL,  $P=0.083$ ). Neither was the difference between KD patients who had coronary artery abnormalities and those who had not ( $1.49 \pm 0.98$  mg/mL vs  $1.15 \pm 0.71$  mg/mL,  $P=0.169$ ). D-dimer was significantly correlated with other inflammatory markers, such as C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in both KD patients and febrile controls.

**Conclusion :** D-dimer was not specific for KD. But it may be useful as an inflammatory marker to assess the severity of KD. (*Korean J Pediatr* 2007;50:205-208)

**Key Words :** Mucocutaneous lymph node syndrome, Coronary aneurysm, D-dimer

### 서 론

가와사끼병은 전신적 혈관염을 특징으로 하는 증후군으로 특히 관상동맥을 침범하며 현재 소아에서 가장 흔한 후천성 심질환의 원인이다. 병인이 확실하지 않으므로 진단은 임상적 양상에 의존하게 되며 따라서 임상 양상이 진단에 불충분한 불완전 가와사끼병의 경우 진단이 늦어지는 경우가 많다. 가와사끼병에서는 급성기에 광범위한 혈관 내피세포의 부종과 증식 및 괴사를 포함하는 내막 손상 소견을 보이므로<sup>1)</sup> 혈관 내막 손상과 연관된 표지자는 진단에 도움이 될 수 있다.

혈관 내피세포 손상의 표지자중 하나인 D-dimer의 증가는 전신 혈관염에서도 보고된 바 있고<sup>2,3)</sup> 가와사끼병의 급성기에도

증가 되어 있음이 보고된 바 있다<sup>4)</sup>. Imamura 등<sup>5)</sup>은 열성질환 환자군보다 가와사끼병 환자군에서 D-dimer가 유의하게 높아 가와사끼병의 진단에 유용할 수 있음을 보고하였다. 반면에 Lin 등<sup>6)</sup>은 D-dimer가 가와사끼병 환자군에서 정상인보다는 유의하게 높으나 열성 질환 대조군과는 유의한 차이가 없음을 보고한 바 있어 가와사끼병의 진단에 관련된 D-dimer의 유용성에 대하여는 현재까지 논란의 여지가 있다. 저자들은 D-dimer가 급성 열성 질환과 가와사끼병의 감별진단 검사로 유용하게 사용될 수 있는지, 또 가와사끼병 환자에게서 D-dimer가 관상동맥류 발생의 예측인자로 사용될 수 있는 지에 관하여 전향적으로 연구하였다.

### 대상 및 방법

2005년 9월부터 2006년 6월까지 고려대학교 의료원 소아과에 입원한 환자 중 부모로부터 연구에 대한 동의를 얻은 환아를 대상으로 이루어졌으며, 전형적인 가와사끼병으로 진단받은 환아

접수 : 2006년 10월 17일, 승인 : 2006년 12월 15일  
책임저자 : 이정화, 고려대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Jung Haw Lee, M.D.  
Tel : 031)412-5096 Fax : 031)405-8591  
E-mail : leejmd@chol.com

68명을 환아군으로, 발열을 주소로 입원한 환아 28명을 대조군으로 하였다. 전형적인 가와사키병의 진단기준은 5일 이상 지속되는 발열, 경부의 비화농성 림프절염, 체간의 발진, 구강점막 변화, 수족의 변화 및 양측 비삼출성 결막충혈의 6가지 중 5가지 증상을 나타내는 경우로 정하였으며, 단, 심초음파 검사에서 관상동맥에 병변이 있을 경우는 4가지 증상만 있더라도 포함하였다. 대조군 28명중 7명은 폐렴이었고, 4명은 급성 위장염, 5명은 급성 인두편도염, 5명은 인두결막염이었으며 전염성 단핵구증, 포진성 구협염, 조직구 증식증, 연소성 류마티스 관절염, 급성 상기도 감염, 경부림프절염, 급성 바이러스성 발열성 발진(acute viral exanthem) 각 1명씩이었다.

환자군과 대조군 모두에서 입원 당일 전혈구계산(complete blood count, CBC), 전해질, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP), 혈장 총단백, 알부민, aspartate amino-transferase(AST), alanine amino-transferase(ALT), D-dimer를 측정하였고 D-dimer (정상치 <0.5 µg/mL)는 효소면역측정법(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, VIDAS® D-Dimer Exclusion™, BioMerieux Inc., St Louis, Missouri, USA)를 이용하여 측정하였다.

심장 초음파 검사는 환자군에서 급성기와 발병 후 4주 및 8주에 시행하여 일본 후생성에서 발표한 관상 동맥 병변의 기준<sup>7)</sup>에 따라 5세 미만에서 내경이 3 mm를 초과하거나, 5세 이상에서 내경이 4 mm를 초과한 경우, 한 분절의 내경이 인접 분절 내경의 1.5배 이상의 확장이 있거나 관상 동맥 내강이 명확히 불규칙한 경우 등의 이상 소견이 한번이라도 있었던 경우를 “관상동맥 이상 있음”으로 정의하였고 이상 소견이 없었던 경우를 “관상동맥 이상 없음”으로 정의하였다.

통계분석은 SPSS® 12.0K for windows를 사용하였다. 열성 질환과의 감별을 위한 환아군과 대조군의 D-dimer 비교와 환아군 내 관상동맥 이상의 예측을 위한 D-dimer의 비교는 독립표본 T 검정을 이용하여 시행하였으며, D-dimer와 CRP, ESR 등과의 상관관계는 Pearson의 상관분석으로 구하였다. 관상동맥 이상 예측인자로서의 D-dimer의 유용성은 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용하여 다시 검증하였으며 모든 통계에서 유의 수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 가와사키병 환아군과 대조군의 비교

환아군은 대조군에 비해 혈액 백혈구 수치와 ESR, CRP, AST, ALT가 유의하게 높았고 알부민은 유의하게 낮았다( $P < 0.05$ ), 적혈구용적(hematocrit)과 혈소판수, 혈장 총단백은 유의한 차이를 보이지 않았다. D-dimer는 환아군에서 대조군보다 다소 높기는 하나 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다( $1.21 \pm 0.77 \mu\text{g/mL}$  vs  $0.92 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.083$ , Table 1).

### 2. D-dimer와 염증관련인자와의 상관관계

D-dimer와 CRP는 환아군에서 상관계수 0.244의 약한 상관관계를 보였고( $P=0.045$ ), 대조군에서는 상관계수 0.560의 유의한 상관관계를 보였다( $P < 0.01$ ). 또한 환아군과 대조군을 함께 분석한 경우에도 유의한 상관관계를 보였다. D-dimer와 ESR은 환아군과 대조군을 함께 분석한 경우에 상관계수 0.203의 약한 상관관계를 보였으나( $P=0.048$ ) 환아군과 대조군을 별도로 분석한 경우(환아군  $r=0.098$ ,  $P=0.426$ ; 대조군  $r=0.336$ ,  $P=0.081$ )에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. D-dimer와 백혈구수는 환아군과 대조군을 함께 분석한 경우에 상관계수 0.275의 약한 상관관계를 보였으나( $P < 0.01$ ) 환아군과 대조군을 별도로 분석한 경우(환아군  $r=0.201$ ,  $P=0.101$ ; 대조군  $r=0.295$ ,  $P=0.128$ )에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2).

### 3. 가와사키병 환아군에서 관상동맥 이상 유무에 따른 D-dimer 수치 비교

“관상동맥 이상 있음” 군( $n=12$ )의 D-dimer 수치는 “관상동맥 이상 없음” 군의 수치보다 다소 높았으나 양군간에 통계적

**Table 1.** Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics between Patients with Kawasaki Disease(KD) and Febrile Controls(FC)

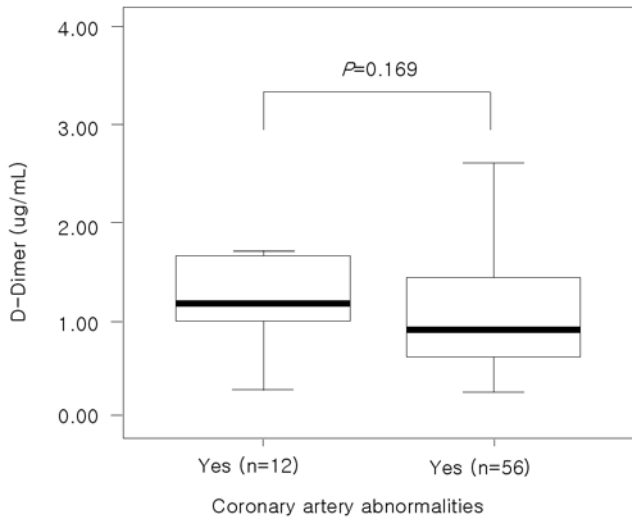
Characteristics	KD (n=68)	FC (n=28)	P value
Male Sex	40 (58.8%)	16 (57.1%)	0.879
Age (month)	30.4±19.9	37.9±17.0	0.294
ESR (mm/hour)	49.2±23.5	37.5±29.4	0.042*
CRP (mg/L)	59.7±54.6	32.6±47.5	0.024*
D-dimer (µg/mL)	1.21±0.77	0.92±0.71	0.083
WBC (/µL)	14,591±4,342	10,450±4,902	0.000*
Hematocrit (%)	33.8±3.4	34.3±4.1	0.573
Platelet (10 <sup>3</sup> /µL)	394±122	365±144	0.317
Protein (g/dL)	6.7±0.6	6.9±0.5	0.113
Albumin (g/dL)	4.0±0.5	4.3±0.5	0.013*
AST (IU/L)	86±106	45±41	0.008*
ALT (IU/L)	99±118	46±80	0.015*

Values are mean±SD, \* $P$  value<0.05  
Abbreviations : ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C reactive protein; WBC, white blood cell; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase

**Table 2.** Correlations between D-dimer and Various Inflammatory Markers

	CRP*	ESR*	WBC*
N	96	96	96
r	0.349	0.203	0.275
P	<0.001	0.048	0.007

\*Patients with Kawasaki disease and Febrile controls  
Abbreviations : ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; r, Pearson Correlation coefficient



**Fig. 1.** Comparison of D-dimer levels according to the presence of coronary artery abnormalities.

로 유의한 차이는 없었다( $1.49 \pm 0.98 \mu\text{g/mL}$  vs  $1.15 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ , Fig 1). 또한 D-dimer는 관상동맥 이상 있음과 이분형 로 지스틱 회귀분석상에서도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

## 고 찰

가와사끼병의 급성기에 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor), 단핵구 유도 및 활성화인자(monocyte chemoattractant and activating factor, MCAF or monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), 종양괴사인자  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), interleukin-6, interleukin-8 등의 증가를 볼 수 있는데, 이들 사이토카인(cytokine)은 내피세포의 손상 및 활성화를 유발하여 응고 다단(cascade)을 촉발하고 섬유소 용해계의 균형에 변화를 유발시켜 섬유소의 축적을 일으킨다<sup>8,9)</sup>. D-dimer는 섬유소 형성과 섬유소 용해를 증명하는 표지자로서 급만성 간질환, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 폐암, 합병된 임신(complicated pregnancy), 파종성 혈관내 응고병증, 정맥 혈전색전증, 폐색전증, 류마티스 관절염 등 여러 다양한 질환에서 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>10-13)</sup>.

이전 연구에서 가와사끼병에서의 혈소판의 활성화와 과응고 상태가 관상동맥류 형성의 원인으로 제시된 바 있다<sup>4, 14, 15)</sup>. Sakai 등<sup>4)</sup>은 plasminogen activator inhibitor-1에 대한 tissue plasminogen activator의 비율이 낮을수록 관상동맥 합병증의 위험성이 높다고 하였고, Senzaki 등<sup>15)</sup>은 증가된 plasminogen activator inhibitor-1이 관상동맥 합병증의 예측 인자가 될 수 있다고 함으로써, 혈전용해계의 여러 인자 중 하나인 D-dimer는 가와사끼병의 진단적 검사로서 유용할 것으로 생각할 수 있다. 가와사끼병에서 D-dimer의 증가가 여러 연구에서 보고된 바 있으나<sup>4-6)</sup> 그 의미는 연구자에 따라 상반됨으로써 일관성이 없었다.

이에 저자들은 전향적 연구를 통하여 D-dimer가 가와사끼병 특이인자로서 다른 열성 질환으로부터 가와사끼병을 감별할 수 있는지와 가와사끼병에서 문제가 되는 관상동맥 이상을 예측할 수 있는지를 알아보려고 하였다.

환아군은 대조군에 비해 낮은 알부민과 높은 백혈구 수, CRP, ESR, AST, ALT를 보였는데, 이는 일반적인 가와사끼병의 특성을 반영한 것으로 생각된다<sup>16)</sup>. D-dimer의 경우 환아군에서 대조군보다 높은 수치를 보였으나 유의한 차이가 없었던 것은 Lin 등<sup>6)</sup>의 연구에서와 마찬가지로 D-dimer가 비특이적으로 열성질환에 증가하였기 때문일 수 있으나 대상 환아군과 대조군의 수가 적어 통계적 유의성을 보이지 못했을 가능성도 염두에 두어야 할 것 같다. 가와사끼병에서 다른 열성질환보다 유의하게 높은 D-dimer 수치를 보이는 것으로 보고한 Imamura 등<sup>5)</sup>의 연구는 대상군이 적어서 결과의 신뢰성에 한계가 있어 보인다. D-dimer가 환아군에서 대조군에 비해 의미있는 차이를 보이지는 않았지만 환아군과 대조군 모두에서 CRP와 양의 상관관계를 보였고 다른 염증관련인자와도 양의 상관관계를 보인 것은 염증성 사이토카인에 의한 내피세포의 손상과 섬유소용집으로 이어지는 앞서 말한 일련의 과정을 생각하였을 때, D-dimer가 염증성 질환에서 비특이적으로 증가되었음을 시사한다. 따라서 D-dimer를 가와사끼병 특이인자로서 다른 열성질환으로부터 가와사끼병을 감별 진단하는데 사용할 수는 없을 것으로 생각된다.

Lin 등<sup>6)</sup>은 관상동맥류, 관상동맥 확장, 울혈성 심부전, 심막삼출액 등의 심혈관 합병증이 있었던 경우 그렇지 않은 경우보다 유의하게 D-dimer가 증가되었다고 보고한 바 있다. 이에 본 연구에서는 가와사끼병에서 D-dimer가 예후인자로 적용될 수 있는지 알아보려고 하였는데 “관상동맥 이상 있음”군에서 “관상동맥 이상 없음”군 보다 높은 수치를 보였으나 그 차이는 유의하지 않음으로써 D-dimer는 관상동맥 이상과 연관되는 특이인자라기 보다는 질병의 활성도를 반영하는 비특이인자인 것 같다.

본 연구의 제한점으로는 짧은 관찰 기간 동안 가와사끼병 환아와 다양한 열성질환을 비교함으로써 관상동맥 이상 유무나 질환에 따른 유의한 차이를 도출하지 못하였을지도 모른다는 것이다. 후후 보다 많은 관상동맥 이상 환아를 대상으로 하고 가와사끼병 이외의 혈관염이나 세분화된 원인별 열성 질환 환아를 대조군으로 하여 연구를 진행한다면 임상양상이 불분명한 가와사끼병에서 진단의 보조 수단으로, 또는 CRP가 관상동맥 병변의 위험인자로서 유용한 것처럼<sup>17, 18)</sup> 가와사끼병의 중증도를 평가하는 보조적 검사로서 D-dimer는 사용될 수도 있을 것이다. 또한 섬유소 용해계 관련인자들의 진단적 유용성<sup>4, 6, 15, 19)</sup>에 대하여, 특히 tissue plasminogen activator와 plasminogen activator inhibitor-1에 대한 연구가 함께 진행된다면 더욱 유용할 것이다.

결론적으로 D-dimer는 가와사끼병에 특이적이지 못하여 다른 열성질환과의 감별진단이나 관상동맥 이상을 예측하는데 유용하지는 못하지만 염증의 정도를 나타내는 비특이인자로서 가와사끼병 환아의 중증도 평가에 보조적인 인자가 될 수 있을 것이다.

요 약

**목적** : 혈관내피 손상과 섬유소 용해계의 표지자 중 하나인 D-dimer가 가와사키병의 감별진단과 관상동맥 병변의 예측인자로서 유용한지를 알아 보고자 하였다.

**방법** : 2005년 9월부터 2006년 6월까지 고려대학교 의료원에 입원한 가와사키병 환자 68명(환아군)과 급성 열성질환 환자 28명(대조군)을 대상으로 혈액검사를 시행하여 D-dimer, CRP, ESR, 전해질 및 기타 생화학적 검사를 시행하였으며, 환아군은 급성기와 발병 4, 8주에 심장초음파를 시행하여 관상동맥 병변 여부를 검사하였다.

**결과** : D-dimer는 환아군에서 대조군보다 높았으나 유의하지 않았으며( $1.21 \pm 0.77 \mu\text{g/mL}$  vs  $0.92 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.083$ ), 관상동맥 이상을 보였던 군에서 관상동맥 이상이 없었던 군보다 높았으나 역시 유의하지 않았다( $1.49 \pm 0.98 \mu\text{g/mL}$  vs  $1.15 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ ,  $P=0.169$ ). D-dimer는 환아군과 대조군을 포함한 분석에서 ESR( $r=0.203$ ,  $P<0.05$ ), CRP( $r=0.349$ ,  $P<0.001$ ), 백혈구수( $r=0.275$ ,  $P<0.01$ )와 유의한 상관관계를 보였다.

**결론** : D-dimer는 가와사키병에 특이적이지 못하여 다른 열성질환과의 감별진단이나 관상동맥 이상을 예측하는데 유용하지는 못하지만 염증의 정도를 나타내는 비특이인자로서 가와사키병 환자의 중증도 평가에 보조적 인자가 될 수 있을 것이다.

References

- 1) Hirose S, Hamashima Y. Morphological observations on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome. A skin biopsy study of 27 patients. *Eur J Pediatr* 1978;129:17-27.
- 2) Brendel-Muller K, Hahn A, Schneppenheim R, Santer R. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1084-8.
- 3) Hergesell O, Andrassy K, Nawroth P. Elevated levels of markers of endothelial cell damage and markers of activated coagulation in patients with systemic necrotizing vasculitis. *Thromb Haemost* 1996;75:892-8.
- 4) Sakai M, Asayama K, Otabe T, Kohri T, Shirahata A. Low tissue plasminogen activator relative to plasminogen activator inhibitor-1 as a marker of cardiac complication in children with Kawasaki disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:214-8.
- 5) Imamura T, Yoshihara T, Yokoi K, Nakai N, Ishida H, Kasubuchi Y. Impact of increased D-dimer concentrations in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2005;164:526-7.
- 6) Lin MT, Tsao LY, Cheng ML, Chang YJ, Chiu HY, Chen HN, et al. Absence of hypercoagulability in acute Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005;47:126-31.
- 7) Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and re-

porting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo 1984.

- 8) Cotran RS, Pober JS. Cytokine-endothelial interactions in inflammation, immunity, and vascular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:225-35.
- 9) Schleeff RR, Bevilacqua MP, Sawdey M, Gimbrone MA, Jr., Loskutoff DJ. Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Biol Chem* 1988;263:5797-803.
- 10) Wilde JT, Kitchen S, Kinsey S, Greaves M, Preston FE. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol* 1989;71:65-70.
- 11) Egermayer P, Town GI, Turner JG, Heaton DC, Mee AL, Beard ME. Usefulness of D-dimer, blood gas, and respiratory rate measurements for excluding pulmonary embolism. *Thorax* 1998;53:830-4.
- 12) de Moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996;75:11-3.
- 13) Beckham JC, Caldwell DS, Peterson BL, Phippen AM, Currie MS, Keefe FJ, et al. Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2-receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin, and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. *J Clin Immunol* 1992;12:353-61.
- 14) Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J, Jr., Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105:206-11.
- 15) Senzaki H, Kobayashi T, Nagasaka H, Nakano H, Kyo S, Yokote Y, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in patients with Kawasaki disease: diagnostic value for the prediction of coronary artery lesion and implication for a new mode of therapy. *Pediatr Res* 2003;53:983-8.
- 16) 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. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
- 17) Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* 2005;111:38-43.
- 18) 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.
- 19) Hidaka T, Nakano M, Ueta T, Komatsu Y, Yamamoto M. Increased synthesis of thromboxane A2 by platelets from patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1983;102:94-6.