

## 가와사끼병과 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 고용량 정주용 면역글로불린의 신독성 유무

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

정 지아 · 김 혜순 · 서 정완 · 이 승주

### < 한 글 요약 >

**목 적** : 1987년 정주용 면역글로불린(Intravenous immunoglobulin: IVIG)에 의한 급성신부전의 첫 증례가 보고된 이후 성인에서는 고용량의 IVIG와 관련된 신손상의 보고들이 다수 있었다. 이에 저자들은 고용량 IVIG의 사용이 보편화되어 있는 가와사끼병과 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 IVIG의 신독성 여부를 관찰하고자 하였다.

**방 법** : 1996년 1월에서 8월까지 이대 부속 목동 병원에 입원하여 가와사끼병(23례)과 특발성 혈소판 감소성 자반증(7례)으로 고용량의 정주용 면역글로불린(2 g/kg)을 투여받은 환아를 대상으로 하였다. IVIG 투여후 1일, 3일에 요량, BUN, 혈청 creatinine, Ccr, FENa, TRP, 24 시간뇨  $\beta_2$ -microglobulin/cr 비 및 microalbumin/cr 비의 변화를 관찰하였다. 통계는 repeated measurement ANOVA test와 t-test를 사용하여 검정하였다.

**결 과** : 고용량의 IVIG 투여후에 요량, BUN, 혈청 creatinine, Ccr, TRP, 24 시간뇨  $\beta_2$ -microglobulin/cr 비 및 microalbumin/cr 비의 유의한 변화는 없었다. IVIG 투여후 1일에 일시적으로 증가한 FENa만이 유의한 변화였다.

**결 론** : 소아에서 흔히 사용되는 고용량 IVIG는 정상 신기능 상태에서는 유의한 신손상을 일으키지 않았다.

### 서 론

정주용 면역글로불린(Intravenous immunoglobulin: IVIG)은 원발성 면역 결핍증, 만성 B 임파구성 백혈병, 후천성 면역 결핍증 및 미숙아 뿐아니라 가와사끼병과 특발성 혈소판 감소성 자반증 등 다양한 면역 질환의 치료에 널리 사용되며, 비교적 안전한 약제로 알려져 왔다<sup>1,2)</sup>. 부작용으로 두통, 발열, 오한, 구토 및 근육통 등의 경미한 전신증상이 2.5-15%에서 발생하지만 대부분 자연 회복되며 드물게 저혈압, 아나필락시스성 쇼크, 호흡부전, 용혈, C형 간염 등이 보고되어 있다<sup>3,4)</sup>. 신독성은 1987년 Barton 등<sup>5)</sup>이 류마치스 인자 활성성을 나타내는 B 세포성 임파종 환자에서 IVIG 투여후 혼합 IgM/IgG 항성글로불린(cryoglobulin)성 급성 신부전의 첫 증례를 보고한 이후, 고용량의 IVIG에 의한 가역성 신부전의 발생이 보고되었고, 기존의 신질환이나 신기능 장애가 있는 성인에서는 신부전의 악화나 말기 신부전으로의 진행이 보고되었으며<sup>6,7)</sup>, 동물 실험의

신독성도 확인되었다<sup>8)</sup>. 소아에서의 증례보고는 문헌상 찾을 수 없었으나 국내에서 신생아에게 투여한 저용량의 IVIG가 경미한 신세뇨관 손상을 보였다고 하였다<sup>9)</sup>.

이에 저자들은 고용량 정주용 면역글로불린의 투여가 보편화되어 있는 가와사끼병과 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 고용량 IVIG의 신독성 여부를 관찰하고자 전향적 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

1996년 1월부터 8월까지 이대 부속 목동 병원에 입원하여 가와사끼병과 특발성 혈소판 감소성 자반증의 진단하에 고용량의 정주용 면역글로불린(2 g/kg)을 투여받은 소아 30례를 대상으로 하였다. 가와사끼병 환자 23례(남아 12례, 여아 11례)의 연령은 4개월에서 13세였고, 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자 7례(남아 6례, 여아 1례)의 연령은 3개월에서 10세였으며 IVIG 투여전 신기능은 모두 정상이었다. IVIG는 I.V.-

Globulin®(녹십자)을 사용하였다.

대상자는 IVIG 투여전, 투여후 1일, 3일에 요량의 변화, dipstick 요검사와 요현미경 검사를 시행하였고, blood urea nitrogen(BUN), 혈청 creatinine(Scr), sodium(Na) 및 phosphorus(P) 농도와 24시간뇨의 Na, creatinine 및 P의 양을 측정하여 creatinine clearance (Ccr), fractional excretion of sodium(FENa), tubular reabsorption of phosphorus(TRP)를 계산하였고, 24시간뇨  $\beta_2$ -microglobulin( $\beta_2$ MG)/cr 비, microalbumin (MA)/cr 비를 검사하였다. BUN, Scr, Na 및 P 농도와 24시간뇨 Na, creatinine, P양은 ion selective electrode 방법으로 측정하였고, 요  $\beta_2$ -microglobulin은 radioimmunoassay(DPC 사)로, 요 microalbumin은 rate nephelometer 방법으로 측정하였다.

통계는 SAS 프로그램을 이용하여 repeated measurement ANOVA test와 student t-test를 사용하여 검정하였다.

## 결 과

BUN은 고용량 IVIG 투여전과 투여후 1일, 3일에 각각  $10.8 \pm 2.64$  mg/dL,  $9.7 \pm 3.14$  mg/dL,  $11.6 \pm 3.72$  mg/dL였고, Scr은  $0.4 \pm 0.13$  mg/dL,  $0.4 \pm 0.14$  mg/dL,  $0.5 \pm 0.17$  mg/dL로 유의한 변화는 없었다 (Fig. 1). Ccr은 투여전  $87.4 \pm 25.55$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>에서 투여후 1일  $84.5 \pm 15.10$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 투여후 3일에  $84.7 \pm 29.10$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>였고, 요량은 각각  $1.9 \pm 0.90$  mL/kg/hr,  $2.1 \pm 1.70$  mL/kg/hr,  $2.0 \pm 0.99$  mL/kg/hr로 유의한 변화는 없었다 (Fig. 2). TRP는  $89.0 \pm 6.30\%$ ,  $89.8 \pm 7.18\%$ ,  $87.2 \pm 5.20\%$ 로 유의한 변화가 없었고, FENa는 투여후 1일에  $0.08 \pm 0.05\%$ 로 투여전의 0.05

$\pm 0.03\%$ 에 비해 유의하게 증가하였고( $P < 0.05$ ), 투여후 3일에는  $0.07 \pm 0.03\%$ 로 감소하였다 (Fig. 3). 24시간뇨  $\beta_2$ MG/cr 비는 투여전  $0.24 \pm 0.26$   $\mu$ g/mg, 투여후 1일  $0.29 \pm 0.45$   $\mu$ g/mg, 투여후 3일  $0.24 \pm 0.29$   $\mu$ g/mgcr이었고, 24시간뇨 MA/cr 비는 투여전  $0.05 \pm 0.08$  mg/mg, 투여후 1일  $0.02 \pm 0.32$  mg/mg, 투여후 3일  $0.02 \pm 0.03$  mg/mg으로 모두 유의한 변화는 없었다 (Fig. 4). Dipstick 요검사와 요현미경 검사는 투여전과 투여후 1일, 3일에 모두 정상이었다.

## 고 찰

IVIG의 신독성에 대한 첫 보고는 39세의 B 세포성 임파종 환자에서 IVIG(15 g, Sandoglobulin®) 투여 72시간 후에 발생한 혼합 IgM/IgG 한성글로불린(cryoglobulin)성 신부전이였다. 신생검상 IgG, IgM kappa rheumatoid factor 및 보체의 면역복합체가 사구체 모세혈관과 혈관세포 아래에 침착됨을 관찰하고, 신부전의 기전을 면역복합체에 의한 손상으로 간주하였고 혈청 rheumatoid factor의 활동성이 IVIG 치료의 금기라고 보고하였다<sup>9</sup>. 이후 Rault 등<sup>10</sup>은 50세와 73세의 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자 2례와 69세의 만성 임파구성 임파종 환자 1례에서 IVIG(Gamimune®, Sandoglobulin®) 투여후 신부전이 발생되었음을 보고하였다. 신생검상 근위 세뇨관 세포의 공포화와 파괴 등 급성 신세뇨관 괴사를 증명할 수 있었고, 그 기전은 오염되고 응집된 IgG가 신장의 저관류(hypoperfusion) 상태를 유발하여 신부전이 발생하였다고 하였다. 이는 IVIG 제조 과정에서 maltose 같은 안정제를 사용하거나 주입 속도를 느리게 함으로써

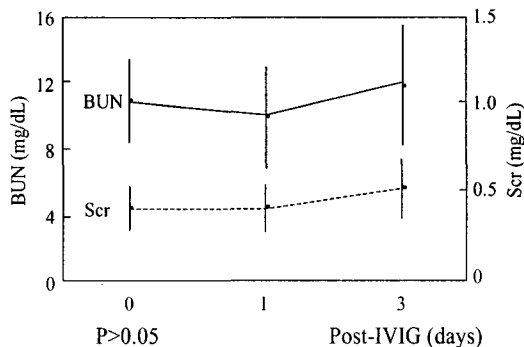


Fig. 1. The changes of BUN and serum creatinine(Scr) in IVIG treated patients

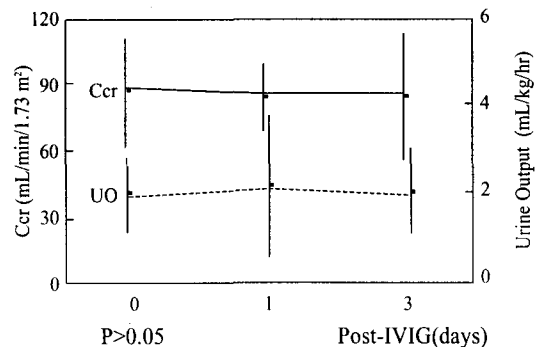


Fig. 2. The changes of Ccr and urine output(UO) in IVIG treated patients

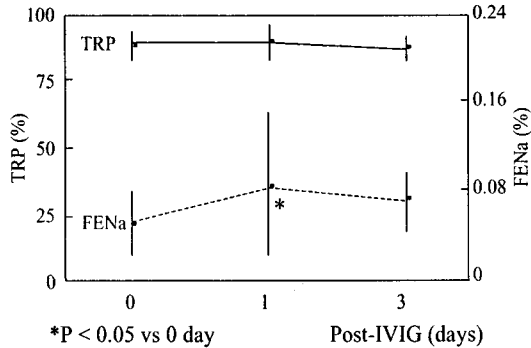


Fig. 3. The changes of TRP and FENa in IVIG treated patients

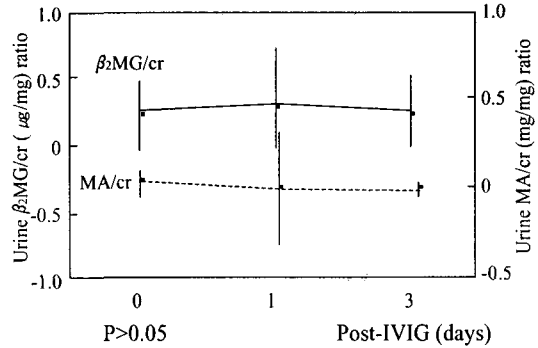


Fig. 4. The changes of 24 hour urine  $\beta_2$ MG/cr and MA/cr ratio in IVIG treated patients

부작용을 줄일 수 있다고 하였다<sup>9)</sup>. Schifferli 등<sup>9)</sup>은 성인 신중후군 환자 6례에서 IVIG(Sandoglobulin®, 2 g/kg) 투여 2일 후에 혈청 크레아티닌치가 상승했다가 10-12일에 회복되었고, 신기능 장애를 가진 2명의 신장염 환자에서도 일시적이고 가역적인 혈청 크레아티닌치의 상승을 보고하였다. Ruggeri 등<sup>10)</sup>은 기존의 신질환이 없는 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서도 IVIG 투여후 혈액투석이 필요할 정도의 심한 급성 신부전의 증례를 보고하였다.

Ellie 등<sup>8)</sup>은 76세, 83세의 감염성 탈수초성 다발성 신경장애 환자 2례에서 IVIG 투여후 일시적인 혈청 크레아티닌치의 증가를 보고하였고, Tan 등<sup>11)</sup>도 당뇨병성 신증으로 혈청 크레아티닌치가 투여전에 이미 1.6mg/dL로 약간 증가된 환자에서 만성 감염성 탈수초성 다발성 신경장애 환자 1례와 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자 1례에서 IVIG(Sandoglobulin®)를 투여받은 후 말기 신부전으로 진행되었음을 보고하였다. 신생검상 근위세뇨관 세포의 부종과 공포화가 현저했는데, 이는 과전해질 부하에 의한 손상으로 생각하였고 항원-항체 복합체에 의한 신세뇨관 손상이나 염증 반응의 증거는 없었다고 보고하였다. Pasatiempo 등<sup>12)</sup>은 VIII 인자 결핍증, 결체조직질환, lupus 신염인 성인 환자에서 IVIG(Gamimune®, Sandoglobulin®) 투여후 급성 신부전의 예를 보고하였다. 처음 2례에서는 약을 끊고 8-14일 후에 신부전이 회복되었으나 lupus 신염 환자는 혈액 투석을 필요로 하였다. Decocq 등<sup>13)</sup>은 IVIG 사용후 발생한 급성신부전 4례를 보고하였는데, 폐뇨와 혈청 크레아티닌의 상승은 IVIG을 끊은 후 10-15일 후에 회복되었으며, 신부전의 위험 요인으로 65세 이상의 당뇨병, 고혈압 환자, 기존의 신질환, 탈수 등이 있으며,

빠른 주입 속도, 고용량 등도 위험 요소라고 하였다.

즉, IVIG의 신독성 기전은 보고자마다 다른데, Barton 등<sup>5)</sup>은 면역복합체 침착에 의한 직접적인 신세뇨관의 손상으로, Rault 등<sup>6)</sup>은 IVIG내의 오염된 응집 물질이 신장의 저관류상태를 초래하여 일으킨 급성 신세뇨관 괴사로, Ellie 등<sup>8)</sup>은 미만성 단핵세포 침윤과 세뇨관 위축을 보이는 가역적인 세뇨관 간질성 손상으로, Tan 등<sup>9)</sup>은 과용질 부하로 인한 신세뇨관 세포의 부종과 공포화로 생각하는 등 다양하였으며 발생기전에 대한 좀더 광범위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

국내 임상 연구는 김 등<sup>14)</sup>이 신생아에서 저용량 IVIG(1 g/kg) 투여 후 24시간에 뇨 NAG, 7일에 뇨  $\beta_2$ MG가 증가하여 경한 세뇨관 손상의 가능성을 보고한 반면, 장 등<sup>15)</sup>은 극소체중아에서 저용량의 IVIG(500 mg/kg)은 신기능에 이상을 일으키지 않는다고 보고하였다.

본 연구에서 신기능이 정상인 가와사끼병과 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에게 투여한 고용량 IVIG는 신독성을 초래하지 않았다. 투여직후 일시적인 증가를 보인 FENa는 2 g의 IVIG에 포함된 5.9 mEq의 나트륨 부하 때문에 발생한 일시적 현상으로 간주된다.

결론적으로, 소아에서 흔히 사용되는 고용량의 IVIG는 정상 신기능 상태에서는 유의한 신손상을 일으키지 않았다. 그러나, 가와사끼병은 드물게 급성신부전을 합병하기도 하므로<sup>16)</sup> 고용량의 IVIG 투여전에 신기능의 평가가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Berkman SA, Lee ML, Gale RP: Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 112:278-92, 1990
2. NIH Consensus Conference: Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. *JAMA* 264:3189-93, 1990
3. Gaur S, Kesarwala H, Gavai M, Gupta M, Whitley-Williams P, Frenkel LD: Clinical immunology and infectious diseases. *Ped Clin North Am* 41:745-81, 1994
4. Dwyer JM: Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 326:107-16, 1992
5. Barton JC, Herrera GA, Galla JH, Bertoli LF, Work J, Koopman WJ: Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med* 82:624-9, 1987
6. Rault R, Piraino B, Johnston JR, Oral A: Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 36:83-6, 1991
7. Schifferli J, Leski M, Favre H, Imbach P, Nydegger U, Davies K: High-dose intravenous IgG treatment and renal function. *Lancet* 337:457-8, 1991
8. Ellie E, Combe C, Ferrer X: High-dose intravenous immune globulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 327:1032-3, 1992
9. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR: Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 50:137-9, 1993
10. Ruggeri M, Castman G, De Nardi G, Rodeghiero F: Acute renal failure after high-dose intravenous immune globulin in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 78:338-9, 1993
11. Pasatiempo ANG, Kroser JA, Rudnick M, Hoffin BI: Acute renal failure after intravenous immunoglobulin therapy. *J Rheumatol* 21:347-9, 1994
12. Decoq G, de Cagny B, Andrejak M, Desalblens B: Acute kidney failure secondary to intravenous immunoglobulin administration. 4 cases and review of the literature. *Therapie* 51:516-26, 1996
13. 광완섭, 고철우, 구자훈, 송경은, 광정식: 정주용 면역글로블린 투여가 가토 신장에 미치는 영향. 대한신장학회지 15:8-15, 1996
14. 김소연, 김행미: 정주용 면역글로블린 투여가 신생아 신기능에 미치는 영향. 소아과 37:1414-9, 1994
15. 장화영, 김행미: 정주용 면역글로블린 투여가 극소체중아의 신기능에 미치는 영향. 소아과 39:475-80, 1996
16. Lande MB, Gleeson JG, Sundel RP: Kawasaki disease and acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 7:593, 1993

= Abstract =

## **Renal Toxicity of High-dose Intravenous Immunoglobulin in Children with Kawasaki Disease and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura**

Ji Ah Jung, Hye Soon Kim, Jeong Wan Seo and Seung Joo Lee.

*Department of Pediatrics, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose :** To investigate renal toxicity of high-dose intravenous immunoglobulin(IVIG) in children with Kawasaki disease and idiopathic thrombocytopenic purpura.

**Methods :** 23 children with Kawasaki disease and 7 children with idiopathic thrombocytopenic purpura who were treated with high-dose IVIG(2 g/kg) were evaluated for the change of urine output, blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr), creatinine clearance(Ccr), tubular reabsorption of phosphorus(TRP), fractional excretion of sodium(FENa), 24hour urine  $\beta_2$ -microglobulin/creatinine( $\beta_2$ MG/cr) ratio and urine microalbumin/creatinine(MA/cr) ratio at post-IVIG 1 and 3 day.

**Results :** There was no significant change of urine output, BUN, Scr, Ccr, TRP, 24hour urine  $\beta_2$ MG/cr and MA/cr ratio after high-dose IVIG treatment. Transient increase of FENa at post-IVIG 1 day was the only significant change.

**Conclusion :** There was no significant renal toxicity of high-dose IVIG in children with Kawasaki disease and idiopathic thrombocytopenic purpura who had normal renal function.

---

**Key Words :** IVIG, Renal Toxicity