

## 가와사키병 환자의 혈장내 G-CSF와 GM-CSF 농도 및 과립구에서의 이들 수용체의 발현 변화

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

유영경 · 이기범 · 김현희 · 김소영 · 김유정 · 이원배

### Plasma G-CSF and GM-CSF Concentration and Amount of Their Receptors on the Granulocyte in Kawasaki Disease

Young-Kyoung Yoo, M.D., Gibum Lee, M.D., Hyun-Hee Kim, M.D.  
Soo-Young Kim, M.D., You-Jeong Kim, M.D. and Wonbae Lee, M.D.

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

**Purpose :** This study aimed to demonstrate the possible pathogenesis of granulopoiesis in patients of Kawasaki disease(KD) using quantitative analysis of G-CSF, GM-CSF and their CSFr.

**Methods :** The plasma levels of G-CSF, GM-CSF, G-CSFr and GM-CSFr were studied in 14 patients in the acute phase of KD; 13 children with normal peripheral white blood cell counts were used as the normal control group. The plasma concentration of G-CSF, GM-CSF were analyzed by ELISA. The G-CSFr and GM-CSFr on the peripheral granulocytes were analyzed by a quantitative flow cytometric assay and QuantiBRITE, and the quantitative changes of receptors which did not combine with G-CSF and GM-CSF were measured.

**Results :** The total number of leukocytes in KD was similar to normal control group, but the leukocytes increased according to the number of neutrophils. The plasma concentration of G-CSF were decreased similar to normal control group( $P=0.133$ ), but that of GM-CSF decreased more than the normal control group( $P=0.227$ ). The quantity of G-CSFr, GM-CSFr were revealed to be no less than the normal control( $P=0.721$ ,  $P=0.912$ ). After incubation with excessive G-CSF, the expressed G-CSFr on the neutrophils were decreased in both groups( $P=0.554$ ). The quantities of expressions of GM-CSFr on the neutrophil after incubation with the excessive GM-CSF were always increased in both groups( $P=0.255$ ). The amount of GM-CSFr of neutrophils are in proportion to total white blood cells ( $r=0.788$ ,  $P=0.035$ ), but it wasn't in the case of KD( $P=0.644$ ).

**Conclusion :** The leukocytosis in KD that mediated by increasing neutrophil was not correlated with the plasma concentrations of G-CSF and GM-CSF, and the amount of expression of G-CSFr and GM-CSFr on granulocyte. It is possible that the reduction of concentration of GM-CSF results by increasing the active GM-CSFr. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:376-381)

**Key Words :** Granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF), Granulocyte macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF), G-CSF receptor, GM-CSF receptor, Kawasaki disease

### 서 론

Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF)와 granulocyte macrophage colony stimulating factor(GM-CSF)는 과립구의 증식과 생성 뿐만 아니라 성숙과립구의 강력한 활성화자로

작용하는 가장 중요한 사이토카인이며<sup>1)</sup>, 각각에 대한 특이세포 표면수용체에 결합함으로써 생리학적 효과를 나타낸다. 한편 CSF 수용체는 CD34 양성 미성숙 골수 세포로부터 말초혈액의 성숙과립구까지 넓게 발현되며<sup>2)</sup> 내피세포 같은 비조혈세포에서도 발현되나 림프구, 적혈구모세포, 호염구에는 표현되지 않는다<sup>3,4)</sup>. 가와사키병은 주로 5세 이하 소아에 오는 전신성 열성 혈관염으로 최근 들어 소아에서 가장 흔한 이차성 심장질환의 원인질환으로 부각되고 있다. 이 질환의 발생원인 및 기전에 대한 정확한 이해는 아직 부족한 실정이나 급성기 중 interleukin(IL)-1,

접수 : 2002년 10월 21일, 승인 : 2002년 11월 18일  
책임저자 : 이원배, 가톨릭의대 성가병원 소아과  
Tel : 032)340-2083 Fax : 032)340-2255  
E-mail : lwb@hfh.cuk.ac.kr

tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ , IL-2, interferon- $\gamma$ , IL-6, IL-8, soluble IL- $\alpha$  receptor 등의 증가, T-세포, B-세포 활성화 등이 나타나는 것은 잘 알려져 있다<sup>5)</sup>. 가와사키병 초기에 band 중성구나 후골수구 등의 미숙 중성구를 비롯한 백혈구가 증가하며, 가와사키병의 이환시에 여러 가지 세포로부터의 산소기의 생성의 증가가 직접적으로 관상동맥 손상을 일으키고<sup>6)</sup> 특히 Niwa와 Sohmiya<sup>7)</sup>에 따르면 중성구에서 생성된 산소가 혈관 내피세포 손상을 준다고 하였다. 가와사키병에서 혈중 백혈구를 증가시키고 활성화시키는 사이토카인인 G-CSF의 혈청내 농도가 증가되어 있다고 알려졌으나<sup>8-10)</sup>, GM-CSF에 대한 연구는 없었으며 가와사키병 환자의 과립구가 정상아와 동일하게 G-CSF 수용체(G-CSFr)와 GM-CSF 수용체(GM-CSFr)를 발현하고 있는지 여부는 아직 연구된 바 없었다. 본 연구에서는 가와사키병 환자에서 G-CSF, GM-CSF의 증감이 과립구 수의 증가와 관련되어 있는지 여부와 이들 수용체에 변화가 있는지 여부를 알아보고 수용체를 포화시키기에 충분한 과량의 해당 CSF와 결합시킨 후 결합하지 않고 남은 수용체의 발현양 즉, 활성형 수용체의 발현양에는 어떤 변화가 있는지를 분석하여 가와사키병의 과립구 수 증가에 G-CSF, GM-CSF, G-CSFr, GM-CSFr이 어떤 역할을 하는지 규명하고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상 및 재료**

2000년 9월부터 2001년 12월까지 가톨릭대학교 성가병원과 강남성모병원에서 가와사키병으로 진단받은 환자 14명에서 면역글로불린 투여 전의 급성기 말초혈액을 채취하여 ethylenediamine tetraacetic acid(EDTA)로 항응고를 시킨 후 이용하였다. 대조군은 알레르기성 자반증, 혈소판 감소성 자반증, 장중첩증 등 비감염성 질환으로 입원한 환아로 말초혈액 백혈구 수 및 중성구 수가 정상이었던 아동 13명으로 하였다. 가와사키병군의 남녀비는 8:6이었고 평균연령은 3.2±2.5세이었고 대조군의 남녀비는 5:8이고 평균연령은 4.6±3.4세이었다. G-CSF와 GM-CSF의 혈장 농도 측정을 위한 검체는 정맥혈로부터 혈장을 즉시 분리하여 -70℃ 냉동고에 보관하였다가 해동 후 분석하였고, G-CSFr와 GM-CSFr의 분석은 검체 채취 후 즉시 자동혈구 분석기(Coulter Electronics, USA)로 말초혈액 분석을 시행한 후 실온(18-20℃)에 보관하였다가 최대 4시간 이내에 시행하였다.

**2. 혈중 G-CSF와 GM-CSF의 정량분석**

혈장은 37℃ 수조에서 해동 후 즉시 분석에 이용하였다. 환아군 및 대조군의 혈장의 G-CSF와 GM-CSF 농도는 enzyme linked immunosorbant immunoassay(ELIS) 원리를 이용한 면역측정 키트(R & D Systems, MN, USA)로 시행하였다. 방법은 제조사의 지시에 따랐으며 최종산물의 발색 정도는 microplate spectrophotometer(Behring Co., Germany)를 이용하였

다. 모든 검체와 표준물질은 정확성을 위하여 이중 검사 후 평균을 이용하였고, 표준물질들을 이용한 표준 곡선으로 각 검체의 농도를 환산하였다.

**3. 세포표면 G-CSFr과 GM-CSFr의 정량**

EDTA로 항응고된 전혈 검체 50  $\mu$ L를 phycoerythrin(PE)이 부착된 항 G-CSF 수용체 단클론항체(PE conjugated mouse anti-human CD114, Pharmingen International, San Diego, CA)와 항 GM-CSF 수용체 단클론항체(PE conjugated mouse anti-human CD 116, Serotec, Oxford, UK) 5  $\mu$ L와 각각 혼합한 다음 암실에서 30분간 방치한 후 적혈구 용혈 용액(Becton Dickinson, NJ, USA) 2 mL를 첨가하여 용혈시켰다. 원심분리된 침전물은 phosphate buffered saline(PBS)로 3회 세척한 후, 유세포 분석기(FACSCalibur, Becton Dickinson, NJ, USA)로 CELLQuest 소프트웨어를 이용하여 분석하였다. 결과는 게이트된 각 세포군의 형광 강도의 기하 평균(geometric mean)으로 기록하였고, 세포당 결합된 PE 분자 수로 환산하는 것은 PE 보합형광키트(QuantiBRITE, Becton Dickinson, San Diego, CA)와 QuantiQuest 프로그램을 이용하였다. QuantiBRITE는 매번 환자의 검체와 같이 측정하였다.

**4. 과량의 CSF 처리 후 CSF와 결합하지 않은 수용체의 정량분석**

수용체를 포화시키기에 충분한 과량의 해당 CSF와 결합시킨 후 결합하지 않고 남은 수용체의 발현양 즉, 활성형 수용체의 발현양에는 어떤 변화가 있는지를 분석하기 위하여 말초혈액 검체의 1×10<sup>6</sup>개당 0.5  $\mu$ g의 G-CSF(Neutrogen, Choong Wae Pharm, Korea), 2  $\mu$ g의 GM-CSF(Leukogen, LG Pharm, Korea)를 혼합한 후 각각 37℃에서 1시간 동안 배양하여 PBS로 3회 세척하고 각각의 G-CSFr과 GM-CSFr를 유세포 분석기를 이용하여 정량적으로 분석하였다. 채혈의 부족으로 인하여 정상 대조군은 12명, 가와사키병 환아군은 11명을 대상으로 하였다.

**4. 통계**

환아군과 대조군의 결과 분석은 SPSS 소프트웨어를 이용한 Mann-Whitney U test를 이용하였고 유의성 검정은 Wilcoxon Singed Ranks test를 이용하였다. CSF 처리 전과 후의 비교는 paired sample t-test를 이용하였고, 백혈구 수, 혈장의 각 CSF 농도, 백혈구의 CSFr 발현양과의 상관관계는 Pearson의 상관분석을 통하여 상관계수와 유의도를 구하였다.

**결 과**

**1. 말초 혈액 분석 결과**

총 백혈구 수는 가와사키병 환자에서 12,650±8,320/ $\mu$ L로 증가되는 경향이 있었으나 정상아의 8,680±3,780/ $\mu$ L와 통계적으로는 유의한 차이가 없었고(P=0.137), 중성구, 단핵구는 가와사

키병 환자에서 각각 유의한 증가(중성구; 정상아 3,360±2,120/ $\mu$ L, 가와사키병 7,760±7,250/ $\mu$ L,  $P=0.05$ ; 단핵구; 정상아 560±330/ $\mu$ L, 가와사키병 1,000±560/ $\mu$ L,  $P=0.027$ )를 보였다. 가와사키병 환자의 경우 중성구 수는 총 백혈구 수 증가에 따라 증가하였다( $r=0.959$ ,  $P=0.000$ ).

## 2. 혈중 G-CSF와 GM-CSF 농도

혈장 G-CSF 농도는 가와사키병 환자에서 28.8±10.2 pg/mL로 정상아의 71.9±94.1 pg/mL보다 감소되어 있었으나 통계적으로 유의한 차이가 없었고( $P=0.113$ ), 혈중의 GM-CSF 농도는 가와사키병 환자에서 2.4±0.1 pg/mL로 정상아의 4.0±2.5 pg/mL보다 유의하게 감소되어 있었다( $P=0.027$ , Table 1).

## 3. 중성구의 G-CSFr과 GM-CSFr 발현양

중성구의 G-CSFr의 발현양은 가와사키병 환자에서 1,771.1±434.1로 정상아의 1,710.7±452.6와 유의한 차이가 없었으며( $P=0.721$ ) GM-CSFr의 발현양도 가와사키병 환자에서 869.0±289.4로 정상아의 854.8±383.0과 유의한 차이가 없었다( $P=0.912$ )(Table 1).

## 4. 과량의 CSF 처리 후 G-CSFr과 GM-CSFr 발현양의 변화

본 실험에 사용한 항 G-CSFr 항체는 수용체가 G-CSF와 결합하고 나면 수용체에 결합하지 못하는 epitope에 대한 항체로 판단되었다. 따라서 수용체가 포화되기에 충분한 과량의 CSF를 처리한 후 포화농도에도 결합하지 않는 수용체의 양을 측정하면 남은 수용체 즉, 활성화된 수용체 수는 감소하는데, 과량의 G-CSF와 배양한 후 감소된 중성구의 G-CSFr의 양은 정상아와 가와사키병 환자에서 유의한 차이는 없었다(정상아 1,012.2±

488.5, 가와사키병 환자 911.5±358.8,  $P=0.554$ , Table 2). 가와사키병 환자에서 수용체를 포화시키기에 충분한 과량의 G-CSF와 배양한 후 중성구 G-CSFr 발현양의 감소는 혈중 G-CSF 농도와 무관하였고( $P>0.05$ ), 혈중 GM-CSF 농도와 반비례하였던 것에 비해( $r=-0.946$ ,  $P=0.004$ ), 정상아의 경우는 과량의 G-CSF와 배양 후 중성구의 G-CSFr 발현양의 감소는 혈중 G-CSF나 GM-CSF농도 모두와 무관하였다( $P>0.05$ ). 수용체가 포화되기에 충분한 과량의 GM-CSF 처리 후에 중성구의 GM-CSFr의 발현양을 배양 전과 비교한 결과는 항상 증가되는 양상을 보였는데, 이는 본 실험에서 사용한 항 GM-CSFr 항체 epitope가 항 G-CSFr 항체 epitope와 달리 GM-CSF와 GM-CSFr의 결합여부에 영향을 받지 않으며 결국 총 GM-CSFr양을 나타낸다고 생각된다. 증가된 GM-CSFr의 발현양은 정상아와 가와사키병 환자에서 유의한 차이를 보이지 않았으며(정상아 576.0±529.6, 가와사키병 환자 851.7±410.9,  $P=0.255$ , Table 2), 증가된 중성구의 GM-CSFr 발현양은 정상아에서 총 백혈구 수와 비례하였으나( $r=0.788$ ,  $P=0.035$ ), 가와사키병 환자에서는 상관관계가 없었다( $P=0.664$ ).

## 고 찰

가와사키병은 5세 이하 소아들에게 가장 흔한 후천성 심장질환의 유발원인으로 아직까지 병인 및 그에 따른 자세한 병태생리가 완전하게 규명되어 있지 않으나, 원인 미상의 병원체 감염에 의해서 단핵구 등 면역적세포(immunocompetent cell)의 수나 기능이 변화됨에 이어 체액 및 세포매개성 면역학적 이상으로 발생한다는 가설이 있고<sup>11-14)</sup>, 이러한 면역질환의 증거로는 가와사키병 급성기에 대식세포/단핵구의 증가, 다클론성(poly-

**Table 1.** The Plasma Concentration of Colony Stimulating Factors Quantities of Receptor Molecules for Colony Stimulating Factors in Neutrophils in Normal Children and Patients with Kawasaki Disease(Mean±S.D)

Group	G-CSF	GM-CSF	G-CSFr	GM-CSFr
Normal(n=13)	71.9±94.1	4.0±2.5	1,710.7±452.6	854.8±383.0
Kawasaki(n=14)	28.8±10.2	2.4±0.1	1,771.1±434.1	869.0±289.4*

\* $P=0.027$  compared with normal control

Unit of G-CSF and GM-CSF is pg/mL, Unit of G-CSFr and GM-CSFr is number of bound PE molecules

**Table 2.** Quantities of Receptor Molecules for Colony Stimulating Factors(CSFr) after CSF Binding on the Surface of Neutrophils in Normal Children and Patients with Kawasaki Disease(Number of Bound PE Molecule Per Cell, Mean±S.D)

Receptor	Group	CSF binding	Counts of PE molecules	Changed molecules
G-CSFr	Normal(n=12)	Before	1,729.2±449.6	
		After	724.1±142.3	-1,012.2±488.5
	Kawasaki(n=11)	Before	1,458.5±494.4	
		After	548.0±268.0	-911.5±358.8
GM-CSFr	Normal(n=12)	Before	857.1±365.4	
		After	1,434.1±825.8	576.0±529.6
	Kawasaki(n=11)	Before	842.0±431.0	
		After	1,693.7±780.0	851.7±410.9

clonal) B림프구의 활성화, 활성화된 helper T림프구의 증가<sup>15-17)</sup> 및 사이토카인 IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8의 증가<sup>18-24)</sup>를 들 수 있다.

최근 들어서는 가와사키병 급성기에 과립구가 증가되어 있으며 이 과립구를 증진시키고 활성화시키는 사이토카인인 G-CSF, macrophage colony stimulating factor(M-CSF)의 혈청내 농도가 증가되어 있음이 보고된 바 있으나<sup>8, 10, 25)</sup> 단순한 혈청농도 증가가 보고된 것 외에 수용체와의 결합여부 및 정상아와의 비교에 관한 연구는 없었다.

본 연구 결과 가와사키병에서 총 백혈구 수는 정상아와 유의한 차이가 없었으나 중성구, 단핵구는 유의한 증가를 보였고, 정상아에서는 총 백혈구 수 증가와 중성구 수 증가는 상관관계가 없었으나 가와사키병 환자의 경우에는 중성구 수 증가에 따라 총 백혈구 수 증가를 보였다. 이것으로 가와사키병 환자의 백혈구 수의 증가는 중성구 수의 증가에 의한 것임을 알 수 있었고 이 결과는 Leung 등<sup>15)</sup>의 보고와 일치하였다.

Igarashi 등<sup>8)</sup>과 Suzuki 등<sup>10)</sup>은 가와사키병 급성기에 혈중 G-CSF의 농도는 정상에 비해 증가되었다가 회복기에 감소하여 정상치로 회복된다고 하였으며, Inoue 등<sup>9)</sup>은 질병 초기 혈중 G-CSF 농도는 증가되나 혈중 M-CSF 농도는 정상아와 차이가 없다고 하였고, 특히 Suzuki 등<sup>10)</sup>은 면역 글로블린 투여 후에 G-CSF 농도가 현저히 감소한다고 하였다.

그러나 본 연구에서는 모두 환아가 가와사키병 초기로 면역글로블린 투여 전이었으나 혈중 G-CSF 농도는 가와사키병 환자에서 감소되는 경향이 있었고 GM-CSF 농도에 대한 연구결과도 저자들의 조사로는 최초의 연구결과로, 역시 가와사키병 환자에서 감소되는 경향으로 나타났다. G-CSF 농도에 대한 결과가 외국 연구와의 차이가 나는 것이 국내 가와사키병 환자 발생기전이 외국과 차이가 있어서인지는 추후에 더 연구되어야 할 것이다.

Inoue 등<sup>9)</sup>의 연구에서도 가와사키병 초기의 G-CSF의 증가는 알아내었으나 백혈구 수나 중성구 수의 증가와의 관련성을 증명하지 못하였다. 중성구 증가는 IL-8 등에 의해서도 일어나므로 이러한 다른 기전에 의해 중성구 수 증가가 일어나고 이에 반응하여 오히려 CSF의 농도는 감소되었을 가능성이 있다고 본다. 가와사키병 환자에서 총 백혈구 수 증가의 원인으로 나온 중성구 수의 증가는 G-CSF나 GM-CSF의 증가에 의한 것은 아닌 것으로 보여지며 오히려 중성구의 증가에 반응하여 이차적으로 GM-CSF 농도가 감소했을 가능성을 시사한다.

가와사키병에서 중성구의 G-CSFr와 GM-CSFr의 발현양에 대한 연구는 아직 없었으며 저자들은 가와사키병 환자에서 중성구의 G-CSFr와 GM-CSFr의 발현양은 정상아와 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다. 이는 가와사키병 환자에서 총 백혈구 수 증가와 관련 있는 중성구 수의 증가가 G-CSF나 GM-CSF의 수용체 수 변동에 의한 것은 아닌 것임을 의미한다고 생각된다.

말초혈액을 수용체가 포화되기에 충분한 과량의 G-CSF와 처

리 후에 감소된 중성구의 G-CSFr의 양, 즉 활성화된 G-CSFr의 양은 정상아와 가와사키병 환자에서 유의한 차이는 없었다. G-CSF와 배양 후 중성구의 G-CSFr의 발현양의 감소는 정상아와 가와사키병 환자 모두에서 혈중 G-CSF 농도와는 무관하였으나 가와사키병 환자에서는 혈중 GM-CSF 농도와 반비례하였다. 이는 가와사키병 환자에서 GM-CSF 농도의 감소가 활성성이 있는 G-CSFr의 증가를 일으켜 중성구의 증가를 유도했을 가능성을 나타낸다. 말초혈액을 수용체가 포화되기에 충분한 과량의 GM-CSF와 처리한 후에 중성구 GM-CSFr의 발현양을 배양전과 비교한 결과, 증가된 GM-CSFr의 발현양을 보였으며 이는 정상아와 가와사키병 환자에서 유의한 차이를 보이지 않았고 증가된 중성구의 GM-CSFr 양은 정상아에서 총백혈구 수와 비례하였으나 가와사키병 환자에서는 상관관계가 없었다. 이것은 정상아에서는 백혈구 수가 높을수록 더 출현할 수 있는 GM-CSFr의 수가 많은데 비해 가와사키병에서는 이미 중성구 수가 높아져 있기 때문에 더 이상 출현할 수 있는 GM-CSFr의 수와 백혈구 수는 무관한 것으로 생각되어진다.

이상을 종합하면 가와사키병에서는 중성구 수 증가에 의하여 총 백혈구 수가 증가되고 혈중 G-CSF나 GM-CSF 농도는 오히려 감소되는 양상을 나타내어 중성구 수 증가가 CSF 농도증가와와는 다른 원인에 의해 이루어짐을 알 수 있었다. 그러나 백혈구의 CSFr의 발현양은 가와사키병에서 변동이 없었으므로 중성구 수 증가가 수용체 수 변동에 의한 증가도 아님을 나타낸다.

**요 약**

**목적 :** G-CSF와 GM-CSF는 과립구생성에 중요한 사이토카인으로서, 각각의 수용체(이하 G-CSFr과 GM-CSFr)에 결합하여 기능을 하게 되며, 이들 수용체들은 미성숙 골수 세포로부터 성숙된 말초 과립구까지 발현된다. 일반적으로 혈중 G-CSF와 GM-CSF의 농도 및 이들 수용체의 발현은 과립구가 증가하는 감염질환에서 변화한다고 알려져 있으나, 가와사키병에서 과립구 수 증가와 관련된 변화에 대해서는 아직 연구된 바가 없다. 본 연구에서는 가와사키병 환자와 정상아의 혈중 G-CSF와 GM-CSF의 농도를 측정하고 말초혈액의 과립구 표면에 존재하는 이들의 수용체를 정량분석 하였으며, 또한 수용체를 충분히 포화시킬 수 있는 과량의 CSF에 수용체를 노출시켰을 때 결합하지 않고 남은 수용체 발현양에는 어떤 변화가 있는 지를 분석하여 가와사키병 환자의 과립구 수 증가와 G-CSF와 GM-CSF 및 이들 수용체 변화의 관련성을 규명하고자 하였다.

**방법 :** 정상 대조군으로서 비감염성질환으로 입원한 같은 연령대의 아동 중 말초혈액 백혈구 수 및 중성구 수가 정상인 아동 13명과 면역글로블린을 쓰기 전 급성기 초기의 가와사키병 환자 14명, 총 27명의 혈중 G-CSF와 GM-CSF의 농도를 측정하였고 세포표면 G-CSFr와 GM-CSFr의 발현양은 각각 항 G-CSF 수용체 단클론항체, 항 GM-CSF 수용체 단클론항체와 혼

합 후 유세포 분석기를 이용하여 정량적으로 분석하였으며, 활동성 G-CSFr, GM-CSFr의 양적변화를 유세포 분석기를 이용하여 측정하였다.

**결 과 :** 가와사키병 환자의 총 백혈구 수는 정상대조군과 차이가 없었으나 중성구 수, 단핵구 수는 증가하였고 총 백혈구 수는 중성구 수 증가에 따라 증가하였다. 혈중 G-CSF의 농도는 정상대조군과 유의한 차이가 없었으나 감소되어 있었고( $P=0.133$ ) 혈중 GM-CSF의 농도는 정상대조군에 비해 유의하게 감소되어 있었다( $P=0.027$ ). 가와사키병 환자의 중성구의 G-CSFr, GM-CSFr의 발현양은 정상대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.721$ ,  $P=0.912$ ). 수용체를 포화시키기에 충분한 과량의 CSF와 배양시킨 후 포화농도에도 결합하지 않은 수용체의 양을 측정하면 남은 수용체수는 감소하게 되는데, 가와사키병 환자에서 과량의 G-CSF에 배양한 후 감소된 중성구 G-CSFr의 발현양은 정상대조군과 유의한 차이는 없었고( $P=0.554$ ), 혈중 G-CSF 농도와는 무관하였으며( $P>0.05$ ) 혈중 GM-CSF 농도와 반비례하였다(정상아;  $r=-0.589$ ,  $P=0.044$ , 가와사키병 환자;  $r=-0.946$ ,  $P=0.004$ ). 가와사키병 환자와 정상대조군에서 수용체를 포화시키기에 충분한 과량의 GM-CSF에 배양한 후 중성구의 GM-CSFr의 발현양을 분석한 결과는 발현이 증가된 소견을 보여( $P=0.255$ ) 항 GM-CSF항체가 항 G-CSF 항체와는 달리 GM-CSF와 그 수용체의 결합에 무관한 것으로 나타났다. 증가된 중성구의 GM-CSFr의 양은 정상아에서는 총 백혈구 수와 비례하였으나( $r=0.788$ ,  $P=0.035$ ), 가와사키병 환자에서는 상관관계가 없었다( $P=0.644$ ).

**결 론 :** 가와사키병 환자의 백혈구 수 증가의 원인은 중성구 수의 증가로 보이고 G-CSF, GM-CSF의 농도는 감소되어 있었으며 G-CSFr, GM-CSFr 발현양 및 활동성 G-CSFr, GM-CSFr 발현양은 정상아와 유의한 차이가 없어서 이는 중성구 수 증가가 G-CSF, GM-CSF의 증가나 그 수용체 수 변동에 의한 것이 아닌 것으로 나타났고 GM-CSF 농도의 감소가 활동성이 있는 G-CSFr의 증가를 일으켜 가와사키병 급성기 총 백혈구 수 증가의 원인인 중성구 수 증가를 유도했을 가능성을 나타낸다.

## 참 고 문 헌

- 1) Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Korbling M. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood* 1996;88:2819-25.
- 2) Shinjo K, Takeshita A, Ohnishi K, Ohno R. Granulocyte colony-stimulating factor receptor at various differentiation stages of normal and leukemic hematopoietic cells. *Leuk Lymphoma* 1997;25:37-46.
- 3) Lee KY, Suh BG, Kim JW, Lee W, Kim SY, Kim YY, et al. Varying expression levels of colony stimulating factor receptors in disease states and different leukocytes. *Exp Mol Med* 2000;32:210-5.
- 4) Bussolino F, Colotta F, Bocchietto E, Guglielmetti A, Mantovani A. Recent developments in the cell biology of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor: activities on endothelial cells. *Int J Clin Lab Res* 1993;23:8-12.
- 5) Pober JS. Warner-Lambert/Parke-Davis award lecture. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. *Physiology and pathology. Am J Pathol* 1988;133:426-33.
- 6) Uchida N, Asayama K, Dobashi K, Hayashide H, Kata K. Antioxidant enzymes and lipoperoxide in blood in patients with Kawasaki disease. Comparison with the changes in acute infections. *Acta Paediatr Jpn* 1990;32:242-8.
- 7) Niwa Y, Sohmiya K. Enhanced neutrophilic functions in mucocutaneous lymph node syndrome, with specific reference to the possible role of increased oxygen intermediate generation in the pathogenesis of thromboarteritis. *J Pediatr* 1984;104:56-60.
- 8) Igarashi H, Hatake K, Tomizuka H, Yamada M, Gunji Y, Momoi MY. High serum levels of M-CSF and G-CSF in Kawasaki disease. *Br J Haematol* 1999;105:613-5.
- 9) Inoue Y, Kato M, Kobayashi T, Shinohara M, Sone K, Morikawa A. Increased circulating granulocyte colony-stimulating factor in acute Kawasaki disease. *Pediatr Int* 1999; 41:330-3.
- 10) Suzuki H, Noda E, Miyawaki M, Takeuchi T, Uemura S, Koike M. Serum levels of neutrophil activation cytokines in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2001;43:115-9.
- 11) Shulman ST, Rowley AH. Does Kawasaki disease have a retroviral aetiology? *Lancet* 1986;2:545-6.
- 12) Akiyama T, Yashiro K. Probable role of *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:82-92.
- 13) Cox F, Foshee W, Miller J Jr, Moore S. Simultaneous Kawasaki disease and group A streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr(Phila)*. 1993;32:48-50; discussion 51-2.
- 14) Arav-Boger R, Assia A, Jurgenson U, Spierer Z. The immunology of Kawasaki disease. *Adv Pediatr* 1994;41:359-67.
- 15) Leung DY, Siegel RL, Grady S, Krensky A, Meade R, Reinherz EL, et al. Immunoregulatory abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;23:100-12.
- 16) Leung DY, Chu ET, Wood N, Grady S, Meade R, Geha RS. Immunoregulatory T cell abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. *J Immunol* 1983;130:2002-4.
- 17) de Inocencio J, Hirsch R. The role of T cells in Kawasaki disease. *Crit Rev Immunol* 1995;15:349-57.
- 18) Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Circulating interleukin-1 beta in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med* 1988;319:1670-1.
- 19) Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E, Burns JC, Newburger JW, Pober JS. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989;2:1298-302.
- 20) Lang BA, Silverman ED, Laxer RM, Rose V, Nelson DL, Rubin LA. Serum-soluble interleukin-2 receptor levels in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1990;116:592-6.
- 21) Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;48:247-51.

- 22) Rowley AH, Shulman ST, Preble OT, Poiesz BJ, Ehrlich GD, Sullivan JR. Serum interferon concentrations and retroviral serology in Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:663-6.
- 23) Ueno Y, Takano N, Kanegane H, Yokoi T, Yachie A, Miyawaki T, et al. The acute phase nature of interleukin 6: studies in Kawasaki disease and other febrile illnesses. *Clin Exp Immunol* 1989;76:337-42.
- 24) Asano T, Ogawa S. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol* 2000; 51:98-103.
- 25) Igarashi H, Hatake K, Shiraishi H, Samada K, Tomizuka H, Momoi MY. Elevated serum levels of macrophage colony-stimulating factor in patients with Kawasaki disease complicated by cardiac lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:751-6.
-