

가와사끼병에서 고용량 정맥용 면역글로불린 투여 후 생화학 지표들의 변화

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이 지 원 · 이 경 일

Alteration of Biochemical Profiles after High-Dose Intravenous Immunoglobulin Administration in Kawasaki Disease

Ji-Won Lee, M.D. and Kyung-Yil Lee, M.D.

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

Purpose : Intravenous immunoglobulin(IVIG) has been used as an immunomodulatory treatment for several immune-mediated diseases. The early effect of high-dose IVIG on biochemical profiles including lipids and proteins was evaluated in patients with Kawasaki disease(KD).

Methods : Twelve children with KD(nine boys) were treated with IVIG of 2 g/kg over 12 hours. Serial sera were collected from the patients four times: before IVIG treatment and two hours, 24 hours and seven days after IVIG treatment. The samples were frozen at -20°C before biochemical analysis.

Results : A significant decrease in albumin concentration was found two hours h and 24 hours after IVIG treatment, but this recovered to the pretreatment level after seven days. Total cholesterol and triglyceride increased slightly after seven day. A significant decrease in HDL-cholesterol and C-reactive protein was seen two hours and 24 hours after IVIG treatment.

Conclusion : High-dose IVIG affects immediate changes in protein profiles and HDL-cholesterol in KD. Changes in HDL-cholesterol induced by IVIG may be the result of changes in systemic protein metabolism. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:817-820)

Key Words : Intravenous immunoglobulin, Kawasaki disease, Proteins, Lipids, HDL-cholesterol

서 론

정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)은 임상에서 일차성 면역결핍증의 보충 치료제로 사용되고 있으며¹⁾, 가와사끼병, 특발성 혈소판 감소증과 같은 면역이상과 관련된 질환에서의 적응증이 확대되고 있다^{2,3)}. 그러나 IVIG가 여러 면역 관련 질환에서 널리 사용되고 있으나 아직까지 명확한 면역 조절 기전은 알려져 있지 않다. 가와사끼병은 4세 이하의 어린이에 호발하는 원인이 밝혀지지 않은 급성 열성질환으로, 주로 심장의 관상동맥 합병증이 문제가 된다^{4,5)}. 가와사끼병은 아직 알려지지 않은 병원체에 대한 면역학적 이상 반응으로 유발된 혈관염이 병인으로 추정되고 있으며, 따라서 이러한 가정에 IVIG의 치료가 인정받고 있다²⁾. 가와사끼병에서 IVIG의 투여는 임상 증상의 빠른 호전과 C-반응 단백질(C-reactive protein,

CRP)을 포함한 염증성 지표의 호전을 가져오며 심장 합병증을 줄일 수 있다^{2,6)}. 가와사끼병의 경과 중 지질 지표의 변화가 알려져 있으며, 급성기에 HDL-콜레스테롤과 지단백(lipoproteins)이 저하되며 회복기에 다시 상승된다⁷⁻¹⁰⁾. 이러한 지질 지표의 변화가 관상 동맥 병변과의 연관성이 있는지는 아직 확실하지 않다^{7,8)}.

저자들은 가와사끼병 환아에서 IVIG 투여 후의 지질과 단백질을 포함한 다양한 생화학 지표의 변화를 알아보고자 이 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

가톨릭대학교 대전성모병원에서 가와사끼병으로 진단받은 12명의 환아를 대상으로 하였으며, 대상 환아의 평균 나이는 3.1세(11개월-4.5세), 남아가 9명이었으며 심장 합병증을 보인 환아는 없었다. 모든 환아는 가와사끼병의 진단 기준을 만족하였으며, 12시간 이내에 걸쳐 IVIG(I.V.-Globulin S, 녹십자사; 액상 제제, IgG : maltose=1 : 2)를 2 g/kg 용량으로 투여받았다. 보호자

접수 : 2003년 1월 9일, 승인 : 2003년 4월 30일
책임저자 : 이경일, 가톨릭의대 대전성모병원 소아과
Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungyil@yahoo.com

의 동의를 얻은 후 입원 중에 IVIG 치료 전, 투여 2시간 후, 24시간 후 및 7일 후 채혈한 다음 혈청을 분리하여 분석 전까지 -20°C 냉동 보관하였다. 대조군으로는 같은 연령군의 건강한 소아 20명(평균 연령 3.4±1.2세)의 혈청을 사용하였다. 가와사키 환아군과 대조군의 혈청으로부터 총콜레스테롤, 트리글리세라이드, HDL-콜레스테롤, 총단백, 알부민, BUN, 크레아티닌, AST, ALT, 칼슘, 인과 마그네슘은 자동분석기(Hitachi 747, Japan)를 사용하여, 소듐, 포타슘 및 염소는 이온 선택 전극(ion selective electrodes, Hitachi 7060, Japan)을 사용하여, 삼투압(osmolality)은 영점 감압 심투압기(freezing point depression osmometer, Advanced Instruments, USA)를 사용하여, IgG와 CRP는 비탁계(nephelometer, Dade Behring, Germany)를 사용하여, apolipoprotein A-I(apoA-I)은 단일 방사면역확산법(single radio-immunodiffusion method, Dade Behring, Germany)를 사용하여 각각 측정하였다.

통계 처리는 IVIG 치료 전과 치료 후(2시간, 24시간 및 7일 후) 및 대조군의 지표들에 대해 paired 및 unpaired t-test를 이용하였다(SPSS version 8.0).

결 과

가와사키병 환아에서 IVIG 투여 전과 투여 2시간, 24시간 및 7일 후의 혈청 IgG 농도는 각각 908±218 mg/dL, 3,091±270

mg/dL, 2,723±259 mg/dL 및 2,470±311 mg/dL이었다. 총 단백질은 IVIG 투여 전 6.1±0.6 g/dL이었으며 투여 2시간, 24시간 및 7일 후 통계학적으로 유의한 증가를 보였다. 알부민은 IVIG 투여 전 3.4±0.5 g/dL을 보였으며, 투여 2시간(2.9±0.4 g/dL)과 24시간 후(3.0±0.4 g/dL)에 유의한 감소를 보였으나 7일 후(3.4±0.7 g/dL)에는 치료 전 수준으로 회복되었다. 총 콜레스테롤 치는 IVIG 치료 전에는 128±42 mg/dL을 보였으며, IVIG 투여 7일 후에는 147±42 mg/dL로 상승하는 경향을 보였으나 대조군(163±32 mg/dL)에 비해 낮은 수치를 보였다. 트리글리세라이드의 경우 IVIG 투여 후 점차적인 증가를 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. HDL-콜레스테롤과 CRP 치는 IVIG 투여 2시간, 24시간 후 유의한 감소를 보였으며, apoA-I 또한 2시간, 24시간 후 감소를 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 다른 지표들로 BUN, 크레아티닌, 소듐, 염소, 칼슘, 인, 마그네슘 및 삼투압은 IVIG 투여로 영향을 받지 않았다. 2명의 환아에서 AST와 ALT치의 경한 상승을 보였으나(각각 168/116과 191/78), IVIG 투여 2시간 후 정상치 내로 감소하였다. IVIG 투여 전 가와사키 환아군과 대조군과의 비교에서 총단백, 알부민, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 apoA-I 값들은 가와사키군에서 유의한 저하를 보였으며, CRP는 상승되어 있었으나 점차 감소하여 IVIG 투여 7일 후에는 거의 정상치를 보였다. 그 밖의 지표들에서는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Comparison of Biochemical Parameters Studied in Patients with Kawasaki Disease Treated with Intravenous Immunoglobulin and Healthy Control

	Control(n=20)	Kawasaki disease(n=12)			
		Before	2 hrs after	24 hrs after	7 days after IVIG
IgG(mg/dL)	1,046±265	908±218	3,091±270*	2,723±259*	2,470±311*
T. protein(g/dL)	6.7±0.4 [†]	6.1±0.6	7.3±0.6*	7.1±0.7*	7.3±0.7*
Albumin(g/dL)	4.1±0.4 [†]	3.4±0.5	2.9±0.4*	3.0±0.4*	3.4±0.7
T. chol(mg/dL)	163±32 [†]	128±42	122±40	125±47	147±42
TG(mg/mL)	124±47	107±35	111±37	118±45	125±37
HDL-chol(mg/dL)	45.0±7.6 [†]	26.9±8.0	18.6±4.4*	17.2±5.4*	23.1±8.5
apoA-I(mg/dL)	132±18 [†]	79±25	61±19	69±16	109±22*
CRP(mg/dL)	0.1±0.3 [†]	9.8±3.4	6.2±2.1*	4.1±1.6*	0.9±2.0*
BUN(mg/dL)	10.1±4.3	8.4±2.9	7.4±2.7	8.3±3.5	10.4±4.2
Cr(mg/dL)	0.41±0.10	0.38±0.09	0.36±0.09	0.33±0.04	0.38±0.04
Na(mEq/L)	139±4	139±5	137±3	138±5	139±4
Cl(mEq/L)	101±4	100±4	102±3	102±3	104±3
Ca(mg/dL)	9.5±0.7	9.5±0.7	9.4±0.6	9.5±0.8	9.4±0.7
P(mg/dL)	4.6±1.1	5.0±1.0	4.9±1.1	5.3±0.8	5.8±1.0
Mg(mg/dL)	2.3±0.3	2.1±0.2	1.9±0.2	2.0±0.3	2.2±0.2
Osm(mOsm/kg)	284±7 [†]	276±7	277±6	277±9	280±6
AST(IU/L)	28±7	45±63	18±8	22±12	22±9
ALT(IU/L)	15±6	25±35	14±16	13±12	10±6

Values are mean±SD

Abbreviations: T. protein, total protein; T. chol, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-chol, high density lipoprotein cholesterol; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein; apoA-I, apolipoproteinA-I; Osm, osmolality

*,[†]Statistical significance(less than P=0.05) compared to values of pre-IVIG treatment(Before)

고 찰

IVIg는 임상적으로 20년 이상 사용되어 왔으나 이 약제가 단백질 대사에 미치는 영향에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 자원자를 이용한 연구를 포함하여 몇몇의 IVIG 약동학적 연구(pharmacokinetics)가 보고되었으나 IVIG와 단백질이나 지질 대사에 대한 언급은 없었다¹¹⁻¹³⁾. 저자들은 고용량의 IVIG 투여 종료 2시간 이내에 단백질과 지질의 지표들의 변화가 있음을 발견하였다. 단백질 지표들의 변화는 7일 이내에 IVIG 투여 전 값으로 회복되었으나, 일부 지질 지표는 7일에도 회복되지 않았다. 즉 알부민, apoA-I 및 HDL-콜레스테롤 치들은 7일 이내에 IVIG 투여 전 수준으로 회복되었으나, 총콜레스테롤 치는 24시간 내에 변화가 없었으며 7일에 증가하는 경향을 보였다. HDL-콜레스테롤과 지단백들이 급성 세균성, 바이러스성 감염 및 가와사키병의 급성기에서 저하되는 것으로 보고되고 있다^{7, 14, 15)}.

이번 연구에서 가와사키병 환아들의 알부민, HDL-콜레스테롤 및 apoA-I 치들이 건강한 정상 대조군에 비해 낮아있음에도 불구하고 IVIG의 투여는 이들 수치를 더 감소시켰다. IVIG 투여에 따른 알부민 저하의 원인은 아직은 잘 모른다. 알부민의 농도와 칼슘 치와의 상관성이 있는 것은 잘 알려져 있으나, 이번 관찰에서는 칼슘 치의 감소없이 알부민 치의 감소를 보였다. 이는 IVIG가 칼슘과 결합하지 않은 알부민에 작용하거나 칼슘 평형(homeostasis)이 알부민 평형보다 빨리 이루어진 것으로 볼 수 있다. 알부민의 감소는 소디움을 포함한 전해질 농도, 삼투압, 콜레스테롤 치 등의 변화가 없어 고용량의 IVIG 투여에 따른 희석 효과(dilution effect)는 아닌 것으로 보이며, 알부민이 생체내 삼투압을 조절하는 주요 단백질로 증가된 IgG에 대응하여 생체내 평형을 유지하기 위한 것으로 추측된다.

IVIg 투여에 따른 지질 지표의 변화는 단백질 대사의 변화에 의한 것으로 추론된다. HDL-콜레스테롤 치는 지단백과 지단백 리파제(lipoprotein lipase)와 상관성이 있는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 이번 연구에서 혈장내 대표적인 고밀도 지단백(HDL lipoprotein)인 apoA-I 치는 HDL-콜레스테롤 치와 같은 변화를 보였다. 따라서 apoA-I을 포함하는 지단백과 지단백 리파제 등의 단백질 변화가 지질 농도에 영향을 미쳤을 것으로 보인다^{15, 16)}.

CRP는 염증에 관여하는 사이토카인에 의해 간에서 생산되는 급성 염증성 단백질로, IVIG 투여 2시간 후에는 치료 전 수치에 비해 50% 이하의 감소를 보였으며, 24시간 후에 유의한 감소를 보였다. 다른 연구에서도 IVIG 투여 후 CRP를 포함한 염증성 지표의 감소가 보고된 바 있다^{6, 17)}. 또한 저자들의 과거 연구의 하나로 ELISA를 이용하여 측정된 혈청 IL-6와 TNF- α 치도 IVIG 투여 24시간 후에 유의한 감소를 보였다¹⁸⁾. 이번 연구의 가와사키병 환아 모두 IVIG 치료 후 해열을 동반한 임상적 호전을 보였다. 이러한 관찰들은 IVIG가 가와사키병에서 항염증 기전이 있음을 뒷받침한다. 가와사키병에서 IVIG 투여에 따른

염증성 지표의 변화는 활성화된 면역계의 하향 조절(down-regulation)에 의한 것으로 설명하고 있다^{17, 19)}. 다양한 면역 질환에서의 IVIG의 면역 조절 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않다. 현 시점에서 IVIG의 투여에 따른 전신적인 단백질 변화가 IVIG의 면역 조절 기전의 원인인지 또는 어떠한 관련이 있는지는 더 연구해야 할 과제이다. 그러나 생체내 혈장 총 단백질 양의 1/3-1/2의 고용량의 IVIG(2 g/kg의 경우)의 투여가 생체내 단백질 대사에 영향을 미칠 것으로 추론하는 것은 합리적으로 생각된다. 즉 생체내 생리적 IgG 농도나 삼투압을 유지하기 위한 전신적인 단백질의 재배치, 단백질 이화작용(catabolism)의 가속(acceleration)^{20, 21)}, IVIG와 단백질간의 결합 등을 상정해 볼 수 있다. 이러한 과정을 통해 알부민, CRP, 지단백, AST와 ALT를 포함하는 효소, 염증과 지질대사에 관여하는 TNF- α 와 같은 사이토카인, 질병의 원인이 되는 자가항체 및 병원체²⁰⁾까지 혈장내에서 변화되거나 제거되어 빠른 임상적 호전을 가져오는 것으로 보인다. 이러한 IVIG의 작용의 정도는 생체내 투여된 IVIG의 용량과 비례 관계가 있는 것으로 믿어진다. 실제로 임상에서 면역결핍증 환아에서 사용되는 IVIG 용량(500 mg/kg, 한달간)으로는 가와사키병 환아의 급성 염증을 제어할 수 없다.

가와사키병 급성기에서 관찰되는 지질 지표의 변화는 이 질환의 자연 경과로 간주되고 있으나, 관상 동맥 협병증과 조기 동맥 경화와의 연관성에서는 이견이 있다⁷⁻¹⁰⁾. 이들 환아의 지질 지표의 이상은 거의 대부분 회복기에 정상치로 돌아오는 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서 IVIG 투여 후 증가된 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드 치는 가와사키병의 자연 경과로 보여지나, HDL-콜레스테롤의 감소는 IVIG의 직접적인 영향에 의한 것으로 보인다. 이번 연구에서는 가와사키병 환아가 IVIG 투여에 의한 단백질 및 지질 지표의 변화에 특히 더 민감한 지, 또한 혈청에 존재하는 고농도의 IgG나 IVIG 제제내 maltose가 자동 분석기 측정이나 면역학적 측정 방법에 영향을 미쳤는지는 조사되지 않았다. IVIG가 단백질이나 지질대사에 미치는 영향은 일시적인 것으로 보이나, 장기간의 효과에 대해서는 가와사키병이나 ITP 환아 등을 이용한 연구가 도움이 될 것으로 보인다. 이번 연구로 고용량의 IVIG는 단백질과 지질 지표들을 변화시키는 것을 알 수 있었으나 아직 그 기전은 모르며 이를 밝히기 위한 연구가 필요하다.

요 약

목적 : IVIG은 다양한 면역 질환에서 면역 조절제로 사용되고 있다. 가와사키병에서 고용량의 IVIG 투여가 단백질과 지질을 포함한 다양한 생화학적 지표에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법 : IVIG(2 g/kg)을 투여받은 12 명의 가와사키병 환아에 대해 IVIG 투여 전, 2시간, 24시간 및 7일 후에 혈청을 분리하고 -20℃에 냉동보관하였다. 대조군으로 20명의 같은 연령군의

건강한 아동 혈청을 이용하였다.

결 과 : 알부민은 IVIG 투여 2시간 및 24시간 후 유의한 감소를 보였으며, 7일 후에는 투여 전 수준으로 회복되었다. 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드는 7일 후 증가하는 경향을 보였다. HDL-콜레스테롤과 CRP 치는 IVIG 투여 2시간과 24시간 후 유의한 감소를 보였다.

결 론 : 가와사키병 환아에 투여된 고용량의 IVIG는 단시간 내에 단백 지표들과 HDL-콜레스테롤 치의 변화를 가져온다. HDL-콜레스테롤의 변화는 전신적인 단백 대사의 변화에 의한 것으로 보인다.

참 고 문 헌

- 1) Bukley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency disease. *N Engl J Med* 1992; 325:110-7.
- 2) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High dose intravenous gamma globulin therapy for Kawasaki syndrome. *Lancet* 1984;1: 1055-8.
- 3) Imbach P, Barandum S, D'Apuzzo V. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-30.
- 4) Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matunaga S, Suzuki K, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow study. *Am J Cardiol* 1982;49:1758-66.
- 5) Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Kimura K, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: Cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9.
- 6) Newberger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Chung KJ, Melish ME. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 7) Okada T, Harada K, Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease(acute mucocutaneous lymph node syndrome). *Jpn Circ J* 1982;46:1039-44.
- 8) Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84: 625-31.
- 9) Salo E, Pesonen E, Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1991;119:557-61.
- 10) Ching AN, Hwang B, Shaw GC, Lee BC, Lu JH, Meng CC, et al. Changes in plasma levels of lipids and lipoprotein composition in patients with Kawasaki disease. *Clin Chim Acta* 1997;260:15-26.
- 11) Fischer GW, Weisman LB, Hemming VG, London WT, Hunter KW Jr, Bosworth JM Jr, et al. Intravenous immunoglobulin in neonatal group B streptococcal disease. Pharmacokinetics and safety studies
- 12) Theobald K, Hogy B. Pharmacokinetics of single and multiple infusions of 5S intravenous immunoglobulin. *Vox Sang* 1995;68:5-8.
- 13) Thürman PA, Sonnenbyrg-Chatzopoulos C, Lissner R. Pharmacokinetic characteristics and novel intravenous immunoglobulin preparation. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;49: 237-42.
- 14) Sammalakorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkila E, Taskinen MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infection. *Metabolism* 1988;37:859-65.
- 15) Weng KP, Hsieh KS, Huang SH, Lin CC, Huang DC. Serum HDL level at acute stage of Kawasaki disease. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1998;39:28-32.
- 16) Taskinen MR, Nikkila EA. High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man: evidence for reciprocal regulation of HDL2 and HDL3 levels by lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta* 1981;112: 325-32.
- 17) Leung DY, Burns JC, Newberger JW, Geha RS. Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest* 1987;79:468-72.
- 18) 한지환, 이경일, 이경수. 가와사키병 급성기에 투여한 정맥용 면역글로불린이 말초혈액 단핵세포에 미치는 면역학적 변화. *소아과* 1998;41:813-24.
- 19) Schiller B, Elinder G. Inflammatory parameters and soluble cell adhesion molecules in the Swedish children with Kawasaki disease: relationship to cardiac lesions and intravenous immunoglobulin treatment. *Acta Paediatr* 1999;88: 844-8.
- 20) Masson PL. Elimination of infectious antigens and increase of IgG catabolism as possible mode of action of IVIg. *J Autoimmun* 1993;6:683-9.
- 21) Spellberg B. Mechanism of intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med* 1999;341:57-8.