

가와사키병 환자에서 면역글로불린 투여 전 후 호모시스테인, tumor necrosis factor- α 혈중 농도에 대한 연구 - 가와사키병 환아에서 호모시스테인, TNF- α 혈중 농도 비교 분석 -

이화대학교 의과대학 소아과학교실

차 정 화 · 홍 영 미

Serum homocysteine and tumor necrosis factor- α levels after intravenous gammaglobulin treatment in patients with Kawasaki disease

Jung Hwa Cha, M.D. and Young Mi Hong, M.D.

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

Purpose : Homocysteine is a strong and independent risk factor for cardiovascular disease. The deleterious effects of homocysteine included endothelial dysfunction, arterial intimal-medial thickening, wall stiffness and procoagulant activity. However, the precise mechanism responsible for homocysteine release in children with coronary artery disease is still unknown. The purpose of this study was to investigate serum homocysteine and tumor necrosis factor(TNF)- α levels and identify whether these levels had any association with the development of coronary artery lesions in Kawasaki disease(KD).

Methods : Serum homocysteine and TNF- α levels were measured in 24 KD patients(group 1, eight patients with normal coronary artery; group 2, 16 patients with coronary artery lesions) and 21 controls(group 3, 10 afebrile controls; group 4, 11 febrile controls). Blood samples were drawn from each study group before and after intravenous immunoglobulin(IVIG) therapy and in the convalescent stage.

Results : The homocysteine levels before IVIG therapy were significantly higher in group 1 than in group 3, and in group 2 than in group 3 and 4. The TNF- α levels before IVIG therapy were significantly higher in group 2 than group 3 and 4. Serum homocysteine and TNF- α levels were highest in group 2 before IVIG therapy. In the acute KD patients, serum homocysteine levels correlated significantly with TNF- α levels.

Conclusion : The increased serum homocysteine levels in the acute stage increase the susceptibility to coronary arterial lesions in KD. TNF- α may also play an important role in the formation of coronary arterial lesions in KD. (Korean J Pediatr 2006;49:1093-1099)

Key Words : Homocysteine, Tumor necrosis factor- α , Coronary artery lesion, Kawasaki disease

서 론

가와사키병은 유소아기에 많이 발생하는 급성 전신성 혈관염으로서 증소 크기의 동맥, 특히 관상동맥의 침범을 특징으로 한다. 가와사키병의 원인이나 병리에 대해서는 아직 정확히 밝혀지

지 않았으나 가와사키병의 치료로는 고용량 면역글로불린이 사용되며 이것은 특히 관상동맥 합병증의 빈도를 감소시킨다고 이미 알려져 있다¹⁻³⁾. 가와사키병은 급성기에 여러 면역학적 이상들이 나타나는데, 혈중 호중구와 단핵구가 증가하고 여러 사이토카인, 단백질 분해 효소, 독성 산소 라디칼과 같은 다양한 염증성 매개체가 증가하며 이러한 면역학적 이상 소견들이 가와사키병과 관상동맥 합병증의 발현에 연관이 있을 것이라는 보고들이 있다⁴⁻¹⁰⁾.

호모시스테인은 성인에서 관상동맥 질환을 포함한 심혈관 질환의 독립적인 위험 인자로서¹¹⁾, 호모시스테인 농도의 증가는 혈

접수 : 2006년 6월 13일, 승인 : 2006년 7월 10일
책임저자 : 홍영미, 이화대학교 동대문병원 소아과
Correspondence : Young Mi Hong, M.D.
Tel : 02)760-5427 Fax : 02)745-9545
E-mail : hongym@chollian.net

관 질환, 혈전과 관련이 있음이 알려져 있다. 호모시스테인은 혈관 내피세포 손상과 혈관내 평활근의 증식을 야기하고, 혈소판을 활성화시키며, 지질 과산화를 촉진하고 응고 일련반응을 활성화시킨다¹²⁾. 또한 호모시스테인은 산화질소의 생물학적 이용 효능을 제한하며 산화 스트레스를 증가시키고, 탄성 벽 성질을 변화시키며 이와 같은 기전으로 동맥경화증, 관상동맥 질환, 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다고 알려져 있다¹³⁾. 역학 연구에서 혈액 내 호모시스테인 농도의 증가와 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환, 혈전 색전증과의 연관성이 보고되었으며¹²⁾ 1966-1998년 사이에 진행된 역학 연구에서 역시 호모시스테인 농도와 관상동맥 질환이나 뇌혈관 질환의 위험 인자 사이에 연관성이 보고 되었으며 호모시스테인의 증가는 동맥경화증의 뚜렷한 표식자이며 급성기 반응 물질임이 입증되었다¹⁴⁾.

그러나 이러한 호모시스테인은 소아에서의 심혈관 질환과의 연관성에 대해 아직 연구된 바가 없으며 소아의 관상동맥 질환 중 특히 가와사키병과의 연관성에 대해서는 아직까지 발표된 바가 없다.

Tumor necrosis factor(TNF)- α 는 전염증성 사이토카인으로서 혈관 내피세포 손상과 관상동맥의 염증 반응을 초래한다⁸⁾.¹⁵⁾ 가와사키병 이외에 알레르기 자반증에서 혈청 TNF- α 의 양이 증가한다는 보고가 있었으며 이는 TNF- α 가 혈관염의 원인이 될 가능성을 강하게 시사해 준다¹⁶⁾.

본 저자들은 호모시스테인과 TNF- α 와 같은 사이토카인들이 가와사키병의 급성기에 증가하는지 알아보고, 이러한 증가가 관상동맥 병변 형성과 관계가 있는지 연구하고자 하였다. 또한 고용량 면역글로불린 치료가 이러한 사이토카인에 미치는 영향을 알아보고 호모시스테인과 TNF- α 사이의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 7월부터 2004년 7월까지 이화대학교 동대문병원 소아과에 입원한 가와사키병 환자 24명을 대상으로 하였다. 가와사키병은 1984년에 일본 가와사키병 연구 위원회에서 정한 진단 기준으로 5일 이상의 발열, 화농이 없는 양측성 결막 충혈, 입술, 입안의 변화(입술의 홍조, 균열, 딸기 혀, 구강 발적), 부정형 발진, 급성기의 비화농성 경부 림프절 비대, 손발의 변화(급성기 손발의 경성 부종과 홍조, 아급성기 손발톱 주위의 막양 낙설)등 6개 중에서 5개의 진단 기준에 맞는 경우를 전형적인 가와사키 질환으로 정의하였고, 위의 증상 중에서 발열을 동반하며 4가지 이하를 만족시키는 경우 심초음파에서 관상동맥의 확장이나 동맥류가 있는 경우를 비전형적 가와사키병으로 진단하였다¹⁷⁾. 대상 24명의 환자를 관상동맥 확장이 없는 군(1군: 8명)과 관상동맥 확장이 있는 군(2군: 16명)으로 분류하였다. 모든 가와사키병

환자는 고용량 면역글로불린(녹십자, Yongin, Korea) 2 g/kg을 10-12시간 동안 서서히 투여하였으며 초기에는 고용량 아스피린(Bayer, Bitterfield, Germany) 50 mg/kg을 복용하였고, 발열이 소실된 뒤에는 저용량 아스피린 5 mg/kg을 복용하였다. 대조군은 같은 시기에 내원한 21명의 소아를 대상으로 내원 당시 열이 없는 정상 소아(3군: 10명)와 열성 질환 소아(4군: 11명)로 분류하였다.

2. 방법

가와사키군과 대조군의 연령, 발열 기간 등의 임상 양상을 비교하였고 총 백혈구 수, 호중구·단핵구 분획, 적혈구 침강속도, C 반응 단백값과 혈중 호모시스테인, TNF- α 의 농도를 측정하였다. 가와사키병의 면역글로불린 투여 전, 면역글로불린 투여 후 3-7일, 회복기(치료 시작 후 최소한 2개월 후)에 혈액을 채취하여 원심분리한 후 혈장을 분리하여 검사할 때까지 -70℃에서 보관하였다.

1) 혈청 호모시스테인

혈청 호모시스테인은 ADVIA Centaur System(Bayer Healthcare, NY, USA)을 이용하여 총 호모시스테인을 정량 측정하였다. ADVIA Centaur 분석은 직접적인 화학 발광 방법을 이용한 경쟁 면역 분석으로서 호모시스테인의 다른 형태를 환원 시약에 의해 유리 호모시스테인으로 환원한 후 효소 시약에 의해 S-adenosylhomocysteine(SAH)으로 변환하여 측정하였다.

2) TNF- α

혈청 TNF- α 는 Quantikine human cytokine(R&D System Inc. Minneapolis, MN, USA)를 사용하여 Sandwich 효소 면역법을 이용하여 측정하였다. 특이적인 TNF- α 단 클론 항체가 코팅된 마이크로플레이트(microplate)에 표준액과 검체를 넣어 TNF- α 와 결합시켜 고정화된 항체로 만들었다. 그 후 세정 과정을 통해 비결합된 물질을 제거하고 TNF- α 에 특이적인 효소가 결합된 다클론 항체를 각 웰(well)에 첨가하였다. 비결합된 항체-효소를 제거하고 기질 용액을 첨가하면 TNF- α 와 결합된 물질은 발색을 나타내며 이 때 발색 정지액을 넣고 Molecular Devices V-MAX 220 VAC ELISA 판독기(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 흡광도를 읽었다.

3) 심초음파

가와사키병으로 진단된 환자에서 면역글로불린 투여 전 급성기와 2달 후 회복기에 이면성 심초음파를 시행하였다. 좌흉골연 단축상에서 좌, 우 관상동맥의 근위부를 관찰하였다. 일본 후생성의 진단 기준에 따라 관상동맥 내경이 5세 이하에서 3 mm 이상, 5세 이상의 소아에서 4 mm 이상일 때, 분절의 내경이 옆의 분절의 1.5배 이상일 때, 관상동맥 내강이 뚜렷하게 불규칙할 때를 이상으로 정의하였다¹⁸⁾.

3. 통계

통계처리는 SPSS version 11.0을 사용하였다. 모든 자료는

평균±표준편차로 나타내었고, 통계분석은 ANOVA 검사를 이용하였다. 발열 기간, 총 백혈구 수, 호중구·단핵구 분획, 적혈구 침강속도, C 반응 단백값과 각 혈청 호모시스테인, TNF- α 간의 상관관계는 Pearson's 상관관계로 비교하였다.

결 과

1. 임상적 특성

가와사키군의 평균 연령은 가와사키군(정상 관상동맥군(2.2±1.3세), 관상동맥 확장군(3.0±2.5세))과 대조군(열이 없는 정상소아(2.7±2.2세), 열성 질환 환아(4.1±2.9세))간의 연령 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 가와사키군에서 발열 기간은 1군에서 3.5±2.0일, 2군에서 4.1±2.0일로 두군 간의 유의한 차이는 없었으나 2군은 4군의 발열 기간 2.0±2.3일에 비해 유의하게 높은 소견을 보였다($P<0.05$). 면역글로불린 투여 전 총 백혈구 수는 각 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 호중구 분획은 1군, 2군, 3군, 4군에서 각각 43.2±21.7%, 49.0±18.5%, 32.6±8.8%, 42.8±13.7%로 2군에서 3군에 비해 유의하게 높은 소견을 보였다($P<0.05$). 염증 반응 지표를 보면 적혈구 침강 속도는 각

각 15.4±17.6 mL/hr, 40.6±38.6 mL/hr, 7.3±7.0 mL/hr, 12.4±10.6 mL/hr로 2군은 1군뿐 아니라 3군, 4군에 대해서도 유의하게 높았다($P<0.05$). C 반응 단백값은 각각 1.7±2.4 mg/dL, 5.5±9.7 mg/dL, 0.2±0.0 mg/dL, 0.7±1.0 mg/dL로 2군은 3군에 비해 유의하게 높았다($P<0.05$, Table 1).

2. 혈청 호모시스테인, TNF- α 농도의 비교

1) 면역글로불린 투여 전

혈청 호모시스테인 농도는 1군에서 14.0±7.0 μ mol/L로 3군 5.9±1.1 μ mol/L에 비해 유의하게 높았으며($P<0.05$), 2군의 경우 17.4±8.0 μ mol/L로 3군과 4군(9.2±2.0 μ mol/L)에 비해서도 유의하게 높은 소견을 보였다($P<0.05$).

혈청 TNF- α 농도의 경우 2군(858.4±934.0 pg/mL)이 3군, 4군 각각(8.0±1.1 pg/mL, 54.1±146.3 pg/mL)에 비해 유의하게 높았다($P<0.05$, Table 2).

2) 면역글로불린 투여 후

혈청 호모시스테인 농도는 2군에서 11.2±5.4 μ mol/L로 3군(5.8±1.1 μ mol/L)에 비해서 유의하게 높은 소견을 보였다($P<0.05$).

혈청 TNF- α 농도의 경우 1군, 2군, 3군, 4군 각각에서

Table 1. Clinical Characteristics before Intravenous Immunoglobulin Treatment in Kawasaki Disease Patients and Control Subjects

	Kawasaki Disease		Control	
	CAD(-)(n=8)	CAD(+)(n=16)	afebrile(n=10)	febrile(n=11)
Age(yr)	2.2±1.3	3.0±2.5	2.7±2.2	4.1±2.9
Fever(days)	3.5±2.0 [†]	4.1±2.0 ^{†, ‡}	0	2.0±2.3 [†]
WBC(/mm ³)	9,475.0±2189.4	10,681.2±5,646.3	9,730.0±4,046.6	7,590.9±2,808.0
Neutrophil(%)	43.2±21.7	49.0±18.5 [†]	32.6±8.8	42.8±13.7
Monocyte(%)	6.5±3.9	6.5±2.6	7.5±2.1	6.7±2.3
Platelet(×10 ³ /mm ³)	364.8±134.5	414.4±202.8	410.8±117.8	327.2±161.0
ESR(mL/hr)	15.4±17.6	40.6±38.6 ^{*, †, ‡}	7.3±7.0	12.4±10.6
CRP(mg/dL)	1.7±2.4	5.5±9.7 [†]	0.2±0.0	0.7±1.0

* $P<0.05$ vs CAD(-), [†] $P<0.05$ vs afebrile control, [‡] $P<0.05$ vs febrile control, Abbreviations: CAD, coronary artery dilatation; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein

Table 2. Serum Homocysteine and TNF- α Levels in Kawasaki Disease Patients and Control Subjects

	Kawasaki Disease		Control	
	CAD(-)(n=8)	CAD(+)(n=16)	Afebrile(n=10)	Febrile(n=11)
Homocysteine(μ mol/L)				
before IVIG	14.0±7.0 [*]	17.4±8.0 ^{*, †, ‡, §}	5.9±1.1	9.2±2.0
after IVIG	9.4±4.1	11.2±5.4 [*]	5.8±1.1	9.2±2.0
convalescent	9.0±5.4	9.5±5.6 [*]	5.9±1.1	9.2±2.0
TNF- α (pg/mL)				
before IVIG	522.4±859.6	858.4±934.0 ^{*, †, ‡, §}	8.0±1.1	54.1±146.3
after IVIG	180.6±471.4	159.3±514.4	8.0±1.2	54.1±146.3
convalescent	12.9±11.3	8.7±1.9	8.0±1.2	54.1±146.3

* $P<0.05$ vs afebrile control, [†] $P<0.05$ vs febrile control, [‡] $P<0.05$ vs after IVIG, [§] $P<0.05$ vs convalescent Abbreviations: CAD, coronary artery dilatation; TNF- α , Tumor necrosis factor-alpha; IVIG, intravenous immunoglobulin

180.6 \pm 471.4 pg/mL, 159.3 \pm 514.4 pg/mL, 8.0 \pm 1.2 pg/mL, 54.1 \pm 146.3 pg/mL로 각 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다($P > 0.05$, Table 2).

3) 회복기

혈청 호모시스테인 농도는 2군에서 9.5 \pm 5.6 μ mol/L로 3군(5.9 \pm 1.1 μ mol/L)에 비해서 유의하게 높은 소견을 보였다($P < 0.05$).

혈청 TNF- α 농도의 경우 1군, 2군, 3군, 4군 각각에서 12.9 \pm 11.3 pg/mL, 8.7 \pm 1.9 pg/mL, 8.0 \pm 1.2 pg/mL, 54.1 \pm 146.3 pg/mL로 각 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다($P > 0.05$, Table 2).

4) 정상 관상동맥군에서 면역글로불린 투여 전후의 여러 가지 지표들의 변화

1군에서 시간 경과에 따른 호모시스테인 농도를 비교해 보면 면역글로불린 투여 전, 후, 회복기 각각에서 14.0 \pm 7.0 μ mol/L, 9.4 \pm 4.1 μ mol/L, 9.0 \pm 5.4 μ mol/L로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 TNF- α 의 농도에서 역시 면역글로불린 투여 전, 후, 회복기 각각을 비교해 보면 522.4 \pm 859.6 pg/mL, 180.6 \pm 471.4 pg/mL, 12.9 \pm 11.3 pg/mL로 각 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2, Fig. 1, 2).

5) 관상동맥 확장군에서 면역글로불린 투여 전후의 여러 가지 지표들의 변화

2군에서 시간 경과에 따른 호모시스테인과 TNF- α 의 농도를 비교해 보면 면역글로불린 투여 전에 각각 17.4 \pm 8.0 μ mol/L, 858.4 \pm 934.0 pg/mL로 가장 높았고, 면역글로불린 투여 후(11.2 \pm 5.4 μ mol/L, 159.3 \pm 514.4 pg/mL)와 회복기(9.5 \pm 5.6 μ mol/L, 8.7 \pm 1.9 pg/mL)에 감소하였다(Table 2, Fig. 1, 2).

6) 호모시스테인, TNF- α 과 여러 염증지수들 사이의 상관성

가와사키병 급성기에서 호모시스테인과 TNF- α 농도는 가와사키군 환자에서 호모시스테인이 증가할수록 TNF- α 가 증가하

는 양의 상관관계를 확인할 수 있었다($r=0.488$, $P < 0.05$, Fig. 3).

고찰

가와사키병은 유소아기에 많이 생기는 급성 전신성 혈관염으로서 주로 중소 크기의 동맥, 특히 관상동맥의 침범을 특징으로 하며 소아에서 주요 후천성 심질환 중 하나로서 그 중요성이 점점 높아지고 있다. 가와사키병의 심장 합병증으로 급성기에는 심근염, 판막염, 심막염 등이 올 수 있으며 아급성기 이후로 관상동맥의 확장이나 관상동맥류 같은 관상동맥 병변이 20-25%에서 초래된다^{19, 20}. 이러한 관상동맥 합병증은 소아에서 갑작스러운 사망의 원인이 될 수도 있고 성인이 되면서 관상동맥 협착이 되

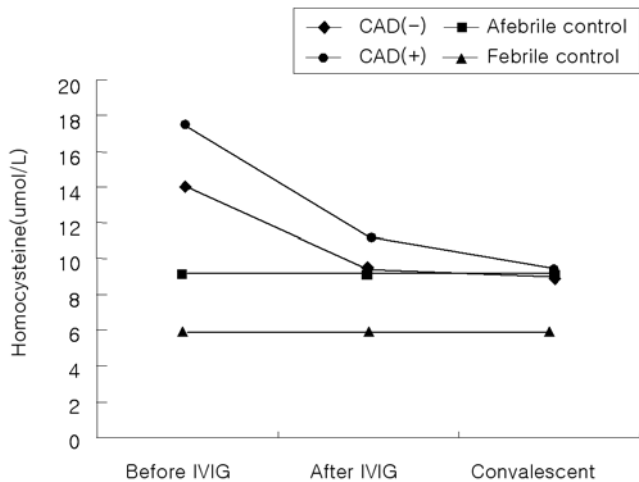


Fig. 1. Serial changes of serum homocysteine levels in Kawasaki disease patients and control subjects. Abbreviations :CAD, coronary artery dilatation; IVIG, intravenous immunoglobulin.

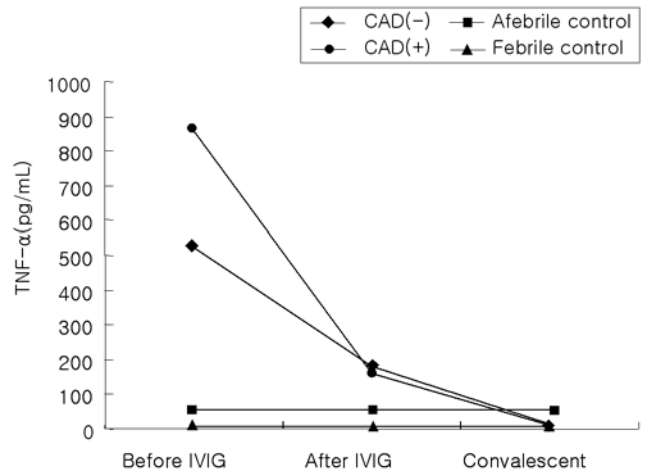


Fig. 2. Serial changes of serum TNF- α levels in Kawasaki disease patients. Abbreviations :CAD, coronary artery dilatation; TNF- α , Tumor necrosis factor-alpha; IVIG, intravenous immunoglobulin.

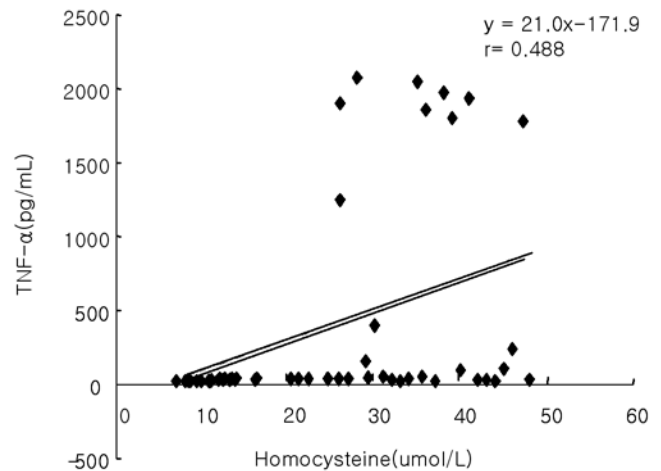


Fig. 3. Linear correlation between serum TNF- α and homocysteine levels in Kawasaki disease patients. TNF- α :Tumor necrosis factor-alpha.

거나 관상동맥 내의 혈전 형성 등으로 인한 심근 허혈이나 심근 경색 등으로 진행될 수도 있다¹⁹⁻²¹⁾.

가와사키병의 원인이나 병리에 대해서는 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 치료로는 고용량 면역글로불린과 아스피린이 사용되고 있으며 특히 고용량 면역글로불린이 관상동맥 합병증의 빈도를 감소시킨다는 사실이 이미 알려져 있다¹⁻³⁾.

가와사키병은 급성기에 여러 면역학적 이상들이 나타난다. 혈중 호중구와 단핵구와 같은 여러 면역 세포가 활성화되고 수적으로 증가하며 여러 사이토카인[interleukin(IL)-1, 인터페론(interferon)- γ , TNF- α], 단백질 분해 효소[호중구 엘라스타제, 마이엘로퍼옥시다제(myeloperoxidase)], 독성 산소 라디칼과 같은 다양한 염증성 매개체가 증가한다. 이러한 소견들이 가와사키병의 병인에 어떠한 역할을 하는지에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않으나 혈관염과 관상동맥 합병증의 발현과 관련이 있을 것이라는 연구 보고들이 있다⁴⁻¹⁰⁾.

TNF- α 는 중요한 염증 사이토카인의 하나로 T 세포에 의해 생성되며 2차적으로 내독소 및 여러 사이토카인의 자극으로 단구/대식 세포에서 주로 생성된다²²⁾. 이는 염증부위에서 다른 면역세포를 활성화시키며 인터페론(interferon)- γ 의 효과를 상승시키며 부착인자의 표현을 증가시켜 내피세포를 활성화시킨다²²⁾. Takahashi 등²³⁾은 혈청 IL-6와 IL-8이 가와사키병 첫 주에 증가하고 그 후 감소함을 보고하였으며, TNF- α 역시 첫 주에 증가하여 발병 2주째까지 높다고 하였다. Matsubara 등²⁴⁾은 혈청 TNF- α 혈중 농도가 급성기에 증가하였고, 관상동맥류가 없는 가와사키병보다 관상동맥류가 동반된 경우 TNF- α 혈중 농도가 증가함을 보고하였다. 본 연구에서는 TNF- α 혈중 농도가 가와사키병 환자 급성기에 증가하였으며 면역글로불린 투여 후 감소하는 것을 확인할 수 있었으나 관상동맥 확장이 있는 환자에서 정상 관상동맥을 갖고 있는 가와사키병 환자보다 유의한 증가를 보이지 않았다. Lee 등²⁵⁾의 연구에서는 혈청 TNF- α 는 가와사키병 환자와 감염 환아에서 증가되었으며 가와사키병 환아에 비해 감염 환아에서 높았으며 본 연구에서 역시 가와사키균의 혈청 TNF- α 가 대조군에 비해 유의하게 증가하였음을 확인하였다.

고호모시스테인증은 공복시 혈청 총 호모시스테인 농도가 15 $\mu\text{mol/L}$ 이상인 경우로 고령, 남자, 흡연, 폐경기 여성이나 기타 약물, 질환의 경우 증가하는 것으로 보고되고 있다²⁶⁾. 이러한 호모시스테인 혈중 농도의 증가는 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 말초혈관 질환 뿐 아니라 치매, Alzheimer 병에서 독립적인 위험 인자로 인식되고 있다²⁶⁾. 관상동맥 질환의 10% 이상에서 호모시스테인 농도의 증가와 관련이 있다고 보고하고 있으며 미국 심장학회의 영양위원회에서는 호모시스테인 농도를 선별 검사로 이용할 것을 권하고 있다²⁷⁾. 호모시스테인은 저밀도 지단백-콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol)의 산화를 촉진하며 혈관내 평활근의 증식을 야기하고, 혈소판과 응고 인자를 활성화시키며, 혈관 내피세포를 손상시킨다²⁸⁻³⁰⁾. 또한 호모시스테인은

메티오닌의 중간 대사물로서 인간의 대동맥 내피세포에서 사이토카인의 발현을 촉진하며 비혈전 표현형을 혈전 표현형으로 변화시키고 산화질소의 생물학적 이용 효능을 제한한다³¹⁾. 이와 같은 기전으로 동맥경화증, 관상동맥 질환, 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다고 알려져 있다¹⁰⁾. 본 연구에서 가와사키균에서 정상 소아에 비해 혈청 호모시스테인치가 유의하게 증가하였고 관상동맥 확장이 있는 군에서 정상 관상동맥을 가진 가와사키균에 비해 더 높았다. 이는 호모시스테인의 혈중 농도 증가가 가와사키 질환에서 관상동맥류 발생과의 유의한 관련이 있음을 시사해 준다. 또한 면역글로불린 치료 후에 호모시스테인 혈중 농도가 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 호모시스테인 혈중 농도는 심혈관 질환의 중요한 위험 인자이므로⁸⁾ 면역글로불린 치료 후에도 호모시스테인 농도가 높은 환자에서는 호모시스테인 농도에 대한 추적 관찰이 필요하다.

혈청 호모시스테인 농도는 심혈관 질환의 중요한 위험 인자로 유전과 영양 요소의 상호 작용에 의해 조절된다⁸⁾. 이러한 호모시스테인 혈중 농도는 성인에서 연령, 성별에 따라 정상치가 보고되어 있지만 소아에서 정상치에 대한 자료가 거의 없는 실정이다³²⁾.

호모시스테인 혈중 농도의 증가는 성인에서 동맥경화증에 대한 독립적 위험 인자로 제시되었다³³⁾. 그러나 소아에서 심각한 관상동맥 합병증으로 초래하는 가와사키병 환자에서의 혈청 호모시스테인 혈중 농도에 대해서는 아직 연구되지 않았다. 가와사키병이 성인기에 조기 동맥경화증에 대한 선행 요인으로 작용할 수 있다는 가능성이 제기되었으며³⁶⁻⁴⁰⁾ 호모시스테인 혈중 농도와 연관성이 있을 것으로 생각된다.

Methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)는 5, 10-methylene tetrahydrofolate(THF)를 엽산의 혈액 내 주요 순환 형태인 5-methyl-tetrahydrofolate(THF)로 환원시키면서 여기서 얻은 메틸기를 호모시스테인에 전달하여 메티오닌으로 변환하게 하는 효소로서 MTHFR 효소 활성도의 감소가 중등도로 증가된 호모시스테인 농도와 관련이 있음이 제시되었으며³⁴⁾ 이러한 MTHFR 유전자 변이가 가와사키병 환자에서 관상동맥류 형성에 소인이 될 수 있다는 보고가 있다³⁵⁾. 본 연구에서 호모시스테인 혈중 농도가 관상동맥 확장군에서 정상 소아군에 비해 유의하게 증가해 있으며 이는 호모시스테인 혈중 농도 증가가 관상동맥류 발생과의 유의한 관련이 있음을 시사해 준다.

본 연구에서 혈청 호모시스테인 혈중 농도는 면역글로불린 투여 전 가와사키병 환자에서 정상 소아에 비해 유의하게 증가하였으며 면역글로불린 투여 후, 회복기에 호모시스테인의 혈중 농도가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 호모시스테인의 증가가 급성기에 급성 반응 물질로서 급성기의 여러 증상과 연관성이 있음을 시사한다. 또한 면역글로불린 치료는 호모시스테인 농도를 유의하게 감소시키기 때문에 관상동맥 합병증을 예방하는데 도움이 될 수 있음을 간접적으로 증명해 주고 있다.

본 연구에서 가와사키병 급성기 환자의 경우, 호모시스테인이

증가할수록 TNF- α 가 증가하는 유의한 양의 상관관계를 확인할 수 있었다. 이는 호모시스테인과 더불어 TNF- α 가 급성기에 급성 반응 물질로서 급성기의 여러 증상과 연관성이 있음을 시사한다. 호모시스테인이 관상동맥에 미치는 영향을 알기 위해서는 더 자세한 규명이 필요하며, TNF- α 가 가와사키병의 관상동맥 병변 형성에 미치는 영향에 대해서 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적 : 호모시스테인은 성인에서 관상동맥 질환을 포함한 심혈관 질환의 독립적인 위험 인자로서, 혈관 내피세포 손상과 혈액 응고 촉진, 혈전 형성 등의 기전으로 동맥경화증의 위험을 증가시킨다고 알려져 있으나 이러한 호모시스테인이 소아에 미치는 영향은 아직까지 연구된 바가 없다. TNF- α 는 전염증성 사이토카인으로서 혈관 내피세포 손상과 관상동맥의 염증 반응을 초래한다. 본 연구에서는 호모시스테인이 가와사키병의 관상동맥 합병증에 미치는 영향과 TNF- α 의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

방법 : 가와사키병 환자 24명(관상동맥 확장이 없는 군(1군) : 8명, 관상동맥 확장이 있는 군(2군) : 16명)에 대한 임상 양상과 면역글로불린 투여 전과 후, 회복기에서의 호모시스테인과 TNF- α 혈중 농도를 비교하였다. 대조군은 같은 시기에 내원한 열이 없는 정상 소아(3군 : 10명)와 열성 질환 소아(4군 : 11명)로 정하였다.

결과 : 면역글로불린 투여 전의 호모시스테인은 1군($14.0 \pm 7.0 \mu\text{mol/L}$)에서 3군($5.9 \pm 1.1 \mu\text{mol/L}$)에 비해 유의하게 높았으며($P < 0.05$), 2군($17.4 \pm 8.0 \mu\text{mol/L}$)에서는 3군($5.9 \pm 1.1 \mu\text{mol/L}$)과 4군($9.2 \pm 2.0 \mu\text{mol/L}$) 각각에 비해 유의하게 높았다($P < 0.05$). TNF- α 에서도 면역글로불린 투여 전 2군($858.4 \pm 934.0 \text{ pg/mL}$)이 3군($8.0 \pm 1.1 \text{ pg/mL}$)과 4군($54.1 \pm 146.3 \text{ pg/mL}$)에 비해 유의하게 높았다($P < 0.05$). 2군에서 시간 경과에 따른 호모시스테인과 TNF- α 를 비교해 보면 면역글로불린 투여 전에 각각 $17.4 \pm 8.0 \mu\text{mol/L}$, $858.4 \pm 934.0 \text{ pg/mL}$ 로 가장 높았고, 면역글로불린 투여 후와 회복기로 갈수록 감소하였다. 또한 가와사키병 급성기에서 호모시스테인과 TNF- α 는 양의 상관관계를 가진다($r = 0.488$, $P < 0.05$).

결론 : 호모시스테인의 혈중 농도가 높을수록 가와사키병에서 관상동맥 병변이 발생할 가능성이 더 높았으며 TNF- α 와 같은 사이토카인도 관상동맥 병변의 형성에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kivosawa N, Shinomiya K, Havashidera T, et al. High-dose intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-8.
- 2) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AC, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315:341-7.
- 3) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997; 131:888-93.
- 4) Suzuki H, Uemura S, Tone S, Iizuka T, Koliike M, Hirayama K, et al. Effects of immunoglobulin and gamma-interferon on the production of tumour necrosis factor- α and interleukin- 1β by peripheral blood monocytes in the acute phase of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1996;155: 291-6.
- 5) Freeman AF, Shulman ST. Recent developments in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:357-61.
- 6) Kim DS. Serum interleukin-6 in Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 1992;33:183-8.
- 7) 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.
- 8) Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, Friedman D, Bussel J, Johann-Liang R. Cytokine modulation with immune γ -globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol* 2001;21:193-9.
- 9) Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:199-203.
- 10) Takeshita S, Nakatani K, Kawase H, Seki S, Yammamoto M, Sekine I, et al. The role of bacterial lipopolysaccharide-bound neutrophils in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis* 1999;179:508-12.
- 11) Mangoni AA, Jackson SM. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112:556-65.
- 12) Scott CH, Sutton MS. Homocysteine: evidence for a causal relationship with cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 1999;7: 101-7.
- 13) van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:281-9.
- 14) Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160:422-34.
- 15) Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121:924-6.
- 16) Furukawa S, Matsubara T, Yone K, Hirano Y, Okumura K, Yabuta K. Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumor necrosis factor- α and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 1992; 151:44-7.
- 17) Japan Kawasaki disease Research Committee. Diagnostic guideline of Kawasaki disease, Japan Kawasaki disease Research Committee, Tokyo, 1984.

- 18) Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1984.
- 19) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:313-29.
- 20) Mason WH, Burns JC. Clinical presentation of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;6:193-201.
- 21) Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, Nishikawa T, Sakomura Y, Horie T, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation* 2000;101:2935-41.
- 22) Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RS. TNF- α is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol* 2006;176:6294-301.
- 23) Takahashi H, Nakanishi T, Nishimura M, Tanaka H, Yoshimura M. Measurements of serum levels of nitrate ions in men and women: implications of endothelium-derived relaxing factor in blood pressure regulation and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 12:214-6.
- 24) Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:29-36.
- 25) Lee R, Park S, Kim Y, Kim S, Kim HH, Lee WB. Comparison of cytokine expressions among Kawasaki disease and its symptom-related disease. *Korean J Pediatr* 2004;27:567-73.
- 26) Samuels N. Screening for homocysteine levels in Israel in primary care clinics: a need for guidelines. *Prev Med* 2003;37:668-71.
- 27) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 28) Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-27.
- 29) Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocysteine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997;157:2299-308.
- 30) Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
- 31) Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Ribunson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications of vascular disease. *Circulation* 2001;103:2717-23.
- 32) Laet CD, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, et al. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999;69:968-72.
- 33) Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:120-4.
- 34) Miner SE, Evrovski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolisms: an update. *Clin Biochem* 1997;30:189-201.
- 35) Tsukahara H, Hiraoka M, Saito M, Nishida K, Kobata R, Tsuchida S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000;42:236-40.
- 36) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 37) Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:253-7.
- 38) Kato H, Inoue O, Kawasaki T, Fujiwara H, Watanabe T, Toshima H. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992;340:1127-9.
- 39) Ishiwata S, Fuse K, Nishiyama S, Nakanishi S, Watanabe Y, Seki A. Adult coronary artery disease secondary to Kawasaki disease in childhood. *Am J Cardiol* 1992;69:692-4.
- 40) Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, Smallborn JF, Silverman ED, McCrindle BW. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. *J Pediatr* 2001;138:400-5.