

## 가와사키병에서 부신 안드로젠과 코티솔의 변화

충남대학교 의과대학 소아과학교실

리선희 · 유재홍 · 길홍량

### A Change of Adrenal Androgen and Cortisol in Kawasaki Disease

Sun-Hee Lee, M.D., Jae-Hong Yu, M.D. and Hong-Ryang Kil, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine,  
Chungnam National University, Daejeon, Korea*

**Purpose :** Endocrine and immune systems are connected and interdependent. Adrenal glands play an important role in this network and control the balance between serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS) and cortisol. These steroids have an antagonistic effect on the T cell progression into Th1 and Th2 cells and on the induction of correlated interleukins. Therefore we evaluated the role of adrenal androgen and cortisol as immune modulators in Kawasaki disease(KD) with changes of T cell immunity.

**Methods :** From April to August in 2001, we examined serum DHEAS and 24 hour urine free cortisol(F) before administration of immunoglobulin and steroids by radioimmunoassay in 14 KD patients. It's clinical severity was determined by Harada score and coronary lesion.

**Results :** The age of the patient group ranged from 4 months to 4 years; its average age was 2.3 years. Three patients(21.4%) were below 1 year, 2(14.3%) between 1 and 2 years, 5(35.7%) between 2 and 3 years, 4(28.6%) between 3 and 4 years of age. Male to female ratio was 1:1.3. DHEAS was significantly decreased in patients( $11.1 \pm 6.0 \mu\text{g/dL}$ ) more than controls( $81.6 \pm 13.3 \mu\text{g/dL}$ )( $P < 0.05$ ). Twenty-four hour urine free cortisol was significantly increased in patients( $36.9 \pm 21.9 \mu\text{g/dL}$ ) more than controls( $13.6 \pm 5.5 \mu\text{g/dL}$ )( $P < 0.05$ ). Ratio of DHEAS/F was decreased remarkably in patients( $0.33 \pm 0.20$ ) more than controls( $6.65 \pm 2.56$ )( $P = 0.016$ ). There was no difference between ratio of DHEAS/F and Harada score, but its ratio was very low in patients with coronary aneurysm.

**Conclusion :** These data demonstrate that there are changes of DHEAS and cortisol in acute stage of KD and the dis-equilibrium between two steroids may be relevant in the T cell immune response induction of Kawasaki disease. These changes support the use of DHEAS/F ratio as one of the predictive factors of coronary arteries complication. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:654-658)

**Key Words :** DHEAS/24 hr urine free cortisol ratio, Kawasaki disease

### 서 론

\* 본 논문의 요지는 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

접수 : 2001년 12월 5일, 승인 : 2002년 2월 5일

책임저자 : 유재홍, 충남대학교병원 소아과

Tel & Fax : 042)220-7252

E-mail : jhongyu@cuvic.cnu.ac.kr

가와사키병 환자에서 급성기에 다양한 면역학적 이상이 보이고 회복기에 정상화되므로 가와사키병의 병인에 직접 혹은 간접적으로 면역학적 기전이 관여한다

고 알려져 있지만<sup>1)</sup>, 이러한 면역학적 요인들이 이 질환의 발현과 어떠한 연관성이 있는 지 그리고 심혈관계 특히 관상동맥병변 발생에 어떻게 관여하는 지에 대해서는 아직 명확하지 않다. 한편 부신 호르몬들은 자가면역성 질환의 발생과 관련이 있으며, 이들 호르몬들은 T 세포 분화 과정 및 이와 관련된 인터루킨들의 유도작용에 길항 작용을 나타낸다<sup>2,3)</sup>. 또한 내분비계와 면역계의 상호 작용에는 부신 안드로젠인 dehydroepiandrosterone(DHEA)와 코티솔 사이의 균형이 중요한 것으로 알려져 있으며, 전신적 자가면역 질환인 류마티스성 관절염과 전신성 홍반루푸스에서 이들 호르몬의 균형 장애가 보고된 바 있다<sup>4,5)</sup>. 따라서 저자들은 T 세포 면역 장애와 관련된 질환으로 알려진 가와사키병에서 부신 안드로젠과 코티솔의 변화를 통하여 내분비-면역계의 상호작용을 평가하고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2001년 4월부터 8월까지 충남대학교병원 소아과에서 가와사키병으로 진단된 14명과 자가면역성질환, 내분비대사질환, 혹은 최근 호르몬 투여의 병력이 없는 대조군을 각 연령 군별(1세 미만, 1-2세 미만, 2-3세 미만, 3-4세)로 성별 구분 없이 각각 3명씩 선정하였다.

**2. 방법**

가와사키병의 급성기에 DHEA sulfate(DHEAS)와 24시간 소변에서 유리 코티솔 농도를 방사 면역법으로 측정하였다. Harada 점수가 4점 이상인 경우는 면역글로불린과 부신피질스테로이드 호르몬을 투여하기 전에 검체를 채취하였으며, 가와사키병의 임상적 중증도는 Harada 점수와 심장 초음파에서 심혈관계병변(관상동맥류)을 근거로 하였다<sup>6)</sup>. 통계 분석은 SPSS (ver 9.0)의 independent sample T-test를 사용하여 P value <0.05인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

**결 과**

**1. 환자군의 특징**

환자군은 4개월에서 4세 사이로 평균 연령은 2.3세, 연령 분포는 1세 미만 3명(21.4%), 1-2세 2명(14.3%), 2-3세 5명(35.7%)이었고, 3-4세 4명(28.6%)이었으며, 남녀 비는 1:1.3이었다(Table 1).

**2. 혈중 DHEAS**

혈중 DHEAS치는 환자군에서 11.1±6.0 µg/dL, 대조군에서 81.6±13.3 µg/dL로 환자군에서 유의하게 감소하였다(Table 2, P<0.05).

**Table 1.** Characteristics of Patients with Kawasaki Disease

No	Age(year)	Sex	DHEAS(µg/dL)	Free cortisol(µg/dL)	DHEAS/Free cortisol	Harada score
1	2.3	F	5.9	59.7	0.10	3
2	2.2	M	2.5	22.0	0.11	2
3	0.8	F	17.0	83.7	0.20	4
4	2.5	M	8.3	38.0	0.22	6
5	4.0	M	5.6	22.1	0.25	3
6	0.3	F	4.7	17.8	0.26	3
7	2.1	F	12.3	41.3	0.30	4
8	4.0	F	16.9	56.5	0.30	2
9	1.3	M	7.5	24.7	0.30	6
10	2.8	M	5.8	18.0	0.32	3
11	0.5	F	26.8	66.0	0.41	4
12	4.0	M	7.6	14.7	0.52	4
13	1.1	F	20.2	36.5	0.55	3
14	4.0	F	13.9	15.7	0.89	3

DHEAS : serum dehydroepiandrosterone sulfate, Free cortisol : 24 hours urine free cortisol, No : patient's number, M : male, F : female

**Table 2.** Concentration of Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate and 24 Hours Urine Free Cortisol in Acute Stage of Kawasaki Disease

	Serum DHEAS ( $\mu\text{g/dL}$ )	24 hours urine free cortisol ( $\mu\text{g/dL}$ )	Ratio of DHEAS/Free cortisol
Patient (n=14)	11.1 $\pm$ 6.0	36.9 $\pm$ 21.9	0.33 $\pm$ 0.20
Control (n=12)	81.6 $\pm$ 13.3	13.6 $\pm$ 5.5	6.65 $\pm$ 2.56
P value	0.001	0.002	0.016

**3. 24시간 소변 유리 코티솔**

24시간 소변 유리 코티솔치는 환자군에서 36.9 $\pm$ 21.9  $\mu\text{g/dL}$ , 대조군에서 13.6 $\pm$ 5.5  $\mu\text{g/dL}$ 로 환자군에서 유의하게 증가하였다(Table 2,  $P<0.05$ ).

**4. DHEAS/24 hr urine free cortisol의 비율**

DHEAS와 24시간 소변 유리 코티솔의 비율은 환자군 0.33 $\pm$ 0.20, 대조군 6.65 $\pm$ 2.56으로 환자군에서 유의하게 감소하였다(Table 2,  $P=0.016$ ). 그러나 연령 및 성별에 따른 유의한 차이는 없었다.

**5. Harada 점수와 DHEAS/24 hr urine free cortisol의 비율 사이의 관계**

Harada 점수와 DHEAS와 24시간 소변 유리 코티솔의 비율 사이에는 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 심혈관계 병변(관상동맥류)이 발생하였던 한 환자에서 그 비율이 매우 낮았다(Table 1).

**고 찰**

자가 면역성질환에서 사상하부-뇌하수체-부신 축을 통한 면역-내분비계의 정보 전달에 장애가 발견되고<sup>7-9)</sup>, 호르몬의 항원 결정기에 대한 기능적 및 생화학적 특성이 밝혀짐으로서 호르몬에 대한 항체와 항원 결정기를 발견할 수 있게되어 특정한 단일클론항체를 사용하여 호르몬과 그것의 수용체간의 상호 작용 부위를 확인할 수 있다<sup>10-12)</sup>는 사실들은 면역계와 내분비계가 서로 연결되어 있으며 상호의존적임을 시사한다.

부신호르몬들은 자가면역성 질환의 발생과 관련이 있으며, 특히 자가면역성 내분비 질환의 발생빈도가 여자에서 높은 것은 부신안드로겐의 역할 때문인 것으로 보이며<sup>13)</sup>, 실제로 면역조절과정에서 DHEAS는

흉선의 위축과 T 세포에 대한 길항 작용(Th1 & Th2 세포로의 분화 억제 및 이와 관련된 인터루킨의 유도를 억제)을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 또한 내분비계와 면역계의 상호 작용에는 DHEA와 코티솔 사이의 균형이 중요하며, 전신적 자가면역질환인 류마티스성 관절염과 전신성 홍반성루푸스에서 이들 호르몬의 균형 장애가 보고된 바 있는데 이들 질환들의 활성기에는 코티솔로 DHEAS의 전환이 증가하여 DHEAS/Cortisol의 비율이 낮아진다는 것이 밝혀진 바 있다<sup>4, 5)</sup>. 한편 가와사끼병의 급성기에 나타나는 면역조절의 변화로는 CD4+ helper T 세포 활성의 증가와 CD8+ T 세포 활성의 감소, 혈관염 병변에서 T 림프구의 침윤, 싸이토카인[interleukin(IL)-2, soluble IL-2 수용체, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, tumor necrosis factor, IL-1 $\beta$ ,  $\gamma$ -interferon]의 생성 증가, 보체의 활성 증가, 다클론 B 세포 항체 활성의 증가 등이 알려져 있다<sup>1)</sup>. 저자들의 경우에도 다른 전신적 자가면역질환<sup>4, 5)</sup>에서와 같은 결과를 보였으므로 가와사끼병의 급성기에는 DHEAS가 감소하고 코티솔이 증가함으로써 가와사끼병에서 일어나는 염증성 변화 및 자가면역변화 특히 T 세포의 면역 장애와 코티솔로 DHEAS의 전환이 증가하는 것과의 연관성을 생각해 볼 수 있으며, 또한 가와사끼병의 병인에 부신안드로겐과 코티솔이 관련한다는 것을 시사하는 것이다.

가와사끼병의 활성도를 나타내는 지표인 Harada 점수<sup>14)</sup>와 DHEAS/24 hr urine free cortisol의 비율 사이의 관계에서 중증도의 활성을 보이는 Harada 점수 4 이상과 3 이하 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 이러한 결과는 나이, 알부민치, 성별, 급성 염증 반응 물질 등으로 구성되는 Harada 점수가 가와사끼병의 급성기 변화에서 나타나는 내분비계의 변화를 대변하지는 못하므로 부신호르몬의 변화와도 연관성을 갖지 못하는 것으로 해석된다. 그러나 심혈관계 병변(관상동맥류)이 발생하였던 환자에서 그 비율이 매우 낮았으므로 가와사끼병의 관상동맥 합병증을 예측하는 인자 중의 하나로서 DHEAS/24 hr urine free cortisol 비율이 고려될 수 있음을 시사한다.

가와사끼병의 급성기에 관상동맥 병변의 발생을 감소시킬 목적으로 아스피린, 부신피질 스테로이드 호르몬과 면역글로블린을 사용하게 되는데, 종전의 보고에

따르면 부신피질 스테로이드 호르몬의 사용이 혈관계 합병증을 오히려 증가시킨다는 보고가 있어 한동안 금기 시 되었으나 그 당시 연구들이 대상과 방법론 등에 있어서 많은 제한점이 있는 것으로 보여지며<sup>15)</sup>, 최근 보고들에서는 부신피질 스테로이드 호르몬이 정맥 내 감마글로블린 요법과 비슷한 임상적 치료효과가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>16-18)</sup>. 그러므로 가와사끼병의 급성기에 DHEAS가 감소하고 코티솔이 증가하여 DHEAS/Cortisol 비율이 낮아지는 것은 염증성 반응 또는 자가면역변화에 따른 결과로 생각되며, 따라서 혈중에 코티솔 농도를 높이는 치료가 도움이 되는 것으로 보인다.

결론적으로 가와사끼병에서 관찰되는 다양한 면역학적인 이상 소견들에는 부신피질호르몬이 직접 혹은 간접적으로 관여하며 이는 질병의 경과에도 영향을 미칠 수 있다고 보여지며, 좀더 다양한 방법을 통한 내분비-면역계의 상호작용의 규명이 가와사끼병의 병인의 이해와 임상적인 관리에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

**요 약**

**목적 :** 내분비계와 면역계는 상호 의존적이며 여기에는 부신의 역할 특히 dehydroepiandrosterone (DHEA)와 코티솔 사이의 균형이 중요한 것으로 알려져 있다. 이들은 T 세포 분화 과정 및 이와 관련된 인터루킨들의 유도작용에 길항 효과를 나타낸다. 따라서 저자들은 T 세포 면역 장애와 관련된 가와사끼병에서 부신 안드로스테나와 코티솔의 역할을 평가하고자 하였다.

**방법 :** 2001년 4월부터 8월까지 가와사끼병으로 진단된 14명과 자가면역성질환의 병력이 없는 대조군을 대상으로 혈중 DHEAS와 24시간 동안 채집한 소변에서 유리 코티솔 농도를 방사면역측정법으로 검사하였다. 검체는 면역글로블린과 스테로이드를 투여하기 전에 채취하였으며, 가와사끼병의 임상적 중증도는 Harada 점수와 심초음파에 의한 심혈관계 병변을 근거로 하였다.

**결과 :**  
1) 환자군은 4개월에서 4세 사이로 평균 연령은 2.3세, 연령 분포는 1세 미만 3명(21.4%), 1-2세 2명(14.3%), 2-3세 5명(35.7%), 3-4세 4명(28.6%)이었

으며, 남녀 비는 1:1.3이었다.

2) DHEAS치는 환자군에서 11.1±6.0 µg/dL, 대조군에서 81.6±13.3 µg/dL로 환자군에서 유의하게 감소하였다(P<0.05).

3) 24시간 소변 유리 코티솔(F)치는 환자군에서 36.9±21.9 µg/dL, 대조군에서 13.6±5.5 µg/dL로 환자군에서 유의하게 증가하였다(P<0.05).

4) DHEAS/F 비율은 환자군 0.33±0.20, 대조군 6.65±2.56으로 환자군에서 현저히 감소하였으나(P=0.016), 연령 및 성별에 따른 유의한 차이는 없었다.

5) 가와사끼병에서 임상적 중증도의 지표인 Harada 점수와 DHEAS/F 비율 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 심혈관계 병변(관상동맥류)이 발생하였던 환자에서 그 비율이 매우 낮았다.

**결론 :** 가와사끼병에서는 부신피질호르몬의 균형에 변화가 발생하며, 이것이 가와사끼병의 병인인 T 세포 면역장애와 관련이 있을 것으로 생각되며, 또한 관상동맥 합병증의 예측인자의 하나로서 DHEAS/F 비율을 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

**참 고 문 헌**

- 1) Jason J, Gregg L, Han A, Hu A, Inge KL, Eick A, et al. Immunoregulatory changes in Kawasaki disease. Clin Immunol Immunopathol 1997;84:296-306.
- 2) Kovacs WJ, Olsen NJ. Sex hormones and Immune responses. In: Volpe R, editor. Autoimmune endocrinopathies. Totowa: Humana Express, 1999:163-81.
- 3) Joseph P. DHEA: Dehydroepiandrosterone. Am J Health Syst Pharm 2000;57:2048-54.
- 4) Bettina Z, Thomas G, Jurgen S, Rainer S. Altered function of the hypothalamic stress axis in systemic lupus erythematosus dissociation between androstenedione, cortisol or dehydroepiandrosterone and IL-6 or TNF. Arthritis Rheum 1999;42(9 Suppl):97S.
- 5) Toscano V, Poggi M, Monti S, Stigliano A, Falasca P, Bonamico M, et al. DHEAS/Cortisol ratio: Disease index and mediator of immune response. Abstract of the Endocrine Society's 81st Annual Meeting; 1999 June 12-15; San Diego. Bethesda: The Endocrine Society, 1999:272.
- 6) Arjunan K, Daniels SR, Meyer RA. Coronary artery caliber in normal children and patients with Kawasaki disease but without aneurysms: an

- echocardiographic and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;11:19-24.
- 7) Wick G, Hu YH, Gruber J. The role of the immunoendocrine interaction via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune disease. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:141-6.
  - 8) Wick G, Hu YH, Schwarz S, Kromer G. Immunoendocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases. *Endocr Rev* 1993;14:539-63.
  - 9) Wick G, Sgonc R, Lechner O. Neuroendocrine-immune disturbances in animal models with spontaneous autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:591-8.
  - 10) Schwarz S, Krude H, Nelbock E, Berger P, Merz WE, Wick G. Relationship of orientation with affinity and activity of receptor-bound glycosylation variants of human chorionic gonadotropin (hCG), as visualized by monoclonal antibodies (MCA). *J Rec Res* 1991;11:437-58.
  - 11) Schwarz S, Krude H, Merz WE, Lottersberger C, Wick G, Berger P. Epitope mapping of the receptor-bound agonistic form of human chorionic gonadotropin(hCG) in comparison to the antagonistic form(deglycosylated hCG). *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:699-706.
  - 12) Schwarz S, Krude H, Wick G, Berger P. Twelve of fourteen surface epitopes of receptor-bound human chorionic gonadotropin(hCG) being antibody-inaccessible suggest an extensive involvement of the long extracellular domain of the hCG receptor. *Mol Cell Endocrinol* 1991;82:71-9.
  - 13) Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka I. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulfate in normal subjects. *J Endocrinol* 1999;154:57-62.
  - 14) Japan Kawasaki Disease Research Committee. Diagnostic guideline of Kawasaki disease. 4th rev ed. Tokyo, Japan:Kawasaki Disease Research Committee, 1984.
  - 15) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease:Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatr* 1979;63:175-9.
  - 16) Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Seki I, Okazaki T, et al. Indication for intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. In: Takahashi M, Taubert K, editors. Proceedings of the fourth international symposium on Kawasaki disease. Dallas. American Heart Association, 1993:459-62.
  - 17) Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 2000;137:723-6.
  - 18) Hashino K, Ishii M, Lemura M, Akagi T, Kato H. Retreatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease:a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001;43:211-7.