□원저 : 임상□

가와사끼병에서 혈중 지질과 지단백의 변화와 심장 합병증에 미치는 영향에 관한 연구

중앙대학교 의과대학 소아과학교실

윤신원 · 이호석 · 김동운 · 이강원 · 정영수

Changes of Lipid and Lipoprotein Compositions in Kawasaki Disease and its Impact on Cardiac Complications

Sin Weon Yun, M.D., Ho Seok Lee, M.D., Dong Woon Kim, M.D.
Kang Won Rhee, M.D. and Young Soo Jung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose : Delineation of serum lipid and lipoprotein values in children after Kawasaki disease(KD) is important because of the predilection of this disease for the coronary arteries.

Methods : The KD group was composed of 51 patients who were hospitalized from Jan. 2002 to Dec. 2003. Control was 25 patients with non-KD febrile illness. The levels of total lipid, phospholipid, triglyceride, HDL-cholesterol(HDL-C), LDL-cholesterol, total cholesterol, apolipoprotein A1(apo A1), apolipoprotein B, and Lipoprotein(a) were measured and compared with Echocardiographic findings. Measurements were obtained in four time periods: acute febrile, subacute, convalescent phase and 1 year after KD.

Results : HDL-C(33.64±7.49 mg/dL vs 50.43±14.41 mg/dL, $P<0.01$) and apo A1(99.75±6.39 mg/dL vs 113.34±11.35 mg/dL, $P<0.05$) were decreased more in the acute febrile period of KD than in the control, but these changes were not correlated with cardiac complications. All lipid profiles were markedly elevated in the subacute stage and normalized in the convalescent stage; there were no changes until 1-year follow up. There were no significant differences in the changes of lipid profiles, including Lp(a) and coronary dilatation, in any time periods.

Conclusion : KD is associated with important abnormalities in lipid metabolism, but these changes were transient and appear to be due to the disease itself. These data lead us to infer that KD dose not cause such permanent changes in lipid abnormalities as to be considered a risk factor for atherosclerosis, beyond that caused by the disease itself. **(Korean J Pediatr 2005;48:1370-1377)**

Key Words : Kawasaki disease, HDL cholesterol, Apolipoprotein A-1, Lipoprotein(a)

서 론

가와사끼병에 있어서의 지질대사의 변화는 이 병이 관상동맥을 직접 침범한다는 측면에서 매우 중요한 의미를 가질 수 있다. 가와사끼병은 Tomisaku Kawasaki에 의하여 1967년 처음 기술된 이래[1] 현재 세계적으로 가장 흔한 소아의 이차성 심장질환으로 부각된 중요한 병임에 불구하고 원인이나 정확한 병태생리 등에 관해서는 아직도 많은 것을 모르고 있는 실정이다. 관상동맥병변이 있는 환자에서의 장기간의 예후에 대해서는 아직도 불분명하나 가와사끼병을 앓은 적이 있는 환자에서 정상인에 비하여 관상동맥혈관의 신축성의 감소 및 경직도의 증가, 내피세포의 손상과 재배치로 인하여 후에 죽상동맥경화의 조기발현이 높은 것으로 보고된 바 있다[2-4]. 가와사끼병 환자에 있어서 지질 대사 장애가 많이 보고된 바 있는데[2-10] 그동안 알려진 주요한 변화는 급성발열기에 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC)과 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)의 감소[2-6]이나 이러한 지질대사에 매우 중요한 역할을 하는 지단백이나 관상동맥의 위험인자로 알려져 있고 성인에 있어서 죽상경화증의 중요한 위험인자의 하나로 알려진 lipoprotein(a) [Lp(a)][11-15]에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. 따라서 가와사끼

본 논문은 2004년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.
접수 : 2005년 5월 13일, 승인 : 2005년 8월 18일
책임저자 : 윤신원, 중앙대학교병원 소아과
Correspondence : Sin Weon Yun, M.D.
Tel : 02)6299-1465, 1478 Fax : 02)6263-2167
E-mail : yswmd@cau.ac.kr

병 환자를 대상으로 급성발열기 및 아급성기, 그리고 회복기 및 발병 1년 후의 지질성분 변화의 차이, 지단백 및 Lp(a)의 변화에 대하여 관상동맥변화와 상관관계를 알아보고 이들에 있어서의 각 시기별의 지질대사변화와 심염 및 관상동맥병변과 어떤 연관이 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 1월부터 2003년 12월까지 24개월간 중앙대학교병원에서 가와사끼병으로 진단되어 고용량 감마글로불린으로 치료한 환아 51명을 대상으로 성별, 나이, 총 지질(total lipid, TL), 인지질(phospholipid, PL), 중성지방(triglyceride, TG), HDL-C, LDL-C, TC, apo A1, apolipoprotein B(apo B), Lp(a), 심초음파 검사 소견 등에 대해 입원 기록지 및 외래기록지를 후향적으로 분석하고 검사소견과 비교하였다. 대조군으로는 나이와 성별을 고려한 가와사끼병이 아닌 급성발열성 질환으로 입원한 25명을 대상으로 삼았다. 가와사끼군 환자를 다시 감마글로불린 투여 직전 고열이 있는 상태에서 시행한 심장초음파 검사상 정상 소견을 보였던 군을 A군(25명), 이미 관상동맥 이상소견을 보였던 군을 B군(21명), 심한 심염의 소견만 보였던 군을 C군(5명)으로 나누었다. 그리고 지질대사에 영향을 줄 수 있는 심한 간질환, 신장질환을 가진 환자의 경우는 연구에서 제외되었으며 본 연구 대상에 포함된 모든 환자는 지질대사나 지단백 대사에 영향을 줄 수 있는 모든 약물의 복용은 한 적이 없었다.

2. 방 법

모든 환자는 가와사끼병으로 진단 후 급성발열기 정맥용 감마글로불린 투여 직전 고열이 있는 상태에서 금식을 고려하지 않은 상태에서 혈액 채취와 심장초음파 검사를 시행하였다. 그리고 발열 시작 14일을 아급성기로, 약 2개월째 되는 시기를 회복기로 정의하였으며 각각 이 두 시기에 모든 환자는 혈액채취와 심장초음파를 시행하였으며 이들 중 추적검사가 가능했던 33명에서 발병 1년 경과시점에 각각 심장초음파검사 및 혈액채취를 시행하였다.

관상동맥 확대의 정의는 1984년 일본 후생성 가와사끼병 소위원회에서 발표한 이후 전 세계적으로 널리 사용하고 있는 관상동맥병변의 진단기준을 사용하여 심초음파 검사상 측정한 최대내경이 5세 미만에서는 3.0 mm 이상, 5세 이상에서는 4.0 mm 이상일 경우, 또는 한 분절 내경이 인접부위 분절 내경의 1.5배 이상, 관상동맥 내경이 3 mm 미만일지라도 명백하게 불규칙한 경우 및 일부 분절이 포낭형 혹은 방추형으로 확장되어 있는 경우로 하였으며, 관상동맥 내경이 8.0 mm 이상일 경우는 거대 동맥류로 정의하였다. 그러나 이러한 진단기준이 환아의 나이와 체표면적을 고려하지 않은 점을 들어 Shunji Kurotobi 등이 제안한[16] 환아의 체표 면적별 정상 관상동맥 크기의 2 SD 이상 늘어난 경우 역시 관상동맥 병변 이상으로 진단하였다.

그리고 심염의 정의는 심초음파 검사상 경미한 삼첨판막 폐쇄부전이나 폐동맥판막폐쇄부전을 제외한 판막 폐쇄 부전이나 심근수축력 저하(구출분률 28% 미만일 때로 정의) 또는 확실한 심막액 저류가 관찰될 경우로 하였다.

3. 통계적 방법

통계처리는 SPSS version 10.0을 이용하여 두 군간의 비교는 independent t-test와 chi-square test를 적용하였고 세 군간의 비교는 분산분석(ANOVA)을 이용하여 P값을 구하였으며 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

1. 가와사끼군과 대조군의 급성 발열기 지질지표(lipid profile) 및 지단백의 비교

TL, PL, TG, LDL-C, TC는 가와사끼군과 대조군간의 통계적 차이는 없었으나 HDL-C의 경우 급성발열기 가와사끼군 33.64±7.49 mg/dL, 대조군 50.43±14.41 mg/dL로 가와사끼군에서 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮았다(P<0.01).

지단백의 경우 apo A1은 가와사끼군 99.75±5.58 mg/dL, 대조군 113.34±11.35 mg/dL로 가와사끼군에서 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮았으나(P<0.05) apo B, Lp(a)는 두 군간의 통계적 차이는 없었다(Table 1).

2. 가와사끼 환자의 급성발열기 심초음파 소견에 따른 세분비교

1) 심초음파 소견에 따른 세 군의 특징

가와사끼 환자는 급성 발열기 정맥용 감마글로불린 투여 전의 심장초음파 소견에 따라 A군(정상 심장), B군(관상동맥 이상군), C군(심염군)으로 다시 세분하였다. 이들 세 군간의 나이 및 체

Table 1. Comparison of Serum Lipid Profiles in Acute Febrile Phase between Kawasaki Disease and Control Group

	KD(n=51)	Control(n=25)	P value
TL(mg/dL)	483.16±72.47	492.78±93.41	0.632
PL(mg/dL)	168.10±22.87	178.04±34.15	0.146
TG(mg/dL)	99.72±32.10	83.69±52.78	0.113
HDL-C(mg/dL)	33.64±7.49	50.43±14.41	<0.01
LDL-C(mg/dL)	80.60±19.86	80.24±22.23	0.947
TC(mg/dL)	143.30±23.53	154.43±24.87	0.069
apo A1(mg/dL)	99.75±6.39	113.34±11.35	<0.05
apo B(mg/dL)	69.50±4.79	67.60±6.91	0.34
Lp(a)(mg/dL)	23.1±0.90	21.80±0.60	0.45

Data are shown as the mean±SD
Abbreviations : TL, total lipid; PL, phospholipid; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; apo A1, apo-lipoprotein A1; apo B, apo-lipoprotein B; Lp(a), lipoptotein(a); KD, Kawasaki disease

중의 중앙, 성별비는 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. 그러나 1세 미만의 영아가 차지하는 비율은 42.9%로 B군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 높았다(P=0.026)(Table 2).

2) 지질성분 및 지단백의 비교

TL, PL, TG, HDL-C, LDL-C, TC, apo A1, apo B, Lp(a) 등 모든 지질성분과 지단백은 급성발열기 심초음파상의 변화에 따른 군간에 통계적 차이는 없었다(Table 3).

3. 가와사끼군의 급성기와 아급성기(발열 후 2주 경과)의 비교

TL, PL, TG, HDL-C, LDL-C, TC 등 모든 지질성분과 apo A1은 급성발열기에 비하여 아급성기에 통계적으로 유의하게 증가를 보였다(P<0.01)(Table 4). Apo B와 Lp(a)는 아급성기에 급성발열기에 비하여 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.

4. 가와사끼군의 아급성기와 회복기(2개월 경과), 및 발병 1년 후의 비교

아급성기에 통계적으로 유의하게 증가되었던 지방성분 중 TL와 LDL-C는 아급성기에 비하여 회복기에 통계적으로 의미있게 감소하였고 PL, TG, TC는 감소하였지만 통계적 차이는 없었다. 반면 HDL-C와 apo A1은 통계적으로 의미있게 증가하였다(P<0.05)(Table 5). 회복기와 1년 후에는 통계적인 차이는 없었다.

Table 2. Baseline Clinical Characteristics among Groups

	Age (Mo) (median)	Body weight (kg)	Sex M	Sex F	M : F ratio	<1 yr n(%)
Group A(n=21)	20(0.6-80)	11(4.2-20)	15	6	2.5 : 1	9*(42.9%)
Group B(n=25)	22(3-91)	12(9-47)	19	8	2.37 : 1	3(12.0%)
Group C(n=5)	11.5(3-27)	8(6-27)	3	2	1.5 : 1	0(0%)

Data are shown as the mean±SD
Abbreviations : Group A, coronary abnormalities group; Group B, persistent normal coronary artery group; Group C, carditis group
*P<0.05

5. Lp(a)의 시기별 변화 및 심합병증과의 관계

급성기와 아급성기, 회복기 및 발병 1년 경과한 모든 시기에서 죽상동맥경화의 위험인자로 알려진 바 있는 Lp(a)의 경우 어느 시기에도 동맥경화의 위험기준으로 알려진 30 mg/dL를 넘지 않았고 심초음파상의 관상동맥병변과의 상관관계는 없었다(Table 4, 5).

6. 급성발열기 HDL-C과 총백혈구 수는 통계적으로 유의하게 음의 상관관계를 보였다(r=-0.307, P=0.0297)(Fig 1)

7. 관상동맥병변에 따른 HDL-C, TC, apo A1, Lp(a)의 시기별 차이

아급성기와 회복기, 그리고 발병 1년이 경과한 후의 관상동맥 확장유무별 HDL-C, TC, apo A1, Lp(a)를 각각 비교 분석하였을 때 어떤 시기에도 이들 지질성분의 관상동맥변화에 따른 통계적 차이는 찾을 수 없었다(Table 6).

고 찰

가와사끼병에서의 지질대사의 이상은 1991년 Newberger 등[6]이 처음으로 밝힌 바 있는데 이들은 가와사끼병 급성기에 HDL-C의 의미있는 감소 및 특히 임상적으로 경미한 증상을 보인 환자에 비하여 관상동맥의 합병증을 보였던 경우 HDL-C의 지속적인 감소를 보여 이것이 후에 죽상동맥경화의 발현에 영향을 줄 수 있을 것으로 보고한 바 있다. 그 이후 가와사끼병과 지질대사의 변화에 대한 여러 저자들의 논문에서 공통적으로 급성기에는 HDL-C의 의미있는 감소가 관찰되나 이러한 지질대사의 변화의 지속시기 및 후에 조기 죽상동맥경화증의 위험요소로써의 역할에 대해서는 이견이 있어왔다[4-10, 17-20].

Lp(a)는 노르웨이의 Kare Berg가 1963년 처음 기술[11]한 이래 인종별로 다양한 정상범위를 갖는데 유전적으로 6번 염색체의 장완 2.6-2.7번에 위치한 apolipoprotein(a) gene에 의하여

Table 3. Comparison of Lipid Profiles and Lipoproteins among Groups in Acute Febrile Phase

	Group A(n=21)	Group B(n=25)	Group C(n=5)	P value
TL(mg/dL)	493.09±81.99	476.58±70.00	473.00±40.42	0.71
PL(mg/dL)	170.71±24.93	165.50±22.79	169.60±15.37	0.74
TG(mg/dL)	105.66±27.01	94.83±35.82	98.20±35.54	0.53
HDL-C(mg/dL)	34.57±9.03	33.08±5.26	32.40±10.59	0.75
LDL-C(mg/dL)	82.35±25.37	79.75±20.13	73.80±19.40	0.74
TC(mg/dL)	145.20±27.26	143.12±22.50	136.60±11.80	0.77
apo A1	97.56±9.03	98.36±6.59	98.61±3.56	0.59
apo B	70.60±5.41	69.30±4.91	68.01±7.49	0.41
Lp(a)	24.10±1.90	21.80±0.60	23.57±1.60	0.13

Data are shown as the mean±SD
Abbreviations : TL, total lipid; PL, phospholipid; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; apo A1, apo-lipoprotein A1; apo B, apo-lipoprotein B; Lp(a), lipoptotein(a)

정해져있으며 LDL-콜레스테롤과 유사한 지단백으로 apo A라는 특이 아포지단백이 apo B-100과 공유결합하여 Lp(a)를 형성하여 간에서 합성된다. 이 Lp(a)는 plasminogen과 유사하여 fibrin과 구조적으로 매우 유사하여 경쟁적으로 결합하여 plasminogen이 fibrin에 결합하는 것과 plasminogen receptor를 억제하여 결과적으로 혈전용해를 억제시킴으로써 관상동맥의 위험률을 높인다고 알려져 주목을 받고 있다[12-15]. 여러 연구에서 혈중 Lp(a)가 말초혈관질환 및 뇌혈관질환, 조기죽상동맥경화 등 여러 심혈관계질환과 관련이 있다고 보고된 바 있고 특히 Lp(a)가 30 mg/dL 이상인 경우 죽상동맥경화증의 중요한 위험인자의 하나로 알려져 있다[12-15]. 그리고 Lp(a)와 apo A-1과 apo B를 측정하는 것이 콜레스테롤과 중성지방 보다 관상동맥질환의 주요위험인자인 죽상동맥경화증의 좋은 생화학적인 지표라는 연구가 나오면서[13-15] 가와사끼병에 있어서 지질의 변화를 연구함에 있어 단순히 총콜레스테롤과 HDL, LDL-콜레스테롤을 비교분석하는 것보다는 이들의 주요운반체인 apo A1, apo B 그리고 혈전형성에 관련된 것으로 알려진 Lp(a)를 함께 측정, 비교 분석하는 것이 보다 의의가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 가와사끼병 급성 발열기 때 HDL-C이 정상대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮은 것은 다른 여러 연구자의 발표와 일치한다[4, 7-10, 17-20]. 그러나 이러한 HDL-C의 일시적인 감소와 정상으로 회복되는 시기 및 후에 관상동맥병변과의 연관성에 대해서는 연구자마다 다소 상이한 결과를 보고하였는데 Newburger 등[6]은 가와사끼병 환자에서 HDL-C이 발병 후

Table 4. Comparison of Lipid Profiles and Lipoproteins in Acute and Subacute Phase

	Acute	Subacute*	*P* value
TL(mg/dL)	482.73±64.35	592.97±102.47	<0.01
PL(mg/dL)	168.75±19.20	199.83±27.10	<0.01
TG(mg/dL)	98.33±33.66	135.86±65.14	<0.01
HDL-C(mg/dL)	33.77±6.84	40.27±8.53	<0.01
LDL-C(mg/dL)	75.91±19.08	103.20±28.40	<0.01
TC(mg/dL)	142.64±21.14	171.62±41.40	<0.01
apo A1	99.75±6.39	103.10±11.35	<0.05
apo B	69.50±4.79	73.89±25.91	0.231
Lp(a)	23.10±0.90	25.40±0.60	0.443

Data are shown as the mean±SD
Abbreviations : TL, total lipid; PL, phospholipid; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; apo A1, apo-lipoprotein A1; apo B, apo-lipoprotein B; Lp(a), lipoptotein(a); KD, Kawasaki disease
*Subacute : 2 weeks after fever onset

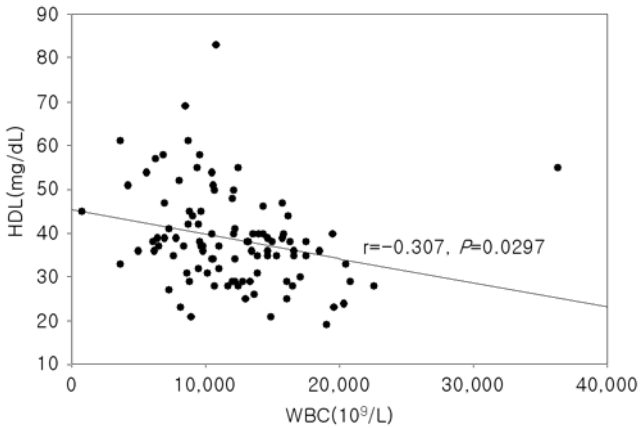

Fig. 1. Correlation between HDL-C and total white blood cell counts in acute stage of Kawasaki disease.

Table 5. Changes according Time Periods of Lipid Profiles and Lipoproteins

	Time period			
	Acute	Subacute(14 d)	Convalescent(2 months)	1 year
Age(mean±SD months)(n)	21±14.6(51)	21±13.8(48)	24±18.9(41)	36±9.1(32)
Sex Male(n)	33	32	26	21
Female(n)	18	16	15	11
TL(mg/dL)	482.73±64.35	592.97±102.47*	496.48±81.90†	503.39±95.31
PL(mg/dL)	168.75±19.20	199.83±27.10*	184.94±28.47	179.45±35.72
TG(mg/dL)	98.33±33.66	135.86±65.14*	112.43±53.19	102.36±48.92
HDL-C(mg/dL)	33.77±6.84	40.27±8.53*	47.93±9.61†	50.45±7.61
LDL-C(mg/dL)	75.91±19.08	103.20±28.40*	87.54±21.39†	83.29±35.74
TC(mg/dL)	142.64±21.14	171.62±41.40*	165.39±26.12	159.37±38.90
apo A1	99.75±6.39	103.10±11.35*	110.33±8.52†	114.37±16.83
apo B	69.50±4.79	73.89±25.91	68.62±17.82	67.94±21.29
Lp(a)	23.10±0.90	25.40±0.60	24.30±1.10	22.8±0.8

Data are shown as the mean±SD
Abbreviations : TL, total lipid; PL, phospholipid; TG, triglyceride; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; apo A1, apo-lipoprotein A1; apo B, apo-lipoprotein B; Lp(a), lipoptotein(a); KD, Kawasaki disease
Values are mean±SD
*P<0.05 acute versus subacute phase, †P<0.05 subacute versus convalescent phase

Table 6. Serum Total Cholesterol and HDL-Choleaterol, Apo A1, Lp(a) Levels(Mean±SD) according to the Presence of Coronary dilatation in Time Periods

(mg/dL)	Time period					
	Subacute		Convalescent		1 year	
	Present(n=11)	Absent(n=37)	Present(n=7)	Absent(n=34)	Present(n=3)	Absent(n=29)
HDL-C	39.65±7.39	41.92±8.28	46.86±8.54	48.39±9.57	49.54±7.62	50.21±5.98
TC	172.67±39.38	169.59±43.56	161.32±31.78	170.45±25.94	161.32±36.48	158.21±43.29
apo A1	102.35±5.82	104.47±10.52	109.32±8.46	110.98±3.43	112.39±21.23	115.49±51.27
Lp(a)	25.48±0.80	23.12±030	22.58±3.40	25.47±1.90	21.5±0.3	23.6±1.0

Data are shown as the mean±SD
Abbreviations : HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; apo A1, apo-lipoprotein A1; Lp(a), lipoptotein(a)
Values are mean±SD
*$P<0.05$ acute versus subacute phase, †$P<0.05$ subacute versus convalescent phase

3년간 지속적으로 낮음을 보고하였고 Okada 등[19]은 관상동맥 이상이 있었던 군에서 정상이었던 군에 비하여 HDL-C가 정상 회복되는 속도가 느리므로 이들 군에서 후에 조기죽상경화의 위험이 높다고 보고한 바 있으며 Silva 등[20]은 가와사끼병 환자에서 위팔동맥(brachial artery)의 반응성을 측정한 결과 고지혈증을 보인 군에서 혈관내막반응성이 저하되어 있음을 보고하였고 이를 통해 혈중 지질성분의 변화가 조기 죽상동맥경화의 위험을 높이는 인자의 하나로 역할을 할 수 있다고 하였다.

그러나 한편 또 다른 연구에서는 이러한 급성기의 지질대사변화와 관상동맥의 변화 자체는 크게 일치하지 않는다고 보고한 바 있다[5, 8-10].

Noto 등[5]은 가와사끼 병력을 가진 청소년에서 B-mode 초음파를 이용하여 경동맥의 혈관내피-중막의 두께를 관찰한 결과 정상대조군에 비하여 신축성이 감소하였으나 이들 두 군에서의 혈중 지방성분의 차이는 없었다고 보고한 바 있다. 본 연구 역시 급성 발열기 때는 HDL-C과 apo A1이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 감소된 것은 확인할 수 있었으나 급성발열기의 심염이나 관상동맥의 확장과 같은 심장침범여부와의 직접적인 상관관계는 찾을 수는 없었고 아급성기 뿐 아니라 회복기, 발병 1년이 경과한 후에도 관상동맥확장과 통계적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

또한 이러한 급성발열기 HDL-C의 감소에 대해서는 이 현상이 가와사끼병 자체만의 특성인지 아니면 가와사끼병이 급성 발열성질환이라는 특성에 기인한지에 대해서는 현재로써는 불분명하나 가와사끼병 이외의 많은 다른 병의 급성기에 HDL-C의 의미있는 감소가 보고된 바 있다[21-27].

Chenaud 등[21]은 중환자실 환자를 대상으로 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)의 악화시기에 apo A-1와 HDL-C이 감소하였다는 보고를 하였고 Hyka 등[22]은 이러한 억제에 대한 자세한 기전은 알 수는 없으나 apo A1은 T세포와 단핵구의 상호작용을 억제함으로써 HDL-C이 항염증작용을 하는 것으로 설명한 바 있다. 또한 급성 심근경색, 급성 췌장염, 또는 가와사끼병 등 급성 염증기에 tumor necrosis factor(TNF)와 콜레스테롤, HDL-C, 그리고 apo A-1이 서로 음의 상관관계를 가진다는 보고가 있어왔다[23-27]. 본 연구에서는 가와사끼병의 급성발열기에 HDL-C과 총백혈구수가 음의 상관 관계를 가짐으로써 염증정도가 증가할수록 HDL-C의 감소를 확인할 수 있었다. Pajkrt 등[27]과 Hyka 등[22]은 apo A-1은 간에서 합성되는 HDL-C의 주 단백으로 염증반응이 일어났을 때 단핵구에 의해서 합성된 사이토카인이 apo-A1의 간 내 합성을 억제함으로써 염증과정 조절인자의 하나로 역할을 한다고 보고하였는데 혈중 HDL-C과 LDL-C, TC 등은 감염이나 급성 심근경색, 광범위한 화상 등 급성기반응의 일환으로 감소할 수 있으며 이러한 다양한 염증반응에 대한 정확한 기전에 대해서는 잘 알려져 있지는 않으나 지단백 대사과정을 조절하는 인자 중에 단핵구-대식세포가 관여한다고 하였다. 또한 Van Leeuwen 등[23]은 패혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 급성 패혈증 때 지단백이 정상의 약 30-50% 정도 감소가 이루어지며 HDL-C이 가장 먼저 감소하는데 이는 HDL-C의 아포지단백의 조성성분이 변화에 기인하며 하며 serum amyloid A(SAA)가 HDL-C의 이차적인 아포지단백 역할을 하여 SAA은 CRP의 농도와 비례한다고 하였다. 그는 또한 이러한 과정을 가와사끼병에서 급성기 TNF, 인터루킨 1(IL-1), IL-6 등 다양한 사이토카인의 변화가 일어나며 급성기 염증으로 인한 지질 대사장애는 활성화된 대식세포에 의해 유발된 사이토카인에 의해 조절된다고 하였다. 즉 TNF-α와 IL-1은 지단백분해효소(lipoprotein lipase, LPL)의 활성화에 손상을 주고 또 한편으로 간으로부터 아포지단백의 합성, 분비를 억제하여 혈중 amyloid A(SAA)단백과 같은 급성기 반응물질의 간내합성을 유도하여 HDL-C의 경우 apo A1이 일부 SAA로 대치되며 대치된 SAA가 급성염증기에 일시적으로 콜레스테롤 결합단백으로 작용하여 HDL-C에 영향을 주는데 apo A-1과 A-II에 작용하여 HDL-C의 이화작용을 증가시키게 된다고 하였다. 즉 위에서 언급한 여러 연구와 마찬가지로 급성 발열기 가와사끼병에서의 HDL-C의 감소가 관상동맥 병변의 주요한 쟁점인 가와사끼병만의 특이적인 현상이 아니며 다른 여러 가지 급성기 질환에서 나타나는 공통적인 일

시적인 현상의 하나로 이해되고 아급성기가 지나서는 모두 정상화되고 본 연구에 따르면 1년이 경과한 시점에도 역시 정상인과 크게 다르지 않은 것으로 보아 따라서 급성기 HDL-C의 감소가 그리 오래 지속되는 현상으로 보기는 어려우며 이것 한가지로 후에 가와사끼병을 앓은 환자가 고지질혈증으로 인한 조기동맥경화의 위험인자로 예측할 수 있다는 기존의 주장에는 다소 무리가 있어 보인다.

본 연구에서는 급성 발열기 심초음파상의 심장병변 유무에 따른 지질의 변화를 비교하였을 때 세 군간의 통계적 차이는 없었고 오히려 관상동맥의 변화가 있었던 군보다는 심염을 보였던 군에서 비록 통계적인 차이에 도달하지는 않지만 평균치가 약간 더 감소되어 관찰되는 것으로 보아 관상동맥병변 자체와 지질성분 변화의 연관성보다는 오히려 염증 자체와 관련되어 변화가 일어나는 것으로 짐작할 수 있다.

그리고 본 연구의 결과에서 급성기에 비하여 전 지질성분들이 발열 시작 2주인 아급성기에 통계적으로 의미있게 모든 성분이 매우 증가한 점에 대해서는 자세한 원인은 알기 어렵고 다른 문헌들에서도 보고된 바 없으나 일반적으로 가와사끼병의 아급성기의 혈소판의 증가와 밀접한 관련이 있거나 면역글로불린의 효과 때문이 아닐까 생각된다. 면역글로불린의 효과에 대해서는 한마디로 면역조절작용(immune modulating effect)으로 정의할 수 있는데 이것은 B 림프구의 활성화를 감소시켜 IgG와 IgM을 감소시키고 T 림프구의 활성도를 정상화시켜 면역담당세포의 활성을 조절하는 한편 사이토카인에 대해서는 분비를 감소시키거나 직접 중화함으로써 내피세포의 활성화를 방해하여 혈관내피에 발현된 항원소실을 유도한다. 따라서 고농도의 감마글로불린을 단기간에 주입함으로써 앞선 언급한 급성염증기의 TNF 인터루킨 등 다양한 사이토카인의 변화가 일시에 중지되어 LPL의 과도한 활성화가 그 원인이 아닐까 사료되나 그 정확한 메카니즘에 대해서는 더 연구가 필요하다.

그리고 Suzuki 등[28]은 가와사끼병을 앓은 지 수년이 지난 환자와 동맥경화증 성인에서의 관상동맥 조직의 면역조직학적 비교 연구결과 가와사끼병에서의 활동적인 혈관의 리모델링 과정과 동맥경화증에서의 과정은 매우 다르다고 하였는데 그는 가와사끼병을 앓은 지 수년이 지난 관상동맥 협착의 경우 성인에서의 동맥경화증과는 매우 다른 양상으로, 혈관 평활근육의 심한 증식과 섬유조직의 증식이 일어나고 혈관내층이 여러 부위에서 분쇄되고 혈관 중간 근육층이 혈관내막으로 이동하여 내막 평활근육세포가 활동적으로 증식하는 양상을 관찰할 수 있고 여러 부위에서 transforming growth factor-β(TGF-β), platelet derived growth factor-A(PDGF-A), basic fibroblast growth factor(bFGF) 등 다양한 혈관증식세포의 광범위한 발현을 관찰할 수 있는 반면 일반 성인의 동맥경화 혈관조직에서 공통적으로 관찰할 수 있는 지방줄무늬(fatty streak)나 대식세포의 침윤은 관찰할 수 없었다는 주장을 하였다.

본 연구에서 역시 이러한 급성 및 아급성기의 지방성분의 변화 자체는 가와사끼병이 급성 발열성 염증질환이라는 특성에 기인한다고 생각되며 일시적이고 가역적이며 관상동맥병변 유무와는 크게 상관이 없어 보인다. 따라서 이러한 일시적인 지질성분의 변화 자체가 수 십년 후 성인이 된 이후에 동맥경화의 직접적인 원인으로는 작용한다고 단언하기는 어려울 것으로 사료된다.

다만 어린 시절 가와사끼병으로 인하여 협착 또는 확장이 일어난 관상동맥의 경우 혈관의 신축성의 결여와 협착이 일어난 부위의 혈관벽의 리모델링으로 인하여 이들이 성인이 되어 고지질혈증 및 동맥경화증의 다른 위험요소를 추가로 가질 경우는 일반적인 성인에 비하여 관동맥 증후군의 위험도는 높아질 것으로 예측할 수는 있을 것이다.

따라서 본 연구에서 또한 발병 2주인 아급성기에 통계적으로 증가되었던 모든 지질성분들은 이미 발병 2달인 회복기에 들어서서는 모두 정상화 된 점, 발병 1년이 지난 시점까지도 정상범위를 유지한 점 비록 급성발열기에는 HDL-C와 apo A1의 의미있는 감소가 있었으나 2달째인 회복기에 들어서서는 이미 정상범위에 가깝게 회복하고 발병 1년 후 역시 정상범위를 유지한 점, 그리고 심혈관계의 위험인자로 알려져 있는 Lp(a)가 어느 시기에서도 모두 크게 증가하지 않았고 계속 30 mg/dL 이하로 유지된 점 또한 이러한 지질 및 지단백의 변화가 어느 시기에도 관상동맥변화와의 상관관계가 없었던 점 등은 앞선 저자들[6, 19, 20]이 주장한 급성기 HDL-C의 감소 한가지만으로 후에 관동맥증후군의 심합병증을 예견할 수 있는 지표로 사용하기는 다소 무리가 있을 것으로 생각된다.

가와사끼에서의 지방대사에 관한 다른 논문들[5-10]과 같이 본 연구에서 역시 대상 환아가 영아를 포함한 소아인 관계로 채혈을 위하여 밤새 공복상태를 유지할 수 없었다. 따라서 식사에 영향을 많이 받는 중성지방의 경우 큰 의미를 두기 어려울 것으로 생각된다.

그러나 가와사끼병에서의 혈관의 변화는 사이토카인에 의해 유발된 proinflammatory와 prothrombotic response, 그리고 관상동맥 내피세포의 신생항원의 발현 등의 결과이므로[5, 28] 급성기 및 회복기의 지질대사의 변화가 비록 일시적인 현상이고 급성기의 관상동맥 병변과의 직접적인 관련에 대해서는 큰 의미를 갖지는 않을 수 있다고 할지라도 죽상동맥경화는 수십년간의 장시간의 변화이고 다른 많은 요인들- 이제까지 보고된 바 있는 가와사끼병에서의 부검, 또는 수술시 얻은 관상동맥 병리조직 소견에서의 혈관내피의 증식, 동맥내막의 비후, 협착 및 석회화, 신축성의 결여, 리모델링 등에 의한 후기 죽상동맥경화의 위험은 여전하다고 할 수 있을 것이다[5, 28, 29].

결론적으로 급성발열기 가와사끼병에서의 HDL-C과 apo-A1의 감소는 급성염증성반응의 하나로 인한 현상으로 이해되고 전반적인 고지혈증이 아급성기인 약 2주경에 나타나며 발병 약 2개월 후인 회복기부터는 대부분의 지질성분이 이미 정상화되므로 이러한 지질대사의 변화는 장기적인 예후에 영향을 준다기보

다는 가와사끼병이 급성염증성 질환이라는 특성의 하나로 인한 변화로 여겨지며 앞으로 실제 급성기에 Apo A1이나 HDL-C이 더 낮았던 군에서 후에 성인기에 실제로 관상동맥벽의 신축성의 결여, 동맥경화의 조기발현이 더 많이 일어나는지 등에 관해서는 오랜 시간을 두고 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 가와사끼병에서의 지질대사의 변화는 특히 이 병이 관상동맥을 직접 침범하는 질환이므로 특히 중요하다고 하겠다. 성인에 있어서 TC의 증가 및 HDL-C의 감소, Lp(a)의 증가는 죽상경화증의 중요한 위험인자의 하나로 알려져 있다. 이에 가와사끼병에서의 혈중 지질성분 및 지단백, Lp(a)의 시기별 변화와 관상동맥 병변과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

방 법 : 2002년 1월부터 2003년 12월까지 중앙대학교병원에서 가와사끼병으로 진단되어 고농도 감마글로불린으로 치료한 환아 51명을 대상으로 TL, PL, TG, HDL-C, LDL-C, TC, apo A1, apo B, Lp(a) 등을 급성발열기, 아급성기인 발열 2주, 회복기인 2개월, 1년 후 각각 측정하였고 초음파 검사 소견에 따라 비교분석 하였다. 또한 대조군으로는 나이와 성별을 고려한 가와사끼병이 아닌 급성발열성 질환으로 입원한 25명을 대상으로 삼았다.

결 과 : 가와사끼병에서 급성 발열기에 대조군에 비하여 HDL-C(33.64±7.49 mg/dL vs 50.43±14.41 mg/dL, $P<0.01$)과 apo A1(99.75±6.39 mg/dL vs 113.34±11.35 mg/dL, $P<0.05$)이 통계적으로 의미있게 감소하였다. 그러나 관상동맥 확장이나 심염 등 심합병증 여부에는 큰 차이는 없었다. 아급성기에는 모든 지질성분이 통계적으로 의미있게 증가를 보였으며 발열 2개월째에는 모든 지질성분이 정상화되었고 발병 1년 후에 역시 정상범위였으며 어느 시기에서도 관상동맥 확장이 있었던 군과 정상인 군에서 지질성분의 통계적 차이는 없었다.

결 론 : 가와사끼병의 급성발열기에 HDL-C의 및 apo A1의 감소를 보였으며 발병 2주째에는 모든 지질성분이 일시적으로 통계적으로 의미있게 증가하였다. 그러나 이런 변화는 발열 2달째에는 모두 정상화되었으며 1년 경과 후에도 계속 정상소견을 보였다. 어느 시기에도 관상동맥병변이 있었던 군과 정상관상동맥을 보였던 군에서 지질성분의 의미있는 차이는 없어 이러한 급성기의 일시적인 HDL-C과 apo A1의 감소는 가와사끼병의 관상동맥 병변 여부나 장기적인 예후와는 직접적인 큰 상관은 없고 급성혈관염이라는 염증 반응의 하나의 현상으로 사료된다. 그러나 이들이 후에 성인이 되었을 때 동맥경화발현에 미치는 영향에 대해서는 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

References

1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Jpn J allergy 1967;16:178-222.
2) Senzaki H, Chen CH, Ishido H, Masutani S, Matsunaga T, Taketazu M, et al. Arterial hemodynamics in patients after Kawasaki disease. Circulation 2005;111:2119-25.
3) Newburger JW. Kawasaki disease : Who is at risk? (Editorial) J Pediatr 2000;137:149-52.
4) 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.
5) Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. Pediatrics 2001;107:1095-9.
6) Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. Circulation 1991;84:625-31.
7) Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Hwang DC, Liu WS, Chen FL. The serial change of serum lipid profile in Kawasaki disease. Chest 1997;112:66S.
8) Chiang AN, Hwang B, Shaw GC, Lee BC, Lu JH, Meng CCL, et al. Changes in plasma level of lipids and lipoprotein composition in patients aith Kawasaki disease. Clinic Chimica Acta 1997;260:15-26.
9) Choi SM, Choi JH. Levels of serum HDL-cholesterol and total cholesterol in Kawasaki disease and their significance. Korean Circ J 1997;27:1298-302.
10) Lee YJ, Lee YS, Hyun MC, Lee SB. Lipid profile changes in Kawasaki disease patients. J Korean Pediatr Soc 2000;43:216-22.
11) Berg K. Immunochemical studies of the Lp(a) factor. Acta Pathol Microbiol Scand 1964;62:600-12.
12) Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the national heart, lung, and blood institute workshop on Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: Recent advances and future directions. Clin Chem 2003;49:1785-96.
13) Stein EA, Myers G. Lipid, apolipoproteins, and lipoproteins In : Burtis CA, Ashwood ER. Trietz fundamentals of clinical chemistry. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1996:375-401.
14) Marcovina SM, Koschinsky ML. A critical evaluation of the role of Lp(a) in cardiovascular disease : Can Lp(a) be useful in risk assessment? Semin Vasc Med 2002;2:335-44.
15) McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 1987;330:132-7.
16) Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. Pediatr int 2002;44:1-4.
17) Cabana VG, Gidding SS, Getz GS, Chapman J, Shulman ST. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease. Pediatr Res 1997;42:651-5.
18) Salo E, Pesonen E, Viikari J. Serum cholesterol levels during and after kawasak disease. J Pediatr 1991;119:557-61.

19) Okada T, Harada K, Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease(acute mucocutaneous lymphnode syndrome). Jpn Circ J 1982;46:1039-42.
20) Silva AA, Maeno Y, Hasbmi A, Smallborn JF, Silverman ED, McCrindle BW. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease a case-control study. J Pediatr 2001;138:400-5.
21) Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, Burger D, Harbarth S, Luyasu S, et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation Crit Care Med 2004;32:632-7.
22) Hyka N, Dayer JM, Modoux C, Kohno T, Edwards CK, Roux-Lombard P, et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. Blood 2001;97:2381-9.
23) Van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2003;31:1359-66.
24) Fahie-Wilson M, Mills R, Wilson K. HDL cholesterol and the acute phase reaction following myocardial infarction and acute pancreatitis. Clin Chim Acta 1987;167:197-209.
25) Fraunberger P, Nagel D, Walli AK, Seidel D, Walli K, Seidel D. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. Crit Care Med 2000;28:3574-5.
26) Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ, et al. Low lipid concentrations in critical illness : Implications for preventing and treating endotoxemia. Crit Care Med 1996;24:584-9.
27) Pajkrt D, Manten A, van der Poll T, Tiel-van Buul MM, Jansen J, Wouter ten Cate J, et al. Modulation of cytokine release and neutrophil function by granulocyte colony-stimulating factor during endotoxemia in humans. Blood 1997;90:1415-24.
28) 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.
29) Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ,Nash M, Novelli V, Dillon MJ, Deanfield JE. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. Circulation 1996;94:2103-6.