

가와사키병에서 고용량 정맥용 면역글로불린이 혈장 단백 및 지질에 미치는 영향(면역글로불린 투여 후 단백질 농도 변화)

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이근영 · 김동언 · 이현승 · 장필상 · 김영훈 · 김진택 · 김현희 · 이경일 · 이준성

The effects of high-dose intravenous immunoglobulin on plasma protein and lipid levels in the patients with Kawasaki disease

Keun Young Lee, M.D., Dong-Un Kim, M.D., Hyun Seung Lee, M.D.
Pil Sang Jang, M.D., Young-Hoon Kim, M.D., Jin Tack Kim, M.D.
Hyun Hee Kim, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D. and Joon-Sung Lee, M.D.

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

Purpose : The reticuloendothelial system is composed of sinusoidal capillaries, through which even large protein molecules are freely movable between plasma and interstitial space, including the lymphatic system. Therefore, high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) would cause a redistribution of proteins between two compartments. To investigate this hypothesis, we measured plasma protein and lipid levels in patients with Kawasaki disease before and after high-dose IVIG treatment.

Methods : Thirty four children with Kawasaki disease who had complete responses to high-dose IVIG treatment (1 g/kg/day for two consecutive days), were analyzed. Before and after the administration of IVIG, serum analyses were performed for such parameters as total protein, albumin, γ -globulins (IgG, IgM, IgA), α 1-, α 2-, and β - globulin fractions, and lipid profiles (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride).

Results : The levels of γ -globulins including IgG, IgM, IgA were significantly increased, and IgG was increased by $1,779 \pm 304$ mg/dL after two-dose of IVIG infusion. The levels of albumin, α 1-, α 2-, and β globulin fractions were significantly decreased by 18 percent, 24 percent, 19 percent and 12 percent, respectively. HDL-cholesterol level was significantly decreased by 20 percent, while LDL-cholesterol and triglyceride levels were significantly increased by 21 percent and 50 percent, respectively. The total cholesterol level was not changed.

Conclusion : High-dose IVIG treatment decreased the levels of a variety of proteins except immunoglobulins, and the increase of IgG after IVIG treatment was lower than expected. Our results suggest that a part of infused IVIG and plasma proteins, including etiologic proteins for Kawasaki disease, may be distributed to the extravascular compartments. The rapid improvement of symptoms induced by IVIG in Kawasaki disease might be explained by this mode of action of IVIG. (**Korean J Pediatr** 2006;49:1348-1353)

Key Words : Intravenous immunoglobulin, Mucocutaneous lymph node syndrome, Plasma protein, Plasma lipid

서론

가와사키병(Kawasaki disease)은 주로 5세 미만의 소아에서

접수 : 2006년 7월 14일, 승인 : 2006년 9월 13일

책임저자 : 김동언, 가톨릭의대 의정부 성모병원 소아과학교실

Correspondence : Dong-Un Kim, M.D.

Tel : 031)820-3580 Fax : 031)821-3108

E-mail : dukim@catholic.ac.kr

발생하는 전신성 혈관염(systemic vasculitis)으로 5일 이상 지속되는 발열, 구강 점막의 변화, 결막 충혈, 사지 말단의 부종과 포피 탈락, 부정형 발진 및 비화농성 경부 림프절 종창 등의 임상 증상이 진단의 기준이 된다¹⁾. 가와사키병은 자연 경과 시 발병 2-4주에 전체 환자의 15-25%에서 관상동맥 병변을 일으키는 것으로 알려져 있다^{2,3)}. 이러한 심장 합병증은 발병 초기에 고용량의 정맥용 면역 글로불린(intravenous immunoglobulin,

IVIG)을 투여함으로써 그 발생률을 크게 줄일 수 있다^{4,5)}. 고용량의 IVIG가 어떠한 기전으로 가와사키병 환아들의 임상 증상을 호전시키지는 아직 확실히 밝혀진 것은 없으나, 항원-항체 반응에 의한 원인 항원의 제거, tumor necrosis factor- α (TNF- α)를 비롯한 염증성 중계자의 감소 등의 면역학적 활성을 저하시키는 작용으로 설명하고 있다^{3,6-8)}.

IVIG의 투여에 의해 백혈구 수나 생화학적 지표의 변화가 알려져 있으나^{9,10)}, 그 기전은 밝혀져 있지 않다. 한편 간이나 비장 내의 굴형 모세혈관(sinusoidal capillaries)은 내피세포 사이에 커다란 틈새(gap)가 있고 기저판(basal lamina)도 없거나 불완전해서 분자량이 큰 단백질들도 혈관의 안과 밖을 쉽게 지나들 수 있으며¹¹⁾, 특히 immunoglobulin G(IgG)의 간질 조직이나 림프 조직 등 혈관 밖 구역(extravascular compartments)으로의 이동에 관한 역동학이 잘 알려져 있다^{12,13)}. 따라서 대량의 IVIG 투여 후, 투여된 IgG와 혈장 내 단백질들이 혈장과 혈관 밖 구간 사이에서 재분포가 일어날 가능성이 있다. 이에 본 연구자들은 IVIG 2 g/kg의 투여 전후의 혈장 IgG 및 기타 단백질의 농도를 측정하여 어떠한 혈청학적 변화가 일어나는지 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2004년 3월부터 2006년 2월까지 가톨릭대학교 의정부 성모병원에 가와사키병으로 입원한 환아 중 34명을 대상으로 하였다. 대상 환아들은 입원 시 가와사키병 진단 기준을 모두 만족하였다. 즉 5일 이상의 발열과 5가지 임상 증상 중 4가지 이상이 있었으며, 입원 시 진단 기준을 만족하지 못하는 비전형적인 가와사키병과 발열 일이 4일 이하인 환아들은 이번 연구에서 제외하였다. 모든 환아는 IVIG를 1 g/kg(IV-Globulin S, 녹십자, 한국: 액상제제, IgG:maltose=1:2)로 2일 연속 두 차례에 걸쳐 총 2 g/kg를 투여 받았으며, 31명이 이 치료에 반응하였고, 치료에 반응하지 않아 추가 치료가 필요하였던 3명은 분석에서 제외하였다. 발열 기간 동안 아스피린(30-40 mg/kg)을 동시에 투여 받았다. 모든 환아에 대해 IVIG 투여 당일에 첫 번째 혈액을 채취하였고, 두 차례의 IVIG가 투여된 다음날 오전(12-18시간 후)에 두 번째 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액으로부터 말초혈액 검사를 실시하였으며, 또한 혈청을 분리하여 C-반응 단백질(CRP), 총단백, 알부민, 면역글로불린(IgG, IgA, IgM), 지질단백(lipoprotein) 대사를 반영하는 혈청 지질(총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방) 및 전기영동법(protein electrophoresis)으로 혈청 글로불린($\alpha 1$, $\alpha 2$, β 글로불린) 값들을 측정하고, 이들 값의 변화를 평가하였다. 심초음파 검사는 입원 중 급성기인 발병 1-2주 경에 실시된 것을 분석하였다. 관상동맥 병변은 4세 미만에서는 내경이 3 mm 이상 확장되어 있는 경우를 동맥확장(aneurysmal dilatation)이라고 하였으며, 신체의크기에 상관없이 4 mm 이상 확장되어 있는 경우를 동맥류

(aneurysm)로 정의하였다¹⁴⁾.

통계 분석에서 모든 결과 값은 평균±표준편차로 나타내었고, 두군 간의 비교는 paired t-test로 검정하였다. 통계적 유의수준은 P 값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 임상적 특성

환아들의 평균 나이는 22.8±17.5개월이었고(3개월-6세), 남녀비는 2:1로 남아에서 많았다. IVIG 치료 전 평균 발열 일은 5.3±1.6일이었다. 발열 이외의 임상 증상으로 결막 충혈(94.1%), 입술 발적(100%), 피부 발진(85.3%), 경부 림프절 종대(69.7%), 손발의 경결(79.4%), Bacillus Calmette-Guerin(BCG) 접종 부위의 발적(18.2%)이 관찰되었다. 첫날 IVIG 치료 후 28명이 해열을 보였으나 계속 치료를 받았으며, 3명의 경우 두 번째 IVIG 치료 후 해열되었다. IVIG에 반응하여 해열이 보인 후 재 발열을 보인 환아는 없었다. 심초음파 검사는 입원 중 급성기인 발병 1-2주 경에 실시된 것을 분석하였다. 4명의 환아(11.8%)에서 관상동맥 병변이 관찰되었으며, 동맥류가 발생한 환아는 없었다.

2. 말초혈액 검사의 변화

말초혈액 검사에서 총백혈구 수는 IVIG 투여 전 14,123±4,976/ μ L에서 IVIG 투여 후 9,974±3,353/ μ L로서 IVIG 투여 후에 유의하게 감소하였다($P<0.001$). 또한 호중구의 비율(60.6±17.2% vs. 30.3±16.4%, $P<0.001$) 및 혈색소(11.5±0.96 g/dL vs. 10.6±1.3 g/dL, $P<0.001$)도 유의하게 감소하였다. 혈소판 수 및 적혈구 침강속도(ESR)는 유의하게 증가하였다($P=0.0064$, $P=0.014$, Table 1).

3. 혈장 단백질의 변화

혈청 IgG(929±461 mg/dL vs. 2,709±441 mg/dL, $P<0.001$)와 총 단백질(6.5±0.7 g/dL vs. 7.7±0.6 g/dL, $P<0.001$) 값은 IVIG 투여 후 유의하게 상승하였다. 또한 immunoglobulin M(IgM)(99.2±43.5 mg/dL vs. 135.4±81.7 mg/dL, $P=0.0085$) 및 immunoglobulin A(IgA)(65.2±44.6 mg/dL vs. 78.5±41.3 mg/dL, $P=0.012$) 값도 유의한 증가가 관찰되었다. 한편 알부민

Table 1. Hematologic findings in Kawasaki Disease before and after Intravenous Immunoglobulin(IVIG) Treatment(2 g/kg)

	Before IVIG	After IVIG	P
Hemoglobin(g/dL)	11.5±1.0	10.6±1.3	<0.001
Hematocrit(%)	31.4±3.3	30.6±2.9	<0.001
WBC($\times 10^3/\mu$ L)	14.1±5.0	10.0±3.4	<0.001
Neutrophil(%)	60.6±17.1	30.3±11.6	<0.001
Platelet($\times 10^3/\mu$ L)	359±111	425±144	0.0064
ESR(mm/h)	38.3±16.6	49.3±18.5	0.014

Table 2. Serum protein levels in Kawasaki disease before and after intravenous immunoglobulin(IVIG) treatment(2 g/kg)

	Before IVIG	After IVIG	P
Total protein(g/dL)	6.5±0.7	7.7±0.6	<0.001
Albumin(g/dL)	3.9±0.4	3.2±0.4	<0.001
IgG(mg/dL)	929±461	2,709±441	<0.001
IgM(mg/dL)	99.2±43.5	135.4±81.7	0.0085
IgA(mg/dL)	65.2±44.6	78.5±41.3	0.012
CRP(mg/dL)	7.9±5.6	2.2±2.2	<0.001

Abbreviations : IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; IgA, immunoglobulin A; CRP, C-reactive protein

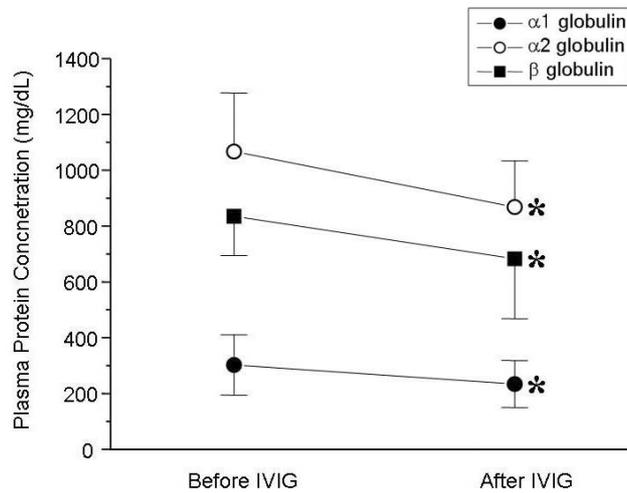


Fig. 1. The changes of protein electrophoresis before and after high-dose intravenous immunoglobulin(IVIG) therapy. Alpha 1, α2 and β globulin fractions were all significantly decreased after IVIG treatment. *P<0.05

(3.9±0.4 g/dL vs. 3.2±0.4 g/dL, P<0.001) 및 CRP 값(7.9±5.6 mg/dL vs. 2.2±2.2 mg/dL, P<0.001)은 유의하게 감소하였다(Table 2). 혈청 전기영동에서(총 13명의 환자를 대상) α1 글로불린치는 IVIG 투여 전 302±108 mg/dL에서 투여 후 234±84 mg/dL로 유의하게 감소하였다(P=0.023). α2 글로불린(1,067±210 mg/dL vs. 868±166 mg/dL, P=0.004) 및 β 글로불린(835±141 mg/dL vs. 683±215 mg/dL, P=0.0411) 값들 또한 유의하게 감소하였다(Fig. 1).

4. 혈청 지질치의 변화

중성지방(triglyceride, TG)은 IVIG 투여 전 106.2±36.3 mg/dL에서 IVIG 투여 후 158.9±88.2 mg/dL로 통계학적으로 유의하게 증가하였다(P=0.016). 총콜레스테롤(total cholesterol, TC)은 IVIG 투여 전 129.3±23.7 mg/dL에서 141.8±33.1 mg/dL로 증가를 보였으나 유의하지는 않았다(P=0.1009). 한편 HDL-콜레스테롤(31.5±9.4 mg/dL vs. 25.2±7.5 mg/dL, P<0.001)은 유의한 감소를 보였으며, LDL-콜레스테롤(77±19.7 mg/dL vs. 93.3±26.4 mg/dL,

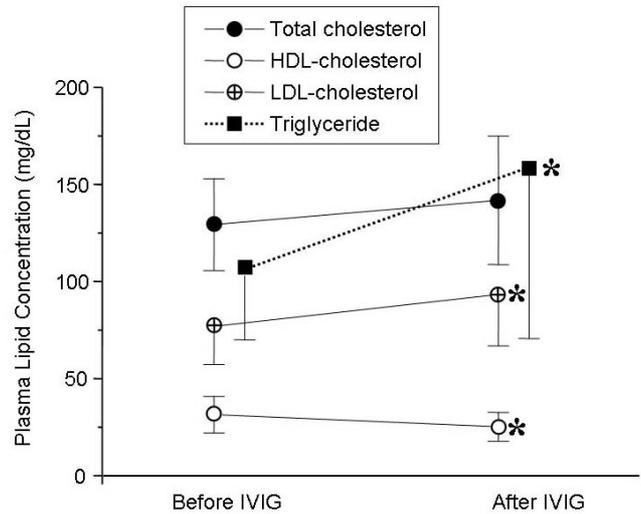


Fig. 2. The changes of lipid levels before and after immunoglobulin(IVIG) treatment. HDL-cholesterol level was significantly decreased(P<0.001), while LDL-cholesterol(P=0.007) and triglyceride(P=0.016) levels were significantly increased. Total cholesterol level was not changed. *P<0.05

P=0.007) 및 Friedewald의 공식¹⁵⁾에 의해 TG/5로 계산한 나머지 콜레스테롤(VLDL- 및 IDL-콜레스테롤) 값은 유의한 증가를 보였다(21.3±7.3 mg/dL vs. 31.8±17.6 mg/dL, P=0.016, Fig. 2).

고 찰

무감마글로불린혈증을 포함한 체액성 면역 결핍 환자들은 3-4주 간격으로 400 mg/kg의 정맥용 면역글로불린(IVIG)을 투여 받는데¹⁶⁻¹⁸⁾, 이는 혈장량을 체중의 5%(50 mL/kg)로 간주하였을 때¹⁹⁾, 혈청 IgG 값이 정상 수준의 하한선인 700-800 mg/dL에 달할 것을 기대한 것이며, 이들 환자에서는 투여한 IVIG의 대부분이 혈장 내에 유지되고 혈관 밖 구역으로의 이동은 미미함을 시사한다¹⁶⁻¹⁸⁾. 만약 가와사키병 환자에서도 투여한 IVIG가 모두 혈장 내에만 분포한다면 IVIG, 2 g/kg 투여 시 혈청 IgG 값의 상승은 대략 4,000 mg/dL에 달할 것이다. 그러나 본 연구에서 혈청 IgG는 IVIG 2 g/kg 투여 후에도 단지 약 1,800 mg/dL만이 상승하였다. 따라서 본 연구의 결과는 저용량(400 mg/kg)의 IVIG 투여할 경우와는 달리 고용량의 IVIG 투여할 경우에는 투여된 IVIG의 절반 이상이 혈관 밖 구역(간질 및 림프계)으로 이동함을 의미한다.

가와사키병에서의 유력한 IVIG의 작용기전의 하나로 항원-항체 반응에 의한 미지의 원인 항원의 제거가 제시되었다. 투여된 IgG와 원인 항원과 결합하여 거대 격자(lattice) 형태의 면역 복합체를 형성한 후 세망내피계를 통하여 혈관 밖 림프계에서 제거된다는 것이다^{7, 8)}. 그러나 본 연구의 결과에서 고용량 IVIG의 투여가 원인 항원 단백 뿐 아니라 거의 모든 혈장 단백질의 혈장

내 농도를 감소시켰음을 보여준다. IVIG 투여 후 혈관 내에 일어난 변화로 혈청 IgG 값이 $1,779 \pm 304$ mg/dL 상승한 반면 알부민은 680 ± 380 mg/dL이 감소하였고, 알부민 이외의 $\alpha 1$ 글로불린, $\alpha 2$ 글로불린, β 글로불린 등 거의 모든 단백질들이 IVIG 투여 후 유의하게 감소하여 총 단백질량은 $1,170 \pm 630$ mg/dL만이 증가하였다(Table 2, Fig. 1). 알부민은 혈장의 교질삼투압(oncotic pressure)을 조절하는 가장 중요한 단백질이다. 알부민은 분자량이 69,000으로 IgG(분자량 150,000)의 절반 정도로서, 알부민 1 g은 IgG 약 2 g에 해당하는 교질삼투압을 나타낸다(20). 따라서 IVIG 투여 후 IgG는 $1,779 \pm 304$ mg/dL가 상승한 반면 알부민이 680 ± 380 mg/dL가 감소한 것은 흥미로운 결과로서 다른 단백질들의 감소도 고려할 때 전체적으로 혈장의 교질삼투압은 크게 변하지 않았을 것을 시사한다. 따라서 교질삼투압, 혈장량, 혈압 등 우리 몸의 생리를 정상적으로 유지하기 위해, 투여한 IVIG의 일부와 혈장 알부민이 혈관 내에서 혈관 밖 구역으로 이동하였을 가능성이 있다. 그러나 일부 IVIG에 불응하는 환아군에 대한 IVIG가 추가로 투여된(2 g/kg, 또는 그 이상) 환아에서 혈장량 증가에 의한 혈압 상승, 빈맥 등의 합병증이 보고된 바가 없다. 따라서 투여된 IVIG가 혈장 내 교질삼투압에 미치는 영향에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다. 한편 알부민을 포함한 모든 단백질의 감소에 대하여 IVIG 투여 후 혈장량의 증가에 따른 희석 효과를 생각해 볼 수 있다. 환아들의 혈색소는 IVIG 투여 전 11.5 ± 0.96 g/dL에서 IVIG 투여 후 10.6 ± 1.3 g/dL로 감소하였다. 이러한 혈색소의 감소가 IVIG의 투여가 조혈작용에 전혀 영향을 미치지 않았고 순수한 혈장량 증가에 의한 헤마토크리트의 상대적 감소에 의한 것이라고 가정하면 희석효과는 8%로 나타난다. 따라서 18%가 감소한 알부민을 혈장량 증가에 의한 희석효과만으로는 볼 수 없다. 이상의 결과로 미루어, 고용량의 IVIG 투여가 혈장 및 혈관 밖 구역의 단백질들의 분포에 영향을 미칠 수 있을 수 있다. 이러한 효과는 가와사키병의 원인이 되는 항원 단백질이 기존의 가설대로 투여한 IgG와 결합하여 면역복합체의 형태로 제거되는 것뿐만 아니라, 단독 형태로도 림프계를 포함하는 혈관 밖 구역으로 이동하면서 혈장 내에서 제거되어 급속히 증상이 소실되었을 가능성을 시사한다. 한편, 다른 단백질들과는 달리 IgM과 IgA는 통계학적으로 유의한 상승을 보였다(Table 2). 이는 가와사키병의 미지의 항원에 대한 항체 반응 또는 IVIG가 대부분이 IgG로 구성되어 있다고 하나 미량의 IgM과 IgA가 포함되어 있어 나타난 결과로 생각할 수 있다.

IVIG 투여 후 혈청 지질 값에서도 다양한 변화가 관찰되었다. 콜레스테롤과 TG는 혈중에서 지질단백(lipoprotein)의 형태로 존재하므로, 이번 연구 결과는 IVIG가 지질단백 대사에도 영향을 미치는 것을 의미한다. 가와사키병 환아에서 HDL-콜레스테롤이 감소하여 장기간 지속되는 것은 이미 잘 알려진 사실이다²¹⁻²⁴. IVIG 2 g/kg 투여 후 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤은 증가하였으나 HDL-콜레스테롤은 유의하게 감소하였다(Fig.

2). 기타 VLDL- 및 IDL-콜레스테롤은 직접 측정하지는 않았지만 Friedewald의 공식에 의해 TG/5로 계산할 경우 역시 IVIG 투여 후에 상승하였다. 본 실험에서 정상 대조군은 없으나 IVIG 투여 전 HDL-콜레스테롤치(31.5 ± 9.4 mg/dL)는 이미 매우 낮은 수치로서 가와사키병의 자연 경과로 생각할 수 있으나, IVIG 투여 후 하루만에 발생한 HDL-콜레스테롤의 급격한 감소는 병의 자연 경과로 볼 수 없으며 IVIG의 투여와 관계있다고 생각된다. Chylomicron과 초저밀도지질단백(very low density lipoprotein, VLDL)은 혈액을 순환하는 도중에 고밀도지질단백(high density lipoprotein, HDL)과의 상호 작용에 의해서 그 크기와 구성 성분에 변화가 일어난다. HDL은 간과 장에서 합성되어 혈액으로 분비되는데 처음에는 납작한 원판(disc) 모양을 하고 있으나 말초조직의 세포가 죽거나 세포막이 교체(turn over)될 때 혈액 중에 유리된 인지질(레시틴)과 비에스테르화 콜레스테롤을 받아들인 후 레시틴의 아실(acyl)기를 비에스테르화 콜레스테롤로 전달하여 에스테르화 콜레스테롤(esterified cholesterol)로 전환시킨다. 따라서 HDL은 초기의 납작한 원판 모양(HDL3)에서 중앙이 에스테르화 콜레스테롤로 들어찬 성숙된 구형(HDL2)이 되고 간세포 표면의 수용체(scavenger receptor class B1, SR-B1)를 통해 흡수됨으로써 말초조직의 콜레스테롤을 간으로 운반하는 역할을 한다²⁵. HDL의 표면에서 비에스테르화 콜레스테롤을 에스테르화 콜레스테롤로 전환시키는 효소가 lecithin cholesterol acyl transferase(LCAT)로서 간에서 생산 분비되어 혈장에 존재하며 따라서 LCAT의 부족은 HDL, 특히 HDL2의 감소를 일으키는 데²⁵ IVIG의 대량 투여가 혈장 단백질의 전반적인 재분포를 일으키는 과정에서 LCAT도 혈장에서 감소하였을 가능성을 생각해 볼 수 있다. Chiang 등²²의 연구에서도 가와사키병의 급성기에 HDL의 감소는 HDL3 보다는 주로 HDL2의 감소에 의한 것이 보고된 바 있다. 한편 간에서 분비되는 VLDL이나 음식 섭취 후 장에서 만들어지는 chylomicron은 지방조직이나 근육조직을 지날 때 모세혈관벽에 고정되어 있는 지질단백 리파제(lipoprotein lipase)에 의해 중심부의 TG가 분해되어 지방세포나 근육세포내로 흡수되면서 그 크기가 작아짐에 따라 표면을 이루고 있는 레시틴과 비에스테르화 콜레스테롤, 아포지질단백(apolipoprotein) 등이 과잉 상태가 되고 이들 역시 HDL로 넘겨져서 LCAT에 의해 에스테르화 된다²⁶. 따라서 가와사키병 환아에서 HDL-콜레스테롤은 감소하는 반면 총콜레스테롤과 VLDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤이 증가하는 이유는 chylomicron이나 VLDL의 비에스테르화 콜레스테롤이 HDL로 전달되는 과정에 문제가 생긴 것도 한 원인이 될 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 대량의 IVIG 투여는 γ 글로불린을 제외한 대부분의 단백질들을 혈장에서 혈관 밖 구역으로 이동시키는 효과가 있으며 이것이 가와사키병에서 IVIG 투여 후 급속히 증상이 소실되는 현상이나 혈청 지질치가 변화하는 현상을 설명하는 한 가지 이유가 될 수도 있을 것이다.

요 약

목적 : 고용량의 IVIG의 투여가 어떠한 기전으로 가와사키병 환자들의 임상증상을 급속히 호전시키는지는 아직도 확실히 밝혀진 것은 없으나 항원-항체 반응에 의한 원인 항원의 제거도 한 가지 유력한 확실이다. 간이나 비장의 세망내피계는 굴형 모세혈관으로 이루어져 있어서 분자량이 큰 단백질들도 혈장과 간질 사이의 상호 이동이 가능하다. 본 연구자들은 대량의 IVIG 투여 후에 투여된 IgG 및 기타 단백질들의 혈장과 간질 사이의 재분포가 있을 가능성을 가정하고 IVIG 2 g/kg 투여 전후의 혈장 단백질 및 지질 농도를 측정하여 어떠한 변화가 일어나는지 알아보았다.

방법 : 2004년 3월부터 2006년 2월까지 의정부 성모병원에 가와사키병으로 입원하여 IVIG 1 g/kg를 2일 연속 두 차례에 걸쳐 총 2 g/kg를 투여 받은 34명을 대상으로 하였다. IVIG가 투여 전과 투여가 종료된 다음날(12-18시간 후) 두 차례 혈액을 채취하여, 총단백, 알부민, IgG, IgM, IgA, CRP, 그리고 혈청 전 기동당의 $\alpha 1$ 글로불린, $\alpha 2$ 글로불린, β 글로불린 및 혈청 지질(총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방)의 변화를 살펴보았다.

결과 : IVIG 투여 후에 혈청 IgG, IgM, IgA 등 γ 글로불린은 유의하게 상승하였고, IgG의 상승량은 $1,779 \pm 304$ mg/dL이었다. 한편, 알부민, $\alpha 1$ 글로불린, $\alpha 2$ 글로불린 및 β 글로불린은 각각 18%, 24%, 19% 및 12%의 유의한 감소를 보였다. 혈청 지질치는 HDL-콜레스테롤은 유의하게 감소한 반면(20%), LDL-콜레스테롤과 중성지방은 각각 21%와 50%의 유의한 증가를 보였다.

결론 : IVIG 투여 후 γ 글로불린을 제외한 대부분의 단백질들이 감소하며, IgG의 상승도 예상 혈청 IgG 농도에 미치지 못하였다. 이러한 결과들은 투여된 IVIG에 의해 IgG의 일부와 가와사키병에서 임상 증상을 일으키는 원인 단백을 포함한 단백질이 혈관 밖 구역으로의 이동 가능성을 제시한다.

References

- 1) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-71.
- 2) Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysm in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 1975;86:892-8.
- 3) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH,

- Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
- 4) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2(8411):1055-8.
- 5) 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.
- 6) Marcinkiewicz J, Szymanowska Z, Mazurrek A. Immunoregulatory mechanisms of action of intravenous gammaglobulin in Kawasaki syndrome. *Przegl Lek* 1998;55:611-3.
- 7) Leung DY. Kawasaki syndrome: immunomodulatory benefit and potential toxin neutralization by intravenous globulin. *Clin Exp Immunol* 1996;104:49-54.
- 8) Shulman ST. IVGG therapy in Kawasaki disease: mechanism(s) of action. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53:S141-6.
- 9) Koffman BM, Dalakas MC. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology, and lymphocyte subpopulations: Assessments based on controlled treatment trials in patients with neurological diseases. *Muscle Nerve* 1997;20:1102-7.
- 10) Lee KY, Han JW, Lee JS, Whang KT. Alteration of biochemical profiles after high-dose intravenous immunoglobulin administration in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2002;91:64-7.
- 11) Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology: A text and atlas*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:310-11.
- 12) Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004;93:2645-8.
- 13) Clarlton B, Schindhelm K, Smeby LC, Farrell PC. Analysis of immunoglobulin G kinetics in the non-steady state. *J Lab Clin Med* 1985;105:312-20.
- 14) Nakano H, Ueda K, Saito A, Nojima K. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-51.
- 15) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 16) Quartier P, Debre M, De Blic J, de Saunverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patient. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
- 17) Galli E, Barbieri C, Cantani A, Solano A, Longhi MA, Businco L. Treatment with gammaglobulin preparation for intravenous use in children with humoral immunodeficiency: clinical and immunologic follow up. *Ann Allergy* 1990;64:147-50.
- 18) Toubi E, Etzioni A. Intravenous immunoglobulin in immunodeficiency states: state of the art. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:167-72.

- 19) Greenbaum LA. Electrolyte and acid base disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia : Saunders 2004:191-242.
- 20) Goodsell DS, Olson AJ. Soluble proteins : Size, shape and function. Trends Biochem Sci 1993;18:65-8.
- 21) 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.
- 22) Chiang AN, Hwang B, Shaw GC, Lee BC, Lu JH, Meng CC, Chou P. Changes in plasma levels of lipids and lipoprotein composition in patients with Kawasaki disease. Clin Chim Acta 1997;260:15-26.
- 23) 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.
- 24) Mitra A, Singh S, Devidayal, Khullar M. Serum lipids in north indian children treated for Kawasaki Disease. Int Heart J 2005;46:811-7.
- 25) Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 2286-98.
- 26) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. Proc Natl Acad Sci USA 1970;76:333-7.