

가와사키병 환자의 혈청 interleukin-6, tumor necrosis factor- α , Adiponectin 치에 대한 연구

이화여자대학교 의과전문대학원 소아과학교실

안 정 · 김한규 · 손세정 · 홍영미

= Abstract =

Serum interleukin-6, tumor necrosis factor- α and adiponectin levels in Kawasaki disease

Jung Ahn, M.D., Han Gyu Kim, M.D., Sejung Sohn, M.D. and Young Mi Hong, M.D.

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

Purpose: Adiponectin is an endogenous modulator of vascular remodeling that suppresses vascular inflammation. However, the role of adiponectin in Kawasaki disease (KD) has not been elucidated. The purpose of this study is to investigate the correlation between serum adiponectin level and several parameters, such as interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , lipid profile, and C reactive protein (CRP), and to clarify the association between adiponectin and cardiac function.

Methods: Twenty-two KD patients (22 patients in acute phase and 20 patients in subacute phase) were enrolled in the study group. The control group consisted of 31 subjects (13 febrile patients and 18 healthy children). Both groups underwent blood sampling and tissue Doppler imaging (TDI).

Results: CRP was significantly increased in the KD group compared with the control group. There were no significant differences in serum TNF- α , IL-6, and adiponectin levels between groups. However, a negative correlation was found between adiponectin level and CRP level or platelet count. Systolic myocardial velocity and A myocardial velocity measured by TDI were decreased significantly in the acute KD group compared with the subacute KD group and control group. Positive correlations were found between adiponectin level and systolic myocardial velocity or A myocardial velocity.

Conclusion: In acute KD patients, low adiponectin level was related to severe inflammatory reactions and decreased left ventricular functions. (*Korean J Pediatr* 2010;53:41-47)

Key Words: Kawasaki disease, Adiponectin, Echocardiography

서 론

가와사키병은 주로 영아와 어린 소아에서 나타나는 급성 전신 혈관염이다¹⁾. 그 원인에 대해서는 정확히 알려진 바가 없지만 합병증으로 관상동맥 병변을 일으킬 수 있고, 이에 따라 심근 경색이나 심부전을 초래할 수 있다^{1, 2)}. 관상동맥 병변으로 초래된 허혈성 심질환과 동맥경화증, 심근염과 방실 전도계의 염증 등으로 갑작스러운 사망을 일으킬 수 있기 때문에 소아 청소년과에서 매우 중요한 질환으로 다루어지고 있다³⁾.

가와사키병의 원인을 찾기 위해 시도되고 있는 다양한 연구들에서 가와사키병의 급성기와 회복기에 정상 대조군과는 다른 혈액 검사 소견들이 관찰되어 이 질병과의 연관성에 대한 연구가 더욱 활발하게 이루어지고 있다. 그 중 최근 가와사키병의 회복기보다 급성기에 혈청 아디포넥틴치가 유의하게 감소된다는 보고가 있었다⁴⁾.

아디포넥틴은 지방 조직에서 생성, 분비되어 다양한 신호 전달에 관여하는 cytokine 중 하나이다. 혈관의 리모델링의 내인적 조절 인자(endogeneous modulator)로서 혈관벽의 염증을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 저아디포넥틴 혈증은 고인슐린혈증과 인슐린 저항과 연관이 있으며^{6, 7)}, 관상동맥 질환이나 당뇨와 같은 대사 이상 질환의 병리 기전에 중요한 역할을 한다⁸⁾. 하지만 가와사키병에서 아디포넥틴의 역할에 대해서는 아직 정확히 알려진 바가 없다.

따라서 저자들은 이번 연구에서 가와사키병 환자들에서 혈청

Received : 10 June 2009, Revised : 8 September 2009

Accepted : 21 October 2009

Address for correspondence : Young Mi Hong, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University Hospital, 911-1, Mokdong, YangCheon-Ku, Seoul, Korea

Tel : +82.2-2650-2841, Fax : +82.2-2653-3718

E-mail : ymhong@ewha.ac.kr

아디포넥틴과 다른 여러 측정치(IL-6, TNF- α , 지질 profile, CBC, CRP)와의 상관 관계를 알아보고 고식적인 심초음파와 함께 tissue Doppler imaging (TDI)를 시행하여 혈중 아디포넥틴이 심기능에 미치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2007년 1월부터 2008년 1월까지 이화여자대학병원 소아과에서 가와사키병으로 진단받은 후 면역 글로불린(감마글로불린 주[®], 녹십자, 경기도, 대한민국) (2 g/kg)과 고용량 아스피린(50 mg/kg/d)으로 치료를 받은 22명의 가와사키병 환아를 대상으로 하였다. 대조군으로는 가와사키병이 아닌 환아들 중 요로 감염, 폐렴 등의 열성 질환이 있는 환아 13명을 열성 대조군으로, 건강 검진 등을 목적으로 외래 방문한 열성 질환이 없는 환아 18명을 정상 대조군으로 하였다. 열성 대조군은 발열이 있는 상태인 급성 가와사키군과의 비교를 위해, 정상 대조군은 발열이 소실된 아급성 가와사키군과의 비교를 위해 선정하였다. 심장의 구조적 기저 질환이 있는 환아들은 제외되었다. 본 연구는 보호자의 동의를 받았으며 IRB를 통과하였다.

2. 방 법

1) 혈액검사

가와사키병 환아는 면역 글로불린 치료 전 급성기, 면역 글로불린 치료 후 아급성기(치료 후 3-9일, 평균 4.9 \pm 1.3일) 두 차례에 걸쳐 혈액 검사를 시행하였다. 급성기에 혈액 검사를 받은 총 22명의 가와사키병 환아 중 아급성기에 2명을 제외한 20명이 다시 혈액 검사를 받았다.

대조군은 입원시 혹은 외래 방문시 혈액 검사를 시행하였다. 혈액 검사는 혈색소, 백혈구, 혈소판, C 반응 단백, 혈침속도, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 검사하였다. Interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)- α 는 sandwich 효소 면역법(R&D, Minneapolis, USA)을 사용하였고, 아디포넥틴은 human 아디포넥틴 125 tubes RIA (radio-immuno assay) kit (Linco, Missouri, USA)를 사용하여 측정하였다.

2) 심초음파 검사

대상군과 대조군 모두에서 Hewlett Packard 5500 (Andover, Massachusetts, USA) 초음파 기기를 이용하여 측정하였다. 박출 계수는 modified Simpson 방법으로 확장기말 용적(end-diastolic volume, EDV)에서 수축기말 용적(end-systolic volume, ESV)을 뺀 값을 확장기말 용적으로 나눈 값으로 하였다.

Tissue Doppler imaging (TDI)는 표본 용적은 3-5 mm, Nyquist 제한은 15-20 cm/sec로 낮게 하였고 wall filter도 가

능한 낮게 설정하였다. 탐촉자 쪽으로 다가올 때는 심근 속도를 양의 값으로 표시하였고 탐촉자로부터 멀어질 때는 음의 값으로 표시하였다.

심첨 4방 단면도(apical four chamber view)에서 기저부(basal part)에서 최고 초기 이완기 및 후기 이완기 심근 속도(peak early and late diastolic myocardial velocities; E 심근 속도, A 심근 속도), 최고 수축기 심근 속도(peak systolic myocardial velocity; S 심근 속도)를 측정하였다.

3. 통 계

조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 대상군의 수가 적어 Shapiro-wilk test를 시행하여 근사 유의확률 0.061로 두 집단이 정규 분포를 하고 있음을 확인하였다. 통계처리는 SPSS(version 10.0 for Windows)을 사용하였고, TDI 심초음파 지표를 급성기, 아급성기, 정상군간에 Student t-test를 사용하여 비교 분석하였다. 각 변수간의 통계 수치의 유의성은 Pearson's correlation coefficient 분석법을 이용하여 분석하였다. P-value는 0.05 미만을 통계적으로 유의하게 보았다.

결 과

1. 대상군의 특징 및 혈액 검사

가와사키병 급성기 22명 환아들은 평균 3.8 \pm 2.2세 남:여 비율은 14:8이고, 아급성기 20명은 평균 4.4 \pm 1.7세 남:여 비율은 13:7이었다. 대조군중 발열군 13명은 평균 2.6 \pm 3.1세이었고 남:여 비율은 8:5였으며 비발열군 18명은 3.2 \pm 1.4세이고 남:여 비율은 6:12로 네 군 사이에 통계적인 유의한 차이는 없었다. 그 외 성별, 혈액 검사상 혈색소, 백혈구, 혈소판, 혈침속도에서도 유의한 차이가 없었다.

C 반응 단백질은 가와사키병 급성기에 2.6 \pm 1.9 mg/dL로 정상 대조군 0.16 \pm 0.20 mg/dL에 비해 유의하게 증가하였다. 가와사키병 아급성기에는 4.0 \pm 2.7 mg/dL로 열성 대조군 1.6 \pm 1.6 mg/dL, 정상 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(P<0.05, Table 1).

총 콜레스테롤, 중성 지방, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤은 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2. 혈청 TNF- α , IL-6, 아디포넥틴 치

TNF- α 는 가와사키병 급성기에서 15.6 \pm 17.0 pg/mL, 아급성기에서 15.6 \pm 5.5 pg/mL로 열성 대조군 11.8 \pm 6.4 pg/mL, 정상 대조군 5.8 \pm 2.9 pg/mL보다 증가된 소견을 보였지만 통계적 유의성은 없었다(P>0.05).

IL-6 역시 가와사키병 급성기에서 37.1 \pm 68.5 pg/mL, 아급성기에서 37.1 \pm 9.3 pg/mL으로 열성 대조군 25.5 \pm 35.1 pg/mL, 정상 대조군 0.6 \pm 0.5 pg/mL보다 증가되었으나 통계적 유의한

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Population

variables	KD group		Control group	
	Acute phase	Subacute phase	Febrile	Afebrile
Age (Years)	3.8±2.2	4.4±1.7	2.6±3.1	3.2±1.4
Sex (M/F)	14/8	13/7	8/5	6/12
Hb (mg/dL)	12.2±1.0	12.1±0.8	11.9±0.9	12.2±1.0
WBC (mm ³)	9,031.5±3,026.9	10,621.1±5,161.0	10,476.9±4,453.7	8,016.7±2,211.0
Platelet (×10 ³ /mm ³)	319.5±108.4	342.9±67.3	361.0±134.3	340.3±68.6
ESR (mm/hr)	21.9±18.2	27.9±27.7	20.6±23.0	21.9±13.0
CRP (mg/dL)	2.6±1.9*	4.0±2.7 [†]	1.6±1.6	0.2±0.2

**P*<0.05 vs afebrile control, [†]*P*<0.05 vs febrile, non-febrile control
Abbreviation : KD, Kawasaki disease

Table 2. Lipid Profile in the Study Population

Variables	KD group		Control group	
	Acute phase	Subacute phase	Febrile	Afebrile
T. Chol (mg/dL)	141.1±34.2	142.1±35.1	125.5±21.8	146.3±23.9
TG (mg/dL)	78.5±31.3	99.9±39.2	67.0±31.6	82.6±37.1
HDL-C (mg/dL)	45.3±13.9	42.4±10.9	44.8±7.8	50.0±11.8
LDL-C (mg/dL)	82.5±24.5	82.7±30.3	72.5±18.8	84.1±16.9

Abbreviations : T. Chol, total cholesterol; TG, triglyceride; KD, Kawasaki disease

Table 3. Serum Tumor Necrosis Factor (TNF)- α , Interleukin (IL)-6, and Adiponectin Levels in Kawasaki disease (KD) and Control Groups

Variables	KD group		Control group	
	Acute phase	Subacute phase	Febrile	Afebrile
TNF- α (pg/mL)	15.6±17.0	15.6±5.5	11.8±6.4	5.8±2.9
IL-6 (pg/mL)	37.1±68.5	37.1±9.3	25.5±35.1	0.6±0.5
Adiponectin (ng/mL)	21,555.1±12,168.9	21,555.1±11,090.4	22,522.1±9,712.3	18,973.2±7,484.6

Abbreviations : TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6; KD, Kawasaki disease

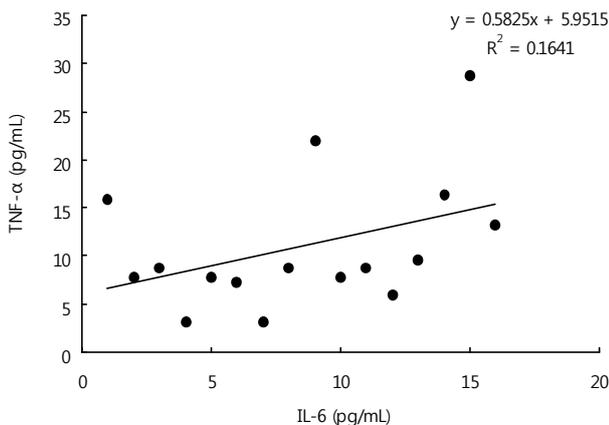


Fig. 1. Positive linear correlation between serum TNF- α and IL-6 levels: TNF- α , tumor necrosis factor; IL-6, interleukin-6.

차이는 없었다(*P*>0.05). 그러나 TNF- α 와 IL-6사이에 유의한 양의 상관 관계를 보였다(*R*²=0.1641, *P*<0.05, Fig. 1).

아디포넥틴은 가와사키병 급성기 21,555.1±12,168.9 ng/mL, 아급성기 21,555.1±11,090.4 ng/mL, 열성 대조군 22,522.1±9,712.3 ng/mL, 정상대조군 18,973.2±7,484.6 ng/mL으로 각 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*P*>0.05, Table 3).

3. 심초음파 소견

구출 계수는 가와사키병 급성기 환아들에서 72.7±7.0%, 아급성기에서 69.3±5.6% 대조군에서 70.1±5.7%로 세 군간에 유의한 차이가 없었다.

TDI에서 수축기 심근 속도는 가와사키병 급성기 환아들에서 6.3±1.5 cm/sec로 아급성기의 7.0±0.9 cm/sec, 대조군의 5.9±1.4 cm/sec에 비해 유의하게 감소하였다(*P*<0.05). A 심근 속도도 가와사키병 급성기 환아들에서 4.3±2.3 cm/sec로 아급성기

Table 4. Echocardiographic Findings in Kawasaki disease (KD) and Control Groups

Variables	KD group		Control group
	Acute phase	Subacute phase	
EF (%)	72.7±7.0	69.3±5.6	70.1±5.7
Base Systolic velocity (cm/sec)	6.3±1.5 [†]	7.0±0.9	5.9±1.4
Base E-wave velocity (cm/sec)	11.4±2.5	11.0±1.9	11.3±2.3
Base A-wave velocity (cm/sec)	4.3±2.3 [*]	4.3±1.8	5.1±1.3

Abbreviations : EF, ejection fraction; KD, Kawasaki disease
^{*}*P* < 0.05 vs control, [†]*P* < 0.05 vs subacute phase

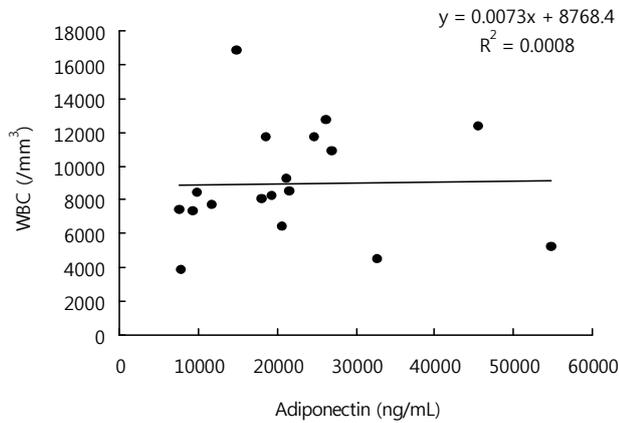


Fig. 2. Linear correlation between adiponectin level and WBC. WBC, white blood cell.

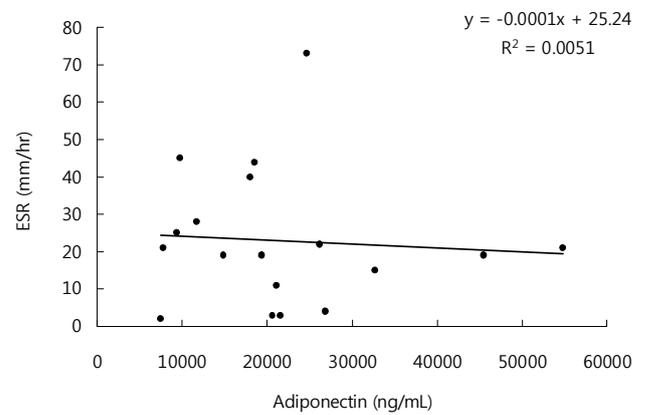


Fig. 4. Linear correlation between adiponectin level and ESR. ESR, erythrocyte sedimentation rate.

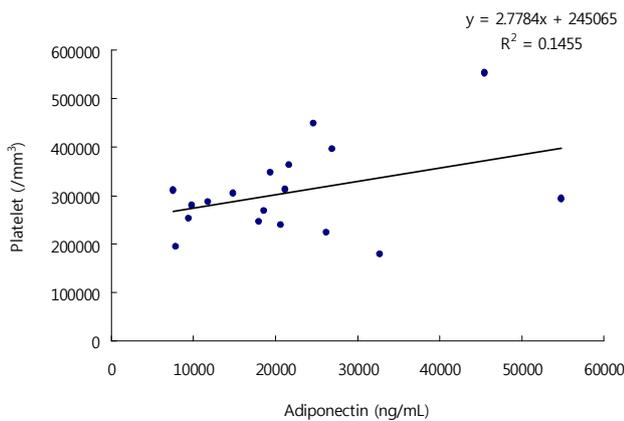


Fig. 3. Linear correlation between adiponectin level and platelet.

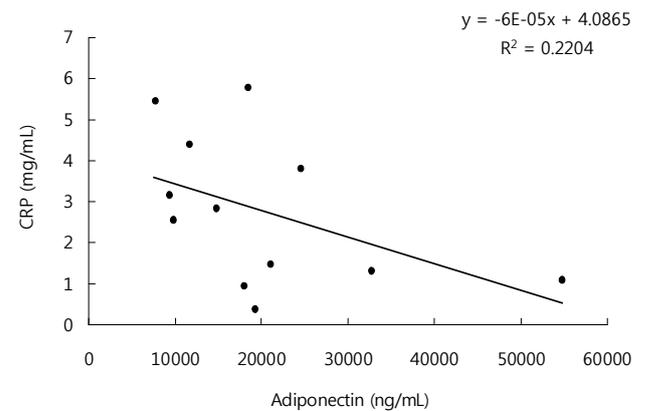


Fig. 5. Linear correlation between adiponectin level and CRP. CRP, C reactive protein.

의 4.3±1.8 cm/sec, 대조군의 5.1±1.3 cm/sec에 비해 유의하게 감소하였다(*P*<0.05). E 심근 속도는 세 군간 유의한 차이가 없었다(Table 4).

4. 아디포넥틴과 각 측정치들 간의 상관 관계

아디포넥틴과 백혈구수 사이에는 큰 연관성이 없었다(*P*>0.05, Fig. 2). 혈소판과는 유의한 음의 상관 관계를 보여 아디포넥틴이 감소할수록 혈소판이 증가하는 소견을 보였다(*R*²=0.1455, *P*

<0.05, Fig. 3). 아디포넥틴이 증가할수록 혈침속도는 감소 경향은 보였으나 유의한 상관성은 적었다(*P*>0.05, Fig. 4). C 반응 속도와 아디포넥틴 간에 유의한 음의 상관 관계가 있었다(*R*²=0.2204, *P*<0.05, Fig. 5). 아디포넥틴과 TDI 소견 사이의 연관성을 살펴보면 아디포넥틴이 증가할수록 수축기 심근 속도가 유의하게 증가하는 양의 상관 관계가 있었으며(*R*²=0.2595, *P*<0.05, Fig. 6), A 심근 속도와 아디포넥틴 간에도 유의한 양의 상관 관계가 있었다(*R*²=0.2672, *P*<0.05, Fig. 7).

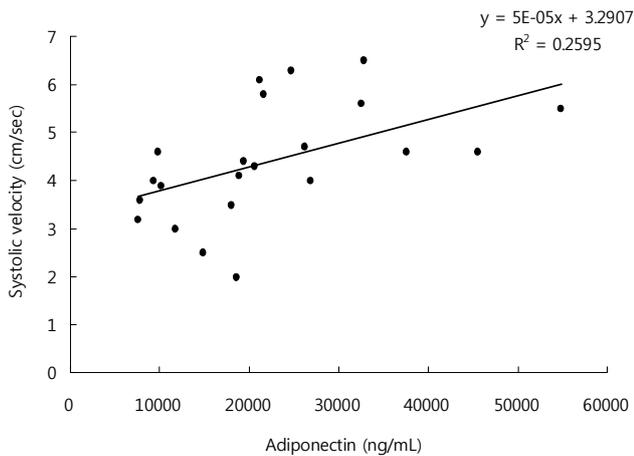


Fig. 6. Linear correlation between adiponectin and base systolic myocardial velocity.

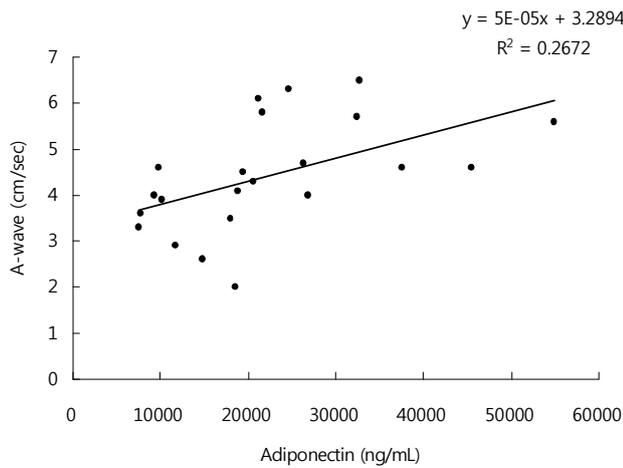


Fig. 7. Linear correlation between adiponectin and A myocardial velocity.

고찰

가와사키병은 급성 열성 혈관염으로 1967년 일본에서 처음 보고된 후로 주로 아시아에서 높은 발생 빈도를 보이는 질환이다⁹⁾. 이 질환은 제대로 치료하지 않았을 경우 급성 발열기 뿐 아니라 회복기 후에도 동맥류를 포함한 관상 동맥 병변이 20-25% 정도에서 합병증으로 발생할 수 있으며^{10, 11)}, 이는 심근 경색증 또는 급사의 원인이 될 수 있다¹²⁾. 이 때문에 가와사키병의 정확한 원인과 기전을 찾아 합병증 없이 조기에 치료하고자 하는 연구들이 활발히 진행되고 있으며 일부에서 감염 후 면역 반응에 의해 발병한다는 주장들이 제기되고 있지만 정확한 원인은 아직 불명확하다^{13, 14)}.

최근 가와사키병의 원인과 기전에 대한 다양한 연구들 중에서 가와사키병에서 특징적으로 나타나는 혈액 검사 소견에 대한 보고들이 있었는데 그 중 대표적인 것이 가와사키병의 회복기보다 급성기에 아디포넥틴이 유의하게 감소되며, IL-6, TNF- α 는 증

가된다는 것이다⁴⁾.

아디포넥틴은 지방 조직에서 생성, 분비되어 다양한 신호 전달에 관여하는 사이토카인 중 하나이다⁵⁾. 근육과 간 조직에서 인슐린 민감도를 높이고, 당의 항상성을 유지하며, 지방의 산화를 증가시켜 체중 감소를 유발하는 기능을 가지고 있다^{15, 16)}. 또한 아디포넥틴은 대식세포에서 생성되는 TNF- α 와 같은 사이토카인에 반응하여 내피세포에서 흡착 분자(vascular adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1, E-selectin) 등의 발현을 감소시켜 초기 동맥 경화를 억제한다¹⁷⁾. 따라서 저아디포넥틴 혈증은 혈관 내피 세포의 기능 부전을 유발하여¹⁸⁾ 결과적으로 동맥 경화를 일으킨다는 보고들이 있다¹⁹⁾.

아디포넥틴과 염증 반응과의 관계에 대해서는 이견이 있다. Ouchi 등¹⁵⁾의 연구에서 심혈관 질환이 있는 성인을 대상으로 한 실험에서 저아디포넥틴 혈증이 C 반응 단백, IL-6와 같은 염증 표지자의 증가와 관련이 있다는 결과를 보고한 반면, Keller 등²⁰⁾의 연구에서는 사람 endotoxemia에서 혈중 TNF- α 와 IL-6치는 증가하지만 아디포넥틴의 농도에는 변화가 없다고 하였다.

가와사키병의 급성기에서 급성기의 염증 반응과 아급성기의 관상동맥 확장이나 동맥류에 혈중 아디포넥틴 농도가 영향을 줄 수 있다는 추측이 가능하나 현재까지 가와사키병에서 아디포넥틴의 역할에 대해 정확히 알려진 바는 없다. 2006년 Seichiro 등⁴⁾이 처음으로 가와사키병 급성기에서 회복기보다 유의하게 아디포넥틴 농도가 낮았으며 C 반응 단백, IL-6와는 음의 상관 관계가 있음을 발표했다.

본 연구에서는 가와사키병 환자들에서 아디포넥틴과 다른 여러 측정치(IL-6, TNF- α , 지질 profile, CBC, CRP)와의 상관 관계를 알아보고 고식적인 심초음파와 TDI를 시행하여 혈중 아디포넥틴이 심기능에 미치는 영향을 알아보았다.

혈청 아디포넥틴은 급성기, 아급성기 가와사키병군과 대조군에서 큰 차이를 보이지 않았고, TNF- α , IL-6는 통계학적으로 의미는 없었으나 가와사키병군에서 대조군보다 약간 증가된 결과를 보였다. 이는 Burns 등²¹⁾과 Furukawa 등²²⁾의 연구와도 일치하는 결과로 가와사키병의 급성기에 혈중 CRP, TNF- α , IL-6가 증가한다는 발표가 있었다. 가와사키병군에서 TNF- α , IL-6가 유의하게 증가하지 않은 것은 가와사키병군과 대조군의 수가 각각 22명, 31명으로 숫자가 적었고, 본 연구 대상이 경증의 가와사키병 환자이기 때문으로 생각이 된다. 이는 가와사키군의 C 반응 단백질이 대조군에 비해서는 의미 있게 증가하였으나 극도로 높게 상승하지는 않았다는 점, 혈소판이 대조군과 차이를 보이지 않았다는 점 등으로 미루어 추정할 수 있다.

다만 이번 연구에서는 TNF- α 와 IL-6는 유의한 양의 상관 관계를 보여 TNF- α 가 증가할수록 IL-6도 증가함을 볼 수 있었다.

또한 아디포넥틴과 다른 지표와의 상관성을 보면 혈소판, CRP와는 유의한 음의 상관 관계가 있었고, ESR도 유의성은 적었으나 음의 상관 관계를 보였다. 이는 아디포넥틴이 감소할수록 CRP가

증가함을 의미하며, 다시 말해 급성기 가와사키 환아에서 혈중 아디포넥틴 농도가 낮을수록 CRP로 대변되는 염증 반응이 심하다는 것을 의미할 수 있다.

TDI에서 기저 수축기 심근 속도와 A 심근 속도가 감소된 것을 관찰할 수 있었다. 이미 많은 연구에서 가와사키병의 경과 중 관상동맥의 확장 혹은 동맥류가 발생한다는 것에 대해서는 증명되었다²³⁾. 가와사키병 환아에서 TDI을 통해 심장의 기능을 평가한 연구가 최근에 그 유용성을 인정받아 시행되고 있으며^{24, 25)}, Xu 등²⁶⁾, Takeuchi 등²⁷⁾이 가와사키병 환아에서 TDI를 통해 심장 혈류를 측정한 결과 의미있게 혈류가 감소하며, 심실 기능 부전이 발견되었다는 연구들이 발표되고 있다.

아디포넥틴과 심기능과의 관계에 대해서는 아직 이견이 있다. Shibata 등²⁸⁾의 연구에서는 혈중 아디포넥틴이 낮은 경우 심근 경색 후에 수축기 기능 장애가 더 심했다는 결과가 있었다. 반면, Erdal 등²⁹⁾은 고아디포넥틴 혈증이 좌심실 수축 기능 부전의 중요한 표지자가 된다는 연구 결과를 발표했다.

이번 연구에서는 TDI를 시행하여 아디포넥틴과 기저 수축기 심근 속도, A과 심근 속도와 유의한 양의 상관 관계를 발견할 수 있었다. 이는 가와사키병에서 아디포넥틴이 감소될수록 좌심실 기능이 떨어진다는 것을 시사한다.

본 연구는 혈중 아디포넥틴과 가와사키병의 관상 동맥 병변 사이에는 뚜렷한 상관 관계를 발견할 수 없었다. 이는 이번 연구의 제한점인 가와사키병군과 대조군의 수가 너무 적었다는 점과 가와사키병군의 질병의 심각도가 낮았기 때문으로 생각된다. 가와사키병군의 질병의 심각도가 낮았다는 것은 대조군에 포함된 환아의 가와사키병이 경증인 경우가 많았을 수도 있고, 일찍 진단하여 면역 글로불린을 사용함으로써 질병이 중증으로 진행한 것을 막은 경우가 많았을 수도 있다. 이를 확실히 알기 위해서는 발열부터 가와사키병 진단까지의 기간을 추가로 조사하여야 할 것으로 생각된다. 하지만 혈중 아디포넥틴이 감소될수록 C 반응 단백질 수치가 증가하고, 좌심실 기능이 떨어지는 것으로 미루어보아 혈중 아디포넥틴 농도가 가와사키병의 혈관 염증 정도를 나타내는 중요한 인자이며, 심기능 저하의 예측 인자가 될 수 있을 것으로 생각한다.

나아가 현재 면역 글로불린에 반응하지 않는 가와사키병의 치료로 증가된 TNF- α 를 감소시키는 항 TNF 치료(infliximab)가 사용되고 있듯이, 아디포넥틴을 가와사키병의 치료제로도 사용할 수 있는 방법에 대해서도 생각해 볼 수 있다.

앞으로 아디포넥틴을 가와사키병의 예측 인자 및 치료 방법으로 이용하기 위해 가와사키병에서 아디포넥틴의 역할에 대한 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다.

요 약

목적: 아디포넥틴은 혈관벽의 염증 반응을 억제시켜 혈관의 remodeling을 조절하는 내인적 조절 인자이다. 그러나 가와사키

병에서 아디포넥틴의 역할은 알려져 있지 않다. 이 연구의 목적은 혈중 아디포넥틴 농도와 IL-6, TNF- α , lipid profile, C 반응 단백질 등 몇몇 parameter들의 상관 관계를 알아보고, 아디포넥틴과 심기능의 연관성을 밝히는 것이다.

방법: 실험군은 가와사키병으로 진단받은 총 22명의 환아(급성기 22명, 아급성기 환아 20명)를 대상으로 하였고, 대조군은 총 31명(열성 질환이 있는 환아 13명, 건강아 18명)을 대상으로 하였다. 두 군 모두에서 혈액 검사와 TDI를 실시하였다.

결과: C 반응 단백질은 대조군에 비해 가와사키 군에서 유의하게 증가되었다. 아디포넥틴, IL-6, TNF- α 치는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 하지만 아디포넥틴과 C 반응 단백질, 혈소판 수치 사이에 유의한 음의 상관 관계가 있었다. TDI로 측정된 수축기 심근 속도와 A 심근 속도가 급성기에서 아급성기, 대조군에 비해 유의하게 심근 속도가 감소됨이 확인되었고, 아디포넥틴과는 양의 상관 관계를 보였다.

결론: 급성 가와사키 환아에서 혈중 아디포넥틴 농도가 낮을수록 염증 반응이 심하며 좌심실의 기능이 떨어짐을 확인할 수 있었다.

References

- 1) Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C, Iwado Y, Ito Y, Noriyasu K, et al. Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003;142:149-54.
- 2) Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, Kamisago M, Kuramochi Y, Uchikoba Y, et al. Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:653-61.
- 3) Hauser M, Bengel F, Kuehn A, Nekolla S, Kaemmerer H, Schwaiger M, et al. Myocardial blood flow and coronary flow reserve in children with normal epicardial coronary arteries after the onset of Kawasaki disease assessed by positron emission tomography. *Pediatr Cardiol* 2004;25:108-12.
- 4) Takeshita S, Takabayashi H, Yoshida N. Circulating adiponectin levels in Kawasaki disease. *Acta Pediatr* 2006;95:1312-4.
- 5) Masuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
- 6) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2002;278:2641-8.
- 7) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002;10:1104-10.
- 8) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi t, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.

- 9) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
- 10) Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1,100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9.
- 11) 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.
- 12) Newburger JW, Burns JC. Kawasaki disease. *Vascular Med* 1999;4:187-202.
- 13) Burn JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics* 2000;106:e27.
- 14) Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-8.
- 15) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561-6.
- 16) Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
- 17) Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Maraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
- 18) Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42:231-4.
- 19) Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109:1127-33.
- 20) Keller P, Moller K, Krabbe KS, Pedersen BK. Circulating adiponectin levels during human endotoxaemia. *Clin Exp Immunol* 2003;134:107-10.
- 21) Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
- 22) 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.
- 23) Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
- 24) Donovan CL, Armstrong WF, Bach DS. Quantitative doppler tissue imaging of the left ventricular myocardium: Validation in normal subjects. *Am Heart J* 1995;130:100-4.
- 25) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: Noninvasive technique for evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
- 26) Xu WJ, Gao Z, Li QS, Li CR, Zhao CY. Non-dilated coronary artery lesion and myocardial perfusion in children with Kawasaki disease: analysis of 43 cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004;42:613-6.
- 27) Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fufwara M. Abnormal tissue doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease. *Circ J* 2007;71:357-62.
- 28) Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:1065-74.
- 29) Cavusoglu E, Chopra V, Battala V, Ruwende C, Yanamadala S, Eng C, et al. Baseline plasma adiponectin levels as a predictor of left ventricular systolic dysfunction in patient referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008;101:1073-8.