가와사끼병에서 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤치 및 혈청 총콜레스테롤치의 변화와 의의

포천중문의과대학 분당차병원 소아과
최 석 민·최 주 헌

= Abstract =

Levels of Serum HDL-cholesterol and Total Cholesterol in Kawasaki Disease and Their Significance

Suk Min Choi, M.D., Ju Hun Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Pundang CHA General Hospital, Pochon CHA Medical University, Sungnam, Korea

Background : The value of serum lipid in children after recovery of Kawasaki disease may be important because of the predilection of this disease for the coronary artery.

Methods : To determine the alterations in serum total cholesterol (TC) and high density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels in Kawasaki disease (KD), we measured serum HDL-cholesterol and TC in 35 patients (mean age 36.8±22.0 months, range 6 to 93 months) with Kawasaki disease (KD) during 10 days or less after the onset (group A) and 2 months later after recovery. TC and HDL-cholesterol were also measured in an acute febrile respiratory illness group (group B) and a nonfebrile respiratory illness group (group C) to compare with those of KD.

Results : HDL-cholesterol levels in group A were depressed (29.6±11.0mg/dl) compared with groups B and C (47.3±13.3mg/dl and 45.1±12.4mg/dl, respectively, $p<0.01$). TC levels in group A (145.1±33.1mg/dl) were not significantly different from those of group B (146.8±33.4mg/dl) and C (157.1±29.6mg/dl). Also the level of serum HDL-cholesterol in the acute phase of KD was significantly lower when compared with that after recovery (30.2±13.2mg/dl vs 50.0±10.2mg/dl, $p<0.05$). In KD patients, TC levels were not significantly different between the acute & recovery phases (145.0±26.6mg/dl, 153.4±32.6mg/dl). Echo-cardiography confirmed coronary artery aneurysms in 11 patients (31.4%) and otherwise, normal findings (n=24) in the KD group. There were no significant difference in TC level (140.7±27.6mg/dl vs. 146.9±35.4mg/dl, p=NS) and HDL cholesterol level (30.1±12.5mg/dl vs. 29.2±10.7mg/dl, p=NS) between patients with and without coronary aneurysms.

Conclusions : HDL-cholesterol levels were significantly depressed only in the acute phase of KD but TC levels did not change significantly. Both levels were not related to coronary artery aneurysm.

KEY WORDS : Kawasaki disease · HDL-cholesterol · Coronary aneurysm.

서 론

가와사끼병은 5세전에 주로 발병하는 열성질환으로 치료를 안한 환아의 10 40%에서 관상동맥의 확장, 동맥류 또는 협착등의 합병증이 동반되는 특징을 갖고 있으며, 이로 인하여 환아에 치명적인 영향을 미칠 수도 있으나 아직 발병원인이나 병리기전은 명확히 밝혀져 있지 않고 있다[1-4].

성인에 있어서는 관상동맥질환과 지질대사 이상과의 밀접한 관계에 관하여는 많은 연구를 통해 밝혀졌다[5-9]. 1982년 Okada등이 가와사끼병에서 지질대사 이상이 있음을 보고한 이래 소수의 보고가 있을뿐이며 현재 널리 인정되고 있지는 않고 있다[10-13].

이에 저자등은 가와사끼병에서 성인에서 관상동맥질환과 밀접한 관계가 있는 혈청 콜레스테롤치와 고밀도 지단백 콜레스테롤치를 측정하여 이상유무 및 이의 관상동맥질환과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 7월부터 1996년 12월까지 분당차병원 소아과에 입원하여 가와사끼병으로 진단된 35명의 환아를 대상으로 하였다. 남아 24례, 여아 11례로 남녀비는 2.2 : 1 이었다. 평균연령은 2년 5개월이었다. 모든 환아는 입원시 및 관상동맥이 정상소견을 보일때까지 2개월 간격으로 심초음파를 시행하였다. 6개월이상 약물투여를 필요로 하였던 4명은 관상동맥혈관 조영술을 시행하였다. 채혈후 모든 환아는 급성기에 면역감마글로블린을 정맥내로 투여하였다.

2. 방 법

Hitachi 747 autoanalyzer(Hitachi co., Japan)을 사용하여 총콜레스테롤치는 효소법으로 고밀도지단백 콜레스테롤치는 직접효소법으로 측정 하였다. 대부분의 채혈은 비공복상태에서 시행되었고 이는 총콜레스테롤치 및 고밀도지단백 콜레스테롤치의 분석에 큰 영향을 주지 않는 것으로 되어있다[14].

혈청채취는 가와사끼 환아의 급성기(발병 후 5 8일경) 및 회복후 2개월 후에 시행하였다. 대조군으로서 이들과 비교하기 위해 열이 있었던 호흡기 질환아 32례(B군, 평균연령 2년 7개월)와 열이 없었던 호흡기 질환아 20례(C군, 평균연령 2년 4개월)에서 총콜레스테롤치와 고밀도지단백 콜레스테롤치를 측정하였다. 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계처리는 paired 및 unpaired t-test를 이용하였고 p-value가 0.05미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

가와사끼환아(A군) 급성기의 혈청고밀도지단백 콜레스테롤치는 29.6±11.0mg/dl로 대조군(B군 ; 47.3±13.3mg/dl, C군 ; 45.1±12.4mg/dl)에 비해 의미있게 낮았으나($p<0.01$), 총콜레스테롤치는 가와사끼환아군과 대조군사이에 차이가 없었다(Table 1).

2개월후 추적검사를 시행한 22례의 가와사끼 환아에서 혈청고밀도지단백 콜레스테롤치는 입원당시 30.2±13.2mg/dl의 감소된 소견에서 50.0±10.2mg/dl로 정상소견을 보였으나 총콜레스테롤치는 입원당시와 비교하여 별 차이가 없었다(Table 2).

심초음파상 관상동맥류는 11명(31.4%)에서 발견되었고 24명은 정상소견이었다. 추적관찰소견상 발병후

Table 1. Serum total cholesterol and HDL cholesterol levels(Mean±S.D.) in Kawasaki disease & control groups

Cholesterol (mg/dl)	A (n=35)	B (n=32)	C (n=20)
Total	145.1±33.1	146.8±33.4	157.1±29.6
HDL	29.6±11.0	47.3±13.3*	45.1±12.4**

A : Kawasaki disease group
B : febrile illness group
C : non-febrile illness group
HDL : high density lipoprotein
*$p<0.01$ compared with B value
**$p<0.01$ compared with C value

Table 2. Serum total cholesterol and HDL cholesterol levels(Mean±S.D.) in Kawasaki disease during admission and about 2 months after the onset of illness(n = 22)

Cholesterol (mg/dl)	At Admission	After 2 months
Total	145.0±26.6	153.4±32.6
HDL	30.2±13.2*	50.0±10.2

HDL : high density lipoprotein
* $p<0.05$

Table 3. Serum total cholesterol and HDL cholesterol levels(Mean±S.D.) according to the presence of coronary aneurysm in Kawasaki disease during admission(n = 35)

Cholesterol (mg/dl)	Aneurysm	
	Present (n=11)	Absent (n=24)
Total	140.7±27.6	146.9±35.4
HDL	30.1±12.5	29.2±10.7

HDL : high density lipoprotein

6개월까지 관상동맥류가 지속되었던 4명은 관상동맥류의 소실 혹은 관상동맥의 협착여부를 알고자 관상동맥 조영술을 시행하였고 모두 정상소견이었다.

관상동맥류의 합병증을 보인 환아와 관상동맥류의 합병증이 생기지 않은 환아사이의 혈청 총콜레스테롤 및 고밀도지단백콜레스테롤치는 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$, Table 3).

고 안

1982년 Okada등은 가와사끼병에서 혈중 지질대사에 이상소견이 있음을 처음으로 보고 하였다[10]. 그들의 보고내용은 다음과 같다 : 1) 혈청 총콜레스테롤은 질환의 경과중에 약간의 변화를 보였다. 2) 고밀도 지단백 콜레스테롤치는 발병 2주내와 4주후 사이에 의의있는 차이를 보였다. 3) 고밀도지단백 콜레스테롤치의 회복은 임상적으로 경미한 증상을 보였던 환아에 비해 임상적으로 심한 증세를 보였던 환아와 관상동맥류가 동반되었던 환아에서 늦은 소견을 보였다. 이후에 Newburger등은[11] 가와사끼병의 임상증상이 소실된 후에도 지질대사 이상이 오래 지속되었다고 보고 하였으나 Salo등은[12] 이 질환자체로 관상동맥질환의 위험 요인이 될 정도로 장기간 콜레스테롤 대사이상을 일으키지는 않는다고 주장하였다. 또 김 등은[13] 가와사끼병 초기에 혈중 지질 및 apolipoproteins의 변화와 관상동맥류사이의 관련성이 있음을 주장하였다. 본 연구에서 급성기의 가와사끼병에서 고밀도지단백 콜레스테롤이 감소되어 있음은 이전의 연구등과[10-13] 유사한 소견을 보였으나 총콜레스테롤치는 이전의 연구와는 달리 의의있는 변화를 보이지 않았다. 발열기간이 2 4일 정도였던 급성 열성 호흡기 질환아에서는 혈청지질소견은 열이 없었던 호흡기 질환아와 같이 정상 범위였다. 따라서, 관상동맥의 질환과 관련된 가와사끼병 환아에서 지질대사의 이상은 주목할 만하다고 생각된다. 그런데, 가와사끼병 환아에서 시행한 2개월 추적 검사시 고밀도지단백 콜레스테롤치가 모두 정상화 되어, 급성기의 일시적 소견이었음을 보여주었다. Newburger등의[11] 연구에서는 임상증상이 회복된 후에도 3년까지 지속적으로 감소된 경우도 보고하였다. 또, 그들은 감마글로블린을 투여한 환아에서 지질대사이상의 빠른 회복을 보고 하였는데, 본 연구에서는 모든 환아에서 급성기에 감마글로블린을 투여하여 대부분 빠른 임상증세의 호전을 보았고 급성 발열기간 또는 이환기간의 단축이 본 연구에서 임상증세 호전후 6개월 이내에 모든환아에서 관상동맥의 이상이 소실된것과 관련이 있으리라고 추측된다.

지질대사 이상과 감염성 질환과의 관계에 대한 다수의 연구가 있었는데 Sammalkorpi등[15]은 감염성질환에서 급성기에 일시적으로 지질대사변화를 가져온다고 하였고 Gallin등[16]은 그람음성균에 의한 감염환자에서 지질대사에 이상이 있음을 관찰하였으며 인플루엔자나 그람양성균감염에서는 이런 변화가 없었다고 보고하였다. Farshtchi와 Lewis등[17] 및 Fiser등[18]은 Diplococcus pneumoniae, Bacillus anthracis, Salmonella typhimurium에 의한 감염에서 지질대사에 이상이 있었다는 연구결과를 보고하기도 하였다. 따라서 침입한 세균의 성질뿐아니다 감염성질환의 stage와 기간에 따라 지질대사가 다르게 나타나는 것으로 이는 감염균에 따라 특징적인 지질대사 반응을 보일 수 있음을 나타내는 것이었다.

현재 가와사끼병의 원인은 알려져 있지 않으나, 최근 toxic shock syndrome을 일으키는 포도상구균의 독소가 병리기전과 관련성이 있으리라는 가능성이 제기되고 있다[19]. 또 포도상구균과 용혈성 연쇄상구균이 생성하는 toxins이 예비연구에서 가와사끼병 환아에서 배양된 보고가 있다[4]. 따라서 독소와 지질이상과의 관계 및 가와사끼병의 병리 기전과의 관련성에 관하여 더 많은 연구가 이루어져야 한다고 생각된다.

결론적으로 가와사끼병 급성기에 고밀도지단백 콜레스테롤이 일시적으로 감소되어 있다가 질환의 회복기에는 정상으로 돌아오는 소견을 보였고, 총콜레스테롤치는 변화가 없었다. 그리고 급성기의 고밀도지단백 콜레스테롤치의 변화가 관상동맥의 이상 유무와의 관련성을 보여주지는 않았다. 따라서, 가와사끼병 급성

기의 지질대사 이상은 발병원인과 관련되어 나타나는 특징적인 임상소견이라 생각되며 관상동맥병변과는 관련성이 없는 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

가와사끼병은 관상동맥을 침범하여 관상동맥의 확장 또는 협착을 유발할 수 있다. 최근 가와사끼병에서 지질대사이상에 대한 보고가 이루어지고 있는데 성인에서는 지질대사이상과 관상동맥질환과 밀접한 관계가 있다. 이에 가와사끼병에서 지질대사 이상과 관상동맥의 이상 유무와의 관련성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

1995년 7월부터 1996년 12월까지 분당차병원에 입원하여 가와사끼병으로 진단된 35명의 환자를 대상으로 하여 입원 및 발병 2개월후 혈청 총콜레스테롤(TC), 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤을 측정하였고, 심에코도도 같이 시행하였다. 또, 대조군으로 32명의 열이 동반된 급성호흡기질환자 및 20명의 열이 없었던 급성호흡기 질환자에서 지질검사를 시행하여 비교하여 보았다.

결 과 :

급성기의 가와사끼병 환아인 A군의 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤은 29.6±11.0mg/dl로 대조군인 B군, C군(47.3±13.3mg/dl ; 45.1±12.4mg/dl)에 비해 감소하였다. 총콜레스테롤치는 이들 사이에 차이가 없었다. 급성기에 감소되었던 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤치는 2개월후에 회복되었다(30.2±13.2mg/dl vs 50.0±10.2mg/dl). 총콜레스테롤치는 급성기와 회복기 사이에 별다른 차이가 없었다. 관상동맥류가 있었던 환아군의 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤치와 총콜레스테롤치는 관상동맥류가 없었던 환아군과 의의있는 차이가 없었다.

결 론 :

가와사끼병에서 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤치가 급성기에 일시적으로 감소하였다가 회복되는 소견을 보였으며 이는 발병원인과 관련되어 나타나는 특징적인 소견으로 생각되며 관상동맥병변과는 관련성이 없는 것으로 사료된다.

References

1) Fujiwara H, Hamashima Y : *Pathology of the heart in Kawasaki disease. Pediatrics 61 : 100-107, 1978*
2) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ, Karchmer AW, Wilson W, Rahimtoola SH, Durack DT, Peter G : *Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Circulation 89 : 916-922, 1994*
3) Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y, Kinoshita Y, Kimura K : *Fate of coronary arterial aneurisms in Kawasaki disease. Am J Cardiol 74 : 822-824, 1994*
4) Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM : *Vasculitis syndrome, Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. p678-680, Philadelphia, WB Saunders Co, 1995*
5) Miller GJ, Miller NE : *Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heartdisease. Lancet 1 : 16-19, 1975*
6) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB : *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. JAMA 256 : 2835-2838, 1986*
7) Wilson PWF, Castelli WP, Kannel WB : *Coronary risk prediction in adults (the framingham heart study). Am J Cardiol 59 : 91-94, 1987*
8) Akerblom HK, Viikari J, Rsnen L, Kuusela V, Uhari M, Lautala P : *Cardiovascular risk in young Finns result from the second follow-up study. Ann Med 21 : 223-225, 1989*
9) Pisa Z, Vemura K : *International differences in developing improvements in cardiovascular health. Ann Med 21 : 193-197, 1989*
10) Okada T, Harada K, Okuni M : *Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease (acute mucocutaneous lymph node syndrome). Jpn Circ J 46 : 1039-1042, 1982*
11) Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J : *Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. Circulation 84 : 625-631, 1991*
12) Salo E, Pesonen E, Viikari J : *Serum cholesterol levels during and after kawasaki disease. J Pediatr 119 : 557-561, 1991*
13) Kim H, Yamaguchi H, Inamo K, Okada T, Harada K : *Changes in apolipoproteins during the acute phase of kawasaki disease. Acta Pediatr Jap 37 : 672-676, 1995*
14) Key A, Anderson JT, Mickelsen D : *Diet and serum cholesterol in men. Lack of effect of dietary cholesterol. J Nutri 59 : 39-56, 1956*
15) Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkilet E, Taskinen MR : *Changes in serum lipoprotein pattern*

induced by acute infections. Metabolism 37：859-865, 1988

16) Gallin JI, Kaye D, O'Leary WM：*Serum lipids in infection. New Eng J Med 281：1081-1086, 1969*

17) Farshtchi D, Lewis VJ：*Effects of three bacterial infections on serum lipids in rabbits. J Bact 95：1615-1621, 1968*

18) Fiser RH, Denniston JC, Beisel WR：*Infection with Diplococcus pneumoniae and Salmonella typhimurium in monkeys; changes in plasma lipids and lipoproteins. J Infect Dis 125：54-60, 1972*

19) Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR：*Toxic shock syndrome toxin secreting staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. Lancet 342：1385-1388, 1993*