

## 급성기 가와사끼병 환자의 IgG 아형항체에 대한 연구

김민식 · 김영숙 · 조남지 · 김경숙\*

안양 중앙병원 소아과, 임상병리과\*

### 〈한글 요약〉

**목 적 :** 가와사끼병은 주로 5세 이하의 소아에서 많이 볼 수 있는 고열을 주소로 하는 신체내 어느 장기이나 혈관염을 일으키는 질환으로, 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 어떤 감염원에 의하거나, 또는 감염균에 의해 생성된 항원에 의한 인체내 면역반응의 이상으로 생긴 자가 면역질환의 하나일 가능성이 제시되고 있어, 이에 저자들은 환자의 혈청내 면역 글로부린중 IgG 아형항체를 급성기 고열시기에 측정하여 정상치와 비교하여 봄으로써 이 병의 면역학적 변화를 관찰하고, 아울러 진단과 치료에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법 :** 1995년 1월부터 1996년 12월까지 본원 소아과에 입원한 급성기 고열이 있던 가와사끼병 환자 35명을 대상으로 혈청을 채취하여 Enzyme Immuno Assay(EIA) 법을 이용하여 총 IgG, IgM, IgA, IgE를 측정하였고, Single Radial Immuno Diffusion(SRID)법을 이용하여 IgG 아형항체를 측정하여 연령별 정상치와 비교하여 보았다.

### 결 과 :

- 1) 남녀 비는 1.5:1.0 으로 남아에서 많았다.
- 2) 총 IgG, IgM, IgA, IgE 는 대부분 연령에 따른 정상치 범위내에 있었다.
- 3) 모든 환자에서 CRP, ESR, C3 등이 증가하는 급성기 염증반응을 볼 수 있었고 백혈구 증다증을 보인 경우가 많았다.
- 4) IgG 아형항체 중 IgG1, IgG2, IgG3는 연령별 정상치 범위내에 있었으나, IgG4 는 모든 환자에서 현저하게 감소되어 있었다.

**결 론 :** 현재까지 알려진 바로는 원인과 병리기전이 정확히 밝혀지지는 않았지만, 가와사끼병이 감염원에 의한 면역 반응의 이상으로 생긴 자가 면역질환의 일종일 가능성이 제시되고 있으므로 낮은 IgG4 치가 면역반응에 영향을 주어 이 병의 이환율과 합병증 발생의 위험성을 높힐 수 있다고 생각되나, 각 보고자마다 결과가 서로 달라 좀 더 많은 시간과 예를 모아 연구 할 필요가 있다고 사료된다.

## 서 론

가와사끼병은 1967년 일본에서 보고된 이래 세계 도처에서 발생하고 있으며, 우리나라에서도 해마다 발생이 증가하고 있는 추세이다. 그러나 이 병의 특징적인 합병증인 관상 동맥염에 의한 동맥류의 발생과, 이환된 환자의 장기적인 추적 관찰 결과로 확인된 관상 동맥의 협착으로 인한 성장기

소아에서 조기에 발생하는 허혈성 심장병의 위험도가 크게 증가함에도 불구하고 현재까지 이병의 원인이 확실하게 밝혀져 있지 않고 있는 실정이다<sup>1)</sup>.

이러한 합병증을 막기 위해서는 조기 발견과 조기 치료가 대단히 중요하나, 실제 임상상 여러 다른 질환과 감별 진단이 쉽지 않고 치료에 사용되는 Intravenous Immunoglobulin(IVIG)의 고 비용으로 인해 의증만 가지고 모든 환자에게 이를 일률적으로 투여하여 조기 치료를 시행할 수 없는 단점이 있다.

효과적인 치료를 위해서는 조기 진단이 필수적이며, 아직 이 병을 일으키는 원인에 대한 명확한 결론이 아직까지는 없으나, 이 병의 병인에는 어떤 감염 혹은 알레르기 등에 의해 환자의 면역학적인 이상으로 인해 관상 동맥의 혈관 내피 세포에 대한 자가 면역성 항체가 생성되고 이들 항체가 혈관벽을 공격하여 동맥염을 일으킨다고 생각되고 있다<sup>2)</sup>.

본 연구에서는 이환된 환자의 혈청내 Immunoglobulin을 치료전 고열이 있는 급성기 상태에서 측정하여 정상치와 비교하였고, 특히 감염과 관계된 IgG 아형항체인 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 치를 측정하여 정상치와 비교하여 변화를 살펴 봄으로써 면역학적인 변화와 감염의 정도를 알아 보고자 하였으며, 이를 토대로 이 병의 조기 진단과 이환된 환자의 합병증 발생 여부를 예측하고자 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1995 년 1월부터 1996년 12월까지 안양 중앙병원에 내원하여 가와사키병의 진단 기준에 합당하여 치료를 받은 35예의 환아를 대상으로 하였으며, 발병시 평균 연령은  $31.48 \pm 18.11$  개월이었고, 남녀비는 1.5:1.0 이었다(Table 1). 내원전까지 평균 발

열기간은  $4.6 \pm 2.5$  일 이었다.

### 2. 방 법

모든 환아는 입원 즉시 혈청 검사를 위해 고열이 있는 상태에서 혈액을 채취하였으며, 채취한 혈청은 검사를 위해 냉장 보관한 후 EIA 법으로 혈청내의 면역글로부린인 IgG, IgM, IgA, IgE 치와, IgG 아형항체 인 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4을 SRID 법을 사용하여 측정하였다.

이와 동시에 모든 환아에서 CBC, ESR, CRP, ASO, serum C3, 와 CK, LDH를 측정하였고, 간기능 검사, 신장 기능 검사, 뇨 검사, 심장 초음파와 심전도 검사를 동시에 시행하였다.

Table 1. The Age and Sex Distribution of KD\* Patients

Age Sex	Male	Female	Total
<1y	4	2	6
1~<2y	6	5	11
2~<3y	3	2	5
3~<4y	4	2	6
4~<5y	2	1	3
5~<6y	2	2	4
Total	21	14	35

\*KD : Kawasaki Disease

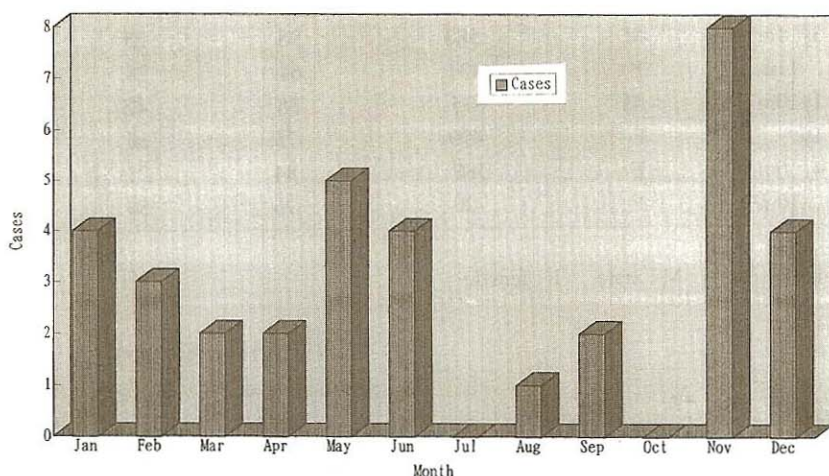


Fig. 1. The monthly distribution of KD patients.

Table 2. The Levels of IgG Subclasses in Acute Stage of KD Patients

Case	Age	Sex	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
1	5y 4m	F	688	116	26	3
2	5y 9m	F	421	169	31	0
3	3y 8m	F	715	96	11	0
4	1y 4m	F	399	126	64	0
5	1y	M	825	116	34	3
6	5y 7m	M	399	68	31	9
7	7m	M	1160	216	68	10
8	1y 4m	M	466	169	89	19
9	2y	F	561	116	120	8
10	1y 6m	M	513	116	33	5
11	4y 7m	M	421	126	51	2
12	1y 6m	M	610	192	51	8
13	2y	M	561	52	33	9
14	3y 7m	M	421	126	24	0
15	5y 4m	M	662	192	22	0
16	2y 2m	F	769	229	51	0
17	1y11m	F	883	192	33	2
18	8m	M	715	126	39	0
19	1y 4m	F	465	123	58	3
20	1y 7m	M	562	96	45	0
21	4y 4m	M	456	98	38	2
22	3y 5m	M	814	112	49	2
23	8m	M	406	86	54	0
24	10m	M	661	74	39	0
25	3y 4m	F	521	186	62	0
26	3y 3m	M	765	98	54	3
27	1y 6m	M	845	184	28	0
28	2y 8m	M	586	153	19	0
29	2y 7m	M	815	75	34	0
30	3y 1m	M	588	98	25	2
31	11m	F	431	64	28	0
32	1y10m	M	615	85	42	0
33	1y	F	499	75	35	2
34	4y 6m	F	588	84	21	0
35	10m	F	720	96	54	0

\*IgG 단위 : mg/dl

\*\*KD : Kawasaki Disease M : male F : female

## 결 과

1) 남녀 비 및 연령 분포를 보면 남녀 비는 1.5:1.0으로 남아에서 더 자주 발생하였으며, 평균 연령

은  $31.48 \pm 18.11$  개월이었다

2) 월별 발생 분포를 보면 3월에서 5월까지와 11월에서 2월까지 발생한 환자의 수가 다른 월 보다 더 많아 환절기인 초 봄과 초 겨울에 더 많이 발생 하였으나, 통계학적인 의의는 없었다(Fig. 1).



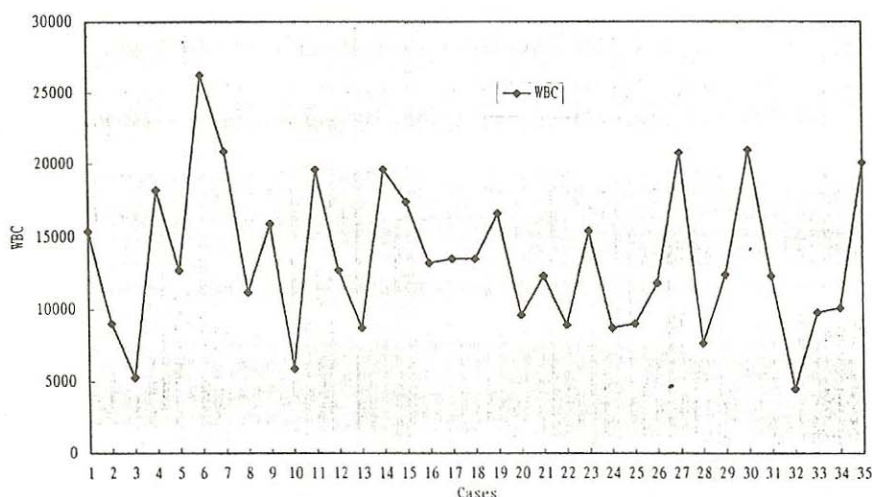


Fig. 2. The WBC number of KD patients.

3) 환자의 IgG, IgM, IgA와 IgE level 를 보면 입원 당시 환자들의 평균 총 IgG 치는  $868.9 \pm 217.3\text{mg/dl}$ (정상치  $500 \sim 1300\text{mg/dl}$ ), IgM  $122.2 \pm 79.7\text{mg/dl}$ (정상치  $50 \sim 260\text{mg/dl}$ ), IgA  $77.2 \pm 41.3\text{mg/dl}$ (정상치  $40 \sim 190\text{mg/dl}$ ) 로 소아의 정상치와 비교하여 별다른 차이를 보이지 않았고, IgE 치도  $88.3 \pm 61.2\text{mg/dl}$ (정상치  $0 \sim 200\text{mg/dl}$ ) 로 정상과 비교하여 큰 변화가 없었다.

4) 환자의 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 level의 평균치를 살펴보면, IgG1  $612.3 \pm 198.7\text{mg/dl}$ , IgG2  $123.7 \pm 40.1\text{mg/dl}$ , IgG3  $42.8 \pm 21.0\text{mg/dl}$ 로 정상아의 연령별 분포와 별 차이가 없었으나, IgG4 는  $2.5 \pm 4.1\text{mg/dl}$ 으로 해당 연령의 정상치보다 level이 낮았으며, 거의 모든 환자 에서 측정 되지 않았거나, 측정된 경우에도 대부분이 IgG4 level은  $2\text{mg/l}$  정도로 낮게 측정 되었으며, 일부 환자에서 약간 높게  $10\text{mg/l}$ 정도로 측정 되었지만 해당 연령 정상치보다는 현저하게 낮게 나타났다(Table 2).

5) 환자의 평균 백혈구수는  $13,425 \pm 5094.7\text{mm}^3/\text{l}$ 이었으나 최저  $4,000$  부터  $25,000\text{mm}^3/\text{l}$ 으로 증상의 심한 정도에 따라 분포가 달랐으며(Fig. 2), ESR (wintrobe)의 평균치는  $681 \pm 8.4\text{mm/hr}$ (정상 남  $9\text{mm/hr}$ , 여  $20\text{mm/hr}$ )로 현저하게 증가 되었고, 혈청 CRP 도  $58 \pm 23.6\text{mg/dl}$ (정상  $<5\text{mg/dl}$ )로 많이 증가 되어 있었으며, 혈청 GOT/GPT는 평균  $65 \pm$

$23/34 \pm 12.4\text{IU/l}$  이나 실제로는 정상 범위( $0 \sim 45/0 \sim 45\text{IU/l}$ )에서  $100/120\text{IU/l}$  정도로 증가된 경우도 많았으며, BUN은  $8.5 \pm 1.2\text{mg/dl}$ (정상치  $5 \sim 25\text{mg/dl}$ ), creatinine 은  $0.7 \pm 0.3\text{mg/l}$ (정상치  $0.7 \sim 1.4\text{mg/dl}$ )로 비교적 정상 범위를 유지하고 있었다.

그외 CK 는  $98.3 \pm 23.4\text{IU/l}$ (정상  $22 \sim 269\text{IU/l}$ ), LDH 는  $240 \pm 98.7\text{IU/l}$ 로 (정상  $91 \sim 180\text{IU/l}$ )비교적 정상 범위내 였고, C3 는  $210.1 \pm 82.5\text{mg/dl}$  로(정상  $77 \sim 195\text{mg/dl}$ ) 약간 증가 되어 있었으나, ASO titer 는 대부분 음성이었고, 2 예에서  $300\text{IU/l}$ (정상  $<250\text{IU/l}$ )을 보였지만 비특이적인 상승으로 생각 되었다. 기타 농도를 보인 경우도 5예 정도가 있었다.

6) 관상 동맥염이나 동맥류등의 합병증은 3예에서 발생하였으며, 좌측 관상 동맥이  $3 \sim 4\text{mm}$ 정도로 약간 확장된 경우가 2예였고,  $4 \sim 5\text{mm}$ 정도의 중등도의 확장이 1예였으나, 약 2달 정도의 시간이 지나면서 2예는 정상 크기로 회복되었으나, 1예에서는 심초음파 검사상 좌측 관상동맥 기시부가 지속적으로  $3 \sim 4\text{mm}$  정도로 확장되어 있어서 추적 관찰 중이다.

이들 합병증이 발생한 예 수가 적어 판단하기 어려우나, 혈청내 면역 글로불린치의 변화와는 별다른 상관이 없어 보였지만, 현저하게 낮은 IgG4가 이 병의 이환율을 높일 수도 있다고 생각되며, 합병증 발생 여부도 합병증 예측을 정확히 예측할 수

있는 척도가 아직은 확립 되어 있지 않고, 현재 이용되는 여러 척도가 임상 양상과 임상 검사를 참조하여 종합적으로 판단하므로 여기에 낮은 IgG4 level도 합병증 발생을 예측하는 데 어느 정도는 도움이 될 수 있다고 생각된다.

## 고 찰

가와사끼병은 1967년 일본에서 처음 보고된 이래 세계 각지에서 발생하고 있으며, 특히 우리나라와 일본을 중심으로 한 아시아계 인종에서 더 많이 발생하고 있다. 주로 4세 이하에서 많이 볼 수 있고 빈도수는 10만명당 50~100명 정도이며, 남녀 비가 1.5:1로 남아에서 약간 더 많이 발생한다고 한다.

이 병의 특징인 고열과 전신 발진, 결막 충혈, 편도 인후 발적, 손발의 부종과 낙설, 임파선 결절과 같은 임상 증상으로 진단을 하며, 아직까지는 특별한 진단 방법이 없어 임상 증상을 가지고 확진할 수 밖에 없는 실정이다<sup>3, 4)</sup>. 이런 제 증상들은 다른 감염성 질환에서도 흔히 볼 수 있으므로 조기 진단이 어려워, 관상 동맥염과 같은 합병증 발생을 줄이기 위해 가급적 조기에 사용하여야 하는 고가의 IV globulin을 일률적으로 의심되는 환자 모두에게 투여하여 치료 한다는 것은 쉬운일이 아니다<sup>5~7)</sup>. 그러므로 이 병을 조기에 진단하기 위해서는 이 병의 원인을 찾아 내는 것이 대단히 중요하다고 할 수 있다.

이 병을 일으키는 병인은 아직은 알려져 있지 않은 상태이나 환자의 임상 증상이나 병리학적인 검사상 급성기때의 백혈구 증가, ESR의 상승, 혈청 CRP 상승과 같은 현저한 염증성 반응과, 유행시기, 면역학적인 변화등으로 미루어 볼 때 감염에 의하여 발병 할 가능성이 높다고 생각되고, 이에 따라 다음 두가지 가설이 있다. 증명되지는 않았지만 연쇄상구균 혹은 포도상구균 등의 세균이나 respiratory virus나 retrovirus와 같은 직접적인 감염에 의한다는 설과, 이들 감염에 의해 인체내 면역기전의 반응 이상으로 생긴 자가 면역성질환으로 인식되고 있다. 즉, 감염으로 인하여 혈관 내피세포 (endothelium)에 직접적인 손상이 생기고 점차 확대되어

큰 혈관으로 진행되면서, 이차적으로 손상된 내피세포에서 새로운 항원성(antigenicity)이 생기고 이에 대한 자가항체(autoantibody)가 혈관을 공격하여 내피세포에 대한 염증반응과 subendothelial edema, muscle cell change를 일으키는것 같다고 하였다<sup>8)</sup>.

최근 연구에 의하면, 가와사끼병이 감염에 의한 면역학적 기전이상으로 발생한다는 증거를 다음과 같이 들 수 있다.

첫째, 부검소견을 보면 혈관염이 관상동맥을 포함한 작은 것부터 중간 크기의 혈관에 생기고 여기에는 중성백혈구와 단핵구와 대식세포 등이 침착되어 있고, 둘째, 급성기에는 circulating activated T-cells과 단핵구, polyclonal activation B cells을 볼 수 있다. 셋째, 급성기에는 혈청내 TNF-alpha, IL-6 level이 증가되어 있고 넷째, circulating antibodies 는 혈관 내피세포에 대한 세포 독성과 연관된 IL-1, TNF-alpha 혹은 IFN-gamma와 관련이 있다. 마지막으로 환아는 IVIG와 아스피린으로 치료하면 cytokine 생성이 감소하고 endothelial activation 도 줄어든다<sup>9)</sup>. 그러므로 이 병이 감염에 의한 자가 면역질환이라고 볼 때, Kotb Malak<sup>10)</sup>는 생성 기전은 잘 알려져 있지 않으나, 어떠한 병원성 세균이나 virus가 체내에 침입하여 virulence factor를 생성시켜 면역조절계(immune regulatory network)를 공동상승작용으로 (synergistically)변화시키고 자가 면역질환을 일으키는 것을 초항원(Superantigen)이라고 하였으며, 이 group의 microbial protein들이 적절한 환경에서 강력한 면역반응을 일으켜서 자가 면역 질환을 발생 시킨다고 하였다. 초항원의 작용 기전을 살펴보면, MHC (Major Histocompatibility Complex) class II molecule의 수용기와 결합하여 cytokine을 분비 하며, T cell receptor(TCR)의 variable region of the beta chain도 초항원과도 결합하여 과도한 염증성 cytokines을 만들고, 이들이 조직 손상을 일으키고, 여기에서 노출된 자가항원이 자가 면역질환을 일으키는 병인이 된다고 하였고 여기에 가와사끼병도 속한다고 하였다.

leung<sup>11~14)</sup>에 의하면 V beta 2 T-cell 의 증가는 초항원의 immunologic footprint로 작용하며, 가와



사키병 환자 대부분에서 이 세포의 생성을 촉진 하는 TSST-1 producing *Staphylococcus Aureus* 가 확인 되었고, 소수 환자에서는 SPEB/SPEC producing streptococci 가 발견 되었다고 하였다.

이 병의 병리학적인 소견을 보면, 인체내 어느 장기이나 혈관염을 일으키는 것이 특징이므로 병리 조직 소견도 다양한 부위에서 병소를 발견할 수 있는데, 관상 동맥을 주로 침범하는 전신체내 혈관염을 일으키고, 단핵구 세포침착이 특징인 panarteritis가 생기며, 조직 소견을 보면 관상동맥의 근육세포가 파괴되고 부종, collagen 섬유 증식이 intima와 media에도 생겨 혈관의 모든 layer에 섬유상 폐사가 생긴다<sup>15)</sup>.

이 병의 면역학적 변화를 보면, 초기 고열이 있는 시기에는 중성 백혈구 등이 증가하는 백혈구 증 다증이 대부분 나타나고 이들 백혈구는  $O_2$  나  $H_2O_2$  와 같은 oxygen intermediates를 만들어 증가된 cytokine과 함께 혈관 내피 세포에 손상을 초래하게 된다. 혈액내 T 림파구와 B 림파구의 이상을 살펴보면, 첫 1~2주에 T-helper cell 수가 감소하나 3주째에 T-helper cell의 증가가 뚜렷해지고 T-suppressor cell 기능이 감소한다.

B 림파구는 T-cell derived B-cell helper factor와 연계되어 B-cell 기능이 활성화되어 혈청내 IgE와 IgM이정상치보다 80%이상 증가 하게 된다. 그 외 IL-1, IL-2, IL-6, Tumor necrosis factor(TNF), Alpha-interferon, Gamma-interferon과 같은 cytokine 생산이 현저하게 증가 되고, soluble CD4 나 CD8 의 증가, B lymphocyte의 CD23의 증가와 같은 면역세포의 다양한 변화를 볼 수 있다. 또 발열 후 13일에서 29일사이에 강력한 endogenous chemottractants인 leukotrien B4가 생성된다. 보체계인 C3는 첫주에 증가하기 시작하여 3주까지 지속되다가 정상으로 되며, platelet synthesis thromboxane A2 와 plasma thromboxane B2도 증가 한다<sup>16~20)</sup>.

면역 글로부린은 Heavy chain의 항원성에따라서 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE의 다섯 가지로 구분하고, 그 중 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4의 4개의 아형 항체으로 구성 되어 있으며, 특이적인 mono-

clonal 항체를 이용하여 각각의 성분별 정량을 측정 할 수 있다.

성분별 정량은 연령에 따라 변화하며 기능은 다음과 같다.

IgG1은 보체 결합 능력을 가지고 보체계를 활성화 시키고, 단핵구와 대식세포에 친화성을 가지고 있다. IgG2는 polysaccharide(다당체)를 가진 항원에 대한 항체가 많으며, 보체 결합 능력과 백혈구 이동을 촉진하는 작용을 가지나 단핵구나 대식세포와 결합하지는 않는다. IgG3는 보체 결합 능력을 가지면서, 단핵구와 대식세포와의 친화성이 대단히 강하고 항 바이러스 작용이 강하다. IgG4는 아직 다 알려져 있지는 않으나, 보체 결합 능력과 단핵구, 대식세포와의 친화성은 없으며, 혈액 응고 인자 VIII의 차단 항체로 작용하기도 하고 알레르기 환자의 차단 항체 작용이 강한 성질을 가지고 있다.

이 아형 항체의 임상적 의의는 각각의 아형 항체가 단독으로 결손 되기도 하고 복합적인 결손증을 보이기도 하는데 IgG2와 IgG4가 결손된 경우가 알려져 있고, 반대로 다발성 골수종(multiple myeloma), 만성 감염증, 간 질환, 자가면역성 질환, 악성 임파종 등이 있을 경우에는 증가한다. 그러므로 이들 IgG 아형 항체가를 측정함으로써 타 면역 기능과의 관계나, 병의 형태에 대한 해석, 예후에 대한 판정에 이용할 수 있다.

예를 들면, 다발성 골수종은 대부분 IgG1 항체이며, 자가 면역성 용혈성 빈혈의 불완전 항체는 IgG1과 IgG3이고, Ataxia telangiectasia와 같은 원발성 면역 부전이 있는 경우에는 IgG2와 IgG4가 저하되어 있다. 그러므로 혈청내 IgG치가 정상이라고 하더라도 자주 감염이 반복되는 환아는 이들 IgG 아형 항체가를 측정하여 보아야 한다<sup>21)</sup>.

그리고, 모든 IgG 아형 항체는 생후 3개월에 급격히 감소하는데, IgG3는 제일 먼저 빨리 감소하여 생후 30일경에 최저치에 이르고 이후 점차 증가하기 시작하여 생후 3개월이면 성인치에 도달하고, IgG1과 IgG2 는 생후 3개월에 최저치를 보이다가 IgG1은 생후 8개월에 성인치에 도달하고, IgG2 는 생후 2세경에 성인치에 도달한다. IgG4는 생후 첫 1년간은 변동이 심하며 12개월에 최저치에 도달 했

다가 2세경에 성인치에 도달 하므로, 본 연구에서와 같이 모든 환자에서 IgG4 가 감소하는 경우에는 임상적의미가 있다고 할 수 있다<sup>22, 30)</sup>.

임상증상과 여러 검사 소견, 면역학적 검사 등을 볼때 이병이 감염에 의한 염증 반응이라고 생각되나 현재까지 뚜렷이 증명될 만한 원인균이 밝혀져 있지 않으며, 똑같이 이환이 되더라도 관상 동맥의 합병증 발생 유무도 이환된 환자의 20% 정도에서 발견 되는 것으로 보아 다른 감염성 질환과 마찬가지로 개체간의 차이가 있다고 볼 수 있다.

Shulman<sup>23)</sup>이 Immunoglobulin allotypic marker 를 이용하여 연구한 결과를 보면, kappa-chain allotype Km1 이 가와사끼병 환자의 25.6% 에서 발견이 되고, 이 kappa-chain의 Km1과 Gm이 혼합된 경우가 환자의 17.9% 에서 볼 수 있어 control group의 6.4% 보다는 의미 있게 높다고 ( $p < 0.0001$ ) 보고하여 개체간의 유전적인 소인의 차이로 감염원에 대한 면역 반응이 달라 이 병의 임상적 이환율에 영향을 줄 수 있다고 하였다.

이 병이 미지의 병원균에 의한 감염으로 생각될 때, 이 병원균에 대한 일차적인 면역학적 방어기전은 세포 매개성 면역 반응과 체액성 면역 반응으로 구분 할 수 있는바, 세포 매개성 면역반응은 일차적으로 작용하며, 체액성 면역 반응은 이차적으로 반응하여, 인체내의 다른 방어 기전과 함께 체내에 감염된 병원균을 제거 하게 된다.

그러므로 일차적인 면역 반응이 충분하더라도 이차적인 면역 반응을 일으키는 면역 글로부린에 이상이 생기면 병이 발병하게 된다.

이 연구의 결과에 따르면, 대부분의 환자가 낮은 IgG4 를 가지고 있어서, 이 병의 병원균이 일으키는 복합적인 면역 기능이상을 충분히 억제하지 못하는 여러 요소중의 하나로 작용하여 발병하게 된다고도 생각 할 수 있다. 그러므로, 현재까지 밝혀진대로 만약 이 병이 감염에 의한 자가 면역질환이라고 생각 될때 IgG4가 저하된 경우에서 이병의 발생율이 높아 질 수 있다는 가정이 성립 할 수 있겠다. 그러나 조 등<sup>24)</sup>과 Ding<sup>25)</sup>이 연구 보고한 바에 의하면 혈청내 면역글로부린이 이들 환자에서는 증가 한다고 보고 하였으며, 조 등은 특히 IgG 아

형 항체 중 IgG1, IgG4가 증가 하고, IgG2와 IgG3는 별 변화가 없었다고 보고 하였으며, Ding은 IL-6 이 주로 관련되어 총 IgG 와 IgG1, IgG3가 증가 한다고 하여 본 연구 결과와 상이한 보고를 하였으며, Sawaji<sup>26)</sup>에 의하면 연령에 따라 조절된 (age adjusted) 총 IgG level의 감소가 초기 급성기 환자에서 볼 수 있고, 감소된 정도와 다른 임상 검사를 종합하면 관상 동맥 합병증을 예견하는데 도움이 된다고 보고하여 이 결과가 IgG 아형 항체가의 변화와 어떤 연관이 있지 않을까 추측이 된다. 그렇지만 보고자에 따라 연구 결과가 상이하여 좀 더 시일을 두고 많은 예를 모아 분석 관찰함으로써 면역 성분의 변화 추이가 이병의 이환율과 합병증 발생에 어떤 관련이 있는지 살펴 봐야 할 것이다.

본 연구에서는 관상 동맥의 확장이나 동맥류 같은 뚜렷한 합병증의 발생 빈도가 높지 않아 합병증의 발생과 낮은 IgG4 level과는 별다른 연관이 없어 보이지만, 이 병의 가장 중요한 합병증인 관상 동맥의 병변 발생을 예측하기 위한 여러 척도가<sup>27-29)</sup> 임상 양상과 여러 임상 검사를 종합하여 판단한다고 볼 때, IgG4 level을 초기 급성기에 측정함으로써 낮은 IgG4 level이 이 병의 이환율을 높히는데 어떤 연관이 있는지를 분석하여 판단하면 이 병의 조기 진단과 치료에 도움이 될 수 있는 하나의 요소로써 의미가 있다고 생각된다.

## 결 론

가와사끼병의 원인과 합병증이 생기는 병리기전은 아직도 잘 알려져 있지 않으며, 최근 연구 결과에 따르면 확인이 되지는 않았지만 어떤 감염원이 체내에 침입하여 면역학적인 이상을 초래하고, 인체내 면역 반응을 변화시키는 자가 면역질환의 일종이라고 생각되고 있다.

여러 면역 반응중에서 환자의 총 IgG, IgM, IgA, IgE치와 IgG 아형 항체가를 급성기에 IVIG를 투여하기전에 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 환아는 남여 비는 1.5:1.0 으로 남아에서 많았다.

2) 급성기에 측정된 총 IgG, IgM, IgA, IgE 치



는 대부분 정상 범위내에 있었다.

3) IgG1, IgG2, IgG3 는 해당 연령의 정상치와 비교하여 대부분 정상 범위였으나, IgG4 는 모든 환아가 해당 연령 정상치에 비해 현저하게 낮았다.

4) 백혈구 증가, ESR 증가, CRP 양성, C3의 증가 등 급성기 염증성 반응을 모든 환자에서 볼 수 있었다.

가와사키 병이 인체에 침입한 감염원에 대한 방어 작용의 일종인 체액성 면역 반응의 이상으로 생긴 자가 면역질환의 일종이라고 할때, 환자의 낮은 IgG4 level도 이 병의 이환율이나 합병증 발생율을 높히는 데 관계 될 수 있다고 생각되나, 보고자들에 따라 연구 결과가 서로 상이하므로 좀 더 시일을 가지고 많은 예를 모아 연구할 필요가 있다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Suzuki A, Kamiya Y, Kinoshita Y, Kimura K: Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardio* 74(8):822-824, 1994
- 2) Feigin RD, Cherry JD: *Textbook of pediatrics infectious disease*. 3rd ed. WB Saunders CO. 1992, p2123-2139
- 3) 장영진, 김중곤, 윤용수: Kawasaki 병의 임상적 고찰. *소아과* 35(3):330-341, 1992
- 4) 김창휘: 가와사키 병. *소아과* 36(3) 447-452, 1993
- 5) 강미구, 조은영, 김영휘, 김기수, 박영서, 박인숙, 문형남, 홍창의: 가와사키 병에 대한 대량 감마글로부린 1회 정맥주사의 치료효과. *소아과* 35(3):342-348, 1992
- 6) Leung DY: Kawasaki syndrome; immunomodulatory benefit and potential toxin neutralization by intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 104(1):49-54, 1996
- 7) Hall PD: Immunomodulation with intravenous immunoglobulin. *Pharmacotherapy* 13(6):564-573, 1993
- 8) 이두봉: 천기병의 원인론. *소아과* 35(12):1623-1628, 1992
- 9) Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Abe J, Quimby F, Schlievert PM: Superantigen hypothesis of Kawasaki syndrome; In *Kawasaki disease. Proceedings of the 5th international Kawasaki disease symposium, Fukuoka, Japan, 1995* p120-126
- 10) Kotb M: Superantigens: a possible link between infection and autoimmunity; In *Kawasaki disease. Proceedings of the 5th international Kawasaki disease symposium, Fukuoka, Japan, 1995* p111-119
- 11) Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Quimby F, Schlievert PM: Superantigens in Kawasaki syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 77(2):119-126, 1995
- 12) Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB: Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol* 155(10):5018-21, 1995
- 13) Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M: Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 72(4):308-311, 1995
- 14) Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Schlievert PM: The potential role of bacterial superantigens in the pathogenesis of Kawasaki syndrome. *J Clin Immunol* 15(6):11-17, 1995
- 15) Fugiwara T, Fugiwara H, Nakano H: Pathologic features of coronary arteries in children with Kawasaki disease in which coronary arterial aneurysm was absent at autopsy. *Quantitative analysis. Circulation* 78:345-350, 1988
- 16) Eberhard BA, Laxer RM, Rose V, Silverman ED: Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis* 14(3):199-203, 1995
- 17) Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN: Cytokines predict coronary aneurysm formation in Kawasaki disease patients. *Eur J Pediatr* 152(4):309-312, 1993
- 18) Kim DS, Lee HK, Noh GW, Lee KY: Increased serum interleukin-10 level in Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 37(2):125-130, 1996
- 19) Kaneko K, Savage CO, Pottinger BE, Shah V, Pearson JD, Dillon MJ: Antiendothelial cell antibodies can be cytotoxic to endothelial cells without cytokine pre-stimulation and correlate with



- ELISA antibody measurement in Kawasaki disease. Clin Exp Immunol* 98(2):264-269, 1994
- 20) Kim DS, Lee KY : Serum soluble E-selectin levels in Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 23(5): 283-286, 1994
- 21) Sorensen RU, Moore C : Immunology in the pediatrician's office; In clinical immunology. *The Pediatr Clin North America* 41(4):691-714, 1994
- 22) Feigin RD, Cherry JD : *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. WB Saunders, 1992, p882
- 23) Shulman ST, Melish M, Inoue O, Kato H, Tomita S : Immunoglobulin allotypic markers in Kawasaki disease. *J Pediatr* 122(1):84-86, 1993
- 24) 조석범, 최사형, 박선규, 황평한, 김정수 : 가와사키병 환자에서 IgG subclasses의 변화. *소아과* 36(9):1197-1202, 1993
- 25) Ding XT, Yang XQ, Li CR, Shen J : Immunologic abnormalities in children with acute Kawasaki disease. *Chin Med J(Engl)* 106(9):688-692, 1993
- 26) Sawaji Y, Haneda N, Yamaguchi S, Mori C : Risk factors for coronary lesions in acute Kawasaki disease. In *Kawasaki disease; Proceedings of the 5th international Kawasaki disease symposium, Fukuoka, Japan, 1995* p377-380
- 27) Lu CP, Lee WJ, Ho MM, Hwang KC : Risk factors of coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Sin* 34(3):173-180, 1993
- 28) 김상연, 김종현, 변종인, 이원배, 이병철, 황경태, 이경수, 조성훈 : Kawasaki 병에서 관상동맥 병변에 영향을 주는 인자들. *소아과* 35(10): 1328-1335, 1992
- 29) 정용태, 여미영, 이재욱, 임병학, 강임주 : Kawasaki 병에서 관상동맥 변화를 초래할 위험요소에 관한 임상적 고찰. *소아과* 34(11):1540-1546, 1991
- 30) 홍창의 : 소아과 진료. 제 7 판 고려의학, 1993, p50

= Abstract =

## The Study of IgG subclasses in Acute stage of Kawasaki Disease

Minshik Kim M.D., Youngsook Kim M.D., Namji Cho M.D.  
and Kyungsook Kim M.D.\*

*Department of Pediatrics, Department of Clinicopathology\*  
Anyang Joongang General Hospital, Anyang, Korea*

**Purpose :** Kawasaki Disease(KD) is a febrile disease with acute multisystemic vasculitis which is seen commonly in early childhood. The cause and etiologic agents are still unknown to identify using ordinary bacterial and viral culture, but the clinical laboratory studies suggest that KD is one of autoimmune disorder caused by infectious agents, but that is not proved yet. The study was performed to investigate the IgG subclasses in acute stage of KD before treatment of IVIG(Intravenous immunoglobulin).

**Method :** The 35 cases in acute stage of KD before treatment of IVIG who were hospitalized from jan. 1995 to dec. 1996. The obtained sera were measured level of total IgG, IgM, IgA, IgE and IgG subclasses IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 by using EIA and SRID method.

### Results :

- 1) The sex ratio is male to female is 1.5:1.0, and male is prone to infected.
- 2) Total IgG, IgM, IgA and IgE level is normal range with age adjusted, but few cases are shown slight high level of total IgG compare to normal range of age adjusted.
- 3) acute phase reactants such as CRP, C3, ESR are all increased in acute stage of cases
- 4) IgG subclasses IgG1, IgG2, IgG3 are shown normal range of age adjusted, but remarkably low level of IgG4 in all of cases.

**Conclusions :** The low level of IgG4 is able to increasing the incidence of KD, and may use early diagnostic tools combine with other clinical symptoms and signs. But the results of reported studies are different to each other, so it needs more times and cases to get final evaluation of changes of serum immunoglobulin levels correlate to increase the incidence of high risk group of KD patients.

**Key Words :** Kawasaki disease, IgG subclasses