

# 가와사끼병에서 혈청 IL-15 수치의 변화

연세대학교 대학원

의 학 과

김 현 영

# 가와사끼병에서 혈청 IL-15 수치의 변화

지도 이 기 영 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

1999년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 현 영

# 김현영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

1999년 12월 일

## 감사의 글

뒤늦게 시작한 대학원 과정이 힘들었지만 이 논문이 나오기까지 많은 가르침을 주셨던 여러 교수님들의 고마움을 이루 표현할 수가 없습니다. 임상 뿐 아니라 연구도 열심히 해야 함을 늘 강조하시며 많은 배려를 해주신 이 기영 선생님과 많은 연구방법과 지식을 아낌없이 가르쳐 주신 김동수 선생님께 진심으로 감사의 마음을 전합니다.

이러한 실험 결과가 나오기까지 기본적인 실험 방법 등을 꼼꼼히 가르쳐 주신 미생물학 교실의 여러 선생님들, 그리고 같은 연구실을 쓰면서 선배로써 요모조모를 자상히 지적해주고 지켜봐 주었던 내과 이 찬희 선생님께도 뜨거운 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

통계를 도와주신 예방의학교실의 송 재석 선생님, 정말 고맙습니다. 이 논문이 나올 때까지 옆에서 힘이 되어준 남편과 엄마가 컴퓨터 앞에 앉으면 가만히 자기 혼자 놀면서 묵묵히 엄마를 응원해 주었던 우리 귀여운 딸 수민, 모두 감사하며 사랑의 마음을 전하고 싶습니다.

여자라고 소극적이지 말고 능력을 발휘하며 보탬이 되는 사람이 되어야 함을 강조하시며 딸들을 키우신 부모님, 같은 병원에 근무하면서 정신적으로 많은 격려를 아끼지 않은 친구 화정과 선배 윤정언니, 모두 다 소중하게 생각합니다.

끝으로 부족한 저를 끝까지 포기 안 하시고 좋은 길로 인도해주시는 하나님께 이 모든 결과를 돌리고 싶습니다.

# 목차

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 대상	5
2. 혈청 분리 및 효소결합면역측정법을 이용한 IL-15 및 TNF- $\alpha$ 수치의 측정	5
3. ESR과 C-reactive protein의 측정	6
4. 통계방법	6
III. 결과	7
1. 가와사끼병 급성기와 아급성기, 정상 대조군간의 혈청 IL-15 수치의 비교	7
2. 가와사끼병 급성기와 아급성기, 정상 대조군간의 혈청 TNF- $\alpha$ 수치의 비교	9
3. IL-15 수치와 TNF- $\alpha$ 수치의 상관관계	10
4. IL-15 수치와 C-reactive protein 수치의 상관관계	11
5. IL-15 수치와 ESR 수치의 상관관계	12
IV. 고찰	13
V. 결론	18
참고 문헌	19
영문 요약	25

## 그림 목차

- Fig. 1. Serum levels of IL-15 in the patients  
with Kawasaki disease . . . . . 7
- Fig. 2. Serum levels of IL-15 in serial samples  
from Kawasaki patients . . . . . 8
- Fig. 3. Serum levels of TNF- $\alpha$  in Kawasaki patients . . . . . 9
- Fig. 4. Correlation between IL-15 and TNF- $\alpha$   
levels in Kawasaki patients . . . . . 10
- Fig. 5. Correlation between C-reactive protein and serum  
IL-15 levels in acute stage of Kawasaki disease . . . . . 11
- Fig. 6. Correlation between ESR and serum  
IL-15 levels in acute stage of Kawasaki disease . . . . . 12

## 국문요약

### 가와사끼병에서 혈청 IL-15 수치의 변화

Interleukin 15(IL-15)은 T 세포의 증식을 도모하고 B 세포의 성장 및 자연살해세포의 세포 독성 작용을 유도하는 싸이토카인으로 TNF- $\alpha$ 와 같은 염증성 싸이토카인을 활성화 시킴으로써 염증 질환에 있어 주요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 가와사끼병은 급성 염증성 질환으로써 환자의 혈중내 염증성 싸이토카인인 TNF- $\alpha$ 와 IL-6 등이 증가되는 것으로 알려져 있다. 이에 본 연구에서는 가와사끼병에서 급성기와 아급성기에서 염증 전구 물질인 IL-15 수치의 변화를 살펴보고자 하였고, 또한 IL-15이 가와사끼병에서의 염증 반응의 정도를 평가하는 데에 있어 얼마나 유용한 지표로 이용될 수 있는지도 알아보하고자 하였다.

1998년 8월부터 1999년 8월까지 가와사끼병으로 진단된 20명의 환자 및 10명의 정상 소아를 대상으로 혈액을 채취하여 혈청을 분리 후  $-70^{\circ}$  C에 보관하였다가 IL-15과 TNF- $\alpha$  농도를 ELISA법을 이용하여 측정하였다. 또한 급성기에 acute phase reactant인 ESR과 C-reactive protein도 측정하여 급성기 IL-15 수치와 TNF- $\alpha$ , ESR 그리고 C-reactive protein 수치와의 연관성을 살펴보았다.

급성기군 IL-15 농도의 평균은  $11.4 \pm 5.8$ pg/ml로 아급성기 평균 농도( $1.3 \pm 0.9$ pg/ml) 및 정상 대조군 평균 농도( $0.9 \pm 1.0$ pg/ml)보다 증가되어 있었다( $p < 0.01$ ). 급성기 IL-15의 증가와 TNF- $\alpha$  수치는 유의한 양의 상관관계를 보여( $p < 0.01$ ), IL-15 수치가 높은 환자에서는 TNF- $\alpha$  수치도 높았다. 그러나 ESR 그리고 C-reactive protein의 수치는 IL-15 수치와 서로 의미 있는 상관관계를 나타내지 않았다.

결론적으로 IL-15은 가와사끼병의 급성기에 증가되었다가 아급성기에 감

소하며 IL-15의 수치가 증가할수록 TNF- $\alpha$ 의 수치도 증가함을 알 수 있었다. 그러나 IL-15 수치가 가와사끼병 염증 반응의 정도를 평가하는 유효한 지표는 되지 못함을 알 수 있었다.

---

핵심되는 말; 가와사끼병, IL-15, TNF- $\alpha$

# 가와사끼병에서 혈청 IL-15 수치의 변화

<지도 이 기 영 교수>

연세대학교 대학원 의학과

김 현 영

## I. 서론

가와사끼병은 Kawasaki(Kawasaki, 1967)에 의하여 처음 기술된 이후 임상적인 양태와 자연 경과에 대하여는 잘 알려져 있으나 아직까지 그 원인과 병리생태에 관하여는 밝혀져 있지 않다. 의학의 발전에 따른 항생제의 개발 그리고 생활수준의 향상과 보건 교육의 효과 등에 의하여 감염성 질환이 많이 조절되면서 류마티스 심장병이 현저하게 줄어든 근자에 있어서 가와사끼병은 후천성 심장병의 중요한 원인으로 대두되고 있는 실정이다. 이에 근자에 들어 가와사끼병의 원인 및 병태 생리에 접근하려는 많은 노력이 있어왔다. 특히 가와사끼병이 면역성 질환으로 생각되는 것은 가와사끼병 환자의 혈중에서 T 세포 및 B 세포의 다양한 변화가 일어나기 때문이며, 염증성 싸이토카인인 TNF- $\alpha$ 와 IL-6 등이 증가하는 것으로 보아 염증성 질환으로 생각된다. 그 중에서도 TNF- $\alpha$ 의 증가는 염증 전구 물질인 interleukin-15(IL-15)의 증가와 연관이 있을 것으로 생각되어 본 연구에서는 가와사끼병에서 IL-15의 수치를 측정해 보고자 하였다.

IL-15은 활성화된 단핵구와 섬유세포를 포함하여 정상 근육 세포와 신장 세포 등이 생성하는 14-15kD의 최근 발견된 싸이토카인이다(Bamford 등, 1994; Grabstein 등, 1994 ; Tagaya 등, 1996). IL-15는 IL-2와

많은 생물학적 성상을 공유하고 있으며(Fox, 1997), IL-15이 결합 및 신호전달을 하기 위해서는 IL-2 receptor(IL-2R)의  $\beta$  와  $\gamma$  chain을 필요로 한다(Pitzalis 등, 1988). IL-15는 다양한 생물학적 기능을 가지는데, T 세포를 apoptosis로부터 보호할 뿐 아니라 T 세포의 증식, chemotaxis, 세포독성을 유도하며, 중성구를 활성화시키고 골격근육계를 재배치한다(Bamford 등, 1994; Tagaya 등, 1996). IL-15은 자연살해세포(natural killer: NK 세포)의 세포독성에도 관여하고 NK 세포로부터 유도되는 싸이토카인들인 interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )와 granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor(GM-CSF)와 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )의 분비를 증가시키며(Burton 등, 1994; Carson 등, 1994; Giri 등, 1995) anti-immunoglobulin M에 의하여 활성화된 B 세포의 증식과 발달에 도움을 준다(Armitage 등, 1994). 임상적으로는 폐 유육종증(Agostini 등, 1996), 나병(Jullien 등, 1997), 궤양성 대장염(Kirman 과 Nielson, 1996)과 류마티스성 관절염(McInnes 과 Liew, 1998), 전신성 홍반성 낭창(Park 등, 1999)과 같은 몇 가지 만성 질환에서 IL-15의 표현이 증가된 것이 보고되어 IL-15이 염증성 질환과 연관성이 있음을 강력히 시사하고 있다.

본 연구에서는 이러한 염증과 관련된 싸이토카인인 IL-15을 가와사키병의 급성기와 아급성기에 측정하여 비교하여 보고, 또한 정상 대조군의 수치와도 비교하여 봄으로써 가와사키병에서 IL-15 수치에 어떤 변화가 있는지 알아보고자 하였다. 아울러 다른 염증 반응의 정도를 평가할 수 있는 지표들과 IL-15 수치를 비교 분석하여 봄으로써 IL-15이 가와사키병에서의 염증 반응의 정도를 평가하는 데에 있어 얼마나 유용한 지표로 작용할 수 있는 지에 대해서도 연구해 보고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 대상

연세대학교 의과대학 소아과에서 가와사끼병으로 진단 받은 환자(n=20)들의 면역 글로블린 투여 받기 전 급성기와 면역 글로블린 투여 후 7일째인 아급성기에 각각 말초 혈액을 채혈하였으며 비전형 가와사끼병은 연구에서 제외하였다. 정상 대조군으로 외과적 수술을 받기 위해 내원한 감염이나 면역 질환이 없는 정상 소아(n=10)들의 말초 혈액을 채혈하였다. 대상환자의 평균 연령은 환자군이  $2.1 \pm 0.7$ 세, 정상 대조군이  $2.7 \pm 0.9$ 세로 두 군간의 차이는 없었고, 성비도 남자 대 여자비가 환자군이 1.6, 정상 대조군이 1.2로 두 군간의 차이가 없었다.

### 2. 혈청 분리 및 효소결합면역측정법 (enzyme-linked immunosorbent assay)을 이용한 IL-15 및 TNF- $\alpha$ 수치의 측정

가와사끼병 환자 및 정상 대조군의 혈액을 채혈 즉시  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 원심 분리하여 혈청을 분리 후  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 냉동 보관하였다. IL-15의 효소결합면역 측정법은 ELISA kit(Endogen, Woburn, MA, U.S.A)를 이용하여 측정하였다. 방법을 간단히 요약하면, anti-IL-15 antibody를 carbonate-bicarbonate buffer(pH 9.6)에 희석하여 EIA plate에 넣고 부착시킨 후 0.05%(vol/vol) tween 20dl 함유된 인산 완충 용액 (PBST, pH 7.4)으로 세척하여 부착되지 않은 항원을 제거하고 5%(vol/vol) normal goat serum이 함유된 PBST(PBST-NGS)로 blocking 하였다. 그 후 환자 serum을 넣고 반응시킨 후 PBST로 세척하고 다시 희석한 peroxidase-conjugated anti-Fas antibody를 넣고 반응시켰다. 그 후 o-phenylenediamine- $\text{H}_2\text{O}_2$  기질용액을 넣고 반응시킨 후 2.5N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 로 반응을 정지시킨 후 흡광도를 측정하였

다. TNF- $\alpha$ 의 수치도 ELISA kit(Endogen, Woburn, MA, U.S.A)를 이용하여 측정하였다.

### 3. ESR과 C-reactive protein의 측정

대상 환자들의 급성기에 acute phase reactant인 ESR과 C-reactive protein을 측정하여 IL-15 수치와의 연관성을 살펴보았다. C-reactive protein은 TDx(Abbott Inc., North Chicago, IL, U.S.A)기기를 이용하여 fluorescence polarization immunoassay(FPIA) 방법으로 측정하였다. 가와 사기병 환자의 혈청 50 $\mu$ l를 700 $\mu$ l의 희석용 완충액에 섞고, 여기에 0.1% sodium azide로 보관된 pretreatment solution 25 $\mu$ l를 섞고, sheep의 C-reactive protein anti-serum 25 $\mu$ l를 넣었다. 여기에 0.01% c-reactive proteinfluorescein tracer 25 $\mu$ l를 섞은 뒤 3분간 상온에서 방치하고 General Electric EFM 50-W tungsten/halogen projector lamp로 빛을 통과시켜 분광되는 정도로 이미 농도가 특정된 표준곡선을 통해 혈청 C-reactive protein 수치를 구하였다. ESR은 Westergren Method를 이용하여 측정하였는데, 환자의 전혈 4ml를 sodium citrate 1ml와 섞어서 Westergren 피펫의 0 지점까지 채우고 상온에서 수직으로 60분간 세워둔 후, 0 지점에서 적혈구층의 꼭대기까지의 거리를 milimeter로 재어 ESR 값으로 정하였다.

### 4. 통계방법

IL-15과 TNF- $\alpha$ 의 급성기 및 아급성기의 수치 비교는 paired t-test를 사용하였고, 급성기 환자군과 정상 대조군 간의 비교는 Wilcoxon rank sum test를 이용하였다. 급성기 IL-15 수치와 TNF- $\alpha$ , ESR, C-reactive protein 각각과의 상관관계는 Spearman's rank correlation test를 이용하였다. p-value가 0.05이하인 경우 의미 있는 것으로 간주하였다.

### III. 결과

#### 1. 가와사키병 급성기와 아급성기, 정상 대조군간의 혈청 IL-15 수치의 비교

혈청 IL-15의 수치는 환자군의 급성기가 평균  $11.5 \pm 5.8 \text{pg/ml}$ 이고 아급성기가 평균  $1.3 \pm 0.9 \text{pg/ml}$ 로 급성기 환자의 IL-15 수치는 아급성기 환자의 수치보다 증가되어 있었다( $p < 0.01$ )(Fig. 1, 2). 정상 대조군의 혈청 IL-15 수치는  $0.9 \pm 1.0 \text{pg/ml}$ 로 환자군의 급성기 IL-15 수치보다 낮았으며( $p < 0.01$ ), 환자군의 아급성기 때에 측정된 IL-15 수치와는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1).

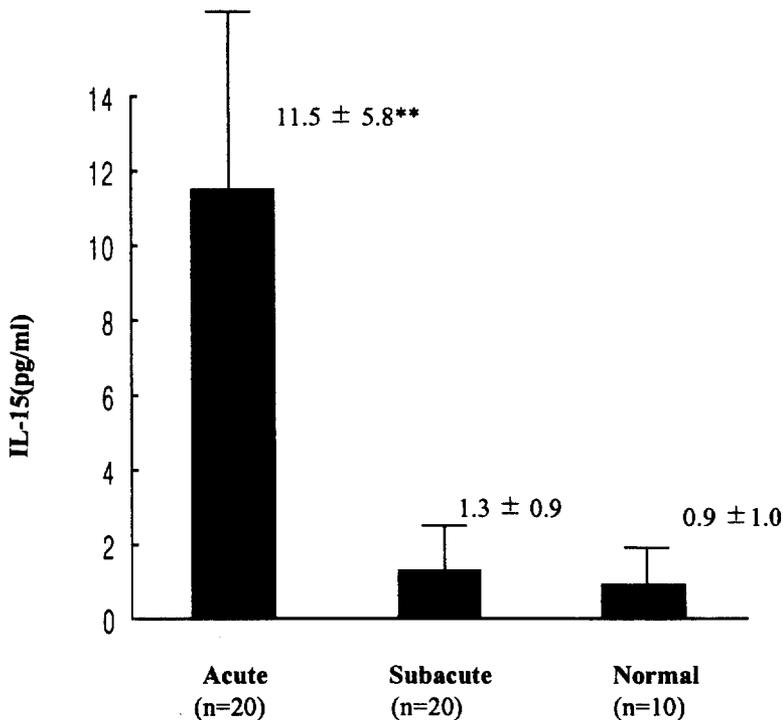


Fig 1 . Serum levels of IL-15 in the patients with Kawasaki disease. The levels of IL-15 were measured by ELISA in the patients with acute, subacute stage of Kawasaki disease and normal controls.

\*\*  $p < 0.01$  compared to subacute stage and normal controls

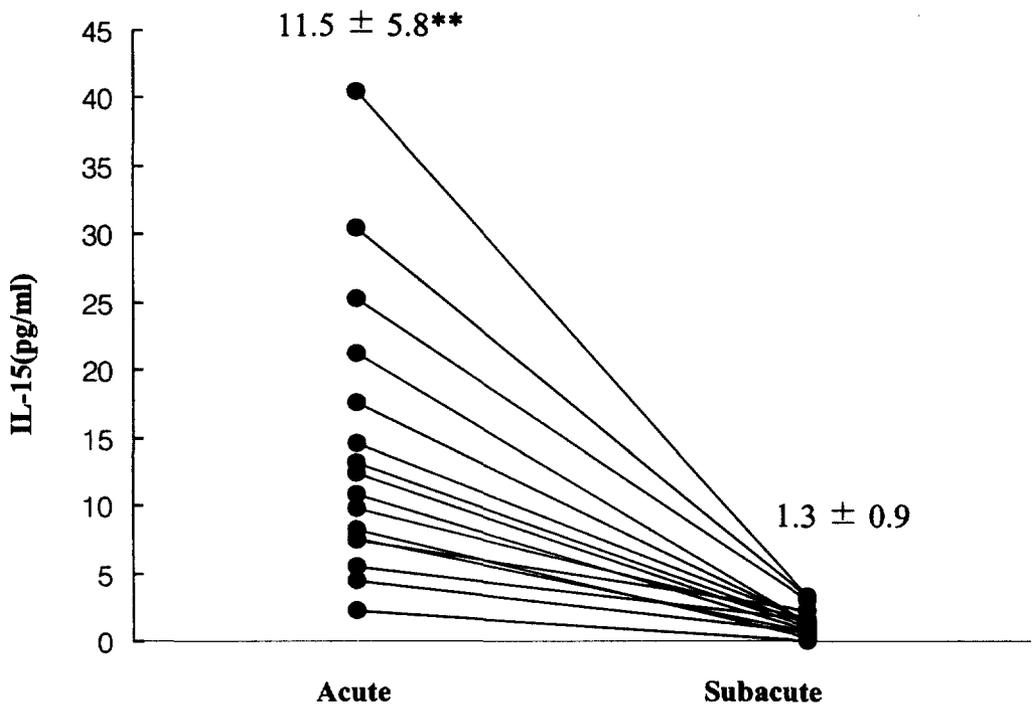


Fig. 2. Serum levels of IL-15 in serial samples from Kawasaki patients. The levels of IL-15 were measured by ELISA in serial samples obtained from patients during acute stage of Kawasaki disease and subsequently during subacute stage of their illness. **\*\***  $p < 0.01$  compared to subacute stage

## 2. 가와사키병 급성기와 아급성기, 정상 대조군간의 혈청 TNF- $\alpha$ 수치의 비교

환자군에서 TNF- $\alpha$ 의 수치는 급성기가 평균  $24.1 \pm 9.4$ pg/ml이고 아급성기가  $11.8 \pm 5.8$ pg/ml, 정상 대조군이  $10.4 \pm 4.9$ pg/ml로 급성기 수치가 아급성기와 정상 대조군 수치보다 유의하게 증가되어 있었다( $p < 0.01$ )(Fig. 3).

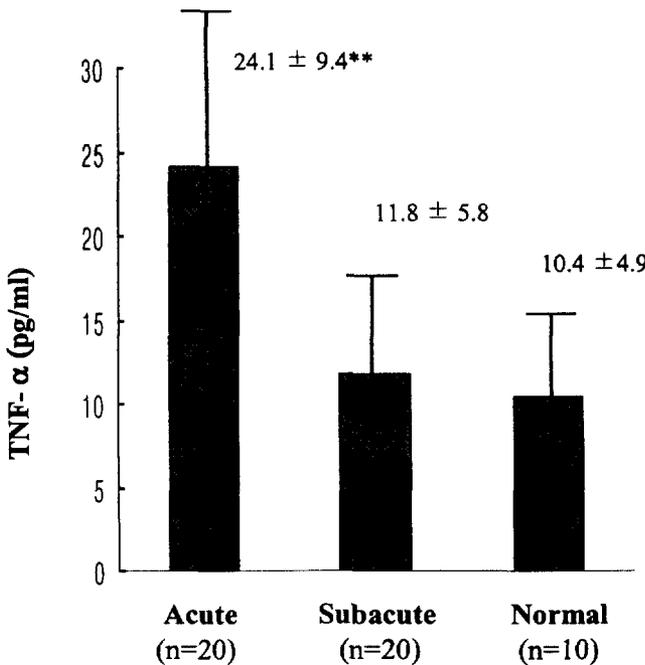


Fig 3 . Serum levels of TNF-  $\alpha$  in Kawasaki patients. The levels of TNF-  $\alpha$  were measured by ELISA in the patients with acute and subacute stage of Kawasaki disease and normal controls.

\*\*  $p < 0.01$  compared to subacute stage and normal controls

### 3. IL-15 수치와 TNF- $\alpha$ 수치의 상관관계

환자군에서 급성기에 측정된 혈청 IL-15 수치와 TNF- $\alpha$  수치는 상호 유의한 양의 상관관계를 보여 TNF- $\alpha$ 의 수치가 높은 환자에서는 IL-15의 수치도 높았다( $p < 0.01$ ,  $R = 0.66$ )(Fig. 4).

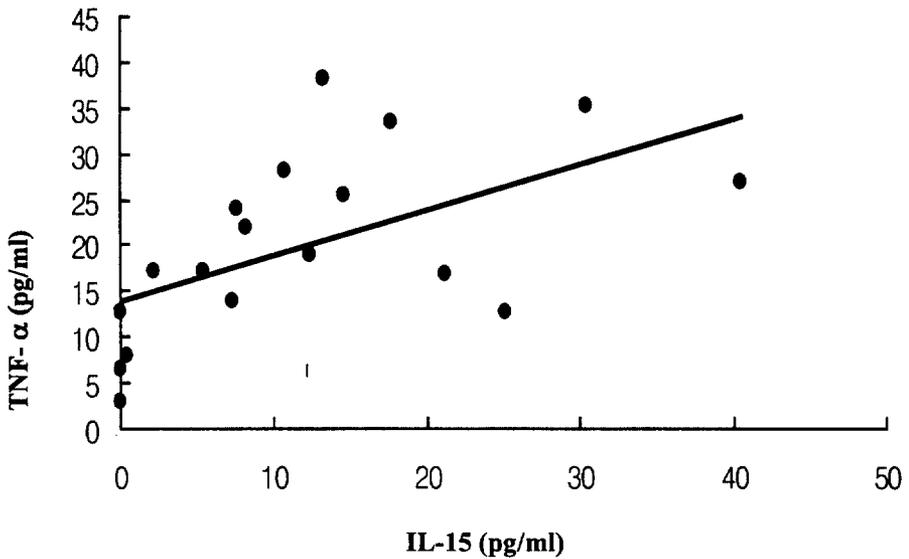


Fig. 4 . Correlation between IL-15 and TNF-  $\alpha$  levels in Kawasaki patients. The levels of IL-15 and TNF-  $\alpha$  were measured by ELISA in the sera of patients with acute stage of Kawasaki disease. ( $p < 0.01$ ,  $R = 0.66$ )

#### 4. IL-15 수치와 C-reactive protein 수치의 상관관계

환자군에서 급성기에 측정된 혈청 IL-15 수치와 C-reactive protein 수치는 상호 연관성이 없었다( $p>0.05$ )(Fig. 5).

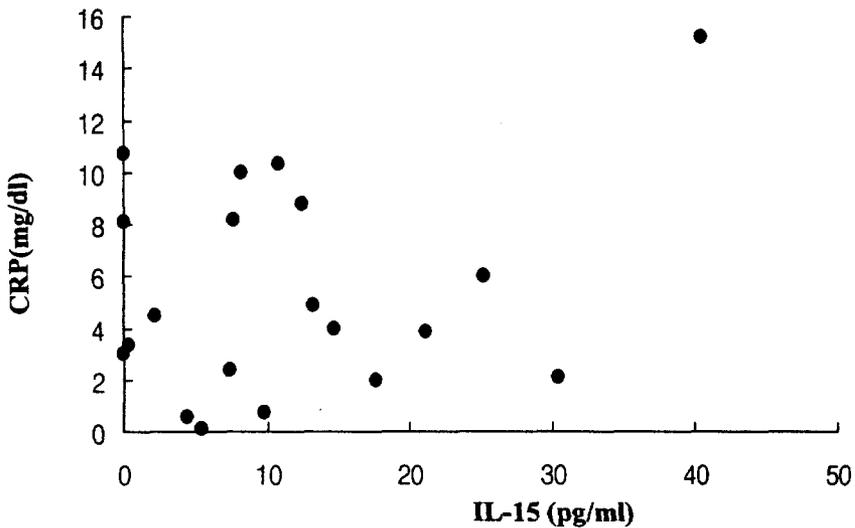


Fig. 5 . Correlation between C-reactive protein and serum IL-15 levels in acute stage of Kawasaki disease. The serum levels of C-reactive protein were measured by FPIA and IL-15 levels were measured by ELISA in the patients with acute stage of Kawasaki disease. ( $p>0.05$ )

## 5. IL-15 수치와 ESR 수치의 상관관계

환자군에서 급성기에 측정된 IL-15 수치와 ESR 수치는 상호 연관성이 없었다( $p>0.05$ )(Fig. 6).

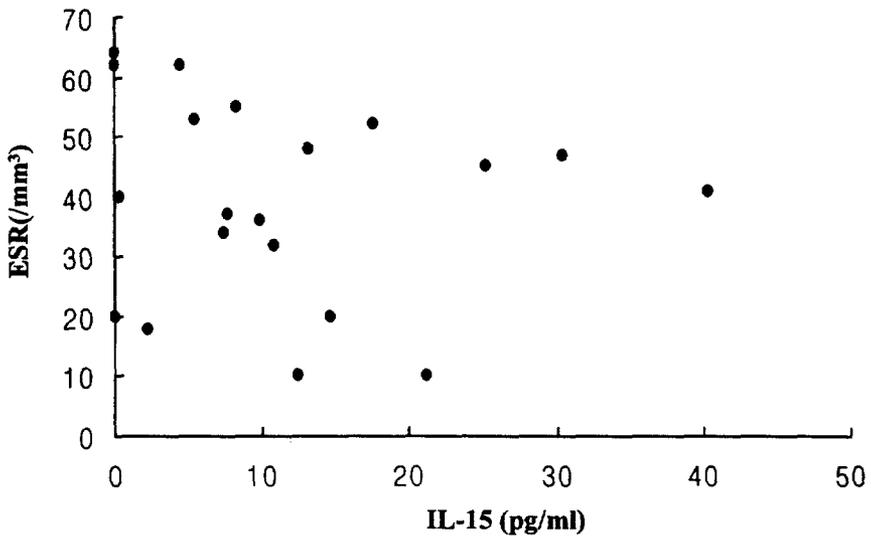


Fig. 6. Correlation between ESR and serum IL-15 levels in acute stage of Kawasaki disease. ESR levels were measured by Westergren method and serum levels of IL-15 were measured by ELISA in the patients with acute stage of Kawasaki disease. ( $p>0.05$ )

#### IV. 고찰

가와사끼병은 고열, 경부림프선염, 구내염, 결막염, 피부발진등의 증상을 나타내며, 병리학적으로는 전신적인 혈관염의 양상을 보이는 질환이다. 이 질환은 특히 5세 미만의 소아에서 호발하며, 일반적으로 예후가 좋은 질환이지만 합병증으로 관상동맥에 혈액 응고성 혈관 폐색이나 확장 또는 동맥류를 일으켜 사망을 초래할 수도 있고, 계속해서 지속되어 후천성 심장병의 중요한 원인의 하나로 대두되고 있다. 1967년 일본의사인 Kawasaki(Kawasaki, 1967)에 의하여 처음 기술되었고, 이 질환은 일본 뿐 아니라 우리나라에서도 호발하여, 우리나라에서 1990년 종합병원을 대상으로 조사한 결과 총 819명의 환자가 발생하여 유병율은 6.8/100,000 이었고 5세이하가 93.2%를 차지하고 합병증으로 관상동맥염이 19.0%에서 발생하였다고 보고하고 있다(최 건우 등, 1991). 이 질환의 임상양상에 관해서는 잘 알려진 반면, 수많은 연구에도 불구하고 원인과 발병 기전에 관하여는 뚜렷이 밝혀져 있지 않은 실정이다. 다만, 특징적인 임상 소견에 의한 6개 항목의 진단 기준을 설정하고(Morrens 와 Nihias, 1978) 진단 근거로 삼고 있다. 그동안 많은 연구자들이 가와사끼병의 임상적, 역학적, 면역학적, 병리학적 중요한 특성들을 파악하고 가능한 발병기전에 관하여 설명하고 있다. 가와사끼병은 동양인에 호발하는 것으로 알려져 있고, 발병 연령층은 6개월 이상 5세 미만의 영유아에서 호발하며, 지역적으로나 시기적으로 유행양상을 띄며 특별한 치료를 하지 않아도 저절로 회복되는 것으로 보아 감염이 원인으로 의심되고도 있지만 아직까지 원인이 되는 병원체는 발견되지 못하고 있다.

일부의 가와사끼병 환자에서 TSST-1을 생산하는 포도상구균이 배양되어 *Streptococcus*, TSST-1 secreting *Staphylococcus aureus*등이 원인이

라고 주장하는 보고도 있다(Leung 등, 1993). 최근에는 V $\beta$ 2 및 V $\beta$ 8 family 로 구성된 T 세포 수용체(T cell receptor; TCR)를 가진 T 세포가 가와사끼병 환자의 혈액에서 증가하여 superantigen이 관련되었음을 시사하였고(Abe 등, 1992), 또한 가와사끼병 환자에서 기존의 BCG 접종 부위에 발적이 생기는 것이 관찰되고 회복기 혈청에서 BCG항원 물질의 하나인 heat shock protein 65(HSP 65)에 대한 항체가 높다고 보고되어(Yokota, 1991; 노 건웅 등, 1994) HSP65에 대한 과민반응으로 생각되어지기도 한다.

가와사끼병에서는 여러 면역학적 소견들이 관찰되어지는데 초기에는 T 세포, B 세포, 단핵구들의 변화가 관찰되고 혈액내 IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10 등이 증가되어지는 것으로 보고되고 있다(Leung 등, 1986; Kim, 1992; Kim 등, 1996). B 세포에 관하여는 다클론성 IgM, IgG 항체가 현저히 증가되어 있음이 보고되었고(Barron 등, 1988) 자가항체로는 혈관 내피세포에 대한 항체(Leung 등, 1989), 항호중구 세포질 항체 (Guzman 등, 1994), 항 thrombon III 항체(Kobayash 등, 1992) 등이 증가되어 있어서 이 질환은 자가면역성 질환의 일종으로 생각되어지기도 한다.

가와사끼병의 급성기에 T 세포의 감소를 관찰할 수 있는데, T 세포 중에서도 특히 CD8+ T 세포가 현저히 감소되며 반대로 CD4+ DR+ T 세포수는 증가한다고 하였다. 김 등은 이 질환에서 혈액내 IL-2과 함께 가용성 IL-2 수용체가 증가된다고 보고하였는데 이는 가와사끼병시 T 세포의 활성화를 강력히 시사하고 있다(김금전과 김동수, 1992).

IL-15는 강력한 염증 전구 물질의 성향을 가지는데 이는 특히 TNF- $\alpha$ 의 유도에 관여하기 때문이다. IL-15의 생물학적 특성을 살펴보면 IL-15은 활성화된 단핵구와 섬유세포뿐 아니라 골격계 근육, 신장 세포를 포함 한 정상세포가 풍부히 생성하는 14-15kD의 최근 발견된 싸이토카인이다(Grabestein 등, 1994). IL-2 receptor(IL-2R)의  $\beta$ -chain과  $\gamma$ -chain을 공유

하며 IL-15R에 고유한  $\alpha$ -chain을 가지고 있다. IL-2Ra가 활성화된 T 세포에만 존재하는 대신 IL-15Ra mRNA 는 활성화된 T 세포 뿐 아닌 다른 많은 세포에서도 발견된다(Tagaya 등, 1996). IL-15은 활성화된 CD4+와 CD8+ T 세포의 증식을 유도하며 세포독성을 증가시키고 T 세포 성장요인으로 작용함에 따라 Th<sub>1</sub>과 Th<sub>2</sub>의 polarization을 유지시키고 T 세포 chemokine으로 작용하면서(Wilkinson 과 Liew, 1995), 유착 분자들의 재배치를 유도하여 염증이 있는 곳에서 세포간 상호 작용에 관여한다(Nieto 등, 1996).

IL-15은 CD40 ligand나 immobilized anti IgM에 결합시 B 세포의 증식과 immunoglobulin의 합성을 도와주며, 최근에는 IL-15이 중성구를 활성화시키고, 근육골격계를 재배치하여 apoptosis로부터 보호하는 역할이 밝혀졌고 비만세포의 증식에도 관여한다고 연구되었다(Girard 등, 1996). 또한 NK 세포의 활성화에도 관여하는 것으로 알려졌고 최근에는 T 세포의 흉선 내 발달과정에서의 역할이 연구되었다(Giri 등, 1995).

임상 질환에서 만성 염증성 질환을 가진 몇 질환에서 IL-15 수치가 증가한다고 보고되었다. 염증성 대장 질환에서 질환이 활동성일 때 IL-15의 표현이 증가되고 병의 경과가 좋아지면서 감소되며(Kirman 과 Nielsen, 1996), 류마티스성 관절염에서는 synovium에서 생산된 IL-15이 synovium의 T 세포를 활성화시키고 TNF- $\alpha$ 를 유도함으로써 염증반응을 더 강화시키는 것으로 밝혀졌다(McInnes 과 Liew, 1998). 최근 연구에서는 전신성 홍반성 낭창 환자에서도 IL-15 수치가 증가됨이 보고되어 염증성 질환들에서 IL-15의 역할을 규명해주고 있다(Park 등, 1999).

가와사키병에서의 면역학적인 연구는 계속 흥미의 대상이 되어 왔고 아직까지도 명확히 그 기전이 밝혀지지 않았는데 본 연구에서는 가와사키 병에서 최근 발견된 염증 전구 물질인 IL-15 수치의 변화를 살펴보고자

하였으며, 또한 IL-15이 가와사끼병에서의 염증 반응의 정도를 평가하는데 있어 얼마나 유용한지도 알아보고자 하였다.

가와사끼병에서 급성기와 아급성기 및 정상 대조군에서의 IL-15 수치를 비교해 본 결과 IL-15 수치가 가와사끼병 급성기에서 아급성기 및 정상 대조군보다 유의하게 증가되어 있음을 알 수 있었다. 지금까지 연구되어 온 가와사끼병에서의 면역학적 변화를 살펴볼 때 T 세포의 활성화나 B 세포의 증식발달 등도 이러한 IL-15의 증가와 관련이 있을 것으로 사료된다.

염증 전구 물질인 IL-15의 증가가 가와사끼병에서 다른 여러 염증에 관여하는 물질들, 특히 TNF- $\alpha$ 를 증가시켜 염증 반응을 일으킬 것으로 생각되어 저자들은 다음 단계로 IL-15 증가의 정도와 TNF- $\alpha$  수치의 증가 정도가 서로 상관성이 있는가를 알아보고자 급성기의 TNF- $\alpha$  수치를 측정하여 IL-15 수치와 비교 분석해 보았다. 그 결과 IL-15 수치와 TNF- $\alpha$  수치는 상호 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다. 즉 IL-15의 수치가 높을수록 TNF- $\alpha$ 의 수치도 그에 비례하여 증가함을 알 수 있었다. 이러한 결과를 볼 때 가와사끼병 급성기에 염증 전구 물질인 IL-15이 증가되고, 이러한 증가가 TNF- $\alpha$ 의 증가를 유도하여 염증반응이 진행됨을 추정할 수 있었다. 가와사끼병에서 TNF- $\alpha$ 의 증가는 이미 증명되었으나 본 연구에서는 IL-15 수치와의 연관성을 증명함으로써 TNF- $\alpha$ 의 증가는 IL-15의 증가와 밀접한 관련성이 있음을 제시하였다.

저자들은 TNF- $\alpha$  외에 다른 염증 지표인 C-reactive protein과 ESR을 측정하여 IL-15이 가와사끼병에서 염증반응의 정도를 평가하는 데에 있어 유용한 지표로 사용되어 질 수 있는지를 알아보고자 하였다. 그러나 기대와는 달리 IL-15 수치의 증가 정도와 이 두 염증의 정도를 평가하는 지표와는 유의한 상관관계가 없었다. Acute phase reactant는 TNF- $\alpha$ 나

IL-6 등 여러 염증에 관여하는 사이토카인들의 영향을 받게되는데 특히 IL-6가 더 acute phase reactant와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Herrmann 등, 1994). 그러한 이유로 본 연구결과에서는 IL-15 수치와 이들 두 지표간에 상관관계가 없는 것으로 관찰되는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 IL-15을 염증 반응을 나타내는 척도가 될 수 있는지를 조사하기 위하여 TNF- $\alpha$ , C-reactive protein 그리고 ESR과 비교분석 하였으나 이들 지표 외에도 가와사끼병에서 염증 반응의 정도를 평가할 수 있는 지표가 될 수 있는 것으로는 여러 가지 임상 증상이나 경과, 검사 결과, 그리고 이 질환시 변화되는 여러 면역학적 물질들이 있다. 그 중에서도 특히 가와사끼병에서 중요한 염증반응의 근거가 될 수 있는 관상동맥 혈관염의 발생유무에 있어 IL-15의 역할을 밝혀내는 것이 임상적으로나 면역학적으로나 중요하다. 하지만, 본 연구대상 환자 20명중 연구기간 동안 관상동맥 혈관염이 발생한 경우가 1례밖에 없었으므로, IL-15 수치와 관상동맥 혈관염의 유무를 비교하기에는 통계학적으로 불가능하였다. 다음 연구에서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 하여 심혈관계 합병증과 IL-15 수치를 비교함으로써 IL-15의 가와사끼병에서의 병리학적 역할을 규명할 수 있도록 하여야 할 것이다.

앞으로 더 연구해야 할 과제로는 혈청 IL-15 수치뿐 아니라 말초혈액단핵구에서 IL-15 mRNA의 발현을 조사하여 더 정확하게 이 질환에서 IL-15의 역할을 살펴봐야 할 것이고, IL-15이 이 질환의 경과에 있어서는 어떻게 작용하는지에 대한 연구와 가와사끼병에서 지금까지 밝혀진 다른 여러 면역학적 변화와 IL-15가 어떠한 관계가 있는지에 관한 연구가 진행되어야 할 것이다.

## V. 결론

가와사키병에서 염증 전구 물질인 IL-15은 급성기에 증가하였다가 아급성기에 감소하며, IL-15과 TNF- $\alpha$ 의 수치가 유의한 상관관계를 나타내어 IL-15이 증가할수록 TNF- $\alpha$  수치도 증가함을 알 수 있었다. 하지만 IL-15 수치와 acute phase reactant 인 C-reactive protein과 ESR과는 서로 유의한 상관관계가 없었으므로 IL-15 수치가 가와사키병의 염증반응 정도를 평가하는 유효한 지표는 되지 못함을 알 수 있었다.

## 참고문헌

김금전, 김동수 : Kawasaki병에서 가용성 Interleukin-2 수용체에 관한 연구. 소아과 35:1657-1666, 1992

노건웅, 김동수, 이기영 : 가와사키 환자에서 HSP65에 대한 항체의 검출. 알레르기 14:48-57, 1994

최건우, 김학기, 이익준, 이병철, 이경수, 이두봉 : Kawasaki병의 역학적 조사. 광문출판사, 제 41차 대한 소아과학회 추계학술대회 초록집, 1991, p286, 1991

Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, Leung DYM : Selective expansion of T cell expressing TCR variable regions V $\beta$  2 and V $\beta$ 8 in Kawasaki disease. Proc Natl Acad Sci USA 89:4066-4070, 1992

Agostini C, Trentin L, Facco M, Sancetta R, Cerutti A, Tassinari C, Cimarosto L, Adami F, Cipriani A, Zambello R, Semenzato G: Role of IL-15, IL-2 and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. J Immunol 157:910-918, 1996

Armitage RJ, Macduff BM, Eisenman J, Paxton R, Grabstein KH: IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation. J Immunol 154:483-490, 1994

Bamford RN, Grant AJ, Burton JD, Peters C, Kurys G, Goldman CK, Brennan J, Roessler E, Waldmann TA: The interleukin (IL) 2 receptor beta chain is shared by IL-2 and a cytokine, provisionally designated IL-T, that stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 91:4940-4944, 1994

Barron K, DeCunto C, Montavo J, Orson F, Lewis K : Abnormalities of immunoregulation in Kawasaki syndrome. J Rheumatol 15:1243-1249, 1988

Burton JD, Bamford RN, Peters C, Grant AJ, Kurys G, Goldman CK, Brennan J, Roessler E, Waldmann TA: A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 91:4935-4939, 1994

Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, Linett ML, Ahdieh M, Paxton R, Anderson D, Eisenmann J, Grabstein K, Caligiuri MA: Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. J Exp Med 180:1395-1403, 1994

Fox DA: The role of T cells in the immunopathogenesis fo rheumatoid arthritis; new perspectives. Arthritis Rheum 40:598-609,

1997

Girard D, Paquet ME, Paquin R, Beaulieu AD: Differential effects of interleukin-15 (IL-15) and IL-2 on human neutrophils: modulation of phagocytosis, cytoskeleton rearrangement, gene expression, and apoptosis by IL-15. *Blood* 88:3176-3184, 1996

Giri JG, Kumaki S, Ahdieh M, Friend DJ, Loomis A, Shanebeck K, DuBose R, Cosman D, Park LS, Anderson DM: Identification and cloning of a novel IL-15 binding protein that is structurally related to the alpha chain of the IL-2 receptor. *EMBO J* 14:3654-3663, 1995

Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, Rauch C, Srinivasan S, Fung V, Beers C, Richardson J, Schoenborn MA, Ahdieh M: Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science* 264:965-968, 1994

Guzman J, Fung M, Petty RE: Diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic and anti-endothelial cell antibodies in early Kawasaki disease. *J Pediatr* 124:917-920, 1994

Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, Lagrange PH: TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values. *Infection* 22:309-15, 1994

Jullien D, Seiling PA, Uyemura K, Mar ND, Rea TH, Modlin RL: L-15, an immunomodulator of T cell responses in intracellular infection. *J Immunol* 158:800-806, 1997

Kawasaki T : Acute febrile mucocutaneous syndrom with lymphoid involvement with specific desquamation fo the fingers and toes in children : Clinical observations of 50 cases. *Jpn J Allergy* 16:178-222, 1967

Kim DS : Serum IL-6 in Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 32:183-188, 1992

Kim DS, Lee HK, Noh GW, Lee SI, Lee KY : Increased serum interleukin 10 level in Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 37:125-130, 1996

Kirman I, Nielsen OH: ncreased numbers of interleukin-15-expressing cells in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 91:1789-1794, 1996

Kobayashi S, Wada N, Kubo M : Antibodies to native type III collagen in the serum of patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 151:183-187, 1992

Leung DYM, Cotran RS, Kurt-Jones E, Burns JXC, Newberger JW, Pober JS : Endothelial cell activation in early Kawasaki disease. *Lancet* 2:1298-1302, 1989

Leung DYM, Kurt-Jones E, Newberger J : Two monokines, IL-1 and TNF render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp Med* 164:1958-1972, 1986

Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schielvert PM: Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 32:1385-1388, 1993

McInnes IB, Liew FY: Interleukin 15; a proinflammatory role in rheumatoid arthritis synovitis. *Immunol Today* 19:75-79, 1998

Morrens DM, Nihias AJ: Kawasaki disease : A new pediatric enigma. *Hosp Pract* 13:109-120, 1978

Nieto M, Del Pozo MA, Sanchez-Madrid F: Interleukin-15 induces adhesion receptor redistribution in T lymphocytes. *Eur J Immunol* 26:1302-1307, 1996

Park YB, Kim DS, Lee WK, Suh CH, Lee SK: Elevated serum interleukin-15 levels in systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 40:343-348, 1999

Pitzalis C, Kingsley GH, Haskard D, Panayi GS: The preferential accumulation of helper-inducer T lymphocytes in inflammatory

lesions; evidence for regulation by selective endothelial and homotypic adhesion. *Eur J Immunol* 21:1397-1404, 1988

Tagaya Y, Bamford RN, DeFilippis AP, Waldmann TA: IL-15: a pleiotropic cytokine with diverse receptor/signaling pathways whose expression is controlled at multiple levels. *Immunity* 4:329-336, 1996

Wilkinson PC, Liew FY: Chemoattraction of human blood T lymphocytes by interleukin-15. *J Exp Med* 181:1255-1259, 1995

Yokota S : Heat shock protein as a predisposing and immunopotentiating factor in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 33:756-764, 1991

## **Abstract**

### **Elevated serum interleukin-15 levels in Kawasaki disease**

Hyun Young Kim

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University.*

(Directed by Professor Ki Young Lee)

Interleukin 15 (IL-15) is a novel cytokine that induces T cell proliferation, B cell maturation, natural killer (NK) cell cytotoxicity, and could play a pivotal role in inflammatory disease pathogenesis, acting upstream of TNF- $\alpha$ . Kawasaki disease(KD) is an inflammatory disease which increases serum levels of inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6. We designed this study to examine the serum levels of proinflammatory cytokine IL-15 in KD and to evaluate the role of IL-15 in estimating the severity of inflammation of KD.

Twenty patients with KD and 10 healthy children were enrolled in this study. Serum levels of IL-15 and TNF- $\alpha$  were measured at acute and subacute stage of KD and normal controls by using ELISA, and acute phase reactants such as ESR and C-reactive protein were measured only in acute stage of the disease.

There was a significant increase in serum levels of IL-15 measured at

acute stage of KD ( $11.4 \pm 5.8 \text{pg/ml}$ ) compared with those of subacute stage ( $1.3 \pm 0.9 \text{pg/ml}$ ) ( $p < 0.01$ ) and normal controls ( $0.9 \pm 1.0 \text{pg/ml}$ ) ( $p < 0.01$ ). The increase of IL-15 was correlated with the increase of TNF- $\alpha$  ( $p < 0.01$ ), however it was not correlated with the levels of ESR and C-reactive protein.

IL-15 was increased at the acute stage of KD and the increase of IL-15 was correlated with TNF- $\alpha$ . However it may not be indicated as an useful marker to estimate the severity of inflammation in KD.

---

**Key Words;** Kawasaki disease, interleukin-15, TNF- $\alpha$