

Review



가와사키병과 레닌-안지오텐신 시스템의 관련성

유정진*

울산대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Overview of an Association of Renin-Angiotensin System with Kawasaki Disease

Jeong Jin Yu*

Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Received: Jun 1, 2023
Revised: Jul 1, 2023
Accepted: Jul 14, 2023

***Corresponding author**
Jeong Jin Yu
Division of Pediatric Cardiology,
Department of Pediatrics, Asan Medical
Center Children's Hospital, University
of Ulsan College of Medicine,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul, Korea
Tel: +82-2-3010-3924
Fax: +82-2-473-3725
E-mail: jjyu@amc.seoul.kr

Copyright © 2023 Korean Society of
Kawasaki Disease. This is an Open
Access article distributed under the
terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted
non-commercial use, distribution, and
reproduction in any medium, provided
the original work is properly cited.

ORCID
Jeong Jin Yu
<https://orcid.org/0000-0003-1601-3685>

Conflict of Interest
No potential conflict of interest relevant
to this article was reported.

Funding
No funding source relevant to this
article was reported.

Acknowledgements
Not applicable.

Authors' Contributions
The article is prepared by a single
author.

Abstract

The renin-angiotensin system plays a crucial role in maintaining homeostasis of the cardiovascular system, and there have been studies on its relevance to the onset of Kawasaki disease and coronary artery complications. However, there is still a lack of sufficient and consistent research data regarding the diagnosis and prognostication of Kawasaki disease using the genetic/serologic biomarkers associated with this system. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers as therapeutic agents also lacks substantial experimental and clinical evidence. According to the JCS/JSCS guideline, in the case of patients with coronary artery aneurysms, the use of these medications in combination with other conventional treatments could be considered with the consent of the patient/guardians.

Keywords: Kawasaki Disease; Renin-Angiotensin System; Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; Angiotensin Receptor Antagonists

서론

가와사키병은 산업화된 국가의 소아청소년에서 가장 빈도가 높은 후천성 심장 질환이다[1]. 그 발병 원인은 아직 알려져 있지 않다. 질환의 주후유증이 관상동맥 병변임은 잘 알려져 있다. 급성기에 면역 글로불린을 투여하는 것이 전세계적으로 인정된 치료 방법으로서, 관상동맥 합병증 발생을 효과적으로 예방할 수 있다[2,3]. 그러나, 면역 글로불린의 사용이 일반화된 근래에 있어서도 관상동맥류의 빈도는 2% 내외로 보고되고 있다[4,5].

레닌-안지오텐신 시스템(Fig. 1)은 혈압 조절과 심장혈관계의 항상성 유지에 있어서 매우 중요한 인자이다[6]. 안지오텐신II가 안지오텐신II 수용체에 결합한 결과, 혈관 평활근 세포의 비대, 세포 외 결체조직의 증식, 산화물의 축적, 세포결합분자/증식인자/사이토카인/케모카인 등의 분비가 촉진될 수 있다[7]. 가와사키병의 장기 관찰 시의 혈관 내피 증식에 따른 관상동맥류의 협착이 이러한 레닌-안지오텐신 시스템의 활성화의 결과일 것으로 추측되고 있기도 하다[8]. 장기 관찰 시의 협착 이외에도 가와사키병의 발병 자체 혹은 관상동맥류의 발생에서의 레닌-안지오텐신 시스템의 연관성이 지속적으로 소수의 연구자들에 의해 발표되어져 왔다. 본 논문은 이러한 근래의 연구 발표들

Ethics Approval
Not applicable.

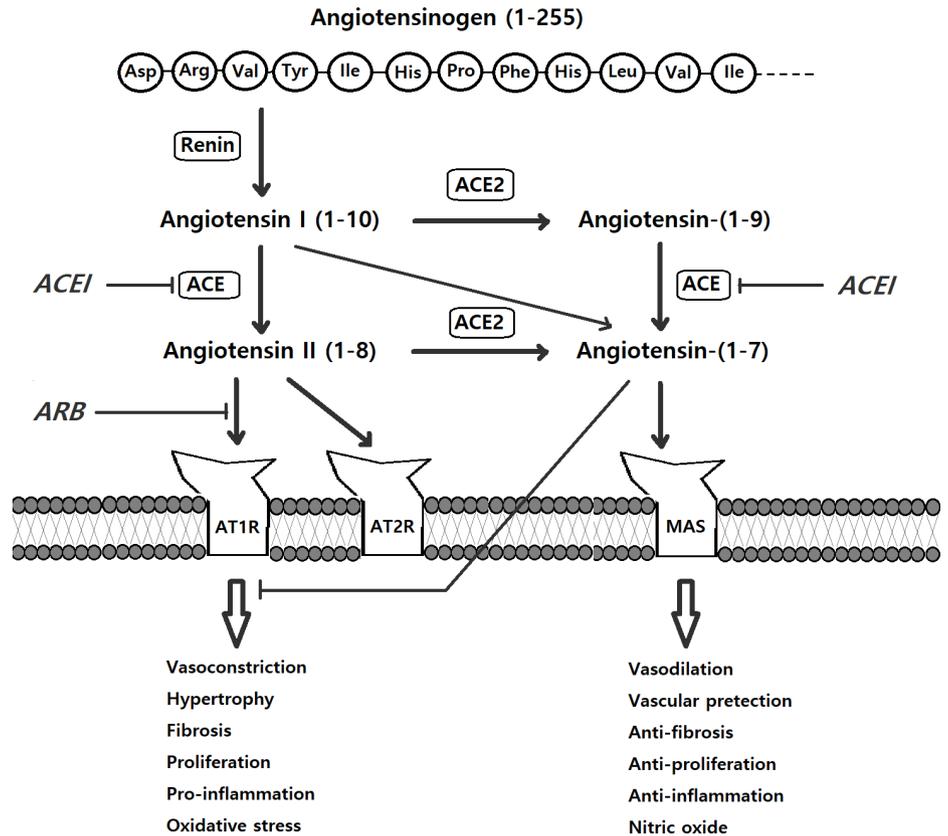


Fig. 1. The renin-angiotensin system. ACE: angiotensin-converting enzyme; ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; AT1R: angiotensin type 1 receptor; AT2R: angiotensin type 2 receptor; MAS: G-coupled protein receptor of angiotensin-(1-7).

을 취합 정리하여, 안지오텐신 전환 효소 억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제를 임상에서 활용하는 것의 근거를 알아보려고 하였다.

본론

1. 안지오텐신 전환 효소 및 안지오텐시노겐 유전자 다형성

레닌-안지오텐신 시스템에서의 유전자 다형성이 성인의 심혈관 질환에서 위험인자로 연구되어진 성과를 참고하여[9-11], 가와사키병 환자들을 대상으로 레닌-안지오텐신 시스템에서의 유전자 다형성이 발병 자체 혹은 관상동맥 합병증의 발병에 의미 있는 위험인자인지에 대한 연구들이 있어 왔다[12-16]. 안지오텐신 전환 효소의 유전자는 염색체 17q23 위치에 있으며 다양한 유전자 다형성이 보고되어 왔다. 인트론 16의 insertion/deletion(I/D, rs4646994) 다형성은 287 염기쌍의 Alu repetitive sequence의 존재 혹은 부재로 정의되는데, 이 다형성에 대한 연구들이 근래에 있어 왔다[12-14]. 그러나 연구들의 결과가 일관되지 않아서, Pan과 Lu가 기존의 연구들에 대한 메타 분석을 시도하였고, 다형성과 가와사키병 발병 간에 의미 있는 연관이 있는 것으로 발표한 일이 있다[15]. DI heterozygote에서 II homozygote에 비해 의미 있게 가와사키병의 발병율이 높았다는 것이 주요한 내용으로 보여지는데, D allele이 I allele에 비해 더 발병율이 높은 지와 DD homozygote 형태가 더 높은 발병율을 보이는 것의 증명에는

실패한 한계가 있다. 혈장 안지오텐신 전환 효소의 농도는 DD homozygote에서 가장 높고, II homozygote에서 가장 낮은 것이 알려져 있다[9]. 한편, Takeuchi 등은 가와사키병 환자들만으로 구성된 연구에서 II homozygote 형태가 관상동맥 합병증과 더 의미 있게 연관되었다는 보고를 한 일도 있다[17]. 안지오텐신 전환효소 I/D 다형성과 가와사키병의 연관에 대해서는, 향후 일관된 결과가 추가로 산출되어야 할 것으로 보인다.

Liu 등은 안지오텐시노겐 유전자의 두 가지 다형성(rs699A > G와 rs5050T > G)에 대한 연구에서 이들이 가와사키병의 발병에는 관련이 없으나, rs5050T > G의 경우 관상동맥류의 발생에 유의한 연관을 보였다고 보고하였다[16]. 향후 이에 대한 추가적 연구들이 필요할 것으로 보인다.

2. 안지오텐신 전환 효소2

안지오텐신 전환 효소2는 관상동맥을 포함한 혈관 전반의 내피세포, 심근, 심장섬유세포 등에서 발현되며[18], 혈관 내피세포의 기능을 보존하고 죽상동맥경화 병변을 예방하며 nitric oxide/산화 물질의 분비를 조절하여 혈관 기능을 유지하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다[19,20]. Gan 등은 49명의 환자들을 포함한 연구에서 안지오텐신 전환 효소2가 정상 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있는 것을 발표하였다[21]. 안지오텐신 전환 효소의 경우 가와사키병 발병 시 치료 전에 감소되어 있다가 면역글로불린 투여 후 회복되는 추세를 보이므로[22], 이와는 대조되는 결과이다. Gan 등은 그들의 결과에 대해 안지오텐신 전환 효소2의 상승이 가와사키병에서의 혈관 손상/염증의 주요 기전일 가능성을 제시하였다[21]. 그러나, 효소 상승의 진단적 가치와 향후 예후 예측인자로서의 가치를 좀 더 확인하려면 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

한편, coronavirus 2019(COVID-19)의 발병 원인인 severe acute respiratory syndrome-coronavirus(SARS-CoV) 혈관 침투 통로가 안지오텐신 전환 효소2인 것으로 알려져 있는데[23], COVID-19의 심각한 후유증인 소아 다기관 염증 증후군의 임상 양상이 가와사키병에서와 유사한 부분들이 있다는 점에서 흥미 있는 사실이다[24].

3. 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 안지오텐신 수용체 차단제의 가와사키병 치료 과정에의 적용

Inoue 등은 그들의 *in vitro* 실험 발표에서 안지오텐신 전환 효소 억제제를 가와사키병의 치료에 적용할 수 있을 가능성을 제시한 바 있다[25]. 그들은 captopril로 matrix metalloproteinase-9의 활성이 감소되는 것을 관찰하였는데[25], matrix metalloproteinase-9가 가와사키병 환자들의 관상동맥류의 형성에 영향을 미친다는 기존의 발표들에[26,27] 근거한 것이다. 안지오텐신 전환 효소 억제제가 matrix metalloproteinase-9를 억제하는 기전은 효소 활성 부위의 아연 chelation 에 의한 것이므로[25], 결과적으로 가와사키병에 유용한 효과를 기대함에 있어서 레닌-안지오텐신 시스템의 비활성화를 기대하는 것은 아닌 것으로 보인다.

Suganuma 등은 가와사키병 동물 모델 실험에서 losartan을 면역글로불린과 병용투여 함으로써 macrophage 침윤을 포함한 관상동맥 주변의 염증을 완화시키고, interleukin-1 β , interleukin 10, monocyte chemotactic protein-1(MCP-1) 등을 포함한 여러 사이토카인들의 농도를 낮출 수 있다는 것을 발표하였다[28]. 이는 losartan에 의한 안지오텐신 II의 활성 억제가 주요한 기전일 것으로 추론되었는데, 면역글로불린과 losartan이 서로 다른 기전에 의해 항염 효과를 보이므로 병합 투여 시 상승 작용의 효과를 낼 수도 있을 가능성을 제시하기도 하였다[28].

안지오텐신 전환 효소 억제제 및 수용체 차단제를 관상동맥류가 합병된 환자들에서 급성기 이후에 투여하는 것은 JCS/JSCS 2020 가이드라인에 제시되어 있다[8]. 이는 관상동맥류의 협착을 예방하기 위한 것인데, 이미 협착이 발생한 경우에도 베타차단제나 칼슘 채널 차단제와 마찬가지로 심근 허혈을 예방하기 위하여 사용될 수 있다는 것이다[8]. 추천의 종류는 class IIb로서 아직은 그 효용성에 대해 정립되어 있지 않고, 근거의 강도는 level C로서 전문가들의 추천 수준의 근거이다[8]. 관상동맥류 발생 수일 이내에 candesartan 0.2–0.3 mg/kg/day 투여함으로써, 혈관 내피 증식을 억제함을 통해 관상동맥 협착을 방지하였다는 한 가지 연구를 인용하고 있긴 하나 해당 연구의 문헌을 찾아볼 수는 없었다. 한편 American Heart Association 가이드라인에서는 관상동맥 병변의 상태에 따른 약제 추천에서 안지오텐신 전환 효소 억제제 및 수용체 차단제가 금기로 명시되어 있지는 않으나, 일차적으로 추천되어 있지도 않다[1]. 임신 여성에서 사용되고 있을 경우, 1st trimester 동안 기형 유발 위험 때문에 금기된다는 주의 사항이 제시되어 있다[1].

결론

레닌-안지오텐신 시스템의 혈청학적 및 유전자적 biomarkers를 통한 가와사키병의 진단이나 예후 예측을 하는 것에는, 아직 충분하고 일관된 연구자료가 없는 것으로 판단된다. 안지오텐신 전환 효소 억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제를 치료제로 사용하는 것에도 아직 실험자료나 임상 자료가 매우 빈약한 상태이다. 관상동맥류가 합병된 환자의 경우, JCS/JSCS 가이드라인에 근거하여 환자/보호자의 동의 하에 다른 약제들과 함께 병용해 볼 수는 있겠다.

References

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Jackson MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-99.
2. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;2:1055-58.
3. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-7.
4. Kim GB, Eun LY, Han JW, Kim SH, Yoon KL, Han MY, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in South Korea: a nationwide survey 2014–2017. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:1012-6.
5. Kitano N, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Naka A, Shibuta S, et al. Seasonal variation in edpidemiology of Kawasaki disease-related coronary artery abnormalities in Japan, 1999–2017. *J Epidemiol*. 2021;31:132-8.
6. van der Knaap R, Siermens C, Coebergh JW, van Duijn CM, Hofman A, Stricker BH. Renin-angiotensin system inhibitors, angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, and cancer: the Rotterdam Study. *Cancer*. 2008;112:748-57.
7. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1257-66.
8. Fukazawa R, Kovayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020

- Guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Circ J*. 2020;84:1348-407.
9. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86:1343-6.
 10. Oike Y, Hata A, Ogata Y, Numata Y, Shido K, Kondo K. Angiotensin converting enzyme as a genetic risk factor for coronary artery spasm. Implication in the pathogenesis of myocardial infarction. *J Clin Invest*. 1995;96:2975-9.
 11. Niemiec P, Zak I, Wita K. The M235T polymorphism of the AGT gene modifies the risk of coronary artery disease associated with the presence of hypercholesterolemia. *Eur J Epidemiol*. 2008;23:349-54.
 12. Wu SF, Chang JS, Peng CT. Polymorphism of angiotensin-I converting enzyme gene and Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:529-33.
 13. Fukazawa R, Sonobe T, Hamamoto K, Hamaoka K, Sakata K, Asano T, et al. Possible synergic effect of angiotensin-I converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C gene polymorphism on ischemic heart disease in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2004;56:597-601.
 14. Shim YH, Kim HS, Sohn S, Hong YM. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Kawasaki disease. *J Korean Med Sci*. 2006;21:208-11.
 15. Pan Y, Lu H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to Kawasaki disease: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2017;17:991-9.
 16. Liu Y, Fu L, Pi L, Che D, Xu Y, Zheng H, et al. An angiotensinogen gene polymorphism (rs5050) is associated with the risk of coronary artery aneurysm in southern Chinese children with Kawasaki disease. *Dis Markers*. 2019:2849695.
 17. Takeuchi K, Yamamoto K, Kataoka S, Kakihara T, Tanaka A, Sato S, et al. High incidence of angiotensin I converting enzyme genotype II in Kawasaki disease patients with coronary aneurysm. *Eur J Pediatr*. 1997;156:266-8.
 18. Dilauro M, Burns KD. Angiotensin-(1-7) and its effects in the kidney. *Sci World J*. 2009;9:522-35.
 19. Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;20:62-8.
 20. Zhang YH, Zhang YH, Dong XF, Hao QQ, Zhou XM, Yu QT, et al. ACE2 and Ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm Res*. 2015;64: 253-60.
 21. Gan Y, Feng Y, Zhou X, Li H, Wang G, Aini M, et al. Serum levels of angiotensin-converting enzyme 2 in children with Kawasaki disease. *Clin Exp Med*. 2023;23:1325-1330.
 22. Falcini F, Generini S, Pignone A, Leoncini G, Cimaz R, Partsch G, et al. Are angiotensin converting enzyme and von Willebrand factor circulating levels useful surrogate parameters to monitor disease activity in Kawasaki disease? *Endothelium*. 1999;6:2009-215.
 23. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-

- CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367:1444-8.
24. Eun LY. Is multisystem inflammatory syndrome related with coronavirus disease 2019, Kawasaki disease, and angiotensin-converting enzyme 2 in children? *Clin Exp Pediatr*. 2021;64:225-6.
 25. Inoue N, Takai S, Jin D, Okumura K, Okamura N, Kajiura M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on matrix metalloproteinase-9 activity in patients with Kawasaki disease. *Clin Chim Acta*. 2011;411:267-9.
 26. Gavin PJ, Crawford SE, Shulman ST, Garcia FL, Rowley AH. Systemic arterial expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in acute Kawasaki disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:576-81.
 27. Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Nakano H, Nagasaka H, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2001;104:860-3.
 28. Suganuma E, Niimura F, Matsuda S, Ukawa T, Nakamura H, Sekine K, et al. Losartan attenuates the coronary perivasculitis through its local and systemic anti-inflammatory properties in a murine model of Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2017;81:593-600.