

급성기 가와사키병에서 혈청 Cardiac Troponin T, Troponin I, CK-MB의 진단적 가치

중앙대학교 의과대학 소아과학교실

윤 신 원

Diagnostic Value of Serum Cardiac Troponin T, Troponin I and CK-MB in Acute Kawasaki Disease

Sin Weon Yun, MD

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Kawasaki disease (KD) is a febrile acute multi-systemic vasculitis, which develops into carditis and coronary aneurysm. This study was performed to investigate cardiac troponin T (cTnT), troponin I (cTnI) and creatinine kinase-MB fraction (CK-MB) for diagnostic and prognostic value in acute KD before IVGG (intravenous gamma globulin). **Subjects and Methods :** The KD group comprised of 45 patients hospitalized between Jan. 2000 and Jul. 2003, with 25 non KD febrile illness subjects as controls. The KD group was subdivided into groups A (persistent normal coronary artery, n=20), B (abnormal coronary artery, n=19) and C (carditis, n=6) according to the initial echocardiography. The cTnT, cTnI and CK-MB levels were measured and compared. **Results :** Comparing the KD and control subjects, the cTnT (0.0101 ± 0.0030 vs. 0.0090 ± 0.0000 ng/mL, $p=0.025$) and cTnI (0.0662 ± 0.0581 vs. 0.0143 ± 0.0112 ng/mL, $p=0.000$) were significantly elevated in the KD patients. However, all the data were within normal reference ranges. In a comparison among the KD groups, the number of infants, total fever duration and IVGG re-treatment were significantly higher in group B ($p=0.021$, 0.046 and 0.007 , respectively). There were no significant differences in the cTnT, cTnI and CK-MB levels between the 3 groups. The CK-MB and cTnI levels were slightly elevated in group B compare to groups A+C, but these were not statistically significant. The CK-MB, cTnT and cTnI levels were slightly elevated in those with cardiac abnormalities (groups B+C) compare to group A, but these were not significant. The cTnT and cTnI levels were significantly decreased in the subacute phase ($p=0.034$ and 0.000 , respectively). **Conclusion :** The levels of cTnT, cTnI, CK-MB were not very useful tools for detecting and predicting subsequent cardiac damage in KD patients. However, the cTnI level appears to be a more sensitive marker than the cTnT or CK-MB levels in KD patients. (Korean Circulation J 2004;34(6):582-592)

KEY WORDS : Kawasaki disease ; Troponin T ; Troponin I ; CK-MB ; Coronary aneurysm.

서 론

가와사키병은 주로 4세 미만의 영유아에서 호발하는

병리학적으로 전신적인 혈관염을 유발하는 급성발열질환으로 1967년 일본의 가와사키에 의하여 처음 기술된 이후 현재 류마티스성 심질환을 제치고 소아에서 가장 흔

논문접수일 : 2004년 2월 10일

심사완료일 : 2004년 3월 3일

교신저자 : 윤신원, 100-272 서울 중구 필동2가 82-1 중앙대학교 의과대학 소아과학교실

전화 : (02) 2260-2167 · 전송 : (02) 6263-2167 · E-mail : yswmd@cau.ac.kr

한 2차성 심장질환으로 부각되었다.¹⁻³⁾ 치료받지 않은 가와사키병 환자 중 20~25% 이상에서 관상동맥질환이 생기며, 1~2%는 급성기에 사망을 초래하기도 하며 후에 관상동맥 합병증이 발생하고 이는 급사의 원인이 되기도 하며 후에 허혈성 심질환을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ 최근 정맥용 감마 글로불린의 사용으로 심한 심장합병증은 감소하고 있으나, 근위 관상동맥의 확장과 동맥류의 발생을 완전히 예방할 수 있는 치료는 아직 없는 실정이다.³⁾⁴⁾

환자에 따라서는 급성기에 정맥용 감마 글로불린의 투여 없이도 저절로 열이 소실되고 심장 합병증이 없이 자연 회복되는 경우부터 초기에 진단하여 급성기에 고농도 감마글로불린을 적정량 여러 번 투여함에도 불구하고 지속되는 발열 및 관상동맥의 합병증이 생기는 경우도 있어 감마글로불린 투여에 대한 반응도나 관상동맥 합병증의 발생에 대해서는 개인차가 매우 많은 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 또한 최근 들어 영아에서의 발병빈도의 증가와 가와사키병의 진단기준을 완전히 충족하지 않아 진단 및 치료의 지연으로 인해 관상동맥의 합병증 빈도가 높은 이른바 비전형적 가와사키병의 빈도가 늘어나면서 조기 진단과 적절한 시기에 정맥용 감마글로불린의 투여가 매우 중요하게 부각되고 있다.⁴⁻⁷⁾

급성 발열기에 적절한 고농도의 정맥용 감마글로불린의 투여가 관상동맥 확장을 예방할 수 있는 현재로서는 유일한 치료이나 환자가 처음 가와사키병으로 진단되거나 의심될 경우 관상동맥합병증이 발병할 가능성이 높은 환자인지, 또는 현재 심염의 진행 정도나 관상동맥 확장의 정도가 얼마인지를 정확하게 반영하는 생화학적 지표는 현재로서는 없는 상태이다. 그리고 연속적인 심초음파만이 현재로서는 유일한 관상동맥확장이나 심염 진행 여부를 진단할 수 있는 방법이다.

그러나 심초음파 검사는 고비용과 검사자의 숙련도가 필요한 검사이므로 모든 경우 다 적용하기가 어렵기 때문에 특히 비전형적인 가와사키병과 같이 다른 비슷한 급성 열성질환과의 감별이 용이하지 않은 경우 심근손상이나 관상동맥변화를 초기에 예측할 수 있는 생화학적인 지표가 있다면 매우 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

최근 심근손상의 지표로서 성인 심장영역에서 그 유용성이 부각되어 있는 심장특이 지표(cardiac specific marker)의 하나인 troponin T와 troponin I가 대두되면서

내과 영역에서는 급성 관동맥 증후군이 의심되지만 12유도 심전도 소견에서 ST-절 상승이 없는 “미세 심근손상”으로 불려왔던 적은 양의 심근손상을 진단, 예후를 판정하는데 매우 예민한 지표로 유용하게 사용되고 있다.⁸⁾⁹⁾

따라서 저자는 급성기 가와사키병의 환자에서 심초음파 소견상의 심근염의 정도와 관상동맥 변화정도에 따른 혈청 troponin T와 troponin I 그리고 CK-MB를 측정하고 비교분석하여 이들 심근 특이표가 소아 가와사키병의 심장병변 또는 관상동맥병변 유무를 반영하는데에도 성인에서와 같은 역할을 할 수 있는지에 대하여 알아보고 나아가서는 관상동맥 합병증을 예견할 수 있는 유용한 지표로 사용할 수 있는지에 관하여 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2001년 1월 1일부터 2003년 7월까지 30개월간 중앙대학교 부속병원에서 가와사키병으로 진단되어 입원 치료한 환자 45명을 대상으로 성별, 나이, 급성기 혈청 troponin T, troponin I, CK-MB 및 급성기 심초음파 검사 소견 등에 대해 입원 기록지를 후향적으로 분석하였다. 대조군으로는 나이와 성별을 고려한 가와사키병이 아닌 급성발열성 질환으로 입원한 25명을 대상으로 삼았다. 가와사키군 환자를 다시 감마글로불린 투여직전 고열이 있는 상태에서 시행한 심장초음파 검사상 정상 소견을 보였던 군을 A군(20명), 이미 관상동맥 이상소견을 보였던 군을 B군(19명), 심한 심염의 소견만 보였던 군을 C군(6명)으로 나누었다.

전형적 가와사키병은 2001년 American Heart Association의 진단기준¹⁰⁾에 의거하여 5일 이상의 발열이 있으면서 화농이 없는 양측성 결막 충혈, 입술 및 입 안의 변화, 부정형 발진, 급성기의 비화농성 경부 림프절 비대(직경 1.5 cm 이상) 및 손, 발의 변화의 5가지 임상증상 중 4가지 이상이 있거나, 또는 발열과 3가지 주 증후 및 이면상(two-dimensional) 심초음파 검사 또는 관상동맥 조영술에서 관상동맥 병변이 관찰되었을 경우 진단하였고, 그 외 위와 같은 진단기준은 모두 만족하지 못하나 임상적으로 가와사키병이 의심되며 다른 유사한 질병은 배제되고 심 초음파상 관상동맥의 이상이 있거나 심염이 있는 경우 진단하였다.

방 법

모든 환자는 가와사끼병으로 진단 후 정맥용 감마글로불린 투여 직전 고열이 있는 상태에서 혈액 채취와 심장초음파 검사를 시행하였다.

CK-MB는 Elecsys® system 1010/2010(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 사용하였고 5 ng/mL 이하인 경우를 음성으로 판독하였고, troponin T는 Elecsys® system 1010/2010(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 사용하였고 0.1 ng/mL 이상인 경우를 양성으로 판독하였고, troponin I는 혈청을 direct chemoluminometric technology를 이용하여 two-site sandwich immunoassay를 사용하였으며 ACS : 180®(Automated Chemiluminescence System : Bayer Corporation, NY, USA)을 사용하여 1.5 ng/mL 이상인 경우를 양성으로 판독하여 정량 분석하였다.

관상동맥 확대의 정의는 1984년 일본 후생성 가와사끼병 소위원회에서 발표한 이후 전 세계적으로 널리 사용하고 있는 관상동맥병변의 진단기준을 사용하여 이면상 심초음파 검사상 흉골연 단축상(parasternal short axis view)에서 대동맥의 4~5시 방향에서 좌주관상동맥(left main coronary artery), 좌전하행동맥(left anterior descending artery) 및 좌회선동맥(left circumflex artery)의 크기를 관찰하고 우관상동맥(right coronary artery)는 같은 단면에서 10~11시 방향에서 관찰하여 정지화면에서 측정한 최대내경이 5세 미만에서는 3.0 mm 이상, 5세 이상에서는 4 mm 이상일 경우 또는 한 분절 내경이 인접부위 분절 내경의 1.5배 이상, 관상동맥 내경이 3 mm 미만일지라도 명백하게 불규칙한 경우 및 일부 분절이 포낭형 혹은 방추형으로 확장되어 있는 경우로 하였으며, 관상동맥 내경이 8.0 mm 이상일 경우는 거대 동맥류로 정의하였다.¹¹⁾ 그러나 이러한 진단기준이 환자의 나이와 체표면적을 고려하지 않은 점을 들어 Kurotobi 등¹²⁾이 제안한 환자의 체표면적별 정상 관상동맥 크기의 2 S.D. 이상 늘어난 경우 역시 관상동맥 이상으로 진단하였다.

그리고 심염의 정의는 심초음파 검사상 경미한 삼첨판막 폐쇄부전이나 폐동맥판막 폐쇄부전을 제외한 판막 폐쇄 부전이나 심근수축력 저하(구출분율 28% 미만일 때로 정의) 또는 확실한 심막액 저류가 관찰될 경우로 하였다.

통계적 방법

통계분석은 통계처리는 SPSS version 10.0을 이용하여 두 군간의 비교는 independent t-test와 chi-square test를 적용하였고 세군간의 비교는 분산분석(ANOVA)을 이용하여 p값을 구하였으며 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

대상 환자의 특징

가와사끼군과 대조군의 비교

연령 및 성별, 체중

나이의 중앙값은 가와사끼군에서 21개월(0.67~91개월)이었고 대조군에서 23개월(0.8~86개월)로 이들 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

체중의 중앙값은 가와사끼군에서 12 kg(4.2~47 kg)이었고 대조군은 13 kg(4.6~45 kg)으로 이들 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

남녀비는 가와사끼군 1.82 : 1, 대조군 1.78 : 1로 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

급성 발열기의 생화학적 지표

Troponin T의 평균치는 가와사끼군 0.0101 ± 0.0030 ng/mL, 대조군 0.0090 ± 0.0000 ng/mL로 두 군 모두에서 정상범위 내에 있었으나 정량 검사상 가와사끼군에서 대조군에 비해 통계적으로 의미있게 높았다($p = 0.025$).

Troponin I의 평균치는 두 군 모두에서 정상범위 내에 있었으나 정량 검사상 가와사끼군 0.0662 ± 0.0581 ng/mL, 대조군 0.0143 ± 0.0112 ng/mL로 가와사끼군에서 대조군에 비해 통계적으로 의미있게 높았다($p = 0.000$).

Table 1. Baseline demographic characteristics between KD and control group

	Median age (month)	Body weight (kg)	Sex		M/F	Total
			M	F		
KD	21 (0.67~91)	12 (4.2~47)	29	16	1.82 : 1	45
Control	23 (0.8~86)	13 (4.6~45)	16	9	1.78 : 1	25

KD: Kawasaki disease, M: male, F: female

CK-MB의 평균치는 가와사끼군 1.48 ± 1.50 ng/mL, 대조군 2.62 ± 2.20 ng/mL로 대조군에서 오히려 가와사끼군에 비해 높았으나 두 군 모두에서 정상범위 내에 있었고 통계적 유의성은 없었다(Fig. 1).

가와사끼군 내의 비교

심초음파 소견에 따른 가와사끼군 별 환자의 특징

가와사끼 환자는 급성 발열기 정맥용 감마글로불린 투여전의 심장초음파 소견에 따라 A군(정상심장), B군(관상동맥 이상군), C군(심염군)으로 다시 세분하였다. 이들 세 군 간의 나이 및 체중의 중앙, 성별비는 통계적으로 의미있는 차이는 없었다.

그러나 1세 미만의 영아가 차지하는 비율은 47.34%로 B군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 높았다($p=0.021$) (Table 2).

각 군 간의 발열기간 및 정맥용 감마글로불린 투여횟수 총 발열기간은 B군에서 평균 6.73 ± 2.17 일로 A군 5.88 ± 1.99 일, C군 5.66 ± 1.09 일에 비해 통계적으로 유의하게 길었다($p=0.046$).

발열시작부터 정맥용 감마글로불린 투여까지의 기간은 B군이 5.73 ± 1.39 일로, A군 5.35 ± 1.93 일, C군 4.16 ± 1.16 일에 비해 길었으나 세 군 간의 통계적 의미는 없었다($p=0.08$). 발열이 지속되어 정맥용 감마글로불린 2번 이상의 재투여가 필요했던 경우는 B군 7명 (36.8%), A군 0명, C군 1명 (16%)으로 B군에서 다른 두 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.007$) (Table 3).

세 군간의 심장 특이지표의 비교

Troponin T의 경우 심염이 있었던 C군에서 평균 0.0119 ± 0.0030 ng/mL으로 A군 0.0104 ± 0.0030

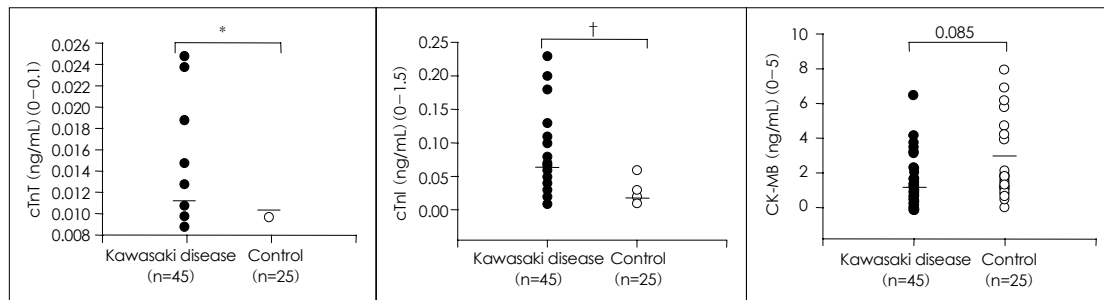


Fig. 1. Comparison of serum level of cTnT, cTnI, CK-MB between KD and control. *: $p<0.05$, †: $p<0.001$. cTnT: cardiac troponin T, cTnI: cardiac troponin I, CK-MB: creatinine kinase-MB fraction, KD: Kawasaki disease, horizontal bar: average value.

Table 2. Baseline demographic characteristics among groups

	Age (Mo) (median)	Body weight (kg)	Sex		M : F ratio	< 1yr n (%)
			M	F		
Group A (n=20)	22 (8-69)	12 (7-19)	14	8	2.8 : 1	3 (15.7%)
Group B (n=19)	15 (0.67-91)	10 (4.2-47)	11	8	1.37 : 1	9 (47.34%)*
Group C (n=6)	22 (14-47)	15 (9-18.5)	4	2	2 : 1	0 (0%)

*: $p<0.05$. Group A: persistent normal coronary artery group, Group B: coronary abnormalities group, Group C: carditis group

Table 3. Comparison of fever duration and number of gammaglobulin re-treatment among groups

	Group A (n=20)	Group B (n=19)	Group C (n=6)	p
Total fever (d)	5.88 ± 1.99	6.73 ± 2.17	5.66 ± 1.09	0.046*
Fever before IVGG (d)	5.35 ± 1.93	5.73 ± 1.39	4.16 ± 1.16	0.080
IVGG re-Tx n (%)	0 (0%)	7 (36.8%)	1 (16%)	0.007†

*: $p<0.05$, †: $p<0.001$. d: day, n: number, IVGG re-Tx: intravenous gamma-globulin re-treatment, Group A: persistent normal coronary artery group, Group B: coronary abnormalities group, Group C: carditis group

ng/mL, B군 0.0109 ± 0.0030 ng/mL에 비해 약간 높았으나 세 군 모두에서 정상범위 내에 있었고 이들 세 군 간의 통계적 유의성은 없었다($p=0.383$). Troponin I의 경우 관상동맥이상이 있던 B군에서 0.0881 ± 0.067 ng/mL로 A군 0.0509 ± 0.0420 ng/mL, C군 0.0633 ± 0.0690 ng/mL에 비해 높았으나 세 군 모두에서 정상범위 내에 있었고 세 군간의 통계적 유의성은 없었다($p=0.134$). CK-MB는 A군 1.38 ± 1.29 ng/mL, B군 1.64 ± 1.28 ng/mL, C군 1.47 ± 2.35 ng/mL로 관상동맥 이상이 있던 B군에서 다른 두 군에 비해 높았으나 세 군 모두에서 정상범위 내에 있었고, 세 군간의 통계적인 의미는 없었다($p=0.463$) (Fig. 2).

급성발열기 심초음파상 관상동맥 변화 유무에 따른 심장 특이지표의 비교

Troponin T의 경우 급성 발열기 심장 초음파상 관상동맥이상이 있었던 군의 경우 0.0038 ± 0.0066 ng/mL로 관상동맥이상이 없었던 군 0.0043 ± 0.0067 ng/mL에 비해 오히려 낮았으나 두 군 모두에서 정상범위 내에

있었고 통계적 유의성은 없었다($p=0.812$). Troponin I는 급성 발열기 심장 초음파상 관상동맥이상이 있었던 군 0.0816 ± 0.0675 ng/mL로 관상동맥이상이 없었던 군 0.0491 ± 0.0447 ng/mL에 비해 높았으나 두 군 모두에서 정상범위 내에 있었고 통계적 유의성은 없었다($p=0.069$). CK-MB의 평균은 급성 발열기 심장 초음파상 관상동맥이상이 있었던 군이 1.62 ± 1.67 ng/mL로 관상동맥이상이 없었던 군 1.38 ± 1.29 ng/mL에 비해 높았으나 두 군 모두에서 정상범위 내에 있었고 통계적 의미는 없었다($p=0.624$) (Fig. 3).

급성발열기 심초음파이상 유무에 따른 심장 특이지표의 비교

Troponin T는 발열기 심장 초음파상 이상이 있었던 군(관상동맥이상+심염)에서 0.0048 ± 0.0069 ng/mL로 이상이 없었던 군 0.0030 ± 0.0063 ng/mL에 비해 높았으나 두 군 모두에서 정상범위 내에 있었고 통계적 유의성은 없었다($p=0.386$). Troponin I 역시 발열기 심장 초음파상 이상이 있었던 군에서 0.0876 ± 0.0678

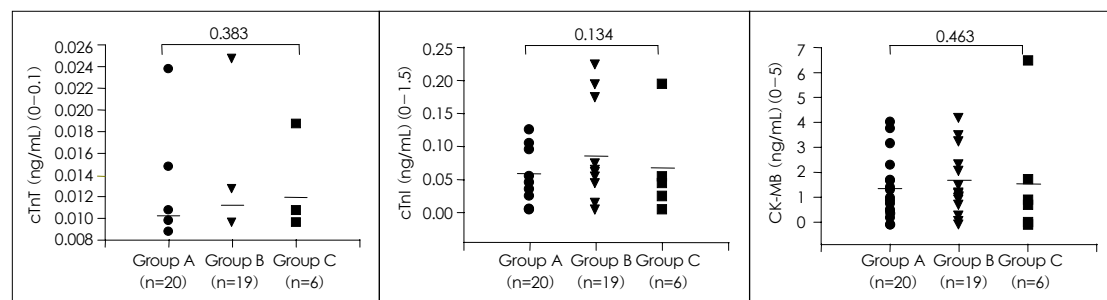


Fig. 2. Comparison of serum level of of cTnT, cTnI, CK-MB among groups. cTnT: cardiac troponin T, cTnI: cardiac troponin I, CK-MB: creatinine kinase-MB fraction, Group A: persistent normal coronary artery group, Group B: coronary abnormalities group, Group C: carditis group, horizontal bar: average value.

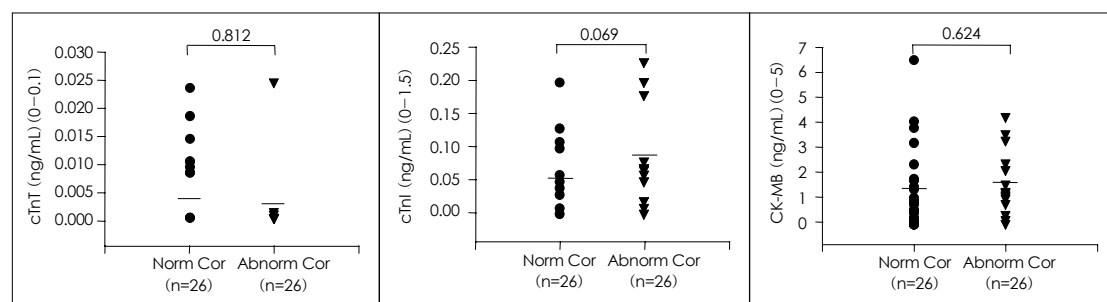


Fig. 3. Comparison of serum level of of cTnT, cTnI, CK-MB according to coronary involvement. Normal Cor.: normal coronary+carditis group, Abnorm Cor.: coronary abnormalities group, cTnT: cardiac troponin T, cTnI: cardiac troponin I, CK-MB: creatinine kinase-MB fraction, horizontal bar: average value.

ng/mL로 이상이 없었던 군 0.0526 ± 0.0506 ng/mL에 비해 높았으나 통계적 의미는 없었다($p=0.076$).

CK-MB 역시 발열기 심장 초음파상 이상이 있었던 군에서 1.64 ± 1.29 ng/mL로 정상이었던 군 1.43 ± 1.63 ng/mL에 비해 높았으나 두 군 모두에서 정상범위 내에 있었고 통계적 유의성은 없었다($p=0.648$) (Fig. 4).

급성기와 아급성기의 Troponin의 변화

급성기에 비록 정상 범위 내이기는 했으나 약간 증가되었던 troponin T와 troponin I는 감마글로불린 투여 후 열이 소실되었던 아급성기(발열 시작부터 약 2주 경과 후)에는 두 지표 모두 통계적으로 유의하게 감소되었다($p=0.034$, $p=0.000$) (Fig. 1). 그러나 정맥용 감마글로불린을 3회 이상 투여 및 methyl prednisolone pulse 치료에도 불구하고 2주 이상 지속적인 고열을 보였던 11개월 된 남자 환자의 경우 우측 관상동맥에 9

mm의 광범위한 거대동맥류와 좌측 관상동맥에 4.5~5 mm의 동맥류가 발생하였던 시기인 발열 2주 경에는 troponin T는 오히려 감소를 보였으나 troponin I의 경우 비록 정상 범위 내이기는 하였지만 발열초기에 비해 증가되었다(Fig. 5).

혈청 심장특이지표와 심초음파 소견의 상관관계 분석

심장 특이 지표와 심장 초음파상의 구출분율로 나타난 심염의 정도 및 우측과 좌측 관상동맥 크기와의 상관관계를 비교하였을 때 CK-MB와 troponin T는 통계적으로 의미있게 상관관계가 있었다(상관계수 : 0.340, $p=0.013$). 그리고 우관상 동맥의 크기와 좌주전 관상동맥의 크기(상관계수 : 0.357, $p=0.020$) 및 좌하행 관상동맥의 크기(상관계수 : 0.780, $p=0.000$), 좌주전 관상동맥과 좌하행 관상동맥의 크기(상관계수 : 0.687, $p=0.000$)는 모두 통계적으로 의미 있게 상관관계가

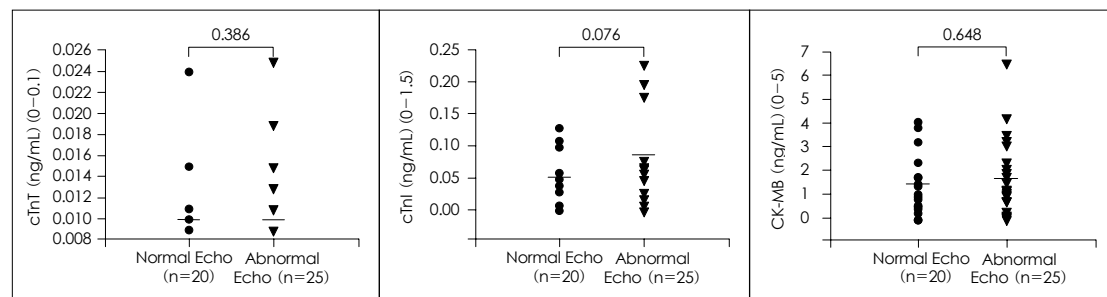


Fig. 4. Comparison of serum level of cTnT, cTnI, CK-MB according to echocardiographic abnormalities. Normal Echo: normal echocardiography group, Abnormal Echo: coronary abnormalities+carditis group, cTnT: cardiac troponin T, cTnI: cardiac troponin I, CK-MB: creatinine kinase-MB fraction, horizontal bar: average value.

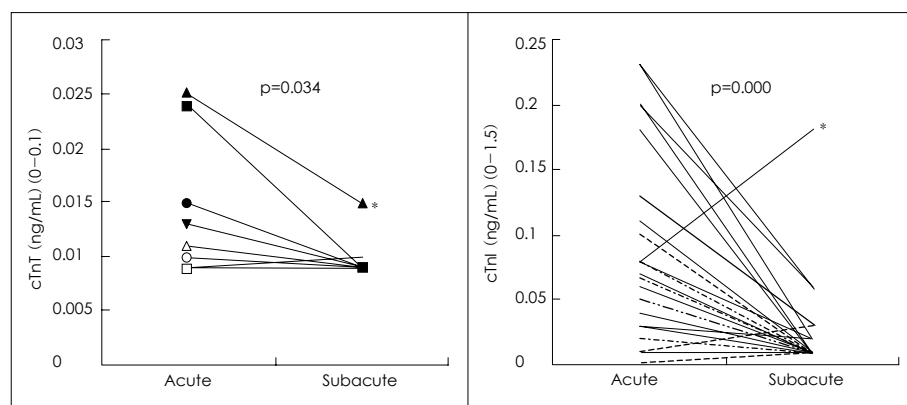


Fig. 5. Comparison of troponin T and troponin I in acute and subacute phase. *: a case of 11 month-old-male who had prolonged fever and eventually developed diffuse giant aneurysmal dilatation of RCA (9 mm) and LCA (4.5-5 mm) in spite of 3 doses of intravenous gamma globulin and methyl prednisolone pulse therapy. cTnT: cardiac troponin T, cTnI: cardiac troponin I, RCA: right coronary artery, LCA: left main coronary artery.

Table 4. Correlation coefficients among parameters

		CK-MB	cTnT	cTnI	FS	RCA	LCA
Pearson correlation	cTnT	0.3403*					
	cTnI	0.0156	-0.194				
	FS	0.1048	-0.12252	0.1969			
	RCA	-0.032	-0.1745	0.2312	0.0609		
	LCA	0.0388	-0.1553	0.2341	-0.002	0.3571*	
	LAD	-0.0183	-0.0581	0.2265	0.04271	0.7801 [†]	0.6865 [†]

*: $p < 0.05$, [†]: $p < 0.001$. cTnT: cardiac troponin T, cTnI: cardiac troponin I, CK-MB: creatinine kinase-MB fraction, FS: fractional shortening (%), RCA: right coronary artery (mm), LCA: left main coronary artery (mm), LAD: left anterior descending artery (mm), cTnT: cardiac troponin T, cTnI: cardiac troponin I, CK-MB: creatinine kinase-MB fraction

있었으나, CK-MB, troponin T, troponin I 와 구출분율, 관상동맥 크기와의 상관관계를 각각 구하였을 때는 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

고 찰

가와사끼병의 병인은 아직까지도 잘 알려져 있지 않으며 한마디로 말해 전신성 혈관염으로 정의된다. 아직 그 원인은 불분명하지만 이제까지의 역학적, 면역학적, 유전학적인 연구에 의하여 추론된 일반적인 가와사끼병의 병인론은 병원체(바이러스, 세균 등)에 감염된 후 유전적으로 감수성이 있는 환자에서 광범위한 면역학적 활성화가 일어나 전신적 증상과 함께 전신의 혈관에 염증이 관찰되는데 특히 중소규모의 동맥에 염증을 특징으로 하고 그 중 특히 관상동맥의 다양한 병변이 특징이다.¹⁻³⁾¹³⁾

가와사끼병의 심장합병증으로는 급성기에는 심근염, 심막염, 판막염, 관상동맥의 변화 등이 올 수 있고 이때 제대로 치료하지 않은 경우 아급성기에서 회복기에 걸쳐서 환자의 20~25%에서 관상동맥 확장이나 관상동맥류와 같은 관상동맥병변이 진행된다고 알려져 있으며 합병증으로는 급성기에는 심근염 등으로 인한 심부전으로, 아급성기 및 회복기이후에는 관상동맥 병변 내의 혈전이나 관상동맥협착으로 인한 심근경색, 심근 허혈로 사망할 수 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 이러한 가와사끼병에서 이제까지 알려진 관상동맥 합병증의 위험 요소로는 발병 당시 남아, 1세 미만, 총 발열기간, CRP(C-reactive protein)의 증가, ESR의 증가, 혈색소의 감소, LDH의 증가 등이 알려진 바 있으며 그 중 특히 가장 중요한 인자가 발열기간이 길수록 관상동맥 합병증의 빈도가 높아진다고 알려

져 있다.⁵⁻⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾

본 연구에서는 진단시 이미 관상동맥 변화가 있었던 군이 그렇지 않은 두 군에 비해 정맥용 감마글로불린 투여 시점까지의 발열기간이 길었고 총 발열기간 및 한번의 감마 글로불린에 반응하지 않아 재투여가 필요한 경우가 각각 통계적으로 유의하게 높았던 것으로 보아 (Table 1, 2), 이는 위에서 인용한 다른 논문에서와 비슷한 결과로 나타났다.

대다수의 가와사끼병 환자에서 급성발열기에 정맥용 감마글로불린을 사용하면 열이 신속히 떨어지나 감마글로불린 투여에도 불구하고 지속적인 발열을 보이는 환자 중 많은 수가 관상동맥의 확대가 진행되는 경우가 많다. 관상동맥의 확장의 위험인자 중 가장 중요한 요소로 알려진 것이 “지속되는 발열”이다. 따라서 본 연구에서 관상동맥 이상군이 다른 두 군에 비하여 처음 발열이 시작된 이후 진단되어 치료받기까지의 기간이 길었던 것이 이미 초기부터 관상동맥 이상군으로 분류된 원인이 되었을 가능성이 많고 또한 총 발열기간이 통계적으로 의미있게 길었던 것은 관상동맥 이상군이 다른 두 군에 비하여 위에서 언급한대로 발병 후 치료시작이 다소 늦었다는 측면과 함께 진단 후 감마글로불린 치료에 불구하고 이에 반응을 하지 않아 열이 떨어지지 않고 발열이 지속된 경우가 많았다는 것을 의미한다.

급성 가와사끼병 관상동맥 병변에 대한 Troponin의 의의

심근 특이표인 혈청 troponin의 측정은 급성 심장중후군에서 이상적인 생화학지표로 진단에 매우 유용하게 사용될 수 있을 뿐 아니라 치료 방침을 세우거나 예후를 판정할 때도 매우 중요한 표식자로 사용할 수 있다는 사실은 이미 내과 영역에 널리 알려져 있다.⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾

혈청의 troponin 복합체는 유전학적, 구조적, 기능적으로 서로 다른 세 가지 아단위 단백질로 구성되어 있는데(troponin C, I, T) 칼슘이온에 결합하는 성질을 지닌 18 kDa의 troponin C, actin에 부착하여 actin-myosin 상호작용을 억제하는 24 kDa의 troponin I, 그리고 troponin-tropomyosin 복합체를 actin thin filament에 결합시키는 37 kDa의 troponin T로 구성된다.⁹⁾²²⁾ 그 중 troponin I와 troponin T는 심근수축에 관여하는 단백질로 매우 정밀하게 측정할 수 있으며 심근손상이 없는 경우에는 나타나지 않고 심근손상이 있으면 심근세포의 괴사에 따라 이들은 혈관내로 유출되고 유출된 troponin은 심근손상이 매우 미약한 경우에도 특이적인 면역측정방법에 의해 측정이 가능하며 손상의 정도와 비례하여 증가하므로 심근의 손상을 진단하는데 대단히 유용한 생물학적인 지표로 널리 이용되고 있다.⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

이러한 troponin T와 troponin I의 여러 가지 특성 때문에 현재 급성 관동맥증후군 환자의 평가에서 가장 선호하는 생화학적 심근 표지자로 인정받고 있는데, 이는 ST-절의 상승이 없는 환자에서 진단이 불명확할 경우 또는 Q파가 보이지 않는 미세 심근경색에서 이들 지표의 증가만으로 진단이 가능할 만큼 그 민감도와 특이도가 높아 진단적 가치가 매우 높을 뿐 아니라 상승 정도와 예후와 밀접한 상관관계가 있기 때문으로 알려져 있다.⁸⁾⁹⁾

정상인의 혈액 내에서는 troponin T와 troponin I는 측정되지 않으며 이들이 측정되는 경우는 심근세포가 외상, 독신, 염증, 허혈, 색전, 괴사 등에 의해 손상을 받았음을 의미한다.¹⁵⁾¹⁶⁾

지금까지 알려진 급성 관동맥 증후군 이외 비교적 광범위한 분야에서 심근 특이 troponin이 증가될 수 있다는 보고가 있어왔다.¹⁶⁻²⁶⁾

Troponin의 증가는 비가역적인 심근세포의 괴사를 의미하며 급성관상동맥증후군 이외에 감염성, 또는 자가면역성 심근염,¹⁸⁻²⁰⁾ 폐 색전, 급성 심부전, 신생아에서 폐혈증으로 인한 심근 손상,¹⁷⁾ 심장에 손상을 줄 수 있는 약물투여, 관상동맥 중재술, 류마티스성 심염 이후,¹⁶⁾ 심장의 외상, 심장수술,²²⁾²³⁾ 고주파 전극도자 절제술, 심장운동 전환 등 심근에 손상을 줄 수 있는 모든 상황에서 증가될 수 있으며,¹⁶⁻²²⁾ 심근의 손상 정도와 회복여부를 예측할 수 있는 매우 중요한 생화학적인 표지자로

가치가 있다는 보고가 있어 왔다.¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾

특히 Levi 등¹⁹⁾은 임상적으로 심근염으로 진단된 환자에서 혈청 CK-MB가 정상이고 심지어는 심근생검상 조직학적인 심근염의 뚜렷한 증거가 없는 경우에도 troponin T의 상승만으로도 조기 진단이 가능하다고 보고한 바 있고, Lipshultz 등²⁵⁾은 심장수술 후의 troponin T의 증가와 수술 후의 사망률과 관계가 있다고 보고한 바 있으며, 급성 임프구성 백혈병 환자에서 치료제로 사용하는 항암제인 doxorubicin 투여 후 발생하는 확장성 심근증 때 역시 troponin T의 증가를 보고한 바 있어 급성 심근경색뿐 아니라 광범위한 여러 심근손상을 유발할 수 있는 여러 가지 상황에서 심근의 표지자로서 역할이 강조된 바 있다.¹⁶⁾²⁵⁾ 그리고 Hirsch 등²⁶⁾은 선천성 혹은 후천성 심질환을 가진 환자에서 혈청 CK-MB와 troponin의 상승 정도와 예후와의 관계를 보고한 바 있는데 안정상태의 선천성 심장병 환자나 정상 소아에서는 정상 소견이었고 흉부의 둔탁한 손상을 받은 cardiac contusion 환자 중 troponin의 상승이 2.0 ng/mL 이상으로 의미있게 증가된 경우 예후를 판정하는 주요한 인자가 된다고 보고한 바 있다.

그동안 대표적인 소아 관상동맥 병변을 유발하는 후천성 심장병의 주요 원인인 가와사키병에 대한 troponin의 진단적 가치에 대한 연구결과는 다음 두 가지 전혀 반대되는 견해로 상이하게 나뉜다.

김 등²⁷⁻²⁹⁾은 troponin I가 급성 발열기 가와사키병 환자에서 감마글로불린 투여 전 40%에서 양성률을 보였고 CK-MB가 24%에서 양성을 보여 급성 발열기에 매우 진단적 가치가 높아 이들 심장 특이 지표를 측정함으로써 조기진단 및 치료로 합병증을 예방할 수 있는 지표로 사용할 수 있다고 보고한 반면 Checchia 등³⁰⁾은 가와사키병 환자와 비가와사키 발열군을 대상으로 troponin I를 비교한 결과 비정상적으로 증가한 2명이 모두 정상 관상동맥을 보였고 평균 troponin I가 모두 정상범위 내에 있음을 들어 troponin I의 가와사키병에서의 의미는 없는 것으로 주장한 바 있다.

그러나 troponin T와 troponin I를 각각 비교하여 이들 중 어느 지표가 더욱 가와사키병 급성기에 관상동맥병변이나 심염의 정도를 예민하게 반영하는지에 관한 비교 연구는 아직 없었으며 이들을 관상동맥 병변과 심염군으로 나누어 비교한 논문은 없었다.

본 연구결과 전체 가와사키병 환자에서 급성 발열기

troponin T와 troponin I는 비가와사기 열성질환을 가진 환아에 비해 통계적으로 의미있게 증가되었고, 이때 증가되었던 troponin의 수치는 급성 발열기가 지나고 일반적으로 회복기로 접어드는 아급성기에 통계적으로 의미있게 감소된 것으로 미루어 급성기 가와사기병에서 어느 정도는 그 증가에 의미를 둘 수 있을 것이다. 그러나 이때 증가된 troponin의 범위가 전 예에서 심장손상을 반영하는 cut-off value에서 매우 못 미치는 정상 범위 내에 있었던 것으로 보아 본 결과는 Checchia 등³⁰⁾이 주장한 바와 같이 이처럼 예민한 지표인 troponin조차도 가와사기병 환자에서 관상동맥 확대에 중요한 표식자로 삼을 수 없다는 것과 같은 결과를 관찰할 수 있었다. 따라서 급성 발열기 가와사기병 때 다른 발열성 질환에 비하여, 그리고 회복기에 비해 의미있는 증가는 보이지만 그 증가된 정도가 심근손상을 의미하는 범위에는 미치지 못한 점으로 미루어 현재의 cut-off value를 적용할 때 진단적 가치가 있다고 보기에는 제한이 있다 하겠다.

가와사기병 환자에서 심장병변 정도와 Troponin과의 상관관계

관상동맥 확장이나 심근염의 정도와 troponin 증가의 상관관계를 비교 분석 하였을 때 역시 troponin T와 troponin I 모두 통계적 의미는 없었던 점, 심초음파상 정상이었던 군과 비정상이었던 군(심근염+관상동맥 이상)을 비교 하였을 때, 관상동맥 이상 유 무로 비교하였을 때 모두 각각 통계적 의미를 찾지 못했던 점 등을 미루어 troponin과 같이 예민한 혈청학적 지표조차도 이들로 급성 가와사기병 환자에서 진단 및 치료 또는 예후 방침을 세우는 데는 제한점이 있음을 시사하는 소견으로 사료된다.

그 한 예로 3차례의 정맥용 감마글로불린과 methylprednisolone을 투여함에도 불구하고 지속적인 발열을 보이며 우측 관상동맥이 9 mm까지 늘어나 결국 거대동맥류로 발전되었던 한 환자의 경우 초기 감마글로불린 투여 전에 비해 9 mm의 거대동맥류로 한참 진행되었던 발병 약 2주경에는 troponin I의 의미있는 증가가 관찰되었으나(Fig. 5), 이 수치역시 cut off value상 정상 범위 내에 속하는 수치였으므로 현재 사용하는 cut off value를 적용할 때 급성 가와사기에서의 유용성은 높지 않을 것으로 생각된다.

그러나 관상동맥 이상 유무별, 또는 비정상 심초음파

소견 별로 troponin T와 troponin I를 각각 비교하였을 때 비록 통계적 처리상에는 비록 의미는 없는 것으로 나타났으나 troponin T에 비하여 troponin I가 꽤 많이 증가되었으며 p값 0.05에 근접하는 통계결과를 가져 온 점, 그리고 위에서 언급한 9 mm의 거대동맥류가 발생되었던 환자의 경우 거대동맥류로 진행되었던 시기인 발열 2주경에 troponin I는 매우 증가한 반면 troponin T는 오히려 감소한 점 등을 보아(Fig. 5), troponin T에 비해서는 troponin I가 가와사기병의 경우에는 관상동맥 병변이나 심염이 정도를 더 예민하게 반영하는 것으로 추론할 수 있다. 따라서 심장의 혈청학적 지표 중 이미 CK-MB에 비해 troponin I나 troponin T가 급성 심근손상의 유용한 지표로 알려져 내과 영역에서는 많은 진단적 가치가 있으며 급성 관동맥증후군의 경우 troponin T나 troponin I의 진단적 유용성은 크게 차이가 없어 이 둘 중 어느 것을 측정해도 진단적 가치가 있으나 본 연구결과 급성 가와사기병의 경우는 관상동맥 병변 여부를 반영하는데는 troponin T 보다는 troponin I가 약간 더 예민하다고 사료된다.

그리고 troponin 상승 정도와 심초음파상 구출분율로 나타낸 심염의 정도, 그리고 관상동맥의 직경과의 상관관계는 없는 것으로 나타났다. 본 연구에서 우측 관상동맥과 좌측관상동맥의 상관관계가 높게 나타난 것은 환자의 나이가 들면서 체격이 커지면 커질수록 관상동맥의 직경이 커지기 때문에 나타나는 당연한 결과로 생각되며 이를 환자 각각의 체표면적으로 다시 교정하였을 때는 통계적 의미는 없는 것으로 나타났다.

가와사기병에서 troponin의 진단적 가치를 주장해 온 김 등²⁷⁻²⁹⁾의 연구결과가 단 한 군데에서 나온 것이고 그 이후 이에 반박하는 논문이 있었던 점과 본 연구의 결과를 종합해 보면 가와사기병의 진단이 임상적인 양상에 기초하고 심장병변의 여부가 지속적인 심초음파 소견에 의존하는 지금까지의 진단적 가치를 대신할 수 있는 혈청학적 지표는 아직 없는 상황이고 비록 급성기 가와사기병에서 다른 열성 질환에 비해 troponin I와 troponin T가 통계적으로는 증가하기는 하나 모두 현재의 cut-off value 상 정상 범위 내에 있음을 고려할 때, 현재의 양성 판정 기준으로는 아직 troponin을 가와사기병 급성 발열기 때의 심염 또는 관상동맥류의 진행을 진단하거나 예후를 판정하기 위한 진단적 수단으로 활용하기는 어려울 것으로 생각된다.

그러나 본 연구에서는 대상 환자가 비교적 적었고 특히 이들을 심 합병증 정도에 따라 다시 소군으로 구분하였을 때 그 각각의 대상군의 수가 적었던 점 등의 제한점이 있었으므로 더 많은 환자를 대상으로 보다 엄격한 진단기준에 의거하여 집단을 분류하고 이들에 있어 troponin 치를 측정하여 비교 분석한다면 troponin I에 대해서는 그 값이 비록 정상범위 내에 있다고 할지라도 보다 의미있는 통계처리를 얻을 수 있을 것으로 추론된다.

또는 현재 사용하는 troponin I의 정상 cut off value를 조금 더 낮게 설정한다면 가와사키에서 관상동맥 병변을 반영하는 데는 보다 의미있는 결론을 이끌어 낼 수 있을 것으로 사료되나 이에 대해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

성인의 관동맥 증후군에서 이미 그 진단 가치를 인정 받은 혈청 내 troponin T와 troponin I가 소아영역에서 가장 흔한 2차성 심질환의 원인으로 알려져 있는 가와사키병의 관상동맥병변에 있어도 진단적 가치 및 예후 판정에 가치가 있는지 알아보고 그 유용성을 알아보고자 하였다.

방 법 :

2001년 1월 1일부터 2003년 7월까지 30개월간 중앙대학교 부속병원에서 가와사키병으로 진단되어 입원 치료한 환자 45명을 대상으로 성별, 나이, 급성기 troponin T, troponin I, CK-MB, 급성기 심초음파 검사 소견 등에 대해 대조군 25명과 비교하였고 가와사키군을 감마글로불린 투여직전 고열이 있는 상태에서 시행한 심장초음파 검사상 정상 소견에 따라 다시 정상군(A, 20명), 관상동맥 이상 군(B, 19명) 심염군(C, 6명)으로 나누어 각각 troponin T, troponin I, CK-MB를 비교 분석하였고 급성기와 아급성기에 있어 이들 수치를 비교하였다.

결 과 :

가와사키 전체군의 급성 발열기의 troponin T, troponin I는 대조군에 비하여 비록 정상범위내에 있기는 하지만 통계적으로 유의하게 높았다(cTnT : $p=0.025$, cTnI : $p=0.000$). 가와사키병 환자를 다시 급성 발열기 정맥용 감마글로불린 투여 전의 심장초음파 소견에 따

라 정상심장군, 관상동맥이상 군, 심염군으로 나누었을 때 관상동맥이상 군에서 다른 두 군에 비하여 1세 이하의 영아가 차지하는 비율이 유의하게 높았고($p=0.021$), 총 발열기간이 길었으며($p=0.046$), 정맥용 감마글로불린을 2번 이상 투여해야했던 경우가 유의하게 높았다($p=0.007$).

Troponin T, troponin I, CK-MB의 비교에서 모두 세 군 간의 통계적 유의성은 없었다. 또한 관상동맥 변화 유무에 따라 다시 두 군으로 나누었을 때 역시 troponin T, troponin I, CK-MB의 관상동맥 변화에 따른 통계적 유의성은 없었다. 초음파상의 이상유무(관상동맥이상+심염)에 따른 비교 역시 troponin T, troponin I, CK-MB 모두 통계적 유의성은 없었다.

그러나 급성 발열기와 아급성기의 troponin의 변화의 비교에서는 급성기에 약간 증가되었던 troponin T와 troponin I는 감마글로불린 투여 후 열이 소실되었던 아급성기에는 모두 통계적으로 유의하게 감소되었다(cTnT : $p=0.034$, cTnI : $p=0.000$).

결 론 :

급성 관동맥 증후군 영역에서 매우 예민하게 심근의 손상유무를 반영하여 예후인자로도 매우 유용하게 사용되고 있는 troponin과 같이 예민한 혈청학적 지표조차도 현재의 cut-off value를 사용할 경우 급성 가와사키병 환자에서 진단 및 치료 또는 예후 방침을 세우는 데는 진단적 가치는 그리 높지 않을 것으로 보인다. 그러나 비록 그 값이 정상범위 내에 있다고 하더라도 troponin T보다는 troponin I가 가와사키병의 관상동맥 병변이나 심염을 반영하는 데는 조금 더 예민하며 앞으로 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 가와사키병 ; Troponin T ; Troponin I ; CK-MB ; 관상동맥류.

이 논문은 2003년도 중앙대학교 학술연구비 지원에 의한 것임.

REFERENCES

- 1) Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:704-8.
- 2) Newburger JW. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr* 2000;137:149-52.
- 3) Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Rev* 1996;17:153-62.

- 4) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ, Karchmer AW, Wilson W. *Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation* 1993;87:1776-80.
- 5) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. *Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose γ -globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. J Pediatr* 2000;137:172-6.
- 6) Kim SY, Lim SJ, Yun SW, Lee DK, Choi ES. *Comparison of acute clinical features and coronary involvement in patients with Kawasaki disease between those younger and older than one year of age. J Korean Pediatr Soc* 2002;44:773-82.
- 7) Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. *Kawasaki disease in infants less than one year of age. J Pediatr* 1995;126:524-9.
- 8) Hawkins RC, Tan HL. *Comparison of the diagnostic utility of CK, CK-MB (activity and mass), troponin T and troponin I in patients with suspected acute myocardial infarction. Singapore Med J* 1999;40:680-4.
- 9) Park SH. *Risk stratification of acute coronary syndrome. Korean Circ J* 2002;32:735-55.
- 10) Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association. *Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Circulation* 2001;103:335-6.
- 11) Research Committee on Kawasaki Disease. *Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare. Tokyo: 1984.*
- 12) Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. *Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. Pediatrics Int* 2002;44:1-4.
- 13) Hiraishi S, Yashiro K, Oguchi K, Kusano S, Ishii K, Kakazawa K. *Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymphnode syndrome: relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm. Am J Cardiol* 1981;47:323-30.
- 14) Kato H, Inoue O, Akagi T. *Kawasaki disease: cardiac problems and management. Pediatr Rev* 1988;9:209-17.
- 15) Antman EM. *Decision Making with cardiac troponin tests. N Engl J Med* 2002;346:2079-82.
- 16) Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. *Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. Circulation* 2002;106:2871-2.
- 17) Kang NS, Yoon JK, Son CS, Lee JW, Dokko YC, Kim SH. *Cardiac troponin T, neonatal asphyxia, myocardial damage. J Korean Pediatr Soc* 1999;42:195-9.
- 18) Wheeler DS, Kooy NW. *A formidable challenge: the diagnosis and treatment of viral myocarditis in children. Crit Care Clin* 2003;19:365-91.
- 19) Levi D, Alejos J. *Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis. Curr Opin Cardiol* 2001;16:77-83.
- 20) Batra AS, Lewis AB. *Acute myocarditis. Curr Opin Pediatr* 2001;13:234-9.
- 21) Bachmaier K, Mair J, Offner F, Pummerer C, Neu N. *Serum cardiac troponin T and creatine kinase-MB elevations in murine autoimmune myocarditis. Circulation* 1995;92:1927-32.
- 22) Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS. *Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N Engl J Med* 1994;330:670-4.
- 23) Kim YH, Hyun MC, Lee SB. *Serial changes of cardiac troponin I after pediatric open heart surgery. J Korean Pediatr Soc* 2002;45:208-13.
- 24) Pawsat DE, Lee JY. *Inflammatory disorders of the heart: pericarditis, myocarditis, and endocarditis. Emerg Med Clin North Am* 1998;16:665-81.
- 25) Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. *Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. Circulation* 1997;96:2641-8.
- 26) Hirsch R, Landt Y, Porter S, Canter CE, Jaffe AS, Ladenson JH, Grant JW, Landt M. *Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. J Pediatr* 1997;130:872-7.
- 27) Kim MS, Chun YE, Lee YO, Cho NJ, Kim KS. *The study of troponin I and CK-MB in the acute stage of Kawasaki disease. J Korean Pediatr Soc* 1998;41:695-700.
- 28) Kim MS, Kim KS. *Elevation of cardiac troponin I in the acute stage of Kawasaki disease. Pediatr Cardiol* 1999;20:184-8.
- 29) Kim M, Kim K, Cho J. *The study of serum vascular endothelial growth factor and cardiac troponin I in acute febrile phase of Kawasaki disease. Pediatr Res* 2003;53:172. Abstract.
- 30) Checchia P, Borensztajn J, Shulman ST. *Circulating cardiac troponin I levels in Kawasaki disease. Pediatr Cardiol* 2001;22:102-6.