

## 가와사키병의 조기치료가 치료성적에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실

라채익 · 김기환 · 안종균 · 김동수

= Abstract =

### The Effect of Early Immunoglobulin Treatment on the Course of Kawasaki Disease

Chae Ik Ra, Ki Hwan Kim, Jong Gyun Ahn, Dong Soo Kim

*Division of Infectious Disease and Immunology, Department of Pediatrics, Yonsei University  
College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea*

**Objective:** Controversies exist as to whether early treatment for Kawasaki disease might increase the need for additional intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment and whether it could reduce cardiac complications. We conducted this study to add useful clues, which could be helpful when setting up a treatment plan.

**Methods:** 359 patients who were newly diagnosed with Kawasaki disease at Severance Hospital were divided into two groups; patients who received IVIG treatment within 3 days (group A) and those who received IVIG treatment after 3 days (groups B and C). We compared the laboratory data, fever duration, frequency of additional IVIG treatment, and echocardiography follow-up results.

**Results:** IVIG was administered  $1.11 \pm 0.34$  (mean  $\pm$  SD),  $1.15 \pm 0.39$ , and  $1.17 \pm 0.42$  times in groups A, B, and C, respectively;  $p=0.29$  (A vs. B),  $p=0.21$  (A vs. C). The incidence of cardiac complications checked within the first 2 weeks from disease onset was 3.6%, 5.2%, and 5.1% in groups A, B, and C, respectively;  $p=0.52$  (A vs. B),  $p=0.55$  (A vs. C), and the values checked at 2 months were 3.6%, 5.6%, and 5.7% in groups A, B, and C, respectively;  $p=0.43$  (A vs. B),  $p=0.43$  (A vs. C).

**Conclusion:** Early IVIG treatment in patients with Kawasaki disease decreased fever duration and may prevent cardiac complications by limiting inflammation.

**Key Words:** Kawasaki disease, Intravenous immunoglobulin

<접수일 : 2010년 9월 11일, 수정일 : 2010년 10월 13일, 심사통과일 : 2010년 10월 14일>

※통신저자 : 김 동 수

서울시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02) 2228-2050, Fax : 02) 393-3080, E-mail : dskim6634@yuhs.ac

## 서 론

가와사키병은 전신성 혈관염으로 소아의 후천성 심질환의 가장 흔한 원인이며 (1), 토미사쿠 가와사키가 1967년 처음으로 기술하였는데 (2), 발열과 결막 충혈, 경부림프절염, 구강점막의 변화, 발진, 손과 발의 경성부종 및 발적을 특징으로 하는 급성열성질환이다 (3,4). 치료받지 않은 가와사키병 환자의 약 25%에서 관상동맥 합병증이 발생하며 (5,6), 발병 후 4주 내지 6주 경에 그 발생률이 최고에 이른다 (7). 발병 10일 이내에 정맥용 면역글로불린과 고용량 아스피린 치료가 시작된 환자에서는 5% 가량에서 관상동맥이 침범된다고 알려져 있다 (8,9). 고용량의 정맥용 면역글로불린 투여가 가와사키병의 표준 치료로 받아들여지고 있으며 (10,11), 발열 기간과 관상동맥 합병증을 감소시킨다고 알려져 있으나 (12, 13) 치료를 받은 환자라도 약 10~15%에서는 발열이 지속될 수 있다 (14). 진단이 늦어져 발열 기간이 길거나 정맥용 면역글로불린에 반응을 하지 않는 가와사키병의 경우 관상동맥 합병증이 증가되는 것으로 알려져 있는데 (15), 비전형 가와사키병의 경우 가와사키병의 진단 기준을 충족시키지 못하기에 진단과 치료가 늦어져서 관상동맥 합병증이 발생할 가능성이 높게 된다.

Sonobe 등은 이와 관련하여 발열이 있으면서 관상동맥 혈관염이 동반된 환자가 결막 충혈, 경부림프절염, 구강점막의 변화, 발진, 손과 발의 경성부종 및 발적 등 5개 기준 중에서 3개 이상을 충족시킬 경우 비전형 가와사키병으로 진단하고 치료를 시작할 것을 제안하였으나 (16), 그 기준이 엄격하여 비전형 가와사키병이 진단되지 못하고 정맥용 면역글로불린 치료가 이루어지지 않아 향후 관상동맥류가 발생할 여지가 있었다. 이에 Barone 등은 가와사키병의 진단기준을 충족시키지 못하더라도 가와사키병의 임상 경과를 보이면서 다른 원인질환으로 설명되지 않는 경우에는 가와사키병으로 진단하고 정맥용 면역글로불린 치료를 시작할 것을 제안하였다 (17).

가와사키병이 조기에 진단되어 정맥용 면역글로불린 치료를 시작할 경우 합병증의 발생과 치료의 효율에 도움이 된다면 임상 경과를 판단하여 조기 진

단 및 치료가 도움이 되겠으나, Hiromi 등의 연구에서는 조기 치료가 관상동맥 합병증의 발생을 줄일 수 없으며 정맥용 면역글로불린 투여 횟수를 증가시킨다고 보고 하였다 (18). 정맥용 면역글로불린 투여 횟수가 많아 지면 의료비용 상승 및 정맥용 면역글로불린에 의한 이상 반응을 증가시킬 수 있게 된다. 그러나 가와사키병의 조기 진단과 치료 결과에 대한 보고가 제한적이고 국내에서는 이런 연구가 없는 실정이며, 이에 본 연구에서는 정맥용 면역글로불린 치료를 조기에 받은 환자에서 치료 결과와 관상동맥 합병증 발생 여부를 분석하여 조기 진단 및 치료의 의의를 판단하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2006년 3월부터 2009년 3월 사이에 세브란스병원 소아청소년과에서 가와사키병으로 새로이 진단된 359명의 환자들을 대상으로 연구하였으며, 타병원에서 가와사키병이 진단된 과거력이 있거나 치료에 반응이 없어 전원된 경우는 제외하였다. 가와사키병의 진단 기준을 충족시키거나, 충족시키지 못하더라도 Barone 등의 견해와 같이 (17) 가와사키병에 합당한 질병 경과를 보이고 다른 질환으로 설명되지 않을 경우 가와사키병으로 진단하였다.

### 2. 연구방법

환자들을 치료를 시작한 발병일에 따라서 나누어 발열 기간, 정맥용 면역글로불린 투여 횟수, 관상동맥 합병증 발생률 및 혈액학적 검사 결과 등을 후향적으로 비교하였다. 정맥용 면역글로불린 치료를 발병 3일 이내에 조기에 받은 군과(A군, N=110) 4일 이후에 치료 받은 군으로 크게 나누어(B군, N=249) A군과 B군을 비교하였으며, 진단이 과도하게 늦어진 환자에서 임상양상 및 혈액학적 검사가 극단적인 결과를 보여 통계상의 왜곡을 초래할 가능성이 있어 B군에 속하는 환자들 중 발병 4일에서 6일 사이에 치료가 시작된 환자들로 구성된 B군의 하위군인 C군을 (N=175) 만들어 A군과 C군을 다시 비교해보았다.

관상동맥 합병증과 관련하여 Muta 등이 제시한

결과와 (18,19) 우리 결과를 비교할 수 있도록 하기 위해 그들과 동일한 기준을 사용하였는데, 5세 미만의 환자에서 관상동맥 내경이 3.0 mm 이상인 경우, 5세 이상의 환자에서 관상동맥 내경이 4.0 mm 이상인 경우, 관상동맥의 특정 부위의 내경이 주변부보다 1.5배 이상인 경우, 관상동맥 내경이 명백히 불규칙한 경우에 관상동맥 합병증이 발생한 것으로 보았다.

통계학적 분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였고, t-test와 chi-square test를 사용하였으며, p값이 0.05보다 작을 때 통계적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

## 결 과

359명의 환자가 가와사키병으로 진단되어 분석의 대상이 되었다. 성비는 남녀가 1.36 : 1이었으며, 평균 연령은 33개월이었다. 그룹별로 비교했을 때 성비는 차이를 보이지 않았으나, 연령에 있어서 A군에서 27.5±21.2개월, B군에서 35.3±26.2개월, C군에서 33.0±26.2개월로 초기에 진단된 환자의 연령이 더 낮은 경향을 보였다(A vs B,  $p<0.01$ ; A vs C,  $p=0.03$ ) (표 1).

진단되어 정맥용 면역글로불린이 투여되기 전까지의 발열일 수는 A군에서 2.38±0.82일, B군에서 6.04±2.77일, C군에서 4.78±0.70일 이었다. 정맥용 면역글로불린 치료 시작 후 발열일 수는 A군에서 0.32±0.74일, B군은 0.23±0.62일, C군은 0.26±0.62일 이었고(A

vs B,  $p=0.24$ ; A vs C,  $p=0.47$ ), 총 발열일 수는 A군에서 2.70±1.11일, B군은 6.27±2.79일, C군은 5.04±0.92일 이었다(A vs B,  $p<0.01$ ; A vs C,  $p<0.01$ ) (표 1). 정맥용 면역글로불린 투여 횟수는 A군에서 1.11±0.34회, B군에서 1.15±0.39회, C군에서 1.17±0.42회였다(A vs B,  $p=0.29$ ; A vs C,  $p=0.21$ ) (표 1).

관상동맥 합병증은 발병 2주 이내의 초기에는 A군에서 4명(3.6%), B군에서 13명(5.2%), C군에서 9명(5.1%)이었으며(A vs B,  $p=0.52$ ; A vs C,  $p=0.55$ ), 발병 2개월 시점에는 A군에서 4명(3.6%), B군에서 14명(5.6%), C군에서 10명(5.7%)이었다(A vs B,  $p=0.43$ ; A vs C,  $p=0.43$ ) (표 1).

진단 당시의 혈액학적 검사상, 백혈구는 A군에서 13,132±4,974/mm<sup>3</sup>, B군에서 13,013±4,940/mm<sup>3</sup>, C군에서 12,747±4,878/mm<sup>3</sup>였으며(A vs B,  $p=0.86$ , A vs C,  $p=0.71$ ), 적혈구침강속도는 A군에서 45.1±32.1 mm/hour, B군에서 61.9±36.7 mm/hour, C군에서 60.7±36.4 mm/hour로 A군보다 B군과 C군이 높았으며(A vs B,  $p=0.01$ , A vs C,  $p=0.01$ ), C-반응단백질은 A군에서 4.2±4.8 mg/dL, B군은 5.8±5.9 mg/dL, C군은 6.5±6.1 mg/dL로 B군 또는 C가 높았다(A vs B,  $p<0.01$ , A vs C,  $p<0.01$ ) (표 2).

정맥용 면역글로불린이 1회 투여된 환자와 2회 이상 투여된 환자를 나누어 비교 했을 때, 치료 시작 시점까지의 발열일 수는 차이가 없었고, 총 발열일 수에서는 차이를 보이지 않았다(5.10±2.91일 vs 5.74±2.93일,  $p=0.16$ ). 적혈구침강속도와 C-반응단백질에서는 차이를 보이지 않았다 (표 3).

**Table 1.** Clinical features of the treatment groups

	Group A (N=110)	Group B (N=249)	Group C (N=175)	p-value	
				A vs B	A vs C
Age (months)	27.5±21.2	35.3±26.2	33.0±26.2	<0.01	0.03
Sex	0.636	0.550	0.543	0.12	0.12
Fever duration before administration of IVIG (days)	2.38±0.82	6.04±2.77	4.78±0.70	<0.01	<0.01
Fever duration after administration of IVIG (days)	0.32±0.74	0.23±0.62	0.26±0.62	0.24	0.47
Total fever duration (days)	2.70±1.11	6.27±2.79	5.04±0.92	<0.01	<0.01
The number of times of IVIG administration	1.11±0.34	1.15±0.39	1.17±0.42	0.29	0.21
CAL Within 2 weeks from disease onset	4 (3.6%)	13 (5.2%)	9 (5.1%)	0.52	0.55
At 2 months from disease onset	4 (3.6%)	14 (5.6%)	10 (5.7%)	0.43	0.43

IVIG: intravenous immunoglobulin, CAL: coronary artery lesion

**Table 2.** Laboratory values of the treatment groups

		Group A (N=110)	Group B (N=249)	Group C (N=175)	p-value	
					A vs B	A vs C
WBC (/mm <sup>3</sup> )		13,132±4,974	13,013±4,940	12,747±4,878	0.86	0.71
ESR (mm/hour)	Initial value	45.1±32.1	61.9±36.7	60.7±36.4	0.01	0.01
	Increase after 3 days	22.8±27.8	17.6±28.3	17.3±28.4	0.17	0.18
CRP (mg/dL)	Initial value	4.2±4.8	5.8±5.9	6.5±6.1	<0.01	<0.01
	Increase after 3 days	-2.5±2.7	-4.1±4.9	-4.6±5.1	<0.01	<0.01

WBC: white blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: c-reactive protein

**Table 3.** Differences between patients who received IVIG treatment once and those who received IVIG more than twice

		Number of times of IVIG administration		p-value
		1 (N=313)	≥2 (N=46)	
Age (months)		33.6±25.7	28.0±19.0	0.08
Sex		0.59±0.49	0.50±0.51	0.26
CAL		0.05±0.36	0.28±0.83	0.44
Fever duration (days)	Before IVIG	4.91±2.93	4.98±2.65	0.89
	After IVIG	0.18±0.46	0.76±1.30	<0.01
	Total	5.10±2.91	5.74±2.93	0.16
ESR (mm/hour)	Initial value	56.1±36.5	60.5±33.6	0.44
	Difference after 3 days	18.9±28.6	20.6±24.9	0.74
CRP (mg/dL)	Initial value	5.4±5.8	4.6±4.3	0.38
	Difference after 3 days	-3.8±4.7	-3.0±3.6	0.32

IVIG: intravenous immunoglobulin, CAL: coronary artery lesion

## 고 찰

가와사키병은 전신성 혈관염의 하나로 소아에서 발병하는 면역학적 기원의 비감염성 질환이다. 한국, 일본 등의 아시아 지역에서 발병률이 높다고 알려져 유전학적 발병요인을 가지고 있다고 생각되며 (20), superantigen을 합성하는 세균 등의 감염 요인이나 B 림프구와 T림프구 및 여러 시토카인의 작용에 의한 것으로 설명되기도 하나 (21) 아직 명확하게 밝혀진 바는 없다. 정맥용 면역글로불린은 가와사키병의 급성기에 관상동맥 합병증을 감소시킨다는 점이 잘 알려져 있으나 (10-12) 그 작용 기전에 대하여 확실히

밝혀진 바는 없는 상태이며 대식세포 Fc $\gamma$  II, Fc $\gamma$  III 수용체의 교차연결, 면역억제 수용체 유도, 내피세포와 자연살생세포 간의 상호작용 차단, 항체 생성 억제, 세균 superantigen의 중화, C3 분해이 목표 세포에 부착되는 것을 억제하는 것 등 다양한 이론이 제시되고 있다 (22,23).

정맥용 면역글로불린 투여 후 발열 기간은 각 그룹에서 평균 24시간 이내였으며, 이에 따라 총 발열 기간은 발병 시점부터 진단 및 정맥용 면역글로불린 치료가 시작되는 시점까지의 기간에 비례하는 양상을 보였다. 가와사키병에서 발열이 8일 이상 지속될 경우 관상동맥 합병증이 증가하는 것으로 알려져있고 (24) 발열 6일 이내에 정맥용 면역글로불린 치료를 시작할 경우 관상동맥 합병증을 감소시킬 수 있다는 견해도 있는 등 (25) 가와사키병으로 인한 관상동맥 합병증의 발병에 가장 중요한 요소는 발열의 기간으로 알려져 있으며, 적극적인 진단과 치료를 통해 발열일 수를 줄이는 것이 관상동맥 합병증의 발병을 감소시키는데 도움이 될 것으로 생각된다. 실제로 정맥용 면역글로불린 치료 시 관상동맥 합병증이 20~30%에서 5% 전후로 감소하는 것으로 보고된 바 있다 (5,6,8,9).

그러나 정맥용 면역글로불린 조기 투여가 그 투여 횟수를 증가시키는 반면 관상동맥 합병증의 발생률은 감소되지 않는다는 보고가 있는 등 (18), 비전형 가와사키병의 조기 진단 및 치료가 가와사키병의 치료에 있어 아직 논란이 되고 있다. 본 연구에서는 3일 이내에 치료를 시작한 그룹과 이후에 시작한 그룹에서 발열의 해소 기간에서 차이를 보이지 않았고 정맥용 면역글로불린의 투여 횟수에 차이가 나지 않았으며, 조기에 진단되어 조기에 치료를 시행한 경

우에 총 발열일 수가 적은 것으로 나타났다. 또한 가와사키병에 의한 관상동맥 합병증 발생률에서도 차이를 보이지 않았는데, A군과 B군, A군과 C군에서 치료 시작 시점의 차이가 각각 3.6일과 2.4일이었음에도 정맥용 면역글로불린 치료에 반응하여 발열이 바로 해소된다면 관상동맥 발생률이 크게 높아지는 않을 수 있음을 알 수 있었다. 이런 결과는 조기 치료와 관상동맥 합병증의 발생률과 관련하여 Tse 등이 정맥용 면역글로불린 투여 횟수는 차이를 보이지 않고 관상동맥 합병증은 감소시킬 수 있다고 보고한 것과 (26), Hiromi 등 (18)이 정맥용 면역글로불린 투여 횟수는 증가하고 관상동맥 합병증에는 차이를 보이지 않았다고 보고한 것 (18)과는 다른 결과였다. 이 결과는 가와사키병의 발병 과정에서 일정 기간 내에 정맥용 면역글로불린을 투여하는 것이 가와사키병의 치료 성적과 예후에 중요하다는 것을 보여 주고 있다. 본 연구의 결과에서 정맥용 면역글로불린의 조기 투여가 치료 실패 및 재치료의 빈도를 높이는데 기여하는지는 확인할 수 없으며, 여러 보고에서 정맥용 면역글로불린에 반응하지 않는 예후 인자로 높은 C-반응단백질 및 백혈구 수치 등의 염증을 나타내는 혈액학적 검사들과 치료 전까지의 오랜 발열 등을 거론하고 있다 (14,15).

A, B, C군에서 적혈구침강속도와 C-반응단백질 모두 초기 검사에서 높았으나, A군에 비해 B군과 C군에서 유의하게 더 높아 발열 기간이 길어질수록 염증의 척도가 높아짐을 확인할 수 있었다. 정맥용 면역글로불린 치료에 반응이 없거나 관상동맥 합병증을 가졌던 가와사키병 환자에서 C-반응단백질이 의미 있게 높았고 (24), C-반응단백질이 높으면 관상동맥 합병증이 발생할 위험도가 높고 관상동맥 합병증이 지속될 가능성이 높은 것으로 생각되는 등 (27,28), C-반응단백질이 가와사키병에 있어 의미 있는 지표로 생각되고 있다. 본 연구에서 진단 당시 C-반응단백질은 B군과 C군에서 확연히 높았으나, 정맥용 글로불린 치료 시작 후 3일째에 시행한 추적 검사에서 A군에 비해 B군과, C군에서 더 큰 폭으로 감소하여 3일째의 평균값은 A, B, C군에서 각각 1.7 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.9 mg/dL로 유사한 수준을 보였다. A, B, C군 사이에 관상동맥 합병증 발생률이 차이를 보이지 않은 점과 연관시켜 생각해 볼 때, 발

열이 수 일 더 지속되어 염증이 더 심해 졌더라도 정맥용 면역글로불린 치료에 반응하여 염증이 빠른 시일 내에 조기에 치료를 시작한 경우와 비슷한 수준으로 감소한다면 관상동맥 발생률이 더 높아지지 않을 수 있음을 시사한다.

본 연구에서는 정맥용 면역글로불린을 한 번 투여한 경우와 치료에 반응이 없어 2회 이상 투여한 경우를 비교하였을 때 연령이나 성비, 적혈구침강속도, C-반응단백질에서 차이를 보이지 않았다. 발열이 해소되지 않아 정맥용 면역글로불린을 2회 이상 투여받은 경우가 치료 후 발열 기간이 통계학적으로 유의하게 더 길었으나 실제적인 차이는 1일 이내였고 총 발열 기간은 차이가 없었으며, 관상동맥 합병증 발생률에서도 유의한 차이는 보이지 않았다. 이는 가와사키병 환자들이 면역글로불린에 반응을 잘 하였고, 2회 이상 정맥용 면역글로불린을 투여한 환자에서도 C-반응단백질의 감소를 조기에 보여 관상동맥 합병증의 발생률도 차이를 보이지 않았던 것으로 생각된다.

이 연구는 단일 기관에서 이루어진 연구이며, 후향적 연구인 점에서 환자 선택에 있어 통계적 편향이 있을 수 있다.

## 결 론

가와사키병의 조기 진단에 의한 정맥용 면역글로불린 조기 투여는 정맥용 면역글로불린 치료 실패율과 관상동맥 합병증 발생률을 높이지 않으며, 발열 기간을 줄이고 가와사키병에 의한 관상동맥 합병증의 발생을 예방할 수 있기에 적극적으로 시행되어야 할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. J Pediatr 1991;119:279-82.
- 2) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Arerugi 1967;16:178-222.
- 3) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis

- and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)- digest version. *Circ J* 2010;74: 1989-2020.
- 4) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114:1708-33.
- 5) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 6) Capannari TE, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:355-60.
- 7) Scott JS, Ettedgui JA, Neches WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics* 1999;104:e57.
- 8) Newburger JW. Kawasaki Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000;2:227-36.
- 9) Levin MTE, Dillon MJ. Kawasaki disease: recent advances. *Arch Dis Child* 1991;66:1369-72.
- 10) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
- 11) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
- 12) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
- 13) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 14) Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:463-4.
- 15) Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237-40.
- 16) Sonobe T, Kawasaki T. Atypical Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:367-78.
- 17) Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:453-6.
- 18) Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
- 19) Research Committee on Kawasaki diseases. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo, Japan, Ministry of Health and Welfare, 1984.
- 20) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S, Zhang T, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001; 107:E33.
- 21) Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2006;47: 759-72.
- 22) Xu C, Poirier B, Duong Van Huyen JP, Lucchiari N, Michel O, Chevalier J, et al. Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins: a possible mechanism of action in vascular diseases. *Am J Pathol* 1998; 153:1257-66.
- 23) Kaneka K, Savage CO, Pottinger BE, Shah V, Pearson JD, Dillon MJ. The mechanism of efficacy of intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1022-3.
- 24) Kim T, Choi W, Woo C, Choi B, Lee J, Lee K, et al. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2007;166: 421-5.
- 25) Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr* 2002;91: 517-20.
- 26) Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140: 450-5.
- 27) Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi

H, Matsumura M, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* 2005;111:38-43.

28) Lu CP, Lee WJ, Ho MM, Hwang KC. Risk factors of coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yu Xue Hui Za Zhi* 1993;34:173-80.