

단일 기관에서 진단받은 가와사키병 환자 1,000례의 통계학적 분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실

황대환 · 신경미 · 최경민 · 최재영 · 설준희 · 김동수

Statistical Analysis of 1,000 Cases of Kawasaki Disease Patients Diagnosed at a Single Institute

Dae Hwan Hwang, M.D., Kyoung Mi Sin, M.D., Kyong Min Choi, M.D.
Jae Young Choi, M.D., Jun Hee Sul, M.D. and Dong Soo Kim, M.D.

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

Purpose : To find the risk factors associated with coronary artery lesions, non-responsiveness to intravenous immunoglobulin(IVIG) treatment, and recurrences in Kawasaki disease patients.

Methods : We retrospectively analyzed 1,000 Kawasaki disease patients who were admitted to Yonsei University Medical Center from September 1990 to December 2003. We compared between responder and non-responder groups to IVIG treatment as well as between relapsed and non-relapsed groups, and as to the relapsed group, we also compared variables between patients in their first and second attack states. Finally, factors associated with longer-fever duration from disease onset were evaluated.

Results : Longer fever durations before and after IVIG treatment, male sex, lower Hgb and Hct level, higher WBC count and segmented WBC proportion, and higher CRP and Harada's score were related with coronary artery lesions. Non-responsiveness was related to higher WBC count, segmented WBC proportion, CRP, SGPT, Harada's score, and pyuria. Moderate-to-severe coronary artery dilatations and recurrences were more commonly seen among the non-responder group. No significant predictive factors for recurrence were found. In the relapsed group, lower WBC count, CRP, and shorter fever duration from disease onset were observed in their second attack state. Fever duration from disease onset showed positive correlation with WBC count, CRP, and Harada's score and negative correlation with Hgb levels.

Conclusion : Higher WBC count, CRP, and higher Harada's score were related to both higher incidences of coronary artery lesions and non-responsiveness to IVIG treatment, and these factors were also related with longer fever duration. Non-responders to IVIG treatment showed higher recurrence rate and more moderate-to-severe coronary artery dilatations than responders. (*Korean J Pediatr* 2005;48:416-424)

Key Words : Mucocutaneous lymph node syndrome, Intravenous immunoglobulins, Risk factors, recurrence, Treatment outcome, Treatment failure

서 론

가와사키병은 주로 만 4세 이하의 영유아에게서 나타나는 전신성 혈관염의 소견을 보이는 급성 열성 발진성 질환으로, 5일 이상 지속되는 발열, 결막 충혈, 피부의 부정형 발진, 경부 림프

절의 비화농성 종창, 입술 및 구강 점막의 발적, 홍반이나 경성 부종과 같은 손발의 변화, 회복기에 생기는 손발의 낙설 등을 특징으로 하며 1967년 가와사키¹⁾에 의해 처음 보고된 이후 전 세계적으로 볼 수 있는 질환이다²⁻⁴⁾. 이 질환의 예후는 비교적 양호한 것으로 알려져 있으나 관상동맥류를 포함하는 심장 합병증⁵⁾은 가장 심각한 합병증으로, 급성기에는 심근염, 심외막염, 판막염 등이 올 수 있고, 아급성기에서 회복기에 걸쳐서는 관상동맥 확장 등의 병변이 올 수 있어 사망의 원인은 급성기에는 심근염 등에 의한 심부전증으로, 아급성기 및 회복기 이후에는 관상동맥 병변 내의 혈전 형성이나 관상동맥 협착으로 인한 심

접수 : 2004년 9월 3일, 승인 : 2004년 10월 15일
책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Dong Soo Kim, M.D.
Tel : 02)361-5524 Fax : 02)393-9118
E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

근허혈 및 심근경색으로 사망하게 된다. 비록 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)이 관상동맥 병변의 예방에 효과적인 것으로 알려져 있기는 하지만^{4, 6-8)}, IVIG 치료를 받은 환자의 10-15%에서 관상동맥 병변이 보고되고 있으며⁹⁾, 10% 정도의 환아는 IVIG 1회 투여에 반응하지 않아 IVIG의 추가 투여나 스테로이드 등의 치료를 필요로 한다^{10, 11)}. 최근 IVIG에 반응하지 않는 환아군에서 관상동맥 병변의 위험성이 높아지며, C-reactive protein(CRP) 및 호중구의 수가 계속 증가상태를 유지한다는 보고들이 있었다^{12, 13)}. 본 연구에서는 본원에서 진단받은 가와사키병 환아 1,000례를 통계학적 방법으로 분석하고 이를 통해 가와사키병 환아의 특성과 관상동맥 이상을 예측할 수 있는 인자, IVIG에 대한 비반응 및 아울러 병의 재발 등에 대해 관련된 인자를 찾아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1990년 9월부터 2003년 12월까지 본원에 내원, 가와사키병으로 진단받고 IVIG를 2 g/kg의 용량으로 1회 이상 투여한 1,000명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 여기에는 전형적인 가와사키병 뿐만 아니라 비전형 가와사키병도 포함되었으며 단, 외부에서 가와사키병을 진단받고 IVIG 투여 후 호전되지 않아 본원으로 전원된 환아들은 제외하였다.

2. 자료 분석

각 환아별로 발병 연령, 발생 월, 내원 당시 시행한 각종 혈액학적 검사 소견, 소변검사상 농뇨 유무, 심전도 이상 유무, 심초음파 소견상 관상동맥 확장 정도, 복부초음파 소견상 담낭 확장 유무 등과 Harada's score(Table 1) 등을 분석하였다.

분석된 혈액학적 검사로는 백혈구(White blood cell, WBC) 수, 혈색소(Hemoglobin, Hgb) 수치, 헤마토크릿(Hematocrit, Hct) 수치, 혈소판 수, 과립구 분율(segmented neutrophil proportion), 림프구 분율(lymphocyte proportion), erythrocyte sedimentation rate(ESR) 수치, CRP 수치, LDH 값, SGOT, SGPT, protein, albumin, cholesterol, bilirubin 등이었다. 또한 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간 및 첫 IVIG 투여 종료 후부터

최종적으로 열이 소실될 때까지의 기간을 살펴보았다.

관상동맥 확장의 진단기준은 5세 미만의 경우 심초음파상 관상동맥의 내경이 3 mm 이상, 5세 이상의 경우 내경이 4 mm 이상일 경우, 한 분절 내경이 인접부위 분절 내경의 1.5배 이상이거나 내강이 명확히 불규칙할 경우 및 일부 분절이 포낭형 혹은 방추형으로 확장되어 있는 경우로 정의하였고^{7, 8, 14, 15)} 이것을 관상동맥 병변으로 간주하였다.

심초음파 검사는 대부분 입원하여 IVIG 투여 후 급성기가 소실된 후 시행하였고 발열이 오래 지속되는 경우에는 급성기 중에도 시행하였는데 입원 병록지의 검토 상 총 886명에서 심초음파 검사의 결과를 확인할 수 있었으며 이중 525명의 환아들에게서는 1년간의 추적 관찰 기간 동안의 심초음파 검사 결과도 확인할 수 있었다.

또한 IVIG 1회 투여에 대한 반응군과 비반응군의 비교 및 재발군과 비재발군의 비교도 각각 시행하여 두 군간에 의미있는 인자를 찾아보려고 하였다. 비반응군이라 함은 1회의 IVIG 투여 종료 48시간 이후에도 38.3도 이상의 발열이 지속되는 경우로 정의하였으며 이 경우 동일 용량의 IVIG을 한번 더 dexamethasone(0.3 mg/kg/day) 정주와 함께 투여하였다. 아스피린은 진단받은 시기로부터 열이 떨어진 후 24시간까지 100 mg/kg/day로 4회 분복시켰고 이후는 계속 열이 없으면 5 mg/kg/day로 감량하여 6-8주 투여하였다. 또한 퇴원 후 다시 같은 병명으로 재입원하게 된 경우를 재발로 분류하여 재발된 환아 30명을 대상으로 처음 발병시와 두 번째 발병시를 분석하였는데 입원 당시 나이, WBC 수치, 과립구의 분율, 림프구의 분율, Hgb 값, Hct 값, 혈소판 수치, ESR 수치, CRP 수치, 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간 및 첫 IVIG 투여 종료 후 열이 소실될 때까지의 기간을 비교해 보았고 또한 McNemar test를 이용하여 두 군간에 관상동맥 확장이 생기는 확률에도 차이가 있는지를 비교해 보았다.

또한 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간과 상관비례하는 인자를 알아보기 위하여 WBC 수치, Hgb 값, Hct 값, 혈소판 수치, CRP 수치, 첫 IVIG 투여 종료 후 열이 소실될 때까지의 기간 및 ESR 수치, 과립구의 분율, 림프구의 분율 각각에 대해서 IVIG 투여 전 발열기간과의 상관관계 여부를 분석하였으며, 아울러 관상동맥 확장군과 관상동맥 정상군간의 발열기간의 차이에 대해서도 분석하였다.

3. 통계 분석

SPSS 11.0을 이용하여 분석하였으며 내원시 관상동맥 확장군과 관상동맥 정상군의 비교, IVIG 1회 투여에 대한 반응군과 비반응군의 비교, 재발군과 비재발군의 비교 등은 연속 변수인 경우 independent sample t-test를, 비연속 변수인 경우 chi-square test를 이용하였고 재발한 환아들의 첫 발병시와 두 번째 발병시의 비교는 Wilcoxon signed rank test 및 McNemar test를 이용하였으며, 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간과

Table 1. Harada's Scoring Method

A score of four or more out of the seven items is an indication for Intravenous Immunoglobulin treatment

1. WBC more than 12,000/mm³
2. Platelet count less than 350,000/mm³
3. CRP 3+ or more
4. Hct less than 35%
5. Albumin less than 3.5 g/dL
6. Age 12 months or less
7. Male

상관비례하는 인자는 단순 상관관계 분석 및 편상관관계 분석을 이용하였다. 이상에서 *P*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

1990년 9월부터 2003년 12월까지 본원에 입원한 가와사키병 환자 1,000명의 연령별 분포를 보면 최소 생후 2개월부터 최대 11년 4개월까지 다양하였으며 평균 2.6 ± 1.9 세였고 1세 미만은 19%였으며 5세 이상은 11%, 10세 이상은 0.5%밖에 되지 않았다(Fig. 1).

남녀의 수는 남자 606명 여자 394명으로 1.5:1의 비를 보였다. 1991년 1월부터 2003년 12월까지 13년 동안의 내원 환자 수는 989명이었고 이를 월별로 볼 때 고른 분포를 보였고 5월부터 7월 사이에 다소 증가함을 볼 수 있었다(Fig. 2).

Harada's score는 3.4 ± 1.3 점이었다. 관상동맥 확장을 보인 경우는 16%였다. 북부초음파 검사상 담낭의 확장을 보인 경우는 14%였고 담낭수종은 4%에서 나타났다. 소변검사상 농뇨를 보인 경우는 17%였고 심전도 검사상 이상소견을 보인 경우는 15%였으며 여기에는 부정맥, 심실비대, ST 분절의 상승 혹은 하강, 축 변위, 방실결절차단, 각 차단, 조기 이소성 박동, PR 간격 연장, QT 간격 연장, T파의 역전, 깊은 Q파 등이 포함되었다.

환자들의 혈액학적 소견을 보면 내원 당시 시행한 검사상 백혈구수는 $14,272 \pm 5,261/\text{mm}^3$, 혈색소치는 $11.1 \pm 1.3 \text{ g/dL}$, 헤마토크릿 수치는 $33.0 \pm 3.2\%$, 혈소판 수는 $383,000 \pm 148,000/\text{mm}^3$, 과립구 분율은 $66 \pm 16\%$, 림프구 분율은 $24 \pm 13\%$ 이었다. 또한 ESR $39 \pm 24 \text{ mm/hr}$, CRP $8.2 \pm 7.3 \text{ mg/dL}$, LDH $517 \pm 255 \text{ IU/L}$, SGOT $66 \pm 109 \text{ IU/L}$, SGPT $84 \pm 121 \text{ IU/L}$, protein $6.6 \pm 0.8 \text{ g/dL}$, albumin $3.7 \pm 1.6 \text{ g/dL}$, cholesterol 138 ± 27

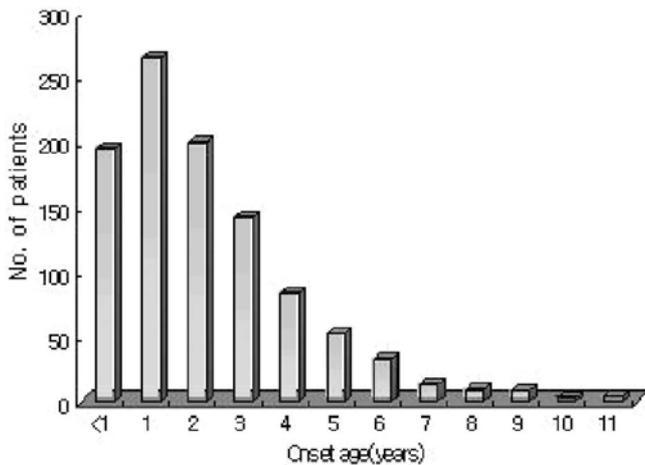


Fig. 1. Distribution of 1,000 cases of Kawasaki disease patients according to onset age.

mg/dL, bilirubin $1.8 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$ 등으로 각각 나타났다.

2. 관상동맥 이상군과 정상군의 비교

조사된 환자 1,000명 중에서 입원 중 시행한 심초음파 검사 결과 확인이 가능하였던 환자는 886명이었으며 이중 관상동맥 이상군은 145명으로 16%였다. 1년 이상 심초음파 추적관찰의 기록 습득이 가능했던 525명을 대상으로 했을 때는 73명에서 관상동맥 확장을 볼 수 있어 그 빈도는 14%로 비슷하였다. 또한 중등도 이상($\geq 5 \text{ mm}$)의 관상동맥 확장의 빈도는 886명 중 18명 및 525명 중 10명으로 그 빈도는 모두 2%로 나타났다. 또한 이들은 모두 초기 입원당시 시행한 심초음파에서부터 5 mm 이상의 확장을 보였다. 즉, 첫 입원당시 시행한 심초음파상 관상동맥 5 mm 이하였던 환자가 1년간 추적관찰을 통하여 5 mm 이상으로 늘어난 경우는 한 경우도 없었다. 한편, 8 mm 이상의 중증 관상동맥 확장(giant aneurysm)은 입원 병목지의 검토상 심초음파 검사 결과의 확인이 가능하였던 전체 886명 중 4명(0.5%) 및 1년간 추적 심초음파 검사의 확인이 가능하였던 525명 중 2명(0.4%)에서 볼 수 있었다. 4명 중 2명은 1년간의 심초음파 추적관찰 기록 습득이 불가능하여 525명에서 제외되었다. 이상에서 볼 때 입원당시 관상동맥 확장의 정도는 1년간 추적관찰시 보인 관상동맥 확장의 정도와 큰 차이가 없었다(Table 2).

관상동맥 확장을 보이는 환자군에서는 첫 IVIG 투여 전까지

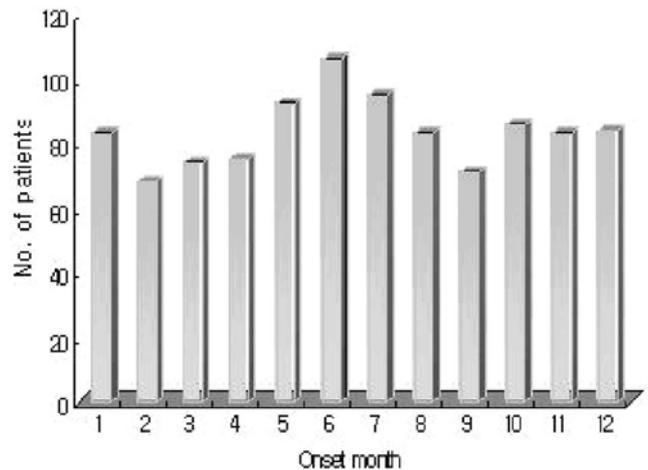


Fig. 2. Distribution of 1,000 cases of Kawasaki disease patients according to onset month.

Table 2. The Number of Kawasaki Disease Patients with Coronary Artery Dilatations

Degree of dilatation	At admission (n=886)	For 1 year follow up (n=525)
No dilatation(%)	719(81.1%)	440(83.8%)
More than mild dilatation(%)	145(16.4%)	73(13.9%)
Moderate-to-severe dilatation(%)	18(2.0%)	10(1.9%)
Severe dilatation(%)	4(0.5%)	2(0.4%)

Table 3. Comparison between Normal Coronary Artery Group and Abnormal Coronary Artery Group in Kawasaki Disease Patients

Characteristics	Total patients(n=1,000)	Normal CA*(n=741)	Abnormal CA(n=145)	P-value
Age onset(year)	2.6±1.9	2.6±1.9	2.6±1.6	NS
Fever before IVIG(day) [†]	5.8±2.8	5.7±2.6	6.7±3.5	0.001
Fever after IVIG(day) [‡]	0.6±1.6	0.5±1.3	1.3±2.7	0.04
WBC(/mm ³)	14,272±5,261	13,964±5,024	15,495±5,530	0.001
Hgb(g/dL)	11.1±1.3	11.1±1.0	10.7±1.2	0.001
Hct(%)	33.0±3.2	33.2±3.1	32.1±3.5	0.001
Platelet(10 ³ /mm ³)	383±148	376±139	404±176	NS
Segmented neutrophil(%)	66±16	66.1±16.0	70.1±15.6	0.02
Lymphocyte(%)	24±13	24.5±13.4	20.7±12.4	0.009
ESR(mm/hr)	39±24	40.4±23.7	40.4±25.6	NS
CRP(mg/dL)	8.2±7.3	7.8±7.2	10.2±7.3	0.002
LDH(IU/L)	517±255	521±237	521±363	NS
SGOT(IU/L)	66±109	67±110	60±103	NS
SGPT(IU/L)	84±121	84±121	93±131	NS
Protein(g/dL)	6.6±0.8	6.6±0.8	6.5±0.8	NS
Albumin(g/dL)	3.7±1.6	3.7±1.8	3.4±0.7	NS
Total bilirubin(mg/dL)	1.8±0.6	1.8±0.6	1.8±0.6	NS
Total cholesterol(mg/dL)	138±27	138±28	137±28	NS
Harada's score	3.4±1.3	3.3±1.3	3.9±1.3	0.001

*CA : Coronary artery, [†]Fever duation before IVIG treatment(day), [‡]Fever duration after IVIG treatment(day)

의 발열기간이 더 길었고, 첫 IVIG 투여 종료 후부터 최종적으로 열이 소실될 때까지의 기간 또한 더 길었으며, 내원 당시 WBC 수치 및 과립구의 분율, CRP 값 및 Harada's score가 더 높았으며 Hgb, Hct 수치는 낮았다(Table 3).

또한 cut-off 값을 WBC 12,000/mm³ 이상, CRP 10 mg/dL 이상으로 적용했을 때도 두 군간에 의미있는 차이가 있었다. 그러나 발병나이, 내원 당시 혈소판 수치, ESR, LDH, SGOT, SGPT, protein, albumin, cholesterol, bilirubin 등은 두 군에서 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

남아에서는 531명 중 101명(23%)에서 관상동맥 확장이 관찰되었고 여자에서는 355명 중 44명(12%)에서 관찰되었는데 남아에서 더 의미있게 높았다(Table 4).

내원 당시의 Harada's score가 4점 이상인 군에서는 전체 255명 중 53명(21%)에서 관상동맥 확장이 있었고 3점 이하군에서는 전체 282명 중 31명(11%)에서 관상동맥 확장을 볼 수 있었는데 이것도 역시 4점 이상군에서 의미있게 관상동맥 확장의 비율이 높았다(Table 5).

내원 당시 Hgb 값이 10 g/dL 미만이었던 군에선 전체 116명 중 36명(31%)에서 관상동맥 확장을 볼 수 있었고 10 g/dL 이상이었던 군에선 전체 755명 중 107명(14%)에서 관상동맥 확장을 볼 수 있었으며 역시 10 g/dL 미만군에서 의미있게 관상동맥 확장의 비율이 높았다(Table 6).

발열 7일 이후에 IVIG을 투여한 군에서는 전체 271명 중 64명(24%)에서 관상동맥 확장이 생겼고 발열 6일 이전에 IVIG을 투여한 군에서는 전체 586명 중 77명(13%)에서 관상동맥 확장이 생겼으며 이것도 통계학적으로 의미가 있었다(Table 7).

Table 4. The Number of Kawasaki Disease Patients with Coronary Artery Dilatations Classified by Sex

	Sex		Total (n=886)
	Male (n=531)	Female (n=355)	
Coronary artery Dilatation(%)	101(23%)	44(12%)	145(16%)
Normal	430	311	741

P-value 0.009, Odds ratio 1.7

Table 5. The Number of Kawasaki Disease Patients with Coronary Artery Dilatations Classified by Harada's score

	Harada's score		Total (n=537)
	≥4 (n=255)	≤3 (n=282)	
Coronary artery Dilatation(%)	53(21%)	31(11%)	84(16%)
Normal	202	251	453

P-value 0.002, Odds ratio 2.1

Table 6. The Number of Kawasaki Disease Patients with Coronary Artery Dilatations Classified by Hemoglobin Concentration

	Hgb(g/dL)		Total (n=871)
	<10 (n=116)	≥10 (n=755)	
Coronary artery Dilatation(%)	36(31%)	107(14%)	143(16%)
Normal	80	648	728

P-value 0.001, Odds ratio 2.7

Table 7. The Number of Kawasaki Disease Patients with Coronary Artery Dilatations Classified by Fever Duration before Intravenous Immunoglobulin Treatment

	Fever duration		Total (n=857)
	≥7 days (n=271)	≤6 days (n=586)	
Coronary artery Dilatation(%)	64(24%)	77(13%)	141(16%)
Normal	207	509	716

P-value 0.001, Odds ratio 2.0

이상에서 종합해보면, 관상동맥 확장의 위험률은 남아인 경우, 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간이 7일 이상인 경우, 첫 IVIG 투여 종료 후부터 최종적으로 열이 소실될 때까지의 기간이 길수록, 내원 당시 WBC 수치 및 과립구의 분율이 높을수록, Hgb, Hct 수치가 낮을수록, CRP 값이 높을수록, Harada's score가 높을수록 증가하였으며 이는 WBC 12,000/mm³ 이상, Hgb 10 g/dL 미만, Hct 30% 미만, CRP 10 mg/dL 이상, Harada's score 4점 이상 등의 cut-off 값을 적용했을 때도 의미있게 나타났다.

3. IVIG 1회 투여에 대한 반응군과 비반응군의 비교

IVIG을 한번 투여하여 반응이 없어 IVIG을 2번 이상 투여하여야 했던 군은 조사가 가능했던 전체 550명 중 41명으로 8%였다. 이러한 비반응군 41명과 반응군 509명을 비교해본 결과, 내원 당시 검사수치상 WBC 수치가 높을수록, 과립구의 분율이 높을수록, 림프구의 분율이 낮을수록, CRP 수치가 높을수록, SGPT가 높을수록, Harada's score가 높을수록 1회의 IVIG 투여에 반응이 없었다(Table 8).

또한 IVIG을 두 번 이상 투여한 군에서는 그렇지 않은 군에서보다 향후 재발률이 더 높았다. 즉, IVIG 한번 투여에 반응이 있었던 군에서는 전체 509명 중 24명(5%)만이 재발하였고 반응이 없었던 군에서는 전체 41명 중 9명(22%)이 추후 재발하였다(Table 9).

IVIG 한번 투여에 반응이 있었던 군에서는 전체 397명 중 50명(13%)만이 내원 당시 농뇨가 있었고 반응이 없었던 군에서는 전체 38명 중 13명(34%)에서 내원 당시 농뇨가 관찰되었는데 이것도 통계학적으로 의미가 있었다(Table 10).

그 외에 IVIG에 반응이 없었던 군에서는 WBC 12,000/mm³ 이상, Harada's score 4점 이상, CRP 10 mg/dL 이상의 빈도가 의미있게 높게 나타났다. 그러나 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간은 비반응군에서 5.7±3.0일, 반응군에서 5.8±2.6일로 의미있는 차이를 보이지 않았다. 또한 관상동맥 확장 여부와도 관련이 없었는데, 즉 비반응군에서 관상동맥 확장이 유의있게 증가하지는 않았다. 다만 중증도 이상(≥5 mm)의 관상동맥 확장의 경우는 두 번 이상 투여하게 된 군에서 의미있게 높게 나타났다. 또한 성별의 차이, Hgb, Hct, bilirubin, 혈소판 수치, 복부초음파상 담낭 확장 유무 등도 두 군간에 의미있는 차이를 보이지

Table 8. Comparison between Responsive and Non-responsive Group to Single Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment in Kawasaki Disease Patients

Characteristics	Group		P-value
	Response (n=509)	Non-response (n=41)	
Age onset(year)	2.8±2.0	3.0±2.2	NS
Fever before IVIG(day)*	5.8±2.6	5.7±3.0	NS
Fever after IVIG(day) [†]	0.4±1.1	3.1±2.7	0.001
WBC/mm ³	13,576±4,988	15,579±4,767	0.017
Hgb(g/dL)	11.1±1.4	11.1±1.1	NS
Hct(%)	32.8±3.0	32.6±2.9	NS
Platelet(10 ³ /mm ³)	383±150	387±194	NS
Segmented neutrophil(%)	65.5±16.4	75.6±14.9	0.001
Lymphocyte(%)	24.6±13.8	17.0±12.5	0.001
ESR(mm/hr)	44.8±27.1	54.1±24.1	NS
CRP(mg/dL)	7.4±6.9	13.0±9.2	0.001
LDH(IU/L)	547±243	599±227	NS
SGOT(U/L)	70±118	118±178	NS
SGPT(U/L)	84±123	162±217	0.031
Protein(g/dL)	6.7±0.8	6.4±0.9	NS
Albumin(g/dL)	3.7±1.9	3.2±0.7	NS
Total bilirubin(mg/dL)	1.9±0.3	1.8±0.4	NS
Total cholesterol(mg/dL)	139±27	132±33	NS
Harada's score	3.3±1.3	4.1±1.5	0.001

*Fever duration before IVIG treatment(day)

[†]Fever duration after IVIG treatment(day)

Table 9. The Number of Kawasaki Disease Patients who had a Recurrent Disease Classified by Responsiveness to Single Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment

		Non-response (n=41)	Response (n=509)	Total (n=550)
Recurrence	Yes(%)	9(22%)	24(5%)	33(6%)
	No	32	485	517

P-value 0.001, Odds ratio 5.7

Table 10. The Number of Kawasaki Disease Patients with Pyuria Classified by Responsiveness to Single Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment

		Non-response (n=38)	Response (n=397)	Total (n=435)
Pyuria	Yes(%)	13(34%)	50(13%)	63(14%)
	No	25	347	372

P-value 0.001, Odds ratio 3.6

않았다.

4. 재발군과 비재발군의 비교

1년간 심초음파 추적관찰의 기록 습득이 가능했던 550명 중에서 한번 이상 재발된 사람은 30명이었는데 이중 한번 재발된 사람은 27명이었고 두 번 재발된 사람은 3명이었으며 이는 550

명중 중복처리된 33명을 제외한 517명 중 6%였다. 재발군이 비재발군에 비해 의미있게 차이를 보인 항목은 Harada's score를 포함하여 아무것도 없었다. 관상동맥 확장의 빈도 또한 비재발군과 통계적 차이가 없었다.

5. 재발한 환아들의 첫 발병시와 두 번째 발병시의 비교

재발된 환아 30명을 대상으로 처음 발병시와 두 번째 발병시를 비교하였다. 처음 발병시의 평균 연령은 2.5±1.8세였고 두 번째 발병시의 평균 연령은 3.6±2.1세였다. Wilcoxon signed rank test로 분석한 결과, 내원 당시 혈액학적 검사 소견에서 두 번째 발병시의 WBC 수치와 CRP 수치가 첫 번째 발병시보다 의미있게 낮았고 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간도 짧았다 (Table 11). 그러나 Hgb, Hct, 과립구 분율, 림프구 분율, ESR은 차이가 없었고 첫 IVIG 투여 종료 후 열이 소실될 때까지의 기간도 차이를 보이지 않았다. 즉, IVIG에 반응하는 정도는 처음 발병했을 때와 두 번째 발병했을 때가 서로 비슷하였다. 또한 두 군간에 관상동맥 확장 여부도 비슷한 양상을 보였다. 즉 처음 입원당시 관상동맥이 정상이었던 환아는 두 번째 입원하였을 때에도 대개 정상소견을 보였다.

6. 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간과 상관비례하는 인자

WBC 수치, Hgb, Hct, 혈소판수, CRP, Harada's score 등은 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간과 상관비례하는 것으로 나타났다. 이중에서 WBC 수치와 Hgb, CRP, Harada's

score 등은 연령과 성별을 보정한 후에도 상관비례하는 것으로 나타났다. WBC 수치와 CRP, Harada's score의 경우 발열기간과 양의 상관관계를 보였고 Hgb의 경우 발열기간과 음의 상관관계를 보였다(Table 12). 그러나 첫 IVIG 투여 종료 후 열이 소실될 때까지의 기간 및 ESR, 과립구의 분율, 림프구의 분율 등과는 상관관계를 보이지 않았다. 또한 관상동맥 확장을 보이는 환아군에서는 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간이 더 긴 것으로 나타났다.

고 찰

가와사키병은 주로 5세 이하의 영유아에서 전신적인 혈관염을 유발하는 발진성 질환으로서, 비교적 경과가 좋은 것으로 알려져 있으나 심장합병증 여부가 예후에 큰 영향을 미친다. 즉, 심근염, 심의막염, 판막염, 관상동맥 병변 등의 심장 합병증이 발전하면 심부전, 관상동맥 혈전 및 협착으로 인한 심근허혈 및 심근경색으로 사망하게 되며, 따라서 심장 합병증을 효과적으로 예방하기 위하여 아스피린과 대량의 IVIG¹⁶⁾을 조기 투여하여 임상증상 및 검사소견을 빨리 호전시킬 뿐만 아니라 관상동맥 병변의 빈도를 크게 감소시키는 것이 중요하다. 1984년 Furusho 등¹⁷⁾에 의해 IVIG 치료의 효과가 보고된 이래, 이러한 관상동맥 질환의 발생률과 이에 따른 사망률이 현저히 감소되었다.

1984년 Furusho 등¹⁷⁾은 관상동맥 병변의 발생빈도는 IVIG 투여군에서 7.5%로서 투여하지 않은 군에서의 31.3%에 비해 의미있게 낮음을 보고하였고 일본에서 1970년부터 3년마다 실시한 역학조사의 보고로는 1개월 내 심장합병증의 빈도는 IVIG가 치료에 사용되기 전 시대에는 15-25%로, IVIG가 주로 사용된 시대에는 10-15%로 나타났다.

관상동맥 병변의 출현은 발병 후 8-15일 사이에 호발하는 것으로 보고되고 있으며¹⁸⁻²¹⁾ Kamiya 등²²⁾에 의하면 관상동맥 확장이 발병으로부터 평균 9.5±2.7일에 발견된다고 하며, IVIG의 투여시기는 발병 후 10일에서 적어도 14일 이내에 투여하여야 효과가 있음이 알려져 있다.

본 연구에서는 환아들이 평균적으로 발병 6일째 내원하여 IVIG 투여 후 급성기가 끝난 발병 9일 전후에 심초음파 검사를 시행하였으며 이때 관상동맥 확장은 16%에서, 5 mm 이상의 중등도 이상의 관상동맥 확장은 2%에서, 8 mm 이상의 중증 관상동맥 확장(giant aneurysm)은 0.5%에서 각각 관찰되었다.

가와사키병의 검사 소견으로는 말초혈액 검사상 경한 빈혈, 백혈구 증가증, 혈소판의 증가, ESR의 증가, CRP의 양성 소견

Table 11. Comparison between First and Second Attack State in Kawasaki Disease Patients

Characteristics	First attack state(n=30)	Second attack state(n=30)	P-value
Fever before IVIG(day)*	6.6±3.7	4.3±2.3	0.007
Fever after IVIG(day) [†]	1.1±2.0	1.2±3.3	NS
WBC(/mm ³)	15,198±4,242	12,521±5,155	0.039
Hgb(g/dL)	11.1±1.0	11.1±1.3	NS
Hct(%)	32.7±3.1	32.4±3.5	NS
Platelet(10 ³ /mm ³)	392±151	451±198	NS
Segmented neutrophil(%)	71±16	67±19	NS
Lymphocyte(%)	20±12	22±15	NS
ESR(mm/hr)	43±30	42±33	NS
CRP(mg/dL)	9.6±9.3	6.2±5.0	0.027
Harada's score	3.6±1.7	3.1±1.3	NS

*Fever duation before IVIG treatment(day)

[†]Fever duration after IVIG treatment(day)

Table 12. Correlation Factors to Fever Duation before Intravenous Immunoglobulin Treatment in Kawasaki Disease Patients

		CRP(mg/dL)(n=710)	WBC(/mm ³)(n=947)	Hgb(g/dL)(n=941)	HS*(n=546)
Fever before IVIG(day) [†]	Pearson correlation	0.145	0.335	-0.179	0.141
	Sig.(2-tailed)	0.001	0.001	0.001	0.001

*HS : Harada's score, [†]Fever duration before IVIG treatment(day)

과 간효소치의 상승, 소변검사상 농뇨, 단백뇨가 나타날 수 있다. 이에 발병 초기에 관상동맥 병변의 위험군을 예견할 수 있는 지표에 대한 많은 연구들이 이루어져 왔는데 Asai 등²³⁾은 백혈구 수치 30,000/mm³ 이상, ESR 101 mm/hr 이상, CRP의 이상 기간이 30일 이상, 1세 이하의 남아, 16일 이상의 발열 기간, Hct 30% 이하를 들었고, Daniels 등²⁴⁾은 16일 이상의 발열기간과 9 g/dL 이하의 최소 Hgb 치를, Ichida 등²⁵⁾은 2주 이상의 발열기간, 혈소판 수 900,000/mm³ 이상, 5세 이하의 연령, ESR 100 mm/hr 이상을, Koren 등²⁶⁾은 14일 이상의 발열기간을, Shulman 등²⁷⁾은 백인, 1세 이하의 연령을, Engle 등²⁸⁾은 ESR 100 mm/hr 이상, 혈소판 수 1,000,000/mm³ 이상, 심초음파 검사상 심낭 삼출 등을, Onouchi 등²⁹⁾은 ESR과 CRP의 증가를 위험인자라고 하였다. 1990년 Harada 등³⁰⁾은 발병 9일 이내 판단 가능한 방법으로 7가지의 지표를 만들어 4가지 이상을 만족할 경우 관상동맥 병변이 발생하기 쉽다고 하였다(Table 1). 또한 Mori 등³¹⁾은 관상동맥 병변이 있는 군과 없는 군에서 IVIG 투여 전 검사실 지표에서는 차이를 보이지 않았고 다만 IVIG 투여 2-3일 후에 측정된 백혈구 수 및 CRP 치가 관상동맥 병변이 있는 군에서 더 상승함을 보고하였다.

본 연구에서 분석된 결과 관상동맥 병변의 위험률은 남아인 경우, 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간이 7일 이상인 경우, 첫 IVIG 투여 종료 후부터 최종적으로 열이 소실될 때까지의 기간이 긴 경우, 내원 당시 WBC 수치(12,000/mm³ 이상) 및 과립구 분율이 높을수록, Hgb(10 g/dL 미만), Hct 수치(30% 미만)가 낮을수록, CRP 값(10 mg/dL 이상)이 높을수록, Harada's score(4점 이상)가 높을수록 증가하는 것으로 나타났다. 이중 WBC 수치 증가, 과립구 분율 증가, CRP 증가 등은 여러 감염성 질환에서 염증의 정도를 반영하는 지표로서 사용되므로 관상동맥 병변을 일으키는 혈관염이 감염학적 측면에서 설명될 수 있다는 것을 보여준다.

기존의 연구에서 위험 인자로 알려졌던 1세 이전의 발병 나이가 본 분석에서는 의미있는 인자가 되지 못하였던 것으로 보아 비록 1세 이전에 발병된 경우라 하더라도 조기에 발견하여 IVIG 투여를 한다면 관상동맥 병변의 위험률을 낮출 수 있지 않을까 생각된다. 본 연구 결과 ESR 또한 관상동맥 병변군과 정상군에서 거의 동일하였으며(40.4±23.7 mm/hr vs 40.4±25.6 mm/hr) 이는 ESR이 CRP 만큼 혈관염의 상태를 잘 반영하지 못한다는 것을 의미한다. 또한 기존의 연구에서 관상동맥 병변의 위험 인자로 알려졌던 낮은 알부민 수치 및 높거나 낮은 혈소판 수치 또한 본 연구에서 관여하지 않는 것으로 나타났는데 이는 아마도 지속적인 수치 분석을 하지 않았던 때문일 수도 있다. 즉, 알부민 및 혈소판 수치의 경우 입원 후 지속적으로 저하되거나 증가되는 경우가 있었을 것이고 이에 Harada의 분석에서는 발병 후 9일 이내에 알부민 및 혈소판의 최저값을 분석의 대상으로 한 반면에, 본 연구에서는 환자의 처음 내원 당시의 자료만을 분석하였는바, 여기에서 다른 결과가 나왔을 가능성이 있

다. 그러나 본 연구의 의의는 실질적으로 내원 당시의 자료만을 가지고도 관상동맥 병변을 예측할 수 있는 근거를 마련한다는 점에 있었고 이에 충분한 성과가 있다고 볼 수 있다.

Kato 등³²⁾이 기술한 바에 의하면 가와사키병에 합병된 관상동맥 확장의 자연경과는 대부분의 경우에서 아무런 잔재 없이 자연 치유되며 다만 일부에서 크기가 준 채로 남아있거나 혹은 폐색, 협착, 관상동맥 내벽의 상처 등의 합병증을 남긴다고 하였다.

본 연구에서도 심초음파를 통해 입원 당시 관상동맥 이상의 비율과 1년간 추적 관찰시 관상동맥 이상의 비율을 비교해 본 결과 경도, 중등도, 중증 각각에 있어서 모두 비슷하였다는 점은 대부분의 관상동맥 병변의 경과를 입원 당시 IVIG 투여 후 시행한 첫번째 초음파 소견으로 추정할 수 있다는 것을 시사하며 첫번째 초음파 소견이 향후 관상동맥 병변 발생의 절대적인 예측 인자로 작용한다고 생각된다. 다만 본 연구에서 중증 관상동맥 확장을 보였던 4명 중 2명에서 1년간의 심초음파 추적관찰의 기록 습득이 불가능 하였는 바, 이처럼 꽤 많은 수의 환자의 심초음파 기록이 1년간의 추적조사에서 그 결과가 누락되어진 점은 본 연구의 불가피한 한계점으로 생각된다.

통상적인 IVIG 투여에 저항성을 보이는 경우 스테로이드 요법을 시행하거나³³⁻³⁶⁾ IVIG의 재투여가 시도되고 있으며 이러한 IVIG 반응성에 대한 연구로 Fukunishi 등³⁷⁾은 IVIG 투여 후 계속 발열을 보인 환자군에서 관상동맥 병변의 빈도가 높았으며, CRP 10 mg/dL 초과, 혈색소 10 g/dL 미만, LDH 590 IU/L 초과일 때 IVIG 비반응군으로 분류할 수 있고 추가 치료가 필요하다고 하였다.

본 연구에서 비반응군은 8%로 나타났고 이들을 대상으로 IVIG 투여 전 지표를 분석한 결과 높은 WBC 수치 및 과립구 분율, CRP 수치, SGPT, Harada's score 및 농뇨 등이 비반응군에서 의미있는 지표로 나타났고 cut-off value로서 WBC 12,000/mm³ 이상, CRP 10 mg/dL 이상, Harada's score 4점 이상을 적용하였을 때도 두 군간에 각각 의미있는 차이를 보였다. 또한 경도 이상의 관상동맥 확장의 비율은 두 군간에 차이가 없었으나 중증도 이상의 관상동맥 확장의 비율은 두 번 이상 투여하게 된 군에서 의미있게 높았다.

비반응군에서 중증도 이상의 관상동맥 확장의 비율이 높게 나타난것은 가와사키병의 예후와 밀접한 관계를 가진다고 보여지므로 내원 당시 높은 WBC 수치 및 과립구 분율, CRP 수치, SGPT, Harada's score 및 농뇨를 보이는 환자군에서는 진단되기 전까지의 발열기간과 상관없이 좀더 강력한 치료가 필요할 것으로 생각된다.

비록 본 연구에서 WBC 수치, CRP 값, Harada's score 등이 IVIG 투여 전까지의 발열기간과 양의 상관관계를 가지는 것으로 나타나긴 했지만 이러한 발열기간이 IVIG 비반응군에서 의미있게 길지 않았는데, 이것은 아마도 가와사키병의 염증 진행 속도가 빠른 경우 발열기간이 짧더라도 강력한 전신적 염증 반응이 나타날 수 있으며 이 때문에 발열기간 자체만으로 IVIG의

비반응 여부를 예측할 수는 없었을 것으로 생각된다.

또한 SGPT가 높은 경우 및 농뇨를 보이는 경우 즉, 간염 및 요로감염이 있을 경우에 비반응율이 높다는 점을 보면, 가와사키병이 각종 전신 장기를 침범하는 양상을 띠 때 IVIG 치료에 저항을 보이는 것으로 생각된다.

아울러 이러한 비반응군에서 가와사키병의 재발율이 증가하므로 보호자에 대한 더욱 철저한 교육이 필요할 것이며 재발시 좀더 조기진단이 가능할 수 있도록 조치가 바람직할 것이다.

본원에서 조사한 바를 볼 때 반응군이건 비반응군이건 간에, 재발된 환자의 경우, 두 번째 발병시에는 좀더 짧은 발열기간으로 본원에 내원하였고 또한 내원 당시 WBC 수치와 CRP 값이 낮은 상태였다. 즉, 두 번째 발병시에는 좀더 초기에 질병이 발견되었고 이로 인해 내원 당시 WBC 수치 및 CRP 값이 낮았을 것으로 생각되며 따라서 관상동맥 병변의 정도가 첫 발병시보다 더 증가하지 않은 것으로 생각된다. 이는 보호자의 교육 및 각성이 질병의 합병증을 효과적으로 통제하게 된 하나의 예를 보여준다고 말할 수 있겠다.

다만 재발된 경우에도 열소실 기간이 더 짧아지지 않았다는 점(1.1일 vs 1.2일) 즉, IVIG 투여에 반응하는 정도가 비슷하였다는 점은 가와사키병의 병인론을 감염학적인 면에서 생각해 볼 때 체내 방어 면역 기전 중 기억 세포의 역할은 별로 중요하게 작용하지 않는 것으로 생각해 볼 수 있을 것이다.

요 약

목적 : 가와사키병 환자의 특성과 관상동맥 이상, IVIG에 대한 비반응 및 병의 재발 등에 대해 관련된 인자를 찾아보고자 하였다.

방법 : 1990년 9월부터 2003년 12월까지 본원에 내원, 가와사키 병으로 진단받고 IVIG을 투여한 1,000명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 내원시 관상동맥 확장군과 관상동맥 정상군을 비교하였고 IVIG 1회 투여에 대한 반응군과 비반응군 및 재발군과 비재발군의 비교도 시행하여 두 군간에 의미있는 요인을 찾아보려고 하였으며 재발된 환자를 대상으로 처음 발병시와 두 번째 발병시의 각종 자료를 분석하였고 두 군간에 관상동맥 이상이 생기는 정도도 비교해 보았다. 또한 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간과 상관비례하는 인자를 알아보려고 하였다.

결과 :

1) 관상동맥 확장은 16%에서 관찰되었으며 중등도 이상(≥ 5 mm)의 관상동맥 확장 및 중증(≥ 8 mm) 관상동맥 확장의 빈도는 각각 2%와 0.5%로 나타났다. 또한 입원당시 관상동맥 이상의 빈도는 1년간 추적관찰 했을 때와도 비슷한 수준을 보였다.

2) 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간이 길수록(7일 이상), 첫 IVIG 투여 종료 후부터 최종적으로 열이 소실될 때까지의 기간이 길수록, 남아있을수록, 내원 당시 검사상 Hgb(10 g/dL 이하), Hct(30% 이하)수치가 낮을수록, WBC 수치($12,000/\text{mm}^3$

이상) 및 과립구 분율이 높을수록, CRP 값이 높을수록(10 mg/dL 이상), Harada's score가 높을수록(4점 이상) 관상동맥 이상군과 관련이 있었다.

3) IVIG 한번 투여에 반응이 없었던 경우는 8%였으며 내원 당시 검사수치상 WBC 수치가 높을수록($12,000/\text{mm}^3$ 이상), 과립구 분율이 높을수록, CRP 수치가 높을수록(10 mg/dL 이상), SGPT가 높을수록, Harada's score가 높을수록(4점 이상), 농뇨를 보일수록 1회의 IVIG 투여에 반응이 없었다. IVIG을 두 번 이상 투여한 군에서는 한번 투여에 반응이 있었던 군보다 향후 재발율이 더 높았다. 또한 중등도 이상의 관상동맥 확장의 경우는 두 번 이상 투여하게 된 군에서 의미있게 높았다.

4) 재발은 6%에서 나타났고 재발을 예측할 수 있는 지표는 없었으며 재발한 환자들에서 관상동맥 이상의 빈도 또한 별 차이가 없었다.

5) 재발된 환자들의 처음 발병시와 두 번째 발병시의 비교에서, 두 번째 발병시에 WBC 수치와 CRP 값은 첫 번째 발병시보다 낮았고 첫 IVIG 투여 전까지의 발열기간도 낮았으나 두 군간에 관상동맥 이상이 생기는 정도에는 차이가 없었다.

6) 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간과의 상관 인자 조사에서는, WBC 수치와 CRP 값, Harada's score의 경우 양의 상관관계를 보였고 Hgb의 경우 음의 상관관계를 보였다.

결론 : 내원 당시 높은 WBC 수치와 CRP 값 및 Harada's score는 관상동맥 병변 발생 및 IVIG 투여에 대한 비반응과 관련이 있으며 또한 첫 IVIG을 투여하기 전까지의 발열기간과도 상관관계가 있었다. 따라서 되도록이면 초기에 발견하여 IVIG을 투여하는 것이 비록 비반응률을 낮추지는 못하더라도 관상동맥 병변 발생의 위험률은 낮출 수 있을 것으로 생각된다. 또한 IVIG 비반응군에서는 차후 재발률이 더 높았으며 중등도 이상의 관상동맥 확장이 더 많이 발견되었으므로 이들을 대상으로 한 집중적인 치료와 관리가 도입될 필요가 있다. 재발을 예측할 수 있는 기타 지표는 찾아볼 수 없었으며 따라서 보호자의 교육을 통한 조기 발견 및 치료에 지속적으로 노력을 기울여야 할 것이고 재발한 환자들에서 관상동맥 이상의 빈도가 증가하지 않은 점은 현재 이루어지고 있는 이러한 노력의 성과로 여겨진다.

References

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Jpn J Allergy 1967;16:178-222.
- 2) Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome. Cardiol Clin 1989;7:453-65.
- 3) Lee DB. Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea (1976-1984). J Cath Coll 1985;38:8-19.
- 4) Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. Pediatrics 1978;61:100-7.
- 5) Hiraishi S, Yashiro K, Oguchi K, Kusano S, Ishii K, Kazawa K. Clinical course of cardiovascular involvement in

- the mucocutaneous lymph node syndrome: Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1981;47:323-30.
- 6) Fujiwara T, Fujiwara H, Nakano H. Pathological features on coronary arteries in children with Kawasaki disease in which coronary artery aneurysm was absent at autopsy. *Circulation* 1988;78:345-50.
 - 7) Kato H, Inoue O, Akagi T. Kawasaki disease. Cardiac problems and management. *Pediatr Rev* 1988;9:209-17.
 - 8) 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.
 - 9) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:779-83.
 - 10) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease: US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
 - 11) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Clinical and laboratory observations. Treatment of immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
 - 12) Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-80.
 - 13) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose γ -globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6.
 - 14) Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Frequency and size of coronary arterial aneurysm at necropsy in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987;59:808-11.
 - 15) Nakano H, Ueda K, Nojima K, Saito A. Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1985;56:846-51.
 - 16) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
 - 17) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-8.
 - 18) Kato H, Ichinose E, Yoshioka, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K. Fate of coronary aneurysm in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1982;49:1758-66.
 - 19) Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978;61:100-7.
 - 20) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
 - 21) Yanagisawa M, Kobayashi N, Matsuya S. Myocardial infarction due to coronary thromboarteritis following acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) in an infant. *Pediatrics* 1974;54:277-81.
 - 22) Kamiya T, Suzuki A, Kijima Y, Hirose O, Tagahashi O. Coronary arterial lesion in Kawasaki disease: occurrence and prognosis. *Rec Adv Cardiovasc Dis* 1982;3:19-27.
 - 23) Asai T. Evaluation method for the degree of serious in Kawasaki disease. *Acta Pediatr Jpn* 1983;25:170-5.
 - 24) Daniels SR, Specker B, Capannari TE, Schwartz DC, Burke MJ, Kaplan S. Correlate of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987;141:205-7.
 - 25) Ichida F, Fatica NS, Engle MA, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: Risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80:828-35.
 - 26) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: Review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
 - 27) Shulman ST, McAuley JB, Pachman LM, Miller ML, Ruschhaupt DG. Risk of coronary abnormalities due to Kawasaki disease in urban area with small Asian population. *Am J Dis Child* 1987;141:420-5.
 - 28) Engle MA, Nunzia NS, Bussel JB. Clinical trial of single-dose intravenous gamma globulin in acute Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1989;143:1300-4.
 - 29) Onouchi Z, Tomizawa N, Goto M, Nakata K, Fukuda M. Cardiac involvement and prognosis in acute mucocutaneous lymph node syndrome. *Chest* 1975;68:297-301.
 - 30) Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
 - 31) Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-80.
 - 32) Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow up study. *Am J Cardiol* 1982;49:1758-63.
 - 33) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
 - 34) Kim NY, Chang CH, Lee DS, Kim DK, Choi SM, Kim WT. A clinical study of intravenous gammaglobulin retreatment in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 2000; 43:223-8.
 - 35) Hong DE, Lee KY, Han JW, Hwang SS, Lee KS. Treatment of intravenous immune-globulin resistant Kawasaki disease with corticosteroids. *J Korean Pediatr Soc* 1997; 40:1453-7.
 - 36) Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H. A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* 1982;46:1239-42.
 - 37) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gammaglobulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137:172-6.