

가와사키병과 Immunoglobulin E의 관계

구청모 · 최성열 · 김동수 · 김기환

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아청소년과

Relation between Kawasaki Disease and Immunoglobulin E

Chung Mo Koo, Seong Yeol Choi, Dong Soo Kim, Ki Hwan Kim

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Objective. Kawasaki disease is a systemic vascular disease which is caused by an immunologic response. The purpose of this study is to see how a high IgE level affects Kawasaki disease, in two groups of high IgE level and low IgE level.

Methods. A retrospective study was done from 2008 to 2010, among patients, who were admitted in Severance Children's Hospital for Kawasaki disease with IgE levels checked. Age groups with an IgE level above reference ranges and those with normal ranges were done. Also, clinical characteristics were analyzed. Statistical method was done by SPSS 18.

Results. A total of 198 Kawasaki patients were analyzed from 2008 to 2010. Among them 123 (62%) patients showed elevated IgE levels. Patients with high IgE had a

significantly higher lymphadenopathy prevalence ($p=0.006$), however they had no connection with quantitative values. Patients with BCG site redness appeared to have lower IgE levels than patients without redness. Coronary complication had no relation with IgE levels. There was no correlation between laboratory results and IgE levels.

Conclusion. 62% of Kawasaki disease patients show high IgE levels in our study. The symptoms of BCG site redness aged less than 1 year seemed to be related with IgE level. To understand the pathophysiology of Kawasaki disease, more studies should be performed on the role of IgE.

Key Words. Kawasaki disease, Immunoglobulin E

서 론

가와사키병은 전신성 혈관염으로 소아의 후천성 심질환의 가장 흔한 원인이며 (1), 토미사쿠 가와사키가 1967년 처음으로 기술하였는데 (2), 발열과 결막 충혈, 경부 림프절염, 구강점막의 변화, 발진, 손과 발의 경성부종 및 발적을 특징으로 하는 급성열성질환이다 (3,4). 가와사키병의 원인은 아직 정확히 알려지지 않았으나, 아시아에서 발병률이 높다고 알려져 유전학적 감수성이 있는 사람들에게 잘 발병하는 것으로 생각되며, 감염과 같은 촉발인자가 있

을 것으로 생각된다. 그러나, 어떤 특정 감염원이 가와사키병을 일으킨다기 보다는 바이러스에서 세균까지 여러 병원체들의 연관성들이 보고되었다 (5-7).

가와사키병 환자는 일반인보다 감염성 질환이나 천식과 같은 알레르기에 의한 입원이 더 많은 것으로 보고되었다 (8). 이는, 유전적으로 결정되는 면역반응의 불균형적인 조절이 가와사키병의 내재된 병리의 하나로 생각된다.

다른 혈관염 질환 중 하나인 결절성 다발동맥염처럼 가와사키병에서 혈청 IgE가 높아졌다는 보고는 오래 전에

<Received : October 3, 2012, Revised (1st: October 26, 2012, 2nd: October 29, 2012), Accepted : October 30, 2012>
Corresponding to : Ki Hwan Kim, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, 50, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. E-mail : KHKIM99@yuhs.ac

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있었다 (9). 이후 가와사키병과 IgE값의 상관관계를 알기 위한 노력으로 알레르기 질환과의 관련성을 보이는 몇몇 보고들이 있었고 가와사키병을 가지고 있는 환자군에서 아토피 질환이나, 알레르기 질환의 가족력을 갖은 경우가 많음이 보고된 적이 있었다 (10). 가와사키병의 환자군과 정상군의 비교에서 가와사키병의 회복기에 IgE값이 정상군에 비하여 증가되었다 (11,12). 그러나, IgE값의 변화가 가와사키병의 병리에 어떤 역할을 하는지 아직 알려져 있지 않고, 가와사키병 환자들의 임상적 특징과의 관계도 알려진 바가 없어, 저자는 본 연구를 통해 가와사키병 환자들에서 혈청 IgE값에 따른 임상특징을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2008년부터 2010년까지, 세브란스 어린이 병원에서 가와사키병으로 새롭게 진단된 환자 중 IgE 값이 측정된 환자 198명을 후향적으로 조사하였다. 타 병원에서 전원을 온 경우나, 재발된 경우는 제외하였다. 가와사키병의 진단은 5일 이상의 발열과 몸통의 발진, 딸기 혀, 눈의 충혈, 1.5 cm 이상의 경부 림프절 종대, 손발의 홍반성 부종 등의 특징을 가질 때 하였다 (3,13). 환자가 입원할 당시 보였던 증상들과, 입원 당일 시행하였던 혈액학적 소견을 분석하

였으며, 심초음파 검사결과 분석은 입원 당시 시행한 심초음파와 발병 및 치료 2개월 후 시행한 심초음파를 기준으로 관상동맥합병증의 여부를 판단하였다.

혈청 IgE값은 연령, 성별에 따른 참고값 이상을 비정상적인 상승으로 정의하였다(Table 1) (14). 가와사키병의 각 증상의 유무와 혈액검사 소견과의 상관관계를 비교 분석하였다. 통계분석은 통계학적 방법으로 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하였으며, χ^2 분석 및 독립 t-검정을 사용하였으며, p-value는 0.05 미만에서 통계적 유의한 값을 갖는 것으로 하였다.

결 과

환자군의 특성과 IgE

대상 가와사키병 환자의 남녀 성비는 1.18 : 1이었으며, 평균 연령은 32.3개월이었다. 전체 환자의 혈청 IgE값은 평균 166.4±236.3 IU/mL (2~1,479 IU/mL) 이었고, 성별, 연령을 기준으로 참고값 범위를 넘어선 환자는 모두 123명(62%)이었다. 환자 연령군을 1세 미만, 1세에서 3세 사이 및 3세 이상으로 군을 나누어 비교하였을 때 연령군이 어릴 수록 연령 참고치에 비해 높은 IgE값을 갖는 환자가 많았다(Table 2).

임상특징과 혈청 IgE

가와사키병 환자의 혈액검사상 백혈구, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Aspartate

Table 1. Reference values of serum IgE by age

Age	Male (IU/mL)	Female (IU/mL)
0~12 months	<12	<8
1~3 years	<90	<28
4~10 years	<163	<137
11~18 years	<179	<398

Reference by Soldin SJ, Lenherr S, Kumar A. Pediatric reference ranges for IGE. Clinical Chemistry 1995;41:S92-S. Reference values are 97.5 percentile of serum IgE

Table 2. Patients' mean serum IgE level by age

Age	<1 years	1~3 years	>3 years
IgE (IU/mL)	51.2±85.9	152.1±179.3	261.6±306.5
Patients numbers with high IgE	42/52 (80%)	47/68 (69%)	34/78 (44%)

Table 3. Laboratory characteristics of patients with IgE values

	High IgE (n=123)	Normal IgE (n=75)	p-value
WBC (/uL)	13,093±4,956	12,908±4,711	0.795
Hemoglobin (g/dL)	12.2±8.7	11.5±1.0	0.463
Lymphocyte (%)	30.6±15.2	26.4±15.8	0.060
Eosinophile (%)	3.6±3.7	3.0±5.9	0.343
Platelet ($\times 10^3$ /uL)	428±171	398±177	0.232
ESR (mm/hr)	62.9±30.5	63.1±36.0	0.965
CRP (mg/L)	59.5±49.8	73.1±80.6	0.192
Albumin (g/dL)	3.9±0.4	3.9±0.5	0.849
AST (IU/L)	63.7±105.1	60.5±90.4	0.829
ALT (IU/L)	69.7±123.0	64.6±94.8	0.756
IgG (mg/dL)	868.0±627.9	780.0±395.1	0.299
IgA (mg/dL)	72.3±54.1	79.6±46.6	0.366
IgM (mg/dL)	123.0±60.5	110.0±39.9	0.080

WBC: white blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate (normal range 0~20 mm/hr), CRP: C-reactive protein (normal range 0~8 mg/L), AST: Aspartate Aminotransferase, ALT: Alanine transaminase

Aminotransferase (AST) 및 Alanine transaminase (ALT)가 정상보다 높은 수치를 보였다. 하지만 혈액검사에서 IgE가 높은 군과 정상 군을 비교하였을 때, 두 군간의 통계학적 차이를 관찰할 수 없었다(Table 3).

각 임상증상 발현의 유무에 따른 혈청 IgE값의 변화를 분석하면, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 접종 부위 발적을 보인 경우 IgE 값은 80.8 ± 115.6 IU/mL을 보였고, BCG 접종 부위에서 발적을 보이지 않는 경우는 222.1 ± 275.5 IU/mL (p

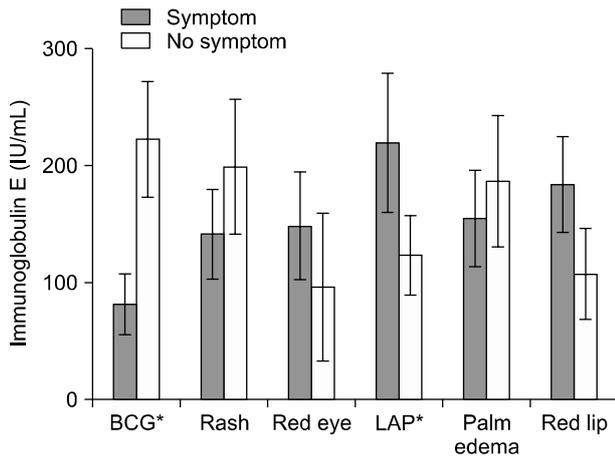


Figure 1. Serum IgE by clinical manifestations. Patients with high IgE had significantly high lymphadenopathy prevalence and patients without BCG site injection appeared to have lower IgE levels than patients with injection. (* p -value<0.05). Other symptoms had no relation with IgE levels.

<0.001), 경부 림프절 종대가 있는 경우 214.4 ± 283.3 IU/mL, 없는 경우 123.3 ± 179.6 IU/mL ($p=0.006$) 이었다. 입술 발적의 경우는 각각 183.9 ± 257.2 IU/mL과 107.4 ± 129.5 IU/mL을 보였다. 몸통 발진을 보인 경우 IgE값은 141.2 ± 203.7 IU/mL, 발진을 보이지 않는 경우는 198.6 ± 270.2 IU/mL을 보였고, 결막 충혈이 있는 경우는 173.8 ± 249.9 IU/mL, 없는 경우는 129.9 ± 149.0 IU/mL이었다. 손발 부종의 경우 있는 경우가 154.7 ± 233.4 IU/mL, 없는 경우 186.5 ± 241.5 IU/mL을 보였다 (Figure 1).

IgE값이 연령에 따라 다르기 때문에, 증상의 유무를 다시 각 연령에 따른 IgE값을 고려하여 분석하였다. 그 결과 1세 미만에서 BCG 접종 부위 발적을 보이지 않은 경우 IgE값은 111.5 ± 130.4 IU/mL로 발적을 보인 경우 보다(41.8 ± 74.6 IU/mL) 통계적으로 의미 있게 높았다($p=0.045$). 하지만 BCG 증상에 대한 다른 연령군은 통계적 차이를 보이지 않았다. 총연령군에서 통계적 의미가 있던 경부 림프절 종대 ($p=0.006$)의 경우에는는 각 연령별로 나누어 IgE값을 비교하였을 때 통계적으로 유의하지 않았고, 다른 임상증상의 경우에서도 나이에 따른 IgE값의 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 4).

고찰

가와사키병은 주로 소아에서 발생하는 전신성 혈관염의 하나로 한국, 일본 등의 아시아 지역에서 발병률이 높다고 알려져 있고, 유전적 발병요인 및 감염 등의 촉발 요인이 있을 것으로 생각되나 원인은 아직 명확하지 않은 상태이

Table 4. Analysis of clinical symptoms and IgE values in each age group

		Symptom (+)	Symptom (-)	p-value
Rash	< 1 years	59.6 ± 99.0 (n=37)	30.4 ± 31.6 (n=15)	0.272
	1~3 years	131.5 ± 113.5 (n=45)	192.5 ± 263.7 (n=23)	0.187
	> 3 years	260.0 ± 326.1 (n=29)	252.9 ± 294.7 (n=49)	0.915
Red lip	< 1 years	49.4 ± 89.2 (n=37)	55.6 ± 79.6 (n=15)	0.818
	1~3 years	159.6 ± 190.0 (n=49)	132.8 ± 151.113 (n=19)	0.584
	> 3 years	276.0 ± 320.4 (n=67)	132.6 ± 137.4 (n=11)	0.149
Red eye	< 1 years	53.9 ± 92.5 (n=44)	35.8 ± 28.4 (n=8)	0.589
	1~3 years	156 ± 188.3 (n=52)	139.4 ± 150.9 (n=16)	0.749
	> 3 years	263.5 ± 317.7 (n=69)	196.6 ± 177.0 (n=9)	0.539
Lymphadenopathy	< 1 years	69.4 ± 69.9 (n=10)	46.9 ± 89.5 (n=42)	0.462
	1~3 years	195.8 ± 242.5 (n=25)	126.7 ± 125.9 (n=43)	0.126
	> 3 years	258.2 ± 315.9 (n=54)	250.5 ± 284.2 (n=24)	0.918
Red palm	< 1 years	53.7 ± 96.9 (n=37)	46.2 ± 59.0 (n=15)	0.767
	1~3 years	139.2 ± 150.8 (n=46)	179.2 ± 229.5 (n=22)	0.395
	> 3 years	251.3 ± 328.4 (n=44)	261.7 ± 275.7 (n=34)	0.882
BCG	< 1 years	41.8 ± 74.6 (n=45)	111.5 ± 130.4 (n=7)	0.045
	1~3 years	133.3 ± 142.0 (n=29)	166.1 ± 203.3 (n=39)	0.459
	> 3 years	140.3 ± 138.0 (n=4)	262.1 ± 310.4 (n=74)	0.440
CAL	< 1 years	50.6 ± 81.5 (n=8)	51.3 ± 87.6 (n=44)	0.983
	1~3 years	91.6 ± 80.8 (n=11)	163.8 ± 190.842 (n=57)	0.224
	> 3 years	171.5 ± 128.3 (n=64)	274.3 ± 328.9 (n=14)	0.256

BCG: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) site redness, CAL: coronary artery lesions at 2 months after illness onset

다 (5,6). 가와사키병과 IgE와의 상관관계에 대하여도 알려진 바는 적으나, 천식과 같은 알레르기 질환의 가족력과 연관성에 대해 조사된바 있다 (10).

IgE는 알레르기 질환의 발생에 관여하는 면역글로불린의 한 종류로 알려져 있다. 이 외에도 기생충감염이나 전신 칸디다증, 바이러스 감염 등에서 증가할 수 있으며, 중양, 면역결핍 질환 등에서도 증가할 수 있다. IgE의 생산은 여러 요인들에 의해 조절된다.

CD23은 soluble isoform과 membrane isoform 두 가지 형태로 존재하며, 이는 IgE 생산 조절과 연관이 있다. Soluble isoform의 경우는 IgE 생성을 촉진하는 반면, membrane isoform의 경우는 IgE 생성을 억제한다 (15-17). 가와사키병에서 수용성 CD23의 증가가 알려져 있고, 이것은 가와사키병에서 IgE의 증가요인으로 작용할 수 있다 (15). 우리는 가와사키병 환자의 62%에서 IgE값이 상승되었음을 관찰하였다. 이런 현상은 가와사키병이 B세포나 대식세포에 의한 수용성 CD23의 증가에 따른 IgE 상승이라고 생각할 수도 있겠다.

이번 연구에서는 가와사키병의 임상적 특징들이 높은 IgE를 보이는 환자들에서 어떤 특징이 있는가를 보는 것이었는데, BCG 주사 부위 발적을 보이는 환자들과 발적이 없는 환자들의 혈중 IgE값의 차이가 의미있게 나타났다. 가와사키병에 의한 BCG 주사부위의 발적은 주로 1세 이하에서 나타나는 특징으로 알려져 있으며, 가와사키병에서 BCG 주사부위 발적은 현재 가와사키병의 진단 기준에 속해 있지 않지만, 실제 임상에서는 진단에 중요한 단서가 되고 있다 (18).

이 연구에서는 BCG 발적이 없는 환자군에서 평균 IgE값이 상승되어 있었다. 나이가 들면서 BCG반응이 나타나지 않으며, IgE값이 상대적으로 높기 때문에 1세 미만의 연령군에서 비교가 필요하였다. 그러나, 1세 미만 군에서도 BCG 접종 부위 발적을 보이는 군에서 IgE가 낮았고, 발적이 있을 경우에는 IgE가 상승되어 있었다. BCG 접종은 IgE값을 줄이는 보고가 있으며, BCG 접종을 시행한 경우 알레르기 반응이 억제된다는 보고가 있다 (19-21). 가와사키병에서 BCG 접종부위의 발적이 나타나는 이유는 아직 모르나, 마이코박테리움의 heat-shock protein HSP65와 사람의 HSP65항원에 대한 자가항체의 교차반응의 결과일 거라고 생각된다 (22). IgE가 증가하는 경우 이런 교차반응이 떨어지게 되는지 또는 가와사키병에 의해 유도되는 IgE가 BCG 접종에 의해 영향을 받게 되는지 여부는 향후 연구가 더 필요하겠다.

경부 림프절 종대에 따른 IgE값이 전체 환자를 대상으로 한 경우 통계적 유의성을 보였으나 환자 나이를 나누어 분석한 결과에서는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 이는 IgE가 정상적으로 비교적 높은 연령이 높은 소아들에서 가와사키병이 생길 경우 경부 림프절 종대가 더 많이 나타난다고 해석할 수 있다. 연령에 따른 가와사키병을 분석한 여러

연구에서도 학령기와 같이 고연령 가와사키 환자에서 경부 임파선 종대의 발생이 더 많은 것으로 보고되었다 (23).

앞으로 가와사키병에서 CD23, IgE, 경부 림프절의 면역학적 역할에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구는 후향적 연구로 진행되어 자료조사에 제한점이 있었다. 본 연구에서 가와사키병 환자 중 62%가 높은 IgE값을 보여 주었지만 알레르기 병력 및 가족력을 확인하지는 못했다. 따라서 가와사키병이 알레르기 소인이 있는 사람에게서 자주 발생하는 것인지 아니면 가와사키병 때문에 IgE가 높아진 것인지 확인할 수 없었다. 하지만 높은 IgE값이 가와사키병에서 많이 관찰되었기 때문에 질병의 한 특징임을 알 수 있었다. 또 다른 제한점으로 병의 경과에 따른 IgE값의 변화를 확인할 수 없었다. 향후 IgE의 연속적인 변화 양상과 급성기와 회복기 혈청 IgE 값의 비교를 통해 가와사키병에서 IgE의 상승이 발병의 한 기전을 담당하는지, 염증 반응의 이차적인 반응에 의한 것인지 규명할 수 있을 것이다. 또한 각 가와사키병에서 보여지는 피부병변이나 경부 림프절 종대와 같은 현상의 면역학적 기전을 좀 더 이해하여야만, IgE의 역할과 상관성을 잘 이해할 수 있을 거라 생각한다.

결론

이번 연구를 통해 가와사키병 환자 중 다수에서 IgE의 상승을 관찰할 수 있었으나, 가와사키병의 진단기준에서 보이는 증상들은 IgE의 정량값과는 연관성을 찾을 수 없었다. 흥미로운 발견은 1세 미만 환자의 BCG 주사부위 발적은 IgE값이 상승되지 않은 환자들에서 더 많이 관찰할 수 있었으며, 이 현상에 대하여는 더 많은 연구가 필요하다.

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.; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Council on Cardiovascular Disease in the Young American Heart Association American Academy of Pediatrics. 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. *Circulation* 2004;110:2747-71.
5. Gerding R. Kawasaki disease: a review. *J Pediatr Health Care* 2011;25:379-87.

6. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2006;47:759-72.
7. 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.
8. Webster RJ, Carter KW, Warrington NM, Loh AM, Zaloumis S, Kuijpers TW, et al. Hospitalisation with infection, asthma and allergy in Kawasaki disease patients and their families: genealogical analysis using linked population data. *PLoS One* 2011;6:e28004.
9. Kusakawa S, Heiner DC. Elevated levels of immunoglobulin E in the acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Pediatr Res* 1976;10:108-11.
10. Matsuoka S, Tataru K, Nakagawa R, Mori K, Kuroda Y. Tendency toward atopy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1997;156:30-2.
11. Furukawa S, Matsubara T, Motohashi T, Sasai K, Nakachi S, Umezawa Y, et al. Increased expression of Fc epsilonR2/CD23 on peripheral blood B lymphocytes and serum IgE levels in Kawasaki disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;95:7-12.
12. Liew WK, Lim CW, Tan TH, Wong KY, Tai BC, Quek SC, et al. The effect of Kawasaki disease on childhood allergies - a sibling control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:488-93.
13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al.; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. 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.
14. Soldin SJ, Lenherr S, Kumar A. Pediatric reference ranges for IgE. *Clin Chem* 1995;41:S92.
15. McCloskey N, Hunt J, Beavil RL, Jutton MR, Grundy GJ, Girardi E, et al. Soluble CD23 monomers inhibit and oligomers stimulate IGE synthesis in human B cells. *J Biol Chem* 2007;282:24083-91.
16. Cooper AM, Hobson PS, Jutton MR, Kao MW, Drung B, Schmidt B, et al. Soluble CD23 controls IgE synthesis and homeostasis in human B cells. *J Immunol* 2012;188:3199-207.
17. Bonnefoy JY, Gauchat JF, Life P, Graber P, Aubry JP, Lecoanet-Henchoz S. Regulation of IgE synthesis by CD23/CD21 interaction. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:40-2.
18. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:430-3.
19. Wang P, Zhang G, Qin X, Qiu Z, Li N, Chen Z, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodeling by neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination is associated with interferon-gamma-producing T cells but not regulatory T cells in mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:163-70.
20. Shen H, Huang H, Wang J, Ye S, Li W, Wang K, et al. Neonatal vaccination with Bacillus Calmette-Guérin elicits long-term protection in mouse-allergic responses. *Allergy* 2008;63:555-63.
21. Cavallo GP, Elia M, Giordano D, Baldi C, Cammarota R. Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination: preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1058-60.
22. Yokota S, Tsubaki K, Kuriyama T, Shimizu H, Ibe M, Mitsuda T, et al. Presence in Kawasaki disease of antibodies to mycobacterial heat-shock protein HSP65 and autoantibodies to epitopes of human HSP65 cognate antigen. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:163-70.
23. Fan PC, Chiu CH, Yen MH, Huang YC, Li CC, Lin TY. School-aged children with Kawasaki disease: high incidence of cervical lymphadenopathy and coronary artery involvement. *J Paediatr Child Health* 2003;39:55-7.