

## 가와사키병

영남대학교 의과대학 소아과학교실

이 영 환

### Kawasaki Disease

Young Hwan Lee

*Department of Pediatrics  
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

#### - Abstract -

Kawasaki disease, an acute febrile illness which primarily affects in children under the age of six, was first described by Tomisaku Kawasaki in 1967. It has been reported that Kawasaki disease is probably driven by abnormalities of the immune system after an infectious insult, but this has not been confirmed. It mainly affects small and medium-sized arteries, particularly the coronary arteries. Deaths may occur at any time with cardiovascular complications. The early recognition and treatment with follow-up evaluation for the coronary arterial lesions is very important in a case of Kawasaki disease.

**Key Words:** Kawasaki disease, Pathophysiology, Prognosis

#### 서 론

가와사키병은 일본의 Tomisaku Kawasaki (1967)가 처음으로 기술한 이후 전세계적으로 그 보고가 늘어나고 있는 추세이며, 주로 6세 미만의 영·유아기에 특징적으로 볼 수 있는 급성 열성 질환이다. 가와사키병은 5일 이상 지속되는 발열을 기본으로 하여 피부의 부정형 발진, 양측 안구 결막의 충혈, 입술 및 구강 점막의 발적, 경부 림프절의 비화농성 종창 및 손과 발의 홍반성 부종을 동반한 사지 말단의 변화 등의 임상증상을 가진 증후군이다. 이 병은 많은 경우에서 자연 치유되므로 양성 질환

으로 알려져 있지만, 아급성기와 회복기에 생길 수 있는 관상동맥류(coronary artery aneurysm)와 같은 병변으로 인하여 약 1%에서는 사망을 초래하기도 한다.

가와사키병이 알려진 후로 병인, 임상 양상의 경과 추이, 발병시의 체내 면역 방어기전의 변화, 치료제의 효과 및 합병증에 관한 수많은 연구들이 진행되어 왔으나(Leung 등, 1982; Jaime와 Hirsh 등, 1990; Tomoyo 등, 1990; Fukukawa 등, 1992), 아직까지 이 병의 원인, 병태생리학적 기전, 치료의 효용성 및 합병증에 관한 예후 인자 등이 명확하게 정립되어 있지 않은 상태이다.

따라서 소아기에 발생하는 후천성 심장병 중에서 가장 흔할 뿐만 아니라, 심각한 심혈관계의 부작용까지 유발할 수 있어 지속적인 관심의 대상이 되고 있는 가와사키병에 관하여 정리해 보고자 한다.

## 역 학

가와사키병은 1세 전후에 가장 빈발하는 것으로 알려져 있는데, 환아들의 50%가 2세 미만이었으며 10세 이후에는 극히 드문 것으로 알려져 있다. 겨울과 봄철에 자주 발생하고, 남미 비는 남아가 여아에 비해서 1.5배 흔히 발생하는 것으로 알려져 있으며, 재발율은 약 3.3%이며, 형제간의 노출율은 1-2%인 것으로 보고되고 있다(Kato, 2000).

가와사키병은 전세계적으로 그 발생 보고가 증가하고 있는 추세이며, 특히 아시아의 어린이들에게 더 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있다(Yanakawa 등, 1995). 1999년 미국 Hawaii에서 열린 제6차 국제 가와사키병 학회에서 보고된 자료에 의하면(Yanakawa 등, 1999), 일본의 경우에 1974년 1%에 달하던 치사율이 1995년에 와서는 0.1% 미만으로 줄었으나, 발생 빈도는 증가하여 1996년에 5세 미만의 소아 100,000명 당 108명으로 보고하고 있다. 이같은 발병률은 Canada의 Han 등(1999)의 보고(5세 미만의 소아 100,000명 당 11.3명)에 비하면 매우 높은 것이다.

## 병인 및 병태생리

가와사키병의 원인은 수많은 연구의 진행에도 불구하고 뚜렷하게 밝혀져 있지 않은 상황이다. 그러나 지금껏 연구된 바를 정리해 보면, 다음의 두 가지로 요약할 수 있다. 현재까지 가와사키병은 다양한 원인균에 의한 감염병설과 감염균의 독소 등이 super-antigens으로 작용하여 유발된 자가면역성 질환설이 그것이다. 먼저, 지역적으로 집단 발병하는 양상을 보이기도 하며, 3-4년의 주기를 가지고, 면역 체계가 미숙한 어린 나이에 주로 발병하며 동시에 여러 장기를 침범하는 점, 발열과 발진 등의

임상 양상이 다른 감염성 질환(홍역, 성홍열, 독성 쇼크 증후군 등)과 유사하고, 급성 발병이 자연적으로 소멸되거나 재발의 경향이 있는 점 등을 보면 일반적인 감염병과 비슷한 양상을 띤다(Kato 등, 1983; Kikuta 등, 1984; Tomita 등, 1987).

그러나, 감염으로 인하여 유발된 자가면역성 질환의 가능성에 대한 관심은 매우 높다. 지금까지 진행된 가와사키병의 면역학적 병태생리에 관한 연구의 추이를, 그 대상이 된 면역학적 지표들을 통하여 정리하면 다음과 같다.

첫째, 말초 혈액내의 immunocompetent 세포의 수적인 변화에 대한 관심이었다. 이것은 1980년대 초부터 가와사키병 환아들의 말초혈액내의 단핵구의 분석에서 비롯되었으며, T-cell 및 B-cell로 이어졌다. Furukawa 등(1991)은 가와사키병의 급성기에 CD14+ 대식구/단핵구(macrophage/monocytes)와 CD19+ B-cell의 절대 수가 증가하며, CD4+ & CD8+ T-cells 및 CD57+ natural killer cell 등이 감소한다고 보고하였다. 또한 대식구/단핵구와 B-cell에 있는 CD23 항원의 발현이 증가되어 있었으며(Spiegelberg, 1984; Vercelli 등, 1988), 활성화된 T cell로부터 용해성 항원(soluble antigen)이 분비된다는 것(Tomkinson 등, 1989)을 보고하였다. 따라서 이러한 현상들은 가와사키병의 급성기에 대식구/단핵구, T-cells 및 B-cells 등이 활성화된다는 것을 의미한다.

둘째, 이러한 immunocompetent 세포들의 활성화에 따른 용해성 항원들의 양적인 증가이다. 이것은 1990년에 면역성 질환에서의 용해성 CD4 및 CD8 항원의 혈중 농도 연구(Reddy 등, 1990; Symons 등, 1990)를 시작으로 가와사키병의 급성기에 이들의 농도가 증가되어 있음을 확인하였다.

셋째, 사이토카인에 관한 연구로 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, gamma interferon(IFN- $\gamma$ ) 및 TNF- $\alpha$  등에 관한 것이었다(Furukawa 등, 1988; Lang 등, 1989; Leung 등, 1989; Maury 등, 1989; Ueno 등, 1989; Lang 등, 1990; Furukawa 등, 1992). 대부분이 급성기 가와사키병에서 이러한 사이토카인의 발현 양상에 관한 것으로, 특히, 관상동맥의 확장과 연관된 사이토카인의 발현 양상에 관한 연구들이다.

넷째, 혈관 내피 유착 물질(adhesion molecules)에 관한 관심이다. 특히 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)과 endothelial adhesion molecule type 1(ELAM-1)에 관한 연구가 대표적이다(Marlin 등, 1987; Staunton 등, 1988). Immunocompetent 세포들의 활성화로 인해서 유발된 이들 유착 물질의 발현은 손상된 혈관내피세포 주위에 모여든 백혈구의 표면에서 증가되어 있다. 특히, ICAM-1은 TNF- $\alpha$ 와 매우 밀접한 연관이 있어서(Pober 등, 1987), 급성기 가와사키병에서 그 발현이 증가되어 있다고 알려져 있다.

마지막으로 최근에 들어와서, 사이토카인의 한 super-family로서 백혈구에 대한 특이한 화학 주성 효과를 통하여 인체 내의 면역기전 중 면역 통제와 염증 과정의 조절자로 알려져 있는 케모카인에 관한 연구가 시도되고 있다. 가와사키병과 관련하여 연구되고 있는 대표적인 케모카인으로는 monocyte chemotactic protein-1(Terai 등, 1999; Asano 등, 2000), RANTES(regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ (Wong

등, 1997) 및 IL-8(Lin 등, 1992) 등이 있다.

따라서, 가와사키병은 활성화된 면역관련 세포들에 의한 증가된 각종 사이토카인들이 혈관내피세포에 작용하여 ICAM-1, ELAM-1 등의 유착 물질의 발현 증가를 일으키고, 내피세포 표면에 새로운 항원들의 발현을 유도하여 혈관내피세포의 손상을 유발하는 것으로 정리할 수 있다(Nonoyama 등, 1991). 특히 IL-1 및 TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ , IL-6 및 IL-8 등은 가와사키병에서 관상동맥 병변이 합병된 경우의 급성기에 현저히 증가된다고 알려져 있다(Maury 등, 1988; Lin 등, 1993).

### 병리 소견

가와사키병은 전신적으로 모든 혈관에 급성 염증이 생기는 질환이지만 주로 중간 크기 이하의 동맥 특히, 관상동맥을 잘 침범하는데(Kato 등, 1975), 질병의 시기별 혈관염의 병리 소견을 요약하면 다음과 같다(표 1, Fujiwara 등, 1978).

이외에도 심전도계를 포함한 심근염, 심내·외막

Table 1. The course of angiitis according to the stage of Kawasaki disease

- 
- **Stage 1** (0 to 9 days)
    - Microvascular angiitis
    - Acute endoarteritis and perivasculitis of major coronary arteries
    - Pericarditis, valvulitis, and endocarditis
    - Myocarditis including AV conduction system
    - Causes of death: heart failure and dysrhythmia
  - **Stage 2** (12 to 25 days)
    - Panvasculitis of major coronary arteries with aneurysm and thrombus formation
    - Intimal proliferation of coronary arteries
    - Myocarditis, endocarditis, and pericarditis
  - **Stage 3** (28 to 31 days)
    - Granulation of coronary arteries
    - Marked intimal thickening
    - Disappearance of microvascular angiitis
    - Cause of death: myocardial infarction
  - **Stage 4** (40 days to 4 years)
    - Scarring, stenosis, calcification, and recanalization of major coronary arteries
    - Fibrosis of myocardium and endocardium
    - Cause of death: myocardial infarction
- 

Summarized from Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. Pediatrics 61: 100-107, 1978.

Table 2. Diagnostic criteria for Kawasaki disease

1. Fever, spiking up to 40°C and persisting more than 5 days
2. Changes in the hands and feet Initial stage: reddening of palms and soles, indurative edema Convalescent stage: membranous desquamation from fingertips
3. Polymorphous exanthem
4. Bilateral conjunctival congestion(without exudate)
5. Changes in lips and oral cavity: reddening and cracking of lips, strawberry tongue, diffuse injection of oral and pharyngeal mucosa
6. Acute nonpurulent cervical lymphadenopathy(great than 1.5 cm in diameter), usually unilateral

염, 담낭염, 관절염, 뇌막염 및 임파선염 등이 올 수도 있다.

### 임상 양상과 진단

진단은 일반적으로 특이한 검사에 의존하는 것이 아니라, 임상 양상을 보고 판단한다. 전형적인 가와사키병의 진단적 기준은 5일 이상 지속되는 발열을 기본으로 하여 양측 안구 결막의 충혈, 입술 및 구강 점막의 발적, 경부 림프절의 비화농성 종창, 피부의 부정형 발진 및 손과 발의 홍반성 부종을 동반한 사지 말단의 변화 등의 6가지 중(표 2)에서 5가지의 조건을 만족하면 가와사키병으로 진단할 수 있다.

그러나, 5% 미만에서는 비전형적인 양상을 보이기도 하는데, 이것은 위의 진단 조건 중 4가지와 함께 이면상 심초음파도에서 관상동맥 확장이 확인된 경우를 말하는데, 주로 6개월 미만의 유아나 5세 이상의 소아들에게 흔히 볼 수 있다.

가와사키병은 임상 경과에 따라 급성기, 아급성기, 회복기 등의 3기로 구분한다. 급성기는 고열과 함께 시작되어 10여일 간 지속되는데, 진단 기준이 되는 기본적인 임상 양상이 모두 이 시기에 나타난다. 열은 대개 항생제나 해열제에 잘 반응하지 않는다. 양측 안구 결막의 충혈은 분비물이나 각막 궤양은 발견되지 않는 특징을 가지고 있어, 일반적인 결막염과는 구별이 된다. 입술 및 구강 점막은 건조하고 발적이 되어 있으며, 혀바닥의 윤상돌기가 두드러져 보여서 딸기 모양을 하고 있다. 임파절의 종창은 그 크기가 적어도 1.5 cm 이상으로 발적이나 화

농이 되지 않으며, 대개 경부에 국한되고 편측성으로 온다. 이것은 질병 초기에 볼거리나 화농성 림프절염과 감별하기 어려워 진단적 오류를 불러일으키기도 한다. 피부 발진은 거의 대부분의 환자에서 나타나며 매우 다양한 형태로 나타나지만, 수포나 가피를 형성하지는 않는다. 손·발의 부종은 경결성(indurative edema)으로 대개 손·발바닥의 홍반을 동반하나, 경결성 부종 없이 발적만 나타나기도 한다. 또한 설사, 구토, 담낭 종대(hydrops)와 같은 소화기 증상이나, 호흡기 및 관절 증상이 나타나기도 한다. 이 시기의 검사 소견에서는 급성기 염증 반응의 지표가 되는 혈청 속도나 C-반응 단백질의 증가, 단백뇨나 뇨침사에 백혈구의 증가, 뇌척수액의 단백질 증가 및 AST/ALT 증가 등을 관찰할 수 있다.

아급성기는 약 15일간 지속되는데, 대부분의 급성기 증상이 사라지고, 급성기 염증 반응의 지표들이 정상화되는 시기이다. 손·발가락 끝이나 항문 주위의 허물이 벗겨지는 것과 검사 소견으로 혈소판 증가(thrombocytosis)가 매우 특징적이다. 또한 이 시기에 관상동맥류(coronary artery aneurysm), 심의막 삼출, 심부전, 심근 경색에 이르기까지 다양한 심혈관계의 합병증이 잘 생긴다.

### 치료와 장기적인 추적 관찰

#### 1. 급성기 치료

가와사키병의 급성기에는 아스피린과 면역 글로불린이 사용된다(Dajani 등, 1993).

먼저, Furusho 등(1984)이 고농도의 면역 글로

블린이 관상동맥류의 생성을 방지하는데 매우 효과적임을 보고한 이후 면역 글로불린은 이제 급성기 가와사키병의 가장 효과적인 치료제로 사용되고 있다. 면역 글로불린은 다만, 그 투여 방법에서 하루에 400 mg/kg을 4-5일에 걸쳐서 주는 방법과 2 g/kg을 한꺼번에 주는 방법이 아직 많은 논란의 대상이 되고 있기는 하지만, 몇몇 센터를 제외하고는 대부분에서 2 g/kg의 일회 요법을 선택하고 있다 (Newburger 등, 1991). 이러한 면역 글로불린의 투여는 급성기내(발병 10일 이내)에 투여하지 않으면, 관상동맥 병변의 발생을 줄이지 못하는 것으로 알려져 있으므로, 조기에 진단하여 치료의 기회를 놓치지 않아야 한다. 만약 한번의 면역 글로불린의 치료에 반응을 보이지 않으면, 1 g/kg을 추가로 투여하는 것이 권장된다. 그러나, Wright 등(1996)에 의하면 위와 같은 면역 글로불린 치료에 반응하지 않을 때는 주기적인 고용도의 스테로이드 치료가 효과적이라고 주장하고 있으며, 또한 Harada(1991)

는 관상동맥류 위험 인자를 관찰하여(표 3), 7가지 중에서 4가지 이상이면 면역 글로불린 사용이 타당하다고 주장하고 있다.

아스피린 또한 가와사키병의 급성기 치료에 빠질 수 없는 치료제이다. 과거에는 아스피린만을 사용하였으나, 아스피린만으로는 관상동맥 병변 발생을 효과적으로 줄이지 못하는 것으로 알려지면서(Newburger 등, 1986), 고용량의 면역 글로불린과 함께 고용량(60-100 mg/kg/day)을 분복한다.

Table 3. Harada's scoring system

① White blood cell count above 12,000 /mm <sup>3</sup>
② Platelet count below 350,000 /mm <sup>3</sup>
③ C-reactive protein level more than 3+
④ Hematocrit below 35%
⑤ Serum albumin concentration below 3.5 mg/dl
⑥ Age younger than 12 months
⑦ Sex: male

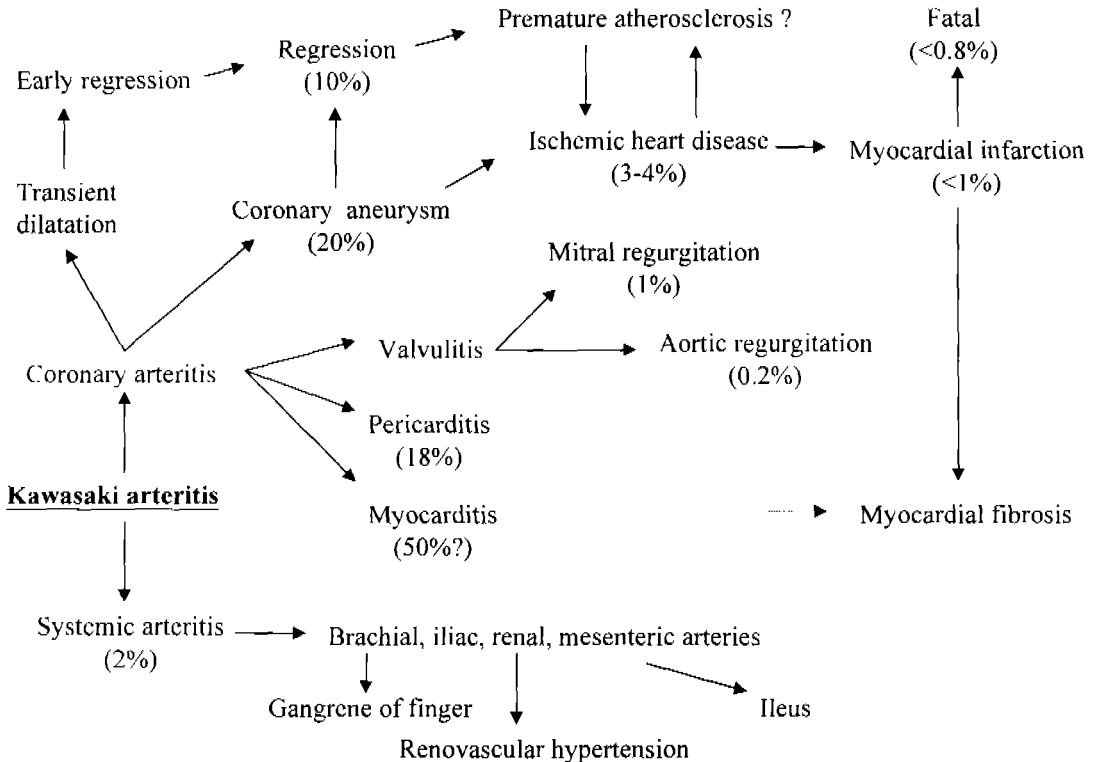


Fig. 1. Natural history of cardiovascular lesions of Kawasaki disease.

Table 4. Therapeutic recommendations

<b>Acute phase</b>	
Aspirin	60-100 mg/kg/day(divided in three) for 2 weeks and reduced to 3-5 mg/kg once a day for 2 months
IVIG	2 g/kg single dose for 12 hr or 400 mg/kg/day for 5 days
No response to IVIG	Add 1 g/kg single dose
<b>Convalescence phase</b>	
Aspirin	5 mg/kg/day single dose for coronary aneurysm
Warfarin or dipyridamole	In combination with aspirin for giant aneurysm
<b>Chronic treatment</b>	
Aspirin	Continue 5 mg/kg single dose
$\beta$ blocker	May be indicated for ischemic symptoms
Thrombolytic therapy	Intravenous t PA 0.5 mg/kg for 1 hr Intracoronary erokinase 10,000 IU/kg followed by IV heparin

PTCA, stent, artherectomy, or rotational ablation may be effective in some patients.  
Surgery is indicated : (1) ischemic symptoms, (2) severe multivessel obstruction, (3) severe obstruction in left main coronary artery, and (4) severe valvar disease.

IVIG: intravenous immune globulin, t-PA: tissue plasminogen activator, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty.

2. 장기적인 치료

가와사키병 환아의 장기적인 치료는 가와사키병의 자연 경과(그림 1) 중에서 가장 심각하고도 중요한 심혈관계 후유증인 관상동맥 병변의 정도에 따라 결정된다. 일반적으로 관상동맥 병변이 없는 경우에는 항혈소판 작용으로 사용되는 저용량의 아스피린(3-5 mg/kg/day)을 6-8주간 사용한다. 그러나, 만약 관상동맥 병변이 있는 경우에는 저용량의 아스피린을 관상동맥 병변이 회복될 때까지 복용해야 한다. 특히, 이면상 심초음파도에서 관상동맥이 8 mm 이상으로 확장되어 있는 거대 관상동맥류(giant aneurysm)가 관찰되는 경우에는 관상동맥이 정상으로 회복되지 않는다고 하며, 이러한 경우에는 저용량의 아스피린과 함께 warfarin이나 dipyridamole을 병용해서 사용하는 것이 권장된다(Kato, 1996).

관상동맥 병변은 관상동맥의 확장을 비롯하여 혈전으로 인한 관상동맥 협착 및 폐쇄, 그리고 동맥경화의 조기화(Kato 등, 1995) 등으로 진행하여 허혈성 심장병의 위험이 매우 높기 때문에, 이러한 심혈관계의 합병증을 관찰하기 위해서는 주기적인 심초음파도 검사를 받는 것이 가장 중요하다. Dajani 등(1994)은 관상동맥 확장이 지속적으로 관찰되는 경

우에는 질병 시작 6-8주, 6개월 및 12개월 후에 각각 그리고 관상동맥이 정상으로 회복될 때까지 매년 심초음파도의 추적 검사를 권장하며, 만약 거대 관상동맥류나 심각한 좌심실 기능장애 및 판막 부전이 있는 경우에는 6개월 간격의 지속적인 심초음파도 검사 및 혈관조영술의 시행으로 관상동맥 협착 여부를 확인해야 한다고 강조한다. 만약 협심증이 발생하면 성인에서의 경우와 마찬가지로 반드시 입원하여 항응고제, 경피적 관동맥 풍선 확장술 및 관동맥 우회술 등의 적절한 치료를 받아야 한다(표 4).

결 론

가와사키병은 주로 소아들에게서 면역학적 기전에 의해 발생하는 급성 열성 질환으로, 비교적 그 경과가 양성이다. 그러나, 드물게 발생하는 심혈관계의 합병증은 치명적인 결과를 초래할 수도 있으므로, 조기에 진단하여 치료하는 것과 함께 심초음파도를 기본으로 하는 주의 깊은 심초음파도의 추적 관찰이 매우 중요하다고 할 수 있다.

## 참고 문헌

- Asano T, Ogawa S: Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol* 51: 98-103, 2000.
- Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Bierman FZ, et al.: Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Committee Report of Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 87: 1776-1780, 1993.
- Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed M, Ferrieri P, Gerber MA, et al.: Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 89(2): 916-922, 1994.
- Fujiwara H, Hamashima Y: Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 61: 100-107, 1978.
- Fukugawa S, Matsubara T, Yabuta K: Mononuclear cell subsets and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 67: 706-708, 1992.
- Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasaki K, Kato H, et al.: Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopath* 48: 247-251, 1988.
- Furukawa S, Matsubara T, Motohashi T, Tsuda M, Sugimoto H, Yabuta K: Immunological abnormalities in Kawasaki disease with coronary artery lesions. *Acta Paediatr* 33: 745-751, 1991.
- Furukawa S, Matsubara T, Yone K: Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 151: 144-147, 1992.
- Furusko K, Kamija T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, et al.: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2(8411): 1055-1058, 1984.
- Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman F, McCrindle BW: Epidemiology of Kawasaki disease in Ontario, Canada, 1995-1997. Results of fourteen nationwide epidemiologic surveys of Kawasaki disease in Japan. Summary and abstracts of the sixth international Kawasaki disease symposium. Hawaii, U.S.A., 1999, p 549.
- Harada K: Intravenous  $\gamma$ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 33: 805-810, 1991.
- Jaime de Inocencio, Hirsh R: The Role of T Cells in Kawasaki Disease. *Critical Reviews in Immunology* 15(3&4): 349-357, 1990.
- Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E: Coronary aneurysm in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr* 86: 892-898, 1975.
- Kato H, Fujimoto T, Inoue O, Kondo M, Koga Y, Yamamoto S, Shingu M, et al.: Variant strain of *Propionibacterium acnes*: a clue to the aetiology of Kawasaki disease. *Lancet* 2: 1383-1388, 1983.
- Kato H, Akagi T, Sugimura T: Kawasaki disease. *Coron Artery Dis* 6: 164, 1995.
- Kato H: Long-term consequences of Kawasaki disease: Pediatrics to adults. In Kato H: *Kawasaki disease*. Amsterdam, Elsevier, 1996, pp 557-566.
- Kato H: Kawasaki disease. In Moller JH, Hoffman JI: *Pediatric cardiovascular medicine*. New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 730-739.
- Kawasaki T: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes: Clinical observations of 50 cases (in Japanese). *Jpn J Allerg* 16: 178-222, 1967.
- Kikuta H, Mizuno H, Osato T, Konno M, Ischikawa N, Noro S, Sakurada N: Kawasaki disease and an unusual primary infection with Epstein-Barr virus. *Pediatrics* 73: 413-414, 1984.
- Lang GA, Silverman ED, Laxer RM, Lau AS: Spontaneous tumor necrosis factor production in Kawasaki disease. *J Pediatr* 115: 939-943, 1989.
- Lang GA, Silverman ED, Laxer RM, Rose V, Nelson DL, Rubin LA: Serum soluble

- interleukin-2 receptor levels in children with Kawasaki disease *J Pediatr* 116: 592-596, 1990.
- Leung DY, Siegel RL, Grady S, Krensky A, Mcade R, Reinherz EL, Geha RS: Immunoregulatory abnormalities in mucocutaneous lymph node syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 23: 100-112, 1982.
- Leung DY, Kurt-Jones E, Newburger JW, Cotran RS, Burns JC, Pober JS: Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 2: 1298-1302, 1989.
- Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN: Serial change of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *Clin Lab Obsv* 121: 924-926, 1992.
- Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN: Cytokines predict coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease patients. *Eur J Pediatr* 152: 309-312, 1993.
- Marlin SD, Springer TA: Purified intercellular adhesion molecules-1(ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen-1(LFA-1). *Cell* 51: 813-819, 1987.
- Maury CP, Salo E, Pelkonen P: Circulating interleukin-1 beta in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med* 319: 1670-1671, 1988.
- Maury CP, Salo E, Pelkonen P: Elevated circulating tumor necrosis factor alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med* 113: 651-654, 1989.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, et al.: Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 315: 341-346, 1986.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, et al.: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki disease. *N Engl J Med* 324: 1633-1639, 1991.
- Nonoyama S: Immunological abnormalities and endothelial cell injury in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 33: 752-755, 1991.
- Pober JS, Lapierre LA, Stolpen AH, Brock TA, Springer TA, Fiers W, Bevilacqua MP, et al.: Activation of cultured human endothelial cells by recombinant lymphotoxin: Comparison with tumor necrosis factor and interleukin-1 species. *J Immunol* 138: 3319-3324, 1987.
- Reddy MM, Voidan M, Grieco MH: Elevated levels of CD4 antigen in sera of human immunodeficiency virus-infected populations. *J Clin Microbiol* 28: 1744-1746, 1990.
- Spiegelberg HL: Structure and function of Fc receptors for IgE on lymphocytes, monocytes and macrophages. *Adv Immunol* 35: 61-88, 1984.
- Staunton DE, Marlin SD, Stratowa C, Dustin ML, Springer TA: Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. *Cell* 52: 925-933, 1988.
- Symons JA, Wood NC, Di Giovine FS, Duff GW: Soluble CD8 in patients with rheumatic disease. *Clin Exp Immunol* 80: 354-359, 1990.
- Szabo MC, Butcher EC, McIntyre BW, Schall TJ, Bacon KB: RANTES stimulation of T lymphocytes adhesion and activation: role for LFA-1 and ICAM-3. *Eur J Immunol* 27: 1061-1068, 1997.
- Terai M, Jibiki T, Harada A, Terashima Y, Yasukawa K, Tateno S, Hamada HS et al.: Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. *J Leukoc Biol* 65: 566-572, 1999.
- Tomita S, Kato H, Fujimoto T: Cytopathogenic protein in filtrates from cultures of Propionibacterium acnes isolated from patients with Kawasaki disease. *Br Med J* 295: 1229-1232, 1987.
- Tomkinson BE, Brown MC, Ip SH: Soluble CD8 during Tcell activation. *J Immunol* 142: 2230-2236, 1989.
- Ueno Y, Takano N, Kanegane H, Yokoi T, Yachi A, Miyawaki T, Taniguchi N: The acute phase nature of interleukin-6: studies in Kawasaki disease and other febrile illnesses. *Clin Exp Immunol* 76: 337-342, 1989.



- Vercelli D, Jabara HH, Lee BW: Human recombinant interleukin 4 induces FcεR2/CD23 on normal human monocytes. *J Exp Med* 167: 1406-1416, 1988.
- Wong M, Silverman ED, Fish EN: Evidence for RANTES, monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 $\beta$  expression in Kawasaki disease. *J Rheumatol* 24: 1179-1185, 1997.
- Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 128: 146-149, 1996.
- Yanakawa H, Yashiro M, Nakamura T: Results of twelve nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 149: 779-783, 1995.
- Yanakawa H, Nakamura Y, Tanihara S: Results of fourteen nationwide epidemiologic surveys of Kawasaki disease in Japan. Summary and abstracts of the sixth international Kawasaki disease symposium. Hawaii, U.S.A., 1999, p 549.