

회복기 심초음파 검사상 관상동맥 내경 크기가 정상 범위인 가와사키병 환자에서 추적관찰 방법에 대한 고찰

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과

주희정 · 송민섭 · 김철호

Follow-Up Method in Patients with Kawasaki Disease who had No Coronary Artery Abnormalities in the Convalescent Period

Hee Jung Joo, M.D., Min Seob Song, M.D. and Chul Ho Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Pusan Paik Hospital, College of Medicine,
Inje University, Busan, Korea

Purpose : We performed the study to evaluate the value of the follow-up echocardiogram performed 6 months to 1 year after the onset of Kawasaki disease(KD), as recommended by American Heart Association(AHA) guidelines, when echocardiograms in the convalescent period were normal.

Methods : Patients were selected from 147 cases diagnosed with KD at Pusan Paik hospital from January 2000 to October 2003. A total of 45 KD patients belonged to AHA risk level I and II were performed follow-up echocardiography. The patient's medical records and echocardiogram were reviewed. Additionally, we sought the opinion of pediatric cardiologists on the subject by means of a multiple-choice survey.

Results : 37 children were belonged to AHA risk level I and the remaining 8 patients were belonged to risk level II. Of these 45 children, none were noted to have abnormalities on later follow-up echocardiogram. In the results of questionnaire, 37 percent of the participants advocate no follow-up after convalescent period for risk level I, and 33.3 percent favor periodic follow-up with echocardiography for risk level II up to one year. But there were no consensus about the diagnostic criteria of coronary abnormalities and how to follow-up these patients.

Conclusion : All children with KD should have an echocardiogram at present and a follow-up study 6 to 8 weeks after the onset of fever. However, additional echocardiographies are not justified if the 6- to 8-week follow-up echocardiogram is normal. We would recommend that the more reasonable diagnostic criteria for coronary abnormalities and the Korean guidelines for long-term cardiovascular management and follow-up of KD need to be established. (*Korean J Pediatr* 2005;48:165-173)

Key Words : Kawasaki disease, Coronary artery, Echocardiography, Follow-up studies

서 론

가와사키병은 1967년 일본에서 Kawasaki¹⁾에 의해 처음 기술된 급성 열성 발진성 질환으로 우리나라에서도 1973년 최초 보고²⁾ 이후 최근에는 연간 3,000명 이상의 환자가 발생하는 것으로 조사되고 있다³⁾. 가와사키병의 예후에 있어 가장 중요한 요인은 심혈관계 합병증 특히 관상동맥의 염증성 변화 유무로, 급

성기에 심한 심근염, 동맥류 파열 등이 나타난 경우 사망에까지 이를 수도 있다^{4,5)}. 과거에는 환자의 15-25%에서 다양한 종류의 심혈관계 합병증이 동반되는 것으로 알려졌으나, 면역 글로블린 치료에 도입된 이후에는 대략 5%의 환자에서 발생하는 것으로 보고되고 있다^{6,7)}. 관상동맥의 이상은 발열 후 1-2주경부터 나타날 수도 있지만 발열 2주 이후에서 4주까지인 아급성기에 그 출현빈도가 가장 높고 급사의 위험도 높다. 그러나 모든 임상증상이 소실되고 적혈구 침강속도가 정상화되는 회복기 이후에도 관상동맥의 협착이나 혈전성 폐쇄가 나타날 수 있어 가와사키병은 젊은 성인에서 허혈성 심질환과 조기 동맥경화, 급사 등의 원인이 되기도 한다⁸⁾. 그럼에도 불구하고 아직 가와사키병 환자에서 동반된 관상동맥 합병증을 회복기 이후 어떻게 추적

접수 : 2004년 8월 9일, 승인 : 2004년 9월 20일
책임저자 : 송민섭, 인제대 부산백병원 소아과
Correspondence : Min Seob Song, M.D.
Tel : 051)890-6290 Fax : 051)895-7785
E-mail : msped@inje.ac.kr

관찰할 것인가에 대한 방침은 정립되지 못한 상태에 있다. 미국 심장학회(American Heart Association, AHA)의 류마티스 열, 심내막염과 가와사끼병에 대한 소위원회(Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease)에서는 1994년 관상동맥의 침범정도에 따라 환자들의 위험도를 구분하여 추적관찰하는 권고안을 제시하였으나(Table 1)^{8,9)} 가와사끼병의 장기 예후에 대한 다양한 연구결과들이 계속 발표되면서 이를 임상에 그대로 적용해야 하는가에 대해 이견들이 제시되고 있다^{10,11)}.

이에 저자들은 가와사끼병 환자들의 대다수에 해당되는 정상 관상동맥 소견(AHA 위험도 1)을 보였거나, 급성기에 관상동맥에 일시적으로 경미한 확장이 있었으나 이후 정상화되었던(AHA 위험도 2) 환아들에게 AHA의 권고 안에 따라 발병 후 6개월 이상 경과한 후 심장 초음파 검사를 시행하여 이전 검사결과와 비교하였고 이를 통해 AHA 위험도 1, 2군의 환아들에게 있어 회복기 이후의 추적 심초음파 검사의 유용성 정도를 확인해 보고자 하였다. 아울러 설문조사를 통해 AHA 위험도 1, 2군에 속하는 환자들의 진단과 추적관리 방법에 대한 국내 임상인들의 의견을 함께 조사하여 본 저자들의 연구결과와 비교하였다.

대상 및 방법

1. 심초음파 검사

1) 대상

2000년 1월부터 2003년 10월까지 인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과에 가와사끼병으로 내원하여 심장 초음파검사를

실시한 환아는 모두 147명이었으며 이들의 의무기록을 후향적으로 조사한 결과, 발열 2주 이내인 급성기와 발병 6-8주 사이인 회복기에 모두 심초음파 검사를 실시한 환아는 98명이었고 이 가운데 AHA 위험도 1 또는 2에 속하면서 발병 후 최소 6개월 이상 경과한 환아는 모두 84명이었다. 이들 가운데 전화 및 우편 연락을 통하여 추적 심초음파 검사에 대해 설명한 후 보호자가 동의하여 자발적으로 검사에 참여한 45명의 환아들을 대상으로 추적 심장 초음파검사 및 심전도 검사를 시행하였다.

2) 방법

전형적인 가와사끼병의 진단은 일본 후생성의 가와사끼병 조사 소위원회(Kawasaki Disease Research Committee)¹²⁾와 2001년에 개정된 AHA¹³⁾의 기준에 의거하였으며, 비전형적 가와사끼병은 5일 이상의 발열을 포함한 주증상이 4개 이하로 전형적인 진단기준은 만족하지 못하나 임상적으로 가와사끼병이 의심되며 다른 유사한 질병이 배제되었을 경우로 하였다. 발열은 액와부에서 측정된 체온이 38°C 이상 측정된 경우로 정의하였고 발열 일수는 발열이 시작된 날부터 계산하였다.

총 45명의 대상 환아들에 대한 추적 심초음파 검사는 1인의 소아심장전문의에 의해 지정된 1일 동안 이루어졌다. 관상동맥의 크기는 이면상 심초음파 검사(Acuson사, SEQUOIA C256)상 흉골연단축상(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)은 같은 상(view)에서 10-11시 방향에서 관찰하여 정지화면에서 측정한 최대내경으로 표시하였다. 관상동맥의 이상은 1984년 일본 후생성 가와사끼병 소위원회에서 발표한 진단기준

Table 1. Classification and Guidelines for Long-Term Management of Patients with Kawasaki Disease by Degree of Maximal Coronary Artery Involvement according to the American Heart Association⁹⁾

Risk level	Definition	Follow-up and diagnostic testing	Invasive testing
I	No coronary artery changes at any stage of illness	None beyond first year unless cardiac disease suspected	None recommended
II	Transient coronary artery ectasia that disappears during the acute illness	None beyond first year unless cardiac disease suspected. Physician may choose to see patient at 3-to 5-year intervals	None recommended
III	Small to medium solitary coronary artery aneurysm	Annual follow-up with echocardiogram ± *electrocardiogram in first decade of life	Angiography, if stress testing or echocardiography suggests stenosis
IV	One or more giant coronary artery aneurysms, or multiple small to medium aneurysms, without obstruction	Annual follow-up with echocardiogram ± electrocardiogram ± chest X-ray ± additional electrocardiogram at 6-month intervals. For patients in first decade of life, pharmacologic stress testing should be considered	Angiography, if stress testing or echocardiography suggests stenosis; elective catheterization may be done in certain circumstances
V	Coronary artery obstruction	Echocardiogram and electrocardiogram at 6-month intervals and annual Holter and stress testing	Angiography recommended for some patients to aid in selecting therapeutic options; repeat angiography with new-onset or worsening ischemia

* ± indicates with or without

¹²⁾인 5세 미만에서 관상동맥의 내경 최소 3.0 mm 이상, 5세 이상에서는 4 mm 이상일 경우와 한 분절 내경이 근접부위 분절 내경의 1.5배 이상 또는 내경이 3 mm 미만일지라도 명확히 불규칙할 경우로 하였다. 관상동맥 내경이 정상 내경의 1.5배 이하로 커진 경우를 관상동맥 확장(ectasia)으로, 1.5배 이상 커진 경우를 관상동맥류(aneurysm)로 정의하였다⁹⁾. 초기부터 심부전 등의 명확한 심장 기능의 이상소견이 보였거나 심각한 선천성 심기형이 동반된 경우는 조사에서 제외하였다. 가와사끼병의 재발이 있었던 경우에는 관상동맥 병변이 없었던 경우에 한하여 조사대상에 포함시켰으며 가장 최근 발병 때의 심초음파 검사 결과를 분석하였다.

2. 설문조사

1) 대상

저자들은 대학병원급 의료기관에 근무하는 대한 소아심장학회

소속의 소아 심장 전문의들 가운데 지역적 분포를 고려하여 35명의 표본을 대상으로 2004년 3월 설문조사를 실시하였으며 이 가운데 27명의 소아 심장 전문의들이 설문조사에 응하였다.

2) 방법

설문조사는 익명으로 서면을 통해 시행하였다. 설문은 총 6개의 질문으로 구성되었고, 질문 1은 가와사끼병 환아에서 최초 심초음파의 실시 시기에 대한 것이었으며 질문 2, 4는 AHA 위험도 1에, 질문 3, 5는 AHA 위험도 2에 속하는 환아에서 이후 심초음파 검사 실시 시기 및 임상적 추적관찰 방법에 대한 것이었다. 관상동맥 이상 진단기준에 대한 질문 6에서는 복수응답이 가능하게 하였다(부록 참고).

3) 자료 분석

통계처리는 SAS version 8.1을 사용하였으며 모든 통계치는 평균±표준편차로 표시하였다. 급성기, 회복기 및 추적 심초음파 검사결과와의 비교는 ANOVA 검정을 이용하였다. 설문조사 결과

부록 : 설문 내용

가와사끼병 환아에서 심초음파 검사의 시행에 관한 설문 조사

소속 :

1. 전형적인 임상양상을 보이는 가와사끼병 환아에서 최초로 심초음파 실시하시는 시기는 언제입니까?
 - 1) 진단 즉시
 - 2) 발열 1-2주 이내
 - 3) 아급성기(발열 2-3주 이내)
 - 3) 회복기(발열 8주 후)
 - 4) 기타
2. 가와사끼병으로 진단된 환아가 최초 심초음파 검사상 정상일 때(AHA risk level I: No coronary artery changes at any stage of illness), 실제 임상에서 두 번째 및 그 이후의 추적 심초음파 검사는 언제 시행하고 계십니까?
 - 1) 아급성기(발열 2-3주 이내) 만
 - 2) 아급성기(발열 2-3주 이내)와 회복기(발열 8주 후)
 - 3) 아급성기(발열 2-3주 이내), 회복기(발열 8주 후), 6개월 후
 - 4) 아급성기(발열 2-3주 이내), 회복기(발열 8주 후), 6개월 후, 12개월 후
 - 5) 기타
3. 가와사끼병으로 진단된 환아가 최초 심초음파 검사상 비정상일 때(AHA risk level II: transient coronary artery ectasia that disappears during the acute illness), 실제 임상에서 두 번째 및 그 이후의 추적 심초음파 검사는 언제 시행하고 계십니까?
 - 1) 아급성기(발열 2-3주 이내)
 - 2) 아급성기(발열 2-3주 이내)와 회복기(발열 8주 후)
 - 3) 아급성기(발열 2-3주 이내), 회복기(발열 8주 후), 6개월 후
 - 4) 아급성기(발열 2-3주 이내), 회복기(발열 8주 후), 6개월 후, 12개월 후
 - 5) 기타
4. AHA risk level I(No coronary artery changes at any stage of illness)으로 진단된 가와사끼병 환아에게 실제 임상에서 추적 검사는 어떻게 시행하고 계십니까?
 - 1) 8주경 정상이라면 더 이상 추적 검사는 하지 않는다.
 - 2) 심질환이 의심되지 않으면 1년까지만 추적검사 시행
 - 3) 1-2년 마다 외래 추적관찰(clinically, EKG, echocardiogram)
 - 4) 3-5년 마다 외래 추적관찰(clinically, EKG, echocardiogram)
 - 5) 기타
5. AHA risk level II(transient coronary artery ectasia that disappears during the acute illness)으로 진단된 가와사끼병 환아에게 실제 임상에서 추적 검사는 어떻게 시행하고 계십니까?
 - 1) 8주경 정상이라면 더 이상 추적 검사는 하지 않는다.
 - 2) 심질환이 의심되지 않으면 1년까지만 추적검사 시행
 - 3) 1-2년 마다 외래 추적관찰(clinically, EKG, echocardiogram)
 - 4) 3-5년 마다 외래 추적관찰(clinically, EKG, echocardiogram)
 - 5) 기타
6. 관상동맥이상을 진단함에 있어 어떤 기준으로 이상여부를 판단하고 계십니까?
 - 1) 나이 기준(5세 미만에서 내경 3 mm 이하, 5세 이상에서 내경 4 mm 이하)
 - 2) 체중 기준(12.5 kg 이하에서 내경 2.5 mm 이하, 12.5-27.5 kg에서 내경 2.5-3 mm, 27.5 kg 이상에서 내경 3-5 mm)
 - 3) body surface area 기준
 - 4) 내경은 정상이라도 근접 부위보다 1.5배 이상 혹은 불규칙한 경우
 - 5) 기타

는 각 질문에 대한 응답을 백분율로 나타내었고 AHA 위험도에 따른 응답률의 차이는 McNemar's test를 이용해 비교하였다. P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

조사대상 환자 45명의 발병 당시 연령은 최소 5개월에서 최대 7세로 평균 연령은 29.7개월이었고 이 중 5세 미만은 41명(91.1%), 5세 이상은 4명(8.9%)이었다. 성별에서는 남아 26례(57.8%), 여아 19례(42.2%)로 남녀비는 1.4:1이었으며, 이 중 AHA 위험도 1의 환자는 37례(82.2%), AHA 위험도 2의 환자는 8례(17.8%)였다.

2. 임상 경과

환자들의 평균 발열 기간은 평균 7.3일(4-16일)이었다. 총 45명 중 본원에서 입원치료한 환자는 모두 35명으로 이 중 34명은 진단 당시 정맥용 면역 글로불린을 2.0 g/kg/day의 용량으로 12시간에 걸쳐 투여받았다. 아스피린은 진단 당시부터 열이 떨어질 때까지 100 mg/kg/day를 4회 분복하였고 해열이 되면 50 mg/kg/day로 감량하였으며 심초음파 검사상 관상동맥이 정상으로 확인되면 3-5 mg/kg/day로 감량하여 1일 1회 복용하는 방법으로 8주간 투여하였다. 발열기에 타 병원에서 진단받고 정맥용 면역 글로불린을 투여받은 후 본원으로 전원된 10명의 환자들도 저용량 아스피린을 동일하게 투여받았다. 대부분의(91.1%) 환아들에게 정주 면역 글로불린이 1회 투여되었으나 1례(2.2%)에서는 면역 글로불린을 투여하지 않고 임상증상이 호전되어 회복기 심초음파 검사에서 정상이 확인될 때까지 저용량의 아스피린만을 8주간 투여하였다. 3례(6.7%)에서는 면역 글로불린 투여 48시간 후에도 38℃ 이상의 발열이 지속되거나, 재발열이 나타나 면역 글로불린을 1회 더 투여하였다. 면역 글로불린 재투여 후에도 발열이 지속된 1례에서는 메틸 프레드니솔론 정주요법을 병행한 후에 임상증상이 호전되었다. 환아들 중 비전형적인 가와사기병으로 진단된 경우는 면역 글로불린 투여를 받지 않은 1례를 포함한 2례였다. 가와사기병이 재발되어 본원을 내원한 경우는 4례(8.9%)였고 이 중 1례는 3번째 재발이었다.

3. 심초음파 검사 결과

급성기 심초음파 검사는 발열 시작 후 평균 11.2일(6-16일)에 시행되었으며 회복기 심초음파 검사는 발열 후 평균 8.8주(5-14주)에, 추적 심초음파 검사는 평균 22.2개월(발병 6개월-3년)에 시행되었다.

급성기 심초음파 검사상 이상소견을 보인 경우는 모두 26례(57.8%)로, 경미한 승모판막 및 삼첨판막의 역류나 소량의 심막액 저류를 보인 경우가 24례(53.3%), 관상동맥 확장을 보인 경

우는 8례(17.8%)였으며 이 중 6례는 경도의 판막역류나 심막액 저류가 동반되어 있었으며 심기능의 저하를 보인 예는 없었다. 단순 흉부 방사선 사진에서 심비대의 소견을 보이거나, 심전도상 이상을 보인 경우는 없었다. 회복기 심초음파 검사에서는 급성기에 관상동맥 확장이 관찰되었던 8례를 포함한 모든 환자에서 관상동맥 소견은 정상이었다. 초기 검사에서 경미한 이상을 보였던 26례 중 24례는 정상 심초음파 소견을 보였으며 경도의 판막 역류가 남아있는 2례에서도 그 정도가 모두 감소하였다. 1례에서 경도의 승모판막 및 삼첨판막의 역류 소견이 새로이 나타났으나 특별히 심기능의 저하를 의심할 만한 소견이나 임상증상은 없었다. AHA 권고안에 따라 발병 6개월 이후 시행된 추적 심초음파 검사에서는 이전 검사에서 경도의 판막 역류가 있었던 1례에서 삼첨판막과 승모판막의 역류가 남아있는 소견을 보였으나 관상동맥의 병변이 새로이 나타난 경우는 없었다. 그러나 4례에서는 새로운 심낭 삼출 및 판막의 역류가 미량 관찰되었고 1례에서는 이전에는 관찰되지 않았던 이속성 각차단(bifascicular bundle branch block)이 심전도 검사상 나타났으나 관상동맥 내경은 정상 범위였으며 심장질환을 의심할 만한 다른 임상증상이나 소견을 보이지는 않았다(Table 2).

조사 기간 동안 본원에서 심초음파를 시행받은 전체 환자 147명 중 4.8%에 해당하는 7례(조사 대상 환자 45명 중에서는 5례)에서는 대동맥에서 바로 좌전하행동맥과 좌회선동맥으로 분지되는 변이가 관찰되었는데 이들을 제외한 40명을 대상으로 좌, 우관상동맥의 평균 내경을 구하였다. 5세 미만과 5세 이상으로 구분하여 급성기, 회복기 및 추적관찰기간의 내경을 비교하여 보았으나 통계적으로 유의한 변화는 없었다(Table 3).

4. 설문조사 결과

저자들이 설문조사를 의뢰했던 대학병원급 의료기관의 소아 심장 전문의 35명 가운데 24개 병원에 소속된 27명의 소아 심장 전문의들이 설문에 응답하였다.

설문조사 결과 전형적인 가와사기병 환자에서 최초 심초음파 검사는 대부분 진단당시 시행하였으며(77.8%) 일부에서는 발열 1-2주경에 시행하는 것으로(22.2%) 나타났다. AHA 위험도 1군으로 판단된 경우, 추적 심초음파 검사는 발열 2-3주 경과 발열 8주경 실시한 후 중단한다는 답변이 가장 많았으며(48.2%), 발

Table 2. Echocardiographic Results

	≤2 wk*(%) (n=45)	8 wk(%) (n=45)	Follow-up(%) (n=45)
Normal	19(42.2)	42(93.3)	40(88.9)
Trivial to mild VR [†] and/or scanty PE [‡]	24(53.3)	3(6.7)	5(11.1)
Coronary ectasia	8(17.8)	0(0.0)	0(0.0)

*wk : weeks, [†]VR : valvular regurgitation - mitral, tricuspid or aortic valvular regurgitation were included, [‡]PE : pericardial effusion

열 2-3주와 발열 8주에 실시한 이후 발병 6개월에서 12개월 사이에 1회(18.5%) 또는 2회(14.8%)의 추가 검사를 실시하는 경우도 있었다. 외래에서의 추적관찰은 발열 8주경 심초음파 검사가 정상이면 더 이상 하지 않거나(37.0%), 1년까지만 추적관찰 하는 경우(33.3%)가 대부분이었다(Table 4). AHA 위험도 1인 환자군에서 총 시행하는 평균 심초음파 검사 횟수는 2.3회이었다.

AHA 위험도 2군의 환자들에 대해서는 병원에 따라 심초음파 검사의 실시 시기에 약간의 차이는 있었으나 대체로 발열 2-3주경, 발열 8주경 그리고 발병 6개월에서 12개월 사이에 1회(37.0%) 또는 2회(51.9%)의 추가 검사를 실시한다는 답변이 가장 많았다. 외래에서의 추적관찰은 특별히 심질환을 의심할만한 소견이 없다면 1년까지만 추적관찰하는 경우(33.3%)가 가장 많았다. 그러나 1-2년마다 주기적으로 심진도 검사와 외래 추적관찰을 시행한다거나(29.6%) 3-5년마다 주기적으로 추적관찰 한다(18.5%) 등의 응답도 비교적 많았고, 발열 8주에 심초음파 검사를 시행한 후에는 외래 추적관찰을 중지한다(18.5%)는 상반된 응답도 상당수 존재하였다. AHA 위험도 2인 환자군에서 시행

하는 평균 심초음파 검사 횟수는 3.4회였다.

환자들의 추적관찰 방법에 있어 AHA 위험도에 따른 차이가 있는지 비교한 결과, 발병 8주경에 심초음파 검사를 시행한 후 추가 검사는 하지 않는다는 응답은 AHA 위험도 1군에서 높았으며($P=0.0009$), 발병 6개월에서 1년 후까지 추적 심초음파 검사를 실시한다는 응답은 AHA 위험도 2군에서 유의하게 높았다($P=0.0016$). 외래 추적관찰 방법에 있어서는 AHA 위험도 1군 환자들은 발병 8주까지만 외래 추적관찰 한다는 응답이 많았다($P=0.0253$)(Table 4). 전체 응답자 27명 중 18명(66.6%)은 외래 추적관찰의 지속 시기나 방법에 있어서 AHA 위험도 1군과 2군의 환아들을 구분하지 않는다고 응답하였으며 이 중 8명(29.6%)은 추적 심장 초음파 검사의 횟수나 검사간격 또한 차이를 두지 않았다.

복수 응답이 가능했던 관상동맥 이상의 진단 기준에 대한 설문에서는 5세 미만에서 내경 3 mm 이상, 5세 이상에서 내경 4 mm 이상을 병변으로 판단한다는 답변이 가장 많았고(21명, 77.8%) 이 중 10명(37%)은 근접 부위보다 내경이 1.5배 이상이거나 내경이 불규칙한 경우도 이상으로 판단한다는 복수 응답을 선택하였다. 일부에서 체중이나(4명, 14.8%) 체표면적을 기준으로(1명, 3.7%) 삼는다고 응답했다.

Table 3. Coronary Artery Dimensions by Period

	Coronary artery dimensions by period			P value
	≤2 wk*	8 wk	Follow-up	
Age(<5 yr [†])				
LCA(mm) [‡]	2.17±0.35 [#]	2.03±0.35	2.12±0.25	0.19
RCA(mm) [§]	1.91±0.28	1.81±0.26	1.88±0.21	0.22
Age(≥5 yr)				
LCA(mm)	2.24±0.19	2.20±0.28	2.30±0.14	0.80
RCA(mm)	2.05±0.10	2.03±0.33	2.20±0.14	0.49

*wk: weeks, [†]yr: years, [‡]LCA: Left main coronary artery, [§]RCA: Proximal right coronary artery, [#]Values are expressed as means±SD

고 찰

가와사키병에 동반될 수 있는 관상동맥 병변의 진단 및 이후 추적관찰에 있어서, 관상동맥의 뚜렷한 확장이나 거대 관상동맥류 등 치명적인 합병증이 발생한 경우 관상동맥 조영술 등의 침습적인 검사를 포함하여 장기간 규칙적인 추적관찰을 시행하여야 한다는 원론적인 사실에 대해서는 어느 정도 의견의 일치가 이루어져 있으나¹⁴⁾, 면역 글로불린이 치료에 도입된 후 가와사키

Table 4. Participants' Opinion Distribution*

Question/options	Opinion(%)		P value
	AHA [†] risk level I	AHA risk level II	
Times for the follow-up ECHO [‡]			
1. 2-3 weeks after onset	2(7.4)	0(0.0)	NS [§]
2. 2-3 weeks and 8 weeks after onset	13(48.2)	2(7.4)	0.0009
3. 2-3 weeks, 8 weeks, and 6 months after onset	5(18.5)	10(37.0)	NS
4. 2-3 weeks, 8 weeks, 6 months, and 1 year after onset	4(14.8)	14(51.9)	0.0016
5. Others	3(11.1)	1(3.7)	NS
Clinical follow-up			
1. No follow-up beyond initial 8 weeks	10(37.0)	5(18.5)	0.0253
2. No follow-up beyond the 1st year unless cardiac disease is suspected	9(33.3)	9(33.3)	NS
3. Clinically every 1-2 years	5(18.5)	8(29.6)	NS
4. Clinically every 3-5 years	3(11.1)	5(18.5)	NS
5. Others	0(0.0)	0(0.0)	NS

$P<0.05$, *Answer proportions(%) for each question represent the cumulative replies of participants who provided a single choice per question. Refer to the Appendix for full text of the questions and answers, [†]AHA: American Heart Association, [‡]ECHO: echocardiogram, [§]NS: not significant

병 환아들의 대다수를 차지하게 된 관상동맥 병변이 없거나 (AHA 위험도 1) 급성기에 일시적으로 관상동맥의 경미한 확장이 있었으나 발병 8주 이후 회복기의 심초음파 검사상 정상화되었던(AHA 위험도 2) 환아들의 그 이후의 추적관찰 방법에 대해서는 객관적 자료의 부족으로 인해 통일된 의견이 아직 없는 상태이다. AHA에서는 1994년 제시한 가와사끼병 환자의 추적관리 지침⁹⁾을 통해 모든 가와사끼병 환자에서 진단 당시와 발병 6-8주경 반드시 심장 초음파검사를 시행하도록 권고하였다. 그리고 위험도 1군과 2군에 속하는 환아들은 처음 6-8주 동안 3-5 mg/kg/day의 저용량 아스피린 투여 이후 발병 6-12개월 사이에 심장초음파검사를 1회 더 시행하고 특별히 심장질환의 의심되지 않는 한 발병 1년이 될 때까지는 추적관찰하면 충분한 것으로 하고 있고, 위험도 2군에서는 의사의 재량에 따라 3-5년마다 심전도 검사 등을 하면서 외래 추적관찰할 수도 있다고 하였다. 그러나 영국¹⁵⁾에서는 모든 가와사끼병 환자에서 진단 당시, 2주째, 그리고 6주째 각각 심초음파 검사를 시행하도록 하면서, 회복기 심초음파상 관상동맥류가 없을 때 발병 6주 이후 아스피린 투여는 중지하지만 이후 최소 매 2년마다 평생 동안 주기적인 추적관찰을 하도록 하고 있다. 그러나 Kato 등¹⁴⁾은 가와사끼병을 10년 이상 장기 추적관찰한 결과, 초기 혈관 조영 검사상 정상 관상동맥 소견을 보였던 경우 추적관찰에서 심장의 이상이 나타난 예가 없었다고 보고하면서 장기 추적관찰의 필요성에 대한 의문을 제기하였고 Tuohy 등¹⁰⁾과 Scott 등¹¹⁾은 심초음파 검사상 정상이거나 초기에 관상동맥확장이 보였다가 발병 1-2개월 이내에 정상화된 환자들에서는 추적 검사상 이상 소견이 나타나지 않음을 보고하면서 비용-효과적인 측면을 고려하여 발병 6-12개월 사이의 추적 심초음파 검사를 시행하지 않는 것으로 AHA 지침을 개정할 것을 주장하였다. 본 연구에서도 회복기 심초음파 검사상 관상동맥의 병변이 없었던 대상 환아들 가운데 추적 검사상 비정상 관상동맥 소견이 나타난 경우는 없었으며 5세 미만에서 3 mm, 5세 이상에서 4 mm를 관상동맥 확장의 진단기준으로 삼은 일본 후생성의 진단기준에 의거하여 5세 미만과 이상에서 각 시기에 따른 관상동맥 내경의 변화 유무를 비교하였으나 통계적으로 유의할만한 관상동맥 내경 크기의 변화는 없었다.

그러나 Paridon 등¹⁶⁾은 초기 검사상 정상 관상동맥 또는 급성기에 일시적으로 관상동맥의 경미한 확장만을 보였던 가와사끼병 환아들에서도 운동 시 심근 관류 검사에서 각각 37%, 67%에 이르는 이상소견이 나타남을 보고하였다. 그 외에도 여러 연구자들이 심초음파 검사상 관상동맥의 병변이 발견되지 않았던 환자들에서도 유발 검사, 혈관내 초음파 검사 등에서 혈관내피의 증식 및 기능의 이상, 관상동맥의 적절한 확장 장애 등이 나타남을 관찰하였고 이로 인한 동맥 경화증, 허혈성 심질환 등의 위험이 있으므로 모든 가와사끼병 환자에서 장기 추적관찰이 필요하다고 주장하였다¹⁷⁻²⁰⁾. Kahwaji 등²¹⁾에 따르면 실제 미국 내 소아심장 전문의들도 AHA 지침과는 달리 위험도 1군 환자

에게는 61%, 위험도 2군에서는 3-5년마다 추적관찰하는 44%를 포함한 80% 이상이 발병 1년 이후에도 추적관찰을 시행하고 있으며, 이 비율은 관상동맥이 심초음파상 형태학적으로 정상이라도 기능적 이상이 있을 수 있다는 연구결과를 제공한 후에 더욱 증가했다고 하였다. 본 연구에서 국내 소아심장 전문의들을 대상으로 시행한 설문조사에서는 추적 심초음파 검사는 AHA 위험도 1군에서는 발병 8주, 2군에게는 발병 6-12개월까지 실시한다는 응답이 가장 많았다. 외래 추적관찰은 발병 8주까지만 시행한다는 응답이 위험도 1군에서 위험도 2군에 비해 유의하게 높기는 하였으나, 이는 AHA의 지침과는 상당한 거리가 있는 것이다. AHA 위험도 2군 환자들의 추적관찰에 있어서도 최소 발병 1년까지 외래에서 관찰하거나 1-2년 또는 3-5년마다 주기적으로 추적관찰을 시행하고 있다는 응답도 고루 존재하여 다양한 견해를 나타냈다. 또한 각 의료기관들 사이의 차이 뿐만 아니라 동일한 의료기관 근무자에서조차 서로 다른 응답이 존재하는 것이 관찰되었는데, 이는 가와사끼병 환아들의 추적관찰 방법에 대한 논의가 충분히 이루어지지 못하고 있음을 나타내는 것으로 생각된다.

일반적인 이면상 심초음파 검사가 급성기 근위부 관상동맥의 형태를 보는데 있어서는 민감도와 특이도가 거의 100%에 가까운 매우 정확한 검사이나 원위부의 관상동맥을 영상화하거나 관상동맥 내막의 정확한 형태와 기능을 판단하기 어렵다²²⁾는 사실을 고려한다면 회복기 심초음파 검사가 정상인 경우 AHA 권고안에 따라 6-12개월 사이에 추적 검사를 시행한다고 하더라도 더 이상의 유용한 임상적인 정보를 얻지 못할 가능성이 높다. 따라서 AHA 위험도 1, 2군에 속하는 환자들에서 장기적으로 추적관찰을 할 때에는 심초음파 검사 보다는 관상동맥의 기능을 평가할 수 있는 다른 적절한 검사가 필요할 수도 있을 것으로 여겨진다.

한편, 또 한 가지 중요한 문제는 가와사끼병에서 동반된 관상동맥 이상의 정도에 따라 치료 및 향후 추적관찰 방법이 달라질 수 있음에도 불구하고 관상동맥 병변의 진단기준이 아직 통일되지 못하였다는 것이다. 임상적으로 널리 이용되고 있는 일본 후생성의 진단기준¹²⁾도 - 비록 본 연구에서도 이에 의거하여 심장 초음파 검사 결과를 판독하였으나 - 여러 가지 문제점을 가지고 있다. 1984년 발표된 일본 후생성의 진단기준은 관상동맥의 정상 크기는 소아의 체표면적이나 체중이 늘어날수록 따라서 늘어남²³⁾에도 불구하고 나이에 따라 5세 이상과 미만의 2군으로 단순하게만 구분하고 있고, 인접 혈관의 1.5배 이상이라는 기준도 모호한 부분이 있으며, 어느 지점에서 관상동맥의 내경을 측정할 것인가에 대한 정확한 해부학적 위치도 규정하지 않고 있다. 그리고 좌, 우 관상동맥 중 해부학적으로 우세(dominance)한 쪽은 그렇지 않을 때보다 내경이 더 큰 경향이 있으며 관상동맥의 분지에 있어서도 개인에 따라 정상 변이가 존재할 수도 있는데^{24, 25)} 이런 변수들은 전혀 고려되지 않고 있다. 저자들의 경우 조사기간 중 가와사끼병으로 본원에서 심초음파를 시행받은 총 인원인

147명 중 7명(4.8%)에서 대동맥에서 좌전하행동맥과 좌회선동맥으로 바로 분지되는 변이가 관찰되어 통계에서 제외하였는데, 이는 관상동맥 이상이 없음에도 좌주관상동맥의 내경이 실제보다 크게 보이는 오류를 유발할 수 있기 때문이다. De Zorzi 등²⁶⁾은 일본 후생성의 기준에 의하면 관상동맥에 문제가 없는 것으로 진단되는 가와사끼병 환자들도 체표면적을 기준으로 측정된 정상 소아의 관상동맥의 크기와 비교했을 때 +2 표준편차를 넘는 경우가 약 30%에 이른다고 보고하였다. 일부의 연구자들은 일본 후생성의 기준외에도 체중이나 체표면적에 따라 정상치를 달리한 기준에 의해 관상동맥 이상유무를 진단하거나, 관상동맥 혈관벽의 음영이 증가하여 나타나는 혈관 주위 밝음(perivascular echo brightness, PEB)이 관상동맥 병변에 선행할 수 있기 때문에 PEB가 관찰되는 경우까지도 관상동맥 병변으로 판단하기도 하며^{10, 11)} Tan 등²⁷⁾은 관상동맥 확장을 용이하게 판단할 수 있는 지침으로 관상동맥-대동맥 지수의 사용할 것을 제시하기도 하였으나, 아직 임상에서 널리 쓰이지 않고 있는 상태이다. 본 연구의 설문조사 결과에서도 1984년 일본 후생성의 진단기준을 일부 혹은 전적으로 이용한다는 응답이 많았으나 체중이나 체표면적에 따른 기준을 단독 혹은 병용한다는 응답도 다양하게 있었다.

가와사끼병의 합병증으로는 관상동맥의 병변 외에도 심근염, 심막염 저류, 판막염 등도 나타날 수 있다. 이는 급성기에 가와사끼병 환자의 약 반수에서 병발된 심근염에 의해 나타날 수 있는 소견으로, 드물게 심한 판막 기능부전으로 인해 판막 치환술이 필요한 경우도 있으나 대부분 일시적이며 관상동맥류의 발생이나 중증도와는 직접적인 관련이 없는 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 본 연구에서도 약 53%의 환자에서 경도의 승모판막 및 삼첨판막의 역류나 소량의 심낭 삼출이 초기 심초음파 검사에서 동반되어 있었으나 그 정도가 경미하여 임상적인 의미는 크게 없는 것으로 판단되었다. 추적관찰 도중에 소수의 환자에서 새로 발견된 미량의 판막 역류나 심낭삼출 소견은 가와사끼병의 합병증으로 보기에 무리가 있으며 정확히 규명할 수는 없었으나 바이러스 성 감염 등의 다른 원인에 의해 발생하였을 것으로 생각되며 또한 이는 일부 정상 소아에서도 발견될 수 있는 소견이기도 하다²⁹⁾. 또한 가와사끼병 환자에게 심전도 검사를 시행하였을 때 초기에는 발열에 비례하지 않는 동성 빈맥, QRS 크기의 감소, T 파의 평탄화, PR 간격과 QT 간격의 연장, 부정맥 등이 동반될 수 있으며 추적관찰 시에는 심근의 허혈이나 경색소견이 나타날 수 있으나⁹⁾ 본 연구에서는 추적검사시 이전에는 관찰되지 않았던 이속성 각차단을 보인 1례 외에 심전도상 이상소견을 보인 경우는 없었다.

본 연구 결과 회복기 심초음파 검사상 관상동맥의 병변이 없었던 경우에는 이후 추적 검사에서도 이상 소견을 보이지 않았으며, 관상동맥 내경 크기에 있어서도 통계학적으로 유의한 변화는 없는 것으로 나타나 이전의 다른 연구결과들^{10, 11)}과 일치하는 소견을 보였다. 그러나 본 연구에는 몇 가지 제한점들이 있다.

먼저 조사 대상인 AHA 1, 2군의 환아들 중 상당수가 이후 추적 검사에서 탈락되어, 환아를 동반한 보호자가 병원까지 내원하는 적극적인 참여가 가능했던 45명에서만 추적 검사를 시행할 수 있었으므로 조사에 포함된 환아의 수가 적었다. 이는 일부는 비교적 고가인 심초음파 검사에 대한 경제적 부담이 원인이었던 것으로 생각되며, 일부는 AHA 위험도 3 이상의 관상동맥 합병증을 동반한 환자들에 비해 상대적으로 경하다고 생각한 AHA 위험도 1, 2군의 환자 및 보호자들이 추적 검사의 필요성을 충분히 인지하지 못한 것에 그 원인이 있다고 생각된다. 두 번째는 본 연구에서 적용한 일본 후생성의 관상동맥 병변 진단기준의 내용이 단순히 나이를 기준으로만 하여 추적관찰 기간 동안의 환아 성장에 따른 관상동맥 내경의 증가가 적절히 반영될 수 없었다. 세 번째로 본 연구에서는 관찰자간 변이(interobserver variability)와 관찰자내 변이(intraobserver variability)를 최소화 하기 위해 추적 심초음파 검사를 1인의 검사자에 의해 하루 동안에 시행하였으나, 검사자의 피로도가 변수로 작용하여 오히려 오차를 유발하였을 수도 있다. 한편 본 저자들이 대학병원급 의료기관에 근무하는 소아 심장 전문의들을 대상으로 시행하였던 설문조사 결과에서는 관상동맥 병변을 판단함에 있어서 기관에 따라 여러 진단 기준이 혼용되어 사용되고 있고 외래 추적관찰 기간 및 방법에 있어서도 AHA의 권고안을 따르기보다는 검사자에 따라 다른 다양한 방법을 적용하고 있는 것으로 나타났다. 이는 관상동맥 병변의 진단에 있어 동일한 환아에 대해서도 검사자에 따라 다르게 판단할 우려가 있으며 경우에 따라 불필요한 검사를 유발하거나 반드시 시행하여야 할 추적관찰을 하지 못하여 문제가 될 수도 있을 것으로 생각된다. 따라서 가와사끼병의 장기예후에 있어서 회복기 심초음파 검사가 정상이었던 환자군에 대해서도 대한 소아 심학회나 한국 가와사끼병 연구회 등의 학회차원의 다기관 조사가 이루어져야 할 것으로 여겨지며, 이를 통해 관상동맥 이상의 진단에 있어 좀더 합리적인 기준의 제정 및 우리나라 실정에 맞는 적절한 추적관찰 지침을 제정하는 것이 필요하리라 생각된다.

요 약

목적 : 가와사끼병의 치료에 면역 글로불린이 도입된 이후 환자의 대부분이 회복기 심초음파 검사에서 정상 관상동맥 소견을 보이게 되었으나 그 장기 예후는 아직 불분명하며 추적관찰 방법도 아직 표준화되지 못한 상태이다. AHA에서는 이 환자군을 위험도 1 또는 2로 분류하고 발병 6-12개월경의 추적 심초음파 검사와 발병 1년까지 외래 추적관찰을 권하고 있다. 본 연구는 이 추적 심초음파 검사의 유용성 정도를 알아보고자 하였으며, 실제 임상에서는 이들 환자가 어떻게 추적관찰되고 있는지 조사하여 그 결과를 비교하였다.

방법 : 2000년 1월부터 2003년 10월까지 인제대학교 부속 부산백병원 소아과에 가와사끼병으로 내원하였던 환아 147명 중

급성기와 회복기 심초음파 검사결과 AHA 위험도 1, 2에 해당되며 발병 후 최소 6개월 이상의 경과를 가진 환자 중에서 심초음파 및 심전도 검사를 시행할 수 있었던 45례를 대상으로 하여 의무기록과 심초음파 검사 결과를 분석하였다. 아울러 국내 소아 심장전문의를에게 관상동맥 병변의 진단 기준 및 AHA 위험도 1, 2군에 속하는 환자들의 추적관찰 방법에 대한 설문조사를 실시하였다.

결 과 :

1) 45례의 대상 환아들의 발병 당시 연령은 5개월에서 7세(평균 29.7개월), 남녀비는 1.4:1이었고 평균 발열 기간은 7.3일이었다. 이 중 AHA 위험도 1군은 37례(82.2%), AHA 위험도 2군은 8례(17.8%)이었다.

2) 급성기 심초음파 검사는 평균 발열 후 11.2일에 시행되었다. 24례(53.3%)에서 경한 판막 역류나 소량의 심막액 저류를 보였고 관상동맥 확장은 8례(17.8%)에서 나타났다. 회복기 검사는 평균 발열 8.8주에 시행되었고 모두 심초음파 검사상 정상 관상동맥 소견을 보였으며 경도의 판막 역류가 3례(6.7%)에서 관찰되었다. 추적 검사는 발병 후 평균 22.2개월에 시행되었고 관상동맥 소견은 모두 정상이었다. 5례(11.1%)에서 심낭 삼출 및 판막의 역류가 미량 관찰되었고 1례에서는 심전도에서 이속성 각차단이 나타났으나 심근 경색, 허혈의 소견이나 심기능의 저하는 없었다. 5세 미만과 5세 이상에서 각각 급성기, 회복기, 추적관찰기간의 좌, 우 관상동맥의 평균 내경을 비교하였으나 통계적으로 유의한 변화는 없었다(Table 2, 3).

3) 설문조사의 응답자는 27명이었으며 AHA 위험도 1군에게는 회복기 심초음파 검사까지만 실시한다는 응답이 가장 많았고(48.2%) 외래 추적관찰은 회복기 이후 중단하거나(37.0%), 발병 1년까지만 하는 경우(33.3%)가 대부분이었다. 평균 심초음파 검사 횟수는 2.3회였다. AHA 위험도 2군에게는 회복기 이후 발병 6개월에서 12개월 사이에 1회(37.0%) 또는 2회(51.9%)의 추가 검사를 실시하는 것으로 나타났다. 외래 추적관찰은 1년까지만 하는 경우(33.3%)가 가장 많았으나 다양한 답변이 있었다(Table 4). 평균 심초음파 검사 횟수는 3.4회였다. 관상동맥 이상의 판단은 5세 미만 내경 3 mm 이상, 5세 이상에서 내경 4 mm 이상을 병변으로 판단한다는 답변이 가장 많았다(77.8%). 그러나 개인의 선호도에 따라 응답에 차이가 있었다.

결 론 : 본 연구에서 회복기 심초음파 검사상 정상 관상동맥 내경을 보였던 환자들은 발병 6개월 이후 실시한 추적 검사에서도 관상동맥 내경의 변화는 없는 것으로 나타나 AHA에서 권고하는 발병 6-12개월 사이의 추적 심초음파 검사는 유용성이 떨어지는 것으로 판단된다. 임상의를 대상으로 한 설문조사에서는 AHA 위험도 1군에서는 회복기 이후에 심초음파 추적검사를 하지 않는 병원이 많은 것으로 나타났으나 AHA 위험도 2군에서는 발병 1년까지 추적 심초음파 검사를 하는 병원이 더 많은 것으로 나타났다. 앞으로 초기 심초음파 검사상 정상이었던 가와사키병 환자군의 장기예후와 추적관찰 방법에 대해 더 많은 수

의 증례를 대상으로 한 다기관 조사를 통해 관상동맥 이상의 진단 기준의 표준화 및 적절한 추적관찰 지침을 제정할 필요가 있는 것으로 사료된다.

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) Park JS, Seo CJ, Cho SH, Lee DB. 5 cases of acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement in children. *J Korean Pediatr Soc* 1973;16:61-7.
- 3) Park YW. Epidemiology of Kawasaki disease: National survey. *Proceeding of the second symposium of Kawasaki disease*; 2004 May 9; Seoul. Seoul: Korean Society of Kawasaki disease, 2004:1-5.
- 4) Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K, Kawasaki T. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:162-5.
- 5) Bzurns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics* 2000;106:E27.
- 6) Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:779-83.
- 7) 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;31: 341-7.
- 8) Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, et al. Recognition and management of Kawasaki disease. *CMAJ* 2000;162:807-12.
- 9) Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P, 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* 1994;89:916-22.
- 10) Tuohy AMM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, Eidem BW, Buren PV, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2001;88:328-30.
- 11) Scott JS, Etedgui JA, Neches WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics* 1999;104:E57-9.
- 12) Research Committee on Kawasaki Disease. 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.
- 13) 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.
- 14) Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Heart and vascular disease in the young: long-

- term consequences of Kawasaki disease: a 10-to 21- year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- 15) Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002;86:286-90.
 - 16) Paridon SM, Galieto FM, Vincent JA, Tomassoni TL, Sullivan NM, Bricker JT. Exercise capacity and incidence of myocardial perfusion defects after Kawasaki disease in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1420-4.
 - 17) Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ, Nash M, Novelli V, et al. Myocardial ischemia/coronary artery vasoconstriction/thrombosis/myocardial infarction: endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996; 94:2103-6.
 - 18) Sugimura T, Kato H, Inoue O, Takagi J, Fukuda T, Sato N. Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *J Pediatr* 1992;121:684-8.
 - 19) Muzik O, Paridon SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F, Di Carli MF. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of Kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:757-62.
 - 20) Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-6.
 - 21) Kahwaji IY, Connuck DM, Tafari N, Dahdah NS. A national survey on the pediatric cardiologist's clinical approach for patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2002;23: 639-46.
 - 22) Capanari T, Daniels S, Meyer R, Schwarz D, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:355-60.
 - 23) Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002;44:1-4.
 - 24) Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries: influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:232-46.
 - 25) Cavalcanti JS, Oliveira LM, Melo AVP Jr, Balaban G, Oliveira CLA, Oliveira EL. Anatomic variations of the coronary arteries. *Arq Bras Cardiol* 1995;65:489-92.
 - 26) De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-8.
 - 27) Tan TH, Wong KY, Cheng TK, Heng JT. Coronary normograms and the coronary-aorta index: objective determinants of coronary artery dilatation. *Pediatr Cardiol* 2003; 24:328-35.
 - 28) Newburger JW, Sanders SP, Burns JC, Parness IA, Beiser AS, Colan SD. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. effect of intravenous γ -globulin. *Circulation* 1989;79:1237-46.
 - 29) Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990;120:366-72.