

가와사키병에서 혈청 VEGF 및 endostatin의 변화가 관상동맥병변의 발생에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김선아 · 정범석 · 윤중서 · 한지환 · 이준성

Influence of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin on coronary artery lesions in Kawasaki disease

Seon A Kim, M.D., Bum Suk Jung, M.D., Jong Seo Yoon, M.D.

Ji Whan Han, M.D. and Joon Sung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : Recently, there has been several studies to clarify the pathogenesis of Kawasaki disease (KD) and the relations of VEGF and endostatin that act on vascular endothelial cells to the coronary artery complications. In this report, we measured serum levels of VEGF and endostatin in acute and subacute phases of KD to assess the change of these levels and the relations to the development of coronary artery lesions (CAL).

Methods : Twenty six patients were diagnosed and treated for KD between January, 2001 and July, 2005 at Kangnam St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea. They were divided into those with and without CAL. Serum levels of VEGF and endostatin were measured during acute and subacute phases and compared to those measured in healthy and disease control groups.

Results : Serum levels of VEGF were increased in KD but no differences were noted in KD with and without CAL. Serum levels of endostatin were decreased in the acute phase of KD, however they were recovered in the subacute phase of KD, regardless of CAL. The VEGF/endostatin ratio was increased in KD. KD without CAL showed a relative decrease in this ratio during the subacute phase. Significant positive correlations were found between serum VEGF and WBC count, VEGF and ESR, VEGF/endostatin ratio and ESR in the acute phase of KD.

Conclusion : Analysis of factors influencing the vascular endothelium such as VEGF and endostatin will help to clarify the etiology of KD and the pathogenesis of CAL. (**Korean J Pediatr 2007;50:1241-1246**)

Key Words : Kawasaki disease, Vascular endothelial growth factor, Endostatin

서 론

가와사키병은 소아에서 발생하는 급성 열성 전신형 혈관염이다. 관상동맥의 확장, 관상동맥류, 심낭 삼출, 심근염 및 심근 경색 등의 심혈관 합병증이 발생할 수 있는 중요한 후천성 심장병이다¹⁻⁵⁾. 그러나 병인과 심혈관 합병증 발생의 병태생리는 명확하게 밝혀진 바가 없다^{6, 7)}.

최근 혈관내피세포에 작용하는 여러 인자를 측정하여 가와사키병의 병인을 밝히고 관상동맥합병증 발생과의 연관성을 찾으려는 여러 연구가 진행되고 있다⁷⁾. 특히 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 endostatin이 가와사키병의 발생과 관상동맥합병증 발생에 중요한 역할을 할 것으로 추측되고 있다⁸⁻¹⁵⁾.

VEGF는 혈관내피세포에 직접 작용하여 혈관내피세포의 증식 및 혈관신생을 향진시키고 혈관투과성을 증가시켜 조직에 부종을 일으키는 작용을 한다¹⁶⁾. Endostatin은 VEGF에 의한 혈관내피세포의 이주와 분화를 억제하는 VEGF의 생물학적 대항체이다^{17, 18)}. 혈청 VEGF와 혈청 endostatin은 여러 악성 종양에서 농도가 증가하고, 류마티스양 관절염 등에서는 혈청 VEGF는 증

접수: 2007년 10월 30일, 승인: 2007년 11월 29일

이 논문은 2004년 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실 동문회 연구기금의 지원을 받아 수행된 연구임.

책임저자: 한지환, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Ji Whan Han, MD.

Tel : 02)590-2705 Fax : 02)537-4544

E-mail : han59@catholic.ac.kr

가하나 혈청 endostatin 농도는 변화가 없다. 즉, VEGF와 endostatin의 불균형이 관찰된다¹⁶⁻¹⁸.

가와사끼병에서도 혈청 VEGF 농도가 증가하는데, 관상동맥 합병증 발생과 관련이 있다는 여러 보고가 있다⁸⁻¹⁴. Takeshita 등¹⁵은 가와사끼병에서 관상동맥병변이 있는 군이 관상동맥병변이 없는 군보다 혈청 VEGF는 증가하고 혈청 endostatin은 감소하여 VEGF/endostatin 비가 증가할수록 관상동맥합병증의 발생이 증가한다고 보고하였다.

현재까지 가와사끼병에서 혈청 endostatin의 농도를 측정하거나 VEGF/endostatin 비를 통해 관상동맥병변과의 연관성을 보고한 연구는 그 수가 부족하여 Takeshita 등의 연구 결과를 일반화하기는 어려울 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 가와사끼병의 급성기와 아급성기에 혈청 VEGF와 혈청 endostatin 농도를 측정하여 대조군과 비교하여 보고, 또 관상동맥병변이 있는 군과 없는 군으로 나누어 비교함으로써 가와사끼병에서 혈청 VEGF와 혈청 endostatin 농도에 어떤 변화가 있는지, 관상동맥병변의 발생과 어떤 연관성이 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 1월부터 2005년 7월까지 가톨릭대학교 강남성모병원에 입원하여 치료를 받은 가와사끼병 환자 26명(연령 2개월-7세, 평균연령 3.2세, 남아/여아=13/13)을 대상으로 하였다. 대조군은 질병 대조군과 건강 대조군으로 각각 19명(연령 1개월-13세, 평균연령 4.4세, 남아/여아=14/5)과 5명(연령 1-13세, 평균연령 8세, 남아/여아=1/4)을 대조군으로 하였다(Table 1). 질병 대조군은 기관지 천식 5명, 폐렴 4명, 세기관지염 5명, 급성 인후염 3명, 급성 후두염 1명, 성홍열 1명이고, 건강 대조군은 성조숙증과 저신장을 주소로 내원하였던 환자를 대상으로 하였다. 가와사끼병은 일본의 가와사끼병 연구위원회의 진단기준에 의하여 진단하였다^{19, 20}. 환아군은 고용량의 정맥용 면역글로불린(2 g/kg/일)을 12시간 이상 투여 받았으며, 급성기에는 50 mg/kg/일의 아스피린을 복용하였고 열이 떨어진 후에는 점차 감량하여 아급성기에는 5 mg/kg/일을 복용하였다.

2. 방 법

1) 심장초음파 검사

가와사끼병 환아군은 아급성기에 심장초음파 검사를 시행하여 관상동맥을 관찰하였다. 이면상 심장초음파로 본 관상동맥병변은 1984년 일본 후생성 가와사끼병 소위원회에서 발표한 기준을 사용하였는데¹⁹, 1) 5세 미만에서 관상동맥내경이 3 mm 이상, 5세 이상에서는 4 mm 이상, 2) 근접 부위보다 1.5배 이상, 3) 관상동맥내경이 3 mm 이하인 경우라도 뚜렷이 불규칙한 경우에 관상동맥병변(coronary artery lesions, CAL)이 있다고 진단하였다.

2) 혈청 VEGF 와 혈청 endostatin 측정

환아군은 정맥용 면역글로불린 투여 전과 투여 후 7일에, 대조군은 입원 당시에 각각 말초혈액을 채취하였다. 말초혈액에서 혈청을 원심분리한 후 -70℃에 보관하였다. 이 -70℃ 보관혈청을 해동시킨 후 Quantikine[®] Human VEGF kit(R&D system, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) 방법으로 혈청 VEGF와 혈청 endostatin 농도를 측정하였다.

3) 통 계

자료의 통계학적 처리는 SPSS version 10.0 for Windows 프로그램을 이용하였다. 표본의 평균값 비교는 Mann-Whitney test로 검정하였고, 가와사끼병에서 급성기와 아급성기 간의 비교는 Wilcoxon signed-rank test로 검정하였다. 각 군의 변수 간 상관관계는 Spearman's rank correlation coefficients로 분석하였다. 통계적 유의수준은 P값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

26명의 가와사끼병 환아들은 발열이 시작되고 평균 6±2일에 정맥용 면역글로불린을 투여 받았으며, 24명의 환자들은 정맥용 면역글로불린의 투여 후 즉시 열이 떨어졌다. 2명의 환아들은 첫 번째 정맥용 면역글로불린의 투여에 열이 떨어지지 않아 2번째 정맥용 면역글로불린을 투여한 후에 열이 떨어졌으며, 이들 중 1명은 관상동맥병변이 발생하였다. 가와사끼병 환아군 26명 중 8명에서 관상동맥확장이 발생하였고, 8명 모두 확장된 관상동맥의 직경이 3.0-3.5 mm로 경미하였다. 이후 외래에서 경과

Table 1. Characteristics of Patients

	KD			DC	HC	P value
	KD total	CAL (-)	CAL (+)			
Patients (n)	26	18	8	19	5	
Age (mean±SD, months)	41±27	40±28	48±25	53±52	68±53	P>0.05
Range of age (months)	2-107	2-107	10-86	1-163	12-142	
Male:female	13:13	9:9	4:4	14:5	1:4	P>0.05

Abbreviations : KD, Kawasaki disease; DC, Disease control; HC, Healthy control; CAL, Coronary artery lesions

관찰 시 8명 모두 관상동맥병변이 소실되었다.

혈청 VEGF 농도는 가와사끼병 환아군의 급성기(879.0±309.1 ng/mL)와 아급성기(889.8±498.8 ng/mL) 및 질병 대조군(754.5±354.4 ng/mL)에서 건강 대조군(351.3±114.4 ng/mL)에 비하여 유의하게 증가되었으나($P<0.05$), 가와사끼병 환아군에서는 급성기와 아급성기 간의 유의한 차이는 없었다. 가와사끼병 환아군에서 관상동맥병변이 있었던 군과 관상동맥병변이 없었던 군 간에도 유의한 차이는 없었다. 관상동맥병변이 있었던 군에서 혈청 VEGF 농도가 급성기(843.7±258.7 ng/mL)에 비하여 아급성기(1122.4±591.2 ng/mL)에 증가하는 경향이 보였으나 유의하지는 않았다(Fig. 1).

혈청 endostatin 농도는 가와사끼병 환아의 급성기(74.8±21.0 ng/mL)에서 질병 대조군(100.3±34.0 ng/mL) 및 건강 대조군(111.0±24.0 ng/mL)에 비하여 유의하게 감소되었고($P<0.05$), 특히 급성기(74.8±21.0 ng/mL)에 감소하였다가 아급성기(103.9±21.0 ng/mL)에 회복되었다. 이러한 현상은 관상동맥병변의 유무와 관계없이 모든 환아에서 관찰되었으며 관상동맥병변이 있었던 군과 관상동맥병변이 없었던 군 간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

VEGF/endostatin의 비는 가와사끼병 환아군(급성기: 12.3±4.7, 아급성기: 8.8±4.7)과 질병 대조군(8.5±6.5)이 건강 대조군(2.8±0.7)보다 유의하게 증가되어 있었다($P<0.05$). 가와사끼병 환아군에서 관상동맥병변이 없었던 군은 급성기(12.1±4.7)에 비하여 아급성기(8.1±7.4)에 VEGF/endostatin 비가 유의하게 감소하였고($P<0.05$), 관상동맥병변이 있었던 군은 급성기(12.8±5.7)에 비하여 아급성기(10.4±4.7)에 VEGF/endostatin 비가 유의하게 감소하지 않았다(Fig. 3).

가와사끼병 환아군에서 혈청 VEGF 및 혈청 endostatin 농도

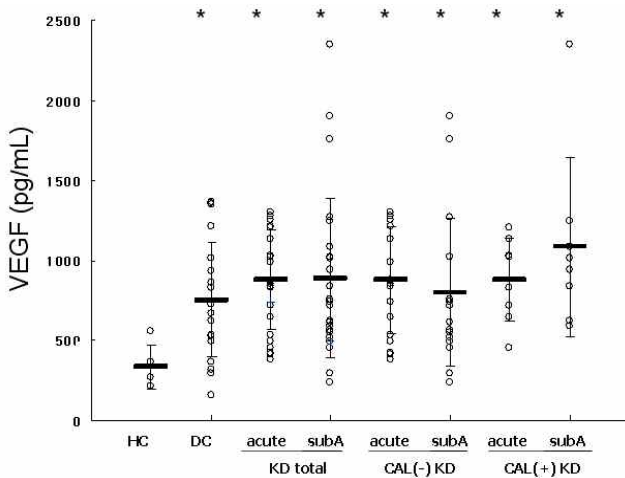


Fig. 1. The serum VEGF levels of DC, acute and subacute phases of KD groups were higher than that of HC (HC vs $^*P<0.05$). There was no significant difference in VEGF levels between CAL (+) and CAL (-) groups during acute and subacute phases.

와 백혈구 수, 중성구 수, 혈소판 수, ESR 및 CRP의 수치를 비교하여 본 결과, 가와사끼병 환아군의 급성기에서 혈청 VEGF와 백혈구 수($r=0.474$, $P<0.05$) 및 혈청 VEGF와 ESR 치 간($r=0.426$, $P<0.05$)에, VEGF/endostatin 비와 ESR 치 간($r=0.409$, $P<0.05$)에 양의 상관관계가 있었다(Fig. 4-6).

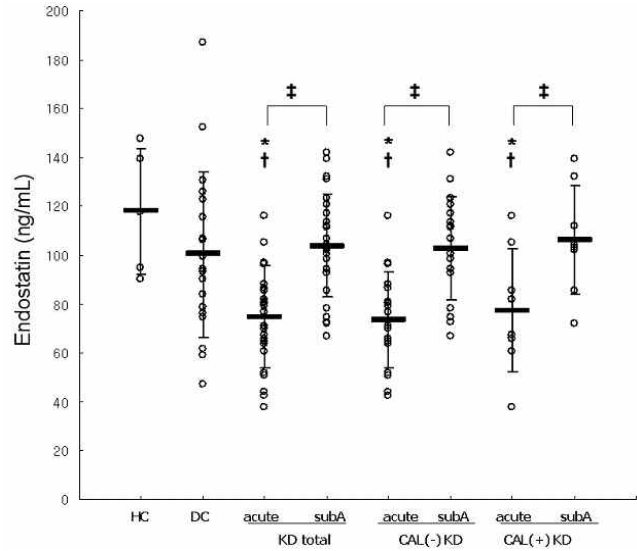


Fig. 2. Serum endostatin levels during the acute phase of KD decreased more than that of HC and DC (HC vs $^*P<0.05$, DC vs $^*P<0.05$). There were significant increases in endostatin levels during the subacute phase ($^*P<0.05$). No difference was noted between the CAL (-) and CAL (+) groups during both acute and subacute phases.

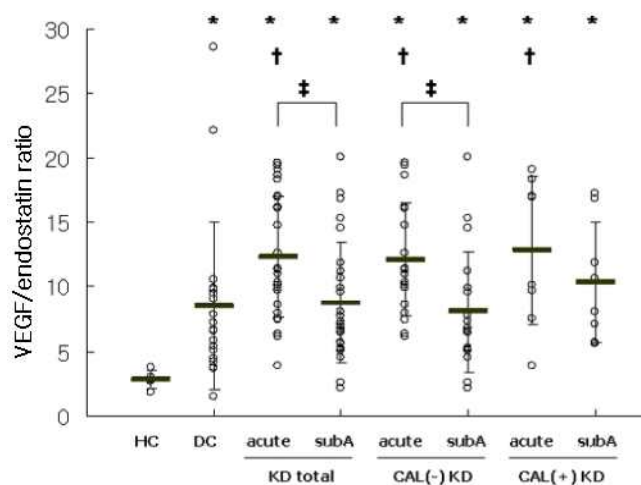


Fig. 3. Serum VEGF/endostatin ratios of DC, acute, and subacute phases of KD were higher than that of HC and DC regardless of CAL (HC vs $^*P<0.05$, DC vs $^*P<0.05$). No difference was noted between the CAL (-) and CAL (+) groups during acute and subacute phases. The ratio decreased during the subacute phase compared to the acute phase in non-CAL ($^*P<0.05$). However, the ratio did not decrease statistically significantly in the CAL (+) group.

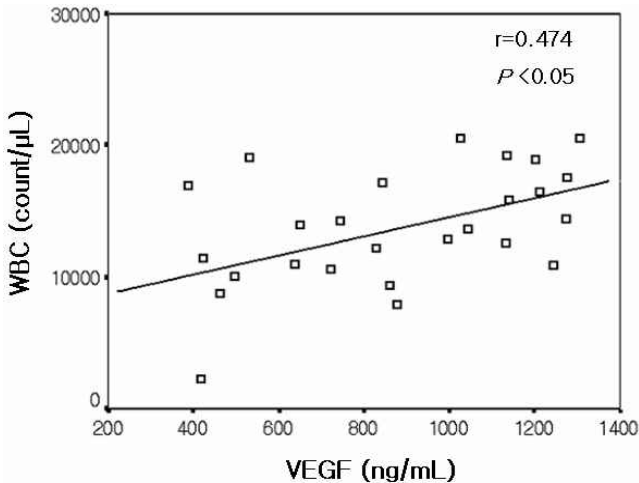


Fig. 4. There were correlations between VEGF and WBC count during the acute phase of Kawasaki disease.

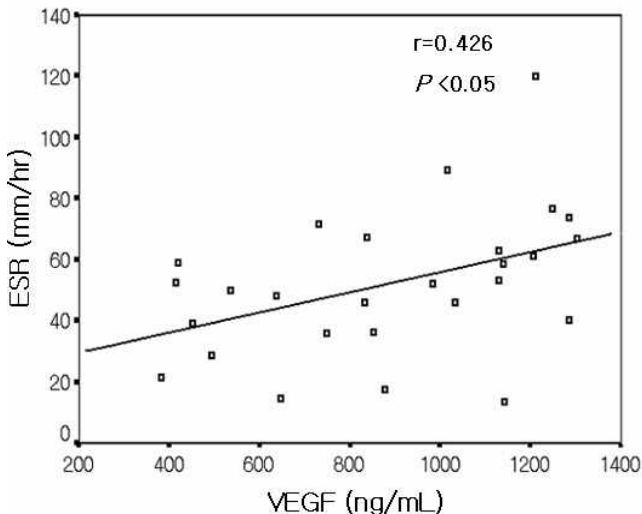


Fig. 5. There were correlations between VEGF and ESR during the acute phase of Kawasaki disease.

고 찰

본 연구는 가와사끼병 환자에서 혈청 VEGF와 혈청 endostatin 농도를 측정된 결과, 가와사끼병 환자군에서 혈청 VEGF 농도는 질병 대조군과 큰 차이가 없었으나 혈청 endostatin 농도는 가와사끼병 환자군의 급성기에서 질병 대조군과 건강 대조군에 비하여 낮게 측정되었다. 또한 가와사끼병 환자군에서 VEGF/endostatin 비는 건강 대조군에 비하여 증가되어 있었고, 관상동맥병변이 없었던 군에서는 급성기에 비하여 아급성기에 그 비가 감소하였으나, 관상동맥병변이 있었던 군에서는 유의한 감소가 없었다.

지금까지의 여러 연구들은 가와사끼병의 급성기에 혈청 VEGF

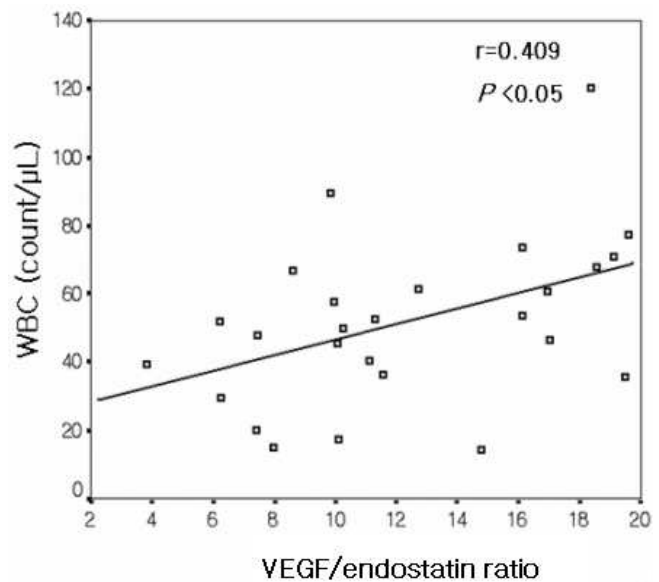


Fig. 6. There were correlations between VEGF/endostatin ratio and WBC count during the acute phase of Kawasaki disease.

농도가 증가하므로 이 병의 조기 진단뿐 아니라 다른 염증성 질환과의 감별 진단이 어려운 불완전형 가와사끼병의 진단에도 유용한 혈청학적 검사방법이 될 수 있다고 보고하였다^{21, 22}. 그러나 본 연구에서 대조군을 다시 건강 대조군과 질병 대조군으로 나누어 비교하여 보았을 때, 가와사끼병 환자의 혈청 VEGF 농도는 건강 대조군 보다는 높았지만 질병 대조군과는 유의한 차이가 없었다. 따라서 지금까지 보고된 바와 같이 가와사끼병과 다른 염증성 질환과의 감별 진단을 위하여 혈청 VEGF 농도를 이용하기는 어렵다고 생각된다.

Takeshita 등¹⁵의 연구에 따르면, 가와사끼병 환자에서 혈청 VEGF는 높게, 혈청 endostatin은 낮게 측정되었다. 즉, 대조군에 비하여 VEGF/endostatin 비가 증가하고, 특히 관상동맥병변이 있었던 군에서 급성기와 아급성기에 걸쳐 VEGF/endostatin 비가 관상동맥병변이 없었던 군에서보다 유의하게 증가되었다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 관상동맥병변 여부와 관계없이 가와사끼 환자군에서 급성기의 VEGF/endostatin 비는 증가되었고, 관상동맥병변이 없었던 군에서는 급성기에 비하여 아급성기에 VEGF/endostatin 비가 감소하였으나 관상동맥병변이 있었던 군에서는 유의한 감소가 없었다. 따라서 연구 결과로 미루어볼 때, VEGF/endostatin 비가 급성기에서 아급성기까지 지속적으로 증가되어 있을수록 가와사끼병에서 관상동맥병변의 발생이 증가함을 알 수 있었다.

또 Takeshita 등은 가와사끼병에서 혈청 VEGF 및 혈청 endostatin과 백혈구 수, 혈소판 수 및 ESR 치는 연관성이 없었다고 보고하였으나¹⁵, 본 연구에서는 가와사끼병 급성기에서 혈청 VEGF 농도와 백혈구 수, 혈청 VEGF 농도와 ESR 치 간에 양의 상관관계가 있었다. 혈청 VEGF 농도가 기존의 염증지표로

사용되는 백혈구 수 및 ESR 치와 양의 상관관계를 보임에 따라, 혈청 VEGF 농도가 가와사끼병의 병태생리에서 독립적인 역할을 하는 것이 아니라 염증지표로 사용되는 다른 여러 인자들과 밀접한 상호 관련이 있다고 생각한다.

본 연구는 가와사끼병에서 혈청 endostatin 농도의 변화를 연구한 국내 첫 번째 시도이며, 혈청 VEGF와 혈청 endostatin 농도를 측정하고 그 비를 구하여 가와사끼병의 병인과 관상동맥병변 발생과의 연관성을 밝히고자 하였는데 그 의의가 있다고 생각한다. 그러나 연구 대상 환자의 수가 적었고, 관상동맥병변이 발생한 가와사끼병 환자 군에서 관상동맥확장 정도가 모두 경미하였기 때문에 본 연구 결과를 일반화하기는 어렵다고 하겠다. 향후 다양한 관상동맥합병증이 생긴 많은 수의 환자를 대상으로 가와사끼병의 임상경과(급성기, 아급성기 및 회복기) 중에 얻어진 혈청을 이용한 혈관내피세포 작용인자(VEGF, endostatin 등)에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

결론적으로 가와사끼병에서 혈청 VEGF와 혈청 endostatin을 측정한 결과, 가와사끼병의 급성기에는 VEGF/endostatin 비가 증가하였고, 특히 관상동맥병변이 있는 군에서는 아급성기까지 VEGF/endostatin 비가 증가됨을 확인하였다. 따라서, 본 연구가 가와사끼병의 병인과 관상동맥병변 발생의 병태생리를 밝히는데 도움이 될 수 있다고 생각한다.

요 약

목적 : 최근 가와사끼병에서 혈관내피세포에 작용하는 VEGF와 endostatin의 혈청 농도를 측정하여 가와사끼병의 병인을 밝히고 관상동맥합병증과의 연관성을 찾으려는 여러 연구가 있다. 이 연구에 따르면 두 인자가 모두 가와사끼병에서 관상동맥합병증과 관련이 있다고 하였다. 따라서, 저자들은 가와사끼병의 급성기와 아급성기에 혈청 VEGF와 혈청 endostatin의 농도를 측정하여 어떤 변화가 있는지, 관상동맥병변의 발생과 어떤 연관성이 있는지 알아보려고 하였다.

방법 : 2004년 1월부터 2005년 7월까지 가톨릭대학교 강남성모병원에서 가와사끼병으로 진단받고 입원 치료를 받은 환자 26명을 대상으로 하였다. 관상동맥병변의 발생 유무에 따라 두 군으로 나누었고 각각 급성기와 아급성기에 혈청 VEGF와 혈청 endostatin의 농도를 측정하였으며 건강 대조군 및 질병 대조군과 비교 분석하였다.

결과 : 가와사끼병 환자군에서 혈청 VEGF 농도는 증가되었으나 급성기와 아급성기의 비교에서 유의한 차이는 없었고, 관상동맥병변의 유무에 따라 나눈 두 군 간에도 유의한 차이는 없었다. 혈청 endostatin 농도는 가와사끼병 환자의 급성기에서 감소되었고, 관상동맥병변의 유무와 관계없이 급성기에 감소하였다가 아급성기에 회복되었다. 가와사끼병 환자군에서 VEGF/endostatin 비는 증가되었고, 관상동맥병변이 없었던 군에서는 급성기에 비하여 아급성기에 VEGF/endostatin 비가 감소하였으나, 관상

동맥병변이 있었던 군에서는 아급성기에 VEGF/endostatin 비가 감소하지 않았다. 가와사끼병 환자군에서 급성기의 혈청 VEGF와 백혈구 수 간, 혈청 VEGF와 ESR 치 간, 그리고 VEGF/endostatin 비와 ESR 치 간에는 양의 상관관계가 있었다.

결론 : VEGF와 endostatin 같은 혈관내피세포에 작용하는 인자를 측정, 비교하는 것은 가와사끼병의 병인과 관상동맥병변 발생의 병태생리를 밝히는데 도움이 될 것이라고 생각된다.

References

- 1) Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:508-14.
- 2) Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2006;47:759-72.
- 3) Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Paediatr Child Health* 2005;41:87-93.
- 4) Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines. *Am Fam Physician* 2006;74:1141-8.
- 5) Schroh AM, Dominguez P, Laghezza LB, Melonari PA, Olguin M, Miatello R. Kawasaki disease: heart disease during childhood. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:387-90.
- 6) Leung DY, Schlievert PM, Meissner HC. The immunopathogenesis and management of Kawasaki syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:1538-47.
- 7) Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, Nishikawa T, Sakomura Y, Horie T, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation* 2000;101:2935-41.
- 8) Terai M, Yasukawa K, Narumoto S, Tatenos S, Oana S, Kohno Y. Vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999;83:337-9.
- 9) Maeno N, Takei S, Masuda K, Akaike H, Matsuo K, Kitajima I, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1998;44:596-9.
- 10) Kim MS, Kim KS. The study of serum vascular endothelial growth factor in the acute febrile phase of Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:114-9.
- 11) Park MH, Jung HL, Yang JH, Shim JY, Kim DS, Shim JW, et al. Serum vascular endothelial growth factor as a predictive risk factor for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:811-6.
- 12) Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, Toyozaki T, Yajima S, Kohno Y, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105:766-9.
- 13) Kariyazono H, Ohno T, Khajoe V, Ihara K, Kusuvara K, Kinukawa N, et al. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004;56:953-9.
- 14) Hamamichi Y, Ichida F, Yu X, Hirono KI, Uese KI, Hashi-

- moto I, et al. Neutrophils and mononuclear cells express vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease: its possible role in progression of coronary artery lesions. *Pediatr Res* 2001;49:74-80.
- 15) Takeshita S, Kawamura Y, Takabayashi H, Yoshida N, Nonoyama S. Imbalance in the production between vascular endothelial growth factor and endostatin in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2005;139:575-9.
- 16) Berse B, Brown LF, Van de Water L, Dvorak HF, Senger DR. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell* 1992;3:211-20.
- 17) Schuch G, Heymach JV, Nomi M, Machluf M, Force J, Atala A, et al. Endostatin inhibits the vascular endothelial growth factor-induced mobilization of endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003;63:8345-50.
- 18) Yamaguchi N, Anand-Apte B, Lee M, Sasaki T, Fukai N, Shapiro R, et al. Endostatin inhibits VEGF-induced endothelial cell migration and tumor growth independently of zinc binding. *EMBO J* 1999;18:4414-23.
- 19) 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.
- 20) Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005; 47:232-4.
- 21) Ohno T, Yuge T, Kariyazono H, Igarashi H, Joh-o K, Kinugawa N, et al. Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2002;161:105-11.
- 22) Ohno T, Igarashi H, Inoue K, Akazawa K, Joho K, Hara T. Serum vascular endothelial growth factor: a new predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:424-9.