

가와사키병에서 혈청 Vascular Endothelial Growth Factor의 임상적 의의

중앙대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

이호석 · 윤신원 · 정영수 · 채수안 · 임인석 · 이동근 · 최응상 · 유병훈 · 이미경*

Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease

Ho Seok Lee, M.D., Sin Weon Yun, M.D. Young Soo Jung, M.D.
Soo Ahn Chae, M.D., In Seok Lim, M.D., Dong Keun Lee, M.D.
Eung Sang Choi, M.D., Byung Hoon Yoo, M.D. and Mi Kyung Lee, M.D.*

Department of Pediatrics, Laboratory Medicine*, College of Medicine
Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose : Kawasaki disease is a systemic vasculitis, leading cause of pediatric acquired heart disease. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has functions as vascular permeability factor, plays an important role in coronary artery lesion (CAL). We studied the clinical significance of serum VEGF in Kawasaki disease.

Methods : Kawasaki group was 49 patients, and control group was 15 patients. Diagnosis followed AHA (American Heart Association) diagnostic criteria, with blood sampling in acute, subacute, and convalescent phase. Echocardiographic abnormalities were defined and the definition of intravenous gamma globulin (IVGG)-responsive and IVGG-resistant was determined.

Results : Serum VEGF of Kawasaki group was significantly higher than of control group. Comparison of serum VEGF between CAL and non-CAL group, between carditis group and non-carditis group showed no significant differences. Subacute serum VEGF was statistically higher in IVGG-resistant group than in IVGG-responsive group, and serum VEGF of IVGG-resistant group in subacute phase was statistically higher than in the other phases. Serum VEGF of convalescent CAL and non-CAL group in acute and subacute phase had meaningful differences. Total fever duration and subacute serum VEGF had positive correlation. Acute serum VEGF had positive correlation with ESR and CRP, all phases serum VEGF had also positive correlation with WBC. Acute and subacute serum VEGF had negative correlations with hemoglobin and albumin.

Conclusion : Serum VEGF can help to determine the severity of Kawasaki disease, especially subacute serum VEGF seems to be used as a prognostic factor of coronary complication. Afterward, further studies needed with more strict diagnostic criteria and more study groups. (**Korean J Pediatr 2007;50: 995-1004**)

Key Words : Kawasaki disease, Vascular endothelial growth factors (VEGF)

서 론

가와사키병(Kawasaki disease)은 급성 전신성 혈관염으로 주로 영아나 어린 소아에서 발생하며 그 원인은 아직 정확히 알려져

있지 않고 있다. 1967년 일본에서 처음 보고된¹⁾ 이후 전 세계적으로 많은 보고가 있으며 최근 들어 소아 연령에서 가장 흔한 후천성 심질환으로 부각되고 있다. 이 질환은 지속되는 고열, 피부의 부정형 발진, 결막염, 점막의 염증, 사지 말단의 부종 및 비화농성 경부 임파절 종창을 보이는 것을 특징으로 하며 전신의 미세혈관(모세혈관, 세동맥, 세정맥)을 침범하는 것으로 시작한다. 이러한 초기 과정 동안 미세혈관의 투과성이 증가하는 것이 병의 진행에 중요한 것으로 인식되고 있다^{2,3)}. 혈청 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 가와사키병의 혈

접수 : 2007년 2월 15일, 승인 : 2007년 8월 16일
책임저자 : 윤신원, 중앙대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Sin Weon Yun, M.D.
Tel : 02)6299-1465 Fax : 02)6263-2167
E-mail : yswmd@cau.ac.kr

관 투과성에 중요한 역할을 한다는 보고가 있어 왔는데^{4,5)}, VEGF는 평활근과 면역세포에서 생성되는 사이토카인으로 혈관투과인자 및 혈관내피세포 분열촉진물질(미토겐; mitogen)로 작용한다⁶⁻⁸⁾. VEGF는 또한 혈관내피세포에 특화된 강력한 혈관생성능력을 갖춘 헤파린이 붙어 있는 당단백으로, 혈관 내피세포에 혈관투과인자로서 작용하여 혈장 섬유소원의 혈관 외 유출을 촉진하고 세포외 기질에 섬유소(fibrin) 침착을 야기한다⁸⁻¹⁰⁾. 가와사끼병에서 순환 VEGF의 증가는 주로 손발의 부종이 있거나 피부 발진이 관찰될 때 보이며, 혈청 알부민 수치가 VEGF 값과 역으로 비례하는 것이 밝혀져 있고, 혈관 투과성의 증가로 저알부민혈증이 유발되며 비심장성 부종이 유발된다고 보고된 바 있다^{4,5)}.

VEGF는 가와사끼병에서 관상동맥 질환의 병리작용에 중요한 역할을 하는 것으로 지적되고 있으며¹¹⁾, 또한 Seko 등¹²⁾은 가와사끼병 병력이 있는 급성 심근경색 환자에서 VEGF의 상승을 보고하였다. Maeno 등¹³⁾은 가와사끼병에서 VEGF가 관상동맥 질환 발생의 중요한 예측인자로의 가능성에 대해서 보고하였으나 이 부분은 아직 증명되지 않은 상태이다. 관상동맥질환이 있는 가와사끼병에서 VEGF가 높게 측정되었으며 VEGF의 혈관생성인자로서의 작용으로 심한 혈관내막비후를 유발하며 반흔 생성으로 후에 동맥류를 초래하는 것으로 추정된다^{14, 15)}.

따라서 본 연구에서는 이상의 연구들을 기초로 하여, 혈청 VEGF의 농도가 가와사끼병 환자에서 전형적인 임상양상 유무, 발열기간 및 감마글로불린 치료에 대한 반응정도에 따라 차이가 있는지를 확인하고, 예후 판정 인자로 작용할 수 있는지에 대해 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 1월부터 2006년 7월까지 중앙대학교병원 소아과에서 급성 가와사끼병으로 진단되어 입원 치료받은 환자 49명(정형적 가와사끼병 42명, 비정형 가와사끼병 7명)을 연구대상으로 하였다.

모든 가와사끼병 환아군은 감마글로불린(SK케미칼(주), 서울, 대한민국)을 2 g/kg의 용량으로 12시간 동안 단일 용량으로 투여 받았으며, 아스피린(보령제약(주), 서울, 대한민국)을 급성 발열기에 30-50 mg/kg/day의 용량으로 아급성기까지 투여 받은 후, 아급성기인 발열 2주째부터 3-5 mg/kg/day의 용량으로 회복기인 약 2개월까지 투여 받았다. 대조군(control group)은 2006년 2월부터 2006년 7월까지 비가와사끼성 급성 발열 질환으로 입원 치료받은 환자 중 연령과 성별을 고려한 15명을 대상으로 하였다. 대조군의 구성은 급성 인두편도염 6명, 급성 폐렴 5명, 요로감염 3명, 뇌수막염 1명이었으며 다른 기저 질환은 존재하지 않았다.

2. 방법

1) 혈액 채취

가와사끼군의 혈액의 채취는 급성기, 아급성기, 회복기에 각각 3회 측정하였으며, 급성기는 입원 직후 발열기에 감마글로불린 및 아스피린 사용 전, 아급성기는 발열이 시작된 지 2주일이 지난 시기, 그리고 회복기는 발열이 시작된 지 2개월이 지난 시기로 정의하였다. 대조군의 혈액 채취는 급성 발열기에만 시행하였다. 모든 채취한 혈액은 채취 즉시 혈청만을 원심분리하여 분석 전까지 -20℃에서 냉동보관 하였다.

2) 진단기준

가와사끼병의 진단은 미국 심장 학회(American Heart Association)의 진단 기준¹⁶⁾에 근거하여 5일 이상의 발열이 있으면서 화농이 없는 양측성 결막 충혈, 입술 및 입안의 변화(입술의 홍조 및 균열, 딸기 혀, 구강 발적), 부정형 발진, 급성기의 비화농성 경부 림프절 비대(1.5 cm 이상), 손발의 변화(급성기의 손발의 경성 부종과 홍조, 아급성기의 손발톱 주위의 막양 낙설) 중 4 항목 이상이 있거나, 또는 발열과 3 항목을 만족하면서 심장 초음파 검사상 관상동맥 확대가 관찰되었을 경우 진단하였고, 비정형적 가와사끼병¹⁷⁾은 위와 같은 진단 기준은 만족하지 못하나 임상적으로 가와사끼병이 의심되며 다른 유사한 질환은 배제되었을 경우 진단하였다. 발열은 액와부에서 측정하여 37.5℃ 이상 측정된 경우로 정의하였고, 발열 일수는 발열이 시작된 날부터 계산하였다.

환아들 중 가와사끼병의 진단기준에 맞는 환아는 42명으로 정형적 가와사끼병으로 분류하였고, 비정형적 가와사끼병으로 분류된 환아는 7명이었다.

3) 심장초음파 이상 소견

관상동맥의 변화 및 심염의 유무를 보기 위해 SONOS 5500 심초음파 기기(Philips Medical System, Andover, MA, USA)을 이용하여 심장초음파를 시행하였다. 심장초음파는 감마글로불린 투여 전 급성 발열기 및 발열 후 약 2주 경과 시점인 아급성기, 그리고 발열 후 2개월 경과 시점인 회복기에 적어도 3회 이상 시행하였다 심장초음파상 관상동맥 이상의 정의는 좌주관상동맥(left main coronary artery), 좌전하행동맥(left anterior descending artery), 좌회선동맥(left circumflex artery) 및 우관상동맥(right coronary artery)의 내경을 측정하여 2세 미만에서 최대 내경이 2.5 mm, 2세 이상에서 3.0 mm 이상일 경우, 또는 한 분절 내경이 인접부위 분절 내경의 1.5배 이상으로 내강이 명확히 불규칙할 경우 및 일부 분절이 포낭형 혹은 방추형으로 확장되어 있는 경우 관상동맥 확대로 정의하였다. 그러나 이러한 진단 기준이 환아의 나이와 체표면적을 고려하지 않은 점을 들어 Kurotobi 등¹⁸⁾이 제안한 환아의 체표면적별 정상 관상동맥 크기의 2 표준편차 이상 늘어난 경우 역시 관상동맥 확대로 진단하였다.

심염의 정의는 심장초음파 검사 상 경미한 삼첨판막 폐쇄부전이나 폐동맥판막 폐쇄부전을 제외한 판막 폐쇄 부전이 있거나 심근수축력 저하(단축분획 28% 미만일 때로 정의), 또는 확실한 심

막액 저류가 관찰된 경우로 하였다.

4) 감마글로불린 반응군과 불응군의 정의

감마글로불린 반응군은 감마글로불린 투여를 시작한 후 72시간 내에 열이 내렸던 경우로, 감마글로불린 불응군은 감마글로불린 투여에도 불구하고 지속적인 발열로 인해 적어도 3회 이상 감마글로불린 및 메틸프레드니솔론(한국파마(주), 서울, 대한민국)의 투여가 필요했던 경우로 정의하였다.

5) 혈청 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 측정

Microplate ELISA method를 사용하여 측정하였다. 인간 VEGF 항체(R & D system, Minneapolis, MN, USA)이 처리되어 있는 96-well plate에 검체를 100 µL씩 넣고 분석용 희석 용액 100 µL을 가해 2시간 동안 실온에서 반응시킨 후 항원-항체 반응이 일어나면 3회 세척하였다. 그 후, 효소를 200 µL 가하고 2시간 동안 다시 실온에서 반응시킨 후 기질(substrate; 형광물질)을 가하고 30분간 반응시켰다. 이후 분광측정기(Powerwave X340, BioTek Instrument, Inc., Winooski, VT, USA)로 450 nm에서 판독하여 수치를 측정하였다.

6) 통계처리

통계분석은 SPSS version 13.0 for Windows 프로그램을 이용하여 독립표본 T검정, 상관 분석, Mann-Whitney U test를 시행하였고, P-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

대상 환자는 총 64명으로 가와사끼병 환아군은 49명(남아 32명, 여아 17명, 남녀비 1.9:1), 대조군은 15명(남아 9명, 여아 6명, 남녀비 1.5:1)이었다. 연령의 중앙값은 가와사끼병 환아군은 25.3 ± 16.5개월(0.6-79개월), 대조군은 23.0 ± 14.3개월(5-60개월)이었으며 체중의 중간값은 가와사끼병 환아군이 12.05 kg(4.2-20.0 kg), 대조군이 13.55 kg(6.6-22.0 kg)이었다. 양 군간에 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(Table 1). 또한 두 군간에 총백혈구 수나 CRP의 차이는 없었다.

Table 1. Characteristics of Study Population

	Median age (month)	Median B.W. (kg)	M:F	Total
KD group (n=49)	25.3 (0.6-79)	12.05 (4.2-20.0)	1.9:1	49
Control group (n=15)	23.0 (5-60)	13.55 (6.6-22.0)	1.5:1	15
Total	24.8 (0.6-79)	12.40 (4.2-22.0)	1.8:1	64

Abbreviations : B.W., body weight; M, male; F, female; KD, Kawasaki disease

2. 가와사끼군과 대조군의 급성기 혈청 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 비교

가와사끼병 환아군(n=49)의 급성기 혈청 VEGF의 평균값은 642.3 ± 383.9 pg/mL 이었고, 대조군(n=15)의 급성기 혈청 VEGF의 평균값은 352.7 ± 175.1 pg/mL 로 통계학적으로 의미 있게 가와사끼병에서 더 높았다(P=0.006)(Table 2).

3. 정형적 가와사끼병 환아군과 비정형 가와사끼병 환아군의 급성기 혈청 VEGF 비교

정형적 가와사끼병 환아군(n=42)의 급성기 혈청 VEGF는 656.9 ± 384.9 pg/mL이었고, 비정형 가와사끼병 환아군(n=7)의 급성기 혈청 VEGF는 556.9 ± 396.9 pg/mL이었으며, 양군은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.530)(Table 3).

4. 각 시기별 관상동맥 변화군과 비변화군의 혈청 VEGF의 비교

급성기 관상동맥 변화군(n=26)과 비변화군(n=23)의 급성기 혈청 VEGF의 평균값은 각각 743.3 ± 429.1 pg/mL과 532.6 ± 299.9 pg/mL으로 유의한 차이는 없었고(P=0.057), 아급성기 관상동맥 변화군(n=21)과 비변화군(n=27)의 아급성기 혈청 VEGF의 평균값은 각각 702.5 ± 518.7 pg/mL과 538.1 ± 292.2 pg/mL으로 역시 유의한 차이는 없었으며(P=0.171), 회복기 관상동맥 변화 지속군(n=11)과 회복된 군(n=12)의 회복기 혈청 VEGF의 평균값도 각각 420.5 ± 262.1 pg/mL과 359.3 ± 454.8 pg/mL로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(P=0.700)(Table 4).

5. 각 시기별 심염의 유무에 따른 혈청 VEGF의 차이 비교

급성기 심염군(n=14)과 비심염군(n=35)의 급성기 VEGF의 평균값은 각각 633.3 ± 360.8 pg/mL과 645.9 ± 398.3 pg/mL로 유의한 차이는 없었으며(P=0.919), 아급성기 심염군(n=4)과 비심염군

Table 2. Serum Level of VEGF of Acute Phase in Study Population

	KD group (n=49)	Control group (n=15)	P-value
VEGF (pg/mL)	642.3 ± 383.9	352.7 ± 175.1	0.006*

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; KD, Kawasaki disease. *P<0.05.

Table 3. Serum Level of VEGF of Acute Phase in Typical Kawasaki Disease Group and Atypical Kawasaki Disease Group

	Typical KD (n=42)	Atypical KD (n=7)	P-value
VEGF (pg/mL)	656.9 ± 384.9	556.9 ± 396.9	0.530

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; KD, Kawasaki disease

(n=44)의 VEGF의 평균값도 각각 480.2±505.7 pg/mL과 621.8±405.8 pg/mL로 유의한 차이는 보이지 않았다(P=0.515)(Table 5, Fig. 1).

6. 각 시기별 감마글로불린 반응군과 불응군간의 혈청 VEGF의 차이 비교

감마글로불린 반응군(n=42)과 불응군(n=4) 간의 각 시기별 VEGF의 평균값은 급성기에는 반응군이 632.1±327.5 pg/mL, 불응군이 544.4±483.3 pg/mL로 의미 있는 차이는 없었으며(P=0.625) 불응군에서 낮았고, 회복기에도 반응군이 409.1±390.5 pg/mL, 불응군이 219.48 pg/mL로 역시 유의한 차이가 없었고(P=0.641) 역시 불응군에서 낮았다. 그러나, 아급성기에는 반응군이 535.8±336.2 pg/mL, 불응군이 1355.7±277.5 pg/mL로 불응군이 통계학적으로 의미있게 높았다(P=0.000)(Table 6, Fig. 3). 감마

Table 4. Serum Levels of VEGF of Acute, Subacute, and Convalescent Phase in CAL Group and Non-CAL Group

VEGF (pg/mL)	CAL group (n=26)	Non-CAL group (n=23)	P-value
Acute phase	743.3±429.1	532.6±299.9	0.057
Subacute phase	702.5±518.7	538.1±292.2	0.171
Convalescent phase	420.5±262.1	359.3±454.8	0.700

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; CAL, coronary artery lesion

Table 5. Serum Levels of VEGF of Acute and Subacute Phase in Carditis Group and Non-Carditis Group

VEGF (pg/mL)	Carditis group (n=14)	Non-carditis group (n=35)	P-value
Acute phase	633.3±360.8	645.9±398.3	0.919
Subacute phase	480.2±505.7	621.8±405.8	0.515

Abbreviation : VEGF, vascular endothelial growth factor

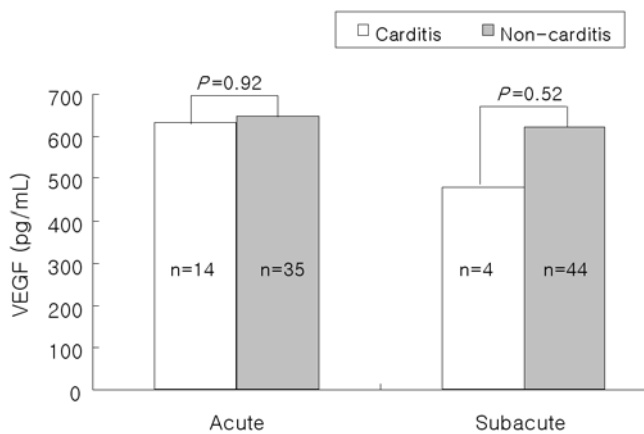


Fig. 1. The comparison of serum VEGF in carditis and non-carditis groups.

글로불린 불응군의 VEGF의 평균값은 급성기에 통계적으로 의미있게 낮았다가(P=0.000) 아급성기에 매우 증가하였으며 다시 회복기에는 통계적으로 의미있게 감소(P=0.000)하는 추세를 나타냈다(Table 6, 7, Fig. 2)

7. 회복기 관상동맥 변화 지속군과 비지속군의 각 시기별 혈청 VEGF의 비교

회복기까지 관상동맥 변화가 지속되는 군(n=15)과 지속되지 않는 군(n=32)의 비교에서 급성기 VEGF의 평균값은 각각 833.5±481.6 pg/mL, 558.8±304.4 pg/mL로 유의하게 관상동맥 변화 지속군이 높았고(P=0.022), 아급성기 VEGF의 평균값 역시 각각 911.4±555.7 pg/mL, 464.5±222.9 pg/mL로 유의한 차이를 보였으나(P=0.000), 회복기 VEGF의 평균값은 각각 420.5±262.1 pg/

Table 6. Serum Level of VEGF in IVGG-Responsive Group and IVGG-Resistant Group

VEGF (pg/mL)	IVGG-responsive (n=42)	IVGG-resistant (n=4)	P-value
Acute phase	632.1±327.5	544.4±483.3	0.625
Subacute phase	535.8±336.2	1355.7±277.5	0.000*
Convalescent phase	409.1±390.5	219.48	0.641

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; IVGG, intravenous gammaglobulin. *P<0.05

Table 7. Serum Levels of VEGF in IVGG-Resistant Group

	VEGF (pg/mL)	P-value
Acute phase	544.4±483.3	0.000*
Subacute phase	1355.7±277.5	0.000*
Convalescent phase	219.48	

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; IVGG, intravenous gammaglobulin. *P<0.05

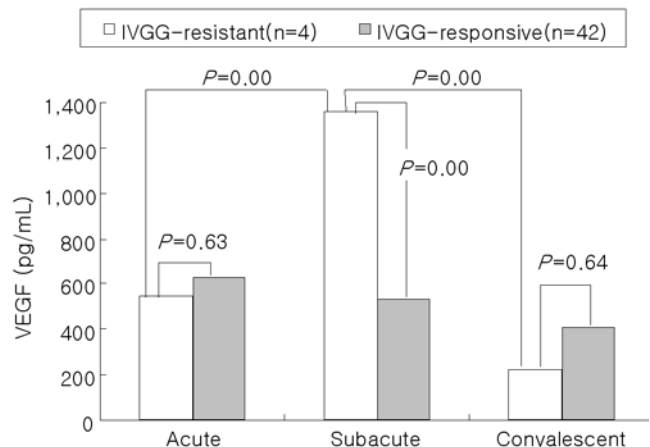


Fig. 2. The comparison of serum level of VEGF in IVGG-resistant and IVGG responsive group, and the comparison of serum level of VEGF of each phase in IVGG-resistant group.

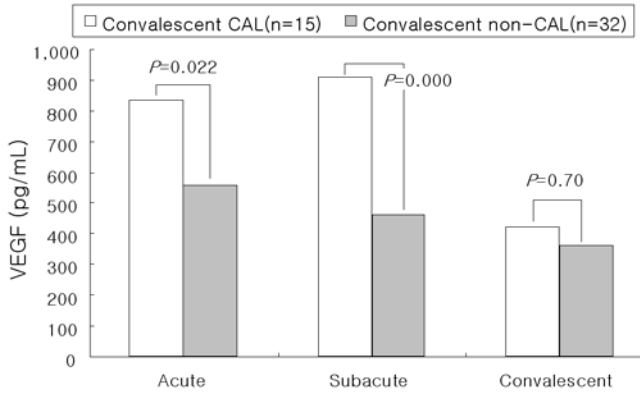


Fig. 3. The comparison of serum VEGF in CAL and non-CAL groups of convalescent phase.

Table 8. Serum Levels of VEGF in CAL Group and Non-CAL Groups of Convalescent Phase

VEGF (pg/mL)	Convalescent CAL (n=15)	Convalescent non-CAL (n=32)	P-value
Acute phase	833.5±481.6	558.8±304.4	0.022*
Subacute phase	911.4±555.7	464.5±222.9	0.000*
Convalescent phase	420.5±262.1	359.3±454.8	0.700

Abbreviations : VEGF, vascular endothelial growth factor; CAL, coronary artery lesion. *P<0.05

mL, 359.3±454.8 pg/mL로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.700)(Table 8, Fig. 3).

8. 총 발열기간과 급성기 및 아급성기 혈청 VEGF의 상관 관계

총 발열기간과 급성기 VEGF의 평균값 간의 상관관계는 유의하지 않았으나(r=0.031, P=0.839), 아급성기 VEGF의 평균값과는 뚜렷한 양의 상관관계(r=0.443, P=0.002)를 보였다(Fig. 4).

9. 적혈구침강속도(ESR), C-반응성단백(CRP) 소견과 급성기 혈청 VEGF의 상관관계

급성기 혈청 VEGF의 평균값과 적혈구침강속도, C-반응성단백 소견의 관계는 적혈구침강속도와 뚜렷한 양의 상관관계(r=0.643, P=0.001)가 있었고, C-반응성단백과도 역시 뚜렷한 양의 상관관계(r=0.371, P=0.014)가 있었다(Fig. 5).

10. 총 백혈구수와 각 시기별 혈청 VEGF의 상관관계

급성기 총백혈구수와 급성기 VEGF의 평균값은 양의 상관관계(r=0.301, P=0.045)를 보였고, 아급성기 총백혈구수와 아급성기 VEGF의 평균값도 양의 상관관계(r=0.393, P=0.009)를 보였으며, 회복기 백혈구 소견과 회복기 VEGF의 평균값 역시 뚜렷한 양의 상관관계(r=0.569, P=0.007)가 있었다(Fig. 6).

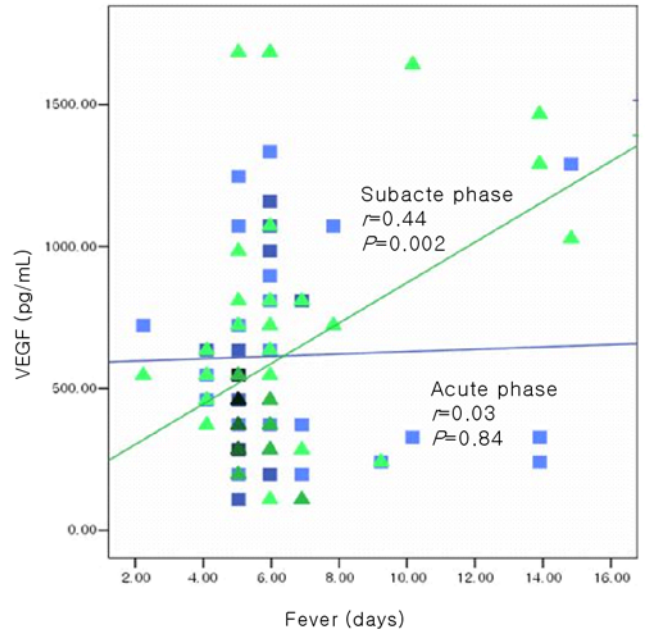


Fig. 4. The correlation between total fever duration and serum VEGF in acute and subacute phase.

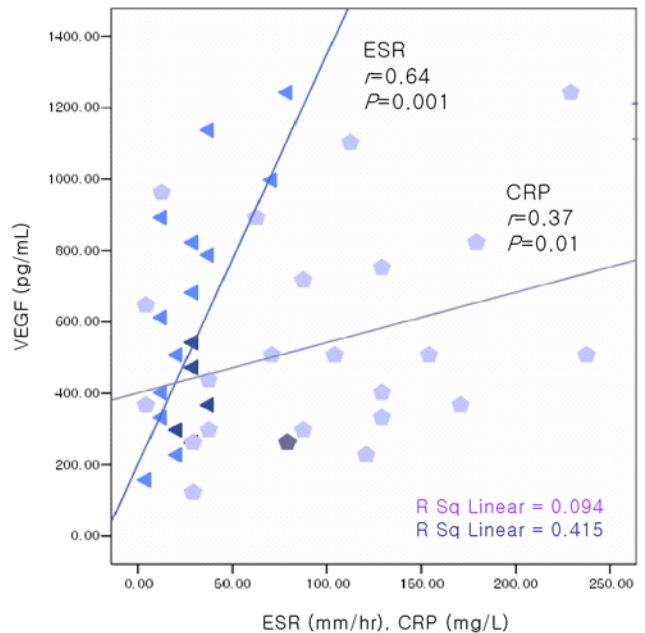


Fig. 5. The correlation between serum ESR, CRP and serum VEGF in acute phase.

11. 혈색소와 각 시기별 혈청 VEGF의 상관관계

급성기 혈색소와 급성기 VEGF의 평균값은 음의 상관관계(r=-0.442, P=0.020)를 보였고, 아급성기 혈색소와 아급성기 VEGF의 평균값 역시 음의 상관관계(r=-0.628, P=0.000)를 보였으나,

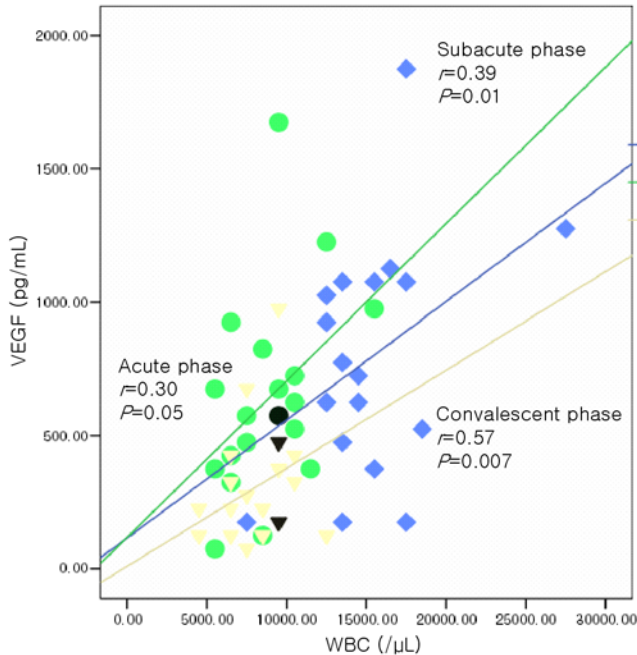


Fig. 6. The correlation between serum WBC and serum VEGF in each phase.

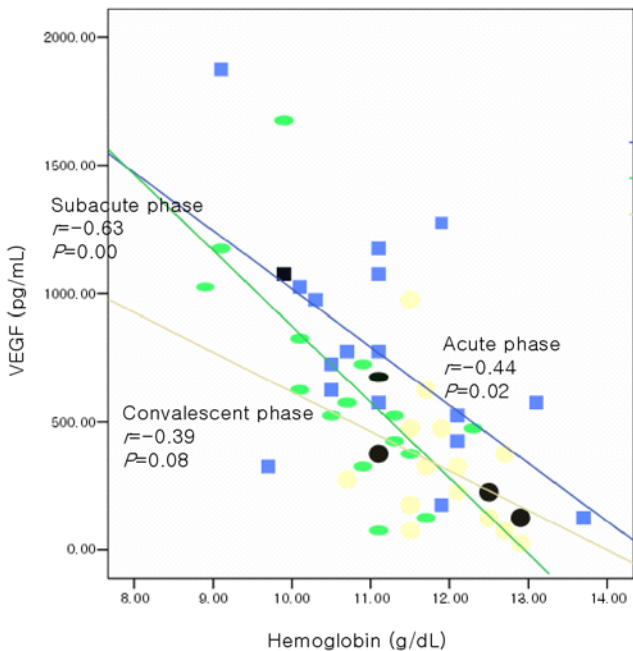


Fig. 7. The correlation between serum hemoglobin and serum VEGF in each phase.

회복기 혈색소와 회복기 VEGF는 뚜렷한 상관관계($r=-0.388$, $P=0.082$)는 보이지 않았다(Fig. 7).

12. 알부민과 각 시기별 혈청 VEGF의 상관관계

급성기 알부민치와 급성기 VEGF의 평균값은 뚜렷한 음의 상관관계($r=-0.426$, $P=0.004$)를 보였고, 아급성기 알부민 소견과 아급성기 VEGF의 평균값도 음의 상관관계($r=-0.694$, $P=0.012$)를 보였으나, 회복기 알부민 소견과 회복기 VEGF의 평균값은 뚜렷한 상관관계를 보이지 않았다($r=-1.000$).

고찰

가와사끼병은 전신성 혈관염으로 주로 4세 미만의 소아에서 발생하며 혈관의 병변이 병리 과정에 중요한 역할을 한다^{2,3}. VEGF는 평활근과 면역세포에서 생성되는 사이토카인으로 혈관투과인자 및 혈관내피세포 분열촉진물질로 작용하며⁶⁻⁸, 혈관 내피세포에서 혈장 섬유소원의 혈관 외 유출의 촉진 및 투과력의 증가, 세포의 기질의 섬유소(fibrin) 침착을 야기한다⁸⁻¹⁰. 가와사끼병 환자에서 혈청 VEGF가 증가한다는 것을 많은 연구에서 보고하고 있는데^{4,13}, VEGF가 증가하면 심한 혈관내막비후를 유발하여 반흔 생성이 심해져 후에 관상동맥류를 초래하는 것으로 알려져 있다^{14,15}. 이러한 관상동맥류나 심염 등의 심장 합병증은 가와사끼병의 가장 심각한 합병증으로 VEGF가 그 예후판정에 어떠한 역할을 할 수 있는지에 관한 연구들이 이루어져 왔고⁴ 관상동맥질환이 있는 환자에서 VEGF가 현저히 상승해 있다는 보고가 있어왔으나³, 예후인자로 합당한지의 여부는 아직 증명되지 않았다.

본 연구에서는 먼저 가와사끼군과 대조군을 설정하여 양 군의 급성기 혈청 VEGF의 평균값을 비교하였다. 모든 가와사끼군은 감마글로불린 및 아스피린으로 치료를 시작하였다. 대조군은 가와사끼군과 연령, 성별, 체중 등에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 급성 인두편도염, 폐렴, 요로감염, 뇌수막염 등 세균 감염성 질환으로 인하여 발열이 지속되었던 환자들의 집단으로 본 연구에서 두 군의 급성기 혈청 VEGF의 평균값은 가와사끼군에서 대조군보다 유의하게 높았으며 이것은 Yasukawa 등⁴ 및 Maeno 등¹³의 연구결과와 공통된 것이다. 정형적 가와사끼군과 비정형 가와사끼군 간에는 유의한 차이가 없었는데, 비정형 가와사끼병은 주로 1세 미만의 환자에서 많이 보이며 관상동맥질환의 위험성이 가장 높은 집단으로^{17,19,20} 본 연구에서 1세 미만과 1세 이상에서의 혈청 VEGF의 차이가 유의하지 않았기 때문에 역시 1세 미만에서 많은 비정형 가와사끼군과 정형적 가와사끼군 간에도 유의한 차이가 보이지 않았던 것으로 생각된다.

관상동맥 변화군과 비변화군 간의 각 시기별 혈청 VEGF의 비교는 예상만큼 그 차이가 뚜렷하지는 않았는데, 급성기, 아급성기, 회복기에 관상동맥 변화군이 비변화군보다 혈청 VEGF가 높기는 하였으나 통계학적으로 유의한 정도는 아니었다. 이는 관상동맥 변화군이 급성기에 낮고 아급성기에 높았던 Maeno 등¹³의 연구결과 및 아급성기, 회복기에 변화군이 현저히 높았던 Takeshita 등²¹의 연구결과와는 차이가 나는 것으로, 본 연구에서 급성기 및

아급성기에 관상동맥 변화군에 포함된 환아들 중 많은 수가 일시적으로 관상동맥 변화가 진행되었다가 감마글로불린 투여로 후에 정상화된 경우가 많았고 관상동맥 변화 자체가 심하지 않은 경우가 많았기 때문이었던 것으로 추정된다.

심염의 유무에 따른 급성기 및 아급성기 혈청 VEGF의 비교상 심염이 없는 군이 오히려 혈청 VEGF가 높았으나 유의한 차이를 보이지는 않았다. 심염의 진단기준상 심장 기능이 현저히 떨어지고(FS<28%) 관막 역류가 있거나 심낭 삼출이 있는 경우로 정의하였는데, 본 연구에서는 큰 의미가 없는 것으로 나타났다.

감마글로불린에 반응하지 않고 고열이 지속되는 가와사키병은 관상동맥질환으로 진행할 위험도가 매우 높으며 이에 대한 중요한 예측인자로 VEGF에 대한 연구가 계속 이루어지고 있다²²⁻²⁶. 따라서 감마글로불린 반응군과 비반응군에서의 VEGF의 비교는 VEGF가 예후 판정에 어떠한 의미를 가지는가를 아는데 중요한 역할을 할 것이다. 본 연구에서 감마글로불린 반응군과 불응군 간의 각 시기별 혈청 VEGF는 급성기와 회복기의 감마글로불린 반응군은 불응군보다 혈청 VEGF의 평균값이 오히려 더 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 아급성기의 감마글로불린 불응군은 반응군보다 혈청 VEGF의 평균값이 유의하게 높았다. 즉 감마글로불린 불응군의 경우 급성기에는 반응군보다 더 낮았다가 아급성기에는 통계적으로 유의하게 매우 증가하다가 회복기에 매우 가파르게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 대부분 발열 시작 후 약 2주 후인 아급성기까지도 고열이 지속되는 경우 관상동맥 합병증의 가장 큰 위험인자로 알려져 있는데 이 시기까지 고열이 지속되었다는 의미는 VEGF를 비롯한 여러 염증지표가 지속적으로 높음을 의미하므로 급성기 뿐 아니라 아급성기인 발열 약 2주까지도 지속적으로 높은 VEGF를 유지하는 경우 IVGG에 반응하지 않아 2번, 또는 3번 이상의 감마글로불린과 더 나아가서는 메틸프레드니솔론의 다량 투여가 필요한 것으로 생각된다.

VEGF는 내피세포에 대하여 두가지 양면적인 작용을 하는 것으로 알려져 있는데 한가지는 내피세포의 손상에 영향을 주는 해로운 작용을 한다고 알려져 있다¹³. 이는 본 연구의 결과와 비슷한데 즉, 관상동맥 변화군이나 감마글로불린 불응군에서 아급성기에 그렇지 않은 군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가되었다는 점이 일치한다. 다른 한편으로는 VEGF는 혈관 내피세포에서 산화질소(Nitric oxide; NO)의 생성을 촉진시킨다고 보고된 바 있으며²⁷⁻²⁹, 이러한 산화질소는 가와사키병에서 관상동맥병변 발생에 중요한 역할을 한다고 보고된 바 있다²⁷⁻²⁹.

가와사키병에서 아급성기는 심장 합병증이 가장 심하게 나타나는 기간³⁰으로 이 기간에 오히려 혈청 VEGF의 값이 상승하는 것은 Yamakawa 등³¹ 및 Mitani 등³²의 연구에서도 유사한 결과를 보였으며, 본 연구에서도 심장 합병증이 더 잘 나타나는 감마글로불린 불응군에서 역시 혈청 VEGF가 상승하였다. 급성기에 왜 감마글로불린 불응군에서 상대적으로 더 낮고 아급성기에 급격히 증가하였다가 회복기에 급격히 감소하는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으나, 아급성기가 감마글로불린 불응군에서 매우

중요한 시기인 것으로 생각된다.

본 연구에서 각 시기별 관상동맥 변화군과 비변화군의 각 시기별 혈청 VEGF의 비교에서 유의한 차이를 발견하지 못했다. 실제로 급성기, 아급성기, 회복기 관상동맥 변화군은 그 수가 점차 감소하는데(n=26; n=21; n=11, 각각), 시간이 지나고 감마글로불린을 사용하면서 관상동맥에 심하지 않은 일시적인 병변이 있던 환아들의 일부가 감마글로불린의 투여로 시간이 지남에 따라 자연적으로 회복되게 되면서 실제로 회복기에 관상동맥병변이 남아있는 경우는 급성기의 42%에 불과하게 된다. 따라서 회복기까지 관상동맥 병변이 남아있는 환아가 결국 이 병의 예후에 중요한 것이고 이들에 대한 예측인자로서의 VEGF의 역할이 기대되는 것이다. 본 연구에서 급성기 및 아급성기 혈청 VEGF의 평균값은 회복기에 관상동맥 병변이 남아있는 군에서 그렇지 않은 군보다 통계학적으로 유의하게 높은 것을 볼 수 있었으며 아급성기가 더욱 현저하였다. 이 결과는 급성기 VEGF는 낮았으나 아급성기 VEGF가 높았던 Maeno 등¹³ 및 아급성기, 회복기 VEGF가 높았던 Takeshita 등²¹의 연구와 다소 차이가 있는 등 연구자에 따라 차이는 있으나 관상동맥 변화군이 아급성기에 VEGF가 상승한다는 결과는 모두 공통적인 것이다. 역시 아급성기가 중요한 시기로 생각되며 급성기보다는 아급성기에 얻은 혈청 VEGF는 2개월 이상 지속되는, 혹은 심한 관상동맥질환의 예측인자로 사용할 수 있을 것으로 추정된다.

총 발열기간과 아급성기 혈청 VEGF의 상관관계는 뚜렷한 양의 관계가 있었는데, 발열은 가와사키병에서 심장 합병증과 관련되는 가장 중요한 인자로 발열의 기간이 길 수록 관상동맥 합병증의 발생이 증가하는 것으로 되어 있다³³⁻³⁵. 본 연구에서 급성기 혈청 VEGF와 발열기간의 상관관계는 뚜렷하지 않았으며, 아직 발열기간과 혈청 VEGF의 관계가 명확히 규명된 것은 아니나, 발열 기간이 길었던 환아에서 아급성기에 혈관 병변의 악화 가능성이 더 높은 것과 혈청 VEGF가 높은 것이 관계가 있는 것으로 생각된다. 즉, 대개 환자들이 가와사키병으로 진단되고 입원하는 급성발열기는 대개는 발열 시작 약 4-5일 경에 해당되는데 이 시기에는 거의 모든 환자의 임상양상이나 검사실 소견이 크게 다르지 않으나 발열 시작 후 약 14일 정도가 지난 아급성기는 감마글로불린을 사용하고도 지속적으로 발열을 보이는 군과 그렇지 않은 군에서 발열 등의 전신상태, 검사실 소견, 관상동맥 병변 등의 차이가 확연히 나타나므로 이 시기의 VEGF가 결국은 심장합병증의 예후인자로 작용하는 것으로 추정된다.

VEGF의 생산에 있어 감마글로불린의 효과에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 가와사키병의 병인에 관여한다고 알려진 인터루킨-6, 인터루킨-8, 단핵구화학주성단백-1(monocyte chemo-attractive protein-1) 등 급성 가와사키병 환자에서 증가된다고 알려진 다른 많은 염증성 사이토카인들은 보통 발열이 있는 급성기에 최고치를 나타내고 감마글로불린 투여 후는 정상화되는데 비하여³⁶, VEGF의 경우 특히 관상동맥 병변군이나 감마글로불린 불응군에서 왜 지속적으로 높은 수치를 유지하고 회복기가 되어

서야 정상으로 감소하는지에 관해서는 잘 알려져 있지는 않다. 단순한 염증성 사이토카인보다는 관상동맥의 병변에 근거하여 관상동맥의 병변이 최고치에 달하는 기간인 아급성기에 최고치에 달하는 것이 아닌가 추측된다.

Harada 등^{37, 38)}이 제안한 가와사끼병 환자에서의 관상동맥류 발생 위험인자 평가 척도가 일본에서 널리 사용되고 있는데, 다음 7가지 인자 중 4개 이상을 만족하면 감마글로불린 투여를 시작한다: (1) 백혈구 >12,000/mm³; (2) 혈소판 수치 <350,000/mm³; (3) C-반응성단백 >3+; (4) 적혈구용적률 <35%; (5) 알부민 <3.5 g/dL; (6) 연령=12개월; (7) 남아. 이중 위험인자가 4개 미만이면서 증상이 지속되는 경우 매일 위험 척도를 재평가한다. 미국에서는 이러한 평가 척도는 거의 사용되지 않고 모든 환자에서 감마글로불린을 투여한다. Beiser 등³⁹⁾은 감마글로불린으로 치료받은 환자에서 발병 10일 내에 다음 사항을 평가하여 관상동맥질환 발현의 위험도를 예측한다: 처음의 중성구와 대호중구(band neutrophil), 혈색소 수치, 혈소판 수치, 그리고 감마글로불린 투여 다음날의 체온. 이러한 평가를 통하여 낮은 위험도의 환자에서 불필요한 반복적 심장검사를 피할 수 있다.

본 연구에서의 검사실 소견과 혈청 VEGF의 관계를 보면, 적혈구침강속도와 C-반응성단백은 급성기 혈청 VEGF와 양의 상관관계를 보이고 있으며, 백혈구는 급성기, 아급성기, 회복기에 모두 혈청 VEGF와 양의 상관관계를 보이고 있었다. 혈색소 및 알부민은 급성기와 아급성기에 혈청 VEGF와 음의 상관관계를 보이고 있었다. 이상의 결과들은 C-반응성단백과 알부민 소견과 혈청 VEGF는 상관관계가 없다는 Terai 등³⁾의 결과와는 다른 것이다. 하지만 가와사끼병과 검사소견과의 관계에서 가와사끼병 환아군이 대조군에 비해 적혈구침강속도, C-반응성단백의 증가, 알부민과 혈색소의 저하, 백혈구의 좌방이동(left shift), 간효소 수치 증가의 특징을 보인다는 Dajani 등⁴⁰⁾의 결과, 감마글로불린 불응군이 반응군에 비해 백혈구, C-반응성단백의 유의한 상승, 간효소 수치의 증가와 같은 특징을 갖는다는 Terai 등³⁾의 다른 결과와 비교해 볼 때 VEGF와의 관련성과 유사한 것은 주목해 볼만한 것이다.

본 연구 결과는 혈청 VEGF의 측정이 급성기 가와사끼병의 감별 진단에 유용할 수 있음을 시사하며 아울러 더 많은 연구를 통해 정량적인 기준을 도출해 내거나 또는 일정한 신뢰구간 내에서의 정성적인 평가의 가능성을 시사한다. 감마글로불린 불응군이 반응군에 비해, 회복기까지 관상동맥 병변이 지속되는 경우 그렇지 않는 경우보다 혈청 VEGF가 유의하게 높고, 특히 아급성기가 중요한 시기로 생각되며 기존의 연구들의 결과¹³⁾와 일치한다. 검사 결과와의 관계는, 주로 기존에 알려졌던, 가와사끼병이 중증도와 양의 상관관계(적혈구침강속도, C-반응성단백, 백혈구) 및 음의 상관관계(혈색소, 알부민)를 보이는 검사소견이 혈청 VEGF와도 동일한 상관관계를 보여 혈청 VEGF와 가와사끼병의 중증도와 비례함을 알 수 있었다. 본 연구는 발열성 대조군 이외의 정상 비발열성 대조군을 대상에서 포함시키지 못한 점, 감마글로불린

투여 직후 VEGF 측정이 없었던 점, 대상 환자의 수가 많지 않았던 점 등이 제한점으로 생각된다. 혈청 VEGF의 임상적인 의의에 대해서, 보편적 예후인자로서의 역할에 대해서 심도 깊은 연구를 위해서 좀 더 확실한 진단기준을 확립하고, 더 많은 대상 환자 군을 기초로 하여 연구가 진행되어야 할 것이다.

요 약

목적 : 가와사끼병은 전신성 혈관염으로 소아 후천성 심질환의 가장 흔한 원인이다. 혈관내피세포 생성인자는 미세혈관 투과성 및 혈관생성능력을 갖추고 있으며 가와사끼병에서 심장 합병증에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 가와사끼병에서 임상 양상, 심장 합병증, 감마글로불린 치료에의 반응 여부, 검사실 소견과 VEGF의 상관관계에 대하여 연구하였다.

방법 : 가와사끼군은 49명을 대상으로 하였고, 대조군은 15명을 대상으로 하였다. 급성기, 아급성기, 회복기로 나누어 측정하였으며, 심장초음파 이상소견 및 감마글로불린 반응군 및 불응군을 정의하였다.

결과 : 1) 가와사끼군과 대조군은 연령 및 체중에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 2) 급성 발열기 가와사끼군에서 혈청 VEGF가 대조군에 비해 유의하게 높았다. 3) 정형적 가와사끼군과 비정형 가와사끼군의 급성기 혈청 VEGF는 유의한 차이가 없었다. 4) 관상동맥 병변이 있는 군과 없는 군 간의 혈청 VEGF는 급성기와 아급성기 및 회복기에서 모두 유의한 차이가 없었다. 5) 심염이 있는 군과 없는 군 간의 혈청 VEGF는 급성기와 아급성기 모두에서 유의한 차이가 없었다. 6) 감마글로불린 반응군이 비반응군에 비해 급성기, 회복기 혈청 VEGF가 높았으나 유의한 차이는 없었고, 아급성기 혈청 VEGF는 불응군이 반응군에 비해 의미 있게 높았다. 또한 감마글로불린 불응군 중에서 아급성기 혈청 VEGF가 급성기, 회복기에 비해 유의하게 높았다. 7) 회복기 관상동맥 변화 지속군과 비지속군의 급성기, 아급성기 혈청 VEGF의 차이는 의미 있었으나, 회복기 혈청 VEGF는 유의한 차이가 없었다. 8) 총 발열기간과 급성기 혈청 VEGF 간의 상관관계는 없었으나, 아급성기 혈청 VEGF는 뚜렷한 양의 상관관계를 보였다. 9) 급성기 혈청 VEGF는 적혈구침강속도, C-반응성단백과 양의 상관관계를 보였고 백혈구는 모든 시기의 혈청 VEGF와 뚜렷한 양의 상관관계를 보였다. 10) 급성기, 아급성기 혈청 VEGF는 혈색소와 뚜렷한 음의 상관관계를 보였으며 알부민과도 뚜렷한 음의 상관관계를 보였다.

결론 : 혈청 VEGF는 가와사끼병의 중증도 판정에 도움을 줄 수 있으며 특히 아급성기 값이 심합병증의 예측인자로 사용 가능할 것으로 보인다. 검사실 소견과의 관계를 통해 염증반응지표와 밀접한 연관이 있는 것으로 생각되며 향후 더 엄격한 진단기준과 더 많은 대상 환아를 기초로 한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Hirose S, Hamashima Y. Morphological observation on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome: a skin biopsy study of 27 patients. *Eur J Pediatr* 1978;129:17-27.
- 2) Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease : pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-43.
- 3) Terai M, Yasukawa K, Narumoto S, Tateno S, Oana S, Kohno Y. Vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1999;83:337-9.
- 4) 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.
- 5) Berse B, Brown LF, Van de Water L, Dvorak HF, Senger DR. Vascular permeability factor gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell* 1992;3:211-20.
- 6) Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.
- 7) Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrare N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
- 8) Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-12.
- 9) Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, et al. Vascular endothelial growth factor : a new member of the platelet-derived growth factor gene family. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:1198-206.
- 10) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children: clinical observations of 50 cases (in Japanese). *Arerugi* 1967;16:178-222.
- 11) Ohno T, Igarashi H, Inoue K, Akazawa K, Joh-o 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.
- 12) Seko Y, Imai Y, Suzuki S. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction undergoing reperfusion therapy. *Clin Sci* 1997;92:453-4.
- 13) 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.
- 14) Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Nakazawa M, Yutani C. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease. *Japan Heart J* 2000;41:245-56.
- 15) 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. *Circulation* 2000;101:2935-41.
- 16) American Heart Association, Inc. Adapted in part from the Japan Kawasaki Disease Research Committee. *Circulation* 2001;103:335-6.
- 17) Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987;110:409-13.
- 18) Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatrics international* 2002;44:1-4.
- 19) Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995;126: 524-9.
- 20) Burns JC, Wiggins JW, Toews WH, Newburger JW, Leung DY, Wilson H, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109:759-63.
- 21) Takeshita S, Kawamura Y, Takabayashi H, Yoshida N, Nonoyama S. Imbalance in the production between vascular endothelial growth factor and endostatin in Kawasaki disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2005;139:575-9.
- 22) Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;123:657-9.
- 23) Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:694-9.
- 24) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105(6):E78.
- 25) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matumoto Y, et al. Prediction of non-response to intravenous high-dose gammaglobulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6.
- 26) Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C, et al. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:145-8.
- 27) Zee R, Murohara T, Lou Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, et al. Vascular endothelial growth factor/Vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997;95: 1030-7.
- 28) Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997;100:3131-9.
- 29) Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witzenbichler B, Kearney M, et al. Reciprocal relation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997; 3:879-86.
- 30) Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105:206-11.
- 31) Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Eto G, Iemura M, et al. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1074-80.

- 32) Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H, Uchida F, Hamanaka K, Aoki K, et al. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997; 96:454-61.
- 33) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease : review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
- 34) Ichida F, Fatica NS, Engle MA, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS, et al. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York : risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80:828-35.
- 35) Daniels SR, Specker B, Capannari TE, Schwartz DC, Burke MJ, Kaplan S. Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987;141:205-7.
- 36) Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363-7.
- 37) Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T, et al. Indication for intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease. *American Heart Association* 1993:459-62.
- 38) Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
- 39) Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
- 40) Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.