

## 가와사키병에서의 저 T<sub>3</sub> 증후군 : 혈청 tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 및 NT-proBNP 농도와의 관계

이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실

조혜경 · 손진아 · 김혜순 · 손세정

= Abstract =

### Low T<sub>3</sub> syndrome in Kawasaki disease: Relation to serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and NT-proBNP

Hye Kyung Cho, M.D., Jin A Sohn, M.D., Hae Soon Kim, M.D. and Sejung Sohn, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** We investigated the relationship between thyroid hormone and serum tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL-6) and N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with Kawasaki disease (KD).

**Methods :** Serum levels of thyroid hormone, TNF- $\alpha$ , IL-6, and NT-proBNP were measured in 52 KD patients in the acute and subacute phase and 10 patients with acute febrile illness (control group). TNF- $\alpha$  and IL-6 were determined by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Echocardiography was performed to detect coronary artery lesions (CAL) in KD patients.

**Results :** Low T<sub>3</sub> syndrome occurred in 63.5% of KD patients. T<sub>3</sub> in the acute phase of KD was lower than that in the control. In KD patients, T<sub>3</sub> was lowered in the acute phase and elevated in the subacute phase, whereas TNF- $\alpha$ , IL-6 and NT-proBNP were elevated in the acute phase and decreased in the subacute phase. NT-proBNP, and IL-6 were higher in patients with low T<sub>3</sub> than in those with normal T<sub>3</sub>. In addition, T<sub>3</sub> inversely correlated with IL-6 and NT-proBNP. Of the 4 patients with CAL, 3 had very low T<sub>3</sub>. Compared with intravenous immunoglobulin (IVIG)-responsive patients, IVIG-resistant patients had lower T<sub>3</sub> and higher IL-6 and NT-proBNP.

**Conclusion :** T<sub>3</sub> decreases in the acute phase of KD and normalizes in the subacute phase without thyroid hormone replacement. Low T<sub>3</sub> may be partially induced by IL-6 rather than TNF- $\alpha$ , and is strongly associated with high NT-proBNP. T<sub>3</sub> in KD may be used for the differential diagnosis, monitoring the activity of the disease, and predicting the severity of inflammation.

(Korean J Pediatr 2009;52:234-241)

**Key Words :** Mucocutaneous lymph node syndrome, Euthyroid sick syndrome, Tumor necrosis factor- $\alpha$ , Interleukin-6, Pro-brain natriuretic peptide

## 서 론

비갑상샘 질환(nonthyroidal illness, NTI)은 갑상샘 질환이나 뇌하수체 질환이 아닌 여러 가지 다른 질환에서 흔히 나타나는

갑상샘 호르몬의 농도 변화를 의미하는 것으로, 이 중 thyroxine (T<sub>4</sub>)과 thyrotropin (TSH)은 정상이면서 triiodothyronine (T<sub>3</sub>)만 감소되는 저 T<sub>3</sub> 증후군(low T<sub>3</sub> syndrome)이 가장 흔한 형태로 나타난다<sup>1)</sup>.

갑상샘 호르몬의 활성형태인 T<sub>3</sub>는 갑상샘에서 직접 생성되기도 하고, 간과 신장에서 5'-deiodinase에 의해 T<sub>4</sub>에서 T<sub>3</sub>로의 말초 전환으로 만들어지는데, 저 T<sub>3</sub> 증후군에서 나타나는 T<sub>3</sub> 저하는 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) 및 interferon- $\beta$  등의 염증성 사이토카인들이 뇌하수체-갑상샘축(pituitary-thyroid axis)을 직접 조절하거나 간의 deiodinase의 활성을 감소시킴으로써 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>2, 3)</sup>.

이러한 사이토카인은 갑상샘 질환이 아닌 다른 많은 염증성 질

Received : 15 September 2008, Revised : 15 October 2008,

Accepted : 3 November 2008

Address for correspondence : Sejung Sohn, M.D.

Department of Pediatrics Ewha Womans University Mokdong Hospital, 911-1 Mokdong, Yangchon-gu, Seoul, 158-710 Korea

Tel : +82.2-2650-5579, Fax : +82.2-2653-3718

E-mail : sohn@ewha.ac.kr

This study was supported by Grants, 2008 from Ewha Womans University Mokdong Hospital

The content of this study was presented in the 58th Annual Autumn Meetings of the Korean Pediatric Society, October 24-25, 2008

환에서도 중요한 역할을 하는데 특히, 소아에서 급성 발열성 염증성 질환으로 잘 알려진 가와사끼병의 임상 증상의 발현과 심혈관계 합병증의 발생과도 밀접한 관계가 있는 바<sup>4)</sup>, 이 중 TNF- $\alpha$ 는 혈관손상을 유발하며, IL-6는 염증반응과 급성기 반응성 단백(acute phase proteins)의 생성에 관여한다<sup>5)</sup>.

가와사끼병에서 N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)는 심장기능부전의 초기 표식자로서의 역할을 하는데<sup>6)</sup>, 낮은 T<sub>3</sub> 농도가 심혈관계 질환의 예후 및 사망률과 연관이 있다고 하<sup>7,8)</sup> T<sub>3</sub>와 NT-proBNP 사이에는 서로 상반된 관계가 있을 가능성을 추정해 볼 수 있다.

따라서, 가와사끼병은 갑상샘 호르몬과 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP와의 관계를 규명할 수 있는 좋은 대상이 될 수 있다. 가와사끼병과 NTI의 병인론 사이에 TNF- $\alpha$ 와 IL-6라는 두 가지 중요한 사이토카인이 공통적으로 관여함으로써 이 두 질환 사이의 관계를 규명할 필요가 있으리라 생각된다. 본 연구에서는 가와사끼병 환아와 다른 급성 발열성 질환 환아들의 혈청에서 갑상샘 호르몬과 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP의 농도를 측정하여 비교 분석함으로써 1) 급성기 가와사끼병에서 갑상샘 호르몬의 변화가 일어나는가? 2) 갑상샘 호르몬의 변화는 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP의 농도와 연관이 있는가? 3) 가와사끼병에서의 NTI는 치료가 필요한가에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

2006년 8월부터 2008년 3월까지 이화여자대학교 목동병원에 2002년 개정된 일본 가와사끼병 연구회의 진단 기준<sup>9)</sup>에 따라 가와사끼병으로 진단받고 입원 치료한 환자 52명을 환자군으로, 같은 기간 동안 다른 발열성 염증성 질환으로 인하여 입원 치료한 환자 10명(비특이성 바이러스 감염 2명, 인두결막염 2명, 헤르페스목구멍염 1명, 바이러스 수막염 1명, 급성 편도염 1명, 급성 세기관지염 1명, 폐렴 2명)을 대조군으로 하였다.

가와사끼병 환자군에서 치료 전의 급성기 혈청과 치료 후 3-9일(평균 4.9 $\pm$ 1.3일) 후의 아급성기 혈청을, 대조군에서 급성 발열기에 혈청을 각각 분리하여 갑상샘 호르몬(T<sub>3</sub>/TSH/free T<sub>4</sub>), C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP), NT-proBNP, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), aspartate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase (ALT)를 측정하였고, -70 $^{\circ}$ C에서 냉동 보관한 환자군의 급성기 및 아급성기 혈청과 대조군의 발열기 혈청에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-6를 각각 측정하였다.

혈청 T<sub>3</sub>, TSH 및 free T<sub>4</sub>는 Architect i2000 (Abott, Chicago, USA)을 사용하여 화학발광면역법(chemiluminescence immunoassay)으로, NT-proBNP는 Elecsys 1010 (Roche Diagnostics, Germany)을 사용하여 전기화학발광면역법(electrochemiluminescence immunoassay)으로 측정하였다. TNF- $\alpha$ 는 human TNF- $\alpha$  kit (BioSource, Camarillo, CA, USA)를, IL-6는 human IL-6 kit (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA)

를 각각 사용하여 solid phase sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 방법으로 측정하였다. 측정방법을 간단히 기술하면, TNF- $\alpha$ 와 IL-6에 대해 특이적인 단클론항체(monoclonal antibody)가 코팅된 microtiter strip의 well에 표준액과 검체 100  $\mu$ L를 넣어, TNF- $\alpha$ 와 IL-6를 고정된 항체에 결합시킨 다음, wash buffer 용액으로 세척 후 각각 TNF- $\alpha$ 와 IL-6에 특이적인 biotinylated monoclonal antibody를 첨가하였다. 다시 세척한 후 Streptavidin-Peroxidase 효소를 첨가하여 이 효소가 biotinylated antibody에 결합하게 하였다. 이후 다시 한 번의 세척 과정을 더 거쳐 결합되지 않은 항체-효소를 제거한 후 기질액을 넣고 VersaMax spectrophotometer (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 판독하였다. 모든 측정은 2번 반복 시행하였다. TNF- $\alpha$ 와 IL-6의 최소 측정치는 각각 1.7 pg/mL와 2.0 pg/mL이었다.

심장 초음파검사는 가와사끼병 환자에서 급성기 치료 직전, 치료 1-2주일 후, 치료 6-8주 후에 실시하여 관상동맥 병변의 여부를 일본 후생성의 기준<sup>10)</sup>에 따라 조사하였다.

정맥 면역글로불린 치료에 대한 반응에 따라 가와사끼 환자군을 반응군과 저항군으로 구분하였다. 면역글로불린 투여 후 36시간 이내에 열이 떨어지고 임상 증상의 호전을 보이는 경우를 반응군으로, 면역글로불린 치료 36시간 이후에도 고열( $\geq$ 38 $^{\circ}$ C)이 지속되거나 또는 다시 열이 올라서 면역글로불린의 재치료나 또는 다른 약제의 사용이 필요한 경우를 저항군으로 정의하였다.

통계분석은 SPSS for Windows (version 15.0, SPSS, Chicago, IL, USA)를 사용하여 가와사끼병 환자군과 대조군의 비교는 Mann-Whitney U test로, 가와사끼병 환자군에서 급성기와 아급성기의 측정치 비교는 paired t test로, 환자군의 T<sub>3</sub> 농도에 따른 혈청 측정치의 차이는 Student's *t*-test로 분석하였고, 치료반응에 따른 측정치 차이는 Mann-Whitney U test로 분석하였다. T<sub>3</sub> 농도와 혈청 측정치와의 상관관계 및 IL-6와 CRP와의 관계는 Pearson 상관계수로 구하였다. 통계적 유의 수준은 *P*<0.05로 하였다.

## 결 과

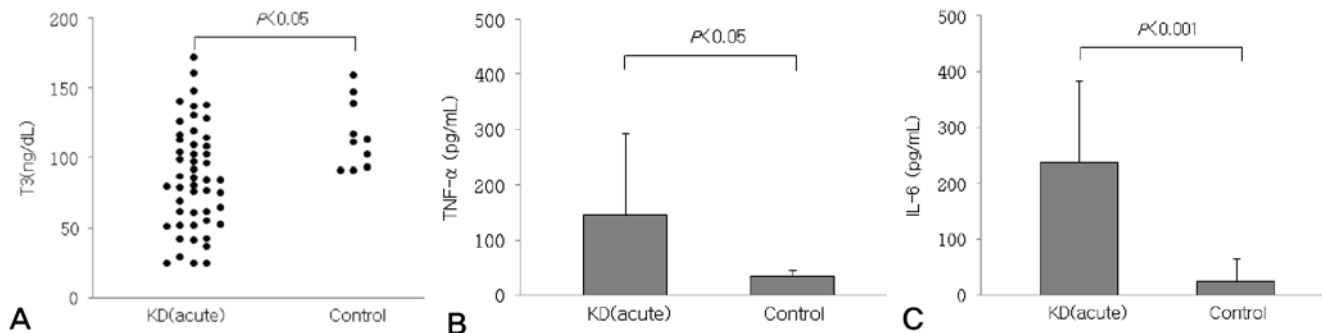
### 1. 급성 가와사끼병 환자군과 대조군의 비교

#### 1) 인구학적 특징

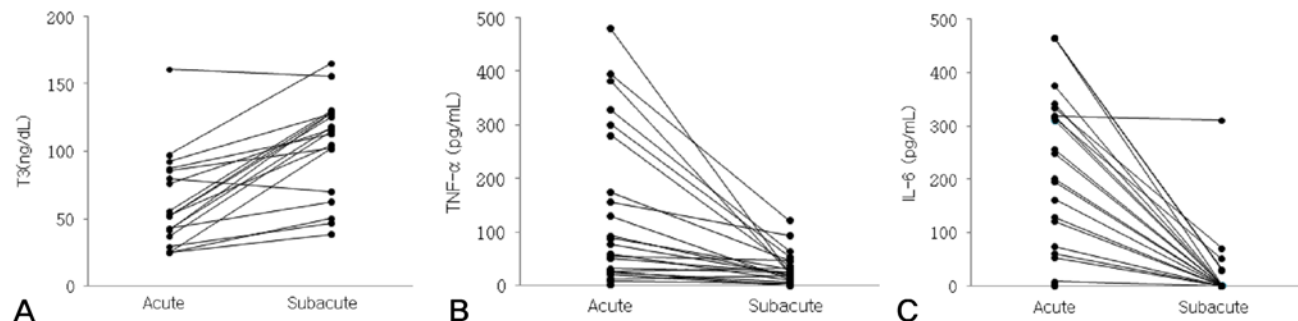
가와사끼병 환자군의 나이는 평균 31.0 $\pm$ 23.3개월(4-113개월)이었고, 대조군은 평균 28.7 $\pm$ 28.6개월(3-94개월)로 두 군 간에 차이는 없었다(*P*>0.05). 환자군 52명과 대조군 10명에서 남녀 비율은 각각 35:17과 7:3으로 두 군 간에 차이가 없었다(*P*>0.05).

#### 2) 갑상샘 호르몬과 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP 농도

혈청 T<sub>3</sub>는 급성 가와사끼병 환자군에서 86.8 $\pm$ 36.6 ng/dL (range, 25.0-172.4 ng/dL)로 대조군(116.7 $\pm$ 24.4 ng/dL)에 비해 유의하게 낮았으나(*P*<0.05, Fig. 1A), TSH와 free T<sub>4</sub>는 두



**Fig. 1.** Serum levels of (A) T<sub>3</sub>, (B) TNF- $\alpha$  and (C) IL-6 in acute Kawasaki disease (KD) patients and the control group.



**Fig. 2.** Changes in serum levels of (A) T<sub>3</sub>, (B) TNF- $\alpha$ , and (C) IL-6 in serial samples of 22 patients with Kawasaki disease at the acute and subacute phase.

**Table 1.** Laboratory Findings in Kawasaki Disease Group and Control Group

	KD (acute) n=52	Control n=10	P value
T <sub>3</sub> (ng/dL)	86.8±36.6	116.7±24.4	<0.05
TSH (mIU/L)	1.5±1.0	1.8±1.1	NS
Free T <sub>4</sub> (ng/dL)	1.3±0.2	1.1±0.2	NS
CRP (mg/dL)	9.0±6.6	1.0±0.9	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	122.7±129.5	34.5±11.3	<0.05
IL-6 (pg/mL)	230.4±151.1	23.7±40.7	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	2,099.4±3,107.9	227.8±346.4	<0.001

Values are expressed as mean±SD  
Abbreviations: KD, Kawasaki disease; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; TSH, thyroid stimulating hormone; NS, not significant; T<sub>4</sub>, thyroxine; CRP, C-reactive protein; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-6, interleukin-6; NT-proBNP, N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide

군 간에 유의한 차이가 없었다. 환자군의 나이를 고려하여 정상 T<sub>3</sub>의 최소값을 100 ng/dL로 할 때<sup>11)</sup>, 기준치보다 낮은 T<sub>3</sub> 농도를 보인 환자는 전체 52명 중 33명으로 급성 가와사키병에서 저 T<sub>3</sub> 증후군의 빈도는 63.5%였다(Table 1).

혈청 TNF- $\alpha$ 는 환자군에서 122.7±129.5 pg/mL, 대조군에서 34.5±11.3 pg/mL ( $P<0.05$ , Fig. 1B), IL-6는 환자군에서 230.4±151.1 pg/mL, 대조군에서 23.7±40.7 pg/mL ( $P<0.001$ , Fig.

**Table 2.** Laboratory Findings in Acute and Subacute Kawasaki Disease

	Acute n=22	Subacute n=22	P value
T <sub>3</sub> (ng/dL)	84.3±33.0	109.3±37.5	<0.01
TSH (mIU/L)	1.6±0.9	1.8±1.6	NS
Free T <sub>4</sub> (ng/dL)	1.4±0.2	1.3±0.1	NS
CRP (mg/dL)	9.1±5.2	1.6±2.0	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	145.4±146.9	32.0±30.1	<0.001
IL-6 (pg/mL)	237.0±147.1	22.2±67.1	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	2,098.7±3,193.9	708.6±1,158.6	<0.001

Values are expressed as mean±SD  
Abbreviations: T<sub>3</sub>, triiodothyronine; TSH, thyroid stimulating hormone; NS, not significant; T<sub>4</sub>, thyroxine; CRP, C-reactive protein; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-6, interleukin-6; NT-proBNP, N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide

1C)로 급성 가와사키병 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 더 높았다. NT-proBNP도 급성 가와사키병 환자군에서 더 높았다 (2,099.4±3,107.9 vs 227.8±346.4 pg/mL,  $P<0.001$ ).

## 2. 가와사키병 환자군의 급성기와 아급성기의 비교

환자군 중 급성기와 아급성기에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-6를 모두 측정할 수 있었던 22명의 환자에서 감상샘 호르몬과 CRP, TNF-

$\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP를 측정 비교하였다. 혈청 T<sub>3</sub>는 1명을 제외하고 급성기에 84.3±33.0 ng/dL에서 아급성기에 109.3±37.5 ng/dL로 증가하였다( $P<0.01$ , Fig. 2A). TSH와 free T<sub>4</sub>는 급성기와 아급성기 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

혈청 TNF- $\alpha$ 는 급성기 때 증가하다가 아급성기에 감소하였고(145.4±146.9 vs 32.0±30.1 pg/mL,  $P<0.001$ ) (Fig. 2B), IL-6도 1명을 제외하고는 TNF- $\alpha$ 와 같은 경향을 보였다(237.0±147.1 vs 22.2±67.1 pg/mL,  $P<0.001$ ) (Fig. 2C). CRP와 NT-proBNP 역시 같은 경향을 보였다.

**Table 3.** Laboratory Findings in Low and Normal T<sub>3</sub> Kawasaki Disease

	Low T <sub>3</sub> (<100 ng/dL) n=33	Normal T <sub>3</sub> (≥100 ng/dL) n=19	P value
BUN (mg/dL)	10.1±5.2	7.7±2.1	NS
Cr (mg/dL)	0.5±0.2	0.4±0.1	NS
AST (IU/L)	86.5±108.9	91.6±160.9	NS
ALT (IU/L)	119.6±136.9	52.5±80.9	NS
CRP (mg/dL)	10.8±6.8	5.9±5.0	<0.01
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	75.3±69.8	197.7±166.6	<0.01
IL-6 (pg/mL)	232.0±154.0	227.8±153.1	NS
NT-proBNP (pg/mL)	2,890.4±3,692.7	767.1±600.6	<0.05

Values are expressed as mean±SD  
Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; NS, not significant; Cr, creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CRP, C-reactive protein; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-6, interleukin-6; NT-proBNP, N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide

**3. 급성 가와사끼병 환자군에서 저 T<sub>3</sub>군과 정상 T<sub>3</sub>군의 비교**

급성 가와사끼병 환자군을 저 T<sub>3</sub>군(n=33)과 정상 T<sub>3</sub>군(n=19)으로 나누어 두 군 간의 BUN, Cr, AST, ALT, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP 농도 차이를 분석하였다. BUN, Cr, AST, ALT는 두 군 간에 차이가 없었고, CRP는 저 T<sub>3</sub>군에서 더 높았다( $P<0.01$ ). TNF- $\alpha$ 는 저 T<sub>3</sub>군에서 더 낮았고(75.3±69.8 vs 197.7±166.6 pg/mL,  $P<0.01$ ), IL-6는 저 T<sub>3</sub>군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(232.0±154.0 vs 227.8±153.1 pg/mL,  $P>0.05$ ). NT-proBNP는 저 T<sub>3</sub>군에서 정상 T<sub>3</sub>군에 비해 높았다(2,890.4±3,692.7 vs 767.1±600.6 pg/mL,  $P<0.05$ ) (Table 3).

**4. 급성 가와사끼병 환자군에서 T<sub>3</sub>와 TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP 및 NT-proBNP의 상관관계**

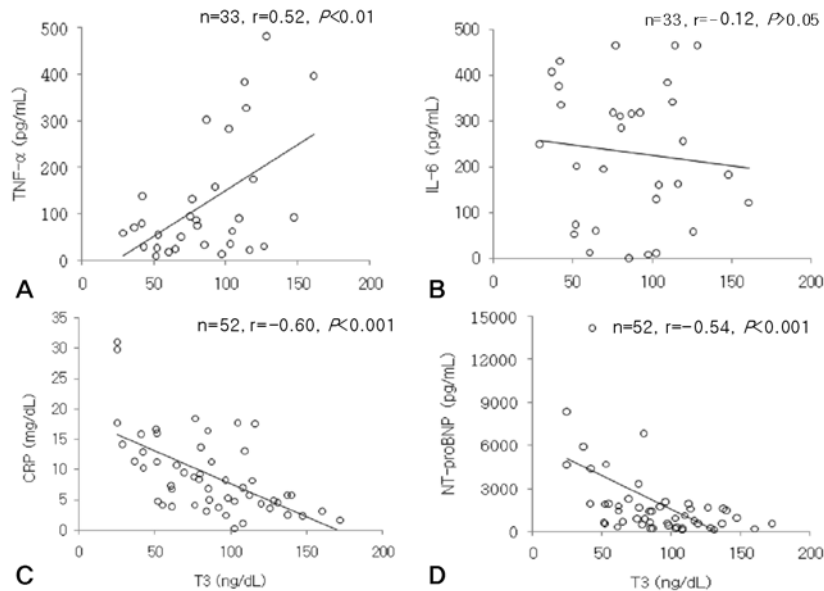
가와사끼병 환자군의 급성기에 측정된 T<sub>3</sub>는 TNF- $\alpha$ 와 양의 상관관계( $r=0.52$ ,  $P<0.01$ )를 보였고(Fig. 3A), IL-6와는 반비례하는 경향( $r=-0.12$ ,  $P>0.05$ )을 보였다(Fig. 3B). T<sub>3</sub>는 또한 CRP와 NT-proBNP와는 유의한 음의 상관관계(CRP,  $r=-0.60$ ; NT-proBNP,  $r=-0.54$ ,  $P<0.001$ )를 보였다(Fig. 3C, 3D).

**5. 가와사끼병 환자군에서 혈청 IL-6와 CRP의 상관관계**

가와사끼병 환자군에서 급성기 및 아급성기 때 측정된 IL-6와 CRP는 양의 상관관계를 보였다( $n=59$ ,  $r=0.58$ ,  $P<0.001$ ) (Fig. 4).

**6. 관상동맥 병변을 보인 급성기 가와사끼병 환자에서 T<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP의 농도**

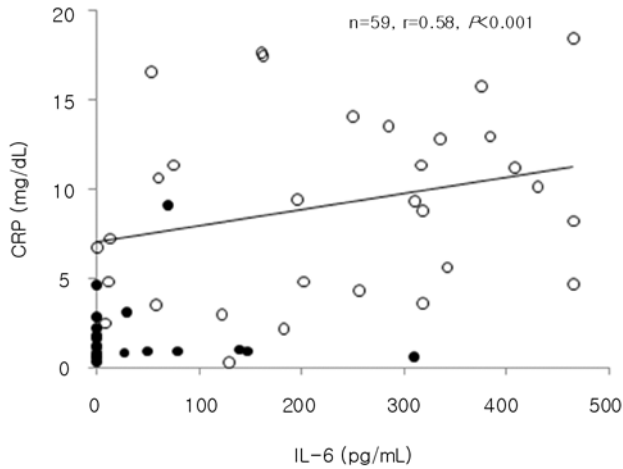
관상동맥 병변을 보인 환자는 총 4명이었다. 이들에서 혈청 T<sub>3</sub>



**Fig. 3.** Correlation between serum T<sub>3</sub> and (A) TNF- $\alpha$ , (B) IL-6, (C) CRP, and (D) NT-proBNP in patients with acute Kawasaki disease.

는 3명에서 각각 25.0, 25.0, 42.7 ng/dL로 매우 감소하였고, 나머지 1명에서는 160.9 ng/dL이었다. TNF- $\alpha$ 는 26.9-395.7 pg/mL였고, IL-6는 121.6-334.3 pg/mL의 범위에 있었다. NT-pro

BNP도 4명 중 3명에서 각각 4,594, 14,170, 15,130 pg/mL로 매우 높았다. 관상동맥 병변의 유무와 T<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP와의 연관성은 관상동맥 병변을 보인 환자의 수가 극히 적어 통계적 분석을 하지 못하였다.



**Fig. 4.** Correlation between serum IL-6 levels and CRP during the acute (open circles) and subacute phase (closed circles) of Kawasaki disease.

**Table 4.** Laboratory Findings in Immunoglobulin-Responsive and -Resistant Kawasaki Disease

	IVIG-responsive n=45	IVIG-resistant n=7	P value
T <sub>3</sub> (ng/dL)	93.8±33.5	41.6±19.8	<0.001
CRP (mg/dL)	8.0±6.0	15.7±6.5	<0.01
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	136.5±137.2	50.8±23.1	NS
IL-6 (pg/mL)	222.8±156.7	269.8±124.4	NS
NT-proBNP (pg/mL)	1,434.4±1,688.8	7,086.7±6,137.3	<0.01

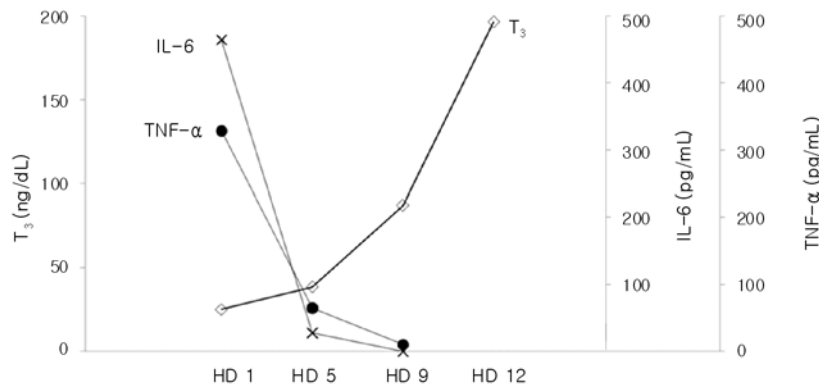
Values are expressed as mean±SD  
Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; T<sub>3</sub>, triiodo-thyronine; CRP, C-reactive protein; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; NS, not significant; IL-6, interleukin-6; NT-proBNP, N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide

**7. 치료 반응에 따른 T<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP의 비교**

가와사키병 환자군 52명 중 45명은 정맥 면역글로불린 1회 치료로 호전되었으나(반응군), 7명은 면역글로불린 저항성 환자군으로서 면역글로불린 2회 치료(n=4), 면역글로불린 2회 치료 후에 스테로이드 추가 치료(n=2) 또는 infliximab 치료(n=1) 후에 호전되었다. 이 두 군을 비교해 볼 때 T<sub>3</sub>는 반응군보다 저항군에서 더 낮았고(93.8±33.5 vs 41.6±19.8 ng/dL, P<0.001), TNF- $\alpha$ 도 저항군에서 더 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(136.5±137.2 vs 50.8±23.1 pg/mL, P>0.05). IL-6는 저항군에서 더 높은 경향을 보였고(222.8±156.7 vs 269.8±124.4 pg/mL, P>0.05), CRP와 NT-proBNP는 저항군에서 더 높게 측정되었다(CRP, 8.0±6.0 vs 15.7±6.5 mg/dL; NT-proBNP, 1,434.4±1,688.8 vs 7,086.7±6,137.3 pg/mL, P<0.01) (Table 4).

**8. 대표적인 증례에서 시간 경과에 따른 T<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP의 농도 변화**

9세 된 가와사키병 남아에서 혈청 T<sub>3</sub>는 입원 당일 25.0 ng/dL로 매우 낮았으나 입원 5일에 38.3 ng/dL, 9일에 87.0 ng/dL로 점차 증가하다가 입원 12일에는 196.5 ng/dL로 정상화되었다. 반면 CRP는 각각 27.5, 4.3, 0.8, 0.02 mg/dL로 T<sub>3</sub>와는 반비례 관계로 정상화되었다. TNF- $\alpha$  역시 328.8, 64.4, 10.1 pg/mL로 점차 감소하였고, IL-6도 입원 당일 464.8 pg/mL로 증가하였으나 입원 5일에 27.6 pg/mL, 입원 9일에는 최소 측정치 미만으로 되었다(Fig. 5). NT-proBNP는 입원 당일에 4,594 pg/mL, 입원 9일에 513 pg/mL이었다.



**Fig. 5.** Sequential changes in serum T<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in a low T<sub>3</sub> syndrome-patient with Kawasaki disease. Abbreviation : HD, hospital day.

## 고찰

NTI는 갑상샘 질환이나 뇌하수체 질환이 아닌 다양한 여러 가지 질환에서 흔히 나타나는 갑상샘 호르몬의 농도 변화를 의미하는 것으로 여기에는 심부전, 만성 신부전, 간질환, 기아, 수술, 감염, 기아 등이 포함된다<sup>1)</sup>. 이러한 갑상샘 호르몬의 변화는 질병에 의해 조직에서 에너지 요구를 감소시키려는 신체의 적응기전(adaptive response) 인지 아니면 질병의 결과인지에 대해서는 아직 상반된 의견들이 많다<sup>12, 13)</sup>. 따라서 이러한 경우에 갑상샘 호르몬 치료가 필요한지에 대해서도 논란이 있다<sup>1, 12, 14)</sup>.

NTI에서 갑상샘 호르몬의 변화는 아직 명확하게 밝혀지지 않고 있으나 크게 세 가지 기전으로 설명되고 있다. 첫째, 여러 가지 사이토카인, 즉 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, 및 interferon- $\beta$  등이 뇌하수체-갑상샘 축에 작용함으로써 갑상샘 기능에 변화를 일으킨다는 것이다<sup>1, 2, 12)</sup>. 둘째, 간과 신장의 iodothyronine 5'-deiodinase의 활성 저하로 인해 T<sub>4</sub>에서 T<sub>3</sub>로의 말초 전환이 감소하면서 T<sub>3</sub>가 감소하게 된다는 견해인데, 저 T<sub>3</sub> 증후군에서 혈청 T<sub>3</sub>의 감소와 함께 혈청 reverse T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>)가 증가하는 특징적인 변화가 이를 뒷받침해 준다<sup>1, 12)</sup>. 셋째, 갑상샘 호르몬이 thyroglobulin에 결합하는 것을 저해하는 방해인자의 존재이다<sup>12)</sup>. 최근 이 과정들에서 중요한 매개체인 염증성 사이토카인들의 역할에 초점이 모아지고 있다.

가와사키병은 5세 이하의 소아에서 흔히 나타나는 급성 염증성 혈관염으로서 그 원인이 확실히 규명되지 않고 있으나 발병기전 중 여러 가지 면역세포들의 활성화와 그로부터 분비되는 사이토카인이 관여하는 것으로 알려져 이에 대한 많은 연구가 있어왔다. T 임파구, B 임파구, 대식세포, 단핵세포, 중성구, 혈소판 및 혈관 내피세포 등 여러 가지 면역세포들의 활성화와 활성화된 대식세포/단핵세포가 만들어 내는 TNF- $\alpha$ , interleukin-1 (IL-1), IL-2 receptor (IL-2R), gamma interferon (INF- $\gamma$ ) 및 IL-6에 의해 임상 증상이 발현되고 심혈관계 합병증이 발생하는 것으로 보고되고 있다<sup>1, 5)</sup>. 여러 가지 사이토카인 중에서 TNF- $\alpha$ 는 혈관 손상을 유발하는 대표적인 인자로 관상동맥류가 유발되는 증례에서 특히 증가하는데 갑상샘 세포에서 <sup>125</sup>I-incorporation과 organification을 저해하고 thyroglobulin과 cAMP 생성을 조정하여 갑상샘 호르몬을 감소시킨다<sup>3, 15)</sup>. IL-6는 CRP나 haptoglobin 같은 급성기 반응성 단백질의 간세포에서의 생성에 관여하며, 다양한 감염과 조직 손상 등에 대한 반응을 매개하는 인자로서 IL-1 효과의 매개체로 작용하기도 하지만 직접 갑상샘에 작용하여 thyroid peroxidase gene의 발현과 cAMP 생성, T<sub>3</sub> 분비를 억제함으로써 갑상샘 호르몬의 생성을 감소시킨다<sup>2)</sup>. 최근 연구에 의하면 가와사키병 같은 중증의 염증과 면역체계의 활성화를 특징으로 하는 비갑상샘 질환에서 나타나는 갑상샘 호르몬의 농도 저하는 IL-6와 밀접한 연관성이 있고<sup>2, 5, 16, 17)</sup>, 질병의 심한 정도와 연관이 있으며<sup>1, 12)</sup>, 특히 심혈관계 질환에서는 예

후와도 관계가 있다고 보고되고 있다<sup>7, 8, 18)</sup>. 따라서, 가와사키병에서 혈관염의 심한 정도, 치료에 대한 반응 여부 및 관상동맥 합병증의 발생과 갑상샘 호르몬의 감소 정도와는 서로 연관이 있을 것이라 추정할 수 있다.

본 연구에 의해, 급성 가와사키병도 NTI와 연관이 있으며 그 중에서도 특히 갑상샘 호르몬 중 T<sub>3</sub>만 낮아지는 저 T<sub>3</sub> 증후군이 발생하며 그 빈도는 63.5%로 나타났다. 급성 가와사키병에서 T<sub>3</sub>는 다른 급성 열성 질환에 비해 유의하게 감소하였다. 또한, T<sub>3</sub>는 급성기 때에 감소하여 아급성기 때에 정상으로 증가하였다. 따라서 T<sub>3</sub>의 감소는 가와사키병의 확진을 위한 진단방법이 없는 상황 하에서 NT-proBNP와 더불어<sup>6)</sup> 가와사키병과 다른 열성 질환과의 감별진단에 어느 정도는 기여하리라 생각되며, 또한 CRP와 함께 질병경과를 모니터 할 수 있는 지표로서 이용할 수도 있으리라 생각한다.

혈청 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP 역시 가와사키병 급성기에 증가하여 아급성기에 감소하였다. 급성 가와사키병에서 나타나는 이와 같은 변화는 다른 연구자들의 결과<sup>2, 6, 19)</sup>와 같았다. 가와사키병 급성기와 아급성기 때의 T<sub>3</sub>와 사이토카인의 변화를 볼 때 이들은 Fig. 5에서 보는 바와 같이 서로 반비례의 관계를 가지며, T<sub>3</sub>의 감소는 사이토카인의 증가와 연관이 있으리라 추정할 수 있다. 따라서 급성 가와사키병 환자에서 T<sub>3</sub>와 TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP 및 NT-proBNP와의 상관관계를 조사하였는데 T<sub>3</sub>는 IL-6와 반비례의 경향을, CRP, NT-proBNP와는 반비례 관계를 보였으나 TNF- $\alpha$ 는 그러하지 못했다. 또한 정상 T<sub>3</sub>군에 비해 저 T<sub>3</sub> 증후군을 보이는 가와사키병 환자군에서 IL-6는 높은 경향을 보였고 CRP와 NT-proBNP는 유의하게 높았으나, TNF- $\alpha$ 는 오히려 저 T<sub>3</sub>군에서 더 낮았다. 이와 같은 사실은 TNF- $\alpha$ 와 IL-6가 급성 가와사키병에서 증가하지만 저 T<sub>3</sub> 증후군을 일으키는 유일한 인자는 아니며 다른 인자들도 혈청 T<sub>3</sub> 농도에 영향을 준다는 것을 시사하며 특히, TNF- $\alpha$ 는 IL-6에 비해 저 T<sub>3</sub> 증후군과의 연관성이 적다는 것을 의미할 수도 있다. 사실상 NTI와 IL-6의 연관성을 보고한 문헌들<sup>2, 3, 16, 17, 20)</sup>이 TNF- $\alpha$ 와의 연관성에 관한 문헌<sup>15)</sup> 보다는 상대적으로 훨씬 많은 실정이다. 오히려 Chopra 등<sup>21)</sup>은 NTI에서 혈청 TNF- $\alpha$ 와 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 또는 rT<sub>3</sub> 사이에 유의한 상관관계가 없음을 보고하였다. 저 T<sub>3</sub> 증후군을 일으키는 다른 원인들을 생각해 볼 때 T<sub>3</sub> 농도 차이에 따른 BUN/Cr과 AST/ALT의 차이는 없으므로 적어도 신장이나 간기능 이상은 제외될 것이다.

CRP는 IL-6에 의해 간세포에서 주로 생성되는데, Ueno 등<sup>22)</sup>은 가와사키병과 다른 발열성 감염 질환에서 혈청 IL-6와 CRP 사이에 양의 상관관계가 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 상관계수 0.58의 관계로 IL-6와 CRP가 서로 비례하였으며 이는 다른 보고<sup>5)</sup>에서의 상관계수 0.56과 비슷하였다.

Pinelli 등<sup>18)</sup>은 T<sub>3</sub>와 NT-proBNP 사이에 역비례의 관계가 있으므로 낮은 T<sub>3</sub> 농도는 심장 기능부전의 초기 지표로 사용될 수 있음을 제시하였다. 본 연구에서도 가와사키병 환자에서 혈청 T<sub>3</sub>

와 NT-proBNP 사이에 뚜렷한 반비례 관계를 보임으로써 낮은 T<sub>3</sub> 농도는 가와사끼병에서 심실 기능이나 심실 내경에 영향을 주지 못할 정도의 미세한 심근 손상에 대한 초기 표식자로서 이용될 수 있으리라 생각한다.

Lin 등<sup>23, 24)</sup>은 가와사끼병 환자들에서 연속적으로 IL-6, IL-8 및 TNF- $\alpha$  값을 측정하여 관상동맥류와의 관계에 대해 보고하였다. IL-6와 IL-8은 TNF- $\alpha$ 보다 더 빠르게 증가하여 발병 시작 1주 이내에 증가하는 양상을 보였고, TNF- $\alpha$ 는 1주 이내에 증가하기 시작하여 2주 때에 최고치에 도달하였다. 관상동맥류가 발생한 환자에서는 관상동맥류가 발생하지 않은 환자들에 비해 IL-6, IL-8 및 TNF- $\alpha$ 가 더 높았다. 본 연구에서는 관상동맥 병변이 발생한 예가 극히 적어 관상동맥 병변의 존재가 T<sub>3</sub> 및 TNF- $\alpha$ 나 IL-6의 농도에 미치는 영향에 대해서 통계학적으로 분석은 하지 못하였으나 관상동맥 병변이 있는 경우에는 T<sub>3</sub>는 매우 낮았고, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP의 농도는 매우 높은 경향을 보였다.

따라서 이를 대신하여 정맥 면역글로불린 치료 반응에 따른 측정치의 차이를 분석하였다. 반응군과 저항군의 비교에서 T<sub>3</sub>, CRP 및 NT-proBNP는 두 군 간에 유의한 차이를 보였는데 이는 T<sub>3</sub>가 CRP나 NT-proBNP처럼 질병의 심한 정도를 예측할 수 있는 인자로서의 역할을 할 수 있다는 것을 의미한다. 통계적 차이는 없었으나 IL-6는 저항군에서 약간 더 높은 경향을 보였고, TNF- $\alpha$ 는 저항군에서 오히려 더 낮은 경향을 보였다. TNF- $\alpha$ 가 저항군에서 낮은 이유로는 발병 4일 또는 그 이전에 면역글로불린 치료 시에 재치료의 확률이 높아진다는 연구 결과<sup>25)</sup>로 미루어 볼 때, 본 연구에서의 저항군 7명은 모두 발병 3-4일에 조기 치료한 환자들로서 이로 인하여 발병 초기에는 TNF- $\alpha$ 가 크게 증가하지 않았기 때문일 것으로 추정할 수 있다.

갑상샘 호르몬은 다양한 심혈관계 작용을 가진다. 즉, 전신 혈관 저항을 낮추고 혈액량, 심박동수, 심구출출 및 심박출량을 증가시키는데 갑상샘 기능저하에서는 심박출량과 심근 수축력이 감소하며 전신 혈관 저항이 증가하게 된다<sup>7, 14)</sup>. 이와는 반대로 심부전을 포함한 다양한 심질환이 갑상샘 호르몬 대사의 변화를 일으켜 T<sub>3</sub> 감소를 유발한다는 주장도 있다<sup>7)</sup>. T<sub>4</sub>에서 T<sub>3</sub>로의 변화가 심근 세포에서 일어나는 것은 아니지만 말초에서 T<sub>3</sub>의 활성이 심혈관계에 대한 갑상샘 호르몬의 생리적 효과를 좌우한다<sup>7)</sup>. 따라서 심근 손상이 있는 가와사끼병 환자에서 T<sub>3</sub>가 감소하게 되면 심근 수축력의 감소되고 이것이 또한 T<sub>3</sub> 감소를 유발하는 악순환이 계속된다는 가정이 가능하다. 낮은 T<sub>3</sub> 농도가 심질환 환자에서 나쁜 예후인자로 작용함으로 갑상샘 호르몬 치료가 도움이 될 것이라는 연구 결과가 있지만<sup>7, 8)</sup>, NTI 환자에서 T<sub>3</sub>가 낮은 경우에 갑상샘 호르몬 치료를 할 것인지에 대해서는 아직 논란이 많다<sup>1, 12, 14)</sup>. 본 연구에 의하면 가와사끼병의 급성기에 감소한 T<sub>3</sub>는 갑상샘 호르몬의 치료 없이도 아급성기에 정상화되는 경향을 보였기 때문에 가와사끼병에서 보이는 NTI는 갑상샘 호르몬 치료가 필요하지 않다고 생각된다. 단, 이때에는 가와사끼

병의 치료 후 아급성기에 T<sub>3</sub>가 증가하는지의 여부를 확인하여 진성의 갑상샘 질환과 감별을 요한다.

본 연구의 제한점으로는 대조군의 수가 적은 점, 가와사끼병 환자군에서 면역글로불린 저항군의 숫자가 적은 점, 또한 관상동맥 병변이 있는 환자의 수가 적어서 T<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP와 관상동맥 병변과의 상관관계를 확인하기 어려운 점 들 수 있다. 또한 발병 2주경에 TNF- $\alpha$  농도가 최대치에 도달한다는 연구 결과<sup>24)</sup>로 미루어 볼 때 본 연구에서는 그 전에 검사가 이루어져 TNF- $\alpha$  농도의 통계학적 유의성이 떨어진 점이다.

결론적으로, 가와사끼병에서 발생하는 NTI는 저 T<sub>3</sub> 증후군이 며, 급성기에 T<sub>3</sub> 감소는 다른 열성 질환에 비해 더 현저하나 갑상샘 호르몬의 치료 없이 아급성기에 정상화된다. T<sub>3</sub> 감소는 부분적으로 TNF- $\alpha$ 와 IL-6의 작용에 의한 것으로 IL-6가 TNF- $\alpha$ 보다는 연관성이 더 클 것으로 생각되며, NT-proBNP의 상승과 연관된다. 따라서 가와사끼병에서 T<sub>3</sub> 측정은 다른 열성 질환과의 감별진단에, 질병경과를 모니터링하는 데에, 심근 손상의 초기 표식자로, 질병의 심한 정도를 예측하는데 이용할 수 있으리라 생각한다. 또한 면역글로불린 재치료의 예후인자로서의 가능성도 조심스럽게 추정해 볼 수 있을 것이다. 이에 대해서는 앞으로 좀 더 많은 수의 가와사끼병 환자들을 대상으로 한 연구들을 통해 재확인이 필요할 것으로 생각된다.

**요 약**

**목적 :** 가와사끼병에서 갑상샘 호르몬과 혈청 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP 농도와의 연관성을 알아보고자 하였다.

**방법 :** 환자군으로 가와사끼병 환자 52명과 대조군으로 다른 열성 질환 환자 10명을 대상으로 하였다. 환자군의 치료 전 급성기와 치료 3-9일 후의 아급성기 때의 혈청과 대조군의 급성 발병시 혈청에서 갑상샘 호르몬과 TNF- $\alpha$ , IL-6, NT-proBNP를 각각 측정하여 비교하였다. 환자군에서는 심장 초음파검사로 관상동맥 병변의 유무를 조사하였다.

**결과 :** 가와사끼병의 63.5%에서 저 T<sub>3</sub> 증후군(T<sub>3</sub><100 ng/dL)이 동반되었다. 급성 가와사끼병의 T<sub>3</sub>는 대조군에 비해 유의하게 낮았다(86.8±36.6 vs 116.7±24.4 ng/dL, P<0.05). 가와사끼병 환자군에서 T<sub>3</sub>는 급성기에 감소하고 갑상샘 호르몬의 치료 없이 아급성기에 증가하였으나(84.3±33.0 vs 109.3±37.5 ng/dL, P<0.01), 반대로 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 NT-proBNP는 모두 급성기에 증가하고 아급성기에 감소하였다. 가와사끼병 환자군에서 저 T<sub>3</sub>군(n=33)은 정상 T<sub>3</sub>군(n=19)에 비해 신장 및 간기능의 차이는 없었고, NT-proBNP는 높았으며, IL-6는 약간 높은 경향을 보였다. 또한 T<sub>3</sub>는 IL-6 (r=-0.12, P>0.05) 및 NT-proBNP (r=-0.54, P<0.001)와 반비례 관계를 보였다. 관상동맥 병변을 보인 가와사끼병 환자 4명 중 3명에서 T<sub>3</sub>가 25.0-42.7 ng/dL로 매우 감소하였다. 면역글로불린 치료반응군(n=45)에 비해 저항군(n=7)에서 T<sub>3</sub>는 더 낮았고(93.8±33.5 vs 41.6±19.8 ng/dL,

$P < 0.001$ ), IL-6와 NT-proBNP는 더 높았다.

**결론:** T<sub>3</sub>는 가와사키병의 급성기에 감소되며 아급성기에 갑상샘 호르몬의 치료 없이 정상화된다. T<sub>3</sub> 감소는 부분적으로 TNF- $\alpha$  보다는 IL-6의 작용에 의해 유발되며 NT-proBNP의 상승과 연관된다. 가와사키병에서 T<sub>3</sub> 측정은 다른 열성 질환과의 감별진단에, 질병경과를 모니터하는데, 심근 손상의 초기 표식자료, 질병의 심한 정도를 예측하는데 이용할 수 있으리라 생각된다.

## References

- Camacho PM, Dwarkanathan AA. Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. *Postgrad Med* 1999;105:215-9.
- Hashimoto H, Igarashi N, Yachie A, Miyawaki T, Hashimoto T, Sato T. The relationship between serum levels of interleukin-6 and thyroid hormone during the follow-up study in children with nonthyroidal illness: marked inverse correlation in Kawasaki and infectious disease. *Endocr J* 1996;43:31-8.
- Hashimoto H, Igarashi N, Yachie A, Miyawaki T, Sato T. The Relationship between serum levels of interleukin-6 and thyroid hormone in children with acute respiratory infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:288-91.
- Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:199-203.
- Furukawa S, Matsubara T, Yone K, Hirano Y, Okumura K, Yabuta K. Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 1992;151:44-7.
- Lee H, Kim H, Kim HS, Sohn S. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool for Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2006;49:539-44.
- Brokchin M, Klein I. Low T<sub>3</sub> syndrome in a patient with acute myocarditis. *Clin Cornerstone* 2005;7 Suppl 2:528-9.
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T<sub>3</sub> syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-13.
- 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.
- Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1984.
- Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2007:2943-54.
- McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997;7:125-32.
- Belgorosky A, Weller G, Chaler E, Iorcansky S, Rivarola MA. Evaluation of serum total thyroxine and triiodothyronine and their serum fractions in nonthyroidal illness secondary to congenital heart disease. Studies before and after surgery. *J Endocrinol Invest* 1993;16:499-503.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
- van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1567-72.
- Boelen A, Maas MA, Lowik CW, Platvoet MC, Wiersinga WM. Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: a causal role of IL-6 in the development of the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *Endocrinology* 1996;137:5250-4.
- Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1695-9.
- Pinelli M, Bindi M, Cassetti G, Moroni F, Pandolfo C, Rosada J, et al. Relationship between low T<sub>3</sub> syndrome and NT-proBNP levels in non-cardiac patients. *Acta Cardiol* 2007;62:19-24.
- Ahn SY, Jang GC, Shin JS, Shin KM, Kim DS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and promoter polymorphism in patients with Kawasaki disease in Korea. *Yonsei Med J* 2003;44:1021-6.
- Davies PH, Black EG, Sheppard MC, Franklyn JA. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:199-205.
- Chopra IJ, Sakane S, Tecu GN. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha in thyroidal and nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1113-6.
- Ueno Y, Takano N, Kanegane H, Yokoi T, Yachie A, Miyawaki T, et al. The acute phase nature of interleukin 6: studies in Kawasaki disease and other febrile illnesses. *Clin Exp Immunol* 1989;76:337-42.
- Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN. Cytokines predict coronary aneurysm formation in Kawasaki disease patients. *Eur J Pediatr* 1993;152:309-12.
- Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121:924-6.
- Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.