가와사끼병에서 면역글로불린 조기치료의 안전성과 효과

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

김현진 · 염혜원 · 김혜순 · 손세정

Safety and Efficacy of Early Treatment with Intravenous Immunoglobulin in Patients with Kawasaki Disease

Hyun Jin Kim, M.D., Hae Won Yom, M.D., Hae Soon Kim, M.D. and Sejung Sohn, M.D.

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

Purpose : To determine the differences in clinical characteristics, blood chemistry and coronary artery complications between patients with Kawasaki disease who received intravenous immunoglobulin (IVIG) within the fourth day of illness and after the fifth day of illness.

Methods : A retrospective chart review was conducted of all children with Kawasaki disease who were admitted to Ewha Mokdong Hospital between January 2001 and June 2002. The early treatment group received IVIG within the fourth day of illness(n=34) and the control group received IVIG after the fifth day of illness(n=53). Clinical manifestations, fever duration, hospitalization days, CBC, blood chemistry and coronary artery complications were compared between two groups.

Results : No demographic differences were noted between the two groups(P>0.05). Total duration of fever was significantly shorter in the early treatment group than the control group(4.8±2.5 days vs 7.4±3.0 days, P<0.05), but there were no differences in fever duration after IVIG treatment and hospitalization days between two groups(P>0.05). No significant differences were noted in the level of hemoglobin, WBC, ESR, CRP, AST, ALT and albumin between two groups(P>0.05). No significant differences in the incidence of IVIG retreatment were noted between the two groups(11.8% vs 5.7%, P>0.05). No significant differences in the incidence of coronary artery complications were noted between the two groups(11.7% vs 18.9%, P>0.05). No significant differences in the recurrence rate were noted between the two groups(3% vs 2%, P>0.05).

Conclusion : Early IVIG treatment in patients with Kawasaki disease reduces the total fever duration. Coronary artery complications were not increased in patients with early IVIG treatment. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:1019-1023)

Key Words : Kawasaki disease, Intravenous immunoglobulin

서 론

가와사끼병은 1967년 Kawasaki에 의해 처음 보고된 소아의 급성 열성 발진성 질환이다. 진단은 임상양상에 의하며, 5일 이상 지속되는 발열과 양측 비삼출성 결막 충혈, 구강인두의 점막 변화, 사지말단의 변화, 체간의 발진 및 경부의 비화농성 림프절염의 5가지 중 4가지 이상이 있을 때[1] 또는 발열과 3가지 주증후만 있으나 심초음파 검사에서 관상 동맥 이상소견을 보이고 다른 질환은 제외시킬 수 있을 때 진단할 수 있다[2]. 가와사끼병은 병의 경과 중 여러 합병증이 관찰되나 가장 문제가 되는 것은 관상 동맥 합병증이며 이는 치료받지 않은 가와사끼 환아의 15-25%에서 관상 동맥류가 발생하고 이에 동반된 관상 동맥의 색전으로 인한 심근 경색을 일으켜 급성기에 사망을 초래할 수 있으며 후에 허혈성 심질환을 일으킬 수 있다[3]. 1984년 Furusho 등[4]이 면역글로불린을 투여하여 관상 동맥 병변의 예방에 좋은 효과가 있다고 보고한 이후 고용량 아스피린과 면역글로불린 투여가 안전하고 효과적인 치료로 널리 사용되고 있다. 면역글로불린 투여시기는 Kamiya 등[5]에 의하면 이면성 심에코검사에서 미만성 관상 동맥 확장이 발병일로부터 평균 9.5±2.7일에 발견된다고 하며, 면역글로불린 투여시기는 발병 후 10일에서

본 논문의 요지는 2002년 제52차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표하였음.
접수 : 2003년 6월 2일, 승인 : 2003년 8월 14일
책임저자 : 김혜순, 이화의대 목동병원 소아과
Tel : 02)650-5569 Fax : 02)653-3718
E-mail : hyesk@ewha.ac.kr

적어도 14일 이전에 투여하여야 효과가 있음이 알려져 있다. 발열 기간은 가와사끼병 환아의 관상 동맥류의 발생에 가장 중요한 예측 인자이다. 가와사끼병 진단 기준인 발열 5일 이전에 면역글로불린을 투여하는 것에 대한 임상 증상이나 관상 동맥 합병증에 관한 효과는 아직 일치된 의견이 없는 상태이다[13-16].

저자들은 가와사끼병으로 치료받은 환아 중 발열 4일 이전에 면역글로불린을 투여받은 환아와 발열 5일 이후에 면역글로불린을 투여받은 환아를 비교하여 면역글로불린 조기 투여의 안전성과 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 1월부터 2002년 6월까지 이화의대 목동병원 소아과에 가와사끼병으로 입원하였던 환아를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 발열 4일 이전에 면역글로불린을 투여받은 환아 34명을 조기 투여군, 발열 5일 이후부터 발열 9일 이전에 면역글로불린을 투여받은 환아 53명을 대조군으로 하였고 임상양상, 혈액 검사 소견 및 관상 동맥 병변 유무 등을 조사하였다. 관상 동맥 합병증은 발열 10일 이후에 면역글로불린을 투여받은 환아에서 더 많이 발생한다[6]고 보고되어 있어서 발열 10일 이상된 환아는 본 연구에서 제외하였다. 가와사끼병 진단기준은 발열과 5가지 임상증상(피부 발진, 결막 충혈, 손발의 발적과 부종, 구강 인두의 점막 변화, 경부 림프선 종대) 중 4가지 이상이 있거나, 또는 발열과 3가지 주증상 및 심초음파 검사에서 관상 동맥 병변이 관찰되었을 경우 진단하였다[7]. 발열은 액와부에서 측정하여 38℃ 이상 측정된 경우로 정의하였고 발열 일수는 발열이 시작된 날부터 계산하였다. 치료는 정맥용 면역글로불린(IVIG)을 10-12시간에 걸쳐 정주하였다. 면역글로불린 투여 48시간 후에도 38.5℃ 이상의 발열이 지속되거나 재발열이 있고 임상증상의 호전을 보이지 않는 경우 면역글로불린 2 g/kg를 재투여 하였다. 만약 면역글로불린 투여에도 발열이 계속된 경우, 고용량의 메틸프레드니솔론(methyl prednisolone)을 30 mg/kg을 투여하였다. 아스피린은 입원일부터 50-100 mg/kg 3회 분복 투여하였고 해열이 되면 5 mg/kg로 감량하였고 관상 동맥 병변이 정상화 될 때까지 투여하였다.

심초음파 검사는 발병 15일 이전의 급성기와 2개월에 시행하였다. 좌측 흉골연 단축상에서 좌주관상동맥, 좌전하행동맥, 좌회선동맥 및 우관상동맥을 관찰하고 정지 화면에서 최대 내경을 측정하였다. 관상 동맥류는 5세 미만에서는 3.0 mm 이상, 5세 이상에서는 4.0 mm 이상이거나, 인접 관상 동맥 직경보다 1.5배 이상 늘어난 경우, 한 분절 내경이 명확히 불규칙할 경우 및 일부 분절이 포낭형 혹은 방추형으로 확장되어 있는 경우로 정의하였고 급성기에 3.0 mm 이상 확장되었으나 2개월 후에 정상으로 된 경우를 일과성 관상 동맥 확대라 하였으며, 내경이 8.0 mm 이상일 경우를 거대 관상 동맥류라고 하였다[8].

2. 방 법

두 군간의 임상적 특징(연령, 체중, 임상증상), 입원시 혈액검사, 발열기간, 치료법 및 관상 동맥 합병증 등을 입원 및 외래 기록을 통해 조사하였다.

3. 통계분석

조기 투여군과 대조군의 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 두 군간의 통계는 SPSS version 6.5를 이용하여 student t-test로 검정하였고, 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

대상 환아는 총 87명으로 조기 투여군이 34명이고 대조군이 53명이었다. 발병 당시 평균 연령은 조기 투여군이 2.0±1.6세, 대조군이 2.2±1.6세였고, 남녀비는 조기 투여군이 18 : 16, 대조군이 23 : 30으로 성별 분포에 있어 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 신장과 체중도 두 군간의 유의한 차이가 없었다(P>0.05, Table 1).

2. 임상양상

면역글로불린 투여시 발열 기간은 조기 투여군에서 3.4±1.5일, 대조군에서 5.4±2.0일이었다. 전체 발열 기간은 조기 투여군에서 4.8±2.5일, 대조군에서 7.4±3.0일로 면역글로불린 조기 투여군의 총 발열기간이 유의하게 짧았다(P<0.05). 면역글로불린 투여 후의 발열기간은 두 군에서 각각 1.1±2.2일과 0.8±2.7일로 유의한 차이는 보이지 않았고 총 입원 기간도 각각 7.1±2.8일과 7.2±3.5일로 유의한 차이는 보이지 않았다(P>0.05, Table 2). 두 군에서 5가지 임상 증상의 빈도를 비교하면 구강 점막의 변화, 안구 결막의 충혈, 부정형 발진, 사지 말단의 변화는 두 군간의 차이를 보이지 않았으나 경부 림프절 종대의 빈도는 조기 투여군에서 유의하게 낮았다(P<0.05, Table 3).

3. 혈액 검사 소견

입원 당시 시행한 혈액 검사에서 혈색소, 백혈구수, 혈소판수, 혈침속도, CRP, AST, ALT, 알부민은 두 군간에 유의한 차이

Table 1. Characteristics of Patients with Kawasaki Disease

	Early treatment group n=34	Control group n=53
Age(yr)	2.0±1.6	2.2±1.6
Sex(m : f)	18 : 16	23 : 30
Height(cm)	85.3±16.0	91.0±13.1
Weight(kg)	11.3±4.3	13.6±3.6

Values are expressed as mean±SD, P>0.05

Table 2. Comparison of Fever Duration and Hospitalization Days in Patients with Kawasaki Disease

Days	Early treatment group	Control group
Fever duration at IVIG Tx	3.4±1.5	5.4±2.0
Total duration of fever	4.8±2.5*	7.4±3.0
Fever after IVIG Tx	1.1±2.2	0.8±2.7
Duration of hospitalization	7.1±2.8	7.2±3.5

IVIG : intravenous immunoglobulin, Tx : treatment
Values are expressed as mean±SD, *P<0.05

Table 3. Comparison of Clinical Manifestations in Patients with Kawasaki Disease

	Early treatment group(%)	Control group(%)
Conjuctivitis	98.1	91.2
Oral mucosal change	100.0	100.0
Extremity change	73.5	92.4
Skin rash	88.2	71.6
Cervical lymphadenopathy	38.2*	60.4

Values are expressed as mean±SD, *P<0.05

Table 4. Comparison of Laboratory Findings in Patients with Kawasaki Disease

	Early treatment group	Control group
Hemoglobin(g/dL)	10.9±0.7	11.1±0.9
WBC(×10^3/uL)	14.1±4.9	14.3±4.1
Platelet(×10^3/uL)	362.6±115.7	357.7±116.8
ESR(mm/hr)	56.7±33.0	57.6±33.8
CRP(mg/dL)	3.2±0.6	3.3±0.8
AST(IU/L)	168.9±213.6	104.0±123.5
ALT(IU/L)	117.5±235.6	90.2±130.8
Albumin(g/dL)	4.0±0.8	3.8±0.5

Values are expressed as mean±SD, P>0.05

가 없었다(P>0.05, Table 4).

4. 면역글로불린 재투여 및 보조 치료

2 g/kg의 고용량 면역글로불린 투여 후에도 지속적인 발열이 있거나 재발열이 있어서 면역글로불린을 재투여한 경우는 조기 투여군에서 4명(11.8%), 대조군에서 3명(5.7%)으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 각 군에서 1명씩 methyprednisolone을 투여를 받았고 두 군간의 유의한 차이는 없었다(P>0.05, Table 5).

5. 관상동맥 병변

가와사끼병 급성기와 2개월에 시행한 심초음파 검사에서 관상동맥 병변은 총 14명으로 조기 투여군에서 4명(11.8%), 대조군에서 10명(18.9%)에서 발생하였으며 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 일과성 관상 동맥 확대 소견는 조기 투여군에서 3명(8.8%)과 대조군에서 8명(15.1%)으로 대조군에서 발생 빈도가 높았으나 유의한 차이는 없었다. 관상 동맥류는 두 군에서 각각 1명씩 있었으며 8.0 mm 이상의 거대동맥류는 대조군에서만 관찰되었으나 두 군간의 유의한 차이는 없었다(P>0.05, Table 6).

Table 5. Comparison of Treatment in Patients with Kawasaki Disease

	Early treatment group n(%)	Control group n(%)
2 g/kg IVIG treatment	30(88.2)	50(94.3)
IVIG retreatment	4(11.8)	3(5.7)
IV methylprednisolone	1(2.9)	1(1.9)

Values are expressed as mean±SD, P>0.05

Table 6. Comparison of Coronary Complications in Patients with Kawasaki Disease

	Early treatment group n(%)	Control group n(%)
Transient ectasia	3(8.8)	8(15.1)
Small or medium-sized aneurysm	1(2.9)	1(1.9)
Giant aneurysm	0(0.0)	1(1.9)
Total	4(11.7)	10(18.9)

Values are expressed as mean±SD, P>0.05

6. 가와사끼병의 재발

가와사끼병의 재발은 각각 한명씩으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(P>0.05).

고 찰

가와사끼병은 전신적인 혈관염을 유발하는 원인불명의 급성 열성 발진성 질환으로 심혈관계 합병증을 초래한다. 관상 동맥의 혈관염으로 관상동맥 확장 및 동맥류가 발생되며, 발생빈도는 보고자에 따라 다양하나 15-25%의 환아에서 나타나고, 좌측 관상동맥이 4-74%, 우측 관상 동맥이 12-48%로 좌측에서 많이 발생한다고 하였고 대부분 발생 10-20일에 관찰되었으며 23-53%가 퇴행된다고 하였다[10]. 이 중 10%에서는 허혈성 심질환, 심근경색, 승모판 및 삼첨판 폐쇄부전증 등 합병증이 지속되어 1% 이하에서는 아급성기나 회복기에 사망할 수 있다고 알려져 있다[11].

1984년 Furusho 등[4]에 의해 면역글로불린 효과가 보고된 이래, 관상 동맥 질환의 발생률과 이에 따른 사망률이 현저히 감소되었다. Aspirin 단독으로 치료하였을 때 관상 동맥 합병증이 15-25%의 환아에서 나타났으나 면역글로불린과 아스피린의 병합 요법은 임상증상 및 검사 소견을 빨리 호전시킴으로써 입원

기간을 단축시키고 특히 발병 2개월의 관상 동맥류 발생이 4-12%로 현저히 감소함을 보고하였다. Kamiya 등[5]에 의하면 이면성 심초음파 검사에서 미만성 관상 동맥 확장이 발병일로부터 평균 9.5일에 발견된다고 하며, Newburger 등[6]도 발열 10일 이전에 면역글로불린 투여시 관상 동맥 병변 위험을 감소시킬 수 있다고 보고하였다. 이러한 이유로 발열 10일 이후에 면역글로불린을 투여한 환아는 본 연구에서 제외하였다.

면역글로불린 정맥주사가 가와사끼병의 관상 동맥류의 발생을 감소시키는 기전에 대해서는 아직 명확히 알려지지는 않았으나 가능성 있는 기전으로 Newburger 등[12]은 혈관벽에 면역글로불린이 직접 작용하여 염증반응과 면역학적인 활성을 억제하며 면역복합체의 Fc-부분과 면역글로불린이 혈관벽에 혈소판 유착을 억제시키며, 혈전 억제, 가와사끼병의 미확인된 항원에 대한 항체공급에 있다고 보고하였다.

Tse 등[13]은 874명의 가와사끼 환아를 대상으로 발열을 제외하고 4가지 이상의 임상증상이 있는 환아 중 발열 5일 이전에 면역글로불린을 투여한 89명의 환아군과 발열 6일 이후부터 발열 10일 이전에 면역글로불린을 투여한 89명의 환아군을 비교분석하였다. 총 발열기간은 조기 면역글로불린을 투여한 환아에서 5.2±1.9일, 대조군에서 8.0±1.8일로 조기 면역글로불린 투여군에서 유의하게 낮았다. 그러나 면역글로불린 투여후의 발열기간은 각각 1.5±1.9일과 0.8±1.3일로 대조군에서 유의하게 낮았다. 본 연구에서는 발열 4일 이전에 면역글로불린을 투여받은 환아와 5일 이후에 면역글로불린을 투여받은 환아에서 총 발열기간이 각각 4.8±2.5일과 7.0±3.0일로 조기 면역글로불린 투여군에서 총 발열 기간이 유의하게 짧았으나 면역글로불린 투여후의 발열 기간에는 두 군간에 차이가 없었다. 총 발열 기간이 가와사끼병 환아의 관상 동맥류 발생에 가장 중요한 예측 인자임을 볼 때 면역글로불린 조기 투여는 관상 동맥류 예방에 효과적인 방법이 될 수 있다고 생각된다.

면역글로불린 투여 후 48시간 후에도 발열 및 임상증상의 호전이 없으면 면역글로불린을 재투여 하였고 면역글로불린 재투여에도 반응이 없는 경우 메틸프레드니솔론을 정주하였다. 본 연구에서 면역글로불린 조기 투여군과 대조군에서 면역글로불린을 재투여 받은 환아는 각각 11.8%와 5.7%로 유의한 차이는 없었으며 메틸프레드니솔론을 투여한 환아도 각각 2.9%와 1.9%로 유의한 차이가 없었다. Tse 등[13]의 보고에서도 면역글로불린을 재투여한 환아가 15%와 11%로 통계적 차이를 보이지 않았으며 스테로이드 투여도 각각 8%와 3%로 유의한 차이를 보이지 않아 본 연구와 유사한 결과를 보고하였다. 이와는 대조적으로 Han 등[14]은 발열 5일 이전에 면역글로불린을 투여한 환아에서 면역글로불린 재투여 및 메틸프레드니솔론 투여가 증가하였다고 보고하였다.

Yanagawa 등[15]은 발열 3일부터 발열 15일 이전에 면역글로불린을 투여한 환아를 대상으로 면역글로불린 총 투여 용량과 투여시기를 비교 연구하였는데, 면역글로불린 투여 용량이 2,200 mg/kg 이상일 때, 면역글로불린을 발열 9일 이후에 투여했을 때와 발열 3일째에 면역글로불린을 조기투여 했을 때 관상 동맥 합병증이 증가한다는 연구 결과를 얻었다. 이는 아마도 발열 3일내에 모든 임상증상이 나타나는 심한 경우가 포함되어 이러한 결과를 얻었을 것이라고 설명하였다. Nomura 등[16]은 125명의 가와사끼병 환아를 대상으로 발열 5일 이전에 면역글로불린 투여한 환아군과 6일 이후에 투여한 대조군으로 나누어 진단 후 1개월에 심초음파를 시행하였는데 관상동맥 확장은 두 군에서 모두 9%를 보여 유의한 차이를 보이지 않았던 반면 관상 동맥류는 조기 투여군과 대조군에서 각각 7명(15%)과 1명(1%)으로 조기 투여군에서 높은 관상 동맥 합병증을 보였다고 보고하였다.

이와는 대조적으로 Tse 등[13]의 보고에서는 관상 동맥 확장 소견을 관상 동맥 지름이 4 mm 이하, 관상 동맥류를 관상 동맥 지름이 4 mm 이상 8 mm 이하로 정의하였는데 1년 뒤 추적 관찰하여 시행한 심초음파 검사에서 관상 동맥 확장이 조기 투여군과 대조군에서 각각 4%와 16%로 면역글로불린 조기 투여군에서 의미있게 낮았다고 보고하였다($P<0.05$). 관상 동맥류는 각각 0%와 2%로 대조군에서 높았으나 유의한 차이는 없었다고 하여 조기투여가 관상동맥 합병증을 증가시키지 않았음을 보고하였다.

본 연구에서 관상 동맥 병변을 두 달 뒤에 추적 관찰한 결과 면역글로불린 조기 투여군에서 관상 동맥 병변을 가진 환아가 적었으나 대조군과 유의한 차이는 없었다. 일과성 관상동맥 확장이 있는 환아가 조기 투여군과 대조군에서 각각 3명(8.8%)과 8명(15.1%)이였으며 관상 동맥류는 각각 1명씩 있었고 거대 동맥류는 대조군에서만 1명 관찰되었다. 본 논문의 대상 환아들도 앞으로 1년 추적 시의 관상 동맥 병변을 심초음파로 검사하여 관상 동맥 병변의 빈도도 2개월 추적 관찰시와 함께 비교하여 보아야 할 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 발열 4일 이전에 시행한 면역글로불린 조기 치료는 가와사끼병 환아의 총 발열 기간을 단축시켰으며, 면역글로불린 치료 실패를 증가시키거나 관상 동맥 합병증을 증가시키지 않았으므로 임상소견과 검사소견으로 가와사끼병이 의심되는 전형적인 가와사끼 환자에서 발열 4일 이전에 조기 면역글로불린 투여가 고려되어야 할 것이다.

요 약

목 적 : 가와사끼병 환아에서 면역글로불린을 조기 투여하였을 때 치료 실패의 빈도와 관상 동맥의 합병증이 증가하는 지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 2001년 1월부터 2002년 6월 사이에 이화의대 목동병원 소아과에서 가와사끼병으로 치료받은 환아 87명의 입원 및 외래 기록을 후향적으로 조사하였다. 면역글로불린을 발열 4일 이전에 투여받은 환아를 조기투여군(34명), 발열 5일 이후에 투여 받은 환아를 대조군(53명)으로 하였다. 두 군간의 임상양상,

혈액 검사, 발열기간, 치료 및 관상 동맥 합병증을 비교 조사하였다.

결 과 :

1) 두 군간의 인구학적 특징의 차이는 없었다(P>0.05).

2) 총 발열기간은 조기 투여군과 대조군이 각각 4.8±2.5일과 7.4±3.0일로 조기 투여군에서 유의하게 짧았다(P<0.05). 면역글로불린 투여 후 발열 기간과 입원기간은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05).

3) 혈색소, 백혈구수, 혈소판수, 혈침속도, CRP, AST, ALT, 알부민은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(P>0.05).

4) 면역글로불린 재투여 빈도는 조기 투여군과 대조군에서 각각 11.8%와 5.7%로 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05).

5) 관상 동맥 합병증은 조기 투여군에서 11.7%와 대조군에서 18.9%로 유의한 차이가 없었다(P>0.05).

6) 가와사끼병의 재발은 각각 3%와 2%로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(P>0.05).

결 론 : 가와사끼병에서 면역글로불린 조기투여는 총 발열기간을 감소시키고, 면역글로불린 치료 실패율과 관상 동맥류 발생을 증가시키지 않았다.

참 고 문 헌

1) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome prevailing in Japan. Pediatrics 1974;54:271-6.
2) The Japan Kawasaki Disease Research Committee. Diagnostic Guidelines of Kawasaki Disease. In : Sonobe J, Kawasaki T, editors. Kawasaki disease 4th ed. New York : Liss, 1984:367-78.
3) Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Shulman ST. Kawasaki syndrome. Curr Probl Pediatr 1991;21:387-405.
4) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera TH, et al. High-dose intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. Lancet 1984;2:1055-8.
5) Kamiya T, Suzuki A, Kijima Y, Hirose O, Tagahami O. Coronary arterial lesion in Kawasaki disease : occurrence and prognosis. Recent Adv Cardiovasc Dis 1982;3:19-27.
6) Newburger JW, Takahashi M, Burns JD, Beier AS, Chang KJ, Duffy CE. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma-globulin. N Engl J Med 1986;37:341-7.
7) Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. J Pediatr 1987;110:409-13.
8) Moss, Adams. Heart disease in infants, children, and adolescents including the fetus and young adult. 5th ed. Willians & Wilkins, 1995:1390-9.
9) Nakamura Y, Fujita Y, Naagai M, Yanagawa H, Imada Y, Okawa S, et al. Cardiac sequelae of Kawasaki disease in Japan : Stastical analysis. Pediatrics 1991;88:1144-7.
10) Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Frequency and size of coronary arterial aneurysm at necropsy in Kawasaki disease. Am J Cardiol 1987;59:808-11.
11) Kato H, Inoue O, Akagi T. Kawasaki disease. Cardiac Problems and management. Pediatr Rev 1988;9:209-17.
12) Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome. Cardiol Clin 1989;7:453-65.
13) Tse S, Silverman E, McCrindle B, Yeung R. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. J Pediatr 2002;140:450-5.
14) Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Outcomes of adjunctive therapy in acute Kawasaki disease, Sixth International Kawasaki Disease Symposium. Wikoloa, Hawaii : February 1999.
15) Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K, Yashiro M. Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease : effects on cardiac sequelae. Pediatr Cardiol 1997;18:19-23.
16) Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, Sameshima K, Miyata K. Patients diagnosed with Kawasaki disease before the fifth day of illness have a higher risk of coronary artery aneurysm. Pediatr Int 2002;44:353-7.
17) Shulman ST, Inocencio J, Hirsh R. Kawasaki disease. Pediatr Clin North Am 1995;42:1205-22.
18) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed dose of corticosteroids. J Pediatr 1996;128:146-9.
19) Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease. Best Practice & Research in Clinical Rheumatology 2002:427-42.
20) Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. Circulation 1987;75:387-94.
21) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. Pediatrics 2000;105:E78.