

가와사끼병에서 정맥용 면역글로불린 투여 후 검사실 지표의 변화 : 관상 동맥 병변이 있는 군과 없는 군과의 비교

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

박민영 · 이경일 · 한지환 · 이형신 · 홍자현 · 황경태

Laboratory Values in Patients with Kawasaki Disease after Intravenous Immunoglobulin : Comparison of Patients with Coronary Artery Lesions to those without Coronary Artery Lesions

Min-Young Park, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D., Ji-Whan Han, M.D., Hyung-Shin Lee, M.D.
Ja-Hyun Hong, M.D. and Kyung-Tai Whang, M.D.

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

Purpose : We evaluated the effects of intravenous immunoglobulin(IVIG) on level of laboratory parameters examined serially according to the existence of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease.

Methods : Children with Kawasaki disease(n=63), treated with IVIG at a dose of 2.0 g/kg, were classified as a group with coronary artery lesions(CALs+ group, n=9) or a group without coronary artery lesions(CALs- group, n=54). Levels of various laboratory parameters were determined three times during admission; before, 24 hrs after and 7 days after IVIG administration.

Results : There were no significant differences in laboratory parameters performing at, before and 7 days after IVIG administration. However WBC and neutrophil counts, and CRP were significantly higher, and the level of albumin was significantly lower at 24 hrs after IVIG administration.

Conclusion : Approximately 15% of patients with Kawasaki disease showed CALs in the acute stage. Kawasaki disease patients with CALs were associated with persistent elevated levels of inflammatory parameters including WBC count, neutrophil count and CRP examined 24 hours after IVIG administration. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:162-166)

Key Words : Kawasaki disease, Intravenous immunoglobulin, Inflammatory parameter, Coronary artery lesion

서 론

가와사끼병(Kawasaki disease)은 4세 이하의 환아에서 90% 이상 호발하는 원인을 모르는 열성 질환으로 관상 동맥류를 포함한 심장 합병증이 최근 소아 후천성 심장 질환에 제일 중요한 원인이 되고 있다^{1,2)}. 따라서 가와사끼병의 급성기에 심장 합병증을 미리 예측하고자 하는 연구가 꾸준히 계속되고 있으나 아직까지 확실하게 인정되고 있는 지표는 없는 실정이다. 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)의 투여가 표준 치료 방법으로 확립되고 있으나^{3,4)}, 이러한 치료를 받은 가와사끼

병 환아의 10-15% 정도에서 관상 동맥 병변을 보이는 것으로 알려져 있다⁵⁻⁷⁾. 한편, 가와사끼병 환아 중 10% 이상에서 정맥용 면역글로불린 치료에 반응을 보이지 않으며 이러한 환아들에서 심장 합병증의 확률이 더 높은 것으로 보고되고 있다⁷⁻⁹⁾.

저자들은 이전의 연구로 가와사끼병 환아에 대해 정맥용 면역글로불린 투여 전, 투여 24시간 후 및 7일 후의 다양한 검사실 지표의 측정으로 염증 반응에 관여하는 단백질을 포함하는 다양한 단백질의 변화를 관찰한 바 있다^{10,11)}. 이번 연구에서는 검사실 지표를 시행하였던 가와사끼병 환아에서 관상 동맥 병변을 보인 군과 없었던 군에 대해 다양한 실험실 지표들에 대한 정맥용 면역글로불린 투여 전, 투여 24시간 후 및 투여 7일 후의 검사 결과를 비교 분석해 보았다.

접수 : 2002년 9월 17일, 승인 : 2002년 10월 30일
책임저자 : 이경일, 가톨릭의대 대전성모병원 소아과
Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungyil@yahoo.com

대상 및 방법

1999년 8월부터 2001년 7월까지 가톨릭대학교 대전성모병원에 가와사키병으로 입원한 환자 중 63명을 대상으로 하였다. 모든 환자에서 12시간 이내에 걸쳐 정맥용 면역글로불린(2 g/kg)이 투여되었으며 투여 전, 투여 24시간 후 및 투여 7일 후에 혈색소, 헤마토크릿, 혈소판, ESR/corrected ESR(cESR), 백혈구 수 및 분획 비율, 총 단백과 알부민, C-reactive protein(CRP), alkaline phosphatase(ALP), ALT, AST, γ -GTP, LDH, CPK, IgG, IgA, IgM, IgE, C3, C4, 총콜레스테롤(TC), HDL-콜레스테롤(HDL-C), 및 triglyceride(TG) 치를 검사하였다. 심초음파 검사는 입원 중 급성기인 발병 1-2주경에 실시된 것을 분석하였다. 이번 연구에서는 5세 미만의 환자가 대부분이었다(60명, 95.2%). 관상 동맥 병변은 내경이 3 mm 이상의 확장을 보이거나, 주변의 정상 내경보다 1.5배 이상 확장을 보인 경우로 하였다^{8, 12)}. 대상 환자 63명 중 관상 동맥 병변이 있었던 군(9

명)과 없었던 군(54명)에 대한 각 군의 지표에 대해 비교 분석하였다. 대상 환자에서 모든 지표들이 전체적으로 시행되지 않았으며, 전체적 또는 부분적으로 시행된 지표들에 대해 평균값을 구한 후 통계학적으로 paired sample t-test를 이용하여 비교 분석하였고(SPSS version 10.0), $P<0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

63명의 가와사키병 환자 중 관상 동맥 병변을 보인 환자는 9명(14.3%)으로 이 중 2명은 관상 동맥 직경 4 mm 이상의 관상 동맥류를 보였다.

정맥용 면역글로불린 투여 전 관찰에서, 전신 염증을 나타내는 대표적인 지표인 백혈구 수($16,300/\text{mm}^3$ vs $15,500/\text{mm}^3$), 호중구 분획(70.3% vs 70.0%), ESR(46.8 mm/hr vs 47.0 mm/hr)은 관상 동맥 병변이 있는 군과 없는 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 혈색소와 혈소판 수에서도 차이가 없었다. 한편 CRP

Table 1. Parameters Studied in the Groups with and without Coronary Artery Lesions, before Intravenous Immunoglobulin Treatment(mean \pm SD)

	CAL+ group(n=9)		CAL- group(n=54)		P
	No. of pts.	Value	No. of pts.	Value	
Hemoglobin(g/dL)	9	10.9 \pm 0.8	54	10.5 \pm 1.7	NS
Hematocrit(%)	9	32.4 \pm 2.3	54	31.2 \pm 3.3	NS
Platelet($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9	378 \pm 142	54	380 \pm 134	NS
WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9	16.3 \pm 6.3	54	15.5 \pm 5.3	NS
Neutrophil(%)		70.3 \pm 20.5	54	70.0 \pm 10.2	NS
Lymphocyte(%)		21.8 \pm 19.1	54	21.5 \pm 9.4	NS
Monocyte(%)		6.1 \pm 5.2	54	6.2 \pm 2.8	NS
ESR(mm/hr)	8	46.8 \pm 12.8	47	47.0 \pm 12.9	NS
cESR(mm/hr)	8	22.9 \pm 9.4	47	22.7 \pm 9.5	NS
Total protein(g/dL)	9	6.0 \pm 0.7	53	6.2 \pm 0.6	NS
Albumin(g/dL)	9	3.3 \pm 0.3	53	3.5 \pm 0.4	NS
IgG($\times 10^3$, mg/dL)	4	1.01 \pm 0.29	21	0.96 \pm 0.20	NS
IgM(mg/dL)	4	186 \pm 24	21	173 \pm 90	NS
IgA(mg/dL)	4	72 \pm 17	21	70 \pm 43	NS
IgE(IU/mL)	4	481 \pm 647	21	142 \pm 184	NS
CRP(mg/dL)	9	15.0 \pm 6.6	54	11.5 \pm 7.5	NS
ALP(IU/L)	8	556 \pm 209	50	598 \pm 269	NS
AST(IU/L)	9	47 \pm 36	54	73 \pm 114	NS
ALT(IU/L)	9	78 \pm 51	54	127 \pm 150	NS
γ -GTP(IU/L)	8	94 \pm 73	38	100 \pm 90	NS
LDH(IU/L)	9	494 \pm 126	52	550 \pm 177	NS
CPK(IU/L)	9	95 \pm 114	50	69 \pm 56	NS
C3(mg/dL)	4	81 \pm 23	18	94 \pm 27	NS
C4(mg/dL)	4	22 \pm 5	18	31 \pm 11	NS
T. cholesterol(mg/dL)	8	140 \pm 28	51	139 \pm 23	NS
HDL-cholesterol(mg/dL)	6	29.3 \pm 11.2	42	30.2 \pm 12.3	NS
Triglyceride(mg/dL)	8	139 \pm 28	51	139 \pm 23	NS

Abbreviations : ALP, alkaline phosphatase; T.cholesterol, total cholesterol; CAL, coronary artery lesion; NS, statistically not significant

Table 2. Parameters Showing Significant Changes 24 hrs after Intravenous Immunoglobulin Administration in Both Groups (mean ±SD)

	CAL+ group(n=9)		CAL- group(n=54)		P
	No. of pts.	Value	No. of pts.	Value	
WBC($\times 10^3/mm^3$)	9	14.7±6.3	54	11.3±4.2	0.045
Neutrophil(%)		63.5±16.5		44.9±18.7	0.011
Lymphocyte(%)		28.0±15.7		42.8±16.9	0.023
Monocyte(%)		5.9±4.8		8.6±3.6	NS
CRP(mg/dL)	7	17.0±8.1	42	8.6±6.5	0.006
Albumin(g/dL)	7	2.6±0.1	52	2.9±0.3	0.047

Abbreviations : CRP, C-reactive protein; CAL, coronary artery lesion

값은 관상 동맥 병변이 있는 군에서 15.0 mg/dL로 관상 동맥 병변이 없는 군(11.5 mg/dL) 보다 높았고, 알부민 값은 3.3 g/dL(vs 3.5 g/dL)으로 관상 동맥 병변이 있는 군에서 낮았으나 통계학적 의미는 없었다. 또한 염증시 증가되는 다른 지표들인 alkaline phosphatase, AST, ALT, γ -GTP, LDH, CK 등과 IgG를 포함한 면역글로불린, C3, C4 등 면역학적 지표에서도 차이를 볼 수 없었다. 한편 IgE의 치가 관상 동맥 병변이 있는 군에서 높았었는데(481 IU/mL vs 142 IU/mL) 비교 대상 수가 너무 적어 통계학적인 차이를 보이지는 않았다. 총 콜레스테롤을 포함한 지질 지표(HDL-콜레스테롤, triglyceride)에서도 차이를 볼 수 없었다(Table 1). IVIG 투여 24시간 후에 시행된 검사실 지표에서, 관상 동맥 병변이 있는 군에서 통계학적으로 유의한 백혈구 수($14,700/mm^3$ vs $11,300/mm^3$), 호중구 비율(63.5% vs 44.9%)과 CRP(17.0 mg/dL vs 8.6 mg/dL)의 상승과 알부민치(2.6 mg/dL vs 2.9 mg/dL)의 감소가 관찰되었다(Table 2). 정맥용 면역글로불린 투여 7일 후에는 ESR을 제외한 모든 증가된 염증성 지표들의 감소와 혈소판의 증가가 관찰되었으나, 통계학적인 의미는 없었다.

고 찰

가와사키병은 병리학적으로 전신적인 혈관염으로 특히 관상 동맥 이상을 가져온다. 정맥용 면역글로불린이 치료제로 사용되기 전 시기에 아스피린 만으로 치료 받은 환자의 15-25% 정도에서, 정맥용 면역글로불린이 치료제로 도입된 후에는 10-15% 정도의 심장 합병증이 보고되었으며, 급성기에 발생한 심장 합병증은 시간이 지남에 따라 그 빈도가 감소하는 것으로 알려져 있다^{3-7, 13, 14}. 급성기의 심초음파로 조사된 관상 동맥 병변은 보고자에 따라 다소 차이를 보이고 있고, 실제 빈도에 비해 적은 빈도로 보고되는 것으로 알려져 있다^{8, 15, 16}. 한편, 급성기에 연구된 심장 합병증의 위험 인자로는 장기간의 발열기간, 1세 미만의 연령, 남아, 낮은 혈색소 농도, 낮은 혈소판수, 심한 백혈구 증가증, 증가된 적혈구 침강 속도 및 CRP, 낮은 포타시움 농도 등이 알려져 있다¹⁷⁻²⁰. 그러나 급성기의 한 시점에서 미래의 관

상 동맥 병변을 예측하는 검사실 지표의 연구 결과들은 각각의 가와사키병 환자들의 발병 시점이 일정하지 않고, 질병의 경과와 치료의 반응에 따라 차이가 있으며, 미세한 관상 동맥 병변의 해석의 다양성에 의해 정확한 결과를 얻을 수 없을 것을 예상할 수 있다. 이번 연구에서도 이를 확인 할 수 있었는데, 염증이 진행 중인 정맥용 면역글로불린 투여 전과 염증이 거의 진정된 정맥용 면역글로불린 투여 7일 후의 검사실 지표에서 양군간의 차이를 보인 지표는 없었다. 한편, 가와사키병의 병태 생리가 면역학적 염증성 혈관염에 기인하는 것을 감안해 볼 때, 진단이 늦어지거나 치료에 반응하지 않고 발열 기간이 연장된다는 것은 염증 반응이 진행하거나 심하다는 것을 의미한다. 따라서 염증을 반영하는 CRP를 포함한 다양한 염증성 지표도 더 심하게 나타나며 이와 동반한 심장 합병증이 나타나는 것으로 추정할 수 있다^{21, 22}. 최근, 정맥용 면역글로불린의 투여 후 반응에 따라 심장 합병증을 예측하는 연구 결과가 발표되었는데, Mori 등⁸은 193명의 가와사키병 환자 중 24명(12.2%)에서 관상 동맥 병변을 보고하면서, 정맥용 면역글로불린 투여 전과 투여 2-3일 후의 검사실 지표들을 비교하였다. 투여 전에는 관상 동맥 이상 유무에 따라 차이를 보이는 지표는 없었으나, 투여 2-3일 후 지표 중 백혈구 수, 호중구 수 및 CRP 치가 관상 동맥 병변을 보인 환자 24명 중 각각 87.5%, 78.3% 및 66.7%에서 증가하여 정맥용 면역글로불린에 대한 반응의 조기 감별의 중요성을 보고하였다. 저자들의 연구와는 치료 방법과 검사 기간에서 약간의 차이가 있었으나 유사한 결과를 볼 수 있었는데, 투여 전 지표에서는 양군간의 차이를 볼 수 없었으나, 투여 24시간 후에 관상 동맥 병변이 있는 군에서 관상 동맥 병변이 없는 군에 비해 백혈구 수, 호중구 수 및 CRP의 증가와 알부민의 감소가 관찰되었다.

또 다른 연구로, Fukunishi 등⁹은 82명의 가와사키병 환자 중 정맥용 면역글로불린 투여(3-5일간의 분할 투여) 후 6일 이상 발열을 보이는 13명을 정맥용 면역글로불린 무반응군(IVIG-non-responsive), 5일 이내 해열을 보인 69명을 반응군(IVIG-responsive)으로 구별하여 입원 시의 검사실 지표를 비교하였는데, 무반응군에서 관상 동맥 이상의 비율(1.4% vs 38.5%), CRP, 총빌리루빈, LDH, γ -GTP이 유의있게 높았으며, 혈색소

의 감소를 보고하였다.

저자들은 이번 연구와 별도로 정맥용 면역글로불린의 치료 반응성에 따라 연구 자료를 분석해 보았는데, 정맥용 면역글로불린 투여 종료 48시간 후에도 계속 발열을 보인 정맥용 면역글로불린 저항군 환아가 9명이 있었으며 이 중 4명(44.4%)에서, 정맥용 면역글로불린 반응군은 54명 중 5명(9.3%)에서 관상 동맥 이상을 보여 정맥용 면역글로불린 저항군에서 관상 동맥 병변의 비율이 높았다. 또한 치료 전과 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후, 7일 후 검사에서 차이를 보인 지표들이 있었다(논문 투고 중).

정맥용 면역글로불린은 일차성 면역결핍증의 보충적 치료 뿐만 아니라 가와사키병이나 특발성 혈소판 감소증을 비롯한 다양한 면역 질환에서의 면역조절제로 사용되고 있다^{23, 24}. 가와사키병에서 정맥용 면역글로불린의 사용은 해열 등의 임상적 증상의 호전과 CRP 등의 검사실 소견을 호전시키며 심장 합병증을 예방하는 것으로 보고되고 있으나 아직 그 작용 기전은 잘 모르고 있다^{3, 25}. 저자들은 이전의 연구¹¹)로 가와사키병 환아에 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 내에 백혈구 수의 감소와 함께 급성 염증에 관여하는 호중구 비율의 감소와 임파구 비율의 증가 및 CRP를 비롯한 염증 관련 단백을 포함한 단백질의 변화를 관찰하였다(논문 투고 중). 백혈구의 이동과 활성화에는 chemokines을 비롯한 다양한 단백질이 관여하는 것이 알려져 있으며, 백혈구 수의 감소와 함께 염증 반응에 관여하는 단백질의 감소는 정맥용 면역글로불린이 항염증 작용이 있음을 뒷받침하고 있다.

결론적으로 정맥용 면역글로불린으로 치료 받은 가와사키병 환아 15%에서 급성기에 관상 동맥 병변이 관찰되며, 이들 환아는 치료 24시간 후에도 백혈구 수, 호중구 비율 및 CRP의 감소를 보이지 않으며 더 심한 알부민의 감소가 관찰된다.

요 약

목적 : 가와사키병에서 사용되는 정맥용 면역글로불린 투여 후의 관상 동맥 병변을 보인 군에서 백혈구 수, CRP를 비롯한 여러 검사실 지표의 변화를 알아보고자 하였다.

방법 : 가와사키병 환아 63명을 대상으로 정맥용 면역글로불린(2.0 g/kg) 투여 전, 투여 24시간 후, 투여 7일 후의 백혈구 수와 CRP를 비롯한 여러 검사실 지표를 측정하였으며, 관상 동맥 병변이 있는 군(n=9) 과 없는 군(n=54)을 비교 분석하였다.

결과 : 관상 동맥 병변이 있는 군과 없는 군의 비교에서, 정맥용 면역글로불린 투여 전과 투여 7일 후 사이에는 염증성 지표를 포함한 검사실 지표들에서 차이가 없었으며, 관상 동맥 병변이 있는 군에서 정맥용 면역글로불린 투여 24시간 후 백혈구 수, 호중구 비율 및 CRP 치의 증가와 알부민 치의 감소가 관찰되었다.

결론 : 가와사키병 환아의 약 15%에서 급성기에 관상 동맥 병변이 발생하며, 이들 환아는 1회의 정맥용 면역글로불린 투여 24 시간 후에도 지속적인 백혈구 수, 호중구 비율 및 CRP의 증

가와 알부민의 감소가 관찰된다.

참 고 문 헌

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children(in Japanese). *Arerugi* 1967; 16:178-222.
- 2) Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:704-8.
- 3) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High dose intravenous gamma globulin therapy for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-8.
- 4) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
- 5) 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.
- 6) 박용원, 박인숙, 김창휘, 마재숙, 이상범, 김철호 등. 97-99년 국내 가와사키병의 역학 조사: 91-96년의 지난 조사들과의 비교연구. 제51차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집; 2001년 10월 19-20일; 서울. 서울: 대한소아과학회, 2001:83.
- 7) 박민영, 이경일, 한지환, 이형신, 최 진, 황경태. 대전 지역에서 가와사키병의 역학적 연구(1987-2000년): 관상 동맥 이상을 중심으로. *소아과* 2002;45:783-9.
- 8) Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-80.
- 9) Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose γ -globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6.
- 10) Lee KY, Han JW, Lee JS, Whang KT. Alteration of the biochemical profiles after high-dose intravenous immunoglobulin administration in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2002;91:164-7.
- 11) 김영의, 이경일, 한지환, 이형신, 최 진, 황경태. 가와사키병에서 정맥용 면역글로불린 투여 후의 검사실 지표의 변화. 제51차 대전소아과학회 추계학술대회 초록집; 2001년 10월 19-20일; 서울. 서울: 대한소아과학회, 2001:434.
- 12) Arjunan K, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Barron H, Kaplan S. Coronary artery caliber in normal children and patients with Kawasaki disease but without aneurysms: an echocardiographic and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1119-24.
- 13) Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: Cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9.

- 14) 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;315:341-7.
 - 15) 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.
 - 16) McConnell ME, Hannon DW, Steed RD, Gilliland MG. Fetal obliterative coronary vasculitis in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:259-61.
 - 17) Asai T. Diagnosis and prognosis of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Coronary angiography and the conditions for its application(a score chart). *Nippon Rhinsho* 1983;41:2080-5.
 - 18) Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
 - 19) Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
 - 20) Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-6.
 - 21) Newburger JW. Kawasaki disease: Who is at risk? *J Pediatr* 2000;137:149-52.
 - 22) 정희선, 이경일, 한지환, 차상원, 이동준, 황경태. 1세 미만과 1세 이상 가와사키병 환자의 임상적 비교. *소아과* 1999;42:936-42.
 - 23) Buckley RH, Schiff RL. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency disease. *N Engl J Med* 1991;325:110-7.
 - 24) Imbach P, Barandum S, D'Apuzzo V. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.
 - 25) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Chung KJ, Melish ME. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
-