

급성 발열기 및 아급성기 가와사끼병에서 세포부착분자 sICAM-1, sVCAM-1의 임상적 의의

중앙대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

이강원 · 윤신원 · 이동근 · 최응상 · 유병훈 · 이미경*

The Clinical Significance of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1(sICAM-1) and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1(sVCAM-1) in Kawasaki Disease

Kang Won Rhee, M.D., Sin Weon Yun, 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, Department of Laboratory Medicine*,
College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose : Kawasaki disease(KD) is known as an acute multi-systemic vasculitis with various immunologic abnormalities. Adhesion of leukocyte to endothelial cells is a key event in the sequence of inflammatory response. This study was performed to investigate the clinical significance of serum soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in acute and subacute stages of typical KD for diagnostic and prognostic value.

Methods : A typical KD group was 32 patients who were hospitalized from Jan. 2002 to Jun. 2004 was enrolled. Control was 16 non-KD patients with febrile illness. sICAM-1 and sVCAM-1 were measured and compared by Echocardiographic and clinical findings and cardiac troponin T and I.

Results : sICAM-1 and sVCAM-1 levels of acute KD were significantly elevated over control($P=0.019$ vs. $P=0.049$, respectively) and sICAM-1 was significantly decreased in subacute stage($P=0.0015$). sICAM-1 and sVCAM-1 had positive correlation with each other in both stages($P=0.0067$, $P=0.015$, retrospectively). Neither sICAM-1 nor sVCAM-1 correctly reflected the coronary abnormalities and responsiveness to intravenous gammaglobulin(IVGG) in both stages. But sVCAM-1 was significantly increased in the carditis group in both stages($P=0.025$, $P=0.014$, retrospectively) and had a positive correlation with troponin T($r=0.63$, $P=0.00063$).

Conclusion : The levels of sICAM-1 and sVCAM-1 were not very useful tools for detecting and predicting subsequent coronary abnormalities and responsiveness to IVGG in KD patients. However, sVCAM-1 appears to play a significant role in carditis of KD. Further studies are needed about various adhesion molecules and cytokines in the pathogenesis of KD. (**Korean J Pediatr 2005;48:640-648**)

Key Words : Kawasaki disease, ICAM-1, VCAM-1, Coronary disease, Carditis

서 론

가와사끼병은 소아기의 대표적인 급성 열성 혈관염으로 임상적으로 지속되는 발열, 화농이 없는 양측성 결막 충혈, 입술의

홍조 및 균열, 딸기 혀, 구강 발적, 피부의 부정형 발진, 비화농성 경부 림프절 비대, 손발의 경성 부종 및 홍조 등의 증상을 보이며¹⁾, 병리학적으로는 전신의 다양한 기관에 분포하는 중간 크기 혈관을 주로 침범하는 혈관염으로 소동맥, 소정맥 및 모세 혈관의 확장과 혈관 내피세포하의 광범위한 부종을 보인다²⁾. 가와사끼병의 예후와 관련되어 관상동맥을 포함한 심혈관 합병증에 주목하게 되는데 치료를 받지 않은 경우 약 20-25%에서 관상동맥의 확장, 관상동맥류, 심낭 삼출, 심근염 등이 발생하고, 이는 심근 경색증 또는 급사의 원인이 되기도 하는 것으로 알려

접수 : 2005년 1월 27일, 승인 : 2005년 3월 9일
책임저자 : 윤신원, 중앙대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Sin Weon Yun, M.D.
Tel : 02)6299-1478 Fax : 02)814-4920
E-mail : yswmd@cau.ac.kr

져 있다³⁾.

가와사끼병의 병인은 확실히 밝혀져 있지 않으나, 급성 발열기에 다핵구, 단핵구, T 림프구 및 B 림프구를 포함한 백혈구의 증식과 주로 말초 혈액에서 단핵구나 거식세포에서 생산되는 Interleukin-1(IL-1), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6 등의 사이토카인에 의해 고열과 급성기 반응 물질의 증가가 나타나며, 그 이외에도 IL-2, IL-8, Interferon- γ (IFN- γ), IFN- α 등이 증가되는 것이 관찰되므로 이를 통한 면역학적 기전의 활성화가 병인과 깊은 관련이 있으리라 생각되고 있다^{4,5)}.

근래에 들어 혈관 내피세포는 면역 기전의 활성화가 이루어진 조직과 혈액 사이에 존재하면서 혈액 내 여러 가지 물질과 면역세포들의 이동에 관여하는 중요한 조직으로 인식되고 있으며, 특히 혈중의 백혈구가 조직 내로 이동하는데 있어 먼저 혈관 내피세포와 결합하는 과정이 필요한 것으로 알려져 있다⁶⁻⁸⁾. IL-1, TNF- α 등의 사이토카인에 의해 혈관 내피세포가 활성화되면 혈관 내피세포는 염증 부위로의 중성구, 림프구 등의 염증 관련 세포들의 이동을 촉진하기 위하여 여러 가지 화학물질(chemokine)을 분비하기도 하고, 세포 표면에 염증 관련 세포들이 부착되어 혈관내에서 조직 속으로 이동할 수 있도록 세포부착분자(cell adhesion molecule)를 발현한다⁶⁾.

세포부착분자는 크게 나누어서 탄수화물 리간드와 상호 작용하여 백혈구의 혈관 내피세포 표면으로의 회전(rolling)에 관여하는 셀렉틴(selectin) 계열과 회전 다음의 과정인 백혈구와 내피세포 간의 견고한 부착(firm adhesion)과 경내피세포 이동(transendothelial migration)에 주로 관여하는 인테그린(integrin), 면역글로불린 슈퍼패밀리(immunoglobulin superfamily) 등의 계열이 있으며, intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)은 면역글로불린 슈퍼패밀리에 속한다. 이들은 혈관 내피세포에서 발현되어, ICAM-1은 백혈구 표면의 수용체인 β_2 인테그린 족의 lymphocyte function associated molecule-1(LFA-1)과 membrane attack complex-1(Mac-1)과 결합하며, VCAM-1 또한 백혈구 표면의 수용체인 β_1 인테그린 족의 very late after activation protein-4(VLA-4)와 결합하여 백혈구의 혈관 내피세포로의 견고한 부착에 관여한다^{8,9)}. ICAM-1과 VCAM-1은 다른 세포에서는 관찰되지 않고 오직 활성화된 혈관 내피세포에서만 관찰되고 있어 여러 가지 질환에서의 혈관 내피세포의 상태를 반영하는 지표가 될 수 있으며, 특히 가용성의 상태로 혈중에 유리되므로 혈액내에서 수용성 형태(soluble ICAM-1, soluble VCAM-1; sICAM-1, sVCAM-1)로 존재할 수 있고, 따라서 측정이 용이하다¹⁰⁻¹²⁾.

이제까지의 연구에 따르면 가와사끼병의 급성 발열기에 sICAM-1, sVCAM-1 등과 같은 세포부착분자의 발현이 다른 혈관염에 비하여 증가된다고 알려졌으나¹³⁾, 이들이 가와사끼병에 있어서 심염이나 관상동맥의 확장 등에 어떤 관련이 있는지 등에 관해서는 아직 뚜렷이 보고된 바는 없다. 이에 소아에서 매

우 혼란 전신성 혈관염의 대표 질환이며, 심염과 관상동맥병변이라는 심각한 합병증을 유발하는 가와사끼병에서 이들 세포부착분자를 측정하여 가와사끼병의 병태생리 및 심장 합병증에 어떤 역할을 하는지, 나아가서는 심장 합병증을 예견할 수 있는 지표로 활용될 수 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 1월부터 2004년 6월까지 30개월간 중앙대학교 의료원 소아과에 입원하여 전형적인 가와사끼병으로 진단되고 감마글로불린 치료를 받은 32명의 환자를 대상으로 성별, 나이, 급성 발열기의 sICAM-1, sVCAM-1 및 cardiac troponin T와 I 및 심장 초음파 검사 소견 등에 대해 입원 기록지를 후향적으로 분석하였으며, 같은 환자에서 발열 시점으로부터 약 2주 경과 후인 아급성기의 sICAM-1, sVCAM-1, troponin T와 I, 심장 초음파 소견과도 비교, 분석하였다. 대조군으로는 성별, 나이를 고려한 가와사끼병이 아닌 급성 발열성 질환으로 입원한 16명을 대상으로 삼았다.

가와사끼군 환자는 다시 정맥용 감마글로불린 투여횟수에 따라 2 g/kg 한번 투여로 열이 소실되었던 군과 2번 이상 투여가 필요했던 군으로 나누어 비교하였고, 2회 이하의 감마글로불린 투여로 열이 소실되었던 '반응군'과 3번 이상 투여에도 반응이 보이지 않아 결국 메틸프레드니솔론 정맥 투여가 필요했던 '불응군'을 비교하였다. 또한 고열이 있는 상태에서 시행한 심장 초음파 검사에서 정상 소견을 보였던 군, 이미 관상동맥 이상 소견을 보였던 군, 그리고, 심한 심염의 소견만 보였던 군으로 나누어 이들 각 군을 비교 분석하였다.

가와사끼병의 진단은 American Heart Association의 진단 기준¹⁴⁾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 4항목 이상이 있거나, 또는 발열과 3 항목을 만족하면서 심장 초음파 검사상 관상동맥 확대가 관찰되었을 경우 진단하였고, 비전형적 가와사끼병은 위와 같은 진단 기준은 만족하지 못하나 임상적으로 가와사끼병이 의심되며 다른 유사한 질환은 배제되었을 경우로 진단하였다. 발열은 액와부에서 측정하여 37.5°C 이상 측정된 경우로 정의하였고, 발열 일수는 발열이 시작된 날부터 계산하였다.

치료는 32명 모두 가와사끼병으로 진단 즉시 심장 초음파 시행 및 채혈 후에 정맥용 감마글로불린(intravenous gammaglobulin, IVGG) 2.0 g/kg/day를 12시간에 걸쳐 정주하였다. 일부 환아에서 IVGG 정맥 투여 초기에 오한 등의 경한 부작용이 있었으나, 치료를 중단할 정도는 아니었고, 정주 속도를 잠시 낮춤으로써 소실되었다. IVGG 투여 48시간 후에도 38.5°C 이상의

발열이 지속되거나, 재발열이 있고 임상 증상이 호전을 보이지 않는 경우에는 1-2 g/kg의 IVGG를 1회 더 투여하였다. 아스피린은 처음 가와사끼병으로 진단시부터 IVGG 시작과 함께 50 mg/kg/day를 3회 분복하여 발열 후 약 2주경인 아급성기까지 투여하였고, 아급성기에 다시 심장 초음파 검사 및 채혈을 시행하여 심장 초음파 검사상 관상동맥 확대가 지속되거나 진행되는 등의 심장 합병증이 관찰된 경우에는 이 용량으로 투여를 계속하였고, 관상동맥 확대가 더 진행되지 않거나 호전된 경우에는 5 mg/kg/day의 저용량 아스피린을 1일 1회 복용하는 방법으로 급성 발열기로부터 6-8주간 투여하였다.

2. 방법

1) 혈액 채취 및 심장 초음파 검사

모든 환자는 가와사끼병으로 진단 후 IVGG 투여 직전 고열이 있는 상태에서 혈액 채취와 심장 초음파 검사를 시행하였다.

환자군은 입원 당일 IVGG 투여 전 정맥 혈액을 채취하여 30분 이내에 troponin T와 troponin I 검사를 시행하면서, 혈청을 -70℃에 보관하였고, 발열 후 2주경인 아급성기에 혈액 채취하여, 급성 발열기와 같이 troponin T와 troponin I 검사와 혈청 보관을 시행하였다.

심장 초음파 검사에서 좌주관상동맥(left main coronary artery), 좌전하행동맥(left anterior descending artery), 좌회선동맥(left circumflex artery) 및 우관상동맥(right coronary artery)의 내경을 측정하여 최대 내경이 3.0 mm 이상일 경우 또는 한 분절 내경이 인접부위 분절 내경의 1.5배 이상으로 내경이 명확히 불규칙할 경우 및 일부 분절이 포낭형 혹은 방추형으로 확장되어 있는 경우 관상동맥 확대로 정의하였다. 그러나 이러한 진단 기준이 환자의 나이와 체표면적을 고려하지 않은 점을 들어 Shunji Kurotobi 등이 제안한 환자의 체표면적별 정상 관상동맥 크기의 2 표준편차 이상 늘어난 경우 역시 관상동맥 확대로 진단하였다¹⁵⁾.

심염의 정의는 심장 초음파 검사상 경미한 삼첨판막 폐쇄부전이나 폐동맥판막 폐쇄부전을 제외한 판막 폐쇄 부전이 있거나 심근수축력 저하(구출분률 28% 미만일 때로 정의) 또는 확실한 심막액 저류가 관찰된 경우로 하였다.

2) 혈청 sICAM-1, sVCAM-1 측정

-70℃에서 보관된 혈청 검체를 해동시킨 후 human soluble ICAM-1 및 VCAM-1 kit(R&D systems, Minneapolis, MN, USA)를 이용하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 방법으로 혈청 sICAM-1, sVCAM-1의 농도를 측정하였다.

3) 통계 분석

자료의 통계학적 처리는 SPSS(ver.10.0) 통계 프로그램을 이용하여, 두 표본의 평균치에 대한 차이는 Mann-Whitney U test로 검정하였고, 혈청 sICAM-1, sVCAM-1 농도 사이의 상관 관계는 Pearson test로 분석하였다. 모든 수치는 평균±표준

편차로 표시하였으며, 통계적 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

가와사끼군과 대조군을 비교하면 연령의 중앙값은 가와사끼군에서 20.5개월(0.67-80)이었고, 대조군에서 23개월(0.8-86)로 통계적 유의한 차이는 없었으며, 체중의 중앙값은 가와사끼군에서 12.1 kg(4.2-20.0), 대조군에서 13.0 kg(4.6-45.0)으로 역시 이들 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 남녀 비는 가와사끼군 1.46:1, 대조군 1.67:1로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 급성 발열기 가와사끼군과 대조군에서 sICAM-1, sVCAM-1 비교

sICAM-1은 대조군 26.25±10.06 ng/mL, 급성 발열기 가와사끼군 36.54±13.72 ng/mL로 가와사끼병에서 통계적으로 의미 있게 높았고(P=0.019), sVCAM-1은 대조군 10.96±7.19 ng/mL, 급성 발열기 가와사끼군 15.95±7.07 ng/mL로 가와사끼병에서 통계적으로 의미 있게 높았다(P=0.049)(Table 2).

3. 가와사끼군에서 급성 발열기와 아급성기의 sICAM-1, sVCAM-1 비교

sICAM-1은 급성 발열기 36.54±13.72 ng/mL에서 아급성기에 30.42±8.12 ng/mL로 통계적으로 의미 있게 감소하였고(P=0.001), sVCAM-1은 급성 발열기 15.95±7.07 ng/mL에서 아급성기 16.70±6.03 ng/mL로 오히려 약간 높았으나 통계적 의미는 없었다(Table 3).

Table 1. Baseline Demographic Characteristics between Acute Kawasaki Disease and Controls

	Median age (months)	Body weight (kg)	Sex		M* : F†	Total
			M*	F†		
Acute KD [‡]	20.5(0.67-80)	12.1(4.2-20.0)	19	13	1.46 : 1	32
Controls	23(0.8-86)	13.0(4.6-45.0)	10	6	1.67 : 1	16

*M : male, †F : female, ‡KD : Kawasaki disease

Table 2. Serum Level of sICAM-1 and sVCAM-1 in Acute Kawasaki Disease and Controls

	Acute KD(n=32)	Controls(n=16)	P value
sICAM-1(ng/mL)	36.54±13.72	26.25±10.06	0.019
sVCAM-1(ng/mL)	15.95±7.07	10.96±7.19	0.049

Data are shown as the mean±SD
Abbreviations : KD, Kawasaki disease; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1

Table 3. Comparison of sICAM-1, sVCAM-1 in Acute and Subacute Stage of Kawasaki Disease

	Acute(n=32)	Subacute(n=32)	P value
sICAM-1(ng/mL)	36.54±13.72	30.42±8.12	0.001
sVCAM-1(ng/mL)	15.95±7.07	16.70±6.03	0.204

Data are shown as the mean±SD
 Abbreviations : sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1

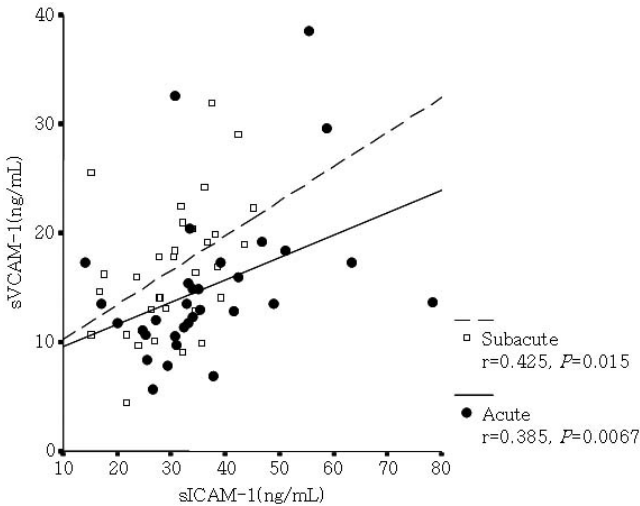


Fig. 1. Correlation between serum levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in acute and subacute stage of Kawasaki disease.

4. 가와사키병 급성 발열기 및 아급성기 sICAM-1, sVCAM-1의 상관관계

급성 발열기, 아급성기 모두에서 sICAM-1과 sVCAM-1은 서로 상호 간에 양의 상관관계를 나타내었다(급성 발열기 : r=0.385, P=0.0067, 아급성기 : r=0.425, P=0.015, Fig. 1).

5. 정맥용 감마글로불린 투여 횟수에 따른 sICAM-1, sVCAM-1 비교

정맥용 감마글로불린 1회 투여 후 열이 소실된 경우는 27명이었고, 첫 번째 감마글로불린 투여 후 48시간 후에도 발열이 지속되거나 재발열이 있어 총 2회 이상 정맥용 감마글로불린 투여를 한 경우는 5명이었다.

급성 발열기에 sICAM-1은 정맥용 감마글로불린 1회 투여군 36.28±14.38 ng/mL, 2회 이상 투여군 37.91±10.58 ng/mL로 2회 이상 투여가 필요한 군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고, sVCAM-1 또한 1회 투여군 14.76±5.90 ng/mL, 2회 이상 투여군 16.55±12.55 ng/mL로 2회 이상 투여가 필요한 군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의하게 두 군간의 차이는 없었다(Table 4).

아급성기에 sICAM-1은 정맥용 감마글로불린 1회 투여군 29.24±7.92 ng/mL, 2회 이상 투여군 36.74±6.59 ng/mL로 2회

Table 4. Comparison of the sICAM-1 and sVCAM-1 Depending on the Number of Times Injecting Intravenous Gammaglobulin in Acute and Subacute Stage of Kawasaki Disease

	1*(n=27)	≥2†(n=5)	P value
Acute			
sICAM-1(ng/mL)	36.28±14.38	37.91±10.58	0.811
sVCAM-1(ng/mL)	14.76±5.90	16.55±12.55	0.612
Subacute			
sICAM-1(ng/mL)	29.24±7.92	36.74±6.59	0.056
sVCAM-1(ng/mL)	16.14±5.76	19.73±7.24	0.227

Data are shown as the mean±SD
 Abbreviations : sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1
 * the case of fever being vanished after a one-time injection of intravenous gammaglobulin
 † the case of injecting intravenous gammaglobulin for more than two times as whole based on the results that either the fever still lasts or recurs after 48 hours passed from the first injection of intravenous gammaglobulin

Table 5. Comparison of the sICAM-1 and sVCAM-1 Depending on the Response after the Injection of Intravenous Gammaglobulin in Acute and Subacute Stage of Kawasaki Disease

	Intractable* (n=3)	Responsive† (n=29)	P value
Acute			
sICAM-1(ng/mL)	38.81±14.80	36.30±13.86	0.768
sVCAM-1(ng/mL)	20.95±15.26	14.43±5.88	0.130
Subacute			
sICAM-1(ng/mL)	34.93±65.48	29.95±82.16	0.319
sVCAM-1(ng/mL)	18.66±9.99	16.49±5.71	0.561

Data are shown as the mean±SD
 Abbreviations : sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1
 * who needed 3 doses of intravenous gammaglobulin and methylprednisolone
 † who respond at least 2 doses of intravenous gammaglobulin

이상 투여군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고, sVCAM-1 역시 1회 투여군 16.14±5.76 ng/mL, 2회 이상 투여군 19.73±7.24 ng/mL로 2회 이상 투여군에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

6. 정맥용 감마글로불린에 대한 반응 여부에 따른 sICAM-1, sVCAM-1 비교

2회 이하의 감마글로불린 투여에 반응을 보인 ‘반응군’은 29명이었고, 감마글로불린 3회 이상 투여하면서, 메틸프레드니솔론 병합 투여가 필요했던 ‘불응군’은 3명이었다. 급성 발열기 sICAM-1은 ‘불응군’에서 ‘반응군’에 비하여 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았고, sVCAM-1 역시 감마글로불린 ‘불응군’에서 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 5).

Table 6. Comparison of the Presence of Coronary Abnormalities in Acute and Subacute Stage of Kawasaki Disease

	Abnormal coronary	Normal coronary	P value
Acute*			
sICAM-1(ng/mL)	36.08±11.97	39.53±15.03	0.628
sVCAM-1(ng/mL)	15.57±9.10	14.68±5.53	0.733
Subacute†			
sICAM-1(ng/mL)	32.35±8.84	29.65±7.89	0.406
sVCAM-1(ng/mL)	18.44±6.36	16.01±5.90	0.313

Data are shown as the mean±SD
 Abbreviations : sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1
 * Abnormal coronary(n=13), Normal coronary(n=19)
 † Abnormal coronary(n=9), Normal coronary(n=23)

아급성기 sICAM-1은 급성 발열기와 마찬가지로 ‘불응군’이 ‘반응군’에 비하여 높았으나 통계적 차이는 없었고, sVCAM-1 또한 ‘불응군’에서 높았으나 통계상 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 5).

7. 심장 초음파 이상 소견과 sICAM-1, sVCAM-1과의 관련

1) 관상동맥 확장 유무에 따른 sICAM-1, sVCAM-1 비교

급성 발열기 심장 초음파 검사상 관상동맥 확장을 보인 환자군은 13명, 관상동맥 정상 소견을 보인 환자군은 19명이었으며, sICAM-1은 오히려 관상동맥이 정상인 군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고, sVCAM-1 역시 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 6).

아급성기인 발열 14일째의 심장 초음파 검사상 여전히 관상동맥 확장을 보였던 환자는 9명, 관상동맥 정상 소견을 보인 환자군은 23명이었으며, 아급성기 때 sICAM-1은 관상동맥 확장군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았고, sVCAM-1 역시 관상동맥 확장군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 6).

2) 심염 유무에 따른 sICAM-1, sVCAM-1 비교

급성 발열기 심장 초음파 검사상 심염 소견을 보인 환자군은 10명, 심염 소견을 보이지 않은 환자군은 22명이었고, sICAM-1은 심염군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, sVCAM-1은 통계적으로 유의하게 심염군에서 증가되어 있었다(P=0.025, Table 7).

아급성기 때는 심염 소견은 보인 환자군은 4명, 심염 소견을 보이지 않은 환자군은 28명이었고, sICAM-1은 심염군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았지만, sVCAM-1은 통계적으로 유의하게 심염군에서 증가되어 있었다(P=0.014, Table 7).

8. 심근 손상 지표 cardiac troponin T, I와 sICAM-1, sVCAM-1의 상관관계

관상동맥 증후군의 매우 예민한 심근 손상 지표로 사용되

Table 7. Comparison of the Presence of Carditis in Acute and Subacute Stage of Kawasaki Disease

	Carditis	Non-carditis	P value
Acute*			
sICAM-1(ng/mL)	38.67±11.69	35.56±14.70	0.561
sVCAM-1(ng/mL)	19.12±10.62	13.19±3.73	0.025
Subacute†			
sICAM-1(ng/mL)	32.11±7.36	29.64±8.48	0.430
sVCAM-1(ng/mL)	20.46±6.78	14.98±4.91	0.014

Data are shown as the mean±SD
 Abbreviations : sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1, soluble vascular cell adhesion molecule-1
 * Carditis(n=10), Non-carditis(n=22)
 † Carditis(n=4), Non-carditis(n=28)

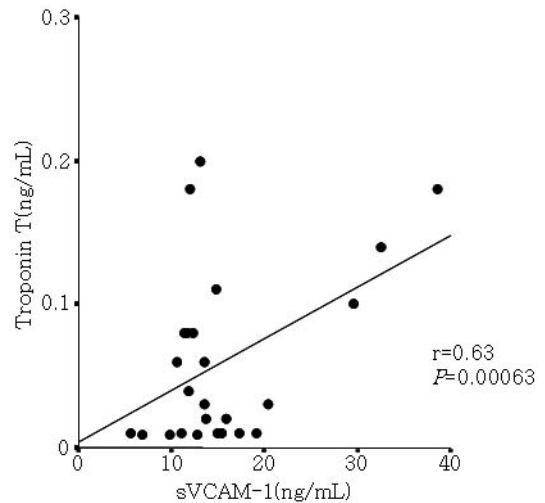


Fig. 2. Correlation between troponin T and sVCAM-1 in acute stage of Kawasaki disease.

는 심근 손상 지표인 troponin T와 troponin I를 sICAM-1, sVCAM-1과 비교하였을 때 troponin I는 통계적으로 유의한 상관관계는 없었으나, troponin T는 급성 발열기에 sVCAM-1과 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 나타내었다(r=0.64, P=0.00063, Fig. 2).

고 찰

가와사키병은 1967년 일본의 Tomisaku Kawasaki에 의해 최초로 보고된 심혈관을 포함한 다기관이 급성 염증성 질환으로 현재 가장 흔한 이차성 심장 질환으로 부각되고 있다¹⁶⁾. 발생 빈도는 연평균 인구 10만명당 북미에서는 11명, 일본에서는 약 90명으로 보고되고 있으며, 점차 발생률이 증가하고 있는 추세이다^{1, 3, 16)}. 국내에서도 1973년 Park 등이 처음 보고한 이후 해마다 발생률이 증가하고 있는 추세이며^{17, 18)}, 주로 4세 미만의 영유아에 흔하여 전체 발생률의 약 80%를 차지하고 있으며, 남녀비는 1.6:1로서 여자에 비해 남자에서 높은 발생 빈도를 보이

고 있다^{8, 19)}.

가와사끼병은 1970년대 말부터 역학적인 연구가 활발히 진행되기 시작함과 동시에 원인 규명에 관한 연구가 적극적으로 시행되었음에도 불구하고 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않고 있는 실정이다. 비록 정확한 원인은 아직 규명되지 않고 있으나, 현재까지 알려져 있고 활발히 연구되고 있는 병인론 중에는 감염과 연관되어 포도상구균 혹은 연쇄상구균 독소 등 초항원에 의해 촉발된 일련의 급성 임상 양상을 보인다는 가설이 제시된 바 있고^{20, 21)}, 가와사끼병의 급성 발열기에 T 림프구와 단핵구, 대식세포의 활성화가 초항원으로 작용하는 포도상구균 장독소, 독성쇼크 증후군(toxic shock syndrome) 독소, 연쇄상구균 발열성 외독소 등에 대해 HLA-DR 의존적으로 자극된다는 가설도 있다^{22, 23)}. 여러 가설이 있지만 가장 보편적으로 현재 받아들여지고 있는 설은 유전적으로 감수성이 높은 숙주에서 일차적으로는 다양한 감염원에 의한 감염이 숙주 내의 어떤 면역학적인 변화를 일으켜서 나타나는 임상적인 증후군으로 생각되고 있다. 특히 개개인의 감마글로불린 투여에 대한 반응과 관상동맥병변의 동반 여부는 개인의 염증 반응 정도와 연관성이 높으며 이에 개개인의 유전적인 배경에 따라 예후가 결정된다는 설이 대두된 바 있다^{23, 24)}.

가와사끼병은 한마디로 전신성 혈관염으로서 이들 환자에서 공통적으로 전신의 혈관에 염증이 관찰되는데 특히 중소 규모의 동맥에 염증을 특징으로 하고 있으며 특히 문제가 되는 것은 관상동맥 질환이다. 관상동맥 질환의 병리 소견은 호중구의 혈관외로의 유출에 이은 혈관 내피세포의 부종과 내피하 부종이라 할 수 있다. 아직까지 그 정확한 기전이 밝혀져 있지는 않으나 병리학적으로 전신성 혈관염이란 것에 초점을 맞추었을 때 혈관 내피세포가 이 질환의 면역학적 기전에서 중요한 역할을 할 것으로 판단된다. 가와사끼병의 급성기에 억제 T 림프구가 감소하고, 활성화된 조력 T 림프구가 증가되며, B 세포 또한 정상보다 증가되어 이들에 의한 항체 형성도 증가된다. 이것이 IFN- γ 에 의하여 자극된 혈관 내피세포에 손상을 초래하게 되며⁴⁾, T 세포 이외에도 단핵구나 거식세포가 분비하는 IL-1, TNF- α 등에 의해 내피세포 표면 항원이 세포독성 항체의 작용을 받아 이것에 의해 혈관 손상을 받는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 이런 혈관 내피세포의 활성화에 의해 그 표면에 여러 가지 항원이 표현되는데 이들은 혈액내 백혈구와 결합하는 세포 부착 분자(cellular adhesion molecule)로 알려지고 있다.

혈관내 백혈구는 내피세포와의 상호 작용을 통하여 조직내로 이동하는데, 이 상호작용은 회전, 활성화, 견고한 부착, 경내피 이동, 내피하 이동의 과정을 통해 이루어지며²⁶⁾, 이때 세포접착 분자들이 관여한다. ICAM-1과 VCAM-1은 백혈구-내피세포 상호 작용 중의 견고한 부착과 경내피 이동에 주로 관여하는 면역글로불린 계열의 부착 분자들이다. 이들은 구조상 90-100개의 아미노산 성분으로 구성된 두 장의 anti-parallel β 사슬이 샌드위치 모양의 배열을 하고, 중앙에 이황화 결합을 가지며 면역

글로불린 domain을 공유한다^{27, 28)}. 이들은 내피세포에서 발현되어 각각 백혈구 표면의 수용체인 인테그린 족과 결합하여 백혈구와 내피세포의 견고한 부착에 주로 관여하며, 케모카인 분비를 유발하여 내피하 이동에도 관여한다. 부착과정 중 활성화된 단핵구는 성장인자, 사이토카인, 자유 라디칼 등의 발현을 증가시켜 내피 손상을 증가시키고, 혈소판 부착과 혈전 형성 뿐만 아니라 혈관 평활근 세포의 증식을 초래하는 악순환을 유발한다²⁹⁾. 또한 최근 성인에서의 관상동맥 질환의 주요 원인인 죽상 동맥경화증 발생과 진행, 경화반의 미란과 파열에서 염증 반응이 중요한 역할을 한다고 알려지고 있으며, 특히 그 초기단계에서 백혈구의 내피세포 표면 부착에 ICAM-1, VCAM-1 등과 같은 세포부착 분자가 관여하는 것으로 밝혀진 바 있다^{9, 30, 31)}.

본 연구에서는 혈청 sICAM-1 및 sVCAM-1의 농도가 가와사끼병에서 다른 발열성 질환에 비하여 의미있게 증가하고 특히 sICAM-1의 경우 급성 발열기에 비하여 아급성기에 의미있게 감소함을 관찰함으로써 가와사끼병의 급성 발열기에 혈관 내피세포의 활성화와 함께 백혈구의 부착과 활성화가 중요한 병인의 하나로 작용함을 확인할 수 있다. Takeshita 등은 그들의 연구에서 같은 혈관염이라도 Henoch-Schönlein purpura(알레르기성 자반증)에서는 급성기 가와사끼병에서와 같이 sVCAM-1이 증가하지 않음을 밝힌 바 있다¹³⁾. 이는 알레르기성 자반증은 병리기전에서 TNF- α , IL-1과 같은 사이토카인이 발현되지 않기 때문으로 그 원인을 추정하였는데, 마찬가지로 본 연구에서 같은 발열을 보였다고 하더라도 가와사끼병이 다른 발열성 질환과 비교하여 훨씬 심한 전신 염증의 양상을 나타내고 다른 발열성 대조군에 비하여 이러한 세포부착분자가 중요한 병태생리적 역할을 한다고 생각될 수 있다.

sVCAM-1은 연구자에 따라서는 가와사끼병의 각 시기에 따른 특이성이 없다고 보고된 바 있는데¹³⁾, 본 연구 역시 급성 발열기와 아급성기의 sICAM-1과 sVCAM-1을 비교하였을 때, 이전 다른 연구자들의 연구와 마찬가지로 sVCAM-1의 경우 시기별로 통계적 차이를 보이지 않았다. 그러나, 본 연구는 급성 발열기와 아급성기 두 번만 sVCAM-1을 측정하여 변화 양상을 분석하였으므로, sVCAM-1이 대조군에 비하여 비록 통계적인 차이는 없었으나 급성 발열기에 증가하고, 또한 아급성기에도 급성 발열기보다 증가되면서 통계적으로 의미없는 결과를 보인 것은 sVCAM-1이 서서히 증가하기 시작해서 아급성기 이후에 최고치를 나타내기 때문일 가능성이 있으며, 한편 통계적인 의미가 없는 것은 표본 숫자가 부족하여 나온 결과일 수도 있다. 따라서 더욱 많은 표본과 완전 회복기인 발열 약 2달 후의 수치까지 검사, 비교한다면 보다 각 시기별로 의미있는 결론을 추론할 수 있을 것이다.

현재로서는 주기적인 심장 초음파 검사만이 가와사끼병에서 관상동맥 및 심장 합병증 여부를 확인할 수 있는 유일한 검사이다. 심초음파 이외, 성인 영역에서 급성 심장 손상에 매우 예민한 지표로 널리 사용되고 있는 troponin T나 I 조차도 가와사끼

병에서는 큰 의미가 없는 것으로 보고된 바 있다³²⁾. 죽상 동맥경화의 발생의 초기 단계에 혈관내피세포의 기능 부전의 과정에서 sICAM-1 및 sVCAM-1이 염증 반응 진행 초기 단계에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어⁹⁾, 이들 인자가 가와사끼병의 관상동맥 변화 및 심장 병변에 어떤 역할을 하는지 알아보는 것은 아직까지 분명히 밝혀져 있지 않는 병인을 밝혀내는 데 중요한 의의가 있을 것으로 판단된다.

가와사끼병은 급성 발열기에 적절한 감마글로불린 투여를 받지 못할 경우 약 20-25%에서 관상동맥 합병증이 생기고, 아스피린과 고용량 감마글로불린 정맥 주입 치료를 적절한 시기에 시행한 후에도 많게는 약 10-15%에서 관상동맥류가 발생하고 있으며³³⁻³⁵⁾, 이를 적절히 치료하지 않았을 경우 후에 심근 경색증 또는 심부전의 원인이 되기도 한다. 이러한 관상동맥 합병증 발생의 현재까지 알려져 있는 위험 인자로는 1세 미만, 남아, 발열 기간이 길수록, 고용량 감마글로불린 정맥 주입 치료 시작 후에도 지속적으로 발열이 있는 경우, 백혈구 증가, 혈소판 증가, 빈혈, CRP 증가, 저 알부민혈증, 간효소의 상승 등이 알려져 있다^{16, 36, 37)}. 특히 이 중 현재까지 알려진 가와사끼병의 가장 중요한 관상동맥병변의 위험인자는 적절한 감마글로불린 투여에도 불구하고 지속되는 발열이다. 따라서 가와사끼 환자가 내원하였을 때 이 환자가 감마글로불린 1번 투여로 잘 반응할지 아닐지를 예측할 수 있는 검사실 지표가 있다면 매우 유용하게 사용될 수 있을 것이다. 본 연구에서는 감마글로불린 1회 투여 후에 열이 소실되었던 군 및 2회 이상 투여가 필요했던 군으로 나누어 비교하였을 때, 2회 이상 투여군에서 sICAM-1, sVCAM-1 모두 약간 높았으나 통계적 의미는 없었다. 감마글로불린 2회 투여에도 반응을 하지 않아 3회 이상 투여하고도 발열이 지속되어 메틸프레드니솔론의 추가 투여가 필요했던 소위 '불응군' 3명의 경우와 2회 이하 투여에 반응하였던 '반응군' 29명으로 다시 나누어 보았을 때는 sICAM-1의 경우 불응군에서 약간 높았으나 큰 차이는 없었고 sVCAM-1의 경우 불응군이 반응군에 비하여 상당히 높았으나 통계적 차이는 없는 것으로 나왔다. 본 연구에서는 sICAM-1이나 sVCAM-1 모두 초기에 이 환자가 감마글로불린의 투여로 반응을 할지 여부를 예측할 수 있는 지표로 사용되기는 어려울 것으로 생각된다. 그러나 많은 환자를 대상으로 보다 엄격한 진단 기준에 의거하여 연구를 한다면, 특히 sVCAM-1의 경우는 보다 의미있는 결과를 도출할 가능성이 있다.

또한 본 연구는 이러한 맥락에서 이들 지표가 급성 발열기 및 아급성기에 관상동맥 병변 자체를 반영할 수 있는지에 관하여 알아보려 하였는데 sICAM-1과 sVCAM-1 둘 다 급성 발열기나 아급성기에서 관상동맥 확장을 정확히 반영하지는 못하였다.

그러나 심염의 경우는 sVCAM-1이 급성 발열기 및 아급성기 모두에서 통계적으로 의미있게, 심염이 없었던 군에 비하여 증가되어 있음을 확인할 수 있었다. 특히 심장 근육 손상의 매우 예민한 지표로서 널리 사용되고 있는 cardiac troponin T가

sVCAM-1과 급성 발열기에 강한 양의 상관관계를 보여줌으로써 sVCAM-1이 sICAM-1보다는 심장 염증 정도를 보다 의미있게 반영하는 것으로 알 수 있다.

비록 가와사끼병의 장기적인 예후에는 급성 발열기나 아급성기의 심염보다는 관상동맥 병변의 유무가 더 중요하기는 하나 급성 발열기에 심염이 심할수록 관상동맥 합병증과 심부전의 위험이 높아지기 때문에 심염에서의 sVCAM-1의 증가는 의미가 있으리라 생각된다. 관상동맥 병변과 심염의 병태생리는 그 기전에서 차이가 있을 것으로 추측되나 아직까지는 정확히 밝혀져 있지 않은 상태이다.

또한, 심염 자체가 관상동맥 병변을 반드시 반영하지는 못하고 궁극적으로는 가와사끼병은 심염 자체보다는 관상동맥의 확장이 문제가 되는 병인만큼 이 점에서는 sICAM-1이나 sVCAM-1이 가와사끼병의 병인을 이루는 데 중요한 병태생리 기전의 하나로 여겨지기는 하지만 임상에서의 예측 지표로 활용되는 데에는 어느 정도는 제한점이 있을 것으로 판단된다. 그러나 심염의 병인에는 sVCAM-1이 중요한 의미를 보여주고 있으므로, 이에 관해서는 가와사끼병에서 다른 면역학적 반응 물질과의 상관관계와 사이토카인의 발현과 더불어 그 이외 다양한 세포부착분자들에 대한 연구가 필요하다고 생각된다. 또한 본 연구가 급성 발열기와 아급성기 두 시기만을 대상으로 이루어진 것이므로 더 많은 대상 환자를 보다 엄격히 구분하고 나아가서는 회복기인 발열 시작 약 8주경의 이들 지표를 연구한다면 보다 의미있는 결론을 끌어낼 수 있으리라 생각되며, 가와사끼병에서 내피 세포접착분자의 역할을 이해하는데 보다 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다.

앞으로 관상동맥에 특이적인 면역학적 기전 및 관련된 사이토카인과 세포부착분자에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 가와사끼병은 여러 가지 면역학적 이상을 보이는 혈관염으로 혈관 내피세포의 면역학적 기전과 관련하여 세포부착분자가 관여하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 가와사끼병에서 세포부착분자 sICAM-1과 sVCAM-1을 급성 발열기와 아급성기로 나누어 비교 분석하였고 이들의 심장병변과 관련된 임상적 의의를 찾고자 하였다.

방법 : 2002년 1월부터 2004년 6월까지 중앙대학교 의료원 소아과에 전향적인 가와사끼병으로 입원한 32명을 대상으로 감마글로불린 투여 전 급성 발열기와 발병 2주의 아급성기의 Troponin T와 I, 심장 초음파 검사 소견, sICAM-1, sVCAM-1을 비교, 분석하였고, 가와사끼병이 아닌 급성 발열성 질환으로 입원한 16명을 대조군으로 하였다.

결과 : sICAM-1 및 sVCAM-1은 급성 발열기 가와사끼병에서 대조군에 비하여 의미있게 증가하고($P=0.019$, $P=0.049$) 특

히 sICAM-1은 급성발열기에 비하여 아급성기때 의미있게 감소하였다($P=0.0015$). 급성 발열기, 아급성기 모두에서 sICAM-1과 sVCAM-1은 상호간에 양의 상관관계를 나타내었다($P=0.0067$, $P=0.015$). sICAM-1, sVCAM-1 모두 정맥용 감마글로불린 투여 횟수 및 반응성 여부를 반영하지는 못하며, 관상동맥 병변의 정도를 의미있게 반영하지는 못하였으나, sVCAM-1의 경우 급성 발열기 및 아급성기 모두 심염균에서 통계적으로 의미있게 증가하였다($P=0.025$, $P=0.014$). 또한 급성 발열기 sVCAM-1과 Troponin T는 양의 상관관계를 나타내었다($r=0.63$, $P=0.00063$).

결론: sICAM-1과 sVCAM-1은 가와사키병의 병인에 중요한 역할을 하나 감마글로불린 투여 횟수 및 반응성 여부를 반영하지는 못하며, 가장 중요한 합병증인 관상동맥병변을 직접적으로는 반영하지는 못한다. 그러나 sVCAM-1의 경우 심염에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이에 대해서는 다양한 세포부착분자에 대하여 가와사키병에서의 면역학적인 기전에 대한 추가 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

References

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of fingers and toes. *Arerugi* 1967;16:178-222.
- 2) Hirose S, Hamashima Y. Morphological observations on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome. *Eur J Pediatr* 1978;129:17-27.
- 3) Kato H, Ichinose E, Yoshioka F. Fate of coronary aneurysm in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982;49:1758-66.
- 4) Leung DYM, Geha RS, Newburger JW, Burns JC, Fiers W, Lapiere LA, et al. Two monokines, interferon-1 and tumor necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp Med* 1986;164:1958-72.
- 5) Lin CY, Lin CC, Hwang B. Serial changes of IL-6, IL-8 and TNF- α among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121:924-6.
- 6) Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* 1990;62:3-6.
- 7) Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthma inflammation. *Immunol Today* 1995;16:128-30.
- 8) Bereta J, Bereta M, Allison AC, Kruger PB, Koj A. Inhibitory effect of di-catechol rooperol on VCAM-1 and iNOS expression in cytokine-stimulated endothelium. *Life Sci* 1997;60:325-34.
- 9) Kim SK. Inflammatory markers in coronary artery disease. *Korean Circ J* 2001;31:617-9.
- 10) Shimizu Y, Newman W, Shaw S. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 1992;13:106-12.
- 11) Zimerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992;13:93-100.
- 12) Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993;14:506-12.
- 13) Takeshita S, Dobashi H, Nakatani K, Koike Y, Tsujimoto H, Hirayama K, et al. Circulating soluble selectins in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 1997;108:446-50.
- 14) American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation* 2001;87:1776-80.
- 15) Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002;44:1-4.
- 16) Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matubara T, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000;106:e27.
- 17) Park CS, Suh CJ, Cho SH, Lee DB. Muco-cutaneous lymphnode syndrome: five cases report. *J Korean Pediatr Soc* 1973;16:61-7.
- 18) Park YW, Park IS, Kim CH, Ma JS, Lee SB, Kim CH, et al. Epidemiologic study of Kawasaki disease in Korea, 1997-1999: Comparison with previous studies during 1991-1996. *J Korean Med Sci* 2002;17:453-6.
- 19) Jang YJ, Kim JG, Yun YS. The clinical observation in Kawasaki disease. *J Korean Med Sci* 1992;35:330-41.
- 20) Levein M, Tizard EJ, Dillon MJ. Kawasaki disease: recent advanced. *Arch Dis Child* 1991;66:1369-72.
- 21) Curtis N, Levin M. Superantigen disease. *Res Adv Pross* 1996;15:31-51.
- 22) Leung DYM, Meissner C, Fluton D, Schlievert PM. The potential role of bacterial superantigens in the pathogenesis of Kawasaki syndrome. *J Clin Immunol* 1995;15:11-7.
- 23) Leung DYM. Superantigens related to Kawasaki syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 1996;17:385-96.
- 24) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:313-29.
- 25) Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Circulating interleukin-1 beta in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med* 1988;319:1670-1.
- 26) Lasky LA. Selectins: Interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. *Science* 1992;258:964-9.
- 27) Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily-domains for cell surface recognition. *Annu Rev Immunol* 1988;6:381-405.
- 28) Alzari PM, Lascombe MB, Poljak RJ. Three-dimensional structure of antibodies. *Annu Rev Immunol* 1988;6:555-80.
- 29) Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993;69(1 Suppl):19S-29S.
- 30) Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 31) Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000;343:1179-82.
- 32) Yun SW. Diagnostic value of serum cardiac troponin T, troponin I and CK-MB in acute Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2004;34:82-92.
- 33) Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Koyanagi H, Kawasaki T. Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japan - from the results of 1993-94 nationwide survey. *J Epidemiol* 1996;6:148-57.
- 34) Park YW, Park IS, Kim CH, Ma JS, Lee SB, Kim CH, et al. Update of an epidemiologic study of Kawasaki disease

- in Korea, comparing with the results of 1991-96 survey. Program and Abstract, the 51st Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2001 Oct 19-20; Seoul. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2001:83.
- 35) Lee KY, Park MY, Han JW, Lee HS, Choi J, Whang KT. An epidemiologic study of Kawasaki disease(1987-2000): Incidence of coronary artery complication in the acute stage. J Korean Pediatr Soc 2002;45:783-9.
- 36) Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Pediatr Jpn 1991;33:805-10.
- 37) Hamamichi Y, Ichida F, Yu X, Hirono KI, Uese KI, Hashimoto 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.