

## 가와사끼병의 임상경과에 따른 지혈성 표지의 변화와 임상적 의의

충남대학교 의과대학 소아과학교실

김용범 · 윤유숙 · 이상윤 · 길홍량

### Change of hemostatic markers according to the clinical state in Kawasaki disease

Yong Beom Kim, M.D., You Sook Yoon, M.D., Sang Yun Lee, M.D. and Hong Ryang Kil, M.D.

Department of Pediatrics, Chungnam National University, College of Medicine,  
Chungnam National University, Daejeon, Korea

**Purpose :** Pathologically, Kawasaki disease (KD) is associated with widespread vascular endothelial damage in the acute phase. The vasculitis induced endothelial injury leads to coagulation abnormalities. Abnormalities of endothelial function, platelet activation, and fibrinolysis are present during acute phase and long after the onset of KD. The aim of study is to evaluate the change of hemostatic markers in the clinical stages of KD and to assess the hemostatic markers to be a useful indicator of the development of coronary artery lesion (CAL).

**Methods :** Seventy four KD patients diagnosed in Chungnam National University Hospital from November 2004 to June 2007. Eleven febrile control and eleven healthy children were selected for healthy control. All blood samples were collected before and after Intravenous gammaglobulin (IVGG), 2<sup>nd</sup> week, and 4<sup>th</sup>-8<sup>th</sup> week of illness of KD.

**Results :** Initial D-dimer level of Kawasaki disease showed meaningful difference compared to control group ( $P<0.05$ ). D-dimer and fibrinogen degradation products (FDP) before IVGG increased compared with normal control group and decreased after IVGG administration. It is normalized until 2 weeks later, and continue to decreasing. D-dimer and FDP were significantly different according to the CAL before IVGG.

**Conclusion :** The hemostatic markers may change to the clinical stage of KD, which may suggest the degree of endothelial injury. Increased some hemostatic markers may be the predictors for development of CAL. (*Korean J Pediatr* 2007;50:1247-1251)

**Key Words :** Kawasaki disease, Hemostatic marker, Coronary artery lesion

## 서 론

가와사끼병은 1967년 일본의 Kawasaki<sup>1)</sup>에 의해 처음으로 보고되었으며, 영유아에서 주로 나타나는 발열성 질환 중 그 원인이 명확히 밝혀지지 않은 전신적 혈관염이다. 가와사끼병에서 보이는 전신성 혈관염의 정확한 기전에 대해서 정확히 밝혀진 바는 없으나, 내피세포와 백혈구의 상호작용이 혈관염 발생에 주요한 역할을 하며 cytokine과 항내피세포 항체(antiendothelial cell anti-

body)가 급성기에 내피세포의 손상을 증가시켜서 관상동맥벽 병변을 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>2-7)</sup>. 관상 동맥 병변은 혈관 내피세포의 손상뿐만 아니라 혈소판의 활성화 및 혈전발현경향(thrombophilia)이 관여할 것으로 제시된 바가 있다<sup>2-7)</sup>. D-dimer는 섬유소용해과정과 혈액응고과정에서 FDP의 교차결합으로 생긴 산물로서 혈액응고성의 증가와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 가와사끼병 아급성기에는 혈소판수와 그 활성도가 급격히 증가하여 응고성 증가가 나타나고, 이 응고성 증가에 의하여 여러 가지 이상이 나타나는 것으로 알려져 있어서 아급성기부터 회복기까지 혹은 관상동맥병변이 있을 경우는 지속적으로 항혈소판제를 치료제로 사용하고 있다. 그러나 가와사끼병에서 내피세포의 손상과 혈소판 활성화 혹은 응고성 증가와의 관계, 특히 D-dimer나 FDP같은 지혈성 표지(hemostatic marker)의 병기별 변화와 관상동맥병변 발생정도와의 관계 등에 대한 연구는 드물다.

본 연구는 가와사끼병의 임상병기에 따른 지혈성 표지(D-

접수: 2007년 9월 15일, 승인: 2007년 10월 10일

본 논문의 요지는 2005년 제 55차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연발표 하였음

책임저자: 길홍량, 충남대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Hong Ryang Kil, M.D.

Tel: 042)280-7251 Fax: 042)255-3158

E-mail: gilhong@cnu.ac.kr

dimer, FDP, antithrombin III)의 변화, 관상동맥병변과의 관련성에 대하여 조사하였다.

### 대상 및 방법

2004년 11월부터 2007년 6월까지 충남대학교병원 소아과에 입원하였던 가와사끼병 환자 74명을 대상으로 하였고, 대조군 22명은 발열 대조군 11명과 정상대조군 11명으로 나누어 조사하였다. 가와사끼병의 진단기준은 5일 이상의 발열을 보이고 다음 5가지 항목 중 4가지 이상을 만족하는 경우로 하였다<sup>8)</sup>. 1) 부정형 피부발진, 2) 비화농성 결막염, 3) 사지말단의 변화, 4) 구강인두의 변화, 5) 경부 임파선염. 발열대조군은 급성 발열성 질환으로 입원한 환자를 대상으로, 정상대조군은 발열이나 기타 질병 없이 진단 목적으로 내원한 환자를 대상으로 하였다. 가와사끼병의 치료는 정맥 내 면역글로블린(intravenous gammaglobulin, IVGG) 2 g/kg/일을 1회 투여하였고 중용량 아스피린(30-50 mg/kg/일)용법 투여 후 발열이 소실되면 저용량 아스피린(3-5 mg/kg/일)용법으로 6-8주간 하루 1회 투여하였다.

대상군은 1) 입원 시, 2) IVGG 투여 후, 3) 퇴원 시, 그리고 4) 2주, 5) 4-8주 후에 각각 일반혈액검사, D-dimer, FDP 및 antithrombin III를 포함하는 지혈성 표지에 대한 검사를 시행하였다. 지혈성 표지는 Latex photometric immunoassay(LPIA 200, Iatron Lab. Inc, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, 정상범위는 D-dimer 0-1.0 µg/mL, FDP는 0-5 µg/mL이었다. 심혈관계 이상, 특히 관상동맥병변을 확인하기 위하여 입원 시와 퇴원 시, 그리고 6-8주 후에 심장 초음파검사를 시행하였다. 초음파 검사에서 5세 이하의 환아는 관상동맥 내경이 3 mm 이상 늘어난 경우, 5세 이상 환아에서는 4 mm 이상 늘어난 경우를 관상동맥병변이 발생한 것으로 판정하였다. 가와사끼병의 임상병기는 급성기, 아급성기 및 회복기로 구분하였으며 급성기는 발열과 함께 가와사끼병의 증상을 보이는 시기로, 아급성기는 발열과 임상증상이 소실되고, 혈소판이 증가하며, 사지말단의 막양낙설의 소견이 보이는 발병 후 2-4주까지로, 그리고 회복기는 그 후 시기로 정하였다. 각 검사결과의 수치는 평균±표준편차로 기술하였다. 통계분석은 SPSS 12.0을 이용하였다. 독립변수의 분석은 Frequency를 이용하였고, 평균값의 분석은 T-test를 이용하였으며 통계적인 유의 수준은 P<0.05인 경우로 하였다.

### 결 과

#### 1. 가와사끼병 대상군과 대조군의 특성

대상군 74명 중 남아는 42명, 여아는 32명이었고, 발병 시 연령은 30.6±12.8개월(13-56개월)이었다. 진단 시까지의 발열기간은 5.7±1.9일(3-11일)이었고, 총 발열 기간은 6.9±2.3일(4-14일)이었다. 발열 대조군 11명은 폐렴 3명, 급성 중이염 3명, 급성 편도

선염 2명, 급성 인후염 2명, 크룹 1명이었으며, 정상 대조군 11명은 간질 3명, 합지증 1명, 심실중격결손 2명, 급성 기관염 1명, 급성 장염 2명, 신증후군 2명을 대상으로 하였다. 대상군과 대조군 사이에 연령, 체중, 성별에서 유의한 차이는 없었다(Table 1).

#### 2. 가와사끼병 대상군의 임상경과

가와사끼병 환자 대상군 74명 중 66명은 고용량 IVGG 1회 요법과 중용량 아스피린 요법에 반응을 보였다. 5명은 진단 시 발열이 소실되어 IVGG 치료를 시행하지 않았으며, 2명은 2차레 고용량 IVGG 요법을 시행한 후 발열이 소실되었고, 1명은 고용량 IVGG 2회 투여 후에도 발열이 계속되어 정주용 메틸 프레드니솔론 단기간 적용 요법(intravenous methyl-prednisolone pulse therapy) 후 발열이 소실되었다.

#### 3. 임상 병기에 따른 염증지표 및 지혈성 표지의 변화

진단 시 백혈구수와 혈소판 수에 있어서 대상군, 발열대조군 및 정상대조군 사이에 유의한 차이는 없었고, ESR은 가와사끼병 대상군은 진단 시 72.17±26.67 mm/h, 정상대조군 16.0±14.5 mm/h, 발열대조군 22.0±7.1 mm/h로 대상군과 대조군 사이에 유의한 차이가 있었다(P<0.05, Table 2).

CRP는 진단 시 9.38±4.26 mg/dL, IVGG 투여 후 6.31±3.57 mg/dL로 감소하고, 2주 후에는 0.14±0.09 mg/dL로 정상화 된 후 4주 후에는 0.10±0.01 mg/dL로 감소하였다. 진단 시 발열대조군은 6.74±4.11 mg/dL로 대상군과 차이가 없었으나, 정상대조군은 0.20±0.12 mg/dL로 대상군과 유의한 차이가 있었다(P<0.05).

지혈성 표지에 있어서 D-dimer는 진단 시 3.27±1.73 µg/mL, IVGG투여 후 2.17±1.22 µg/mL으로 감소하였으며 2주 후에는 0.66±0.46 µg/mL로 정상으로 회복되었고 이후 지속적으로 감소하여 4주 후에는 0.19±0.17 µg/mL이었다. 2주 후 정상적으로 회복되었을 때에 비해 진단 시나 IVGG투여 후 모두 유의한 차이가 있었다(P<0.05). 대조군의 경우 발열 대조군은 0.38±0.35 µg/mL 이었고, 정상대조군은 0.32±0.18 µg/mL로 대조군과 대상군 사이에 유의한 차이를 보였다(P<0.05). 또한, 정상으로 회복된 2주나 4주 후에 비해 IVGG 투여 전, 후 모두 유의한 차이가 있었다

**Table 1.** Demographic Characteristics of Kawasaki Study Group, Febrile and Healthy Control Group

	KD (N=74)	Control		P-value
		Healthy (N=11)	Febrile (N=11)	
Gender (M/F)	42/32	3/8	8/3	
Height (cm)	92.50±13.96	81.13±17.37	89.83±12.51	>0.05
BW(kg)	13.92±4.41	11.02±4.50	12.95±2.33	>0.05
Age (months)	30.55±12.80	21.0±21.53	31.83±18.54	>0.05

Abbreviations : KD, Kawasaki disease; BW, body weight

**Table 2.** Change of the Inflammatory and Hemostatic Markers according to the Clinical Stage in Kawasaki Disease, Healthy and Febrile Control

	KD				Control	
	Before IVGG	After IVGG	2 weeks	4 weeks	Healthy	Febrile
WBC (/μi)	12,787±3,236	8,599±2,767	7,755±1,561	7,685±1,907	8,557±3,258*	11,427±3,791
ESR (mm/h)	72.2±26.7	91.7±22.5	56.4±26.0	12.8±7.7	16.0±14.5*	22.0±7.1 <sup>†</sup>
CRP (mg/dl)	9.38±4.26	6.31±3.57	0.14±0.09	0.10±0.01	0.20±0.12*	6.74±4.11
Platelet (×10 <sup>3</sup> )	376.1±105.8	362.5±128.1	348.4±82.5	303.5±68.9	328.6±104.8	296.8±49.1
D-dimer (μg/mL)	3.27±1.73	2.17±1.22	0.66±0.46	0.19±0.17	0.32±0.18*	0.38±0.35 <sup>†</sup>
FDP (μg/mL)	3.54±1.44	1.78±0.86	1.48±1.19	0.21	0.83±0.53*	1.45±0.92 <sup>†</sup>
AT III (%)	85.3±18.3	88.6±18.2	97.1±16.0	102.9	86.0±31.5	107.1±22.3 <sup>†</sup>

\*P<0.05 between Healthy Control and before IVGG, <sup>†</sup>P<0.05 between Febrile Control and before IVGG  
Abbreviation : KD, Kawasaki disease; FDP, Fibrin degradation product; AT III, Antithrombin III

(P<0.05, Fig. 1).

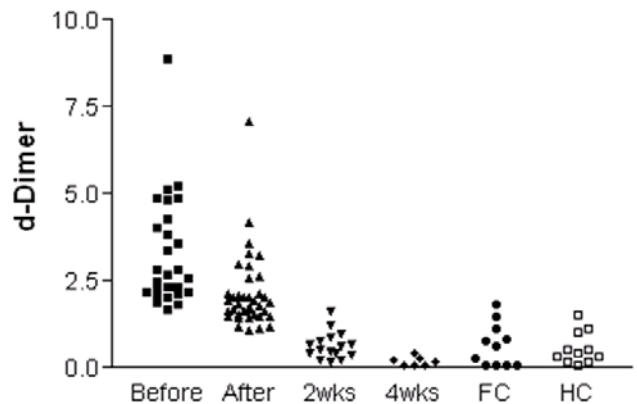
FDP는 진단 시 3.54±1.44 μg/mL, IVGG 투여 후 1.78±0.86 μg/mL으로 감소하였으며 2주 후에는 1.48±1.19 μg/mL로 되었다. 진단 시 FDP는 정상치보다 증가하지는 않았으나 2주 후에 비해 유의한 차이가 있었다(P<0.05). 발열 대조군 1.45±0.92 μg/mL, 정상 대조군 0.83±0.53 μg/mL로 대상군과 대조군 사이에 유의한 차이가 있었다(P<0.05, Fig. 2).

Antithrombin III는 대상군 진단 시 85.3±18.3%이었고, IVGG 투여 후 88.6±18.2%, 2주 후에는 97.1±15.9%로 유의한 차이는 없었다(P>0.05). 발열 대조군은 107.1±22.3%, 정상 대조군 86.0±31.5%로 진단 시 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다(P>0.05). IVGG 투여 전, 후나 2주 후에 antithrombin III에 유의한 차이는 없었다(P>0.05).

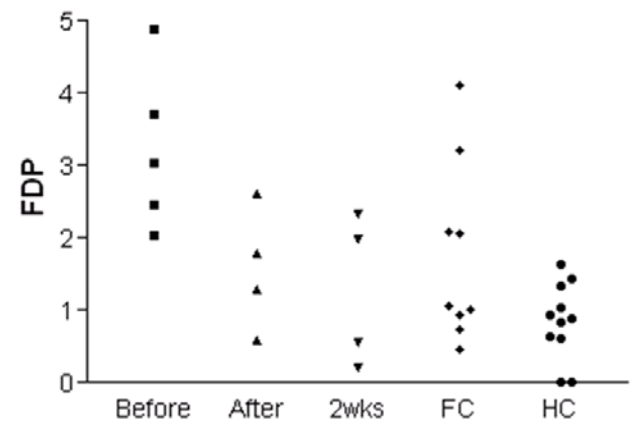
**4. 관상동맥병변과 지혈성 표지와의 관계**

가와사키병 진단 시 10.9%(8/74명)에서 관상동맥병변이 있었고, 관상동맥병변이 없었던 환자 중 새로운 병변이 발생한 경우는 없었다. 8주 후 추적 검사한 결과 3명은 정상 범위로 회복되었으며, 나머지는 진단 시에 비하여 관상동맥 내경 확장은 호전되었으나 정상 범위로 회복되지는 않았다(Table 4). 관상동맥병변 군에서 진단 시까지의 발열기간은 8.00±2.27일이었으며 총 발열 기간은 8.75±2.76일이었고 비관상동맥병변군이 각각 5.38±1.57일과 6.67±2.11일로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였으나(P<0.05), 연령과 CRP에 있어서는 유의한 차이는 없었다(P>0.05, Table 3).

D-dimer는 관상 동맥 병변군 진단 시 2.44±0.67 μg/mL, 비관상동맥병변군 3.58±1.81 μg/mL, FDP는 관상동맥병변군 진단 시 5.38±0.37 μg/mL, 비관상동맥병변군 2.8±0.83 μg/mL로 D-dimer와 FDP에 있어서 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다(P<0.05). Antithrombin III는 관상동맥병변 발생 유무에 있어서 유의한 차이는 없었다(P>0.05).



**Fig. 1.** D-dimer decreases according to the clinical stage of Kawasaki disease and more elevated compare to control group at diagnosis. Abbreviations : Before, Before IVGG treatment; After, After IVGG treatment; 2wks, Follow-up 2 weeks later; 4wks, Follow-up 4 weeks later; FC, Febrile control; HC, Healthy control.



**Fig. 2.** FDP changes according to the clinical stage of Kawasaki disease. Abbreviations : Before, Before IVGG treatment; After, After IVGG treatment; 2wks, Follow-up 2 weeks later; 4wks, Follow-up 4 weeks later; FC, Febrile control; HC, Healthy control.

**Table 3.** Comparison of the Hemostatic Markers in Patient with or without Coronary Artery Lesion before IVGG

	CAL(+) (N=8)	CAL(-) (N=66)
Age (months)	31.7±14.2	30.4±12.7
Fever (days)*	8.75±2.76	6.67±2.11
CRP (mg/dL)*	9.03±4.06	9.42±4.34
D-dimer (μg/mL)*	2.43±0.67	3.39±1.81
FDP (μg/mL)*	5.38±0.37	2.8±0.83
AT III (%)	72.9±22.1	89.37±17.0

\*P<0.05 between CAL(+) and CAL(-)  
Abbreviations : CAL(+), coronary artery lesion positive; CAL(-), coronary artery lesion negative

**Table 4.** Clinical Course of Internal Diameter Change in Coronary Artery Lesion the Group

NO.	Age*/ Sex	Coronary artery	Before IVGG	After IVGG	6-8weeks later	
1	26/M	LMCA (mm)	8.0	5.0	5.4	
		LAD (mm)	3.1	2.5		
		RCA (mm)	4.9	4.0		
2	50/F	LMCA (mm)	3.6	3.8	3.8	
		LAD (mm)		2.1		2.3
		RCA (mm)		1.9		
3	34/M	LMCA (mm)	4.1	3.4	3.4	
		LAD (mm)	2.8	2.3		
		RCA (mm)	3.2	2.7		
4	47/M	LMCA (mm)	3.5	3.4	1.8	
		LAD (mm)		2.5		2.9
		RCA (mm)	2.7	2.6		
5	36/M	LMCA (mm)	3.7	3.1	2.9	
		LAD (mm)		<2.0		
		RCA (mm)	2.6	<2.0		
6	13/M	LMCA (mm)	3.8	3.6	2.9	
		LAD (mm)	3.6	4.8		3.6
		RCA (mm)	4.9	4.5		
7	68/M	LMCA (mm)	4.0		3.5	
		LAD (mm)	2.7			2.5
		RCA (mm)	2.4			
8	16/M	LMCA (mm)	3.4		6	
		LAD (mm)	5.6			
		RCA (mm)				

\*Months  
Abbreviations : LMCA, left main coronary artery; LAD, left anterior descending artery; RCA, right coronary artery

**고 찰**

가와사끼병의 심혈관계 합병증은 급성기에 관상동맥의 확장, 관상동맥류, 혈전, 심근염 등 다양한 형태로 나타나며 특히 관상동맥병변은 장기 추적관찰 시 심근허혈, 심근경색 혹은 내피세포의 기능이상으로 나타나 주의를 요한다<sup>9-12)</sup>.

가와사끼병 급성기의 치료로 고용량 IVGG(2 g/kg/day) 1회와 고용량 아스피린(50-100 mg/kg/day) 요법을 시행하고, 발열이 소실되면 저용량의 아스피린(3-5 mg/kg/day)을 6-8주간 투여하는 것이 표준 치료법으로 시행되고 있다<sup>13, 14)</sup>. 대부분은 초기 치료에 반응을 보이나 약 10%에서 IVGG 재치료를 요하는 경우로 알려져 있으며 이런 환자군은 관상동맥병변 발생률이 높다. 1984년 Furosho 등<sup>15)</sup>에 의해 IVGG 요법이 처음 소개된 이래 관상동맥병변 발생은 IVGG 사용 전 25%에서 IVGG 사용 후 약 5%내외로 급격한 감소를 보였다. 본 연구에서도 가와사끼병 대상군의 약 4%에서 IVGG 재치료가 필요하였고, 관상동맥병변은 급성기에 10.9%, 6-8주 후 회복기 6.7%로 이전의 보고와 차이가 없었다. 관상동맥 병변군에서 진단 시 발병기간과 해열까지의 기간이 유의하게 길었다.

Brendel-Müller 등<sup>16)</sup>은 Henoch-Schönlein 자반증에서, Takao 등<sup>17)</sup>은 가와사끼병에서 D-dimer가 정상치보다 증가하였다고 하였으며, Neil 등<sup>18)</sup>은 가와사끼병에서 항혈전 치료를 해도 혈청 내 factor VIII이나 D-dimer가 증가된 경우 예후가 불량하다고 보고하여 전신성 혈관염의 병인과 임상경과에 혈전발현경향이 관계할 수 있다고 하였다. 그러나 Ten 등<sup>19)</sup>, Lin 등<sup>20)</sup>은 가와사끼병의 급성기에 vWF, FVII, F1+2나 D-dimer가 정상 대조군에 비해 유의한 증가를 보였으나 발열 대조군과는 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 본 연구에서는 가와사끼병 대상군에서 대조군에 비하여 D-dimer와 FDP 수치가 급성기에 증가하였다가 IVGG투여 후 감소를 보이다가 아급성기를 지나면서 정상화되는 경과를 보였고, 발열성 대조군과도 유의한 차이를 보여 가와사끼병이 발열성 질환과는 달리 급성기에 혈액응고 이상을 초래할 수 있음을 나타내었다.

Lin 등<sup>20)</sup>은 가와사끼병의 급성기에 vWF, FVII, F1+2나 D-dimer 등이 증가되나 관상동맥병변의 발생과는 관계가 없어서 응고성 증가의 혈액지표가 관상동맥 병변 발생의 예측인자로서 유용하지 않다고 하였는데, 이는 본 연구와 상반된 결과를 보이는 것으로써 실험 기기의 차이, 혈액 검체 보관, 실험대상의 규모의 차이 등으로 인해 발생하였을 것으로 여겨진다. 본 연구에서는 관상동맥병변이 발생한 군에서 급성기와 아급성기에 모두 D-dimer와 FDP가 증가되어 있어서 응고성 혈액지표와 관상동맥병변과의 관련성을 나타낸다고 할 수 있으나 향후 대규모의 전향적인 연구가 필요하다.

**요 약**

**목적 :** 가와사끼병에서 관상동맥의 병변은 잘 알려진 합병증이며 이는 혈소판의 응고성 증가와 혈관 내피세포의 손상이 연관된 것으로 알려져 있다. 그러나 내피세포의 손상과 혈소판 활성화 혹은 응고성 증가와의 관계, 특히 D-dimer나 FDP같은 지혈성 표지(hemostatic marker)의 병기별 변화와 관상동맥병변 발생정도와의 관계 등에 대한 연구는 드물어 본 연구에서 가와사끼병의 임상

병기에 따른 지혈성 표지(D-dimer, FDP, antithrombin III)의 변화, 관상동맥병변과의 관련성에 대하여 조사하고자 하였다.

**방법** : 2004년 11월부터 2007년 6월까지 충남대학교병원 소아과에 입원하였던 가와사키병 환자 74명을 대상으로 하였고, 대조군 22명은 발열 대조군 11명과 정상대조군 11명으로 나누어 조사하였다. 대상군은 입원 시, IVGG 투여 후, 퇴원 시, 2주, 4- 8주 후에 각각 심장 초음파 및 일반혈액검사, D-dimer, FDP 및 antithrombin III를 포함하는 지혈성 표지에 대한 검사를 시행하였다. 지혈성 표지는 Latex photometric immunoassay를 이용하여 측정하였다.

**결과** : 지혈성 표지에 있어서 D-dimer는 진단 시에 비해 IVGG투여 후 감소하여 2주 후에는 정상으로 회복되었고 이후 지속적으로 감소하였다. 진단 시, IVGG투여 후 모두 유의한 차이가 있었다. 발열 및 정상대조군은 대상군과 유의한 차이가 있었다. FDP는 KD 진단 시와 2주 후 사이에 그리고 발열 및 정상 대조군에 비해 유의한 차이를 보였다. Antithrombin III는 KD 병기에 따라 혹은 대조군 사이에 유의한 차이는 없었다. 관상동맥 병변 유무에 따라 진단 시 D-dimer와 FDP는 유의한 차이를 보였으나, antithrombin III는 유의한 차이가 없었다.

**결론** : 가와사키병의 임상병기에 따라 지혈성 표지는 변화를 보이며 일부 지혈성 표지는 관상동맥병변 발생의 예측인자로 사용될 수 있다.

## References

- 1) Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178-222.
- 2) 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 Kawasaki disease. *Circulation* 2000;101:2935-41.
- 3) Hergesell O, Andrassy K, Nawroth P. Elevated levels of markers of endothelial cell damage and markers of activated coagulation in patients with systemic necrotizing vasculitis. *Thromb Haemost* 1996;75:892-8.
- 4) Burns J, Glode M, Clarke S, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105:206-11.
- 5) 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.
- 6) 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 lesion in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:424-9.
- 7) Miura M, Garcia FL, Crawford SE, Rowley AH. Cell adhesion molecule expression in coronary artery aneurysms in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:931-6.
- 8) Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005;9:185-94.
- 9) Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ, Nash M, Novelli V, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation* 1996;94:2103-6.
- 10) Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K, Sugiyama H, Arakaki Y, Kamiya T, et al. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-6.
- 11) Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in kawasaki disease: clinical analysis in 195 cases. *J Pediatr* 1986;108:923-7.
- 12) Levy DM, Silverman ED, Massicotte MP, McCrindle BW, Yeung RS. Longterm outcomes in patients with giant aneurysms secondary to kawasaki disease. *J Rheumatol* 2005;32:928-34.
- 13) Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
- 14) Williams RV, Tchong WY, Minich LL. Anticoagulation in the acute and long-term management of kawasaki disease. *Progress in Pediatric Cardiology* 2004;19:179-88.
- 15) Furosho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for kawasaki disease. *Lancet* 1984;324:1055-8.
- 16) Brenderl-Müller K, Hahn A, Schneppenheim R, Santer R. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1084-8.
- 17) Imamura T, Yoshihara T, Yokoi K, Nakai N, Ishida H, Kasubuchi Y. Impact of increased D-dimer concentration in Kawasaki disease. *Eu J Pediatr* 2005;164:526-7.
- 18) Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med* 2004;351:1081-8.
- 19) Ten Boekel E, Bartels P. Abnormally short activated partial thromboplastin times are related to elevated plasma levels of TAT, F1+2, D-dimer and FVIII: Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32:137-42.
- 20) Lin MT, Tsao LY, Cheng ML, Chang YJ, Chiu HY, Chen HN, et al. Absence of hypercoagulability in acute kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005;47:126-31.