

가와사키병 급성기 치료의 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

한 지 환

= Abstract =

Update on treatment in acute stage of Kawasaki disease

Ji Whan Han, M.D.

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

Kawasaki disease (KD) was first described by Dr. Tomisaku Kawasaki in his 1975 study, published in Pediatrics. Its pathogenesis is still not clearly understood. Early diagnosis and treatment are very important to preventing concomitant coronary artery complications. Most KD patients respond well to the standard treatment of aspirin and intravenous immunoglobulin; however, some of them are refractory to the standard treatment, and so adjuvant therapies with corticosteroids and anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) antibody are necessary. In this article, the author reviews and summarizes the most recent literature on the treatment of refractory KD. (*Korean J Pediatr* 2008;5:457-461)

Key Words : Refractory Kawasaki disease, Adjuvant therapy

서 론

가와사키병은 가와사키 등¹⁾이 1975년에 Pediatrics에 기고하여 세계적으로 관심을 갖게 되었다. 병인이 명확하지 않아 조기 진단 및 치료만이 심장후유증(관상동맥합병증)을 예방할 수 있다. 대부분 표준(standard) 치료제(아스피린, 정맥용 면역글로불린)에 반응을 잘 하지만 표준 치료에 불응하는 난치성 가와사키병의 경우는 보조(adjuvant) 치료제[스테로이드, 항 Tumor necrosis factor- α (TNF- α) 항체]를 사용하고 있는 실정이다. 따라서 저자는 최근까지 발표된 가와사키병의 급성기 치료 약제에 관한 여러 논문을 정리하여 보았다.

본 론

1. 항혈소판제제

1) 아스피린(aspirin)

아스피린은 acetyl-salicylic acid로서 항염증 및 항혈소판 작용을 나타낸다. 항혈소판 작용 기전²⁾은 platelet cyclo-oxygenase

를 저해하여 arachidonic acid가 강력한 혈소판 작용제(agonist)인 트롬복산[thromboxane (TX)] A₂로의 전환을 차단하는 것이다. 미국심장협회(American Heart Association)³⁾는 급성기 가와사키병의 경우 고 용량(80-100 mg/kg/day)의 아스피린 사용을 권장하고 있는데 그 이유는 아스피린의 흡수와 혈중 농도 유지 때문이다. 그러나 Terai 등⁴⁾은 관상동맥이상의 빈도는 아스피린의 용량보다는 정맥용 면역글로불린의 용량과 관련이 있는 것으로 보고하였다. 따라서 한국과 일본 등에서는 고 용량 아스피린 사용에 따른 부작용(간 독성, 위장관 출혈 등)을 고려하여 중간 용량(30-50 mg/kg/day)을 주로 사용하고 있다. 고 용량(혹은 중간 용량) 아스피린은 발열이 소실될 때(혹은 약 2주간)까지 사용하며, 그 후에는 저 용량(3-5 mg/kg/day)으로 약 6-8주간(혹은 혈소판치의 정상화 시기)까지 사용한다. 만약 관상동맥합병증이 있다면 추적 심장초음파검사에서 정상화가 될 때 까지 지속적으로 사용하는데 거대동맥류(혹은 혈전이나 협착)가 있는 경우에는 평생 동안 사용할 수도 있다.

2) 디피리다몰(dipyridamole)

디피리다몰은 pyrimidopyrimidine 유도체로서 혈관확장과 항혈소판 기능을 나타낸다. 작용 기전⁵⁾은 적혈구와 혈관내막세포에서 adenosine의 섭취를 저해하여 혈 중 adenosine 농도를 증가시켜 adenosine cyclase의 유리를 활성화하고 phosphodiesterase를 저해하여 cyclic adenosine triphosphate (cATP)가 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)와 cyclic guanine monophosphate(cGMP)로 분해하는 것을 방지한다. 증가된 혈소판 내 cAMP와 cGMP는 항응집 효과를 나타낸다. 아스피린과 더불어

Received : 22 March 2008, Accepted : 13 April 2008

Address for correspondence : Ji Whan Han, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea
505 Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul 137-701, Korea

Tel : +82.2-590-1114(beeper; 116), Fax : +82.2-537-4544

E-mail : han59@catholic.ac.kr

관상동맥류가 발생한 가와사끼병 환아에서 병합요법으로 많이 사용하였다. 그러나, 아스피린 단독 요법과 비교하여 효과의 차이가 없다는 성인 대상의 연구 보고^{6,7} 발표 후 지금은 잘 사용하지 않는다.

3) 티클로피딘(ticlopidine)

티클로피딘은 thienopyridines 유도체로서 adenosine diphosphate (ADP)를 통하여 콜라겐과 트롬빈에 의한 혈소판 응집을 저해하는 기능을 나타낸다^{8,9}. O'Brien 등¹⁰은 혈전용해제 치료에 실패한 혈전이 있는 거대관상동맥류에서 이 약제를 아스피린과 함께 투여하여 혈전을 성공적으로 치료한 1례를 보고하였다.

4) 클로피도그렐(clopidogrel)

클로피도그렐은 티클로피딘과 같은 thienopyridines 유도체이고 기능도 동일하다. 작용 기전^{8,9}은 ADP P2Y12 수용체에 비가역적으로 부착하여 adenylyl cyclase의 활성 저해를 방지하며 결국 혈소판 내 cAMP 농도를 유지하여 혈소판 응집을 방해하는 것이다.

2. 정맥용 면역글로불린

정맥용 면역글로불린은 작용을 나타내는 약제로 다양한 질환에서 사용하고 있다. 작용 기전으로는 아직 명확하지는 않지만 Fc 수용체의 기능과 발현 조절, 보체와 싸이토키인의 활성, 항-idiotypic 항체 제공 및 T&B세포의 활성과 분화 조절 등이다. 1983년도 Furusho 등¹¹은 최초로 가와사끼병의 급성기에 고용량 정맥용 면역글로불린(400 mg/kg/일, 5일간)과 아스피린을 사용하여 조절된 비교 임상 연구를 시도하였다. 그 결과 정맥용 면역글로불린 사용 군에서 아스피린 사용 군에 비하여 관상동맥합병증의 발생이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. Newburger 등¹²도 가와사끼병의 급성기에 정맥용 면역글로불린(400 mg/kg/일, 4일간)과 아스피린 투여 후 관상동맥합병증의 발생을 비교하였는데 Furusho 등¹¹과 같은 결과였다. 가와사끼병의 급성기에 정맥용 면역글로불린의 투여 용량에 따른 관상동맥합병증의 발생을 비교한 다른 여러 연구^{13,14}가 있다. 즉, 소 용량(<1 g/kg/일, 1-1.2 g/kg/일)에 비하여 대 용량(2 g/kg/일) 사용 시 관상동맥합병증의 예방에 더 효과적이라는 보고였다. 따라서 관상동맥합병증의 예방을 위해서는 확실한 진단 즉시 가능한 조속하고 용량의 정맥용 면역글로불린을 투여해야만 관상동맥합병증을 예방할 수 있다. 발병 후 10일이 지난 경우에는 두 가지 치료 방침이 있는데, 우선 발열도 없고 혈액 검사에서 급성기 염증 수치도 호전된 경우에는 심장초음파를 실시하여 관상동맥합병증 유무를 관찰해야 한다. 그러나 이미 관상동맥합병증이 생긴 경우는 정맥용 면역글로불린의 투여로 호전될 수 없다¹⁵. 다음으로 발열이 지속되고 급성기 염증 수치가 증가하며 지속적인 관상동맥병변의 진행을 관찰할 수 있는 경우에는 투여 시기가 지난 경우라도 정맥용 면역글로불린의 사용을 적극 권장한다는 보고¹⁶가 있다. 가와사끼병 환아의 10-20%에서는 첫 번째 정맥용 면역글로불린 투여 후 반응이 없거나 일시 해열이 되었다가 다시 재 발열

이 나타난다¹⁷⁻¹⁹. 이 경우 우선 다른 감염의 가능성을 배제하여야 하고 배제 후 치료에 실패한 가와사끼병으로 진단 시 정맥용 면역글로불린을 재 투여하면 대부분 해열과 임상 증상의 호전을 관찰할 수 있다²⁰. 그리고 정맥용 면역글로불린을 두 번째 투여할 때의 용량은 1 g/kg/일 보다 2 g/kg/일이 더 효과적이라는 보고²¹가 있다.

3. 정맥용 면역글로불린 치료 실패 시 투여하는 부가적 치료제

1) 코르티코스테로이드

코르티코스테로이드는 강력한 항염 작용과 면역억제 작용을 나타내는 약제로 다양한 질환에서 사용하고 있다. 1979년 Kato 등²²은 코르티코스테로이드(프레드니솔론)로 치료받은 가와사끼병 환아에서 관상동맥류가 발생하였다고 보고 하였다. 이 보고에서는 발병 후 아급성기가 지나서 소량의 코르티코스테로이드를 사용하였기 때문에 관상동맥 내막염의 진행을 저지하지 못하여 결국 관상동맥류의 발생을 초래한 것으로 추정할 수 있다. 따라서 아직도 표준 치료에는 포함되지 않지만 급성기 초기에 사용을 시도하려는 많은 임상 연구 보고가 있다. Wright 등²³과 Sundel 등²⁴ 및 Newburger 등^{25,26}은 가와사끼병의 급성기에 정맥용 면역글로불린과 코르티코스테로이드의 병합 투여가 좋은 결과를 나타냈다는 보고를 하였다. 특히 2004년도에는 미국심장협회²⁷가 두 번 이상의 정맥용 면역글로불린 투여에 반응이 없는 가와사끼병 환아에게 코르티코스테로이드의 사용을 권고하였다. 정맥용 면역글로불린 치료에 반응하지 않은 난치성 가와사끼병에서는 30 mg/kg을 정주한다.

2) pentoxiphylline (PTX)

Pentoxiphylline은 TNF- α mRNA를 감소시키고 cAMP를 증가시켜 혈소판 응집과 혈전 형성을 감소시키는 약제이다. Furukawa 등²⁸은 급성기 가와사끼병에서 아스피린과 함께 정맥용 면역글로불린(200 mg/kg/일, 5일간)을 투여한 군과 아스피린, 정맥용 면역글로불린(200 mg/kg/일, 5일간) 및 PTX를 병합 투여한 군을 비교하였다. 정맥용 면역글로불린과 PTX를 병합 투여한 군에서는 부작용 없이 관상동맥합병증의 현저한 예방 효과를 나타냈다. 그러나 보고된 레가 너무 적고 대조군이 있는 조절된 임상 연구가 없어 난치성 가와사끼병의 일차 약제로 사용하기 위해서는 다 기관 임상 연구가 필요하다.

3) cyclophosphamide

Cyclophosphamide는 면역억제제로서 Wallace 등²⁹이 스테로이드 치료에 부가적으로 투여하여 관상동맥합병증을 예방하였다고 보고하였지만 사용한 레가 너무 적고 대조군이 있는 조절된 임상 연구가 없어 난치성 가와사끼병의 일차 약제로 사용하기 위해서는 다 기관 임상 연구가 필요하다.

4) methotrexate

Methotrexate(MTX)는 초기에는 항암제로 사용 하였지만 근래에는 류마티스 관절염을 비롯한 많은 질환에서 사용하고 있다.

이 등³⁰⁾에 의하면 저 용량 MTX의 작용 기전은 아직 모르지만 dihydrofolate reductase (DHFR) 저해제, 엽산-의존 효소의 저해제, 면역억제제 및 항염제로 추정하고 있다. 그러나 보고된 레가 너무 적고 아직 대조군이 있는 조절된 임상 연구가 없어서 난치성 가와사끼병의 일차 약제로 사용하기 위해서는 다 기관 임상 연구 등이 필요하다.

5) elastase Inhibitor (ulcinastatin)

일본에서 개발한 neutrophil-elastase 저해제로서 사람 소변에서 분리 정제하였으며 스티븐스-존슨 증후군이나 난치성 가와사끼병에서 사용한 보고³¹⁾가 있다. Zaitu 등³²⁾에 의하여 보고된 이 약제의 작용 기전은 아스피린과 병합 투여 시 트롬복산 A₂와 프로스타글란딘의 합성에 중요한 효소인 arachidonate-prostaglandin H₂ synthetase(PHS)를 비활성화시켜 염증의 진행을 방지하고 혈소판 응집도 저해한다는 것이다. 그러나 치료 효과를 입증하기 위해서는 대조군을 포함하는 조절된 임상 연구가 필요하다

6) cyclosporinamide

Cyclosporinamide는 강력한 면역억제제로서 효과적인 세포독성 항암제이다. 네 번의 정맥용 면역글로불린과 세 번의 스테로이드 치료에 실패한 고도의 난치성 환자에서 사용된 레³³⁾가 있는데 스테로이드와 함께 cyclosporin A를 투여하여 해열은 되었으나 관상동맥류의 발생은 예방하지 못하였다. 이 약제는 명확한 부작용이 있고 매우 제한된 환자에서만 효과를 보고하여 대조군이 있는 조절된 임상 연구를 시도하지 않고 치료 효과를 논하기는 어렵다.

5. 항 TNF- α 항체(etanercept, infliximab)

항 TNF- α 항체는 원래 크론병과 류마티스 질환에 사용하고 있는 치료제이다. 여러 가지 염증 관련 사이토카인 중 TNF- α 의 혈 중 농도는 가와사끼병의 급성기와 아급성기에 최고치를 나타낸다. Matsubara 등³⁵⁾은 특히 관상동맥류가 발생한 환자에서는 관상동맥협착증이 없는 환자에 비하여 유의하게 증가되어 있다고 보고하였다. Leung 등³⁶⁾은 급성기에 증가된 혈 중 TNF- α 를 비롯한 여러 사이토카인이 내막세포에 새로운 항원의 발현을 유발하고, 다클론성 활성화에 이어서 세포 독성 항체에 민감하도록 만들어 결국 관상동맥 내막 벽을 약화시키고 관상동맥류 형성을 촉진한다고 보고하였다. Lin 등³⁷⁾은 급성기 가와사끼병 환자에서 interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) 그리고 TNF- α 의 혈 중 농도를 연속적(1주 간격)으로 측정하였다. 다른 사이토카인의 농도가 발병 후 1주일에 최고 농도에 도달하는 반면에 TNF- α 의 혈 중 농도는 발병 2주에 최고치를 나타내어 관상동맥협착증의 발생에 가장 큰 영향을 줄 것이라고 추정하였다. 항 TNF- α 항체는 최근에 관상동맥류와 관상동맥 내 혈전이 생긴 가와사끼병 환자에서 사용 예가 증가하고 있는 약제이다. 작용 기전은 아직 모르지만 빠르고 순조롭게 동맥을 재형성한다고 추정하고 있다. 1998년 Etheridge 등³⁸⁾이 관상동맥류와 관상동맥 내 혈전

이 생긴 4개월된 불완전형 가와사끼병 환자에서 TNF- α 항체(abciximab) 사용 후 얻은 긍정적인 효과를 세계 최초로 보고하였고, Weiss 등³⁹⁾은 표준 치료와 스테로이드에 반응하지 않는 난치성 가와사끼병 환자에서 항 TNF- α 항체(Infliximab)가 이미 생성된 관상동맥류의 진행을 효과적으로 차단할 수 있는 보조 치료제(류마티스 관절염 프로토콜에 따른 용량 및 투여 방법 사용)로 사용할 수 있다고 보고하였다. 그리고 난치성 가와사끼병 환자에 대한 문서화된 치료 방침이 없는 지금 미국심장협회에서는 염증성 사이토카인에 대응하는 생물학적 약제의 항 후 역할을 제시하였다. 항 TNF- α 항체는 두 가지가 있는데 먼저 Etanercept (Enbrel, ImmunexCorp., Seattle, Wash)는 가용성 TNF 수용체 II의 이합체(dimer)인데 이는 p75 수용체의 세포의 영역이 인간 면역글로불린 G1의 항상 구역에 융합된 것이다. 다른 하나인 Infliximab (Remicade, Centocor, Malvern, Pa)은 키메라 인간-쥐 단클론성 항체 분절(chimeric human-murine IgG1 monoclonal antibody fragment)로서 인간 TNF- α -1에 특이하게 부착한다. 이 약제는 정맥으로 투여하고 TNF- α 로 중개되는 염증에 의한 광범위한 면역 질환^{40, 41)}에 효과적이다. Burns 등⁴²⁾은 2003년에 표준 치료 또는 표준 치료 및 스테로이드에 반응하지 않는 가와사끼병 환자 7명에서 항 TNF- α 항체(Infliximab)를 투여하고 분석한 연구를 발표한 이후 2006년에는 다 기관 연구를 발표하였다. 처음 연구에서는 7명 모두 항 TNF- α 항체 투여 전에 관상동맥류가 관찰되었고 단 1회의 항 TNF- α 항체 투여로 부작용 없이 해열되었다. 이 연구에 의하면 5세 미만의 환자에서 이 약제의 약효학, 약물동태학 및 안정성은 아직 확립이 되어 있지 않다. 이 약제의 부작용은 성인의 경우 두통, 오심, 상기도 감염 등이 있고 주입(infusion) 반응은 홍조와 호흡곤란에서 아나필락시스까지 나타날 수 있다⁴³⁾. 어른의 경우 만성적인 투여로 인한 항 TNF- α 항체에 대한 항체 생성이 그 원인이라고 추정하고 있다^{44, 45)}. 성인과 사춘기 연령에서 첫 주입 시 부작용은 없었지만 만성적인 주입으로 약 4-13% 가량 앞서 언급한 부작용이 생길 수 있다는 보고⁴⁶⁾가 있다. 그러나, 영아와 소아에서는 부작용에 대한 보고 자료가 없다. 그 외 다른 합병증은 면역 억제와 연관이 되어 있는데, 잠복 결핵의 재활성화, 진균증, 세균성 패혈증의 위험 증가, 림프종의 위험 증가, 면역글로불린 M 및 A 항핵항체의 발생 등이 보고된 바 있다⁴⁷⁻⁵¹⁾. 그러나, 이런 위중한 부작용은 소아 환자에서는 보고된 바가 거의 없으며 치료 중에 발생한 결핵은 한 레에서 보고⁵²⁾가 있다. 소아에서의 부작용(주입 또는 알레르기)은 3-5%이고 자가 항체는 9%에서 나타나며 위중한 감염은 매우 드물다⁵³⁾. 그러나, 이 연구에서는 투여 후 부작용은 없었다. 또한, 난치성 가와사끼병의 염증 치료를 위한 적정 사용량도 아직 정해져 있지 않지만 소아 류마티스 관절염 환자와 크론병에서 안전하고 효과적이라는 보고^{54, 55)}를 근거로 동량(5 mg/kg/일)의 약제를 사용 하였다. 혈소판 표면에 있는 glycoprotein IIb/IIIa 수용체에 부착하여 혈소판 응집을 방지하여 관상동맥 내 혈전을 치료한다. 이 약제의 다른 약물학적 특성은 첫째, vitronectin 수용

체에 부착하여 혈관 평활근 세포의 유착을 저해하고 둘째, Mac-1 수용체에 부착하여 순환 단핵세포가 혈관 손상 부위로 모이는 것을 방해하는 것으로 추정하고 있다. 또한 Foster 등⁵⁶⁾은 이 약제가 평활근 세포의 유주(migration)를 저해하고 세포사멸(apoptosis)을 촉진할 수 있다고 제시하였다. 따라서 Etheridge 등³⁸⁾은 이미 기술한 약물학적 특성이 효과적이라면 가와사키병과 연관된 혈관 내피 이상을 치료할 수 있는 유용한 약제라고 하였다. 향후 국내에서도 정기적인 전국적 조사가 지속되어 충분한 통계학적인 유의성이 확립된다면 난치성 가와사키병을 위한 안전하고 효과적인 치료제로 사용할 것으로 사료된다.

결론

가와사키병은 아직 발병인자를 모르고 특별한 검사방법이 없어 임상소견으로만 진단할 수 있다. 따라서 조기 진단 및 치료가 관상동맥협착증을 예방할 수 있는 중요한 후천성 심장질환이다. 그러나 표준 치료에 반응하지 않는 난치성 가와사키병에 대한 정립된 치료 방침이 없는 지금 전 세계적으로 수많은 치료 방법을 시도하고 있다. 결론적으로 새로운 치료 약제를 이용한 다기관 임상 연구만이 난치성 가와사키병에 대한 안전하고 효과적인 치료 방침의 확립을 이룰 수 있다고 사료된다.

References

- 1) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
- 2) Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155-64.
- 3) Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P et al. Guidelines for long term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:916-22.
- 4) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
- 5) Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155-64.
- 6) FitzGerald GA. Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987;316:1247-57.
- 7) Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Harker LA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998;114(5 Suppl):470S-88S.
- 8) Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-72.
- 9) Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004;80:155-64.
- 10) O'Brien M, Parness IA, Neufeld EJ, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Ticlopidine plus aspirin for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E64.
- 11) Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1983;2:1359.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93.
- 15) Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Rev* 1996;17:153-62.
- 16) Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponnetto S. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol* 1991;68:796-7.
- 17) Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:694-9.
- 18) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E78.
- 19) Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:145-8.
- 20) Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;123:657-9.
- 21) Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
- 22) Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
- 23) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
- 24) Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-6.
- 25) Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999;135:411-3.
- 26) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association.

- Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
- 27) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL et al. Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.
 - 28) Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1994;153:663-7.
 - 29) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E78.
 - 30) Lee MS, An SY, Jang GC, Kim DS. A case of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease treated with methotrexate. *Yonsei Med J* 2002;43:527-32.
 - 31) Inamo Y, Okubo T, Wada M, Fuchigami S, Hashimoto K, Fuchigami T, et al. Intravenous ulinastatin therapy for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pediatric patients. Three case reports. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:89-94.
 - 32) Zaitsum M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I et al. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000;181:1101-9.
 - 33) Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:635-37.
 - 35) Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:29-36.
 - 36) Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E, Burns JC, Newburger JW, Pober JS. Endothelial activation in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1989;102:131-8.
 - 37) 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.
 - 38) Etheridge SP, Tani LY, Minich LL, Revenaugh JR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade therapy for large coronary aneurysms and thrombi in Kawasaki disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:264-8.
 - 39) Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004;31:808-10.
 - 40) Lahdenne P, Vhsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-7.
 - 41) Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-8.
 - 42) Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, W Ehrley JD et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;146:662-7.
 - 43) Riegiert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, Hubmayr RD, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:186-91.
 - 44) Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
 - 45) Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3469-77.
 - 46) Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:75-84.
 - 47) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2002;346:623-6.
 - 48) Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, Wise RP, Brown SL, Udall JN Jr, Braun MM. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565-70.
 - 49) Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003;42:617-21.
 - 50) Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
 - 51) De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015-23.
 - 52) Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW, Fiselier TJ, Nikkels PG, Kuis W et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004;43:527-9.
 - 53) Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-94.
 - 54) Lahdenne P, Vhsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-7.
 - 55) Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-8.
 - 56) Foster RH, Wiseman LR. Abciximab. An updated review of its use in ischaemic heart disease. *Drugs* 1998;56:629-65.