Korean Journal of Pediatrics Vol. 53, No. 4, 2010
DOI : 10.3345/kjp.2010.53.4.519
■ Original article : Clinical study ■

불완전 가와사끼병에서 NT-proBNP의 진단적 역할

경북대학교 의학전문대학 소아과학교실, 계명대학교 의과대학 소아과학교실*

이동원 · 김여향* · 현명철 · 권태찬* · 이상범

= Abstract =

NT-proBNP as a useful tool in diagnosing incomplete Kawasaki disease

Dong Won Lee, M.D., Yeo Hyang Kim, M.D.*, Myung Chul Hyun, M.D.
Tae Chan Kwon, M.D.* and Sang Bum Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea
Departments of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Purpose : To determine the efficacy of the N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) as a useful diagnostic method in children with incomplete Kawasaki disease (KD).
Methods : Ninety-six patients who were diagnosed as having KD between January 2008 and June 2009 were enrolled in the study. American Heart Association recommendations for diagnosis were used, and patients were divided into the complete KD and incomplete KD groups. Blood tests including NT-proBNP were performed on admission day. Nineteen patients who had other febrile diseases other than KD were enrolled as control.
Results : Thirty-three patients (34%) had incomplete KD. Change in the lips and oral cavity and conjunctivitis were the most common clinical features, but their frequency was lower than complete KD (76% vs 98%, 76% vs 90%). Patients with incomplete KD exhibited significantly higher NT-proBNP level than that of control (1,407.7±1633.5 pg/mL vs 126.2±135.5 pg/mL, $P<0.001$). An NT-proBNP cutoff value of 158 pg/mL provided a sensitivity of 81% and a specificity of 74% for diagnosis of incomplete KD.
Conclusion : NT-proBNP assay can be clinically useful for the diagnosis of incomplete KD, if the patient has persistent fever, change in the lips and oral cavity, and conjunctivitis, and if the patient with those symptoms is suspected to have incomplete KD. (Korean J Pediatr 2010;53:519-524)

Key Words : Kawasaki disease, NT-proBNP

서 론

불완전 가와사끼병은 전체 가와사끼병 환자의 약 10-20% 정도를 차지하는데[1, 2] 고전적인 진단 기준을 만족하지 않아 진단하기가 쉽지 않다. 특히 확진을 위한 진단 방법 없이 임상 증상에 의해서 진단되므로 치료가 늦어져 관상동맥의 병변을 포함한 심혈관계 합병증의 위험성이 높다[3, 4]. 따라서 5일 이상 지속적인 발열이 있고 3개 이하의 진단 기준을 만족하는 경우라면 불완전 가와사끼병을 염두에 두고 C 반응성 단백(C-reactive protein), 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate)와 같은 혈액 검사 소견과 임상 양상을 지속적으로 관찰하는 것이 필요하다[4].

뇌 나트륨 이뇨 펩티드(B-type natriuretic peptide, BNP)와 뇌 나트륨 이뇨 펩티드의 N-terminal fragment (N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)는 체액과 압력 과부하의 반응으로 심실에서 생성되고 분비되는 심장 호르몬으로 이뇨 작용, 나트륨 이뇨 작용, 혈관 확장과 평활근 이완 작용을 한다[5]. 특히 NT-proBNP는 측정범위가 높고, 화학적으로 안정적이며, 반감기가 3배 이상 길어 심실 기능 이상을 진단할 때 유용하다[6]. 성인에서 심부전 및 심근 경색과 관련된 심실 기능 부전을 진단하는 방법으로 사용되고 있고[7, 8], 소아에서도 심부전, 심근증, 선천성 심장병, 폐동맥 고혈압의 진단에 사용되고 있다[9-12]. 그리고 급성 열성 질환에 비해 가와사끼병에서 C 반응성 단백, 적혈구 침강 속도와 더불어 NT-proBNP도 의미있게 증가하여 다른 질환과의 감별진단에 도움이 된다[13-15].

Received : 25 January 2010, Revised : 18 February 2010
Accepted : 2 March 2010
Address for correspondence : Yeo Hyang Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine,
197 Dongsan-ding, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel : +82.53-250-7524, Fax : +82.53-250-7783
E-mail : kimyhped@hanmail.net
This work was supported by the Korea Research Foundation Grant funded by the Korean Government (KRF-2008-331-E00156)

이번 연구에서는 지속적인 발열과 2-3개의 가와사끼병 진단 기준을 만족하는 환자군에서 불완전 가와사끼병을 감별하는데 있어 NT-proBNP가 가지는 진단적 의미를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2008년 1월부터 2009년 6월까지 경북대학교병원과 계명대학교 동산의료원에서 가와사끼병으로 진단 및 치료 받은 환자 96명을 대상으로 하였다. 가와사끼병 진단은 2004년 미국 심장 협회(American Heart Association)에서 발표한 기준[4)]에 따랐는데, 입원 당일을 포함하여 5일 이상의 발열과 5가지 임상 증상 중 4가지 이상을 만족하는 경우를 전형적인 가와사끼병으로 진단하고 완전군(complete Kawasaki disease group)으로 분류하였다. 진단 기준을 만족하지 못하나 임상적으로 가와사끼병이 의심되는 경우, 즉 5일 이상의 발열과 함께 전형적인 진단 기준 중 3가지 이하를 만족하고, 열과 발진을 동반할 수 있는 다른 유사 질환들이 배제된 경우를 불완전군(incomplete Kawasaki disease group)으로 분류하였다[4, 15, 16)]. 전체 대상 환자 가운데 완전군은 63명, 불완전군은 33명 이었다. 대조군은 지속되는 열과 함께 3개 미만의 진단 기준을 만족하였지만 임상 경과와 여러 검사들을 통해 다른 질환으로 진단된 19명을 대상으로 하였고, 전염성 단핵구증 1례, 단순 바이러스 감염 16례, 폐렴2례가 포함되었다.

2. NT-proBNP 측정

대상이 된 모든 환자에서 입원당일 정맥혈 채취를 통해 백혈구 수, 호중구 분획, 적혈구 용적율, 혈소판, 적혈구 침강 속도, C반응성 단백, 간기능 검사 및 NT-proBNP를 측정하였다. NT-proBNP는 Modular analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)을 사용하여 전기화학발광면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)으로 측정하였다.

Table 1. Patient Characteristics

	cKD (n=63)	iKD (n=33)	Control (n=19)
Sex (M/F)	38/25	15/18	11/8
Age (mo, range)	32 (12-50)	24 (11-46)*	52 (25-73)
Days of fever	5 (4-6)	5 (4-6.5)	5 (3-7)
No. of infants	16 (25%)	9 (27%)	2 (15%)

*$P<0.05$ versus control
Abbreviations : n, number of patients; M, male; F, female; mo, month; cKD, complete Kawasaki disease; iKD, incomplete Kawasaki disease

3. 통계 분석

그룹간의 비교는 SPSS (version 14.0, Chicago, IL, USA)을 이용하여 Mann-Whitney U-test와 Student T -test로 하였다. ROC curve를 이용하여 적혈구 침강 속도, C 반응성 단백, NT-proBNP의 진단기준(cutoff value)을 구했다. 모든 통계 수치는 $P<0.05$일 때 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 보았다.

결 과

1. 군간의 임상 소견 비교

대상 환자군 나이의 중간값은 완전군 32개월(3-166개월), 불완전군 24개월(3-96개월), 대조군 52개월(8-182개월)이었다. 환자군의 나이는 불완전군과 대조군 간에 유의한 차이가 있었지만($P=0.011$), 완전군과 대조군, 완전군과 불완전군 간에는 차이가 없었다($P=0.059$, $P=0.285$). 각 군에서 성별, 12개월 이하의 영아의 수, 열이 있었던 기간에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

완전군에서는 구강 점막의 변화(98%, 62/63), 안검 충혈(90%, 57/63), 발진(87%, 55/63), 사지말단의 변화(84%, 53/63), 림프절의 비대(75%, 47/63) 순으로 임상 소견이 많이 나타났다. 불완전군에서는 구강 점막의 변화와 안검 충혈이 각각 76% (25/33)로 가장 많았고 완전군과 유사한 순서를 보였지만 전체적인 임상 소견의 발생 빈도는 적었다. 가와사끼병의 진단 기준에 포함되지는 않지만 BCG부위의 홍반은 완전군 43% (27/63), 불완전군 24% (8/33)에서 보였고, 대조군에서는 나타나지 않았다(Fig. 1).

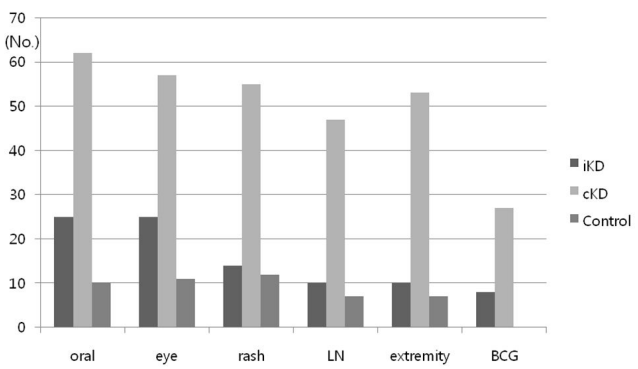

Fig. 1. Number of clinical manifestations in Kawasaki disease (KD) patients and controls. In KD, oral mucosal change and nonpurulent conjunctival injection occurred most frequently, followed by rash and extremities change. cKD, complete, Kawasaki disease; iKD, incomplete Kawasaki disease; No, number of patients; oral, oral mucosal change; eye, non-purulent conjunctival injection; LN, lymph node; extremity, extremities change; BCG, BCG site injection.

2. 군간의 혈액 검사 소견 비교

백혈구수, 혈소판수, 적혈구 침강 속도, C 반응성 단백은 완전군과 불완전군이 대조군에 비해 의미있게 높았으나(P<0.01, Table 2), 완전군과 불완전군 간의 차이는 없었다. NT-proBNP는 불완전군에서 가장 높았고 완전군과 대조군에 비해 의미있는 차이를 보였다(P=0.020, Table 2, Fig. 2).

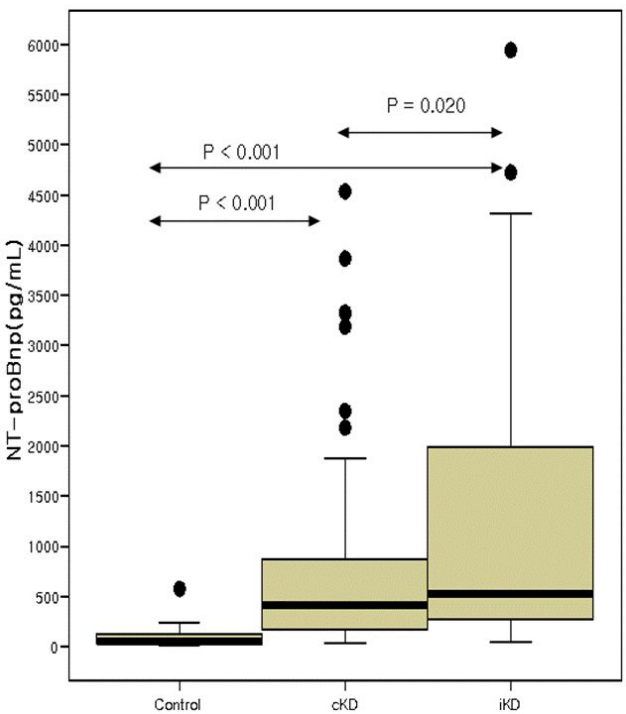

Fig. 2. Comparative levels of NT-proBNP among cases with complete Kawasaki disease (cKD), incomplete Kawasaki disease (iKD), and controls. NT-proBNP concentrations: cKD 775.7±991.6 pg/mL, iKD 1,407.7±1,633.5 pg/mL, control 126.2±135.5 pg/mL. Box represents interquartile range with median bar, T-bars represent the 5th-95th percentile interval.

3. ROC curve를 이용한 불완전 가와사끼병 진단 기준

불완전 가와사끼병 진단에 있어 NT-proBNP 158 pg/mL를 cutoff value로 정할 때 ROC curve 아래의 면적은 0.874(95% 신뢰구간, 0.781-0.967)이고, odds ratio 11.7, 민감도 81%, 특이도 74%, 양성 예측도 83%, 음성 예측도 70%였으며, 진단 정확도는 78%였다(Fig. 3). C 반응성 단백 3 mg/L[4]는 ROC curve 아래의 면적이 0.796 (95% 신뢰구간, 0.678-0.914), odds ratio 6.9, 민감도 74%, 특이도 68%, 양성 예측도 81%, 음성 예측도 62%, 진단 정확도 73%를 보였고, 적혈구 침강 속도 40 mm/hr[4]은 ROC curve 아래의 면적이 0.815 (95% 신뢰

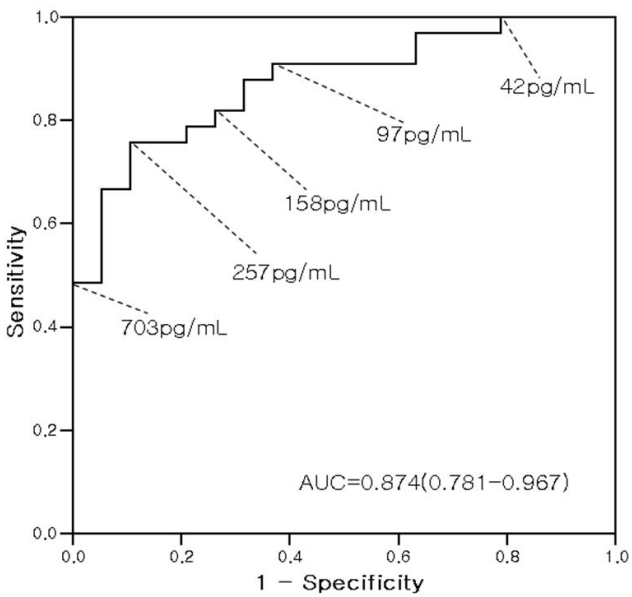

Fig. 3. ROC curve for the cutoff value of NT-proBNP in incomplete Kawasaki disease. An NT-proBNP cutoff value of 158 mg/mL provided a sensitivity of 81% and a specificity of 74%, with an area under the curve (AUC) of 0.874.

Table 2. Comparison of Biological Markers in Each Group

	cKD	iKD	Control
NT-proBNP (pg/mL)*	775.7±991.6*	1407.7±1633.5*, †	126.2±135.5
WBC (10^9/L)	12.6±4.6*	13.2±5.7*	7.5±3.7
Neutrophils (%)	67.4±15.6	61.7±16.0	52.1±19.0
Hematocrit (%)	33.0±3.1	31.3±3.1	33.6±2.1
Platelet (10^9/L)	380.4±155.1*	422.5±155.3*	245.2±87.7
ESR (mm/h)	50.4±23.9*	48.2±19.9*	26.5±13.2
CRP (mg/dL)	7.0±5.3*	8.4±6.5*	2.4±2.4
AST (IU/L)	62.9±82.1	56.2±58.2	55.1±39.6
ALT (IU/L)	66.1±90.1	95.2±142.4	63.3±108.9

Data presented as means±SD (standard deviation)
*P<0.01 versus control
†P<0.05 versus cKD
Abbreviations : cKD, complete Kawasaki disease; iKD, incomplete Kawasaki disease

구간, 0.696-0.933), odds ratio 12.3, 민감도 70%, 특이도 84%, 양성 예측도 88%, 음성 예측도 62%, 진단 정확도 75%를 나타내었다. NT-proBNP가 C 반응성 단백에 비해 민감도, 특이도 모두 높았지만, 적혈구 침강 속도에 비해 특이도는 낮았다.

고 찰

가와사끼병은 관상동맥뿐 아니라 심장의 전 층을 침범하는 소아 후천성 심장병의 가장 흔한 원인이다[4]. 가와사끼병은 현재까지 병의 원인이 밝혀지지 않았고, 확진 검사 없이 임상소견에 근거하여 진단을 내리게 되며, 적혈구 침강 속도와 C반응성 단백 같은 혈액 검사가 도움이 되었다. 그러나 5일 이상의 열을 제외한 진단기준의 임상 증상이 비특이적이므로 진단 시 반드시 다른 질환을 배제하여야 한다.

최근에는 임상 소견이 고전적 진단 기준을 만족하지 않는 불완전 가와사끼병이 증가하고 있는데, Fukushinge 등[1]은 10%, Joffe 등[2]은 20%, Heo 등[16]은 16.8%, Yu 등[17]은 41.6%로 보고 하였고, 전형적인 가와사끼병에 비해 1세 미만의 영아에서 호발하는 경향을 보여 25-50%가 1세 미만의 불완전 가와사끼병 환자였다[2, 16]. 불완전 가와사끼병의 임상 증상은 Fukushinge 등[1]의 보고에서는 구강 점막의 변화가 가장 많았으며, 경부 림프절 종대와 부정형 발진이 적었다고 하였고, Heo 등[16]은 구강점막의 변화, 안검충혈, 부정형 발진의 순서로 발생 빈도가 높다고 하였다. 이번 연구에서는 대상 환자의 34%가 불완전 가와사끼병 환자였고 27.4%의 환자가 1세 미만 이었으며, 임상 증상은 구강점막과 안검충혈이 가장 많은 빈도를 차지하여 기존의 연구들과 같은 결과를 보였다. 미국 심장 협회에서는 불완전 가와사끼병 진단을 위해 임상 양상과 함께 혈액 검사 소견을 이용하는 알고리즘을 발표하였다[4]. 알고리즘에서는 5일 이상의 고열과 2개 내지 3개의 가와사끼병 진단 기준을 만족하는 경우, 혈액 검사를 시행하고 C 반응성 단백 3 mg/dL, 적혈구 침강 속도 40 mm/hr를 기준으로 심초음파 시행 여부와 면역 글로블린 치료 여부를 결정하도록 하였다. 이번 연구에서 대상이 된 불완전 가와사끼병 환자들에서 이 알고리즘을 적용해 보았을 때 C 반응성 단백 ≥3 mg/dL은 민감도 74%, 특이도 68%였으며, 적혈구 침강 속도 ≥ 40 mm/hr는 민감도 70%, 특이도 84%였다.

최근 연구들에서는 가와사끼병에서 급성기에 BNP와 NT-proBNP를 측정했을 때 단순 열성 질환 환자와 비교하여 유의하게 높고, 회복기에는 급성기에 비해 의미있게 감소됨을 보고하고 있다[13-15]. BNP는 수축기 및 이완기 심실 부전, 급성 관동맥 증후군, 심장판막질환, 급성 만성 우심실 부전, 전신성 고혈압과 폐동맥 고혈압에 의한 좌심실, 우심실 비대 등 다양한 형태의 심장질환에서 분비가 증가하는 호르몬으로 심방과 심실의 심근세포에서 분비되며 심장 섬유아세포에서도 분비된다[6]. BNP의 전구물질인 proBNP는 108개의 아미노산으로 이루어져있으며, 분해되어 32개 아미노산으로 구성된 활성 단백질인 BNP와 76개 아미노산으로 구성된 비활성 단백질인 NT-proBNP가 생성되며 BNP, NT-proBNP, proBNP는 모두 혈장에 존재하고 있다. NT-proBNP는 BNP에 비해 반감기가 더 길고(60-120분 vs 21분), 화학적으로 더 안정하고, 농도가 20배 이상 많아 임상적으로 더 유용하다[5, 6]. 성인을 대상으로 한 여러 연구들에서BNP의 심부전 진단, 치료, 예후 예측에 있어서 중요성을 언급하였고[18, 19], 급성 심근경색 환자에서는 경색 부위의 크기에 비례하여 증가하였으며[20], 심근경색 이후 환자에서는 좌심실 수축부전과 수축률을 반영하였다[8]. NT-proBNP의 경우도 만성 심부전 환자의 사망과 입원 및 관동맥 증후군 환자의 4년 사망률 예측에 중요한 인자였고, BNP와 NT-proBNP는 서로 비례 관계에 있었다[21-23]. 소아의 경우도 BNP와 NT-proBNP가 서로 상관 관계가 있고[12], 심부전이나 심실 중격 결손 환자에서 체혈류량과 폐혈류량의 비율, 폐혈관저항과 체혈관저항의 비율, 중심 폐동맥압과 연관이 있었으며, 폐동맥 고혈압에 의한 이차성 우심부전, 폰탄 수술 후의 심실 기능 이상, 확장성 심근증 소아에서 급사와 입원, 이식에 관계되었다[11, 12, 24-26].

가와사끼병에서 BNP의 증가는 두 가지의 기전으로 설명할 수 있는데, 첫째는 국소적 심근 염증과 허혈이 BNP 분비를 증가시킨다는 것, 둘째는 가와사끼병에서 초기에 증가하는 사이토카인 중 TNF-α, IL-1β가 BNP 분비를 촉진시킨다는 것이다[13].

이번 연구에서도 기존의 연구들과 같이 가와사끼병 환자군에서 대조군에 비해 NT-proBNP가 의미있게 높았고, 불완전 가와사끼병 환자군에서 완전 가와사끼병 환자군보다 NT-proBNP가 더 높게 나왔다. 하지만 불완전군과 완전군 간의 차이는 NT-proBNP의 중간값이 불완전군에서 530 pg/mL, 완전군에서 417 pg/mL인 것으로 보아 표본의 표준편차가 커서 생긴 것일 수도 있다. NT-proBNP를 불완전 가와사끼병 진단에 이용하기 위해 ROC curve로 민감도와 특이도를 조사 하였을때, NT-proBNP 158 pg/mL 이상이 민감도 81%, 특이도 74%였고, 이는 미국 심장 협회의 알고리즘[4]에서 제시한 C 반응성 단백 기준에 비해 민감도, 특이도가 모두 높았지만, 적혈구 침강 속도 기준에 비해서는 특이도가 낮았다. 하지만 NT-proBNP가 심장 특이 호르몬이라는 점과 관상 동맥 병변의 동반 유무와 상관없이 많은 수의 가와사끼병 환자들이 의미있는 NT-proBNP 증가를 보인다는 사실[13-15]을 감안하면 불완전 가와사끼병 진단을 위한 확진 검사가 없는 시점에서 적혈구 침강 속도보다 NT-proBNP 측정이 다른 유사 질환을 배제하는 데 있어 임상적으로 더 도움이 될 수 있다.

본 연구의 제한점은 첫번째, 대조군의 수가 적어 표본을 대표하는 한계가 있었고, 두번째, 소아에서 NT-proBNP의 정상치가 아직 확립되지 않아 대조군과 가와사끼군에서 NT-proBNP의 정확한 비교가 되지 않았을 가능성이다. 소아 NT-proBNP의 정상치에 대해서 Nir 등[27]은 기저질환이 없는 690명을 대상으로 분석한 결과, 출생 시 가장 높다가 이후로 급격히 감소되다가 사춘기 여자에서 다시 높아진다고 하였고, 각 연령별 95% 이하 되는 값을 정상치로 정했을 때, 생후 2일까지는 12,000 pg/mL 이

하, 3일에서 11일까지는 6,000 pg/mL 이하, 1개월에서 1세까지는 650 pg/mL 이하, 2세에서 6세까지는 300 pg/mL 이하, 6세에서 18세까지는 160 pg/mL 이하로 보고하였다. 하지만 이번 연구에서는 이런 차이는 고려하지 않았다.

결론적으로 완전 가와사끼병 환자군과 마찬가지로 불완전 가와사끼병 환자군에서도 임상적으로 유사한 다른 급성 열성 질환에 비해 NT-proBNP가 높았고, 다른 혈액 검사에 비해 검사의 민감도와 특이도가 높았다. 따라서 지속되는 열, 안검 충혈, 구강 점막의 변화가 있어 불완전 가와사끼병으로 의심해야 하는 환자에서 NT-proBNP 검사를 시행하고 진단에 이용하는 것이 가와사끼병의 빠른 진단과 치료에 도움이 될 것이다.

요 약

목 적: 지속적인 발열과 3개 이하의 가와사끼병 진단 기준을 만족하는 환자군에서 불완전 가와사끼병을 감별하는데 있어 NT-proBNP가 가지는 진단적 의미를 살펴보고자 하였다.

방 법: 2008년 1월부터 2009년 6월까지 가와사끼병으로 진단 및 치료 받은 환자 96명을 대상으로 하였다. 진단은 입원 당일 열을 포함한 가와사끼병의 고전적인 진단 기준에 따랐고, 진단 기준의 만족 정도에 따라서 완전 가와사끼병 환자군과 불완전 가와사끼병 환자군으로 구분하였으며, NT-proBNP를 포함한 혈액 검사를 시행하였다. 지속되는 열과 함께 3개 미만의 진단 기준을 만족하였지만 임상 경과와 여러 검사들을 통해 환자 19명을 대조군으로 하여 분석하였다.

결 과: 96명의 가와사끼병 환자 중 고전적인 진단 기준을 3가지 이하로 만족한 불완전 가와사끼병 환자는 33명으로 전체 가와사끼병 환자의 34% 였다. 임상 양상으로 구강 점막의 변화와 안검 충혈이 가장 많았는데 완전 가와사끼병에 비해 발생 빈도는 적었다(76% vs 98%, 76% vs 90%). 불완전 가와사끼병 환자의 NT-proBNP는 대조군에 비해 유의하게 높았으며(1407.7±1633.5 pg/mL vs 126.2±135.5 pg/mL, $P<0.001$), cutoff value를 158 pg/mL으로 하였을 때 민감도 81%, 특이도 74% 로 C 반응성 단백 ≥3 mg/dL의 민감도 74%, 특이도 68% 보다 높았지만, 적혈구 침강 속도 ≥40 mm/hr의 민감도 70%, 특이도 84%로 특이도에서 적혈구 침강 속도보다 낮았다.

결 론: 지속되는 열, 안검 충혈, 구강 점막의 변화가 있어 불완전 가와사끼병으로 의심해야 하는 환자에서 NT-proBNP 검사를 시행하고 진단에 이용하는 것이 가와사끼병의 빠른 진단과 치료에 도움이 될 것이다.

References

1) Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. Acta Paediatr 1994;83:1057-60.
2) Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants: do we need criteria? West J Med 1995;162:322-7.
3) Anne HR, Stanford TS. Kawasaki syndrome. Pediatr Clin North Am 1999;46:313-29.
4) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. 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.
5) Cowie M, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide(BNP) testing. Eur Heart J 2003;24:1710-8.
6) Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. Med Clin North Am 2007;91:657-81.
7) Cowie M, Mendez G. BNP and congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2002;44:293-321.
8) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993;88:82-91.
9) Fried I, Bar-Oz B, Perles Z, Rein AJ, Zonis Z, Nir A. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute versus chronic left ventricular dysfunction. J Pediatr 2006;149:28-31.
10) Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. Pediatr Cardiol 2009;30:3-8.
11) Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 2004;114:1297-304.
12) Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Okada Y, Yamada O, Ono Y, et al. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. Circulation 2003;108:2368-76.
13) Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. Pediatr Int 2000;42:241-8.
14) Lee HJ, Kim HJ, Kim HS, Sohn SJ. NT-pro BNP: A new diagnostic screening tool for Kawasaki disease. Korean J Pediatr 2006;49:539-44.
15) Dahdah N, Siles A, Fournier A, Cousineau J, Delvin E, Saint-Cyr C, et al. Natriuretic peptide as an adjunctive diagnostic test in the acute phase of Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2009;30:810-7.
16) Heo MY, Choi SJ, Kim HS, Sohn SJ. Clinical features of atypical Kawasaki disease. J Korean Pediatr Soc 2002;45:376-82.
17) Yu YI, Kim DJ, Yum MK, Kim Ns, Lee HB. Clinical study of typical and atypical Kawasaki diseases. J Korean Pediatr Soc 1998;41:237-46.
18) Kalra PR, Anker SD, Coats AJ. Water and sodium regulation in chronic heart failure : the role of natriuretic peptides and vasopressin. Cardiovasc Res 2001;51:495-509.

19) Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. N Engl J Med 1990;323:757-8.
20) Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, Niemelä M, Lumme J, Ikäheimo M, et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. Int J Cardiol 1999;69:5-14.
21) Masson S, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. Am J Cardiol 2008;101:56-60.
22) Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002;106:2913-8.
23) Bionda C, Bergerot C, Ardail D, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R. Plasma BNP and NT-proBNP assays by automated immunoanalyzers: analytical and clinical study. Ann Clin Lab Sci 2006;36:299-306.
24) Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. Pediatr Int 2003;45:249-54.
25) Law YM, Ettedgui J, Beerman L, Maisel A, Tofovic S. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure. Am J Cardiol 2006;98:520-4.
26) Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW. et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Circulation 2006;114:1063-9.
27) Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. Pediatr Cardiol 2009;30:3-8.