

패혈증 마우스 모델에서 가와사키병의 관상동맥 병변 관찰: 예비연구와 문헌고찰

김주현¹ · 김효진¹ · 신정하² · 최의윤¹ · 이수영¹ · 한지환¹

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실¹, 병리학교실²

Coronary Arterial Lesions of Kawasaki Disease Observed in a Mouse Model of Sepsis: A Pilot Study and a Review of the Literature

Joo-Hyun Kim¹, Hyo-Jin Kim¹, Jung-Ha Shin², Ui-Yoon Choi¹, Soo-Young Lee¹, Ji-Whan Han¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: Coronary arterial lesions (CALs) were reported to have developed in children with systemic inflammatory diseases, as well as those with Kawasaki disease (KD). The purpose of this study was to confirm that the CAL development in children with KD occurs in a mouse model of sepsis presenting typical systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Methods: To induce the sepsis mouse model with SIRS, 6-week-old C57BL/6 mice were intraperitoneally injected with endotoxin. We compared histological findings of the major organs between the control and the sepsis groups and examined CAL in the heart of the septic mice.

Results: Infiltrating inflammatory cells were relatively increased in the heart, liver, and kidneys of the sepsis group, compared with those of the control group. We confirmed lymphocytic infiltration in the myocardium (myocarditis) and the pericardial soft tissue of the heart. Furthermore, coronary artery of the septic mouse was identified, but CAL was not observed.

Conclusions: In this study, we failed to confirm the existence of CAL in a mouse model of sepsis. However, it is well-known that CALs are seen in many kinds of diseases that cause SIRS. Our findings suggest further investigation into the clinical significance of CAL in various systemic inflammatory diseases, including KD.

Key Words: Coronary aneurysm; Mucocutaneous lymph node syndrome; Sepsis; Systemic inflammatory response syndrome

서론

패혈증(sepsis)은 감염 원인이 의심되거나 증명된 대표

*이 연구는 가톨릭중앙의료원 성의장학 학술연구비 지원을 받음

접수: 2016년 9월 17일

수정: 2016년 10월 19일

승인: 2016년 10월 24일

책임저자: 이수영

가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 소아청소년과

Tel: 02)958-4512, Fax: 02)966-5158

E-mail: sylee@catholic.ac.kr

적인 소아기 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome [SIRS])으로 적절히 치료하지 않으면 중증 패혈증, 패혈증 쇼크, 다발 기관 부전으로 악화될 수 있다^{1,2)}. 내독소 동물모델(animal models of endotoxin)을 이용하여 패혈증의 중요한 병리기전들이 밝혀졌다^{1,3)}.

가와사키병(Kawasaki disease)은 원인 미상의 급성 열성 전신 혈관염(systemic vasculitis)으로, 주로 영유아에게 발생한다⁴⁾. 5일 이상 발열과 양측 결막염, 입술과 구강 점막의 변화, 부정형 피부발진, 손발의 염증성 변화, 경부 림프절 종대의 비특이적 임상소견들이 함께 나타나는 것이 특징으로, 이는 현재의 진단 기준으로 사용되고 있다

^{4,5)} 가와사키병은 소아의 후천 심장질환을 일으키는 가장 중요한 원인으로, 적절하게 치료받지 않은 환자의 20% - 25%에서 관상동맥 병변(coronary arterial lesion [CAL]) 이 발생한다⁵⁻⁷⁾.

최근 가와사키병뿐만 아니라, 심한 전신 염증 소견을 보이는 다른 질병에서 CAL의 존재가 보고되었다⁸⁻¹⁰⁾. 지금까지 가와사키병의 동물모델에서 CAL의 발생 빈도는 10% - 20% 정도로 알려져 있지만⁷⁾, 그 외 다른 질병의 동물모델에서 CAL의 발생을 관찰한 연구는 없었다. 패혈증과 마찬가지로, 가와사키병은 소아기 SIRS를 유발할 수 있는 중요한 선행 질병이다¹¹⁾. SIRS를 유발하는 선행 질병들이 악화될 때, 다발 기관 부전이라는 공통적 현상을 보이기도 한다. 이와 마찬가지로, CAL 역시 가와사키병에 국한된 병변이라기보다는, 선행하는 원인 질병의 종류와 무관하게 그 질병의 염증의 정도가 심해져서 SIRS가 발생할 때, 나타날 수 있는 '비특이적 염증 지표(nonspecific inflammatory markers)' 중 하나라고 가정해 보았다.

본 연구에서는 SIRS의 대표적인 원인 질병인 패혈증에 가와사키병 환아에게 관찰되는 CAL이 발생할 수 있는지 확인하기 위해서, 패혈증 마우스 모델을 활용하였고 SIRS를 유발하는 다양한 원인 질병에서 CAL의 존재를 보고한 문헌에 대하여 고찰하였다(Table 1).

방법

1. 실험 동물

생후 6주 C57BL/6 마우스(H-2^b, OrientBio Inc., Seongnam, Korea)를 이용하였다. 총 20마리 마우스를 대상으로 하였으며, 이 중 15마리는 실험군, 나머지 5마리는 대조군으로 하였다. 특정 병원체가 없는(a specific pathogen-free) 조건 하에서 멸균수와 γ -선이 조사된 멸균 고형식으로 사육하였으며, 실험 시작 전 1주일 동안 적응기간을 거쳐 실험에 이용하였다. 전체 연구계획은 연구 시작 전에 가톨릭대학교 인천성모병원 동물실험윤리위원회의 승인을 받았다(승인번호: CIMH-2013-007).

2. 패혈증 모델 유도

잘 알려진 내독소인 지질다당질(lipopolysaccharide [LPS], Sigma-Aldrich Inc., St Louis, MO, USA)을 마우스의 복강내주사(intraperitoneal injection)하여 패혈증 모델을 유도하였다^{12,13)}. 마우스 당 100 μ g (5.0 mg/kg)의 LPS를 0, 2, 5, 7, 9일에 총 5회 복강내주사하였고, 10일째 안

락사시켰다. 대조군 마우스에는 같은 날짜에 LPS 대신, 동량의 인산염 버퍼용액을 주사하였다.

3. 조직학적 소견의 관찰

대조군과 패혈증 마우스를 안락사 후 얻은 주요 장기들(심장, 간, 콩팥)은 10% 포르말린으로 옮긴 후에 파라핀 고정하였고, H&E 염색을 하여 광학현미경으로 조직학적 소견을 관찰하였다. 추가로, 심장을 100 μ m 간격으로 수평 절단한 별도의 슬라이드를 제작하여, SIRS가 발생한 패혈증 마우스에서 가와사키병 환아에게 관찰되는 심장 병변(심근염, CAL 등)이 발생할 수 있는지를 확인하였다.

4. 염증 정도의 평가와 CAL의 정의

주요 장기의 염증 정도는 세포의 침윤과 조직의 괴사 정도에 따라서 5단계로 나누었는데, 0점은 병변이 없는 정상 소견, 1점은 병변이 25% 이하, 2점은 병변이 25% - 50%, 3점은 병변이 50% - 75%, 4점은 병변이 75% - 100%에서 관찰되는 것으로 하였다¹⁴⁾.

CAL의 발생은 혈관의 내층(internal lamina)과 외층(external lamina)의 파괴 여부와 무관하게 혈관의 전 층에 걸쳐 염증세포가 침윤된 것으로 정의하였고, 세포의 침윤이 혈관 내층에 국한되거나 혈관 주위 최소한적 침윤(perivascular minimal cell infiltration)은 CAL이 아닌 것으로 판정하기로 하였다¹⁵⁾.

결과

1. 주요 장기의 조직학적 변화

장기별 조직 소견 비교에서, 패혈증 마우스의 심장, 간, 콩팥에 대조군에서 관찰할 수 없었던 중등도(1/4 - 2/4 점)의 염증 반응을 관찰하였다. 전체 15마리 패혈증 마우스 중 2마리 심장 조직의 심근(myocardium)과 심장막의 연조직(pericardial soft tissue)에 증가된 림프구 침윤(1/4 - 2/4점)을 확인하였다(Fig. 1A, B). 간 조직 소견의 비교에서도, 패혈증 마우스 2마리에 염증성 변화(2/4 점)를 확인하였고, 그 중 한 마리의 간 조직에서는 미세농양(microabscess)을 관찰하였다(Fig. 1C, D). 또한, 패혈증 마우스 1마리의 콩팥 조직에서 콩팥주위지방(perirenal fat)의 림프구 침윤(1/4점)을 확인하였다(Fig. 1E, F).

2. 가와사키병 환아에게 관찰되는 심장 병변(심근염, CAL 등의 확인

급성기 가와사키병에 흔하게 관찰되는 심근염(myocarditis)을 패혈증 마우스 2마리의 심장에서 관찰하였다(Fig. 1B). CAL의 발생을 확인하기 위해서 별도로 제작한 심장 조직에서 패혈증 마우스 중 4마리의 관상동맥(coronary artery)을 관찰하였고, 그 중 한 마리에서 관상동맥과 그 주위에 소수의 염증세포 침윤을 확인하였으나(Fig. 2), CAL의 정의¹⁵⁾에 부합하는 병변은 아니었다.

심장막염(pericarditis) 혹은 판막염(valvulitis)과 같은 기능적 평가가 뒷받침되어야 하는 심장 병변은 본 연구에

서 확인할 수 없었다.

고찰

CAL은 가와사키병뿐만 아니라, SIRS를 유발하는 다른 질병들에서도 발생할 수 있다는 가설하에 본 연구를 계획하였다. 패혈증 마우스에서 가와사키병 환아에게 가장 흔하게 발생하는 심장 합병증인 심근염은 관찰하였지만, CAL의 정의¹⁵⁾에 부합하는 병변을 확인하지는 못하였다.

내독소로 유도한 패혈증 동물모델의 결과를 그대로 사

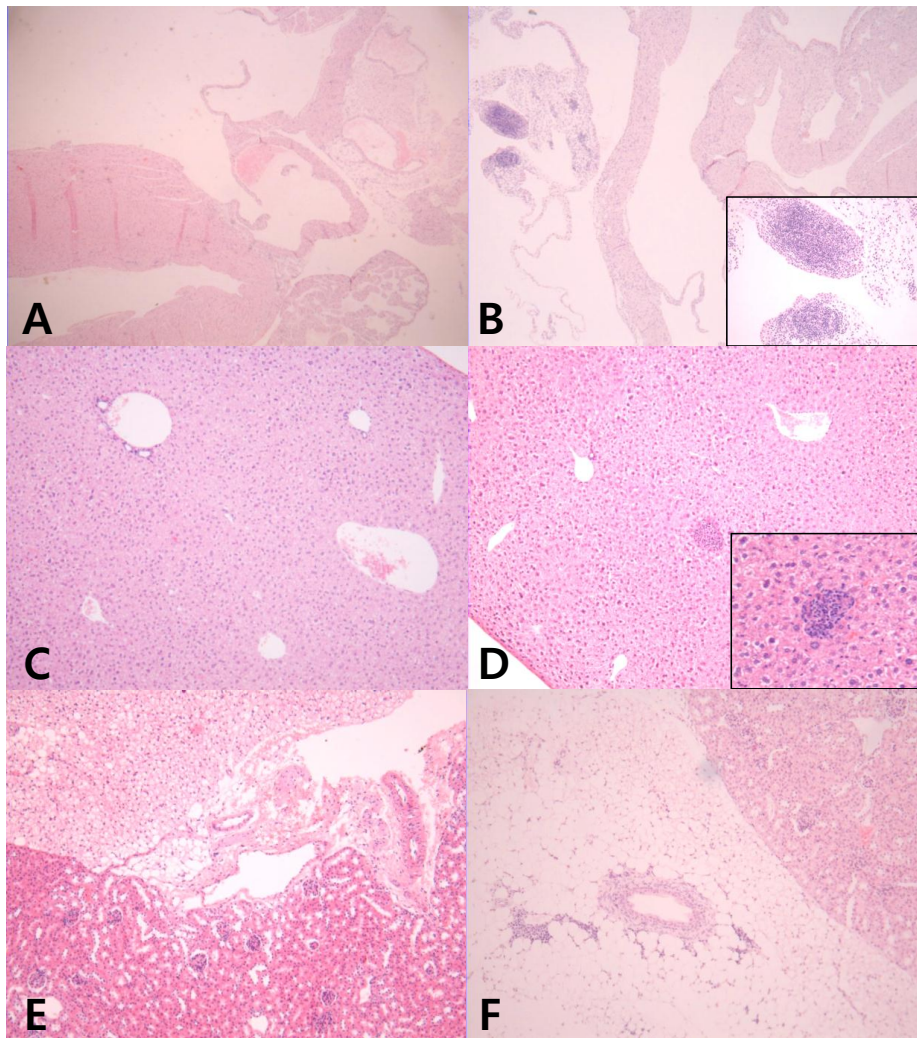


Fig. 1. Histologic findings (H&E stain) of the major organs are compared between the control and the sepsis groups. (A) Heart, control: unremarkable (×100). (B) Heart, sepsis: lymphocytic infiltration in the myocardium and the pericardial soft tissue (×40; inset, ×200). (C) Liver, control: unremarkable (×100). (D) Liver, sepsis: a few microabscesses (×100; inset, ×200). (E) Kidney, control: unremarkable (×100). (F) Kidney, sepsis: lymphocytic infiltration in the perirenal soft tissue (×100).

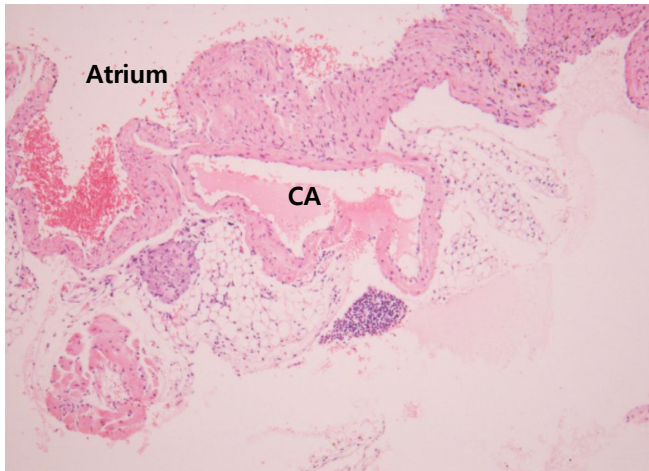


Fig. 2. Histologic findings (H&E stain) of the heart are shown (×200). There is lymphocytes aggregation near coronary artery (CA) of the septic mouse.

Table 1. Reported Cases of Coronary Artery Lesion and Their Pre-existing Diseases

Infectious diseases ^{8,17-23)}
Epstein-Barr virus infection
Cytomegalovirus infection
Rabies infection
<i>Escherichia coli</i> sepsis
Staphylococcal toxic shock syndrome
Streptococcal toxic shock syndrome
Rheumatic fever
Viral myocarditis
Rheumatic diseases ^{9,10,24-29)}
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis
Systemic lupus erythematosus
Takayasu arteritis
Behcet disease
Crohn disease
Ulcerative colitis
Familial Mediterranean fever
Sarcoidosis

람에게 적용할 수는 없지만, 이 모델은 지금까지 알려진 패혈증의 병리기전 연구에 유용하게 활용되었다. 내독소 동물모델은 대장균과 같은 그람음성세균을 직접 주입하거나 정제된 내독소를 주사하여 패혈증을 유도하는 방법이다^{1,3)}. 본 연구에서는 실험 방법이 비교적 간단한 내독소 복강내주사 방법을 이용하였다. 내독소에 자극받은 숙주의 면역 체계는 여러 종류의 면역 매개물질들을 분비한다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor)는 핵심 매개물질로

써, 내피세포와 조직을 손상해 이차적으로 다른 매개물질들을 생성시키고, 결국에는 연속되는(cascade) 전신 염증 반응을 개시하는 역할을 한다^{2,3)}.

가와사키병의 심혈관 증상은 장기적인 이환율 및 사망률에 중요한 원인이 된다⁴⁾. 해부학적으로 심장의 여러 부위, 즉 심방, 심근, 판막, 그리고 관상동맥 등에 가역적 혹은 비가역적 병변을 유발할 수 있다. 가와사키병에서 관찰되는 CAL을 포함한 심장 병변들은 유발 인자(triggering factor)라고 여겨지는 미생물, 이들과 반응하는 면역세포, 그리고 손상된 숙주의 조직에서 부수적으로 생성된 물질(substances)에 의해 형성될 것이라고 추정된다¹⁶⁾.

CAL은 가와사키병의 중요한 특징이라고 여겨져서, 고전적 진단 기준을 충족하지 못하는 불완전 가와사키병 진단에 유용하게 활용되고 있다⁴⁻⁶⁾. 임상적으로 다양한 감염 질환에서 CAL의 동반을 확인함으로써, 최종적으로 불완전 또는 비전형(incomplete or atypical) 가와사키병을 진단하게 된 흥미로운 증례들이 보고되었다^{8,17-23)}. 하지만, CAL은 가와사키병 진단 기준에 포함되지 않으며 환자의 약 1/4 정도에 나타나는 낮은 민감도(sensitivity)의 진단 보조적 제한된 역할을 한다는 관점에서, 이들 증례의 최종 진단은 ‘특정 감염병으로 오인되었던 가와사키병’보다는, ‘심장 초음파에서 CAL이 확인된, 심한 전신 염증 소견을 보였던 특정 감염병’일 수 있다는 의문이 들었다.

실제로 CAL은 가와사키병에 국한하여 발생하는 것이 아니다. 가와사키병 외 다른 전신 염증 질환(systemic inflammatory disease)에서 CAL이 발생한다는 것이 이미 많은 문헌에 보고되었다^{9,10,24-29)}. 즉, CAL은 ‘SIRS’를 유발할 수 있는 다양한 감염 혹은 비감염 원인의 질병에서 발생하는 것이다(Table 1).

CAL의 발생률은 선행하는 원인 질병에 따라서 차이를 보이기도 하였다. 예를 들어, 바이러스 심근염(viral myocarditis) 환자의 64%, 그리고 전신형 소아류마티스관절염(systemic-onset juvenile idiopathic arthritis) 환자의 41%에서 CAL이 발생하였다고 보고되었는데^{8,9)}, 이는 가와사키병 환자의 발생률(20% - 25%)보다 훨씬 높은 것이다. 이러한 발생 빈도의 차이는 CAL이 선행 질병의 고유한 특징이라기보다는, 그 질병에 동반된 염증의 중증도(the severity of the inflammation)의 차이에서 기인하는 것으로 추정해 보았다.

본 연구 결과에서 CAL을 확인하지 못한 근본적인 이유는 소규모 예비 연구(pilot study)로써의 한계점과 저자들의 동물 실험에 대한 경험의 부족 때문이라고 생각한다. 또한, 연구 방법에서 간과하지 말아야 하는 중요한 제한점

은 CAL의 발생에 영향을 주는 숙주 인자(host factor)를 반영하지 못한 것이다. CAL 발생의 감수성(susceptibility) 또는 CAL을 호발시키는 유전학적 요인을 갖는, 즉 CAL 발생에 대한 낮은 역치(threshold)를 갖는 숙주에게 SIRS가 발생할 때 CAL은 좀 더 쉽게, 심하게, 빈번하게 발생하는 것으로 여겨진다³⁰⁾.

여러 종류의 전신 염증 질병에서 CAL이 동반한다는 것은 가와사키병 환아에게 시행하는 심장 초음파검사의 중요성을 과소평가하는 것이 아니라, 오히려 가와사키병을 포함한 다양한 전신 염증 질병 환아들에게 심장 평가가 필요하다는 것을 강조하는 것이다⁸⁻¹⁰⁾. CAL은 가와사키병의 가장 중요한 합병증이며 진단에도 유용한 실마리를 제공하지만, 가와사키병 진단의 필수조건이나 충분조건은 아니다. 향후 가와사키병을 포함한 다양한 전신 염증 질병에 나타나는 CAL의 임상적 의미와 발생기전을 밝히기 위한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

References

1. Kaplan SL, Vallejo JG. Bacteremia and septic shock. In: Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2014;824-36.
2. Lee SY, Lee KH, Hwang HS, Jeong DC, Chung SY, Kang JH. Septic encephalopathy complicating acute appendicitis. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:e11-3.
3. Zanotti-Cavazzoni SL, Goldfarb RD. Animal models of sepsis. *Crit Care Clin* 2009;25:703-19.
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. *Circulation* 2004;110:2747-71.
5. Yun HW, Lee JY, Yang SI, Yu HJ, Kang MJ, Lee SY, et al. Comparison of cervical-lymph-node-first presentation of Kawasaki disease and typical Kawasaki disease. *Pediatr Infect Vaccine* 2016;23:10-7.
6. Park HJ, Cho YJ, Bae EY, Choi UY, Lee SY, Jeong DC, et al. Macrophage activation syndrome as the extreme form of Kawasaki disease. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:177-81.
7. Lee SY, Han JW. Animal model of Kawasaki disease. *Pediatr Clin Immunol* 2012;4:46-9.
8. Rached-D'Astous S, Boukas I, Fournier A, Raboisson MJ, Dahdah N. Coronary artery dilatation in viral myocarditis mimics coronary artery findings in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2016;37:1148-52.
9. Binstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, Gauvreau K, Dedeoglu F, Fuhlbrigge RC, et al. Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics* 2005;116:e89-93.
10. Agarwal A, Biglarian S, Lim-Stavros S, Votava-Smith JK, Ramanathan A. Pediatric systemic lupus erythematosus presenting with coronary arteritis: a case series and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:42-7.
11. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2012;38:872-8.
12. Vodovotz Y, Chow CC, Bartels J, Lagoa C, Prince JM, Levy RM, et al. In silico models of acute inflammation in animals. *Shock* 2006;26:235-44.
13. von Drygalski A, Furlan-Freguia C, Ruf W, Griffin JH, Mosnier LO. Organ-specific protection against lipopolysaccharide-induced vascular leak is dependent on the endothelial protein C receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:769-76.
14. Wang D, Chen Y, Jiang J, Zhou A, Pan L, Chen Q, et al. Carvedilol has stronger anti-inflammation and anti-virus effects than metoprolol in murine model with coxsackievirus B3-induced viral myocarditis. *Gene* 2014;547:195-201.
15. Takahashi K, Oharaseki T, Wakayama M, Yokouchi Y, Naoe S, Murata H. Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by *Candida albicans* extract: an animal model of Kawasaki disease. *Inflamm Res* 2004;53:72-7.
16. Moon HS, Huh JS, Kim MK, Lambert MM. Kawasaki disease with influenza A virus and *Mycoplasma pneumoniae* infections: a case report and review of literature. *Pediatr Infect Vaccine* 2016;23:149-54.
17. Kato S, Yoshimura K, Tanabe Y, Kimata T, Noda Y, Kawasaki H, et al. A child with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated by coronary

- artery lesion mimicking Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:e317-9.
18. Usta Guc B, Cengiz N, Yildirim SV, Uslu Y. Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 2008;28:387-9.
 19. Boukas I, Dahdah N, Robitaille Y, Fournier A. Coronary artery dilatation and vasculitis in a case of rabies: similarity with Kawasaki disease? *Pediatr Int* 2013;55:237-40.
 20. Hasan A, McDonough KH. The effects of Escherichia coli sepsis and short-term ischemia on coronary vascular reactivity and myocardial function. *Shock* 1997;8:305-10.
 21. Wiesenthal AM, Todd JK. Toxic shock syndrome in children aged 10 years or less. *Pediatrics* 1984;74:112-7.
 22. Yim D, Ramsay J, Kothari D, Burgner D. Coronary artery dilatation in toxic shock-like syndrome: the Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1232-5.
 23. Gunal N, Baysal K, Haciomeroglu P, Belet N, Kolbakir F. Rheumatic heart disease and coronary vasculitis in children. *Acta Paediatr* 2006;95:118-20.
 24. Ouali S, Kacem S, Ben Fradj F, Gribaa R, Naffeti E, Remedi F, et al. Takayasu arteritis with coronary aneurysms causing acute myocardial infarction in a young man. *Tex Heart Inst J* 2011;38:183-6.
 25. Gurkan U, Kaya A, Tatlisu MA, Avsar S. A case report of coronary artery aneurysm in a patient with Behcet's disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:651-4.
 26. Christou A, Patsilinos S, Chinofoti I, Marinakos A, Nikolaou N, Spanodimos S. Acute myocardial infarction in a patient with coronary artery aneurysm and Crohn's disease. *Hellenic J Cardiol* 2012;53:400-2.
 27. Perez-Colon E, Dadlani GH, Wilmot I, Miller M. Mesalamine-induced myocarditis and coronary vasculitis in a pediatric ulcerative colitis patient: a case report. *Case Rep Pediatr* 2011;2011:524364.
 28. Serrano R, Martinez MA, Andres A, Morales JM, Samartin R. Familial mediterranean fever and acute myocardial infarction secondary to coronary vasculitis. *Histopathology* 1998; 33:163-7.
 29. Ward EV, Nazari J, Edelman RR. Coronary artery vasculitis as a presentation of cardiac sarcoidosis. *Circulation* 2012; 125:e344-6.
 30. Kuo HC, Chang JC, Guo MM, Hsieh KS, Yeter D, Li SC, et al. Gene-gene associations with the susceptibility of Kawasaki disease and coronary artery lesions. *PLoS One* 2015;10: e0143056.

요약

목적: 가와사키병의 환자뿐만 아니라, 다른 전신 염증 질병의 환아들에 관상동맥 병변(coronary arterial lesion [CAL])의 발생이 보고되었다. 본 연구에서는 전형적인 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome [SIRS])의 소견을 보이는 패혈증 마우스 모델에서 가와사키병 환아에게 관찰되는 CAL이 발생하는지 확인하고자 하였다.

방법: 생후 6주 C57BL/6 마우스에 내독소를 복강내주사하여 SIRS를 보이는 패혈증 모델을 유도하였다. 대조군과 패혈증군의 주요 장기의 조직학적 소견을 비교하였고 패혈증 마우스에서 CAL을 찾기 위한 시도를 하였다.

결과: 대조군과 비교하여, 염증세포의 침윤이 패혈증 마우스의 심장, 간, 신장에 상대적으로 증가하였다. 패혈증 마우스의 심장에서 심근(심근염)과 심장 주위 연조직에 림프구 침윤을 확인하였다. 또한, 패혈증 마우스의 관상동맥을 관찰하였지만, CAL을 확인할 수는 없었다.

결론: 본 연구에서 패혈증 마우스 모델에서 CAL의 존재를 확인하는 것은 실패하였다. 하지만, SIRS를 유발하는 많은 종류의 원인 질병에서 CAL이 발생한다는 것은 잘 알려져 있다. 가와사키병을 포함한 다양한 전신 염증 질병에 나타나는 CAL의 임상적 의미에 대한 연구가 필요할 것이다.