



목차는 ScienceDirect에서 확인

백신 (Vaccine)

저널 홈페이지: www.elsevier.com/locate/vaccine



길랑바레증후군과 피셔 증후군: 사례정의 표준 그리고 예방접종 안전성 데이터 수집, 분석, 발표에 관한 가이드라인*

국문 번역 검수자: 김두영, 오상훈, 배종석, 이종구

James J. Sejvar^{a,*}, Katrin S. Kohla, Jane Gidudu^a, Anthony Amato^b, Nandini Bakshic, Roger Baxter^c, Dale R. Burwend, David R. Cornblathe, Jan Cleerbout^f, Kathryn M. Edwards^g, Ulrich Heininger^h, Richard Hughesⁱ, Najwa Khuri-Bulos^j, Rudolf Korinthenberg^k, Barbara J. Law^l, Ursula Munro^m, Helena C. Maltezoun, Patricia Nello^{o,1}, James Oleske^p, Robert Sparks^q, Priscilla Velentgas^r, Patricia Vermeers, Max Wiznitzer^t, 브라이튼 협력기구 GBS 실무위원회²

- a 질병통제예방센터, 애틀랜타, GA, 미국
- b 신경과, 신경근집환국, 브리검 앤 여성병원 및 하버드 의과대학, 보스턴, MA, 미국
- c NCK 카이저 퍼머넌트, 오클랜드, CA, 미국
- d 식품의약품, 독일, MD, 미국
- e 존스홉킨스대학교 의과대학, 볼티모어, MD, 미국
- f 글락소스미스클라인 바이오로지컬스, 락센사르트, 벨기에
- g 밴더빌트대학교 의과대학, 네쉬빌, TN, 미국
- h 대학아동병원, 바젤, 스위스
- i 킹스 칼리지 런던 의과대학, 런던, UK
- j 요르단대학병원, 암만, 요르단
- k 프라이부르크대학병원, 프라이부르크, 독일
- l 캐나다 공중보건기구, 오타와, 온타리오, 캐나다
- m 사노파파스퇴르 MSD GmbH, 발도르프, 독일
- n 헬레닉 질병통제예방센터, 아테네, 그리스
- o 공군예비군사령부, 미국 공군, 스티전 베이, WI, 미국
- p 대학병원, 뉴저지 의과대학, 모리스 플레인스, NJ, 미국
- q 밴더빌트대학교 의료센터, 네쉬빌, TN, 미국
- r 외래진료예방과, 하버드 의과대학 및 하버드펠그림헬스케어, 보스턴, MA, 미국
- s 국립공중보건환경연구소, 빌트번, 네덜란드
- t 신경과, 클리블랜드 대학병원, 클리블랜드, OH, 미국

논문정보

논문이력:
 2010년 1월 26일 접수
 2010년 6월 1일 게재확정
 2010년 6월 18일 온라인 공개

주요용어:
 길랑바레증후군
 신경병증
 피셔 증후군
 급성염증탈수초다발신경병증
 이상반응
 예방접종
 가이드라인
 사례정의

*본 합의문서에 담긴 조사결과, 의견, 결론 및 주장은 실무위원회 개별구성원들의 것이다. 이것이 반드시 각 참가자들의 소속기관(예, 정부, 대학 또는 기업)의 공식 입장을 대변하는 것은 아니다. 본 논문의 조사결과 및 결론은 미국 질병통제예방센터나 미국 식품의약품이 공식적으로 배포하지는 않았고, 어떠한 정부기관의 판단이나 정책을 대표하는 것으로 해석해서는 안 된다.

* 교신저자, 전화: +1 404 639 4657.
 이메일 주소 : secretariat@brightoncollaboration.org (J.J. Sejvar)
 0264-410X/\$ - 앞장 확인. 엘세비어사 출판.
 doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.003

1은퇴.

2브라이튼 협력기구 홈페이지: <http://www.brightoncollaboration.org>.

1. 서론

1.1. 예방접종 후 이상반응인 길랑바레증후군(Guillain-Barré syndrome, GBS)과 피셔 증후군(Fisher Syndrome, FS)의 사례정의 표준 및 가이드라인 개발의 필요성

예방접종 후 부작용으로 알려진 다양한 반응들 중에서, 예방접종 후 신경계 이상반응(AEFI)은 가장 심각하고 평가하기 어려운 반응들 중 하나이다. 신경계 질환의 다각적 발현양상, 많은 임상들의 신경질환 접근법 및 진단법에 대한 상대적 숙련도 부족, 그리고 세계의 많은 지역 내 혼란된 신경과전문의의 상대적 희소성으로 인해 예방접종 후 신경계 이상반응은 임상 백신학에서 가장 어려운 문제 중 하나이다. 더욱이, 개별 환자에서 예방접종 후에 중추 및 말초 신경계 반응이 함께 나타나는 경우 그 중증도에 관한 우려가 커지게 된다. GBS 및 FS의 일반적인 정의방법이 없기 때문에 이들의 반응을 비교하고 동일한 기준으로 보고하기가 어렵다.

본 논문의 섹션 2와 3에서는 GBS와 FS 관련 정보의 수집 및 평가 방법을 표준화하려는 목적으로 브라이튼 협력기구 GBS 실무위원회(이후 실무위원회로 약칭)가 개발한 사례정의 표준 및 데이터 수집, 분석 및 발표에 관한 가이드라인을 제공한다. 이 가이드라인과 정의를 광범위하게 함께 사용하면 데이터 비교성이 향상되고 이러한 신경계 이상반응을 더 잘 이해할 수 있게 되어, 이들 자원의 가용성이 다른 여러 연구환경, 의료서비스의 가용성과 접근성이 다른 여러 의료환경 및 지리적으로 다른 여러 지역에 적용할 수 있게 될 것이다.

1.2. 예방접종 후 이상반응인 GBS의 사례정의 표준 및 가이드라인 개발 방법

2005년 11월, 개관논문[1]에 기술된 절차를 따라서 공중보건 분야, 규제분야, 임상계, 학계 및 산업계의 34명으로 구성된 브라이튼 협력기구 GBS 실무위원회가 조직되었다. 실무위원회는 GBS 및 FS의 사례정의에 필요한 주요 임상 및 역학 특징들을 조사하였다. GBS의 분류를 위한 필요한 기준은 그룹의 및 합의 절차에 따라 결정되었는데, 이들 결정은 최대한 동료 평가를 거친 논문 및 미공개 데이터 상의 근거를 기초하여 내려졌다. 실무위원회 위원 구성, 기준집단을 통해 실시된 웹기반 조사결과 그리고 실무위원회가 이에 관해 논의한 토론 내용은 아래 웹사이트에서 볼 수 있다. http://www.brightoncollaboration.org/internet/ko/index/working_groups.htm.

사례정의 및 가이드라인에 관한 의사결정을 돕기 위해 코크란 연합(Cochrane Collaboration)의 검색담당자가 예방접종과 관련하여 길랑바레증후군 및 기타 말초신경병증에 관한 문헌을 검색하였다 (메드라인 1976-2006: 이 때 사용된 검색어는 “길랑바레증후군”, “급성염증탈수초다발신경병증”, “말초신경병증”, “말초 탈수초화”, “백신”, 및 “예방접종”이었다). 검색에는 교과서 및 임상시험 프로토콜에 대한 리뷰논문들도 포함되었으며, 2008년까지의 GBS/FS에 관련된 논문도 함께 검색하였다. 3000건 이상의 참고문헌들의 제목과 초록을 검토한 후 최종적으로 429건의 관련 문헌들을 집중적으로 검토했다. 이 때, 실무위원회는 이전 문헌에 나타난 GBS 사례정의를 상세히 검토하였고, 각 논문들에 대하여 GBS 사례정의 중심 또는 핵심이라고 여겨지는 중요내용들을 통합하였다.

1.2.1. 길랑바레증후군

길랑바레증후군(GBS)은 전 세계적으로 급성이완마비 사례에서 상당한 비율을 차지한다. GBS는 말초신경 및 신경근 손상으로 인하여 쇠약, 감각이상, 및 자율신경계 이상이 다양한 정도로 나타나는 특징을 갖고 있다 [2]. GBS의 근본적인 병인 및 병리생리학적 원인은 완전히 이해되지 않고 있지만, 그 발병기전에서 면역자극이 중심적인 역할을 하는 것으로 여겨진다 [3]. 이것은 자가면역항체 및/또는 염증세포의 생성으로 인한 면역매개질환으로서, 이들이 말초신경 및 신경근 상의 항원결정기와의 교차반응 후 탈수초화나 축삭손상 또는 이 두 가지가 함께 발생하게 된다고 여겨지고 있다 [4]. 1916년에 프랑스의 신경과전문의들이 길랑(Guillain), 바레(Barret), 스톨(Stohl)이 처음 보고한 이후, 지난 20년 동안 이 장애에 대한 이해도는 엄청나게 증가했다 [5]. GBS의 발생률은 연구방법과 사례확인 방법에 따라 매년 10만명당 0.4 ~ 4.0명으로 추정되고 있다. 선진국에서 최선의 설계 하에서 실시한 전향적 연구에서는 매년 인구 10만 명당 1 ~ 2건의 발생률을 시사한 바 있다[6-8]. 북미와 유럽에서는 성인에서 GBS가 더 흔하고, 연령에 따라 꾸준히 증가한다 [8,9]. 많은 연구들은 남성들이 여성들보다 영향을 받을 가능성이 더 높다고 보고했다. 대부분의 경우 산발적으로 발생하며 일부 예외가 있지만 계절적 패턴은 없는 것으로 보인다[9].

임상적으로, GBS는 팔다리 또는 뇌신경 지배를 받는 근육들의 다양한 정도에서의 급성 또는 아급성 쇠약, 신경근 반사 감소 또는 소실의 동반 그리고 뇌척수액(CSF)의 특징적인 변화를 보인다[2,10]. 환자는 일반적으로 점진적

사지쇠약을 경험하는데 이는 다리에서 시작하여 팔과 연속근육으로 진행되는 경우가 가장 많다. 쇠약증은 심부건반사의 감소 또는 소실과 함께 나타나며, 상대적으로 대칭적인 경향이 있다. 감각이상 그리고 주관적인 무감각이나 따끔거림은 초기 특징일 수 있으며, 원위 사지에 영향을 미치는 경향이 있다. 쇠약증이 급성에서 아급성(subacute)으로 진행하여 수 주 이내에 임상적 최저 쇠약상태에 도달하지만, 경우에 따라서는 빠르게 진행하여 수 시간 이내에 최저 쇠약상태에 도달하는 경우도 볼 수 있다. 대략 1/4의 환자들은 횡격막 및 늑간 근육에 대한 신경감응으로 인해 신경근 호흡부전이 나타나 기계적 환기 지원을 필요로 할 정도의 나쁜 결과를 초래할 수 있다[2,11,12]. 안면근에 대한 영향으로 안면쇠약을 가져오거나 외안근운동신경에 영향을 주는 뇌신경 마비 또는 연수마비도 볼 수 있다. 자율신경계 이상이 발생할 수 있으며 체위성 저혈압, 장폐색, 및 심박수 불안정 등의 징후가 나타날 수 있다. CSF의 경우 단백질 농도 상승과 동반된 알부민세로 헤리가 특징적으로 나타나지만 백혈구 수의 증가는 없다. 그러나, 소수의 사례에서, 특히 CSF가 질병의 발진 과정에서 조기 수집되면, CSF 단백질은 정상으로 나타날 수 있다 [2,13]. 전반적으로, 일반적인 대부분의 GBS 환자들은 수 주에서 수 개월에 걸쳐 임상적 개선을 경험하지만, 일부 입증되지 않은 증거에 따르면, 치료 및 집중치료에 대한 접근성이 제한된 의료자원 부족 환경에서는 결과가 좋지 않을 수도 있다. 유아와 어린이의 경우 회복이 더 빠르고 완쾌되는 경향이 있으며, 사망자는 드물다 [14,15]. 노인 환자들의 예후는 더 불량하다. 불량한 예후로 확인된 특징으로서 기계 환기 필요, 최하점(nadir)에서의 중증 쇠약도 및 쇠약의 빠른 발생 등이 있다[16]. 전반적으로, 환자의 약 5-15%가 사망하고, 1년 후에도 지속적으로 장애를 보이는 환자는 약 20% 정도일 것으로 추정된다. 그 나머지 환자들은 일반적으로 완전히 회복되지만, 지속성 경증 쇠약, 무감각, 통증 및 피로가 나타날 수도 있다[17].

현재, GBS는 임상적 병리학적 아형을 포함하는 질병 스펙트럼으로 여겨진다. 북미와 유럽에서 가장 흔한 유형은 급성염증탈수초다발신경병증(AIDP)이며, 이는 병리학적 그리고 전기진단학적으로 운동신경과 감각신경의 말초신경 및 신경근 부위의 국소적 탈수초화의 특징을 보인다[13,18]. 세계의 그 이외 지역에서 주요하게 관찰되는 아형은 축삭손상, 주로 운동신경의 축삭손상인데 이는 급성운동축삭신경병증(AMAN)으로 명명되었다[19,20]. 이러한 표현형 차이의 이유는 명확하지 않다. GBS의 하위유형으로, 운동실조증, 신경근 반사 소실, 눈근육마비의 3중 증상이 함께 나타나는 한 종류의 GBS 아형도 발견될 수 있는데 이는 FS로 부른다[21,22]. 다른 흔하지 않은 아형으로는 급성 운동감각축삭기신경병증(AMSAN)이 있다. GBS와 FS의 중복증후군이 관찰되기도 한다[2,23,24].

박테리아 또는 바이러스 감염과 같은 다양한 항원 자극에 반응하여 면역매개질환으로서 자가항체가 형성될 수 있다. GBS 환자의 대략 2/3는 이전에 감염성 질병이 있었다고 보고되는데, 가장 흔한 질병은 신경학적 징후가 발생할 수 일에서 수 주 전에 경험한 설사 또는 호흡기 질환이다. 선행 감염성 병원균 감염과 이후 GBS 발병이 함께 나타나는 사례 중 가장 많은 것은 위장세균인 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*)에 의한 감염이다[25,26]. *C. jejuni*에 의한 감염시 박테리아 세포 벽 내의 당접합체 및 특정 말초신경 강글리오시드와 반응하는 항체가 생성될 수 있다. 비록 *C. jejuni* 감염시 일부 GBS 아형도 발생할 수 있지만, 대부분의 경우 급성 축삭손상이 발생하여 AMAN 및 FS가 나타난다[21,25-27]. 가장 강력한 면역학적 증거는 이전 *C. jejuni* 감염이지만, 다른 감염인자들도 GBS의 이후 발병과 일시적으로 함께 보고된 바 있는데, 그러한 감염체로는 인플루엔자 바이러스, *Mycoplasma pneumoniae*, 인간 면역결핍 바이러스, 엡스타인 바 바이러스, 사이토메갈로바이러스 및 아마도 기타 다른 바이러스 등이[28-32] 있다. 드문 경우지만, 다른 자극들도 GBS 발병과 연관성이 있는데, 이러한 자극에는 수술 및 일부 약성중양, 특히 호지킨병 및 기타 림프종 등이 포함된다[33, 34].

이전의 감염 또는 예방접종에 의한 항원자극은 항원 특이적 체액성 및/또는 세포성 면역을 유발하는데, 이러한 면역자극은 이론적으로 다수의 가능한 기전을 통해 GBS를 유발할 수 있다. "본자모방"의 개념에는 병원균이나 백신 단백질이 말초신경 수초 또는 축삭 당단백질 상의 항원결정기나 강글리오시드와 교차 반응할 수 있는 항체 및/또는 T-세포 생성을 유발할 수 있는 상황이 포함되어 있다[35,36]. 활성화된 대식세포는 잠재적으로 수초 상의 항원을 표적으로 접근하여, 이후 기저막을 공격하여 탈수초화를 초래하거나, 또는 랑비에결절을 공격하여 축삭손상을 초래할 수 있다[37]. 그렇지 않은 경우, 항체 결합은 보체교정을 야기하고 이는 수반세포 또는 축삭돌기의 손상을 초래할 수 있다[38,39]. 면역조절제나 교란으로 숙주 수초나 축삭돌기 단백질의 자기관용을 방해하면 면역 매개성 손상으로 이어질 수 있다. 병원균 또는 백신과 연관된 단백질들은 이론적으로 축삭막 또는 수초막의 직접 파괴를 매개할 수 있고, 또는 숙주 세포 막 내로 항원 특이성 폴리펩타이드를 삽입하면 감염된 세포의 체액성 또는 세포성 면역반응을 유도할 수 있다[38]. 일부 환자들의 경우 숙주의 유전적 또는 기타 표현형 인자들이 GBS의 발달에 대한 감수성에 영향을 미칠 가능성이 있지만, 기존 연구에서 이와 일반적으로 연관된 특정 HLA 아형 또는 기타 면역유전학적 감수성 인자들이 확인된 바는 없다.

GBS가 수많은 백신들과 시간적으로 연관되어 나타났지만, 이러한 시간적 연관성은 인과관계와 반드시 구분되어 받아들이어야 한다. 일반적으로, GBS의 경우 특정 병원균이나 백신과의 인과관계를 나타내는 특정 생물학적 표지자가 없다. 드문 경우에는 이는 생물학적 또는 역학적 증거에 근거하여 특정 백신과의 연관성이

입증된 경우가 있는 것으로 보인다. 역사적으로, GBS와 일관된 “신경마비 증상”이 샘플 광견병 백신 및 몇몇이 마우스 뇌에서 유래한 광견병 백신을 투여한 후 관찰되었다[40-42]. 이 중 샘플 광견병 백신(Semple rabies vaccine)은 성체 염소나 양의 뇌에 광견병 바이러스를 집종하여 생성시킨 후 폐물을 이용하여 불활성화시킨 것이었다. 두 경우 모두 백신 접종자들에게서 수초 염기성 단백질에 반응성을 보이는 T-세포가 확인되었는데, 아마도 백신 내 신경 단백질의 존재 때문일 것으로 추정된다. 이후 병아리 배아 세포에서 생산한 광견병 백신 제형은 GBS와의 연관성이 거의 나타나지 않았다. 1976년, 감염성이 높은 인플루엔자 변종에 대한 우려로 인해 미국에서 대량으로 백신접종 캠페인을 전개하게 되었다. 이상반응의 수동적 감시 결과 백신접종으로 많은 수의 GBS가 보고되었다. 그 이후 수행된 환자-대조군 연구에서는 돼지 인플루엔자 백신접종 후 6주 후 GBS 발생 위험이 통계학적으로 유의미하게 증가되었고 백신들 중에서 7.3 (95% 신뢰구간 [CI] 6.7-8.6)의 위험 비율을 보였다[43,44]. 이로 인해 그 백신접종 캠페인은 즉각 중단되었다. 해당 백신과의 연관성을 보여주는 강력한 역학적 데이터에도 불구하고 그것과 관련된 생물학적 기전이 여전히 입증되지 않은 상태이다. 하지만, 최근 연구에서는 1976년의 돼지 인플루엔자 백신의 잔여 샘플을 이용하여 1991~ 1992년 및 2004~ 2005년에 실험한 결과 쥐에서 항-GM1 항체를 유도하였다. 그러나 이는 GBS 증가와 관련된 것은 아니라고 보고되었다[45]. 따라서, 이 결과가 가지는 생물학적 의미는 여전히 불분명하다. 인플루엔자 백신의 다른 제형을 투여 후 GBS의 위험을 평가했던 후속 연구에서는 GBS의 위험이 기준 이상으로 증가함을 일관되게 입증하는 데 실패하였다[46-53].

이렇게 현저한 예외를 제외하고는 백신 투여 후 GBS 발생과의 관련성은 단지 일시적인 특성이었다. 따라서, 실무위원회가 인정하며 부모, 환자, 의료 서비스 제공자 및 예방접종안전성을 우려하는 기타 사람들에게 강조되어야 하는 것은, 불활성화 백신이나 생백신 투여 후 GBS나 기타 다른 이상반응이 일시적으로 **동반할** 수 있지만, 이것이 반드시 백신접종으로 **인한** 것은 아니라는 점이다. 특히, 이상반응을 유발하는 것으로 추정되는 이전에 발행한 사례는 GBS에 대한 사전 분류 방식의 중요한 한 측면이었다. 그러나, 이러한 정의 자체가 주어진 노출에 대한 인과관계 추론 없이 임상 실체를 정의하기 때문에, 예방접종후 GBS 발생까지의 시간 간격은 정의의 일부가 될 수는 없지만, 본 가이드라인에 설명된 바와 같이 평가에 포함되어야 한다.

급성 말초신경병증 및 GBS의 특징적 CSF 변화양상과 일치하는 임상 소견에 따라 GBS 진단을 실시하도록 추천한다. 구체적으로 합의된 정의가 있지만, 신경전도검사 및 침근전도검사 등의 신경생리학적 검사가 진단의 입증에서 중요하고, AIDP 및 GBS의 다른 형태에 대한 전기생리학적 진단 기준이 발표되기도 하였다[54,55]. 복미, 유립, 호주에서는 대부분의 연구는 탈수초성 다발신경병증을 다룰 것이다. 세계의 다른 지역에서는 축삭 패턴이 더 자주 발생한다. 이러한 질병 발전의 초기, 특히 최악 발생 후 7일 이내에 실시되는 전기 생리학적 검사에서는 결과가 정상일 수 있으며, “가능한 한 빨리” 검사를 수행하도록 권장되지만 검사시기에 따라서는 전기 생리학적 검사를 이후에 실시하거나 다시 실시하는 것이 중요할 수 있다. 또한, 그 이외에는 일반적인 GBS의 경우 “정상” 결과가 나올 수 있다. 그러나, 지속적으로 “정상” 결과가 나오는 환자는 1등급 기준에 해당하지 않는다. 가능하다면, GBS에 대한 임상적 의심은 기술적으로 숙련되고 경험이 풍부한 임상가가 신중하고 철저한 전기 생리학적 검사를 통해 증명해야 한다. 혈관염과 같은 급성 신경병증, 비타민 B12 결핍, 독성 신경병증, 진드기독마비, 또는 포토피린증과 같은 기타 병인은 병력 또는 검사결과에 근거하여 고려하거나 배제되어야 한다 (부록 A.3 참조). 성인 환자를 대상으로 혈장분리교환술 또는 정맥내 면역글로블린 치료 (IVIG)를 적용한 경우 임상 결과를 개선한다는 점이 입증되었으며 [56-60], 이 치료법은 최선의 기준으로 여겨지고 있다. 초기 치료시 치료효과가 가장 높은 것으로 보인다. 임상시험 결과에 따르면 GBS에 대하여 코르티코스테로이드를 사용하여 치료한 경우 효과가 없었고, 실제로 몇몇 연구에서는 코르티코스테로이드 치료가 더 나쁜 결과와 관련이 있음을 시사하기도 하였다[61,62]. 어린이에 대한 치료효과 데이터는 더 한정적이지만, 개방 연구가 시사하는 바로는, 치료 효과는 성인에서와 비슷한 것으로 보인다.

1.2.2. 피서 증후군

1956년 밀러 피서는 운동실조증, 눈근육마비 및 신경근 반사 소실의 세 가지 증상을 특징으로 하는 임상증후군을 처음 보고하였으며, 이는 GBS의 일종이라고 가정되었다[21]. 사지쇠약의 소실 발생시에 이러한 고전적인 세 가지 증상이 종종 임상적으로 발견되고 발생하지만, 경우에 따라 사지쇠약의 동반과 같이 GBS와 임상적으로 중복되어 나타나기도 하는데, 이러한 사례는 GBS-FS 중복증후군으로 간주된다[21,63,64]. FS는 다른 지역에 비해 동아시아의 GBS 사례에서 차지하는 비율이 상당히 높은 것으로 생각되며, 대만에서는 환자의 최대 20%까지, 일본에서는 25%까지 추정된다[21,22]. 발병과 임상증상 사이의 기간 및 알부민세포 헤리 등의 일부 FS의 특징은

GBS의 경우와 유사하다. 일반적으로 전기진단 소견은 정상이거나 감각신경 이상으로 한정된다[21,65]. FS는 일반적으로 양성, 자기 제한적 질환으로 간주되며, 예후는 일반적으로 상당히 좋고, 대부분의 환자들은 6개월까지 증상과 징후가 완복하게 회복된다. 실질적인 결론을 내릴 수 있는 대조군 임상시험에서 혈장분리교환술 또는 IVIG를 사용한 FS 치료법을 적절한 평가한 적은 없다.

GBS와 비슷하게 FS는 감염성 질환과 같은 이전의 항원 자극과 종종 함께 나타난다. 가장 흔하게 연관되어 나타나는 것은 최근 *C. jejuni* 감염이다(색션 1.2.1 참조). 한 연구에서는 환자 65명 중 18%가 최근 *C. jejuni* 감염을 보여주는 혈청학적 증거를 제시하였다 [63,64]. FS는 종종 특정 항강글리코시드 항체, 특히 항-GQ1b 및 항-GT1a 항체와 함께 발견되는데, 이러한 항체의 존재를 통해 FS, GBS-FS 중복증후군, 그리고 비커스테프르닌 뇌염을 포함한 관련 장애 등 다양한 임상질환에 관해 깊이 이해할 수 있다 [27,64].

1.3. GBS 와 FS 사례정의 판단의 이론적 근거

사례정의 및 가이드라인에 나열된 임상 징후 및 증상 중 일부는 주관적이고 문화적으로 영향을 받을 수 있지만, 이러한 주관성은 표준의료실행의 불가피한 일부임을 인식해야 한다.

일부 임상변이는 “GBS”와 관련되어 있고 다른 곳에서는 실제로 GBS라고 받아들이는 데도 불구하고 여기에서 개발된 GBS 및 FS의 사례정의에는 포함되지 못할 수도 있음을 실무위원회가 인정하고 있다. 그러나, 이들 변이는 희귀한 것으로서 전체 GBS 사례의 1% 미만이라고 여겨진다. 따라서, 본 정의에서 누락된 사례의 수는 낮을 것으로 예상된다.

실무위원회는 사례정의에 대한 가이드라인에서 GBS의 사지쇠약은 “양측의 상대적 대칭성”이어야 하고 쇠약은 항상은 아니지만 일반적인 특성상 대칭적이며, 일반적으로 다리에서 팔과 연수근육쪽으로 진행되는 패턴을 갖는다고 기술하였다. 그러나, 연수근육으로부터 시작하여 팔 그리고 그 다음 다리로 진행되는 것과 같은 다른 패턴들도 보일 수 있고, 그러한 패턴은 전체 임상적 맥락 내에서 평가되어야 하며, GBS 진단 배제요인으로 작용하지는 않아야 한다.

또한 쇠약은 “본질적으로 단상으로서, 12시간 ~ 28일 사이에 쇠약 발생으로부터 최저점(nadir)에 도달하고, 그 다음 임상적으로 안정되며 이후에는 개선되거나 사망에 이른다”고 기술되었다. 이러한 기간은 임의적으로 정해진 것이지만, GBS 상황에서 몇 시간 이내에 최저 쇠약지점에 도달하는 급속하게 진행되는 경우는 많지 않으며, 이 경우에는 진단에 의문을 제기해야 한다. 한편, 일부 환자의 경우 발병 단계가 4주까지 지속될 수 있으며, 대다수의 환자는 2주 이내에 임상적 최저점(nadir)에 도달한다. 추가적으로, 일부 환자들의 경우에는 최저점(nadir)에 이르기 전이나 임상적 안정단계 또는 임상적 개선단계에서 쇠약정도의 변동이 발생할 수 있다. 특히 질병변경치료 (disease-modifying therapy)에서 이러한 변동이 발생할 수 있다. GBS와 임상적, 병리학적으로 구별되는 것으로 생각되는 만성염증탈수초다발신경병증 (CIDP) 으로부터 GBS를 구분하고자 이들 기준을 포함시켰다. 더 전형적으로는 CIDP의 발병 단계는 8주를 넘고, 쇠약증은 사라지거나 재발할 수 있다[66,67]. 그러나, 실무위원회는 일부 GBS 환자들은 초기 개선 후 악화되는 하나 이상의 증상을 보일 것이고 그러한 사례가 CIDP와 중복하여 함께 나타날 수 있음을 인정하고 있다. 그러나, GBS의 치료 상황에서의 초기 악화는 독립적으로 증상이 재발하는 현상이기보다는 증상 정도의 변동에 의한 결과일 수 있다. 일부 경우에 있어서, GBS와 CIDP는 종종 추적관찰에서만 후향적으로 구분할 수 있다.

실무위원회는 전기 생리학적 데이터가 GBS 진단을 확증하고 아형을 분류하는 데 있어서 중요하며 1등급 기준을 충족하는 데 필요하다고 느끼고 있다. 다양한 GBS 아형 종류에 대한 신경생리학적 기준은 부록 A.1에 제공된다. 그러나, 전기 생리학적 데이터의 품질은 숙련도에 따라 다른데, 부분적으로는 검사자의 경험과 역량에 따라 달라진다는 점을 인식해야 한다. 따라서, 가능한 한 항상 요약문서나 보고서가 아닌 데이터 원본을 문서로 남겨야 한다. 신경전도검사(NCS)는 발병 후 가능한 한 빨리 수행되어야 한다. 그러나, 질병의 과정에서 초기, 특히 쇠약 발생 후 7일 이내에 수행된 검사결과는 정상일 수 있고, 1-2주 이내에 검사를 반복하면 이상을 입증할 수 있다. 또한, 임상적으로 전형적인 GBS 사례에서는 “정상” 결과가 드물게 발생한다. 그러나, 지속적으로 “정상” 결과를 보이는 사례는 1등급 기준에 해당하지 않는다. 일부 GBS의 경우, 아형을 지정할 수 없다. 운동신경이 무자극성인 경우 특히 불가능하다. 침근전도검사(EMG)는 잠재적인 축삭 손실 평가 및 예후 평가시 유용할 수 있다. 실무위원회는 일부 환경에서는 진단 장비 및/또는 전문 인력의 부재로 인해 전기 생리학적 테스트를 수행할 수 없다는 것을 인식한다. 그러나 이러한 경우 1등급 기준에는 해당하지 못한다. 이것은 또한 소아 사례에 대해서도 마찬가지인데, 이 경우 제한된 경험, 시험의 침습적 특성 및 소아 모집단에서의 일반적으로 좋은 임상결과로 인해 EMG가 빈번하게 수행되지는 않는다.

CSF 소견도 GBS 진단에 중요하다. 알부민세포 헤리는 뇌척수액 세포증가 (CSF WBC의 상승)가 상대적으로 결핍된 상황에서의 CSF 단백질 농도의 상승 (시험을 수행하는 실험실의 정상 기준값 이상)으로 정의되었다. 실무위원회는 가능한 최선의 증거에 기초하여 <50 WBC/μl를 CSF WBC 컷오프 값으로 사용하였다. 이는 GBS와 일치하기 때문이다. 임상적으로 전형적인 일부 GBS의 경우에, CSF는 “정상”일 수 있는데, 특히 발병 1주 이내에 수집된 경우 “정상” 일

수 있다. 그러나, 지속적으로 "정상" CSF 또는 50 WBC/ μ l를 넘는 CSF 사례의 경우는 1등급 기준에 해당하지 않는다. 외상성 요추척추(LP)는 CSF 샘플추출에 사용된 척추침이 혈관 경막의 공간을 침투하여 CSF 샘플을 혈액으로 오염시킬 때 발생한다. 혈액 오염에 대한 시각적 역치는 대략 400개의 적혈구(RBC)/ μ l이며, 이는 외상성 LP에 대한 현실적 정의로서 종종 사용된다. 외상성 LP 발생시 혈액으로부터의 말초 WBC가 CSF 내로 혼입될 가능성이 높기 때문에, WBC의 존재가 척추강 내 합성 때문인지 혼입으로 인한 것인지 구분하기 어렵다. 그러므로 이는 CSF 샘플 내 WBC 세포수 해석을 어렵게 만든다. 외상성 LP 후 CSF 매개변수의 해석을 위한 여러 방법이 제안되었다. CSF WBC 예측수치는 말초 혈구수치 및 CSF RBC 수치에 기초하여 추정될 수 있다. 관찰된 CSF WBC 수치가 예측 수치를 초과하면 CSF의 실제 백혈구 증가가 존재한다고 결론을 내린다. 또 다른 방식으로는, CSF에서 1: 100 이상의 단순 백혈구:적혈구 비율은 CSF 내 500개가 넘는 적혈구/ μ l를 갖는 뇌수막염 사례를 진단하는데 매우 민감하고 특이적인 기준이다[68].

1.3.1. 피서 증후군

FS는 여러 GBS 중 더 흔한 아형들 중의 하나이기 때문에 FS에 대한 구체적인 진단 기준이 작성되었다. FS는 표준 GBS 사례정의를 적용할 수 없는 임상 및 전기 생리학적 특징을 갖고 있기 때문에 FS에 관한 별도의 구체적인 사례정의가 필요하다. 그러나 GBS의 모니터링 및 감시는 FS를 포함하여 실시해야 한다. FS는 사지의 힘은 보존되면서 운동실조증, 눈근육마비, 심부건반사 소실의 세정후의 특징으로 구성된다 고 기술되어 왔다. 만약 이 세정후 특징이 사지쇠약과 함께 나타난다면, 표준 GBS 사례정의를 사용해야 한다. 임상적 최저점(nadir)까지의 기간 및 CSF 매개변수 등을 포함한 FS 사례정의의 특정 부분은 GBS에 대한 부분과 동일하다. 전기 생리학적 검사 결과는 종종 정상이기 때문에 FS 1등급 기준을 만족시키는데 전기 생리학적 검사가 요구되지는 않는다. 그러나, 전기 생리학적 검사가 실시되는 경우, 결과는 정상이어야 하며, 또는 비정상적 결과는 감각신경에 의한 것으로 국한되어야 하고 전기 생리학적 연구 결과는 문서로 기록해야 한다.

1.3.2. 2세 미만 아동에서의 사례정의의 활용

이들 사례정의에서 구체적으로 정해진 임상 및 전기 생리학적 기준은 모든 연령대에서 사용하도록 작성되었다. 그러나, 2살 이상의 아동 및 성인 정도의 수준으로 신경계가 발달하지 못한 유아 및 어린 아동의 경우 일반적인 말초 신경병증, 특히 GBS의 존재를 정의하기 위해 사용되는 다양한 신경학적 및 실험실 기준이 다르다는 것을 명심할 필요가 있다[69,70]. 신경학적 검사결과, CSF 변화양상 및 전기 생리학적 특징은 출생 후 지속적으로 변하고, 생후 첫 수 주에서 수개월에 걸쳐 가장 빠르게 발전된다. 대략 2세가 되면, 신경학적 검사 항목 대부분은 성숙에 이르게 되고, 이러한 신경학적 검사 특징은 2세 이후부터는 유의하게 많이 변하지는 않는다. 그러나, 2세 미만의 유아와 아동은 가능하면 어린 아동의 신경학적 평가에 익숙한 임상가가 평가해야 하며, 그러한 평가는 연령에 맞는 방식으로 수행되어야 한다. 특히, 개인의 연령과 예상 강도를 고려하여 강도 평가를 실시해야 한다. 유아 및 어린이의 경우 이러한 전기 생리학적 연구를 잘 견디지 못할 수 있으며, 그 결과 실무위원회는 이러한 검사를 어린이에게 적절히 수행할 수 없을 수 있음을 인정한다. 그러나, 특히 6개월 미만의 어린이의 GBS는 매우 드물다는 점은 기억할 점이다 [71].

1.3.3. 사례정의의 기준 및 데이터 수집, 분석, 발표 가이드라인의 사용

브라이트 협력기구 GBS 실무위원회는 GBS의 정의 및 진단 두 가지 모두에 영향을 미치는 많은 변수 및 불확실성이 있음을 인식하여, 사전 및 사후 허가 임상시험, 백신 안전성에 관한 감시 및 후향적 역학시험의 상황에서 GBS 데이터의 수집, 분석 및 발표를 표준화하기 위한 유용하고 실용적인 가이드라인을 확립하고자 하였다. 이 가이드라인이 GBS가 있는 유아, 어린이 또는 성인의 관리 기준을 설정하고자 목적인 것은 아니었다. 오히려, 이 가이드라인은 연구자가 필요하다고 간주하는 추가 자료의 수집, 분석 및 발표에 대한 제안 및 권장 사항을 담고 있다. 이는 특히 만성 질환(예. 당뇨, 류머티스성 관절염)에 대한 새로운 백신, 치료용 백신(예. 종양 백신) 및 유전적으로 조작성된 백신, 점막백신, 또는 지연성 방출 약물 전달시스템을 이용한 백신의 투여 후 이상반응으로서의 GBS 감시에 관한 것이다. 이러한 백신들은 모두 다른 기준을 필요로 할 수 있다.

실무위원회는 동료심사 문헌 및 다른 형식의 문헌 상에 GBS와 FS의 분류에 관한 여러 다른 기준, 사례정의의 기준 및 권장사항들이 존재한다는 것을 인식하고 있다 [72-75]. 사례정의는 현재의 가용 데이터, 사용목적, 그리고 해당 사례정의가 적용되는 임상 환경에 따라 다를 것이다. 브라이트 협력기구 GBS 실무위원회의 합의 결정은 백신 안전성 모니터링 활동과 관련된 다양한 환경에서 충분히 민감하고 특이성 있게 GBS와 FS 발생 환자를 식별하도록 도움을 주기 위한 것이었고, 특히 환자 확인을 위한 충분한 형특이성이 있는 사례정의의 기준을 개발하고자 목적인 것이었다.

1.3.4. 사례정의의 구조

사례정의는 개요 논문[1]에 각각 설명된 바와 같이 진단상의 확실성에 관한 3개 GBS 등급 및 3개 FS 등급으로 구조가 이뤄져 있다. 이 진단상의 확실성 등급들은 임상 환경에서 잠재적으로 적용할 수 있기는 하지만, 주로 역학적 목적을 위한 것이며 치료의 기준이 아니라는 점을 강조해 둔다. 다른 브라이트 협력기구 정의와 유사하게, 본 사례정의의 자체는 해당 노출에 대한 인과관계 추론 없이 그저 임상적 현상 자체를 정의한다. 본 가이드라인은 연구를 수행하는 단계, 즉 데이터 수집, 분석, 및 발표의 각 단계에 따라 구성되어 있다. 가이드라인의 색선들에는 GBS를 AEFI로 평가하는 데 필요한 정보가 포함되어 있다.

실무위원회는 GBS/FS 환자의 확인을 위한 충분한 특이성을 갖는 사례정의의 기준 개발이 필요하다고 강조했다. 이와 같이, GBS 또는 FS가 발생하였고 다른 질병으로 진단할 근거는 없지만 최소 사례기준(예. 3등급)을 충족할만한 충분한 문서증거가 없는 환자의 경우는 "GBS/FS 보고환자"(4등급)로 간주된다. 실무위원회는 여기에 제안된 정의가 다른 곳에서 제안된 사례정의와 상이할 수 있음을 인정한다. 보고된 반응의 분석을 위해, 1~3등급 사례정의의 기준을 충족하지 않는 사람에 대한 분석용으로서 카테고리 4와 5를 추가적으로 포함시켰다. 연구 보고서 또는 논문에서 카테고리 4를 충족하는 사람들(즉, GBS 또는 FS로 반응이 보고되었지만 사례정의의 충족할 만한 증거가 충분하지 않은 경우)의 수를 나타내는 것이 적절한 방법일 수 있다. 특히, 카테고리 4는 임상적 최저점(nadir)을 판단하기에 충분한 기간의 추적관찰을 실시하지 않았거나, 특정 항목(예. 심부건반사의 기록)에 대한 임상 정보가 없는 경우에 사용한다. 이는 특히 분석 환자집단에 비해 카테고리 4군의 크기가 무시할 수 없는 경우 카테고리 4의 추가를 고려해야 한다. 때때로, 카테고리 4군(또는 4군의 특정 하위군) 추가 여부에 따른 민감도 분석을 수행하는 것도 또한 적절할 수 있다. 예를 들어, 초기 중간 분석의 경우, 예컨대 전향적으로 수집된 감시 데이터에 대한 지속적인 평가가 필요한 경우에 GBS의 심환자에 대한 충분한 추적 관찰 기간이 경과하지 않았을 수 있다. 질병의 최저점(nadir) 시점을 판단하기 위한 추가 추적관찰결과를 기다리는 동안, 적어도 GBS에 대한 다른 기준을 충족하는 카테고리 4의 환자들만이라도 포함하는 민감도 분석이 유용할 수 있다.

GBS에 대한 모니터링 및 감시를 실시하는 경우, 가능하다면 일반적으로 FS도 포함해야 한다.

1.3.5. 정기평가

GBS를 조사하기 위한 사전 및 사후 허가 연구는 본 문서에 설명된 바와 같이 구체적으로 설계되어야 한다는 것을 GBS 실무위원회는 권장한다. 사례기준 및 가이드라인의 평가 및 필요시 수정은 브라이트 협력기구 GBS 실무위원회가 정기적으로 (3 ~ 5년마다) 또는 "필요에 따라" 계획한다.

2. 임상적 사례 정의 : 길랑바레증후군 (GBS)^{3,4,5}

1등급 진단상의 확실성

- 사지의 양측성 그리고 이완성 쇠약^{6,7,8}

그리고

- 쇠약측 사지의 심부건 반사 감소 또는 결여⁹

그리고

- 단상성 절병패턴¹⁰ 그리고 발병으로부터 최저쇠약지점까지의 간격이 12시간 ~ 28일 그리고 이후 임상적으로 안정됨¹¹

그리고

³이완성 쇠약/마비를 설명하는 다른 진단이 존재하는 경우(부록A.3), 길랑바레증후군 진단명은 제외된다. 그러나, 많은 경우, 다양한 다른 병인에 대한 종합적인 검사 문서는 불완전하거나 사용할 수 없을 것이다. 이 사례정의는 또다른 이완성 마비 병인 조사에 대한 자세한 정보가 없는 경우 지침을 제공할 수 있다.

⁴길랑바레증후군 증상의 일부이지만 본 사례정의에 담기지 않는 여러 임상증후군이 있음을 인정한다. 그러나, 이들은 희귀하고 전체 GBS 사례의 1% 미만이다. 따라서, 본 정의에서 누락된 사례의 수는 극도로 낮을 것으로 여겨진다. 이에 대한 예외는 일반적으로 GBS의 하위 유형으로 간주되는 눈근육마비 운동실조증 및 건반사 손실을 동반하는 FS이다 (FS 사례정의 참조).

⁵본 문서에 명시된 임상 및 전기 생리학적 기준은 모든 연령대에 적용할 수 있도록 설계되었다. 실무위원회는 영아 및 어린 아동들의 신경학적 특징이 지속적으로 발달하고 있으며 영유아에 대한 평가가 어려울 수 있음을 인정한다. 그러나 6개월 미만 아동에게서 GBS는 매우 드물게 발생한다 [71]. 가능하다면, 2세 미만의 유아 및 아동은 어린 아동의 신경학적 평가에 익숙한 임상가가 평가하는 것이 바람직하며, 이러한 평가는 발달하는 유아에서 변화하는 신경학적 특징을 고려하여 연령에 맞는 방식으로 수행되어야 한다.

⁶쇠약은 항상 아니지만 대개 대칭성이며, 다리에서 팔로 올라가면서 진행되는 패턴을 보인다. 그러나, 다른 진행 패턴이 발생할 수 있다 (예, 팔에서 시작). 쇠약의 정도는 경증 내지 중등도 내지 중증(완전한 마비)의 범위일 수 있다.

⁷호흡기 근육이나 뇌신경 지배를 받는 근육들도 관련될 수 있다.

⁸대상자의 연령, 성별, 기능수준을 고려한 방식으로 강도를 평가하는 것이 중요하다.

⁹쇠약하지 않은 사지에서도 건반사 감소 또는 결여가 나타날 수 있다. 그러나 사례정의의 기준을 충족하기 위해서는 약한 사지에서 건반사 감소 또는 소실이 관찰되어야 한다.

¹⁰일부 경우에는 최저점(nadir)에 도달하기 전이나 임상적 안정기 중 또는 회복 단계 중에 쇠약 정도의 변동이 나타나는데 이는 보통 질병변경치료의 사용과 관련되어 발생한다. 이러한 변동성은 보통 발병 후 첫 9주 이내에 발생하고[66], 최종적으로는 회복된다.

¹¹최종 결과는 최저점(nadir)에서의 안정화 또는 이후 회복이나 사망이다.

- GBS에 해당하는 전기 생리학적 소견¹²
그리고
- 알부민세포 헤리 (i.e., 실험실 정상수치 이상으로 CSF 단백질 농도 상승 그리고 CSF 총백혈구수 <50개 세포/ μ l)¹³
그리고
- 쇠약이유에 대한 다른 진단결과 부재 (부록 A.3 참고)³.

2등급 진단상의 확실성

- 사지의 양측성 그리고 이완성 쇠약^{6,7,8}
그리고
- 쇠약측 사지의 심부건 반사 감소 또는 결여⁹
그리고
- 단상성 질병패턴¹⁰ 그리고 발병으로부터 최저 쇠약지점까지의 간격이 12시간 ~ 28일 그리고 이후 임상적으로 안정됨¹¹
그리고
- CSF 총 백혈구수 <50개 세포/ μ l (실험실 정상수치 이상으로 CSF 단백질 농도 상승 동반 가능)¹³
또는
- CSF를 수집하지 않았거나 결과가 없는 경우, GBS에 해당하는 전기 생리학적 검사결과¹²
그리고
- 쇠약이유에 대한 다른 진단결과 부재 (부록 A.3 참고)³.

3등급 진단상의 확실성

- 사지의 양측성 그리고 이완성 쇠약^{6,7,8}
그리고
- 쇠약측 사지의 심부건 반사 감소 또는 결여⁹
그리고
- 단상성 질병패턴¹⁰ 그리고 발병으로부터 최저 쇠약지점까지의 간격이 12시간 ~ 28일 그리고 이후 임상적으로 안정됨¹¹
그리고
- 쇠약이유에 대한 다른 진단결과 부재 (부록 A.3 참고)³.

임상적 사례정의: 퍼서 중후군 (FS)¹⁴

1등급 진단상의 확실성

- 양측 눈근육쇠약 그리고 양측 건반사의 감소 또는 소실, 그리고 운동실조증¹⁵
그리고
- 사지쇠약의 소실¹⁶
그리고
- 단상성 질병경과 그리고 발병으로부터 최저 쇠약지점까지의 간격이 12시간 ~ 28일 그리고 이후 임상적으로 안정됨^{17,18}
그리고
- 알부민세포 헤리 (i.e., 실험실 정상수치 이상으로 CSF 단백질 농도 상승 그리고 총 CSF 백혈구수 <50개 세포/ μ l)¹⁹
그리고

- 신경전도검사 결과 정상, 또는 감각신경만이 관련되어 있음을 보임²⁰
그리고
- 의식변화 없음 또는 피질척수로 징후²¹
그리고
- 다른 진단결과 부재²².

2등급 진단상의 확실성

- 양측 눈근육쇠약 그리고 양측 건반사의 감소 또는 소실 그리고 운동실조증¹⁵
그리고
- 사지쇠약의 소실¹⁶
그리고
- 단상성 질병경과 그리고 발병으로부터 최저 쇠약지점까지의 간격이 12시간 ~ 28일 그리고 이후 임상적으로 안정됨^{17,18}
그리고
- 뇌척수액(CSF) 총 백혈구수 <50개 세포/ μ l¹⁹ (실험실 정상수치 이상으로 CSF 단백질 농도 상승 여부 무관)
또는
- 신경전도검사 결과 정상, 또는 감각신경만이 관련되어 있음을 보임²⁰
그리고
- 의식변화 없음 또는 피질척수로 징후²¹
그리고
- 다른 진단결과 부재²².

3등급 진단상의 확실성

- 양측 눈근육쇠약 그리고 양측 건반사의 감소 또는 소실 그리고 운동실조증¹⁵
그리고
- 사지쇠약의 소실¹⁶
그리고
- 단상성 질병경과 그리고 발병으로부터 최저 쇠약지점까지의 간격이 12시간 ~ 28일 그리고 이후 임상적으로 안정됨^{17,18}
그리고
- 의식변화 없음 또는 피질척수로 징후²¹
그리고
- 다른 진단결과 부재²².

3. 예방접종 후 이상반응으로서의 GBS 및 FS의 데이터 수집, 분석 및 발표에 관한 가이드라인

브라이튼 GBS 실무위원회는 GBS 및 FS²³정보를 의미있고 표준화된 방식으로 수집, 분석 및 발표하도록 하기 위해 다음 가이드라인을 추천하도록 합의하였다. 그러나 전체 가이드라인을 적용하는 것이 모든 환경에서 항상 가능하지는 않을 수도 있다. 정보의 가용성은 자원, 지역, 그리고 정보의 출처가 전향적으로 설계된 임상시험인지, 시판 후 감시 또는 역학 연구인지, 또는 FS 또는 FS의 개별 사례보고에 의한 것인지에 따라 달라질 수 있다. 또한 개요 논문[1]에서 자세히 설명했듯이, 이 가이드라인이 데이터 수집, 분석 또는 발표에 대한 필수 요건은 아니다.

3.1. 데이터 수집

이 가이드라인은 특정 연구 질문 및 환경에서 수집된 데이터에 추가하여 현재 GBS 또는 FS 사례 데이터가 비교가능하도록 수집하기 위한 목적으로 권장된다. 이 가이드라인은 지역 법률 보고 요건을 대체하기 위한 것이 아니라 감시 시스템 또는 연구 모니터 담당자에게 GBS의 백신 안전성을 보고하는 데 있어서 조화를 위한 지침으로 사용된다. 이 데이터 수집 가이드라인에 근거하여 데이터 수집 도구를 개발하는 연구자들은 섹션 2의 사례정의의 기준을 참조할 필요가 있다. 본 가이드라인에서는 이 부분을 다시 설명하지는 않는다. 아래의 가이드라인은 의약품국제협력조화회의(ICH) [76]의 일반의약품 안전성 가이드라인에 명시된 이상반응 정보 수집시 데이터 요소들과 국제의학기구협회 (CIOMS) 약물 이상반응 보고서식[77]을 다루기 위해 개발되었다. 이 데이터 요소에는 확인가능한 보고자 및 환자, 하나 이상의 이전 예방접종 및 이상반응으로서의 GBS 및 FS에 대한 상세한 설명이 포함된다.

20 이러한 임상상황에서 운동신경전도 이상은 GBS/FS 증후군을 나타낼 가능성이 높다.
 21 신근 발바닥 반응을 포함한 이러한 소견은 비커스태프너간 뇌염을 시사할 수 있다. 뇌 자기공명영상(MRI)을 수행한 경우 정상이거나, 비정상인 경우에는 뇌염과 일치하는 뇌간병변을 보이지 않아야 한다. 비커스태프너간 뇌염을 시사하는 MRI 소견으로는 T1가중 영상에서의 저강도의 고르지 못하거나 동치된 병변의 존재, 뇌간 내 T2 및 액체 감쇠역전회복 (FLAIR) 시열 상의 고강도의 고르지 못하거나 동치된 병변의 존재 (다른 대뇌 구조의 침범여부와 무관)가 있다.
 22 보툴리눔 중독증, 디프테리아, 베르니케 뇌병증 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다.
 23 본문에서 달리 명시되지 않는 한, 용어 "GBS"는 FS를 포함하는 GBS의 모든 임상아형을 지칭하기 위해 사용될 것이다.

12 GBS에 대해 설명된 여러 유형 중에서 다발성 신경병증과 일치하는 전기 생리학적 패턴 [23]. 쇠약 발병 후 7일 이내에 실시하는 전기 생리학적 검사에서는 정상일 수 있고, 따라서 가능하다면 나중에 반복되어야 하며, "정상" 결과는 다른 전형적인 GBS의 경우에도 발생할 수 있다. 그러나, 지속적으로 "정상" 검사결과가 나오는 경우는 1등급 기준에 해당하지 않는다.
 13 CSF (뇌척수액) 단백질 농도는 검사실의 정상적인 기준값보다 상승한다. CSF는 다른 전형적인 GBS의 경우에 "정상"일 수 있다. 특히 질병의 첫 번째 주 이내에 정상으로 나타난다. 그러나, 지속적으로 "정상" CSF를 갖는 환자, 또는 CSF \geq 50 WBC를 갖는 환자는 1등급 기준에 해당하지 않는다.
 14 보툴리눔 중독증, 디프테리아, 베르니케 뇌병증 등을 포함한 세정후증상을 설명하는 다른 진단명이 있다면(부록 A.3), FS 진단은 제외된다. 그러나, 많은 경우, 다양한 다른 병인에 대한 종합적인 검사 문서는 불완전하거나 사용할 수 없을 것이다. 이 사례정의는 또다른 병인 조사에 대한 자세한 정보가 없는 경우 지침을 제공할 수 있다.
 15 눈근육쇠약, 건반사 및 운동실조증은 비교적 대칭적이다. 눈꺼풀저침(증) 또는 동공이상은 눈근육마비시 발생할 수 있다. 각각의 임상적 증후군은 부분적 내지 전체적일 수 있다. 신경근반사 감소 또는 결손은 확산성/전체적, 그리고 대칭성인 경향이 있다. 그러나 사지 또는 하지의 반사군에 대한 선택적 침범이 다시 나타날 수 있다. 안면근 및 연수의 쇠약 또한 특징적일 수 있다.
 16 사지쇠약 발생시 길랑바레중후군을 시사할 수 있다. (GBS 사례정의 참고).
 17 증상은 치료 여부와 무관하게 개선될 수 있다.
 18 최종 결과는 최저점(nadir)에서의 안정화 또는 이후 회복이나 사망이다.
 19 CSF 단백질 농도는 검사실의 정상적인 기준값보다 상승한다. CSF는 다른 전형적인 FS의 경우에 "정상"일 수 있다. 특히 질병의 첫 번째 주 이내에 정상으로 나타난다. 그러나, 지속적으로 "정상" CSF를 갖는 환자는 1등급 기준에 해당하지 않는다

이 가이드라인은 백신 임상시험 또는 안전성 감시를 수행할 때 GBS 데이터를 비교 가능하도록 수집하기 위해 사용하도록 권장된다. 추가 정보는 연구 질문 및 환경에 따라 수집할 수 있다.

3.1.1. 정보 출처/보고자

감시 및/또는 임상 연구에 의해 확인된 모든 환자들에 대해, 해당사항에 따라 다음 정보를 기록해야 한다.

- (1) 보고 날짜
- (2) 국가별 데이터보호법에 따라 GBS를 보고 및/또는 평가 또는 진단하는 사람의 이름 및 연락처 정보 (예. 전문의 등급을 포함한 의료인, 부모/환자, 기타 제3자 보고자 포함).
- (3) 다국적 시험의 경우 해당사항에 따라 해당 국가명을 포함한 연구 지역 내의 연구 대상자의 지리적 위치.

3.1.2. 백신

모든 사례 및/또는 모든 연구 참여자에 대하여, 해당되는 경우 다음 정보를 기록해야 한다:

3.1.2.1. 인구 통계학적 정보

- (4) 환자/연구 참여자 식별자 (성과 이름 각각의 첫 번째 글자), 또는 코드 (임상시험의 경우), 또는 국가별 데이터 보호법에 명시된 방식을 따름.
- (5) 생년월일, (일반적으로 사용되는 율리우스력이 아닌 경우 사용하는 달력을 명시)²⁴ 연령, 성별, 민족 (필요한 경우).
- (6) 유아(12개월 미만)의 경우, 임신 연령과 출생시 체중, APGAR 점수를 기록한다²⁵.

3.1.2.2. 임상 및 예방접종력.

- (7) GBS/FS를 예방접종 후 이상반응(AEFI)으로 평가하는 데 영향을 미칠 수 있는 예방접종 이전의 병력(수술 포함). 특히 백신접종 전 신경계 상태를 기록해야 한다 (예, 감각이나 운동신경 소실 없음, 심부근반사 변화, 쇄약).
- (8) GBS/FS의 평가에 영향을 미칠 수 있는 긴 반감기 또는 장기간 효과 (예, 면역억제제 및 수혈)를 갖는 생물학적제제 및 처방 및 비처방 약물 (예, 허브 또는 동종병원성 약물)로 이전에 접종을 받았는지 여부, 접종 중 또는 접종 이후에 투여받은 모든 약물/독소 또는 약물 이력, 그러나 GBS 또는 FS 치료를 위해 제공된 약물은 제외).
- (9) 예방접종력(정확한 투여 날짜 및 백신 일련 번호 포함), 이전 예방접종 기록 뿐만 아니라 예방접종 이후의 모든 이상반응을 표기. 특히, 예방접종 이전이나 또는 그 이전의 예방접종 이후에 GBS/FS 발생에 관해 구체적으로 언급해야 한다.

신경학적 질병 발병 최소한 6주²⁶ 이내에 실시된 모든 예방접종은 섹션 3.1.3의 가이드라인에 따라 자세하게 기록해야 한다.

- (10) 신경학적 징후 발병 전 6주²⁶ 이내에 발생하거나 확인된 감염성 질병의 모든 이상증거나 실험실 증거(예. 상기도 증상, 소화기계 증상, 열병, 미생물학적/혈청학적 검사결과)도 예방접종과의 시간적 관계를 포함하여 자세하게 기록해야 한다.

생물학적 및 역학적 증거에 따르면 GBS/FS를 초래할 것이라고 추정되는 면역매개 생리반응이 발전하여 임상적으로 증상을 보이는데 시간이 걸릴 것이라고 의심되기 때문에[3,44,78], 이전의 이상반응과 GBS/FS 사이의 간격이 짧은 경우, 특히 발병 전 3일 미만에 발생하는 이전 이상반응들은 인과관계 가능성이 낮다고 고려할 수 있다.

3.1.3. 예방접종의 세부 정보

모든 환자 및/또는 모든 연구 참여자의 경우, 해당되는 대로 다음 정보를 기록해야 한다:

- (11) 예방접종 날짜 및 시간, 12시간 또는 24시간 단위 시계 중 어느 것을 사용했는지를 표시한다. 오전 오후에 관한 혼란을 피할 수 있기 때문에 24시간 단위 시계가 선호된다.
- (12) 여러차례 예방접종이 실시되거나 서로 다른 백신이 당일 또는 다른 날에 투여되는 경우, 각 예방접종의 날짜 및 시간을 기록해야 한다.
- (13) 백신에 대한 설명: 백신의 상표명 및 일반명, 로트 번호, 유효기간, 제조사, 용량, 대화용량 또는 단회용량 바이알, 미리 충전된 주사기, 부피(예. 0.5 ml) 및 투여 횟수(동일한 질환에 대한 일련의 예방접종의 일부인 경우), 희석제 로트 번호 (사용되는 경우), 보조제, 보존제, 완충제 제제 (일부 경구용 백신), 유효기간, 백신의 준비절차 (예. 동결건조된 백신의 대화 용량 바이알의 경우, 완충제에 녹인 백신을 지정된 시간 내에 사용했는지 여부). 백신의 브랜드 이름과 같은 대리정보가 위의 특성들 중 몇 가지를 표현할 수 있는 경우, 데이터 수집 양식은 이에 맞춰 단순화되어야 한다.
- (14) 병용 백신에 대한 자세한 설명: 병용백신 사용시 제품명을 제공하고 또 일반명도 있다면 이를 함께 제공한다. 항원 구성성분을 구체적으로 표시하고, 해당 백신이 혼합된 백신인지도 표시한다(단일투여).
- (15) 모든 예방접종이 실시된 해부학적 부위²⁷(왼쪽 또는 오른쪽 포함). 예를 들면, 백신 A는 좌측대퇴부 주번, 백신 B는 좌측 삼각근, 백신 C는 구강이라고 표현한다. 또한 바늘 길이와 굵기도 표시한다.
- (16) 투여 경로 및 방법 (예. 경구, 비강내, 근육내, 피내, 피하, 무바늘 (에컨대 경피 패치 [유형 및 크기 포함]) 또는 다른 주사 장치).

백신의 보관 조건: 백신은 제조사의 권장사항에 맞는 온도에서 보관해야 한다. 가능하면, 온도 기록, 냉장고 유형, 정전 및 백신 보관 상태를 검토하고 기록해야 한다. 특히 전향적 연구에서는 이를 반드시 기록한다.

3.1.4. 이상반응

모든 환자 및/또는 모든 연구 참여자에 대하여 해당되는 대로, GBS/FS에 관한 상세한 임상적 설명을 포함한 다음 정보를 수집하도록 권장된다. 임상데이터의 이용가능성은 여러 다른 환경에서 분명하게 달라질 것이라고 생각된다. 이 가이드라인은 어떤 질병이 GBS/FS에 대한 정의의 기준을 충족시킬 수 있는지의 가능성을 판단하는 데 도움이 되는 이상적인 임상정보에 대한 참조도구 및 권장사항으로서 제공된다. 또한 이는 이상적인 상황에서 GBS/FS 의심환자의 평가에 도움이 되도록 적절하고, 중요하며 연관성 있는 임상 및 역학정보를 기록하기 위한 지침 메커니즘으로 작용한다. 이 가이드라인은 임상 실무를 지시하기 위한 것이 아니다.

- (17) 어느 한 등급의 진단상의 확실성을 보이는 모든 환자와 증거가 불충분한 상태로 보고된 반응에 대하여, 사례정의에 해당된다고 판단했던 기준 및 GBS를 의미하는 기타 징후나 증상을 기록해야 한다.
- (18) 모든 환자들에 대하여, 임상 징후 및 과정에 대한 상세한 임상 설명을 추가하도록 권장되며, 특히 각각의 날짜를 포함하여 다음에 관해 자세하게 기록한다.

- 구체적 임상 소견, 실험실 검사결과, 그리고/또는 GBS로의 분류에 도움을 주었던 GBS를 시사하는 전기 생리학적 특징.
- 임상적 최하점(nadir)에서의 쇄약의 정도 (예. 영국의학연구위원회 도수근력검사기준 (부록 A.2 참조), GBS 장애기준 (부록 A.5 참조), 또는 임상 설명자를 사용함).
- 추가적인 GBS의 신경학적 징후(예. 근육다발수축, 위축, 간대성근경련).
- 동반된 징후 증상, 및 질병.
- 모든 전기 생리학적 검사결과 (예. 근전도검사/신경전도속도검사 [EMG/NCS]). 검사날짜 (각주) 및 임상적 하위유형 (부록 A.1에 설명) 또는 확인 불능여부 포함.
- 뇌파검사[EEG], 신경영상검사 (예. 컴퓨터단층촬영 [CT] 또는 MRI)를 포함한 모든 추가 신경생리학적 검사결과: 검사날짜 포함.
- 뇌척수액 (CSF) 검사 결과: WBC (세포개수/ μ l), 적혈구 수 (RBC, 세포개수/ μ l), 백혈구 감별계산 (해당시), 단백질 농도 (mg/dL), 병용 혈청 포도당 수치 (mg/dL), 검사날짜 및 CSF분석 수행 실험실의 해당 매개변수에 대한 정상상한수치 포함.

- GBS 이외의 쇄약병인을 확인하는 데 유용할 수 있는 모든 추가 실험실 검사 결과 (부록 A.3 참조).

- (19) 발병 날짜와 시간, 최초 관찰 및 진단의 날짜와 시간을 기록한다.^{28,29}

²⁴율리우스력은 널리 사용되는 일반적인 달력이다. 율리우스력의 1년의 평균 길이는 365.25일이다 (4년마다 한 번의 '윤년' 이 추가된다). http://www.hermetic.ch/cal_stud/cal_art.html#Julian_Calendar.

²⁵ APGAR (활동성, 맥박수, 반사흥분도, 외모, 호흡) 점수는 1952년에 버지니아 아프가 박사가 출산 직후 신생아의 건강을 신속하게 평가하기 위해 고안한 간단하고 반복 가능한 방법이다.

²⁶이전의 반응 이후 가용한 역학적 데이터에 기초하여 GBS 잠재적 발달을 감시하는 기간은 임의적이지만, 실무위원회는 모든 확인된 이전 반응 이후 6주의 기간이 합리적인 감시기간이 될 수 있다고 제안하고 있으며, 이 6주를 넘으면 확인가능한 항원 자극(예. 감염성 질환, 백신접종)과 연관되어 있을 생물학적 타당성이 떨어진다. 가장 적절한 시간 간격에 대한 증거는 제한적이고, 대부분 1976-1977년의 인플루엔자 백신에 대한 일부 연구에 기반하고 있다. 다른 감시 간격이 고려될 수 있으며, 이를 사용하는 경우, 6주 간격에 더하여 보고할 수 있다.

²⁷국소반응을 기록하기 위한 지침서로서 자세한 의학적 삽화들을 포함하고 있는 이 전체적 국소 반응 논문에 담겨있는 사례정의의 내용을 참조한다 [84].

²⁸발병 날짜 및/또는 시간은 환자 또는 대리인에 의해, 의료진의 문서나 관찰에 의해 신경학적 질병을 시사하는 징후나 증상이 처음 경험되었거나 또는 기술된 그 시점으로 정의된다. 발병 날짜는 이상반응이 시작되었을 때 해당하는 백신접종 후(또는 이전) 시간이나 날짜를 평가하기 위해 백신

(20) 가능하면 신경과 상담을 받아야 한다. 가능하면 신경학적 검사 결과를 자세히 기록한다. 신경과전문의들에게는 다음과 같이 기록하도록 권장한다.

1. 영국의학연구위원회 기준을 사용한 도수근력검사 (부록 A.2 참조)
2. 심부건반사 평가.
3. 감각신경 검사 평가.
4. 뇌신경 검사.
5. 운동실조증 여부 (FS용).
위의 상세한 표준 신경검사 기록 외에도 다음 측정 및 기능 척도가 유용할 수 있으며, 임상 특징 및 결과에 대한 기록시 이를 사용하는 것이 권장된다.

1. 수정 탱크인 기능점수 (부록 A.4 참조);
2. GBS 장애점수 (부록 A.5).

(21) 임상시험에 전향적으로 등록된 환자의 경우, 다음 간격으로 측정할 수 있다:

- 초기 발병부터 진료시점까지의 기간.
- 임상적 최하점(nadir)³⁰
- 임상진행의 종료시(회복, 사망 또는 추적관찰 종료)까지 신경학적 상태가 유의하게 변하는 모든 후속 시점. 가능하다면, 4주 동안 매주, 그 다음 5개월 동안 매월, 그 다음에는 3개월마다.
- 추가 측정은 임상진행 과정에 따라 결정된다.

기존 의료기록으로부터의 데이터 수집을 포함하는 후향적 연구의 경우, 퇴원시 요약정보와 같은 부분적 입원기록은 종종 충분한 세부 정보가 포함되지 않을 수 있다. 급성 진료 입원에 대한 전체 기록은 많은 부분에서 종종 임상진행에 관한 메모(예. 근육 강도 스코어에 기초하여 쇠약진행 및 대청에 관한 평가 및 발병 후 28 일 이내에 최하점(nadir)에 도달했는지 여부에 관한 평가)를 담고 있기 때문에 유용할 것이다.

(22) 임상시험에서 사전 지정된 이상반응으로서 데이터를 수집하는 경우 GBS 및 FS에 감시기간은 다음에 따라 달라질 수 있다:

- 백신의 생물학적 특성 (예, 약독화 생백신 대 불활성화 백신)
- 백신의 조성 (보조제가 사용되었다면 그 보조제도 포함)
- 백신표적 질환의 생물학적 특징
- GBS 또는 FS의 생물학적 특성. 이전 시험(예, 초기 단계 시험)에서 확인된 패턴 포함
- 백신의 생물학적 특성(예, 면역억제 질환과 같은 기저 질환 및 기존의 모든 신경학적 질환)

(23) 이상적으로는 환자가 급성 질환으로 인해 사망할 때까지 또는 환자가 완전히 회복될 때까지 추적조사해야 한다. 지속성 신경학적 결합 환자의 경우, 장기적 모니터링이 실행 가능하지 않거나 불가능할 수 있지만, 가능한 한 오랫동안 모니터링을 수행해야 하고, 추적 검사 중 실패한 경우라면 감시기간 중의 모니터링 결과를 기록해야 한다.

대부분의 환자들은 28일 전에 임상적 최하점(nadir)에 도달한다. 그러나 환자가 임상적 최하점(nadir)에 도달했는지의 여부가 불분명하고 모니터링 기간이 28일 미만인 경우, 이를 구체적으로 기록해야 한다. 일부 환자의 경우, 최하점(nadir) 그리고 이후의 임상적 개선여부는 급성 입원으로부터 회복하여 퇴원하는 시점에 이르면 명확해질 것이다. GBS 환자들은 그들의 질병 경과 전반에 걸쳐, 초기에는 급성 치료 병원에서 치료받을 수 있고, 때때로 다른 급성 치료 병동으로 이송되고, 재활 시설로 퇴원하고/퇴원하거나 외래 환자 병동에서 추적관찰될 수 있기 때문에, 항상 실행 가능하지는 않지만, 다수의 병원 또는 시설로부터 기록을 얻는 것이 바람직할 수 있다.

(24) 최종 결과 또는 마지막 관찰 날짜를 포함하여 결과를 기록해야 한다. 다음은 결과 보고를 위해 권장되는 세부 사항 및 조건이다.

- 가. 신경/기능적 결과
 - (i) 회복, 후유증 없음, 질병전 베이스라인 상태
 - (ii) 회복, 최종 추적 관찰 시신경학적 후유증 있음
 - (iii) 사망
 - (iv) 결과를 알 수 없음. 또는
 - (v) 다른 결과 (설명).
- 나. 마지막 추적관찰시 퇴원

- (i) 집으로 퇴원. 독립된 생활
- (ii) 집으로 퇴원, 가족에 의존하는 생활
- (iii) 집이 아닌 질병 이전의 거주지로 퇴원 (요양원, 전문시설 등), 독립된 생활 또는 질병전 베이스라인 상태
- (iv) 보조 시설 또는 재활시설로 퇴원
- (v) 사망
- (vi) 퇴원여부 알 수 없음. 또는
- (vii) 기타 퇴원 (설명).

- 다. 면역요법
 - (i) 면역요법 시술 (정맥내 면역글로블린 치료, 혈장분리교환술, 코르티코스테로이드 등). 또는
 - (ii) 면역요법을 실시하지 않는다.

3.1.5. 기타/일반 권장 사항

(25) 데이터 수집 방법은 해당되는 경우 시험집단 내에서 그리고 시험집단 사이에서 일관되어야 한다. GBS/FS 보고서는 예방접종과 이상반응 사이의 경과 시간에 관계없이 수집되어 데이터베이스에 포함되어야 한다. 이것이 불가능한 경우, 안전성 데이터를 수집하고 데이터베이스에 포함되는 시험기간을 명확히 정의해야 한다.

(26) 데이터 수집 가이드라인 1번~28번에서 설명된 바와 같이 신고된 이상반응의 추적관찰시 모든 정보를 확인하고 수집하고자 노력해야 한다.

3.2. 데이터 분석

다음의 가이드라인은 특정 연구주제와 환경에 대한 데이터 분석과 더불어 GBS 데이터를 비교가능하도록 하기 위해, 데이터 분석시 권장된다.

(27) 보고된 반응들은 다음 분류 범주 중 하나로 분류되어야 한다. 사례정의를 충족하는 반응들은 사례정의에 명시된 대로 진단상의 확실성 등급에 따라 분류되어야 한다. 사례정의를 충족하지 않는 반응은 추가 분석 카테고리 분류되어야 한다. 가능한 최고 등급에 해당되는지를 확인해야 한다. 예를 들어 2등급이 충족되는 경우 1등급도 충족되는지 확인한다.

3.2.1. 5가지 카테고리의 반응분류³¹

3.2.1.1. 반응이 사례정의의 충족하는 경우, 주요 카테고리라 하위 카테고리

1. 1등급: GBS 또는 FS에 대한 사례정의에 명시된 기준.
2. 2등급: GBS 또는 FS에 대한 사례정의에 명시된 기준.
3. 3등급: GBS 또는 FS에 대한 사례정의에 명시된 기준.

3.2.1.2. 반응이 사례정의의 충족하지 않는 경우, 추가 카테고리 분석

4. GBS 또는 FS로 보고된 반응, 사례정의의 충족하기에 불충분한 증거³²
5. GBS 또는 FS의 경우가 아님.³³

(28) 임상적으로나 진단적으로 FS와 GBS 모두에 대한 증거가 있고, GBS와 FS의 사례정의 모두에 해당하는 경우, GBS로 분류되어야 한다.

(29) 예방접종과 GBS의 발병 사이의 간격은 예방접종 날짜와 그리고 발병 또는 가장 먼저 관찰 또는 진단을 받은 날짜/시간 정보 중 해당 정보가 있는 경우 그 정보로부터 결정되어야 한다. 어떤 날짜가 사용되면 시험집단 내에서 그리고 시험집단 전체에 걸쳐 이를 일관되게 사용해야 한다. 환자 수가 한정된 경우, 각 환자에 대해 정확한 시간별 경과를 평가해야 한다. 환자집단이 대규모이거나 대규모 데이터 세트인 경우, GBS 환자의 총 수를 전체 대상자 총 수에 대한 비율로 보고해야 한다. 모든 간격을 분석하고 일별로 분류해야 한다 (예. 예방접종 후 날짜나 간격에 대한 분자/분모[%]).

간격	인원수	비율(%)
0-3 일		
4-7 일		

(30) 신경학적 징후 및 증상의 발병과 다음 시점까지의 간격 (일)

31 적절한 카테고리를 결정하기 위해, 사용자는 보고된 반응이 가장 낮은 수준의 진단의 확실성 (예, 3등급)기준을 충족하는지 확인해야 한다. 다음 상위 등급(2등급)의 진단의 확실성 기준을 충족한다는 증거가 있는 경우, 해당 반응은 그 다음 카테고리 분류되어야 한다. 어떤 증상에 대한 최고 등급의 진단의 확실성을 판단할 수 있을 때까지 이렇게 계속 접근해야 한다. 가장 낮은 수준의 사례정의의 충족하지 않는 경우, 더 높은 수준의 진단의 확실성 어느것도 유사하게 충족되지 않는 것으로 판단해야 하며, 해당반응을 카테고리 4 또는 5로 분류해야 한다.

32 반응에 대한 증거가 일정 수준의 진단의 확실성을 인정하기에 불충분한 경우(예. 정보 누락으로 인해), 그러한 반응은 "사례정의의 요건을 충족하기에 불충분한 증거와 함께 보고된 GBS"로 분류되어야 한다. 어떤 증거가 누락되었는지에 대하여 표시해야 한다.

33 조사에서 필수기준에 대한 음성 소견이 드러났거나 제외기준에 해당된다면 그 반응은 사례정의의 충족하지 않는다. 그러한 반응은 사례에서 거부되고 "GBS 환자 아님"으로 분류되어야 한다.

투여와 관련하여 평가해야 한다.

29 증상 진단날짜는 연구 인력이나 의료 전문가가 평가하기에 이상반응이 사례정의의 충족하는 최저수준에 도달한 날이다.

30 임상적 최하점(nadir)은 운영상 임상증상(예, 사지 또는 호흡기 쇠약)이 임상적으로 최악의 상태에 있다고 느껴지는 지점으로 정의되며, 최하점(nadir)은 환자별로 의료진이 정의하고 확인해야 한다. 이상적으로는 증상발병과 증상 최하점(nadir) 사이의 간격을 기록하거나, 발병 후 적어도 28일 이내에 최하점(nadir)에 도달하였는지를 기록해야 한다.

- 임상적 최하점(nadir) (시험자가 판단)³⁰
 - 전기진단 검사수행일 (여러 차례 전기진단 검사를 수행한 경우, 모든 해당 간격을 기록)
 - CSF의 수집일 (다수의 CSF 표본을 수집한 경우, 모든 해당 간격을 기록).
이 간격들을 분석하고 시험군 간에 비교해야 한다.
- (31) GBS의 평가에서 분석할 항목들은 다음과 같다.
- 발병일²⁴(아는 경우), 또는 최초 관찰일²⁴ 또는 진단일²⁶부터 최종 추적조사 결과 관찰일까지의 간격 (평균, 중앙값, 범위).
 - 지정된 간격에서 신경 지수 점수 (부록 A.1-A.5).
 - CSF 변화양상의 다음 매개변수들에 대한 평균, 중앙값, 및 범위
 - (i) WBC (/μl)
 - (ii) RBC (/μl)
 - (iii) 단백질 (mg/dL)
 - (iv) 포도당 (mg/dL)
- (32) 다음 데이터를 최대한 수집하고 환자들 간에 비교해야 한다. 이러한 추가 신경학적 징후는 다음과 같이 기록할 수 있다.
- GBS에 대한 사례정의를 충족하면서 질병 진행의 한 시점에서 다음과 같은 신경학적 징후를 보이는 환자의 수
 - (i) 양측의 상대적 대칭성 사지쇠약.
 - (ii) 심부건반사 감소 또는 소실.
 - (iii) 뇌신경 이상 (구체적으로 기입).
 - (iv) 호흡 곤란/부전
 - (v) 조음장애/연하곤란 (존재 유무에 대한 구체적 서술; FS).
 - (vi) 운동실조증 (존재 유무에 대한 구체적 서술; FS).
 - (vii) 눈근육쇠약 (존재 유무에 대한 구체적 서술; FS).
 - 다음에 해당하는 환자수
 - (i) 이전 진단 검사결과 비정상: 전기진단 검사결과가 비정상인 경우, 부록 A.1에 설명된 대로 임상 아형이 있는 환자의 수를 기록해야 한다.
 - (ii) CSF 변화양상이 비정상적: 비정상적인 CSF 변화양상을 가진 환자들 중에서, WBC 수치가 5를 초과하지만 50개 세포/ μl 미만인 환자의 수를 기록해야 한다.
 - (iii) 비정상적인 CT/MRI 소견 (실행시).
 - 다음 치료/시술을 받는 환자수
 - (i) 정맥내 면역글로불린
 - (ii) 혈장분리교환술
 - (iii) 코르티코스테로이드 투여.
 - (iv) 항생제/항바이러스 약물 투여.
 - 임상적 및 기능적 결과:
 - (i) 사망, 집으로 퇴원, 장기요양시설로 퇴원한 환자 수 [퇴원은 (28B)에 서술됨]
 - (ii) (신경학적 후유증 여부에 관계없이) 생존한 환자, 사망한 환자, 기타 결과를 가진 환자 수 [기능적 결과는 (28A)에 서술됨].
- (33) 백신 투여 대상자들의 GBS/FS 데이터는 적절하게 선별, 기록된 대조군의 데이터와 비교해야 하고, 가능하다면 시험군과 용량별로 분석해야 한다. (예. 전향적 임상시험)

3.3. 데이터 발표

본 가이드라인은 GBS 데이터의 발표 및 출간에 대한 권장사항으로서 데이터를 비교 할 수 있게 한다. 연구 질문 및 환경에 따라, 수집 및 분석된 추가 정보를 발표할 수도 있다. 이 가이드라인은 감시 시스템 또는 연구 모니터 담당자에게 GBS/FS를 일차적으로 보고하기 위한 가이드라인이 아니다. 또한, 다음과 같이 발표 및 출간에 관한 기존 가이드라인을 참고하도록 권장한다. 즉, 무작위배정 대조군 임상시험의 경우, CONSORT (임상시험보고 통합기준)를 참고하고, 메타분석의 경우, QUORUM (무작위배정 대조군 임상시험 메타분석 보고서의 품질개선 지침)을 참고하고, 비 무작위배정 설계의 경우, TREND (비 무작위배정 설계 평가에 대한 투명한 보고지침)를 참고하고, 관찰연구의 경우, STROBE (역학분야 관찰연구 보고 강화지침), 그리고 백신 안전성 연구에 관한 체계적 리뷰를 위해서는 MOOSE (역학분야 관찰연구에 관한 메타분석 지침)를 참고한다 [79-83].

- (34) 모든 보고된 GBS/FS 반응은 데이터 분석 가이드라인 (진단확실성 및 연령대별 카테고리)에 따라 발표되어야 한다. 충분한 수의 반응/환자가 있어서 표나 수집분석 형식으로 발표할 수 있는 경우, 이러한 형식으로 발표한다.
- (35) 모든 보고된 GBS/FS 사례는 위의 “데이터 분석”에 요약된 바와 같이 변수의 계산결과를 포함해야 하는데 표 형태가 선호된다.

- (36) GBS 데이터는 데이터 수집 가이드라인 1-25 및 데이터 분석 가이드라인 28-33에 따라 제시되어야 한다.
- (37) 데이터는 분자와 분모(n/N)로 표시해야 하며 백분율로 표시해서는 안 된다.

예방접종 안전성 감시 시스템에서 분모는 일반적으로 쉽게 구할 수 없지만, 근사 분모를 확인하기 위해 노력해야 한다. 분모 데이터의 출처를 보고하고 추정치 계산에 관해 기술해야 한다 (예. 해당시 제조업자로부터 확보, 보건부 및 의료보험/모집단 기반으로 배포된 용량 데이터). 제한조건을 포함하여 사용된 분자와 분모를 자세히 설명한다.

- (38) 연구 모집단에서 사례의 발생률³⁴ 및 유병률³⁵을 제시하고 본문에서와 같이 명확하게 표시해야 한다.
- (39) 데이터의 분포가 편향된 경우, 중앙값과 범위는 평균보다 더 적절한 통계값이다.
- (40) GBS 데이터의 모든 간행물은 데이터 수집 및 분석에 사용된 방법에 대한 상세한 설명을 포함해야 한다. 다음 내용을 구체적으로 명시해야 한다.

- 임상시험 또는 역학 연구의 연구 설계
- 감시 시스템:
 - 감시 시스템의 유형 (예. 수동적 감시, 능동적 감시)
 - 감시 시스템의 특성 (예. 모집단, 보고서 요청 방식)
 - 감시 데이터베이스의 검색 전략
 - 비슷한 배경의 모집단에서 예상되는 사례 수.
- 분석에 사용되는 경우 대조군
- 예방접종 날짜가 분석에서 “제1일”인지 아니면 “제0일”인지
- 발병날짜²⁶ 및/또는 첫 관찰 날짜²⁶ 및/또는 진단 날짜²⁷, 임상증상 종료³⁶ 또는 최종 결과³⁷가 분석에 사용되었는지 여부. 사용되는 날짜가 무엇이든, 이들은 연구집단 내에서 그리고 연구집단 전체에 걸쳐 일관되게 사용되어야 하고 설명되어야 한다.
- 사용된 사례정의에 대한 참조문헌을 초록이나 방법부분의 연구모집단 부분에 표시 (브라이트 협력기구 또는 기타)³⁸.

감사의 글

저자들은 본 논문 작성을 지원해주고 도움이 되는 의견을 제시해 주었지만 저자목록에는 포함되지 않은 브라이트 협력기구 운영위원회 회원들에게 감사를 표현합니다 (Mike Blum, Paul Heath, Hector Izurieta, Brigitte Keller Stanislawski, Katrin Kohl Odile Leroy), and the participants in the 기준집단 (Adam Rudiger, Adderson Elisabeth, Aguilar Maria, Aldrovandi Grace, Allen Mary, Bachtiar Novilia Sjafr, Barami A. A. Salim, Baxter Roger, Bettinger Julie, Bilynsky Roman, Blum Michael, Bonhoeffer Jan, Brady Michael, Buettcher Michael, Buttery Jim, Cane Alejandro, Chang Soju, Chatterjee Arani, Chawla Krishan, Cherian Thomas, Cleerhout Jan, Close Philippe, Condit Richard, Cornblath David, Couch Robert B., da Costa Christopher, Davis Larry, de Menezes Martins Reinaldo, de Vries Corinne, Deotti Sandra Maria, Dimitrijevic Dragana, Dong Duo, Evengard Birgitta, Falup-Pecurariu Cristian, Fernandopulle Rohini, Ferreira Germano, Fisher Margaret C, Galama Jochem, Gallegos Karl, Gershman Mark, Gibbs Neville, Gidudu Jane, Gurwith Marc, Halsey Neal, Hanlon Erin, Hitchcock William, Hossain Shah, Huang Wan-Ting, Hunter Deborah, Isaacs David, Jacobson Robert, JohannLiang Rosemary, Jones Barbara, Jovancevic Miliivoj, Kaisar Mahfuzul Islam, Kang Gagandeep, Klug Bettina, Korinthenberg Rudolf, Kulcsar Andrea, Lee Grace, Lievano Fabio, MacDonald Noni, Mahmood Asif, Maltezou Helena, Martin Martin S미국나, McIntosh G David, Mentzer

34 2000명의 연구 참가자 중에서 총 10건의 GBS/FS 또는 5일 동안 백만건당 1건. 해당되는 대로 적절히 사용. 데이터가 비교 가능하도록 하기 위해 n/백만/년의 형식을 권장한다.

35 예. GBS/FS의 사례. 제1일 2건, 제2일 10건, 제3일 3건 등. 데이터가 비교 가능하도록 하기 위해 n/백만/년의 형식을 권장한다.

36 임상증상의 종료는 해당 반응이 더 이상 사례정의의 기준을 만족하지 않는 시점이나 임상질환이 안정기에 도달한 시점으로 정의한다.

37 보고 또는 평가 시점에서 해결되지 않은 GBS/FS는 임상적 필요에 따라 추적관찰을 할 수 있고, 추적관찰의 마지막에 최종 결과가 나올 때까지 진행상황을 기록하기 위해 추가 보고를 권장한다. "후유증"은 이상반응으로부터 초래된 장기 임상 결과이다.

38 본 문서의 사용자 링크의 브라이트 협력기구 웹사이트를 참고하여 인용해야 한다.

(<http://www.brightnollaboration.org/internet/en/index/deefinitionguideline/documentdownload.html>).

Dirk, Meredith Stefanie, Meszner Zsofia, Milstien Julie, Minor Mary, Modlin John, Montgomery Jay, Morse Ann, Munro Ursula, Nalin David, Nell Patricia, Nimmannitya Suchitra, Nisslein Thomas, Nokleby Hanne, Nwosu Kenneth, Oleske James M., Patnaik Badri, Pinheiro Luis, Pourmalek Farshad, Ramasamy Ranjan, Rump Eva-Beate, Samson Heather, Santos Eliane, Schuller Elisabeth, Schultze Viola, Sidhu Maninder K., Sillan Francoise, Sliman Joseph, Soh Bee Leng Sally, Sparks Robert, Sprenger Ralf, Steele Russell, Stoller Rudolf, Storsaeter Jann, Suznjevic Vladimir, Tebaa Amina, Tridente Giuseppe, Trimis Georgios, Uhnnoo Ingrid, Van Dinther Kristy, Varricchio Frederick, Ventura Rafael, Vilella Anna, Warden Beverly, Weston William, Wimalaratne Omala, Wong Virginia, Chun-Nei, Zajdowicz Thad, Zaman Khalequz, Zanoni Giovanna, Zielinski Andrzej, and Zuber Patrick and harmonization work by Michael Buettcher, Sabine Faisst, and Jan Bonhoeffer). 또한 이 논문 작성에 도움을 주신 WHO와 ECDC에게도 감사드립니다. 마지막으로, 본 논문의 검토, 건설적인 조언과 더불어 공개적 지지를 해 주신 WHO/CIOMS의 백신 약물감시 실무위원회의 위원들에게도 감사드립니다(http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)

부록 A.

본 부록에 있는 검정되어진 도구들은 GBS와 FS에 대하여 제안된 사례정의의 이용하는 사용자들이 임상평가시 사용할 만한 도구를 찾는 데 도움을 주고자 실무위원회가 제안하는 도구들이다. 이 도구들은 광범위하게 사용되어지고 있거나 선행연구에서 사용된 경험이 있는 도구들이고, 여러 시험에서 동일한 도구를 사용하면 데이터의 비교성을 더 높일 수 있기 때문에 이를 제안한다.

A.1. 다양한 GBS 아형에 대한 신경생리학적기준

길랑바레증후군 아형에 대한 신경생리학적 기준: 급성염증탈수초다발신경병증(AIDP), 급성 운동감각축돌기신경병증(AMSAN), 급성운동축삭신경병증(AMAN) [참고문헌 2로부터 각색].

A.1.1. AIDP

적어도 2개의 신경 각각에서 다음 중 적어도 하나, 또는 다른 모든 신경이 무자극이고 dCMAP (distal compound motor action potential) > 10% LLN인 경우 하나의 신경에서 다음 중 적어도 2가지:

1. 신경전도 속도 < 90% LLN (dCMAP < 50% LLN인 경우 85%).
2. 원위운동잠복기 > 110% ULN (dCMAP < 100% LLN인 경우 > 120%).
3. pCMAP/dCMAP 비율 < 0.5 및 dCMAP > 20% LLN.
4. F-반응 잠복기 > 120% ULN.

A.1.2. AMSAN²⁹

DCMAP < 10% LLN인 경우, 1개 신경에서 1개의 탈수초화 특징 이외에 AIDP의 특징 중 어느 것도 없다. 감각신경활동전위 진폭 < 10% LLN.

A.1.3. AMAN²⁹

DCMAP < 10% LLN인 경우, 1개 신경에서 1개의 탈수초화 특징 이외에 AIDP의 특징 중 어느 것도 없다. 감각신경활동전위 진폭이 정상이다.

A.1.4. 무자극

모든 신경에 dCMAP가 없거나 또는 dCMAP < 10% LLN인 신경 1개에만 존재. dCMAP = 원위 자극 후 화합물 근육 작용 전위; pCMAP = 근위 자극 후 화합물 근육 작용 전위; LLN = 정상 하한(lower limit normal); ULN = 정상 상한(upper limit normal).

A.2. 영국의학연구위원회 도수 근력 검사기준: 평가

- 5: 환자는 완전한 운동범위를 통해 최대 저항에 대항하여 자세를 유지할 수 있다.
- 4: 환자는 중간 정도의 저항에 대항하여 자세를 유지할 수 있으며, 운동범위가 완전하다.
- 3: 환자는 저항에 대항하여 자세를 유지할 수 없지만 운동범위를 통하여

- 증력반대 방향으로 사지를 움직일 수 있다.
- 2: 환자는 증력이 제거된 상태에서 부분 운동범위를 통해 사지를 움직일 수 있다.
- 1: 증력이 제거된 상태에서 동작을 수행할 때 근육 활동이 촉진될 수 있다.
- 0: 수축활동 없음.

A.3. 길랑바레증후군 진단 제외기준

중추신경계와 말초신경계에는 다양한 부위에서 길랑바레증후군과 유사하거나 동일한 임상현상을 보이는 여러가지의 기타 병리학적 현상이 있다. 이완성 쇠약/마비를 설명하는 그러한 진단결과가 존재하는 경우, 이는 진단에서 효과적으로 길랑바레증후군을 제외시키고, 그 환자는 “사례가 아님”으로 간주한다. 기타 진단명의 예들을 전형적인 환부에 따라 그룹화하여 아래에 나열하였다. 이는 전체 목록이 아니라, 병변 또는 질병이 발생할 수 있는 신경계 내의 부위들을 강조하기 위한 것이다.

- **두개내**
압중수막염.
뇌간 뇌염.
- **척수**
경색, 척수염, 압박.
- **척수 전각 세포**
소아마비 바이러스 그리고 웨스트 나일 바이러스를 포함하여 척수성 소아마비를 일으키는 기타 바이러스.
- **척추 신경근**
만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증.
마미압박.
- **말초신경**
고마그네슘혈증 또는 저인산혈증과 같은 대사장애.
틱 마비.
비소, 급, 탈파와 같은 중급속 독성.
약물유발 신경병증, (예, 빈크리스틴, 백금화합물, 니트로푸란토인, 파클리탁셀).
포르피린증.
중환자신경병증.
혈관염.
디프테리아.
- **신경근 접합부**
중증근무력증.
유기인산 중독.
보툴리눔병
- **근육**
중증 근질환.
다발성 근육염.
피부근염.
고/저칼륨혈증.

A.4. 수정 랭크인 점수 (MRS)

점수	설명
0	증상 전혀 없음
1	증상있음에도 심각한 장애가 없음. 모든 일반적인 업무와 활동을 수행할 수 있음
2	약간의 장애. 이전의 모든 활동을 수행할 수는 없지만 도움 없이 자신의 신체적 필요를 해결할 수 있음
3	중등도 장애, 약간의 도움이 필요하지만 도움 없이 걸을 수 있음
4	중간 정도의 중증 장애, 도움 없이 걸지 못하며 도움 없이 자신의 신체적 필요를 해결할 수 없음
5	중증 장애, 요실금 및 지속적인 간호와 보호가 필요함
6	사망
점수 (0-6): _____	
환자 이름: _____	
평가자: _____	날짜: ___/___/___

³⁹ 원래 정의에서 AMSAN과 AMAN의 차이가 암시되고는 있지만 명확히 규정되어 있지는 않다.

A.5. 길랑바레증후군 장애기준 [85]

0	건강함
1	가벼운 신경병증 정후나 증상. 손작업이나 달리기를 할 수 있음
2	지팡이 없이 걸을 수 있지만 (개방된 공간에서 5m) 손작업이나 달리기가 불가능함.
3	지팡이, 기기 또는 지지대(개방된 공간에서 5m)로 걸을 수 있음
4	침대 또는 의자에만 있을 수 있음
5	보조 환기 필요 (낮이나 밤의 어느 시간대)
6	사망

참고문헌

- [1] Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT, 외. 예방접종 후 이상반응에 대한 사례의 표준 및 가이드라인의 개발. *Vaccine* 2007;25(31):5671-4.
- [2] Hughes RA, Cornblath DR. 길랑바레증후군. *Lancet* 2005;366(9497):1653-66.
- [3] Willison HJ. 길랑바레증후군의 면역생물학. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10(2):94-112.
- [4] Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. 길랑바레증후군의 병원성. *J Neuroimmunol* 1999;100(1-2):74-97.
- [5] 아스베리 AK. 길랑바레증후군: 역사적 측면. *Ann Neurol* 1990;27 Suppl:S2-6.
- [6] 알터 M. 켈리 (길랑바레증후군의 역학. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl.):S7-12.
- [7] Govoni V, Granieri E. 길랑바레증후군의 역학. *Curr Opin Neurol* 2001;14(5):605-13.
- [8] McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. 전 세계 길랑바레증후군의 역학. 체계적인 문헌고찰. *Neuroepidemiology* 2008 Dec 17;32(2):150-63.
- [9] Schoenberg BS. 길랑바레증후군의 역학. *Adv Neurol* 1978;19:249-60.
- [10] Hughes RA, Rees JH. 길랑바레증후군의 임상 및 역학 특징. *J Infect Dis* 1997;176(Suppl. 2):S92-8.
- [11] Orlikowski D, Prigent H, Sharshar T, Lofaso F, Raphael JC. 길랑바레증후군의 호흡관란. *Neurocrit Care* 2004;1(4):415-22.
- [12] Fletcher DD, 잔디 ND, Wolter TD, Wijidicks EF. 기계적 환기가 필요한 길랑바레증후군 환자의 장기적 결과. *Neurology* 2000;54(12):2311-5.
- [13] Cornblath DR, Hughes RC. 길랑바레증후군. 편집장 키무라 J. 임상 신경생리학 안내서. Elsevier; 2006. P 695-708.
- [14] Jones Jr. HR 어린이의 길랑바레증후군. *Curr Opin Pediatr* 1995;7(6):663-8.
- [15] Sladky JT. 어린이의 길랑바레증후군. *J Child Neurol* 2004;19(3):191-200.
- [16] Singh NK, Jaiswal AK, Misra S, Srivastava PK. 길랑바레증후군의 예후 인자. *J Assoc Phys India* 1994;42(10):777-9.
- [17] Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RA. 잉글랜드의 남동부에서의 길랑바레증후군 역학 연구. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(1):74-7.
- [18] Asbury AK. 길랑바레증후군의 새로운 개념. *J Child Neurol* 2000;15(3):183-91.
- [19] Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macko C, Gao CY, 외. 북중국의 길랑바레증후군. 임상적으로 정의된 사례에서 신경병리학적 변화의 스펙트럼. *Brain* 1995;118(3):577-95.
- [20] McKhann GM, Cornblath DR, Grif FINAN JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, 외. 급성 축삭 운동 신경병증: 중국 내 급성이완성마비의 잦은 원인. *Ann Neurol* 1993;33(4):333-42.
- [21] Overell JR, Willison HJ. 밀러피셔 증후군 및 관련 장애에 관한 최근 발전동향. *Curr Opin Neurol* 2005;18(5):562-6.
- [22] Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. 밀러피셔 증후군: 병원 기반의 후향적 연구. *Eur Neurol* 2000;44(2):79-85.
- [23] Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, 외. 길랑바레증후군의 전기 생리학적 분류: 임상적 동반증상 및 결과. 혈장 교환/산도글로불린 길랑바레증후군 시험 그룹. *Ann Neurol* 1998;44(5):780-8.
- [24] Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P, 외. 운동감각축삭 길랑바레증후군의 병리학. *Ann Neurol* 1996;39(1):17-28.
- [25] Mizoguchi K. 밀러피셔 증후군 증후군과 관련된 항-GQ1b IgG 항체 활성. *Neurol Res* 1998;20(7):617-24.
- [26] Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* 감염과 길랑바레증후군. *N Engl J Med* 1995;333(21):1374-9.
- [27] Schmidt-Ott R, Schmidt H, Feldmann S, Brass F, Krone B, Gross U. 혈청학적 진단개선 결과 길랑바레증후군 유도에 있어서의 *Campylobacter jejuni*의 주요 역할을 강조한다. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(7):779-83.
- [28] Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, 외. 길랑바레증후군시 이전 감염의 스펙트럼: 환자 대조군 연구. *Neurology* 1998;51(4):1110-5.
- [29] Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Dezawa M, Adachi - Usami E, Kuroki H, 외. 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)는 GM1과 유사한 ganglioside 구조를 가지고 있으며, 길랑바레증후군 발생을 유도한다. *Neurology* 1999;52(6):1282-4.
- [30] Nakamura T. 신경면역학적 장애의 발병에 대한 촉발제인 감염체. *Nippon Rinsho* 2008;66(6):1056-64.

- [31] Susuki K, Odaka M, Mori M, Hirata K, Yuki N. 미코플라스마 감염 후 급성운동축삭신경병증: 분자모방의 증거. *Neurology* 2004;62(6):949-56.
- [32] Tam CC, O'Brien SJ, Rodrigues LC. 캄필로박터 및 마이코플라스마 감염, 그리고 잉글랜드에서의 길랑바레증후군으로 인한 입원. *Emerg Infect Dis* 2006;12(12):1880-7.
- [33] Wanschitz J, Dichtl W, Budka H, Loscher WN, Boesch S. 버킷 유사 림프종에서 급성 운동감각축삭신경병증. *Muscle Nerve* 2006; 34 (4): 494-8.
- [34] Koffman BM, Greenfield LJ, Ali II, Pirzada NA. 비만수술 후 신경 합병증. *Muscle Nerve* 2006; 33 (2): 166-76.
- [35] Kalume F, Lee SM, Morcos Y, Callaway JC, Levin MC. 분자모방: 면역매개 신경질환 환자들의 교차반응 항체가 신경활성을 저해한다. *J Neurosci Res* 2004;77(1):82-9.
- [36] Levin MC, Krichavsky M, Berk J, Foley S, Rosenfeld M, Kalmau J, 외. 면역매개 신경질환에서의 신경학적 분자모방. *Ann Neurol* 1998;44(1):87-98.
- [37] Johnson RT, 편집자. 감염 후 수초형성 질환. 필라델피아, 뉴욕: Lippincott-Raven; 1998.
- [38] Miller SD, Olson JK, Croxford JL. 바이러스 유도 자가면역 탈수초화 유도에 대한 다중 경로: Theiler의 바이러스 감염으로부터의 교훈. *J Autoimmun* 2001;16(3):219-27.
- [39] Olson JK, Eagar TN, Miller SD. 바이러스 유도 분자모방에 의한 수초 특이성 T 세포의 기능적 활성화. *J Immunol* 2002;169(5):2719-26.
- [40] Piyasirilip S, Schmeckpeper BJ, Chandanyingyong D, Hemachudha T, Griffin DE. 선험 광견병 백신 유도 자가면역 뇌척수염과 HLA 및 T-세포 수용체 유전자 다형성의 연관성. *Ann Neurol* 1999;45(5):595-600.
- [41] Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT, Grif FINAN DE, Ratanavongsiri J, Siriprasomus W. 선험 광견병 백신의 신경학적 합병증: 임상 및 면역학적 연구. *Neurology* 1987;37(4):550-6.
- [42] Hemachudha T, Grif FINAN DE, Giffels JJ, Johnson RT, Moser AB, Phanuphak P. 광우병 백신접종 이후 뇌척수염 및 다발성 신경염에서 뇌척수염 유발인자인 수초 염기성 단백질. *N Engl J Med* 1987;316(7):369-74.
- [43] Langmuir AD. 1976-77길랑바레증후군: 미국 내 돼지 인플루엔자 바이러스 백신 반응, 1976-77: preliminary communication. *J R Soc Med* 1979;72(9):660-9.
- [44] Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailliau HF, 외. 1976년 ~ 1977년 미국 국가인플루엔자 예방접종 프로그램의 백신접종 이후 길랑바레증후군. *Am J Epidemiol* 1979;110(2):105-23.
- [45] Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, 외. 돼지 인플루엔자 백신(A/NJ/1976/H1N1) 및 기타 인플루엔자 백신에 의한 항 ganglioside 항체 유도: 백신관련 길랑바레증후군에 대한 고찰. *J Infect Dis* 2008;198(2):226-33.
- [46] Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, 외. 성인 대상 인플루엔자 백신접종 후 길랑바레증후군: 인구기반 연구. *Arch Intern Med* 2006;166(20):2217-21.
- [47] Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. 1992년부터 2000년까지 영국 내 예방접종과 길랑바레증후군 사이에 연관성은 없다. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1301-14.
- [48] Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, 외. 인플루엔자 백신접종 후 길랑바레증후군. *JAMA* 2004;292(20):2478-81.
- [49] Roscelli JD, Bass JW, Pang L. 1980년 ~ 1988년 미국 내 길랑바레증후군과 인플루엔자 백신접종. *Am J Epidemiol* 1991;133(9):952-5.
- [50] Kaplan JE, Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P. 1978년~1981년 미국 내 길랑바레증후군: 국가 감시 체계에서의 추가 관찰결과. *Neurology* 1983;33(5):633-7.
- [51] Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, 외. 1992-1993년과 1993-1994년 인플루엔자 백신접종과 길랑바레증후군. *N Engl J Med* 1998;339(25):1797-802.
- [52] Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, 외. 1976~1977년 돼지 인플루엔자 백신 접종과 길랑바레증후군 사이의 연관성에 관한 재평가: 2국가 연구의 결과. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol* 1991;133(9):940-51.
- [53] Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. 영국 일반임상연구 데이터베이스를 이용하여 실시한 길랑바레증후군과 인플루엔자 백신 및 인플루엔자 유사질환 사이의 시간적 연관성에 관한 연구. *Am J Epidemiol* 2009;169(3):382-8.
- [54] Cornblath DR. 길랑바레증후군의 전기생리학. *Ann Neurol* 1990;27 Suppl:S17-20.
- [55] Kalita J, Misra UK, Das M. 길랑바레증후군의 서로 다른 유형의 임상질환 진단시 신경생리학적 기준. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(3):289-93.
- [56] Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. 길랑바레증후군 치료를 위한 혈장교환술. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001798.
- [57] Hughes RA, Wijidicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, 외. 임상매개변수: 길랑바레증후군 면역요법: 미국 신경과학회 품질 표준소위원회 보고서. *Neurology* 2003;61(6):736-40.
- [58] Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, Doorn PA. 길랑바레증후군에 대한 정맥 내 면역글로불린. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002063.
- [59] Smith GD, Hughes RA. 길랑바레증후군에 대한 혈장교환술 및 예후. *Q J Med* 1992;85(306):751-60.
- [60] Urtasun M, Lopez de Munain A, Carrera N, Marti-Masso JF, Lopez de Dicastillo G, Mozo C. 중증 길랑바레증후군 관리에 있어서의 고용량 정맥 내 면역글로불린 치료. *Ann Pharmacother* 1992;26(1):32-3.
- [61] Hughes RA, van Der Meche FG. 길랑바레증후군 치료용 코르티코스테로이드. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001446.
- [62] Singh NK, Gupta A. 코르티코스테로이드는 길랑바레증후군 질병경과나 사망률에 영향을 미치는가? *J Assoc Physicians India* 1996;44(1):22-4.
- [63] Pross RD, Daube JR. 밀러피셔 증후군의 신경병증: 임상 및 전기 생리학적 소견. *Neurology* 1987;37(9):1493-8.
- [64] Govoni V, Granieri E, Tola MR, Casetta I, Ruppi P, Vaghi L. 이탈리아 페라라 지역의 길랑바레증후군 임상 변종의 빈도. *J Neurol* 1999;246(11):1010-4.
- [65] Scelsa SN, Herskovitz S. 밀러 피셔 증후군 : 축삭돌기, 탈수초 또는 둘 다인가?

- Electromyogr Clin Neurophysiol 2000;40(8):497-502.
- [66] Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. 급성 CIDP 발병과 치료 관련 변동을 보이는 길랑바레증후군과의 구분. *Neurology* 2005;65(1):138-40.
- [67] Van den Bergh PY, Pieret F. 급성 및 만성염증탈수초다발신경병증의 전기진단 기준. *Muscle Nerve* 2004; 29 (4): 565-74.
- [68] Mazor SS, McNulty JE, Roosevelt GE. 외상성 요추천자에 대한 해석: 누가 집에 갈 수 있는가? *Pediatrics* 2003; 111 (3): 525-8.
- [69] Haslan RH. 신경학적 평가. 편집자: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. *넬슨 소아과 교과서*. 17판. 필라델피아: WB Saunders; 2004. P 1973-83.
- [70] Zuckermann BS, Augustya M. 영아기 및 유아기. 3rd ed. 필라델피아: WB Saunders; 1999.
- [71] Jones Jr. HR. 길랑바레증후군: 유아 및 아동에 대한 관점. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7(2):91-102.
- [72] Masucci EF, Kurtzke JF. 길랑바레증후군의 진단 기준. 50개 사례 분석. *J Neurol Sci* 1971;13(4):483-501.
- [73] van der Meche FG, Meulstee J, Kleyweg RP. 길랑바레증후군에 대한 현재 진단 기준. *Ann Neurol* 1991;30(6):851-2.
- [74] Asbury AK, Cornblath DR. 길랑바레증후군에 대한 현재 진단 기준의 평가. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl.):S21-4.
- [75] Meulstee J, van der Meche FG. 다발성 신경병증 및 탈수초화에 대한 전기진단 기준: 길랑바레증후군 환자 135명을 대상으로 한 적용. 네덜란드 길랭-바레 연구 그룹. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(5):482-6.
- [76] 의약품국제협력조화회의(CH. 효능 가이드라인, 2005년 11월 새롭게 코드화 (E2A-E) [2009년 11월 23일 인용]; <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
- [77] 국제의학기구협회. 의심되는 이상반응 보고서 양식 (CIOMS I 양식). 2009년 8월 3일 [2009년 11월 23일 인용]; <http://www.cioms.ch/>.
- [78] Hemachudha T, Griffin DE, Chen WW, Johnson RT. 광우병 백신접종 유도 길랑바레증후군에 관한 면역학적 연구. *Neurology* 1988; 38 (3): 375-88.
- [79] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Trend Group. 행동학적 및 공중보건 중재에 대한 비무작위배정 평가의 보고품질 향상: TREND 성명서. *Am J 공중보건* 2004;94(3): 361-6.
- [80] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. 무작위 대조군 임상시험의 메타분석 보고서의 품질 개선: QUOROM 성명서. 메타분석 보고의 질. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900.
- [81] Moher D, Schulz KF, Altman D, Group C. CONSORT 성명서: 평행군 무작위배정 시험의 보고서 품질 개선을 위한 수정 권고안. *JAMA* 2001;285(15):1987-91.
- [82] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, 외. 역학 관찰연구의 메타분석: 보고를 위한 제언. 역학 관찰연구의 메타분석 (MOOSE) 집단. *JAMA* 2000;283(15):2008-12.
- [83] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandembroucke JP, 외. 역학 관찰연구 보고 강화 (STROBE) 성명서: 관찰연구 보고 가이드라인. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):344-9.
- [84] Gidudu J, Kohl KS, Halperin S, Hammer SJ, Heath PT, Hennig R, 외. 주사 부위 또는 그 근처에서의 국소 반응: 사례정의 및 예방접종 안전성 데이터의 수집, 분석 및 발표에 관한 가이드라인. *Vaccine* 2008;26(52):6800-13.
- [85] Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. 길랑바레증후군 면역요법: 체계적인 검토. *Brain* 2007;130(9):2245-57.