

예방접종과 가와사키병: 표준화 사례 정의 & 데이터 수집 및 분석 지침

Linny Kimly Phuong^{a,b}, Caterina Bonetto^c, Jim Buttery^{a,d,e}, Yolanda Brauchli Pernus^f, Rebecca Chandler^g, Karen L. Goldenthal^h, Merita Kucukuⁱ, Giuseppe Monaco^j, Barbara Pahud^k, Stanford T. Shulman^l, Karina A. Top^m, Rolando Ulloa-Gutierrezⁿ, Frederick Varricchio^o, Sarah de Ferranti^p, Jane W. Newburger^p, Nagib Dahdah^q, Surjit Singhr^r, Jan Bonhoeffer^{f,s}, David Burgner^{a,d,e,t},
The Brighton Collaboration Kawasaki Disease (KD) Working Group

^a Monash Children's Hospital, Clayton, Melbourne, Australia

^b Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia

^c Italian Medicines Agency (AIFA), Rome, Italy

^d Murdoch Childrens Research Institute, Parkville, Victoria, Australia

^e Department of Paediatrics, Monash University, Clayton, Victoria, Australia

^f The Brighton Collaboration Foundation, Basel, Switzerland

^g Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden

^h Independent Consultant, Bethesda, MD, USA

ⁱ Department of Vaccine Control, National Agency for Medicines and Medical Devices, Tirana, Albania

^j Pharmacovigilance Regional Centre of Lombardy, Italy

^k Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO, USA

^l Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, USA

^m Department of Pediatrics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

ⁿ Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera, San Jose, Costa Rica

^o Independent Consultant Vaccinologist, Wakefield, RI, USA

^p Boston Children's Hospital, Boston, USA

^q CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

^r Post Graduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER) Chandigarh, India

^s University of Basel Children's Hospital, Basel, Switzerland

^t Department of Paediatrics, Melbourne University, Parkville, Victoria, Australia

논문정보

논문이력:

2016년 11월 15일 온라인 게재

키워드:

가와사키병

이상반응

예방접종

가이드라인

증례정의

약어: ADR, 약물이상반응; AHA, 미국심장협회; ALT, 알라닌아미노기 전달효소; AST, 아스파르트산아미노기 전달효소; BCG, Bacillus Calmette, Guerin (백신); CAAs, 판상동맥류; CMRA, 심장 자기공명 혈관 조영술; CRP, C-반응성 단백질; DTP, diphtheria (디프테리아), tetanus (파상풍), pertussis (백일해); DTaP, diphtheria, tetanus, acellular pertussis; EBV, 엡스타인 바 바이러스; ESR, 적혈구 침강률; GGT, 감마글루타미르 트랜스펩티다아제; HHV, 인간 헤르페스 바이러스; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; HPF, 고배율; HSP, 열충격단백질; IVIG, 정맥용 글로불린; JMoH, 일본 후생성; KD, 가와사키병; LAD, 좌전하행; LV, 좌심실; MRI, 자기공명영상; MSCT, 다중슬라이스 컴퓨터 단층촬영; PAN, 결절성 다발동맥염; PCV, 폐렴구균 접합 백신; PCR, 중합효소 연쇄반응; RCA, 우측관상동맥; RMSF, 로키산 홍반열; RTPE, 재발성 독소매개 회음부 홍반; sJIA, 전신성 소아 특발성 관절염; SPECT, 단일광자방출단층촬영; TSS, 독소 쇼크 증후군; TST, 투베르쿨린 피부 검사; WBC, 백혈구.

Corresponding author at: The Brighton Collaboration Foundation, c/o Universitäts-Kinderspital beider Basel, Spitalstrasse 33, 4056 Basel, Switzerland.

E-mail address: contact@brightoncollaboration.org (J. Bonhoeffer).

Brighton Collaboration homepage: <http://www.brightoncollaboration.org>.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.025>

0264-410X/©2016 Published by Elsevier Ltd.

1. 서론

1.1. 증례정의의 필요성

가와사키병 (Kawasaki Disease, KD)은 영아와 소아들에서 중간 크기의 근육형 동맥을 침범하는 전신 혈관염이다 [1]. 이는 일부 소아에서는 잠재적으로 생명을 위협하는 관상동맥 합병증의 원인이 되기도 하며, 고소득 국가에서는 소아의 위천성 심장질환의 가장 흔한 원인이다. [2,3].

본 저널의 같은 권호에 실린 체계적 리뷰 “예방접종과 가와사키병”에서는 예방접종 후 발생하는 잠재적 이상반응(AEFI) 중 하나인 KD 에 대해 발표된 데이터를 요약하고 있다 [4]. 시간적 관련성이 관찰되기는 하지만, 위험성 증가나 인과관계에 관한 증거는 부족하다. 신규 백신이나 기존 백신이 KD 활성화와 관련이 있는지를 다루는 데 있어 광범위하게 적용가능한 증례정의를 이용한 조화롭고 적극적인 감시가 중요하다.

위에 언급한 문헌리뷰는 KD 에 관하여 일관되게 받아들여지는 사례 정의가 없고 또한 감시, 역학, 유전학적, 임상적 또는 중재 연구 전반에 걸쳐 광범위하게 적용가능한 단일의 통일된 정의를 강조하고 있다 [4].

다양한 환경에서 다양한 수준의 진단 확실성이 있는 표준화된 사례 정의는 데이터 해석과 비교가능성을 높이고 잠재적 AEFI 에 대한 과학적 이해를 증진시킴으로써 연구의 가치를 더할 수 있다. 기존 및 신규 예방접종과 관련하여 발생가능한 KD 에 대한 통합 능동감시는 다음의 지역에서는 10 만명당 집단에서 가치가 가장 크다. 첫째, KD 발생률이 6 세 이하 아동에서 가장 높다. 이 시기는 많은 정기 예방접종이 이뤄지는 연령대이다 [5,6]. 둘째, 많은 감염병이 KD 와 임상적으로 유사한 특징을 보이기 때문에 잘못된 분류가 발생할 수 있다 [7-13]. 셋째, KD 는 영국, 미국 및 유럽과 같은 다수의 지역에서는 10 만명당 대략 5-20 명, 일본, 대한민국, 대만에서는 10 만명당 80-200 명 정도 범위의 발생률(6 세 이하 아동)을 보이는 상대적으로 희귀한 질환이다 [5,14]. 그러므로, 확실한 위험도 평가를 위해서는 대규모 집단 기반 관찰연구나 여러 소규모 연구들에 관한 의미 있는 메타분석을 수행할 수 있는 역량을 필요로 한다.

1.2. 사례 정의 개발방법

개요논문 [15]과 브라이언 협력기구 웹사이트 (<https://brightoncollaboration.org>) 에 공개된 표준 절차에 따라, 브라이언 협력기구 가와사키병 실무위원회가 2014 년에 조직되었고 학계, 임상, 공중보건 및 산업 배정을 가진 위원들이 참여하였다.

사례 정의 및 가이드라인에 관한 결정을 위해, 펍메드(PubMed, Medline)와 EMBASE 를 이용하여 문헌을 검색하였다. 예방접종 후 발생하는 모든 종류의 혈관염에 관한 체계적 문헌리뷰에 있어서 [16] 동일한 검색전략을 이용하여 1994 년 ~ 2014 년 6 월까지 발간된 논문을 찾았는데, 여기에는 모든 종류의 혈관염(2012 년도 채플힐 합의회의(Chapel Hill Consensus Conference)에서 다뤄진 모든 용어 [1])와 예방접종과 관련된 모든 용어를 포함시켰고 KD 관련 논문을 검색하였다. 우리는 이 체계적 검색법을 이용하여 예방접종 후 KD 와의 시간적 관계에 관하여 보고한 7 개 논문을 발견하였다.

펍메드에서 ‘혈관염(vasculitis)’, ‘가와사키(Kawasaki)’, ‘정의(definition)’를 검색용어로 사용하였고, 이 때 ‘인간(humans)’, ‘영어(English)’를 필터로 하여 공통의 증례정의에 관한 문헌을 체계적으로 검색 [16] 하였으며, KD 관련 논문을 추출하였다. 검색방법은 논문 1 의 부록 1 에 자세히 기술하고 있다. 우리는 최신 증거와 세계적으로 조화된 질병 및 백신 안전성 모니터링의 관점에서의 정의 목적에 기초하여 기존의 사례 정의 [16] 들을 수정하였다.

1.3. 예방접종 후 이상반응으로서의 가와사키병 사례정의 결정의 이론적 근거

기존 문헌에서는 가와사키병을 점막피부림프절 증후군 또는 가와사키 증후군으로도 부른다 [17]. 실무위원회는 가장 흔하게 사용되는 용어인 “가와사키병”을 사용하기로 합의하였다.

우리는 브라이언 협력기구 템플릿을 사용하여 표준화된 KD 증례정의를 만들었는데 [18] 이는 다양한 진단상의 확실성 정도에 따라 증례정의를 내릴 수 있도록 하고 다양한 환경, 집단 및 데이터 소스에 적용가능 하도록 한다. 이렇게 제안된 본 증례정의의 각 등급들은 임상적 중증도나 예방접종에 의한 반응과의 인과관계의 정도보다는 관찰된 반응의 진단상의 확실성 정도를 반영한다는 점이 중요하다. 본 KD 증례정의는 임상에서의 진단이나 관리용 도구로서 의도한 것은 아니다.

각 증례별로 기록될 증상 및/또는 징후의 개수는 매우 다양할 수 있다. 본 증례정의는 그렇게 만들어졌기 때문에 1 등급 정의는 가와사키병에 대해 매우 특이적이다. 특이도가 최대라는 것은 일반적으로 민감도의 저하를 의미하기 때문에, 정의에 2 가지의 추가적 진단등급을 추가하여, 1 등급에서 3 등급까지 차례대로 민감도를 증가시키도록 하였고, 이와 동시에 모든 등급에서 허용가능한 정도의 특이성 수준을 유지할 수 있도록 하였다. 반응의 중증도에 대한 상세한 정보는 데이터 수집 가이드라인에 명시한 바와 같이 추가적으로 기록되어야 한다. 다음 섹션에서는 KD 증례정의에 사용된 각 기준과 관련된 이론적 근거를 다룬다.

1.3.1. 발열

일본 보건부 (JMoH) 기준에서는 초기에 면역글로불린 정맥주사 (IVIG)를 투여하는 경우 4 일 이하의 발열을 허용한다. 일본 환자들의 거의 1/3 이 발열 발생

4 일차 또는 그 이전에 IVIG 를 투여받기 때문이다 [19].

IVIG 투여 이후에도 [24] 지속되는 장기치의 발열은 관상동맥 병변의 가장 강력한 예측인자이다 [20-23]. 명백한 발열 없이도 KD 진단을 받은 아동들에 관한 몇몇 보고가 있기는 하지만 [25-27], 이는 매우 드문 경우이다. 그러므로, 발열은 본 증례정의에서 KD 진단의 필요 조건으로 간주한다.

높은 발생률을 보이는 많은 경우와 KD 에 익숙한 의사들이 있는 곳에서는 5 일 이전에 종종 진단을 내리고 치료를 시작하기 때문에, 5 일 이상의 발열을 필요조건으로 하는 현행 미국심장협회 (AHA) 정의와는 달리, KD 실무위원회는 4 일 이상의 발열에 합의하였다.

1.3.2. 회음부나 항문주위 변화

아급성기 (10-14 일차) 에 나타나는 신체 말단부위 표피탈락 병변과는 대조적으로 회음부나 항문주위의 변화는 KD 의 초기의 비특이적 징후로서 보고되었다. [12,28-35]. 회음부 변화는 발진형태로 빨간 구진이나 반점 형태로 나타나며, 이후 이 부분의 표피가 탈락되는 것으로 기술되고 있다. 한 연구에서는, 이러한 소견이 발병 첫 주 이내에 환자들의 67%에서 발견되었다 [34]. 중요한 것은, 성홍열, 포도상구균이나 연쇄상구균에 의한 독소쇼크증후군, 및 재발성 독소매개 회음부 홍반과 같은 감별 진단해야 할 점이다 [36,37].

1.3.3. BCG 백신 접종부위 변화

BCG 접종부위 변화 소견의 중요성은 가와사키병 진단 가이드라인 (5 차 개정판)에 잘 기술되어 있고 [19], 이는 진단을 위한 중요한 단서가 될 수 있다. 특히, 출생시나 출생 후 수 개월 이내의 필수 BCG 백신접종을 실시하는 국가의 어린 아동들의 경우에서 도움이 된다 [38,39].

BCG 접종부위 반응으로는 홍반, 경화 및 딱지 등이 있고 발병 후 1~4 일 사이에 발생할 가능성이 높으며 [38] 이는 잠재적으로 KD 의 초기 특이적 임상 증상일 가능성이 높다. KD 에서 BCG 백신 접종부위 반응 발생을 조사한 연구들은 이러한 반응의 유형들은 KD 발병과 BCG 백신접종 사이의 시간과 관련성이 있음을 제시하고 있고 [38,40-42] 이것이 임상적 경과, 검사상의 수치에 변동, 또는 관상동맥 변화의 예측인자는 아니었다 [43-45].

1.3.4. 부검 소견

부검(autopsy)에서 KD 는 병변의 위치와 조직학적 특징에 있어서 다른 혈관염 증후군들과 다르다. 관상동맥의 염증성 혈관염은 KD 에서만 나타난다 [46,47]. Orenstein 등 [48]은 KD 환자들의 관상동맥과 비관상동맥 (부검 표본 포함)에서 괴사성 동맥염, 아급성/ 만성 혈관염, 및 내강 근섬유세포증 등의 3 가지 혈관병증의 특징을 조사하였다. 부종 병변은 내중막에서 진행되고, 혈관벽약성은 내탄력판과 외탄력판의 부분적 괴멸로 인해 증가한다 [46]. 결절성타발성동맥염 (PAN)과 달리 섬유소 괴사나 급성 및 상처난 병변의 증거는 없다 [47].

모든 전통적 임상적 기준에 부합하지 않는다는 이유로 KD 진단이 내려지지 않았다는 보고가 있다. Vanlieferinghen 등 [49]은 관상동맥류 괴멸에 이은 심장눌림증 (cardiac tamponade) 합병증을 보이는 생후 6 개월 소년을 대상으로 한 부검소견 후 이뤄진 KD 의 후향적 진단에 관해 기술하고 있다. IVIG 사용 이전의 부검된 연구에서, 61 명 아동 중 17 명이 예상치 못하게 사망하였는데 이들은 급성 KD 로부터 임상적으로 완전히 회복된 후 2 개월에서 8 개월 이내에 사망하였다. 이 아동들은 이전 동맥류 (aneurysm) 부위에서 관상동맥 폐색(occlusion)을 갖고 있음이 발견되었다.

1.3.5. 심초음파검사에서의 심장변화

관상동맥 변화는 치료받지 않은 KD 환자들의 15-25%에서 발생한다 [2]. 관상동맥 병변의 존재여부, 위치 및 범위에 대한 평가는 관리에 있어서 중요하다 [2,51,52]. 심초음파검사는 좌주간 관상동맥 (left main), 근위부 좌전하행 (left proximal anterior descending) 관상동맥, 및 근위부 우관상동맥 (proximal right artery) 의 이상을 발견하는데 있어서 매우 민감적이고 민감하다고 여겨진다 [2,51] (표 1). 심초음파검사는 진단시와 발병 후 2 주차 및 6-8 주차에 권장된다. 베이스라인 및 2 주차 심초음파검사는 그 소견에 따라 관리방법을 바꿀 수 있기 때문에 가장 중요하다 [2]. 임상에서는 심초음파검사의 빈도는 다양하지만 고위험군이나 관상동맥 변화가 진행되거나 중증인 환자들을 대상으로 더 자주 수행되고 있다. 심초음파검사는 급성 KD 환자의 심실 및 심장판막기능의 평가와 심낭삼출 여부를 판단하기 위해서도 중요하다 [2]. 2004 AHA 과학성명서의 진단 알고리즘은 KD 가 의심되지만 불완전한 환자들을 치료하는 지침으로서 설계되었다. 본 가이드라인에서 제시하는 알고리즘에서는 심초음파검사 소견을 기타 임상 및 실험실 데이터와 함께 두 가지 방식으로 사용하고 있다:

- 관상동맥 매개변수가 동맥류에 대한 AHA 나 JMoH 기준에 부합한다면 (표 1 과 2), 감시의 측면에서 KD 로 진단하기에 충분하다고 간주한다.

- 이러한 관상동맥 기준에 맞지 않고 전중 심장염을 시사하는 심막 (삼출), 심근 (일시적 수축기 또는 이완기 기능장애), 또는 심장판막 (일시적 승모판 또는 대동맥 역류) 의 문제가 심초음파검사서 발견된 경우 KD 는 “가능성”이라고 진단할 수 있다. 이러한 시나리오에서는, 유사한 비관상동맥 심초음파검사 소견 (류마티스성 발열, 류마티스성 관절염, 바이러스성 심근염, 바이러스성 심낭염 등)과 동반될 수 있는 기타 잠재적 병변은 배제되거나 가능성이 낮다고 간주해야 한다 [53].

관상동맥 팽창은 KD 에서만 발생하는 것은 아니다. 전통적으로, 관상 동맥류는 내부 직경 측정 결과에 기반하여 진단하여 왔지만, 체표면적 보정 z 점수를 사용하는 것이 더 정확할 수 있다 [14,54-57]. z 점수를 통해 해당 연령이나 크기

특이적 집단으로부터 측정값이 얼마나 표준편차가 있는지를 기술하여 다양한 연령과 크기를 가진 아동들로부터 얻은 관상동맥 측정값을 해석할 수 있다 [58,59].

표 2는 KD 관상동맥류의 심초음파검사 진단에 대한 AHA 기준과 JMoH 기준의 차이를 요약하고 있다 [2,19,60]. 그러나, 관상동맥의 z 점수를 계산하는 많은 공식이 있고, 특히 유의한 CA 팽창이 있는 경우 상당한 차이가 나타난다 [55,56]. 또한, 어린 아동들의 경우 길이를 정확히 측정하는 것이 어렵기 때문에 체표면적 측정치에 덜 정확하다. 이러한 이유로 인해, JMoH가 권장하는 바와 같이 관상동맥의 내부 직경 절대값도 이용된다. 이는 때때로 관상 병변을 과소평가하거나 과소진단하는 결과를 가져올 수 있다 [2,17,57,61-63]. 관상동맥 내부직경과 z 점수 사이의 연관관계에 관한 데이터는 현재 없지만, 관상동맥 변화에 대한 분류법을 Manhliot 등이 제안한 바 있다 [54] (표 3).

우리가 제시하는 알고리즘에서는 2.5 이상의 z 점수를 KD 확진단서의 RCA 및 LAD 직경에 대한 컷오프 값으로 사용한다 (Fig. 1). 이 컷오프 값은 때때로 비 KD 환자들을 잘못 진단할 수도 있지만, 혼하지는 않을 것이다. 엡스타인바 바이러스 감염, 리케차성 감염 및 sJIA 등의 다른 열병들도 관상동맥 팽창과 함께 나타날 수 있다 [9,10,64-66]. 그러나 z 점수는 일반적으로 2.0 미만이다. Binstadt 등이 조사한 소규모 연구에서는, 19 명의 전신성 소아 특발성 관절염 (sJIA) 환자들 중 3 명의 z 점수가 2.5 를 넘었고, 이는 4 개월 이내에 회복되었다 [10]. 기억할 점은, 이 3 명의 환자들 중 2 명은 KD 기준에 부합하였다. Muniz 등 [64]은 KD 를 보이지 않은 43 명의 아동 열병환자들의 관상동맥 측정치를 KD 환자라고 여겨지는 집단과 비교하였다. 이들 두 집단은 유의한 z 점수 차이를 보였다. z 점수 한계값인 2.0 과 최대 2.5 까지 높은 특이성을 보였지만 단일 기준으로서 높은 비율의 위음성을 보이지도 하였다.

표 4에서는 KD 가능성이 있는 심초음파검사 결과를 시사하는 특징들을 나열하고 있다. 4 가지의 일시적 심초음파검사 결과 중 최소 한 가지가 있어야 한다. 심초음파검사의 한계도 역시 인식할 필요가 있다. 고령 환자들의 경우 훨씬 더 원위의 관상동맥에 대해서는 병변을 발견할 가능성이 낮다. 심초음파검사는 석회화 또는 협착증에 대해 상대적으로 둔감하고 [68], 위양성 및 위음성을 나타낼 수 있다 [69-71]. 때때로, 선천성 관상 기형 (관상동맥루, 관상동맥 기시이상, 및 단일 관상동맥) 및 바이러스성 감염이 수축기 기능저하, 승모판 역류, 심낭삼출을 야기할 수도 있다 [72-74].

1.3.6. 비-심초음파검사 영상기법을 통해 보여지는 심장변화

관상동맥 병변 검출에 사용되는 기타 영상기법으로는 다중슬라이스 컴퓨터 단층촬영 (MSCT), 단일광자방출단층촬영 (SPECT), 관상 혈관조영술, 자기공명영상 (MRI), 심장스트레스 검사 등이 있다 [2,51,52]. 이 평가방법들 중 일부는 동작잡음 신호를 줄이고 고품질 영상을 얻기 위해 베타차단, 진정, 또는 마취를 필요로 한다 [75]. 일반적으로 이러한 검사법들은 심초음파검사 상에서의 이상이 알려진 환자들의 추적관찰이나, 때로는 기존 병력이 있거나 임상적 상황을 시사하는 경우에 우려되는 증상을 가진 환자들에 대해 사용한다. 또한, 나이가 좀 더 있는 아동들의 경우 관상동맥 측정법은 신뢰도가 떨어진다 [14].

Table 1
Echocardiographic criteria for 'definite KD'.

Positive result if any of two conditions are met:
- z score of LAD or RCA \geq 2.5
OR
- coronary arteries meet JMoH criteria for aneurysms (see Table 2)

Table 2
Comparison of the American Heart Association (AHA) and Japanese Ministry of Health (JMoH) echocardiographic criteria for coronary artery aneurysms in KD [2,19,60].

AHA 1993 criteria	JMoH criteria
• Small- <5 mm internal diameter	• Internal lumen diameter $>$ 3 mm in children <5 yo
• Medium- 5-8 mm internal diameter	• Internal lumen diameter $>$ 4 mm in children \geq 5 yo
• Giant- \geq 8 mm internal diameter	OR
	• Internal lumen diameter of segment measures \geq 1.5 times adjacent segment;
	OR
	• If lumen segment clearly irregular

Table 3
Proposed coronary artery diameter classification according to z-score.

Size of coronary artery aneurysm	z-score(s)
Small	\geq 2.5 to <5.0
Medium	\geq 5.0 to <10.0
Large	\geq 10.0

심초음파검사와 대조적으로, MRI 는 관상동맥의 기원과 근위부를 확인할 수 있다 [71]. MRI 는 또한 무증상 심근염증을 발견할 수 있다는 장점도 있다 [51]. 그러므로, 가능한 경우 심장 자기공명 혈관 조영술 (CMRA)을 사용하면 방사선

노출 없이 병변을 비침습적으로 검출할 수 있다 [63,76]. MRI 의 한계는 원위부나 혈관벽 두께, 플라크 형성 [68], 또는 협착성 병변 [51]을 보여주는 민감도가 낮다는 점이다.

CT는 혈전증 및 석회화 관상동맥 변화를 검출하는데 도움이 되고 [68,77] 일부 환자들의 경우 심초음파검사와 함께 사용하면 유용할 수 있다는 증거가 있다 [78]. CT의 가장 큰 단점은 방사선 노출이다 [51,68]. 방사선량이 적은 방법은 이를 최소화 시키지만 [79], 반복 검사가 필요한 환자들에게는 이마저도 여전히 문제이다.

단일광자방출단층촬영, 도부타민 스트레스 검사 및 탈륨을 이용한 심기그림 촬영법은 심근관류와 KD 이후 국소빈혈을 평가하기 위해 사용되어져 왔다 [51,80]. 혈관조영술과 임상적 유용성 사이의 상관관계를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다. 심근관류 영상이 관상동맥이 심근에 공급하는지를 평가하는데 유용하기는 하지만, KD 진단을 지지하거나 배제하는데 단독으로 사용하기에 충분하다고 여겨지는 않는다.

관상동맥 혈관조영술은 관상동맥 평가를 위한 최선의 방법이다. 특히 허혈의 평가시 중요하다 [81,82]. 심초음파검사법에 비해 혈관조영술은 원위 관상동맥 병변 검출에 특히 우수하다 [69,70]. 그러나, 이 절차에는 몇 가지 위험성이 따른다 [51,68].

1.3.7. 영상에서 심장 이의부분 변화

가와사키병은 급성 복통 과 함께 나타날 수 있는데 [83,84], 복통 및 복부 팽만, 담즙정체성 황달 및 설사를 동반한다 [85]. KD 는 담낭 수종과 더 많이 동반하여 발생하는데 [35,86], 이는 나타날 수 있는 증상이지만, 일반적으로는 무증상인 경우가 많다 [87-91]. 수종 (hydrops) 은 담낭 비대를 특징으로 하는 비특이적 소견이지만 해부학적 형태는 보존된다 [92]. 이는 일반적으로 발병 2 주 안에 보이는 증상이고, 저절로 좋아지며, [89,92], 보통 양성 경과 (benign) 를 보이고, 합병증 발생시에만 수술을 필요로 한다 [85,86,89,92].

1.3.8. 실험실 소견

실험실 매개변수들은 진단과정에 도움을 줄 수는 있어도 KD 에 특이적이거나 민감하지는 않다.

염증 지표들은 종종 KD 와 함께 고도로 발견되는데, 관상동맥 병변 발생가능성 증가와 연관되어 있다 [93]. C-반응성 단백질 (CRP)은 대략 80%의 환자에서 $>$ 35 mg/L 이고 적혈구 침강률 (ESR)은 대략 60%의 환자에서 $>$ 60 mm/h 이다 [94]. ESR 의 민감도는 헤모글로빈 병증에서 감소할 수 있고 [95], IVIG 투여 이후에는 해석이 불가능해진다 [2,96,97]. AHA 는 KD 진단의 보조수치로서 CRP \geq 30 mg/L 및/또는 ESR \geq 40 mm/h 을 권장하고 있다 [2]. 이 수치는 상대적으로 낮은 한계값이고 일부 바이러스성 감염은 이 정도의 염증을 야기한다. 두 마커들은 모두 발병 시 측정해야 한다는 점을 기억해야 하는데 [2] 이는 역동학적 차이 때문이다 [2,61,98]. 이 수치들은 보통 발병 후 6-10 주 후에 정상치로 회복된다 [2,93]. IVIG 투여 후에는 ESR 을 해석할 수 없다.

AHA 기준 [2]에 기술된 보조 실험실 기준은 다음과 같다:

- 알부민 630 g/L
- 연령대 기준 빈혈
- 알라닌아미노기 전달효소(ALT)의 상승
- 7 일 후 혈소판 \geq 450,000/mm³
- 백혈구 수 \geq 15,000/mm³
- 소변 \geq 10 WBCs/고배율

낮은 알부민 수치는 KD 의 나쁜 예후인자와 관련있다 [2,14,93,99-101]. 빈혈은 기존 염증의 결과로 발달할 수도 있고 [2,102] 일반적으로 정상색소성 및 정상적 혈구성을 보인다 [96]. 상당한 정도의 혈소판 증가가 대부분의 KD, 특히 아급성기에 발생한다 [2,14,102-104]. 이는 6 개월 미만의 영아에서 상대적으로 흔하다 [105,106]. 저혈소판증은 급성기 중에 드물게 보고된다 [2].

KD 에서 혈청 아미노전이효소의 약간 또는 중간 정도의 상승이 보고된 바 있다 [2,12,14,35,102,107]. 알라닌아미노기 전달효소 (ALT) 뿐 아니라, 아스파르트산아미노기전달효소 (AST) 및 감마글루타밀트랜스펩티다아제 (GGT)의 수치도 급성기 중에 상승한다고 보고된 바 있다 (연령 보정값 기준) [14,96,98,107]. 경증 및 무증상의 신장손상의 결과로서 KD 에서 농뇨가 발생할 수 있다 [108].

많은 기타 생화학적 및 혈액학적 이상이 KD 에서 보고되었지만, 어느 것도 정기적으로 측정되지도 않고 진단 알고리즘에 널리 포함할 만큼 특이적이지도 않다.

1.3.9. IVIG 투여의 효과

급성기 치료목표는 관상동맥벽 손상을 줄이고 혈전증을 예방하는 것이다 [2,14]. 면역글로블린 정맥주사 (IVIG)를 초기 치료법으로 사용하는 경우 아스피린만을 투여하는 경우와 비교하여 관상동맥류 위험과 손상을 상당히 감소시킨다 [2]. 대략 85-90%의 KD 환자들은 초기 IVIG 투여 후 열이 내려가는 것을 경험하고 [2,14,109], 그러므로 4 일까지의 발열이 발생하기 전 IVIG 투여는 여기에서 제안하는 증례정의에서의 기간을 감소시키는 결과를 가져올 수 있다. 그러므로, 4 일 이전에 IVIG 치료를 시작한다면 4 일 미만의 발열기간이라는 조건은 충분조건이라고 간주한다. IVIG 치료반응이 KD 에 특이적이지 않기 때문에 [110-113], IVIG 반응은 알고리즘의 기준으로서 포함시키지 않았다. 그러나, IVIG 무반응이나 실패의 정의는 다양하기 때문에 [99,114], 위험인자들의 직접 비교가 어렵다는 점을 인식하는 것이 중요하다. 또한, IVIG 의 효과는

Case Definition for Kawasaki disease

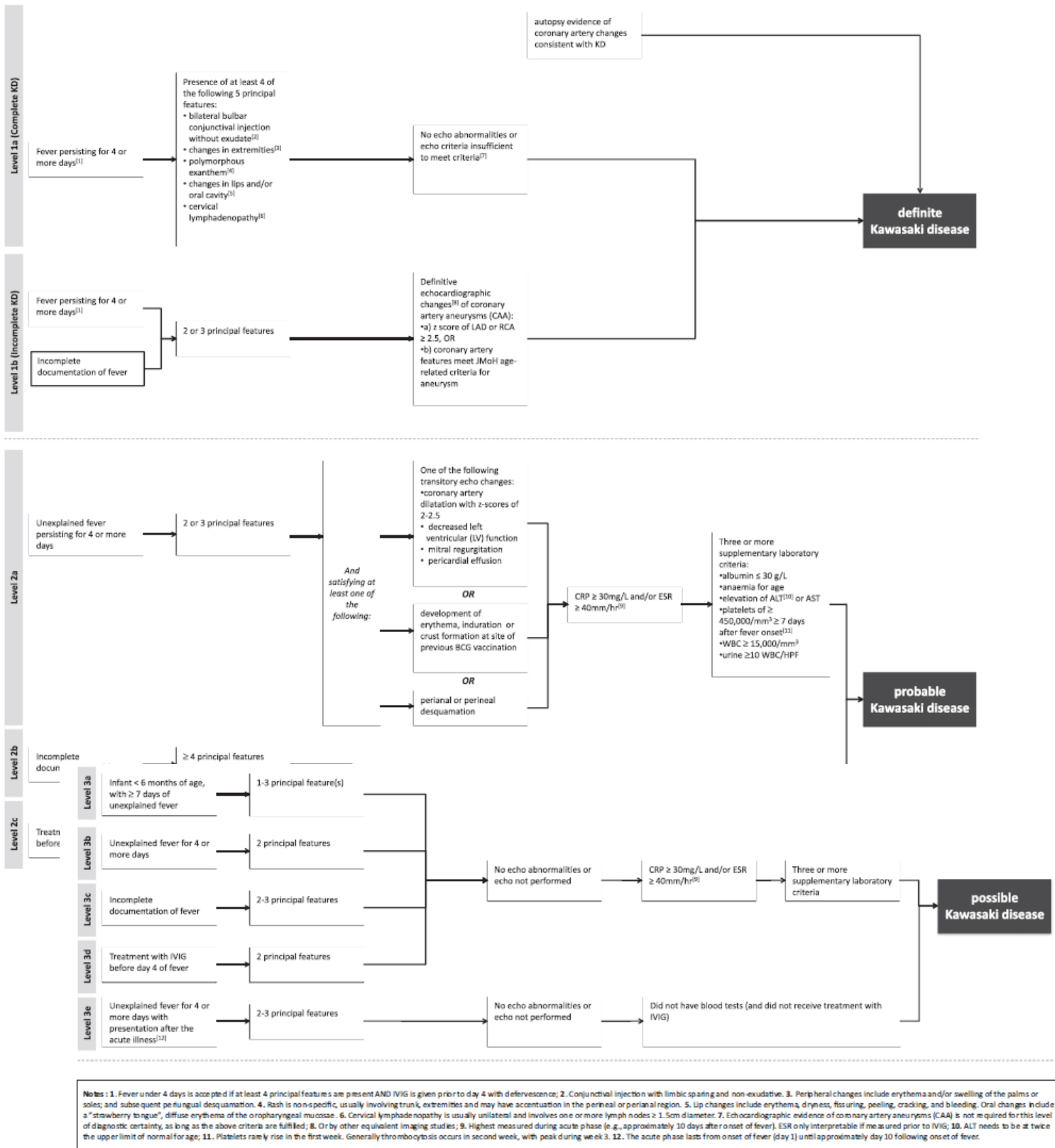


Fig. 1. Case definition algorithm with all conditions for all levels of evidence.

용량의존적이다[115]. 현행 투여 권장사항은 AHA 가이드라인에 요약된 바와 같다 [2].

1.3.10. 예방접종 후 시간

예방접종 후 증상발현까지의 구체적 경과와 다음과 같은 이유로 연구에서 고려하지 않았다. KD의 병인학적 스펙트럼은 여전히 연구해야 할 대상이다.

KD가 특정 단일 노출이나 특정 누적 노출에 의해 유도되는지 또는 촉진되는지는 불분명하다. 현재의 병리생리학적 이해에만 기초하여 발병까지의 시간을 정의하는 것은 가능하지 않다. 이 과정에서 예방접종의 잠재적 영향이 있다면 그 영향도 여전히 연구해야 할 대상이다. 그러므로 예방접종과 증상 발현 사이의 간격을 증례정의에 포함시키는 것은 아직 시기상조일 것이다. 또한, 인과관계를 조사하기 위한 적절한 도구로서 증례정의의 설계하기 위해서는 노출(예, 예방접종)과 무관하게 결과(예, KD)에 대한 확신이 필요하다고 예상된다. 그러므로, 선택편향을 피하기 위해 예방접종으로부터 KD 발병까지의 시간에 대한 엄격한 시간 간격이 정의의 중요한 일부가 되어서는 안 된다. 게다가, KD는 종종 임상시험이나 병원과 같은 통제된 환경 바깥에서 발생하기도 한다. 어떤 경우에는 반응의 구체적 시간대를 확인하는 것이 불가능한데 특히, 발진이 덜 된 지역이나 농촌의 경우가 특히 그러하다. 그러한 환자들의 선택을 피하지 않도록 하기 위해, 브라이언트 협력기구 증례정의는 임의의 시간대를 정하는 것을 피하고 있다. 대신, 아래의 데이터 분석 가이드라인에 기술된 바와 같이 데이터 비교성을 높이기 위해 우리는 조화된 데이터 분석 증가를 권장한다.

Table 4
Suggestive echocardiographic features for 'probable KD'.

<p>One of the following transitory echo changes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coronary artery dilatation with z-scores of 2-2.5 • Decreased left ventricular function • Mitral regurgitation • Pericardial effusion

1.3.11. 다른 (유사/동반) 이상과의 차별

가와사키병은 감염병 및 비 감염병들과 많은 특징들을 공유한다. 특징들을 모두 기술한 것은 아니지만, 중요하게 구분되는 임상적 특징은 표 5에 나열하고 있다.

1.4. 데이터 수집, 분석 및 발표 가이드라인

본 증례정의는 데이터 수집, 분석, 발표에 대한 가이드라인과 함께 기술되어 있는데, 이는 임상연구 수행이나 증례보고서 사용될 수 있을 것이다. 증례정의 및 가이드라인은 환자관리 기준을 안내하거나 지정하고자 의도된 것은 아니고, 데이터 비교가능성을 높이기 위해 개발된 것이다.

1.5. 정기검토

브라이언트 협력기구의 모든 증례정의 및 가이드라인과 유사하게, 가이드라인의 정의에 대한 검토가 정기적(예, 3-5년마다)으로 예정되어 있고 필요시에는 더 자주 실시된다.

1.6. 증례분류 알고리즘

가와사키병의 복잡성으로 인해, 실무위원회는 증례정의에 따른 증례분류 알고리즘을 개발하였다. 이 알고리즘은 증례정의 적용을 돕기 위해 제공된다 (Figs. 1 과 2a-c).

2. 가와사키병 증례정의

모든 수준의 증거에 대한 모든 조건을 포함하는 증례정의 알고리즘은 Fig. 1에 그림으로 나타내어져 있다.

2.1. 1 등급 확정 가와사키병

1a 등급과 1b 등급은 최고의 진단상의 확실성으로 완전한 KD 와 불완전한 KD 모두를 포함한다. 확진 KD 의 증례정의 알고리즘 (1 등급)은 Fig. 2a 에 그림으로 표현되어 있다.

1a 등급: 완전한 KD

KD 와 일치하는 관상동맥 변화의 부검 증거

또는
4 일 이상의 발열¹

그리고

¹최소 4 가지의 주요특징이 있고 IVIG 를 4 일 전에 투여하여 열을 낮추었다면 4 일 미만의 발열도 허용

²변연보존 및 비삼출성 결막주사

³홍반 및/또는 손바닥이나 발바닥 붓기를 포함한 말단변화 및 이후 주변피부 박리

⁴발진은 비특이적이고 평균적으로 몸통이나 사지에서 발생하며 희음부나 황문주변 부위에서 증가할 수 있다.

⁵입술변화는 홍반, 건조, 갈라짐, 벗겨짐, 껍질 및 출혈 등을 포함한다. 구강변화는 "딸기 혀", 구인두 점막의 미만성 홍반 등을 포함한다.

⁶경부 림프절병증은 보통 단측성이며 1 개 이상의 림프절이 ≥직경 1.5 cm 가 된다.

다음 5 가지 주요 특징 중 최소 4 가지:

- 삼출물 없는 양측 구안검 결막 주사²
- 사지의 변화³
- 다형성 발진⁴
- 입술 및/또는 구강 내 변화⁵
- 경부 림프절병증⁶

심장초음파 이상이 없거나 기준을 충족시키기에 심장초음파 기준⁷

1b 등급: 불완전 KD

4 일 이상의 발열¹

또는
발열에 대한 불완전 기록

그리고

1a 등급에 나열된 주요 특징 중 2-3 가지

그리고

관상동맥류 (CAA)를 확진할 수 있도록 하는 심초음파검사상의 변화(표 1)⁸:

- LAD 또는 RCA 의 z 점수 ≥ 2.5

또는

- 관상동맥 특징이 동맥류에 대한 JMoH 연령관련 기준을 충족함 (Table 2).

2.2. 2 등급 -잠재적 가와사키병

2a 등급에서 2c 등급까지는 확실한 진단상의 확실성보다는 낮은 수준으로 다른 전형적 임상반응을 정의한다. 이 등급들은 반응을 2 등급으로 분류함에 있어서 3 가지 서로 다른 가능성들을 나타낸다. 잠재적 KD(2 등급)에 대한 증례정의 알고리즘은 Fig. 2b.에 그림으로 표현되어 있다.

2a 등급

4일 이상 지속되는 이유를 알 수 없는 발열

그리고

1a 등급에 나열된 주요 특징 중 2-3가지

그리고

다음 중 최소 1가지를 만족시킴:

(a) 다음의 일시적 초음파 변화 중 한가지:

- z 점수 2-2.5의 관상동맥 팽창
- 좌심실(LV) 기능 저하
- 승모판 역류
- 심낭삼출

또는

(b) 이전 집중 부위에 홍반, 경화, 딱지 발생

또는

(c) 항문 부위 또는 회음부 포피탈락

그리고

CRP ≥30 mg/L 및/또는 ESR ≥40 mm/h⁹

그리고

다음 추가 실험실 기준 중 3가지 이상:

- 알부민 ≤ 30 g/L
- 연령대 기준 빈혈
- 알라닌아미노기 전달효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노기전달효소 (AST)의 상승¹⁰
- 발열발생 후 7일 이후 혈소판 수치≥ 450,000/mm¹¹
- WBC 수치≥15,000/mm³
- 소변≥10 WBC/고배율 (HPF)

2b 등급

발열에 대한 불완전 기록

⁷위의 기준을 충족한다면 이 등급의 진단상의 확실성을 위해 관상동맥류의 심장초음파검사 증거 (CAA)가 필요하지는 않다.

⁸또는 기타 다른 영상검사법 이용

⁹급성기 중 측정된 최대값 (예, 발열 발생 후 대략 10 일). IVIG 이전에 측정하였다면 ESR 만 해석가능.

¹⁰ALT는 연령대 정상 상한값보다 2 배가 되어야 한다.

¹¹첫주에 적혈구가 상승하는 일은 드물다. 일반적으로 혈소판 감소증이 2 번째 주에 발생하고 3 주차에 최대값에 도달한다.

Table 5
Important differer

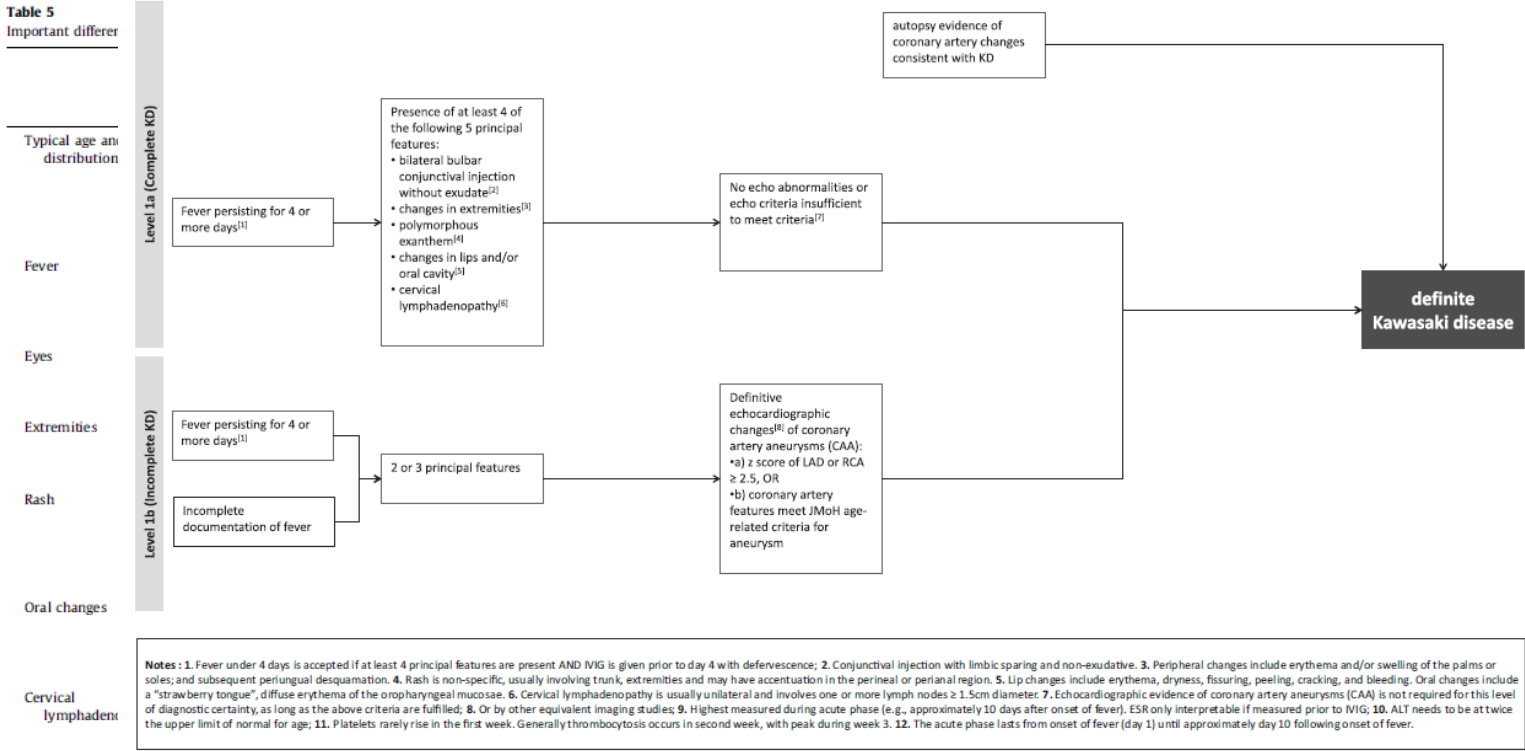


Fig. 2a. Case definition algorithm for definite KD (Level 1).

Other cardiovascular features	Pericarditis, myocarditis, valvulitis	Pancarditis common	Myocarditis has been reported	Rare but includes myocardial dysfunction, relative bradycardia	Rare	transient Pericarditis, pericardial effusion, dysfunction myocarditis	Myocardial dysfunction	
Other features	Irritable, arthritis, perineal desquamation, reinflammation of recent BCG site	Relatively rare. fulfil criteria for KD and for toxic shock syndrome, including shock, diarrhoea, CNS and muscle involvement, possibly more non-responsive than KD	Mental state changes, coagulopathy, myositis, renal	Skin rash; post-strep acute glomerulonephritis (AGN)	Abdominal pain, constipation, severe myalgias; haemorrhagic manifestations are uncommon (skin-petechiae, purpura; mucous membranes-gums, epistaxis, menorrhagia; infrequently haematuria) shock	Hacking cough, Coryza, unimmunised child, part of outbreak, otitis media, diarrhoea and pneumonia common complication; rare complications include encephalitis or post-infectious encephalopathy, subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)	Irritable; rarely macrophage activation syndrome	Variable depending on age; may include cardiac failure, hepatitis, aseptic meningitis

Table 5 (continued)

	Kawasaki disease (KD)	Kawasaki disease shock syndrome	Toxic shock syndrome	Other group A streptococcal infection infections (scarlet fever)	Dengue	Measles	Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA)	Acute myocarditis
Characteristic lab results	Increased inflammatory markers, leucocytosis with neutrophilia, anaemia, transaminitis, sterile pyuria, aseptic meningitis	As for KD, plus renal impairment, thrombocytopenia, raised creatinine kinase	Thrombocytopenia, blood culture sterile in staphylococcal TSS. <i>S. pyogenes</i> blood culture for streptococcal TSS	Throat culture positive for group A streptococcus; eosinophilia during resolution	Thrombocytopenia common, mild transaminitis, dengue serology and/or PCR positive on blood	Measles PCR positive on nasopharyngeal aspirate	Systemic inflammation, thrombocytosis, anaemia, hyperferritinaemia, transaminitis	ESR and cardiac enzymes may be abnormal; enterovirus PCR positive if viral aetiology

* Adapted, revised, and expanded from Yanagihara [121].

그리고

1a 등급에 나열된 주요 특징 5가지 중 최소 4가지

그리고

심장초음파 이상이 없거나 1등급에 나열된 기준을 충족시키기에 심장초음파 기준

그리고

CRP ≥ 30 mg/L 및/또는 ESR ≥ 40 mm/h⁹

그리고

2a 등급에 나열된 추가 실험실 기준 중 최소 3가지.

2c 등급

4일간의 발열 이전 IVIG 투여

그리고

5 가지 주요 특징 중 3 가지 (위에 나열)

그리고

심장초음파 이상이 없거나 1등급에 나열된 기준을 충족시키기에 심장초음파 기준

그리고

CRP \geq 30 mg/L 및/또는 ESR \geq 40 mm/h⁹

그리고

2a 등급에 나열된 추가 실험실 기준 중 최소 3가지.

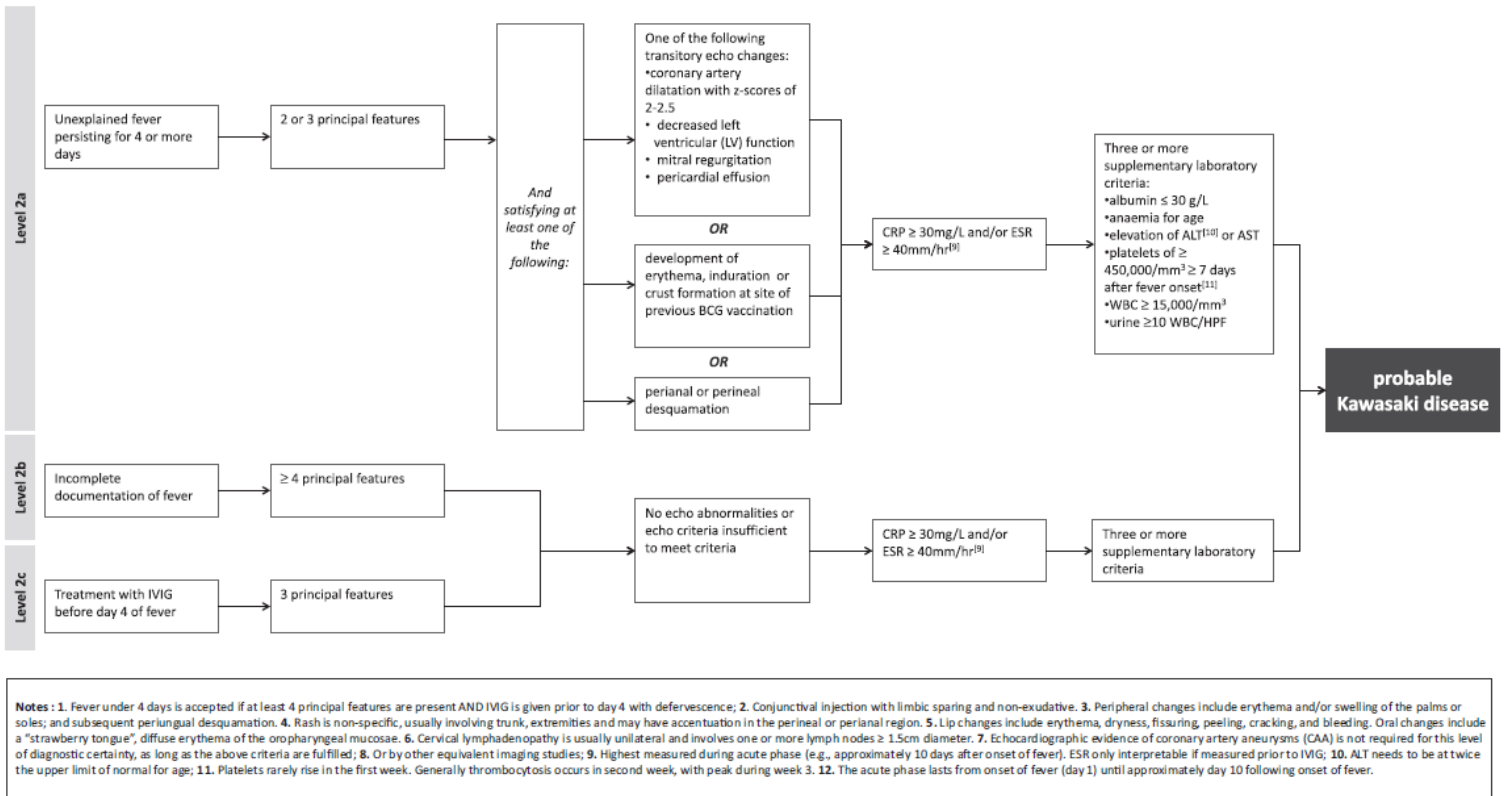


Fig. 2b. Case definition algorithm for probable KD (Level 2).

2.3. 3 등급 잠재적 가와사키병

3a 등급 ~ 3e 등급 각각은 최소한의 진단상의 확실성 가능성으로 서로 다른 임상 반응을 정의한다. 이 등급들은 반응을 3 등급으로 분류함에 있어서 5 가지 서로 다른 가능성들을 나타낸다. 잠재적 KD(3 등급)에 대한 증례정의 알고리즘은 Fig. 2c.에 그러므로 표현되어 있다.

3a 등급

영아 ≤6 개월령, 7 일 이상 지속되는 이유를 알 수 없는 발열
그리고

1a 등급에 나열된 주요 특징 중 1-3가지
그리고

심초음파검사 이상 없거나 심초음파검사 실시하지 않음

그리고

CRP ≥ 30 mg/L 및/또는 ESR ≥ 40 mm/h⁹⁾

그리고

2a 등급에 나열된 추가 실험실 기준 중 최소 3 가지

3b 등급

4 일 이상 지속되는 이유를 알 수 없는 발열
그리고

1a 등급에 나열된 주요 특징 중 2 가지

그리고

심초음파검사 이상 없거나 심초음파검사 실시하지 않음

그리고

CRP ≥ 30 mg/L 및/또는 ESR ≥ 40 mm/h⁹⁾

그리고

2a 등급에 나열된 추가 실험실 기준 중 최소 3 가지

3c 등급

발열에 대한 불완전 기록
그리고

5 가지 주요 특징 중 2-3 가지

그리고

심초음파검사 이상 없거나 심초음파검사 실시하지 않음

그리고

CRP ≥ 30 mg/L 및/또는 ESR ≥ 40 mm/h⁹⁾

그리고

2a 등급에 나열된 추가 실험실 기준 중 최소 3 가지

3d 등급

4 일간의 발열 이전 IVIG 투여

그리고

5 가지 주요 특징 중 2 가지

그리고

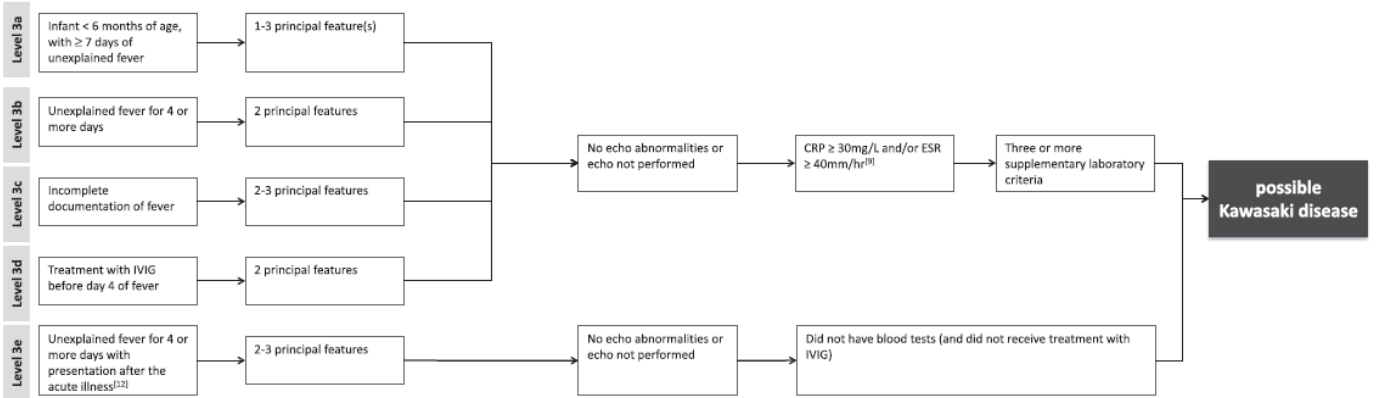
심초음파검사 이상 없거나 심초음파검사 실시하지 않음

그리고

CRP ≥ 30 mg/L 및/또는 ESR ≥ 40 mm/h⁹⁾

그리고

2a 등급에 나열된 추가 실험실 기준 중 최소 3 가지.



Notes : 1. Fever under 4 days is accepted if at least 4 principal features are present AND IVIG is given prior to day 4 with defervescence; 2. Conjunctival injection with limbic sparing and non-exudative. 3. Peripheral changes include erythema and/or swelling of the palms or soles; and subsequent perlingual desquamation. 4. Rash is non-specific, usually involving trunk, extremities and may have accentuation in the perineal or perianal region. 5. Lip changes include erythema, dryness, fissuring, peeling, cracking, and bleeding. Oral changes include a "strawberry tongue", diffuse erythema of the oropharyngeal mucosae. 6. Cervical lymphadenopathy is usually unilateral and involves one or more lymph nodes ≥ 1.5cm diameter. 7. Echocardiographic evidence of coronary artery aneurysms (CAA) is not required for this level of diagnostic certainty, as long as the above criteria are fulfilled; 8. Or by other equivalent imaging studies; 9. Highest measured during acute phase (e.g., approximately 10 days after onset of fever). ESR only interpretable if measured prior to IVIG; 10. ALT needs to be at twice the upper limit of normal for age; 11. Platelets rarely rise in the first week. Generally thrombocytosis occurs in second week, with peak during week 3. 12. The acute phase lasts from onset of fever (day 1) until approximately day 10 following onset of fever.

Fig. 2c. Case definition algorithm for possible KD (Level 3).

3e 등급

급성 질환 발병 후 4 일 이상 지속되는 이유를 알 수 없는 발열¹²

그리고

1a 등급에 나열된 5가지 주요 특징 중 2-3가지

그리고

심초음파검사 이상 없거나 심초음파검사 실시하지 않음

그리고

혈액검사 실시하지 않았음 (그리고 IVIG 투여를 받지 않았음).

2.4. 전체 등급의 진단상의 확실성에 대하여

역학 또는 실험실 결과에서 다음을 배제한다.¹³

- 삼출성 결막염 (예. 고름), 삼출성 인두염 (예. 고름), 뚜렷한 구강 내 병변 (예. 아프타 궤양, 수포, 백반창), 탈수로 인한 점막 건조, 수포성 또는 소포성 발진, 진신(비경구)선종 그리고
- 침습적 A 군 연쇄상구균 감염, 독소쇼크증후군 (TSS), 약물과민반응, 로키산 홍반열 (RMSF), 뎅기열 또는 홍역.

3. 가와사키병 데이터 수집, 분석 및 발표 가이드라인

브라이트 협력기구 가와사키병 실무위원회는 KD 에 대한 AEFI 로서의 정보를 의미있고 표준화된 방식으로 수집, 분석 및 발표할 수 있도록 하기 위해 다음 가이드라인을 권장하기로 합의하였다. 그러나, 모든 가이드라인을 모든 상황에서 적용하는 것이 가능하지는 않을 수도 있다. 정보의 가용성은 자원, 지리적 위치, 정보원이 전향적 임상시험이었는지 여부, 판매 후 감시 또는 역학연구, 또는 개별 KD 보고였는지에 따라 다를 수 있다.

3.1. 데이터 수집

이 가이드라인은 예방접종 후 가용 데이터의 비교가능성을 높이기 위한 수집기준으로서, 특정 연구 및 환경에 대해 수집된 데이터에 추가사항으로 사용될 것을 권장한다. 이 가이드라인은 감시시스템 또는 시험 모니터링요원에 주로 KD 를 보고하는 것에 대한 지침을 목적으로 한 것은 아니다. 데이터 수집 가이드라인에 기반하여 데이터 수집 도구를 개발하는 연구자들은 증례정의 기준을 참고할 필요가 있다. 이는 본 가이드라인에서는 반복하지 않는다.

아래 가이드라인 1 번-30 번은 의약품 국제협력 조화회의(ICH)의 의약품 등록 기술요건과 국제학기구협회 (CIOMS)가 발표한 일반의약품 안전성 지침 명시된 바와 같이 이상반응 정보 수집시의 데이터 요소들을 다루기 위해 개발되었다[116,117]. 이러한 데이터 요소에는 확인가능한 보고자 및 환자, 하나 이상의 이전 예방접종 기록, 및 상세한 이상반응 기록, 여기에서는 예방접종 후 KD 등이 포함된다. 추가 가이드라인이 예방접종 후 KD 를 종합적으로 이해하기

위한 추가 정보의 수집에 대한 지침으로서 개발되었다.

3.1.1. 정보출처/보고자

모든 환자 및/또는 모든 시험 참가자들에 대하여 해당되는 대로 다음 정보를 기록해야 한다:

- (1) 보고날짜.
- (2) 국가별 데이터보호법에 따라 가와사키병을 보고¹⁴ 및/또는 평가 또는 진단하는 사람의 이름 및 연락처 정보
- (3) 대상자를 담당하는 연구자의 이름 및 연락처 정보 (예., 병원). 해당시
- (4) 환자와의 관계 (예., 접촉시행자 [의사, 간호사], 가족 [관계표시], 기타).

3.1.2. 백신/통제

3.1.2.1. 인구통계학적 정보

모든 환자 및/또는 모든 시험 참가자들에 대하여 해당되는 대로 다음 정보를 기록해야 한다:

- (5) 증례/시험참가자 식별자 (예. 성과 이름 각각의 첫 번째 글자) 또는 코드 (또는 국가별 데이터 보호법에 따라).
- (6) 출생일, 연령, 성별.
- (7) 영아(infant)의 경우: 재태주수 (gestational age)과 출생 시 체중.

3.1.2.2. 임상 및 예방접종력.

모든 환자 및/또는 모든 시험 참가자들에 대하여 해당되는 대로 다음 정보를 기록해야 한다:

- (8) 입원, 기저질환/장애, 지표확인 또는 지표 없음을 포함한 예방접종 전 징후 및 증상, 발병이전 6 주 이내 이전 감염병력, 백신 알레르기, 백신 요소나 약물을 포함한 과거 병력; 음식 알레르기; 알레르기성 비염; 습진; 천식.
- (9) 예방접종 이전, 도중 또는 이후의 투약이력 (기술된 반응에 대한 치료 이외). 처방 및 비처방 약물 및 반감기가 긴 약물이나 장기간 효과를 보이는 약물을 이용한 투약이나 치료를 포함 (예.면역글로불린, 수혈 및 면역억제제).
- (10) 예방접종력 (예. 이전 예방접종 및 모든 예방접종 후 이상반응 (AEFI)), 특히 이전 예방접종 후 KD 발생.

3.1.2.3. 예방접종의 세부정보.

모든 환자 및/또는 모든 시험 참가자들에 대하여 해당되는 대로 다음 정보를 기록해야 한다:

- (11) 예방접종 날짜 및 시간.
- (12) 백신에 대한 설명 (백신의 상품명, 제조사, 로트 번호, 용량 (예. 0.25 mL, 0.5 mL, etc.), 다회용량 또는 단회용량 바이알, 투여 횟수(동일한 질환에 대한 일련의 예방접종의 일부인 경우), 해당시 희석제의 로트 번호, 제조사, 및 용량(ml).

¹²급성기는 발열발생(제 1일)부터 10 일까지 지속된다.

¹³감별진단에 관한 더 자세한 내용은 표 5 를 참조한다.

¹⁴보고기관이 예방접종 기관과 다르다면 부작용에 관한 시의적절한 소통이 필요하다.

- (13) 모든 예방접종이 실시된 해부학적 부위(왼쪽 또는 오른쪽 포함). (예. 백신 A는 좌측대퇴부 주변, 백신 B는 좌측 삼각근).
- (14) 투여 경로 및 방법(예. 근육내, 피내, 피하, 무바늘 (유형 및 크기 포함), 또는 다른 주사 장치).
- (15) 바늘 길이와 굵기.

3.1.2.4. 이상 반응.

(16) 어느 한 등급의 진단상의 확실성을 보이는 모든 환자와 증거가 불충분한 상태로 보고된 반응에 대하여, 증례정의에 해당된다고 판단했던 기준을 기록해야 한다.
아래 사항을 구체적으로 기록한다:

- (17) KD 징후 및 증상에 대한 임상적 기술, 및 반응에 대한 의학적 확인여부 (예. 의사가 환자를 진찰함).
- (18) 발병 날짜/시간,¹⁵ 첫번째 관찰¹⁶ 및 진단,¹⁷ 반응 종료¹⁸ 및 최종결과.¹⁹
- (19) 동반 징후, 증상, 및 질병.
- (20) 측정/검사
 - 정기적으로 측정되는 매개변수의 수치 및 단위 (예. 체온, 혈압) 특히 반응의 중증도를 나타내는 매개변수에 집중;
 - 측정방법 (예. 체온계 종류, 구강 또는 다른 경로, 측정 시간 등);
 - 실험실 검사결과, 수술 및/또는 병리학적 조건 및 진단명 (있는 경우).
- (21) KD 에 대한 치료. 약물명, 용량 및 발열지속 기간(일)관련 치료 시작.
- (22) 마지막 관찰시 결과¹⁹.
- (23) “중증”반응분류를 뒷받침하는 객관적 임상증거.²⁰
- (24) 예방접종 24 시간 전 또는 후의 시간 중, 보고된 반응과 관련가능성 있다고 여겨지는 기타 노출(예. 음식, 환경).

3.1.2.5. 기타/일반.

- (25) KD 감시 기간은 6 개월이어야 하고 다음에 따라 더 길어질 수 있다
 - 백신의 생물학적 특성 (예, 약독화 생백신 대 불활성화 백신)
 - 백신표적 질환의 생물학적 특징
 - KD 의 생물학적 특성. 이전 시험(예, 초기 단계 시험)에서 확인된 KD 패턴 포함
 - 백신의 생물학적 특성 (예, 영양, 면역억제 질환과 같은 기저 질환 및 치료).

감시기간 중 보고되는 추적관찰 기간은 유사하게 미리 정의해야 한다. 이는 증상이 해소될 때까지 지속하는 것을 목표로 해야 한다.

- (26) 해당되는 경우 데이터 수집 방법은 시험군 집단간 및 시험군 내에서 일관성이 있어야 한다.
- (27) 환자의 추적관찰 시에는 데이터 수집 가이드라인 1-24 에 설명한 바와 같이 수집정보를 검증하고 완전성있게 하고자 시도해야 한다.
- (28) KD 환자의 연구자들은 제공정보의 품질과 완전성을 최적화하기 위해 보고자들에게 지침을 제공해야 한다.
- (29) KD 보고자들은 예방접종과 이상반응 사이의 경과시간과 무관하게 시험기간 전체 기간 동안 수집해야 한다. 시험설계로 인해 이것이 쉽지 않은 경우 안전성 데이터를 수집하는 기간을 명확하게 정의해야 한다.

3.2. 데이터 분석

다음의 가이드라인은 KD 데이터가 비교 가능하도록 하기 위해 분석을 위한 표준으로서 제시하였고, 특정 연구주제와 환경에 대한 데이터 분석에 대한 추가사항으로 사용되도록 권장된다.

- (30) 보고된 반응들은 3 개 등급의 진단상의 확실성을 포함한 다음 5 개 분류 범주 중 하나로 분류되어야 한다. 증례정의를 충족하는 반응들은 증례정의에 명시된 대로 진단상의 확실성 등급에 따라 분류되어야 한다. 증례정의를 충족하지 않는 반응은 추가 분석 카테고리로 분류되어야 한다.

5 가지 카테고리의 반응분류²¹

¹⁵발병의 날짜 및/또는 시간은 예방접종 후 KD 를 나타내는 징후나 증상이 발생한 시간으로 정의한다. 이는 후향적으로만 판단할 수 있다.
¹⁶발병의 날짜 및/또는 시간을 모르는 경우 KD 를 나타내는 첫번째 징후나 증상이 처음 관찰된 날짜 및/또는 시간으로 정의한다.
¹⁷반응 진단 날짜는 그 반응이 어느 등급의 증례정의에 해당될 때 예방접종 후로부터의 일수를 의미한다.
¹⁸반응의 종료는 증례정의의 최하 등급을 더 이상 충족하지 않는 시간으로 정의한다.
¹⁹예. 예방접종 이전 건강상태로 회복, 자연스러운 관해, 치료중재, 반응지속, 후유증, 사망
²⁰다음 기준 중 하나 이상에 해당된다면 국제 기준에 의해 AEFI 를 중증으로 정의한다. : (1) 사망으로 귀결, (2) 생명에 위협, (3) 입원을 필요로 하거나 기존 입원기간의 연장,

반응이 증례정의를 충족하는 경우

- (1) 1 등급: 가와사키병 증례정의에 명시된 기준
- (2) 2 등급: 가와사키병 증례정의에 명시된 기준
- (3) 3 등급: 가와사키병 증례정의에 명시된 기준

반응이 증례정의를 충족하지 않는 경우 추가 카테고리 분석

- (4) 증례정의를 충족하기에 불충분한 증거로 보고된 KD²²
- (5) KD 의 경우가 아님²³

(31) 예방접종과 보고 KD 사이의 간격은 예방접종 날짜/시간부터 정의에 부합하는 첫번째 증상 및/또는 징후의 발병 날짜/시간으로 정의할 수 있다¹⁵. 소수의 증례만을 보고하는 경우 각각에 대하여 구체적인 시간경과를 분석할 수 있다. 대규모 증례의 경우, 데이터는 다음과 같이 증화하여 분석할 수 있다: <24 h, 24h- 7 일, 8-14 일, 15-30 일, 및 그 이후 매 1 개월>.

(32) 잠재적 KD 기간은 정의에 부합하는 첫번째 증상 및/또는 징후의 발병 날짜/시간과¹⁵ 증상의 종료¹⁸ 및/또는 최종 결과까지의 시간간격으로 정의할 수 있다.¹⁹ 어떤 시작 정의와 종료 정의를 사용하는 시험군 내와 시험군 전체에 걸쳐 일관성있게 사용해야 한다.

(33) 특정 기준에 대해 1 회를 넘게 측정하고 기록하는 경우, 부작용 경험의 최대 배율에 해당하는 수치를 분석에 사용할 수 있다. 분석은 반응을 정의하는 기준의 질적 패턴과 같은 기타 특징을 포함할 수도 있다.

(34) 데이터 분포(분자와 분모 데이터)는 해당시 미리 정의한 증분에 따라 분석할 수 있다 (예. 측정값, 시간). 위에 명시한 증분을 사용해야 한다. 소수의 증례만이 제시되는 경우 각각의 수치나 시간경과를 개별적으로 제시할 수 있다.

(35) 백신을 투여받는 대상자로부터 얻은 KD 데이터는 비노출 집단에서의 과반도의 기저비용을 평가하기 위해 적절하게 선정되어 기록된 대조군으로부터 얻은 데이터와 비교해야 하고, 가능하다면 시험군이나 용량별로 분석해야 한다 (예. 전향적 임상시험).

3.3. 데이터 발표

본 가이드라인은 GBS 데이터의 발표 및 출간에 대한 권장사항으로서 데이터를 비교 가능하게 한다. 연구 질문 및 환경에 따라, 수집 및 분석된 추가 정보를 발표할 수도 있다.

또한, 무작위 배정 대조군 시험, 체계적 리뷰, 및 역학적 관찰연구에 대한 메타분석의 발표 및 출간에 관한 기존 일반 가이드라인을 참고하도록 권장한다 (예. 임상시험 보고통합기준 성명서 (CONSORT) [118], 무작위 대조군 임상시험의 메타분석 보고서의 품질 개선(QUORUM)[119], 역학 관찰연구의 메타분석(MOOSE) [120]).

(36) KD 에 대하여 보고된 모든 반응은 가이드라인 31 에 나열된 범주에 따라 제시되어야 한다.

(37) 잠재적 KD 에 대한 데이터는 데이터 수집 가이드라인 1-30 및 데이터 분석 가이드라인 31-36 에 따라 제시되어야 한다.

(38) “저등급(low-grade)”, “경증(mild)”, “중간(moderate)”, “높은(high)”, “중증(severe)” 또는 “유의한(significant)”과 같이 KD 를 기술하는 용어들은 매우 주관적이고, 광범위하게 해석될 수 있기 때문에 명확히 정의되지 않은 이상 이들은 피해야 한다.

(39) 가능하다면 데이터는 분자와 분모(n/N)로 제시해야 한다 (백분율로만 제시하지 않음).

예방접종 안전성 감시시스템의 분모 데이터는 일반적으로 가용하지 않지만, 대략적인 분모를 확인하고자 시도해야 한다. 분모 데이터의 출처는 보고해야 하고 추정치 계산법은 설명해야 한다 (예. 유통된 총 용량과 같은 제조사 데이터, 보건부를 통한 보고, 데이터 기반 범위/모집단 등).

(40) 시험모집단의 환자 발생률은 본문에 있는 바와 같이 명확하게 제시하고 확인해야 한다.

(41) 데이터 분포가 편향성을 보이는 경우, 평균보다는 중간 값과 범위가 보통 더 적절한 통계적 기술자이다. 그러나, 평균과 표준편차도 역시 제시되어야 한다.

(4)지속적이거나 상당한 장애/불능, (5) 선천성 이상/ 결함, (6) 의학적으로 중요한 상태나 반응.

²¹각 반응에 대해 가능한 가장 높은 분류등급으로 기록한다.

²²어떤 반응에 대한 증거가 정보가 없음으로 인해 불충분하다면 그러한 반응은 “보고된 KD 는 증례정의를 만족하기에 충분한 증거가 없이 보고된 KD”로 분류해야 한다.

²³조사에서 진단에 필수적인 기준(필요조건)의 음성조건이 발견되었다면 그 반응은 증례정의에 부합하지 않는다. 그러한 반응은 거절하고 “KD 가 아님”으로 분류한다.

(42) KD 데이터의 모든 간행물에는 모든 데이터 수집 및 분석 방법에 대한 자세한 기술이 포함되어야 한다. 다음을 반드시 명시해야 한다:

- 시험설계
 - KD 모니터링의 방법, 빈도 및 기간
 - 시험 중 참가자들의 흐름을 나타내는 시험 프로파일. 각 시험 대상집단의 규모와 특징을 표시하기 위해 증도탈락 및 중단에 관한 정보 포함
 - 감시 유형(예. 수동적 또는 능동적 감시)
 - 감시시스템의 특징(예. 해당 집단, 신고권유 방식);
 - 감시 데이터베이스에서의 검색 전략
 - 대조군, (분석에 사용된 경우)
 - 데이터 수집 도구(예. 표준화된 설문조사지, 다이어리 카드, 보고형식)
 - 예방접종 날짜가 분석에서 "제 1 일"인지 아니면 "제 0 일"인지
 - 발병날짜¹⁵ 및/또는 첫번째 관찰날짜¹⁶ 및/또는 진단날짜¹⁷ 가 분석에 사용되었는지 여부
- 본 KD 증례정의를 사용했음을 간행물의 초록이나 방법 부분에 표시.²⁴

Disclaimer

The findings, opinions and assertions contained in this consensus document are those of the individual scientific professional members of the working group. They do not necessarily represent the official positions of each participant's organisation (e.g., government, university, or corporation). Specifically, the findings and conclusions in this paper are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Italian Medicines Agency (AIFA).

이해충돌선언

Linny Kimly Phuong, Caterina Bonetto, Jim Buttery, Yolanda Brauchli Pernus, Rebecca Chandler, Merita Kucuku, Giuseppe Monaco, Stanford T. Shulman, Karina A. Top, Rolando Ulloa-Gutierrez, Frederick Varricchio, Rae Yeung, Sarah de Ferranti, Jane W. Newburger, Nagib Dahdah, Surjit Singh, Jan Bonhoeffer, David Burgner 는 공개할 아무런 이해충돌사항이 없다. Barbara Pahud 는 화이자 사의 자문위원회에서 활동하였고, 글락소스미스클라인 사의 백신임상시험 연구관으로 재직 중이다. Karen A. Goldenthal 은 단백질 과학 기업인 노바티스 사, 화이자 사, 존슨 앤 존슨 사의 자문으로 활동하였다.

Acknowledgements

The authors are grateful for the support and helpful comments provided by the Brighton Collaboration Science Board (Jim Buttery, Barbara Law, Kathryn Edwards, Michael Gold, Miriam Sturkenboom, Steven Black, Hector Izurieta, Egeruan Babatunde Imoukhuede, Heidi Larson, Daniel Salmon) and Reference group

References

[1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.

[2] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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. *Am Heart Assoc Pediatr* 2004;114:1708-33.

[3] Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics* 2000;106:E27.

[4] Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, et al. Kawasaki disease and immunisation: systematic review of literature and need for standardised case definition. *Vaccine* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.033>.

[5] Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015;100:1084-8.

[6] WHO Recommendations for Routine Immunization - Summary Tables, World Health Organization. <http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/13/12/15.27/02/15>.

[7] Kumar S, Vaidyanathan B, Gayathri S, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis with macrophage activation syndrome misdiagnosed as Kawasaki disease: case report and literature review. *Rheumatol Int* 2013;1065.

[8] Dong S, Bout-Tabaku S, Texter K, et al. Diagnosis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis after treatment for presumed Kawasaki disease. *Elsevier B. V.*; 2015. p. 1283.

[9] Lefèvre-Utile A, Galeotti C, Koné-Paut I. Coronary artery abnormalities in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 2014;81:257-9.

[10] Binstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, et al. Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics* 2005;116:e89-93.

[11] Hall M, Hoyt L, Ferrieri P, et al. Kawasaki syndrome-like illness associated with infection caused by enterotoxin b-secreting staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 1999;29:586.

[12] Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:453-6.

[13] Burgner D, Harnden A. Kawasaki Disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis: IJID: Off Publ Int Soc Infect Dis* 2005;9:185-94.

[14] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1738-49.

[15] Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine* 2007;25:5671-4.

[16] Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, et al. Vasculitis as an adverse event following immunization - systematic literature review (in Press 23 Sept. 2015). *Vaccine* 2016;34:6641-51.

[17] Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2012;55:83-7.

[18] Borowitz SM. Positive hepatitis serologies with treatment for Kawasaki syndrome. *Arch Dis Child* 1993;68:151.

[19] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. the 5th Revised ed. Wiley-Blackwell; 2005. p. 232-4.

[20] Koren G, Lavi S, Rose V, et al. Kawasaki Disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-92.

[21] Ichida F, Fatica NS, Engle MA, et al. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and the role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80:828.

[22] Daniels SR, Specker B, Capannari TE, et al. Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1960;1987(141):205-7.

[23] Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, et al. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Us Multicenter Kawasaki Disease Study Group. Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.

[24] Morikawa Y, Ohashi Y, Harada K, et al. Coronary risks after high-dose Cglobulin in children with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000;42:464-9.

[25] Miller MM, Miller AH. Incomplete Kawasaki disease. *Am J Emergency Med* 2013;31. 894.e5-7.

[26] Ulloa-Gutierrez R, Pérez A, Gutierrez-Alvarez R. Kawasaki disease without fever in a Costa Rican Girl: first report from Central America. *Rheumatol Int* 2013;33:3097-8.

[27] Hinze CH, Graham TB, Sutherland JS. Kawasaki disease without fever. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:927-8.

[28] Chao SM, Phua KB. Perineal eruption as an early sign of Kawasaki disease. *Ann Acad Med Singapore* 1991;20:244-7.

[29] Neri I, Ismaili A, Balestri R, et al. Perineal erythema as first sign of Kawasaki syndrome. *Eur J Pediatr Dermatol* 2013;23:75-7.

[30] Machel L, Vaillant L, Goutal H, et al. Kawasaki disease in a young adult with a perineal rash. *Br J Dermatol* 1990;123:413-4.

[31] Urbach AH, McGregor RS, Malatack JJ, et al. Kawasaki disease and perineal rash. *Am J Dis Child* 1960;1988(142):1174-6.

²⁴ 본 문서 사용시 브라이언 협력기구 웹사이트의 각 링크를 언급하여 참조하는 것을 선호한다

(<http://www.brightoncollaboration.org>).

- [32] Guerrero Vázquez J, Ramos Garcés, AOlmedo San Laureano S, et al. Diaper rash in Kawasaki disease. *Anales Españoles De Pediatría* 1990;32:246-8.
- [33] Ducos MH, Taïeb A, Sarlangue J, et al. Cutaneous manifestations of Kawasaki disease. Apropos of 30 cases. *Annales De Dermatologie Et De Vénérologie* 1993;120:589-97.
- [34] Friter B. The perineal eruption of Kawasaki syndrome. *JAMA: J Am Med Assoc* 1989;261:3535.
- [35] Barron KS. Kawasaki disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:29-37.
- [36] Patrizi A, Raone B, Savoia F, et al. Recurrent toxin-mediated perineal erythema. *Arch Dermatol* 2008;144:239.
- [37] Manders SM, Heymann WR, Atillasoy E, et al. Recurrent toxin-mediated perineal erythema. *Arch Dermatol* 1996;132:57.
- [38] Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, et al. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the bacille calmette-guerin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:430-3.
- [39] Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009;46:585-90.
- [40] Lin M-T, Wang J-K, Yeh J-I, et al. Clinical implication of the C allele of the Itpkc gene Snp Rs28493229 in Kawasaki disease: Association with disease susceptibility and Bcg scar reactivation. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:148-52.
- [41] Yokota S, Tsubaki K, Kuriyama T, et al. Presence in Kawasaki disease of antibodies to mycobacterial heat-shock protein Hsp65 and autoantibodies to epitopes of human Hsp65 cognate antigen. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:163-70.
- [42] Hsu YH, Wang YH, Hsu WY, et al. Kawasaki disease characterized by erythema and induration at the Bacillus Calmette-Guérin and purified protein derivative inoculation sites. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:576-8.
- [43] Seo J, Yu J, Ko H, et al. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease in infants based on an inflammation at the Bacille Calmette-Guerin Inoculation Site. *Korean Circ J* 2012;42:823-9. <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2012.42.12.823>. Epub Dec 31.
- [44] Hsieh K-S, Wang C-F, Wong K-P, et al. Poster abstract (P-191)-erythema at a Bcg inoculation site in Kawasaki disease with coronary artery ectasia: abstracts of the 10th international Kawasaki disease symposium (Ikds)-Kyoto, Japan. *Pediatr Int* 2012;54:63-135.
- [45] Lai C-C, Lee P-C, Wang C-C, et al. Reaction at the Bacillus Calmette-Guerin Inoculation Site in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol* 2013;54:43-8.
- [46] Naoe S, Takahashi K, Masuda H, et al. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Japonica* 1991;41:785-97.
- [47] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2011;164:20-2.
- [48] Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS ONE* 2012;7:1-25.
- [49] Vanlieferinghen PH, Brunet F, Beaufrère AM, et al. Sudden unexpected death in an infant due to a ruptured coronary aneurysm revealing kawasaki disease. (English). *Mort subite chez un nourrisson par rupture d'anévrisme coronarien révélatrice d'une maladie de Kawasaki* (French). 2002;9:1248.
- [50] Tanaka N, Naoe S, Masuda H, et al. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (Mcls). With special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Japonica* 1986;36:1513-27.
- [51] Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, et al. How to image Kawasaki disease: a validation of different imaging techniques. *Int J Cardiol* 2008;124:27-31.
- [52] Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- [53] Garson A. In: Garson Jr Arthur et al., editors. *The science and practice of pediatric cardiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
- [54] Manlhiot C, Millar K, Golding F, et al. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:242-9.
- [55] Ronai C, Hamaoka-Okamoto A, Baker AL, et al. Coronary artery aneurysm measurement and z score variability in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;150.
- [56] Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y, et al. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol* 2013;168:3825-8.
- [57] De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;254.
- [58] Chubb H, Simpson JM. The use of z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5:179-84.
- [59] Coronary artery aneurysm measurement and z score variability in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;150.
- [60] Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the L.K. Phuong et al. / *Vaccine* 34 (2016) 6582-6596 6595 Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:916-22.
- [61] Anderson MS, Burns J, Treadwell TA, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:698-702.
- [62] Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:86-92.
- [63] Yim D, Curtis N, Cheung M, et al. An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health* 2013;49:614-23.
- [64] Muniz J-CG, Dummer K, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circul Cardiovasc Imag* 2013;6:239-44.
- [65] van Doorn HR, Lo-A-Njoe SM, Ottenkamp J, et al. Widened coronary arteries in a feverish child. *Pediatr Cardiol* 2006;27:515-8.
- [66] Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, et al. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with fever. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:924-6.
- [67] Mavrogeni S, Papadopoulos G, Douskou M, et al. Magnetic resonance angiography is equivalent to X-ray coronary angiography for the evaluation of coronary arteries in Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol (JACC)* 2004;43:649.
- [68] Yanlin X, Hong W, Xianyi Y, et al. Assessment of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease: evaluation of Msct in comparison with 2-D echocardiography. *Pediatr Radiol* 2009;39:1209-15.
- [69] Pahl E, Eteddgui J, Neches WH, et al. The value of angiography in the follow-up of coronary involvement in mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease). *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1318-25.
- [70] Gong F, Shiraishi H, Momoi MY. Follow-up of coronary artery lesions caused by Kawasaki disease and the value of coronary angiography. *Chin Med J* 2002;115:681-4.
- [71] Attili A, Hensley AK, Jones FD, et al. Echocardiography and coronary Ct angiography imaging of variations in coronary anatomy and coronary abnormalities in athletic children: detection of coronary abnormalities that create a risk for sudden death. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)* 2013;30:225-33.
- [72] Rodriguez-Gonzalez M, Moruno Tirado A, Hosseinpour R, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: diagnoses and surgical results in 12 pediatric patients. *Tex Heart Inst J* 2015;42:350-6.
- [73] Spaedy TJ, Wilensky RL. Coronary artery fistulas: clinical implications. *ACC Curr J Rev* 1994;3:24-5.
- [74] Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Clinical studies: myocarditis: echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:227-32.
- [75] Arlachov Y, Ganatra RH. Sedation/anaesthesia in paediatric radiology. *Br J*

Radiol 2012;85:e1018-31.

[76] Lytwyn M, Walker J, Kirkpatrick IDC, et al. Giant coronary artery 무더교는 in Kawasaki's disease. *Echocardiography* 2010;27:E53-4.

[77] Fuyama Y, Hamada R, Uehara R, et al. Long-term follow up of abdominal

aortic aneurysm complicating Kawasaki disease: comparison of the effectiveness of different imaging methods. *Acta Paediatr Japonica: Overseas Ed* 1996;38:252-5.

[78] Naiser JA, Schaller FA, Bannout R, et al. Kawasaki disease causing giant saccular aneurysms of the coronary arteries. *Tex Heart Inst J* 2008;35:369-70.

[79] Singhal M, Gupta P, Singh S, et al. Poster abstract 175-dual source 128-slice computed tomography coronary angiography: a low radiation paradigm in evaluation of Kawasaki disease at Chandigarh, North India, International Kawasaki Disease Symposium, Honolulu, Hawaii.

[80] Kashyap R, Mittal BR, Bhattacharya A, et al. Exercise myocardial perfusion imaging to evaluate inducible ischaemia in children with Kawasaki disease. *Nucl Med Commun* 2011;32:137-41.

[81] Minich LL, Tani LY. Usefulness of echocardiography for detection of coronary artery thrombi in patients with Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1143.

[82] Fujiwara T, Fujiwara H, Ueda T, et al. Comparison of macroscopic, postmortem, angiographic and two-dimensional echocardiographic findings of coronary aneurysms in children with Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1986;57:761-4.

[83] Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Clinical and laboratory observations: acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003;142:731-5.

[84] Yaniv L, Jaffe M, Shaoul R. The surgical manifestations of the intestinal tract in Kawasaki disease. *J Pediatr Surg* 2005;40(9):e1-4.

[85] Egritas O, Nacar N, Hanioglu S, et al. Early but prolonged gallbladder hydrops in a 7-month-old girl with Kawasaki syndrome: report of a case. *Surgery Today: Japanese J Surg* 2007:162.

[86] Slovis TL, Hight DW, Philippart AI, et al. Sonography in the diagnosis and management of hydrops of the gallbladder in children with mucocutaneous lymph node syndrome. *Pediatrics* 1980;65:789.

[87] Mathai SS, Kulkarni VB, Harsh P. Gall bladder hydrops - a rare initial presentation of Kawasaki disease. *Indian J Pediatr* 2013;80:616-7.

[88] Hou JW, Chang MH, Wu MH, et al. Kawasaki disease complicated by gallbladder hydrops mimicking ACUTE ABDOMEN: A REPORT OF THREE CAases [Abstract Only]. *Zhonghua Minguo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi [Journal] Zhonghua Minguo Xiao Er Ke Yi Xue Hui* 1989;30:52-60.

[89] Suddleson EA, Reid B, Woolley MM, et al. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg* 1987;22:956-9.

[90] Valentini P, Ausili E, Schiavino A, et al. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease. *Dig Liver Dis* 2008:582.

[91] Ulloa-Gutierrez R, Gutierrez-Alvarez R, Avila-Aguero ML. Kawasaki disease mimicking an acute appendicitis. *J Pediatr* 2004;144:691. author reply -2.

[92] Grisoni E, Fisher R, Izant R. Kawasaki syndrome: report of four cases with acute gallbladder hydrops. *J Pediatr Surg* 1984;19:9-11.

[93] Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, et al. Cardiac lesions and initial laboratory data in Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Epidemiol/Japan Epidemiol Assoc* 2015;25:189-93.

[94] Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.

[95] Kushner I. Acute Phase Reactants. In: Furst DE, editor. *UpToDate* 2016.

[96] Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, et al. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:1022-6.

[97] Glode MP, Joffe LS, Wiggins Jr J, et al. Effect of intravenous immune globulin on the coagulopathy of Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1989;115:469-73.

[98] Lee K-Y, Han J-W, Hong J-H, et al. Inflammatory processes in Kawasaki disease reach their peak at the sixth day of fever onset: Laboratory profiles according to duration of fever. *J Korean Med Sci* 2004;19:501-4.

[99] Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. Elsevier B.V.; 2006. p. 237.

[100] Ho-Chang K, Chi-Di L, Chih-Lu W, et al. Serum albumin level predicts initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2010;99:1578-83.

[101] Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2010;125:e234-41.

[102] Burns JC, Mason WH, Glode MP, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *J Pediatr* 1991;118:680.

[103] Huang M-Y, Gupta-Malhotra M, Huang J-J, et al. Acute-phase reactants and a supplemental diagnostic aid for Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1209-13.

[104] Xiu-Yu S, Jia-Yu H, Qiang H, et al. Platelet count and erythrocyte sedimentation rate are good predictors of Kawasaki disease: Roc analysis. *J Clin Lab Anal* 2010;24:385-8.

[105] No SJ, Kim DO, Choi KM, et al. Do predictors of incomplete Kawasaki disease exist for infants? *Pediatr Cardiol* 2013;34:286-90.

[106] Nigrovic LE, Nigrovic PA, Harper MB, et al. Extreme thrombocytosis predicts Kawasaki disease in infants. *Westminster Publications Inc.*; 2006. p. 446.

[107] Ting EC, Capparelli EV, Billman GF, et al. Elevated gammaglutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:431-2.

[108] Watanabe T, Abe Y, Sato S, et al. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2007;22:987-91.

[109] Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Us/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.

[110] Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (Ivlg). *Best Pract Res: Clin Haematol* 2006;19:3-25.

[111] Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Cd001239.

[112] El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, et al. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2005;51:271-8.

[113] Lees EA, Carrol ED. Treating invasive group a streptococcal infections. *Paediatr Child Health* 2014;24:242.

[114] Han RK, Silverman ED, Newman A, et al. 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.

[115] Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Japonica: Overseas Ed* 1991;33:805-10.

[116] International Conference on Harmonisation Steering Committee, Ich Harmonised Tripartite Guideline-Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2a, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 27 October 1994.

[117] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). <<http://www.cioms.ch/>> [accessed 28 July 2015].

[118] Statements of Consolidated Standards of Reporting Trials (Consort). <<http://www.consort-statement.org/>> [accessed 15 July 2015].

[119] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the quorum statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

[120] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (Moose) Group. *JAMA* 2000;283:2008-12.

[121] Yanagihara R, Todd JK. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child* 1960;1980(134):603-14.