

Review



가와사키병의 역학 임상적 특징과 미생물총

이경일^{1,2*}

¹가톨릭대학교 의과대학, ²정록 생의학연구소

Epidemiological and Clinical Characteristics of Kawasaki Disease and Microbiota

Kyung-Yil Lee^{1,2*}

¹The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

²Junglock Biomedical Institute, Daejeon, Korea

Received: Jan 9, 2024
Revised: Jun 1, 2024
Accepted: Jun 25, 2024

***Corresponding author**

Kyung-Yil Lee
Junglock Biomedical Institute, 127
Yuchun-Ro, Jung-Gu, Daejeon, Korea
E-mail: leekyungyil@catholic.ac.kr

Copyright © 2024 Korean Society of Kawasaki Disease. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID

Kyung-Yil Lee
<https://orcid.org/0000-0001-6510-1580>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Funding

No funding source relevant to this article was reported.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' Contributions

The article is prepared by a single author.

Ethics Approval

Not applicable.

Abstract

Kawasaki disease (KD) is believed to be related to an infectious pathogen, but the causative agent and pathophysiology are still unknown. KD has epidemiological characteristics that are different from common infectious diseases. There is a gap of about 5 to 10 years between when KD first appeared in Japan and when it appeared in neighboring countries such as Korea, Taiwan, and China. KD is spreading slowly and steadily to this day, suggesting that its cause is related to environmental changes such as westernized diet and economic growth. KD incidence varies across population groups, but the same age preference is observed in all ethnic groups. Microbiologically, KD has unique characteristics, including lack of human-to-human transmission, unresponsiveness to antibiotics, and difficulty in detecting pathogens, suggesting that the pathophysiology of KD may be similar to pediatric infection-related immune-mediated diseases such as acute rheumatic fever. Based on the epidemiological and clinical characteristics of KD, this study suggests that the pathogens of KD are certain strains in microbiota, and that acute pyelonephritis and exanthem subitem of which pathogens could be regarded as strains in microbiota showed a similar age distribution and annual and seasonal frequency patterns to KD. Since the immune system and composition of microbiota are changing by ages in childhood, KD may be associated with these factors.

Keywords: Kawasaki Disease; Microbiota; Epidemiology; Etiology

서론

가와사키병(Kawasaki disease, KD)은 1967년 일본의 도미사쿠 가와사키(Tomisaku Kawasaki) 박사에 의해 처음으로 보고되었으나, 아직까지 원인 병원체와 병태생리가 명확히 밝혀 지지는 않았다[1]. KD는 발생 빈도에서 나라마다 차이를 보이지만, 전세계적으로 KD 발생이 보고 되고 있다[2]. KD의 역학적 특징의 하나로, 극동아시아에서 일본에서 처음 발생 후 5-10년의 간격을 두고 한국, 대만, 중국 등에서 첫 환자의 발생이 보고되었다[3,4]. 이들 나라에서 처음 환자 발생 보고 후 전국적인 발생에 20년 이상의 시간이 걸렸으며, 현재까지 지속적으로 환자수가 증가하고 있다. 북미나 유럽의 발생 빈도는 동아시아의 발생 빈도의 5%-10% 미만으로 알려져 있다[5]. KD

는 2-3세에 호발하고 5세 이상의 소아에서 발생은 상대적으로 드물다[6]. 또한 KD 발생은 계절 별로 차이를 보이기는 하지만, 매월 환자는 지속적으로 발생된다[7,8].

KD의 임상양상은 급성 감염성 질환과 유사하게 자연 치유되는 경과를 보이며, 정맥주사 면역글로불린(intravenous immunoglobulin) 치료를 하지 않을 경우 평균 10-11일의 발열을 나타낸다[9,10]. KD의 전신적 염증은 발열 6일째 정점에 이르며 C-반응 단백질(C-reactive protein), 호중구 수 등의 검사실 소견에 반영된다[10]. KD는 환자 간에 직접적으로 감염되는 증거는 없으며, 항생제에 반응하지 않고 미생물학적 검사에서 원인 병원체를 동정할 수 없다[11]. 이는 원인미상의 병원체 감염 후(post-infectious) 발생하는 다른 소아기 면역매개(immediate-mediated) 질환들과 유사하다. KD는 다양한 임상양상을 나타내며, 심한 경우에는 관상동맥 이상(coronary artery abnormalities, CAAs)을 포함한 합병증 발생의 위험이 증가한다[1,2]. KD의 역학 임상적 특징을 이해하는 것은 원인 병원체와 병태생리를 추정하는데 큰 도움을 줄 수 있다.

개체의 미생물총(microbiota 또는 microbiome)의 변화는 감염-연관(infection-related) 면역 질환뿐만 아니라, 비만, 암 및 자가면역 질환과 연관된다고 알려져 있다[12-14]. 또한, 미생물총은 개인, 연령 및 종족에 따라 차이를 보인다고 보고된다[15,16]. 이전 연구에서 [11,17,18], 저자는 KD의 역학 및 임상적 특징을 근거로 KD의 원인 병원체는 경제발전과 서구화에 따른 환경 변화로 유도된 미생물 군에 속하는 균주일 수 있다고 제안하였다. 본 연구에서 저자는 KD와 흔히 경험하는 소아 질환들의 역학 임상적 특징을 비교하고, 이를 바탕으로 추정할 수 있는 원인 병원체와 병태생리를 간략하게 소개한다.

본론

1. KD(Kawasaki disease)의 원인 병원체

KD는 임상적으로, 아데노바이러스 감염, 홍역, 감염성 단핵구증(infectious mononucleosis) 등 바이러스성 질환 또는 성홍열(Scarlet fever) 등 세균 질환과 유사하게, 급성 발열 증상으로 시작하여 자연 치유되는 특징을 보인다[2]. 초기의 연구자들은 KD의 예후는 양호할 것으로 생각되었으나, CAAs로 급사하는 증례가 보고되면서 원인 병원체를 찾는 연구의 중요성이 부각되었다[18,19]. 일본과 미국을 비롯한 연구 집단들은 다양한 연구방법으로 그 원인 병원체를 동정하려는 연구를 시행하였으나, 단일 병원체를 찾는데 모두 실패하여 왔다[20,21].

대부분 감염 질환의 원인 병원체는 동정되어 있으나, 세부적 병리기전이 명확히 밝혀지지 않았다. 다양한 자가면역(autoimmune) 질환들, 예를 들면 소아기 혈관염의 하나인 헨노흐-셴라인 자반증(Henoch-Schönlein purpura, HSP), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD), 소아기 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis, JIA) 등은 주변의 흔한 병원체의 감염과 연관이 있는 것으로 추정되지만, KD와 마찬가지로 원인 병원체가 증명되지는 않았다. 즉, KD는 원인미상의 병원체 감염 후 발생하는 감염 연관 면역매개(infectious-related immune-mediated) 질환으로 간주하는 것이 일반적인 견해이다.

2. KD(Kawasaki disease)와 흔한 소아 질환들과의 역학적 특성 비교

이전 연구에서[22], 소아에서 흔히 경험하는 바이러스 질환인 인플루엔자, 무균성 수막염(aseptic meningitis) 및 돌발진(exanthema subitum), 세균성 질환인 마이코플라스마 폐렴(mycoplasma pneumonia, MP)과 급성 신우신염(acute pyelonephritis, APN) 그리고 면역

매개 질환인 급성 연쇄상구균 후 사구체신염(acute poststreptococcal glomerulonephritis, APSGN), HSP 및 소아천식 환자들의 자료를 조사하여 KD와 비교하였다.

연령별 분석에서, KD, APN 및 돌발진 환자 대부분은 4세 이하로 유사한 패턴을 보였으며, 그 외 질환들은 주로 4-6세를 정점으로 하는 종형(bell-shaped) 패턴을 보였다. 연도별 분석에서, MP와 장바이러스에 의한 무균성 수막염은 뚜렷한 유행연도를 나타냈고 인플루엔자는 매년 겨울철에 유행하였다. KD를 포함하는 그 외 질환들은 연도별로 거의 균등한 발생 빈도를 보였다. 계절별 분석에서, MP는 가을과 겨울, 무균성 수막염은 여름, 인플루엔자는 겨울과 초봄에 호발하였다. HSP는 여름에 빈도가 낮았으며 APSGN는 겨울에, 소아천식은 가을에 빈도가 높았다. KD, APN 및 돌발진은 계절별 발생 빈도에 큰 차이가 없었다.

각 질환의 연령별, 연도별, 계절별 분석을 종합했을 때, APN과 돌발진이 KD의 역학적 특징과 유사하였다. 이를 토대로, KD의 병원체는 연령에 제한을 받으며 계절과 무관하게 인간에 상주하는 정상군(normal flora)일 가능성이 높고, KD의 발생은 어린 소아의 미숙한 면역 체계가 연관되었다고 추정할 수 있다[22]. 유사한 연구로, Nagoa et al.[23]은 소아에서 흔한 7가지 감염성 질환들, 즉 돌발진, 헤르팡지나(herpangina), 수족구병, 수두, 인두 결막염(pharyngoconjunctival fever, PC fever), 감염성 홍반(erythema infectiosum) 및 A군 연쇄상구균(group A streptococcus, GAS) 감염에 대해 2000-2010년 기간 동안 일본 전국적 분포 및 연도별, 월별 발생 빈도를 KD와 비교하였다. 연령별 분석에서 대부분 감염 질환은 KD와 유사한 패턴이었고, 연도별 분석에서는 돌발진과 KD의 환자 발생 패턴이 유사하였다.

APN의 원인 병원체는 숙주 내에서 유래한 장내 정상 상주균의 하나로, 대장균(*Escherichia coli*)이 대부분을 차지하고 있으나, 그 밖의 그람 음성균(*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* 등) 및 그람 양성균(*Enterococci*) 정상 상주균도 일부 차지하고 한다[24]. 이들 병원체가 혈행성(hematogenous) 또는 하부 요로를 통한 상행성(ascending)으로 신실질에 부착하고 증식하여 발열, 오한, 측부 압통 등 임상 증상과 신실질의 손상 및 합병증을 일으킨다. APN의 원인 병원체는 다양하지만 임상 증상은 유사하다. 이는 신손상을 일으키는 원인 물질들은 병원체 자체는 아니기 때문일 것이다. 신실질에 염증을 일으키고 신장 세포를 파괴를 일으키는 물질들은 병원체가 한 병소에서 증식할 때 생성되는 병원체 유래 물질(독소, pathogen-associated molecular patterns 등), 파괴된 조직 세포에서 나오는 물질 및 면역 반응에 따른 사이토카인(cytokine) 등 면역 물질들이 포함된다[25]. 병원체가 신장 실질내 증식하는 병소는 dimercaptosuccinic acid 스캔, computerized tomography(CT) 및 magnetic resonance imaging(MRI) 검사에 나타난다. 응급실을 방문한 열성 영아(febrile infants)의 혈액배양에서 균혈증(bacteremia)이 0.5%-1%로 관찰되나 패혈증으로 발전하는 경우는 드물다[26]. 면역 체계가 미숙한 어린 소아의 경우 연장아나 성인에 비해 쉽게 점막 장벽을 통한 균혈증 및 신체 내에 병소를 형성한다고 사료된다.

성홍열을 일으키는 병소는 인두와 편도이며, 이 곳에서 증식된 GAS 유래의 독소 및 염증유도 물질들이 전신적으로 확산되어 피부 발진, 경부 임파선염을 비롯한 임상 증상을 나타낸다. GAS 감염의 급성 증상이 사라지고 1-3주 후에 급성 연쇄상구균 감염후 사구체신염(APGGN) 또는 급성 류마티스 열(rheumatic fever, RF)이 일부의 환자에서 나타난다. APSGN 또는 RF의 일부 환자는 발열 등 GAS 감염의 증상이 없이, 무증상 감염으로 나타날 수 있다[27]. 일부 GAS 균주는 숙주의 세포 내로 침입할 수 있는 것이 알려져 있다[28]. 초기 GAS 감염 시 일부 균주가 세포 내로 침입하고 이후 이들 세포의 손상에 의한 원인 물질 또는 염증유도 물질들이 혈류를 통해 전신적으로 퍼질 시 APSGN 또는 RF가 발생하는 것이라고 추정된다[18,22]. KD의 경우

에도 원인 병원체의 집락화(colonization) 후 면역 장벽을 뚫고 생체 내에 침입하여 다양한 임상 증상을 유도하는 물질들을 생성하는 병소가 존재할 가능성이 있다[18].

돌발진은 3-4일 동안 발열이 지속되다가 급작스러운 해열과 함께 전신적인 반점구진(maculopapular) 발진을 나타내는 질환으로 원인 병원체는 헤르페스 바이러스 6형과 7형(human herpes virus 6 및 7, HHV-6과 7)이다[29]. 호발 연령은 12개월 미만의 영아이며 매년 발생하고 계절적 차이는 없는 것으로 알려져 있다[30]. 헤르페스 바이러스군은 감염 후 잠복 감염을 보여 대상포진(herpes zoster), 입술헤르페스(herpes labialis)는 재발할 수 있다. 면역 결핍 상태에서는 거대세포 바이러스(cytomegalovirus)나 엡스타인바 바이러스(Epstein-Barr virus)의 재활성화가 나타날 수 있다[31,32].

3. 미생물총과 KD(Kawasaki disease)

‘미생물총(microbiota 또는 microbiome)’은 숙주에 존재하는 미생물 군의 생태계(ecologic system)를 의미하며, 세균, 바이러스, 진균 등을 포함한다. 미생물총을 이루는 정상 상주균은 건강한 개체 내의 구강 비강 및 하부 호흡기, 피부, 장관 및 비노생식계에 존재한다[14]. 그 수는 인간 세포 수의 10배 정도이고 유전자 양은 100배 정도로 추정되고 우리 신체에서 가장 많은 미생물로 이루어진 장관 미생물총은 1,000종 이상의 균주로 구성된다[15,16]. 이 미생물 군은 인간을 포함한 다세포 생명체의 진화와 함께 존재해 왔으며, 서로 공생관계를 이루어 영양소의 소화, 이물질의 분해, 비타민 생성 및 외부 병원체의 부착 예방 등을 수행한다. 미생물총의 구성 및 다양성은 개체의 연령과 식이, 항생제 사용 등의 환경인자 등에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다[33,33].

최근 인체의 미생물총, 특히 장내 미생물총 구성의 불균형(dysbiosis)이 다양한 질환들과 연관되어 있음이 밝혀지고 있다. 비만, 대사증후군, 당뇨병, 암, IBD, JIA, 건선, 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)을 비롯한 자가면역 질환에서 정상인과 질환을 갖는 환자군에서 다양한 부위의 dysbiosis가 보고되고 있다[12-14]. Dysbiosis는 숙주의 면역계에 영향을 주어 질병이 일어나는 것으로 추론하고 있으나 자세한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. KD에 대한 미생물총에 대한 연구도 최근 발표되고 있다[34,35]. Kinumaki et al.[36]은 KD 환자의 급성기에 장관 내 연쇄상구균 주(*Streptococcal spp.*)와 루미노코구스 주(*Ruminococcal spp.*)가 증가되었음을 발견하고, 이 균주들이 KD 발생과 연관되었을 가능성을 제시하였다. 미생물총의 연구에서 바이러스에 대한 연구는 부족하지만, 일부 면역 질환들이 바이러스 미생물총과 연관되었을 가능성도 있다[13,14].

다양한 해부학적 부위의 정상 상주균은 생체 내로 침입하여 질병을 일으킬 수 있다. 출생 후 장점막 면역계(gut-associated lymphoid tissues)의 완성은 장내 미생물총의 존재 하에 이루어지는 것으로 알려져 있다. 소아기에 연령에 따라 적응면역계의 발달과 미생물총의 변화가 관찰된다[15,37]. 숙주의 미생물총과 면역계의 소통이 존재할 것이며, 미생물총이 생체 내에 침입하더라도 건강한 면역을 갖는 숙주의 경우 증식이 억제되고 외부의 병원체에 비해 독성이 약할 것으로 믿어진다. 과거에 비해 위생 상태가 호전된 현 시점에서 외부 세균성 병원체에 의한 감염은 크게 감소하였고 대부분 숙주에 집락화되었던 정상 상주균의 일부 또는 타인의 정상 상주균가 숙주 내 침입 후 증식하여 감염질환이 발생한다. 소아에서의 흔히 보는 APN, 중이염 및 부비동염 역시, 숙주 내에 집락화되었던 균주 또는 타인으로부터의 전달된 균주에 의해 발생된다.

최근 국내 KD의 환자들은 과거에 비해 비전형적 형태(atypical form)가 많으며 임상적으로 경한 경향을 보인다[38]. 감염 질환 및 감염-연관 면역질환들의 역할과 심한 정도도 유사한 경

향을 나타낸다[37,38]. 과거 대장균은 우리나라와 선진국에서 신생아 패혈증 및 세균성 수막염의 가장 흔한 원인이었으나, 1990년대 초부터 B군 연쇄상구균(group B streptococcus, GBS)으로 대체되었다. GAS에 의한 성홍열의 경우도 과거에는 주기적으로 유행하고 APSGN과 RF와 같은 심각한 합병증이 드물지 않게 발생되었으나, 최근 GAS 합병증의 발생은 거의 없다[39]. KD 역시 향후에도 더 경한 임상양상을 나타낼 것으로 예상된다. KD와 유사하게, 다양한 감염-연관 면역질환들은 민족, 인구집단 및 주거지역에 따라 발생 빈도의 차이를 나타내며, 이는 집단 내 미생물총의 구성 차이에 기인하는 것으로 여겨진다[39,40].

따라서, 저자는 KD의 원인 병원체는 경제 발전에 따른 서구적 식이 문화, 주로 육류소비의 증가로 소아의 부모와 보호자를 포함하는 일반 군중의 변화된 미생물총의 일부일 것이라는 가설을 세웠다. KD의 발생 빈도가 북미나 유럽보다 동아시아나 하와이에서 높은 것은 유전적 요인보다는 인구집단 내 변화하는 미생물총의 차이 때문이라고 생각한다[41,42]. KD 병원체(정상 상주균의 일부)가 숙주 내로 침입할 확률은 백인이나 동양인에서 동일하지만, 발생률이 높은 지역의 어린 소아들은 환경에 의해 변화된 정상 상주균, 즉 KD 병원체가 집락화 과정 중 생체 내로 침입 기회가 더 높다고 설명할 수 있다[43-45].

결론

KD의 역학적 특성은 일반적인 바이러스성 또는 세균성 질환과는 다르며, 정상 상주균이 원인 병원체로 간주할 수 있는 APN과 돌발진과 유사하였다. KD의 병원체는 연령에 제한을 받으며 계절에 상관없이 인간 종에 상존하는 병원체로, 어린 소아의 미숙한 면역 체계가 연관되었을 것으로 여겨진다. 따라서, KD는 식이 문화의 변화 등에 따른 변화된 미생물총의 일부가 숙주에 침입 후 나타나는 면역 활성화 증후군이라고 추정할 수 있다. KD를 올바른 진단과 치료를 위해 KD의 원인 병원체와 병태생리에 대한 연구가 지속되어야 한다.

References

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn J Allergy*. 1967;16:178-222.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-99.
3. Shibuya N, Shibuya K, Kato H, Yanagisawa M. Kawasaki disease before kawasaki at Tokyo university hospital. *Pediatrics*. 2002;110:e17.
4. Kushner HI, Abramowsky CR. An old autopsy report sheds light on a “new” disease: infantile polyarteritis nodosa and Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:490-6.
5. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr*. 2019;62:292-6.
6. Kim GB, Eun LY, Han JW, Kim SH, Yoon KL, Han MY, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in South Korea: a nationwide survey 2015–2017. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:1012-6.
7. Rhim JW, Youn YS, Han JW, Lee SJ, Oh JH, Lee KY. Changes in Kawasaki disease during 2 decades at a single institution in Daejeon, Korea. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:372-5.
8. Kang JM, Kim YE, Huh K, Hong J, Kim DW, Kim MY, et al. Reduction in Kawasaki disease

- after nonpharmaceutical interventions in the COVID-19 era: a nationwide observational study in Korea. *Circulation*. 2021;143:2508-10.
9. Iio K, Matsubara K, Miyakoshi C, Ota K, Yamaoka R, Eguchi J, et al. Incidence of Kawasaki disease before and during the COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5:e001034.
 10. Lee KY, Han JW, Hong JH, Lee HS, Lee JS, Whang KT. 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.
 11. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a “protein homeostasis system”. *Yonsei Med J*. 2012;53:262-75.
 12. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*. 2017;18:2.
 13. Shamriz O, Mizrahi H, Werbner M, Shoenfeld Y, Avni O, Koren O. Microbiota at the crossroads of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2016;15:859-69.
 14. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015;348:80-6.
 15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428-38.
 16. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:279-90.
 17. Lee KY, Han JW, Lee JS. Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses*. 2007;69:642-51.
 18. Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Etiological and pathophysiological enigmas of severe coronavirus disease 2019, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65:153-66.
 19. Sugimura T, Yokoi H, Sato N, Akagi T, Kimura T, Iemura M, et al. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation*. 1997;96:3928-33.
 20. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:301-4.
 21. Lee YH. Research trends on causes of Kawasaki disease in the COVID-19 era: focus on viral infections. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66:1-11.
 22. Rhim JW, Kang HM, Han JW, Lee KY. A presumed etiology of Kawasaki disease based on epidemiological comparison with infectious or immune-mediated diseases. *Front Pediatr*. 2019;7:202.
 23. Nagao Y, Urabe C, Nakamura H, Hatano N. Predicting the characteristics of the aetiological agent for Kawasaki disease from other paediatric infectious diseases in Japan. *Epidemiol Infect*. 2016;144:478-92.
 24. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29:637-53.
 25. Lee KY. New insights for febrile urinary tract infection (acute pyelonephritis) in children. *Child Kidney Dis*. 2016;20:37-44.

26. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:453-60.
27. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol*. 2018;103:193-213.
28. Roberts AL, Connolly KL, Kirse DJ, Evans AK, Poehling KA, Peters TR, et al. Detection of group A *Streptococcus* in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr*. 2012;12:3.
29. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med Mal Infect*. 2017;47:83-91.
30. Enders G, Biber M, Meyer G, Helftenbein E. Prevalence of antibodies to human herpesvirus 6 in different age groups, in children with exanthema subitum, other acute exanthematous childhood diseases, Kawasaki syndrome, and acute infections with other herpesviruses and HIV. *Infection*. 1990;18:12-5.
31. Collins-McMillen D, Goodrum FD. The loss of binary: pushing the herpesvirus latency paradigm. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2017;4:124-31.
32. Harusato A, Chassaing B. Insights on the impact of diet-mediated microbiota alterations on immunity and diseases. *Am J Transplant*. 2018;18:550-5.
33. Korpela K, de Vos WM. Antibiotic use in childhood alters the gut microbiota and predisposes to overweight. *Microb Cell*. 2016;3:296-8.
34. Esposito S, Polinori I, Rigante D. The gut microbiota-host partnership as a potential driver of Kawasaki syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:124.
35. Kaneko K, Akagawa S, Akagawa Y, Kimata T, Tsuji S. Our evolving understanding of Kawasaki disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Front Immunol*. 2020;11:1616.
36. Kinumaki A, Sekizuka T, Hamada H, Kato K, Yamashita A, Kuroda M. Characterization of the gut microbiota of Kawasaki disease patients by metagenomic analysis. *Front Microbiol*. 2015;6:824.
37. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282:20143085.
38. Kil HR, Yu JW, Lee SC, Rhim JW, Lee KY. Changes in clinical and laboratory features of Kawasaki disease noted over time in Daejeon, Korea. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15:60.
39. Kuem SW, Hur SM, Youn YS, Rhim JW, Suh JS, Lee KY. Changes in acute poststreptococcal glomerulonephritis: an observation study at a single Korean hospital over two decades. *Child Kidney Dis*. 2015;19:112-7.
40. Lee KY. Common immunopathogenesis of central nervous system diseases: the protein-homeostasis-system hypothesis. *Cell Biosci*. 2022;12:184.
41. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Hyperactive immune cells (T cells) may be responsible for acute lung injury in influenza virus infections: a need for early immune-modulators for severe cases. *Med Hypotheses*. 2011;76:64-9.
42. Lee KY. A common immunopathogenesis mechanism for infectious diseases: the protein-ho-

- meostasis-system hypothesis. *Infect Chemother*. 2015;47:12-26.
43. Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18:388.
 44. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Immunopathogenesis of COVID-19 and early immunomodulators. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63:239-50.
 45. Seo YM, Kang HM, Lee SC, Yu JW, Kil HR, Rhim JW, et al. Clinical implications in laboratory parameter values in acute Kawasaki disease for early diagnosis and proper treatment. *Korean J Pediatr*. 2018;61:160-6.