

천식과 가와사키병의 연관성

최봉석

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

The association between asthma and Kawasaki disease

Bong Seok Choi

Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis and the most common cause of acquired heart disease among preschool-aged children. Asthma is one of the most common chronic illness of childhood. There is increasing interest in the potential link between inflammatory diseases and allergic diseases, and there is increasing epidemiologic evidence for an association of KD and allergic disease. In regards to asthma, 9 studies have been reported about its association with KD; 5 of them showed positive associations between these 2 diseases, while 4 of them showed no association. There are some possible underlying mechanisms for this association. The serum IgE levels are found to be increased and there is a Th2-predominant immune response in KD. These are common findings of asthma. Human leukocyte antigen-G/regT cells and SMAD3/transforming growth factor-beta might also be involved in the pathogenesis of both diseases. Asthma may increase susceptibility to KD and tends to lead to immune dysregulation. Clinician's recognition of the increased risks of KD and other asthma-related comorbidities among patients with asthma may enable early identification and intervention. The early identification and management of comorbidities may ultimately reduce the economic and social burden of these chronic conditions. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:173-178)

Keywords: Kawasaki disease, Mucocutaneous lymph node syndrome, Allergy, Asthma, Comorbidity

서론


가와사키병은 전신성혈관염을 특징으로 하는 급성열성질환으로 소아에서 주로 발생하며 특히 5세 이하에서 높은 발병률을 보인다. 2012-2014년 전국 역학조사에 따르면 국내 5세 미만 인구 100,000명 당 194.7명의 가와사키병 발병률을 보였다.¹ 가와사키병은 적절한 조기 치료를 하지 않은 경우 25% 정도에서 관상동맥류가 발생하며 우리나라를 포함한 여러 나라들에서 소아에서 가장 흔한 후천성심장질환으로 알려져 있다.^{2,3} 가와사키병의 원인은 아직 불명확하나 유전적, 환경적 요인의 상호작용에 의한 것으로 추정되며 자가면역에 대한 유전적 감수성이 있는 환자에서 감염과 연관되어 발생할 가능성이 있다.⁴ 가와사키병의 역학적 위험 인자로는 최근의 감염력, 어린 남아, 겨울 및 초봄에 호발하는 계절성 등이 있다.⁵⁻⁷

천식은 전 세계 인구 중 3억 명 정도가 이환된 질환으로⁸ 소아에

서는 가장 흔한 만성질환 중 하나이며 우리나라 소아에서는 9% 정도의 유병률을 보인다.⁹ 지난 40년 동안 천식의 유병률은 크게 증가했으며¹⁰ 이는 우리 사회에 큰 부담을 초래하고 있다.¹¹ 천식은 기도의 과민성을 특징으로 하며 Th2 염증반응과 연관된다.¹²

천식 환자에서 호흡기감염이 천식의 악화와 연관되는 것은 이미 오래 전부터 널리 알려져 있으며, 최근 호흡기 이외의 감염(예, 대상포진^{13,14}) 및 다른 여러 염증 질환들(예, 류마티스관절염,¹⁵ 심근경색,¹⁶ 셀리악병¹⁷ 등)도 천식과 연관될 수 있다는 보고들이 지속적으로 나오고 있다. 가와사키병과 천식이나 다른 알레르기질환들과의 연관성에 대한 역학적 증거들도 보고되고 있다.¹⁸⁻²⁴ 천식과 가와사키병은 소아에서 중요한 비중을 차지하는 질환들로, 앞서 언급한 최근의 감염력, 어린 남아, 겨울 및 초봄에 호발하는 계절성 등은 가와사키병의 역학적 위험 인자일 뿐만 아니라 천식에서도 중요한 인자들이며 두 질환 모두 면역조절이상과 관련된다.²⁴

이 종설에서는 천식과 가와사키병의 연관성에 관한 여러 문헌

Correspondence to: Bong Seok Choi  <https://orcid.org/0000-0002-2129-7232>
Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyungpook National University, 680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-200-5704, Fax: +82-53-425-6683, E-mail: bschoi@knu.ac.kr
Received: March 14, 2019 Revised: September 11, 2019 Accepted: September 11, 2019

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

보고들과 연관성을 뒷받침할 면역유전학적 기전들을 통해 두 질환의 관계에 대해 알아보고자 한다.

천식과 가와사키병의 연관성에 관한 문헌 보고

1. 연관성을 보인 보고들(Table 1)

천식과 가와사키병의 발생이 양의 상관관계를 보이는 것으로 보고한 연구들 중 가장 대규모의 코호트 연구는 254명의 가와사키병 환자와 1,012명의 대조군을 대상으로 시행되었다.²² 이 연구에서는 천식(adjusted hazard ratios [aHR], 1.51; 95% confidence interval [CI], 1.17–1.95)과 알레르기비염(aHR, 1.30; 95% CI, 1.04–1.62)이 대조군에 비해 가와사키병군에서 높은 유병률을 보였다. 한 대규

모 환자 대조군 연구에서는 7,072명의 가와사키병 환자와 27,265명의 대조군을 대상으로 국가건강보험 자료를 이용하여 시행되었으며 가와사키병과 아토피피부염, 알레르기비염, 천식, 두드러기와의 연관성을 분석하였고 대조군에 비해 가와사키병 환자군에서 천식(odds ratio [OR], 1.16; 95% CI, 1.05–1.27)과 비염(OR, 1.30; 95% CI, 1.22–1.38)이 더 높은 빈도를 보였다.²⁵ 다른 환자 대조군 연구는 호주의 국민건강자료에 근거하여 296명의 가와사키병 환자와 598명의 짝지은 대조군을 대상으로 시행되었다. 천식이나 알레르기로 1회 이상 입원하는 경우가 대조군보다 가와사키군에서 더 높은 경향을 보였다(16.6% cases vs. 7% controls) (OR, 2.6; 95% CI, 1.7–4.2; $P < 0.01$).²¹ 환자군 및 대조군 각각의 친인척 1,639명/3,780명에 대해서도 차이를 비교해 보았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 1997

Table 1. Studies showing an association between asthma and the risk of Kawasaki disease

Type of study	Subjects	Exposure	Outcome	Results	Conclusion
Prospective Cohort Study ²²	Patients born between 1997 and 2005 and aged < 5 yr, as recorded in the National Health Insurance Research database of Taiwan 1. n = 254 cases with KD 2. n = 1,012 cases without KD	Allergic diseases (asthma and AR) (ICD-9)	Development of KD (ICD-9 code)	1. KD patients had significantly lower 5-yr allergic disease-free survival rates than comparison cohort ($P < 0.001$). 2. HR of asthma for KD is 1.51 (95% CI, 1.17–1.95).	KD patients were 1.51 times more likely to develop asthma than their comparison cohort.
Case-control study ²¹	Patients born between 1976 and 2006, as recorded in the Western Australia Data Linkage System. 1. n = 295 cases with KD and 1,636 relatives 2. n = 598 cases without KD and 3,780 relatives	Hospitalization for infectious disease, allergy/asthma (ICD-9)	KD (ICD-9, 446.1; ICD-10, M30.3)	Cases more likely to have been admitted at least once for asthma/allergy (16.6% cases vs. 7% controls) (OR, 2.6; 95% CI, 1.7–4.2; $P < 0.01$).	Children with KD were more likely admitted to hospital for allergy/asthma; a majority of these admissions occurred before admission for KD.
Case-control study ²⁴	Patients born between 1997 and 2010 and aged < 5 yr, as recorded in the National Health Insurance Research Database of Taiwan 1. n = 200 with KD 2. n = 800 without KD (age- and sex-matched)	Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma (ICD-9)	Development of KD (ICD-9)	Among all subjects, 28% had KD asthma (control: 20.25%, $P = 0.02$). OR was 1.53 (95% CI, 1.08–2.18), with statistical significance. 37.5% of asthma cases were diagnosed after an initial diagnosis of KD.	KD appears to be associated with risk of AD, and most of the atopic diseases occurred after an episode of KD.
Case-control study ²⁵	Patients born between 1997 and 2004 and admitted for KD by 2010, as recorded in the National Health Insurance Research Database of Taiwan 1. n = 7,072 with KD 2. n = 27,275 without KD (zip code-, age- and sex-matched)	Hospitalization for KD (ICD-9)	Manifestations of AD, asthma, urticaria, AR (ICD-9)	1. Asthma rates in KD patients and controls in the first year of life were 5.63% and 4.42% ($P < 0.001$), which peaked at 17.96% and 14.85%, respectively, at the age of 4 yr ($P < 0.001$). 2. Prevalence of AR (OR, 1.30; 95% CI, 1.22–1.38) and asthma (OR, 1.16; 95% CI, 1.05–1.27) was higher in children with KD than in controls.	Higher incidence rates of AD, AR, and asthma were seen in children with KD than in controls.
Cross-sectional study ²⁶	Persons aged 16–20 yr, as recorded in the 1998–2013 Israel military preconscription medical data assessment 1. n = 70 complicated KD 2. n = 74 noncomplicated KD 3. n = 1,187,757 general population	Asthma, angioedema/chronic urticaria, allergic rhinitis (questionnaires)	Development of KD (cardiac complicated/noncomplicated, family practitioners' declarations)	1. Complicated KD: Asthma OR, 3.5; $P = 0.003$; angioedema/urticaria OR, 16.48; $P < 0.001$; allergic rhinitis OR, 3.5; $P < 0.001$ 2. uncomplicated KD: asthma OR, 2.4; $P = 0.048$	Individuals with a history of KD had a higher prevalence of atopic diseases, and the link between KD and atopic diseases was more significant in complicated KD cases.

KD, Kawasaki disease; ICD, International Classification of Diseases; CI, confidence interval; OR, odds ratio; AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis.

년부터 2010년까지 대만의 국민 건강보험 자료를 이용하여 시행한 연구에서는,²⁴ 5세 미만인 200명의 가와사키병 환자와 800명의 나이 성별을 짝지은 대조군을 포함하였다. 가와사키군에서 천식 (28% vs. 20.25%, $P=0.02$)과 알레르기비염(31% vs. 21.63%, $P<0.01$) 이 높은 유병률을 보였으며 60% 이상이 가와사키병 진단 이후에 알레르기 질환이 발생하였고 두 질환 간의 발생 간격은 486일(중간 값)이었다.

16–20세인 1,187,757명을 대상으로 이스라엘에서 대규모의 단면 연구가 시행되었다.²⁶ 대상을 합병증이 없는 가와사키병군, 합병증을 동반한 가와사키병군, 대조군의 세 군으로 나누었다. 각 군에서 천식의 유병률은 11.4%, 8.1%, 3.5%로 합병증이 없는 가와사키병군(OR, 2.4; $P=0.048$)과 합병증이 발생한 가와사키병군(OR, 3.5; $P=0.003$) 모두 통계적으로 유의하게 가와사키병군에서 천식의 유병률이 높았다.

2. 연관성을 보이지 않았던 보고들(Table 2)

58명의 가와사키병 환자를 5년간 추적한 코호트 연구가 있었다.²⁷ 9명은 가와사키병의 발생 이전에 천식의 진단을 받았었고 5년 추적 후의 천식 유병률은 일반 소아 인구에서의 유병률과 유사한 것으로 보고하였다. 다른 연구에서는 1996년부터 2008년까지 대만의 국가건강보험 연구 데이터베이스 자료의 10,656명과 무작위 대조군을 대상으로 하였다.²⁸ 가와사키병의 진단은 International Classification of Diseases (ICD) 코드에 근거하였다. 두드러기는 1.82, 알레르기비염은 1.44, 아토피피부염은 1.22의 오즈비를 보이며 가와사키병과 연관성을 보였으나 천식은 연관성을 보이지 않았다.

건강한 형제자매를 가진 93명의 가와사키병 환자를 대상으로 단면연구가 시행되었으며,²⁰ 천식은 가와사키병군에서 14.0%, 대조군에서 8.6%를 보였으며(aOR, 2.56; 95% CI, 0.80–8.23) 천식, 아토피 피부염, 알레르기결막염에서 통계적인 차이를 보이지 않았다. 알레르기비염은 가와사키군에서 50.5%, 대조군에서 35.5%로(aOR,

Table 2. Studies showing no association between asthma and the risk of Kawasaki disease

Type of study	Subjects	Exposure	Outcome	Results	Conclusion
Prospective Cohort Study ²⁷	KD patient cohort (n=58, >5-yr follow-up)	KD	Prevalence of bronchial asthma (1) at onset of KD (2) at follow-up	KD patients had markedly higher total serum IgE level and prevalence of asthma at KD onset than the general children population. The prevalence of bronchial asthma at follow-up was similar to the general children population.	KD patients with atopic bronchial asthma at onset did not develop a severe allergic reaction.
Cross-sectional Study ²³	103 KD patients and 100 age-matched controls	History of infection, asthma, or allergy; attended daycare/school; have siblings.	Development of KD	Patients with KD were more likely to have had a history of infection in the previous month (21% vs. 2%, $P<0.001$), have siblings (34% vs. 18%, $P=0.02$), and attend a full-time daycare facility or school (vs. stay at home) (40% vs. 21%, $P=0.004$). A similar proportion of patients in both the groups had a previous diagnosis of asthma (5% vs. 4%, $P=1.00$) and known allergies (5% vs. 4%, $P=1.00$).	A similar proportion of patients in both groups had known allergies.
Cross-sectional Study ²⁸	Patients born between 1998–2008, aged 1–18 yr, and diagnosed with KD, as recorded in the National Health Insurance Research database in Taiwan 1. n=2,748 KD 2. n=10,656 without KD	Allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, urticaria (ICD-9)	Development of KD (ICD-9 with further review and approval by the Bureau of NHI)	In the whole study population, an increased subsequent risk of KD was observed in the children with each of the allergic diseases, except asthma	Children with allergic disease at onset had an increased risk of KD.
Cross-sectional Study (sibling-control study) ²⁰	Patients who had KD before the age of 16 yr at least 1 yr after the KD episode. Must have a healthy sibling as control. 1. n=93 KD 2. n=93 sibling pairs	Allergic diseases (AR, eczema, asthma, allergic conjunctivitis) (ISAAC questionnaire and clinical diagnosis)	Development of KD	1. Asthma incidence rate was 14.0% in the KD group and 8.6% in the control group (adjusted OR, 2.56; 95% CI, 0.80–8.23). There was no statistical difference in the incidence of asthma, eczema, and allergic conjunctivitis. 2. Allergic rhinitis was 50.5% in the KD group and 35.5% in the control group (cOR, 2.40; 95% CI, 1.11–5.62, $P=0.024$)	KD may be a risk factor for AR but not for asthma.

KD, Kawasaki disease; ICD, the international classification of diseases; CI, confidence interval; OR, odds ratio; AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis; NHI, National Health Insurance; ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood; cOR, crude odds ratio.

2.90; 95% CI, 1.27–6.60) 차이가 있었다. 103명의 가와사키병 환자와 대조군을 대상으로 시행된 다른 단면연구에서는,²⁹ 가와사키병 환자들은 발병 1개월 내의 감염력이 있었던 경우(21% vs. 2%, $P < 0.001$), 형제자매가 있는 경우(34% vs. 18%, $P = 0.02$), 학교나 어린이집을 다니는 경우(40% vs. 21%, $P = 0.004$)가 많았다. 천식(5% vs. 4%, $P = 1.00$)과 다른 알레르기질환(5% vs. 4%, $P = 1.00$)은 두 군에서 비슷한 비율을 보였다.

3. 기존 연구의 제한점들

천식과 가와사키병의 연관성에 관한 연구 중 4개는 단면 연구였으며^{20,26,28,29} 그로 인해 이들 연구에서는 인과관계의 확립에 제한이 있다. 이들 연구 중 상당수는 ICD 코드에 의존하거나^{21,22,24,25,28} 설문지를 이용하여^{20,26} 가와사키병과 천식을 진단하였다. ICD 코드에 의존하는 것은, 표준 진단 기준을 적용하여 직접 차트 리뷰를 통해 진단하는 것보다 덜 정확할 수 있다. 또한 보고된 연구들 중 1개에서 body mass index를²⁶ 다른 한 개에서 알레르기질환의 가족력을²⁷ 고려한 것 외에는 가능한 교란변수들이 분석되지 않았다.

천식과 가와사키병의 연관성과 관련된 가능한 기전들

천식과 가와사키병의 관련성을 뒷받침할 만한 면역유전학적 기전들은 아직 불명확하다. 그러나, 이 두 질환의 연관성에 대해 추정되는 기전들은 다음과 같다.

1. 유전

Human leukocyte antigen-G (HLA-G)는 면역 조절 기능을 보이는 class I 항원이다. 이는 기관지 상피세포의 분화와 증식을 촉진하고 조절T세포의 수를 증가시킨다. 경증 천식에서 회복한 환자의 기관지폐포세척액 내에서 HLA-G가 증가를 보인다는 보고가 있으며³⁰ 천식 환자에서 HLA-G의 발현에 장애가 있는 경우 염증 조절 이상 및 상피 구조의 리모델링을 야기할 수 있다.³¹ HLA-G 유전자 자리(rs2523790)는 가와사키병과의 관련성이 보고되었으며 특히 관상동맥류를 동반한 환자에서 더 뚜렷하였다.³² 가와사키병에서는 조절T세포의 기능 장애를 보이기도 한다.³³ 이러한 소견들을 통해 가와사키병과 천식의 연관성에 HLA가 관여할 가능성을 의심해 볼 수 있다. SMAD는 transforming growth factor-beta (TGF- β) 수용체의 주된 신호 전달 단백질로, 세포 증식과 면역 조절에 매우 중요하며, TGF- β 는 천식 환자에서 기도개형 발생에 관여할 것으로 생각되어 왔다.³⁴ 이는 섬유모세포의 증식을 유도하고 근섬유모세포로 분화를 유도하며 상피화 섬유화가 진행되는 동안 세포외기질 단백질의 합성을 유도한다.³⁵ 또한 TGF- β 는 가와사키병에서 T세포 활성화와 심혈관계의 리모델링에 중요하다.³⁶ TGF- β 단백질의 발현이 가와사키병 환자의 두꺼워진 혈관에 침윤한 세포들에서 발견되

기도 한다.³⁷ TGF- β 는 천식과 가와사키병의 연결고리 중 하나일 가능성이 의심된다.

2. Th1/Th2 면역반응의 균형

천식과 알레르기질환은 Th2 면역반응이 우세한 경향을 보인다. 이러한 Th1 및 Th2 면역반응의 불균형은 가와사키병에서도 보고된다. 가와사키병의 급성기 동안 혈중 IgE 농도의 증가가 보고되었으며 아급성기에는 interleukin (IL)-4, IL-5, eotaxin 등의 증가를 동반한 Th2가 우세한 면역 반응이 보고되었다.³⁸ 가와사키병에서 CD23+ B세포의 수는 회복기나 대조군에 비해 급성기에 증가를 보인다. 급성기 후반에 CD23+ B세포 수의 증가와 혈중 IgE 농도의 증가를 보이며 이러한 결과는 B세포의 활성화와 IgE 매개 면역이 가와사키병에서 중요한 역할을 하는 것을 시사한다.³⁹ 또한, 가와사키병 환자는 대조군에 비해 높은 혈중 호산구 수를 보였으며 가와사키병으로 사망한 환자의 미세혈관 병변에서 호산구의 축적이 확인되었다.⁴⁰

3. Matrix metalloproteinases와 neutrophil elastase

Matrix metalloproteinase (MMP)는 단백분해효소의 하나로 25종 이상의 MMP가 존재한다. MMP-7과 같은 일부 MMP는 건강한 조직에서 발견되나 대부분은 혈관 형성, 염증과 복구 또는 질환 상태에서 발견된다.⁴¹ MMP 활성의 증가는 천식의 기도개형에서 염증의 전반적인 정도에 상당한 영향을 미친다. 여러 성장 인자와 염증 매개 물질(TGF- β , platelet-derived growth factor, TNF- α , IL-4)들이 기도개형에 관여하는데, MMP는 이런 성장 인자와 케모카인 등의 활성화에 직접 영향을 주며 T세포, 호산구, 호중구 등의 이동에 관여한다.⁴² Neutrophil elastase (NE)는 serine 단백분해효소로 호중구의 항균 활성에 중요하다. Elastin이 NE에 의해 분해된 elastin 유래 펩타이드는 기도개형에서 섬유모세포의 화학주성과 연관되며⁴² 천식의 급성악화 시에 NE의 활성이 증가한다.⁴³ 가와사키병의 염증 지표에 대한 연구에서는 가와사키병 환자에서 NE와 MMP의 분비 증가를 보고하였다.⁴⁴ 이와 같이 NE와 MMP는 천식과 가와사키병 두 질환에서 공통적으로 역할을 하며, 이는 두 질환의 연관성에 관여할 가능성이 있다.

결론

천식과 가와사키병의 발생은 연관성이 있을 수 있다. 천식과 연관될 수 있는 다른 여러 감염과 염증 질환들에 대한 충분한 인식과 관심, 그리고 심도 있는 추가적인 연구들을 통해 좀 더 연관성을 명확히 할 필요가 있다. 천식 환자에서, 천식과 연관될 수 있는 다른 질환들의 발생가능성을 염두에 두고 주의 깊은 추적 관찰이 필요하겠다.

REFERENCES

- Kim GB, Park S, Eun LY, Han JW, Lee SY, Yoon KL, et al. Epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in South Korea, 2012-2014. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:482-5.
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
- Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-71.
- Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):1124-5.
- Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):495-501.
- Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int* 2015; 57:1116-20.
- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
- Lee SI. Prevalence of childhood asthma in Korea: international study of asthma and allergies in childhood. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2:61-4.
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130(1 Suppl):4S-12S.
- Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013;310:591-608.
- Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999;17:255-81.
- Kwon HJ, Bang DW, Kim EN, Wi C, Yawn BP, Wollan PC, et al. Asthma as a risk factor for zoster in adults: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1406-12.
- Wi CI, Kim BS, Mehra S, Yawn BP, Park MA, Juhn YJ. Risk of herpes zoster in children with asthma. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:372-8.
- Sheen YH, Rolfes MC, Wi CI, Crowson CS, Pendergraft RS, King KS, et al. Association of asthma with rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:219-26.
- Bang DW, Wi CI, Kim EN, Hagan J, Roger V, Manemann S, et al. Asthma status and risk of incident myocardial infarction: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:917-23.
- Patel B, Wi CI, Hasassri ME, Divekar R, Absah I, Almoulouhi E, et al. Heterogeneity of asthma and the risk of celiac disease in children. *Allergy Asthma Proc* 2018;39:51-8.
- Brosius CL, Newburger JW, Burns JC, Hohnowski-Diaz P, Zierler S, Leung DY. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:863-6.
- Matsuoka S, Tatara K, Nakagawa R, Mori K, Kuroda Y. Tendency toward atopy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1997;156:30-2.
- Liew WK, Lim CW, Tan TH, Wong KY, Tai BC, Quek SC, et al. The effect of Kawasaki disease on childhood allergies - a sibling control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:488-93.
- Webster RJ, Carter KW, Warrington NM, Loh AM, Zaloumis S, Kuijpers TW, et al. Hospitalisation with infection, asthma and allergy in Kawasaki disease patients and their families: genealogical analysis using linked population data. *PLoS One* 2011;6:e28004.
- Kuo HC, Chang WC, Yang KD, Yu HR, Wang CL, Ho SC, et al. Kawasaki disease and subsequent risk of allergic diseases: a population-based matched cohort study. *BMC Pediatr* 2013;13:38.
- Woon PY, Chang WC, Liang CC, Hsu CH, Klahan S, Huang YH, et al. Increased risk of atopic dermatitis in preschool children with Kawasaki disease: a population-based study in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:605123.
- Hwang CY, Hwang YY, Chen YJ, Chen CC, Lin MW, Chen TJ, et al. Atopic diathesis in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2013;163:811-5.
- Tsai YJ, Lin CH, Fu LS, Fu YC, Lin MC, Jan SL. The association between Kawasaki disease and allergic diseases, from infancy to school age. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:467-72.
- Hassidim A, Merdler I, Chorin O, Merdler-Rabinowicz R, Dallal I, Perlman M, et al. Atopic predilection among Kawasaki disease patients: a cross-sectional study of 1,187,757 teenagers. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170:92-6.
- Nakamura T, Nakamura T, Ko G, Yamashita Y, Akita C, Saikawa Y. Over 5 years follow-up of Kawasaki disease with atopic bronchial asthma. *Circulation* 2015;131(suppl 2):Abstract No. 205.
- Wei CC, Lin CL, Kao CH, Liao YH, Shen TC, Tsai JD, et al. Increased risk of Kawasaki disease in children with common allergic diseases. *Ann Epidemiol* 2014;24:340-3.
- Masood S, Manlihot C, Chahal N, Yeung R, McCrindle B. Environmental exposures and Kawasaki disease: the infectious trigger hypothesis. *Pediatr Int* 2012;54:64.
- White SR, Loisel DA, Stern R, Laxman B, Floreth T, Marroquin BA. Human leukocyte antigen-G expression in differentiated human airway epithelial cells: lack of modulation by Th2-associated cytokines. *Respir Res* 2013;14:4.
- Carlini F, Picard C, Garulli C, Piquemal D, Roubertoux P, Chiaroni J, et al. Bronchial epithelial cells from asthmatic patients display less functional HLA-G isoform expression. *Front Immunol* 2017;8:6.
- Kim JJ, Hong SJ, Hong YM, Kim S, Kang MJ, Kim KJ, et al. Genetic variants in the HLA-G region are associated with Kawasaki disease. *Hum Immunol* 2008;69:867-71.
- Ni FF, Li CR, Li Q, Xia Y, Wang GB, Yang J. Regulatory T cell microRNA expression changes in children with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2014;178:384-93.
- Howell JE, McAnulty RJ. TGF-beta: its role in asthma and therapeutic potential. *Curr Drug Targets* 2006;7:547-65.
- Makinde T, Murphy RE, Agrawal DK. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol* 2007;85:348-56.
- Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:16-25.
- Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, Kottek A, Franco A, Burns JC. The role of TGF-beta and myofibroblasts in the arteritis of Kawasaki disease. *Hum Pathol* 2013;44:189-98.
- Kuo HC, Wang CL, Liang CD, Yu HR, Huang CF, Wang L, et al. Association of lower eosinophil-related T helper 2 (Th2) cytokines with coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20: 266-72.
- Furukawa S, Matsubara T, Motohashi T, Sasai K, Nakachi S, Umezawa Y,

- et al. Increased expression of Fc epsilon R2/CD23 on peripheral blood B lymphocytes and serum IgE levels in Kawasaki disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;95:7-12.
40. Terai M, Yasukawa K, Honda T, Jibiki T, Hirano K, Sato J, et al. Peripheral blood eosinophilia and eosinophil accumulation in coronary microvessels in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:777-81.
41. Parks WC, Shapiro SD. Matrix metalloproteinases in lung biology. *Respir Res* 2001;2:10-9.
42. Gualano RC, Vlahos R, Anderson GP. What is the contribution of respiratory viruses and lung proteases to airway remodelling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:18-23.
43. Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002;19:68-75.
44. Biezeveld MH, van Mierlo G, Lutter R, Kuipers IM, Dekker T, Hack CE, et al. Sustained activation of neutrophils in the course of Kawasaki disease: an association with matrix metalloproteinases. *Clin Exp Immunol* 2005;141:183-8.