

Review



가와사키병과 소아다기관염증증후군

신은정*

인하대학교병원 소아청소년과

Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Eun Jung Shin*

Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Received: Nov 28, 2022
Revised: Mar 31, 2023
Accepted: Apr 5, 2023

***Corresponding author**

Eun Jung Shin
Department of Pediatrics, Inha University Hospital, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon, Korea
Tel: +82-32-890-3672
Tel: +82-32-890-2844
E-mail: njungs@inha.ac.kr

Copyright © 2023 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

Eun Jung Shin
<https://orcid.org/0000-0002-6197-8278>

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 is a vasculitis that presents with fever and affects medium-sized arteries throughout the body. Although the etiology and pathophysiology of Kawasaki disease remain unknown, the emergence of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in 2020 is of significant interest due to its similarity in symptoms of Kawasaki disease and its association with SARS-CoV-2. Research on the pathophysiology of MIS-C is still ongoing and is expected to contribute to the explanation of the symptoms of Kawasaki disease in the future. The diagnosis and definition, clinical features, and treatment methods of Kawasaki disease and MIS-C, which may have such an important relationship, will be summarized.

Keywords: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; COVID-19; Pediatric Multisystem Inflammatory Disease, COVID-19 Related

서론

가와사키병은 발열과 함께 전신의 중간 크기 동맥을 침범하는 혈관염으로, 1967년에 처음 발견되었으나, 아직까지 원인이 밝혀지지 않아 발진과 눈곱 없는 결막 충혈, 구강/손/발의 발적이나 부종, 경부 림프절염 등 증상을 통해 진단하는 질환이다[1]. 가와사키병의 원인과 병태생리에 대한 연구가 지속적으로 이루어지는 가운데 2020년부터 나타난 소아 다기관 염증 증후군(Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)은 가와사키병의 증상과 비슷하면서도 제2형 중증 급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)와의 인과성이 있다는 점에서 매우 흥미로운 질환이다. MIS-C의 병태생리에 대한 연구는 아직까지 진행 중으로 추후 가와사키병의 증상에 대한 설명에 기여할 것으로 기대되고 있다. 이렇게 중요한 연관성을 가질 수도 있는 가와사키병과 MIS-C의 진단 및 정의, 임상 양상, 치료 방법에 대해 정리하겠다.

본론

1. 사례 정의(case definition)

국내에서는 가와사키병의 진단 기준이 5일 이상의 발열과 주요 증상 5가지 1) 입술의 발적과 균열, 딸기혀, 구강/인후 점막의 발적, 2) 눈곱 없는 양측 결막 충혈, 3) 발진: 반구진, 미만성 홍피증, 다형 홍반 양상, 4) 급성기: 손발의 발적 및 부종, 아급성기: 손발톱 밑 표피 탈락, 5) 직경 1.5 cm 이상 경부 림프절병증 중 4가지 이상으로 미국심장학회와 같으며(Table 1), 이는 국민건강보험에서 치료제인 면역글로불린 주사제의 급여 기준 중 가와사키병의 정의를 해당 학회 기준에 두고 있기 때문이다[2]. 가와사키병에 대한 가이드라인은 크게 미국과 일본에서 발표한 것으로 나눌 수 있으며, 진단 항목은 비슷하지만 세부적인 방법은 다르다. 미국 가이드라인에서는 Bacille Calmette-Guérin(BCG) 부위의 발적을 발진이 아닌 기타 항목으로 분류하지만[2], 일본 가이드라인에서는 발진 항목에 포함한다[3]. BCG가 필수 접촉인 국내에서도 BCG 부위의 붉어짐이 동반되는 경우가 많아 발진에 해당하는 것으로 판단한다[4]. 가와사키병의 발병율이 높은 일본의 가이드라인에서는 발열을 필수 항목이 아닌 선택 항목으로 구분하는 특징이 있다(Table 2).

MIS-C의 정의는 2023년 1월까지 미국 질병관리센터(Center for Disease Control and Prevention, CDC)와 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 간에 나이(CDC 21세 미만, WHO 19세 이하)와 발열 기간(CDC 24시간 이상, WHO 3일 초과)의 차이가 있으나 다른 항목은 거의 같았고[5-6], 국내 질병관리청에서 발표한 MIS-C의 사례 정의(Table 3) 또한 19세 이하의 나이, 24시간 이상의 발열 기간 정도의 차이가 있으나 유사했다[7]. 1) 소아청소년 환자가 발열과 염증의 검사실 증거가 있고, 2개 이상의 다기관 장기를 침범한 입원을 필요로 하는 중증 상태이면서, 2) 염증의 원인이 되는 다른 병원체가 확인되지 않고, 3) 중합효소 연

Table 1. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease from the scientific statement of the American Heart Association

Principal clinical features
<ul style="list-style-type: none"> • Erythema and cracking of lips, strawberry tongue, and/or erythema of oral and pharyngeal mucosa • Bilateral bulbar conjunctival injection without exudate • Rash: maculopapular, diffuse erythroderma, or erythema multiforme-like • Erythema and edema of the hands and feet in acute phase and/or periungual desquamation in the subacute phase • Cervical lymphadenopathy (≥ 1.5 cm diameter), usually unilateral
Classic Kawasaki disease
<ol style="list-style-type: none"> 1. Classic KD is diagnosed in the presence of fever for at least 5 d (the day of fever onset = the first day of fever) together with at least 4 of the principal clinical features. 2. In the presence of ≥ 4 principal clinical features, particularly when redness and swelling of the hands and feet are present, the diagnosis of KD can be made with 4 d of fever.
Incomplete Kawasaki disease
Incomplete KD is suspected in
<ol style="list-style-type: none"> 1. Children with fever ≥ 5 days and 2 or 3 principal clinical features or 2. Infants with fever for ≥ 7 days without other explanation <ol style="list-style-type: none"> A. If CRP ≥ 3 mg/dL and/or ESR ≥ 40 mm/hr : 3 or more laboratory findings¹⁾ OR positive echocardiogram²⁾ = Incomplete KD B. If CRP < 3 mg/dL and ESR < 40 mm/hr : Serial clinical and laboratory re-evaluation if fevers persist. Echocardiogram if typical peeling develops. : If ≥ 4 principle features, ≥ 3 laboratory findings OR positive echocardiogram = Incomplete KD

¹⁾ Anemia for age, platelet count of $\geq 450,000$ after the 7th day of fever, albumin ≤ 3 g/dL, elevated ALT level, WBC count of $\geq 15,000/\text{mm}^3$, urine ≥ 10 WBC/HPF.

²⁾ Echocardiography is considered positive for purposes of this algorithm if any of 3 conditions are met: Z score of left anterior descending coronary artery or right coronary artery ≥ 2.5 ; coronary artery aneurysm is observed; or ≥ 3 other suggestive features exist, including decreased left ventricular function, mitral regurgitation, pericardial effusion, or Z scores in left anterior descending coronary artery or right coronary artery of 2 to 2.5.

CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; ALT: Alanine Aminotransferase; HPF: high power field.

Table 2. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease in Japan**Principal clinical features**

1. Fever.
2. Bilateral bulbar conjunctival injection.
3. Changes of lips and oral cavity: reddening of lips, strawberry tongue, diffuse injection of oral and pharyngeal mucosa.
4. Rash (including redness at the site of Bacille Calmette-Guèrin [BCG] inoculation).
5. Changes of peripheral extremities: (Initial stage) reddening of palms and soles, edema. (Convalescent stage) periungual desquamation.
6. Non-suppurative cervical lymphadenopathy.

Complete Kawasaki disease

- A patient who fulfills the criteria with five or six signs.
- A patient who fulfills the criteria with four signs and coronary artery abnormality by echocardiography; - Z-score ≥ 2.5 ; or inner diameter ≥ 3 mm (< 5 years old) or ≥ 4 mm (≥ 5 years old)

Incomplete Kawasaki disease

- A patient who has three principal clinical features with coronary artery abnormality by echocardiography and in whom other febrile illnesses have been excluded.
- A patient who has three or four principal clinical features without coronary artery dilation and any evidence of other febrile illnesses but with some features of other significant clinical features.
- Incomplete KD may also be considered in the presence of only one or two principal clinical features after excluding other diagnoses.

KD: Kawasaki disease.

Table 3. Case definition of multisystemic inflammatory syndrome in children in South Korea

1. An individual aged ≤ 19 years presenting with fever $> 38.0^{\circ}\text{C}$ for ≥ 24 hours, laboratory evidence of inflammation (elevated ESR, CRP, fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, LDH, or interleukin 6 and elevated neutrophils, reduced lymphocytes and low albumin), and evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (> 2) organ involvement (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic or neurological); AND
2. No other obvious microbial cause of inflammation (bacterial sepsis, streptococcal/staphylococcal toxic shock syndrome, enteroviral myocarditis, etc.); AND
3. Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; or exposure to a suspected or confirmed COVID-19 case within the 4 weeks prior to the onset of symptoms.

ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase; PCR: polymerase chain reaction.

쇄 반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사, 항체 검사, 항원 검사 결과가 양성이거나 증상 발현 전 코로나19에 노출된 적이 있는 경우이다. 그러나 비슷한 사례정의를 유지하던 미국의 국가 및 영토 역학 위원회(The Council of State and Territorial Epidemiologists, CSTE)와 CDC에서 MIS-C 전문가 의견 및 축적된 자료 검토, 이미 보고된 사례에 후향적으로 다른 기준을 적용하는 방법을 통해 새로운 사례정의(Table 4)를 만들었다[8]. 가장 크게 바뀐 내용을 살펴 보면, 임상 증상과 실험실 증거 기준에 모두 합당하면 MIS-C 확진(confirmed)으로, 임상 증상과 역학적 연관성 기준에 모두 합당하면 MIS-C의 가능성이 높은 것(probable)으로, MIS-C가 사망의 원인이거나 주요 기여 요인으로 기록된 사망 기록이 있다면 MIS-C 의심(suspect)으로 분류하였다. 또한 C 반응 단백 3.0 mg/dL 이상이 염증을 의미하거나, 심장 양성 중 좌심실 박출률 55% 미만으로 명시하는 등 기준을 구체적으로 하였다. CSTE와 CDC는 2023년 1월부터 새로운 기준을 적용하여 사례 보고를 받고 있다.

2. 임상 양상

가와사키병과 MIS-C의 큰 차이점은 환자의 주 연령층이다. 5세 미만의 아이에게 주로 발생하는 가와사키병과 달리 MIS-C는 미국 CDC의 자료를 참고했을 때 5-13세(중앙값 9세)의 아이들에게 주로 발생한다[9]. CDC에서는 매달 첫 주마다 MIS-C 자료를 업데이트하며 2022년 10월 31일 기준 MIS-C 환자의 2.7%가 아시아계로, 미국 내 가와사키병 환자 중 아시아계의 비중에 비해 적은 편이다[10].

가와사키병은 주요 임상 증상 이외 다양한 증상이 동반될 수 있기 때문에 증상만으로 MIS-C

Table 4. New case definition for multisystem inflammatory syndrome in children of CSTE/CDC from January 1, 2023

Any illness in a person aged less than 21 years that meets:

- The clinical AND the laboratory criteria (Confirmed), OR
- The clinical criteria AND epidemiologic linkage criteria (Probable), OR
- The vital records criteria (Suspect)

Clinical Criteria

An illness characterized by all of the following, in the absence of a more likely alternative diagnosis¹⁾

- Subjective or documented fever (temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)
- Clinical severity requiring hospitalization or resulting in death
- Evidence of systemic inflammation indicated by C-reactive protein ≥ 3.0 mg/dL (30 mg/L)
- New onset manifestations in at least two of the following categories:
 1. Cardiac involvement indicated by:
 - Left ventricular ejection fraction $< 55\%$ OR
 - Coronary artery dilatation, aneurysm, or ectasia, OR
 - Troponin elevated above laboratory normal range, or indicated as elevated in a clinical note
 2. Mucocutaneous involvement indicated by:
 - Rash, OR
 - Inflammation of the oral mucosa (e.g., mucosal erythema or swelling, drying or fissuring of the lips, strawberry tongue), OR
 - Conjunctivitis or conjunctival injection (redness of the eyes), OR
 - Extremity findings (e.g., erythema [redness] or edema [swelling] of the hands or feet)
 3. Shock²⁾
 4. Gastrointestinal involvement indicated by:
 - Abdominal pain, OR
 - Vomiting, OR
 - Diarrhea
 5. Hematologic involvement indicated by:
 - Platelet count $< 150,000$ cells/ μL , OR
 - Absolute lymphocyte count (ALC) $< 1,000$ cells/ μL

Laboratory Criteria for SARS-CoV-2 Infection

- Detection of SARS-CoV-2 RNA in a clinical specimen³⁾ up to 60 days prior to or during hospitalization, or in a post-mortem specimen using a diagnostic molecular amplification test (e.g., polymerase chain reaction [PCR]), OR
- Detection of SARS-CoV-2 specific antigen in a clinical specimen³⁾ up to 60 days prior to or during hospitalization, or in a post-mortem specimen, OR
- Detection of SARS-CoV-2 specific antibodies⁴⁾ in serum, plasma, or whole blood associated with current illness resulting in or during hospitalization

Epidemiologic Linkage Criteria

Close contact⁵⁾ with a confirmed or probable case of COVID-19 disease in the 60 days prior to hospitalization

Vital Records Criteria

A person whose death certificate lists MIS-C or multisystem inflammatory syndrome as an underlying cause of death or a significant condition contributing to death

¹⁾ If documented by the clinical treatment team, a final diagnosis of Kawasaki Disease should be considered an alternative diagnosis. These cases should not be reported to national MIS-C surveillance.

²⁾ Clinician documentation of shock meets this criterion.

³⁾ Positive molecular or antigen results from self-administered testing using over-the-counter test kits meet laboratory criteria.

⁴⁾ Includes a positive serology test regardless of COVID-19 vaccination status. Detection of anti-nucleocapsid antibody is indicative of SARS-CoV-2 infection, while anti-spike protein antibody may be induced either by COVID-19 vaccination or by SARS-CoV-2 infection.

⁵⁾ Close contact is generally defined as being within 6 feet (about 183 cm) for at least 15 minutes (cumulative over a 24-hour period).

와 구분하기는 어렵다. 한 예로, 일본 진단가이드라인에서 제시하는 가와사키병의 “다른 유의한 임상 증상”을 살펴보면 다양한 기관 장기의 증상이 제시된다[3]. 과도한 보챔, 심혈관계(비정상 심음, 심전도 변화, 관상동맥 외 말초 동맥류), 소화기계(복통, 구토, 설사), 혈액학적(적혈구침강속도 증가, 빈혈), 피부계(미세농포성 발진, 손톱을 가로질러 패인 홈), 호흡기계(기침, 콧물, 후인두 부종, 가슴 엑스레이 상 침윤), 류마티스계(통증, 부종), 신경계(뇌척수액 세포 증가증 또는 무균성 뇌수막염, 경련, 안면 신경 마비, 사지 마비) 증상이 나타날 수 있다. 이처럼 가와사키병도 다양한 기관을 침범하는 병태생리적 과정이 있는 것으로 의심되지만 명확한 설명이 가능한 연구 근거는 아직 없다.

여러 연구에서 MIS-C 환자에게 복통과 구토, 설사를 포함하는 위장관 증상이 60%–100%로 가장 흔하게 나타났으며, 저혈압, 좌심실 기능부전, 급성 심근염, 급성 심낭염 등 심혈관계 이상이 59%–87%로 흔하고, 발진, 결막/구강의 붉어짐 등 가와사키병과 유사한 점막피부 증상

이 22%–71%으로 그 뒤를 잇는다. 기침, 인후통 등 호흡기계 증상(11%–68%), 급성 신장 손상, 신장기능부전 등 신장 증상(19%–20%), 두통, 과도한 보챔, 경련 등 신경학적 증상(12%–50%)도 나타날 수 있다[11-16]. 모든 MIS-C 사례정의에는 가와사키병 진단 기준에 맞지도 다른 기관 증상과 코로나19 감염력 및 노출력이 있으면 MIS-C로 사례 보고할 것을 추천했으나[5-7], 2023년 1월부터 시행하는 CSTE/CDC의 새 사례정의에서는 의료진이 가와사키병으로 최종 진단한 경우 MIS-C로 보고하지 않도록 했다[8].

진단을 위해서는 MIS-C 의심 환자에게 심초음파 및 코로나19 역전사효소 증합효소연쇄반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)이나 항원 검사가 필요하다. 백신 접종 여부와 상관없이 양성 반응으로 나오면 기준에 해당된 것으로 판단한다. CSTE/CDC 사례정의에서도 모든 양성 반응을 포함하지만, 그 중에서 항 스파이크 단백질 항체(anti-spike protein antibody)는 코로나-19 접종 또는 감염 상황 모두에서 검출될 수 있으나, 항 뉴클레오캡시드 항체(anti-nucleocapsid antibody)는 코로나-19 감염을 의미한다고 부연했다.

또한 염증의 실험실 검사 증거로 C 반응 단백질(C-reactive protein), 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate), 섬유소원(fibrinogen), 프로칼시토닌(procalcitonin), D-이합체(D-dimer), 페리틴(ferritin), 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase), 또는 인터류킨(interleukin)-6 수치 등을 확인하며 다른 발열의 원인이 될 수 있는 질환에 대한 검사도 시행할 수 있다. 두 질환 모두 급성 염증 지표의 상승이 두드러지나, 차이점으로는 가와사키병에서 백혈구 증가증, 중성구 증가증, 혈소판 증가증이 나타나는 한편, MIS-C에서는 정상 백혈구, 림프구 감소증, 혈소판 감소증이 보인다는 것이 있다[17-22].

또한 관상동맥을 침범할 수 있는 가와사키병처럼 MIS-C에서도 관상동맥 합병증이 발생하기도 한다. 2021년 Jhaveri 등의 연구에서 심초음파를 시행한 12명 중 4명(33%)이 관상동맥류가 있었고 30일 후 추적 검사에서 3명은 호전되었으나, 1명의 오른쪽 관상동맥류가 남아 있었다[23]. 2022년 Barris 등의 연구에서는 MIS-C 환자 16명 중 첫 심초음파에서 3명에게 관상동맥의 확장이나 동맥류가 있었고, 1명은 8개월 후의 검사에서도 왼쪽 주관상동맥류가 남아 있었다[24]. 반면, 2020년 Feldstein 등의 연구에서는 424명의 MIS-C 환자에게 심초음파를 시행하여 57명(13.4%)에서 Z score 2.5 이상의 관상동맥류가 있었으나, 90일 내 추적 검사에서 모두 정상 범위로 호전된 결과를 보고했다[12]. 2021년 Capone 등의 연구에서는 50명의 MIS-C 환자 중 급성기에 관상동맥 확장이나 동맥류가 있던 26명(52%)에게 6개월까지 추적 검사를 시행했을 때 모두 정상으로 돌아왔다[25]. 2022년 Fabi 등의 연구에서 9명의 가와사키병 환자와 20명의 MIS-C 환자를 대상으로 급성기와 아급성기의 순환 내피세포(circulating endothelial cells)를 비교했을 때 가와사키병 환자가 MIS-C 환자보다 유의하게 증가하는 것으로 나타났다[26]. 이 결과에 대해 Jane C. Burns의 종설에서는 가와사키병에서는 내피세포 손상이 지속되지만 MIS-C에서는 손상이 진행하지 않는 것을 의미할 수 있다고 해석하였다[27]. 아직 적은 환자에 대한 연구결과만 있는 만큼, 앞으로 MIS-C의 관상동맥 합병증의 예후에 관한 더 많은 연구 결과가 필요하다.

3. 치료 방법

가와사키병의 치료는 일차적으로 2 g/kg의 정맥 내 면역글로블린 주사(intravenous immunoglobulin, IVIG)와 고용량의 아스피린으로 시작한다. IVIG 치료에도 호전이 없는 경우를 대비하여, IVIG 저항성을 예측하는 점수 체계에 따라 일차 치료에서 스테로이드 치료를 추가할 수도 있다[28]. 그러나 저항성 예측 점수에 따른 IVIG와 스테로이드 또는 인플릭시맙 병

합 요법의 예후에 대해 논란의 여지가 있어 다양한 치료 방법이 시도 중이며 더 많은 연구가 필요하다.

2017년 미국심장학회 가이드라인에서는 가와사키병 환자에게 IVIG 투여 36시간이 지난 후 7일 이내 발열이 있는 경우, IVIG 저항성이 있는 것으로 판단하고 2차 치료에 대해 정해진 방법은 없으나 (1) IVIG를 같은 용량으로 1회 더 투여하거나, (2) IVIG와 스테로이드 정맥주사(2 mg/kg/일)를 병합하거나, (3) 인플릭시맵(Infliximab, 2시간 동안 5 mg/kg IV 1회)을 투여하는 방법이 흔히 사용된다고 제시하였다[2]. IVIG 저항성 점수체계를 이용하는 일본에서는 점수에 따라 1차 또는 추가 치료에 고용량 스테로이드 요법(2시간 동안 methylprednisolone 30 mg/kg IV)을 이용하기도 한다[28].

MIS-C의 증상이 가와사키병과 닮았다는 여러 증례가 나타나면서, 치료 방법도 이미 알려진 가와사키병의 치료를 따라 경험적으로 사용하고 있다. 미국 소아 류마티스 학회에서 제시하는 면역조절 치료방침을 보면 경한 증상의 환자는 면밀한 추적관찰을 하고, 입원이 필요한 환자에게 IVIG(2 g/kg, 최대 100 g)와 저-중간 용량 스테로이드(1-2 mg/kg/day)를 첫 번째로 투여한다[29]. 다만, 심부전이 있는 경우 IVIG를 1 g/kg/day로 2일 간 나눠서 투여하도록 조언했다. 그러나 자세한 안내사항을 보면 IVIG는 최우선 치료로 고려할 것을 강력한 합의 수준으로 권하고, 저-중간 용량 스테로이드를 IVIG와 함께 주는 것은 중간 합의 수준이었다. 이후 이차 치료에서는 IVIG를 다시 주지 않도록 강하게 권고하고, 1) 환자가 고용량 또는 여러 강심제나 승압제가 필요한 경우 고용량 스테로이드 충격 요법(10-30 mg/kg/day)을, 2) 대식세포활성화 증후군(macrophage activation syndrome) 양상이 있거나 스테로이드의 장기적 사용에 금기인 환자에게는 고용량 아나킨라(anakinra > 4 mg/kg/day IV or SC)를, 3) 대식세포활성화 증후군(macrophage activation syndrome) 양상이 없고 스테로이드의 장기적 사용에 금기인 환자에게는 인플릭시맵(5-10 mg/kg/day IV 1회)을 중간 합의 수준으로 권고하였다. 치료 중에는 실험실 검사와 심장 평가에 따라 치료를 조절하며 약물 감량에 2-3주가 넘게 걸릴 수도 있다. 출혈 위험이 없다면 저용량 아스피린(3-5 mg/kg/day)을 사용할 것도 추천한다. 중심정맥관, 악성 종양이 있거나, 12세 초과, 중환자실 입실, D-dimer 수치가 정상 상한의 5배 초과인 경우는 MIS-C 환자에게 혈전증 발생 위험 요인이 되므로 고강도 항응고 치료를 고려해야 한다. 큰 관상동맥류가 있는 환자, 좌심실 박출률 35% 미만의 MIS-C 환자, 혈전증 병력이 있는 환자도 치료적 항응고 요법이 필요하다.

WHO의 COVID-19 가이드라인이나 국내 한국보건 의료연구원과 대한의학회의 임상진료지침에서도 나와 있듯이, IVIG와 스테로이드를 각각 따로 사용하거나 병합하는 방법에 따른 효과의 차이는 유의하지 않아 병합 요법의 근거 수준은 낮다[30,31]. 2023년 1월 업데이트된 국내 임상지침에서는[32] 근거수준은 매우 낮으나, IVIG와 스테로이드 병용 투여를 일차 치료로 권고하고 스테로이드 단독 치료 또한 고려할 수 있다고 하였다. IVIG와 스테로이드 치료에 반응하지 않는 환자에게 아나킨라 또는 토실리주맵(tocilizumab), 인플릭시맵을 사용할 수 있으며 아나킨라의 경우는 한국희귀질환의약품센터를 통해 공급되는 단점, 토실리주맵은 다른 약에 비해 MIS-C 증례 보고가 적은 단점, 인플릭시맵은 대식세포 활성화 증후군일 경우 사용되지 않는 단점이 있으므로 환자 상황에 따라 투여하도록 권했다. 그리고 혈전 발생의 위험을 줄이기 위해 저용량 아스피린 요법을 고려할 수 있다.

유럽 알레르기 임상 면역 학회에서 2023년 1월 발표한 MIS-C의 치료에 대한 선언문에서도 IVIG 단독 치료, 스테로이드 단독 치료, IVIG/스테로이드 병용 치료 중 어느 하나가 더 낫다고 보기 어려워 셋 모두를 일차 치료 선택 사항으로 권고했다[33]. 이 논문에서는 스테로이드의 치

로 효과가 더 좋았던 이탈리아의 연구나[34], IVIG 단독으로 치료할 때 심혈관 합병증이 더 많았던 Ouldali 등의 연구와[35] 미국 Overcoming COVID-19 그룹의 연구[36], 좀 더 경한 환자를 포함한 영국 환자 집단 및 소규모의 영국 소아 중환자실에서 세 가지 치료를 시행했을 때 유의한 차이가 없었던 결과를[37-38] 근거로 삼았다. 다만 가와사키병 표현형이나 관상동맥류가 있는 환자에게는 IVIG를, 중증도가 심하거나 빠른 악화 진행, 쇼크가 있는 환자에게는 스테로이드를, 두 약물의 해당사항이 있는 환자에게는 병용 요법을 쓰도록 권유했다. 그 다음 단계 치료로는 아나킨라, 토실리주맙, 인플릭시맙 중 선택할 수 있으나, 아나킨라가 다른 약에 비해 짧은 반감기와 염증 단계를 차단하는 업스트림 효과(upstream effect) 등의 이점이 있다고 보았다. 항혈전 예방으로는 금기 사항이 없다면 가와사키병과 같이 저용량 아스피린(3-5 mg/kg/day, 최대 용량 75 mg)를 복용하도록 했다.

이상의 여러 MIS-C 진료 지침을 살펴보았을 때 증상이 회복되고 실험실 검사가 호전된 환자의 추적관찰에 대한 사항은 정해지지 않았다. 아직까지 MIS-C의 장기 예후에 대한 연구 결과가 없고 전반적인 사망률이 낮은 편이라는 연구 결과가 있기 때문이다[39-44]. 가와사키병의 경우 미국, 일본 모두 관상동맥 확장이나 동맥류의 정도와 호전되는 상태에 따라 검사 시기가 정해져 있다[2,28]. 그러나 MIS-C에서는 관상동맥 합병증이나 심기능부전이 있는 경우 추적 검사 주기에 대한 방침은 개개인에 맞춰 결정해야 할 것이다.

결론

가와사키병과 MIS-C는 증상군이나 치료가 비슷하나 MIS-C 환자의 연령대가 더 높은 편이며 진단 시 코로나 감염의 증거가 꼭 있어야 된다는 것이 두 질환의 구분점이다. 가와사키병 증상을 포함하면서 SARS-CoV-2와의 인과성이 있는 MIS-C에 대한 연구가 계속 이루어지면, 가와사키병에 대한 새로운 치료법이나 진단 방법이 나올 수 있을 것으로 기대되나, MIS-C와 가와사키병에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

References

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 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-e99.
3. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease. (6th ed). *Pediat Int*. 2020;62:1135-8.
4. Lee SY. Connective tissue disorder. In: Ahn HS, Shin HY, editors. *Hong Chang Eui Pediatrics*. 12th ed. Seoul: Mirae-N, 2020. p. 1393-5.
5. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. [Internet] Swiss: World Health Organization; 2020 [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children

- (MIS-C). [Internet] USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>
7. Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 Health professionals: pediatric population. [Internet] Republic of Korea: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2020 [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://ncv.kdca.go.kr/hcp/page.do?mid=0304>
 8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC COVID Data tracker: multisystemic inflammation syndrome in children (MIS-C). [Internet] USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
 9. The Council of State and Territorial Epidemiologists and Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). [Internet] USA: The Council of State and Territorial Epidemiologists and Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [cited 2023 Mar 30]. Available from: https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp_cstecdc/
 10. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:483-8.
 11. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347-58.
 12. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-46.
 13. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated With SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e340-e6.
 14. Miller AD, Yousaf AR, Bornstein E, Wu MJ, Lindsey K, Melgar M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) delta and omicron variant circulation—United States, July 2021–January 2022. *Clin Infect Dis*. 2022;75:S303-S7.
 15. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, Abrams JY, Meng L, Wu MJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, February 2020–July 2021. *Clin Infect Dis*. 2021;75:e1165-e75.
 16. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98:338-49.
 17. Bar-Meir M, Guri A, Godfrey ME, Shack AR, Hashkes PJ, Goldzweig O, et al. Characterizing the differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Sci Rep*. 2021;11:13840.
 18. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183:968-81.e7.
 19. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10:537-40.

20. Kabeerdoss J, Pilia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41:19-32.
21. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children.* 2020;7:69.
22. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395:1771-8.
23. Jhaveri S, Ahluwalia N, Kaushik S, Trachtman R, Kowalsky S, Aydin S, et al. Longitudinal echocardiographic assessment of coronary arteries and left ventricular function following multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr.* 2021;228:290-3.
24. Barris DM, Keelan J, Ahluwalia N, Jhaveri S, Cohen J, Stern K, et al. Midterm outcomes and cardiac magnetic resonance imaging following multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr.* 2022;241:237-41.
25. Capone CA, Misra N, Ganigara M, Epstein S, Rajan S, Acharya SS, et al. Six month follow-up of patients with multi-system inflammatory syndrome in children. *Pediatrics.* 2021;148:e2021050973.
26. Fabi M, Petrovic B, Andreozzi L, Corinaldesi E, Filice E, Biagi C, et al. Circulating endothelial cells: a new possible marker of endothelial damage in kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children and acute SARS-CoV-2 infection. *Int J Mol Sci.* 2022;23:10106.
27. Burns JC. MIS-C: myths have been debunked, but mysteries remain. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19:70-1.
28. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in kawasaki disease. *Circ J.* 2020;84:1348-407.
29. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American college of rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 3. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:e1-e20.
30. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19. [Internet] Swiss: World Health Organization; 2021 [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
31. Korean Academy of Medical Sciences and National Evidence based Healthcare Collaborating Agency. The clinical guidelines for the treatment of COVID-19 patients. [Internet] Republic of Korea: Korean Academy of Medical Sciences and National Evidence based Healthcare Collaborating Agency; 2022 [cited 2023 Mar 30]. Available from: https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C174/F/58/view.do?article_seq=8768&cpge=3&rows=10&condition=&keyword=&show=&cat=
32. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. COVID-19 living guideline. [Internet] Republic of Korea: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2023

- [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://www.neca.re.kr/lay1/bbs/S1T11C174/F/58/list.do?cpage=1&rows=10&condition=&keyword=&cat=>
33. Feleszko W, Okarska-Napierała M, Buddingh EP, Bloomfield M, Sediva A, Bautista-Rodriguez C, et al. Pathogenesis, immunology, and immune-targeted management of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) or pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS): EAACI Position Paper. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34:e13900.
 34. Licciardi F, Baldini L, Dellepiane M, Covizzi C, Moggi R, Pruccoli G, et al. MIS-C treatment: is IVIG always necessary? *Front Pediatr*. 2021;9:753123.
 35. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*. 2021;325:855-64.
 36. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children — initial therapy and outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:23-34.
 37. Davies P, Lillie J, Prayle A, Evans C, Griffiths B, du Pré P, et al. Association between treatments and short-term biochemical improvements and clinical outcomes in post-severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 inflammatory syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22:e285-93.
 38. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med*. 2021;385:11-22.
 39. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in geographic and temporal distribution of us children with multisystem inflammatory syndrome during the covid-19 pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021;175:837-45.
 40. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:669-77.
 41. Ludwikowska KM, Okarska-Napierała M, Dudek N, Tracewski P, Kusa J, Piwoński KP, et al. Distinct characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children in Poland. *Sci Rep*. 2021;11:23562.
 42. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;3:100075.
 43. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey. *Pediatrics*. 2021;147:e2020024554.
 44. Godfred-Cato S, Tsang CA, Giovanni J, Abrams J, Oster ME, Lee EH, et al. Multisystem inflammatory syndrome in infants <12 months of age, United States, May 2020–January 2021. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:601-5.