

Review



가와사키병에서의 항혈전요법

류병원*

연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 소아청소년과

Antithrombotic Therapy in Kawasaki Disease

Byung Won Yoo*

Department of Pediatrics, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, Korea

Received: Jul 21, 2023
Revised: Sep 4, 2023
Accepted: Sep 19, 2023

***Corresponding author**
Byung Won Yoo
Department of Pediatrics, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 363 Dongbeakjukjeon-daero, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do, Korea
Tel: +82-31-5189-8963
Fax: +82-31-5189-8567
E-mail: bwyooy@yuhs.ac

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
Byung Won Yoo
<https://orcid.org/0000-0001-6895-1484>

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 an acute systemic vasculitis and leads to a hypercoagulable state caused by marked elevation of the platelet count, platelet activation, and endothelial dysfunction. Therefore, anti-inflammatory and antithrombotic therapy using intravenous immunoglobulin and aspirin is recommended as an initial treatment, although the debate on the efficacy and dosage of aspirin is still ongoing. Antithrombotic therapy is crucial in patients with coronary aneurysms because thrombosis is promoted in the acute and chronic phase of the disease and coronary thrombosis leads to fatal results. All the platelets, vascular endothelium, and clotting factors are involved in thrombosis in coronary aneurysms, thus combination therapy of antiplatelet and anticoagulant agents is essential. Generally, patients with giant aneurysms are recommended a combination of low-dose aspirin and warfarin regardless of coronary artery stenosis. In patients with an extraordinarily high risk of thrombosis, who have rapidly expanding coronary aneurysms or a recent history of coronary artery thrombosis, low molecular weight heparin (LMWH) instead of warfarin or triple therapy consisting of low-dose aspirin, clopidogrel, and warfarin can be considered. New drugs such as direct oral anticoagulants (DOACs) and abciximab are introduced in patients with Kawasaki disease, but further evidence on these patients is needed.

Keywords: Kawasaki Disease; Antithrombotic Agents; Coronary Thrombosis; Aspirin; Warfarin

서론

소아 후천성 심장질환에서 주요한 부분을 차지하는 가와사키병에 대해 1967년 처음 보고된 이후 지금까지 병태생리학적 측면뿐만 아니라 관상동맥 합병증을 예방하는 치료방법에 대해서도 많은 연구들이 진행되어 왔다. 병태생리학적으로 전신적 혈관염을 초래하는 급성 발열성 질환이라는 점과 현저한 혈소판 수 증가와 활성화, 내피세포 기능장애, 섬유아세포 증식 등으로 인해 과응고 상태가 조성된다는 사실이 밝혀져 항염증 및 항혈전 치료의 이론적 근거가 뒷받침되었고[1,2], 이에 따른 여러 임상연구들을 바탕으로 가와사키병 표준 치료에 대한 국제 가이드라인이 제시되어 있다 [3-5]. 하지만, 치료 효과와 효능을 입증하는 근거들이 충분하지 못해 아직까지 논란이 되는 부분들도 있다. 특히 아스피린은 1970년대부터 가와사키병 급성기 항염증 및 항혈전 치료에 사용되어 왔

지만, 최근까지도 아스피린의 효과와 용법용량에 대해 명확한 결론을 내리지 못하고 있다.

본 투고는 가와사키병 항혈전요법에 대해 이해하고자 기고되었으나, 항염증 및 항혈전요법에 주로 사용되는 아스피린에 대해 폭넓게 이해하고자 가와사키병의 급성기 초기 치료 및 항혈전요법에 대해 정리하고, 항혈전요법에 최근 새롭게 시도되는 약물들에 대해 알아보하고자 한다.

본론

1. 가와사키병의 초기 치료(Initial Treatment)

1) 항염증 요법

현재 2017 미국 심장협회(American Heart Association, AHA) 가이드라인에 따라 권장되는 가와사키병의 초기 치료는 발병 10일 이내에 급성기 항염증요법을 위한 고용량 면역글로블린 정맥 투여(2 g/kg, 단회 투여)와 고용량 아스피린(80–100 mg/kg/day) 투여 및 해열기부터 6–8주간 항혈전요법을 위한 저용량 아스피린(3–5 mg/kg/day) 투여로 요약할 수 있다[4,6].

이 치료법은 초창기 아스피린 단독요법에서부터 시작하여 여러 임상적 시도들과 경험을 통한 연구결과들을 바탕으로 수정되어 온 것이다. 1978년 아스피린의 항혈소판 효과가 가와사키병 치료에 효과가 있음이 보고되었고[1], 1985년 Koren 등이 고용량 아스피린(80–180 mg/kg/day) 투여가 관상동맥 합병증(coronary artery lesions, CAL) 발생을 감소시키는 데에도 효과적임을 보고하면서(비치료군 vs 아스피린군, 50% vs 16.6%) 아스피린이 가와사키병 치료에 가장 먼저 도입되었다[7]. Koren 등은 이 연구에서 가와사키병 발열기에는 acetylsalicylic acid 흡수 장애로 salicylate의 혈중농도가 비발열기에 비해 절반 정도로 감소함을 근거로 고용량 아스피린 투여의 필요성을 제시하였다. 1984년 Furusho 등은 고용량 아스피린에 병용하여 정맥 면역글로블린(intravenous immunoglobulin)을 투여한 결과 CAL 발생이 크게 감소함을 보고하였고[8], 이어진 대규모 다기관 randomized controlled trial(RCT)에서 아스피린 단독투여보다 고용량 면역글로블린(400 mg/kg/dose on 4 consecutive days)과 고용량 아스피린 병용투여가 관상동맥류(coronary artery aneurysm, CAA) 발생을 3–5배 감소시킨다는 사실을 확인함으로써 가와사키병 급성기 치료는 고용량 면역글로블린과 고용량 아스피린 병용투여가 표준 치료법으로 자리잡게 되었다[9]. 이후 고용량 면역글로블린을 단회 투여하는 것보다 분할 투여하는 것보다 CAA 발생률을 낮추는 데 효과적임이 보고되는 등 현재 제시되는 2 g/kg의 고용량 면역글로블린 단회 투여는 여러 연구를 통해 그 투여 용량과 용법이 충분히 입증되었다[10,11].

하지만, 초기 치료에서 아스피린에 대한 논란들은 계속 이어지고 있다. 면역글로블린 도입으로 CAL 발생률이 크게 감소하였는데 고용량 아스피린 병용투여가 추가적인 항염증 효과 또는 CAL 예방효과가 있는지에 대한 의문들과 Reye syndrome, 위장관 출혈, 간기능 저하, 기관지 천식 등 고용량 아스피린 투여의 부작용에 대한 우려가 제기되면서, 가이드라인에 따라서도 급

Table 1. Guidelines for aspirin dosage in initial treatment of Kawasaki disease

	ACCP 2012 [6]	AHA 2017 [7]	JCS 2020 [24]
Dosage & duration	80–100 mg/kg/day during acute phase (up to 14 days)	80–100 mg/kg/day, QID until afebrile for 48–72 hrs	30–50 mg/kg/day, TID during febrile phase

ACCP: American College of Chest Physicians; AHA: American Heart Association; hrs: hours; JCS: Japanese Cardiology Society; TID: three times a day; QID: four times a day.

성기 아스피린의 용법용량에 차이가 있고(Table 1) 일부 센터에서는 항염증 용량 투여없이 항혈전 용량 투여만 시행하는 등, 최근까지도 아스피린의 투여 용량과 시기에 대해서는 일치된 의견이 모아지지 못하고 있다.

초기 치료시 고용량 아스피린 투여의 필요성을 검증하기 위한 연구로 1991년 Furusho 등이 102명의 소아 환자를 대상으로 RCT를 시행하였다. 이 연구에서 고용량(200 or 400 mg/kg for 5 days) 면역글로불린 단독 투여군과 고용량 아스피린 단독 투여군을 비교한 결과, 면역글로불린 투여군에서 발병 1달째 CAL 발생률이 크게 낮아졌고(면역글로불린 단독 vs 아스피린 단독, 13.7%–20.8% vs 39%–42%) 이후 두 군 모두 관상동맥 병변이 줄어들었지만 2년 후까지도 면역글로불린 단독투여군에서 통계적으로 더 낮은 CAL 비율을 보였음을 보고하였다[12]. 이후 이어진 작은 규모의 RCT들을 종합하여 Terai 등이 메타분석을 시행하였는데, 면역글로불린 투여 용량에 따라 CAL 발생과 발열 기간은 감소하지만 아스피린은 투여용량에 따른 CAL 발생률 차이가 나타나지 않는다고 보고하였고[13], 현재 일본 가이드 라인에서는 30–50 mg/kg/day 용량을 급성기 항염증 요법 용량으로 제시하고 있다[5].

이후에도 몇몇 RCT와 후향적 또는 메타분석들이 발표되었는데, 각 연구마다 아스피린의 용량과 투여 시기 및 기간이 다양하여 결과 해석에 어려움이 있지만 대부분의 연구에서 아스피린 용량에 따라 CAL 발생률에 차이가 없었다[14–20]. 이에 AHA 가이드라인에서는 아스피린은 CAL 예방에 효과가 없다고 기술하고 있다[4]. 하지만 일부 논문들에서는 관상동맥 합병증 발생에는 영향이 없으나, 급성기에 저용량 아스피린 투여가 고용량 투여에 비해 발열 기간이 더 길거나 면역글로불린 재투여가 3배까지 증가했다는 보고도 있어 아직 단정적 결론을 내릴 수는 없다[14,20,21]. 면역글로불린 단독 요법과 면역글로불린 + 고용량 아스피린 요법에 대한 RCT를 바탕으로 근거가 제시되어야 할 것으로 생각된다[22].

2) 항혈전 요법

초기에는 아스피린 외에 여러 항혈소판제들(flubiprofen, dipyridamole, Ticlopidine, clopidogrel 등)을 사용하기도 하였으나, 아스피린에 비해 우수한 것으로 밝혀진 약물은 없으며 일차적으로 아스피린을 사용하고 아스피린 과민증(aspirin hypersensitivity), 천식을 보이거나 수두, 독감에 노출된 경우 등 아스피린 금기증인 경우와 아스피린 효과를 저해하는 비스테로이드성 항염증제를 꼭 투여해야하는 경우(예. 관절염 동반 환자)에는 다른 항혈소판제제로 대체한다. 독감이나 수두에 걸린 환자에서는 최소 2주 이상 아스피린을 금지하고 다른 해열제 및 clopidogrel 등의 항혈소판제를 투여하도록 권고된다[4,6]. 다만 일본 가이드라인에서는 아스피린의 항혈소판 효과가 8–10일간 지속되므로 독감이나 수두에 걸린 환자는 아스피린 투여를 중단하고 다른 항혈소판제제로 대체할 필요는 없다고 기술하고 있다[5]. 투여 기간은 혈소판 증대증이 호전되는 시기(발병 후 31–40일)를 고려하여 해열되고 CAL이 발생하지 않는 것이 확인되면 발병 6–8주까지 항혈전용량 아스피린(3–5 mg/kg/day)을 투여하는 것이 권고되며[4,6], 더 낮은 항혈전용량 (1–5 mg/kg/day)을 권고하거나[3] 급성기 혈소판 활성화와 응집력 증가가 발병 후 3개월, 길게는 1년까지 지속되므로 CAL이 동반되지 않아도 발병 2–3개월까지 투여를 제시하는 가이드라인도 있으나[5] 일반적으로 적용되지는 않는 상황이다(Table 2).

가와사키병에서 아스피린의 항혈전효과와 적정 용법용량에 대해서는 최근까지도 여러 논란이 이어지고 있는데, 항염증 요법 연구에 비해 더욱 결론을 내리기 어려운 이유는 혈전 관련 합병증이 발생하는 환자수가 매우 적어 RCT를 시행하기 어렵고, 임상외에 따라 약물의 용법용량, 투여 시기와 기간을 다양하게 사용하고 있어 메타분석에서도 결과의 해석이 쉽지 않기 때문이다.

Table 2. Guideline for antiplatelet therapy in initial treatment of Kawasaki disease

	ACCP 2012 [6]	AHA 2017 [7]	JCS 2020 [24]
Duration	For 6 to 8 weeks	Until 4 to 6 weeks after onset	For 2–3 months after onset
Dose	Aspirin 1–5 mg/kg/day, QD	Aspirin 3–5 mg/kg/day, QD	Aspirin 3–5 mg/kg/day, QD Ticlopidine 2–5 mg/kg/day, BID Clopidogrel 0.2–1.0 mg/kg/day, QD Dipyridamole* 2–5 mg/kg/day, TID

* Single use of dipyridamole is not recommended.

ACCP: American College of Chest Physicians; AHA: American Heart Association; BID: twice a day; JCS: Japanese Cardiology Society; TID: three times a day; QD: once daily.

아스피린의 항혈전효과를 확인하기 위해 아스피린 투여 후 혈소판 활성화와 응집성을 나타내는 다양한 바이오 마커들(ADP, thromboxane B2, collagen, epinephrine 등)을 평가하는 연구들이 있어 왔으나, RCT는 수행된 바 없고 대부분 작은 샘플 수의 코호트 연구들로 통계적으로 의미있는 결과를 제시하지 못한 연구들도 있다. 또한 연구마다 대조군을 건강한, 항혈전치료를 시행하지 않은 가와사키병 환자, 동일 환자의 아스피린 투여 전 측정치 등 다양하게 설정하였고 투여한 아스피린 용량도 다양하여 메타분석 연구에서조차 결론을 내리지 못하였다. 그러나 대부분의 연구에서 저용량 아스피린 투여(≥ 3 mg/kg/day)에도 혈소판 응집성이 저하됨을 보여주었다[23].

3) 관상동맥류가 동반된 환자에서의 항혈전요법

관상동맥 합병증은 가와사키병의 장기 유병률 및 사망률을 야기하고 특히, 관상동맥 혈전증(coronary thrombosis)은 치명적인 결과를 초래하므로 이 환자들에서 급성기 및 장기 항혈전요법은 매우 중요하다. 특히, CAA가 발생하면 급성기뿐 아니라 만성적으로 혈전 형성이 촉진되는데, 아직까지 가와사키병 CAA 환자의 항혈전요법에 대한 전향적 연구가 없기 때문에 병태생리학적 근거나 후향적 연구들, 또는 성인 관상동맥질환의 경험을 바탕으로 한 항혈전요법이 권고되고 있다.

CAA의 크기와 침범 정도에 따라 항혈전요법을 적용하게 되는데, 일반적으로 작은 동맥류(직경 < 4 mm 또는 $2.5 \leq Z\text{-score} < 5.0$)를 가진 경우 아스피린이 단독 투여되고, 중간 크기 동맥류(직경 4–8 mm, 또는 $5 \leq Z\text{-score} < 10.0$)는 아스피린과 다른 항혈소판제(clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole)의 병용 투여, 거대 동맥류(직경 ≥ 8 mm, $Z\text{-score} \geq 10.0$)는 아스피린과 항응고제(비타민 K 길항제 또는 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH))의 병용 투여가 권장된다[3–6].

거대 동맥류를 가진 환자는 특히 관상동맥 혈전증이 발생할 위험이 매우 높다. 발병 초기 수개월 동안 CAA 내부의 비정상적인 혈류 환경(낮은 혈류 속도, 혈류 정체, 와류(turbulence))의 발생은 혈소판, 응고인자 및 혈관 내피세포의 활성화와 함께 혈전 생성에 강력한 자극요인으로 작용한다. 시간이 지나면서 거대동맥류의 근위 또는 원위부에 발생하는 혈관 협착은 높은 전단 응력(high shear stress)과 와류를 발생시켜 혈소판과 내피세포 활성화가 더욱 자극되고, CAA내에 만성 혈전이 존재하게 되면 피브린과 응고전구물질이 배출되어 혈전생성연쇄반응(thrombotic cascade)을 증폭시킨다[6,24]. 이처럼 거대동맥류의 혈전 생성은 혈소판, 혈관 내피 및 응고인자가 관여되므로 항혈소판제와 항응고제의 병용 치료가 필수적이며, 일반적으로 관상동맥 협착 여부에 관계없이 저용량 아스피린과 와파린을 투여하여 INR(international normalized ratio of prothrombin time)을 2.0–3.0 사이로 유지하는 것이 권장된다(일본 가이드라인에서는 INR 2.0–2.5를 유지하도록 권고한다.). 발병 3개월 이내, 특히 발병 15–45일

내에 CAA내 혈전 발생률이 가장 높기 때문에 CAA 발생 초기에는 더욱 신중한 항혈전요법과 단기 추적검사가 필요하다[4,6].

거대 동맥류가 매우 커서 관상동맥 촬영술시 심한 혈류 정체를 보이거나, 재발위험이 높은 관상동맥 혈전증 환자 등 고위험 환자에서는 더 공격적으로 INR 2.5-3.5를 유지하는 와파린 요법을 시행하거나 아스피린, clopidogrel, 와파린의 삼제 요법을 고려할 수 있으며, 특히 이런 고위험성을 가진 영유아들은 와파린 증량보다 일정기간 삼제 요법을 유지한다[4,6].

거대 동맥류에서 와파린 또는 LMWH 병용 투여의 중요성에 대한 연구들이 이어지고 있는데, 6개의 후향적 증례대조시험을 분석한 메타분석에서 아스피린 단독 투여 158명과 아스피린/와파린 병용투여 159명을 비교한 결과, 두 군에서 CAA 크기 감소나 지속여부, 관상동맥협착이나 혈전발생률에는 차이가 없었으나 병용치료군에서 사망률(OR 0.18, $P = 0.03$), 관상동맥폐쇄(OR 0.08, $P < 0.0001$), 심근경색(OR 0.27, $P = 0.003$) 발생이 유의하게 낮은 결과를 확인하였다[25]. 거대 동맥류 환자 83명을 대상으로 한 다기관 후향적 연구에서는 482 patient-years의 자료를 분석한 결과, INR 1.5-2.5를 목표로 아스피린/와파린을 병용 투여할 때 10년 동안 cardiac event-free rate가 91%(cardiac event rate: 2.9% patient-year)였고 출혈 합병증은 연간 1.7%의 발생률을 보였다[26]. 또한 최근 international registry 연구에서는 항응고제를 투여하지 않은 거대 동맥류 환자들은 항응고제 병용환자들에 비해 관상동맥 혈전증이 3-4배 증가함을 보고하였다(2.5년 동안 LMWH 5.7%, 와파린 6.7%, 항응고제 비투여 20.6%) [27]. 이러한 근거들과 중대성에도 불구하고, 가와사키병 환자들의 실제 항혈전요법 현황에 대한 international survey에서 거대 동맥류 환자에서 항응고요법을 시행하는 임상자들은 74% 밖에 되지 않았고, 대륙별로는 아시아지역에서 가장 높은 비율을 보였음에도 84% 정도로 나타났다[28].

거대 동맥류에서 LMWH은 와파린과 비교하여 혈전성 혈관 폐쇄 예방효과는 유사하고 CAA의 크기를 감소시키는 효과를 보인다고 보고되었으나, 장기 투여 시 환자순응도를 고려해 일반적으로 와파린으로 전환되는 경우가 있다. 거대 동맥류 환자에서 출혈합병증은 와파린 투여 시 중증 출혈이 더 발생하고 LMWH 투여 시에는 경증 출혈이 더 많이 발생한다고 보고되었다 [27,29]. 와파린 용량 조절이 어려운 영유아 또는 임신 시에는 와파린 대신 LMWH을 사용할 수 있으며, CAA가 급속하게 팽창하는 경우에는 혈전 발생위험이 특히 높기때문에 아스피린과 unfractionated heparin 병용투여(50 U/kg 부하 후 20 U/kg/hour, aPTT 60-85 seconds)를 고려할 수 있다[4-6].

최근 컴퓨터 시뮬레이션을 이용한 가와사키병 CAA에서의 혈역동학 분석결과는 CAA의 직경이 혈전 발생 위험의 가장 좋은 예측 인자는 아니라는 점을 보여준다. 오른쪽 관상동맥에서 자주 관찰되는 긴 확장성 병변이 혈전 발생위험이 가장 크고, 형태적으로는 거대관상동맥류는 물론이고 직경은 다소 작지만 긴 병변의 CAA가 혈전 형성 위험이 큰 것으로 나타났다[30]. 향후 관련 연구결과들이 더 축적된다면 항응고제 병용 치료의 적응증이 확장될 수 있을 것으로 생각된다.

급성 혈전이 발생된 거대동맥류의 경우, 혈전용해요법 또는 관상동맥 중재 기술을 이용한 물리적 제거가 시행될 수 있으나 두 치료방법에 대한 비교연구는 없다. 가장 많이 사용되는 혈전용해제는 tissue-type plasminogen activator(tPA) 또는 modified tPA이며, tPA는 총용량 0.5-0.75 mg/kg을 투여하되 10%는 1-2분 동안, 나머지 용량은 60분 동안 투여하도록 권고된다[5]. 위장관 보호 요법, 저용량 아스피린 및 저용량 IV heparin(10 U/kg/hour)을 함께 투여해야 하며, 출혈위험성을 최소화하기위해 fibrinogen 수치(> 100 mg/dL)와 혈소판 수치($>$

50,000/mm³)를 유지하여 세심히 모니터링해야 한다[6,31].

2. 새로 도입되는 약물들: DOACs과 Abciximab

1) DOACs

전세계적으로 direct oral anticoagulants(DOACs)가 새로운 항응고제로 각광받으며 그 사용이 크게 확대되고 있다. 성인에서는 심방세동 환자들에서 뇌졸중 예방목적으로 와파린을 대체하고 있으며, 소아에서도 정맥 혈전증 환자에서 기존 치료와 동등한 혈전예방효과가 입증되었다[32,33]. DOACs은 INR 모니터링과 같은 정기적인 혈액검사가 필요하지 않고 음식이나 약물과 상호작용이 거의 없어 환자순응도가 높기 때문에, 소아와 성인 선천성 심장병 환자들에서도 조금씩 사용이 증가하고 있으나 이 환자들에서 DOACs의 효과와 안전성에 대한 연구는 아직 보고되지 않았다. 특히 소아에서는 생명을 위협하는 출혈로 긴급 대응이 필요한 상황에서 역전제(antidote)가 없다는 우려가 있어 성인의 DOACs 복용 시 출혈 관리 가이드라인을 소아에서 어떻게 적용할지 전문가적 검토가 필요하다[34].

가와사키병 환자에서도 DOACs이 항응고제를 대체할 수 있을지에 대한 관심이 고조되는 가운데, 최근 진행된 소아 대상 edoxaban 3상 연구에서는 DOACs 연구로는 처음으로 가와사키병 환자 37명(22%)이 포함되었고 이중 2/3가 거대 동맥류 환자였다[35]. 이 연구에서 9개월간의 edoxaban 투여기간 중 2명(2/33, 6.1%)의 환자에서 관상동맥 혈전증으로 인한 심근경색이 발생하였는데, 최근 international registry 연구결과, 거대동맥류에서 기존 항응고제 투여시 2.5년동안 5.7%~6.7%의 관상동맥 혈전증이 발생한 점과 비교하면 짧은 기간에 높은 발생률을 보인 것으로 대상자 수와 추적 기간이 짧았기에 향후 관련 연구가 이어져야 할 것으로 생각된다.

2) Abciximab

성인 급성 관상동맥증후군에서의 경험을 바탕으로[36,37], 최근 거대 동맥류 환자에서 abciximab 사용이 증가하면서, 2017년 미국심장협회 가이드라인에서는 혈전양이 많고 혈관 폐색 위험성이 높으며 혈전용해요법 후 재발성 혈전증(rebound thrombosis)가 우려되는 관상동맥 혈전증에서 혈전용해제의 용량을 줄이고 abciximab을 병용 투여하는 방법(부하 용량(0.25 mg/kg) 30분 투여 후 0.125 μ g/kg/minutes 12시간 지속 주입)이 고려될 수 있다고 기술하고 있다[4,6]. 또한 급성 혈관 폐쇄 위험이 없는 벽혈전(mural thrombus)이 발견되는 경우에도 혈전 확장을 방지하기 위해 tPA 대신 abciximab를 사용하도록 권고하고 있다.

Glycoprotein IIb/IIIa 저해제로 혈소판응집을 억제하는 이 약물은 성인 급성 심근경색증 환자에서는 효과가 증명되었지만 소아 가와사키병 환자에서는 아직 충분한 연구가 없는 상황인데, 한 연구에서 표준 치료만 받은 환자에 비해 abciximab을 추가로 투여받은 환자들이 초기 추적검사서 CAA 크기가 더 많이 감소함을 보고하였다[38]. 이러한 결과는 abciximab가 혈관 리모델링을 촉진할 수 있음을 시사하지만 짧은 기간 적은 환자를 대상으로 한 후향적 연구로 추가 연구가 필요하다[39].

결론

가와사키병, 특히 관상동맥류 합병 환자에서 항혈전요법의 중요성은 아무리 강조하여도 지나치지 않으며, 더 나은 치료 성과와 최적의 치료법을 찾기 위한 연구가 계속되고 있다. 아직까지

제시되는 가이드라인에 따라 차이가 있으며, 근거부족으로 일관된 결론을 내리지 못하는 부분도 있어 다기관 또는 다국가적 RCT를 통한 근거 제시가 더 필요하다. 새로 도입되는 신약들에 대한 근거가 뒷받침된다면 향후 더 나은 치료 성적을 기대할 수 있을 것이다.

References

1. Yamada K, Fukumoto T, Shinkai A, Shirahata A, Meguro T. The platelet functions in acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome and a trial of prevention for thrombosis by anti-platelet agent. *Acta Haematol Jap.* 1978;41:113-24.
2. Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2007;151:239-43.
3. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-801S.
4. 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.
5. 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.
6. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:2622-703.
7. Koren G, Rose V, Lavi S, Rowe R. Probable efficacy of high-dose salicylates in reducing coronary involvement in Kawasaki disease. *JAMA.* 1985;254:767-9.
8. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet.* 1984;2:1055-8.
9. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986;315:341-7.
10. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324:1633-9.
11. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics.* 1995;96:1057-61.
12. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shuomiya K, Hayashidera T, et al. Intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease. *Paediatr Int.* 1991;33:799-804.
13. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr.* 1997;131:888-93.

14. Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N. Salicylate treatment in Kawasaki disease: high dose or low dose? *Eur J Pediatr*. 1991;150:642-6.
15. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr*. 2002;41:597-601.
16. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics*. 2004;114:e689-93.
17. Platt B, Belarski E, Manaloor J, Ofner S, Carroll AE, John CC, et al. Comparison of risk of recrudescence fever in children with Kawasaki disease treated with intravenous immunoglobulin and low-dose vs high-dose aspirin. *JAMA Network Open*. 2020;3(1):e1918565.
18. Zheng X, Yue P, Liu L, Tang C, Ma F, Zhang Y, et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: current evidence based on a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(5):e0217274.
19. Wang WJ, Chen H, Shi H, Zhang X, Shao Y, Hang B, et al. Effect of different doses of aspirin on the prognosis of Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology*. 2020;18:48.
20. Lee G, Lee SE, Hong YM, Sohn S. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *Korean Circ J*. 2013;43:182-6.
21. Dhanrajani A, Chan M, Pau S, Ellsworth J, Petty R, Guzman J. Aspirin dose in Kawasaki disease: the ongoing battle. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1536-40.
22. Kuo HC, Guo MM, Lo MH, Hsieh KS, Huang YH. Effectiveness of intravenous immunoglobulin alone and intravenous immunoglobulin combined with high-dose aspirin in the acute stage of Kawasaki disease: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2018;18:200.
23. Tanoshima R, Hashimoto R, Suzuki T, Ishiguro A, Kobayashi T. Effectiveness of antiplatelet therapy for Kawasaki disease: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2019;178: 947-55.
24. Denby KJ, Clark DE, Markham LW. Management of Kawasaki disease in adults. *Heart*. 2017;103:1760-9.
25. Su D, Wang K, Qin S, Pang Y. Safety and efficacy of warfarin plus aspirin combination therapy for giant coronary artery aneurysm secondary to Kawasaki disease: a meta-analysis. *Cardiology*. 2014;129:55-64.
26. Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, et al. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J*. 2009;73:1319-23.
27. Manlhiot C, Newburger JW, Low T, Dahdah N, Mackie AS, Raghuvveer G, et al. Low-molecular-weight heparin vs warfarin for thromboprophylaxis in children with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a pragmatic registry trial. *Can J Cardiol*. 2020;36:1598-1607.
28. Dionne A, Dahdah N, Singh-Grewal D, Burgner DP, Newburger JW, de Ferranti SD. Anti-thrombosis management of patients with Kawasaki disease: results from an international survey. *Int J Cardiol*. 2020;307:154-8.
29. Manlhiot C, Brandão LR, Somji Z, Chesney AL, MacDonald C, Gurofsky RC, et al. Long-term anticoagulation in Kawasaki disease: initial use of low molecular weight heparin is a viable option for patients with severe coronary artery abnormalities. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:834-

- 42.
30. Sengupta D, Kahn AM, Kung E, Esmaily Moghadam M, Shirinsky O, Lyskina GA, et al. Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease. *Biomech Model Mechanobiol*. 2014;13:1261-76.
 31. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr*. 2001;139:682-8.
 32. Halton J, Brandao LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2021;8:e22-33.
 33. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7:e18-27.
 34. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2013;34:489-98.
 35. Portman MA, Jacobs JP, Newburger JW, Berger F, Grosso MA, Duggal A, et al. Edoxaban for thromboembolism prevention in pediatric patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2301-10.
 36. Ibbotson T, McGavin JK, Goa KL. Abciximab: an updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation. *Drugs*. 2003;63:1121-63.
 37. Westerhout CM, Boersma E. Risk-benefit analysis of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2:49-58.
 38. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics*. 2002;109:E4.
 39. McCandless RT, Minich LL, Tani LY, Williams RV. Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol*. 2010;105:1625-8.