

Original Article



면역 글로불린 저항성을 보인 5명의 가와사키병 환자에서의 혈장 교환술을 통한 치료

전현옥, 신은정, 백재숙, 유정진*, 김영휘, 고재곤

울산대학교 의과대학 소아과학교실

Plasma Exchange Treatment in Five Kawasaki Disease Patients Unresponsive to Intravenous Immunoglobulin

Hyun Ok Jun, Eun-Jeong Shin, Jae Suk Baek, Jeong Jin Yu*, Young-Hwue Kim, Jae-Kon Ko

Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Received: Dec 31, 2022
Revised: Jun 18, 2023
Accepted: Jun 20, 2023

*Corresponding author

Jeong Jin Yu
Department of Pediatrics, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, Korea
Tel: +82-2-3010-3924
Fax: +82-2-473-3725
E-mail: jjyu@amc.seoul.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

Hyun Ok Jun
<https://orcid.org/0000-0003-2270-0123>
Eun-Jeong Shin
<https://orcid.org/0000-0002-6197-8278>
Jae Suk Baek
<https://orcid.org/0000-0002-0083-8730>
Jeong Jin Yu
<https://orcid.org/0000-0003-1601-3685>
Young-Hwue Kim
<https://orcid.org/0000-0001-7960-4752>
Jae-Kon Ko
<https://orcid.org/0000-0003-2611-7410>

Abstract

Background: The efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment for acute-stage Kawasaki disease patients has become widely recognized. However, in the case of refractory Kawasaki disease, alternative treatment should be considered to prevent coronary artery abnormality (CAA). Here, we present several cases of Kawasaki disease in children treated with plasma exchange (PE). **Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 5 subjects who had been unresponsive to IVIG treatments and treated with PE consecutively. **Results:** The fever subsided and the other clinical manifestations were improved after PE in all cases. In two cases, giant coronary artery aneurysms were detected on echocardiographic follow-up study. **Conclusion:** PE should be a method with promising efficacy and might be considered in refractory Kawasaki disease patients for whom other treatment options have failed.

Keywords: Kawasaki Disease; Immunoglobulins, Intravenous; Plasmapheresis

서론

가와사키병은 원인이 알려지지 않은 급성 전신 혈관염으로, 주로 어린 아동에서 발생하며 소아 연령에서 후천성 심질환의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 1967년 처음 보고된 이후 해마다 발생빈도가 증가하고 있으며, 치료받지 않은 환자에서는 최대 25.0%까지 관상동맥 합병증이 발생할 수 있어 그 중요성이 부각되고 있다[1,2]. 가와사키병의 치료는 급성 염증성 증상의 조절뿐만 아니라 관상동맥 합병증 발생의 위험을 낮추는 데 그 목적이 있으며, 현재까지 표준화된 1차 치료는 고용량 정맥 면역 글로불린의 투여로 급성기 가와사키병 환자에서 고용량 면역 글로불린의 치료효과가 입증된 이후 최근 급성기 환자의 약 85%가 면역 글로불린 투여를 받고 있으나, 이 중 10%–15%의 환자는 초기 면역 글로불린 치료에 실패하며 3%–10%에서 관상동맥 합병증이 발생하는 것으로

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

Conceptualization: Yu JJ.
Data curation: Jun HO, Yu JJ.
Formal analysis: Yu JJ.
Investigation: Jun HO, Yu JJ.
Methodology: Jun HO, Shin EJ, Back JS, Yu JJ, Kim YH, Ko JK.
Visualization: Jun HO.
Writing - original draft: Jun HO, Yu JJ.
Writing - review & editing: Jun HO, Shin EJ, Back JS, Yu JJ, Kim YH, Ko JK.

Ethics Approval

Research was conducted according to all ethical standards. This study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the Asan Medical Center, KOREA (Approval No. 20230080).

로 보고되고 있다[3-6]. 이에 정맥 스테로이드 충격(methylprednisolone pulse) 요법, 호중구 엘라스타제 저해제(neutrophil elastase inhibitor), 항 사이토카인 항체 치료(anti-cytokine antibody therapy), 면역 억제제(immunosuppressants) 등의 다양한 치료법들이 대안으로 제시되고 있으나 그 이전, 치료효과 및 적용법에 대한 충분한 연구가 이루어지지 않아 기관마다 다양하게 사용되고 있는 실정이다. 혈장 교환술은 1995년 일본에서 면역 글로불린 저항성 가와사키병 환자 대상으로 시행된 이후[7], 약 130명의 면역 글로불린 저항성 가와사키병 환자를 대상으로 시행한 연구에서 가와사키병의 치료뿐 아니라 관상동맥 합병증 발생에도 예방효과가 있음이 확인되었으나, 이후 이의 장기적인 결과에 대한 연구결과가 보고되지 않아 현재 매우 제한적으로 시행되고 있다[8]. 2009년 1월부터 2018년 12월까지 일본에서 593명의 면역 글로불린 저항성 가와사키병 환자에게 혈장 교환술이 시행된 반면[9], Kim 등에 의한 연구에 의하면 국내에서는 2012년부터 2017년까지 의미 있는 혈장 교환술 시행 건수는 보고되지 않았다[10,11].

면역 글로불린 저항성 가와사키병에서 혈장 교환술 시행의 적응증은 따로 정립된 바는 없으나, 혈액 투석으로 제거할 수 없는 알부민 이상의 분자량을 갖는 면역물질이나 그보다 작은 사이토카인 등의 물질을 직접적으로 제거하는 작용원리를 고려했을 때[12], 여러 차례의 치료에도 임상증상 및 혈액학적 염증 지표가 호전되지 않거나 관상동맥 병변이 확인된 경우 즉각적인 효과를 위해 시행하고 시행 횟수는 발열을 포함한 임상증상의 호전이나 혈액학적 염증 지표의 호전을 기준으로 정하게 된다[13].

본 연구에서는 초기 면역 글로불린 치료에 실패한 후 혈장 교환술을 통해 치료가 완료되었던 가와사키병 환자 5례를 보고하고자 한다.

대상과 방법

2006년 1월부터 2016년 2월까지 가와사키병을 진단받고 서울아산병원 소아청소년과에서 입원치료를 받은 환자 중 초기 정맥 면역 글로불린 치료에 실패한 후 혈장 교환술을 시행 받은 5명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

가와사키병의 진단기준은 미국 심장 학회(American Heart Association)의 진단기준을 따랐다[14]. 즉, 5일 이상의 발열이 있고 양측성 결막 충혈, 입술과 구강의 변화(입술의 홍조, 균열, 딸기 혀, 구강 발적), 부정형 발진, 경부 림프절 비대, 손발의 변화(급성기의 손발의 경성 부종과 홍조, 아급성기의 손발톱 주위 막양낙설) 등 5가지 주요 증상 중 4가지 이상을 만족할 경우 진단하였다. 본 연구에 포함된 환자 모두 초기 치료로 고용량 면역 글로불린(2 g/kg)을 투여 받았으며 이후 지속되는 발열로 면역 글로불린을 포함한 2차 치료를 시행한 후 3차 이상의 치료로 혈장 교환술을 시행하였다.

혈장 교환술은 이중내강투석도관(double lumen dialysis catheter)인 Quinton catheter를 통해 시행되었고 환자의 체중과 나이를 고려하여 우대퇴정맥 혹은 우내경정맥에 도관을 삽입하였다. 혈장 교환술은 하루 4시간씩 3일간 시행되었고 1회 혈장 교환량은 각 환자의 체중 대비 계산된 총 혈장량의 1-1.5배 범위에서 시행되었다. COBE Spectra 장비를 이용하였고 시동 용액(priming fluid)으로 적혈구(red blood cell, RBC)를 보충 용액(replacement fluid)으로 신선 동결 혈장(fresh frozen plasma, FFP)을 각각 사용하였으며, Anticoagulant Citrate Dextrose Solution(ACD-A citrate solution)을 이용하여 항응고 요법을 시행하였다. 일반적인 알레르기 반응의 예방을 위해 chlorpheniramine maleate과 hydrocortisone succinate

sodium으로 전처치를 시행하였고 전해질 불균형 예방을 위해 글루콘산칼슘(calcium gluconate)을 투여하며 심전도 모니터링을 병행하였다. 혈장 교환술 시행 전후로 중심 정맥관 삽입 부위를 관찰하여 출혈이나 감염의 징후 여부를 확인하였고 모든 환아에서 혈장 교환술은 일반 병실에서 별도의 진정제 투여 없이 시행되었다.

환아의 임상적 소견으로 나이, 성별, 가와사키병 진단기준 만족도, 재발 여부, 각 회차의 치료방법과 치료시행 전까지 발열이 지속된 기간 및 관상동맥 병변 발생 여부를 조사하였다. 초기 면역글로불린 치료 전과 혈장 교환술 시행 전 심초음파 검사를 시행하여 관상동맥 합병증 발생 여부를 확인하였고, 치료 종료 후 1개월 이내와 1-3개월 이내, 그리고 1년 후 심초음파를 재시행하여 관상동맥 병변의 변화 여부를 추적 관찰하였다. 관상 동맥 병변의 평가는 좌주 관상동맥, 좌전하행 관상동맥, 우 관상동맥에 대하여 시행하였고, 측정된 직경 중 어느 하나라도 Dallaire 등이 제안한 기준상 z-score 2.5 이상일 경우 관상동맥 병변이 있는 것으로 정의하였고[15,16], 측정된 내경이 8 mm를 초과하는 경우 거대 관상동맥류로 정의하였다[14]. 검사실 소견은 초기 면역 글로불린 치료 전후와 혈장 교환술 시행 전후에 시행된 혈액 검사를 바탕으로 총 백혈구 수, 중성구 비율(%), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP), aspartate transaminase(AST)/alanine transaminase (ALT), 총 빌리루빈(total bilirubin, TB)을 조사하였다.

본 연구는 서울아산병원 기관연구윤리심의위원회의 승인을 받아 시행하였다(2023-0080).

결과

총 5명의 환아 모두 남아였고, 진단 시의 평균 연령은 48.5개월이었으며, 1명의 환아에서 가와사키병의 기왕력이 확인되었다. 이들은 모두 초기 진단 시 가와사키병의 임상진단기준을 만족하여 완전형 가와사키병으로 진단되었고, 1차 치료로 면역 글로불린(2 g/kg)을 투여 받았으며, 5명 환아 모두 초기 치료 시 면역 글로불린과 함께 저용량 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid)(3-5 mg/kg/day)이 투여되었다. 3명의 환아에서는 면역 글로불린과 코티코스테로이드(Corticosteroid) 병합요법으로 2차 치료를 시행하였고, 2명의 환아에서는 면역 글로불린 단독 요법으로 2차 치료 시행 후 3차 치료로 코티코스테로이드가 투여되었다. 코티코스테로이드는 모든 환아에서 정맥 스테로이드 충격 요법(30 mg/kg)으로 투여하였고, 투여 이후 발열이 호전되는 듯한 양상을 보였으나 모두 수일 이내로 열이 재발하여 2차 혹은 3차 치료가 실패하였음을 확인하였다. 표준화된 치료에 저항성이 있는 것으로 판단하여 총 3례에서는 즉각적으로 혈장 교환술을 시행하였으나, 나머지 2례에서는 infliximab 치료(5 mg/kg)가 먼저 시행되었고 infliximab 투여 이후에도 발열이 지속되어 최종적으로 혈장 교환술을 시행하였으며, 혈장 교환술 시행 이후 모든 경우에서 가와사키병의 임상증상의 호전과 발열의 소실이 관찰되었다. 총 3명의 환아는 첫 혈장 교환술 시행 후 즉각적인 발열의 소실을 보였고, 2명의 환아에서는 2일간 연속적인 혈장 교환술 시행 후 발열이 소실되어 총 3일간 혈장 교환술을 시행 후 치료를 종료하였다(Fig. 1). 혈장 교환술 관련 합병증으로는 4명의 환아가 경미한 피부 발진과 가려움증을 호소하였고, 이 중 1명은 경미한 입술의 감각 이상을 호소하였으나 적절한 약물 치료로 증상이 호전되었으며, 모든 환아에서 혈장 교환술과 관련된 심각한 합병증은 보고되지 않았다. 1차 치료 시행 이전 이미 관상동맥 병변이 발생하였던 환아는 없었으나, 총 3명의 환아에서 혈장 교환술 전 시행한 심초음파 상 관상동맥병변이 확인되었다(좌주 관상동맥 침범 1례, 우 관상동맥 침범 1례, 3 관상동맥 모두 침범 1례). 이들을 대상으로 관해기 추적관찰시, 우 관상동맥을 침범하였

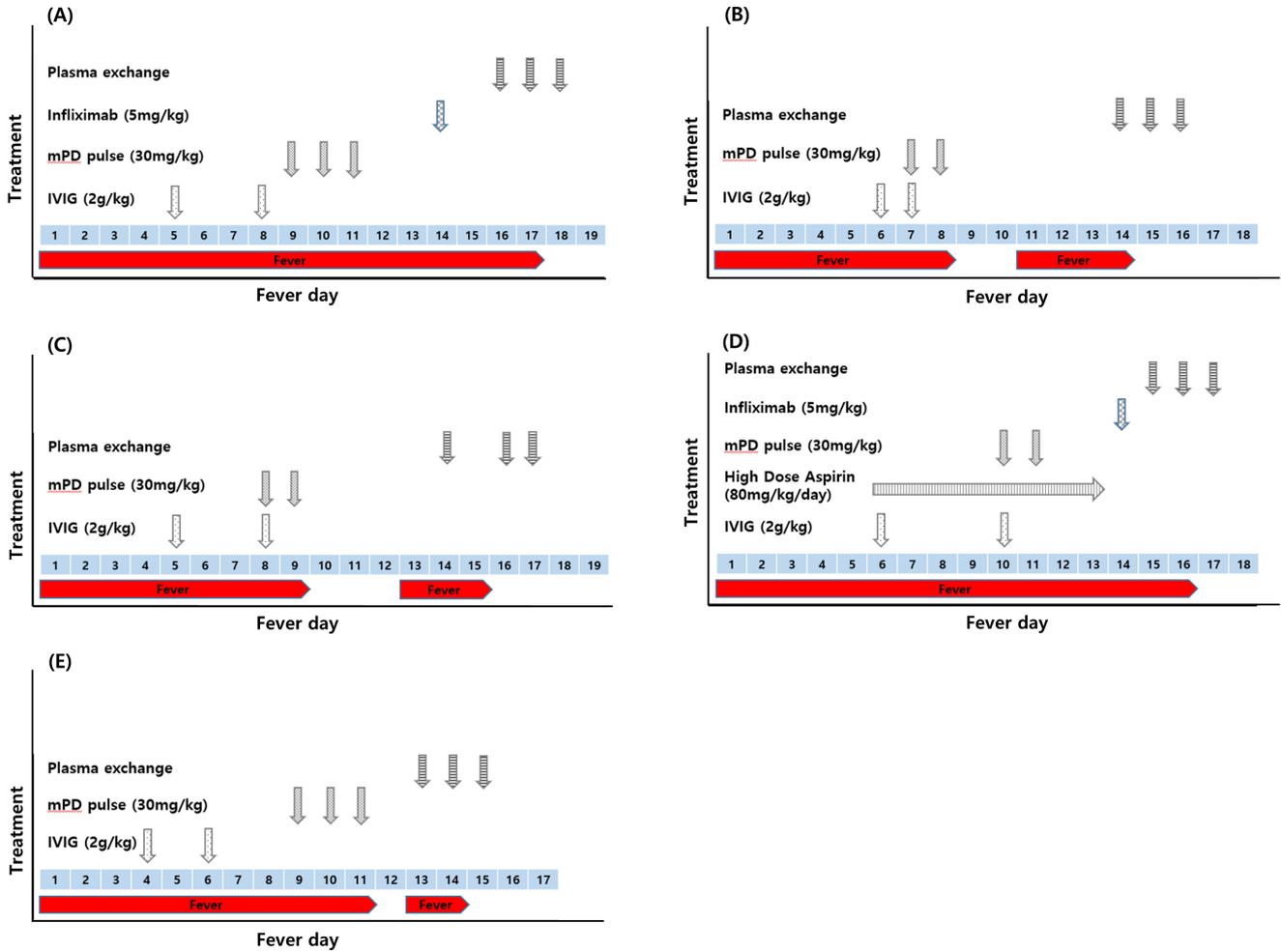


Fig. 1. Clinical course of five subjects treated with plasma exchange. After the initial IVIG treatment, alternative treatments for refractory Kawasaki disease were conducted sequentially with mPD, infliximab and plasma pheresis according to fever day in subject number 1, 2, 3, 4, and 5 (A, B, C, D, and E, respectively). IVIG: intravenous immunoglobulin; mPD: methylprednisolon.

던 1례에서는 관상동맥류의 관해가 확인되었으나, 나머지 2례에서는 기존 병변의 거대 관상동맥류로의 진행이 확인되었다. 최종적으로 거대 관상동맥류 병변이 남은 2례에서는 발열 15일 경과 이후 혈장 교환술이 시행되어 다른 증례보다 다소 늦게 혈장 교환술이 시행되었다(Table 1).

본 연구에 포함된 환아들의 치료 경과에 따른 검사실 소견의 변화는 다음과 같다. 먼저 초기 면역 글로불린 투여 전후의 총 백혈구수와 호중구 비율은 대부분의 경우에서 거의 변하지 않거나 오히려 상승함이 확인되었고, 이중 4례에서는 혈장 교환술 시행 전까지 총 백혈구 수의 증가가 지속되는 경향을 보였으나 혈장 교환술을 시행한 이후 모든 증례에서 백혈구 수와 호중구 비율이 정상 수치에 근접한 수준으로 떨어짐을 확인할 수 있었다. ESR과 CRP 수치의 변화에 있어서는 모든 증례에서 일관된 경향성을 보이지는 않았으나 가와사키병의 치료가 반복적으로 시행됨에 따라 대체로 그 수치가 감소하는 경향을 보였고, 최종적으로 혈장 교환술을 시행한 후 정상수치에 근접한 수준으로 감소하였다. 반면, 본 연구에서 조사된 가와사키병에서의 치료 저항성과 연관된 것으로 알려진 기타 실험실적 수치(AST/ALT, TB)에서는 치료 경과와 의미 있는 관계를 갖는 요인을 확인할 수 없었다(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of five subjects treated with plasma exchange

Subject number	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Age (months)	58.08	66.56	38.83	53.55	25.56
Clinical presentation	Complete	Complete	Complete	Complete	Complete
Recurrent illness	Yes (5mo)	No	No	No	No
Tx (fever day)	1 st	IVIG (D5)	IVIG (D6)	IVIG (D6)	IVIG (D4)
	2 nd	IVIG (D8)	IVIG+mPD (D7)	IVIG+mPD (D10)	IVIG (D6)
	3 rd	mPD (D9)	PE (D14)	PE (D14)	Infliximab (D14)
	4 th	Infliximab (D14)		PE (D15)	PE (D13)
	5 th	PE (D16)			
CAA (mm (z score))	Pre-IVIG	Normal	Normal	Normal	Normal
	Post-IVIG	Normal			Normal
	Pre-PE	AN (D14) LAD (3.06(2.63))	AN (D14) RCA (4.13(3.31))	Normal	AN (D14) LAD (6.2(6.56)) LMCA (4.47(3.90)) RCA (4.1(3.58))
Follow up <3 month	AN LAD (6.25(6.56)) GA RCA (9(7.47))	Resolved	Normal	AN LMCA (3.6(2.55)) RCA (3.1(2.68)) GA	Normal
Follow up 1 year	AN LAD (4.6(4.62)) GA RCA (9.3(7.42))	Normal	Normal	LAD (8.2(6.98)) Resolved LMCA, RCA GA LAD (8.7(8.16))	Normal

Tx: treatment; IVIG: intravenous immunoglobulin; mPD: methyl prednisolone; PE: plasma exchange; CAA: coronary artery abnormality; LMCA: left main coronary artery; LAD: left anterior descending coronary artery; RCA: right coronary artery; AN: aneurysm; GA: giant aneurysm.

고찰

가와사키병이 처음 발표된 이후 약 40여 년간 다양한 연구가 시행되었음에도 불구하고 아직 가와사키병의 정확한 발생요인과 발병기전은 밝혀지지 않고 있다. 최근 고용량 면역 글로불린의 면역세포 활성화 억제 및 염증 사이토카인 제거를 통한 치료효과 입증으로 많은 경우 진단 이후 즉각적인 치료가 시행되고 있으나, 그 정확한 치료기전은 알려지지 않은 상태로 치료 저항성 가와사키병에서의 발열 기간의 연장에 따른 관상동맥 합병증 발생 위험의 증가와 대안적인 치료방법의 선택이 문제로 남아있다. 최근 많은 기관에서 코티코스테로이드를 이용한 2차 치료가 이루어지고 있으나, 일부 연구에 따르면 코티코스테로이드 치료는 관상동맥 병변 억제에는 효과적이지 않으며 이미 관상동맥 합병증 발생이 확인된 경우 그 치료효과가 미미하다.

가와사키병의 급성기에는 다양한 염증성 사이토카인들의 혈중 농도가 상승하는 것으로 알려져 있으며 이 중 특히 TNF-a는 관상동맥 병변 생성에 기인하는 것으로 알려져 있어[17,18], 혈중 염증 사이토카인의 직접적인 제거를 그 기전으로 하는 혈장 교환술은 기존의 많은 연구에서 치료 저항성 가와사키병의 효과적인 대안치료로 소개되고 있다.

Fujimaru 등은 면역 글로불린 저항성 가와사키병과 관상동맥 병변 발생의 병태생리상 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려진 6가지 염증 사이토카인(IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a, IL-17, G-CSF, sTNFR1, sTNFR2)에 대하여 혈장 교환술 시행 전후 그 혈중 농도가 감소함을 확인함으로써 혈장 교환술의 직접적인 염증 사이토카인 제거를 통한 치료효과 및 염증 사이토카인의 신생합성 억제 효과를 증명하였다[13]. 또한 Koizumi 등[19]은 혈장 교환술 후 CD14+ CD16+ 단핵구 비율 감소와 Treg 세포 비율 증가, 그리고 Treg/Th17 세포 불균형의 정상화를

Table 2. Laboratory characteristics of five subjects treated with plasma exchange

Laboratory findings		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
WBC / μ L (Seg%)	Pre-IVIG	8,600	17,300 (85.6)	16,600 (91.4)	18,800 (93.0)	12,200 (68.4)
	Post-IVIG	16,500	18,900 (79.2)	12,200 (72.4)	23,580 (90.0)	7,800 (54.7)
	Pre-PE	23,800 (73.1)	22,100 (61.7)	11,900 (60.9)	39,500 (81.9)	21,400 (62.2)
	Post-PE	8,700 (58.5)	7,400 (63.5)	6,800 (30.1)	11,300 (45.9)	10,200 (26.4)
ESR (mm/hr)	Pre-IVIG	74	50	92	120	51
	Post-IVIG	134	93	96	105	43
	Pre-PE	89	95	120	.	21
	Post-PE	.	57	30	8	.
CRP (mg/dL)	Pre-IVIG	22.15	14.18	21.27	20.96	8.54
	Post-IVIG	26.71	21.30	7.56	23.78	4.70
	Pre-PE	10.79	4.49	8.54	6.06	0.38
	Post-PE	0.65	0.88	0.6	0.21	0.38
TB (mg/dL)	Pre-IVIG	2.9	1.1	4.2	5.1	1.0
	Post-IVIG	1.2	0.1	0.3	2.7	0.8
	Pre-PE	0.7	0.1	0.4	1.2	0.2
	Post-PE	0.6	0.3	0.3	0.6	0.2
AST/ALT (IU/L)	Pre-IVIG	28/50	47/74	122/108	21/36	.
	Post-IVIG	16/22	53/199	23/35	45/27	.
	Pre-PE	53/82	32/136	26/17	55/53	26/17
	Post-PE	38/49	30/38	40/7	58/69	34/21

IVIG: intravenous immunoglobulin; PE: plasma exchange; WBC: white blood cell; Seg: segmented neutrophil; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; TB: total bilirubin.

확인하였는데, Th17은 IL-17 생산을 통해 IL-6, TNF- α , IL-8 등의 추가적인 염증 사이토카인을 증가시켜 조직 손상과 자가면역을 야기하는 반면, Treg 세포는 IL-10 등의 항 염증 사이토카인을 분비하여 염증 반응을 저해하고, 급성기 가와사키병에서 증가하는 것으로 알려진 CD14+ CD16+ 단핵구는 TNF- α , IL-6 등 염증 사이토카인의 핵심 전사 인자인 NF- κ B를 활성화시킨다. 결국 혈장 교환술은 급성기 가와사키병에서의 비정상적 면역 세포 분포를 정상화시킴으로써 염증 억제작용을 나타내게 된다.

치료 저항성 가와사키병의 경우 관상동맥 합병증 발생 비율이 올라가는 것으로 알려져 있는데, 혈장 교환술의 관상동맥 병변에의 효과에 대하여 Mori 등은 면역 글로블린을 3차례 투여받은 군과 3차 치료로 혈장 교환술을 시행한 군의 비교 연구에서 급성기 관상동맥 합병증의 발생 위험을 40.7%에서 17.4%로 감소시킨다고 보고하였다[20]. 또한, Hokusaki 등은 혈장 교환술을 시행 받은 치료 저항성 가와사키병 환아들의 장기 예후와 관련한 연구에서 혈장 교환술 시행 이전 관상동맥 병변 발생 유무에 따라 차이가 있었으나, 발병 1년 이후 관상동맥 후유증 비율을 감소시킨다고 보고하였고, 통계적 유의성은 확인하지 못하였으나 혈장 교환술을 발열 후 9일 이내에 시행한 경우 2.8%에서 관상동맥 합병증이 발생한 반면 발열 10일 이후 시행한 경우 15%에서 관상동맥 합병증이 발생함을 확인하여[21], 코티코스테로이드나 Infliximab 등의 치료에도 반응이 없는 치료 저항성 가와사키병 환아의 경우 혈장 교환술 시행이 초기에 반드시 고려되어야 함을 강조하였다[20-22].

본 연구에 포함된 증례들은 평균 발열 시작 후 14.4일에 혈장 교환술이 시행되어 기존의 문헌에서 제시한 기준인 발열 후 10일 경과 후 혈장 교환술이 시행되었으나, 모두 성공적인 가와사키병의 임상증상 호전을 확인할 수 있었다[20]. 다만 이 중 2례에서 코티코스테로이드 투여 이

후 infliximab 치료를 시도하며 혈장 교환술 시행이 지연되었고, 이 경우 관해기까지 지속되는 관상동맥병변이 확인되어 기존의 문헌 보고들과 일치하는 결과를 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 기존의 연구에서 면역 글로불린 저항성 지표로 알려진 혈액학적 염증 지표의 분율 변화(fractional change)를 함께 조사하였고, 혈장 교환술 시행 전까지 증가하던 총 백혈구 수가 혈장 교환술을 시행한 이후 모든 증례에서 호중구 비율과 함께 정상 수치에 근접한 수준으로 떨어지는 경향성을 확인할 수 있었으나, 적은 수의 환아를 대상으로 한 연구로 통계적으로 의미 있는 혈액학적 염증 지표의 분율 변화를 확인할 수는 없었다. 또한 가와사키병에서의 치료 저항성과 연관된 것으로 알려진 기타 실험실적 수치(AST/ALT, TB) 역시 적은 수의 환아와 전원 등의 이유로 충분한 자료를 확인하기 어려워 치료 경과와 의미 있는 관계를 갖는 요인을 확인할 수 없었다.

본원의 경험과 기존의 문헌 고찰을 통하여 확인해 본 바에 따르면 기존 치료에 저항성을 보이는 가와사키병 환아에서 혈장 교환술은 비교적 안전하게 시행할 수 있으며, 합병증 발생위험이 낮은 매우 효율적인 치료법이다. 혈장 교환술과 관련하여 보고된 합병증으로는 혈액 제제 사용과 관련하여 발생하는 알레르기 반응, 저혈압 등의 증상 및 출혈, 관상 동맥 혈전, 경부 정맥 혈전, 카테터 관련 혈류 감염 등 중심정맥관 삽입 관련 합병증, 그리고 인공호흡기 관련 폐렴, 폐 확장부전 등 어린 환아에서 진정약물 사용과 동반된 인공 호흡기 관련 합병증 등이 있으나, 본원에서 혈장 교환술을 시행한 환아들의 경우 중심정맥관 삽입 관련 합병증은 발생하지 않았으며, 일반 병실에서 진정치료 없이 혈장 교환술을 시행하며 인공호흡기 관련 합병증도 발생하지 않았다. 또한 혈장 교환술 시행 자체와 관련하여 발생할 수 있는 전해질 불균형, 저체온증, 혈액 응고이상 등이 있으나, 이는 대부분 주의 깊은 모니터링을 시행하며 예방 가능하다[9]. 기존 문헌에서는 1개월 환아에서도 안전하게 혈장 교환술을 시행할 수 있음을 보고하였으나[23], 현재 국내에서는 경험 및 국내 연구자료의 부족으로 극히 제한적으로 시행되고 있는 실정이다.

본 연구를 바탕으로 추후 기존 치료에도 발열이 지속되는 가와사키병 환아에서 조기 혈장 교환술 시행을 고려할 수 있겠다. 특히 주기적인 혈액 검사에서 총 백혈구 수와 호중구 비율의 감소 추세가 확인되지 않는 경우 대안 치료로 혈장 교환술의 시행을 고려하여야 하겠다.

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. 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.
3. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-12.
4. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int*. 2001;43:211-7.
5. Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effective-

- ness. *Pediatr Int.* 1999;41:1-7.
6. 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.
 7. Takagi N, Kihara M, Yamaguchi S, Tamura K, Yabana M, Tokita Y, et al. Plasma exchange in Kawasaki disease. *Lancet.* 1995;346:1307.
 8. Mori M. Plasma exchange therapy for Kawasaki disease refractory to intravenous immunoglobulin. *Nihon Rinsho.* 2008;66:349-54.
 9. Ansai H, Masuda H, Nakao H, Nishimura N, Kubota M. Plasma exchange and infliximab as a third-line therapy for refractory infantile Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2022;64:e15226.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Mahr A, Chaigne-Delalande S, De Menthon M. Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis: an update on indications and results. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:261-6.
 13. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A, et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine.* 2014;70:156-60.
 14. 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.
 15. Burns JC. Kawasaki Disease update. *Indian J Pediatr.* 2009;76:71-6.
 16. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:60-74.
 17. Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med.* 1989;113:651-4.
 18. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1994;124:721-5.
 19. Koizumi K, Hoshiai M, Moriguchi T, Katsumata N, Toda T, Kise H, et al. Plasma exchange downregulates activated monocytes and restores regulatory T cells in Kawasaki disease. *Ther Apher Dial.* 2019;23:92-8.
 20. Mori M, Imagawa T, Katakura S, Miyamae T, Okuyama K, Ito S, et al. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol.* 2004;14:43-7.
 21. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012;54:99-103.
 22. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, et al. Plasma exchange for re-

- fractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2004;163:263-4.
23. Sawada M, Ogino K, Waki K. A 1-month-old infant with Kawasaki disease on therapeutic plasma exchange. *Ther Apher Dial.* 2022;26:259-60.