

○ 문장형 임상질문

1. 소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에서 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)과 스테로이드 병용투여는 IVIG 단독투여 대비 임상적 효과가 있는가?
2. MIS-C 환자에서 스테로이드 단독 치료가 IVIG 단독 치료 대비 임상적 효과가 있는가?

○ PICO 요소

Population: MIS-C 환자

Intervention: IVIG+스테로이드 병용
스테로이드 단독

Comparators: : IVIG 단독

Outcomes:

(핵심적) 사망, 침습적 기계환기 필요, 혈액학적 보조 치료

(중요한) 치료 시작 2일 이후 발열 지속 또는 재발, 심혈관계 기능 저하, 관상동맥류 이상, 2차 치료 약제 사용(추가적인 면역조절제) 등

Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구

○ 권고문

1. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독 치료보다는 정맥용 면역글로불린과 스테로이드 병용 치료를 사용할 수 있다.

(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)

2. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로불린 단독 치료보다는 스테로이드 단독 치료를 고려할 수 있다.

(권고등급: 전문가 합의 권고).

○ 정맥용 면역글로불린 관련 기본 정보

사람 공여자의 혈장에서 추출한 면역글로불린(immunoglobulin, IG)은 투여 경로에 따라 여러가지 용어로 불리고 있다: 정맥용, intravenous IG, IVIG; 피하용, subcutaneous IG, SCIG; 근육용, intramuscular IG, IMIG. 사람 면역글로불린은 1차 및 2차 면역결핍증, 자가 면역 및 염증 질환의 치료에 사용되고 있다. IVIG는 광범위한 병원체에 대해 항체를 제공하여 일시적인 수동면역을 유발하며 면역기전과 관련된 수용체에 결합하여 항염증 및 면역 조절에 효과를 보인다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 1일 최초 검색완료(총795건) 이후 2번의 검색 업데이트(9월10일, 10월 10일)를 시행하여 총 815건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 629건을 제목과 초록을 이용하여 선별(Screening) 후 총 71편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 4편의 연구가 선택되었다.

4편은 비교군이 있는 관찰연구로 후향적 코호트 혹은 propensity score를 적용한 코호트 연구였다. IVIG 단독과 IVIG 및 스테로이드 병용 투여를 보고한 연구는 Ouldali 등 (2021), Son 등 (2021), McArdle 등 (2021) 이고, IVIG 단독과 스테로이드 단독 투여를 비교한 연구는 McArdle 등(2021) 및 Sugunan 등(2021) 이었다.

모든 연구에서 초기 치료 후 발열 지속성에 대해 평가하였다. Ouldali 등(2021) 연구에서는 ‘초기 치료 시작 2일 이후 발열 지속 또는 7일 이내 발열 재발’을 ‘치료 실패’로 정의하였다. McArdle 등(2021)과 Son 등 (2021) 연구에서는 초기 치료 2일 이후 발열 지속 여부를 평가하였다. Sugunan 등(2021) 연구에서는 ‘초기 치료 시작 36시간 이후 발열 지속, 임상 상태 악화 또는 7일 이내 발열 재발’을 치료 실패로 정의하였다.



그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

NRS: Non-randomised study

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

■ 결과 요약표 (GRADE Summary of Findings Table)1: IVIG + Steroids 병용 vs. IVIG 단독

초기 치료 시작 48시간 이후 지속되는 발열은 중재군에서 유의하게 낮았다(OR = 0.66 [95% CI: 0.47, 0.94]). 2차 치료 약제 사용(추가적인 면역조절제)은 중재군에서 유의하게 낮았다(OR = 0.22 [95% CI: 0.16, 0.31]). 사망은 McArdle 등(2021) 1개의 연구에서 결과가 추출되었고 중재군에서 낮긴 하였으나, 군간 유의한 차이는 없었다(OR= 0.32 [95% CI: 0.05, 1.87]). 혈액학적 보조 치료의 필요(OR = 0.64 [95% CI: 0.21, 2.02])와 좌심실 기능 저하(OR = 0.71 [95% CI: 0.26, 1.93])는 중재군에서 낮았으나 군간 유의한 차이는 없었다. 재원일수 MD = -2.00 [95% CI: -3.16, -0.84] 중재군이 낮았고 통계적으로 유의했다(표 1).

표 1. GRADE 결과 요약표 - IVIG + Steroids 병용 vs. IVIG 단독

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with IVIG	Risk with IVIG + Steroids				
Death	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	OR 0.32 (0.05 to 1.87)	397 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{a,b} (Critical)	
Hemodynamic support	202 per 1,000	114 per 1,000 (17 to 468)	OR 0.64 (0.21 to 2.02)	705 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b} (Critical)	
Left Ventricular dysfunction	193 per 1,000	113 per 1,000 (45 to 257)	OR 0.71 (0.26 to 1.93)	605 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low (important)	
Persistent fever (on or after day 2)	445 per 1,000	346 per 1,000 (274 to 430)	OR 0.55 (0.32 to 0.94)	629 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low (important)	
2 nd line treatment	539 per 1,000	205 per 1,000 (158 to 812)	OR 0.22 (0.16 to 0.31)	718 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low (important)	
Length of stay	The mean LOS was 0	MD 2 lower (3.16 lower to 0.84 lower)	-	96 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^d	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. small sample size and wide confidence interval
- b. High heterogeneity, different direction
- c. Wide confidence interval
- d. very small sample size

■ 결과 요약표 (GRADE Summary of Findings Table)1: Steroids 단독 vs. IVIG 단독

2차 치료 약제 사용은 스테로이드군에서 낮았으나 구간 차이는 유의하지 않았다(OR = 0.60 [95% CI: 0.10, 3.48]. 치료 시작 이후 36시간 이상 발열 지속 (OR = 0.58 [95% CI: 0.11, 3.05])과 좌심실 기능저하 역시 스테로이드군이 더 낮았으나 통계적으로는 유의한 차이가 없었다(OR = 0.83 [95% CI: 0.38, 1.85]) <표 2>

표 2. GRADE 결과 요약표- Steroids 단독 vs. IVIG 단독

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with IVIG	Risk with Steroids				
2 nd line treatment	523 per 1,000	396 per 1,000 (99 to 792)	OR 0.60 (0.10 to 3.48)	336 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	
Persistent fever ≥ 36 hours	185 per 1,000	154 per 1,000 (164 to 712)	OR 0.58 (0.11 to 3.05)	289 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	
Left Ventricular dysfunction	113 per 1,000	96 per 1,000 (46 to 191)	OR 0.83 (0.38 to 1.85)	334 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; OR: odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. High heterogeneity and different direction
- b. Small sample size and confidence interval cross null effect
- c. Wide confidence interval

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

IVIG와 스테로이드 병합과 IVIG 단독 비교에서의 종합 근거수준은 핵심적인 결과지표인 '사망' 및 '혈역학적 보조 치료'에서 결과의 비일관성과, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인한 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 '매우 낮음'으로 평가되었다. 따라서 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 평가되었다.

스테로이드 단독과 IVIG 단독 비교에서의 종합 근거수준은 핵심적 결과지표는 보고되지 않았으나, 중요한 결과지표에서 모두 결과의 비일관성과, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인한 비정밀성 항목에서 등급이 낮아져서 '매우 낮음'으로 평가되었다. 따라서 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 평가되었다.

2. 이득과 위해

현재까지 MIS-C의 치료는 확립되어 있지 않으며 약제 간의 효과를 비교한 무작위 대조군 연구는 없다. IVIG 또는 스테로이드를 MIS-C에서 사용하게 된 배경은 이와 유사한 임상 양상을 보이는 가와사키병에서 사용되는 약제라는 점이 고려되었다.

가와사키병에서 IVIG의 작용 기전은 명확하지 않으나 조기 IVIG 투여는 해열과 임상 증상의 소실, 관상동맥 합병증의 유병률을 유의하게 감소시키는 것으로 알려져 있다. MIS-C에서는 가와사키병에 비해 환자의 연령이 높아 요구되는 IVIG의 투여량이 상대적으로 많을 수 있다. MIS-C에서는 가와사키병에 비해 심기능 저하가 동반되는 경우가 많아 IVIG 투여로 수액 과부하가 발생할 수 있으며 고용량 IVIG로 인해 용혈성 빈혈의 위험이 증가할 수 있다.

스테로이드는 IVIG에 반응이 없는 가와사키병 환자에서 관상동맥 합병증 감소에 도움이 될 수 있다. 최근 일본에서 시행된 연구들에서 가와사키병 초기 치료법으로 IVIG와 스테로이드 병용투여가 관상동맥 합병증의 유병률, 발열 지속 기간, 염증을 낮추는 결과를 보여주었다. MIS-C에서 IVIG와 스테로이드 병용 치료와 IVIG 단독 치료를 비교한 3편의 연구에서도 병용 치료가 발열 지속 기간을 유의하게 낮추는 효과를 보였다. 하지만 혈역학적 보조 치료, 심혈관계 기능 장애(좌심실 기능 저하)에 대한 효과는 연구에 따라 상이하였다. McArdle 등(2021) 연구에서 확인된 스테로이드 투여와 관련된 주된 합병증은 고혈압과 고혈당으로 스테로이드를 투여 받은 환자의 약 4%에서 보고되었다.

3. 가치와 선호도

분석된 연구들에서 핵심적 결과지표인 ‘사망’, ‘침습적 기계환기 필요’, ‘혈역학적 보조 치료’에 항목에 대한 보고 여부는 매우 상이하였다. 하지만 발열은 MIS-C의 가장 흔한 증상으로 대다수의 MIS-C와 관련된 연구들에서 ‘해열’을 치료 반응 평가의 지표로 이용하였다. 근거의 수준은 낮지만 IVIG 단독 투여 보다는 IVIG와 스테로이드 병용 투여에서 유의한 해열 효과를 보였으며 추가적인 면역조절제 투여(2차 약제 사용)의 비율도 유의하게 낮았다. 따라서 MIS-C에서 IVIG 단독 치료에 비해 IVIG와 스테로이드 병용 치료가 초치료로 선호될 수 있다. 근거의 수준은 매우 낮지만 MIS-C에서 초치료로 스테로이드를 단독 치료는 IVIG 단독 치료보다 일부 임상적 효과가 있을 수 있다.

4. 자원(비용 포함)

MIS-C에서 IVIG 또는 스테로이드 비용 효과에 대한 문헌은 없다. 사람 면역글로불린은 비교적 고가의 약제로 국내에서는 다양한 질환에서 요양급여를 인정하고 있다. 소아 다기관 염증 증후군과 유사한 임상 양상을 보이는 가와사키병에서는 2g/kg/일 x 1일을 인정하고 있으나 1차 투여 종료 후 36시간 이상 발열이 지속되는 불응성 가와사키병에서는 2차 투여를 요양급여로 인정하고 있다. 스테로이드는 다양한 형태의 제제들이 있으며 저렴한 비용으로 사용할 수 있다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

COVID-19과 관련된 현재까지 미국 NIH 임상진료지침과 미국소아과학회(AAP) 지침에서는 MIS-C에서 IVIG 단독 투여 또는 스테로이드 병용 투여를 고려할 수 있음을 기술하였으나 권고의 수준은 불명확하다. 호주 임상진료지침에서는 MIS-C 치료에서 IVIG와 스테로이드(methylprednisolone) 병합 요법 사용을 고려할 것을 권고하고 있다(conditional recommendation). 또한 IVIG 투여 후 초기 치료 반응(24시간)이 좋지 않은 MIS-C 환자에서 보조적 요법으로 스테로이드 투여를 고려할 것을 권고하고 있다(consensus recommendation).

최근 업데이트된 WHO 임상진료지침에서는 MIS-C에 대한 권고를 처음으로 제시하였다. WHO 지침에서는 MIS-C의 진단 기준을 충족하는 0-18세 입원 소아청소년에서 (IVIG + 지지요법 또는 지지요법 단독 보다) 스테로이드 치료를 지지요법과 함께 할 것을 제시하고 있다(조건부 권고, 근거수준: 매우 낮음). 또한 MIS-C 진단 기준 및 가와사키병 진단 기준을 모두 충족하는 경우에는 가와사키병에 대한 표준 치료 외 스테로이드를 사용하는 것을 제시하고 있다(조건부 권고, 근거수준: 매우 낮음).

참고문헌

1. Sugunan S, Bindusha S, Geetha S, Niyas HR, Kumar AS. Clinical Profile and Short-Term Outcome of Children with SARS-CoV-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome(MIS-C) Treated with Pulse Methylprednisolone. *Indian Pediatr.* 2021.
2. 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
3. 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 - Journal of the American Medical Association.* 2021;325(9):855-64
4. 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.
5. 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(17):e927-e99.
6. 이준기, 조은영, 이현주. 소아 다기관 염증 증후군. *Pediatric Infection & Vaccine.* 2021;28(2):66-81.)
7. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19. 23 November 2021.