

## ○ 문장형 임상질문

소아 다기관 염증증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 환자에서 기타 면역조절제제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- $\alpha$  억제제)는 임상적 효과가 있는가?

## ○ PICO 요소

**Population:** MIS-C 환자

**Intervention:** 기타 면역조절제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- $\alpha$  억제제)

**Comparators:** 표준치료

**Outcomes:**

(핵심적) 사망, 침습적 기계환기 필요, 혈액학적 보조 치료,

(중요한) 퇴원시 심장동맥류, 심혈관계 기능의 변화, 치료시작 2일후 임상적 회복, 치료시작 후 48시간 이상 발열 지속 등

**Study design:** RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

## ○ 권고문

3. 소아 다기관 염증증후군 환자에서 정맥용 면역글로블린과 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에는 기타 면역조절제제(인터루킨-1 억제제, 인터루킨-6 억제제, TNF- $\alpha$  억제제)는 사용할 수 있다. (권고등급: 전문가 합의 권고)

## ○ 기타 면역조절제제 관련 기본 정보

## ○ 인터루킨-1(Interleukin-1) 억제제에 대한 기본 정보

심한 코로나19 환자에서 인터루킨-1(interleukin-1, IL-1)등의 시토카인 분비가 증가하는 것으로 알려져 있다(1). IL-1 억제제(예, Anakinra)는 류마티스 관절염, cryopin-associated periodic syndrome(특히, 신생아기에 발생하는 다기관 염증 증후군)등에 허가를 받은 약이다. 또한, 키메릭 항원 수용체 T 세포(chimeric

antigen receptor T cell, CAR T-cell)에 의한 심한 시토카인 분비 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 대식세포활성화 증후군(macrophage activation syndrome, MAS)/이차성 혈구탐식성 림프조직구성식증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)의 치료에 시도된 바 있다(2). 코로나19 환자에서 과도한 시토카인 분비에 의한 심한 염증반응이 있는 중한 경과를 보이는 경우에 anakinra의 사용이 시토카인 폭풍을 가라앉히고 회복에 도움을 준 보고가 있었다.

#### ○ 인터루킨-6(Interleukin-6) 억제제에 대한 기본 정보

염증과다증후군(hyper-inflammatory syndrome) 혹은 사이토카인 폭풍 증후군(cytokine storm syndrome)은 감염질환, 염증성 면역 질환 또는 악성 질환 치료의 심각한 합병증이다. 이는 사이토카인의 합성에 대한 조절 장애로 발생되어 선천 및 적응 면역(Th1와 Th17 매개 면역)의 병리적 활성을 일으킨다. 특히, B세포 분화 인자로 알려진 인터루킨-6(interleukin-6; IL-6)는, 면역 방어 및 면역 매개 질환에 중요한 전염증성 매개체로, 면역 반응에서 다발성 기능(multiple pleiotropic function)을 매개하며 항염증 효과를 나타낼 수도 있다(1, 2). 현재 임상적 사용을 위해 사용 가능한 IL-6 억제제는 항-IL-6 수용체 단클론항체인 토실리주맙(tocilizumab), 살리루맙(sarilumab), 사트라리주맙(satralizumab)과 항-IL-6 단클론항체인 실투시맙(siltuximab)의 4가지 약리학적 억제제(차단제)가 있는데, 지금까지 MIS-C 환자들에서 사용된 IL-6 억제제의 증례보고에서는 모두 토실리주맙이 사용되었다.

#### ○ TNF- $\alpha$ 억제제에 대한 기본 정보

TNF- $\alpha$  억제제는 염증 반응에서 중요한 역할을 하는 종양괴사인자(Tumor necrosis factor)에 대한 생리적인 반응을 억제하는 약물로 현재 5가지 종류의 TNF- $\alpha$  억제제가 사용 중이다.(에타너셉트[etanercept], 인플릭시맙[infliximab], 아달리무맙[adalimumab], 세르톨리주맙[certolizumab], 골리무맙[golimumab]). 이 중 MIS-C 환자에서 사용된 TNF- $\alpha$  억제제는 인플릭시맙이다. 인플릭시맙은 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염의 치료에 효과적으로 사용되고 있으며, 특히 면역글로블린 투여 종료 후 36시간 이상 발열이 지속되는 불응성 가와사키병에서 5mg/kg 1회 투여에 한하여 요양 급여가 인정되어 사용 중이다.

#### ○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 1일 최초 검색완료(총 251건) 이후 2번의 검색업데이트(9월10일, 10월 10일)을 시행하여 총 258건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 210건을 제목과 초록을 이용하여 선별(Screening) 후 총 14편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 6편의 연구가 선택되었다. 2편은 비교군이 있는 관찰연구, 4편은 단일군 연구였다. 문헌 선정과정에서 질병특성 상 연구마다 대상자 자체가 매우 적었기 때문에, 중재에 있어서는 목표 중재가 기존 치료에 Mix된 경우가 있었고, 결과를 구분해서 보고하지 않은 경우가 있었으나, 문헌선정 회의 후 목적 중재를 포함하는 문헌은 일단 포함하고 결론 도출 시 이질성을 고려한 결정을 하기로 하였다.



그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)1: 비교군이 있는 연구

비교군을 설정한 연구는 1편(1)으로 심한 MIS-C 환자 33명을 대상으로 하였고, 중재군은 스테로이드와 IVIG 및 생물학적 제제 투여 환자 (n=23, 아나킨라 투여, 이중 2명은 토실리주맙으로 전환), 대조군은 생물학적 제제는 투여하지 않은 환자로 설정하였다. 생물학적 제제를 투여 받은 환자의 좌심실 수축기능(left ventricular ejection fraction, LVEF)는 투여하지 않은 사람들보다 낮았다(P=0.008). 그 외 결과지표는 사망은 2명 보고되었으나 비교결과가 아니고, 5명에서 기도 삽관을 시행하였다고 하였으나 어느 군인지 보고가 없다. 혈액학적 보조 치료에 대해서도 24명이 승압제를 사용하였다고 되어 있으나 어떤 군인지는 설명이 없다. 심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자(54.5%)에서 발견되었고, 18명의 환자 중 3명은 관상동맥 확장이 있었다고 되어 있으나 어떤 군인지에 대한 언급은 없고, 심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자(54.5%)에서 발견되었다고 되어 있으나 어떤 군인지에 대한 언급은 없다. 따라서 심장기능을 제외한 주요 결과는 비교군이 없는 연구로 분류하여 분석하였다.

다른 1편은 Cole 등(2021)의 후향적 코호트 연구로 IVIG 와 Infliximab(52명) 병행투여와 IVIG 단독(20명)을 비교한 연구로 주요결과지표로는 심장기능의 변화와 해열 소요시간에 대해 보고했고, 기타 재원기간에

대한 보고가 있다.

표 1. GRADE 결과요약표-비교군이 있는 연구: IVIG vs. IVIG+생물학적 제제

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard of care OR IVIG	Risk with Other immunomodulatory agents				
사망	Not reported					
기계환기 필요	Not reported					
혈역학적 지지	Not reported					
퇴원시 심장동맥류	Not reported					
심장기능의 변화	Çelikel 등(2021) 생물학적 제제를 투여받은 환자의 좌심실 LVEF는 투여하지 않은 사람들보다 낮았다(P=0.008) Cole (2021) 좌심실기능 악화 또는 발생건수는 infliximab 병용시 4/52명 vs. IVIG 단독에서 5/20명 발생함.			102 (2 observational study)	⊕○○○ Very low <sup>a,b</sup> (important)	
발열 지속	Cole 등 (2021)에서 해열소요시간은 중앙값 (IQR), IVIG 단독은 3 (2, 4), infliximab과 병행군은 2(1,3)이었음(P=0.12)			72 (1 observational study)	⊕○○○ Very low <sup>b</sup> (important)	

\*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

#### 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. 대상자: 비교군 설정이 명확하지 않음

b. Small sample size

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)2: 단일군 연구

선택된 단일군 연구 4편 모두 MIS-C가 대상이나 생물학적 제제를 투여한 사람들이 일부 혼합되어 있고 결과지표가 약제별로 명확하게 보고되지 않았다(3-6). 대상자가 너무 적어서, 일단 결과는 포괄적으로 보고 포함시켰으나, 연구결과의 직접성이 떨어진다. 또한 대상자와 증재에 이질성이 커서 메타분석은 시행하지 않았다. Lee 등(2021)의 연구는 MIS-C 진단기준을 만족하는 환자 28명 중 IVIG와 steroid 치료에 refractory 한 MIS-C 환자 (5명)에 Anakinra 단독 치료 1명, IVIG + methylprednisolone + anakinra 치료 (4명) 결과가 포함되었다. Papadopoulou 등(2021)의 연구는 MIS-C 진단 환자 19명 중 biologics를 사용한 환아 5명으로 Anakinra 사용 4명, Infliximab 사용 1명이었다. Gruber 등(2020) 연구는 MIS-C 9명 중 biologics를 사용한 환아는 7명이었다. Abdel-Haq 등(2021)의 연구에서는 MIS-C 진단을 받은 33명의 소아환자 중 infliximab 치료를 받은 12명이 포함되어 있다. 비교연구 1편(1)은 대부분의 결과지표에서 균을 언급하지 않아서, 단일군 결과에 포함시켰다.

사망에 대해서는 1편 보고하였고, 기계환기치료는 4편에서 보고했다. 혈액학적 치료에 대해서 3편에서 보고하였으나, 대상자 차이가 있어 메타분석은 시행하지 않았다, 퇴원 시 심장 동맥류 4편에서 보고되었으며 퇴원 시 정상화되었다. 심장기능의 변화 4편에서 보고되었고 좌심실 기능저하, 심박출량 감소 등의 보고가 있었으나 호전되었다. 임상적 호전 보고는 1편으로 평균 6일만에 정상화되었다, 발열 지속과 관련하여 2편에서 보고하였다. 발열 해소까지의 기간은 문헌의 이질성 차이로 중앙값 4일, 중앙값 10일로 각각 보고되었다(표 2)

표 2. GRADE 결과요약표- 단일군 연구

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard of care (single arm)	Risk with Other immunomodulatory agents				
사망 -	Çelikel (2021) 에서 2/33명 사망, 그중 1명만 IVIG, pulse steroid, anakinra, and plasmapheresis treatments에도 심한 sepsis 로 사망하였다는 언급이 있음			33 (1 observational study)	⊕○○○ Very low <sup>a,b</sup> (Critical)	
기계환기치료 필요	3편의 문헌에서 보고함. Lee 등(2020)에서는 전체 1/12명 발생. Papadopoulou 등(2021)의 연구에서는 전체 10/19명 발생. Abdel-Haq 등(2021)에서는 3/12명 발생. Çelikel (2021):5/33명이 intubation을 하였고 되어 있으나 어떤 균인지는 설명이 없음.			75 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a</sup> (Critical)	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard of care (single arm)	Risk with Other immunomodulatory agents				
혈역학적 치료 필요	2편의 문헌에서 보고함. Lee 등(2020)에서는 전체 환자 중 21/28 (25%)는 inotrope 사용, ECOM적용없음. Abdel-Haq 등(2021)연구에서는 17/19명 적용함. Çelikel 등(2021) 24명이 vasoactive drug을 사용하였다고 되어 있으나 어떤 균이지는 설명이 없음.			80 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a</sup> (Critical)	
퇴원시 심장 동맥류	2편(Gruber 2020; Abdel-Haq 2021)에서 초기 coronary artery dilation or aneurysm 있었으나 해소됨. Lee 등(2020)에서 6명의 새로운 coronary artery lesion 발생했으나 퇴원시 정상화됨. Çelikel 등(2021)심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자 (54.5%)에서 발견되었고, 18명의 환자 중 3명은 관상동맥 확장이 있었다고 되어 있으나 어떤 균인지에 대한 언급은 없음.			82 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a</sup> (important)	
심장기능의 변화	Lee 등(2020) 11/28명 EF<55%, Papadopoulou (2021)1/19명이 LV function 저하 및 심근염으로 ECMO 치료, Abdel-Haq (2021) 8/12명 EF<55% 였으나 치료됨. Çelikel 등(2021)심근 기능 장애 및/또는 관상 동맥 이상이 18명의 환자(54.5%)에서 발견되었다고 되어 있으나 어떤 균인지에 대한 언급은 없음.			82 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a</sup> (important)	
임상적 호전 (치료 2주후)	1편(Gruber 2020)으로 평균 입원기간 6일만에 정상화됨			9 (1 observational study)	⊕○○○ Very low <sup>a</sup> (important)	
발열 지속	2편에서 보고. 1편(Lee 2020)은 입원 후 중앙값 4일 후 발열 소실, 1편(Papadopoulou 2021)은 열소실 및 CRP정상화에 중앙값 10(IQR 7.8-11일)			47 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low <sup>a</sup> (important)	

\*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

#### 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

### ○ 권고 고려사항

#### 1. 근거수준(GRADE 적용)

대상자 특성이 문헌마다 차이가 상당하여 비일관성 부분에서 한등급 낮추었다. 그리고 대상자 수가 매우

적어 비정밀성에서 한등급 낮추었다. 비교군이 있는 연구는 1편뿐이었고 역시 대상자수가 매우 적어서 비정밀성에서 한등급 낮추었다. 그리고 단일군 연구에서는 대상자 내에 생물학적 제제를 사용한 환자들이 포함되어 있고, 약물도 다양하여 연구결과의 직접성에서 1등급 낮추었다. 따라서 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 평가되었다. 다만, 근거수준이 너무 낮고, 이질성이 커서 권고등급은 전문가 권고로 결정하기로 하였다.

## 2. 이득과 위해

대상 연구들에서 기타 면역조절제제를 MIS-C 환자의 초기 치료로 단독으로 사용한 보고는 1명을 제외하고는 없었고, 대부분 정맥글로불린 치료 또는 정맥글로불린+스테로이드 치료와 병합하여 사용하였다. 아직까지 RCT 연구 결과는 없으며, 비교군을 설정한 연구는 총 2편이 있고, 나머지는 증례 보고들이었다. 비교군을 설정한 2편 중 1편은 생물학적 제제로서 아나킨라를 사용하였고, 다른 1편은 인플루시맵을 사용하였다. 토실리주맵에 대한 비교 연구는 없으며, 소수의 환자들에 대한 증례 보고들만 있다. 따라서, 지금까지의 근거로 MIS-C 환자에서 1차 치료제로서 기타 면역조절제의 이득은 명확하지 않다. 다만, 1차 치료(면역글로불린 또는 면역글로불린+스테로이드)에도 지속적인 염증이나 심근 기능장애가 있는 MIS-C 환자의 2차 요법으로 사용되는 경우나 면역글로불린과 병합요법으로 사용 시 예후의 개선을 낮은 근거 수준으로 기대해 볼 수 있다.

MIS-C 치료에서 기타 면역조절제의 부작용은 1편의 연구에서만 언급되었고, 12명의 인플루시맵을 사용한 증례에서 약물로 인한 부작용이나 감염 합병증은 없었다.

## 3. 가치와 선호도

아나킨라도 이미 크리오피린 관련 주기적 증후군(cryopyrin-associated periodic syndrome), 전신형 소아 특발성 관절염 및 대식세포활성증후군에서 사용되고 있고, 면역글로불린 가와사키병 환자에게 효과가 있었다는 연구 결과 및 MIS-C에서 사용한 제한된 경험이 고려되어 사용될 가능성이 높으나, 국내에서는 아직 한국희귀질환의약품센터를 통해 공급되기에 시기 적절한 사용이 어려울 수 있다. 토실리주맵도 전신형 및 다수관절형 소아 특발성 관절염에서 비교적 안전하게 사용되고 있으나, MIS-C에서의 사용은 일부 증례 보고들만 있어 아직 이익 및 위험 평가가 불확실하다. 인플루시맵은 이미 유사한 임상양상을 가지는 가와사키병에서 면역글로불린 1차 치료에 실패한 경우 2차 치료제 사용되고 있고, 이 밖에 소아의 염증성 장질환에도 사용 경험이 많아 임상 적용에 선호도가 높을 가능성이 있다. 이와 같은 기타 면역조절제제들은 MIS-C의 증증도에 따라 사례별로 소아 감염 및 소아 류마티스 전문가와 상의 하에 투여해야 한다.

#### 4. 자원(비용 포함)

MIS-C 환자에서 기타 면역조절제의 비용 효과에 대한 문헌은 없다. 국내에서는 토실리주맙, 인플리시맙이 유통되고 있으며, 아나킨라는 한국희귀질환의약품센터를 통해 사용이 가능하나, 보험 급여는 인정되지 않고 있다. 다만, 인플리시맙은 면역글로불린 불응성 가와사끼병에서 보험 급여가 인정되고 있어, MIS-C 환자 중 면역글로불린 불응성 가와사끼병의 진단기준을 동시에 만족하는 경우에는 급여 사용이 가능하다.

#### 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

호주 가이드라인에서는 전문가 합의 권고로 정맥글로불린 및 스테로이드 치료에 반응하지 않는 MIS-C 환자에서 3차 치료제로 기타 면역조절제(아나킨라[인터루킨-1 억제제], 토실리주맙[인터루킨-6 억제제], 인플릭시맙[TNF- $\alpha$  억제제])의 사용을 고려해야 한다고 명시하고 있다. 기타 면역조절제를 사용하기 전에 모든 MIS-C 환자는 다학제 팀과 논의하고 주의 깊게 중재해야 하며, 이러한 약제를 사용함으로써 나타날 수 있는 감염에 대한 검사를 하는 것을 고려해야 한다고 언급했다.

#### 참고문헌

1. Çelikel E, Tekin ZE, Aydin F, Emeksiz S, Uyar E, Özcan S, et al. Role of Biological Agents in the Treatment of SARS-CoV-2-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Clin Rheumatol*. 2021.
2. Cole LD, Osborne CM, Silveira LJ, Rao S, Lockwood JM, Kunkel MJ, et al. IVIG Compared to IVIG Plus Infliximab in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021.
3. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942-50.
4. Papadopoulou C, Al Obaidi M, Moraitis E, Compeyrot-Lacassagne S, Eleftheriou D, Brogan P. Management of severe hyperinflammation in the COVID-19 era: the role of the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):911-7.
5. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-95.e14.
6. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1581-91.