중증열성혈소판감소증후군 환자에서의 치료적 혈장교환술: 단일 기관 경험

유은형 · 이아진 · 김상경 · 전창호

대구가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실

Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Single Institution Experience

Eun-Hyung Yoo, M.D., A-Jin Lee, M.D., Sang-Gyung Kim, M.D., Chang-Ho Jeon, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is a novel infection caused by the tick-borne SFTS virus. More than 200 patients are reported every year in Korea, but there is no established treatment. In patients with SFTS, therapeutic plasma exchange (TPE) can be applied.

Methods: Clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with SFTS who underwent TPE were analyzed. The factors that can differentiate the prognosis between the patients who recovered after TPE and those who died were analyzed.

Results: Ten patients were diagnosed with SFTS and treated with TPE. The mean age was 70.8 (49-85) years, with three men and seven females. The laboratory findings showed a decrease in white blood cell (WBC) count, platelet count, and serum albumin and an increase in AST, ALT, LDH, and CK levels. Patients performed an average of three (2~4) TPE procedures at intervals of 1~2 days, three of whom died. Compared to the results at admission, the WBC counts increased after TPE, and the platelet counts remained unchanged. The AST, LDH, and CK levels decreased by 2~6 fold in the recovered patients and increased in those who died. Among them, the change in LDH was statistically significant between the two groups ($P=0.0227$).

Conclusion: TPE has been used as an adjuvant treatment in SFTS patients who do not have a definitive treatment to date. Additional studies, including small-scale studies such as this study, will be needed to establish the timing, interval, and predictive factors of the effect of TPE. (*Korean J Blood Transfus* 2021;32:83-90)

Key words: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Therapeutic plasma exchange, Lactate dehydrogenase

Received on May 13, 2021. Revised on June 7, 2021. Accepted on June 7, 2021

Correspondence to: A-Jin Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Daegu Catholic University School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: 82-53-650-4102, Fax: 82-53-653-8672, E-mail: ajinlee@cu.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8298-1652>

© 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.
Copyright © 2021 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

중증열성혈소판감소증후군(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)은 제3급 법정 감염병에 속하며, SFTS 바이러스에 의해 발생하는 인수공통감염병이다. SFTS 바이러스는 작은 소피참진드기(*Haemaphysalis longicornis*)에 의해 주로 매개되며[1], 중국과 일본 및 우리나라가 주요 유행 지역이다. 임상 증상은 발열, 근육통, 구역, 구토 등의 소화기 증상, 호흡곤란, 위장관 출혈 등 전신에 걸쳐 다양한 양상을 보이며, 다발성 장기 부전으로 사망할 수 있다. 이 질환의 검사실적 소견으로 백혈구 감소와 혈소판 감소가 대표적이며, 저알부민혈증, 간효소의 상승, lactate dehydrogenase (LDH) 상승, creatinine kinase (CK) 상승, 저나트륨혈증 등이 동반된다[2]. 2009년 중국에서 원인 불명의 집단 감염이 발생하였고, 2011년 RNA 바이러스인 *Phlebovirus*를 SFTS 바이러스로 규명하였다. 국내에서는 2013년 5월 첫 환자가 보고된 이래, 2020년까지 1,332명의 환자가 발생하였고, 매해 사망률은 17.7~47.2%였다[3].

아직까지 SFTS에 대해 확립된 치료 방법이나 예방을 위한 백신은 없으며, 대증 치료와 함께 항바이러스제, 스테로이드, 면역글로불린, 혈장교환술 및 이들의 병합요법이 이용되고 있다. 이 중 치료적 혈장교환술은 2013년부터 국내에서 시도되었고, 치료 성적이 좋은 것으로 보고되었다[4-6]. Oh 등[4]은 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이하이거나, 혈압이 저하되거나 의식 저하가 발생하는 등의 중증 소견을 보이는 환자에서 증상 발생 7일 이내에 치료적 혈장교환술을 시행하면 사망률을 의미 있게 줄일 수 있다고 보고하였다. 따라서, 현재까지 확립된 치료 방법이 없는 SFTS 환자에서 치료적 혈장교환술은 효과적인 치료 수단으로 조기에 적용해 볼 수 있다.

저자들은 일개 대학병원에서 SFTS로 진단받은 환자들에서 시행한 치료적 혈장교환술 경험에 대해 분석하였다.

대상 및 방법

2017년 5월부터 2020년 11월까지 대구가톨릭 대학병원에서 SFTS로 진단받은 총 15명의 환자 중 치료적 혈장교환술을 시행한 10명의 환자를 대상으로 하였다. 이 환자들은 보건환경연구원에서 시행한 SFTS 바이러스 실시간 역전사 중합효소연쇄반응 검사에서 양성으로 확인되어 SFTS로 진단받았다. SFTS 질환의 악화, 임상경과가 급속히 진행되는 경우 임상주의 판단하에 치료적 혈장교환술을 시행하였고, 혈소판 수치 증가, LDH 감소 등 검사 결과, 임상경과가 호전을 보이거나 완료 결정 전 사망하는 경우 혈장교환술을 완료하였다. 대상 환자들의 임상적, 검사실적 소견과 혈장교환술 관련 기록을 후향적으로 조사하였다. 치료적 혈장교환술은 Amicus separator (Fenwal, Lake Zurich, IL, USA)를 사용하여 시행하였고, 항응고제는 acid citrate dextrose (ACD)를, 치환 용액으로는 신선동결혈장을 사용하였다. 시술 시 교환 혈장 용량은 시술 당일 측정된 환자의 키, 몸무게 및 헤마토크리트 수치를 바탕으로 환자의 총혈장량을 계산하여 1배의 혈장량을 적용하였고, 시술 시행 중 inlet 속도는 환자에 따라 50~100 mL/분으로 하였다. 혈장교환술 동안 환자에게 주입된 용액의 총량(input volume)에는 치환 용액, ACD 항응고제, 시술 시작 전후로 환자 체내에 들어간 생리식염수 등이 포함되었다. 각 검사 항목별로 내원 당시, 각 혈장교환술 시행 시, 최종 시행 1일 후의 변화를 분석하였다. 또한 검사 항목별 연속적 결과 중 입원 시 측정된 결과값과 혈장교환술 완료 1일 후에 측정된 결과값의 비(ratio)를 그룹

간에 비교하였다.

자료는 평균값과 표준편차 또는 백분율로 표시하였다. 완치되어 퇴원한 환자와 사망 환자 그룹 간 비교에서 연속형 변수에 대해서는 Mann Whitney U test를, 범주형 변수에 대해서는 Fisher's exact test를 시행하였다. 통계분석은 R 통계 프로그램 (<http://www.web-r.org>)을 사용하였고, P 값이 0.05 이하인 것을 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

혈장교환술을 시행한 10명의 환자의 평균 연령은 70.8 (49~85)세였고, 남자 3명과 여자 7명이었다. 환자들의 임상적 및 혈장교환술 시행 전 검사한 결과는 Table 1에서 확인할 수 있다. 환자들은 5월에서 11월에 걸쳐 발생하였고, 내원 당시 발열 ($N=8$)과 전신 무력감($N=4$), 오심, 구토, 설사와 같은 소화기계 증상($N=5$)을 보였다. 처음 증상이 나타난 후 내원까지의 시간은 평균 4.8 ± 2.1 일(2~9일), 증상 발생 후 혈장교환술 시행까지 시간은

Table 1. Clinical and initial laboratory characteristics of the patients before therapeutic plasma exchange

Characteristics	Patients			<i>P</i> value
	Total (N=10)	Discharged (N=7)	Deceased (N=3)	
Age, years	70.8 $\pm$ 10.1	68.9 $\pm$ 11.5	75.3 $\pm$ 3.8	0.3605
Male:female	3:7	2:5	1:2	0.1833
Laboratory findings				
Hb, g/dL	12.3 $\pm$ 1.9	12.8 $\pm$ 1.6	11.0 $\pm$ 2.2	0.3036
Hct, %	37.1 $\pm$ 6.2	39.1 $\pm$ 5.3	32.2 $\pm$ 6.1	0.1715
WBC count, $\times 10^9/L$	3.5 $\pm$ 3.6	4.0 $\pm$ 4.3	2.5 $\pm$ 1.2	0.8197
ANC, $\times 10^9/L$	1.32 $\pm$ 0.85	1.2 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 0.7	0.3619
Platelet count, $\times 10^9/L$	55.7 $\pm$ 16.5	55.4 $\pm$ 20.0	56.3 $\pm$ 4.2	0.9090
PT INR	1.0 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.1	0.1556
Albumin, g/dL	2.9 $\pm$ 0.6	3.0 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.9	0.7285
eGFR, mL/min	86.4 $\pm$ 25.0	91.7 $\pm$ 23.8	74.0 $\pm$ 27.9	0.2086
AST, IU/L	448.3 $\pm$ 290.4	505.3 $\pm$ 332.7	315.3 $\pm$ 97.0	0.3619
ALT, IU/L	168.1 $\pm$ 135.2	195.9 $\pm$ 151.9	103.3 $\pm$ 63.4	0.2545
LDH, IU/L	1044 $\pm$ 418.8	1058.7 $\pm$ 459.6	1009.7 $\pm$ 391.6	1.0000
CK, IU/L	986.2 $\pm$ 877.8	928.6 $\pm$ 921.0	1120.7 $\pm$ 940.3	0.4941
Na, mEq/L	139.1 $\pm$ 5.2	139.0 $\pm$ 5.7	139.3 $\pm$ 5.1	0.9087
K, mEq/L	3.8 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.5	4.2 $\pm$ 0.2	0.1095
Cl, mEq/L	105.2 $\pm$ 4.5	104.6 $\pm$ 5.2	106.7 $\pm$ 2.3	0.6434
Ca, mg/dL	7.6 $\pm$ 0.4	7.5 $\pm$ 0.5	7.7 $\pm$ 0.3	0.6434

Data are presented as the mean $\pm$ SD or N. Statistically significant with $P < 0.05$ using Mann-Whitney U test or Fisher's exact test.

Abbreviations: Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; LDH, lactate dehydrogenase; CK, Creatine kinase; Na, sodium; K, potassium; Cl, Chloride; Ca, calcium.

평균 7.4 ± 2.2 일(5~11일)이 소요되었다. 재원 기간은 16.3 ± 16.3 일(3~61일)이었다. 환자에 따라 혈장교환술 외에도 항바이러스제, 스테로이드, 지속적신대체요법(continuous renal replacement therapy), 체외막산소요법(extracorporeal membrane oxygenation) 등의 치료를 받았다.

혈장교환술 시행 당시 검사 소견으로는 백혈구 감소($<3.5 \times 10^9/L$, N=7), 호중구 감소($<1.5 \times 10^9/L$, N=7), 혈소판감소증($<100 \times 10^9/L$, N=10) 및 알부민 감소(<3.5 g/dL, N=9), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), LDH 및 CK의 증가를 보였다. 저나트륨혈증(<130 mEq/L)과 저칼륨혈증(<3.5 mEq/L)은 각각 1명과 3명의 환자에서 관찰되었다. 환자 중 7명은 회복 후 퇴원하였고, 3명은 사망하였다. 생존하여 퇴원한 환자와 사망한 환자 그룹을 비교하였을 때, 연령, 성비 및 검사실 검사상 유의한 차이를 보이는 항목

은 없었다(Table 1).

혈장교환술과 관련된 자료는 Table 2와 같다. 증상이 시작되고 혈장교환술을 시행하기까지 평균 7.4일(5~11일), 입원 후 혈장교환술을 시행하기까지 평균 2.6일(1~6일)이 소요되었다. 총 10명의 환자에서 총 31회, 환자 당 평균 3회(2~4회)의 시술이 1~2일 간격으로 시행되었다. 1회 시술 시 사용된 신선동결혈장의 양은 평균 14단위, 2448 ± 381.4 mL였다. 혈장교환술 시행 후 1명의 환자에서 피부발진과 가려움증의 부작용이 관찰되어 항히스타민제 투여 후 회복되었다.

혈장교환술을 시행한 환자에서 예후를 예측할 수 있는 인자를 확인하기 위해 검사항목별로 입원 당시 결과와 시술 완료 후 결과값의 비를 구하여 비교하였다(Table 3). 초기 결과와 혈장교환술 시행 후의 결과의 변화 비율을 비교하였을 때, 백혈구 수와 호중구 수는 두 군 모두 증가하였고,

Table 2. Record of therapeutic plasma exchange

Case	Age	Sex	Blood type	Symptom onset to apheresis (days)	Admission to apheresis (days)	No. of TPE	Mean ACD-A volume (mL)	Mean input volume (mL)	Mean removed plasma volume (mL)	Adverse reactions	Outcome
1	49	F	AB+	8	4	3	262.7	2,270	2,187	No	Recovered
2	69	F	A+	5	3	3	290	2,346	2,122	No	Recovered
3	85	F	A+	8	3	3	219.3	1,983	1,932	Skin rash, urticaria	Recovered
4	66	M	A+	6	4	3	289	2,638	2,568	No	Recovered
5	71	M	O+	5	2	3	284	3,155	3,090	No	Deceased
6	80	F	B+	7	6	3	166	1,822	1,770	No	Recovered
7	67	F	A+	7	7	4	231.5	2,212	2,147	No	Recovered
8	77	F	A+	6	5	2	281.5	2,391	2,359	No	Deceased
9	78	M	AB+	11	5	4	236.3	2,346	2,328	No	Deceased
10	66	F	A-	11	9	3	174.5	2,025	1,984	No	Recovered

Abbreviations: TPE, therapeutic plasma exchange; ACD-A, acid citrate dextrose-A; FFP, fresh frozen plasma; M, male; F, female.

Table 3. Ratios of laboratory test results at admission to results obtained after finishing the last session of therapeutic plasma exchange

Laboratory parameters	Ratios		P value
	Recovered (N=7)	Deceased (N=3)	
WBC	0.54±0.39	0.65±0.80	0.6485
ANC	0.72±0.66	0.66±0.74	0.4941
Platelet	1.02±0.65	0.96±0.68	1.0000
AST	2.95±2.07	0.77±0.95	0.1106
ALT	2.74±2.09	1.20±1.19	0.1715
LDH	2.08±0.89	0.66±0.11	0.0227
CK	6.00±10.38	0.57±0.48	0.2545

Data are presented as the mean±SD or N. Statistically significant with $P < 0.05$ using Mann Whitney U test. Abbreviations: WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; LDH, lactate dehydrogenase; CK, Creatine kinase.

혈소판 수는 변동이 크게 없었다. 반면, AST, LDH, CK의 경우 퇴원 환자 그룹에서는 평균 3~6배 감소하였으나 사망 환자 그룹에서는 오히려 증가한 소견이었고, LDH ratio 차이는 통계적으로 유의하였다($P=0.0227$).

고 찰

본 연구에서는 일개 대학병원에서 2017년부터 2020년 사이에 SFTS로 진단받고 혈장교환술을 시행한 환자의 임상적, 검사실적 소견과 예후를 예측할 수 있는 인자에 대해 분석하였다. 총 15명의 환자가 SFTS로 진단받았으며, 이 중 10명의 환자에서 임상 경과가 급속히 진행하여 악화되어 임상의의 판단 하에 혈장교환술을 시행하였다. 이들은 검사실 소견상 백혈구수, 혈소판수, 혈청 알부민의 감소와 AST, ALT, LDH, CK의 증가를 보였다. 환자들은 평균 3회의 혈장교환술을 시행하였으며, 이 중 3명이 사망하였다. 사망자들은 내원 당시에 비해 혈장교환술 완료 후의 LDH가

증가하였다.

혈장교환술은 체내에 병적인 물질이나 항체 등을 제거하기 위해 다양한 질환에 적용되고 있고, 패혈증, 신중 플루나 코로나바이러스감염증-19 등의 심각한 감염 질환에서도 혈장교환술을 시행하여 효과가 보고되고 있다[7-10]. SFTS는 인터루킨-1 β (IL-1 β), 인터루킨-8 (IL-8), 인터루킨-6 (IL-6), macrophage inflammatory protein 1 β , IFN- γ 와 같은 사이토카인(cytokine)들이 매개하는 염증 반응이 질병의 진행과 중증에 관련된 것으로 알려져 있다[11]. 이러한 사이토카인의 제거를 위해 2013년부터 SFTS 치료에 혈장교환술을 시행해 오고 있다[6,12,13]. 국내에서는 Yoo 등[5]이 SFTS 환자에서 혈장교환술을 시행하여 임상적인 증상과 백혈구 수, 혈소판 수, 혈청 크레아티닌 등의 혈액학적 검사 소견의 호전 및 혈중 바이러스 양도 감소하는 결과를 보고하였다. Oh 등[4]은 53명의 SFTS 환자 중에서 혈장교환술을 시행한 24명의 환자와 시행하지 않은 29명의 환자를 비교하였을 때 두 그룹 간의 병원 내 사망률은 다르지 않으나, 증상

발생 7일 이내로 조기에 혈장교환술을 시행한 그룹은 혈장교환술을 시행하지 않은 그룹에 비해 30일 생존율이 유의하게 높음을 보고하였다. 본 원에서는 SFTS 환자 중 임상경과가 급속히 진행되는 경우 임상상의 판단에 따라 혈장교환술을 시행하고 있으며, 이 연구에 포함된 10명의 환자는 증상 발생 후 혈장교환술까지 5~11일, 입원 후 혈장교환술까지 1~6일이 걸렸다. 6명은 증상 발생 기준 7일 이내 조기에 혈장교환술을 시행하였으나, 이 중 2명이 사망하였다. 전체 환자의 사망률은 30%로, 우리나라 2017년에서 2019년 사이 SFTS 환자의 사망률 18.7% 보다 높았고, 2013년에서 2015년 사이 국내에서 혈장교환술을 시행한 환자의 사망률 29.2%과는 비슷하였다[4]. 이는 본 연구에 포함된 환자 수가 적고 고령의 중증 환자가 많았기 때문으로 생각된다.

혈장교환술 가이드라인은 혈장교환술 횟수, 간격, 대체용액, 모니터링 지표 등을 제시하여 시술 시행시 참조할 수 있다[14]. 하지만, SFTS 환자에서 혈장교환술을 시행할 때 어떤 기준을 가지고 어떤 환자에서 혈장교환술을 언제 시작하고, 언제까지 시행하는 것이 환자에게 도움이 될지에 대한 지침은 아직 정립되어 있지 않다. 또한 혈장교환술이 효과가 있을 것임을 예측할 수 있는 객관적인 지표도 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 환자들의 임상적 소견이나 검사실 검사 결과를 비교하여 완치되어 퇴원한 환자와 사망한 환자 사이에 차이를 보이는 항목을 찾고자 하였다. 초기 입원 시 임상적 특징이나 검사실 검사 결과에서 두 그룹간 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다. 사망 환자에서 헤모글로빈, 헤마토크리트, eGFR, AST, ALT는 낮고, CK는 높아 보이지만 통계적 유의성은 없었다. 입원 시와 혈장교환술 완료 후 검사 항목의 변화 비율을 분석하였을 때, 백혈구 수는 증가하였고 혈소판 수는 큰 변화가

없었다. AST, LDH, CK는 퇴원 환자에서는 평균 2~6배 감소하였고, 사망 환자에서는 오히려 증가한 경향을 보였다. 이 중 LDH ratio가 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 기존에 보고되었던 사망과 연관된 위험인자는 고령, 중추신경계 이상, 출혈 소견, 파종혈관내응고, 다장기 부전의 임상소견이 동반된 경우, 높은 혈중 바이러스 농도, AST, LDH, CK, CK-MB, aPTT 등이 있다[15].

LDH는 비특이적 염증성 바이오마커로 악성종양, 백혈병, 신질환, 간질환, 감염 질환 등 다양한 질환에서 상승할 수 있다. 증가된 LDH는 조직 손상의 지표이므로 여러 질환과의 연관성에 대한 다양한 연구가 진행되었다. 혈전성혈소판감소성 자반증-용혈성요독증후군에서 치료 전후의 LDH ratio로 재발을 예측하는데 사용하거나, 마이코플라즈마 폐렴 및 각종 암의 예후 인자로도 보고되었다[16-20]. 본 연구에서도 SFTS 환자들은 초기에 높은 LDH 수치를 보였고, 혈장교환술 시행 후에도 LDH가 오히려 증가하는 것은 사망과 관련이 있었다. 따라서, LDH 수치의 변화를 혈장교환술 시행 후 환자의 예후를 예측하는 보조적인 지표로 사용해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

현재까지 SFTS에 대한 효과적인 임상 치료와 백신이 없다. 혈장교환술이 SFTS 환자에서 효과가 있는 치료법인지, 어떤 기준이나 방법으로 시행하는 것이 좋을지 정립하기 위해서는 본 연구와 같은 소규모 데이터의 축적과 많은 수의 환자를 대상으로 하는 무작위 대조군 연구 등의 추가 연구가 필요하다.

요 약

배경: 중증열성혈소판감소증후군(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)은 진드기

로 매개되는 SFTS 바이러스에 의한 신종 감염병이다. 국내에서도 매년 200명 이상의 환자가 발생하고 있으나, 현재까지 확립된 치료 방법이 없다. SFTS 환자에서 치료적 혈장교환술은 치료 수단으로 적용해 볼 수 있다.

방법: 혈장교환술을 시행한 SFTS 환자의 임상적, 검사실적 특징과 혈장교환술 관련 기록을 분석하였다. 또한 혈장교환술을 시행한 후 완치된 환자와 사망한 환자 그룹 사이에 예후를 예측할 수 있는 인자에 대해 분석하였다.

결과: 총 10명의 환자가 SFTS로 진단받고 혈장교환술을 시행하였다. 이들의 평균 연령은 평균 연령은 75 (50~87)세였고, 남자 3명과 여자 7명이었다. 검사실 소견상 백혈구수, 혈소판수, 혈청 알부민의 감소와 AST, ALT, LDH, CK의 증가를 보였다. 환자들은 평균 3회(2~4회)의 혈장교환술을 1~2일 간격으로 시행하였으며, 이 중 3명이 사망하였다. 입원 시에 비해 혈장교환술 완료 후 백혈구 수는 증가하였고 혈소판 수는 큰 변화가 없었다. AST, LDH, CK는 완치된 환자에서는 평균 2~6배 감소하였고, 사망 환자에서는 오히려 증가한 경향을 보였다. 이 중 LDH의 변화가 두 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

결론: 현재까지 뚜렷한 치료법이 없는 SFTS 환자에서 혈장교환술은 보조적인 치료 수단으로 사용되고 있다. 혈장교환술의 시행 시기, 간격, 효과의 예측인자 등을 정립하기 위해서는 본 연구와 같은 소규모 연구를 비롯한 추가적인 연구가 필요하다.

References

1. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011;364:1523-32
2. Choi SJ, Park SW, Bae IG, Kim SH, Ryu SY, Kim HA, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013-2015. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0005264
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. Surveillance infectious disease. Infectious Disease Portal. <http://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/ist/simple/simplePdStatsMain.do> [Online] (last visited on 10 May 2021)
4. Oh WS, Yoo JR, Kwon KT, Kim HI, Lee SJ, Jun JB, et al. Effect of early plasma exchange on survival in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a multicenter study. *Yonsei Med J* 2017;58:867-71
5. Yoo JR, Kim SH, Kim YR, Lee KH, Oh WS, Heo ST. Application of therapeutic plasma exchange in patients having severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Korean J Intern Med* 2019;34:902-9
6. Kim SH, Kim KP, Heo ST, Kim YR, Kang SH. Experience of therapeutic plasma exchange in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Korean J Blood Transfus* 2014;25:211-7
7. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, Idowu TO, Busch M, Wiesner O, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care* 2018;22:285
8. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, Conrad SA, Scott LK. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A--an associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e87-9
9. Keith PD, Scott LK, Weaver KE, Day M, Choe C, Perkins L, et al. Treatment of critically ill Coronavirus disease 2019 patients with adjunct

- therapeutic plasma exchange: a single-center retrospective case series. *Crit Care Explor* 2020;2:e0223
10. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020;99:214-8
11. Hu LF, Wu T, Wang B, Wei YY, Kong QX, Ye Y, et al. The regulation of seventeen inflammatory mediators are associated with patient outcomes in severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Sci Rep* 2018;8:159
12. Yoo JR, Heo ST. Strategies against severe fever with thrombocytopenia syndrome increasing in Korea. *Korean J Blood Transfus* 2018;29: 117-29
13. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Severe fever with thrombocytopenia syndrome treatment guideline recommendations. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2016
14. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019;34:171-354
15. Kim KH, Oh MD. Severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Korean J Med* 2014;86: 271-6
16. Tuncer HH, Oster RA, Huang ST, Marques MB. Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion* 2007; 47:107-14
17. Haas M, Leko-Mohr Z, Lang T, Jansen M, Knöbl P, Hörl WH, et al. The LDH ratio as a marker for response to plasma exchange in HUS/TTP of the adult. *Clin Nephrol* 2002;57: 414-20
18. Lee E, Lee YY. Predictive factors of the responses to Treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Clin Med* 2021;10:1154
19. Xu J, Zhao J, Wang J, Sun C, Zhu X. Prognostic value of lactate dehydrogenase for melanoma patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25318
20. Wu J, You K, Chen C, Zhong H, Jiang Y, Mo H, et al. High pretreatment LDH predicts poor prognosis in hypopharyngeal cancer. *Front Oncol* 2021;11:641682