

혈우병의 치료

Treatment of Bleeding in Hemophilia

윤 휘 중 | 경희의대 중앙혈액내과 | Hwi-Joong Yoon, MD

Department of Hematology-Oncology, Kyung Hee University College of Medicine

E-mail : hwijyoon@khu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(9): 815 - 822

Abstract

The management of hemophilia patients includes the treatment of acute bleeding, prevention of bleeding, and the treatment of complications. Bleeding can be minimized by prophylactic factor maintenance, education, and lifestyle modifications. The complications in hemophilia include hemophilic arthropathy, inhibitor development, liver disease due to transfusion-transmitted infections, etc. Patients can be managed ideally in comprehensive hemophilia care centers. The management of bleeding is most important. Treatment should be given early with an appropriate amount of drugs, according to the extent and site of bleeding. This early treatment is possible by home therapy. Life-threatening bleedings such as bleeding of the central nervous system, throat, or neck should be treated as emergency, immediately before evaluation. Recently, the World Federation of Hemophilia published a guideline for the management of hemophilia, which also suggested a good standard for the care of bleeding patients. In this article, the author introduce coagulation factors available in Korea for the treatment of hemophilia patients, including bypassing agents for inhibitor patients, and discuss practical points for the treatment of hemophilia patients in Korea.

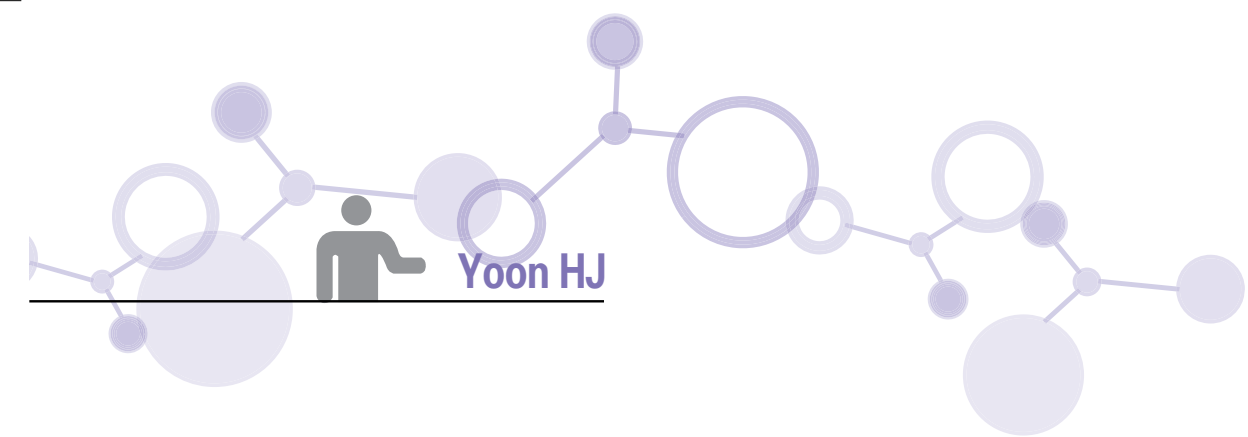
Keywords : Hemophilia; Factor 8 deficiency; Factor 9 deficiency; Inhibitor

핵심용어 : 혈우병; 제8응고인자결핍; 제9응고인자결핍; 응고인자억제인자; 항체환자

서론

혈액응고인자의 선천적 결함으로 출혈성 경향을 보이는 질환을 총칭하여 혈우병이라 한다. 이 중 응고인자 유전자가 X 염색체에 존재하는 제8응고인자와 제9응고인자의 결핍이 가장 흔하며 각각 A형 혈우병, B형 혈우병이라 칭하기도 한다. 이들은 응고인자치에 따라 중증, 중등증, 경증으로 분류한다. 환자는 대개 소아 연령에서 진단되어 상당한 나이에 이를 때까지 소아과 의사들의 치료를 받는 경향이다.

혈우병에 대한 정보는 여러 단체/기구를 통해서도 얻을 수 있으며, 1963년 세계보건기구(WHO) 협력기관으로 출발한 세계혈우연맹(the World Federation of Hemophilia, WFH)의 홈페이지인 www.wfh.org가 대표적이다. 국내에서는 1990년 한국혈우재단이 설립되었고 1991년부터는 서울에 재단의원을 개설하여 경인 지역의 대부분 환자가 외래 진료를 받는 실정이며 2006년에는 광주지역에 두 번째 재단의원이 개설되었다. 공식 홈페이지는 www.kohem.org이며 한글로 된 정보를 얻을 수 있다.



혈우병은 역사적으로 탈무드에 할례를 금지해야 하는 가족력을 기술한 것으로 보아 고대부터 있던 병으로 19세기 말 유럽 왕가의 결혼으로 인하여 영국, 스페인, 독일, 러시아 등 왕실에서 발생하여 “왕실병(the Royal disease)”으로도 유명하게 되었으나 치료법은 최근 수 십년간 급진적으로 발전하였다. 1840년 혈액 속의 어떤 물질의 결핍에 의하여 출혈이 잘 생긴다는 사실이 확인되었고 1947년경에는 혈우병도 여러 종류가 있다는 사실이 알려졌으며 1960년대까지는 혈장과 전혈로만 치료가 가능하였다. 그러나 1965년 동결 침전물(cryoprecipitate)에 제8응고인자가 많이 함유됨을 발견한 이래 이를 사용하였으며 점차 제8응고인자농축액이 개발되었다.

수혈과 연관된 간염, 에이즈 등으로 혈우병 환자가 많은 희생을 치르는 일을 겪으면서 응고인자농축액도 점차 그 순도와 안전성이 향상되었으며 유전자재조합법으로 생산된 응고인자도 사용하고 있다. 간염바이러스에 의한 간질환 치료로 간이식을 시행한 환자에서 출혈 성향이 완치됨을 확인하여 제8응고인자가 간에서 생성됨을 확인하였으며 유전자 치료에 대한 연구도 진행되고 있다.

혈우병의 치료 원칙

혈우병의 임상 양상은 중증도에 따라 다양하며 A형 및 B형 혈우병은 임상 양상으로는 감별이 불가능하다. 제8- 또는 제9-응고인자치 등 응고인자의 정상치는 1 unit/mL 또는 100%로 나타낸다. A형 및 B형 혈우병은 제8- 또는 제9-응고인자치가 1% 미만인 경우 중증, 1~5%를 중등증, 5%보다 높으면 경증으로 분류한다(1). 중증에서는 관절 또는 연조직의 심한 출혈이 저절로 반복하여 발생하고 손상 후 또는 수술 후 심한 출혈이 발생한다. 경증에서는 정상 생활중 저절로 출혈이 발생하는 경우는 드물지만 심한 손상이나 수술 후에는 과도한 출혈이 생길 수 있으며 때로는 평생 출혈 경향을 느끼지 못하는 경우도 있다. 중등증의 경우는 그 중간 정도의 출혈 경향을 보이며 출혈이 수술 또는 경미한 손상 후 발생한다. 한국혈우재단에 의하면 2006년 12월 현재 한국혈우재단에 등록된 환자 수는 연인원 1,873명으로 A형

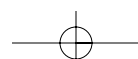
혈우병이 1,423명(중증 68.3%, 중등증 21.7%, 경증 8.67%, 불명 1.4%), B형 혈우병이 301명(중증 60.5%, 중등증 25.9%, 경증 12.3%, 불명 1.3%), 폰빌리브란트병 94명, 기타 등이다. A형 및 B형 혈우병의 빈도는 인종별 차이 없이 남자 5,000명 및 30,000명당 한 명 정도로 발생한다고 하므로 한국혈우재단 등록환자 외에도 상당수의 환자들이 진단 또는 등록되지 않은 것으로 생각된다.

혈우병의 치료는 출혈에 관련된 치료와 합병증에 대한 치료로 대별할 수 있다. 출혈에 관련된 치료로는 급성 출혈의 치료, 예방적 보충요법 등이 있으며 합병증에 관련된 치료로는 항체(응고인자억제인자)에 대한 면역관용요법(immune tolerance induction, ITI), 혈우병관절증 등의 정형외과적 치료 및 물리치료, 치과 치료, 수혈에 의한 감염 치료, 예방 접종, 산전검사 및 정신사회학적 대처 등으로 나눌 수 있다. 혈우병의 치료는 혈우병 관련 문제를 종합적으로 다룰 수 있는 치료팀(혈우병 센터)을 만들어 대처하는 것이 이상적으로 환자의 사망률, 유병률, 치료에 드는 전체 비용 등을 낮출 수 있다고 한다. 이러한 치료 팀에는 혈액학자, 간호사(코디네이터 및 교육자), 사회봉사자, 물리치료사 등이 상주하며 적절한 검사실의 지원을 받아야 한다. 치료 팀은 환자에 대한 교육을 통하여 직업, 운동, 출혈 예방 등에 대한 사항을 이해하도록 해야 하며 정형외과 의사, 치과 의사 및 치과위생사, 유전학 상담자, 감염 및 간 전공의사 등과의 긴밀한 상담이 가능하여야 한다.

혈우병 환자의 치료중 응고인자 제제를 투여하는 경우는 목적에 따라 ① 출혈시의 치료(수술로 인한 출혈 포함), ② 예방적 치료, ③ 항체 환자의 면역관용요법(immune tolerance induction, ITI) 등 세 가지로 나눌 수 있다.

1. 수술 전 또는 출혈 환자의 치료

혈우병에서 출혈은 크게 위중한 출혈과 경미한 출혈로 대별한다. 위중한 출혈(major bleeding)이란 중추신경계 외상 또는 출혈(요추천자, 경막외 마취 등 포함), 수술, 복막뒤 공간 출혈, 마취를 포함한 발치, 심한 위장관 출혈, 상기도 및 호흡기관 출혈, 진행된 관절강내 출혈 및 근육 출혈, 기타 임상적으로 위중한 출혈을 총칭하며 경미한 출혈(minor



bleeding)이란 경한 관절강내 출혈(대부분 자연 발생한 경우), 표재성 혈종, 구강내 출혈, 치아 출혈, 비출혈, 경한 혈뇨 등을 말한다.

출혈 양상은 관절출혈이 가장 흔하여 60% 정도를 차지한다. 중증에서는 대개 걷기 시작하는 12~18개월에 발생하기 시작하며 중등증에서는 2~5세경에 발생한다. 관절 출혈이 흔한 곳은 무릎, 팔꿈치, 발목, 어깨, 엉덩이(고관절) 순이며 손목에는 덜 나타난다. 관절 출혈이 반복되면 만성 활액낭 비후를 유발하고 결국 연골을 손상시키고 골낭종을 형성하고 뼈를 침식시켜 관절이 경직되고 운동에 제한이 오며 기형이 생기게 된다. 근육내 출혈은 출혈의 30% 정도를 차지하며 드물게 생명을 위협한다. 대개 육체적 손상이나 근육 주사 등에 의하여 발생한다. 제한된 공간 내로 출혈하면 중요한 장기를 압박하여 생기는 증상으로 감각 및 운동 장애, 동맥순환 장애가 생길 수 있다. 장요근 혈종은 때로는 급성 충수염으로 혼동되기도 한다. 이러한 혈종은 즉시 치료하지 않으면 영구적인 기형을 유발할 수도 있다. 점막하 출혈이 생기기도 하는데 혀, 인후부의 출혈은 기도를 막아 생명을 위협하기도 한다. 위장관 출혈은 대개 상부위장관에 있는 병변에서 기인한다. 이러한 출혈은 간경변이나 비스테로이드성 소염제 사용으로 악화하기도 한다. 요로에서의 출혈도 90%의 혈우병 환자가 경험하게 된다고 하며 요로결석 등 다른 출혈 유발 질환을 배제하여야 한다. 두개강내 출혈은 흔한 사망의 원인이며 10% 정도의 환자에서 손상 후 발생하고 30%에서 사망에 이른다.

급성 출혈의 치료는 대부분 출혈 자각 후 가능한 빨리(증상 발생 2시간 이내) 약제를 투여하고 적절한 용량을 충분한 기간 투여하는 것이 중요하다(2). 빨리 치료할수록 합병증이 적게 발생하며 단기간 소량의 응고인자로 치료가 가능하다. 신체검사로 소견이 나타날 때까지 기다려서는 안된다. 대개 환자가 출혈을 가장 민감하게 자각하며 이 때문에 가정요법을 선호한다. 중추신경계 출혈, 구강내 및 경부 출혈 등은 응급상황으로 평가보다도 치료가 선행되어야 한다. 근육주사를 금해야 하며 아스피린 등 비스테로이드성 소염제는 혈소판 기능 억제를 통하여 출혈을 심화시킬 수 있으므로 관절 출혈 등에 의한 통증의 치료에 사용하지 말아야 한

다. 수술을 하는 경우에는 충분한 응고인자 제제의 확보를 확인한 후 시행하여야 한다.

(1) 항체가 없는 혈우병 환자의 응고인자 보충요법

급성 출혈의 치료 및 예방은 환자에게 부족한 응고인자를 지혈에 적절한 수준까지 보충시키는 것이 목표다. 응고인자 투여 용량은 질환의 심한 정도, 출혈 부위, 출혈의 심한 정도, 임상적 상황 등에 의하여 결정된다. 적절한 지혈에 필요한 최소한의 용량은 결정된 바 없으며 응고인자 투여지침은 그간의 경험을 기초로 정하고 있다. 일반적인 치료원칙은 문헌에 따라 다양하다. 대체로 요구되는 응고인자 활성도는 경한 출혈에서는 정상의 30% 정도 이상을, 중한 출혈에서는 적어도 50% 이상을, 수술시 또는 생명을 위협하는 출혈 시에는 75~100% 이상을 유지할 것을 권한다. 최근 세계혈우연맹에서 발표한 지침을 소개하면 Table 1과 같다(3). 이 지침은 2005년 발표되었으며 그간 이 분야에 지침을 발표해왔던 여러 나라 대표들의 합의로 제정하였다.

응고인자 보충요법에 사용하는 제품으로는 유전자재조합법으로 제조한 응고인자 제품, 단클론항체를 이용하여 혈장으로부터 정제한 고순도 응고인자 제품, 고도 내지 중등도의 순도를 보이는 혈장유래 응고인자 제품 등이 있으며, 각각 장단점이 있겠으나 앞의 것일수록 가격이 비싸고 수혈 관련 감염의 위험이 적다고 할 수 있다. 혈장유래 제품은 제조 과정에서 기존에 알고 있는 감염원들에 오염된 혈액을 배제하고 동시에 각종 멸균법을 사용하여 이미 알려진 중요한 병원체들(B형간염, C형간염, HIV, 기타)은 무력화시켰다고 할 수 있다. 그러나 이론적으로는 현재까지 밝혀지지 않은 병원체의 제거 여부를 확신할 수는 없어 그 위험성은 영원히 해결이 불가능하다고 할 수 밖에 없겠다. 환자들에게 어떠한 제품을 사용할 것인가는 그 비용효과 면을 고려하여 사회의 합의에 따라 정해진다. 선진국일수록 고비용을 감수하더라도 안전한 유전자재조합 제품을 선호하는가 하면, 저개발국에서는 중등도 제품이라도 제한된 비용으로 많은 환자가 수혜를 받을 수 있기를 원하기도 한다. 현재 국내에서 A형 혈우병에 사용 가능한 제품으로는 단클론항체를 이용한 혈장유래 제품(그린모노, 모노클레이트)과 유전자재조합법으로 제조한 제품(리콤비네이트)이 있으며 B형 혈우병에

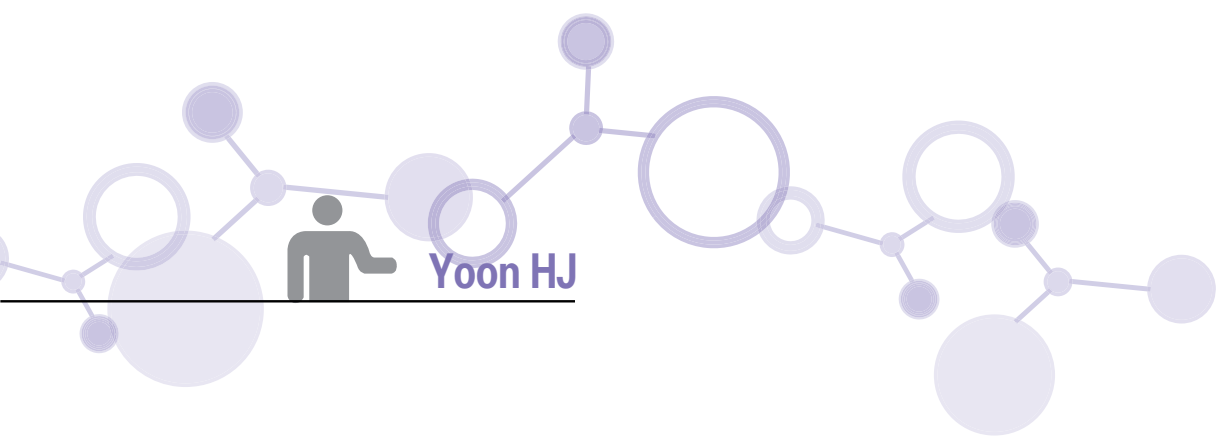


Table 1. Recommended plasma factor level and duration of administration when there is no significant resource constraint

| Type of hemorrhage | Hemophilia A | | Hemophilia B | |
|---------------------------|---------------|--|---------------|--|
| | Desired level | Duration (days) | Desired level | Duration (days) |
| Joint | 40 ~ 60% | 1~2, may be longer if response is inadequate | 40 ~ 60% | 1~2 may be longer if response is inadequate |
| Muscle (except iliopsoas) | 40 ~ 60% | 2~3, sometimes longer if response is inadequate | 40 ~ 60% | 2~3, sometimes longer if response is inadequate |
| Iliopsoas | | | | |
| • initial | 80 ~ 100% | 1 ~ 2 | 60 ~ 80% | 1 ~ 2 |
| • maintenance | 30 ~ 60% | 3~ 5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy | 30 ~ 60% | 3~ 5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy |
| CNS/head | | | | |
| • initial | 80 ~ 100% | 1 ~ 7 | 60 ~ 80% | 1 ~ 7 |
| • maintenance | 50 | 8~ 21 | 30% | 8~ 21 |
| Throat and neck | | | | |
| • initial | 80 ~ 100% | 1 ~ 7 | 60 ~ 80% | 1 ~ 7 |
| • maintenance | 50 | 8~ 14 | 30% | 8~ 14 |
| Gastrointestinal | | | | |
| • initial | 80 ~ 100% | 1 ~ 6 | 60 ~ 80% | 1 ~ 6 |
| • maintenance | 50 | 7~ 14 | 30% | 7~ 14 |
| Renal | 50 | 3~ 5 | 40% | 3~ 5 |
| Deep laceration | 50 | 5~ 7 | 40% | 5 ~ 7 |
| Surgery (major) | | | | |
| • initial | 80 ~ 100% | | 60 ~ 80% | |
| • maintenance | 60 ~ 80% | 1 ~ 3 | 40 ~ 60% | 1 ~ 3 |
| | 40 ~ 60% | 4 ~ 6 | 30 ~ 50% | 4 ~ 6 |
| | 30 ~ 50% | 7 ~ 14 | 20 ~ 40% | 7 ~ 14 |

사용 가능한 제품으로는 중등도의 순도를 보이는 혈장유래 응고인자 제품(핵나인)과 유전자재조합법으로 제조한 제품(베네피스)이 있다. 국내 제품인 핵나인 등 중등도 순도의 제9응고인자제제는 일종의 PCC(프로트롬빈복합체농축액) 제제이다. 이들 약제의 용도는 같다 하더라도 현재 각각의 약제 적응증이 달리 설정되어 있으므로 이를 유의하여 사용 하여야 한다.

A형 및 B형 혈우병에서 약제의 회복률이나 반감기는 사 람마다 차이가 크다. 제8응고인자의 경우 체중 1kg당 1unit 를 투여한 경우 정상외 2%(0.02U/mL)의 응고인자치 상승 을 기대하며 이후에는 약물역동학에 따라 감소하나 실질적 으로 개인차가 있다. 심한 출혈에서는 최초 용량을 기대치 에 이르는 용량의 두 배로 하여 반감기가 지난 후의 응고인 자치가 기대치 이상을 유지하게 하고 반감기인 8~12시간

간격으로 최초 기대치에 이르는 계산된 용량을 투여하여 응 고인자치를 요구 수준 이상으로 유지하도록 하는 것이 일반 적이다. 제9응고인자의 경우에도 유사하게 계산하나 체중 1kg당 1unit를 투여한 경우 정상외 1%(0.01U/mL)의 혈중 농도 상승을 기대하는 점이 다르다. 유지용량은 반감기인 18~24시간 간격으로 투여한다.

응고인자 투여는 전에 투여한 응고인자에 의한 응고인자 치 상승을 참고하여 조절함이 이상적이다. 응고인자치는 응 고인자 투여 전, 직후(15~30분), 다음 응고인자 투여 전 등 자주 측정할수록 좋겠으나 각 병원 검사실의 사정에 따라 응용하여 측정하도록 하고 측정치가 확정되기 전에 응고인 자를 투여하는 경우 전의 경험과 환자의 임상적 상황 변화 를 고려하여 결정한다. 응고인자 투여 기간은 상처부위 회 복과 상처조직 형성에 충분한 기간 투여하여야 한다. 각각

의 질환마다 일정한 법칙은 없으며 환자 개개인의 호전정도를 척도로 삼아야 한다. 호전의 기준으로 삼아야 할 것은 ① 통증 감소 정도의 빠르기, ② 관련 관절의 운동능력 회복 정도, ③ 혈종의 소실 정도 등이다.

수술 후 응고인자치는 적절한 수준을 유지하되 경미한 수술은 5~7일, 대수술은 10~14일, 일부 정형외과적 수술은 그 이상 기간을 유지해야 한다. 요구되는 응고인자치는 수술의 종류에 따라 다를 수 있으며 투여량은 응고인자 투여 결과치를 참조 조절하여 요구치 이상을 유지하도록 하여야 한다. 사용할 응고인자 제제로는 고순도의 제품(high purity product)이 권장되며 응고인자치의 상승-하강의 변동을 줄이고 총 투여량을 줄이기 위하여는 지속주입을 권장한다. 국내 제품들의 설명서에는 일정시간 이내에 투여하도록 되어 있어 지속주입에 곤란함이 있으나 투여량 감소를 위한 시도라면 심사평가원에서도 지속정맥주입을 인정하리라 생각된다.

기타 혈우병 치료로 다양한 방법이 쓰인다. 관절 및 근육의 가벼운 출혈 치료는 휴식, 얼음찜질, 압박, 들어올리기(rest, ice, compression, elevation, RICE)가 기본이다. 경증의 A형 혈우병에서는 DDAVP를 사용하면 응고인자 주입 없이 응고인자치를 상승시킬 수 있어 응급치료에 효과적이다. 비출혈, 위장출혈, 구강내 출혈 등 점막출혈에는 섬유소용해 억제제를 사용하여 도움이 된다. 그러나 PCC를 사용하는 환자나 신장 출혈 등에는 섬유소용해 억제제를 사용해서는 안된다.

(2) 항체 환자의 약물치료

응고인자억제인자, 즉 응고인자에 대한 항체 형성은 응고인자 용량 증가에도 불구하고 치료에 반응이 없을 때 의심할 수 있다. 항체 역가는 보통 Bethesda unit (BU)로 표시한다. 항체 역가 5BU/ml를 기준으로 이보다 낮은 경우를 저항체 환자, 높은 경우를 고향체 환자로 분류한다(4). 또한 환자의 병력상 응고인자를 주입하여도 항체 역가 증가가 미미하여 저항체 상태로 유지되는 환자를 저항체 반응군, 응고인자 주입 후에 항체치가 상승하여 한 번이라도 고향체 상태가 된 환자를 고향체 반응군으로 분류한다. 일부 환자는 응고인자 투여 후 일시적으로 항체가 발생하나 시간에 따라

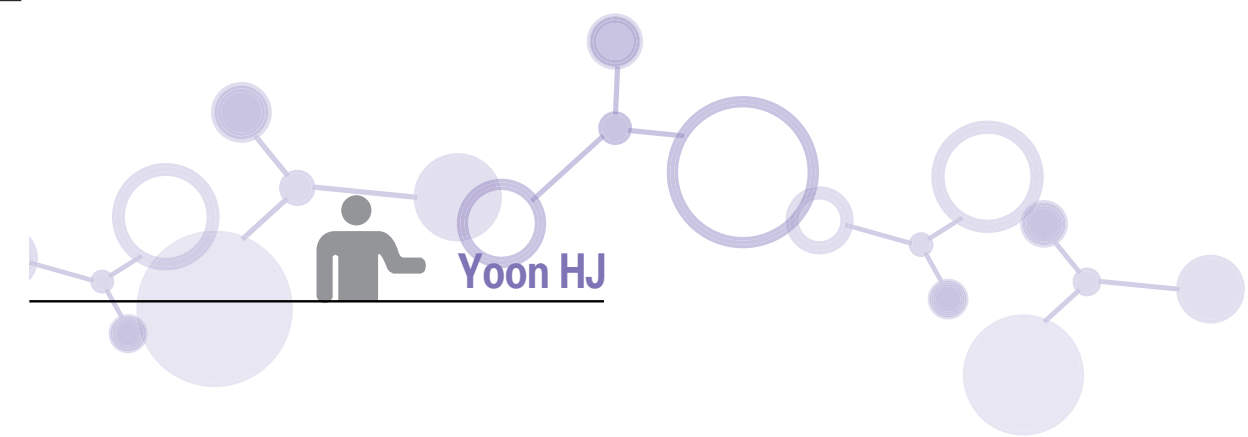
소멸되는 일시적 항체를 보이기도 하며 일반적으로 항체환자라 함은 지속적인 항체 발생을 보이는 환자를 말한다.

A형 혈우병에서 항체 발생은 10~15% 정도라 하며 B형 혈우병에서 항체 발생률은 2~3%로 매우 드물게 발생한다. 한국혈우재단에 의하면 우리나라의 항체 환자는 혈우병 A가 4.9%(고항체 3.2%, 저항체 1.7%), 혈우병 B가 3.2%(고항체 2.9%, 저항체 0.4%)로 외국에 비하여 빈도가 적게 보고되고 있다.

1) 저항체 환자의 치료

항체역가가 낮은 경우(5BU 이하) 고용량의 응고인자 투여로 적절한 응고인자치에 도달할 수 있으므로 고용량의 응고인자 투여를 시도한다(5). 항체역가가 중등도인 경우(5~15BU) 혈장반출술로 항체역가를 감소시킨 후 응고인자 투여를 시행할 수도 있다. 고향체 반응군이라도 현재 저항체 상태인 환자는 수 일간은 응고인자 투여로 응고인자치를 유지할 수 있으므로 같은 치료를 시도할 수 있다. 그러나 수일 후 항체 역가 상승이 예상되어 차후 심각한 출혈 발생시 고용량의 응고인자 투여로도 효과가 없게 됨을 고려하여 고향체 환자의 치료에 쓰이는 우회치료제(bypassing agent)를 사용할지, 응고인자 보충요법을 시행할지 장단점을 고려하여 결정하여야 한다(6). 따라서 저항체 상태라도 고향체 반응군인 환자로서 경미한 출혈이 발생하여 굳이 응고인자 보충요법이 아니라도 지혈이 가능할 때, 항체 유도를 피해야 하는 경우(예로 면역관용요법이나 수술이 예정된 환자, 더 심각한 출혈이 우려되는 환자)에는 우회치료제를 선호한다. 과거 고용량 응고인자 투여로 효과가 없는 또는 효과가 없었던 과거력이 있는 저항체 환자 역시 우회치료제를 고려해야 한다.

응고인자 제제의 용량 결정은 모든 항체를 중화시킬 수 있는 응고인자의 양에 적절한 응고인자치를 유지하는 데 필요한 응고인자 양을 더하여 계산하여 충분한 양의 응고인자를 투여함이 원칙이다. 대개 초기에 고용량(50~250U/kg, 또는 환자 평상시 사용량의 2~3배) 투여 후 시간당 10~15U/kg 지속주입으로 30~50%의 응고인자치를 유지할 수 있다고 한다. 또는 대량의 제8응고인자를 [20단위 × 체중(kg) × 항체역가(BU/ml) + 40단위 × 체중(kg)] 로 계산하여 1~4시간 간격으로 투여하기도 한다. 대량출혈이나 생명을 위협하



는 출혈인 경우는 초기에 고용량 100U/kg 사용 후 시간당 20U/kg로 지속주입하기도 한다. 초기 고용량의 응고인자 투여 한 시간 후 제8응고인자치를 측정하여 적정성을 확인하고 매일 제8응고인자치를 측정하여 그 결과에 따라 투여량을 보정한다. B형 혈우병의 경우도 A형 혈우병과 같은 원칙으로 투여함이 원칙이나, 50% 가량의 환자에서 알레르기 반응이나 아나필락시스를 일으키며 신증후군 발생이 보고되었음에 유의해야 한다.

또한 PCC(프로트롬빈복합체농축액) 제제 사용시는 대량을 사용하면 혈전성 경향이 생길 수도 있음에 유의하여야 한다.

현재 우리나라 건강보험심사평가원에서 이러한 환자의 치료에 허용하는 응고인자 용량은 딱히 정해진 바 없으며 위의 공식이 인정되고 있지는 않다고 생각된다. 저항체 환자 치료시는 반드시 응고인자치를 평가하면서 적절한 용량을 계산하여 투여하는 수 밖에 없겠다. 일반적으로 사용하는 용량의 두 배 정도까지는 인정되나 그 이상이 필요할 때에는 우회치료제로 전환을 고려해야 한다.

2) 고향체 환자의 치료

저항체 환자의 경우 시도되는 고용량의 응고인자 투여는 대개는 항체역가 5BU 이상인 경우는 효과가 없다. 따라서 고향체 환자의 치료로는 고용량의 응고인자 투여가 효과가 없을 것이 예상되므로 우회치료제를 투여한다. 우회치료제란 출혈시 혈액응고기전에서 필요한 응고인자를 우회하여 작용하여 해당 결핍 응고인자의 존재와 무관하게 작용하는 활성인자 및 다른 응고인자 제제를 말한다. 우회치료제로는 PCC, aPCC(활성화 PCC), 유전자재조합활성제7응고인자 등이 개발되어 있으며 우리나라에서 사용 가능한 제제로는 aPCCs 제제인 웨이바(FEIBA)와 유전자재조합활성제7응고인자 제제인 노보세븐(Novoseven)이 있다.

APCCs 제제는 한 번에 75 (50~100)U/kg를 6~12시간 간격으로 투여한다. 단 혈전증, 파종성혈관내응고증 등의 위험성을 고려하여 하루 200U/Kg를 초과하여 사용하지 않도록 하며 사용할 시에는 합병증에 유의한다. 유전자재조합활성제7응고인자 제제는 반감기 2.9시간 정도로 90 ~ 120 μ g/kg를 2~3 시간마다 사용한다. 소량 출혈시는 1~2회로

지혈이 가능하며 대량 출혈시 또는 외과적 수술시는 48시간 동안 사용 후 용량을 수 일에 걸쳐 차차 감량한다.

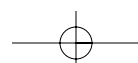
항체 환자에서 우회치료제 투여의 생체내 효과를 반영할 만한 검사 방법은 검증된 바 없어 환자의 증상과 신체검사 소견 등 임상적 호전을 근거로 사용한다. 보고에 따라서는 thromboelastography (TEG)와 clot-wave form analysis 등의 검사기록이 이들 약제에 대한 반응을 예측하는 데 도움이 된다는 보고도 있으나 임상소견과 일치되지 않는 경우도 많아 널리 공감을 얻지는 못하고 있다. 유전자재조합활성제7응고인자 제제는 B형 혈우병 항체 환자에서도 유용하다.

웨이바와 유전자재조합활성제7응고인자는 상호 대체가 능 약제로 생각할 수도 있다. 최근 경증인 관절 출혈에서 두 약제의 효과를 비교한 논문이 발표된 바, 두 약제의 효과는 큰 차이가 없으며 각각의 약제 중 하나에만 반응하는 환자들이 있음을 확인하였고 상대적으로 약제가 저렴한 FEIBA에 비용효과 관점에서 유리한 결론을 제시한 바 있으나 연구 방법 등에서 논란이 있었다(7). 우리나라 건강보험심사평가원에서 고향체 환자의 치료 원칙으로는 웨이바를 우선 투여하고 2회 이상의 투여에도 반응하지 않는 경우에 유전자재조합활성제7응고인자를 투여할 것을 권장하고 있다.

기타 치료제로 과거 돼지 제8응고인자 제제 등이 사용되기도 하였으나 현재 국내에 수입되어 있지 않은 제품으로 국제적으로도 구제역 등의 문제로 사용이 중단된 상태다.

수술을 실시해야 하는 질환이나 환자 상태가 일반 환자와 다른 점은 없다. 다만 출혈을 조절함에 어려움이 있다는 점을 감안하여 결정하여야 한다. 계획적인 대수술의 경우는 매우 조심하여 시행하여야 하며 큰 혈우병 치료센터에서만 시행하여야 한다. 수술에 앞서 필요하면 유전자재조합활성제7응고인자 제제를 사용할 수 있도록 미리 준비해 놓아야 한다.

항체 환자에서 수술을 시행할 경우 수술 전후의 약제별 치료법은 출혈시 항체 환자의 치료법과 같다. 우회치료제의 경우는 약제의 효과를 감시할 수 있는 적절한 검사 방법이 없으므로 임상적인 출혈 소견을 참조하여 출혈하는 항체 환자에서와 같은 용량으로 사용한다. 투여 기간은 상처부위 회복과 상처조직 형성에 충분한 기간 투여하여야 하는 혈우



병 수술 후 보충요법의 원칙에 따라 항체가 없는 환자의 보충요법 기간과 동일하게 투여함이 원칙이다.

2. 예방적 보충요법

혈우병에서의 예방적 보충요법은 혈우병 환자에게 정기적으로 응고인자를 주입하여 중등증 정도의 응고인자 활성도를 유지하여 혈우병 관절증 등의 발생을 낮추어 환자의 삶의 질을 높이는 방법으로 선진국, 특히 북유럽에서 많이 시행하나 높은 비용을 감수해야 한다. 첫 관절 출혈이 시작되기 전인 돌 전후부터 시작하여 영구적으로 시행하는 일차적 예방요법과 관절 출혈 발생 후 표적관절의 치료를 위하여 일정기간 시행하는 2차적 예방요법이 있다. A형 혈우병에서는 제8응고인자 제제를 25~40U/kg 주당 3회 투여, B형 혈우병에서는 제9응고인자 제제를 25~40U/kg 주당 2회 투여하는 것이 보통이나 고용량을 주 1회 투여하는 방법 등 다양하다.

우리나라에서 현재는 건강보험에서 예방적 보충요법을 인정하지 않고 있는 실정이나 심사평가원의 전문가 회의를 통하여 이를 인정하도록 건의하여 결과를 기다리는 상황이다.

3. Inhibitor의 면역관용요법

(Immune Tolerance Induction, ITI)

항체가 발생한 환자에서 항체를 없애기 위한 치료로 면역관용요법을 시행한다. 이 치료는 조기에 시작할수록 효과가 좋으며 제8응고인자 제제뿐 아니라 면역억제제를 포함한 다양한 프로토콜이 존재하여 일률적으로 용량을 제시할 수 없다. 일례로 제8응고인자 제제 100U/kg를 하루 두 번 계속 투여하여 항체가 검출되지 않고 투여한 응고인자의 반감기가 8~12시간이 될 때까지(대개 수 개월간) 지속하는 방법도 있다. 면역관용요법 역시 우리나라에서 현재는 건강보험에서 인정하지 않고 있는 실정이나 심사평가원의 전문가 회의를 통하여 이를 인정하도록 건의하여 결과를 기다리는 상황이다.

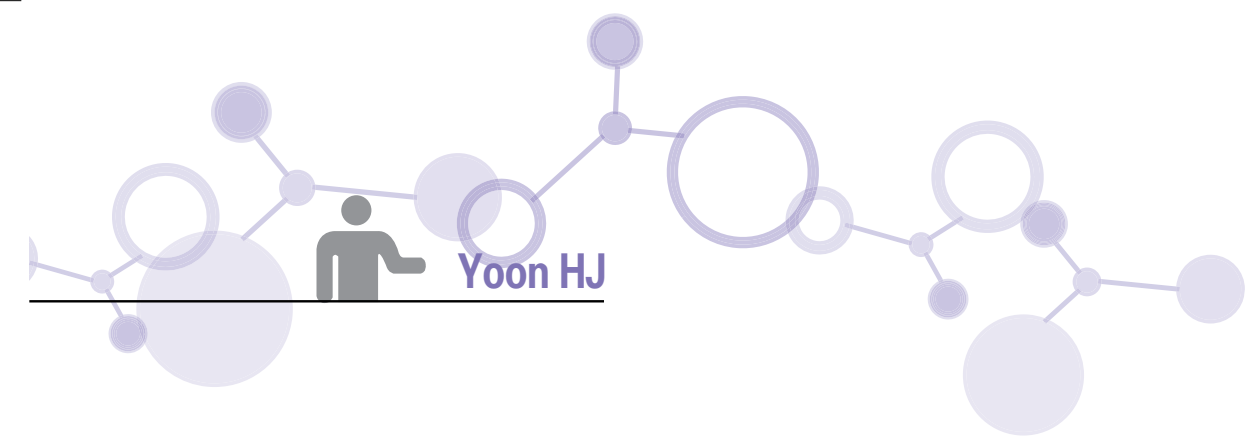
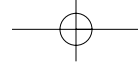
결론

본 의학강좌에서 필자가 느끼는 바로서 현재 우리나라의

혈우병 환자의 출혈 치료기준을 나름대로 기술하였다. 결론적으로 혈우병에서 출혈의 치료는 경험이 많은 의료진이 팀을 이루어 수행하는 것이 효과적이다. 출혈 발생시 가능한 조기에 치료하는 것이 합병증 최소화에 도움이 되며 충분한 용량과 기간을 투여해야 하나 고가의 약제가 투여되는 점에서 제한 없는 약제 투여는 사실상 불가능하다. 이러한 기준은 치료가 이루어지는 사회에 소속된 환자, 의료진, 치료비용 지불자 간의 합의가 이루어져 그 범위를 정하고 그 결과를 함께 수용하는 것이 옳겠으나 우리나라 사정으로는 현재 명확한 기준이 마련되어 있지는 않은 실정으로, 의료진이 치료범위 결정에 고심할 수 밖에 없는 것이 현실이다. 최근 건강보험심사평가원 등에서도 이러한 문제를 합리적으로 해결하기 위하여 수 차례 회의가 지속되고 있는 것으로 알고 있으며, 이러한 논의 결과 실제 임상 상황에서 진료하는 의사들의 소신과 심사평가원에서의 판단이 일치하여 학술적 원칙과 현실 사이에 고민하지 않고 환자를 치료할 수 있는 날이 오기를 기대하며 이 글을 마친다.

참고문헌

- Lozier JN, Kessler CM. Clinical aspects and therapy of hemophilia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology, Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2047-2069.
- Treatment of Bleeding in Hemophilia. In: World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2005: 37-44.
- Plasma Factor Level and Duration of Administration. In: World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2005: 45-46.
- White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in Hemophilia: Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001; 85: 560.
- Feinstein DI. Inhibitors in hemophilia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology, Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2071-2080.



6. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Br J Haematol 2006; 133: 591-605.
7. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert

SA, Waters J, Berntorp E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood 2007; 109: 546-551.



Peer Reviewer Commentary

김 효 철 (아주의대 중앙혈액내과)

혈우병은 유전성 휘귀질환으로 유전자가 X 염색체에 존재하는 제8응고인자 또는 제9응고인자의 결핍으로 일생 동안 출혈을 동반하는 질환이다. 한국혈우재단의 통계에 의하면 약 2,000여명의 환자가 혈우병으로 진단되어 등록되어 있다. 이들의 치료는 한국혈우재단에서 운영하는 재단의원 및 소수의 혈우병치료센터에서 출혈에 대한 치료 및 동반된 합병증의 진료를 받아왔기 때문에 대부분의 일반 임상 의들은 혈우병 치료에 익숙치 않은 것이 사실이다. 이러한 휘귀성 질환의 치료에 대하여 본 논문은 종합적이고 상세히 기술하고 있다. 약 2,000명 이내 숫자의 휘귀질환군이지만 혈우병 치료제의 비싼 비용으로 인하여 혈우병 환자의 전체 치료비용은 국민보험공단의 상당한 전체 예산을 차지한다. 특히 혈우병 항체에 대한 우회치료제의 고비용약가로 인하여 치료자와 보험심사평가원과의 의견 교환이 필요한 점들을 본 논문은 상세히 기술하여 주는 배려를 보인다. 무엇보다도 혈우병 치료에 대한 치료의 원칙을 전공 의들 뿐만 아니라 일반 임상 의들에게도 자세히 참고가 되도록 기술하고 있다.

자율학습 8월호 (내 장비만) 정답

1. ①

2. ①

3. ④

4. ③

5. ②

6. ③

7. ④

8. ①

9. ④

10. ①

