

## 유전자 재조합 VIIa 투여로 회복된 후천성 혈우병 환자의 급성출혈 1예

부산대학교 의학대학원 내과학교실

이나리아 · 윤성훈 · 임 원 · 김미현 · 김효정 · 김선경  
박진섭 · 설영미 · 송무곤 · 최영진 · 정주섭 · 조군제

### Post-operative Bleeding due to Acquired Hemophilia Successfully Treated with Recombinant Factor VIIa: Case Report

Naria Lee, M.D., Seong Hoon Yoon, M.D., Won Lim, M.D., Mi Hyun Kim, M.D.,  
Hyo Jeong Kim, M.D., Seon Kyeong Kim, M.D., Jin Sup Park, M.D., Young Mi Seol, M.D.,  
Moo Kon Song, M.D., Young Jin Choi, M.D., Joo Seop Chung, M.D. and Goon Jae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Acquired hemophilia is a rare but potentially life-threatening hemorrhagic disorder caused by the development of autoantibodies against coagulation factor VIII. Concentrates of human factor VIII, desmopressin, activated prothrombin complex concentrates, recombinant activated factor VII can all be used to control episodes of acute bleeding. The recent availability of bypassing agents like recombinant activated factor VII has been shown to be clinically safe and effective as treatment for acute bleeding. In this case report, a 67 year-old male patient with Rh negative blood type developed gross hematuria and bleeding after transurethral resection due to prostatic hypertrophy. After vesicocutaneous fistular reduction operation, post-operative bleeding was presented. The acute bleeding was controlled successfully by the combined treatment with recombinant activated factor VII (Novo seven<sup>®</sup>) and prednisone. (*Korean J Hematol* 2009;44:163-167.)

**Key Words:** Acquired hemophilia, Recombinant activated factor VII, Acute bleeding

#### 서 론

후천성혈우병은 응고 인자 VIII에 대한 자가 항체의 생성으로 발현되는 질환으로 빈도는 낮지만 매우 치명적인 출혈을 야기할 수 있는 병이다. 생성된 특이 항체들은 응고 인자의 활성을 저해하여 출혈성 소인을 야기 시킨다.<sup>1)</sup> 현재까지 알려진 후천성혈우병의 원인은 임신, 자가면역질환, 염증성장질환, 피부 질환, 호흡기

계 질환, 약물 부작용, 악성종양, 당뇨, 급성C형 간염, 예방접종 등이며, 그 외에도 노인에서 특별한 기저 질환 없이 발생하는 경우도 상당수 보고 되고 있다.<sup>2)</sup> 후천성혈우병으로 급성 출혈 발생시 응고인자 VIII, 프로트롬빈 복합 농축물 등이 사용되어왔다. 최근 유전자 재조합 VIIa이 후천성혈우병의 급성 출혈 시 효과적인 치료제로 소개된 후, 이를 이용해 급성 출혈을 성공적으로 조절한 국내의 증례보고는 저자들이 조사한 바로는 아직 없었으며, 해외에서는 후천성혈우병으로 급성

접수 : 2008년 11월 5일, 수정 : 2009년 6월 24일

승인 : 2009년 6월 24일

교신저자 : 최영진, 부산시 서구 아미동 1가 10번지

☎ 602-739, 부산대학교병원, 부산대학교  
의학대학원 내과학교실

Tel: 051-240-7225, Fax: 051-254-3127

E-mail: porori701@hanmail.net

Correspondence to : Young Jin Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University  
School of Medicine, Pusan National University Hospital

1-10, Ami-dong Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7225, Fax: +82-51-254-3127

E-mail: porori701@hanmail.net

출혈이 발생한 환자에서 유전자 재조합 VIIa를 이용해 치료에 성공한 보고들이 있었다.<sup>3)</sup> 저자들은 Rh 음성 혈액형 환자가 전립선비대증으로 경요도전립샘절제술(transurethral prostatectomy) 후 지속되는 혈종과 조절되지 않는 출혈로 후천성혈우병을 진단 받고 재수술 후에 생긴 급성 출혈을 유전자 재조합 VIIa를 사용해 치료 성공한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 남자, 67세

**주 소:** 수술 후 지속되는 출혈경향

**현병력:** Rh 음성 O형 혈액형 가진 환자로 내원 6개월 전 타병원에서 전립선비대증으로 진단 받고 지내다 내원 1주 전 경요도전립샘절제술을 시행 받았다. 하지만 수술 후 지속되는 혈종과 조절되지 않는 출혈로 혈관조영술 및 색전술 시행하였다. 이후 수술 부위 감염으로 조직제거 시행 후에 다시 혈종 및 혈뇨 지속되어 본원 전원 되었다.

**과거력:** 특이 사항 없음.

**가족력:** 특이 사항 없음.

**사회력:** 특이 사항 없음.

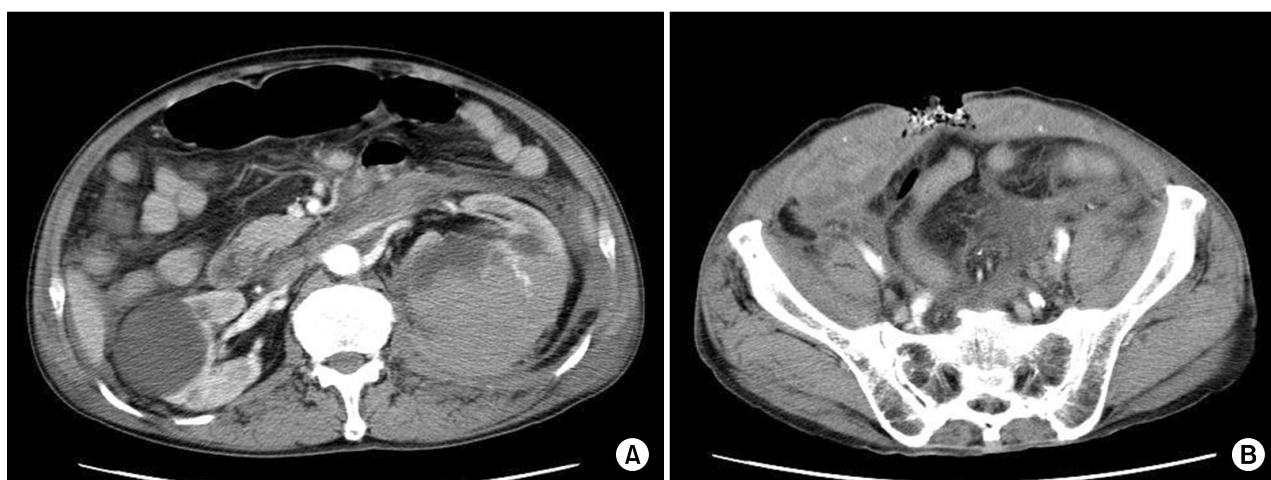
**이학적 소견:** 입원 당시 혈압 130/90 mmHg, 맥박 분당 88회, 체온 37°C, 호흡수 20회였고, 의식은 명료하였으며, 하복부의 수술 부위는 발적, 동통, 삼출물 등의 감염 소견과 함께 벌어진 상처가 있었고 방광창념술(cystostomy) 시행된 상태였다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 혈색소치 7.5 g/dL, 백혈구 9,430/mm<sup>3</sup>, 혈소판 306,000/mm<sup>3</sup>이었다. 생화학

검사상 AST 19 IU/L, ALT 15 IU/L, total bilirubine 0.63 mg/dL, total protein 5.4 g/dL, serum albumine 2.9 g/dL, BUN 7.8 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL 이었다. prothrombin time (PT) 13.0초(정상치: 11.0~14.1초)로 정상 범위였고, activated partial prothrombin time (aPTT)은 68.3초(정상치: 30~44초)로 증가되어 있었다. Factor VIII activity 28% (정상치: 70~150%)로 감소되어 있었으며, Mixing test에서 증가된 aPTT는 교정되지 않았다. Von-Willebrand factor는 143.5 (정상치: 47~197%)로 정상 범위였다. 혈액형은 Rh 음성 O형 이었다.

**치료 및 경과:** 환자는 수술 후 재발되는 수술 부위 혈종 및 혈뇨로 전원 되었고, 이전 수술 부위에 발생한 방광피부샷길(vesicocutaneous fistula)의 재수술 또한 필요하였다. 내원 당시 aPTT가 증가되어 있었으나 혈소판 수치는 정상이었다. Factor VIII은 28% (정상기준: 70~150)로 감소되어 있었으며 mixing test로 증가된 aPTT가 교정되지 않는 소견 보여 후천성혈우병을 의심하였다. Factor VIII에 대한 항체 역가는 0.1 BU (Bethesda unit) 이상으로 양성 소견을 보였으며, 과거력, 가족력 상 유전성 혈우병을 의심할 만한 증거는 없었다. 진단과 동시에 혈종 항체 제거 목적으로 Prednisone 50 mg을 매일 투여하기 시작하였다.

입원 8병일 췌 방광피부샷길 복구 수술을 하였다. 수술 후 지속되는 혈뇨 및 수술 부위 혈성 분비물로 신전 냉동혈장과 동결침전물, 응고인자 VIII (GREENMONO®)을 투여하면서 경과 관찰하던 중, 입원 제 26병일 췌 맥박수 120회/분으로 증가되고 복통, 복부팽만, 결막 창백 보이며 검사실 소견 상 혈색소치 3 g/dL로 감소



**Fig. 1.** Computed tomographic findings. (A) Hematoma in the left perirenal space with active bleeding at the posterior aspect of left kidney. (B) Hematoma in the pelvic extraperitoneal space.

되었다. 복강내 출혈을 의심하여 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서 좌측 신장의 낭종파열로 인한 후복막강 내 출혈 소견을 보였고(Fig. 1) 즉각적인 농축 적혈구 수혈 및 신선냉동혈장, 동결침전물 투여하면서 응급으로 혈관조영술 및 색전술 시행 후에 복강내 출혈은 조절되었다.

환자는 내원 당시부터 있었던 수술 부위 감염으로 입원 기간 동안 항생제를 지속적으로 사용하였으나, 간헐적 발열이 있었고, 하복부 수술 부위의 열감, 동통, 혈성 삼출물 등의 감염 소견 및 요검사상 농뇨 지속되는 상태였다. 따라서 입원 61병일 쯤 재수술을 시행하였다. 수술 후 2일 쯤 출혈로 혈색소치 6.6 g/dL로 감소되었고, 혈액 검사 상 aPTT 60.3 sec로 연장되어 있었다. 환자는 Rh 음성 혈액형으로 대량 출혈 발생시 수혈이 어려울 수 있는 상태였다. 하지만 수술 부위 출혈 및 혈뇨 지속적으로 보여 농축 적혈구 수혈 및 신선냉동혈장, 응고인자 VIII (GREENMONO<sup>®</sup>)을 투여하였으나, 수술 3일 쯤 여전히 출혈, 혈뇨 지속되어 출혈 조절 위해 유전자 재조합 VIIa (Novo seven<sup>®</sup>) 투여하기로 결정하고 4 KIU/kg을 정맥 주입을 시작하였으며, 2시간 간격으로 동량의 유전자 재조합 VIIa (Novo seven<sup>®</sup>) 투여가 반복되었다. 유전자 재조합 VIIa (Novo seven<sup>®</sup>) 투여 시작 후 수술 부위 출혈 및 혈뇨가 빠르게 교정되기 시작하여 투여 2일 쯤인 수술 후 4일에는 혈뇨 및 출혈이 더 이상 보이지 않았고 혈색소 수치도 9.9 g/dL로 안정화되었다. 혈액 검사상 aPTT도 40.9 sec로 정상화되었다(Fig. 2). 더 이상 출혈이 없음을 확인하고 투여 2일 쯤 투여 중단하였다. 환자는 이

후로도 출혈 없이 상태가 유지되면서 Prednisone 감량하여 복용 중이며, 수술 부위의 감염 및 상처 치료 위해 입원 중이다.

## 고 찰

응고인자 VIII에 대한 자가항체 생성이 원인인 후천성혈우병은 1년에 백만 명 중 0.2~1명의 발생 빈도를 가진 매우 드문 질환이다.<sup>2)</sup> 보고에 따르면 임신과 관련하여 발생하는 후천성혈우병을 제외하고 대부분의 환자는 성인이며, 그 중에서도 노인 환자가 대부분을 차지하고 있고 성비의 차이는 없으나 젊은 환자에서는 여성이, 50세 이상에서는 남성의 발생 빈도가 높다고 알려져 있다. 현재까지 알려진 후천성 혈우병의 원인은 임신, 자가면역질환, 염증성장질환, 피부 질환, 호흡기계 질환, 약물 부작용, 악성 종양, 당뇨, 급성 C형 간염, 예방 접종 등이며, 상당수에서 노인에서 기저질환 없이 발생하는 경우도 보고되고 있다.<sup>2)</sup> 본 환자는 혈뇨, 수술 부위의 출혈 등 출혈성 경향이 뚜렷하게 있었고, 검사실 소견 상 혈소판, PT는 정상이고 aPTT만 증가된 소견을 보여 응고인자 관련 질환을 의심하였다. 응고인자 VIII의 감소가 있으면서 mixing test에서 aPTT 교정되지 않아 응고인자에 대한 자가 항체 생성을 의심하였고, 결국 검사 상 Factor VIII에 대한 항체 역가는 0.1 BU 이상으로 양성 소견을 보여 후천성 혈우병을 진단할 수 있었다. 환자는 67세의 노인으로 혈우병과 관련되어 있다고 알려진 질환의 병력이나 약물 복용력 없었으며 가족력, 과거력 상 선천성혈우병을 의심할 만한 소견은 없었다.

후천성혈우병의 치료는 크게 급성 출혈의 치료와 장기적 치료로서의 응고인자에 대한 자가항체 제거로 나누어 볼 수 있다.<sup>4)</sup> 급성 출혈시의 치료는 자가항체의 역가에 따라 결과와 치료 약물이 달라질 수 있는데 항체 역가가 5 BU/ml 이하라면 응고인자 VIII,<sup>4)</sup> Desmopressin을 사용할 수 있다. 하지만 자가항체의 역가가 5 BU/ml 이상이라면 프로트롬빈 복합 농축물이나 bypassing agent로서 유전자 재조합 VIIa 등이 사용될 수 있다. 특히 유전자 재조합 VIIa는 최근 소개된 후천성혈우병의 급성 출혈의 치료제로써 그 기전을 살펴보면 직접적으로 활성화된 혈소판 표면에 응고인자 X을 활성화시키고, 우회로 응고인자 VIII, 응고인자 IX의 활성화 및 자가항체 작용을 저해시킨다. 또한 외인조직인자(extrinsic tissue factor)와 연관된 응고 경로를 활성화 하여 정상 응고 경로도 활성화시키는 작용을 한

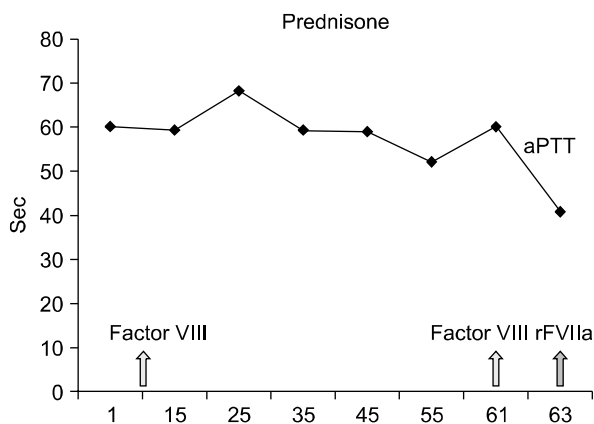


Fig. 2. The change of aPTT in patient treated with recombinant activated Factor VII, Factor VIII, prednisone. After recombinant activated Factor VII was administered, aPTT decreased to normal range.

다.<sup>5)</sup> 이러한 유전자 재조합 VIIa는 임상적으로 일차적 및 이차적 치료제로 사용 할 때 안정성과 효과 면에서 우수하다고 알려져 있다.<sup>6)</sup> 38명의 후천성혈우병 환자에게 유전자 재조합 VIIa를 출혈시의 치료제로 사용 후 반응을 분석한 연구에서 75% 환자가 좋은 반응을 보였고, 17%에서 부분적인 반응을, 8%에서만 반응을 보이지 않았다.<sup>7)</sup> 본 증례의 경우도 전립선비대증 수술 부위의 감염으로 재수술 시행 후 수술 부위 급성출혈 및 혈뇨로 신전 냉동 혈장, 응고인자 VIII (GREEN MONO<sup>®</sup>) 등을 우선 투여하였으나 출혈이 조절되지 않아 유전자 재조합 VIIa (Novo seven<sup>®</sup>)을 투여하였고 투여 2일 째에 출혈이 멈추었다. 해외에서도 급성 출혈 시 유전자 재조합 VIIa를 사용해 급성 출혈을 조절한 증례들이 보고 된 바 있다.<sup>3)</sup> 특히 본 증례에서는 Rh 음성 혈액형인 후천성혈우병 환자로 생체 징후가 흔들리는 급성출혈에도 Rh 음성 혈액형으로 인해 대량 수혈과 같은 응급처치가 여의치 않을 수 있는 상황이었으며, 응고인자 VIII 투여에도 급성 출혈이 멈추지 않아 유전자 재조합 VIIa를 사용하여 출혈을 빠르고 효과적으로 안정화시킬 수 있었다. 따라서 후천성혈우병 환자의 급성 출혈 시 효과적인 일차적 혹은 이차적 지혈제로서 유전자 재조합 VIIa의 사용을 적극적으로 고려해야 할 것으로 생각된다.

또한 저자들이 조사한 바로는 그 동안 국내에 후천성

혈우병 환자의 급성출혈 발생에서 유전자 재조합 VIIa를 투여하여 성공적으로 치료한 사례가 보고된 바가 없었다. 국내 보고되었던 후천성혈우병 8예를 정리해 보면, 2개의 증례에서 급성 출혈 조절을 위해 응고인자 VIII을 투여했으나 지혈에 실패했고, 7예에서 자가항체 제거를 위해 prednisone, danazol, cyclophosphamide와 같은 면역억제제 또는 면역글로블린을 사용하였고 그 중 5예에서만 장기적인 관해를 이루었으며 나머지는 추적관찰 중단되어 치료 효과를 판정할 수 없었고, 치료에도 불구하고 급성출혈이 조절되지 않아 관해를 이루지 못하고 사망한 경우가 1예가 있었다. 또한 특별한 치료 없이 출혈 증상이 호전되어 진단 후 관해 치료 없이 지내는 경우도 있었다(Table 1).<sup>8-14)</sup>

본 증례에서는 입원 제 26병일 째 신장낭종파열로 인한 후복막강내출혈이 발생하여 신전 동결혈장, 동결침전물 사용하면서 응급으로 혈관조영술 및 색전술을 시행하였으나, 후천성혈우병 환자의 자연 발생적 후복막강내출혈시 유전자 재조합 VIIa를 사용하여 출혈을 조절했던 사례도 해외에서 보고된 적이 있다.<sup>3)</sup>

후천성혈우병의 장기적 치료는 응고인자에 대한 자가 항체 제거를 근간으로 하며 prednisone, cyclophosphamide, azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporin 등의 면역억제제의 단독 혹은 병합요법으로 50~70%의 항체 관해율을 보이며, 면역 글로블린 정맥 주입과

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics, treatments, clinical outcomes of the patient with acquired hemophilia reported in Korea<sup>9-15)</sup>

No. case	1	2	3	4	5	6	7	8
Sex	F	F	M	F	M	M	F	F
Age at diagnosis (years)	40	34	73	65	82	78	61	33 (months)
Clinical presentation	Shoulder pain, gross hematuria	No symptom	Hematuria	Gross hematuria, retroperitoneal bleed	Melena	No symptom	Bleed in total knee arthroplasty site	Hematochezia, ecchymoses
FVIII (%)	1.5	0.4	1	2	1	1	1	1
FVIII inhibitor (BU)	27.50	9.6	2.7	850	36	2.74	10	2.5
Treatment of acute bleeding	—	—	—	Factor VIII	—	—	Factor VIII	—
Clinical efficacy	—	—	—	None	—	—	None	—
Long-term strategy	Prednisone, cyclophosphamide	Prednisone	None	Medroxy-prednisone, cyclophosphamide	Prednisone, danazol	Prednisone	Prednisone, cyclophosphamide	Prednisone, IVIG
Etiology	None	None	None	Influenza vaccination	None	None	Operation	Mycoplasma pneumonia pneumonia
Outcome	Remission	F/U loss	No remission	No remission; fatal retroperitoneal bleed: death	Remission	Remission	Remission	Remission

혈장 반출술 등도 사용되고 있다.<sup>2,15)</sup> 본 증례에서는 후천성혈우병 진단 후 prednisone 50 mg을 매일 복용하기 시작했고 재수술 후 급성 출혈로 유전자 재조합 VIIa (Novo seven<sup>®</sup>)을 사용해 지혈을 한 이후에도 복용 지속하여 현재까지 용량 감량하면서 사용 중이다. 임신 혹은 약제에 의한 후천성혈우병 등 일부 후천성혈우병에서는 자가 항체가 자연 관해 되는 경우가 있으므로 반드시 모든 환자에서 면역 억제제의 치료가 필요한 것은 아니다. 하지만 항체로 인한 출혈 증상이 있는 경우에는 반드시 항체 제거를 위한 면역 억제제의 사용을 고려해봐야 할 것이다.

## 요 약

응고인자 VIII에 대한 자가항체 생성이 원인인 후천성혈우병은 매우 드문 발생률을 가지지만 치명적인 출혈을 발생시킬 수 있는 질환이며 현재까지 알려진 급성 출혈시의 치료제는 응고인자 VIII, Desmopressin, 프로트롬빈 복합 농축물, 유전자 재조합 VIIa 등이 사용될 수 있고 그 중에도 유전자 재조합 VIIa는 비교적 최근에 개발된 치료제로서 안정성과 효과에서 좋은 평가를 받고 있다. 본 증례에서는 Rh 음성 혈액형을 가진 67세 남자 환자가 전립선비대증으로 경요도절제술 후 지속되는 혈뇨와 출혈경향으로 후천성혈우병을 진단 받고, 이후 시행한 방광피부췌관 복구수술로 대량의 급성 출혈이 발생하여 유전자 재조합 VIIa, prednisone 투여 후 출혈이 성공적으로 조절된 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hay CR. Acquired haemophilia. Baillieres Clin Haematol 1998;11:287-303.
- 2) Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
- 3) Kondo E, Utsumi M, Hattori M, et al. Acquired factor VIII-specific antibody disorder accompanied by a life-threatening retroperitoneal hematoma. Intern Med 1995;34:901-3.
- 4) Ingerslev J. Hemophilia. Strategies for the treatment of inhibitor patients. Haematologica 2000;85:15-20.
- 5) Hedner U, Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. Transfusion 2002;42:114-24.
- 6) Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. Transfus Med Rev 1993;7:78-83.
- 7) Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicenter study. Thromb Haemost 1997;78:1463-7.
- 8) Lee JJ, Chung IJ, Park MR, et al. Acquired hemophilia successfully treated with oral immunosuppressive therapy. Korean J Intern Med 2000;15:135-7.
- 9) Jung SW, Kim S, Youk CM, et al. A case of asymptomatic acquired hemophilia. Korean J Thromb Hemost 2001;8:59-62.
- 10) Kim JH, Lee WI, Yoon HJ, et al. A case of acquired hemophilia A. J Lab Med Qual Assur 2003;25:207-9.
- 11) Chung BH, Kim YJ, Kim MS, et al. A case of acquired hemophilia detected after influenza vaccination. Korean J Med 2004;66:298-301.
- 12) Park SY, Kim JS, Kim Y, et al. Two cases of acquired hemophilia A successfully treated with oral steroid or danazol. Korean J Hematol 2005;40:58-63.
- 13) Song MH, Ahn SJ, Yoo SH, et al. Total Knee arthroplasty-associated acquired hemophilia: a case report. J Korean Orthop Assoc 2006;41:167-9.
- 14) Kim MS, Kilgore PE, Kang JS, et al. Transient acquired hemophilia associated with mycoplasma pneumonia pneumonia. J Korean Med Sci 2008;23:138-41.
- 15) Ogata H, Sakai S, Koiwa F, et al. Plasma exchange for acquired hemophilia: a case report. Ther Apher 1999;3:320-2.