

재발 혈전저혈소판혈증자색반병에서 Rituximab을 이용한 치료 경험 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

이승범 · 이제환 · 최윤숙 · 유지희 · 천윤희 · 최원정 · 정상수

A Case Report of Rituximab Therapy for Recurrent Thrombotic Thrombocytopenia Purpura

Seungbum Lee, M.D., Je-Hwan Lee, M.D., Yunsuk Choi, M.D., Ji Hee Yu, M.D.,
Yoon Hee Chun, M.D., Won Jung Choi, M.D. and Sang-Su Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare medical condition characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, neurologic manifestations, and infrequently, renal involvement. In many cases, TTP is associated with deficiency of the von Willebrand factor-cleaving protease, ADAMTS13, and treatment with plasma exchange is effective in the majority of patients. We report a patient with acute TTP in whom remission was not achieved by initial treatment consisting of plasma exchange and corticosteroids. In view of the severe autoantibody-mediated ADAMTS-13 deficiency, treatment was initiated with rituximab, a chimeric monoclonal antibody directed against the CD 20 antigen present on B lymphocytes. The patient received 4 weekly infusions of rituximab (375 mg/m²). Four weeks after the last infusion of rituximab, a complete clinical and laboratory remission was documented. We conclude that rituximab should be considered in patients with TTP with acquired ADAMTS-13 deficiency, who fail to respond to standard treatment with plasma exchange and corticosteroids. Rituximab may result in a lowered requirement for plasmapheresis and avoid the complications of salvage immunosuppressive therapy. (*Korean J Hematol* 2009;44:193-197.)

Key Words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, Rituximab

서 론

혈전저혈소판혈증자색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura)은 미세혈관병용혈빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)과 저혈소판혈증이 동반된 혈전미세혈관병증(thrombotic microangiopathy), 신경학적 이상, 발열 그리고 신장 침범 등을 특징으로 하는

비교적 드문 질환으로 1925년 Moschcowitz에 의해 처음 보고되었다.¹⁾ 병의 경과를 일생 동안 단 한번의 발병을 보이기도 하지만 회복 후 재발할 수도 있고, 재발하는 경우 높은 이환율 및 사망률을 보이고 있다.²⁾

재발 혈전저혈소판혈증자색반병 환자의 혈장에서 비정상 거대 von Willebrand factor (vWF) 다량체(unusually large multimer of vWF)의 존재는 Moake 등에 의해 처음 기술되었다.³⁾ vWF는 내피세포와 거대핵세

접수 : 2009년 7월 5일, 수정 : 2009년 8월 29일

승인 : 2009년 8월 29일

교신저자 : 이제환, 서울시 송파구 아산병원길 86

☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원내과

Tel: 02-3010-3218, Fax: 02-3010-6885

E-mail: jhlee3@amc.seoul.kr

Correspondence to : Je-Hwan Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

86, Asanbyeongwongil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3218, Fax: +82-2-3010-6885

E-mail: jhlee3@amc.seoul.kr

포에서 커다란 크기를 갖는 vWF의 다량체로 생산되어 혈장 내 vWF 절단금속단백분해효소(vWF-cleaving metalloproteinase)에 의해 정상 크기의 다량체로 분해된다. 분해되지 않은 비정상 거대 vWF 다량체는 정상 vWF 다량체보다 GPIb/IX/V복합체와 GPIIb/IIIa복합체에 강한 친화력을 갖고 결합하여 혈소판 과다 응집을 일으킨다.⁴⁾

vWF절단금속단백분해효소는 2001년에 정상 혈장에서 분리되어 단백질분해효소의 ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domain) 가계라고 불려왔으며, 최근에 ADAMTS13 금속단백분해효소로 명명되었다.⁵⁾

소아기에 발현되기 시작하는 만성재발성 혈전저혈소판혈증자색반병에서는 ADAMTS13 유전자의 돌연변이에 의해 ADAMTS13의 기능이 현저히 저하되어 있으며, 성인에서 흔히 관찰되는 급성특발성 혈전저혈소판혈증자색반병에서는 ADAMTS13에 대한 IgG 자가항체 생성에 의하여 ADAMTS13이 억제되거나 ADAMTS13-자가항체 복합체를 형성함으로써 ADAMTS13의 청소율이 증가되어 후천적으로 ADAMTS13의 결핍이 초래되는 것으로 생각된다.⁶⁾

혈전저혈소판혈증자색반병 치료에 있어서 혈장교환술이 도입된 후 사망률은 95%에서 20%까지 감소하였으며, 치료율도 50~80% 정도이지만, 35~50%의 환자에서는 혈장교환술 치료 후 재발하며, 10~20%에서는 초기부터 혈장교환술 치료에 반응이 없다. 재발 경과를 보이는 경우, 치료 전략에 있어 병적인 자가 항체를 억제하기 위한 다양한 면역억제제의 사용이 도입되어 왔으며, 겔질스테로이드(corticosteroid) 및 항암제 투여, 비장절제술 등이 혈장교환술과 함께 또는 단독으로 사용되었다.^{7,8)}

최근 성인 급성 난치 및 재발 혈전저혈소판혈증자색반병에서 림프구 CD20 항원에 대한 단클론항체인 rituximab을 사용한 후 관해에 이른 증례들이 일부 보고되었다.⁷⁻¹²⁾

저자들은 혈장교환술 및 겔질스테로이드 치료에도 재발하는 혈전저혈소판혈증자색반병에서 rituximab 투여 후 관해에 이르게 된 증례를 경험하고 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 38세, 남자.

주 소: 내원 15일 전부터 시작된 의식 저하.

현병력: 이전에 건강하였던 38세 남자가 본원 입원 15일 전 기침과 가래를 동반한 상기도 감염증상이 발생하였다. 상기 증상은 타 병원에서 외래 치료 후에도 호전되지 않았으며, 본원 입원 7일 전 의식저하(기면)가 발생하여 타 병원 입원 후 시행한 검사에서 빈혈과 혈소판감소증이 발견되었다. 빈혈 및 혈소판감소증에 대한 원인을 확인하기 위해 시행한 말초혈액바른표본에서 분열적혈구를 확인하였다. 미세혈관병용혈빈혈과 동반된 신경학적 이상(의식저하) 및 저혈소판증의 소견을 종합하여 혈전저혈소판혈증자색반병으로 진단하고 혈장교환술 치료를 시행하였으며, 치료 시행 후 의식이 회복되었고, 감소되었던 혈소판도 회복되는 소견을 보였다. 혈장교환술 치료 후 호전되었던 혈소판과 혈색소가 내원 2일 전부터 다시 감소하기 시작하였고, 동시에 의식 저하 증상이 발생하였다. 재발한 혈전저혈소판혈증자색반병에 대해 고용량 겔질스테로이드 - methylprednisolone 1 mg/kg - 가 2일간 투여되었으나 의식 저하 및 혈색소 감소와 혈소판감소증이 호전되지 않아 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없었다.

사회력: 환자는 개인 사업을 하고 있었고 평소 음주는 하지 않았다. 현재 흡연을 하고 있었고 15갑·년의 흡연력이 있었다.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 99/53 mmHg, 맥박수는 분당 94회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.5°C였다. 신체 검사에서 환자는 급성병색을 보였고 창백해 보였다. 의식은 기면 상태로 통증 자극 시 눈을 뜨는 정도였다. 반신마비나 뇌신경마비, 경련 등의 신경학적 이상 소견은 보이지 않았다. 결막은 창백해 보였으나, 공막의 황달 소견은 보이지 않았다. 폐음과 심음은 정상이었다. 복부는 팽만되어 있지 않았으며, 장음은 정상이었고 압통이나 반발통은 없었으며, 만저지는 종물도 없었다. 척추늑골각 압통 및 양 하지에 함요부종은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초혈액 혈색소 6.8 g/dL, 적혈구용적률 21.9%, 백혈구 18,600/mm³, 혈소판 45,000/mm³, 망상적혈구 20.68%, haptoglobin < 6.9 mg/dL로 측정되었고, 말초혈액도말에서 분열적혈구가 관찰(고배율 시야당 5개)되었다. 그 외 BUN 31 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.1 mg/dL, 알부민/글로불린 2.6/1.6 g/dL, 총 빌리루빈 1.4 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 39 IU/L, AST/ALT 38/44 IU/L, C-반응성단백질 0.2 mg/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 863 IU/L이었다.

방사선학적 소견: 단순 복부 X-선 촬영 소견과 두부 전산화 단층 촬영 소견은 정상이었다.

임상 경과 및 치료: 내원 후 재발한 혈전저혈소판혈증자색반병 치료로 혈장교환술을 시작하였으며, 타 병원에서부터 사용 중이었던 고용량 겔질스테로이드 치료를 유지하였다. 입원 3일째, 3회의 혈장교환술과 고용량 겔질스테로이드 치료 후 의식이 다시 정상으로 회복되고 혈소판이 $152,000/\text{mm}^3$ 으로 상승하였으며, LDH는 386 IU/L로 감소하였고, 말초혈액도말에서 분열적혈구가 소실되었다. 이후 혈장교환술 치료는 중단하고 혈소판 수치가 감소하지 않아 겔질스테로이드 치료만 유지하였다. 입원 8일째 환자 의식은 정상이었으나 혈소판감소증($39,000/\text{mm}^3$)이 나타나고 LDH가 669 IU/L로 상승하였으며 말초혈액도말에서 분열적혈구가 다시 보여 혈전저혈소판혈증자색반병이 다시 재발한 것으로 판단하여, 중단하였던 혈장교환술 치료를 재개하였다. 3일 후 혈소판이 $150,000/\text{mm}^3$ 으로 상승하였으며, LDH는 389 IU/L로 감소하여 혈장교환술을 중단하였고 겔질스테로이드 치료의 반응을 보기 위해 정기적으로 혈액검사를 시행하면서 경과 관찰하였다. 그러나 입원 16일째, 혈소판이 $61,000/\text{mm}^3$ 으로 다시 감소하여 혈장교환술을 재개하였고, 입원 20일째까지 혈장교환술 치료를 매일 유지하면서도 혈소판감소증($39,000/\text{mm}^3$)이 진행하였다. 혈전저혈소판혈증자색반병에 대한 고전적인 치료를 지속했음에도 불구하고, 반복적으로 혈전저혈소판혈증자색반병이 재발하여 혈장교환술 치료와 함께 새로운 치료방법으로 rituximab ($375 \text{ mg}/\text{m}^2$)을 일주일 간격으로 4회 투여하기 시작하였다(Fig. 1). Rituximab 1회 투여 후 다음 날 혈소판이 $120,000/\text{mm}^3$ 으로 회복되었고, LDH가 340 IU/L로 감

소하여 유지 중이었던 혈장교환술 치료를 중단하고 겔질스테로이드만 유지하였다. 입원 27일째 다시 혈소판 감소증($53,000/\text{mm}^3$)이 발생하여 혈장교환술을 2일간 시행하였고 동시에 rituximab을 2회째 투여하였다. 이후 혈소판이 $97,000/\text{mm}^3$ 으로 회복되었고, LDH가 312 IU/L로 감소하여 겔질스테로이드만 유지하면서 경과 관찰하였다. 혈장교환술 치료 중단 후에도 혈전저혈소판혈증자색반병의 악화 소견은 관찰되지 않았고 혈소판이 $243,000/\text{mm}^3$, LDH가 337 IU/L까지 회복되었다. 1주일 간격으로 예정되었던 3 및 4번째 rituximab 치료를 시행하였고 겔질스테로이드를 감량하기 시작하였다. 환자는 rituximab 치료 후 외래로 추적관찰 중이며, 마지막 rituximab 치료 4주 후 시행한 검사에서 혈색소 15.5 g/dL, 혈소판 $202,000/\text{mm}^3$, LDH 469 IU/L로 확인되어 감량 중이던 스테로이드를 중단하였다. Rituximab 치료 종료 후 99일까지 혈전저혈소판혈증자색반병의 재발 없이 외래에서 추적관찰 중이다. 입원 기간 중 rituximab을 투여하기 전 측정된 ADAMTS13 활성도는 5% 미만이었으며, rituximab 4회 투여 후 혈전저혈소판혈증자색반병이 호전된 상태에서 재검한 ADAMTS13 활성도는 51%로 상승하였다. 타 병원에서 이미 혈장교환술을 시행 받았던 환자로 ADAMTS13 억제인자는 측정대상이 되지 않았다.

고 찰

항 ADAMTS13 자가항체를 가진 혈전저혈소판혈증자색반병 환자는 자가항체가 없는 환자에 비해 재발의 위험이 높다고 알려져 있고,^{13,14)} 재발 혈전저혈소판혈증자색반병은 치료 후에도 사망률 및 신경학 후유증의

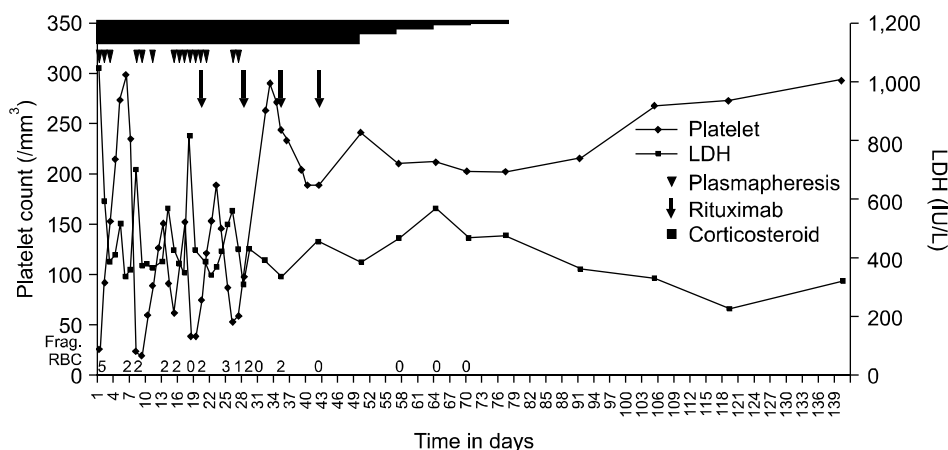


Fig. 1. Clinical course before and after initiation of rituximab in a patient with recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura.

발생이 더 높은 것은 것으로 알려져 있다. 이 경우 ADAMTS13에 대한 IgG 자가항체 생성에 의하여 ADAMTS13이 억제되거나 ADAMTS13-자가항체 복합체를 형성함으로써 ADAMTS13의 청소율이 증가되어 후천적으로 ADAMTS13의 결핍이 초래되는 것으로 생각되므로,⁶⁾ 이러한 자가항체 형성을 억제하기 위한 다양한 방법들(면역억제요법 또는 비장절제술 등)이 시도되었다. 그러나 이러한 치료들에 대한 효과는 다양하게 보고되고 있다.^{7,8)}

성인 혈전저혈소판혈증자색반병에서 재발하는 경과를 보이는 경우, 치료 전략에 있어 병적인 자가 항체를 억제하기 위한 방법으로 림프구 CD20 항원에 대한 단클론항체인 rituximab을 사용하여 관해에 이른 증례들이 2002년 이후 수 차례 외국에서 보고되어 왔다.⁷⁻¹²⁾ 일련의 보고들에서 관해에 이른 후 추적 관찰 시 대부분의 경우(>90%) 재발하지 않는 것으로 나타났으나 추적 관찰 기간이 길지 않아(최대 25개월) 장기 예후를 판단하기에는 이르다고 판단된다. Rituximab 사용 후 재발한 증례들의 경우,¹⁰⁻¹²⁾ 관해에 이른 후 재발할 때까지 평균 15개월 정도의 기간이 보고되었다. 특별한 부작용은 거의 보고되지 않았으나 심장성쇼크와 같은 치명적인 부작용을 보고한 증례도 있으므로 주의를 요한다.¹⁵⁾ Rituximab의 가장 적절한 용량 및 투여 방법에 대해서는 아직 정의된 바가 없는데, 다수의 증례에서 악성 B세포 림프구증식성 질환에서 사용하는 것과 같이 7일 간격으로 rituximab 375 mg/m² 용량으로 총 4차례 투여하는 방법을 사용하였다.

본 증례에서 환자는 반복적인 혈장교환술 후에도 반복적으로 혈소판이 감소하는 재발 경과를 보였고, 혈장교환술과 함께 겔질스테로이드를 사용하였으나 관해가 유지되지 못하였다. 이에 저자들은 혈장교환술 및 겔질스테로이드에 반응하지 않는 재발, 불응 혈전저혈소판혈증자색반병으로 진단하고, rituximab을 375 mg/m² 용량으로 투여하였다. Rituximab 2회 투여 후 혈소판 수치가 상승하며 LDH가 감소하였으며, 예정되었던 총 4회를 투여 후 완전관해 상태로 유지하고 있다. 마지막 치료 후 99일이 지난 현재까지 외래에서 추적 관찰 중이며 혈소판 및 혈색소 모두 정상범위로 유지되고 있으며, 말초혈액바른표본에서도 분열적혈구는 관찰되지 않고 있다.

본 증례에서 rituximab 투여 전 ADAMTS13 활성도는 5% 미만으로 확인되었고, rituximab 총 4회 투여 후 시행한 ADAMTS13 활성도 추적검사에서는 ADAMTS13 활성도가 51%로 상승하여 다른 증례에서 확인한 바와

같은 정도의 rituximab 치료 반응을 확인할 수 있었다. 본 증례에서 rituximab 투여와 관련된 부작용은 없었다.

본 증례에서도 확인한 바와 같이 재발 또는 불응의 성인 혈전저혈소판혈증자색반병 치료에서 rituximab은 반복적인 혈장교환술 및 면역억제치료를 대체할 수 있는 방법으로 기대된다. 그러나 아직까지 투여 용량 및 투여 기간, 투여 시기를 결정하는 지침이 확립되지 않은 상태로 이에 대한 전향 임상연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

이전에 건강하였던 38세 남성이 혈소판감소 및 의식저하를 주소로 내원하여 혈전저혈소판혈증자색반병으로 진단받고 혈장교환술 치료를 시행 받았다. 반복적인 혈장교환술 치료 및 고용량 겔질스테로이드 투여에도 반복적으로 재발하는 경과를 보였다. 재발 혈전저혈소판혈증자색반병으로 진단하여 림프구 CD20 항원에 대한 단클론항체인 rituximab을 375 mg/m² 용량으로 1주 간격으로 4회 투여하였다. 이후 혈소판이 회복되고 젯산탈수소효소가 감소하였으며, 혈장교환술 및 겔질스테로이드 치료의 중단 후에도 혈전저혈소판혈증자색반병의 재발 없이 외래 추적관찰 중이다.

참 고 문 헌

- 1) Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. 1925. Mt Sinai J Med 2003;70:352-5.
- 2) Cuttner J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. Blood 1980;56:302-6.
- 3) Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1982;307:1432-5.
- 4) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 1998;339:1578-84.
- 5) Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2008; 112:11-8.
- 6) Scheifflinger F, Knobl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand

- factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:3241-3.
- 7) Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai HM. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;124:787-95.
- 8) Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thromb Haemost* 2009;101:233-8.
- 9) Chemnitz J, Draube A, Scheid C, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* 2002;71:105-8.
- 10) Galbusera M, Bresin E, Noris M, et al. Rituximab prevents recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Blood* 2005;106:925-8.
- 11) Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hematol* 2004;77:171-6.
- 12) Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:385-91.
- 13) Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:4043-9.
- 14) Vesely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60-8.
- 15) Millward PM, Bandarenko N, Chang PP, et al. Cardiogenic shock complicates successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenia purpura with rituximab. *Transfusion* 2005;45:1481-6.