

표준치료에 불응한 자가면역혈구감소증 환자 2명에서 Rituximab 치료에 의한 장기 관해 효과

가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 혈액-종양내과

박수정 · 한치화

The Long Term Remission Effect of Rituximab in Two Patients with Autoimmune-associated Cytopenias that were Refractory to Standard Treatments

Soo-Jeong Park, M.D. and Chi-Wha Han, M.D.

Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Rituximab, anti-CD20 chimeric monoclonal antibody directed against the CD20 antigen on B lymphocytes, induces a targeted B lymphocytes depletion in the aim of eradicating autoreactive clones in various autoimmune disorders. Because of its biological properties, it has been used as a treatment option for a variety of autoimmune diseases. We report two complicated patients: a 26-year-old female with steroid induced Cushing's syndrome and avascular necrosis of both femur heads, and a 56-year-old female with multiple spine compression fractures due to osteoporosis, diabetes mellitus and cataracts. They had long lasting, more than 10 years, lupus-associated hemolytic anemia and Evans syndrome, refractory to corticosteroids and immunosuppressive agents. The patients were treated with Rituximab, 375mg/m² once weekly for 3 consecutive weeks. They showed a remarkable recovery about 5th week and have been free of transfusion after the treatment with Rituximab. Therapy was well tolerated, and no infectious complications occurred. They are still in complete remission at 20 and 4 months following the treatment, respectively. We suggest that Rituximab can be a valuable agent in the management of autoimmune cytopenias refractory to standard treatments. (*Korean J Hematol 2005;40:101-105.*)

Key Words: Rituximab, Anti-CD20, Autoimmune disease, Cytopenia

서 론

Rituximab (Rituxan[®])은 B림프구의 표면항원인 CD20에 대한 인간/마우스 키메라형 단클론 항체로 비호지킨

림프종(non-Hodgkin's lymphoma)과 일부 림프세포증식질환들(lymphoproliferative diseases)에 우수한 치료 효과를 갖고 있다.¹⁻⁵⁾ 또한 B림프구에 특이적으로 작용하는 Rituximab이 B림프구가 병인으로 알려진 자가항체를 생성하는 자가면역질환들에 대해서도 효과를 보

접수 : 2005년 4월 22일, 수정 : 2005년 5월 27일

승인 : 2005년 6월 17일

교신저자: 한치화, 인천광역시 부평구 부평 6동 665

☎ 403-720, 가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 혈액종양내과

Tel: 032-510-5507, 5684, Fax: 032-510-5683

E-mail: cwghan@unitel.co.kr

Correspondence to : Chi-Wha Han, M.D.

Division of Hemato-Oncology, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine # 665, Bupyeong 6-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea
Tel: +82-32-510-5507, 5684, Fax: +82-32-510-5683

E-mail: cwghan@unitel.co.kr.

일 가능성이 있어, 표준치료에 불응성인 여러 자가면역 질환들의 치료에 적용한 결과 상당히 고무적인 성적들이 발표되고 있다.⁶⁻⁹⁾

저자들은 지난 10년간 다양한 치료를 시행했음에도 불구하고 치료 불응상태로 진행한 자가면역혈구감소증 환자 2인(루프스-연관 용혈빈혈 1예, Evans 증후군과 관련된 자가면역중증혈소판감소증 1예)에게 Rituximab을 투여하여 우수한 치료성적을 얻었기에 그 결과를 요약하여 국내에 처음으로 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

환 자: 국○○, 여자 26세

주 소: 전신부종, 현기증

과거력: 1995년, 당시 15세였던 환자는 중증 심비대, 혈압저하, 호흡부전, 단백뇨 및 혈뇨, 전신부종 및 얼굴 홍반 등을 주소로 응급실을 거쳐 내원하였다. 검사 후 전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus)과 이로 인한 신증후군(nephrotic syndrome) 및 자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia)로 진단되어, 고용량 스테로이드(methylprednisolone)주사와 선택적 혈장반출술(selective plasmapheresis) 후 cyclophosphamide (1,000mg/m²) 동시치료(synchronization)로 안정화 되었다. 외래에서 점차 스테로이드 경구투약 용량을 줄여 유지하던 중 발병 11개월째 다시 용혈발작으로 재차 응급 입원하였고 발병 22개월, 환자 나이 16세 때 비장절제술을 시행 받았다. 비장절제술에도 불구하고 용혈 경향이 지속되어 저용량 cyclosporine A, prednisolone 15

~30mg 등을 경구 복용하며 유지하였으나 1년에 1~2회 정도 응급 용혈발작(hemolysis attack)을 경험하였다. 이차성 쿠싱증후군, 양쪽 대퇴골두의 무혈관 괴사(1999년 대퇴골두 치환술 시행) 및 빈번한 감염 등 장기간 스테로이드 사용에 따른 부작용이 발생하여 prednisolone은 deflazacort로 바꾸었고 스테로이드 용량을 줄일 목적으로 다른 면역억제제들(azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide 등)을 효과를 추적하며 바꾸어 유지하였으나 2003년부터 모든 치료들에 불응상태로 진행하였다.

가족력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 혈압 100/60mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C이었으며 얼굴은 코를 중심으로 양볼에 나비발진(butterfly rash)이 뚜렷하였고 얼굴, 사지 및 전신에 부종을 동반한 발진이 있었다. 경부 및 기타 부위에 만져지는 림프절 종대는 없었으며 간종대도 저명하지 않았다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 혈색소 6.7g/dL (MCV 152fL, MCH 59.1pg, MCHC 38.9g/dL), 교정망상적혈구 13.68%, 혈소판 699×10³/uL, 백혈구 6.5×10³/uL (호중구 71%, 림프구 18%, 단구 10%, 골수세포[myelocyte] 1%)이었으며 합토클로빈은 10mg/dL 이하로 측정되었다. 말초혈액도말소견은 Howell-Jolly체와 적혈구응집소견(RBC agglutination), 그리고 거대적혈구(macrocytic RBC) 형태를 보였고 혈소판증가와 백적아구현상(leukoerythroblastic reaction) 등이 관찰되었다. 혈액화학검사에서 총빌리루빈 1.6mg/dL (normal value: 0.3~1.3 mg/dL), 직접빌리루빈 0.8mg/dL (normal value: 0.1~0.6 mg/dL), LDH 940U/L (normal value: 150~450U/L)이었으며, BUN 19.2mg/dL, creatinine 0.7mg/dL이었다. 자가면역검사에

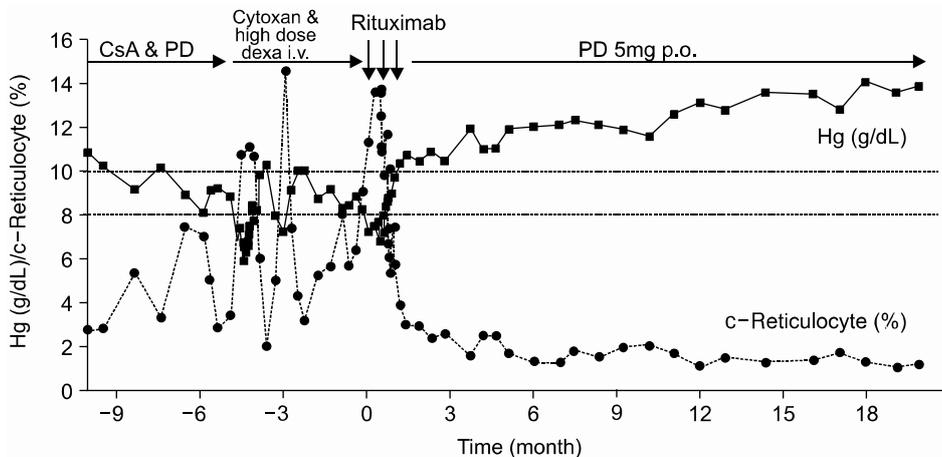


Fig. 1. The response of hemoglobin and corrected reticulocyte count before and after Rituximab treatment. CsA, Cyclosporine A; PD, Prednisolone; Dexamethasone; p.o., Per oral; Hg, Hemoglobin; c-Reticulocyte, corrected- Reticulocyte; i.v., Intravenous.

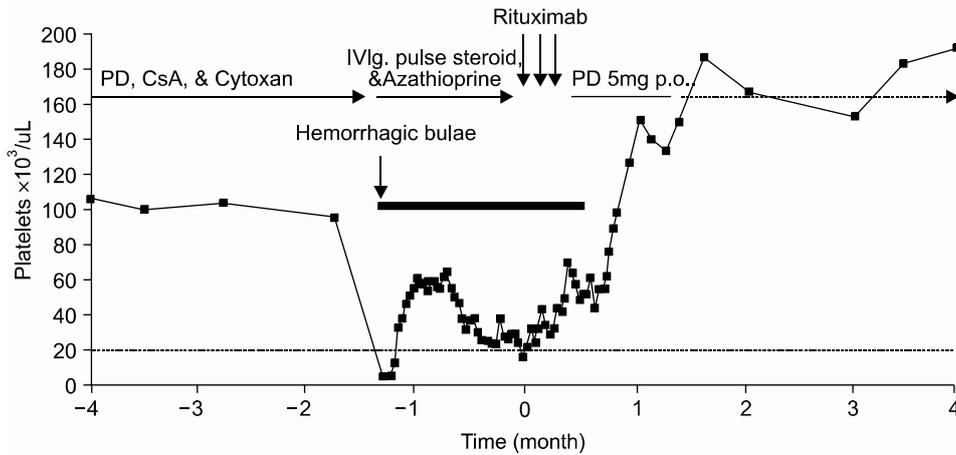


Fig. 2. The response of platelet count before and after Rituximab treatment. PD, Prednisone; CsA, Cyclosporine A; IVlg, Intravenous immunoglobulin.

서는 직접글로불린검사(direct anti-globulin test) 4(+), 간접글로불린검사(indirect anti-globulin test) 2(+)이었으며, 항핵항체(anti-nuclear antibody)는 1 : 160 cytoplasmic pattern 양성 소견을 보였다. 흉부방사선사진에서는 심장/흉곽 비 70% 정도의 심비대가 있었으며 심전도는 약 100회 정도의 동성빈맥(sinus tachycardia)이 있었다.

치료 및 경과: 2003년 11월 Rituximab 375mg/m²/day 6시간 주사를 1주 간격으로 3회 시행하였다. Rituximab 투약 30분 전 dexamethasone, diphenhydramine, ranitidine, 및 acetaminophen을 사용하였으며, 이전 Rituximab 투약에서 열이나 오한이 있었을 경우 meperidine을 주사하였다. 면역글로불린 감소에 따른 감염예방 및 용혈방지를 위하여 Rituximab 투약 후 다음날 면역글로불린 400mg/kg를 1회 주사하였다. 투약에 따른 부작용은 없었으며 전처치를 제외한 면역억제제는 모두 중단하였다. 첫 주사 후 빠른 속도로 망상적혈구 수치가 정상범위로 안정화되면서 약 4주째 망상적혈구 수치는 정상화되었고 혈색소는 10.7g/dL까지 상승하였다(Fig. 1). 첫 투약 후 22주째 혈색소는 12.0g/dL에 도달하였으며 이후 혈색소가 13.6g/dL까지 상승하였다. 현재 환자는 Rituximab 주사 후 20개월 동안 스테로이드 금단(withdrawal) 증상을 방지하기 위하여 경구 prednisolone 5mg만 투약 받고 안정된 상태를 유지하고 있으며 그간 어떠한 용혈발작이나 감염도 발생하지 않았다.

증례 2

환 자: 권○○, 여자 56세
 주 소: 전신부종, 현기증
 과거력: 1995년 11월, 46세 여자 환자가 심한 현기증,

혈뇨, 전신부종 등을 주소로 내원하였다. 검사 후 자가면역용혈빈혈로 진단하였으며 고용량 스테로이드 주사 후 안정화 되어 경구 스테로이드로 10mg까지 감량한 상태에서 퇴원하여 외래 추적하였다. 5개월 후 용혈발작으로 다시 내원하여 고용량 스테로이드 및 면역글로불린 주사, 선택적 혈장반출술과 cyclophosphamide 동시치료 후 안정화 되었으나, 치료에 불응하여 면역항체를 만드는 비장을 제거하기 위하여 비장절제술을 시행받았다. 비장절제술 후 약 4년 간 경구 스테로이드 5~20mg, azathioprine 50mg를 투약 받았으며 1년에 3~4회 정도 용혈발작이 생기면 입원하여 혈장반출술을 포함한 치료를 받았다. 진단 후 5년째부터 당뇨, 골다공증(중증 골다공증 및 관련된 척추 압박골절로 풍선척추성형술 시행)과 쿠싱증후군, 백내장 등이 악화되었으며 용혈발작 횟수가 줄어든 대신 자가면역혈소판감소증(12~100×10³/uL)이 동반된 Evans 증후군이 발생되었다. 간헐적인 입원치료를 포함하여 저용량 azathioprine, cyclosporine A, 경구 cyclophosphamide 투약 등과 함께 스테로이드는 deflazacort로 바꾸어 치료를 유지하였다. 진단 9년째인 2004년부터 혈소판감소로 인한 전신출혈 증상으로 수 회 입원하여 면역글로불린 주사 및 고용량 스테로이드 주사를 반복하여 투약 받았다. 2005년 1월 구강 전체에 출혈성 수포, 전신 점상출혈 그리고 흑색변과 함께 혈소판 수치 4,000/uL로 내원하였다. 면역글로불린 및 고용량 스테로이드 주사와 혈소판 수혈을 수 일간 시행하였으나 호전이 없어 보호자 동의 하에 Rituximab 치료를 시행하기로 하였다.

가족력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 혈압 90/60mmHg, 맥박 95회/분, 호흡수

20회/분, 체온 36.5°C이었으며, 구강 내에 다발성 출혈 성수포들(hemorrhagic bullae)과 사지 및 복부 그리고 등에 점출혈(petechiae) 및 자색반(purpura) 등이 산재해 있었다. 경부 및 기타 부위에 만져지는 림프절 종대는 없었으며 간종대도 없었다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 혈색소 9.8g/dL (MCV 123.2fL, MCH 43.8pg, MCHC 35.5g/dL), 교정 망상적혈구 3.47%, 혈소판 $4 \times 10^3/uL$, 백혈구 $6.1 \times 10^3/uL$ (호중구 64%, 림프구 29%, 단구 7%)이었다. 말초혈액도말 소견은 Howell-Jolly체와 거대적혈구 macrocytic RBC) 형태를 보였고 현저한 혈소판감소 소견이 관찰되었다. 혈액화학검사에서 총빌리루빈 0.9mg/dL, 직접빌리루빈 0.4mg/dL, LDH 723U/L이었으며, BUN 10.9mg/dL, creatinine 0.7mg/dL이었고, 공복혈당과 Hb A_{1c}는 정상범위로 조절되고 있었다. 자가면역 검사에서는 직접글로불린검사 2(+), 간접글로불린검사 2(+), 항핵항체는 음성 소견을 보였다. 흉부 방사선 사진 및 심전도에서 특이소견은 없었으며 복부 사진에서는 척추 압박골절로 풍선척추성형(vertebroplasty)을 시행한 흔적 이외에 특이소견은 없었다.

치료 및 경과: 2005년 2월 Rituximab 375mg/m²/day 1주간격으로 3회 시행하였다. 투약에 따른 부작용은 없었으며 전처치를 제외한 모든 면역억제제는 중단하였다. 첫 주사 후 빠른 속도로 혈소판 수치가 상승하였으며(Fig. 2), 5주째부터는 혈소판 수치와 헤모글로빈 수치 모두 정상화 되었다. 현재 환자는 Rituximab 주사 후 경구 prednisolone 5mg 투약으로 안정된 정상 혈소판 수치를 유지하고 있으며, 용혈발작이나 감염도 발생하지 않았다.

고 찰

조혈모세포에서 기원한 림프계 전구세포들은 발생과정 중 만나는 수많은 항원들에 반응하여 생성된 10¹⁰ 이상 다양한 클론들의 집합체이다.¹⁰⁾ 이러한 림프구들 중 자기(self) 세포에 반응할 수 있는 자가반응성 림프구(auto-reactive lymphocytes)들은 발달과정 중 흉선 성숙시기 혹은 직후에 CD40-CD40c 의존성 음성선택(negative selection)과정을 통해 제거되어야 하는데, 자가반응성 림프구 제거가 실패할 경우 자가면역질환이 발생한다.^{11,12)} 또한 자가면역질환은 항원성이 비슷하거나, 약제 등에 의해 항원성에 변화가 오거나, 스트레스 혹은 충격에 의해 숨겨졌던 항원이 노출될 경우에도 이차적으로 발생할 수 있다.¹³⁻¹⁵⁾

자가면역질환 치료는 일반적으로 장기간 스테로이드

를 사용하는 것이 기본 치료인데, 세포독성효과(cytotoxic effect)가 있는 면역억제제와 조합할 수도 있고 단독 스테로이드 요법만 사용할 수도 있다. 세포독성 약제를 조합할 경우 면역계에 관련된 포식세포(phagocyte), T림프구, 그리고 B림프구 등을 모두 공격하여 무차별적인 비선택적효과(non-selective action)를 나타나게 되므로 약제와 관련되어 전신적인 독성도 함께 발생된다. 스테로이드 불응성 혹은 부분 반응 자가면역질환의 경우 이러한 독성을 감수하면서 세포독성 약제를 조합하여 치료하지만, 세포독성 약제에도 불응한 자가면역질환일 경우 고용량 세포독성 약제를 사용하는 전골수제거(myeloablative) 전처치 및 조혈모세포이식을 시행하기도 한다.¹⁶⁾ 이 경우 전체 면역계를 재배치(resetting)함으로써 자기-관용(self-tolerance)을 획득함이 목적이다. 그러나 자가면역질환에 대한 표준 치료를 포함한 강력한 치료에도 불구하고 이러한 치료들을 받을 수 있는 환자의 제한성, 치료 후 많은 치료-관련 사망, 그리고 장기간 완전관해를 보장할 수 없다는 점이 불응성 자가면역질환이 당면한 문제점이다.

최근 항림프구 치료에 초점을 맞춘 단클론 항체들에 관심이 집중되고 있는데, 이들 중 항체 생성에 관련된 B림프구를 고갈시킬 목적의 단클론 항체가 anti CD20, 즉 Rituximab이다. Rituximab의 B림프구 파괴 기전은 보체활성(complement activation), 항체-의존성 세포독성(antibody-dependent cytotoxicity), 아포토시스유도(apoptosis induction), 항증식효과(antiproliferative effect), Fc 수용체 다형성(Fc receptor polymorphism) 등으로 면역계의 각기 다른 과정에 모두 작용하는 데 근거하고 있다.

본 증례의 경우 약 10년 간 스테로이드제제 사용, 비장절제, 면역글로불린 투여, 다양한 세포독성 약제의 조합치료 등을 시행하여 왔으나 치료에 불응상태로 진행한 환자들로, 다음 치료의 기회로 강력한 전골수제거 세포독성 약제사용과 조혈모세포 이식, 혹은 Rituximab 치료의 선택에 있어 환자들의 전신상태와 의사를 고려 Rituximab 치료를 선택하였다. Rituximab 치료와 관련하여 우려하였던 아나필락시스, 심부정맥, 감염 등은 발생하지 않았다. 장기간 면역억제제를 사용하여 면역상태가 저하된 환자에서 감염이 발생되지 않았던 이유는 Rituximab 투여 다음날 면역글로불린 400mg/kg를 보충한 것이 효과가 있었는지 명확하지 않지만 자가면역혈구감소증에서 치료적 면역글로불린 역할을 고려한다면 면역글로불린보충을 병행하는 것이 도움이 될 것이라고 생각한다. Rituximab 치료 후 혈액학적으로 정상 범위에 근접하는 데는 약 5주 정도 시간이 걸렸다.

현재 환자들은 혈액학적 완전관해 상태를 유지하고 있으며(20개월, 4개월) 스테로이드 부작용인 전신 부종도 완전히 사라진 상태이다.

Rituximab 치료 횟수에 대하여 외국 보고들은⁶⁻⁹⁾ 매주 주사하여 총 4회 주사하는 스케줄을 대부분 보고하였지만 본 증례의 경우 환자들의 경제적인 여건과 혈액학적 추적을 참고하여 3회만 시행하였고 효과적이었다.

향후 불응성 자가면역질환과 연관된 혈구감소증 환자들에서 Rituximab 치료와 관련하여 1) 몇 회 주사하는 것이 효과적인지, 2) 완전관해 유지기간이 어느 정도이며 다음 치료를 시행해야 하는 시기는 언제인지, 3) 전골수제거 세포독성 치료 및 조혈모세포이식과 비교하여 어떤 장단점이 있는지, 4) 어떠한 자가면역질환에 효과적인지 검증하는 연구를 통하여 Rituximab 치료의 역할과 적응증을 국내 현실에 맞게 도입하는 것이 필요하다고 사료된다.

요 약

자가면역질환에서 B림프구의 표면항원인 CD20에 대한 키메라형 단클론 항체인 Rituximab은 자가반응성 클론 제거를 목표로 하여 B림프구를 고갈시킨다. 이러한 생물학적 효과 때문에 Rituximab은 다양한 자가면역질환 치료에 도입되고 있다.

저자 등은 지난 10년간 다양한 치료를 시행하여 왔음에도 불구하고 치료 불응상태로 발전한 치료관련 주요 장기 합병증이 동반된 자가면역혈구감소증 환자 2인(루프스-연관 용혈빈혈 1예, Evans 증후군과 관련된 자가면역중증혈소판감소증 1예)에게 Rituximab을 투약하여 혈액학적 완전관해에 도달하였다. 현재 환자들은 투약 관련 부작용 및 감염도 경험하지 않은 채 각각 20개월, 4개월째 완전관해를 유지하고 있다.

Rituximab 치료는 표준 면역억제 치료에 불응성이거나, 장기간 면역억제제 사용으로 인하여 심각한 부작용이 있어 더 이상 치료가 어려운 자가면역질환과 연관된 혈구감소증을 치료하는데 좋은 대안으로 생각한다.

참 고 문 헌

1) Yang DH, Lee JJ, Kim YK, et al. The clinical efficacy of R-CHOP chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Korean J Hematol* 2004;39:59-65.
 2) Gibson AD. Rituximab improves rate and duration of chemotherapy-induced remissions in indolent and

aggressive Non-Hodgkins lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:81-3.
 3) Dillman RO. Treatment of low-grade B-cell lymphoma with the monoclonal antibody rituximab. *Semin Oncol* 2003;30:434-47.
 4) Park US, Choi CB, Kim IS, et al. A case of post-transplantation lymphoproliferative disease developed in renal transplant recipient and treated with rituximab. *Korean J Med* 2004;67:94-9.
 5) Ganne V, Siddiqi N, Kamapath B, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant* 2003;17:417-22.
 6) Chambers SA, Isenberg D. Anti-B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14:210-4.
 7) Bonduel M, Zelazko M, Figueroa C, Magaldi G, Rossi J, del Pozo A. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia with rituximab in a child with severe combined immunodeficiency following non-identical T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:819-21.
 8) Raj K, Narayanan S, Augustson B, et al. Rituximab is effective in the management of refractory autoimmune cytopenias occurring after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:299-301.
 9) Ten Cate R, Smiers FJ, Bredius RG, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory autoimmune thrombocytopenia in a girl with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:244.
 10) Kornberg AJ, Pestronk A. Antibody-associated polyneuropathy syndromes: principles and treatment. *Semin Neurol* 2003;23:181-90.
 11) Fry AM, Jones LA, Kruisbeek AM, Matis LA. Thymic requirement for clonal deletion during T cell development. *Science* 1989;24:1044-6.
 12) Williams JA, Sharrow SO, Adams AJ, Hodes RJ. CD40 ligand functions non-cell autonomously to promote deletion of self-reactive thymocytes. *J Immunol* 2002;168:2759-65.
 13) Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med* 2002;8:509-13.
 14) Wautier JL, Rouger P. Drug-induced hemolytic anemia. *Transfus Clin Biol* 2001;8:377-80.
 15) Gasch AT, Foster CS, Grosskreutz CL, Pasquale LR. Postoperative sympathetic ophthalmia. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40:69-84.
 16) Burt RK, Traynor AE, Pope R, et al. Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998;92:3505-14.