

# Rituximab으로 자가면역용혈빈혈 치료를 시행한 소아 1예

경북대학교 의과대학 소아과학교실

이 지 혜 · 이 건 수

## A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia Treated with Rituximab in a Child

Ji Hye Lee, M.D. and Kun Soo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in children usually responds well to short-term steroid therapy. However, in some cases, AIHA requires prolonged immunosuppressive therapy, with the subsequent development of severe side effects. Compared with previous conventional immunosuppressive therapy, rituximab, an anti-CD20 chimeric monoclonal antibody, shows good therapeutic efficacy and safety in the treatment of autoimmune disorders. Herein, the case of a 13-year-old male patient, who showed a remarkable and durable response to rituximab, at a dose of  $375\text{mg/m}^2$ , is reported. Before this trial, he had been a hepatitis B carrier and steroid dependent AIHA for 4 years, with a cushingoid facial appearance and growth retardation. After 10 months, he experienced a recurrence of hemolysis, which was successfully retreated, and was then taken off the steroid therapy. The therapy was well tolerated, without serious complications. It is suggested that rituximab could be a new option in the treatment of steroid-dependent AIHA. Therefore, long-term follow-up and studies of the risk factors of a relapse are warranted. (*Korean J Hematol* 2006;41:321-325.)

**Key Words:** Autoimmune hemolytic anemia, Rituximab, Children

### 서 론

자가면역용혈빈혈은 면역 이상으로 적혈구에 대한 자가 항체가 생성되어 적혈구가 조기 파괴되는 질환으로, 소아의 경우 70~80%에서 급성의 경과를 보이며 자연치유되거나 단기간의 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보인다. 그러나 만성적 경과를 보이면서 용혈 조절을 위해 장기간의 면역억제 치료를 필요로 하는 경우도 있으며, 이런 경우 사망률이 10%에 달한다.<sup>1)</sup>

Rituximab은 B림프구의 표면항원인 CD20에 대한 인간/마우스 키메라형 단클론 항체로 생체내에서 정상

B림프구와 림프종 B세포를 빠르게 제거한다.<sup>2)</sup> Rituximab은 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma) 치료에 있어 약물 주입과 관련된 부작용 외에는 심각한 부작용 없이 우수한 치료 효과를 보였으며,<sup>3,4)</sup> 자가항체 생성과 연관된 자가면역질환들에 대해서도 효과가 있다고 보고되고 있다.<sup>5-9)</sup> 국내에서도 자가면역질환과 이식 후 발생한 림프세포증식질환 등에 대해서 효과가 있다고 보고되고 있으나,<sup>10,11)</sup> 아직 소아에서의 사용에 대한 보고는 없다. 이에 저자들은 스테로이드 의존성을 보이며, 장기적인 스테로이드 치료로 부작용을 보인 만성자가면역용혈빈혈 환아에게 rituximab을 투여하여 효과가 있었기에 보고하는 바이다.

접수 : 2006년 6월 27일, 수정 : 2006년 11월 11일

승인 : 2006년 11월 24일

교신저자 : 이건수, 대구광역시 중구 삼덕2가 50번지

☎ 700-721, 경북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053-420-5713, Fax: 053-425-6683

E-mail: kslee@knu.ac.kr

Correspondence to : Kun Soo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine

50, Samdeok-dong 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: +82-53-420-5713, Fax: +82-53-425-6683

E-mail: kslee@knu.ac.kr

## 증 례

**환 자:** 강○○, 13세, 남자

**주 소:** 창백 및 황달

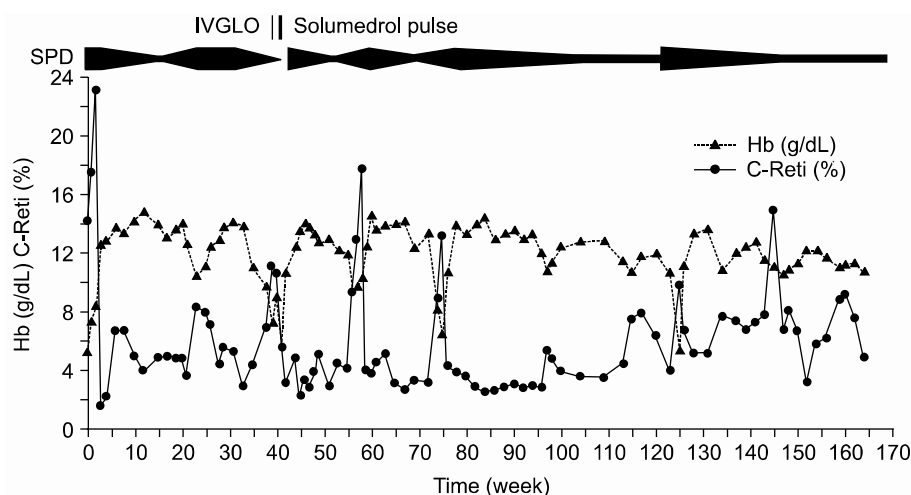
**과거력:** 2001년 10월, B형 간염 보균자였던 환자는 황달, 창백 및 어지럼증을 주소로 개인병원을 거쳐 본원으로 전원되었다. 전원 당시 범혈구 감소증 있어 골수 검사를 시행하였으며, 적혈구계 전구세포의 증가 외에는 특이 소견 없었다. 모든 검사 후 자가면역용혈 빈혈로 진단되어, 경구용 스테로이드(1mg/kg/day) 치료를 시작하였으며 치료에 대한 반응이 불충분하여 용량을 2mg/kg/day로 증량 후 안정화되었다. 외래에서 점차 경구용 스테로이드 용량을 줄여가던 중, 8개월 후 재발되어 주사용 면역글로불린(2g/kg) 치료를 시행하였으나 효과가 없었으며, 고용량의 스테로이드(methy-

lprednisolone) 주사 후 안정화되었다. 외래에서 경구용 스테로이드를 감량하면 재발하고, 다시 증량하면 안정화되는 소견이 반복되는 스테로이드 의존성을 보였다 (Fig. 1). 환아는 장기적인 스테로이드 사용으로 인해 고혈압, 쿠싱양 얼굴 모양과 비만, 성장 장애 및 성격 변화 등의 부작용이 발생하였다.

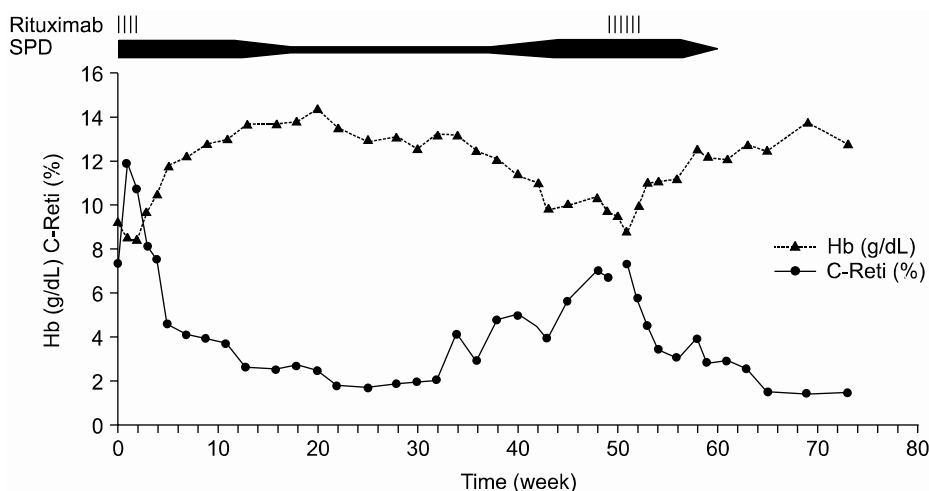
**가족력:** 모친이 B형 간염 보균자였다.

**이학적 소견:** 혈압 145/95mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 14회/분, 체온 36.6°C였으며 쿠싱양 얼굴 모양과 비만을 보였다. 간비종대나 림프절 종대 소견은 보이지 않았다.

**검사소견:** 일반혈액검사에서 혈색소 9.3g/dL (MCV 90fL, MCH 30.3pg, MCHC 33.5g/dL), 수정망상적혈구 7.27%, 혈소판 237,000/uL, 백혈구 5,980/uL (호중구 81%, 림프구 11%, 단구 5%)이었다. 혈액화학검사에서 총 빌리루빈 1.9mg/dL, 직접빌리루빈 0.3mg/dL, AST



**Fig. 1.** The response of hemoglobin and corrected reticulocyte count before rituximab treatment. SPD, prednisolone; IVGLO, intravenous immunoglobulin O; Solumedrol pulse, high dose methylprednisolone; C-Reti, corrected reticulocyte count.



**Fig. 2.** The hemoglobin and corrected reticulocyte count after rituximab treatment.

53U/L, ALT 52U/L이었다. 자가면역검사에서는 직접 항글로불린검사 및 간접항글로불린검사 양성이었다. 흉부방사선사진 및 심전도에서는 이상 소견을 보이지 않았다.

**치료 및 경과:** 2005년 1월 rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/day를 시간당 50mg의 속도로 주입을 시작하였으며, 약물주입에 따른 특별한 문제가 없어 시간당 150mg의 속도로 주입하였다. 약물 투여는 1주 간격으로 4회 시행하였다. 매 약물 주입 1시간 전 acetaminophen과 diphenhydramine으로 전처치를 하였다. B형 간염 보균자로 rituximab 투여 후 B형 간염의 악화 가능성이 있어 치료 1개월 전부터 lamivudine을 투약하고 있었다. 약물주입에 따른 부작용은 없었으며 저용량의 경구용 스테로이드(7.5mg/day)를 함께 사용하였다. 첫번째 약물주입 후 혈색소가 8.5g/dL로 감소하고 수정망상적혈구가 11.9%로 증가하는 소견을 보였으나, 3번의 약물주입 후부터 수정망상적혈구 수치가 감소되고 혈색소가 증가하기 시작하여 약 4주째 혈색소는 10.5g/dL, 수정망상적혈구는 7.5%였다. 첫 투약 후 6개월째 혈색소는 12.9g/dL까지 증가하였으며, 수정망상적혈구는 1.7%까지 감소하였다(Fig. 2). 첫 번째 약물 주입 1주일 후 이미 B림프구는 관찰되지 않았으며, 이후 서서히 증가하여 7개월째 정상치로 회복되었다. 이러한 림프구의 변화와는 달리 면역글로불린은 치료 기간 중 및 이후에도 계속 정상치를 유지하였다. 이후 환자는 저용량의 경구용 스테로이드(2.5mg/day)를 사용하며 외래 추적관찰 하던 중 첫 투약 후 8개월째 재발 소견 보여 경구용 스테로이드를 증량하였으며, 2005년 12월 2차로 rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/day 주사를 1주 간격으로 6회 시행하였다. 2차 rituximab 치료 시작 4주 후부터 혈색소 증가와 수정망상적혈구 감소 소견을 보이기 시작하여 4개월째 경구용 스테로이드를 중단하였으며, 모든 치료를 중단하고 3개월째 혈색소 13.8g/dL, 수정망상적혈구 1.36%를 유지하고 있다(Fig. 2). 환자는 총 10차례의 rituximab 치료를 시행하였으나, 주입과 관련한 부작용 및 심각한 감염은 발생하지 않았다.

## 고 찰

자가면역용혈빈혈은 면역 이상으로 적혈구에 대한 자가 항체가 생성되어 적혈구가 조기 파괴되는 것으로, 소아의 경우 70~80%가 급성의 경과를 보이며 자연치유되거나 단기간의 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보인다.<sup>1)</sup> 그러나 2세 미만이나 10대에 발생한 경우

만성의 경과를 보이는 경향이 있으며, 이 경우 용혈 조절을 위해 장기간의 면역억제 치료를 필요로 하며 사망률이 10%에 달한다.<sup>12)</sup>

치료로 가장 많이 사용되는 것은 스테로이드로 장기간 사용할 경우 성장장애, 내분비계의 이상과 같은 부작용이 발생할 수 있다. 스테로이드의 사용을 줄이고 용혈을 조절하기 위해 비장절제술이나 azathioprine, cyclosporine A, cyclophosphamide와 같은 면역억제제를 사용하거나 주사용 면역글로불린과 같은 면역조절제들을 사용하지만 그 치료효과는 일정하지 않으며 면역억제에 의한 감염의 위험이 크다.<sup>1)</sup>

최근 들어 자가면역질환의 치료로 자가 항체를 생성하는 B림프구를 고갈시킬 목적으로 단클론 항체인 rituximab에 관심이 집중되고 있다. Rituximab은 보체활성(complement activation), 항체-의존성 세포독성(antibody-dependent cytotoxicity), 아포토시스유도(apoptosis induction), 항증식효과(antiproliferative effect), Fc 수용체 다형성(Fc receptor polymorphism) 등의 기전을 통해 B림프구를 파괴한다.<sup>2)</sup>

본 증례의 경우 면역글로불린 투여에 대한 반응이 없었으며, 장기간의 스테로이드 사용으로 인한 성장장애, 성격변화, 쿠싱양 얼굴 모양과 비만 등의 부작용이 발생하였던 경우로 다른 면역억제제 사용에 따른 부작용이나 비장절제술에 의한 위험 등을 고려하여 비교적 부작용이 적은 것으로 보고되고 있는 rituximab 치료를 선택하였다. 이 치료에 앞서 rituximab 치료 이후 B형 간염의 악화 가능성이 있어 1개월 전부터 lamivudine으로 예방적 치료를 시작하였다.<sup>13,14)</sup> Rituximab 치료와 관련하여 약물 주입 시 발생할 수 있는 아나필락시스나 심부정맥, 감염, 간염의 악화 등은 발생하지 않았다. 많은 보고에서 rituximab 치료 시 예방적으로 면역글로불린을 투여하였으나,<sup>6,7,10)</sup> 본 증례의 경우 예방적으로 면역글로불린을 투여하지 않았으며 심각한 감염의 발생은 없었다. 처음으로 rituximab 치료를 시행한 후 혈액학적인 변화는 약 4주경에 나타났으며, 약 5개월경에 정상 범위에 근접하였다. 혈액학적인 호전은 첫 치료 후 8개월 정도 지속되었으며, 이후 서서히 악화되어 11개월경에는 혈색소 10.4g/dL, 수정망상적혈구 7%로 악화되는 소견을 보였다. 이런 혈액학적인 변화는 시기적으로 B림프구가 치료 이전 수준으로 회복되었던 7개월 이후에 나타나서 B림프구의 회복과 연관된 것처럼 보였으나, B림프구 회복 이후에도 장기적인 관해를 유지했다는 보고들이 있으므로<sup>6-8,10)</sup> 이 환자에서의 병의 악화가 단순히 B림프구의 회복에 의한 것이라고

단정짓기는 어렵다. Zecca 등은 처음 4차례 투약 후 치료 효과가 있었던 13명 중 3명에서 7~10개월경에 재발하여 rituximab으로 재치료를 시행하였으며, 모두 효과가 있었다고 보고하여<sup>7)</sup> 저자들도 환아가 처음 투약 8개월 이후 재발 소견을 보여 11개월경 rituximab으로 재치료를 시행하였다. 첫 치료 시에 비해 1주일 늦은 4주 이후부터 혈액학적 호전을 보였으며, 4개월 후 경구용 스테로이드를 중단할 수 있었다. 모든 치료를 중단한 이후 3개월째 재발소견 없이 정상 혈색소를 유지하고 있으며, 수정망상적혈구도 지속적인 감소를 보이고 있다. 장기간 사용한 스테로이드의 용량을 감량하고 중단하면서 이전에 보였던 고혈압, 쿠싱양 얼굴 모양이나 비만, 성격변화는 호전되고 있다. 총 10차례의 투약을 하였지만, 우려했던 간염의 악화나 심각한 감염 및 주입과 관련된 부작용은 발생하지 않았다.

Rituximab은 다른 면역억제제에 비해 부작용은 적으면서 치료 효과는 우수하여 향후 자가면역용혈빈혈을 포함한 자가면역질환 치료에 있어 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 또한 성인에서 뿐만 아니라 소아에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 자가면역질환의 치료 시 rituximab의 적절한 용량이나 사용 기간 및 장기적인 추적관찰에 대해서 보다 많은 연구가 필요할 것이며, 특히 치료 이후 재발이 보고되고 있어 이와 관련된 요인들을 찾아내고 예방할 수 있는 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

소아에서 발생하는 자가면역용혈빈혈은 대체로 스테로이드에 대한 반응이 좋으나, 일부에서는 장기간의 치료를 요하며 그에 따른 부작용들이 발생할 수 있다. 최근 들어 이전의 면역억제치료에 비해 부작용이 적은 항CD20 단클론 항체인 rituximab이 자가면역질환 치료에 효과적인 것으로 보고되고 있다. 이에 저자들은 4년간의 장기적인 스테로이드 치료에 따른 고혈압, 쿠싱양 얼굴 모양, 비만, 성장장애, 성격변화 등의 부작용으로 더 이상의 치료가 어려웠던 스테로이드 의존성 자가면역용혈빈혈을 가진 13세 남아에게 rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) 치료를 시행하였다. 환아는 첫 치료 10개월 후 재발하여 재치료를 시행하였으며, 이후에 스테로이드를 중단할 수 있었다. 우려하던 B형간염의 악화나 감염과 같은 심각한 부작용은 없었으며, 치료는 비교적 안전하였다. Rituximab 치료는 장기간 면역억제

제 사용으로 인한 부작용으로 지속적인 치료가 어려운 자가면역용혈빈혈을 치료하는 데 좋은 대안으로 생각되며, 향후 장기적인 추적관찰 및 재발과 연관된 위험요인에 대한 연구가 필요할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) George BS. Hemolytic anemias resulting from extracellular factors. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:1638-40.
- 2) Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83:435-45.
- 3) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-33.
- 4) 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.
- 5) Lee EJ, Kueck B. Rituxan in the treatment of cold agglutinin disease. Blood 1998;92:3490-1.
- 6) Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. Lancet 2001;358:1511-3.
- 7) Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood 2003;101:3857-61.
- 8) Ramanathan S, Koutts J, Hertzberg MS. Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. Am J Hematol 2005;78:123-6.
- 9) Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr 2005;146:217-21.
- 10) Park SJ, Han CW. The long term remission effect of rituximab in two patients with autoimmune-associated cytopenias that were refractory to standard treatments. Korean J Hematol 2005;40:101-5.
- 11) Park US, Choi CB, Kim JS, 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.

- 12) Heisel MA, Ortega JA. Factors influencing prognosis in childhood autoimmune hemolytic anemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1983;5:147-52.
- 13) Hamaki T, Kami M, Kusumi E, et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient

receiving rituximab. Am J Hematol 2001;68:292-4.

- 14) Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2004;83:58-60.
-