

제9번 혈액응고인자에 대한 아나필락시스 반응을 가진 혈우병 B 항체 환자에게 시행한 탈감작 치료 1예

¹경희대학교 의과대학 소아과학교실, ²한국혈우재단의원

박 영 실¹ · 유 기 영²

A Case of Desensitization for Hemophilia B Inhibitor Patient with Anaphylaxis to FIX Concentrates

Youngshil Park, M.D.¹ and Ki Young Yoo, M.D.²

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyung Hee University, ²Korea Hemophilia Foundation, Seoul, Korea

Among the patients with hemophilia, 10~15% have hemophilia B, and 1~3% of the hemophilia B patients develop inhibitor to factor IX clotting activity. Allergic reactions to concentrates containing factor IX (FIX) are serious complications during the treatment of hemophilia B patients with inhibitor. Although treatment with recombinant activated factor VII (FVIIa) is generally recommended in these patients, it is limited by the agent's short half-life, a lack of experience with its use in this manner and the prohibitive cost. We report here on a case of a 9-year-old boy with severe hemophilia B with inhibitor and he had a history of anaphylaxis to FIX. The patient was successfully treated with a desensitization protocol with escalating doses of FIX in addition to administering premedications. (*Korean J Hematol* 2008;43: 179-183.)

Key Words: Hemophilia B, Inhibitor, Anaphylaxis, Desensitization

서 론

혈우병의 10~15%를 차지하는 혈우병 B (9인자 결핍증)에서는 1~3%에서 9인자에 대한 항체가 생긴다.¹⁾ 혈우병 A 환자의 경우, 25~30%에서 항체가 생기는 것에 비해 낮은 빈도를 보이는 이유로는 9인자의 크기가 작고, 적은 중증 혈우병 B 환자 수, 유전적 성향 등으로 설명하고 있다. 항체가 생기게 되면 급성 출혈이 있는 경우 충분한 양의 인자 투여에도 치료에 어려움이 있으며 치료 농도에 쉽게 도달하지 못하게 된다.²⁾ 이러한 항체 환자에게서 드물게 인자 투여 시 호흡 곤

란, 청색증 등의 심한 아나필락시스 반응이 보고되고 있다. 아나필락시스 반응을 보이는 경우, 9인자 제제는 물론, 흔히 항체 환자에서 사용되지만 9인자를 소량 포함하고 있는 혈액 응고 제8인자 항체 우회활성 복합체 등도 투여할 수 없다.³⁾ 가장 안전하고 적합하다고 생각되는 활성화 7인자 재조합제제(Novoseven[®])를 투여할 수 있지만, 짧은 반감기와 높은 비용 등의 단점과 경험 부족으로 제한점을 갖고 있다. 본 저자들은 우리나라에서 처음 아나필락시스 반응을 보여 보고되었던 혈우병 B 항체 환자⁴⁾에서 탈감작 치료를 성공적으로 시행하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2008년 7월 29일, 수정 : 2008년 9월 4일
승인 : 2008년 9월 9일
교신저자 : 박영실, 서울시 강동구 상일동 149번지
① 134-727, 경희대학교 동서신의학병원 소아청소년과
Tel: 02-440-7173, Fax: 02-440-7175
E-mail: pysmd@khnmc.or.kr

Correspondence to : Youngshil Park, M.D.
Department of Pediatrics, East-West Neo Medical Center
149, Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea
Tel: +82-2-440-7173, Fax: +82-2-440-7175
E-mail: pysmd@khnmc.or.kr

증 례

환 자: 강○○, 9세, 남자

주 소: 잦은 관절 및 근육 출혈

현병력: 혈우병 B 항체 환자로 약 한 달에 한 번 정도의 잦은 관절 및 근육 출혈로 한국혈우재단의원에서 활성화 7인자 재조합제제(Novoseven[®])를 처방받아 투여 받았으나 출혈이 자주 반복되는 양상을 보여 입원하였다.

과거력: 생후 8개월경 혈우병 B로 진단받고 이후 구강 내 출혈, 타박상, 채혈 부위의 종창 등으로 6회 IX인자(헵나인, Facnyne[®])를 투여받았다. 이후 생후 22개월에 9인자 제제 투여 후 갑자기 청색증과 호흡곤란 등의 심한 아나필락시스 소견 보여 다른 대학병원에서 입원 치료받았으며, 당시 검사에서 이전까지 음성이었던 9인자 항체가 양성으로 확인되었다. 이후 출혈 있을 시마다 활성화 7인자 재조합제제(Novoseven[®])를 투여 받았다.

진찰 소견: 생체 징후는 안정적이었으며, 입원 당시 관절 및 근육 출혈 소견은 없었다.

검사 소견: 입원 당시 일반 혈액 검사에서 백혈구 5,900/mm³, 혈색소 10.7g/dL, 혈소판 394,000/mm³, 호산구 수치는 189/mm³, 면역글로불린E 11IU/mL로 특이 소견 없었다. 혈액 응고 검사에서 프로트롬빈 시간 11.8초(INR 0.9), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간 124초로 많이 증가되어 있었고, 혈액 화학 검사 및 소변 검사에서는 특이 소견 없었다.

치료 및 임상 경과: 입원 첫날 9인자 유전자 재조합제제(Benefix[®])를 10배 희석하여 0.1mL로 피부 반응검사를 실시하였다. 양성 대조군은 히스타민, 음성 대조군은 생리 식염수를 이용하였다. 15분 후 반응을 평가하였는데, 특이 소견 없었다. 입원 2일째부터 탈감작 요법을 위해 전처치로 하이드로코티손을 투여한 후 9인자 유전자 재조합제제(Benefix[®]) 50U를 투여하였다. 환자는 특별한 증상을 호소하지 않았고, 활력 징후에도 특이 소견 없었다. 매일 용량을 증가시키면서 관찰하였고, 9인자 항체도 같이 측정하였다(Table 1). 투

여를 시작한 지 5일째, 1,000IU까지 증량하여 투여하고 난 뒤 갑자기 환자가 호흡곤란을 호소하였으며, 산소포화도가 90%까지 감소하는 소견을 보여 산소마스크로 공급하면서 관찰하였고 증세가 호전되었으며, 이전까지 음성으로 확인되던 9인자 항체가 45BU으로 확인되었다. 탈감작 위해 한 차례 더 9인자 유전자 재조합제제(Benefix[®])를 투여하였으나, 9인자 항체가 155BU으로 상승하는 소견을 보여, 혈액 응고 제8인자 항체 우회활성 복합제(Factor Eight Bypassing Agent, FEIBA[®])를 투여하였다. FEIBA[®]에도 소량이지만 9인자가 들어있어서 환자 상태를 관찰하면서 투여하였으나, 특이한 소견 보이지 않고 양호한 상태를 보여 추후 출혈 시 FEIBA[®] 투여하면서 조절하기로 하고 퇴원하였다. 이후 환자는 본원 외래에서 출혈 있을 시 FEIBA[®] 투여하면서 출혈 상태는 횟수 및 중등도가 많이 호전된 소견을 보이고 있고, 9인자 항체 수치도 지속적으로 감소하는 소견을 보여 탈감작 치료 당시 9인자 항체가 155 BU까지 상승했던 소견이 3개월 후 12BU까지 감소하였다(Fig. 1).

고 찰

동종항체가 형성되는 시기의 아나필락시스 반응은

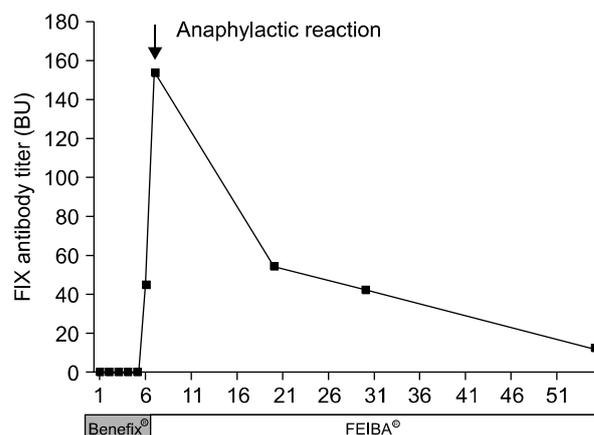


Fig. 1. The inhibitor titer during desensitization therapy.

Table 1. Protocol and response for the treatment of hemophilia B inhibitor patient with anaphylactic reactions

Medication	Benefix [®]					FEIBA [®]				
	50	150	300	500	750	1,000	1,500	2,000	2,000	
Dose (u)	50	150	300	500	750	1,000	1,500	2,000	2,000	
Anaphylactic reaction	-	-	-	-	-	+	+/-	-	-	
Factor IX antibody (BU)	<1	<1		<1		45	155			

혈우병 B의 독특한 현상이다. 8인자나 9인자에 대한 동중항체 형성은 혈우병에 있어서 인자 보충 요법의 심한 합병증으로, 항체 형성의 빈도는 혈우병 B에서 1~3%로 혈우병 A의 15~30%보다 훨씬 적다.⁵⁾ 아나필락시스 반응은 혈우병 B 항체 형성 시에 생길 수 있으며, 혈우병 A에서는 거의 생기지 않으므로, 항체 형성과 동시에 발생하는 아나필락시스 발생의 빈도 역시 혈우병 A와 혈우병 B 사이의 차이가 있다.

9인자 항체가 8인자 항체에 비해 10배 정도 드물게 생기는 데 대해 여러 가설로 설명하고 있다. 첫째, 9인자 단백질이 8인자 단백질보다 5배 정도 작아서 항체가 형성될 수 있는 항원 결정인자(epitope)를 덜 갖고 있다. 둘째, 중증 혈우병 B 환자가 적다. 혈우병 A 환자의 60%가 중증 환자인데 비해, 혈우병 B 환자에서는 단지 30~40% 정도만이 중증 환자이다. 중증 환자에서 항체 형성이 많게 되므로, 혈우병 B에서는 항체 형성의 빈도가 더 적다. 셋째, 유전적 성향으로 특별한 돌연변이를 가지고 있는 경우 혈우병 B에서는 단지 1~3% 정도밖에 되지 않는다.⁶⁾ 그 이외에도 다른 비타민K 의존성 인자와의 구조적 유사성이나 9인자의 혈장의 농도가 8인자보다 높은 점 등으로 설명되고 있다.

국제 혈전지혈학회 산하에는 9인자 항체에 대한 소모임이 형성되어 있고, 이러한 9인자 항체가 있으면서 알레르기 현상을 보인 환자가 전 세계에 46명 있는 것으로 알려져 있다.²⁾ 이러한 환자들에게 보이는 공통적인 특징들이 있다. 먼저, 알레르기 반응은 일반적으로 이른 시기에 발생하는데, 그 시기는 중간값 19.5개월(범위 7~156개월)이다. 둘째, 9인자 포함 제제에 노출된 이후 중간값 11일(범위 2~180일)에 발생한다. 셋째, 비교적 높은 항체 수치를 보이는데, 중간값 30 Bethesa Unit(범위 1~950BU)이다. 넷째, 혈장에서 분리된 9인자 제제뿐만 아니라, 유전자 재조합 제제나, 신선 냉동 혈장 등에도 항체가 형성되면서 아나필락시스 반응을 보인다. 다섯째, 완전 유전자 결손, 정지 코돈(stop codon) 이상, 결손 엑손(missing exon) 등의 유전자형이 관찰된다.

9인자에 대한 항체에 대해 전부 밝혀져 있지는 않지만, 주로 면역 글로불린 G4(IgG4)이며 보체를 활성화하지 않는다. 또한, 9인자의 중쇄(heavy chain)뿐만 아니라 경쇄(light chain)에 대해 같은 결합력을 보인다. 흥미로운 사실은 아나필락시스 반응을 보이는 9인자 항체 환자에서는 IgG4 뿐만 아니라 IgG1 항체도 발견된다는 점이다. IgG1 항체는 9인자의 중쇄(heavy chain)와 강하게 결합하는데, 이 중쇄가 아나필락시스와 관

련이 있는 것으로 보인다.⁷⁾

혈우병 B에서 항체가 발생하는 동시에 생기는 아나필락시스 반응은 새로 관찰된 현상으로 현재까지는 이 유가 명확하게 알려져 있지 않다. 고정제된(highly purified) 9인자 제제의 사용과 관계가 있는 것으로 보이는데, 신선 냉동 혈장이나 프로트롬빈 복합체 농축제제와 같은 제제에서 보다 훨씬 심한 면역 반응을 보이는 것을 알 수 있다. 또한, 유전자 돌연변이의 성질이 기여 인자로 보인다. 혈우병 B 항체 환자의 50%에서 많은 유전자 결손(large gene deletions)이 발견된다. 이는 완전한 유전자 결손(complete gene deletion)을 가지고 있는 환자는 아나필락시스 반응이 나타날 확률이 높다는 것을 의미한다.⁸⁾ 결국, 돌연변이 형태, 9인자 제제의 종류나 빈도, 유전적 요인 등의 복합적인 작용으로 9인자 항체가 형성되고 아나필락시스 반응이 생긴다.

9인자 항체가 있으면서 아나필락시스를 보이는 환자의 치료는 크게 두 가지 방향이 있는데, 첫째, 급성 출혈이 있을 때 효과적인 조절, 둘째, 면역 관용 요법으로의 항체 제거이다.

급성 출혈이 있을 때에는 잘 준비된 기관에서 숙련된 의료진의 치료가 필요하다. 아나필락시스 반응을 보인 환자에서는 탈감작을 하지 않았다면 9인자를 포함한 어떤 제제도 투여할 수 없고, 활성화 7인자 재조합제제(Novoseven[®])가 가장 적당한 치료이다. 그러나, 단점으로는 출혈이 있을 시에 여러 번 투여하여야 하며, 매번 정맥 주사나 입원이 필요하게 된다는 점, 또 치료 효과를 관찰할 수 있는 검사 방법이 없다는 점과 고가의 비용 등이 있다.⁹⁾

이러한 단점을 극복하려는 목적으로 탈감작 치료에 대해 관심을 갖게 된다. 고향체를 가지고 있고 잦은 출혈 빈도를 보이는 환자에서 혈액 응고 제8인자 항체 우회활성 복합체(Factor Eight Bypassing Agent, FEIBA[®])를 투여할 수 있지만, 9인자를 소량이지만 1.4±0.1 Units/Unit 정도로 포함하고 있기 때문에 9인자에 대한 항체 형성과 동시에 아나필락시스가 발생한 환자에게 투여하기 위해서는 탈감작 치료가 필요하다. 현재 9인자에 대한 항체가 있으면서 아나필락시스 반응을 보인 환자는 아주 드물고, 때문에 아직까지 국제적으로 통용되는 탈감작 치료의 지침이나 성공 판단에 대한 뚜렷한 정의는 없다. 각각의 논문들에서 보고되고 있는 탈감작 치료의 지침을 보면 Dioun 등은 9인자에 대해 RAST 검사와 피부 반응 검사에서 양성 소견을 보인 2명의 환자에 대해 탈감작 치료를 보고하였는데,¹⁰⁾ 9

인자 제제에 대한 피부 반응검사 이후 9인자 제제를 천천히 정맥 주사하면서 처음에는 0.01U/kg/10분, 이후 0.02U/kg/10분과 같이 속도를 조절하면서 용량을 증량하여 마지막 8일째 100U/kg/30분 동안 투여하였다. 이 두 명의 환자에서 탈감작 과정 이후에 9인자에 대한 순환하는 면역 글로불린 E (circulating immunoglobulin E) 항체가 뚜렷하게 감소하였다. 또한, Shibata 등은 세 명의 환자에서 전처치 약물과 함께 9인자 제제의 용량을 증가시키면서 탈감작 요법을 실시하였는데,¹¹⁾ 환자마다 약간의 차이는 있지만 9인자 제제의 투여 속도보다는 용량만을 증량시키면서 투여하였다. 두 논문에서 모두 어떤 검사를 통해 성공적인 탈감작 치료를 설명한 것이 아니라, 9인자 제제 또는 9인자 제제를 포함한 제제를 투여 가능하게 되었다는 것으로 탈감작 치료의 성공을 나타내고 있다.

둘째, 근본적으로 항체를 제거하는 방법이 있다. 하지만 혈우병 A에 비해 혈우병 B의 면역관용요법의 경험은 제한적인데, 그 이유로 항체 환자수가 적고, 프로트롬빈 복합체 농축제제의 혈전형성성질(thrombogenicity), 고순도(high purity) 9인자 제제가 최근 들어서 사용되기 시작한 점 등이 있으며, 아직 표준화된 방법이 없다.¹²⁾ 가장 좋은 결과를 내고 있는 Nilsson 등에 따르면 단백질 A에 체외순환 흡착에 의해 항체를 제거한 뒤, 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)와 면역 글로불린을 투여하였으며, 혈우병 B 환자 7명 중 6명에서 좋은 결과를 보였다.¹³⁾ 이후 면역 관용요법에 대해 다양한 시도가 지속적으로 시행되고 있다.

새롭게 시도되고 있는 치료로 항CD-20 단클론 항체인 Rituximab이 있다. 혈우병에 있어서는 후천성 혈우병에서 먼저 시도되었으며, 이후 선천성 혈우병 중 고항체 환자에서 사용되고 있다. 보고가 많지는 않지만, 최근 혈우병 B 환자에서 항체가 있으면서 아나필락시스 반응을 보인 환자에게 Rituximab을 면역 관용 요법과 함께 투여하여 주목할 만한 결과를 발표하고 있다.^{14,15)}

본 환자의 경우 잦은 관절 출혈에도 고가 인자의 충분치 못한 공급으로 인한 관절 손상과 잦은 결석으로 인한 삶의 질 저하를 해결하고자 탈감작 치료를 실시하였다. 처음 낮은 용량을 투여할 때에 항체는 발견되지 않았고 뚜렷한 알레르기 반응도 보이지 않다가, 투여 용량이 증가하면서 항체가 형성되고 그와 동시에 아나필락시스 반응이 나타났다. 이후 전처치 제제와 함께 9인자 제제를 다시 투여하였으나, 항체 수치가 많이 상승하는 소견을 보여 FEIBA[®]로 제제를 변경하였다. 이러한 탈감작 과정을 거치지 않았다면 알려져 있

는 바와 같이 본 환자에게 9인자 제제는 물론이고, 9인자를 포함한 어떤 제제를 투여할 경우에도 아나필락시스 반응을 보이게 된다. 현재 환자는 FEIBA[®]를 투여하고 있으며, 관절 및 근육의 출혈 빈도가 현저히 감소하였으며, 삶의 질도 향상된 모습을 보이고 있다.

요 약

혈우병 환자들 중 10~15%가 9인자 결핍증인 혈우병 B이다. 이 중 1~3%에서 9인자에 대한 항체가 형성될 수 있는데, 항체가 생성될 때 나타날 수 있는 9인자에 대한 알레르기 반응은 혈우병 B 환자 치료의 심각한 합병증이다. 이러한 환자에게 활성화 유전자 재조합 제제를 투여할 수 있으나, 짧은 반감기와 경험 부족, 비싼 가격 등의 문제로 제한점이 있다. 본 저자들은 심한 아나필락시스 반응을 경험하여 활성화 7인자 재조합제제를 투여하고 있는 혈우병 B 항체 환자에게 탈감작 요법을 시행하여 다시 9인자를 포함하고 있는 항항체 응고복합체를 투여할 수 있었고, 출혈 빈도 감소 등의 임상적 호전을 보이게 되었기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. Textbook of hemophilia. 1st ed. MA, USA: Blackwell Publishing, 2005: 97-100.
- 2) Warrier I. Factor IX inhibitors and anaphylaxis. In: Rodriguez EC, Lee CA, eds. Inhibitors in patients with haemophilia. 1st ed. MA, USA: Blackwell Publishing, 2002:87-91.
- 3) Warrier I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. Haemophilia 1998; 4:574-6.
- 4) Shin SA, Kim YD, Lee H. A case of anaphylactic response to factor IX replacement therapy in hemophilia B patient. Korean J Hematol 2003;38:188-90.
- 5) Katz J. Prevalence of FIX inhibitors among patients with hemophilia B: results of a large North America survey. Haemophilia 1996;2:28-31.
- 6) Ljung RC. Gene mutations and inhibitor formation in patients with hemophilia B. Acta Haematol 1995; 94 Suppl 1:49-52.
- 7) Sawamoto Y, Shima M, Yamamoto M, et al. Measurement of anti-factor IX IgG subclasses in haemophilia B patients who developed inhibitors with episodes of allergic reactions to factor IX concentrates.

- Thromb Res 1996;83:279-86.
- 8) Thorland EC, Drost JB, Lusher JM, et al. Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia* 1999;5:101-5.
 - 9) Warriar I, Ewenstein BM, Koerper MA, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:23-7.
 - 10) Dioun AF, Ewenstein BM, Geha RS, Schneider LC. IgE-mediated allergy and desensitization to factor IX in hemophilia B. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:113-7.
 - 11) Shibata M, Shima M, Misu H, Okimoto Y, Giddings JC, Yoshioka A. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9:269-71.
 - 12) Curry NS, Misbah SA, Giangrande PL, Keeling DM. Achievement of immune tolerance in a patient with haemophilia B and inhibitory antibodies, complicated by an anaphylactoid reaction. *Haemophilia* 2007;13:328-30.
 - 13) Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malm treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999;5:32-9.
 - 14) Chuansumrit A, Moonsup Y, Sirachainan N, Benjapontitak S, Suebsangad A, Wongwerawattanakoon P. The use of rituximab as an adjuvant for immune tolerance therapy in a hemophilia B boy with inhibitor and anaphylaxis to factor IX concentrate. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:208-11.
 - 15) Alexander S, Hopewell S, Hunter S, Chouksey A. Rituximab and desensitization for a patient with severe factor IX deficiency, inhibitors, and history of anaphylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:93-5.