

혈우병 고향제 반응군 환자에 대한 Activated Prothrombin Complex Concentrate (aPCC) 유지요법

¹한국혈우재단, ²경희대학교 의과대학 소아과학교실

유기영^{1,2} · 최용목^{1,2} · 박영실²

Maintenance Therapy with Activated Prothrombin Complex Concentrate (aPCC) for Hemophilia Patients with High Levels of Responding Inhibitors

Ki Young Yoo, M.D.^{1,2}, Yong Mook Choi, M.D.^{1,2} and Young Shil Park, M.D.²

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

Background: Eleven percent of severe hemophilia A patients and 5% of severe hemophilia B patients may develop inhibitors. We have conducted aPCC-based maintenance therapy for hemophilia patients with high levels of responding inhibitors and we analyzed the efficacy, safety, the factor consumption and the expense of this treatment, as compared to on-demand therapy.

Methods: Eleven hemophilia patients with high levels of responding inhibitors were eligible for the study. We tried to evaluate the longitudinal bleeding episodes, the inhibitor titers, the X-ray findings, the adverse events and the factor consumption between on-demand therapy and maintenance therapy. The bypassing agent in this study was aPCC having a longer half-life. The dosage was 30~50 U/kg, 3 times a week.

Results: The mean follow-up period was 6.8 months for on-demand therapy and 10.6 months for maintenance therapy. The mean dosage of aPCC was 45.2 U/kg. The episodes of hemarthrosis decreased by 61.4% ($P=0.003$) and other significant bleedings decreased by 45.2% ($P=0.109$). The inhibitor titers decreased in 7 patients and these increased in 4 patients, but anamnesis took place in only 1 patient. Radiologically, 2 patients improved, 1 patient got worse and 7 patients were stable. Neither adverse signs nor symptoms were noticed. The mean factor consumption changed from 55.8×10^3 U for aPCC and 48.6 mg for rFVIIa on-demand therapy to 216×10^3 U for aPCC and 4.8 mg rFVIIa for maintenance therapy. Maintenance therapy cost 67% more than on-demand therapy monthly ($P=0.041$).

Conclusion: aPCC-based maintenance therapy for hemophilia patients with high responding inhibitors cost 67% more than on-demand therapy, but it reduced by 61.4% the episodes of hemarthrosis and 45.2% of the other significant bleedings. aPCC-based maintenance therapy can very effectively reduce the bleeding episodes of hemophilia patients with high levels of responding inhibitors. (*Korean J Hematol* 2009;44:205-211.)

Key Words: Hemophilia, Inhibitor, aPCC, Maintenance therapy

접수 : 2009년 10월 21일, 수정 : 2009년 12월 1일
승인 : 2009년 12월 1일
교신저자 : 유기영, 서울시 서초구 서초 1동 1628-26번지
☎ 137-072, 한국혈우재단
Tel: 02-3473-6100, Fax: 02-3473-6634
E-mail: gowho@hotmail.com

Correspondence to : Ki Young Yoo, M.D.
Korea Hemophilia Foundation
1628-26, Seocho-1dong, Seocho-gu, Seoul 137-072, Korea
Tel: +82-2-3473-6100, Fax: +82-2-3473-6634
E-mail: gowho@hotmail.com

서론

혈우병은 가장 흔한 출혈성 질환이다. 혈우병A, 혈우병B, 혈우병C, 가성혈우병(von Willebrand disease), 부혈우병(Parahemophilia)으로 모두 5가지 종류의 혈우병이 알려져 있다. 이 가운데 임상적으로 가장 문제가 되는 혈우병은 혈우병A와 혈우병B이다. 혈우병A와 혈우병B는 단일 유전자 질환으로서 각각 X-염색체 장완 28 유전자좌, 27.1 유전자좌에 위치한 F8 유전자, F9 유전자의 기형으로 인하여 발병한다. 1960년대 중반 응고인자의 대량생산이 가능해진 이래 혈우병의 주된 치료법은 환자에게 부족한 응고인자를 보충해 주는 ‘응고인자 보충요법’이었다. 보충요법에는 ‘필요 시 보충요법(On-demand replacement therapy)’과 ‘유지요법(Maintenance therapy)’이 있다. 1970년대 초반부터 네덜란드에서 유지요법을 널리 실시하여 현재 유지요법은 WHO와 세계혈우연맹(World Federation of Hemophilia)의 권장요법이 되었다.

한편 중증 혈우병A 환자의 11%, 중증 혈우병B 환자의 5%는 응고인자에 대해 중화 항체를 발생시킨다. 항체를 제거하는 면역관용요법을 실시하기도 하나, 일부 항체 환자들은 예후인자가 나빠 면역관용요법 대상자가 되지 못한다. 또한 면역관용요법을 시행하였으나 실패하는 환자들도 발생하였다. 항체 환자의 출혈 양상은 일반적으로 항체 없는 혈우병 환자보다 중증으로 나타나 때로는 생명을 위협하기도 한다. 근골격계의 합병증도 심해져 대부분의 환자들은 장애인이 되며, 변형된 근골격계는 더욱 잦은 출혈을 야기한다.

그러나 항체 환자에게도 항체 우회치료제로 유지요법을 실시하면 출혈의 빈도를 줄일 수 있고 삶의 질을 높일 수 있다.¹⁾ 항체 환자에 대한 유지요법에 쓰인 항체 우회치료제들은 aPCC와 rFVIIa (recombinant activated factor VII)가 있다. 이 가운데 aPCC는 rFVIIa보다 반감기가 긴 장점이 있고,²⁾ 보고된 aPCC 유지요법 용량 중 일부¹⁾는 현재 우리나라의 관례적인 보험급여 기준(aPCC 50~100 U/kg, 출혈 시 월 9회 외래 처방) 내에서 시행할 수 있는 장점이 있어, 본 연구는 aPCC 유지요법을 시행하여 그 효과, 안전성, 응고인자 소모량, 그리고 비용을 필요 시 보충요법과 비교하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

한국혈우재단 서울의원과 경희대학교 동서신의학병원에서 치료받고 있는 9명의 혈우병A 고항체 반응군 환자와 2명의 혈우병B 고항체 반응군 환자를 대상으로 하였다. 나이나 혈우병성 관절병증 유무를 특별히 제한하지 않았다. 제외 기준들은 평소 유지요법에 대해 순응도가 떨어졌던 환자, 항인지질증후군 양성 환자, 유지요법 시행 이전에 6개월 이상 추적관리가 되지 않았던 환자, 유지요법 시행 후 최소 6개월 이상 추적관리가 되지 않았던 환자였다.

2. 연구 방법

2008년과 2009년에 걸쳐 11명의 고항체 반응군 환자에 대해 aPCC로 최소 6개월 이상 필요 시 보충요법을 시행했을 때와 이후 동일한 환자들이 최소 6개월 이상 유지요법을 시행했을 때를 비교하였다. 조사방법은 필요 시 보충요법의 경우 후향적 의무기록 분석이었다.

두 기간 동안의 비교 변수로는 항체가, 출혈빈도 그리고 방사선 소견이었다. 항체는 Bethesda assay로 측정하였고, 기왕반응(anamnestic response)은 인자 투여 후 항체가가 투여 전 항체가의 50% 이상 증가된 경우로 정의하였다.³⁾ 출혈 빈도의 확인은 특정 출혈이 발생하여 지혈이 된 이후에 혈관의 섬유아세포가 처음으로 나타나는 3일을 경계로 하여 3일 이내에 동일 부위에 출혈이 발생한 경우는 재출혈로 판단하여 계수하지 않았으며, 3일 이후에는 새로운 출혈로서 계수하였다. 모든 유형의 출혈을 계수하지 않고, 혈관절증과 기타 출혈로 나누어, 기타 출혈에는 근육 출혈, 혈뇨, 혈변 그리고 2번 이상의 연속적인 인자 투여가 필요하였던 피하출혈, 구강출혈 또는 비출혈을 계수하였다. 방사선 촬영은 유지요법 시작 전과 종료 후 3개월 이내에 이루어졌으며, 방사선 판독결과 소견은 Arnold-Hilgartner Staging에 의해 분류되었다.⁴⁾ 연구기간 동안 발진, 가려움, 홍통, 두근거림 등의 증상을 보고토록 하였다.

연구기간 중 발생하는 출혈시 aPCC의 지혈 효과가 떨어지는 환자를 배제하기 위해 환자가 원할 경우 Thromboelastography (TEG) 검사를 시행하였으나 평소에 aPCC의 지혈 효과가 좋았던 환자들에게는 TEG 검사를 실시하지 않았다. TEG 검사는 aPCC 75~100

U/kg 투여하고 30분 후 환자의 전혈을 채취하여 TEG[®] (Haemoscope corp., Niles, IL)를 이용하여 citrated naïve whole blood로써 검사하였다. 이월효과를 배제하기 위해 aPCC의 생물학적 반감기(7~8시간)의 약 5배에 해당하는 48시간 내에 다른 아무런 응고인자 투여를 하지 않은 상태에서 검사를 시행하였다.⁵⁾ TEG index는 $TEG\ index = (-0.1227 \times R) + (-0.092 \times K) + (0.1655 \times MA) - 7.7922$ 의 공식⁶⁾으로 구하였으며, 정상범위는 -2에서 +2까지 이었다. 항인지질증후군을 배제하기 위해

antiphospholipid antibody, anticardiolipin antibody (IgG), antiglycoprotein I antibody들을 확인 하였다. 본 연구는 환자들의 동의 하에 한국혈우재단 임상심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 거친 후 시행되었다. 통계적인 분석은 SPSS version 10을 이용하여 Wilcoxon test로써 분석하였다.

결 과

1. 환자의 특징

대상 환자들의 진단명, 나이, 추적기간 및 aPCC의 용량용법은 Table 1과 같다. 유지요법 시작 시 환자들의 평균 연령은 13.9세 이었고, 연구 종료 시 환자들의 평균 연령은 15세 이었다. 필요 시 보충요법과 유지요법의 평균 추적기간은 각각 6.8개월, 10.6개월이었다. aPCC는 모든 환자에게 주 3회, 1회당 45.22 U/kg의 용량으로 투여하였다. TEG 검사는 11명 중 5명에서 시행하였고, 그들의 평균 TEG index는 -1.5였다. 항인지질증후군을 의심할만한 환자는 한 명도 없었다.

2. 유지요법의 효과

필요 시 보충요법과 유지요법 간의 항체가, 출혈빈도 그리고 단순 방사선 소견의 차이는 Table 2와 같다. 유지요법 전의 항체가는 634 BU/mL, 유지요법 중 최고 항체가는 205 BU/mL이었다. 유지요법 중에 7명의 환자는 항체가가 감소하였고, 4명의 환자는 항체가가 증가하였는데, 그 중 1명은 기왕반응을 보였다. 혈관절

Table 1. Characteristics of patients

No. of patient (N=11)	Type of hemophilia	TEG Index	Age (year)		Follow-up duration (month)		Dosage of aPCC (μ /kg)	
			Pre-MT	Post-MT	OD	MT	Interval	
1	A	NT	8	9	6	13	45.4	tiw
2	A	-1.7	8	9	6	14	50.0	tiw
3	A	NT	1.2	2	6	9	38.5	tiw
4	A	-1.0	10	11	12	12	46.9	tiw
5	B	NT	5	7	12	12	40.1	tiw
6	A	NT	1.6	2	6	7	51.0	tiw
7	A	NT	16	17	12	12	40.8	tiw
8	A	1.3	11	12	12	10	46.9	tiw
9	B	NT	9	10	6	10	50.0	tiw
10	A	-0.6	51	52	6	8	50.0	tiw
11	A	-3.1	33	34	13	9	37.8	tiw
Average	—	-1.5	14.0	15.0	6.8	10.6	45.2	tiw

Abbreviations: MT, maintenance therapy; OD, on-demand; NT, not test; tiw, three times a week.

Table 2. Outcomes of maintenance therapy of aPCC

No. of patient	Inhibitor titer (BU/mL)			Outcomes					
	Pre-MT	On MT	Post-MT	X-ray findings		No. of hemarthrosis (monthly)		No. of other bleedings (monthly)	
				Pre-MT	Post-MT	On OD	On MT	On OD	On MT
1	4.64	4.6	2.16	IV	IV	14 (2.33)	11 (0.85)	0	0
2	6553.6	2099.2	576	IV	IV	18 (3.00)	16 (1.14)	2 (0.33)	1 (0.07)
3	10.4	4.6	2.28	NT	NT	3 (0.50)	1 (0.11)	5 (0.83)	3 (0.33)
4	25.6	13.2	2.56	IV	IV	17 (1.41)	5 (0.42)	10 (0.83)	3 (0.25)
5	25.6	26	14	IV	IV	16 (1.33)	8 (0.67)	9 (0.75)	5 (0.42)
6	210	2.11	211	I	0	5 (0.83)	4 (0.57)	1 (0.17)	5 (0.83)
7	7.6	8.2	8.2	III	0	10 (0.83)	0	7 (0.58)	0
8	30.8	11.6	4.8	III	III	10 (0.83)	8 (0.80)	6 (0.50)	5 (0.50)
9	0.6	3.6	3.6	0	0	5 (0.83)	4 (0.40)	1 (0.17)	1 (0.1)
10	28	—	—	IV	IV	15 (2.50)	5 (0.63)	1 (0.17)	0
11	86.4	90.2	91.2	IV	IV	5 (0.38)	1 (0.11)	2 (0.22)	0
Average	634.84	205.76	83.25	—	—	10.7 (1.35)	5.7 (0.52)	4.0 (0.42)	2.1 (0.23)

Abbreviations: MT, maintenance therapy; NT, not tested.

증은 필요 시 보충요법 기간(평균 6.8개월) 중에 10.7회에서 유지요법 기간(평균 10.6개월) 중에 5.7회로 감소하였고, 월 평균 1.35회에서 0.52회로 감소하였다(61.4% 감소, $P=0.003$). 기타 출혈은 필요 시 보충요법 기간 중에 4.0회에서 유지요법 기간 중에 2.1회로 감소하였고, 월 평균 0.42회에서 0.23회로 감소하였으나(45.2% 감소) 통계학적 의미는 없었다($P=0.109$). 11명 중 1명의 환자는 순응도가 떨어져 단순 방사선 촬영을 실시할 수 없었다. 단순 방사선 촬영이 가능했던 10명 중 2명은 방사선 소견의 호전을 보였으며, 7명은 그대로 유지되었으나, 1명의 환자는 표적관절이었던 족관절 방사선 소견이 악화되었다. 연구기간 동안 이상 증상이나 징후를 보였던 환자는 없었다.

3. 비용대비 효과

평균적으로 필요 시 보충요법 기간에는 aPCC 55.8×10^3 U, rFVIIa 48.6 mg이 소모되었고, 유지요법 기간에는 aPCC 216.7×10^3 U, rFVIIa 4.8 mg이 소모되었다(Table 3). 인자소모량을 원화로 환산해보면 필요 시 보충요법 중에는 월평균 17,376,310원이 소모되다가, 유지요법 시에는 29,012,693원이 소모되어 필요 시 보충요법 대비 67% 비용이 증가되었다($P=0.041$).

고 찰

현재 널리 쓰이는 항체 우회치료제에는 aPCC와 rFVIIa가 있다. aPCC는 혈장유래제제로서 II, VII, IX, X번 응고인자 zymogen과 활성화된 IIa, VIIa, IXa, Xa 응고인

자, 그리고 protein C가 포함되어 있다.⁷⁾ aPCC의 지혈 효과는 다양한 혈액응고인자의 상호작용으로 유도 되는데, 그 중에 가장 중요한 역할은 II인자 zymogen, Xa 인자가 수행하는 것으로 알려져 있다. 우리나라에서 사용 가능한 aPCC로는 FEIBA[®]가 있는데, FEIBA[®]의 생물학적 반감기는 6~8시간 이고, 1 mL당 2 U의 VIII 인자가 포함되어 있다.⁸⁾ 이 때문에 저항체 환자에게 aPCC를 투여할 경우 기왕반응에 의한 항체가의 상승이 약 20%에서 일어난다고 보고되었다.^{9,10)} rFVIIa는 Baby hamster kidney cell을 host cell로 하고 bovine serum을 영양분으로 배양한 유전자 재조합제제로서 전 세계적으로 NovoSeven[®]이 유일하다. rFVIIa는 tissue factor dependent과 tissue factor independent thrombin bursting을 통해 지혈을 유도한다. rFVIIa에는 동물 유래 단백질이 없어 감염의 우려가 적은 반면, 반감기는 소아의 경우 1.32시간, 성인의 경우 2.72시간으로 짧다.¹¹⁾

aPCC로 유지요법을 시행한 보고들은 주로 2000년 중반경에 나오기 시작하였다. 대부분의 연구자들은 50~100 U/kg의 aPCC를 격일 혹은 주 3회 투여하였는데, 별다른 부작용은 보고되지 않았고, 유지요법으로 인해 출혈 빈도의 감소는 53%에서 95%까지 보고하였다(Table 4). 하지만 표준화된 유지요법의 방법이 없고, aPCC는 매우 고가의 약품이어서 어떤 방법으로 유지요법을 시행해야 하는지에 대해서는 아직도 논란이 많다. Siegmund 등은 1명의 고향체 혈우병A 환자에게 aPCC와 rFVIIa를 다양한 방식으로 조합하여 비용대비 효과적인 유지요법을 찾고자 하였다.¹²⁾ 그 결과 aPCC

Table 3. Consumption of coagulation factor concentrates through study period

No. of patients	On-demand			Maintenance		
	aPCC ($\times 10^3$ U)	rFVIIa (mg)	KRW (monthly)	aPCC ($\times 10^3$ U)	rFVIIa (mg)	KRW (monthly)
1	124		176,065,120 (29,344,186)	349		495,538,120 (38,118,316)
2		355.2	351,059,583 (58,509,930)	333		472,820,040 (33,772,860)
3	40	93	56,795,200 (9,465,866)	93		132,048,840 (14,672,093)
4	67	4.8	100,590,766 (8,382,563)	285		404,665,800 (33,722,150)
5	52		73,833,760 (6,152,813)	153		217,241,640 (18,103,470)
6	7.5		10,649,100 (1,774,850)	51		72,413,880 (10,344,849)
7	51		172,515,420 (14,376,285)	318		451,521,840 (37,626,820)
8	45		63,894,600 (5,324,550)	130		184,584,400 (18,458,440)
9		81.6	81,933,328 (13,655,554)	178	52.8	305,772,874 (30,577,287)
10	151.5		215,111,820 (35,851,973)	298.5		423,834,180 (52,979,272)
11	76		107,910,880 (8,300,837)	195		276,876,600 (30,764,066)
Average	55.8	48.6	128,214,507 (17,376,310)	216.7	4.8	312,483,234 (29,012,693)

Abbreviation: KRW, Korean won.

Table 4. Reports of aPCC-based maintenance therapy

	Ewenstein (ref. 17)	Valentino (ref. 18)	Lambert (ref. 19)	Cheng (ref. 20)	Dimichele (ref. 21)	Leissinger (ref. 22)
No. of patients	16	6	6	5	14	5
Mean age on maintenance (year)	NA	9.2	Child: 5 pts Adult: 1 pt	9.2	25	8.5
aPCC dosage	69 U/kg, qod~q3d	100 U/kg, qd	tiw for 2 pts qod, qd for 4 pts	50 U/kg, tiw for 4 pts 75 U/kg qw for 1 pt	69 U/kg, qod	50~75 U/kg, tiw for 4 pts 100 U/kg, qd for 1 pt
F/U duration	19.5 mon	4.5 yrs	NA	0.5~1.5 yrs (mean: 11 mon)	9.5 mon	15 mon
Adverse events	No	1 allergy for a specific lot	No	No	No	No
Reduction rate of bleeds	53%	95%	65%	90%	53%	73%

Abbreviations: NA, not available; Yrs, years; mon, month; qod, every other day; q3d, every three day; qd, everyday; tiw, three times a week; pt(s), patient(s); qw, once a week; F/U, follow-up.

34 U/kg를 격일로 투여하는 것이 가장 비용대비 효과적임을 보고하였다. 그러나 대상 인원이 1명에 불과한 단점이 있다.

rFVIIa로 유지요법을 시행한 연구보고는 현재까지 많지 않다.^{13,14)} rFVIIa는 짧은 반감기에도 불구하고 유지요법이 가능할 것으로 판단되는 몇가지 기전을 가지고 있다.¹⁵⁾ 첫째로 rFVIIa가 형성하는 혈전은 섬유소 용해에 대해 보다 안정적인 것으로 알려져 있다. 둘째로 rFVIIa는 tissue factor dependant pathway를 통해 혈관외 응고(extravascular coagulation)이 가능하다. 셋째로 유지요법시 투여간격의 전 기간 동안에 지혈억제 효과가 없을지라도 일정기간 미세 관절 출혈(microhemarthrosis)을 억제시키면 혈관절증의 발생빈도와 중증도를 낮출 수 있다. 넷째로 tissue factor를 통한 비지혈적인 특성을 이용하여 세포내 신호전달을 유발하고 이로 말미암아 세포자연사, 신생혈관 형성, 만성 염증의 발생을 억제할 수 있다. Morfini 등¹³⁾은 13명의 환자를 대상으로 rFVIIa를 이용한 유지요법을 보고하였는데, 출혈 빈도가 월 2.51회에서 월 0.63회로 감소하였다. rFVIIa는 매우 고가의 약품이어서 Konkle 등¹⁴⁾은 비용대비 효과적인 유지요법을 찾기 위해 22명의 항체 환자를 대상으로 연구하였다. 90 μ g/kg를 날마다 투여하는 11명과 270 μ g/kg를 날마다 투여하는 11명으로 두 군의 환자를 만들어 유지요법 전 3개월, 유지요법 중 3개월, 유지요법 후 3개월의 출혈빈도를 비교하였다. 유지요법 중 출혈 빈도는 90 μ g/kg 군에서 62%, 270 μ g/kg 군에서 68% 감소하였으며, 이런 현상은 유지요법 종료 후에도 지속되어 각각 51%, 55% 출혈 빈

도가 감소하였다. 그러나 90 μ g/kg군과 270 μ g/kg군 사이에는 유의한 차이가 없었다. Morfini와 Konkle 등의 연구에도 불구하고 현재 우리나라의 관례적인 보험 급여 기준(90 μ g/kg, 월 9회) 내에서 rFVIIa 유지요법을 적용할 수 있는 방법을 찾을 수 없었다.

본 연구의 저자들은 aPCC를 이용하여 현재 보험급여 기준 내에서 시행 가능한 항체 우회치료제의 유지요법을 문헌 고찰을 통해 고안하였다. 즉 30~50 U/kg의 aPCC를 주 3회 투여토록 한 것이다. 유지요법 중에 출혈이 발생할 경우 aPCC의 용량을 출혈 용량인 75~100 U/kg로 올려서 투여토록 하였다. 그 결과 혈관절증의 경우 월 평균 1.35회에서 0.52회로 61.4% 감소하였고, 기타 출혈은 월 평균 0.42회에서 0.23회로 45.2% 감소하였다. 출혈 빈도의 감소 효과는 근육이나 기타 부위의 출혈보다 관절에서 더욱 잘 나타났다. 혈관절증과 기타 출혈을 합하면 월평균 1.77회의 출혈에서 0.75회의 출혈로 감소(58% 감소)한 것이다. 중증 혈우병 환자는 월 평균 4회 출혈 하는 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서는 혈관절증과 기타 출혈을 합하여 월 평균 1.77회로 중증 혈우병 환자의 월평균 출혈 빈도보다 낮았다. 그 원인은 첫째로 인자 투여 1회로 지혈이 될 수 있었던 피하출혈이나 점막출혈을 배제하였고, 둘째로 3일 이내에 동일한 장소에서 재출혈한 경우를 중복 계수하지 않은 점, 셋째로 10세 이하의 어린이가 7명으로 성인에 비해 관절 상태가 상대적으로 양호한 환자들이 포함된 것 등을 생각할 수 있다. 재출혈을 계수하지 않은 이유는 재출혈 여부는 출혈 시 적절한 치료를 받았는지에 따라 결정되는 것이므로 유지요법의

효과 판정과는 상관이 없을 것으로 판단하였다.

유지요법 중 항체가의 상승이 4명, 저하가 7명이었으며, 1명을 제외하고 항체가의 상승이 기왕반응의 정의³⁾에 해당할 정도가 아니었다. 기왕반응을 보였던 1명의 환자는 rFVIIa로 필요 시 보충요법을 시행하다 aPCC로 유지요법을 시행했던 환자였다. 일반적으로 항체가의 상승과 출혈 빈도 혹은 항체 우회치료제의 지혈 효과와는 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 미미하게 항체가가 상승한 환자들은 물론이고, 기왕반응을 보인 환자도 월간 혈관절증 빈도가 50% 이상 감소하였다. 방사선학적 검사에는 Arnold-Hilgartner score가 쓰였는데, 2명의 환자는 호전을 보였고, 7명은 그대로 유지, 1명은 악화되었다. Hilgartner 등¹⁶⁾은 7명의 항체 환자를 대상으로 3~6.5년을 추적한 결과 2명에게서 혈우병성 관절병증의 호전을 방사선학적으로 확인하였다. 본 연구의 짧은 유지요법 추적기간(10.6개월)을 고려하면 좀더 장기적인 추적 관찰이 필요할 것이다. 비용대비 효과 측면에서 aPCC 유지요법은 월 평균 67% ($P=0.041$)의 비용이 증가시켰으나, 혈관절증을 통계학적으로 유의하게(61.4% 감소, $P=0.003$) 감소시킬 수 있었다. 총 추적기간이 17.4 개월로서 짧았기 때문에 인자 투여량에 변동을 일으킬 만큼 체중의 증가는 관찰되지 않았다.

요 약

배경: 중증 혈우병 A, B 환자의 각각 11%, 5%에서 항체가 발생한다. 저자들은 혈우병 고향체 반응군 환자들을 대상으로 aPCC를 이용한 유지요법의 효과, 안전성, 인자 소모량 그리고 비용을 분석하였다.

방법: 고향체 반응군 혈우병 환자 11명을 대상으로 하였다. 동일한 환자들을 대상으로 순차적으로 필요 시 보충요법과 유지요법을 시행하여 두 요법 동안의 출혈 빈도, 항체가, 단순 방사선 소견, 이상증상 및 징후, 인자소모량 그리고 비용을 비교하였다. 유지요법에 필요한 제제로는 반감기가 긴 aPCC를 선택하였고, 용량은 30~50 U/kg, 주 3회 정맥투여하였다.

결과: 평균 추적기간은 각각 필요 시 보충요법 6.8개월, 유지요법 10.6개월이었다. aPCC의 평균 용량은 45.2 U/kg 이었다. 유지요법 기간 중 혈관절증은 61.4% ($P=0.003$), 기타 출혈은 45.2% ($P=0.109$) 감소하였다. 항체가는 7명에서 감소하고, 4명에서 증가하였으나 기왕반응은 1명에서 일어났다. 방사선 소견상 2명은 호전, 7명은 그대로 유지, 1명은 악화되었다. 추적기간 중

이상증상 및 징후는 관찰되지 않았다. 필요 시 보충요법 기간에는 aPCC 55.8×10^3 U, rFVIIa 48.6 mg이 소모되었고, 유지요법 기간에는 aPCC 216.7×10^3 U, rFVIIa 4.8 mg이 소모되었다. 비용은 월평균 67% 증가되었다 ($P=0.041$).

결론: 혈우병 고향체 반응군 환자에 대한 aPCC 유지요법은 필요 시 보충요법에 비해 67% 비용을 증가시켰으나 각각 61.4%의 혈관절증과 45.2%의 기타 출혈을 줄일 수 있었다. aPCC 유지요법은 고향체 반응군 환자들의 출혈을 줄이는 데 매우 효과적이라고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Leissinger CA. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999;5(Suppl 3):25-32.
- 2) Váradi K, Negrier C, Berntorp E, et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003;1:2374-80.
- 3) Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. *Factor Eight Bypassing Activity*. *Thromb Haemost* 1997;77:1113-9.
- 4) Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:287-305.
- 5) Morfini M, Lee M, Messori A. The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. Factor VIII/Factor IX scientific and standardization committee of the international society for thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 1991;66:384-6.
- 6) Kim DH, Ko SH, Kim DC, Lee SK, Song HS. The effects of measurement time and blood temperature on thromboelastographic parameters. *Korean J Anesthesiol* 2002;42:306-11.
- 7) Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 2):10-6.
- 8) Barrowcliffe TW, Kemball-Cook G, Gray E. Factor VIII inhibitor bypassing activity: a suggested mechanism of action. *Thromb Res* 1981;21:181-6.
- 9) Yoshioka A, Kamisue S, Tanaka I, et al. Anamnestic response following infusion of prothrombin complex

- concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (aPCC) in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2 (Suppl 1): 51-8.
- 10) Ewing NP, Pullens L, De Guzman C. Anamnesis in patients with hemophilia and inhibitors who receive activated prothrombin complex concentrates for prophylaxis. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1): P-T-158.
 - 11) Villar A, Arnonis S, Morfini M, et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 2004;10:352-9.
 - 12) Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Prophylactic treatment with FEIBA of a haemophilia A patient with inhibitor: what are the costs, what are the benefits? *Haemophilia* 2005;11:638-41.
 - 13) Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Hemophilia Centres. *Haemophilia* 2007;13:502-7.
 - 14) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis on hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5: 1904-13.
 - 15) Jimenez-Yuste V, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez MT, Quintana M, Martin-Salces M, Hernandez-Navarro F. Experiences in the prevention of arthropathy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 6):28-65.
 - 16) Hilgartner MW, Makiperna A, Dimichele DM. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 2003;9:261-8.
 - 17) Ewenstein B, Giangrade P, Morfini M, et al. Evaluation of FEIBA for prophylaxis in patients with inhibitors. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 3):abstract 22 PO 10.
 - 18) Valentino LA. The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia* 2009;15:733-42.
 - 19) Lambert T, Fressinaud E, Goudemand J, Rafowicz A. Can long-term prophylaxis with APCC improve the bleeding rate and quality of life of frequently bleeding haemophiliacs with inhibitors? *Haemophilia* 2006;12(Suppl 2):abstract 14 PO 399.
 - 20) Cheng S, Chen Y, Chiang J. FEIBA prophylaxis in hemophila A patients with inhibitors decreases bleeding episodes, improves joint function and enhance quality of life. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 2):abstract 14 PO 371.
 - 21) Dimichele D, Négrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 2006;12:352-62.
 - 22) Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, Valentino LA. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 249-55.