혈우병 약물치료의 최신 지견

Recent Advance of Pharmacotherapy in Hemophilia

박 영 실 | 경희의대 소아과 | Young Shil Park, MD
Department of Pediatrics, Kyunghee University College of Medicine
E-mail : pysmd@khnmc.or,kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(12): 1201 - 1206

Abstract

Hemophilia A (factor VIII deficiency) and Hemophilia B (factor IX deficiency) are the most common and serious congenital coagulation disorders. Accurate diagnosis is important and essential for effective management. A definitive diagnosis depends on factor assay to demonstrate the presence of factor VIII or factor IX. Bleeding should be treated with factor replacement therapy at the earliest moment possible, preferably within two hours from the onset of symptoms. In spite of improvements in hemophilia therapy, arthropathy remains as a significant clinical problem. Based on numerous recommendations, a major goal of hemophilia therapy is to prevent any joint disease, and prophylaxis is superior to on-demand therapy in delaying or preventing the development of hemophilic arthropathy. Prophylaxis is the administration of clotting factors at regular intervals to prevent bleeding. Currently the most commonly suggested protocol for prophylaxis is the infusion of 25~40 IU/kg of clotting factor concentrates three times a week for those with hemophilia A and twice a week for those with hemophilia B. The management of patients who have inhibitory antibodies against factor VIII or IX remains challenging. About 10~15% of hemophilia A patients and 1~3% of hemophilia B patients may develop persistent inhibitors rendering treatments with factor concentrates difficult. Alternative agents for hemophilia inhibitor patients include bypassing agents, such as recom-binant factor VIIa and prothrombin complex concentrates. Ultimately, immune tolerance induction to eradicate the inhibitor is desired.

Keywords: Hemophilia; Hemophilia arthropathy; Prophylaxis; Inhibitor
핵 심 용 어: 혈우병; 혈우병성 관절병증; 예방; 억제제

서 론

혈우병은 혈액응고인자 결핍으로 인한 출혈성 질환이다. 최초의 혈우병 기록은 5세기경 바빌로니안 탈무드로 생각되며, 이후 1828년 Shönlein에 의해 Hämophilie (love of blood)라고 붙여지게 되었다. 혈우병 A는 8인자 결핍증이고, 혈우병 B는 9인자 결핍증이다.

혈우병 A의 발생빈도는 생존 남아 5,000명에서 10,000명당 1명으로 발생하고, 혈우병 B 환자는 이 것의 약 1/5 정도로 보고되고 있다. 우리나라의 경우 2008년까지 한국혈우재단에 등록된 환자는 혈우병 A 1,480명, 혈우병 B 326명이다. 혈우병은 흔히 성염색체 열성 유전 질환으로 알려져 있으나, 30%의 환자는 돌연변이로 발생한다. 우리나라의 경우 혈우병 A와 혈우병 B 환자의 50%에서 가족력이 있다.

가족력이 있는 경우 이외에도 유아기 때 자주 멍이 드는 경우나 자연적 출혈(특히 관절 및 근육 출혈)이 있는 경우에는 혈우병을 의심해 볼 수 있다. 선별 검사에서 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)이 정상 상한치의 2~3배가 연장된다. 8인자와 9인자의 정량 검사로 혈우병을 확진한다.

혈우병은 인자 활성도에 따라 중증(<1%), 중등증(1~5%), 경증(>5%)으로 나누어진다. 혈우병에서 출혈의 정도와 빈도는 이 활성도에 따라 다양하게 나타난다. 예를 들어, 중증 혈우병 환자에게는 가벼운 출혈 뿐 아니라 근육이나 관절 내의 자발적 출혈과 생명을 위협할만한 출혈이 나타날 수 있다. 중등증 혈우병 환자에게는 자발적 출혈은 자주 발생하지 않지만 외상 이후 출혈이 종종 나타날 수 있다. 마지막으로, 경증 혈우병 환자에서는 수술이나 큰 외상 이후에만 출혈이 나타날 수 있다.

근골격계 출혈은 혈우병 환자에서 가장 주된 출혈 양상이다. 이러한 출혈로 관절병증이 나타나게 되는데, 이것이 혈우병 환자에서 가장 많이 나타나는 합병증이다.

일반적으로 혈우병 치료는 부족한 응고 인자를 보충해 주는 것으로, 현재 8인자와 9인자 제제가 사용되고 있으며, 치료의 합병증인 항체가 생긴 경우에는 우회 인자를 투여한다. 투여 방법도 출혈이 있을 때 투여하는 보충요법(on-demand)과 정해진 계획대로 보충해주는 유지요법(prophylaxis)이 있다.

본 논문에서는 혈우병 치료에 대한 여러 약제와 투여 방법, 외국에서 시행되고 있는 유지요법에 대해 다루었으며, 치료의 합병증인 항체에 대한 면역 관용요법에 대해 기술하였다. 또한 궁극적인 치료 방법인 유전자 치료와 앞으로의 치료 약제 개발에 대해 알아보고자 한다.

혈우병의 약물적 치료

출혈이 생기지 않도록 외상을 막는 것이 중요하나, 외상이 없이도 출혈이 있을 수 있다. 혈우병 환자에서 혈소판 기능에 영향을 미치는 약물, 특히 아스피린과 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)는 금기이다. 심한 출혈 증상이 있다면, 인자를 빠른 시간 안에 투여하여야 한다.

8인자 제제와 9인자 제제로 여러 가지가 현재 유용하며, 공급 재료(source)나 순도(purity), 그리고 바이러스 비활성화 방법 등에 따라 나눠진다. 유전자 재조합 제제는 세포 배지나 최종 안정 산물에서 사람 또는 동물 단백의 사용 여부에 따라 다시 나누어진다. 8인자의 반감기는 약 8~12시간이고, 1 U/kg 투여시 2% 인자 활성도를 상승시킬 수 있다. 9인자의 반감기는 18~24시간이고, 1 U/kg 투여시 1% 인자 활성도를 상승시킬 수 있다. 응고인자 보충요법은 각 출혈 유형에 따라 필요한 응고 인자 수준과 투여 기간을 결정한다(Table 1). 현재 우리나라에서 사용 가능한 8인자 제제는 Greenmono® Advate®, Monoclate-P®가 있고, 9인자 제제로는 Facnyne®, BeneFix®가 있으며, 몇 가지 약제가 출시 예정이다.

1. 유지요법

혈우병 치료가 많이 발전하였고, 특히 인자의 공급이 비교적 수월해지면서 대량 출혈의 위험이 줄어 평균수명이 길어졌지만, 아직도 관절병증과 같은 만성적인 합병증은 여전히 문제가 되고 있다. 미국 혈우병재단의 의료자문위원회(Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia foundation)와 세계혈우연맹(World Federation of Hemophilia), 세계보건기구(World Health Organization)에서는 모두 출혈을 막고 만성적인 관절병증을 막기 위한 최선의 방법으로 일 년에 46주 이상 응고 인자를 보충하는 유지요법을 추천하고 있다. 현재 가장 일반적으로 제안되는 유지요법의 표준지침은 25~40 IU/kg의 응고인자 제제를 혈우병 A 환자의 경우 일주일에 3회, 그리고 혈우병 B 환자의 경우 일주일에 2회 주사하는 것이다.

여러 연구에서 유지요법은 출혈시 보충요법에 비해 혈우병성 관절병증의 발생을 늦추거나 막을 수 있는 것으로 발표하였다. 유지요법에는 여러 가지 다른 방법이 있다. 일차 유지요법은 관절 질환이 나타나기 전 어린 환자들에게 시행하는 방법이고, 이차 유지요법은 관절 이상이 나타난 뒤 더 이상의 손상을 막기 위해 시작하는 방법이다.

1990년대부터 선진국에서는 혈우병을 가진 어린이들에

Table 1. Recommended plasma factor level and duration of administration when there is no significant resource constraint

Type of hemorrhage	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Desired level	Duration (days)	Desired level	Duration (days)
Joint	40~60%	1~2, may be longer if response is inadequate 2~3,	40~60%	1~2, may be longer if response is inadequate 2~3,
Muscle (except iliopsoas)	40~60%	sometimes longer if response is inadequate	40~60%	sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas ・initial ・maintenance	80~100% 30~60%	1~2 3~5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy	60~80% 30~60%	1~2 3~5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head ・initial ・maintenance	80~100% 50%	1~7 8~21	60~80% 30%	1~7 8~21
Throat and neck ・initial ・maintenance	80~100% 50%	1~7 8~14	60~80% 30%	1~7 8~14
Gastrointestinal ・initial ・maintenance	80~100% 50%	1~6 7~14	60~80% 30%	1~6 7~14
Renal	50%	3~5	40%	3~5
Deep laceration	50%	5~7	40%	5~7
Surgery (major) ・Pre-op ・Post-op	80~100% 60~80% 40~60% 30~50%	 1~3 4~6 7~14	60~80% 40~60% 30~50% 20~40%	 1~3 4~6 7~14

게 기본 치료로 장기적인 유지요법을 시행하였다. 수 년간의 경험으로 볼 때 이점이 있지만 비싼 비용 때문에 아직 개발도상국에서는 일차 유지요법이 시행되고 있지 않다. 현재 우리나라에서도 공식적으로 유지요법은 허용되지 않고 있다.

Manco-Johnson 등은 미국에서 전향적, 무작위 대조 임상시험으로 유지요법과 출혈시 보충요법군에서 관절병증의 발생에 대한 첫 번째 결과를 발표하였다. 이 다기관 관절 결과 그룹(Multicenter Joint Outcome Study)에서 중증 혈우병 환아 65명 중 임의로 예방과 간헐적 인자 보충을 받았고, 6년 뒤 추적 관찰하였다. 첫 번째 결과인 관절 손상은 MRI 또는 일반 방사선 검사로 평가하였는데, 예방요법을 시행한 군에서 관절 손상의 위험도가 85% 감소를 보였다. 지속적인 유지요법이 무증상 출혈을 막아 수 년 뒤에 결국 관절병증의 발생을 막을 수 있다고 결론이 나오기 위해서는 장기적인 영상 결과를 바탕으로 한 결과가 있어야 할 것이다.

(1) 유지요법의 시기

언제 일차 예방요법을 시행하느냐는 혈우병 치료자들 간에서 논란의 여지가 있는 문제로, 아직까지는 일치된 의견이 없다. 몇몇 연구에서 관절 출혈이 거의 없었던 소아 혈우 환자에서 평균 3세에 일찍 유지요법을 시행한 경우가 근골격계 결과가 좋다고 보고하였다. 같은 혹은 다른 관절이라도 5회 이상 출혈이 있었던 경우 유지요법을 시행하더라도 관절병증이 진행된다고 한다.

Astermark 등의 보고에 따르면, 혈우병성 관절병증 발생의 유일하게 중요한 예측 인자는 예방요법을 시작한 환자의 나이라고 하였다. 혈우병 환자의 관절에 대한 방사선적 평가 체계인 Pettersson 점수를 사용해서 Fischer 등은 첫 번째 혈관절병 발생 이후에 예방요법을 시행하면 일 년에 Pettersson 점수가 8% 상승한다고 하였다. 이러한 연구에서 비가역적 관절 손상은 여러 번의 관절 출혈 이후에 오고,

그 이후에는 조기예방요법도 진행을 완벽히 막지는 못하는 것을 보여준다. 그러므로 일반적으로 관절 손상이 오기 전, 이상적으로는 3세 이전에 예방요법을 시작하는 것이 관절 상태를 가장 잘 유지하는 방법이다.

⑵ 유지요법

선행하는 관절 질환이 있고 잦은 혈관절증을 경험한 환자는 출혈 횟수를 줄이기 위해 일정한 기간 동안 지속적인 인자 투여가 필요하다. 이것이 이차 유지요법이며, 출혈 횟수를 줄이고, 관절 손상의 진행을 막기 위해 일반적으로 사용된다. 이차 유지요법이 만성적인 관절 변화를 되돌릴 수 없지만 출혈, 입원의 빈도를 감소시키고, 결석 또는 결근하는 날을 줄일 수 있으며, 관절 손상의 진행을 감소시키는 면에서 이점이 있다고 하겠다.

이차 유지요법과 출혈시 보충요법간의 비교는 중증 혈우병 환아 또는 환자에서 여러 연구가 보고되었다. 결과적으로 이차 예방요법은 관절 출혈의 빈도는 감소하지만, 비싼 비용을 고려해야 한다.

⑶ 맞춤형 치료: 환자의 필요에 맞춘 개인적 치료

혈우병 환자에서 관절병증은 중증 환자에서도 경과가 다양하게 나타나기 때문에 출혈 경향이나 관절 침범, 개인적 요구에 따라 맞춤치료가 적합할 것이다.

이전에 기술하였듯이, 관절 손상을 막기 위해서는 유지요법을 일찍 시작하는 것이 좋다. 어린 환아들이나 혈관이 좋지 않은 경우 중심정맥관이 필요할 수 있으나 감염 위험성도 같이 고려해야 한다.

최근 맞춤형 치료에 대한 발표가 있었는데, 캐나다에서 시행된 다기관, 전향적 연구로 약물 투여 빈도와 용량 증량에 대해 평가하였다. 25명의 관절 손상이 없는 중증 혈우병 A 환아를 대상으로 하였다(나이 1~2.5세). 주 1회로 유지요법을 시작하고 출혈의 빈도 등을 고려하여 투여 횟수를 늘렸다. 추적관찰 기간은 중앙값 4.1년이었다. 25명 중 13명(52%)은 잦은 관절 출혈로 주 2회로 투여 횟수를 증가시켰다. 일 년에 한 명당 1.2회의 관절 출혈로 양호한 결과를 보였으며, 연구 종료에 시행한 방사선학적 검사에서도 관절 상태는 정상이었다. 이 연구의 결과를 볼 때, 예방요법시에도 개인의 상태에 따른 맞춤치료를 고려해 볼 수 있다.

2. 혈우병 환자에서 보조적 치료

데스모프레신(desmopressin, DDAVP)는 경증 또는 일부 중등증 혈우병 A에서 출혈을 조절 또는 막을 수 있으며, 본빌레브란트 병(von Willebrand disease)의 일부 형태에서도 사용할 수 있다. 응고인자 8번과 본빌레브란트인자(VWF)의 혈장 농도를 증가시키고, 혈소판 응집을 자극하며, 조직인자(tissue factor)의 표현을 증가시키는 기전으로 설명된다. 데스모프레신은 응고인자 9번에는 영향을 주지 않으므로 혈우병 B 환자에서는 사용할 수 없다.

항섬유소용해제인 아미노카프론산과 트라넥사민도 혈우병 환자에서 사용할 수 있는 보조적 약물이다. 이 약제들은 플라스민의 단백분해를 방해해서 섬유소용해를 막아 효과를 나타낸다. 이러한 항섬유소용해제는 주로 구강내, 비강내와 같은 점막 출혈과 생리 출혈시에 사용된다. 혈뇨가 있는 경우에는 사용할 수 없는데, 신장내 그리고 요관내 혈전증의 위험이 증가하고, 파종성 혈관내 응고가 생길 수 있기 때문이다.

국소적 제제인 섬유소 봉합제가 사용될 수 있다. 두 가지의 혈장에서 추출한 단백 부분(파이브린 농축물과 트롬빈 농축물)을 섞어서 사용하는 제제로 혈우병 환자에서 국소 출혈이 있을 경우 사용될 수 있다. 그러나 소 트롬빈(bovine thrombin)을 사용하므로 여러 문제가 있을 수 있다. 트롬빈과 응고인자 5번에 대한 항체가 약 20%에서 생길 수 있고, 또 다른 출혈 성향이 발생할 수 있다. 또한 혈액으로 인한 감염 위험성도 있어서 최근에는 유전자 재조합 사람 트롬빈을 이용하여 이러한 위험성을 최소화 하는 노력을 하고 있다.

국소용 유전자 재조합 사람 트롬빈과 소 트롬빈을 수술중 지혈을 위해 사용하는 제3상 전향적 무작위 이중 맹검 비교 연구가 발표되었다. 두 제품의 효과를 평가하고, 안정성과 항원성을 평가하는 것을 목표로 하였다. 다기관 연구로 400명 이상의 대상자에 대하 시행되었다. 두 국소 제제가 95%의 효과를 보였고, 부작용을 비슷하였다. 그러나 항체 발생률은 유전자 재조합 사람 트롬빈에서는 1.5%로 소 트롬빈 21.5%에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다. 이 연구를 근거로 유전자재조합 사람 트롬빈 제제가 국소 지혈제로 효과적으로 사용될 수 있을 것이다.

혈우병 치료에서의 새로운 도전

1. 항체 발생

혈우병에서 항체 발생이 현재 치료에서 가장 중요한 부분임은 분명하다. 혈우병 A 환자에서 항체 발생 빈도는 30% 정도이고, 혈우병 B 환자에서는 약 3%이다. 주로 IgG4 아형인 항체는 처음 약제에 노출 되고 50일 이내에 가장 많이 발생하고, Bethesda unit (BU)로 측정된다. 외국에서는 5 BU 이상, 우리나라에서는 10 BU 이상을 고항체로 분류한다.

항체 환자의 치료는 항체가 없는 환자의 치료에 비해 더 어렵다. 출혈이 일어나면 지혈이 어렵고, 잦은 출혈로 인해 관절 합병증이 잘 생기게 된다. 고항체 환자에서는 활성화 프로트롬빈 복합체(activated prothrombin complex concentrates, FEIBA®)이나 활성화 7인자 재조합 제제(Novoseven®)와 같은 우회인자를 투여해야 지혈이 일어나게 된다. 중증 혈우병 환자에서 유지요법을 통해 출혈 횟수와 관절병증 발생을 감소시킬 수 있는 것과 같이 항체 환자에서도 우회인자를 주기적으로 투여하는 방법이 외국에서는 시도되고 있다. 최근 보고에서 항체 환자에서도 우회인자를 주기적으로 투여함으로써 좋은 결과를 보인다고 하였다.

그러나 이러한 항체 환자에서는 면역관용요법을 통해서 항체를 제거하는 것이 치료의 궁극적인 목적이다. 면역관용요법의 성공률은 보고에 따라 30~80%로 다양하며, 성공적으로 면역관용요법이 이루어지면 환자는 다시 지속적인 응고인자 투여를 받을 수 있다. 면역관용요법에 대해 현재 진행중인 다기관 연구에서 면역 관용요법의 적절한 시기 및 성공률과 8인자 용량(주3회 50 IU/kg와 매일 200 IU/ kg)과의 관계에 대해 연구중이다.

2. 혈우병 항체 환자에서 Rituximab

Rituximab은 CD20 항원에 대한 사람-쥐 키메라형 단클론 항체로, B세포로 매개되는 악성 질환이나 면역 혈소판 감소성 자반증과 자가면역 용혈성 빈혈과 같은 면역 관련 질환에서 효과적으로 사용되고 있다. 후천성 혈우병과 선천성 혈우병에서 rituximab의 사용에 대해 최근 보고되고 있다. 혈우병에서 rituximab 투여는 375 mg/m^2/회, 4주 동안은 주 1회, 이후 항체가 사라질 때까지 한 달에 한번 투여한다.

Rituximab은 항체를 가진 혈우병 환자에서 단 18명에서만 사용되었다. 이 중 13명은 rituximab 투여 이후 호전을 보여 3명은 완전 관해, 10명은 부분 관해 소견을 보였지만, 나머지 5명은 전혀 반응이 없었다. 이 결과는 rituximab은 8 인자 제제와 같이 투여하여야 효과가 더 증가한다는 것을 보여주지만, 아직 장기적 추적 결과가 필요하다.

최신 치료 전망

1. 유전자 치료

유전자 치료는 세포에 유전자를 운반하여 특별한 결과물을 표현하도록 하여 원하는 결과를 이루어내는 것을 말한다. 혈우병에서라면 유전자를 운반하여 8인자 또는 9인자 단백을 분비하도록 하는 것이다. 혈우병에서 사람 또는 동물 모델에서 레트로바이러스, 렌티바이러스, 아데노바이러스 벡터(vector)를 사용한다.

혈우병에서 몇몇 유전자 치료에 대한 보고가 있는데, 생체내 유전자 운반이나 유전조작 세포(gene-engineered cell)의 헤르페스 재이식과 함께 생체밖 플라스미드(plasmid) 전달감염(transfection)에 대한 임상 제1상시험이 있었다. 그러나 이러한 연구에서 몇 경우에서 치료 효과를 보이긴 했지만, 사람에서 안정적으로 응고 단백을 생산해내지는 못했다.

혈우병에서의 유전자 치료는 지속적으로 연구될 것이고, 그 것으로 혈우병의 궁극적인 치료를 기대할 수 있다.

2. Poloethylene glycol 접합 (Conjugation)

PEGylation이란 단백질에 polyethylene glycol (PEG) 중합체를 접합하여 변형하는 방법이다. 이 중합체는 친수성 구조 안에 물 분자를 포함하고 있다. 이 pegylation은 결합한 단백의 크기를 증가시켜서 신장에서의 여과를 감소시켜 반감기를 길게 하는 효과가 있다. 동물 모델에서 pegylated 8 인자제제의 반감기가 증가했으며, 지혈 기능을 향상시킨 결과를 보였다.

3. Pegylated 리포솜

리포솜은 지방이중층 안으로 약제를 넣을 수 있다(encapsulation). 그러나 빨리 사라지기 때문에 구조적인 변형으로 빨리 제거되지 않고 반감기를 연장시킬 수 있다. Spira 등은 최근 PEGLip-FVIII을 투여한 환자에서 nonpegylated 8 인자 제제를 투여한 환자에 비해 출혈 없이 지낸 날수가 증가한다고 보고하였다. 이러한 좋은 성적에도 제거기전에 대한 우려가 생기고 있다. Kogenate®의 PEGLip 형태를 사용한 임상 제1상시험에서는 본래 Kogenate®와 약동학적으로 유사하다고 하였다. 명확하고 장기적인 연구가 필요할 것이다.

4. Polysialic acid 중합체

Polysialic acid는 N-acetylneuraminic acid의 중합체이다. pegylation과 유사하게, polysialic acid의 친수성 성질이 빨리 대사되어 사라지는 것을 막아준다. 그러나 pegylation과 다르게 생물분해성(biodegradable)이 있어 체내 오랜 기간 축적되는 것에 대한 우려를 줄일 수 있다.

요 약

혈우병은 가장 흔한 출혈성 질환이다. 현재까지 응고인자 제제의 발전으로 치료에 많은 발전을 이루었으나, 관절병증에 대한 예방 및 치료는 아직 부족하다. 임상적인 면에서 혈우병 환자에서 응고인자의 유지요법은 관절병증을 막기 위해 가장 추천되는 방법으로, 여러 방법의 유지요법이 사용되고 있다. 항체를 가진 환자에서의 치료는 아직 계속 발전이 필요하다.

응고 인자에 대해 연구로 길어진 반감기와 향상된 효과를 위해 여러 시도가 이루어지고 있으며, 궁극적인 치료로 유전자 치료가 시도되고 있다.

참고문헌

1. Kessler CM. New perspectives in hemophilia treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005; 429-435.
2. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. Blood 2009; 113: 11-17.
3. Oldenburg J, Dolan G, Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future. Haemophilia 2009; 15(Suppl 1): 2-7.
4. Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. Pediatr Clin North Am 2008; 55: 357-376.
5. World federation of hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2005.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 혈우병에 대한 개괄적인 설명과 함께 혈우병 치료에 대한 여러 약제와 투여 방법, 외국에서 시행되고 있는 유지 요법에 대해 다루었으며, 치료의 합병증인 항체에 대한 면역 관용요법에 대해 기술하였다. 특히 관절병증을 막기 위해 가장 추천되며 선진국에서는 기본 치료로 시행하고 있으나 우리나라에서 공식적으로 아직 허용되고 있지 않고 있는 장기적인 유지 요법에 대해 설명하고 있어 향후 혈우병 치료에 관해 도움을 줄 수 있는 견해를 밝히고 있다. 또한 혈우병 치료에 있어서 난관이라 할 수 있는 항체 환자에 대한 치료법에 대해서도 기술하고 있다. 궁극적인 치료 방법인 유전자 치료와 함께 응고인자의 반감기를 길게 하는 원리를 이용한 새로운 약제를 소개함으로써 최신 치료법에 대한 다양한 견해를 제시하고 있다.

[정리 : 편집위원회]