

## 출혈성 질환(Hemorrhagic Disorders) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

출혈성 질환은 혈액 응고 과정에서의 일부분이 잘못되었을 때 발생한다. 만약 한 가지 요소가 사라지거나, 부족해지거나, 또는 기능 이상이 있으면, 과다 출혈이 발생할 수 있다. 그러한 출혈은 초기 소아기 때부터 출혈 발생이 시작될 정도로 출혈이 심하거나, 혹은 출혈을 동반하는 수술이나 치과 시술 후, 또는 외상 후에 국한하여 나타나는 정도로 경미할 수도 있다.

유전성 출혈 질환은 드문 질환이지만 하나의 응고인자 또는 혈전 형성요소의 결핍이나 기능이상에 의해 일어나는 경향이 있다. 가장 흔한 유전질환으로는 혈우병 A(제8응고인자 결핍)와 폰빌레브란트병이 있다.

후천성 출혈 질환은 다양하고 유전성 출혈 질환보다 더 빈번히 발생한다. 이 질환의 원인으로는 간질환이나 비타민 K 결핍으로 초래되는 수많은 응고 인자의 결핍 및 억제인자(특히 제8 응고인자 억제인자 또는 제8 응고인자에 대한 항체) 등이 있다.

최근 혈우병 A 환자의 예방적 치료약제로서 승인된 험라(H리브emlibra® 성분명: 에미시주맙, Emicizumab-kxwh)는 혈액응고인자 혹은 유전자 재조합 혈액응고인자가 아닌 세계 최초의 새로운 계열의 유전자재조합 이중특이성 단클론항체로서 2019년 1월 국내 식약처에서 ‘혈액응고 제 VIII인자에 대해 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 VIII 응고인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)’에 승인되었다.

혈우병 A 환자에서 폐길화(PEGylation) 기술을 통해 17.9시간의 반감기를 갖도록 제조된 지비(Jivi®, 성분명: antihemophilic factor[recombinant] PEGylated-aucl)는 재조합 DNA 유래 제8응고인자 농축제로서 2018년 8월 미 FDA에서 ‘이전에 치료받은 적이 있는 12세 이상의 성인 및 청소년 혈우병 A 환자를 위한 일상적 예방요법’으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

또한 재조합 DNA 유래 제8응고인자 농축제인 에스페록트(Esperoct®, 성분명: antihemophilic factor(recombinant), glycopegylated-exei)는 2019년 2월 미 FDA에서 '소아 및 성인 혈우병 A형 환자들에서 출혈 발생 빈도를 감소시키기 위한 일상적 예방요법제, 필요할 때 사용하는 치료제, 출혈 억제 및 수술 전·후 출혈 증상의 관리요법제'으로 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

카블리비(Cabralivi®, 성분명: caplacetumab-yhdp)는 von Willebrand factor(vWF)-directed antibody fragment의 나노바디(nanobody) 기반의 약제로 2019년 2월 미 FDA에서 '혈장교환술과 면역억제제 치료와의 병용하여 후천성 혈전성 혈소판감소성 자반증(acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) 치료'에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

만성 간질환 환자의 저혈소판증(thrombocytopenia) 치료제로 독텔레트(Doptelet®, 성분명: 아바트롬보팍, avatrombopag)는 경구 트롬보포이에틴 수용체 작용제로서 2018년 5월 미 FDA에서 '의료 시술을 받을 예정인 만성 간질환 환자의 저혈소판증(thrombocytopenia) 치료'에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

또한 동일 기전의 트롬보포이에틴 수용체 작용제로 멀플레타(Mulpleta®, 성분명: 로수트롬보팍, lusutrombopag)도 2018년 7월 미 FDA에서 '수술 계획하고 있는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

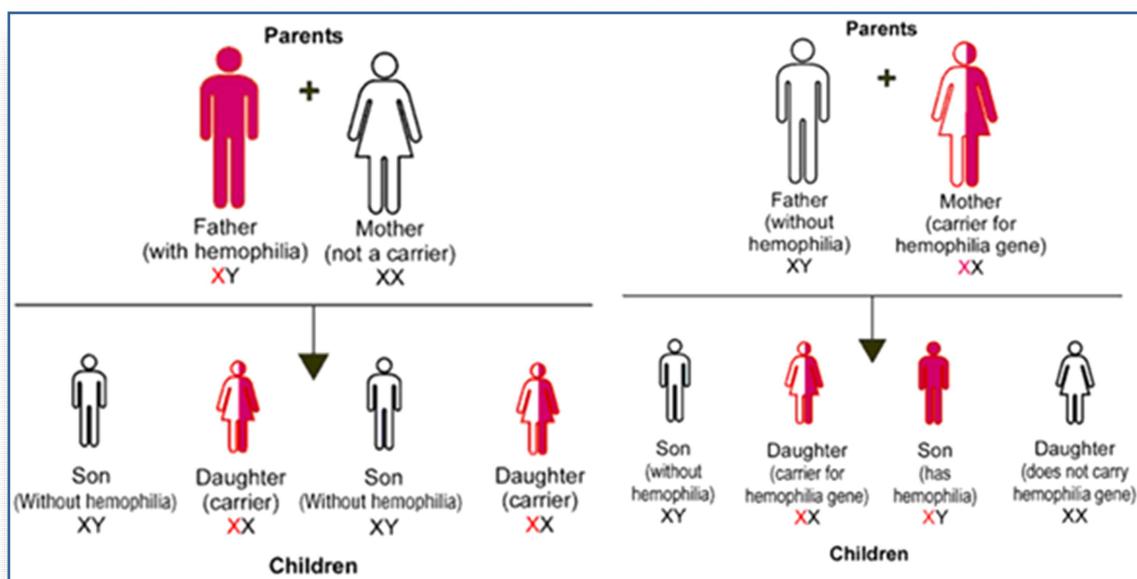
이와같이 최근 수년간 치료약제가 부족했던 출혈성 질환 분야에 여러 신약들이 소개되면서 관련 질환 환자의 치료의 폭이 넓어지고 있다.

## ▣ 혈우병(Hemophilia)

혈우병은 히랍어로 ‘피(hemo)를 사랑한다(philia)’라는 뜻이며, 1828년 Schönlein에 의해 Hämophilie(love of blood)라고 불리지게 되었다. 혈우병은 역사적으로 19세기 말 유럽 왕가의 결혼으로 인하여 영국, 스페인, 독일, 러시아 등 왕실에서 발생하였기 때문에 ‘왕실병(The royal disease)’이라고도 한다.

인체 내 혈액응고인자 중 VIII 응고인자(factor VIII, FVIII)가 부족한 경우 혈우병 A, IX 응고인자(factor IX, FIX)가 부족한 경우 혈우병 B라 하며, XI 응고인자(factor XI, FXI)이 부족한 경우 혈우병 C라 한다. 이중 혈우병 A는 ‘고전적 혈우병’이라고도 하며 전체 혈우병 환자의 80~85%를 차지한다. 또한 혈우병 B는 약 15%를 차지하는데, 처음으로 혈우병 B로 진단을 받은 환자 이름에서 유래하여 ‘크리스마스병(Christmas's disease)’이라고도 한다.

혈우병은 대부분 선천성 유전성이지만 일부의 경우 가족력 없이 자연적으로 유전자 변이가 일어났을 때 발생하기도 한다. 혈우병 A와 B의 유전자는 열성 유전이며 X 염색체에 존재하므로 남성에게서 많이 발병하며, 여성의 경우는 보인자가 되거나 태아 상태에 사망하는 경우가 많다. 하지만 혈우병 C는 4번 염색체의 이상이므로 성별과 관계없이 발생한다.



Hemophilia Inheritance

혈우병 외에 폰 빌레브란트병(von Willebrand disease, vWD)은 응고인자 VIII와 결합하는 폰 빌레브란트 인자(von Willebrand factor, vWF)가 부족한 경우로 혈우병과 유사한 부분이 있고, 그 외에 응고인자 결핍으로 prothrombin(II 응고인자) 결핍, fibrinogen(I 응고인자) 결핍 그리고 V, VII, X, XII, XIII 응고인자의 결핍도 있으나, 이들은 선천성 응고장애 질환으로 분류되며 혈우병에는 포함시키지 않는다.

혈우병의 치료는 부족한 인자를 보충하는 것으로, 혈우병의 중증도와 환자의 몸무게, 출혈의 중증도에 따라 투여량을 결정하게 된다. 유전자재조합 제품이 출시되게 됨에 따라 조기 관절변형을 막기 위해 예방적으로 인자를 투여하는 유지요법이 보편화되어 있다.

또한 출혈을 예방하도록 외상을 최대한 막고, 혈소판 기능을 저하시키는 아스피린과 비스테로이드 항염증제는 절대 복용하지 않도록 한다. 최근에는 분자유전학적인 진단기법의 발달로, 이전보다 손쉽게 산전진단으로 환자 및 보인자를 발견할 수 있게 되었다.

#### ■ 혈우병의 증상 및 진단

혈우병은 유전성 중증 출혈 질환 중 가장 흔한 질환으로, VIII, IX 응고인자의 결핍으로 인해 발생하며 성염색체 열성으로 유전되어 아들에서는 병이 발생하지만, 딸은 보인자가 된다. 일반적으로 신생아기에는 출혈 증상을 보이지 않다가 걷기 시작하는 돌 전후에 출혈 증상이 나타나기 시작하며, 활발하게 걷고 뛰는 3~4세에는 관절이나 근육 내 출혈이 자주 발생하게 된다. 초기에는 팔목 출혈이 많이 발생하지만, 자라면서 무릎과 팔목 관절의 출혈이 흔하고, 통증으로 자신의 출혈을 인식할 수 있다.

혈우병의 경우 검사실 소견은, 혈소판 수, BT, PT는 정상이나 aPTT는 연장되어 있고, VIII, IX 응고인자의 활성도 검사로 혈우병을 확진하게 된다. 혼합검사에서 aPTT는 교정되나, 항체가 존재할 경우 교정이 안 될 수 있다. 활성도가 1% 미만일 경우 중증, 1~5%를 중등도, 5~25%를 경증으로 분류한다.

#### ■ 혈우병의 임상적 분류

##### 1. 응고인자 활성도에 따라

혈우병 A와 B는 혈액 중에 포함되어 있는 응고인자의 수준에 따라 중증도를 구분한다. 즉 VIII 또는 IX 응고인자의 정상치는 1 unit/mL 또는 100%로 나타내는데, 그 수준(활성도)이 1% 이하이면 '중증', 1.1~5%

사이이면 '중등증', 5.1% 이상이면 '경증'이다.

중증은 외상이나 외부의 충격이 없이도 출혈을 일으킬 수 있는데, 이를 '자연 출혈'이라고 한다. 중증에서는 관절 또는 연조직의 심한 출혈이 저절로 반복하여 발생하고 손상 후 또는 수술 후 심한 출혈이 발생한다. 중등증은 중간 정도의 출혈 경향을 보이며 출혈이 수술 또는 경미한 손상 후 발생한다. 경증은 정상 생활 중 저절로 출혈이 발생하는 경우는 드물지만 심한 손상이나 수술 후에는 과도한 출혈이 생길 수 있으며 때로는 평생 출혈 경향을 느끼지 못하는 경우도 있다.

## 2. 출혈정도에 따라

혈우병에서 출혈은 크게 위중한 출혈과 경미한 출혈로 구분한다. 위중한 출혈(major bleeding)은 중추신경계 외상 또는 출혈(요추천자, 경막외 마취 등 포함), 수술, 복막 뒤 공간 출혈, 마취를 포함한 발치, 심한 위장관 출혈, 상기도 및 호흡기관 출혈, 진행된 관절강내 출혈 및 근육 출혈, 기타 임상적으로 위중한 출혈을 총칭한다. 경미한 출혈(minor bleeding)은 경한 관절강내 출혈(대부분 자연 발생한 경우), 표재성 혈종, 구강 내 출혈, 치아 출혈, 비출혈, 경한 혈뇨 등을 말한다.

## 3. 항체(응고인자 억제인자, Inhibitor) 발생에 따라

항체(Inhibitor)는 VIII 또는 IX 응고인자에 대한 inhibitory IgG antibodies를 줄인 용어로 응고인자 투여 후 응고인자의 응고기능을 중화시켜 출혈을 일으킨다. 항체 발생률은 혈우병 A에서 중증은 30% 미만, 중등증은 3%, 경증은 0.3% 정도로 총 15~20% 정도 발생하고, 혈우병 B에서는 1.5~3% 정도 발생하는 것으로 알려져 있다.

항체는 투여한 응고인자에 대해 외부 물질로 인식하여 만들어지는데, 이때 만들어진 항체는 응고인자를 무력화시켜 지혈을 못하게 만든다. 이러한 항체는 대부분 어릴 때 나타나며, 단지 몇 번의 응고인자 투여한 후에도 나타나기도 한다. 따라서 응고인자 용량증가에도 불구하고 치료에 반응이 없을 때 항체 형성을 의심할 수 있다.

항체 검사에는 베데스다 분석(Bethesda Assay)가 있으며, 이 검사는 항체의 중화 능력(neutralizing activity)을 이용하여 항체를 측정한다. 37°C 수조에서 2시간(혈우병 A) 혹은 10분(혈우병 B) 혈장을 배양한 후 대조군 혈장의 50%까지 응고인자 활성도를 낮추는 항체의 양을 측정한다.

항체 역가(titer)는 보통 베데스다 역가(Bethesda unit, BU)로 표시하는데, 베데스다 분석 상 항체가가 5 BU/mL 이상인 환자를 고(高)항체(high-titer inhibitor) 환자라고하고, 그 이하를 저(低)항체(low-titer inhibitor) 환자라고 한다. 1 BU는 corrected residual factor VIII activity가 100에서 50으로 감소할 경우이다.

또한 응고인자를 투여 후 항체 역가 증가가 미미하여 저항체 상태로 유지되는 환자를 저반응자(low responder), 반대로 응고인자 투여 후 항체역가가 상승하여 한번이라도 고항체 상태가 된 환자를 고반응자(high responder)으로 분류한다.

따라서 응고인자 투여 후 항체 수치가 저항체/저반응자는 5BU 이상으로 올라가지는 않는 경우, 저항체/고반응자는 5 BU 이상으로 올라가는 경우이다. 고항체/고반응자는 항체 수치가 5 BU보다 더 높으면서 응고인자 투여 후 그 수치는 훨씬 더 높이 올라가는 경우이다. 일부 환자는 응고인자 투여 후 일시적으로 항체가 발생하지만, 시간에 따라 소멸되는 일시적 항체를 보이기도 한다.

#### ■ 혈우병의 합병증

##### 1) 혈우병성 관절병증(Hemophilic arthropathy)

혈우병성 관절병증은 혈우병의 대표적인 합병증이다. 혈관 밖으로 나온 혈액은 관절 안에 고였다가 서서히 응혈이 되는데, 이때 응혈되는 피에서 염증을 일으키는 물질들이 나와서 뼈를 파괴한다.

특히 초기에는 활액막에 염증을 일으키는데, 염증이 생긴 활액막은 증식되고 손상에 약해져서 쉽게 재출혈을 일으키게 된다. 때문에 혈우병 환자의 활액막염은 즉시 치료되어야 한다. 또 활액막염이 없다하더라도 일반 혈액농도의 50% 정도의 혈액에 4일만 관절이 노출되어도 연골의 합성이 감소하고 파괴가 증가된다. 이 때문에 혈우병 치료자들은 심한 관절 출혈의 경우에는 관절에서 직접 혈액을 뽑아내는 시술을 하게 된다.

대개 어린 시절에는 혈액에 눈에 띠는 차이가 없을지라도 보통 15~25세 사이에는 혈우병성 관절병증이 뚜렷해진다. 국내의 경우 혈우병 중증 환자의 약 70%가, 중등증 환자의 약 40%가 혈우병성 관절병증에 걸려 있다.

## 2) 항체(Inhibitor)의 생성

응고인자를 투여하면 일부 혈우병 환자는 이것을 내 몸의 성분이 아닌 것으로 인식하여 응고인자를 파괴하는 항체를 만들게 된다. 그러므로 치료 목적으로 투여한 응고인자가 항체에게 파괴되면 목적을 달성할 수 없게 된다. 이러한 항체는 단 한 번의 투여에 대해서도 만들어질 수 있지만, 가장 많이 생기는 시기는 4번 정도 투여를 했을 때이다.

항체가 만들어진 혈우병 환자의 98%는 50번 투여하기 전에 항체를 만들어진다. 중증 혈우병 A 환자의 경우 항체 발생률은 15~50%에 이른다. 경증/중등증 혈우병 A의 3~13%에서 항체가 발생한다. 중증 혈우병 B 환자는 혈우병 A에 비해 훨씬 적은 3.9%에서 항체가 발생한다.

환자의 연령으로는 대부분 만 20세 이전에 응고인자에 대한 항체가 발생한다. 그러기 때문에 응고인자를 맞았는데도 지혈이 안 되는 느낌이 드는 경우에는 즉시 항체검사를 시행해야 한다. 또한 응고인자 투여 후에는 일정한 주기로 항체검사를 시행하는 것이 좋다.

우회제제(Bypassing agent)는 항체의 주된 표적이 되는 VIII 응고인자 및 IX 응고인자를 우회하여 지혈이 되도록 유도한다. 특히 이 우회제제는 매우 고가이므로 항체 환자의 치료에는 많은 경제적 부담이 된다. 그럼에도 불구하고 항체 환자에서의 우회제제의 지혈효과는 비항체 혈우병 환자에서의 응고인자 지혈효과 보다 약 20% 정도 떨어진다.

따라서 응고인자에 대한 항체를 영구적으로 없애고 VIII 응고인자나 IX 응고인자로 지혈을 유도하는 것이 훨씬 효과적이며 경제적이다. 이러한 치료를 면역관용요법(immune tolerance induction therapy, ITI)이라고 하며, 그 성공률은 70~80%로 알려져 있다.

## 3) 감염

1980년대에 미국과 유럽에서 HIV와 HCV에 감염된 많은 혈우병 환자들이 발견되었다. 대부분의 환자는 혈장 유래 응고인자를 투여하고 발병한 것이었다. 이는 사회적으로 큰 이슈가 되었고 이후 각국 정부는 응고인자로 인한 감염을 줄이기 위해 충실했던 공여자를 선별했을 뿐 아니라, 단백질 순화 과정을 통해 세균을 제거하였다.

1990년 이후 용매-계면활성제(solvent-detergent)법, 저온살균법, 나노 필터링이 개발되었다. 이에 따라 혈장 유래 응고인자를 투여 후 C형 간염, AIDS 바이러스가 감염된 사례는 없게 되었다. 그럼에도 불구하고

알려지지 않은 바이러스 및 프리온 감염의 우려는 아직 완전히 사라지지 않았고, 90년대부터는 감염의 우려가 적은 유전자 재조합 제제가 널리 쓰이기 시작하였다.

## ▣ 폰빌레브란트병

폰빌레브란트병은 VIII 응고인자 결핍과 혈소판 기능장애를 특징으로 하는 출혈성 질환으로 유전성 출혈 질환 중 가장 흔하다. 발생 비율은 남녀 동등하지만, 월경과다로 대부분 여자에서 진단이 되는 경우가 많고, 여러 가지 아형을 가지고 있다.

폰빌레브란트병은 월경과다, 코피, 심한 멍 등의 점막 출혈과 편도절제술 또는 치과 치료 후 출혈 증상으로 나타나게 된다. 검사실 소견으로는 aPTT 및 BT가 연장되나 정상소견을 보이기도 한다. 따라서, 검사소견이 정상이라고 폰빌레브란트병을 배제할 수 없기 때문에 뚜렷한 출혈 증상 및 가족력이 있다면 검사를 반복해서 시행해 보아야 한다.

### ■ 특발성 혈소판감소성 자반증(Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)

특발성(면역성) 혈소판감소성 자반증(ITP)은 말초혈액 내 혈소판 수가 감소되어 자반증과 점막이나 피부 또는 조직 내에 비정상적인 출혈을 일으키는 질환으로, 소아 및 젊은 여성에게서 주로 나타난다. 이는 자가 면역 질환으로 혈소판 표면의 특정 당단백질에 직접 작용하는 자가 항체에 의해 세망내피계 (reticuloendothelial system)에서 혈소판이 파괴되는 질환이다.

즉 바이러스 등에 접촉한 거의 모든 정상인들이 자가 항체를 형성하지만, 대부분 peripheral tolerance라는 면역억제 작용에 의하여 발병하지 못한다. 그러나 일부에서는 peripheral tolerance가 작동하지 않고, 면역계통이 활성화되어 T 세포는 B 세포를 활성화시키고, B 세포는 형질세포로 분화되어 자가 항체를 형성하고, 자가 항체는 혈소판과 결합하여 대식세포 표면에 있는 Fc 수용체에 인지되어 탐식 된다. 또한 혈소판 조혈의 감소, 보체 매개성 혈전 용해, 항체에 의해 생성된 hydrogen peroxide에 의한 세포 손상 등이 있다.

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증은 6개월 미만의 경과로 소아에서 주로 발견되며 표재성 피부의 점상 출혈, 반상출혈이 많고 비출혈, 점막 출혈, 혈뇨, 망막내 출혈, 장 출혈이 있는 경우도 있으며, 1% 미만의 경우에서 뇌출혈이 동반되어 구토, 두통을 호소하는데, 이런 경우는 위험할 수 있다.

만성 특발성 혈소판 감소성 자반증은 6개월 이상 저혈소판증이 지속되는 경우로 여성에게 많이 발생하는

데, 간헐적으로 원인도 모르게 쉽게 명이 들어 서서히 치료되고, 잘 치료되지 않는 베인 상처나, 발치 후에 출혈이 오래 지속되며, 월경 기간이 비정상적으로 길어지거나 양이 많아지기도 한다.

## ▣ 신생아 혈소판감소증

신생아기의 혈소판감소증은 선천적 혈소판감소증과 모체로부터 받은 항체에 의해 발생할 수 있다. 어머니가 면역 혈소판감소증이나 전신홍반루프스 또는 다른 자가면역 혈소판감소증이 있을 경우 모체의 자가항체가 태반을 통하여 신생아에게 혈소판감소증을 유발하게 된다.

이런 경우 진단은 어머니와 아기가 모두 혈소판감소증이 있을 때 내리게 된다. 출생 직후부터 전신적인 자반이 발생하며 심한 경우에는 약 1%에서 두개 내 출혈이 발생하기도 한다. 혈소판감소증은 모체로부터 받은 항체가 소실되는 2~3개월 후이며, 치료는 면역글로불린 또는 스테로이드 투여이다. 태아의 혈소판 항원이 모체의 항원과 다른 경우, 모체에서 태아의 혈소판 항원에 대한 동종면역에 의해 갑자기 발생할 수 있는데, 이것이 신생아 동종면역 혈소판감소증이며, 태반을 통해 모체의 항체가 태아로 전달되어 혈소판감소증을 유발할 수 있다.

모체의 면역 혈소판감소증이 있는 경우와 달리, 모체의 혈소판 수치는 정상이다. 신생아 Rh부적합증과 달리, 모든 아이에서 나타날 수 있다. 산모의 혈소판을 세척하여 투여하는 것이 효과적이나, 실제적으로는 정맥용 면역글로불린이나 스테로이드를 사용하게 된다[5]. 이외에도 거대세포바이러스, 매독, 풍진이나 톡소 플라스마 감염에 걸린 경우 혈소판감소증이 발생하는데, 이런 경우 대부분 황달, 용혈성 빈혈과 함께 간비종 대가 동반되어 감별이 용이하다.

## ▣ 알레르기성 자반병

알레르기성 자반병은 피부, 위장관, 관절 및 신장 등에 전신 혈관염이 발생하는 종후군이다. IgA가 함유된 면역복합체가 피부, 신장 등에 침착되고, 혈관의 염증반응을 일으키는 것으로, 2~8세 사이에 호발하며, 남아에서 2배 흔하고, 주로 엉덩이나 하지의 자반을 특징으로 하며, 혈소판과 응고기능 검사는 정상이다. 나아가 어릴수록 두피나 음낭 부위에 자반을 동반한 부종이 잘 나타나며, 복부 통증과 함께 약 반수에서 대변 잠혈반응을 보인다.

관절통은 대부분 발목과 무릎에 나타나며 특별한 치료 없이 치유된다. 심한 복통이나 관절통, 두피부종의

경우는 스테로이드를 사용하기도 하나, 신질환의 예후에는 영향을 끼치지 못한다. 이 질환의 예후는 신증상에 의해 결정된다.

## 약물치료

### ■ 혈우병

1970~2010년에 걸친 40년간의 혈우병의 치료는 급진적으로 발전하였다. 1840년 혈액 내의 어떤 물질의 결핍에 의하여 출혈이 잘 생긴다는 사실이 확인되었고 1947년경 혈우병도 여러 종류가 있다는 사실이 알려졌으며 1960년대까지 혈장과 전혈만으로도 치료가 가능해졌다.

1965년 응고인자들이 동결침전물(cryoprecipitate)에 많이 함유됨을 발견한 이래 응고인자 농축액이 개발되었다. 1970년대부터 국내에서 혈장에서 추출한 해당 농축 응고인자 VIII(농축 FIX)를 개발하였다. 그러나 혈장 유래(plasma-derived) 농축 응고인자는 수혈과 연관된 간염, 에이즈 등으로 인해 혈우병 환자가 많은 희생을 치르는 문제가 발생하였다.

그 후 점차 그 순도와 안전성이 향상되었지만 아직도 문제점은 남아있다. 최근의 혈장 유래 응고인자는 분획 제제로 고도로 선별된 사람 혈장으로 제조되며, 이들 혈장은 제조과정에서 무균 단계를 거치면서 지질-외피 보유 및 많은 외피 비보유 바이러스의 전파 가능성이 배제되어 있다.

그럼에도 불구하고 프리온(prion)과 일부 외피 비보유 바이러스 및 기타 알려지지 않은 병원균에 의한 감염 우려는 여전히 남아 있기 때문에 혈액 매개 병원균의 전파 위험을 낮추고 응고인자의 공급을 사람 혈장에 의존하지 않기 위해서 유전자 재조합 제제가 개발되었다.

1993년 재조합 응고인자 시대가 열리면서 처음으로 재조합 VIII 응고인자(rFVIII)가 개발되었으며, 1990년 후반 rFIX, rFVIIa가 개발되었다. 2010년대로 들어오면서 바이오시밀라(biosimilar) rFVIII 및 rFIX 제제가 개발되고 fusion & pegylated rFVIII 및 rFIX 등의 개발이 진행되고 있다.

현재는 단클론 항체(monoclonal antibody) 및 재조합(recombinant) 응고인자들이 주로 사용되고 있다. 그 중 재조합 제제는 세포 배지나 최종 안정 산물에서 사람 또는 동물 단백의 사용 여부에 따라 다시 구분한다.

## ■ 혈우병의 약물치료

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

현재 VIII 응고인자 제제와 IX 응고인자 제제가 있으며, 이는 공급 재료(source)나 순도(purity), 그리고 바이러스 비활성화 방법 등에 따라 나누어진다. 유전자 재조합 제제는 세포 배지나 최종 안정 산물에서 사람 또는 동물 단백의 사용 여부에 따라 다시 나누어진다.

VIII 응고인자의 반감기는 약 8~12시간이고, 1 U/kg 투여 시 2% 응고인자 활성도를 상승시킬 수 있다. IX 응고인자의 반감기는 18~24시간이고, 1 U/kg 투여 시 1% 응고인자 활성도를 상승시킬 수 있다. 응고인자 보충요법은 각 출혈 유형에 따라 필요한 응고 인자 수준과 투여 기간을 결정한다.

### 1. 유지요법

혈우병 치료가 많이 발전하였고, 특히 응고인자의 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 일년에 46주 이상 응고 인자를 보충하는 유지요법을 추천하고 있다.

현재 가장 일반적으로 제안되는 유지요법의 표준지침은 25~40 IU/kg의 응고인자 제제를 혈우병 A 환자의 경우 일 주일에 3회, 그리고 혈우병 B 환자의 경우 일주일에 2회 주사하는 것이다.

여러 연구에서 유지요법은 출혈 시 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 어린이들에게 기본 치료로 장기적인 유지요법을 시행하였다.

수년간의 경험으로 볼 때 이점이 있지만 비싼 비용 때문에 아직 개발 도상국에서는 일차 유지요법이 시행되고 있지 않다. 현재 우리나라에서도 공식적으로 유지요법은 허용되지 않고 있다.

### 1) 유지요법의 시기

유지요법의 시기에는 논란이 많다. 몇몇 연구에서 관절 출혈이 거의 없었던 소아 혈우환자에서 평균 3세에 일찍 유지요법을 시행한 경우가 근골격계 결과가 좋다고 보고하였다. 같은 혹은 다른 관절이라도 5회 이상 출혈이 있었던 경우 유지요법을 시행하더라도 관절병증이 진행된다고 한다.

### 2) 이차 유지요법

유지요법 기간은 선행하는 관절 질환이 있고 잦은 혈관질증을 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 있다.

### 3) 환자의 필요에 맞춘 개인적 치료

혈우병 환자에서 관절병증은 중증 환자에서도 경과가 다양하게 나타나기 때문에 출혈 경향이나 관절 침범, 개인적 요구에 따라 맞춤치료가 적합할 것이다. 관절 손상을 막기 위해서는 유지요법을 일찍 시작하는 것이 좋다. 어린 환아들이나 혈관이 좋지 않은 경우 중심정맥관이 필요할 수 있으나 감염 위험성도 같이 고려해야 한다.

#### ■ 혈우병 환자에서 보조적 치료

##### 1. 데스모프레신(desmopressin, DDAVP)

데스모프레신은 경증 또는 일부 중등증 혈우병 A에서 출혈을 조절 또는 막을 수 있으며, 본빌레브란트병의 일부 형태에서도 사용할 수 있다. VIII 응고인자와 본빌레브란트인자의 혈장 농도를 증가시키고, 혈소판

응집을 자극하며, 조직인자(tissue factor)의 표현을 증가시킨다. 하지만 데스모프레신은 IX 응고인자에는 영향을 주지 않으므로 혈우병 B 환자에서는 사용할 수 없다.

## 2. 항섬유소 용해제

항섬유소 용해제인 aminocaproic acid과 tranexamic acid는 혈우병 환자에서 사용할 수 있는 보조적 약제이다. 이 약제들은 플라스민의 단백 분해를 방해해서 섬유소 용해를 막아 효과를 나타낸다. 이러한 항섬유소 용해제는 주로 구강 내, 비강 내와 같은 점막 출혈과 생리 출혈 시에 사용된다. 혈뇨가 있는 경우에는 사용할 수 없는데, 신장 내 그리고 요관 내 혈전증의 위험이 증가하고, 파종성 혈관 내 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 V 응고인자에 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 최소화하는 노력을 하고 있다.

### ■ 항체 치료

항체 환자의 치료는 항체가 없는 환자의 치료에 비해 더 어렵다. 출혈이 일어나면 치혈이 어렵고, 잣은 출혈로 인해 절 합병증이 잘 생기게 된다. 고항체 환자에서는 활성화 프로트롬빈 복합체(activated prothrombin complex contrates, FEIBA<sup>®</sup>)이나 활성화 VII 응고인자 재조합 제제(Novoseven<sup>®</sup>)와 같은 우회 제제를 투여해야 치혈이 일어나게 된다.

중증 혈우병 환자에서 유지요법을 통해 출혈 횟수와 관절병증 발생을 감소시킬 수 있는 것과 같이 항체 환자에서도 우회 제제를 주기적으로 투여하는 방법이 외국에서는 시도되고 있다. 최근 보고에서 항체 환자에서도 우회인자를 주기적으로 투여함으로써 좋은 결과를 보인다고 하였다.

그러나 이러한 항체 환자에서는 면역관용요법(ITI)을 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.

## ▣ 특발성 혈소판감소성 자반증(Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)

ITP를 치료하는 목적은 혈소판 수를 증가시켜 출혈로 인한 후유증과 생명을 위협하는 출혈을 예방하는 것이다. 가장 위중한 합병증인 두개 내 출혈은 0.5~0.9%에서 발생하며, 초진 2주 이내, 혈소판 수  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  미만, 두부 외상, aspirin 등 항혈소판 약제에 노출된 경우에 흔하다. 그러므로 혈소판 수가 정상 이하라는 이유만으로 치료하지는 않는다.

미국 혈액학회(ASH)의 소아 ITP 지침서 1)에 의하면 혈소판 수가  $30 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상이면 치료가 필요 없고,  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  미만이면서 현저한 점막 출혈이 있거나, 증상이 경미하여도 혈소판 수가  $10 \times 10^3/\mu\text{L}$  미만이면 치료하고, 생명을 위협하는 출혈이 있는 경우에는 혈소판 수에 관계없이 치료한다.

매일 평균 1~2 mg/kg의 prednisone과 같은 용량의 코르티코스테로이드는 성인 ITP 환자의 약 75%에서 혈소판 수를 증가시키며, 따라서 ITP의 전통적 초기치료로 이용되었다.

치료에 대한 반응은 대개 치료 시작 7~10일 후 나타나게 되며, 치료 3주 후까지 혈소판 수의 의미 있는 증가가 없을 경우 코르티코스테로이드의 치료 실패로 정의한다. 혈소판 수의 증가가 있게 되면 코르티코스테로이드를 몇 주에 걸쳐 점진적으로 줄이게 되는데, 이때 많은 환자에서 재발을 하게 된다. 따라서, 초기 반응률이 약 50~60%인데 반해, 치료 중단 후 장기 관해율은 10~20% 정도이다.

혈소판 수를 유지하기 위해 장기적 코르티코스테로이드 사용이 필요한 경우 부작용이 흔히 발생하는데, 오직 몇 주 동안의 사용으로 심각한 감염에 걸린 사례도 보고된 바 있다. 그럼에도 불구하고 ITP에서 코르티코스테로이드보다 초기 반응이 더 좋거나 비용 효과 면에서 더 우수한 치료는 없는 실정이다.

1994년에 Andersen 등은 ITP 환자에서 고용량 단기 코르티코스테로이드 사용이 클론의 B 세포 이상에서 면역글로불린을 감소시키는 효과가 있고 dexamethasone을 고용량 주었을 때 긴 반감기를 가지며 우수한 내약성을 보인 점, 그리고 비용이 적게 드는 점등을 바탕으로 고용량 dexamethasone의 치료를 시도한 바 있고 그 후 비슷한 연구들이 있었으나, 그 효과는 논쟁이 되고 있다.

최근 한 연구에서, 이전에 치료받지 않은 성인의 ITP 환자에게 4일 동안 고용량 dexamethasone 치료를 시행하였을 때 초기 반응률이 85%이고 재발률은 50%이며 42%에서 장기 관해가 이루어진 만족할 만한 결과를 얻은 바 있다.

혈소판 감소증은 혈소판 수가  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  이하로 정의되며, 그 원인은 다양하다. 이들 중 혈소판에 대한 자가 항체로 인하여 혈소판의 파괴가 증가되어 발생하는 면역성 혈소판 감소성 자반증(immune

thrombocytopenic purpura, ITP)에는 혈소판 감소증의 지속 기간이 6개월 이내인 급성과 6개월 이상인 만성 ITP가 있다. 소아에서는 10~20%에서 만성 ITP로 된다.

## 치료약제

### ■ 혈액제제

혈액제제는 급성 출혈, 광범위한 화상이나 교환수혈에는 전혈을 사용할 수 있지만, 보통은 환자에 부족한 특정 성분의 혈액제제를 선택하여 사용하는 것이 필요하다.

#### 1. 농축적혈구(Packed red blood cell, PRBC)

농축적혈구는 전혈과 동일한 양의 혈색소를 함유하고 있으나 혈장 대부분을 제거한 것으로 헤마토크리트치는 70%이고 혈장량은 약 70 mL이다. 그러므로 농축적혈구는 적혈구가 필요한 환자에게는 적합하지만 혈관 내 용적을 보충하기에는 적합하지 않으며, 이럴 경우엔 전혈에서 제거된 혈장 대신에 교질용액이나 정질용액을 주입한다.

#### 2. 혈소판농축액(Platelet concentrates, PC)

혈소판농축액은 혈소판 성분을 보충하여 지혈을 하거나 출혈을 예방하는데 사용된다. 혈소판농축액은 신선 혈액을 이용하여 만드는데, 실온에서 조심스럽게 흔들면서 보관하면 채혈 후 7일까지 사용할 수 있으나 이를 4°C 냉장 보관한다면 생존 혈소판이 급격히 감소하므로 24~48시간 내에 사용해야 한다. 혈소판 농축액은 실온에서 보관하는 제제이므로 세균 오염에 특히 주의해야 하는데 투여 후 6시간 내에 발열이 일어난다면 수혈에 의한 패혈증을 고려해야 한다.

혈소판제제 수혈의 원칙을 보면 안정된 상태의 백혈병, 재생불량성빈혈, 고령 종양의 경우에는 혈소판 수  $10,000/\mu\text{L}$  이상으로 유지한다. 응고계 이상, 발열 등 불안정 백혈병, 발열 또는 출혈이 있는 재생불량성빈혈, 출혈의 위험이 있는 고령 종양 및 골수이식 시에는 혈소판 수를  $20,000/\mu\text{L}$  이상으로 유지한다.

특별성 혈소판감소성 자반병, 혈전성 저혈소판혈증 자반병, 용혈성 요독증후군, 해파린 유발 저혈소판증 등은 혈소판이 활성화되어 소모되면서 저혈소판증이 나타나는 것이므로 혈소판제제 수혈의 적응증이 되지 않는다. 그렇지만 이런 경우에도 생명을 위협하는 출혈이 동반되면 혈소판제제를 수혈해야 한다.

### 3. 신선동결혈장(Fresh frozen plasma, FFR)

신선동결혈장제제는 모든 혈장 단백질을 가지고 있어 응고인자의 보충을 위한 치료적 목적으로 주로 투여하는데 침습적 처치 시술을 제외하고는 예방적 투여는 의미가 없다. 비타민 K, 동결침전제제, 제8응고인자 농축액과 같은 특정 치료로써 더 효과적인 치료가 가능한 경우는 신선동결혈장을 사용하지 않는다. 신선동결 혈장제제의 투여는 안전하고 효과적인 혈장분획제제 또는 대체의약품 등이 없는 경우에만 적응증이 된다.

신선동결혈장은 혈액응고인자의 부족에 의한 출혈 시 사용한다. 프로트롬빈 시간 (prothrombin time, PT)이 참고범위 중간값의 1.5배 이상(혹은 PT의 international normalized ratio  $\geq 1.6$ ), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)의 값이 참고치 상한의 1.5배 이상, 그리고 응고인자가 30% 이하인 경우 투여하는데 주로 간질환, 미세혈관 출혈이 있을 때 관찰된다.

와파린과 같은 쿠마린계 항응고제의 효과는 비타민 K의 투여에 의해 통상 1시간 이내에 개선 효과가 나타나지만, 급성 출혈이나 응급 시술 등의 긴급한 경우와 같이 급하게 효과를 역전 시킬 필요가 있을 때에는 신선동결혈장을 투여한다.

파종성 혈관 내 응고장애의 경우 PT, aPTT의 연장 외에 섬유소원의 수치가 100~120 mg/dL 미만의 경우에도 신선동결혈장의 적응증이 된다. 이외에도 선천성 응고인자 결핍증환자와 같이 단일 응고농축제제가 없는 응고인자 결핍, 대량수혈과 같이 희석성 응고장애에 의하여 지혈이 곤란한 경우, 혈전성 저혈소판혈증 자반병 치료 시에도 사용된다.

### 4. 동결침전제제(Cryoprecipitate)

동결침전제제는 VIII 응고인자, 섬유소원, 폰빌레브란트인자와 XIII 응고인자 등을 함유하고 있는 농축액으로 이들 혈액 응고인자 결핍증에 사용하며 기타 혈액 응고인자 결핍증에는 사용하지 않는다.

동결침전제제는 해당하는 특정 응고인자가 결핍되어 있음을 확인한 후에 사용하는데, 동결침전제제를 대

량으로 주입하면 환자의 섬유소원 농도가 크게 증가되어 고섬유소원혈증에 따른 혈전색전증을 초래할 수 있으므로 대량주입 시 섬유소원 농도를 반복 측정해야 한다.

동결침전제제는 해당하는 특정 응고인자가 결핍되어 있음을 확인한 후에 사용하는데, 혈우병 A, 폰빌레브란트병, XIII 응고인자 결핍증, 저섬유소원혈증시에 투여한다.

## 5. 자가수혈

수술과 관련하여 동종혈액의 사용을 감소시키기 위하여 사용하는 자가수혈의 종류에는 수술 전 혈액예치, 수술 중 혈액 희석, 수술 중 혈액 회수, 수술 후 혈액 회수 등 네 가지로 나눌 수 있는데 이 중 가장 많은 경우는 수술 전 혈액 예치에 의한 자가 수혈이다. 자가수혈의 각 방법마다 수술의 종류, 환자의 상태, 시설의 수준과 관련되는 효과와 위험이 있으므로, 각 의료기관은 개별적으로 평가하여 시술 여부를 결정하여야 한다.

### ▣ 혈우병 약제

#### ▲ 급성 출혈의 치료 및 예방

급성 출혈의 치료 및 예방의 치료 목표는 환자에게 부족한 응고인자를 지혈에 적절한 수준까지 보충시키는 것이다. 응고인자 투여용량은 질환의 심한 정도, 출혈 부위, 출혈의 심한 정도, 임상적 상황 등에 따라 결정된다.

응고인자는 혈장유래 응고인자, 재조합 응고인자, 단클론항체 응고인자 등이 있으며 각각 장·단점이 있다. 혈장유래 응고인자는 중요한 병원체들을 제거했다 하더라도 밝혀지지 않은 병원체의 제거 여부를 확신할 수 없다.

## 1. VIII 응고인자 제제

혈장유래 응고인자에는 그린에이트에스디 주(GreenEight SD®, human coagulation factor VIII)가 있고, 단클론항체 응고인자에는 모노클레이트-P 주(Monoclate-P®, freeze-dried human blood coagulation factor

VIII), 그린모노 주(GreenMono®, human blood coagulation factor VIII)가 있으며, 재조합 응고인자에는 그린진에프 주(GreenGeneF®, berotocog alfa), 애드베이트 주(Adavate®, recombinant blood coagulation factor VIII)가 있다.

## 2. IX 응고인자 제제

재조합 응고인자로 베네픽스 주(BeneFIX®, recombinant blood coagulation factor IX), 릭수비스 주(Rixubis®, recombinant blood coagulation factor IX, nonacog gamma)가 있다. 릭수비스 주(Rixubis®)는 노나코그 감마(nonacog gamma)를 주성분으로 하는 재조합 응고인자 IX(recombinant human coagulation factor IX)로 ‘혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 및 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)’에 승인되었으며 혈우병 B 환자의 면역관용유도(ITI)에는 사용되지 않는다.

이 약제는 재조합 응고인자 IX(recombinant human blood coagulation factor IX)로 415개 아미노산을 가진 단쇄(single-chain) 정제 당단백질로 CHO(Chinese hamster ovary) 세포 주(cell line)에서 제조하였다.

### ▲ 항체(Inhibitor)에 대한 치료

#### \* 우회치료(Bypassing Therapy)

우회제제(Bypassing agent)는 출혈 시 혈액응고기전에서 필요한 응고인자를 우회하여 작용하여 해당 결핍 응고인자의 존재와 무관하게 작용하는 활성인자 및 다른 응고인자 제제를 말한다. 응고인자 치료 중 항체가 발생하면 고용량의 응고인자 투여로 적절한 응고인자 수치에 도달할 수 있지만, 고용량의 응고인자 투여로도 효과가 없게 되면 우회제제를 선택할 수 있다.

또한 저항체 상태라도 고항체반응군인 경우 ITI 또는 수술이 예정된 환자, 더 심각한 출혈이 우려되는 환자)에는 우회치료제를 선택할 수 있다. 현재 응고인자 VIII 또는 IX의 항체를 보유한 혈우병 A 및 혈우병 B 환자에 사용 가능한 우회치료제로는 훼이바 주(FEIBA®, factor eight bypassing agent)와 노보세븐알티 주[NovoSeven RT®, activated eptacog alfa, recombinant FVII(rFVIIa)] 등이 있다.

## 1. 훼이바 주(FEIBA®)

훼이바 주는 aPCC(activated prothrombin complex concentrate) 또는 AICC(anti-inhibitor coagulant complex)로 vitamin K-dependent agent인 II, VII, IX, X 응고인자가 포함되어 있다. 그러므로 prothrombin을 thrombin으로 활성화하는 과정에서 prothrombinase complexes concentrator의 역할을 하는 V 및 X 응고인자, 칼슘, phospholipid 중 X 응고인자의 역할을 도운다. 따라서 VIII 또는 IX 응고인자의 항체를 보유한 혈우병 A 및 B 환자에서 출혈 에피소드, 수술 전후 관리, 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)에 사용한다. 하지만 이 약제는 VIII 또는 IX 응고인자의 항체가 없는 환자에게 사용하지 않는다.

## 2. 노보세븐알티 주(NovoSeven RT®)

노보세븐알티 주는 활성형 재조합 VII 응고인자로 혈소판을 활성화시키고 X 응고인자를 활성화시켜 결국 prothrombin을 활성화시키게 된다. 따라서 VIII 또는 IX 응고인자에 대한 항체가 5BU 초과인 선천적 혈우병 환자, VIII 또는 IX 응고인자의 투여에 2차 면역학적 기억 반응이 강하게 나타날 것으로 예상되는 선천적 혈우병 환자, 후천적 혈우병 환자, 선천적 VII 응고인자 결핍 환자, GP IIb-IIIa 그리고/또는 HLA에 대한 항체를 가지고, 현재 혈소판 수혈 불응증이 나타나거나 과거력이 있는 글란즈만 혈소판무력증(Glanzmann's thrombasthenia) 환자에서 출혈 시 치료 및 수술 또는 침습적 시술 시 출혈의 예방에 사용한다.

### \* 면역관용유도요법(Immune Tolerance Induction, ITI)

면역관용유도요법(ITI)은 항체가 발생한 환자에서 항체를 없애기 위한 방법이다. 이 치료는 조기에 시작할수록 효과가 좋으며 응고인자뿐 아니라 면역억제제(rituximab 등)를 포함한 다양한 프로토콜이 존재하여 일률적으로 용량을 제시할 수는 없다. 장기적으로 항체를 근본적으로 해결하기도 한다.

ITI에 사용하는 약제에는 그린에이트 주(GreenEight®)와 이뮤네이트 주(Immunate®) 등이 있다. 이중 그린에이트는 응고인자 VIII 제제로 응고인자 VIII 결핍 환자를 위해 사용하고, 이뮤네이트는 응고인자 VIII과 vWF 복합제제로 폰 빌레브란트 질병(vWD) 환자의 치료에 사용한다.

Rituximab은 CD20 항원에 대한 사람-쥐 키메라형 단클론 항체로, B세포로 매개되는 악성 질환이나 면역 혈소판 감소증 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<sup>2</sup>/회, 4주 동안은 주 1회, 이후 항체가 사라질 때까지 한 달에 한번 투여한다.

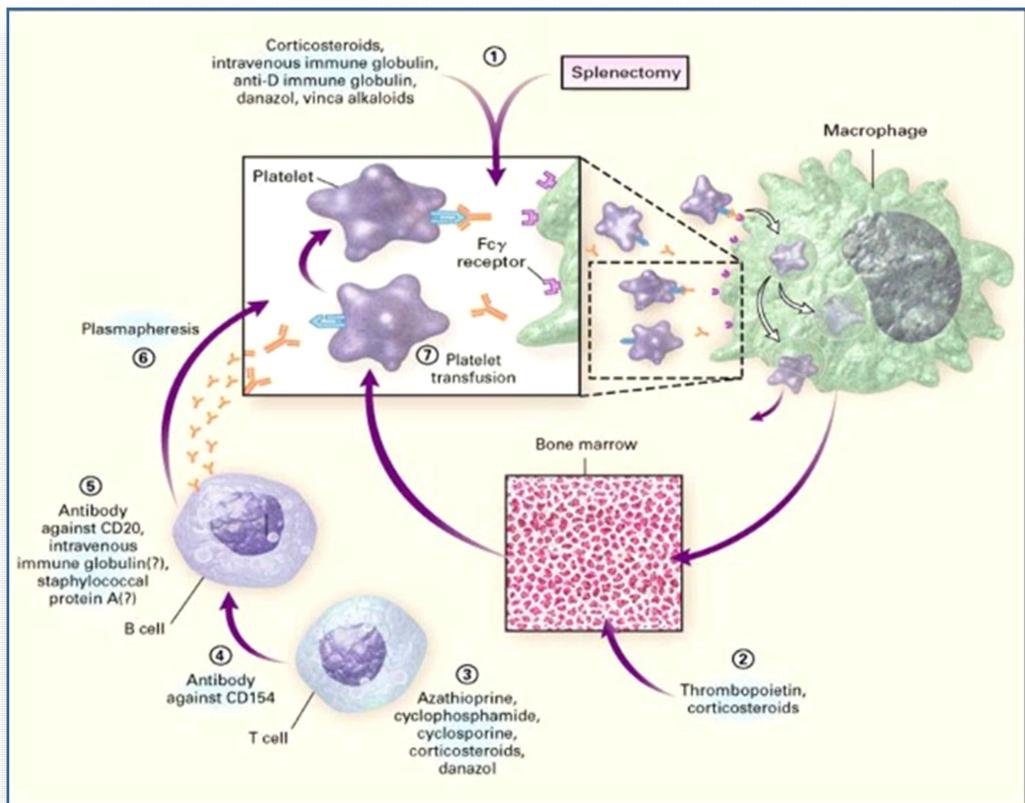
Rituximab은 항체를 가진 혈우병 환자에서 단 18명에서만 사용되었다. 이 중 13명은 rituximab 투여 이후 호전을 보여 3명은 완전 관해, 10명은 부분 관해 소견을 보였지만, 나머지 5명은 전혀 반응이 없었다. 이 결과는 rituximab은 8 인자 제제와 같이 투여하여야 효과가 더 증가한다는 것을 보여주지만, 아직 장기적 추적 결과가 필요하다.

### 3. 기타

사람 피브리노겐인 파이브리노겐 주(Fibrinogen<sup>®</sup>, dried human fibrinogen)은 외과 처치, 선천성 저·무피브리노겐혈증 등의 저피브리노겐혈증에 사용한다.

#### ■ 면역성(특발성) 혈소판 감소증(Immune thrombocytopenic purpura, ITP)

ITP의 치료법에는 대식세포의 Fc 수용체 기능을 억제하는 방법, B 세포의 항체 형성을 억제하는 방법과 혈소판 생성을 증가시키는 방법으로 대별되고, 일부의 치료법은 여러 가지 기전에 함께 작용하기도 한다.



Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura(출처: [www.slideplayer.com](http://www.slideplayer.com))

### 1. 대식세포의 Fc 수용체 기능을 억제하는 방법

대식세포 기능을 억제하여 혈소판 탐식을 방지하는 방법에는 비장 적출을 통한 대식세포의 제거가 있고, 정맥 내 면역글로부린(intravenous immunoglobulin, IVIG)과 Rh 양성 적혈구의 D항원에 대한 항체인 anti-D도 있다.

이들 두 가지 약제는 상이하게 작용하여, IVIG는 inhibitory Fc 수용체인  $Fc\gamma RIIb$ 로 매개되지만, anti-D는 anti-D와 결합한 적혈구들이 대식세포 표면의 activation Fc 수용체인  $Fc\gamma RIIa$ 나  $Fc\gamma RIIIa$ 에 결합하여 자가항체와 결합된 혈소판의 탐식을 억제하여 작용한다.

또한 Danazol은 단핵구 표면의 Fc 수용체의 숫자를 감소시켜서, vinca alkaloid와 colchicine은 microtubule에 결합하여 단핵구 기능을 억제한다. 부신피질호르몬도 본 단계에 일부 작용한다.

## 2. B 세포의 항체 형성을 억제하는 방법

B 세포의 항체 형성을 억제하는 방법에는 유발 항원의 제거, T 세포 기능의 억제, T 세포에 의한 B 세포의 자극을 억제, B 세포 기능을 직접 억제하는 방법들이 있다.

항원을 제거하는 방법에는 HIV와 HCV에 의한 ITP에서 항바이러스제의 투여가 있다. T 세포를 억제하는 방법에는 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin A, 부신피질 호르몬제, danazol 등이 있다.

T 세포에 의한 B 세포 자극을 억제하는 방법에는 T 세포, B 세포, 대식세포 간의 신호 전달에 관여하는 단백질 CD-154(CD-40 ligand)에 대한 단클론항체가 있고, 비장 적출술이나 B 세포 표면항원인 CD-20에 대한 단클론항체(rituximab)도 일부 작용한다.

B 세포의 자가 항체 생산을 억제하는 방법에는 B 세포를 고갈시키는 rituximab이 있고, IVIG는 항-idiotype 항체로 작용하여 항체 생산을 억제하며, 비장 적출술도 일부 작용한다.

## 3. 혈소판 생성을 증가시키는 방법

혈소판의 생성을 증가시키는 방법에는 성장인자들이 있다. Thrombopoietin(TPO)은 혈소판 조혈에 작용하는 기전이 확실치 않고 효과가 뚜렷하지 않아 사용되지 않고 있지만, pegylated recombinant TPO는 효과적이라 판단된다.

### \* 급성 ITP의 치료

#### 1. 부신피질 호르몬제

부신피질 호르몬제는 가장 오랫동안 널리 사용된 약제로서 prednisone을 혈소판 수가 정상화될 때까지 3~4주간 사용하는 것이 기본 치료법이다. 이는 경구 투여가 가능하여 편리하고 효과가 빠른 장점이 있으나 무력감, 우울증, 두통, 보챔, 체중증가, 여드름, 소화 장애 등의 부작용이 단점이다. 드물지만 백혈병이 ITP로 오인된 경우 진단을 지연시킬 수 있다.

## 2. IVIG 치료

일반 근육용 면역글로불린은 1,000명 이상의 사람에서 얻은 혈장을 이용하므로 다양한 종류의 항체를 포함하고 있고 96% 이상은 IgG이며 소량의 IgM, IgA를 포함하고 있다. 단백농도는 165 mg/dL(16.5%)이다.

IVIG는 부신피질호르몬제 보다 효과가 빠르고 오래 지속되나 비용이 많이 듈다. IVIG는 혈액제제이므로 C형 간염 등 감염의 가능성성이 매우 드물지만 항상 존재한다.

## 3. Anti-D 치료

Anti-D는 IVIG 보다 투여 시간이 짧고 부작용이 적으며, 비용이 적게 들고 효과의 발생 시기도 IVIG와 비슷하다. 합병증 중 가장 흔하고 중요한 것은 anti-D 유발성 용혈이다.

### \* 만성 ITP의 치료

전체 소아 ITP 중 20~25%가 만성 ITP로 발전하지만 대부분 특별한 치료가 필요 없다.

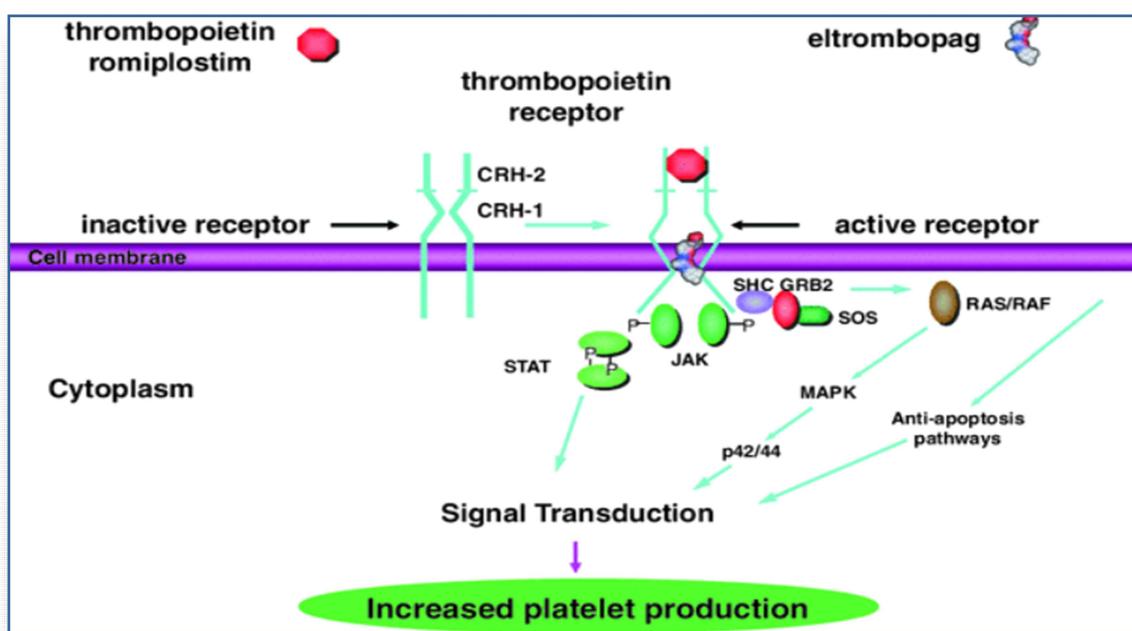
## 1. 약물요법

진단 후 6~12개월의 만성 ITP와 비장적출술 실시 전의 환자들은 경구 부신피질호르몬제, IVIG나 anti-D으로 치료한다. 또한 eltrombopag olamine(제품명: 레볼레이드 정)가 사용된다. Eltrombopag는 thrombopoietin(TPO) receptor agonist로서 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 저혈소판증 치료에 사용한다. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.

또한 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증(투여 시작 시 혈소판 수치가  $75 \times 10^9/L$  미만) 치료에 사용한다. 다만 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자 또는 저혈소판증으로 인해 인터페론 기반 요법을 시작하지 못하거나 인터페론 기반 요법을 유지하는데 어려움이 있는 만성 C형 간염 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로

로 사용하지 않는다. 아울러 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료에 사용한다.

Romiplostim(제품명: 로미플레이트 정)은 thrombopoietin(TPO) receptor agonist로서 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.



Activation of the TPO Receptor by TPO or TPO Receptor Agonists(출처: International Journal of Hematology)

## 2. 비장적출에 반응하지 않는 환자의 치료

비장적출술 후 반응이 없으면 부비장을 찾아 제거한다. 그러나 이 방법은 소수의 환자에만 효과가 있다. IVIG나 부신피질호르몬제는 효과적이나 anti-D는 효과가 없다. 이들 치료에 모두 반응이 없으면 azathioprine, 6-mercaptopurine, vinca alkaloid, cyclophosphamide, cyclosporin, interferon- $\alpha$ , danazol, colchicines, dapsone, ascorbic acid 등을 사용할 수 있다. Vincristine, IV methylprednisolone, cyclosporin이나 vincristine, cyclophosphamide, prednisone과 procarbazine 혹은 etoposide로 병합요법을 하는 경우 더 좋은 효과를 기대할 수 있다.

또한 Rituximab은 B 세포가 고갈시켜 혈소판을 증가시킨다. 약 1/3의 환자들은 지속적인 완전 혹은 부분 반응을 보이기도 하나 심한 감염 등 부작용의 가능성이 있다.

## 참고자료

- 국내 식약처 허가사항  
미 FDA 허가사항  
J Korean Med Assoc 2016 September; 59(9):683–689  
Clin Exp Thromb Hemost 2015;2(1):1–3  
J Korean Med Assoc 2013 June 56(6): 496–503  
J Korean Soc Neonatol • 2011;18:1~5  
Korean Journal of Pediatrics Vol. 47, No. 12, 2004  
기타 인터넷 자료