

경구용 Steroid나 Danazol로 성공적으로 치료된 후천성혈우병 A 2예

연세대학교 의과대학 내과학교실

박선영 · 김진석 · 김유리 · 박인혜 · 정준원 · 이승태 · 한지숙 · 민유홍

Two Cases of Acquired Hemophilia A Successfully Treated with Oral Steroid or Danazol

Sun Young Park, M.D., Jin Seok Kim, M.D., Yuri Kim, M.D., In Hae Park, M.D., June-Won Cheong, M.D.,
Seung Tae Lee, M.D., Jee Sook Hahn, M.D. and Yoo Hong Min, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Acquired Hemophilia A is a rare and considerably life-threatening coagulopathy, which is caused by the development of autoantibodies against factor VIII (FVIII) in non-hemophilic adults. Acquired FVIII inhibitors can be associated with diverse conditions, such as malignant disorders, medications, autoimmune diseases, postpartum states and others. These autoantibodies inhibit normal coagulation, had results in bleeding complications, which can contribute to mortality in a high percentages of cases. Effective control of the disorder can be achieved by prompt diagnosis and appropriate managements. Generally, the managements of acquired hemophilia A are aimed at treating the acute bleeding and eliminating inhibitors by immunosuppression. Although a range of treatment options exists for patients with acquired hemophilia A, there is no consensus with regard to the optimal therapies for this disorder. Herein, two cases, an 82-year-old man and a 78-year-old man who were successfully treated by steroid or danazol, which is a relatively mild immunosuppressive agent, are reported. (*Korean J Hematol 2005;40:58-63.*)

Key Words: Acquired hemophilia A, Factor VIII inhibitor, Immunosuppressive therapy

서 론

후천성혈우병 A는 응고인자 VIII에 대한 특이자가 항체의 발생이 특징인 매우 드문 질환으로 출혈이 발생하면 치명적일 수 있다.¹⁾ 후천성혈우병은 자가면역 질환, 악성종양, 약물부작용, 임신 및 수술 등과 관련이 있다고 알려져 있다. 노인에서는 기저질환 없이 발생하는 경우도 보고되고 있으며, 50% 이상에서 특별한

원인이 밝혀지지 않고 있다.^{2,3)} 후천성혈우병 A는 응고인자 VIII에 대한 특이자가항체를 가지고 있으므로 선천성혈우병 A의 치료처럼 응고인자 VIII을 투여하더라도 파괴되어 응고인자 VIII의 결핍이 초래되므로 치료에 많은 어려움이 보고되어 왔다.²⁾ 지금까지 이러한 VIII에 대한 특이자가항체의 면역반응을 억제하는 여러 가지 면역억제치료가 시도되어 왔지만 아직까지 최적의 치료법에 대해서는 논란이 많다. 최근에는 경구용 steroid와 cyclophosphamide 등의 면역억제제의 단

접수 : 2005년 2월 2일, 수정 : 2005년 3월 3일
승인 : 2005년 3월 11일
교신저자 : 김진석, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02-2228-1930, 1972, Fax: 02-393-6884
E-mail: hemakim@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to : Jin Seok Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of
Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1930, 1972 Fax: +82-2-393-6884
E-mail: hemakim@yumc.yonsei.ac.kr

독 및 병합요법이 후천성혈우병 환자의 치료에 시도되고 있으며^{4,6)} 국내에서도 치료에 성공한 사례가 보고된 적이 있으나,^{7,9)} 후천적혈우병 A가 고령에서 주로 발생하는 질환임을 고려할 때 강력한 면역억제제의 사용에 따른 골수억제의 부작용으로 면역억제제의 선택에 있어 제한이 따른다. Danazol은 비교적 골수억제에 대한 부작용이 적은 면역억제제로 고전적혈우병 및 특발성혈소판감소증의 치료에서 효과가 있다고 보고되었으나^{10,11)} 후천성혈우병 A 치료에 있어서 danazol을 사용하여 치료에 성공한 경우는 아직까지 국내에서 보고된 바가 없다. 저자들은 경구용 steroid와 비교적 약한 경구용 면역억제제인 danazol로 응고인자 VIII에 대한 항체역가를 낮춤으로써 출혈성 경향을 치료한 후천성혈우병 A 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 자: 원○덕, 82세, 남자

주 소: 내원 약 1주일 전부터 지속된 흑색변

과거력 및 가족력: 내원 1년 전에 고혈압으로 진단 받았으며 가족력상 특이사항은 없었다.

현병력: 평소에 건강하였으며 약 1개월 전부터 지속된 양측 하지부종 및 동통으로 정형외과 외래에서 경과 관찰하던 중 내원 1주일 전부터 발생한 흑색변을 주소로 내원하였다.

문진 소견: 전신쇠약감, 피로감 및 식욕감소를 호소하였으나, 두통, 비출혈, 구강내출혈, 흉통, 복통 및 혈뇨

등은 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 130/90mmHg, 맥박은 분당 96회, 호흡수는 분당 20회, 체온 36.5°C였다. 급성 병색이었으나 의식은 명료하였고 결막은 창백하였다. 경부 림프절과 간, 비장 및 신장은 촉진되지 않았고 압통은 없었다. 양측 상지 및 하지에 다수의 반상출혈과 중등도의 함요부종이 있었다(Fig. 1).

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구는 4,500/mm³, 혈색소 5.9g/dL, 헤마토크리트 17.9%, 혈소판 282,000/mm³이었고, 간기능, 신기능 및 혈청 전해질검사상 특이 소견은 없었다. 혈청철은 53ug/dL (정상치 82~257), 총철결합능은 158ug/dL (정상치 244~393)로 모두 감소되었고, 대변잠혈검사는 음성이었다. 혈액응고검사상 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)은 12.2초(정상치 10.5~13.5)였고, 부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)은 93.6초(정상치 25.5~44)로 연장되어 있었다. 정상혈장과의 혼합검사(mixing test)에서 연장된 aPTT는 교정되지 않았다. 혈액응고인자검사상 응고인자 IX과 XI는 정상범위였으나 응고인자 VIII은 1% (정상치 60~140)로 현저히 감소되어 있었다. 응고인자 VIII에 대한 항체(억제인자)는 양성하였고, 항체역가는 36 Bethesda Unit/mL (BU/mL)(정상치: 0)이었다. 면역학적검사상 항핵항체, 항인지질항체, anti-cardiolipin antibody 및 lupus anticoagulant는 모두 음성이었다.

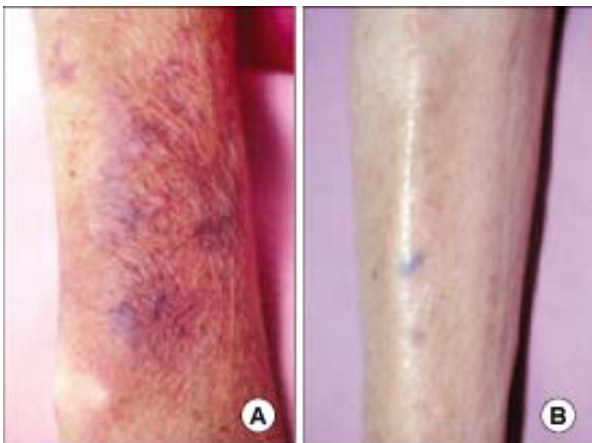


Fig. 1. Multiple petechiae were shown at bilateral upper (A) and lower extremities (B) in case 1 patient.

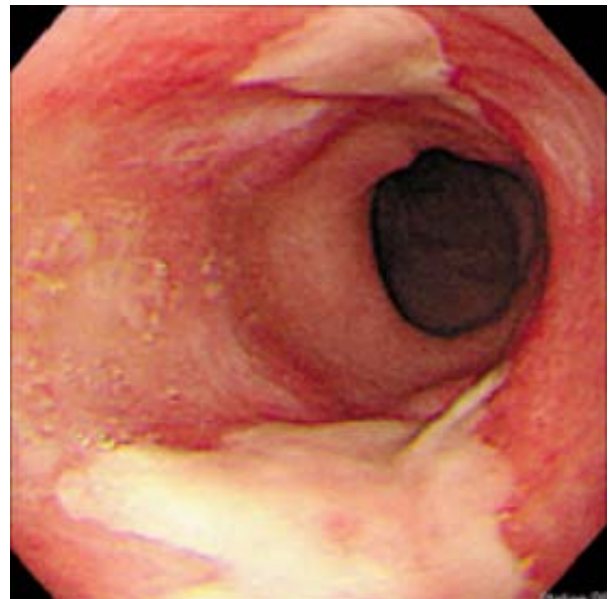


Fig. 2. Markedly elevated geographic ulcerations were shown at distal esophagus on esophagogastroduodenoscopy in case 1 patient.

상부 위장관내시경 소견: 식도하부에 얇은 궤양과 역류성식도염이 있었으며, 위정정부 및 체부에 위염과 십이지장구부에 반흔 상태의 궤양이 있었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 내원시 신체검사와 검사실 소견으로 후천성혈우병 A 진단하에 매일 경구용 prednisolone 60mg을 투약하기 시작하였다. 투약 30일 후 측정된 응고인자 VIII에 대한 억제인자(inhibitor)는 투약 전 36 BU/mL에서 10BU/mL으로 감소하여서 prednisolone을 40mg으로 감량하였으나 응고인자 VIII은 1%로 여전히 낮은 상태였다. 혈액응고검사상 aPTT는 63.2초로 여전히 연장되어 있어 danazol 400 mg을 추가로 사용하기 시작하였다(Fig. 3). 50일 경과 후 추적검사에서 응고인자 VIII은 4%로 증가되었고, 응고인자 VIII에 대한 억제인자는 3.2BU/mL로 감소하였으며 aPTT도 53.5초로 감소되었다. 양측 상지 및 하지에 관찰되었던 반상출혈은 많이 호전되어서 danazol은 400mg으로 유지하고 prednisolone은 20mg으로 감량하였다. Danazol 투약에 따른 간기능장애는 관찰되지 않았다. Danazol과 prednisolone을 투약한 지 100일 경과 후 응고인자 VIII은 13%로 증가되었고 응고인자 VIII에 대한 억제인자는 0.95BU/mL로 감소되었다. 125일 경과 후 aPTT는 31.2초로 정상화되었으며 응고인자 VIII은 97%로 증가되었다. 응고인자 VIII에 대한 억제인자는 음전되어 danazol 투약은 유지하면서 prednisolone은 중단하였다. 그러나, prednisolone을 중단한지 1개월 후 환자는 자의적으로 danazol 복용을 중단하였고 응고인자 VIII은 4%로 감소하였다. 응고인자 VIII에 대한 억제인자는 양성으로 확인되어서 다시 prednisolone 10mg과 danazol 400mg를 재투약하였다. Prednisolone과 danazol을 재투약한 지 2개월 후 응고인자 VIII은 8%로 증가하였으나 응고인자 VIII에 대한 억제인자는 여전히 양성이었다. 그러나, 이후 환자는 추적 관찰되지 않고 있다.

증례 2

환 자: 배○엽, 78세, 남자

주 소: 내원 약 4개월 전부터 지속된 요통과 좌측 하지 방사통

과거력 및 가족력: 특이사항은 없었다.

현병력: 평소에 건강하였으며 약 4개월 전부터 요통 및 좌측 하지에 방사통 발생하였으나 별다른 검사와 치료 없이 지내던 중, 내원 1주일 전에 버스 안에서 넘어진 후 응급실을 통하여 입원하였다.

문진 소견: 전신 쇠약감과 피로감은 호소하지 않았으며, 두통과 비출혈 등은 없었다.

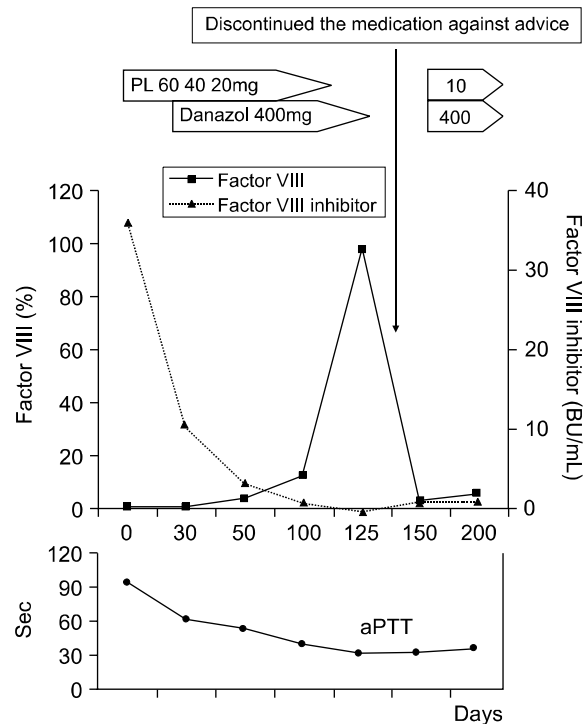


Fig. 3. The changes of concentration of factor VIII inhibitor, levels of factor VIII activity and aPTT in case 1 patient treated with prednisolone (PL) and danazol.

신체검사 소견: 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 분당 70회, 호흡수는 분당 18회, 체온은 36.5°C였으며, 피부에 발진은 없었다. 경부 림프절과 간, 비장 및 신장은 촉지되지 않았고 압통은 없었다. 천골부에 약 2×2cm 크기의 수포가 관찰되었다. 하부 요추 및 천골부위에 압통이 있었으며 좌측 하지의 전외측의 감각이 저하되어 있었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구는 6,620/mm³, 혈색소 13.8g/dL, 헤마토크리트 40.5%, 혈소판 281,000/mm³이었고 간기능, 신기능 및 혈청 전해질 검사상 특이소견은 없었다. 혈액응고검사상 PT는 11.6초였고 aPTT는 63.1초로 연장되어 있었다. 정상 혈장과의 혼합검사에서 연장된 aPTT는 교정되지 않았다. 응고인자 IX와 XI는 정상범위였으나 응고인자 VIII은 1%로 현저히 감소되어 있었고, 응고인자 VIII에 대한 항체는 양성이었으며 항체역가는 2.74BU/mL였다. 면역학적검사상 항핵항체와 lupus anticoagulant는 모두 음성이었다.

방사선 소견: 단순 방사선 촬영에서 제 1번과 2번 요추골에서 압박성골절이 관찰되었다.

치료 및 경과: 제1번과 2번 요추골의 압박골절로 수술예정이었으나 aPTT가 연장되어 혈액내과에 의뢰되

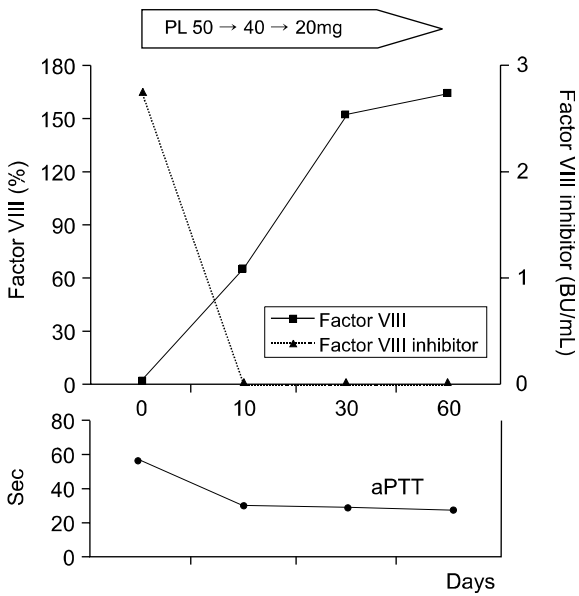


Fig. 4. The changes of concentration of factor VIII inhibitor, levels of factor VIII activity and aPTT in case 2 patient treated with prednisolone (PL).

었다. 검사상 후천성혈우병이 의심되어 수술은 취소되었다. 후천성혈우병 진단 하에 매일 경구용 prednisolone 50mg을 투약하기 시작하였으며 투약 10일 후 aPTT는 33.8초로 정상화되었고, 응고인자 VIII은 68%로 증가되었다. 응고인자 VIII에 대한 항체는 음성이어서 prednisolone을 40mg으로 감량하였다. 30일 경과 후 aPTT는 32.7초로 정상이었고 응고인자 VIII은 160% 이상으로 증가되었다. 응고인자 VIII에 대한 항체는 계속 음성이어서 prednisolone을 20mg으로 감량하였다(Fig. 4). 현재 환자는 출혈 경향을 보이지 않으며, 응고인자 VIII은 160% 이상으로 유지되고 있다. 응고인자 VIII에 대한 항체는 계속 음성이며 prednisolone 7.5mg으로 투약을 유지하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

후천성혈우병 A는 1940년 Lozner 등에 의해 처음 보고된 질환으로¹²⁾ 응고인자 VIII에 대한 특이자가항체의 발생이 특징이다. 1년에 백만명당 약 0.2~1% 정도로 발생하는 매우 드문 질환으로 사망률은 15~22%로 보고되고 있다.¹⁾ 후천성혈우병은 나이가 들어감에 따라 발생빈도가 증가하는 경향을 보이는데, 60세 이상에서 흔하며 특히 전신성홍반성낭창, 류마티스성관절염 등의 자가면역질환, 악성종양, penicillin, sulfonamide와 phenytoin 등에 의한 약물부작용, 임신 및 수술

등과 관련하여 나타날 수 있다고 알려져 있다.^{2-4,13)}

후천성혈우병은 위장관출혈, 관절강내출혈, 반상출혈 및 혈뇨와 수술이나 작은 외상 후에 지속되는 출혈성 경향이 뚜렷하며 다양한 임상 소견을 보인다. 검사실 소견상 혈소판수와 PT는 정상이나 aPTT만 연장되어 있으며 응고인자 VIII의 활성도는 감소되어 있다. 응고인자 VIII을 투여하여도 교정되지 않으며(혼합검사에서 연장된 aPTT는 교정되지 않음) 응고인자 VIII에 대한 항체(억제인자)의 증가가 특징이다. 후천성혈우병은 이러한 임상 소견과 검사실 소견으로 진단된다. 본 증례에서 첫번째 환자의 경우, 자반과 위장관출혈 등의 출혈성 경향이 뚜렷하였고, 두번째 환자에서도 자반증을 관찰할 수 있었다. 또한, 두 환자 모두에서 과거력 및 가족력상 선천성혈우병의 유전적 근거를 찾을 수 없었다. 검사실 소견상 혈소판수와 PT는 정상이었으며 aPTT만 연장되어 있었으며 혼합검사상 교정되지 않는 점으로 미루어 후천적으로 발생한 응고인자결핍과 관련된 질환을 의심할 수 있었다. 결국 두 환자 모두 응고인자 VIII에 대한 항체역가가 증가되어 있어서 후천성혈우병 A로 진단할 수 있었다. 후천성혈우병의 원인들로 자가면역질환, 악성종양, 약물 등이 보고되고 있는데,²⁻⁴⁾ 본 증례들의 경우에는 항핵항체, lupus anticoagulant antibody가 모두 음성으로 전신성홍반성낭창에 의한 항인지질증후군은 제외할 수 있었다. 신체검사와 검사실 소견상 악성종양의 가능성은 적다고 판단되었으며 항생제나 다른 약물을 복용한 과거력은 없어서 발생 원인은 명확하지 않았다.

후천성혈우병의 치료법은 다양하며 출혈 정도, 향후 수술 여부, 응고인자에 대한 항체역가 및 지속 여부, 임신이나 약물복용력 등의 유발인자 여부 등이 고려되어야 한다.^{3-6,12,14)} 후천성혈우병은 출혈성 경향이 높고 일단 출혈이 발생하면 치명적일 수 있으므로 응고인자 VIII에 대한 항체역가가 낮은 증상이 없는 환자라도 지속적인 경과관찰이 필요하다. 응고인자 VIII에 대한 항체역가가 높거나 출혈이 있을 경우에는 즉각적인 지혈을 위한 치료가 요구되며 치명적인 결과를 예방하기 위해 적극적인 면역억제치료가 병행되어야 한다. 그러나 지금까지 후천성혈우병 치료에 있어서 prothrombin complex concentrates, 재조합응고인자 VIIa나 면역글로블린을 비롯하여⁸⁾ 응고인자 VIII에 대한 억제인자를 제거하기 위해서 cyclophosphamide, azathioprine, vincristine 및 cyclosporine A 등과 같이 부작용이 많은 면역억제제들을 steroid와 병합하는 요법이 많이 시도되어 왔고 완전관해율은 약 74% 정도로 보고되고 있으

나,¹⁴⁾ 아직까지는 최적의 치료법에 대해서는 논란이 많다.¹⁵⁾ 최근에는 저용량 경구용 steroid와 cyclophosphamide 등의 면역억제제치료가 많이 시도되고 있으며^{4,5,16)} 국내에서도 경구용 steroid와 cyclophosphamide의 단독 및 병합요법으로 후천성혈우병 환자의 치료에 성공한 사례가 보고되었다.⁷⁾ 그러나 후천성혈우병 A가 주로 고령에서 발생하는 질병이므로 고령의 환자에서 골수억제의 부작용이 심한 상기 약제의 사용은 신중하게 결정되어야 할 것으로 생각한다. 그러므로 고령의 환자에서는 비교적 골수억제의 부작용이 적고 경구 투여가 가능하여 환자의 복약에 대한 순응도가 좋은 면역억제제인 danazol의 사용이 우선적으로 필요할 것으로 생각하며, danazol의 응고인자 VIII에 대한 억제인자의 제거에 대한 효과 및 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다. 첫번째 증례는 steroid와 danazol을 사용하여 치료에 성공한 경우로 고전적혈우병 및 특발성혈소판감소증의 치료에서 danazol이 효과가 있다고 보고되었으나^{10,11)} 후천성혈우병 치료에 있어서 danazol을 사용한 예나 치료에 성공을 거둔 예는 국내에서 아직까지 보고되지 않았다. 특발성혈소판감소증 치료에 있어서 danazol의 작용기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으며, Schreiber 등¹⁷⁾의 보고에 의하면 danazol은 단핵구나 대식세포의 Fc 작용기의 발현을 감소시켜 혈소판파괴를 감소시키는 작용을 하며 danazol 투약 후에 혈소판에 대한 항체역가가 감소하였다는 보고도 있다.¹⁸⁾ 또한 Mylvganam 등은 danazol이 T helper-inducer cells을 증가시키는 면역조절자로 작용한다고 보고하였다.¹⁹⁾ 후천성혈우병 치료에 있어서도 이와 비슷한 기전으로 danazol이 작용하는 것으로 생각하나 아직 명확한 작용기전에 대한 보고는 없다.

저자들은 첫 번째 증례처럼 고령의 후천성혈우병 A 환자에서 steroid 단독 투여에 반응이 불량한 경우 우선적으로 골수억제 부작용이 상대적으로 적은 경구용 면역억제제인 danazol을 추가로 사용할 필요가 있다고 생각한다. 그러나 첫 번째 환자에서 자의적으로 danazol이 중단된 후 다시 응고인자 VIII이 감소하여서, danazol의 사용기간 및 치료효과에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

저자들은 경구용 steroid와 상대적으로 약한 면역억제제인 danazol을 사용하여 응고인자 VIII에 대한 역가를 낮춤으로써 성공적으로 치료된 후천성혈우병 A 2

예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kessler CM. An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation. *Am J Med* 1991;91:1S-5S.
- 2) Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:389-404.
- 3) Grunewald M, Beneke H, Guthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M. Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia* 2001;7:164-9.
- 4) Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:206-9.
- 5) Bayer RL, Lichtman SM, Allen SL, et al. Acquired factor VIII inhibitors-successful treatment with an oral outpatient regimen. *Am J Hematol* 1999;60:70-1.
- 6) Ali R, Ozcelik T, Ozkalemkas F, et al. Successful treatment of acquired haemophilia with prednisolone therapy. *Hemophilia* 2003;9:741-3.
- 7) Lee JJ, Chung IJ, Park MR, et al. Acquired hemophilia successfully treated with oral immunosuppressive therapy. *Korean J Intern Med* 2003;15:135-7.
- 8) Cho IH, Choul KJ, Park JS, et al. Use of recombinant factor VIIa in acquired hemophilia A patient with active bleeding. *Korean J Thromb Hemost* 2000;7:57-81.
- 9) Jung SW, Kim S, Youk CM, Park KC, Oh D, Byun JH. A case of asymptomatic acquired hemophilia. *Korean J Thromb Hemost* 2001;8:59-62.
- 10) Gralnick HR, Maisonneuve P, Sultan Y, Rick ME. Benefits of danazol treatment in patients with hemophilia A (classic hemophilia). *JAMA* 1985;253:1151-3.
- 11) Gralnick HR, Rick ME. Danazol increases factor VIII and factor IX in classic hemophilia and Christmas disease. *N Engl J Med* 1983;308:1393-5.
- 12) Lozner EL, Jolliffe LS, Taylor FHL. Haemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant. *Am J Med Sci* 1940;199:318-27.
- 13) Hultin MB. Acquired inhibitors in malignant and nonmalignant disease state. *Am J Med* 1991;91:9S-13S.
- 14) Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121:21-35.
- 15) Green D. Immunosuppression of patients with ac-

- quired factor VIII inhibitors. *Semin Hematol* 1994; 31:60-1.
- 16) Saxena R, Mishra DK, Kashyap R, Choudhry VP, Mahapatra M, Bhargava M. Acquired haemophilia-a study of ten cases. *Haemophilia* 2000;6:78-83.
- 17) Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1987;316:503-8.
- 18) Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;308:1396-9.
- 19) Mylvaganam R, Ahn YS, Harrington WJ, Kim CI. Immune modulation by danazol in autoimmune thrombocytopenia. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;42:281-7.
-