중증 한랭응집소병 환자에서의 혈장교환 치료 1예

양내리¹ · 박설희¹ · 정혜선¹ · 문영철² · 유신애³ · 권민정³ · 우희연³ · 오석중⁴ · 이미애¹

이화여자대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹, 내과학교실², 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 진단검사의학교실³, 내과학교실⁴

Therapeutic Plasma Exchange for a Patient with Severe Cold Agglutinin Disease

Naery Yang¹, Sholhui Park¹, Hae-Sun Chung¹, Yeung Chul Mun², Shinae Yu³, Min-Jung Kwon³, Hee-Yeon Woo³, Sukjoong Oh⁴, Miae Lee¹

Departments of Laboratory Medicine¹, Internal Medicine², Ewha Womans University School of Medicine, Departments of Laboratory Medicine³, Internal Medicine⁴, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Cold agglutinin disease is a kind of autoimmune hemolytic anemia, caused by cold agglutinin, serum autoantibodies activated at reduced body temperatures to produce red blood cell agglutination and hemolysis. In this paper we described a case of severe hemolytic anemia in a cold agglutinin disease patient treated with therapeutic plasma exchange. Therapeutic plasma exchanges were performed four times every other day. Over the same period, a total of 8 units of washed red blood cells were transfused. Then hemoglobin was increased from 4.0 g/dL to 7.8 g/dL. On the 12th hospital day hemoglobin level was decreased again to 4.2 g/dL and fludarabine chemotherapy was started on the 14th hospital day. The patient's symptoms were relieved and she was discharged on the 30th hospital day. As in this case, therapeutic plasma exchange could be considered as secondary therapy for temporary improvement of acute severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease. (Korean J Blood Transfus 2015;26:75-80)

Key words: Therapeutic plasma exchange, Cold agglutinin disease, Autoimmune hemolytic anemia

서 론

한랭응집소병(cold agglutinin disease)은 한랭항체에 의한 용혈성빈혈 중 가장 흔한 질환으로서, 전체 면역성 용혈성빈혈의 약 15%를 차지한다.¹⁻³⁾ 한랭응집소는 정상 체온 이하의 온도에서 적혈구를 응집시켜 용혈을 일으키는 자가항체로, 건강

한 사람의 혈액에서도 발견될 수 있다. 대다수는 문제를 일으키지 않으나, 역가가 증가하거나 저체온에 노출되는 경우 용혈을 일으킬 수 있다. 한랭응집소병은 원인이 확실하지 않은 원발성과 림프증식성질환이나 여러 종류의 감염 질환 등과 동반되어 일어나는 이차성으로 분류할 수 있다. 한랭응집소병 환자에서 용혈성빈혈의 치료는

Received on March 30, 2015. Revised on April 8, 2015. Accepted on April 9, 2015

Correspondence to: Hae-Sun Chung

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: 82-2-2650-5126, Fax: 82-2-2650-5091, E-mail: sunny0521.chung@ewha.ac.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015 The Korean Society of Blood Transfusion

비약물요법과 약물요법 등 다양한 측면에서 이루어질 수 있다. 경증의 환자들은 만성적으로 경한 빈혈이 있으며 특별한 치료를 요하지 않지만, 용혈성 빈혈이 심한 중증 한랭응집소병 환자는 수혈이 필요하고 약물요법을 시도할 수 있다. 최근 약물요법에서 진전이 있었지만 최근까지도 한랭응집소병의 치료는 상당 부분 만족하지 않다고 보고되고 있다.²⁻⁶⁾

혈장교환술은 비약물 치료법의 하나로 이용되고 있다. 특히 중증의 한랭응집소병은 American Society for Apheresis (ASFA) Guidelines의 Apheresis Category II에 해당하여 치료보조요법으로 효과가 인정된 적응증(second-line therapy)으로 볼 수 있다.⁷⁾ 하지만 권장등급(recommendation grade)이 Grade 2C로 매우 낮은 수준으로, 이는 무작위 대조 연구나 환자-대조군 연구의 연구 자료가 없고, 일부 증례 보고와 증례군 보고(case series)만이 이를 뒷받침하고 있기 때문이다.

국내에서는 한랭응집소병에 대해 다양한 임상양상을 보이는 증례들이 보고된 바 있으나, 혈장교환을 시행한 경우는 매우 드물게 보고되었다.⁸⁻¹⁰⁾ 본 증례에서 저자들은 한랭응집소병을 진단받은 환자에서 급성으로 악화된 중증 빈혈을 약물요법과 함께 혈장교환을 시행하여 성공적으로 치료한 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

58세 여자 환자로 한랭응집소병에 의한 용혈성 빈혈이 급성으로 악화되어 혈장교환 시행을 위해 내원하였다. 환자는 타병원에서 7개월 전 검사 결과 직접항글로불린검사 상 항-C3d 양성, 항-I 항체 양성(역가 1:64)을 보여 항-I 한랭응집소에 의한 한랭자가면역용혈성빈혈 진단 받은 후

경과 추적 관찰이 이루어지지 않았던 환자이다. 1주일 전부터 황달 및 전신무력감이 있어 타병원에 내원하여 진찰 및 검사 소견 상 용혈성빈혈이 악화된 것으로 진단받았고, 혈장교환을 시행하기 위해 본원으로 전원되었다. 내원 당시 일반혈액 검사 상 혈색소 4.0 g/dL, 백혈구 $4.19 \times 10^9/L$, 혈소판 $165 \times 10^9/L$, 망상적혈구 0.8%였고, 말초혈액도 말검사에서 구상적혈구, 유핵적혈구가 관찰되었으며, 적혈구응집을 보였다. 생화학 검사 상 총빌리루빈 4.1 mg/dL (70.1 $\mu\text{mol/L}$; 참고범위 0.2~1.2 mg/dL), 직접빌리루빈 0.8 mg/dL (13.7 $\mu\text{mol/L}$; 참고범위 0~0.5 mg/dL)로 상승되어 있었고, 젖산탈수소효소 397 U/L (참고범위 106~201 U/L)로 상승되어 있었으며, 합토글로빈 0.21 g/dL (참고범위 0.3~2 g/dL), 혈장 혈색소 66.9 mg/L (참고범위 0~50 mg/L)였다. 직접항글로불린검사에서 강양성(4+)이었고, 단독이성 항글로불린검사에서 보체(C3d)에만 양성이었다. 한랭응집검사 양성(역가 1:32)을 보였다.

용혈성빈혈이 매우 심한 상황으로, 수혈에 반응이 없고 약물요법을 즉시 시작할 수 없어 혈장교환을 하기로 결정하였다. 내원 당일 COBE Spectra (Gambro BCT, Lakewood, CO, USA)를 이용하여 혈장교환을 시행하였다. 환자는 신장 152 cm, 체중 55 kg으로 총 혈장량은 체중의 4%인 2,200 mL로 계산되었으며, ASFA Guidelines⁷⁾에 따라 혈장교환 1회에 혈장량의 1.5배를 교환할 계획으로 시작하였다. 치환용액으로 알부민을 사용하였으며, 항응고제로 acid citrate dextrose-A (ACD-A)를 사용하였다. 혈장교환이 시행되는 방의 난방 온도의 기준을 40°C로 올리는 한편, 국소 난방기구를 사용하여 실내온도를 약 36°C로 유지하였다. 혈장교환에 사용될 알부민은 미리 37°C의 온수조에 30분 이상 가온하여 유리병이 따뜻해 진 것을 확인 후 사용하였다. 온혈기 3개를 사용하여 채

집 관(access line), 반환 관(return line), 항응고제 주입 관을 가온하였다. 환자의 혈색소가 매우 낮아 시행 도중 저산소증의 위험이 있어 집중 관찰하며 혈장교환을 시행하였다. 혈장교환 시작 1시간 후에 갑자기 환자의 의식이 흐려지고 맥박이 감소하여 즉시 혈장교환을 중지하고 활력징후를 확인하면서 환자에게 자극을 주어 의식을 회복할 수 있도록 하였다. 약 10분 후 환자의 의식과 맥박은 다시 회복되었다. 제거된 혈장 양은 2,955 mL였다. 입원 2일째 환자의 혈색소 3.8 g/dL로, 혈장교환은 시행하지 않고, 세척적혈구 2단위를 수혈하였다. 수혈 후 혈색소는 4.9 g/dL였다. 입원 3일째에 세척적혈구 2단위를 수혈한 후 혈색소 5.8 g/dL이었고 혈장교환을 시행하였다. 그러나 혈장교환을 시작한 지 40분 만에 제거되는 혈장의 색이 지나치게 붉은 색을 띠면서, 장비의 모니터에 혈장이 적혈구로 오염(contamination)되고 있다는 경고 신호가 나타나 시술을 중단하였다. 제거된 혈장의 양은 1,624 mL였다. 입원 5일째와 7일째에 혈장교환을 시행하여 각각 3,161 mL, 3,232 mL의 혈장을 제거하였고 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 입원 4일째와 6일째에 각각 2

단위의 세척적혈구를 수혈하였다. 혈장교환을 4회 시행한 후 혈색소는 7.8 g/dL였다. 스테로이드 치료는 입원 기간 동안 지속되었으며 점차减量하였다. 혈장교환 중단 후 스테로이드 치료를 하며 경과를 보던 중, 치료에 효과가 없어 입원 12일째 혈색소가 4.2 g/dL로 감소하여, 입원 14일째부터 5일간 fludarabine 약물요법을 시행하였다. 입원 24일째부터 수혈 없이 혈색소 9.0 g/dL 이상으로 유지되어 입원 30일째에 외래에서 정기적으로 추적관찰하기로 하고 퇴원하였다(Fig. 1).

고 찰

한랭응집소병 환자에서 용혈성빈혈의 치료는 다양한 측면에서 이루어질 수 있으며, 그 동안 진전이 있었지만 최근까지도 상당 부분 성공적이지 않았다.³⁻⁶⁾

한랭응집소병의 주된 치료 방침은 추위를 피하는 것이다.^{2-7,11,12)} 대부분의 경우 경증의 용혈성 빈혈을 일으키는데(혈색소 9~12 g/dL), 이런 경우 추위를 피하는 것만으로도 충분하다. 환자들은 실내를 따뜻하게 하고, 추운 날씨에 외출할 때 반

Fig. 1. Hemoglobin level and treatment of the patient. Therapeutic plasma exchanges were performed on hospital day (HD) 1, 3, 5 and 7. Fludarabine chemotherapy was started on HD 14 and administrated for 5 days. Abbreviations: Hb, hemoglobin; TPE, therapeutic plasma exchange; RBC, washed red blood cell; U, unit; HD, hospital day.

드시 따뜻하게 입어야 하며, 가능한 따뜻한 기후에 살도록 권고된다. 이러한 조치로 많은 환자들이 수혈이나 기타 치료 없이 생활이 가능하다. 하지만 일부 환자에서는 추위를 피함에도 불구하고 용혈이 지속될 수 있다.

중증 용혈성빈혈의 경우 약물요법이 효과적일 수 있다. 최근 자가면역용혈빈혈에서의 rituximab 치료에 대해 메타분석한 결과, 한랭응집소병에서의 전체 반응률은 57% (95% 신뢰구간 45~66%)로, 전체 반응률이 79% (95% 신뢰구간 60~90%)인 온난자가면역용혈빈혈보다 낮았지만, 치료 효과가 있는 것으로 나타났다.¹³⁾ Rituximab과 fludarabine 병합요법도 반응률 76%로 효과가 있는 것으로 보고되었으며, 이는 rituximab 단독요법에 반응이 없었던 환자에서도 효과가 있었다.³⁾ Fludarabine은 퓨린 유사체(purine analogue)로, 림프세포증식질환에서 효과적인 치료약제로 쓰이고 있는데, 한랭응집소병에서 fludarabine 단독요법으로 호전된 예도 보고된 바 있다.^{5,14)}

하지만 아직 한랭응집소병에서의 약물요법 연구 자료는 부족한 실정이며, 약물요법이 표준치료로 강하게 권고되는 사항은 아니다. 고가의 약물을 쓰는 경우 치료 비용이 경제적으로 부담스러울 수도 있다. 또한, 약물요법은 부작용이 나타날 수 있어 주의를 요하며, 환자의 전신 상태에 따라서 독성이 더 심하게 나타날 수 있다.^{3,11-13)} Rituximab과 fludarabine 병합요법을 시행한 한랭응집소병 환자에서 혈액학적 독성(41%, 12/29)과 감염(59%, 17/29) 등의 부작용이 있었다고 보고된 바 있고,³⁾ fludarabine은 온난자가면역용혈을 유발할 수 있다.⁶⁾ 그러므로 환자의 임상 증상과 전신 상태, 경제 사정 등 여러 사항을 고려하여 각 환자에 맞는 치료 방침을 정하는 것이 필요하겠다.

한편, 한랭응집소병에서 스테로이드 치료가 종종 이루어지지만, 이에 대한 연구는 부족한 실정

이며, 온난자가항체에 의한 용혈성빈혈보다 효과가 떨어진다고 알려져 있다.^{3,11)} 또한, 비장절제술도 효과가 없다고 보고되고 있는데, 이는 보체에 감작된 적혈구가 주로 간에서 파괴되기 때문이다.^{2,4,12)}

혈장교환은 근본적인 치료는 아니지만, 병적인 자가면역항체, 면역복합체 등을 제거할 수 있어 자가면역용혈빈혈의 치료에 이용된다.⁷⁾ 혈장교환은 수혈에 반응하지 않는 매우 심한 빈혈 환자에게 주로 이용되며, 약물치료 효과가 있기 전 또는 약물치료가 실패한 경우에 질병을 완화시킬 수 있다. 한랭응집소병의 경우 문제가 되는 자가항체가 IgM 항체이며 주로 혈관 내에 존재하므로 혈장교환에 의해 효율적으로 제거될 수 있어 좀 더 효과적이다.^{7,12)}

중증 한랭응집소병이 흔하지 않고, 한랭응집소병에서 혈장교환을 시행한 증례가 드물어, 한랭응집소병에서의 혈장교환의 효과를 증명하는 것은 쉽지 않다. 소수의 증례 보고만 검토한 결과, 일부 치료가 잘 되지 않는 환자나, 매우 심한 용혈이 있는 환자에서 응급 처치로 쓰여서 효과가 있는 것으로 보고되었고, 전체 반응률은 65%였다.¹⁵⁾ 하지만, 그 효과는 대개 일시적이고, 매우 짧은 기간 동안에만 유지되거나 다른 반응을 보인다 보고도 있었다.^{3,12)}

국내에서 한랭응집소병 환자에게 혈장교환을 시행한 경우는 수술 전에 위험도 감소를 위하여 시행한 증례가 2예 보고되었고,^{8,9)} 수술 중에 용혈이 악화되어 수술 후에 혈장교환을 시행한 1예가 보고되었다.¹⁰⁾ 전신마취 하에 수술 시행 시 수술방의 낮은 온도, 차가운 수액, 장기의 상온 노출 등으로 저체온에 노출될 기회가 많아지므로 특별한 주의가 요구되며, 특히 개심술 시 사용하는 저체온법과 냉심정지액을 적용할 경우 각별한 주의가 필요하다. 수술 전 혈장교환 시행으로 한

랭응집소의 역가를 감소시킬 수 있다. 임상적으로 한랭응집소의 역가보다는 반응을 일으키는 온도(임계온도)가 더 중요하기 때문에^{2,4,5)} 수술 중이나 후에 임계온도 이상의 체온 유지 또한 필수적이다.

한랭응집소병 환자에서의 수혈이나 시술 중에도 체온이 저하되는 것을 예방하여야 한다. 수혈이나 수액 주입 시 온혈기를 사용하는 것이 권장된다.^{2,4,12)} 온혈기 중에는 수혈되는 혈액의 온도는 37.5°C로 유지해 주는 정밀한 장비도 있고, 수혈세트의 선에 열을 적절히 가해 주는 간단한 약식 가온기(line warmer)도 있다.¹⁾ 본 증례에서는 약식 가온기 3개를 사용하여 혈장교환 키트의 채집 관(access line), 반환 관(return line), 항응고제 주입 관을 가온하였다. 혈장교환에 사용될 알부민은 미리 온수조에 가온하여 사용하였다. 또한 가능한 한 따뜻한 환경을 만들기 위해 혈장교환이 시행되는 방의 실내 온도를 올렸다.

본 증례 환자는 내원 당시 혈색소가 4 g/dL 이하로 감소된 매우 심한 빈혈을 보여, 내원 당일부터 이틀에 한번씩 혈장교환을 총 4회 시행하였다. 환자의 전신 상태와 경제 사정 등을 고려하여 약물치료는 초기에 시작하지 않았다. 혈장교환 1회 시행 중에 약 10분간 의식이 흐려지고 맥박이 느려져 시술을 중단하였는데, 특별한 처치 없이 회복되었다. 2회 시행 중에는 장비에서 용혈이 의심되는 소견이 나타나 목표량의 절반 정도 시행한 후 중단하였다. 혈장교환을 4회 시행 후 혈색소는 7.4 g/dL로 상승하였다. 하지만 그 효과는 일시적이었고 혈장교환 중단 후 스테로이드 치료를 하며 경과를 보던 중 치료에 효과가 없이 다시 혈색소가 감소하여 입원 12일째에 4.2 g/dL였고, 입원 14일째 fludarabine 약물요법을 시작하였다.

스테로이드는 입원 기간 내내 투여하였지만, 경과에 미치는 영향은 미미하였다. 본 증례에서 한랭응집소병이 급성으로 악화되었을 때 혈장교환을 시행하여 일시적인 효과를 볼 수 있었고, 이후 시행한 fludarabine 약물요법의 결과 증상이 호전되고 수혈 없이 혈색소 9 g/dL 이상을 유지할 수 있게 되어 퇴원하였다.

결론적으로, 한랭응집소병 환자에서 급성으로 악화된 중증 빈혈 발생 시 혈장교환이 도움이 될 수 있겠으며, 일시적인 효과만을 얻을 수 있으므로 약물요법 시행이 지연될 경우 등에 용혈성빈혈의 일시적인 호전을 위한 보조 치료 방법으로 고려해 볼 수 있겠다. 한랭응집소병에서의 혈장교환의 치료 효과를 입증하기 위해서는 추가적인 임상연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

요 약

한랭응집소병은 자가면역용혈성빈혈로, 정상 체온 이하의 온도에서 용혈을 일으키는 자가항체인 한랭응집소에 의해 발생한다. 저자들은 한랭응집소병 환자에서 급성으로 악화된 중증 빈혈을 혈장교환을 시행하여 성공적으로 치료한 증례를 보고하는 바이다. 혈장교환은 이틀에 한번씩 총 4회 시행하였다. 같은 시기에 총 8 단위의 세척적혈구를 수혈하였다. 그 후 혈색소가 4.0 g/dL에서 7.8 g/dL로 상승하였다. 입원 12일째에 혈색소가 다시 4.2 g/dL로 감소하였고 fludarabine 약물요법을 입원 14일째에 시작하였다. 환자는 증상이 호전되어 입원 30일에 퇴원하였다. 본 증례에서와 같이, 혈장교환은 한랭응집소질환에서 급성 중증 용혈성빈혈의 일시적인 호전을 위한 보조 치료 방법으로 고려해 볼 수 있겠다.

References

1. Han KS, Park MH, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014
2. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013;122:1114-21
3. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2011;153:309-17
4. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev* 2012; 26:107-15
5. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91:460-6
6. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116: 1831-8
7. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013;28:145-284
8. Shur MA, Kim HS, Hong SJ, Lee JH, Chung DS, Moon SH. Anesthesia for open heart surgery in patient with cold agglutinin. *Korean J Anesthesiol* 1991;24:690-2
9. Gwak MS, Heo DS, Lee KH. Temperature maintenance during general anesthesia for a patient with cold agglutinin hemolytic anemia. *Korean J Anesthesiol* 1995;29:740-5
10. Jeong J, Lee HK, Choi ES, Ahn W. Acute exacerbation of cold agglutinin disease during operation. *Korean J Anesthesiol* 2013;6(S):s125-6
11. Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol* 2001;8:411-6
12. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:131-6
13. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* 2015;14:304-13
14. Jacobs A. Cold agglutinin hemolysis responding to fludarabine therapy. *Am J Hematol* 1996;53:279-80
15. von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. *Ther Apher Dial* 2003;7: 127-40