



Ecuzumab 치료로 호전된 비정형 용혈요독증후군 1예

차의과학대학교 분당차병원 내과

김정현 · 한원경 · 최유범 · 김형종 · 오지수 · 오도연 · 정소영

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Successfully Treated with Ecuzumab

Jung Hyun Kim, Won Kyung Han, Yu Bum Choi, Hyung Jong Kim, Jisu Oh, Doyeun Oh, and So Young Chong

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare syndrome characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal injury, which results from uncontrolled complement activation. Delayed diagnosis and treatment of aHUS may result in end-stage renal disease (ESRD) and an associated dependence on dialysis. In extreme cases, it may cause death due to multi-organ failure. Ecuzumab, a humanized monoclonal antibody against C5, inhibits the formation of the terminal membrane attack complex and is used to treat aHUS. Here, we report a 46-year-old male patient who suffered from aHUS relapse, despite prior treatment with repeated plasma exchange and hemodialysis. Ecuzumab therapy improved his hematologic findings without use of hemodialysis. (Korean J Med 2020;95:124-128)

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome; Ecuzumab

서 론

비정형 용혈요독증후군(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)은 대체보체경로(alternative complement pathway)의 조절 이상으로 인해 유발되는 미세혈관병성용혈빈혈, 혈소판 감소증, 신손상을 특징으로 하는 희귀 질환으로 진단 및 치료가 늦어지면 말기 신부전으로 진행하여 투석이 필요하거나 장기 손상으로 인한 사망을 유발할 수 있는 심각한 질환이다[1]. Ecuzumab은 보체 C5의 활성화 억제제로서 비정형 용혈요독증

후군의 치료 성적을 현저하게 향상시켰다[2]. 저자들은 여러 번 재발한 비정형 용혈요독증후군 환자에서 ecuzumab 투여로 현저한 호전을 보인 예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

46세 남자가 1주 전부터 시작된 구토, 혈뇨, 두통 증상으로 내과의원에서 혈액 검사를 받은 후 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 수 32,000/mm³, 혈청 혈액요소질소 52.1 mg/dL, 크레아

Received: 2018. 11. 19

Revised: 2018. 11. 23

Accepted: 2018. 11. 23

Correspondence to So Young Chong, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea

Tel: +82-31-780-5209, Fax: +82-31-780-5221, E-mail: sychong@cha.ac.kr

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

티닌 4.2 mg/dL, 총빌리루빈 3.03 mg/dL로 이상 소견이 발견되어 분당차병원으로 전원되었다. 과거에 특별한 병력은 없었으며, 가족력으로는 어머니가 말기 신부전으로 혈액투석

을 받고 있었고, 누나는 분만 후 혈전미세혈관병증이 발생하였던 병력 및 고혈압이 있었다.

첫 번째 입원 당시에 혈압은 150/70 mmHg이었고 열은 없

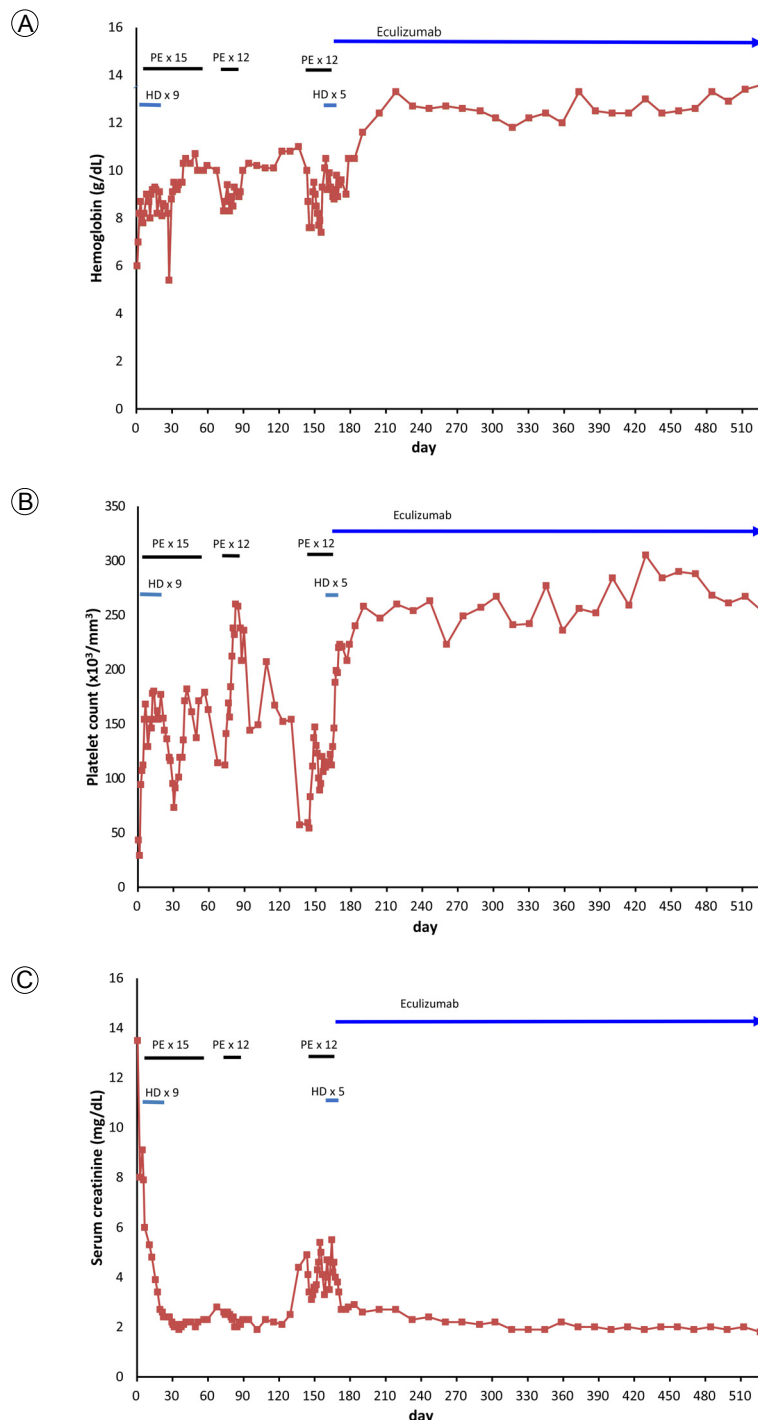


Figure 1. Changes in (A) hemoglobin, (B) platelet count, and (C) serum creatinine levels throughout the eculizumab treatment course. PE, plasma exchange; HD, hemodialysis.

었으며, 얼굴 및 양팔의 부종이 관찰되었다. 혈액 검사에서 백혈구 $6,970/\text{mm}^3$ (호중구 68.4%, 림프구 21.5%, 단구 8.4%), 혈색소 5.4 g/dL, 혈소판 수 $40,000/\text{mm}^3$, 교정망상적혈구 2.67%로 빈혈 및 혈소판 감소증을 보였으며, 말초혈액 도말 검사에서 분열적혈구가 2+로 관찰되었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 5.2 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, 혈액요소질소 126.2 mg/dL, 크레아티닌 12.5 mg/dL, 총빌리루빈 1.16 mg/dL, 아스파르트이트아미노전달효소 25 IU/L, 알라니아미노전달효소 14 IU/L, 젓산탈수소효소 3,010 U/L (참고치, 200-470), 합토클로빈 20 mg/dL 미만(참고치, 20-300)으로 측정되었다. 항핵항체, 항중성구세포질항체, 항인지질항체 및 직접쿰즈 검사는 모두 음성이고, 보체는 C3 151 mg/dL (참고치, 90-180), C4 37 mg/dL (참고치, 10-40)로 정상 범위였으며, ADAMTS13 활성도는 65% (참고치, 44-121%)로 측정되었다. B형간염 표면항원, B형간염 표면항체, C형간염 항체 및 사람면역결핍바이러스 항체는 모두 음성이었다. 용혈요독증후군 의심 하에 시행한 *E. coli* O157:H7, verotoxin-생성 *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* 등이 포함된 급성 세균성 설사 선별 multiplex PCR 검사는 음성으로 확인되었다. 뇨검사에서는 혈액이 3+, 단백이 3+로 검출되었다. 입원 2일째 급성 신손상에 대한 혈액투석을 시작하였고, 입원 3일째 비정형 용혈요독증후군을 의심하여 신선동결혈장으로 혈장교환술을 시작하였으며, 입원 4일째에 신장조직 생검을 시행하여 혈전미세혈관병증에 합당한 소견이 확인되었다. 첫 입원 기간 동안 총 9회의 혈액투석을 시행한 후 혈청 크레아티닌 수치가 호전되어 혈액투석은 중단하였다. 혈장교환술은 입원 중 12회, 퇴원 후 3회 더 시행한 후 빈혈 및 혈소판 감소증이 호전되어 중단하였다. 혈장교환술을 중단하고 2주 후 환자는 두통을 호소하였고 혈색소와 혈소판 수가 감소하면서 말초혈액에서 분열적혈구가 다시 관찰되기 시작하여 2번째 입원하여 혈장교환술을 12회 시행하였고 증상 및 혈액학적 소견이 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 2개월 후 발열, 설사 증상이 발생하였고, 혈소판 수가 $59,000/\text{mm}^3$ 로 감소하고 혈청 크레아티닌 4.4 mg/dL로 상승하여 재입원하였다. 당시 혈액, 뇨, 대변의 배양 검사 및 급성 세균성 설사 선별 검사 multiplex PCR 검사는 음성이었다. 다시 신선동결혈장으로 혈장교환술을 시행하였으나 두드러기 및 맥관부종이 발생하는 부작용이 발생하여 스테로이드, 항히스타민제를 투여하였으나 심한 두드러기가 반복적으로 발생하여 혈장교환술이 제대로 시행되지 못하면서 혈소판 수가 다시 감소하고, 혈청 크레아티닌이 5.4 mg/dL까지 상승하여

다시 혈액투석을 시작하였다. 첫 입원 시 시행한 보체 인자 H (complement factor H, CFH)에 대한 항체 검사가 음성으로 보고되었다. 초진 5개월 후 Alexion Pharmaceuticals 회사로부터 동정적 사용 목적으로 eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, USA)을 공급받아 처음으로 투여하였다. Eculizumab은 초기 용량으로 1주마다 900 mg을 4회 투여한 후 유지용량으로 1,200 mg을 2주마다 투여 중이다. Eculizumab 투여 후 혈소판 수가 급격히 회복되었고, 이어서 혈색소 수치도 회복되었으며(Fig. 1A and 1B), 혈액투석은 2회 더 시행 후 중단하였고 혈청 크레아티닌 수치도 회복되어 유지 중이다(Fig. 1C). 최근에 외국 기관에서 next-generation sequencing, Sanger sequencing 및 multiplex ligation-dependent probe amplification 방법으로 시행한 비정형 용혈요독증후군 연관 유전자들에 대한 선별 검사에서 CFH의 SCR20 부위의 병인적 이형접합 변이 p.S1191L이 발견되었고 어머니와 2명의 형제에서도 같은 변이가 관찰되었다. 현재까지 2년 이상 eculizumab 투여 중으로 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

비정형 용혈요독증후군은 매우 드문 질환으로, 빠른 진단 및 적절한 치료 없이는 신부전으로 진행하여 투석이나 신장이식이 필요하거나 장기손상으로 사망할 수 있는 심각한 질환이다. 대체보체경로의 조절 이상으로 인하여 지속적인 보체의 활성화가 발생하고 혈관 내피세포가 손상을 입게 되어 미세혈관병성용혈빈혈, 혈소판 감소증 및 급성 신손상을 일으키며, 다른 장기의 침범도 발생한다[1]. 용혈요독증후군은 전형적으로 소아에서 발생하며, 혈성 설사가 선행되고, 지지요법에 잘 반응한다. 전형 용혈요독증후군은 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) 혹은 다른 세균 감염에 의해 발생하며 STEC-HUS라고 부른다[3]. aHUS는 어느 연령에서나 발생할 수 있으며 aHUS 환자의 60-70%에서 complement factor H (CFH), I (CFI), B (CFB), membrane-cofactor protein (MCP), C3 및 thrombomodulin (THBD) 유전자의 돌연변이나 CFH에 대한 항체가 발견되며, CFH 유전자 돌연변이가 20-30%를 차지하는 가장 흔한 원인이며, CFH에 대한 자가항체는 aHUS 환자의 6-10%에서 발견된다[1,2,4,5]. 이형접합 돌연변이가 임상 증상을 일으킬 수 있으나, 돌연변이 보인자에서 aHUS가 다 발현되지 않는 불완전 발현을 보이는 것은

aHUS의 완전한 임상 양상 발현에는 돌연변이 외에 감염, 약물, 자가면역 질환, 예방접종, 임신, 압, 이식 등 추가적인 촉발인자가 필요하다는 것을 나타낸다[1,6]. aHUS에서 보체의 활성화는 알아내는 민감하고 특이적인 임상 검사 방법은 아직 없다. 본 증례에서 진단 시 C3치는 정상 범위였으며, 혈청 C3치는 대부분의 돌연변이 및 CFH 항체를 가진 환자의 30-50% 정도에서만 감소하므로 보체 수치가 정상이라고 하여 aHUS라는 진단을 배제할 수는 없다[6]. aHUS는 혈전혈소판감소자색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), STEC-HUS와 임상 양상이 비슷하지만 병인 및 혈장교환술 등 치료에 대한 반응률이 다르고 aHUS의 치료가 지연되면 사망이나 말기 신부전이 발생할 수 있으므로 감별이 중요하다. 혈전미세혈관병증으로 환자가 내원하면 이식 상태, 약성 종양, 자가면역 질환으로 인한 혈관염, 악성 고혈압, calcineurin 억제제 등의 2차성 혈전미세혈관병증을 유발하는 동반 질환이나 상태가 있는지 확인하고, 감염, 스트레스, 자가면역 질환의 발증, 외상, 수술, 임신 등의 촉발인자가 있는지 알아보아야 한다. 신경계, 신장, 혹은 소화기 장기의 손상을 보이는 경우 ADAMTS13 활성도 검사, Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC)에 대한 검사를 시행하여 STEC, EHEC 양성인 경우 STEC-HUS로 ADAMTS13 활성도 10% 미만인 경우 TTP로, 활성도 10% 이상인 경우는 aHUS로 진단할 수 있으며, aHUS 환자에서는 보체 이상에 대한 유전적 스크리닝이 필요하다[1]. aHUS의 흔한 증상으로는 복통, 설사 등의 위장관 증상이 있으며, 혈전미세혈관병증으로 인한 빈혈, 혈소판 감소증, 신손상, 신경학적 이상, 심혈관계 침범에 의한 심부전, 심근염, 말단 괴저 등이 발생할 수 있고 가장 흔한 aHUS의 후유증은 만성 신부전과 고혈압이다[1]. 본 증례는 처음 입원 시에 설사 등 증상 없이 빈혈, 혈소판 감소증 및 심한 요독증으로 내원하여 바로 혈액투석이 필요하였던 경우로 처음부터 aHUS를 의심하여 혈장교환술을 같이 시행하였다. 치료 후 혈소판 수가 빨리 회복되고 신기능도 호전되어 퇴원하였으나 혈장교환술을 중단하거나 감량하면 다시 급격히 혈소판 수가 감소되고 혈청 크레아티닌이 상승되는 소견을 보였다. 임상적으로 aHUS가 의심되면 eculizumab을 신속히 투여해야 하나 사용할 수 없는 경우 가능하면 빨리 혈장교환술 혹은 혈장주입을 시작하는 것을 권고하고 있다. 이탈리아 코호트 연구에서 aHUS 환자의 발증 시 혈장교환술이나 혈장주입을 시행하였을 경우 55-80%에서 관해를 유도하였으나, 3년의 추적 관찰

기간 동안 소아의 48%, 성인의 67%에서 사망하거나 말기 신부전으로 진행되었다고 보고된 바 있다[6]. Eculizumab은 현재까지 aHUS 치료제로 승인된 유일한 약제로 전향적 연구들에서 소아 및 성인에서 보체-매개 혈전미세혈관병증을 효과적으로 억제하고 좋은 내약성을 보이는 것으로 보고되었고, 초기 연구 후 2년간 연장 연구에서도 지속적인 효과를 보였다. 만성 신질환이 2년에 걸쳐서 지속적으로 서서히 호전되고 초기에 투여를 시작하는 것이 2년 시점에 신기능의 더 큰 호전을 보였으며, 장기 독성은 관찰되지 않았다고 보고하였다[7]. 본 증례는 초진 후 5개월경 eculizumab을 투여 받았으며, 잦은 재발을 보이는 심한 임상 경과와 말기 신부전 및 혈전미세혈관병증의 가족력을 고려하여 2년간 지속적으로 투여하고 있는 시점에 CFH 돌연변이가 확인되었고 현재까지 특별한 부작용 없이 지속적인 투여 중이다.

요 약

본 증례는 용혈빈혈, 혈소판 감소증, 급성 신손상의 증상으로 내원하여 비정형 용혈요독증후군으로 진단되었고, 혈장교환술 및 혈액투석을 시행하여 호전되었으나 증상 재발이 반복되어 eculizumab을 투여받았고 eculizumab 치료 후 혈액학적 소견 및 신기능이 호전되어 혈액투석 없이 유지되고 있어 보고하는 바이다.

중심 단어: 비정형 용혈요독증후군; 에cul리주맙

Acknowledgments

이 연구는 교육부 연구비(2017-R1D1-A1B030)의 지원을 받아 수행되었습니다.

REFERENCES

1. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2016;31:1516-1528.
2. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med* 2009;361:1676-1687.
3. Gordjani N, Sutor AH, Zimmerhackl LB, Brandis M. Hemolytic uremic syndromes in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:281-293.
4. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, et al. Dynamics of com-

- plement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014; 124:1715-1726.
5. Kavanach D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013;33:508-530.
 6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-1859.
 7. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87:1061-1073.