

## 불응성 혈전성혈소판감소자반증의 성공적인 저용량 리툭시맙 치료 1예

가천대학교 의학전문대학원 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>진단검사의학교실

송경환<sup>1</sup> · 홍준식<sup>1</sup> · 황현중<sup>1</sup> · 강은경<sup>1</sup> · 박진희<sup>1</sup> · 안정열<sup>2</sup> · 이재훈<sup>1</sup>

### Successful Treatment with Low-dose Rituximab in a Patient with Plasma Exchange-refractory Idiopathic Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Kyoung-Hwan Song<sup>1</sup>, Junshik Hong<sup>1</sup>, Hyunjung Hwang<sup>1</sup>, Eunkyung Kang<sup>1</sup>, Jinny Park<sup>1</sup>, Jeong Yeal Ahn<sup>2</sup>, and Jae Hoon Lee<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Gachon University School of Medicine, Incheon, Korea

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a clinical syndrome characterized by micro-angiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, renal disorders, and neurological manifestations. Its clinical course is rapid and the mortality rate is high if untreated or relapse occurs. Previous studies reported that rituximab, a monoclonal antibody for CD20 surface antigen on B lymphocytes, may be effective in treating idiopathic TTP that is refractory to plasma exchange or relapses after remission. A 27-year-old Vietnamese man presented with fever and fatigue starting 3 days earlier, which was diagnosed as idiopathic TTP. To overcome his poor responsiveness to combined therapy using steroids and plasma exchange, rituximab was considered. In the current case, the patient was treated with a lower dose of rituximab, instead of the conventional 375 mg/m<sup>2</sup>/week, and achieved successful remission. (Korean J Med 2015;89:709-713)

**Keywords:** Purpura, Thrombotic thrombocytopenic; Thrombotic microangiopathies; Glucocorticoids; Plasma exchange; Rituximab

## 서 론

성인 혈전성혈소판감소자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)은 미세혈관병용혈빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)과 혈소판감소증이 동반된 혈전미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)을 특징으로 하며 신경학적 이상, 신

기능장애, 발열 등이 동반될 수 있는 비교적 드문 혈액질환으로 a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member of 13 (ADAMTS-13)의 결핍 혹은 활성도 저하가 관여하는 것으로 알려져 있다[1]. 혈장교환술에 불응하거나 재발한 성인 특발성 TTP의 경우 B세포 림프구의 표면 항원인 CD20에 대한 단일클론항체인 rituximab을 이

Received: 2014. 12. 29

Revised: 2015. 4. 29

Accepted: 2015. 5. 26

Correspondence to Junshik Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon University School of Medicine, 21 Namdongdae-ro 774-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: +82-32-460-3229, Fax: +82-32-460-3233, E-mail: alertjun@hanmail.net

Copyright © 2015 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.



용한 치료가 효과가 있음이 다수의 증례 및 소규모 연구를 통하여 보고되어 있는데 대부분 1회 투약 시 375 mg/m<sup>2</sup>의 용량을 사용하였다[2-4]. 이는 림프계 종양 및 일부 자가면역질환에서 사용되는 통상적인 용량 및 용법에 따른 것으로 실제 성인의 TTP에서 rituximab의 적절한 용량에 대하여 구체적인 연구된 바는 없다. 저자들은 혈장교환술과 부신피질스테로이드 제제에 불응성인 성인의 특발성 TTP에서 상대적으로 적은 용량을 투여한 후 관해에 이르게 된 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

## 증 례

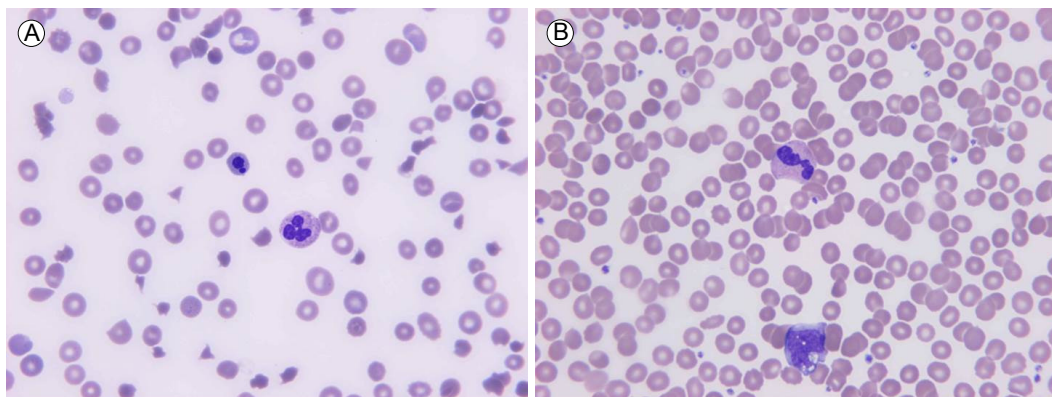
베트남 출신의 27세 남성 외국인 근로자로, 특별한 과거 병력은 없었다. 내원 3일 전 발열감과 무력감으로 개인 의원에 내원하였고, 상기도감염에 준한 3일간의 약물 치료 후에 증상이 호전되지 않아 시행한 말초혈액 전혈구검사에서 빈혈과 혈소판 감소증이 발견되었고, 오한과 발열감 및 무력감이 더욱 심해짐을 호소하여 본원으로 전원되었다.

내원 직후 신체검사상에서 혈압은 110/60 mmHg, 맥박은 105회/분, 호흡수는 22회/분, 체온은 38.5°C였다. 의식은 명료하였으며, 급성 병색을 띠고 결막은 창백하였다. 신경학적 이상소견은 보이지 않았으며, 흉부 청진 결과는 정상이었다. 복부는 부드럽고 팽만되어 있지 않았으며, 장음은 정상이었고 압통이나 반발통도 없었다. 간 및 비장의 종대를 관찰할 수 없었다. 척추늑골각압통이나 양 하지의 함요부종은 없었다.

입원 직후 시행한 말초혈액 전혈구검사 결과는 혈색소 5.1 g/dL, 적혈구 용적률 15.3%, 백혈구 6,040/mm<sup>3</sup> (호중구 62%, 림프구 22%, 단핵구 11%), 혈소판 18,000/mm<sup>3</sup>이었다. 망상적혈구가 17.5%로 증가되어 있었고, haptoglobin은 20 mg/dL 미

만으로 측정되었다. 말초혈액도말 검사에서 고배율 시야 당 3개 이상의 다수의 (3+) 분열적혈구(schistocyte)가 확인되었다(Fig. 1A). 일반화학 혈액 검사에서 총 단백 5.9 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, AST/ALT 40/17 IU/L, 총 빌리루빈 1.9 mg/dL, 요소질소 13.9 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.7 mg/dL, 젖산 탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 2,612 IU/L (정상범위 200-485), C-반응단백질 0.91 mg/dL의 결과를 얻었다. 프로트롬빈 시간 11.8초(정상범위 9.5-13초), 활성화 부분프로트롬빈 시간 28.9초(정상범위 25-39.5초), D-dimer는 0.16 µg/mL (정상범위 ≤ 0.23 µg/mL)이었다. 직접 항글로블린 검사 및 간접 항글로블린 검사 모두 음성이었다. 각종 자가면역 항체검사(항핵항체, 항이중쇄DNA항체, 항Ro 및 항La 항체, 항인지질항체 및 항카디오리핀항체) 결과는 모두 음성이었다. 입원 당시 시행한 말초혈액 배양검사에서 동정된 균은 없었고 흉부 및 복부-골반부위의 컴퓨터 단층촬영에서 악성종양을 시사하는 병변 등 일체의 이상소견은 없었다.

분열적혈구의 존재를 확인한 직후 TTP를 의심하여 즉시 1일 1회의 혈장교환술을 시작하였다. 혈장교환술을 시작한지 제3일째 발열이 소실되면서 혈소판 수치가 120,000/mm<sup>3</sup>으로, 제4일째 162,000/mm<sup>3</sup>으로 상승하고 말초혈액도말 검사에서 분열적혈구의 감소(1+)를 확인하였다. 이에 혈장교환술 제7일째 혈장교환술을 중단하였으나 제9일째 혈소판 수치가 다시 16,000/mm<sup>3</sup>으로 감소하고, 혈청 LDH의 증가와 분열적혈구의 증가가 보여(2-3+) 혈장교환술 치료를 재개하였다. 혈장교환술을 유지하였으나 혈소판 수의 증가와 용혈성 빈혈의 감소가 전혀 이루어지지 않아 제32일째 methylprednisolone 60 mg/일 정맥 주사를 병용하고 교환하는 혈장량을 1.5-2배로 늘려 보았다. 7일간의 스테로이드 제제 병용에도 불구하고 답보 상태를 유지하던 중 제37일부터 무기력함을 호소하



**Figure 1.** Peripheral blood smears (A) at the time of initial diagnosis and (B) after remission was achieved with low-dose rituximab (Wright stain, ×1,000).



더니 제39일에는 혈소판이 더욱 감소하고( $13,000/\text{mm}^3$ ) 혈청 LDH의 증가 추세와 함께 의식이 명료하지 못한 증상까지 동반되어 혈장교환술과 스테로이드 치료 불응성으로 판단하였다. 이에 rituximab 주사 사용을 고려하기로 하였으나, 경제적인 사정으로 인해 치료 결정을 못하고 있던 중, 원내에서 B세포 림프종 환자들에게 사용하고 남은 rituximab을 저용량으로 사용해 보기로 하였다. 입원 제39일에 혈소판 수치  $13,000/\text{mm}^3$ , LDH가 523 IU/L, 말초혈액도말에서 분열적혈구가 다수 관찰되는 상태에서 혈장교환술 직후에 rituximab을  $250 \text{ mg}$  ( $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) 주사하였다. 주사 후에도 혈소판감소증과 LDH 상승은 지속되었고 입원 제46일에 rituximab  $100 \text{ mg}$  ( $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ )을 재차 정맥 주사하였다. 제47일부터 검사소견 및 증상의 호전이 나타나기 시작하여 제49일에는 혈소판  $189,000/\text{mm}^3$ , LDH 483 IU/L, 말초혈액도말에서 분열적혈구의 감소가 (1+) 확인되어, 이에 혈장교환술은 제49일 이후 중단하고 스테로이드는 점진적으로 감량하였다. 혈장교환술 중단 후에도 TTP의 악화 및 재발은 없었고, 이후 혈소판 수치  $322,000/\text{mm}^3$ , LDH 456 IU/L까지 정상범위로 완전히 회복되었다. 이어서 일주일 간격으로 3차 및 4차의 rituximab  $100 \text{ mg}$ 을 주사하였다. 마지막 4차의 rituximab 사용시 혈소판 수치  $198,000/\text{mm}^3$ , LDH가 416 IU/L, 말초혈액도말에서 분열적혈구의 두드러진 감소를 보여 rituximab 치료의 종료 및 퇴원을 결정하였다. 퇴원 당시 methyprednisolone은  $20 \text{ mg}/\text{일}$ 로 감량하여 사용 중이었으며 퇴원 후 외래에서 2주 동안 점진적으로 용량을 줄인 후 중단하였다. Rituximab 치료 중 투약과 연관된 특별한 부작용은 없었다. 마지막 rituximab 투여일 후 제150일(혈장교환술 시작 후 189일)에 혈소판  $234,000/\text{mm}^3$ , LDH 344 IU/L, 말초혈액도말에서 분열적혈구 음성의 소실을 보였다(Fig. 1B). 입원 초기 혈장교환술 개시 직전 측정된 ADAMTS-13의 활성도는 추후 보고되었고 3% 미만이었다.

## 고 찰

성인 TTP의 원인에는 약제에 의하여 초래된 경우, 전신성 홍반성낭창 등의 자가면역질환과 동반된 경우, 임신 및 악성 종양에 기인하는 경우 등이 있으나 특별한 원인을 찾을 수 없는 경우(idiopathic, 특발성)가 가장 많은 것으로 알려져 있다[1,5]. 206명의 성인 TTP 환자들을 대상으로 조사한 바에 따르면 37%가 특별한 원인을 찾을 수 없는 경우로 가장 많았고 약제에 의한 경우가 13%, 자가면역질환과 연관된 경우가 13%로 그 뒤를 이었다[5]. 특발성의 성인 TTP의 경우

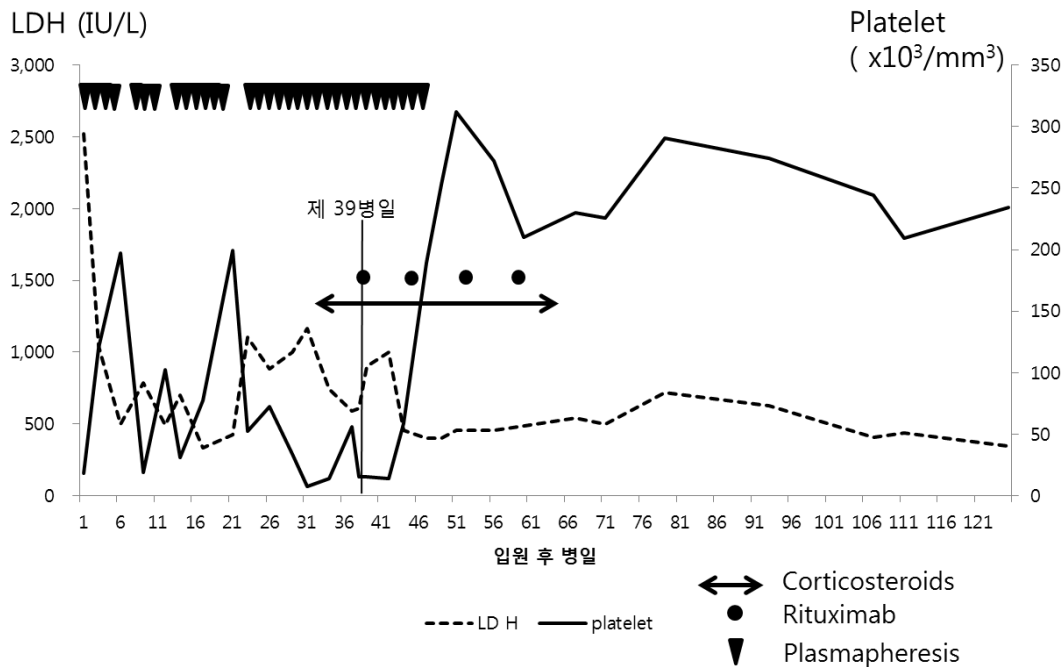
ADAMTS-13에 대한 IgG 자가항체 생성에 의하여 ADAMTS-13이 억제되거나 ADAMTS-13-자가항체 복합체를 형성함으로써 ADAMTS-13의 청소율이 증가되어 후천적으로 ADAMTS-13의 결핍이 초래되는 자가면역기전이 병인으로 제안되고 있다[6]. 병의 경과와 단 한 번의 발병만 보이기도 하지만 회복 후 재발할 수 있고, 치료에 반응이 없거나 재발하는 경우는 이환율 및 사망률이 높다[7].

혈장교환술이 TTP의 주된 치료법으로 도입된 이후 사망률은 95%에서 20% 대로 감소하였고, 완치율도 50-80%에 이르지만, 35-50%의 환자가 혈장교환술로 관해를 얻은 후 TTP가 재발하며, 10-20%에서는 초기부터 혈장교환술 치료에 반응이 없다. 재발 경과를 보이는 경우, 병적인 자가항체를 억제하기 위한 다양한 면역억제제의 사용이 시도되는데 부신피질스테로이드 제제 및 vincristine이나 cyclophosphamide 등의 항암제 투여, 비장절제술 등이 혈장교환술과 함께 또는 단독으로 사용되어 왔다[1,2,5-7].

성인의 특발성 TTP에서 혈장교환술에 반응하지 않고 신경학적 증상의 악화 등 심각한 임상 경과를 보이는 환자, 부신피질스테로이드 제제를 혈장교환술과 함께 사용해도 증상이 호전되지 않는 환자 및 재발 환자들에게 rituximab이 효과가 있음은, TTP의 유병률이 높지 않아 비록 대규모의 임상 시험을 통한 결과는 없지만 많은 증례보고와 다수의 소규모 연구들을 통하여 누적된 근거가 풍부하다[2,3]. Rituximab으로 인한 B 림프구의 고갈(depletion)로 ADAMTS-13에 대한 IgG 자가항체의 생성이 억제되어 결과적으로 ADAMTS-13의 활성도가 증가하는 것이 주된 기전으로 알려져 있으며[2,8] 또한 거대한 폰 빌레브란트 인자의 중합체(multimer)의 생성을 자극하는 사이토카인들의 과다한 분비를 rituximab이 억제하는 것도 가능한 기전으로 제시되고 있다[2].

Rituximab의 적정 용량 및 투여 방법에 대해서는 아직 정립된 바가 없는데, 다수의 증례에서 악성 B세포 림프구증식성 질환에서 사용하는 것과 같이 7일 간격으로  $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량을 총 4차례 투여하였다. 성인 특발성 TTP에서 rituximab 치료에 대한 두 개의 체계적 문헌고찰(systematic review)에서는 전체 환자의 약 93%에서 rituximab의 효과를 기대할 수 있다고 분석하고 있고[2,3], 25명의 환자들을 대상으로 치료하였을 때 모두가 rituximab 투약 후 TTP의 관해를 획득했고, 관해까지의 시간은 투약 시작으로부터 회복까지 중앙값 11일임을 보고한 것이 현재까지 단일 연구로서 가장 많은 수의 환자들을 분석한 연구이다[4]. 프랑스에서 22명의 혈장교환술 불응성의 TTP를 대상으로 한 전향적 연구에서는 rituximab





**Figure 2.** Flowchart of hemoglobin, platelet count, and schistocytes over the course of the disease. LDH, lactate dehydrogenase.

사용이 전체 치료 기간을 줄이고 과거 연구에서의 환자 대조군과 비교할 때 1년 재발률도 줄인다고 보고하였다[9]. 특히 할 만한 사항은, 투여 후의 혈장교환술로 인하여 rituximab이 체내에서 제거될 수 있다는 우려에도 불구하고 매일의 혈장교환술을 유지하면서 rituximab을 사용하더라도 rituximab의 치료 효과가 보존된다는 점이다[8,10]. McDonald 등[8]은 rituximab으로 치료받은 TTP 환자의 말초혈액에서의 B세포 고갈의 정도와 실제 사용한 rituximab의 누적량 및 혈장교환술의 횟수 사이에는 연관 관계가 없음을 확인하였는데 이는 통상적인 사용 용량인 375 mg/m<sup>2</sup>이 실제 필요한 치료적 용량을 초과하는 양일 가능성을 시사한다.

본 증례에서 환자는 혈장교환술 직후 일시 호전 경과를 보였으나 곧 악화되는 경과를 보였고, 스테로이드 제제를 병용하였음에도 관해가 되지 못하였다. 이에 혈장교환술 및 스테로이드에 반응하지 않는 TTP로 판단하여 저용량의 rituximab을 사용하였다. Rituximab 투약은 혈장교환술과 함께 이루어졌으며, 혈장교환술을 통한 약의 소실을 최소화하기 위하여 혈장교환술 직후 rituximab을 주사하였다. Rituximab의 첫 투여 후 약 9일째부터 혈소판 수치가 상승하며 LDH가 감소하여 완전 관해에 이르렀으며 예정되었던 총 4회 투여를 완료한 후 장기간 관해 상태가 유지되고 있다(Fig. 2). Rituximab 사용 중에도 혈장교환술과 스테로이드 사용을 유지하고 있었

기에 실제 rituximab이 아닌 혈장교환술과 스테로이드의 뒤늦은 효과가 관해의 원인일 가능성을 제기할 수도 있으나, 스테로이드 병용 이후에도 7일 이상의 혈장교환술에 계속 호전이 없다가 rituximab 사용 직전에는 임상적 악화소견까지 보였던 경과를 기존 문헌들이 간주하는 불응성 TTP에 부합하는 점[2,4] 및 매 회 375 mg/m<sup>2</sup>의 rituximab을 사용했던 기존 연구들에서 rituximab 치료 시작부터 TTP의 호전까지의 소요 시간을 중앙값 11일로 보고하는데[2,4], 증례 환자 역시 해당 시점에 회복을 보였던 점은 rituximab이 실제로 환자의 임상 경과를 바꾸는 데에 결정적인 기여를 했음을 시사한다.

Rituximab 투여가 재발 또는 불응의 성인 특발성 TTP의 치료에서 혈장교환술 및 면역억제치료를 대체할 수 있는 방법으로 고려될 수 있으나, 현재까지 투여 용량 및 투여 기간, 투여 시기를 결정하는 지침이 확립되지 않은 상태이다. 본 증례를 통하여 저자들은 저용량의 rituximab 사용을 통하여 성인 특발성 TTP의 성공적인 치료 결과를 경험한 바, 향후 상대적으로 적은 용량의 rituximab으로도 효과적인 치료가 충분히 가능할지에 대하여 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

혈장교환술 및 부신피질스테로이드 제제에 반응하지 않



는 성인의 특발성 TTP 환자에게 통상적인 rituximab의 사용 용량인 회당 375 mg/m<sup>2</sup>보다 적은 용량인 1회 150 mg/m<sup>2</sup>의 rituximab 주사 후 60 mg/m<sup>2</sup>/week의 3회 추가 사용만으로 성공적인 치료 결과를 얻었다(매주 1회씩 총 4회 주사시 누적 용량 1,500 mg/m<sup>2</sup> vs. 330 mg/m<sup>2</sup>). 이는 향후 해당 질환에서 rituximab 치료의 적절한 용량 및 용법에 대한 연구에 좋은 참고 사항이 될 수 있을 것이다.

**중심 단어:** 혈전성혈소판감소자반증; 혈전혈관병증; 글루코코르티코이드; 혈장교환술; 리툭시맙

## REFERENCES

1. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-1935.
2. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 2010;50:2753-2760.
3. George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. *J Clin Apher* 2006;21:49-56.
4. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136:451-461.
5. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005;3:1432-1436.
6. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500-1511; quiz 1662.
7. Cuttner J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten-year experience. *Blood* 1980;56:302-306.
8. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010;8:1201-1208.
9. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012;40:104-111.
10. Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher* 2008;23:151-156.