

Mycophenolate mofetil을 사용한 nonregenerative- IMHA의 치료증례

김미령

이승진 동물의료센터 부원장
경북대학교 수의내과학 박사과정
karimaker@hanmail.net



환자 정보



이름 : 누리
나이 : 4세
성별 : 암컷
품종 : 말티스

병력 : 본 환자는 발병 전까지 건강한 상태이었으며 2일 동안 식욕저하와 기력저하가 지속되어 인근병원에 내원해 수액치료를 포함한 대증처치를 받았다. 이후 증상이 급격히 악화되어 본원에는 혼수상태로 내원하였다.

신체검사 : 환자는 의식이 없었으며 잇몸은 매우 창백하였고 호흡은 촉박하였다. 쇼크상태로 판단되어 기본적인 수액요법과 산소공급을 포함한 응급처치 이후 환자는 조금씩 깨어나기 시작하였다.

감별진단 : 환자의 혈액 스크리닝 검사에서 심한 빈혈(HCT 12.6%)과 혈소판감소증(PLT 36000)이 확인되었다. 우선 재생성과 재생불량성 빈혈을 분류하기 위해 혈액도말을 하였으며 현미경 검사상 대소부동증이 관찰되지 않고 세망적혈구도 관찰되지 않아 재생불량성 빈혈로 판단하였다 (그림 1). 급성으로 재생불량성 빈혈을 유발할 수 있는 내·외부 출혈과 위장관 출혈 같은 실혈의 근거는 찾을 수 없었다.

재생불량성 빈혈은 주로 염증과 종양에 병발하여 만성으로 서서히 진행되는 경우가 대부분이다. 하지만 본 환자는 급

성 빈혈로 내원하였고 만성 질병을 가진 병력이 없었다. 혈소판감소증과 동반된 bycytopenia를 나타내고 있으므로 골수 문제에 의한 가능성도 염두에 두었고 정확한 진단을 위해 여러 가지 검사를 실시하였다.

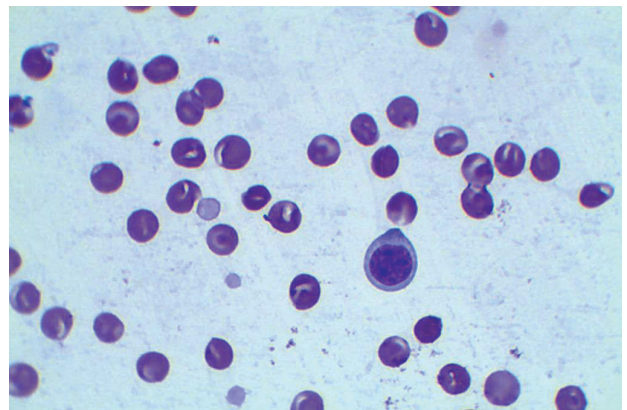


그림 1. 환자의 혈액도말검사 : 정구성 정색소성 적혈구가 대부분을 차지하고 있다. 사진의 가운데 호염성으로 관찰되는 것은 림프구이다.

실험실 진단과정

내원당시 환자의 혈액검사결과 빈혈(HCT 10.5%)과 혈소판 감소증(PLT 36000) 및 약간의 고빌리루빈혈증(T. bil 1mg/dl)이 확인되었다. 기타 혈액화학검사는 모두 정상소견을 나타내었다. 혈액 자발응집 결과는 음성이었다. 혈액도말 검사에서는 정구성 정색소성 혈구만 관찰되었다. CBC 검사에서 환자의 MCV는 정상이었고 MCHC는 정상보다 높은 것으로 관찰되어 고빌리루빈 혈증과 연관지어 볼 때 용혈기전이 작용하였음을 알 수 있었다. 방사선 검사결과 경도의 간종대와 비장종대가 확인되었다. 초음파 검사상 종양과 만성 신부전과 같은 빈혈을 유발할 수 있는 원인이 되는 소견은 관찰되지 않았다. 뇨검사 또한 정상이었다. IDEXX 4DX

SNAP 키트 [HW, *Ehlichia canis*, *mycoplasma*, *Borrelia burgdorferi*] 검사는 음성이 급성 재생불량성 빈혈의 원인을 찾기 위해 네오딘 동물의학연구소에 몇가지 혈액을 이용한 검사를 의뢰하였으며 환자의 혈액형을 확인하기 위해 한국동물혈액은행에 혈액을 의뢰하였다.

 PCR (Leptospira, HW, Babesia, Ehlichia,
 Haemobartonella, Anaplasma) : 음성
 RPI : 0.09 (<1, 비재생성 빈혈)
 혈청 D-dimer : 0.8 (n=0~0.3) : 상승
 혈청 철 함량 (Serum Iron) : 138 (n=33-147 ug/dl) : 정상
 철 결합력 (TIBC) = 300 (n=311-461 ug/dL) : 저하
 혈액형 : 1.1(+)

D-dimer 검사결과를 통해 혈전생성이 되고 있음을 확인하였다. TIBC가 다소 낮긴 했으나 철분이용에 문제가 있을 것으로 여겨질 정도는 아니었다. RPI 값은 명확한 재생불량성 빈혈을 의미했다. 드물게 *E. canis* 감염환자에서 만성적인 골수장애가 나타나기도 하나 이는 PCR검사로 배제하였다.

치료

환자는 쇼크 상태에서 어느 정도 회복한 다음 수혈을 받았다. 또 위에 제시된 여러 가지 검사를 실시하면서 이에 영향을 주지않는 유지수액과 간 보호제를 투여하고 혈전예방제를 투하면서 혈구재생반응을 모니터하였다. 수혈한 이후 지속적으로 HCT가 감소하였으며 5일 후에는 다시 빈혈과 기력저하가 나타났다 (표1). 빈혈의 기저질환을 확인할 수 없었고 혈소판감소증까지 동반되어 골수검사의 필요성을 언급하였으나 수혈 후 환자가 힘들어하고 보호자의 진정제에 대한 거부감으로 골수 검사는 이루어지지 않았다.

기저질환이 발견되지 않았고 재생불량성으로 용혈성 빈혈을 유발할 수 있는 면역매개성 재생불량성용혈성빈혈(NR-IMHA)로 가진단하고 입원 6일째 면역억제치료를 실시하였다.

면역억제치료로 일반적으로 흔히 IMHA를 치료하기 위해 사용하는 prednisolone 2mg/kg/day와 cyclosporine 10mg/kg/day를 투여하였으며 지속적으로 혈구 재생반응을 모니터

링하였다. 그러나 면역억제치료를 시작한지 5일후에도 혈구 재생반응은 나타나지 않았으며 HCT는 13.5%로 다시 저하되었고 혈소판 40000 으로 재수혈이 요구되었다 (표1). 3차 수혈은 blood type 1.1(+) pRBC를 사용하였으며 수혈도중 심한 빈호흡증세와 혈액이 자발응집되는 일시적인 부작용이 나타나 수혈을 중단하였다. 이후 상태가 안정된 다음 수혈을 계속하였으며 이후 HCT는 24%로 상승되었다 (표1). 기존의 면역억제제가 전혀 효과가 없는 것으로 판단되어 최근 도입되고 있는 면역억제제인 mycophenolate mofetil (MMF)을 기존약물에 추가로 처방하였다.

MMF를 처방한 이후 곧바로 HCT은 더 이상 떨어지지 않았고 4일째부터 혈액도말상에서 대소부동증이 관찰되기 시작하였다. 일시적으로 혈소판 감소증은 더 심해졌으나 이에 대한 임상증상이 관찰되지 않았고 활력도 양호하였다. MMF를 추가한 7일후에야 혈소판도 정상으로 회복되기 시작하였다 (그림3).

이전에 투여한 약물의 지연된 재생반응의 가능성을 확인하기 위해 MMF를 처방에서 제외하고 prednisolone과 cyclosporine을 지속 투여하면서 경과를 관찰하였다. 그러나 4일후 환자의 HCT는 급격히 저하되었고 경미한 기력저하를 호소하였다. 다시 MMF를 추가 투여하자 2일 후부터 빈혈은 개선되는 양상을 보였다 (그림3).

결과 : 6개월이 경과된 지금 cyclosporine과 prednisolone은 점진적으로 감량하여 중단한 상태이며 MMF 20mg/kg만을 1일 2회 투여하고 있다. 치료 초기 2-3개월 동안 경미한 기력저하와 수면과다 증세를 보이기는 하였으나 이후에는 서서히 컨디션이 회복되기 시작하여 최근 2개월 전부터는 보호자가 놀랄 정도로 활발한 활동성과 최상을 컨디션을 보이고 있다. MMF도 향후 6개월 동안 서서히 감량할 계획을 가지고 있다.

토론 : 본 증례는 급성 빈혈로 인한 혼수상태로 내원하여 재생불량성 빈혈로 진단된 케이스이다. 일반적으로 재생불량성 빈혈은 염증이나 종양과 같은 질병에 속발성으로 나타나는 경우가 많은데 이는 염증과정에서 분비되는 사이토카인이 철분활용을 억제하여 적혈구생성을 제한하고 수명을 감소시키기 때문이다. 또 만성신부전 환자에서는 erythropoietine 결핍 때문에, 만성 간질환 환자에서는 지방 대사장애와 옹고계 장애 때문에, 그리고 골수의 문제 때문에 재생불량성 빈

혈이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다. 골수질환의 가능성이 임을 의심하기 위해서는 백혈구 감소나 혈소판 감소 혹은 이들 두가지의 감소가 동반되어 있는지 확인하는 것이 필요하다. 적혈구 계열만 없거나 감소한다면 pure red blood cell aplasia (PRCA) 즉 골수내 미성숙 적혈구에 대한 항원항체 반응에 의한 비재생성빈혈의 가능성이 있다 (1). 또한 조혈계의 분화과정에서 결함이 나타나 적혈구가 성숙하기 전에 파괴되는 적혈구성장장애(dyserythroidesis), 혹은 재생불량성 범혈구감소증 (aplastic pancytopenia) 그리고 골수섬유화 (myelofibrosis), 백혈병 등을 감별하여야 한다.



그림 2. Mycophenolate mofetil (Cellcept®)

본 증례는 중증 빈혈과 중등도의 혈소판감소증이 함께 동반되어 나타난 경우이다. 응급 수혈을 실시한 이후 일반적으로 요구되는 검사들을 실시하였으나 기저질환은 발견되지 않았다. 환자는 면역억제제를 사용한 치료 결과 면역매개성 질병임을 확진할 수 있었다. 그러나 일반적으로 사용하는 면역억제제인 prednisolone과 cyclosporine 조합에는 반응이 없는 난치성 빈혈이었으며 MMF를 투여한 4일 후에 혈액 도말 표본에서 혈구재생반응이 확인되었다. 이후 약물효과를 입증하기 위해 MMF 투여를 중단하자 빈혈은 다시 진행되었으며 재투여한 2일후부터 빈혈은 빠르게 개선되었다.

환자는 스테로이드와 사이클로스포린 같은 면역억제제에 반응을 보인 이전의 증례와는 달리 MMF에 특이적으로 반응을 보였다. 치료에 양호한 반응을 보였으므로 기타 면역억제제 사용은 시도되지 않았다. 최근 수의에서도 면역억제 치료를 필요로 하는 환자에게 MMF의 사용은 성과를 보이고 있다 (2,3). 따라서 본 증례로 볼 때 IMHA로 진단되었거나 추정되는 빈혈환자에서 혹은 면역억제제를 사용한 치료가 필요한 환자에게 기존의 면역억제제를 투여하여 반응이 나타나지 않는다면 추가적으로 MMF의 투여를 통한 반응을 관찰할 필요성이 있음을 보여준다.

MMF는 수의학에서는 매우 제한적으로 사용되고 있으나

다양한 자가면역성 질환(IMHA, 중증 근무력증, 사구체 신염, 낙엽성 천포창 등)에서 효과가 있는 것으로 알려져 있다 (3,4). 인의에서는 장기 이식의 거부반응을 치료하기 위해 사용되고 있으나 이외의 면역매개성 질환 치료에서는 사용이 승인되어 있지는 않다 (5).

MMF는 생체내에서 가수분해되어 mycophenolate acid (MPA)로 전환되며 MPA는 가역적으로 inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDHA)를 억제해 구아노신 핵산의 합성을 제한하고 T cell 과 B cell 을 억제한다. B cell 억제는 항체생성을 억제하여 MPA는 염증부위나 장기 이식한 조직에 백혈구가 모여드는 현상을 제어하게 된다 (5).

개에서 알려진 부작용은 소화기계 문제(구토, 설사, 오심)가 대부분이며 그 외 식욕부진, 기력저하, 활동성저하, 림프구감소증, 피부감염 증가 등이 있다. 약물의 면역억제효과 때문에 전신감염이 나타날 수 있다 (5).

필자는 MMF를 투여한 일부 환자에서 소화기계 부작용, 기력부진이 나타나는 것을 흔히 관찰하였다. 초기 약물을 사용함에 있어 이러한 부작용이 관찰될 경우 일시 중단해야 하나 이후 다시 소량부터 투여하여 약물에 적응하는 단계를 거쳤을 경우에 안정적으로 장기투약이 가능하였음을 경험하였다.

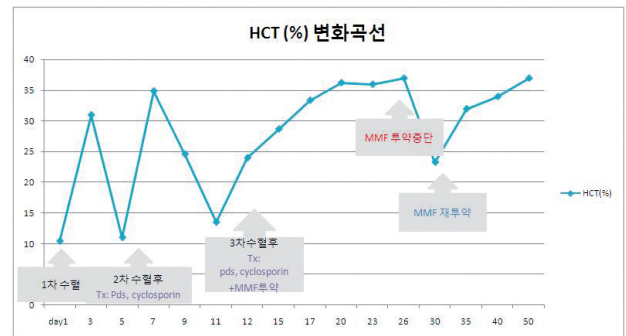


그림3. 환자의 HCT 변화곡선

:내원당시 1차수혈을 한 이후 여러 필요한 검사들을 시행하였고 5일째 면역매개성 재생불량성IMHA (NR-IMHA) 의심되어 2차 수혈과 함께 면역매개치료를 시도하였다. 프레드니솔론과 사이클로스포린의 조합으로 혈액재생반응은 관찰되지 않았고 이후에 3차 수혈과 함께 MMF를 추가 투약함으로써 환자의 빈혈은 개선되기 시작하였다. 이후 MMF를 처방하지 않자 환자의 HCT는 급격히 저하되었고 재투약으로 인해 HCT가 상승하는 것을 관찰할 수 있었다.

표1. 환자의 혈액혈구검사 (CBC)

	Refer	Unit	Day 1	Day 3	Day 5	Day 12	Day 26	Day 30	Day 33
WBC	6-12	*10 ³	12.9	15.5	10.7	24.1	17.16	17.08	17.4
RBC	5.5-8.5	*10 ⁶	1.5	5.1	1.55	3.86	5.48	3.27	4.3
HGB	15-20	g/dL	4.1	11.1	3.7	7.8	11.21	6.9	9.0
HCT	44-57	%	10.4	35.1	10.0	24.0	36.2	23.23	32.3
PLT	200-460	10 ³	36	86	69	146	232	896	420
MCV	60-77	um ³	69	69	65	62	66	71	75
MCH	17-23	pg	27.4	21.8	23.9	20.2	20.45	21.09	21.0
MCHC	31-36	g/dL	39.6	31.6	36.9	32.5	30.9	29.68	28.0
RDW	14-17	%	13.3	15.0	13.3	14.8	18.66	16.81	17.2
MPV	6.7-11.1	um ³	12.8	11.1	12.5	12.6	10.26	9.22	12.2
LYM	0-100	%	36.0	34.7	36.9	37.2	17.5	21.2	49.2
MON	0-100	%	5.6	3.8	4.7	6.2	6	3.3	4.3
GRAN	0-100	%	58.4	61.5	58.4	56.6	76.5	75.5	46.5
LY	1-3.6	10 ³	4.6	5.3	3.9	8.9	3	3.6	8.5
MO	0-0.5	10 ³	0.7	0.5	0.5	1.4	1	0.5	0.7
GRA	3.0-10	10 ³	7.6	9.7	6.3	15.4	13.2	13	8.2

참고 문헌

- 1 Stokol T, Blue JT, French TW: Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988-1999). J Am Vet Med Assoc 2000 Vol 216 (9) pp. 1429-1436.
- 2 Grundy SA, Barton C: Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989-1999). J Am Vet Med Assoc 2001 Vol 218 (4) pp. 543-546.
- 3 Dewey CW, Boothe DM, Rinn KL, Coates JR, Burkholder WJ: Treatment of a myasthenic dog with mycophenolate mofetil. J Vet Emerg Crit Care 2000 Vol 10 (3) pp. 177-187.
- 4 Howard J, Hoffbrand AV, Prentice G, Mehta A: Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune hemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. Brit J Haematology 2002 Vol 117 pp. 712-715.
- 5 Klag AR, Giger U, Shoter FS: Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs - 42 cases (1986-1990). JAVMA 1986 Vol 202 pp. 783-788.
- 6 Carr AP, Panciera DL, Kidd L: Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. J Vet Intern Med 2002 Vol 16 (5) pp. 504-509.

진단에 도움을 주신 전북대학교 최을수교수님께 감사드립니다