

## 활동성 전신성 홍반성 낭창환자에서의 Plasmapheresis를 이용한 치험 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실  
고영엽 · 최규복 · 윤건일

= Abstract =

### A Case of Active systemic Lupus Erythematosus Successful Treated with Plasmapheresis

Young Youp Koh · Gyu Bog Choi · Kyun Il Yoon  
*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University*

A patient with severe active systemic lupus erythematosus, who had not responded to conventional therapy, was treated with plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide. There was the reduction of anti-ds DNA level was detected after plasmapheresis and active SLE improved dramatically by plasmapheresis. We suggested that plasmapheresis in conjunction with the immunosuppressive therapy could be an effective modality of management in patients with rapidly deteriorating SLE who are responding inadequately to the conventional therapy.

## 서 론

전신성 홍반성 낭창은(Systemic lupus erythematosus, SLE) 뚜렷한 원인없이 항체를 생산하는 B 림파구 기능항진과 면역조절계의 이상으로 많은 체내기관에 있어 핵, 세포질 그리고 세포막의 자가항원에 대한 병원성의 자가항체와 면역복합체에 의해 발생하는 염증성 질환, 즉 자가면역질환의 일종으로 생각되어지고 있다. 이러한 병원성에 비추어 전신성 홍반성 낭창의 치료에는 비 스테로이드성 항염제(Nonsteroidal anti-inflammatory drug(NSAIDS)), 당성 부신피질호르몬(Glucocorticoids) 그리고 세포 독성물질(Cytotoxic agents) 등의 약물을 사용하는 종래의 고식적 치료 외에, 요즘 실험적 치료로 Plasmapheresis, Total lymph

node irradiation, Sex hormone therapy 그리고 Gamma globulin 정맥내 주사법이 행해지고 있다. 최근 저자들은 이화여대 의료원 부속병원 내과에 입원하여 활동성 전신성 홍반성 낭창으로 진단받고 스테로이드 'pulse'요법이나 면역억제제 사용에도 완해를 보이지 않던 환자에서 plasmapheresis를 시행하여 탁월한 임상효과를 얻었기에 문헌 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 한○원, 여자, 20세.

주 소 : 전신부종, 발열 및 오한.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 20일 전부터 발열 및 오한, 기침, 안혈

부종이 있어 항생제등 대증적 치료를 받았으나 증상의 호전없이 근력 저하와 함께 사지부종이 발생하여 입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 110/70mmHg, 체온 37.8°C 맥박 82/min, 호흡 20/min이었다. 의식상태는 명료하였으며 양볼과 사지에 산재성의 홍반성 피진이 있었다. 결막은 다소 창백하였고, 인·후두부 충혈이 관찰되었으며 장기종대는 없었고 심장 및 폐는 정상소견이었다. 전경골부 요입부종(pretibial pitting edema)이 양성이었으며 신경학적 검사상 정상소견이었다.

검사 소견 : 혈액학적 검사상 혈액소 7.8gm%, 헤마토크리트 23.7%, 백혈구 8,800/mm<sup>3</sup>(중성구 74%, 임파구 24%, 단핵구 2%)이었고 ESR은 52 mm/hr, 혈소판은 138,000/mm<sup>3</sup>이었다. 뇨 검사상 100mg/dl의 단백뇨가 있었고 혈액생화학 검사상 SGOT가 78mU/ml로 증가된 소견이었으나 BUN, Creatinine은 정상이었다. ANA검사는 양성이었고 Anti-ds DNA검사는 1 : 100 이상으로 양성이었으며, LE 세포검사(X3)도 양성이었다. 혈청 매독 반응 검사(VDR)와 RA검사는 음성이었다. 혈청 C3, C4치는 각각 42.7mg%, 6.0mg%로 저하되어 있었고 면역 글로블린 G, A, M은 각각 1900mg%, 241mg%, 271mg%이었다. 24시간 뇨분석 결과 단백질과 Creatinine은 각각 153mg/day, 140mg/day로 신기능의 저하는 없었다.

치료 및 임상 경과 : 입원 후 환자는 prednisolone을 사용한 고식적인 스테로이드 요법을 시행 받았고 제 4병일째 노배설양이 증가되면서 전신 부종은 소실되기 시작했으며 발열과 오한도 호전되었다. 제 28병일째 환자는 두통, 발열 및 오한을 호소하였으며 경부 강직 및 Kernig증후가 관찰되어 요추 천자(Lumbar puncture)를 시행하였다. 뇌척수액에서 백혈구는 4500/mm<sup>3</sup>로 증가되어 있었고 다핵구가 100%였으며 적혈구나 세균은 발견되지 않았다. 즉시 세균성 뇌막염(pyogenic meningitis)의 진단하에 cephalosporine, aminoglycoside, crystal penicilline을 투여하였으며 dexamethasone을 정맥 주입하였다. 제 42병일째 요추천자를 다시 시행하였으며 뇌척수액 검사상 백혈구, 적혈구 모두 발견되지 않았고 뇌막 자극 증상 및 두통의 호전이 뚜렷하였다. 제 48병일째 환자는

Table 1. Serum complement, immunoglobulin, Anti-ds DNA before and after classical steroid therapy and after plasmapheresis (S.T : Classic steroid therapy)

	Before S.T	After S.T	After Plasmapheresis
C3(mg/dl)	42.7	63.1	74
C4(mg/dl)	6.0	21.8	16.8
IgG(mg/dl)	1900	1250	—
IgA(mg/dl)	241	126	—
IgM(mg/dl)	271	116	—
Anti-ds DNA above 100	above 100	above 100	2.97

심한 흉부 압박감(chest discomfort), 빈맥 및 호흡곤란을 호소하였고 심초음파 및 흉부 X선상 소량의 심낭 삼출이 발견되었으며 이에 methylprednisolone을 사용한 스테로이드 'pulse'요법을 시행하였으나 증상의 호전이 없었다. 제 57병일째 plasmapheresis를 시행하였고, 격일로 2회 더 시행후 1주 지나 1회 다시 시행하였다. 방법은 COBE기계를 이용하여 gravity sedimentation 법에 의해 1회당 약 1.6l(40ml/kg, 40kg)의 환자 혈장을 제거하고 정상 fresh frozen plasma와 생리 식염수를 보충하여 약 2시간에 걸쳐 시행하였다. 3회의 plasmapheresis 후 빈맥, 호흡곤란, 흉부 압박감의 증상은 없었고 흉부 X-선상 심낭삼출을 발견할 수 없었다.

저자들은 plasmapheresis 후 cyclophosphamide 및 Intravenous Gamma globulin을 투여하였고 증상의 호전은 더욱 뚜렷하였다. 제 98병일째 환자는 prednisolone 35mg을 유지량으로 하여 아무 후유증 없이 혼자 걸어서 퇴원하였다. 저자들은 본 증례에서 고식적인 스테로이드 요법전후와 plasmapheresis후에 있어 혈청 보체와 면역글로블린, Anti-ds DNA를 측정 비교하였다.

Table 1에서와 같이 감소되어 있던 C4는 steroid요법후 증가되었으나 plasmapheresis 전후의 혈청 보체는 차이가 없었으며 Anti-ds DNA는 plasmapheresis 후 현저한 titer의 감소를 보였다.

## 고 안

Plasmapheresis는 Fleig와 Abel 등에 의해 급성

기초 처음 시행되었으며<sup>1)2)</sup> 이후 1970년대에 이르러 cell separators, centrifugation device, membrane filtration technique 등의 도입으로 다량의 혈장을 장시간에 걸쳐 manual removal 하던 초기와는 달리 우리 몸의 혈장을 3시간에 걸쳐 1회 내지 2회정도 기계적 조작에 의해 교환하는 것이 가능하게 되었다.

이러한 plasmapheresis는 단백질, 지질, 단백질 결합성 호르몬이나 독소(protein-bound hormones or toxins), 항체, 항원 또는 면역 복합체를 감소 시킴으로써, 중증근 무력증(myasthenia gravis)환자에서 자가항체(autoantibodies)제거, Hyperviscosity증후군때 monoclonal protein의 제거, 독버섯 중독시(Mushroom poisoning) 독소제거, Diazepam<sup>3)</sup>이나 Tobramycin<sup>4)</sup> 중독시 약물제거, 급성 진행성 사구체 신염(rapidly progressive glomerulonephritis)에서 antiGBM antibody의 제거, Waldenstrom's macroglobulinemia에서 IgM paraprotein의 제거 그리고 Thrombotic thrombocytopenic purpura때 특이혈청인자의 보충등에 효과가 있다<sup>5)</sup>. 그러나 1970년 중반부터 행해지기 시작한 전신성 홍반성 낭창에서의 plasmapheresis효과에 대하여는 대부분의 연구에서 그 효과가 인정되고 있지만 부정적인 견해도 없지 않다.

전신성 홍반성 낭창에서의 plasmapheresis시행은 혈중의 병인성 물질 즉 자가항체와 면역 복합체를 물질적인 방법으로 제거함으로써 조직 침착을 방해하는데 그 이론적 근거를 두고 있다. 한편 plasmapheresis는 항체를 감소시킴으로써 B림파구 clone의 팽창을 증진시키고 면역복합체의 항원-항체비가 항원과다로 기울며 자가항체에 대한 antigenic determinants가 reexposure되는 결과로 반동현상(rebound phenomenon)이 일어나 과량의 자가항체 생산을 일으킬 수 있으나<sup>6)7)8)9)</sup> 이것은 면역억제제를 동시에 투여함으로써 둔화될 수 있으며 나아가 cytotoxic therapy의 효과를 증대시키는 것으로 알려져 있다<sup>10)11)</sup>. Plasmapheresis에서 혈장 교환 방법으로는 gravity sedimentation법과 ultrafiltration법이 있으며<sup>12)</sup> 여기에는 항응고제(anticoagulant)와 대치수액의 신중한 선택이 필요하다. 항응고제로는 Heparin과 acid citrate dextrose(ACD)가 사용되며 합병증의 하나로 출혈경

향이 있으므로 prothrombine time partial thromboplastin time 그리고 platelet의 사전 검사가 필요하다<sup>13)</sup>. 대치수액은 crystalloid와 colloid의 비율을 1:2로 하는 것이 전형적이며 colloid로는 5% albumin, 5% plasma protein fraction(PPF) 그리고 fresh frozen plasma(FFP)가 사용되고 있는데 이중 FFP는 간염 및 다른 전염성 질환의 매개 역할을 할 후 있으므로 주의하여야 한다. 이밖의 plasmapheresis 합병증으로는 체액 부족이나 과잉 상태, 전해질 불균형, anaphylaxis, 수혈관 또는 AV shunt부위의 감염 그리고 저혈압 등을 들 수 있다<sup>5)</sup>.

이러한 이유로 혈장교환요법전에 환자의 심장, 간장 및 신장의 기능 상태를 면밀하게 파악하여 대치액의 종류와 그 양을 신중히 선택해야 한다. 한편 요즘은 plasmapheresis와 면역억제요법의 병용요법이 관심을 끌기 시작하면서 Schroeder 등은 중증 전신성 홍반성 낭창에서 large volume plasmapheresis 시행 후 pulse cyclophosphamide therapy를 사용하는 방법을 적용함으로써 좋은 효과를 얻었다<sup>14)</sup>. 체중 kg당 60ml의 plasma를 hollow fiber membrane filter를 통하여 immunoglobulin을 포함하지 않은 4% albumin용액을 교환하는 방법으로 3회에 걸쳐 plasmapheresis를 시행하였는데 마지막 plasma exchange 6시간 후 체중 kg당 12mg의 cyclophosphamide를 3일에 정맥내 주사하였다. Pulse cyclophosphamide therapy 후 경구로 cyclophosphamide를 체중 kg당 2mg의 유지용량으로 하여 투여하였다.

아울러 B-cell proliferation capacity의 증진을 위해 prednisolone투여를 7일간 중단하는 방법이 소개되었다. 저자들은 소개한 방법에 준하여 plasmapheresis와 면역억제요법을 본 증례에서 시행하였는데 대치수액은 가장 생리적 치환으로 생각되는 fresh frozen plasma로 하였고 prednisolone 투여는 환자의 고열 및 호흡곤란등의 증상으로 인하여 중단하지 못했지만 환자의 증세는 급속도로 호전되었다.

여기서 소개한 증례외에 앞으로 더 많은 치험과 임의대조연구(randomized controlled study)가 필요하겠지만 고식적인 스테로이드 요법에 반응하지 않는 심한 활동성 환자나 약제부작용으로 감량을

요하는 경우에 있어 보조적 치료수단으로 plasmapheresis가 가치가 있을 것으로 생각되었다.

## 결 론

저자들은 최근 활동성 전신성 홍반성 낭창으로 진단되었으나 고식적 치료에 전혀 반응을 보이지 않고 치료과정 중 세균성 뇌막염과 중등도의 심낭삼출이 발생한, 극히 불량한 임상경과를 취한 환자에서 최근 실험적으로 행해지고 있는 스테로이드 'pulse' 요법, intravenous Gamma globulin 투여와 함께 plasmapheresis를 시행하여 탁월한 임상효과를 관찰할 수 있었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

- 1) Fleig C : Autotransfusion of washed corpuscles as a blood washing procedure in toxemia ; heterotransfusion of washed corpuscles in anemia(French). *Bull Mens Acad Sci Lett Montpellier* 1909 : 1 : 4
- 2) Abel JJ, Rowntree LG and Turner BB : Plasma removal with return of corpuscles(Plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914 : 5 : 625
- 3) Samtleben W, Blumenstein M, Habersetzer R, et al : *Indikationen zum Einsatz der Plasmapherese. MMW* 1982 : 124 : 641-645
- 4) Appelgate R, Schwartz D, Bennett WM : Removal of tobramycin during plasma exchange therapy.
- 5) Kenneth H, Shumak Gail A, Rock : *Therapeutic plasma exchange* 1984 : 310 : 762
- 6) Jones JV, Cumming, RH, Bacon PA, et al : *Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in the rheumatic disease. J Clin Apheresis* 1986 : 3 : 1-92
- 7) Schlansky R, DeHoratius RJ, Pincus T, Tung KSK : *Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus : a cautionary note. Arthritis Rheum* 1981 : 24 : 49-53
- 8) Jones JV : *Plasmapheresis in SLE : Clin Rheum Dis* 1982 : 8 : 243-60
- 9) Clough JD, Calabrese LH : *Theoretical aspects of immune complex removal by plasmapheresis : Plasma Ther Transfus Technol* 1981 : 2 : 73-81
- 10) Lockwood CM; Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Deters PK and Wilson CB : *Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. Lancet* 1976 : 1 : 711
- 11) Handelsman H : *Public Health Service Assessment of Apheresis in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus(SLE). Hyattsville, Maryland : national center for Health Service No. 17*
- 12) Anthony, S, Fanci : *Therapeutic apheresis. Textbook of Rheumatology* 1985 : 1 : 845
- 13) Keller AJ, Urbaniak SJ : *Intensive plasma exchange on the cell separator : effects on serum immunoglobulins and complement components. Br J Haematol* 1978 : 38 : 531
- 14) Johann O, Schroeder Hans H, Euler, Helmut LoFler : *Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. Annals of Internal Medicine* 1987 : 107 : 344-346