제7응고인자 결핍증 수술환자에서 재조합 활성화 제7인자의 임상 경험 - 증례보고 -

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 마취통증의학교실

김성환 · 임경지 · 윤승주 · 박금숙 · 도상환

Clinical Experience with Recombinant Activated Factor VII in a Surgical Patient with Coagulation Factor VII Deficiency - A case report -

Sung-Hwan Kim, M.D., Kyung-Ji Lim, M.D., Seung-Zhoo Yoon, M.D., Kum-Suk Park, M.D., and Sang-Hwan Do M.D.
Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

A 33-yr old female patient with coagulation factor VII deficiency was scheduled for laparoscopic oophorectomy under the diagnosis of ovarian teratoma. Plasma concentration of factor VII of this patient was 9 IU/dl (normal range; 60–140 IU/dl) and the prothrombin time INR (International Normalization Ratio) was 1.79 (normal range; 0.8–1.2) on the day before the operation. Total 1,200 μ g (30 μ g/kg) of recombinant activated factor VII (rFVIIa) was administered just before the start of the laparoscopic procedure, which was accomplished safely without severe hemorrhage or other complications. Postoperative course was uneventful. In addition, this article provides the clinical implication of rFVIIa in terms of hemostasis management in hemophiliacs and surgical patients. (*Korean J Anesthesiol* 2007; 52: 609~11)

Key Words: blood coagulation, coagulation factor VII deficiency, recombinant activated factor VII.

제7혈액응고인자(coagulation factor VII, FVII) 결핍증은 발생률이 1/500,000 정도 되는 희귀한 선천성 혈액응고질환에서 상염색체 열성유전의 특징을 보이며, 남녀 발생비율은 같다. 아직 FVII 결핍증 환자의 수술 중 혈액응고 관리의 지침이 확립된 것은 아니지만 수술 중 대량출혈의 발생가능성을 고려하여 일반적으로 수술 전 또는 수술 중에 혈중 FVII의 농도를 증가시켜 과다출혈을 예방하는 것이 추천된다.¹⁾ 이를 위하여 과거에는 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)이나 농축 프로트롬빈 복합체(prothrombin complex concentrate, PCC) 등을 사용하였으나, 최근에는 새롭게 개발된 재조합 활성화 제7인자(recombinant activated factor VII, rFVIIa)의 사용빈도가 높아지고 있다.²⁾ 이 약제가 국내에 도입된 지 이미 수 년이 지났으나, 아직 국내 마취과 영역에서 이 약제의 사용 예가 보고된 적이 없어, 저자들은 본 증례를 보고하고자 한다.

증례

신장 152 cm, 체중 38 kg인 33세 여자 환자가 우측 난소 기형종을 진단받고 복강경 난소절제술을 받기 위해 내원하였다. 환자는 평소 잦은 비강 내 출혈과 월경과다가 있었고 발치 후에 피가 잘 멈추지 않았던 과거력이 있었다. 수술 전 시행한 혈액응고 검사에서 프로트롬빈시간이 INR (International Normalized Ratio) 1.79 (정상치; 0.8–1.2)로 연장되어 있었고, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)은 정상이었다. 형광 항핵항체 시험에서 양성반응을 보이며 FVII 정량검사에서도 혈중농도 9 IU/dl (정상치; 60–140 IU/dl)로 나와 FVII 결핍증으로 진단 받았다. 기타 수술 전 검사에서는 정상 소견을 보였다.

수술 중 출혈량을 줄이기 위해 rFVIIa (NovoSeven[®]; Novo Nordisk Pharmaceuticals, Bagsvaerd, Denmark)을 투여하기로 결정하고 마취를 시작하였다. 마취 전투약은 하지 않았고 수술실 도착 후 심전도, 비침습성 혈압 감시장치, 맥박 산소 측정기를 부착하여 감시를 시작하였다. 100% 산소로 탈질소화하고 lidocaine 30 mg을 정주한 후 target controlled infusion system (Fresenius Vial, Module DPS OrchestraTM)을 사

논문접수일 : 2006년 12월 21일

책임저자 : 도상환, 서울시 종로구 연건동 28

서울대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 110-744

Tel: 02-2072-2466, Fax: 02-747-5639

E-mail: shdo@snu.ac.kr

용하여 목표 효과처 농도를 propofol 4 $\mu\text{g/ml}$, remifentanyl 4 ng/ml 로 설정하고 주입을 시작하였다. 의식소실 후 rocuronium 30 mg을 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였고 rFVIIa 1,200 μg (30 $\mu\text{g/kg}$)을 정주한 뒤 수술을 시작하였다. 수술 도중 마취제의 목표 효과처 농도는 마취과 의사의 판단에 따라 propofol의 경우 3 $\mu\text{g/ml}$ 로 고정하고 remifentanyl은 환자의 혈역학적 변수의 변화에 따라 2–6 ng/ml , remifentanyl은 2–6 ng/ml 범위에서 변화시켰으며, 산소와 의료용 공기를 사용하여 흡기산소분율 0.5로 인공환기를 시행하였다. 수술 중 과다출혈의 증상은 보이지 않았으며 수술은 정상적으로 완료되었다. 수술종료 후 glycopyrrolate 0.4 mg과 pyridostigmine 15 mg을 정주하여 잔여 근이완 효과를 반전시킨 뒤 자발호흡이 돌아온 것을 확인한 다음 기관내 튜브를 발관하였고 회복실로 환자를 이송하였다. 총 수술시간은 95분, 마취시간은 110분이었으며 실혈량은 50 ml, 투여된 정질액(하트만 용액)은 1,000 ml였다. 환자는 별다른 합병증 없이 수술 후 7일에 퇴원하였다.

고 찰

FVII 결핍증 환자의 수술 시 과다출혈의 발생가능성에 대한 결론은 현재까지 내려지지 않았으나,³⁾ 가벼운 외상이나 수술에도 과다출혈의 가능성이 있으므로 일반적으로 수술 전 FVII의 혈중 농도를 최소한 10–15 IU/dl로 유지하도록 권장하고 있다.⁴⁾ FVII의 혈중 농도를 높이기 위한 방법으로 과거에는 FFP를 사용하였다. 하지만 FVII의 혈중 반감기가 약 3시간 정도로 비교적 짧기 때문에 FFP로 지혈에 필요한 FVII의 농도를 유지하기 위해서는 4시간마다 15–20 ml/kg의 FFP를 환자에게 반복 투여해야 한다. 이러한 반복투여는 과혈량증을 초래하는 경우가 많아 사용에 제한이 있었다. 또한 FFP와 같은 혈액제제는 혈액 전파성 질환의 감염 가능성 및 기타 다른 수혈 부작용의 가능성을 가지고 있어 사용에 주의가 필요하다.⁴⁾

PCC를 사용하여 혈중 FVII 농도를 높일 수도 있지만 PCC에는 FVII의 양이 정량화되어 있지 않아 어느 정도를 사용해야 효과적으로 FVII의 농도를 높일 수 있는지 알기 힘들며, FVII뿐만 아니라 다른 혈액응고인자를 다량 함유하고 있어 전신적인 혈전증의 위험이 증가할 수 있다.⁵⁾ 이를 피하기 위해 혈장에서 FVII만을 추출하여 사용할 수도 있지만 PCC 혹은 FFP와 마찬가지로 혈액에서 분리된 것이기 때문에 HIV와 같은 혈액전염성 질환의 전파의 위험도 가지고 있으며 일반적으로 알려진 수혈 부작용의 위험도 그대로 가지고 있어 사용에 제한이 있다.⁴⁾

반면에 rFVIIa는 유전자 재조합 기술을 통해 추출되므로 인간의 단백질에 노출되어 있지 않아 혈액 전파성 질환으

로부터 자유로우며 수혈에 따르는 다른 부작용의 위험성도 가지고 있지 않다. 또한 반복적으로 다량 투여된다 해도 rFVIIa는 조직손상 뒤 노출되는 조직인자나 이미 활성화된 혈소판에 작용을 하여 지혈작용을 유도하므로 그 작용은 국소적일 것으로 예상된다.⁶⁾ 이러한 이유로 고가의 약제 비용에도 불구하고 rFVIIa의 사용빈도가 증가하고 있다.⁷⁾

제7혈액 응고인자 결핍증 환자의 수술 시 사용은 일반적으로 수술 시작 직전 20–30 $\mu\text{g/kg}$ 을 정주하고 수술이 진행되는 동안 4–6시간 간격으로 추가 정주하는 것이 효과적인 지혈을 유도할 수 있는 것으로 알려져 있으며 출혈 위험이 적은 수술의 경우는 수술 직전 한번의 정주만으로도 효과적인 수술 중 지혈관리를 할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁸⁾

rFVIIa는 원래 혈우병 환자의 치료를 위해 개발되었다. 결핍된 응고인자(FVII 또는 FIX)에 대해 항체를 가지고 있는 혈우병환자에서는 결핍된 응고인자를 투여해도 지혈이 개선되지 않는다. 하지만, FX이 충분히 존재한다면 rFVIIa는 투여 용량에 비례하여 트롬빈의 생성을 증가시키므로, 혈우병에서와 같이 FVII이나 FIX이 부족하더라도 rFVIIa의 투여에 혈액응고에 필요한 충분한 양의 트롬빈이 형성되어 출혈을 동반한 외상이나 수술 시 지혈을 개선시킨다.⁹⁾ 같은 기전에 의해 rFVIIa는 혈우병 이외의 경우에도 지혈을 개선시킬 수 있다. 트롬빈은 혈소판을 직접 활성화시켜 응고작용을 돕기 때문에 저혈소판증 환자에게 rFVIIa를 사용하여 충분한 양의 트롬빈을 생성시키면 소량의 혈소판으로도 적절한 지혈작용의 유도를 기대해 볼 수 있어 저혈소판증 환자의 수술 시에도 사용을 고려해 볼 수 있다.¹⁰⁾

rFVIIa는 대량 투여시 트롬빈의 생성을 증가시키므로 지혈이 필요한 다양한 상황에서 효과적으로 지혈작용을 유도한다.¹¹⁾ 이에 신속한 지혈을 필요로 하는 상황에서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각되어 많은 연구가 이루어졌는데 실제 대뇌출혈 시 발병 초기에 사용하면 혈종크기의 증가를 막아 환자의 생존율을 높이는 것으로 알려져 있고,¹²⁾ 치골뒤 전립샘 절제술(retropubic prostatectomy) 시 수술 중 사용으로 출혈량과 수혈량을 줄이는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 또한 심장 수술 시 수술적 방법으로 지혈이 어려운 상황에서 효과적인 지혈유도제로서 사용될 수 있는 것으로 보고되었으며,¹⁴⁾ 심장 수술 시 발생하는 저혈소판증 및 혈소판 기능 부전증과 전신적인 혈액응고 장애의 경우에 효과적인 지혈을 유도할 수 있는 것으로 보고되었다.¹⁵⁾

rFVIIa는 상당히 고가이기 때문에 환자의 마취 관리 시 그 사용이 제한적일 수 있으나 최근의 한 연구에서 외상환자의 마취관리 시 rFVIIa의 사용이 비용-효과적인 측면에서 과거에 사용된 치료제에 비해 우월할 수 있다는 보고도 있으므로 다른 분야에서의 사용에 대한 연구가 더 필요할 것

으로 생각된다.¹⁶⁾

rFVIIa의 작용이 국소적으로 것으로 예상되지만 혈전색전증의 위험을 배제할 수는 없다.¹⁷⁾ 하지만 무작위 대조 시험에서 rFVIIa의 사용과 혈전색전증과는 연관이 없다는 보고도 있었다.¹³⁾ rFVIIa 사용 후 파중혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)가 생겼다는 보고도 있으나 보고된 환자들 모두가 DIC의 고위험 인자를 가졌거나 혹은 이미 DIC가 있었던 환자들로 DIC와 rFVIIa의 사용과는 크게 관계가 없는 것으로 생각된다.¹⁸⁾ 혈우병 환자 중 rFVII 사용 후 심근경색증이 발생한 보고도 있으나 보고된 6명의 환자 중 5명의 환자는 사용 전 이미 관상동맥질환을 진단 받은 환자여서^{19,20)} 약제와 질병의 상관 관계에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

본 증례에서는 FVII 결핍증 환자에게 수술 전 재조합 활성화 제7혈액응고인자 1,200 μ g을 투여한 뒤 수술이 진행되었고 수술 시 총 출혈량은 일반적으로 복강경을 이용한 자궁 부속기관의 적출 시 보이는 출혈량과 차이가 없는 것으로 보아 효과적으로 환자의 술 중 관리를 한 것으로 판단된다.

요약하면 저자들은 난소 기형종 제거술을 받는 FVII 결핍증 환자를 수술 중과 수술 후에 심한 출혈이나 기타 합병증 없이 치료할 수 있었다. rFVIIa는 혈액응고인자 제제로서 고가의 약제임에는 분명하나 기존의 약제가 가지는 여러 부작용의 위험을 피할 수 있어 앞으로 그 사용 빈도가 늘어날 것으로 생각된다. 또한 각종 rFVIIa는 FVII 결핍과 무관한 각종 외상이나 수술 등에 동반된 통제하기 힘든 과다출혈이 발생했을 때에도 사용 시 좋은 결과를 기대할 수 있는 만큼 수술환자에서도 사용범위가 더욱 넓어질 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Triplett DA, Brandt JT, Batard MA, Dixon JL, Fair DS: Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. *Blood* 1985; 66: 1284-7.
2. Ingerslev J, Kristensen HL: Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. *Haemophilia* 1998; 4: 689-96.
3. Perry DJ: Factor VII Deficiency. *Br J Haematol* 2002; 118: 689-700.
4. Perry DJ: Factor VII deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: S 47-54.
5. Escoffre M, Zini JM, Schliamser L, Mazoyer E, Soria C, Tobelem G, et al: Severe arterial thrombosis in a congenitally factor VII deficient patient. *Br J Haematol* 1995; 91: 739-41.
6. Hedner U: NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood*

- Coagul Fibrinolysis 2000; 11: S 107-11.
7. Franchini M: Recombinant factor VIIa: a review on its clinical use. *Int J Hematol* 2006; 83: 126-38.
8. Wong WY, Huang WC, Miller R, McGinty K, Whisnant JK: Clinical efficacy and recovery levels of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the treatment of intracranial haemorrhage in severe neonatal FVII deficiency. *Haemophilia* 2000; 6: 50-4.
9. Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, Hedner U: Clinical experience with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 119-28.
10. Kjalke M, Ezban M, Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR, Hedner U: High-dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell-based model system. *Br J Haematol* 2001; 114: 114-20.
11. Welsby IJ, Monroe DM, Lawson JH, Hoffmann M: Recombinant activated factor VII and the anaesthetist. *Anaesthesia* 2005; 60: 1203-12.
12. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis SM, Diringer MN, Skolnick BE, et al: Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIA trial. *Neurocrit Care* 2006; 4: 206-14.
13. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, et al: Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 201-5.
14. Dietrich W, Spannagl M: Caveat against the use of activated recombinant factor VII for intractable bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 1369-70.
15. Filsofi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Scurlock C, Fischer G, Adams DH: Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1779-83.
16. Morris S, Ridley S, Munro V, Christensen MC; the NovoSeven Trauma Study Group: cost effectiveness of recombinant activated factor VII for the control of bleeding in patients with severe blunt trauma injuries in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2007; 62: 43-52.
17. O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, O'Shaughnessy DF, Laffan MA, Smith OP: Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion* 2003; 43: 1711-6.
18. Levi M, Peters M, Buller HR: Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 883-90.
19. Peerlinck K, Vermeylen J: Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (Novo Seven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1775-6.
20. Aledort LM: rFVIIa--its thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2000; 84: 522-3.