

설문조사를 통한 국내 유전성 혈관부종 진료 현황 및 국내 사례 문헌고찰

이서영¹, 강혜련¹, 정재우², 장광천³, 이수영⁴, 안영민⁵, 민경업¹; 대한천식알레르기학회 아나필락시스 워크그룹*

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²중앙대학교 의과대학 내과학교실, ³국민건강보험 일산병원 소아청소년과, ⁴아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ⁵을지대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Clinical experience in managing patients with hereditary angioedema in Korea: questionnaire survey and a literature review

Suh-Young Lee¹, Hye-Ryun Kang¹, Jae Woo Jung², Gwang Cheon Jang³, Soo Young Lee⁴, Youngmin Ahn⁵, Kyung-Up Min¹; Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology Anaphylaxis Work Group*

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ³Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang; ⁴Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁵Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose: Hereditary angioedema is a familial disease which is caused by a genetic deficiency or functional defect of the C1 inhibitor, and it features episodic swelling that can affect any part of the body. A great number of patients are estimated not to have an accurate diagnosis after the onset of symptoms, and close attention is required because sudden hereditary angioedema attacks can result in even death.

Methods: We sent an e-mail questionnaire to 975 members of the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. A total of 82 members replied. The questionnaire, including 15 questions about the diagnosis and management of hereditary angioedema, was developed by the anaphylaxis/urticaria, angioedema workgroup of the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology.

Results: Forty-two percent of the respondents had experience with treatment of a suspected case of hereditary angioedema, and 15.9% made a confirmed diagnosis of hereditary angioedema. When the respondents suspected of cases, 91.4% of them performed tests for C3 and C4 concentrations and C1 inhibitor level. For maintenance treatment, most of the respondents used androgen, and only 22% found that C1 inhibitor concentrates can be prescribed through the Korea Orphan Drug Center in Korea.

Conclusion: Allergy physicians in Korea substantially recognized the correct diagnosis and treatment of hereditary angioedema. However, there was a lack of awareness for the latest treatments, such as C1 inhibitor concentrates. Education of doctors and the public is needed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:277-284)

Keywords: Hereditary angioedema, Questionnaires, Korea, disease management

서론

유전성 혈관부종은 C1 억제제의 결핍이나 기능의 저하로 발생하는 질환이다. C1 억제제는 세린 단백분해효소 억제제로서 보체 체계 활성화의 초기 단계에 작용하여 혈관투과성을 조절하는 역할을 한

다.¹⁾ 유전성 혈관부종의 가장 특징적인 증상은 가끔씩 발생하는 신체 특정 부위의 부종으로, 대부분 두드러기를 동반하지 않으며 부종의 호전이 더디다는 점에서 아나필락시스성 혈관부종과 구별된다.²⁾ 전 세계적으로 50,000-100,000명 중 한 명의 빈도로 유전성 혈관부종을 겪는 것으로 추정되지만, 이외에도 상당수는 정확한 진

Correspondence to: Hye-Ryun Kang
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine,
103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-764-2199, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

Co-correspondence to: Kyung-Up Min
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine,
103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea
Tel: +82-2-2072-3286, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: drmin@snu.ac.kr

Received: January 21, 2014 Revised: March 18, 2014 Accepted: April 22, 2014

*The affiliation of members of the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology Anaphylaxis Work Group are listed in ACKNOWLEDGMENTS section.

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

단을 받지 못한 채 유전성 혈관부종이 아닌 특발성 혈관부종으로 진단되고 있을 것으로 보인다.^{3,4)} 특히 유전성 혈관부종은 질환 자체의 증정도도 다양하게 나타나 진단이 쉽지 않아 증상 발현시점으로부터 수년 이상 지나야야 진단이 되기도 한다. 국내에서도 유전성 혈관부종에 대해 의료진의 인식이 그다지 높지 않을 것으로 추정된다. 그러나 유전성 혈관부종 환자는 평생 갑작스런 혈관부종 발생의 위험을 가지고 살게 되므로 정확한 진단과 적절한 대책이 없을 경우 사망에 이를 수 있다는 점을 감안할 때 이 질환에 대한 임상사들의 세심한 주의가 요구된다.

본 설문조사는 대한천식알레르기학회원을 대상으로 유전성 혈관부종의 진단과 치료 경험을 조사하여 대략적인 국내 유전성 혈관부종의 진료 현황을 파악하고자 계획되었다. 이를 위해 실제 의료현장에서 유전성 혈관부종으로 의심되는 사례를 얼마나 경험하는지, 유전성 혈관부종이 의심될 때 어떤 검사를 시행하는지, 유지치료와 급성기 치료로는 어떤 방법들을 알고 있는지 등에 대하여 설문조사를 통하여 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구 방법과 대상자

2011년 2월 시점에서 전자메일 주소가 확인된 대한천식알레르기학회 회원 975명을 대상으로 2011년 2월 27일부터 4월 30일까지 3회 전자메일을 발송하여 설문조사에 대해 설명한 후 설문조사에 응하도록 요청하였다. 이 중 자발적 의지에 의하여 연구에 참여하여 설문문에 응답한 82명이 이 연구의 대상자가 되었다.

2. 설문 내용과 항목

설문조사의 내용과 항목은 대한천식알레르기학회 아나필락시스/두드러기, 혈관부종 워크그룹에서 알레르기 전문의들에 의하

여 개발되었다. 응답자의 연령, 전문과, 근무 형태, 근무 지역 등 기본 정보와 함께 유전성 혈관부종 의심 사례를 경험한 적이 있는지, 진단을 위해 어떤 검사를 시행하였는지, 유전성 혈관부종으로 유지 치료 중인 환자가 있는지, 유지치료를 어떤 치료제를 사용하는지, 응급 증상을 호소하거나 사망한 사례를 경험한 적이 있는지 등에 대해 질문을 선정하였다. 질문 내용에 따라 객관식 답변 항목에서 한 가지 또는 여러 가지 답변을 선택하도록 구체적으로 지시하였다. 응답자 중 해당 질문에 대한 답변자의 수와 비율을 기술하였다.

결 과

1. 대상자의 특성

총 82명의 설문 답변자 중 31-40세가 37명(45.1%), 41-50세가 29명(35.4%)로 30-40대가 대부분을 차지하였다(Fig. 1). 답변자는 모두 전문의였으며, 전문 과목은 내과가 49명(59.8%)으로 가장 많았고, 다음으로 소아청소년과 28명(34.1%), 이비인후과 5명(6.1%)의 순이었다. 근무 형태를 보면 답변자 중 53명(64.6%)이 대학병원에 근무하고 있었고, 그 외에 의원 14명(17.1%), 종합병원 11명(13.4%), 병원 4명(4.9%)으로 나타났다. 근무지는 서울이 32명(39.0%)으로 가장 많았고, 경기도가 21명(25.6%), 인천과 부산이 각각 7명(8.5%), 충청도 5명(6.1%)으로 대부분 서울, 수도권에 집중되어 있었다.

2. 유전성 혈관부종 진단 경험

응답자 82명 중 35명(42.7%)이 유전성 혈관부종으로 의심되는 사례를 진료한 경험을 가지고 있었으며, 13명(15.9%)은 유전성 혈관부종을 확진한 경험이 있었다. 유전성 혈관부종 확진 경험이 있는 응답자들은 7개의 대학병원 및 1개의 종합병원에 속해 있었으며, 이들이 진단한 총 환자 수는 50명이었다. 유전성 혈관부종으로 의심되는 사례를 경험했다고 대답한 응답자는 35명이었고, 진단을

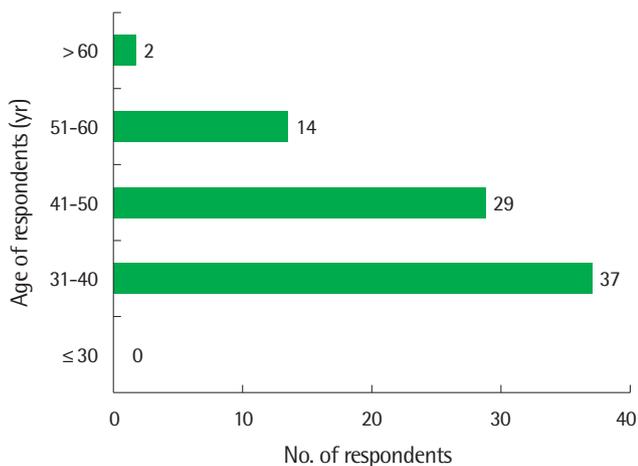


Fig. 1. Age distribution of respondents.

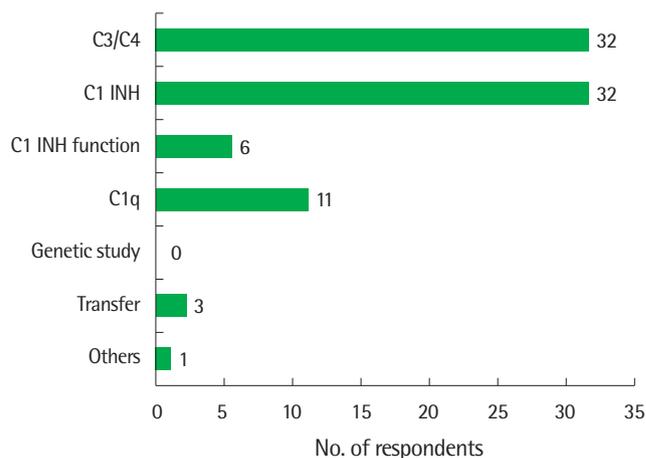


Fig. 2. Diagnostic methods for cases suspected as a hereditary angioedema (multiple responses were allowed). C1 INH, C1 inhibitor.

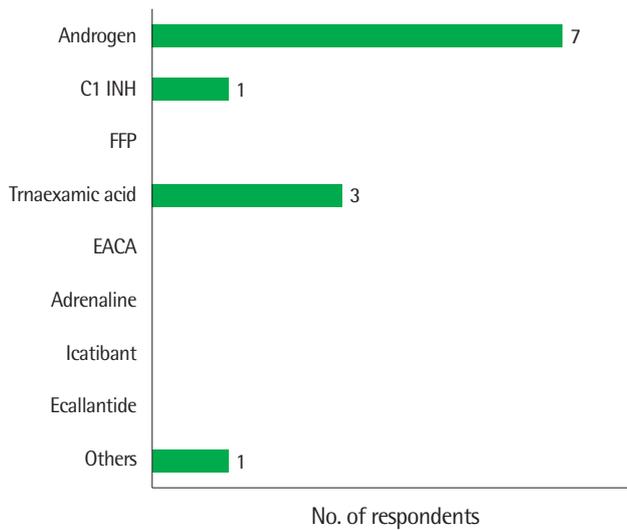


Fig. 3. Drugs ever used for the maintenance treatment of hereditary angioedema by respondents (multiple responses were allowed). C1 INH, C1 inhibitor; FFP, fresh frozen plasma; EACA, ε-aminocaproic acid.

위해 혈청 C3/C4, C1 억제제 검사를 시행한 경우는 32명(91.4%)이었고, 3명은 유전성 혈관부종이 의심될 경우 검사를 시행하지 않고 다른 병원으로 전원시켰다고 응답하였다. C1q 검사를 시행한 경우도 11명(31.4%)이었다. 비교적 고가인 C1 억제제 기능검사(C1 esterase inhibitor functional assay)는 6명(17.1%)에서 시행하였다고 답하였다(Fig. 2).

3. 유전성 혈관부종의 유지 치료

전체 응답자 중 9.8%인 8명이 현재 유지 치료 중인 유전성 혈관부종 환자를 진료하고 응답하였으며, 총 환자 수는 25명이었다. 유전성 혈관부종에 대한 유지치료제로는 대부분(7명)이 남성호르몬인 다나졸(danazol)을 사용하고 있다고 답하였으며, tranexamic acid (3명), C1 억제제 농축제(1명) 등도 사용한다고 응답하였다(Fig. 3). 현재 사용 중인 유전성 혈관부종 치료 수단에 대한 만족도를 묻는 질문 항목은 ‘아주 만족’이 2명, ‘만족’ 2명, ‘보통’ 3명, ‘불만족’ 1명이 답하였다.

유전성 혈관부종의 유지치료제에 대한 인지도를 묻는 질문에 대해 설문에 응답한 82명 중 31명(37.8%)이 남성호르몬을 유지치료제로 꼽았으며, tranexamic acid를 꼽은 경우가 17명(20.7%)으로 두 번째로 많았다. 이 밖에 15명(18%)이 C1 억제제 농축제를 쓸 수 있다고 답하였고, 11명(13.4%)이 브라디키닌 B2 길항제인 icatibant와 ε-aminocaproic acid를, 8명(9.8%)이 혈장 칼리크레인 억제제인 ecallantide를 유지치료로 쓸 수 있다고 답하였다.

C1 억제제 농축제를 국내에서 희귀의약품센터를 통해 구입 가능함을 알고 있는지 묻는 질문에 대해서는 18명(22.0%)이 알고 있다고 응답하였다.

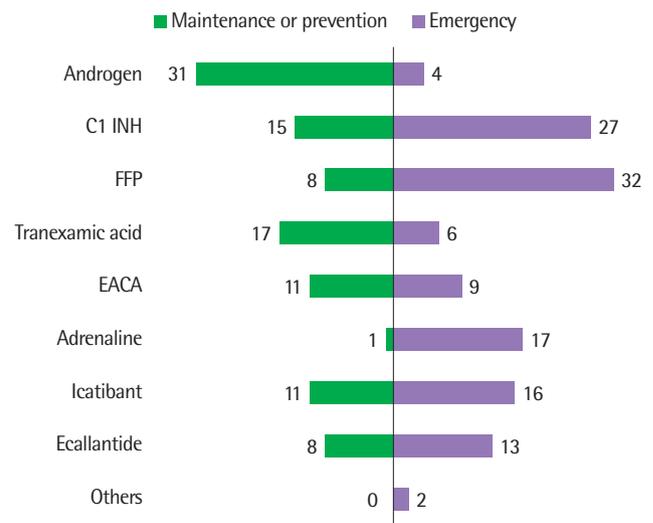


Fig. 4. Drugs that respondents answered as agents for the acute attack (dark gray) and the maintenance or prophylactic treatment (light gray) (multiple responses were allowed). C1 INH, C1 inhibitor; FFP, fresh frozen plasma; EACA, ε-aminocaproic acid.

4. 유전성 혈관부종 발작과 이에 대한 대처

유전성 혈관부종에 의한 후두부종이나 장 폐색 등 응급 증상으로 나타난 사례를 경험했다고 응답한 경우는 10명이었다. 특히, 유전성 혈관부종을 확진한 경험이 있었던 13명 중 9명(69.2%)이 응급 증상으로 발현한 사례를 경험하였다고 답하여 급성 증상 발현으로 의료진을 찾고 진단된 경우가 상당히 있음을 시사하였다. 그러나, 응답자 중 유전성 혈관부종으로 사망한 환자 사례를 경험한 사람은 한 명도 없었다. 유전성 혈관부종의 응급치료제에 대한 인지도를 묻는 질문에 대해서는 신선동결혈장(32명, 39.0%)과 C1 억제제 농축제(27명, 32.9%)를 가장 많이 선택하였고, 그 밖에도 아드레날린(17명, 20.7%), 브라디키닌 B2 길항제인 icatibant (16명, 16.5%), 혈장 칼리크레인 억제제인 ecallantide (13명, 15.9%)도 다수의 응답자가 치료제로 꼽았다(Fig. 4).

고찰

유전성 혈관부종은 간헐적으로 발생하는 신체 특정 부위의 부종을 특징으로 하며, 손, 발, 얼굴, 생식기 등에 비대칭적으로 부종이 발생하는 질환이다.^{5,6)} 때론 위장관을 침범하여 심한 복통을 일으키기도 하고 구강 내 점막 부종은 후두 부종으로 진행하여 생명을 위협한다. 유전성 혈관부종은 C1 억제제의 양적 결핍 또는 기능의 저하를 보인다. C1 억제제는 염증을 조절하는 역할을 하는데, 이의 결핍은 만성적으로 고전적 보체활성화 경로(classical pathway)와 렙틴 경로(leptin pathway)를 과활성화시켜 C4, C2의 감소를 유발하지만, 공통 경로(common pathway)에는 영향을 끼치지

Table 1. Comparison of HAE and AAE

	Age of onset	Family history	C3	C4	C1 INH level	C1 INH function	C1q
HAE							
Type I	Early	Yes	→	↓	↓	↓	→
Type II	Early	Yes	→	↓	→ / ↑	↓	→
Type III	Early	Yes	→	↓	→ / ↑	→	→
AAE	Late	No	→	↓	→ / ↓	↓	↓

HAE, hereditary angioedema; AAE, acquired angioedema; C1 INH, C1 inhibitor.

않아 C3 농도는 정상으로 유지되는 것이 특징적이다.²⁾ 따라서 C3, C4의 혈청 농도를 측정하여 C3는 정상이고 C4만 감소를 보이는 것을 확인하는 것이 선별검사로 널리 사용되며,⁷⁾ C1 억제제의 농도가 감소되어 있거나 기능이 저하되어 있음을 확인하면 유전성 혈관부종을 확진할 수 있다.

유전성 혈관부종은 세 가지의 아형으로 구분할 수 있다(Table 1). 특징적인 임상 증상과 함께 C1 억제제의 혈청 농도(정상 참고 범위, 22–39 mg/dL)가 감소되어 있을 때 제I형 유전성 혈관부종으로 진단할 수 있다. 임상적으로 의심되지만 C1 억제제 수치가 정상인 경우, C1 억제제 기능검사를 해 볼 수 있다. C1 억제제 기능검사는 효소면역측정법을 이용한 검사로, 바이오틴화된 C1 단백질과 환자의 혈청을 혼합한 후 특이적인 항원항체 반응을 이용하여 결합이 일어난 부분을 정량적으로 평가하는 검사이다. 이 검사에서 C1 억제제의 기능이 70% 이하로 감소되어 있을 때는 제II형 유전성 혈관부종으로 진단 가능하다. I형과 II형은 상염색체 우성으로 유전되며, 환자의 경우 C1 억제제 유전자 변이가 관찰되는데, 지금까지 다양한 유전자 변이가 보고되었다.⁸⁾ 제III형 유전성 혈관부종은 C1 억제제의 농도와 기능이 정상인 유전성 혈관부종의 새로운 유형이며, 경구 피임제 복용과 연관관계가 밝혀져 에스트로겐 관련 유전성 혈관부종이라고 불리기도 한다.⁹⁾ 제III형 유전성 혈관부종 환자의 20%–24.5%에서 혈액응고인자 XII (Hageman 인자)를 코딩하는 유전자의 과오돌연변이가 발견되며,^{10,11)} 최근 한 연구에서는 혈액응고인자 XII 유전자의 72개 염기쌍 삭제가 관찰되기도 하였다.¹²⁾ 하지만 제III형 유전성 혈관부종의 원인이 되는 유전자의 많은 부분은 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 후천성 혈관부종은 C1 억제제 감소를 보이는 환자 중 약 10%를 차지하는데¹³⁾ 유전성 혈관부종에 비하여 보다 늦은 나이에 증상이 나타나며, C1 억제제의 농도와 기능은 유전성 혈관부종과 유사하게 떨어져 있지만, 유전성 혈관부종과는 달리 70%의 환자에서 C1q 감소를 보이며¹⁴⁾ 림프구 증식성 질환과 같은 혈액질환이나 자가면역질환에 동반되는 경우가 많아 정기적인 추적 관찰이 필요하다.¹⁵⁾

국내에서는 1994년 처음 유전성 혈관부종 증례가 발표된 이후로,^{16,17)} 한 가계 내에서 발생한 세 명의 환자의 증례,¹⁸⁾ 전형적인 상염색체 우성유전 양상을 나타내지 않았던 혈관부종,¹⁹⁾ 특발성 부

갑상샘기능저하증과 동반된 유전성 혈관부종²⁰⁾ 등의 증례가 보고 되어 왔다. 2006년에는 세 가계 내의 14명의 유전성 혈관부종 환자와 18명의 가족들을 대상으로 직접염기서열분석법을 시행하여 새로운 유전자 변이를 찾아내기도 하였는데, 유전성 혈관부종 환자에서 C1 억제제의 mRNA 발현이 감소된다는 기존 보고와 다르게, 환자들에서 정상적인 C1 억제제 mRNA 발현을 확인하였다.²¹⁾ 그 밖에도 최근까지 유전성 혈관부종 증례가 간간히 보고되고 있으며,^{22,23)} 단일 3차 의료기관에서 경험한 한국인 유전성 혈관부종 환자들의 임상 양상, 치료 약물, 예후 등의 자료를 정리한 결과가 학회에 발표된 바 있다.²⁴⁾ 지금까지 국내연구자에 의해 문헌으로 출판된 증례를 Table 2에 정리하였다. 혈청 C1q는 유전성 혈관부종에서는 정상 범위를 보이며, 후천성 혈관부종에서는 감소한다고 알려져 있으나, 지금까지 국내에서 보고된 유전성 혈관부종 사례들 중 C1q를 측정할 경우 모두 수치가 참고치 하한 농도인 11.8 mg/dL보다 낮아 한국인에서 C1q 정상 범위가 외국과는 다를 가능성을 시사하였다. 향후 한국인에서 C1q의 정상 범위에 대한 연구가 필요하리라 사료 된다.

아직까지 국내에서는 유전성 혈관부종에 대한 유병률이 정확하게 알려져 있지 않으며 진료 경험이 일부 기관에만 국한되는 양상을 보인다. 따라서 의료진이나 일반인 사이에서 유전성 혈관부종에 대해 널리 인식되고 있지 않아 증상을 호소하는 환자에서의 진단이 지연되는 경우가 빈번할 것으로 추정된다. 국외보고에 따르면 유전성 혈관부종 환자들은 증상이 발생하고 나서 진단되는 데까지 10년 이상 지체되는 경우가 많은 것으로 되어 있다.⁴⁾ 다른 혈관부종과는 달리 유전성 혈관부종에 의한 증상은 스테로이드제나 항히스타민제가 효과를 나타내지 못하기 때문에, 진단이 지연될 경우 생명을 위협하는 급성 증상으로 사망 등의 치명적인 결과를 초래할 수 있다.¹⁵⁾

본 설문 연구는 국내에서 유전성 혈관부종을 진료하는 알레르기 전문의들을 대상으로 유전성 혈관부종에 대한 인식과 진료 참여도를 살펴본 첫 번째 연구이며 또한 간접적으로 국내 유전성 혈관부종의 현황을 확인할 수 있는 연구이다. 설문조사를 통하여 응답자들은 유전성 혈관부종 의심 사례를 경험한 적이 있는지, 진단을 위해 어떤 검사를 시행하였는지, 유전성 혈관부종으로 유지치료 중인 환자가 있는지, 유지치료를 어떤 치료제를 사용하는지, 응급 증상을 호소하거나 사망한 사례를 경험한 적이 있는지 등에 대해 답변하였다. 유전성 혈관부종은 매우 드문 질환으로 알려져 있지만, 설문문에 응답한 82명 중 35명(42.7%)이 유전성 혈관부종이 의심되는 사례를 진료한 경험이 있다고 대답하였다. 그러나 설문조사에 응답률이 10% 미만이었으며, 응답자의 78.0%가 종합병원 이상 규모의 병원에서 근무하고 있는 알레르기 전문의였던 점을 감안할 때 유전성 혈관부종의 진료 경험이 있는 의사들이 주로 설문문에 응하였고 진료 경험이 없는 경우 설문문에 응하지 않았을 가능성이 높다.

Table 2. Summary of hereditary angioedema cases reported in Korean

Year	Author	No.	Sex	Age (yr)	Onset age	Symptom	C3 70–150 mg/dL	C4 10–35 mg/dL	C1 EI 19.5–34.5 mg/dL	C1q 11.8–23.8 mg/dL	C1INH function 80%–125%	Acute attack	Family history
1994	Lee et al. ¹⁶⁾	1	F	43	38	Facial edema, dyspnea	118	3.4	4.4	NA	<1%	+	+
1994	Lee et al. ¹⁷⁾	1	F	48	38	Facial edema, dyspnea	70	<5	<2.4	14.1	NA	+	+
1995	Suh et al. ¹⁸⁾	3	F	35	29	Facial edema, dyspnea	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
			M	32	18	Edema on arm and genitalia	115	7.2	7.0	10.0	NA	+	+
			F	26	16	Facial edema and abdominal pain	124	8.1	7.0	11.9	NA	+	+
1997	Lee et al. ¹⁹⁾	1	M	32	17	Edema on hand and foot	52	4.0	8.1	9.7	NA	-	+
2001	Kim et al. ²⁰⁾	1	M	34	24	Edema on hand and larynx, abdominal pain	77	5.0	10.2	9.2	<25%	+	-
2005	Lim et al. ³¹⁾	1	F	37	Infant	Facial edema, dyspnea	NA	1.8	5.4	14.1	NA	+	+
2006	Kang et al. ^{21)*}	13	M	52	29	Edema on foot and genitalia, abdominal pain	NA	9.5	7.0	NA	NA	+	+
			F	21	13	Facial edema, abdominal pain	NA	5.9	7.0	NA	NA	-	+
			F	21	15	Abdominal pain	NA	10.2	8.0	NA	NA	-	+
			M	74	Childhood	Edema on hand, foot, and face	82	1.5	9.0	3.8	NA	-	+
			M	63	47	Edema on hand, foot, and face	NA	3.8	5.5	NA	NA	-	+
			F	36	15	Edema on hand, foot, and face	NA	7.1	5.5	NA	NA	-	+
			F	57	18	Edema on hand, foot, and face	NA	4.8	6.0	NA	NA	+	+
			F	55	5	Edema on hand, foot, and face	90	5.5	5.1	NA	NA	-	+
			F	42	32	Edema on genitalia and abdomen	93	2.0	6.0	NA	NA	+	+
			M	45	39	Abdominal pain	218	8.2	7.0	NA	25	-	+
			F	75	17	Foot edema	NA	4.3	5.1	NA	NA	+	+
			F	26	13	Edema on hand, arm	89	3.8	5.1	NA	NA	-	+
F	24	17	Edema on hand, arm	85	3.8	6.0	NA	NA	-	+			
2012	Chung and Kim ³²⁾	1	M	44	40	Abdominal pain and headache	218	7.0	NA	NA	NA	+	+
2012	Lee et al. ²³⁾	1	F	34	24	Facial edema, abdominal pain	133	4.0	5.4	NA	<25%	+	-
2013	Shin and Ahn ²²⁾	1	F	7	4	Edema on hand, food, and face	139	8.0	5.0	NA	NA	-	+

C1 INH, C1 inhibitor; NA, not assessed.

*Clinical data of individual cases are not included in the reference 21.

유전성 혈관부종으로 의심되는 사례를 진료한 응답자 35명 중 32명은 혈청 C3, C4 농도와 C1 억제제 농도 검사를 시행하였고, 3명의 응답자는 전원 조치를 했다고 답하여, 유전성 혈관부종이 의심되는 경우 적절한 검사를 시행하고 있는 것으로 조사되었다. 혈청 C1 억제제 기능검사를 시행한 응답자는 6명이었다. 15%의 유전성 혈관부종 환자에서는 C1 억제제의 농도가 정상이거나 증가되어 있으며, 이는 C1 억제제의 농도에는 문제가 없으나 기능의 문제가 있는 제 2형 유전성 혈관부종으로 이 경우에는 확진을 위해 C1 억제제의 기능검사가 필요하다.²⁵⁾

응답자 중 유전성 혈관부종 확진 사례를 경험한 사람은 13명에 불과하였다. 이들에 의해 확진된 환자 수는 50명으로 이는 우리나라 인구 수를 감안하였을 때 추정되는 유전성 혈관부종 환자 수에 비하여 매우 적은 수이다. 저조한 설문조사 응답률(82/975)로 인해 다수의 환자가 누락되었을 가능성을 배제할 수 없으나, 유전성 혈관부종에 대한 이해와 인지도가 낮아 특발성 혈관부종으로 오인된 경우도 있으리라 추정된다.

또한 한국에서 유전성 혈관부종의 정확한 유병률은 조사된 바

없으나 서구에 비하여 일본에서의 유병률이 낮다는 보고가 있어,²⁶⁾ 유전적 인자의 차이에 의하여 유전성 혈관부종의 발생 지체가 낮을 가능성이 있겠다.

유전성 혈관부종으로 진단한 환자 50명 중 25명에서 유지치료를 받고 있었다. 유지치료를 시행한다고 대답한 8명 중 7명(87.5%)의 응답자가 다나졸(danazol)을 사용하고 있어 현재 치료를 시행하는 대부분의 임상가가 다나졸을 유지 치료제로 사용한다는 것을 알 수 있었다. 3명에서는 트라넥사민산(tranexamic acid)도 유지 치료로 활용하고 있었다. 현재 치료 성적에 대한 만족도 조사에서는 8명 중 불만족이 1명으로 대체로 만족하고 있는 것으로 나타났다. 유전성 혈관부종의 치료는 유지치료, 급성 발병 시의 치료, 예방 치료로 크게 나누어진다. 증상이 한 달에 한 번 이상으로 자주 재발하는 환자는 장기적인 예방을 위해 유지치료가 필요한데,²⁷⁾ 다나졸, 스타노졸롤(stanozolol) 등의 약화 안드로겐과 트라넥사민산이나 아미노카프로산(ϵ -aminocaproic acid) 등의 항섬유소제제가 효과적이라고 알려져 있다. 증상이 자주 발생하는 환자에서 혈청에서 추출한 C1 억제제를 이용한 유지, 예방요법이 효과적임이 보고되었으나

²⁸⁾ 아직 국내에서는 사용이 불가능한 실정으로, 현재로서 가능한 유지치료가 적절히 이루어지고 있다고 판단된다.

유전성 혈관부종 환자 사례를 확진한 적이 있다고 대답한 응답자 중 69.2%가 후두 부종이나 장 폐색과 같은 응급 증상을 호소한 사례를 경험하였다고 답하여, 상당히 높은 비율을 보였다. 이는 증상이 중한 환자가 3차 의료기관에 내원하여 확진을 받는 경우가 많음을 시사하였는데, 반면 증상이 상대적으로 경한 환자들은 정확한 진단과 치료를 받지 못하고 있을 가능성을 시사하였다.

대부분의 유전성 혈관부종 환자들에서 초기에는 증상은 심하게 나타나지 않지만 증상이 반복되면서 생명을 위협하는 중증의 혈관부종이 발생할 수 있으므로²⁹⁾ 이에 대한 교육과 인식 개선도 반드시 필요하다. 응답자 중 다수가 유전성 혈관부종의 응급치료제로 신선동결혈장과 C1 억제제 농축제제를 선택하여 응급치료제에 대

하여 잘 인지하고 있음을 알 수 있었다. 그러나 C1 억제제 농축제제를 국내에서 희귀의약품센터에서 구입 가능하다는 사실을 알고 있는 경우는 22%에 그쳐 이에 대해 임상 의들에게 홍보가 필요함을 시사하였다. 현재 시판되는 C1 억제제는 사람의 혈청에서 추출한 Berinert (CSL Bering, PA, USA), Cinryze (Shire, Hampshire, UK), Ceter (Sanquin, Amsterdam, Netherlands)와 사람의 C1 억제제 유전자를 삽입한 토끼의 젖에서 얻는 유전자 재조합 C1 억제제(rh-C1INH)인 conestat alfa (Ruconest, Sobi, Stockholm, Sweden)가 있다. 사람의 혈청에서 추출하는 경우에는 감염의 위험을 최소화하기 위하여 나노필터를 이용하여 거르고 저온살균처리를 한다.

이 밖에 선택적 bradykinin B2 수용체 길항제인 icatibant (Firazyr, Shire, Hampshire, UK), kallikrein 억제제인 ecallantide (Kalbitor, Dyax, Burlington, MA, USA) 등이 개발되어 유전성 혈관부

Table 3. New treatment options for hereditary angioedema

Treatment	Proprietary name	Route	Best use	Advantages	Disadvantages
Plasma-derived C1 INH	Berinert, Ceter/Cebitor, Cinryze	IV	Acute attacks Short-term Long-term prophylaxis* Prodromes	Extensive clinical experience Long half-life	Infectious risk Need IV access
Recombinant human C1 INH	Ruconest, Rhucin	IV	Acute attacks Short-term prophylaxis Prodromes	No human virus risk	Potential for allergic reactions Short half-life
Icatibant [†]	Firazyr	SC	Acute attacks	No infectious risk Self-administration	Short half-life Local pain, irritation
Ecallantide [‡]	Kalbitor	SC	Acute attack	No infectious risk	Short half-life Potential for allergic reactions

INH, inhibitor; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

*Only Cinryze is approved for maintenance treatment by Food and Drug Administration. [†]Kallikrein inhibitor. [‡]Bradykinin B2 receptor antagonist.

Table 4. Treatment options for hereditary angioedema available in Korea

Treatment	Proprietary name	Route of administration	Best use	Insurance	Price
Androgens (Danazol)	Danocil Cap (Korea United Pharm Inc., Seoul, Korea)	Oral	Prophylaxis of angioedema	Covered	1,024 KRW/200 mg
	Danazol Cap (Young Poong Pharmaceutica., Incheon, Korea)				681 KRW/100 mg
Antifibrinolytics	Transamin Cap (Jeil Pharmaceutical, Seoul, Korea)	Oral	Not recommended	Covered	80 KRW/250 mg
	Tremin Inj (Korea United Pharm Inc., Seoul, Korea)	IV	Not recommended	Covered	693 KRW/1 g
	Tranexamic Acid Inj (Shinpoong Pharm Co., Seoul, Korea)				329 KRW/500 mg
	Tregamin Inj (Jeil Pharmaceutical, Seoul, Korea)				
FFP		IV	Acute attack Short-term prophylaxis	Covered	290 KRW/250 mg 9,170 KRW/320 mL 9,690 KRW/400 mL
Plasma-derived C1 INH	Berinert (CSL Bering, PA, USA)	IV	Acute attack Short/long-term prophylaxis	Not covered	2,000,000 KRW/500 unit*

KRW, Korean Won (the currency of South Korea); FFP, fresh frozen plasma; INH, inhibitor; IV, intravenous; SC: subcutaneous.

*Can be varied according to a value of currency. Adapted from <http://www.drug.info.co.kr>.

중의 응급 치료와 급성 증상 예방에 효과가 있음이 증명되었다 (Table 3).³⁰⁾ 이러한 새로운 유전성 혈관부종 치료제 중, 2013년 12월 현재 국내에서는 Berinert만이 희귀의약품센터를 통해 구입이 가능하다 (Table 4: 희귀의약품센터; www.kodc.or.kr).

이번 유전성 혈관부종 진료 실태조사 연구를 통하여 국내 유전성 혈관부종 환자들의 진료 현황을 파악해 보았다. 매우 드문 질환인 만큼 유전성 혈관부종을 진료한 경험 비율이 높지 않았으나 의심되는 경우 진단을 위한 검사는 비교적 적절하게 이루어지고 있음을 알 수 있었다. 그러나 비교적 최근에 개발된 약제들에 대한 인지도는 떨어지는 것으로 조사되어 이들 약제들에 대한 정보 공유가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구 결과의 해석에는 몇 가지 제한점이 있다. 먼저, 이 연구는 국내 알레르기 진료의를 대상으로 한 것으로 진료 여건이 전반적인 국내 의료실정을 반영하였다고 보기 어렵다. 둘째, 전체 대상자 중에서 설문에 응답한 사람이 8.4%에 그쳐 알레르기 전문의 집단 전체의 의견을 대변하지 못했을 가능성이 있으며, 전자메일을 통한 설문에 익숙하지 않은 대상자들의 참여가 저조하였을 것으로 추정된다. 그럼에도 불구하고 이 연구는 그동안 국내에서 깊게 다루어지지 못하였던 유전성 혈관부종에 대한 국내 진료 실태를 처음으로 파악하였고, 향후 국내 진료 지침과 교육 정책의 필요성을 절감하였다는 점에서 국내 유전성 혈관부종 연구의 촉매제가 될 것으로 기대한다.

이번 연구에 참여한 국내 알레르기 진료의들의 42.7%가 유전성 혈관부종의 진료 경험을 가지고 있었으며, 확진 사례들에 대해 대부분 적절하게 진단 및 치료가 이루어지고 있는 것으로 조사되었다.

ACKNOWLEDGMENTS

대한천식알레르기학회 아나필락시스 워크그룹 회원은 다음과 같다.

강혜련¹, 김혜원², 박해심³, 신미용⁴, 예영민⁵, 이수영⁶, 이윤수⁷, 장광천⁸, 정재우⁹, 진현정¹⁰, 최선희¹¹, 안영민¹²

¹서울대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ²한림대학교 의과대학 피부과학교실, ³아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ⁴순천향대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ⁵아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ⁶아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ⁷안양샘병원 알레르기내과, ⁸국민건강보험 일산병원 소아청소년과, ⁹중앙대학교 의과대학 호흡기알레르기내과학교실, ¹⁰영남대학교 의과대학 내과학교실, ¹¹경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ¹²울지대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Hye-Ryun Kang¹, Hye One Kim², Hae-Sim Park³, Meeyong Shin⁴, Young-Min Ye⁵, Soo-Young Lee⁶, Yoon Soo Lee⁷, Gwang Cheon Jang⁸, Jae Woo Jung⁹, Hyun-Jung Jin¹⁰, Sun Hee Choi¹¹, Youngmin Ahn¹²

¹Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Dermatology, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; ³Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁴Department of Pediatrics, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan; ⁵Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁶Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁷Department of Allergy and Clinical Immunology, Sam Medical Center, Anyang; ⁸Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang; ⁹Department of Pulmonary, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ¹⁰Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu; ¹¹Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; ¹²Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

REFERENCES

1. Davis AE 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005;114:3-9.
2. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012;379:474-81.
3. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161:1153-8.
4. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:498-503.
5. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15.
6. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003;163:1229-35.
7. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55:145-7.
8. Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998;199:358-65.
9. Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol* 1986;115:731-4.
10. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010;65:1331-6.
11. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trig-

- ger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:129-34.
12. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol* 2011;141:31-5.
 13. Bygum A, Vestergaard H. Acquired angioedema: occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:149-55.
 14. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:14.
 15. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-131.
 16. Lee JH, Cho JY, Nam DH, Hong CS. A case of hereditary angioedema. *Allergy* 1994;14:695-701.
 17. Lee YS, Chung JH, Cho KH, Youn JI. A case of hereditary angioedema. *Korean J Dermatol* 1994;32:115-8.
 18. Suh KS, Kang JM, Kim KJ, Kang HJ. Three cases of hereditary angioedema in one family. *Korean J Dermatol* 1995;33:564-9.
 19. Lee JA, Nah BG, Jun H, Seo JC, Kim MK. A case of hereditary angioedema not manifested classical autosomal dominant trait. *Korean J Allergy* 1997;17:574-9.
 20. Kim SH, Lee BJ, Chang YS, Kim YK, Cho SH, Min KU, et al. A case of hereditary angioedema associated with idiopathic hypoparathyroidism. *Korean J Intern Med* 2001;16:281-3.
 21. Kang HR, Yim EY, Oh SY, Chang YS, Kim YK, Cho SH, et al. Normal C1 inhibitor mRNA expression level in type I hereditary angioedema patients: newly found C1 inhibitor gene mutations. *Allergy* 2006;61:260-4.
 22. Shin M, Ahn K. A case of hereditary angioedema in a 7-year-old Korean girl. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:59-61.
 23. Lee SY, Lee SE, Kim MH, Song WJ, Kang HR, Min KU. A case of cesarean section delivery in a patient with hereditary angioedema. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:264-7.
 24. Jung JW, Kim YJ, Yang MS, Kim MH, Song WJ, Kim TW, et al. Clinical characteristics of hereditary angioedema patients in single tertiary hospital in Korea [abstract]. In: Fall conference of the Korean Association of Internal Medicine; 2011 Oct 22; Seoul, Korea. Seoul: Korean Association of Internal Medicine; 2011;1:318.
 25. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods* 2008;338:14-20.
 26. Iwamoto K, Mihara S, Ikezawa Z, Hide M. National prevalence survey of hereditary angioedema in Japan. *Arerugi* 2011;60:26-32.
 27. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147-57.
 28. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
 29. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-54.
 30. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
 31. Lim YC, Kim JK, Shim DB, Lim CH, Jang HJ, Shin HA, et al. Hereditary angioneurotic edema of the larynx. *Acta Otolaryngol* 2005;125:1240-3.
 32. Chung JY, Kim M. Migraine-like headache in a patient with complement 1 inhibitor deficient hereditary angioedema. *J Korean Med Sci* 2012;27:104-6.