

Hereditary Angioedema in Korea

서울대학교병원 알레르기내과

강 혜 련

1. 병인기전

유전성 혈관부종은 C1 억제제의 결핍이나 기능의 저하로 발생하는 질환이다. C1 억제제는 Serine단백분해효소 억제제로서 보체 체계 활성화의 초기 단계에 작용하여 혈관투과성을 조절하는 역할을 한다.¹ 유전성 혈관부종의 가장 특징적인 증상은 가끔씩 발생하는 신체 특정 부위의 부종으로, 대부분 두드러기를 동반하지 않으며 부종의 호전이 더디다는 점에서 아나필락시스성 혈관부종과 구별된다.²

2. 역학

전세계적으로 50,000-100,000명 중 한 명의 빈도로 유전성 혈관부종을 겪는 것으로 추정되지만,^{3,4} 드물게 발생하기 때문에 유전성 혈관부종에 대해 의료진의 인식이 높지 않아 진단이 쉽지 않다. 아직까지 국내에서는 의료진이나 일반인 사이에서 유전성 혈관부종에 대해 널리 인식되고 있지 않아 증상을 호소하는 환자에서 진단이 지연되는 경우가 빈번할 것으로 추정된다. 이전 국외보고에 따르면 증상 발생 후 진단까지 보통 10년 정도 지연이 있다고 보고된 바 있다.⁴

3. 임상증상

유전성 혈관부종은 간헐적으로 발생하는 신체 특정부위의 부종을 특징으로 하며, 손, 발, 얼굴, 생식기 등에 비대칭적으로 부종이 발생하는 질환이다.^{5,6} 위장관을 침범하면 심한 복통을 유발할 수 있으며 구강 내 점막 부종은 후두 부종으로 진행하여 생명을 위협한다.

4. 병태생리에 따른 분류

이러한 유전성 혈관부종의 임상증상은 C1 억제제의 양적 결핍 또는 기능의 저하에 따른 것이다. C1 억제제는 다양한 경로에서 염증을 조절하는 역할을 하는데, 이의 결핍은 만성적으로 고전적 보체 활성화 경로(classical pathway)와 렙틴 경로(leptin pathway)를 과활성화 시켜 C4, C2의 감소를 유발하지만, 공통 경로(common pathway)에는 영향을 끼치지 않아 C3 농도는 정상으로 유지되는 것이 특징적이다.² 따라서 C3, C4의 혈청농도를 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 세가지의 아형으로 구분할 수 있다. 특징적인 임상증상과 함께 C1 억제제의 혈청 농도(정상 참고 범위: 22 - 39 mg/dL)가 감소되어 있을 때 제 I형 유전성 혈관부종으로 진단할 수 있다. 임상적으로 유전성 혈관부종이 의심되지만 C1 억제제 수치가 정상인 경우, C1 억제제 기능 검사를 해 볼 수 있다. C1 억제제 기능검사는 효소면역측정법을 이용한 검사로, 바이오티닐화된 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 제 II형 유전성 혈관부종으로 진단 가능하다. I형과 II형은 상염색체 우성으로 유전되며, 환자의 경우 C1 억제제 유전자 변이가 관찰되는데, 지금까지 다양한 유전자 변이가 보고되었다.⁸ 나머지 유형은 C1 억제제의 농도와 기능이 정상인 유전성 혈관부종의 새로운 유형이며, 경구 피임제 복용과 연관관계가 밝혀져 에스트로겐 관련 유전성 혈관부종이라고 불리기도 한다.⁹ 이 유형의 유전성 혈관부종 환자의 20%-24.5%에서 혈액응고인자 XII (Hageman 인자)를 코딩하는 유전자의 과돌연변이가 발견되며,^{10,11} 최근 한 연구에서는 혈액응고인자 XII 유전자의 72개 염기쌍 삭제가 관찰되기도 하였다.¹² 하지만 제 III형 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 보인다.¹⁴ 림프구 증식성 질환과 같은 혈액 질환이나 자가면역질환에 동반되는 경우가 많아 정기적인 추적관찰이 필요하다.¹⁵

5. 임상경과

다른 혈관부종과는 달리 유전성 혈관부종에 의한 증상은 스테로이드제나 항히스타민제가 효과를 나타내지 못하기 때문에, 진단으로 지연될 경우 생명을 위협하는 급성 증상으로 사망 등의 치명적인 결과를 초래할 수 있다.¹⁵

이처럼 유전성 혈관부종 환자는 평생 갑작스런 혈관부종 발생의 위험을 가지고 살게 되므로 가능한 조기에 정확한 진단을 받아 적절한 대책을 세우는 것이 사망에 이를 수 있는 심각한 경과를 예방

할 수 있는 지름길이다. 따라서 유전성 혈관부종이 의심되는 환자들에 대한 적절한 진단과 함께 가족들에 대한 가계도 조사를 통해 적극적으로 환자를 발굴해내는 것이 필요하다.

6. 국내 유전성 혈관부종 현황

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 부갑상샘 기능저하증과 동반된 유전성 혈관부종²⁰ 등의 증례가 보고되어 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 기존보고와 다르게, 환자들에서 정상적인 C1 억제제 mRNA 발현을 확인하였다.²¹ 그 밖에도 최근까지 유전성 혈관부종 증례가 꾸준히 보고되고 있으나,²²⁻²⁴ 한국에서의 유전성 혈관부종에 대한 보고는 외국에서와 달리 **굉장히 적은 상태이다**. 실제로, 국내에서 알레르기 전문의들을 대상으로 유전성 혈관부종에 대한 인식과 진료 참여도를 살펴본 연구를 보았을 때, 설문에 응답한 82명 중 42.7% (35명)가 유전성 혈관부종이 의심되는 사례를 진료한 경험이 있다고 대답하였다. 하지만, 응답자 중 유전성 혈관부종 확진 사례를 경험한 사람은 13명에 불과하였다. 이들에 의해 확진된 환자수는 대략 50명으로 이는 우리나라 인구수를 감안하였을 때 추정되는 유전성 혈관부종 환자 수에 비하여 매우 적은 수이다.

50,000-100,000명 중 한 명의 빈도로 유전성 혈관부종을 겪는다는 보고와 비교하였을 때 한국에서 유전성 혈관부종은 주로 증례보고에 그치고 있어 유병율이 낮을 것으로 추정된다. 이는 인종별 질병 발생의 영향이 있을 것으로 추정하지만, 정확한 정보가 없는 실정이다.

2016년 국내 15개 3차 병원에서 유전성혈관부종으로 진단받은 사례를 후향적으로 모집하여 분석한 결과, 총 65명의 한국인 환자가 확인되어 국내 유병률은 1.3/1,000,000명으로 추산되었다. 65 명의 환자 중 21 명 (32.3 %)이 남성이었고, 총 90.8%의 환자는 제1형, 나머지 9.2 %는 II 형 HAE로 확인되었다. 정상 C1억제제를 가지는 유전성 혈관부종 사례는 아직까지 국내에서 사례보고가 없었다. 유전성 혈관부종 환자들의 첫 증상은 평균 연령이 28.4±14.1세였고, 환자의 73.8 %에서 20세 이후 성인에서 발생했다. 이는 주로 사춘기 이후 발생을 보이는 국외 보고와 상이한 부분이다. 진단 시 나이는 36.5±15.8세였으며 평균 시간 지연은 7.8±10.5세였다. 서양에서는 후두 또는 위장관 이상에 의해 사망에 이르는 치명적인 경과를 보이는 사례들이 다양한 빈도로 보고되었으나 지금까지 국내에서는 아직까지 유전성 혈관부종으로 인한 사망 사례는 보고되지 않았다.

7. 참고문헌

1. Davis AE, 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clinical immunology* 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. *The British journal of dermatology*

- 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. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;94:498-503.
 5. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 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. *Archives of internal medicine* 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. *Journal of clinical pathology* 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. *The British journal of dermatology* 1986;115:731-4.
 10. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, Lunardi J, Massot C, Bouillet L. 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, trigger factors, and therapy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 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. *Clinical immunology* 2011;141:31-5.
 13. Bygum A, Vestergaard H. Acquired angioedema--occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. *International archives of allergy and immunology* 2013;162:149-55.
 14. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2010;6:14.
 15. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fay K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Fust G, Giacomelli R, Groner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmar L, Kaposi PN, Karadi I, Kitzinger A, Kollar T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Nemeth E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'Grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Spath PJ, Szendei G, Takacs E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;114:S51-131.
 16. Lee JH, Cho JY, Nam DH, Hong CS. A Case of Hereditary Angioedema. *Korean J 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, Kim YY. A case of hereditary angio edema associated with idiopathic hypoparathyroidism. *The Korean J ourna l of Inte rnal Medic ine* 2001;16:281-3.
 21. Kang HR, Yim EY, Oh SY, Chang YS, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. Normal C1 inhibitor mRNA expression level in type I hereditary angioedema patients: newly found C1 inhibitor gene mutations. *Allergy* 2006;61:260-4.

22. Bui Van K, Nguyen Van D. The first probable case of hereditary angioedema in Vietnam. *Allergy, asthma & immunology research* 2012;4:165-7.
23. Shin M, Ahn K. A case of hereditary angioedema in a 7-year-old korean girl. *Allergy, asthma & immunology research* 2013;5:59-61.
24. Lee SY, Lee SE, 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.