

소아, 임신부 및 수유부에서의 유전성 혈관부종: 전문가 의견서

윤선영,¹ 정재우,² 박소영,² 김건우,³ 손경희,⁴ 강성윤,⁵ 박해정,⁶ 강민규,⁷ 김주희,⁸ 박경희,^{9,10} 이동훈,¹¹ 김세훈,¹² 권혁수,¹³ 강혜련,^{14,15} 서동인¹⁶

¹충남대학교 세종병원 호흡기알레르기내과, ²중앙대학교 의과대학 내과학교실, ³성가톨릭병원 내과, ⁴경희의료원 호흡기알레르기내과, ⁵가천대학교 의과대학 길병원 호흡기알레르기내과, ⁶연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 호흡기내과, ⁷충북대학교병원 알레르기내과, ⁸한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과, ⁹연세대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁰연세대학교 의과대학 알레르기연구소, ¹¹서울대학교 의과대학 피부과학교실, ¹²분당서울대학교병원 내과, ¹³울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과, ¹⁴서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소, ¹⁵서울대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁶서울대학교 의과대학 소아과학교실

Management of hereditary angioedema in pediatric, pregnant, and breast-feeding patients: An expert opinion

Sun Young Yoon,¹ Jae-Woo Jung,² So Young Park,² Gun-Woo Kim,³ Kyunghee Son,⁴ Sung-Yoon Kang,⁵ Hye Jung Park,⁶ Min-Kyu Kang,⁷ Joo-Hee Kim,⁸ Kyung Hee Park,^{9,10} Dong Hun Lee,¹¹ Sae-Hoon Kim,¹² Hyouk-Soo Kwon,¹³ Hye-Ryun Kang,^{14,15} Dong In Suh¹⁶

¹Department of Internal Medicine, Chungnam National University Sejong Hospital, Sejong; ²Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, St. Carollo General Hospital, Suncheon; ⁴Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Seoul; ⁵Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ⁶Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Internal Medicine, Chungbuk National University Hospital and Chungbuk National College of Medicine, Cheongju; ⁸Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; ⁹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ¹⁰Institute for Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ¹¹Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ¹²Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ¹³Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ¹⁴Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; ¹⁵Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ¹⁶Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hereditary angioedema (HAE) is a rare inherited condition marked by recurrent skin and submucosal edema. HAE is caused by a C1 inhibitor deficiency or decreased C1 inhibitor function. The initial attack may occur during childhood or pregnancy, with symptoms ranging from classic angioedema to nonspecific stomach cramps. In this review, we discuss strategies for children and pregnant women to manage HAE attacks effectively and safely in light of the recent increase in HAE diagnosis. To begin, aggressive work-up is necessary to confirm HAE-1/2 and to determine the most effective countermeasures. Secondly, in the event of an acute attack, plasma-derived C1-inhibitor is the first line of defense for children and pregnant women. Icatibant is also appropriate for use, except in pregnant women. Fresh frozen plasma (FFP) may be suggested as an alternative. Thirdly, proactive measures to prevent HAE attacks should be considered whenever a procedure is performed that may result in an exacerbation. Finally, FFP, attenuated androgen and antifibrinolytic agents are recommended for long-term prophylaxis in South Korea where the C1-inhibitor is scarce. However, when making a decision, it is necessary to consider both the efficacy and the risk of adverse effects. For proper management, written action plans and first-aid kits are required. The action plans should be customized to the patients' unique circumstances. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:131-138)

Keywords: Hereditary angioedema, C1-inhibitor, Child, Pregnant, Breast-feeding

서론

유전성 혈관부종(hereditary angioedema, HAE)은 반복적인 피부, 점막하 부종을 특징으로 하는 희귀 유전질환으로 C1 에스테라

분해효소 억제제(C1 esterase inhibitor, C1-INH)의 결핍이나 기능의 저하로 인해 발생한다. 유전성 혈관부종은 무증상에서 사망에 이르기까지 그 중증도가 다양하며, 임상 경과를 예측하기 어렵다는 점에서 환자 및 가족들의 일상생활에 지대한 영향을 미친다.

Correspondence to: Dong In Suh <https://orcid.org/0000-0002-7817-8728>
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-3625, Fax: +82-2-743-3455, Email: dongins0@snu.ac.kr
Received: February 27, 2022 Revised: March 29, 2022 Accepted: March 29, 2022

© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

환자의 절반 이상은 소아기나 청소년기에 처음 증상이 발현되며, 예방 및 치료에 있어 성인과 차별화된 접근이 필요하다. 또한 HAE는 스트레스, 물리적 손상, 감염 및 에스트로겐 혈중 농도가 급성 발작에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있어 호르몬 레벨이 증가할 수 있는 임신부 및 수유부에서의 임상 경과는 일반적인 환자와 다를 수 있다. 따라서 이 환자군에서의 효과적인 진단 및 치료를 위한 일선 의료진의 세심한 접근이 매우 중요하다. 그러나 현재 국내 소아, 임신부 및 수유부를 대상으로 하는 전문 학술자료가 거의 전무하며, 국제적으로도 소수의 종설 및 증례보고에 그치고 있어 진료에 많은 어려움을 겪고 있다.¹⁶

이에 HAE를 진료하는 대한천식알레르기학회 소속 의료진들은 앞서 최신 문헌 고찰 및 정보에 기반한 전문가 의견서를 발간하였다.⁷ 이 의견서에서는 특수한 상황에 대한 고려가 필요한 소아, 임신부 및 수유부에 대한 의견서를 제시하여 일선 진료에 도움이 되고자 한다.

HAE의 정의 및 분류

1차 전문가의견서에 기술되었던 내용이나 본문의 이해를 돕기 위해 HAE의 전체 분류에 대해 간단히 정리하면 다음과 같다. 혈관부종은 국소적인 혈관 투과도가 증가하면서 심부 진피, 피하조직, 점막 또는 점막하 조직에 발생한 부종을 의미한다.⁸ 주요 매개 물질에 따라 히스타민에 의한 비만세포 매개형 혈관부종과 브라디키닌에 의한 혈관부종, 그밖에 원인을 명확하게 규명하기 힘든 혈관부종으로 구분된다.⁹ 히스타민에 의한 혈관부종은 주로 알레르기 반응의 일환으로 발생하며 두드러기가 동반되는 경우가 많다. 반면 브라디키닌 매개 혈관부종은 유전적 또는 후천적으로 C1-INH가 결핍되어 발생하며 대부분 두드러기가 동반되지 않는다.¹⁰ 이번 전문가 의견서에서 주로 다루고 있는 HAE는 브라디키닌 매개 혈관부종에 속하며 유전적 이상에 의해 발생한다.

HAE는 유전적 특성에 따라 1형 HAE, 2형 HAE, 정상 C1-INH HAE로 분류된다. 1형 HAE는 C1-INH의 양이 감소하는 것이 특징이며, 2형 HAE는 C1-INH의 양은 정상이나 기능장애가 특징이다. 1형과 2형은 기전과 임상 양상이 비슷해서 1/2형 HAE로 통칭하기도 한다. 1/2형 HAE는 C1-INH를 코딩하는 *SERPING1* 유전자 변이로 생기며, 현재 700개 이상의 서로 다른 *SERPING1* 변이가 보고되었다.¹¹ 정상 C1-INH HAE는 매우 드물게 발견되며, C1-INH가 아닌 다른 인자가 브라디키닌 수용체 자극을 담당하는 것으로 추정된다.¹² 정상 C1-INH HAE는 지금까지 6개의 아형[응고인자 XII (Factor XII) 유전자(*FXII*) 변이에 의한 HAE (HAE-FXII); angiotensin-1 유전자(*ANGPT1*) 변이에 의한 HAE (HAE-ANGPT1); plasminogen 유전자(*PLG*) 변이에 의한 HAE (HAE-PLG); kininogen-1 유전자(*KNG1*) 변이에 의한 HAE (HAE-KNG1); myoferlin

유전자(*MYOF*) 변이에 의한 HAE (HAE-MYOF); heparan sulfate-glucosamine-3-O-sulfotransferase 6 유전자(*HS3ST6*) 변이에 의한 HAE (HAE-HS3ST6)]이 보고되었다.¹² 이밖에 정확하게 원인 유전자가 알려지지 않은 HAE도 있다(HAE-UNK).¹¹

소아에서의 HAE

1. 소아 HAE의 임상 양상과 경과

제1/2형 HAE의 유전자 결함인 *SERPING1* 유전자의 돌연변이는 태어날 때부터 이미 존재하지만 첫 증상은 대부분 소아기나 청소년기에 시작된다. 생후 4주 남아에서 증례로 보고된 바 있으나¹³ 증상이 신생아기나 영아기부터 나오는 경우는 매우 드물다. 미국의 대규모 연구 자료에 따르면 1/2형 HAE는 첫 발작을 중간값(사분위수) 기준 11세(6-15세)에 경험하며, 진단은 19세(12-28세)에 받아 진단까지 약 8년(1-16년)이 걸린다.¹⁴ 그러나 우리나라는 증상을 처음 경험하는 평균 연령이 28±14세로 약 26%에서만 20세 이전에 첫 발작을 경험한다.¹⁵ 소아에서도 발작은 대부분 피부의 혈관부종으로 나타나는데, 상기도 내경이 좁다는 소아 기도의 특성 때문에, 혈관부종이 생기면 곧장 숨이 막힐 수 있다.¹⁶ 복부 발작도 드물지 않을 거라 추정되지만, 소아에서 복통이 워낙 흔하기 때문에 종종 발견되지 않은 채로 지나간 것들을 알 수 없어 정확한 규모는 파악하기 어렵다. 발작의 빈도와 강도는 사춘기와 청소년기에 접어들면서 증가하며, 증상이 일찍 나타날수록 1/2형 HAE의 경과도 심각하다.¹⁷ 소아에서는 전구증상으로 가장자리 홍반이 흔하며 전체 사례의 42%-58%에 이른다.¹¹ 종종 두드러기로 오인되어 부정확하고 불충분한 치료를 받기도 한다.^{11,18,19}

2. 소아에서 HAE의 진단

1/2형 HAE가 의심되는 정황 즉, 소아에서 혈관부종이 팽진을 동반하지 않고 발생한다면 진단을 위해 C1-INH 항원(단백)의 양과 활동도, 그리고 C4를 측정하기를 권고한다.¹¹

1/2형 HAE는 상염색체 우성 유전양상을 따르기에 해당 환자의 자녀는 절반의 확률로 이 병을 물려받는다. 진단이 명확해야 최적의 대처 방안을 수립할 수 있으므로 1/2형 HAE 환자의 자녀는, 실령 현재 임상 증상이 없다고 하더라도, 가능한 빨리 검사를 받아야 한다.^{11,19,20} 1/2형 HAE에 대한 모든 평가가 끝날 때까지 1/2형 HAE 환자의 자녀는 이 병을 가지고 있는 환자로 생각하고 대처해야 한다.

신생아의 경우도 예외가 아니다. C1-INH 결핍이 확실히 배제될 때까지 이 병을 가지고 있는 것으로 간주하고 돌보아야 한다.^{11,20} 결과 해석은 간단치 않아 다음의 사항에 대한 주의가 필요하다. 첫째, 제대혈을 이용해 측정된 보체 값은 실제보다 낮게 나와 HAE에 대해 위양성 결과를 얻을 수 있다. 만삭아의 제대혈에서 측정된 보체

수치는 산모의 측정값보다 낮으며, C1-INH의 양도 성인의 70%, C1-INH의 활성도도 성인의 62%에 불과하다.^{20,21} 둘째, 소아 말초 정맥혈에서 측정된 보체 값에 대한 참고치는 아직 없다. 다만 1/2형 HAE 환자의 C1-INH 양과 활성도는, 1세 미만 영아에서도 일부 예외적 상황을 제외하면, 낮은 것으로 알려져 있다.^{22,23} 반면, C4 수치는 건강한 영아에서도 낮게 측정되는 경우가 종종 있어, 12개월 미만 영아에서 1/2형 HAE의 진단을 C4수치 감소 여부로 가능하는 것은 별 도움이 되지 않는다.^{22,23} 셋째, 유전 검사는 소아에서 진단의 신뢰도를 높인다. 특히 생화학 검사결과가 애매하게 나와 결론을 내리기 어려울 때 부모의 유전 돌연변이를 알고 있다면, 유전자 검사를 통해 돌연변이 여부를 확인하는 것은 1/2형 HAE 진단을 내리는 데 큰 도움이 된다.^{20,23} 다만, HAE에 대한 유전자 패널은 국내에서 상용화되어 있지 않다. 일부 대형병원에서 연구 목적으로만 시행하고 있다. 위에 언급된 이유들로 인해 1/2형 HAE 환자의 자녀에서 초기에 시행한 모든 보체 검사는 한 살 이후에 다시 반복 시행해야 한다.^{20,23}

임신 중 태아에 대한 1/2형 HAE 산전 검사는 임상에서 권고하지 않는다.¹⁹ 그 이유는 (1) 부모의 C1-INH 관련 유전자의 돌연변이가 관찰되지 않는 경우가 많게는 약 10%에 이르고, (2) 동일한 돌연변이가 있어도 표현형이 상당히 다르며, (3) 치료 기술의 발전으로 인해 1/2형 HAE 환자의 질병 조절과 삶의 질이 많이 개선되었기 때문이다.²⁴⁻²⁶

3. 소아 HAE 환자의 치료

어른과 마찬가지로 모든 1/2형 HAE 소아 환자도 발작에 대비한 치료 지침을 미리 세우고 필요한 구급 약제를 상비해야 한다.^{11,27} 1/2형 HAE에서 소아를 대상으로 허가받은 구급약제는 혈장유래 C1-억제제(상품명 베리너트)와 이카티반트(icatibant, 상품명 피라지르) 두 가지이며, 재조합 C1-억제제(상품명 루코네스트)은 희귀 의약품으로 13세 이상에서 사용할 수 있으나 에칼란티드(ecallantide)와 라나델루맙(lanadelumab)은 아직 국내 승인을 받지 못했다. 약제들은 모두 효과적이고 안전하여 적용할 만하지만, 국내에서 쉽게 구할 수 있는가를 고려할 때 청소년과 12세 이하 소아 모두에서 이카티반트 사용을 우선적으로 권한다.¹¹ 이카티반트는 2세 이상 소아에서 급성 발작 시 사용이 가능한데, 체중을 기반으로 용량을 정한다. 프리필드시린지에는 이카티반트 30 mg이 3 mL에 담겨있으므로 이들 중 일부를 눈금 시린지로 취하여 투여한다. 용량은 체중을 기준으로 정하며, 상세 권장 용량은 Table 1에 기술하였다. 만약 이카티반트 마저 구하기 어렵다면 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)을 투여해볼 수 있다.^{24,25} 사실 FFP보다 solvent detergent 처리를 한 혈장이 더 선호되지만, 둘 다 차선책에 해당한다.²⁵ 기타 소아에서 사용 가능한 약제의 종류와 특성, 작용 기전을 Table 1과 Fig. 1에 정리하였다. 복부 발작이 발생한 경우, 추가 조치로 정맥 주사를 확보하여 수액을 충분히 보충하는 것이 중요하다. 이는 소아가 탈수나 저혈량 상태에 취약한데, HAE 발작 시 장관이

Table 1. Treatment options available for HAE patients during pregnancy and breast-feeding

Drug	Route	Children			Pregnancy			Breast-feeding			Comments
		LTP*	STP	On-demand	LTP	STP	On-demand	LTP	STP	On-demand	
pdhC1INH [†]	Intravenous	Y [‡]	Y [‡]	Y [‡]	Y [‡]	Y [‡]	Y [‡]	Y [‡]	Y [‡]	Y [‡]	Long-term prophylaxis requires individualized dosage intervals and doses.
FFP [†]	Intravenous	(Y)	(Y)	(Y)	(Y)	(Y)	(Y)	(Y)	(Y)	(Y)	
Afs [†]	Oral	(Y)	N	N	(Y)	N	N	(Y)	N	N	Efficacy is not proven. The suggested tranexamic acid dosage for children is 20–50 mg/kg.
rhC1INH [†]	Intravenous	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
AAs [†]	Oral	(Y)	(Y)	N	N	N	N	N	N	N	The initial dose of danazol for children is 2.5 mg/kg per day. The advantages should exceed the risks of masculinization, hypogonadism, menstruation irregularities, and behavioral issues.
icatibant [†]	Subcutaneous	N	N	Y [‡]	N	N	N	N	N	N	Pediatric dosage is dependent on subjects' bodyweight: 12 to 25 kg, 10 mg (= 1 mL); 26 to 40 kg, 15 mg (= 1.5 mL); 41 to 50 kg, 20 mg (= 2 mL); 51 to 65 kg, 25 mg (= 2.5 mL); 65 kg and over, 30 mg (= 3 mL). Isolated case reports of administration during pregnancy without adverse effects has been reported.
Ecallantide	Subcutaneous	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Approved only for adolescents in United States
Lanadelumab	Subcutaneous	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Approved only for adolescents in United States
Bertralstat	Oral	N	N	N	N	N	N	N	N	N	

LTP, long-term prophylaxis; STP, short term prophylaxis; HAE, hereditary angioedema; pdhC1INH, plasma-derived C1-inhibitor; FFP, fresh frozen plasma; Afs, antifibrinolytics; rh-C1INH, recombinant human C1 esterase inhibitor; AAs, attenuated androgens; Y, indicated; N, not indicated; (Y), only indicated if other drugs are not available. *This recommendation for LTP is confined to those aged under 12 years—for older children, follow the adult recommendation. [‡]Available in Korea. [†]First choice.

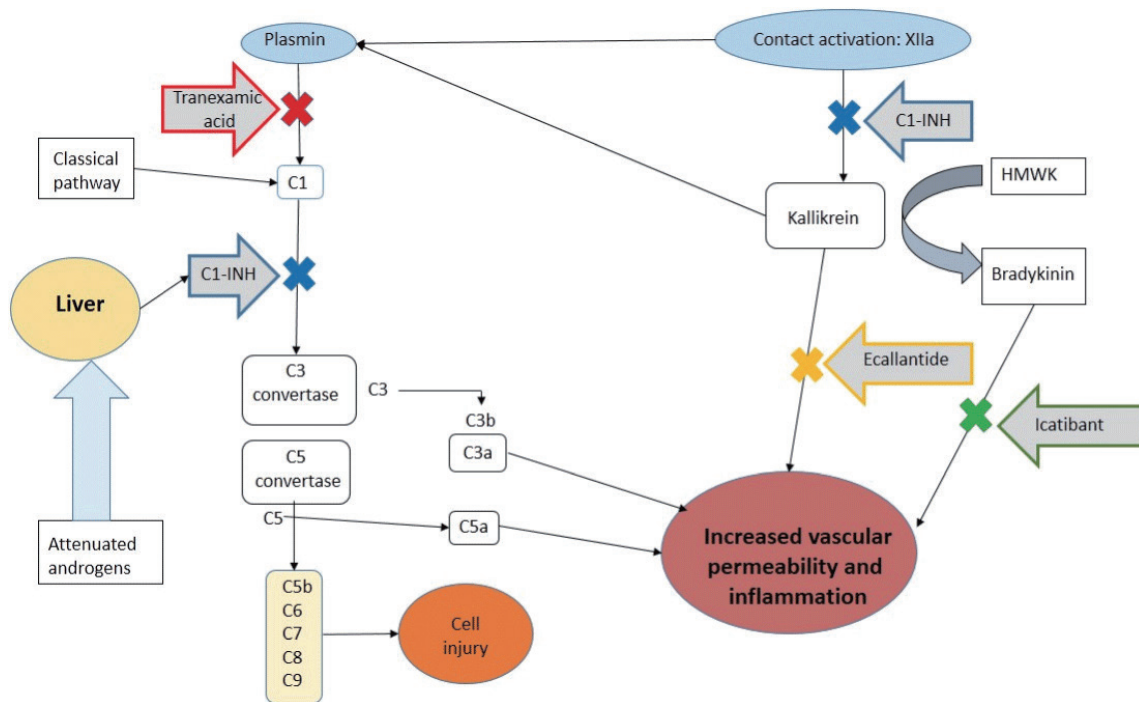


Fig. 1. Targets and the action mechanisms of medications prescribed in children for managing their hereditary angioedema exacerbations. HMWK, high-molecular-weight kininogen. Reprinted from Salguero and Chacon. *Int J Aller Medcations* 2016;2:016, on the basis of Open Access.²⁷

나 복강으로 유출되는 양이 상당히 때문이다.¹¹ 성인과 마찬가지로 시술 전 발작에 대한 예방 조치가 필요하다. 상부 기도나 소화관에 기계적 자극을 줄 수 있는 의학적, 수술적, 치과적 처치가 여기에 속한다.^{28,29} 이때 가장 먼저 고려되는 약제는 혈장유래 C1-억제제로 15-30 unit/kg을 투여한다.²⁰ 다만 이 약은 국내에서 허가는 받았으나 공급이 원활하지 않아 구하기 어려우므로, 남성 호르몬제인 약화 안드로겐(attenuated androgen)을 2.5-10 mg/kg/day (최대 600 mg/day)로 단기간 사용하는 방법을 차선책으로 고려한다.²⁰ 안드로겐은 남아있는 정상 C1 관련 유전자의 발현으로 유지되는 C1-INH 단백질 생성이 간에서 더 잘 일어나도록 촉진한다. 대표적인 약제는 다나졸(danazol)로 투여 용량이 증가하면 효과도 배가되는 것으로 알려져 있으나, 혈관부종의 악화를 막고 정상 C1, C4 수치를 유지하는데 필요한 용량은 개인차가 크다. 그런 이유로 적정용량을 별도로 정하기 보다는 시작용량 이후 효과와 부작용에 따라 가감하길 추천한다.²⁷ 단기 예방 조치는 효과가 완벽하지 않기 때문에, 필요시 투여할 구급 약제도 함께 구비해야 한다.¹¹ 청소년에서 장기간 예방요법의 적응증도 성인에서와 같다.¹¹ 혈장유래 C1-억제제는 12세 미만의 소아에서 장기 예방요법으로 권고되는 표준 치료로, 10-20 unit/kg으로 주 1-2회로 시작한다.²⁰ 이후 투약 간격과 용량은 약제에 대한 개인의 반응에 따라 조정한다.¹¹ 그러나 C1-억제제를 구하기 어려운 국내 실정을 고려할 때, 약화 안

드로겐이나 항섬유소용해제를 써볼 수 있다.^{11,19,20} 항섬유소용해제는 브라디키닌 경로에 관여하는 플라스민(plasmin)의 생성을 억제하는데, C1-INH나 C4 level에는 직접적 영향을 주지 않는다. 대표적인 약제는 트라넥삼산(tranexamic acid)인데, 이 또한 증상 발현을 억제하는 적정 용량의 개인차가 커서, 먼저 소량(20-50 mg/kg/day, 2번 혹은 3번으로 분할 투여)으로 시작하고 이후 효과와 부작용 위험에 따라 용량을 조정해야 한다.²⁷ 약화 안드로겐은 남성호르몬이기에 안전성 이슈를 생각하면 트라넥삼산을 사용하는 것이 적절해보이나,²⁰ 항섬유소용해제는 효용성을 뒷받침하는 근거가 아직 부족하다. 다른 항섬유소용해제인 에미노카프로산(epsilon aminocaproic acid)이 트라넥삼산보다 안전한 지에 대해 아직은 정보가 부족하다. 약화 안드로겐을 투여할 때는 안전성 지표를 주의 깊게 감시할 필요가 있다. 이 약제는 남아에서 남성화와 성선저하증을 초래하고 여아에서 생리불순을 초래한다. 각종 행동 이상을 일으키기도 하고, 성장판의 조기 폐쇄를 야기하여 최종 성인키가 작아질 우려가 있다.^{11,19,20} 이런 이유로 약화 안드로겐은 사춘기 성숙척도(Tanner 단계)가 V단계에 이르지 않은 청소년과 모든 소아에서 HAE 발작의 장기 예방요법으로 추천되지 않는다. 약화 안드로겐을 예방요법으로 과연 꾸준히 사용해야 하는지 사례 별로 필요성에 대해 점검하고 투약 용량과 방법에 대해 정기적으로 재검토해야 한다. 대표적인 약화 안드로겐 약제인 다나졸(danazol)의 경우, 소아에서 첫 용

량은 하루 2.5 mg/kg으로 시작하여, 2주마다 천천히 올린다. 증상이 잡힐 때까지 혹은 부작용이 나타나지 않는 최고 용량이나 추천되는 최고 용량(최대 1회 200 mg 하루 한 번)에 다다를 때까지 증량하며 조절할 수 있다.^{11,20}

4. HAE 소아 환자에서 일차예방과 관리를 위해 고려할 사항

1/2형 HAE 소아에서 발작의 대부분은 특별한 유발인자 없이 시작되는데,³⁰ 이는 어른에서와 마찬가지로이다. 소아에서는 감염이 좀 더 흔한 발작의 유발 인자로 추정된다. 필수 예방접종이나 추천되는 예방접종은 안전하므로 모두 시행하여야 한다. 인후염 등의 감염을 예방하면 발작의 빈도가 낮아진다. 소아에서는 부작용으로 부종을 야기할 수 있는 약제, 예를 들면 ACE inhibitor를 꼭 써야 하는 경우가 많지 않다. 그러나 소아에서도 경구피임약을 사용해야 하는 경우, estrogen을 함유하는 경구피임약은 HAE 발작을 유발할 수 있으므로 피해야 한다.^{11,31} 한편, 물리적 손상을 동반하는 격렬한 신체활동이나 감정의 격변 즉, 스트레스는 성인에서 기타 유발인자에 해당하나 소아기와 청소년기는 핵심 악화 인자이다.³² 그렇다고 무턱대고 못하게 하는 것은 신체활동과 생활방식을 지나치게 제한할 수 있기에, 행동지침은 개인의 상황에 맞추어 개별화해야 한다. 모든 연령에서 1/2형 HAE 관리의 궁극적 목표는 환자가 안전하면서도 정상적인 삶을 누리는 것이다.^{20,33}

이런 견지에서 소아 환자와 그 가정에 적절한 정보를 제공하는 것은, 그들이 적절한 생활양식을 누리고, 합병증을 피하도록 돕는데 필수적이다.¹¹ 선생님과 보건교사 등 어린이집이나 학교에서 아이를 담당하는 사람들에게 이 질병에 대한 정보를 문서 형태로 제공하는 것이 중요하다. 정보 중에는 호흡기 발작에 대한 응급처치를 포함한 HAE 발작 관리 방안을 반드시 포함해야 한다.^{11,19,20} 이카티반트를 응급 시에 집이나 학교, 여행 중에 항상 사용할 수 있도록 준비시켜야 한다. 발작이 발생하는 순간 따라야 할 대응 지침이 필요한데, 가정과 지역 병원에 응급 처치에 필요한 약제를 구비해야 하고, 이 약제를 효과적으로 사용하는 것이 대응 플랜에 포함되어야 한다.¹¹ 아직은 제도로 잘 정비되어 있지 않은 가운데, 일부 국가에서는 의사회에서 대응 플랜의 표준 양식을 제공하고 의료진이 상세 내용을 기술하여 학생들이 소지하도록 하는 형태로 응급상태에 대비하고 있다.³⁴ 모든 HAE환자는 잠재적으로 혈액제제를 투여 받게 될 가능성이 있기에 A형 간염과 B형 간염 접종을 완료하지 않았다면 접종하는 것이 좋다.^{11,20} 인플루엔자 백신과 기타 필수 접종 또한 아직 완료하지 않았다면 시행할 필요가 있다. 최근 코로나바이러스-19 백신과 관련한 권고 사항은 아직 제시된 것이 없다. 그러나 임신부 아닌 성인 환자를 대상으로 보고된 내용을 통해 살펴볼 때, 많은 사람들에서 단기간 예방요법 없이도 백신을 잘 접종할 수 있었다. 일부 사람들에서 부종이 심해지는 부작용이 발생하기는 하였지만, 급성기 치료를 적용하여 잘 대처할 수 있었다.³⁵ 해당 보

고를 기반으로 판단하자면, 코로나바이러스-19 백신 접종은 단기 예방요법 없이 진행하길 추천하고, 필요 시 급성 악화에 대한 즉각적 대처를 하는 것이 권장된다.

임산부, 수유부에서의 HAE

1. 임신 및 수유 중 HAE의 임상 경과

임신 중 해부학적, 생리적, 호르몬적 변화는 HAE 증상에 영향을 주어 임상 경과 및 치료에 영향을 미칠 수 있다. 임신은 HAE의 활성도를 완화 또는 악화시키거나 영향이 없을 수도 있으며 드물게 혈관부종 증상이 임신 중 처음 나타나기도 한다. 이전 임신 중 관찰된 발작의 빈도로 다음 임신 시 발생 빈도를 예측해 볼 수 있으나 정확한 예측은 어렵다.^{5,36-38} 임신 중인 HAE 환자는 반드시 전문가에 의한 철저하고 세심한 모니터링이 요구되며, 관련 분야 전문가들의 긴밀한 협조를 통한 조절이 필요하다. 진통과 출산은 극히 드물게 발작을 유발하나 분만 중 또는 분만 48시간 이내 발생할 수 있어 합병증이 발생하지 않은 정상 질식 분만 후에도 최소 72시간의 집중 관찰이 권고된다. 모유 수유는 복부 증상이나 안면 부종과 같은 발작 빈도의 증가와 연관성이 있을 수 있으나 신생아에 대한 모유 수유의 이득에 근거하여 수유를 권고한다.^{4,25} 제왕절개의 경우, 특히 기관 삽관이 필요한 경우에는 아래 단원에서 설명하는 다른 수술에서 HAE 환자에게 수행되는 절차와 같이 진행되어야 한다.

2. 임신 중 HAE 진단

혈장량의 증가로 인해 C1-INH의 혈장 수치는 HAE가 없는 건강한 여성에서도 임신 중에 감소하고 분만 후 정상으로 회복될 수 있다.^{39,40} 따라서, 임신 중 1/2형 HAE를 진단하기 위한 C1-INH, C1-INH 활성도 및 C4 수치를 측정하는 것은 상당한 주의가 요구되며 HAE가 의심되는 경우 확진을 위해 출산 후 검사를 반복하는 것이 도움이 된다.^{4,25}

3. 임신부, 수유부에서의 HAE 치료

C1-억제제는 안전성 및 높은 효과로 임신 또는 수유 중인 HAE 환자에서 1차 요법으로 권고된다.¹¹ 임신 중 에칼란티드, 라나멜루맙 및 베로트랄스타트(berotralstat)는 허가 적응증에 해당하지 않으며 현재까지 투약 사례가 발표되지 않아 권고되지 않는다. 투약 허가 사항에서 금기에 해당되나 임신 중 이카티반트를 투약한 사례가 보고되었으며 산모 또는 태아에서의 부작용은 없었다.⁴¹⁻⁴³ C1-억제제를 사용할 수 없는 경우 FFP를 사용해볼 수 있다.^{5,36,37,44-46}

임신 중 응모막용모검사, 양수천자, 임신중절 수술과 같이 급성 발작 발생의 위험이 있는 시술을 진행할 경우 시술 전 가급적이면 C1-억제제의 예방적 사용이 권고된다.^{4,11,25} 시술 전 투약을 하지 않는 경우, 시술 중 C1-억제제의 즉각적인 투약이 반드시 가능한 상태

여야 하며 발작이 생기는 즉시 투약되어야 한다. HAE 발작에 대한 즉각적이고 효과적인 대처가 어렵다면 조치가 가능한 병원에서 출산을 진행하는 것을 권장한다. 물리적 손상이나 스트레스가 발작을 유발하는 것이 알려져 있으나 진통 및 분만 중 혈관부종이 발생하는 경우는 거의 없다.^{5,25} 따라서 합병증이 발생하지 않은 정상 질식 분만에서 일괄적으로 예방적 투약을 해야 하는 것은 아니지만 C1-INH 농축제제를 증상 시 즉각적으로 투약할 수 있어야 한다. 환자가 임신 3기에 혈관부종 증상이 자주 발생했거나 검자 분만이거나 흡입 분만 중 발생한 물리적 손상에 의해 생식기 부종이 발생한 과거력이 있는 경우 진통 및 분만 전 예방적 C1-INH 농축제제를 투여하는 것이 권장된다.^{11,45-47} 수술이나 전신마취는 기관 삽관을 동반할 수 있어 질식 분만이 선호된다. 제왕절개술 전 예방적 C1-억제제의 투약과 경막의 마취가 권장되며, 기관 삽관은 가능한 피하여야 한다. 기관 삽관이 필요한 경우, 시술 전 예방적 투약이 반드시 필요하다. 그러나 여기서 중대한 문제점은, 위 기술과 같이 급성 발작에 대한 응급 치료 및 단기 예방적 치료를 위해 1차적으로 고려되는 약제인 혈장유래 C1-억제제가 국내에서 허가는 받았으나 공급이 원활하지 않아 실제 진료에 사용하기 어렵다는 점이다. 이러한 국내 실정을 고려할 때 대안으로 차선택인 신선동결혈장을 미리 준비하여 필요한 경우 사용하는 것이 보다 현실적이다.^{11,37,44}

장기 예방 치료 또한 임신 중 고려해볼 수 있다. 특히 임신 중 혈관부종 발작의 빈도 증가를 경험했던 경우에 고려가 필요하다. 이러한 경우, 혈장유래 C1-억제제가 안전하고 효과적인 예방적 치료법으로 추천되며³⁷ 항섬유소용해제는 C1-억제제를 사용할 수 없는 경우 고려할 수 있으나 그 효과가 입증되어 있지 않다.^{41,25} 약화 안드로젠은 태반을 통과하기 때문에 투약 금기이며, 여자 태아의 남성화, 태반 기능 부전 및 태아 성장 지연을 일으킬 수 있다. 모유 수유 또한 안드로젠 투약 전 반드시 중단되어야 하는데,^{48,49} 수유 중단 자체가 발작의 빈도를 감소시킬 수 있다.³⁷

혈장 유래 C1-억제제는 수유 중 증상 시 치료, 단기 예방 및 장기 예방을 위한 최상의 치료로 권고된다.¹¹ 약화 안드로젠 및 항섬유소용해제는 모유를 통해 분비되는데, 트라넥삼산(tranexamic acid)은 약화 안드로젠과 달리 모유 수유 중 안전한 것으로 밝혀졌다.⁵⁰ 임신과 수유 중 투약 가능한 약물의 종류에 대해서는 Table 1에 정리하였다.^{4,11}

4. HAE 환자의 임신, 출산 관리를 위한 고려 사항

1/2형 HAE는 드물지만 예측이 어려우며 치명적일 수 있어 환자 및 가족의 삶의 질에 큰 영향을 미친다. 특히 임신부에서 HAE의 중증도 및 급성 악화 발생 가능성이 높아질 수 있다는 점을 고려할 때 체계적인 모니터링 및 유지 치료, 급성 증상을 대비한 계획 수립이 무엇보다 중요하다.⁴

1/2형 HAE를 진단받은 산모는 HAE에 대한 충분한 지식, 전문

성과 경험을 가진 의료 전문가에게 관리를 받을 수 있어야 하며 임신 중 진단되거나 기존 HAE를 진단받은 경우 산부인과 전문의에게 해당 사실을 알려 수술이나 시술 중 발생할 수 있는 급성 발작에 대한 단기적 예방치료 등 치료계획을 미리 수립할 수 있도록 해야 한다. 또한 기존 HAE와 관련하여 장기적 예방치료를 진행하고 있던 경우 약화 안드로젠 등 임신 중 투약 유지가 어려운 약물을 처방 받고 있는 경우 담당 전문의와 상의하여 약물을 조절할 필요가 있다. 또한 임신 계획과 관련하여 에스트로젠 함유 경구 피임제와 에스트로젠 호르몬 대체요법도 약화를 유발할 수 있어 주의가 필요하다.¹¹ 프로게스테론 단독 요법을 통한 호르몬 피임법은 1/2형 HAE를 가진 여성들에게 도움이 될 수 있다.^{31,51}

일반적인 HAE 환자와 마찬가지로 환자 및 환자 가정에 질환에 대한 적절한 정보와 응급 상황에 대한 대응 지침을 제공하는 것은 환자가 정상적인 생활을 유지하고 합병증 발생을 예방하는데 필수적이다. 환자는 HAE 급성 발작을 관리하는 방법이 포함된 지침서 및 치료제를 가정에 소지하고 있어야 하며, 지역 응급 의료기관에 응급 약물 소지 여부를 확인하고 구비하도록 요청해야 한다.

요 약

1/2형 HAE는 드문 질환이나 진단이 지연될 경우 생활 및 삶의 질에 지대한 영향을 미치며 더 나아가 치명적인 결과를 야기할 수 있다. 한국은 서양에 비해 유병률이 낮으나 진단 자체의 어려움으로 인해 발굴되지 못한 환자가 있을 가능성이 높아 환자의 조기 진단 및 적절한 치료를 위한 일선의 노력이 중요하다. 이 의견서가 이러한 진단과 치료에 도움이 되기를 바라며, 더 나아가 현재 치료제 선택의 폭이 더 좁은 소아와 임신부, 수유부의 최적의 치료를 위한 필수 약제들의 국내 도입을 위한 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13: 153-61.
2. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:288-94.
3. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: special considerations in children. *Allergy Asthma Proc* 2020;41:S43-6.
4. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health* 2014;6:839-48.
5. González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cim-bollek S, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:161-7.
6. Shin M, Ahn K. A case of hereditary angioedema in a 7-year-old Korean girl. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:59-61.

7. Jung JW, Park SY, Yoon SY, Kim GW, Sohn KH, Kang SY, et al. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema: an expert opinion. *Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:80-8.
8. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119:267-74.
9. Maurer M, Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61:40-9.
10. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1132-41.
11. Maurer M, Margerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui JJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. *Allergy* 2022;77: 1961-90.
12. Magerl M, Germeris AE, Maas C, Maurer M. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:571-84.
13. 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.
14. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55:935-42.
15. Jung JW, Suh DI, Park HJ, Kim S, Kwon HS, Yang MS, et al. Clinical features of hereditary angioedema in Korean patients: a nationwide multicenter study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:272-9.
16. 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.
17. Martinez-Saguer I, Graff J, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Klingebiel T, Kreuz W. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:AB30.
18. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics* 2016;137: e20152411.
19. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E, Bork K, Eberl W, Faßhauer M, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents - A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:974-89.
20. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72:300-13.
21. Grumach AS, Cecon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol* 2014; 79:276-81.
22. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:55.
23. Pedrosa M, Phillips-Angles E, Lopez-Lera A, Lopez-Trascasa M, Caballero T. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol* 2016;36:16-8.
24. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol* 2008;45:3536-44.
25. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 308-20.
26. Germeris AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:901-11.
27. Salguero CAS, Chacon AIS. HAE in children- what is the best treatment strategy? *Int J Allerg Med* 2016;2:016.
28. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:58-64.
29. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy* 2012;67:1586-93.
30. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, et al. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016;26: 383-6.
31. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:132-50.e3.
32. Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:44.
33. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007;120: e713-22.
34. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA HAE position paper and management plan [Internet]. Brookvale (Australia): Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; 2022 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/hereditary-angioedema>.
35. Fijen LM, Levi M, Cohn DM. COVID-19 vaccination and the risk of swellings in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:4156-8.
36. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:44-9.
37. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:131.e1-7.
38. Satomura A, Fujita T, Nakayama T. Comparison of the frequency of angioedema attack, before and during pregnancy, in a patient with type I hereditary angioedema. *Intern Med* 2018;57:751-5.
39. Hernandez Fernandez de Rojas D, Ibanez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167: 21-8.
40. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res* 1981;23:453-5.
41. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence)* 2017;8:178-81.

42. Farkas H, Kóhalmi KV, Veszeli N, Tóth F, Varga L. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:1026-8.
43. Zanichelli A, Mansi M, Periti G. Icatibant exposure during pregnancy in a patient with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:447-9.
44. Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1996;41:541-4.
45. Nathani F, Sullivan H, Churchill D. Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:381-4.
46. Caliskaner Z, Ozturk S, Gulec M, Dede M, Erel F, Karaayvaz M. A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:117-9.
47. Farkas H, Csuka D, Tóth F, Kőszegi L, Varga L. Successful pregnancy outcome after treatment with C1-inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema and a history of four miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:366-7.
48. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:212-5.
49. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med* 1982; 96:672-3.
50. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2014;9:407-10.
51. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy* 2013;43:475-82.