

소아 불응성 만성 특발성 혈소판감소성자반증 환자에서의 Cyclosporine A의 치료 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김민정 · 김효선 · 권승연 · 원성철 · 김범식 · 최성렬 · 유철주

Role of Cyclosporine A in Pediatric Patients with Refractory Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Min Jung Kim, M.D., Hyo Sun Kim, M.D., Seung Yeon Kwon, M.D., Sung Chul Won, M.D., Bum Sik Kim, M.D., Sung Yeol Choi, M.D. and Chuhl Joo Lyu, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Since the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) remains unsatisfactory in patients refractory to standard therapy, alternative therapies such as splenectomy, danazol, rituximab and cyclosporine A (CsA) are being considered as recently. The efficacy and safety of CsA has already been proved to adult patients with chronic ITP, however, there was no previous study in pediatric patients. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and side effect of CsA in pediatric chronic ITP patients. **Methods:** We reviewed medical records of nine steroid refractory chronic ITP patients diagnosed as chronic ITP who were treated with CsA during 2007 and 2009 retrospectively. **Results:** All nine patients received standard treatment of intravenous immunoglobulin G and steroid before receiving CsA. Average time duration to start CsA from diagnosis was 52 months. Three children (33%) showed more than partial response maintaining platelet count over $50 \times 10^9/L$, the other six patients did not show any effect. There were no remarkable toxicities other than mild chest discomfort and headache in two patients. **Conclusion:** CsA therapy is considered as a safe and effective treatment option in adult chronic ITP patients recently, however, there is nearly no study in pediatric patients only with few case reports. In this study only small portion of patients showed response to CsA. Since it was a small sized study with short term follow up, long term follow up with larger patient number is required to make conclusion. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2009;16:1~8)

Key Words: Pediatric, Chronic, Thrombocytopenia, Cyclosporine A

서 론

책임저자 : 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2060, Fax: 02-393-9118
E-mail: cj@yuhs.ac

특발성 혈소판감소성자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)은 소아의 혈소판 감소증 중 가장 흔한 질환 중의 하나로 질병의 기간에 따

라 급성과 만성으로 구분된다. 급성 ITP는 진단 후 6개월 이내에 혈소판이 정상으로 회복되며 재발의 경과가 드물다. 이에 반해, 혈소판 감소증(혈소판 수 $<150 \times 10^9/L$)이 6개월 이상 지속되는 경우를 만성 ITP로 진단하며¹⁻³⁾ 혈소판 감소증 환자의 10~30% 정도가 이에 해당한다⁴⁾.

ITP의 1차 치료 약제로는 스테로이드, 면역글로불린(intravenous immunoglobulin G, IVIG), 항면역글로불린항체(anti-D immunoglobulin) 등이 쓰이고 있으나 만성 ITP의 경우에는 1차 치료에 반응이 없는 경우가 많고 반응이 있더라도 흔히 재발하는 것으로 알려져 있다. 이런 경우 혈소판 감소증이 지속되면서 그와 관련된 합병증이 많이 동반되기 때문에 1차 약제 이후에 다양한 치료 방법이 시도되고 있으며⁵⁾ 대개 심한 혈소판 감소증(혈소판 수 $<20 \times 10^9/L$)이 있으면서 출혈성 경향이 동반될 때에는 지속적인 치료가 필요한 것으로 알려져 있다⁴⁾. 1차 치료에도 혈소판 감소증이 지속되는 경우 소아에서 높은 효과를 나타내는 비장절제술을 고려할 수 있으나 소아의 연령이나 여러 수술적인 요인들로 인해 비장절제술 보다는 다른 약물 치료를 고려하게 되는 경우가 많다. 최근 스테로이드 치료에 반응을 보이지 않는 만성 ITP의 치료의 대안적 방법으로서 단일클론항체(monoclonal antibody)인 rituximab이나 danazol, cyclosporine A (CsA) 같은 면역억제제 투여가 성인에서 새로운 치료 방법으로 고려되고 있으며⁵⁻⁷⁾, 그 중 CsA는 이미 성인 재발성 및 만성 ITP에서는 대안적 치료 방법으로서 다양한 시도와 연구가 진행 중이나 소아에서는 소수의 증례 보고 이외에는 연구된 바가 없는 상태이다⁸⁾.

본 연구에서는 면역글로불린 및 스테로이드 치료에 반응하지 않는 소아 만성 ITP 환자에서 1차 치료 이후 혈소판 회복이 되지 않는 경우 대안적인 치료 방법을 모색하고 그 중 CsA 투여에 따른 효과 및 부작용에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2007년 1월부터 2008년 12월까지 연세대학교 세브란스병원에서 면역글로불린 및 스테로이드 치료에 반응하지 않는 불응성 ITP 환자 중 CsA 투여로 치료 받은 만성 ITP 환자 9명을 대상으로 하여 의무 기록 및 검사 결과를 후향적으로 분석하였다.

만성 특발성 혈소판감소성자반증은 처음 혈소판 감소증을 진단받은 시기로부터 6개월 이상 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 보다 낮게 유지되는 경우로 정의하였다. 약물 투여에 따른 치료 효과는 환자의 혈소판 수의 변화로 평가하였으며, 치료 후 혈소판 수가 $100 \times 10^9/L$ 이상인 경우를 complete response (CR), 혈소판 수가 $50 \sim 100 \times 10^9/L$ 인 경우를 partial response (PR), 그리고 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 미만인 경우를 no response (NR)으로 정의하였다. 약물 투여 후 나타난 부작용에 대한 평가는 문답 및 신체 검진으로 하였다.

결 과

CsA를 투여 받은 총 9명의 진단 당시 나이의 중위값은 1.9세(1일~10.8세)였고 남아가 7명, 여아가 2명이었다. 진단시 혈소판 수의 중위값은 $15 \times 10^9/L$ 였고 평균 $19.7 \times 10^9/L$ ($7 \times 10^9/L \sim 38 \times 10^9/L$)였다. 진단 시 출혈성 경향을 보였던 환자는 9명 중 7명으로 점상 출혈을 보인 경우가 4명이었고, 자반증, 혈변, 비출혈을 보인 환자가 각각 1명씩 있었다. 진단 당시 시행하였던 자가면역항체 중 항혈소판항체(anti-platelet antibody)는 2명에서 양성으로 나타났고, 혈소판관련항체(platelet associated antibody)는 3명에서 양성 소견을 보였다(Table 1).

이들 환아는 모두 CsA를 투여받기 전 1차 치료로서 IVIG와 스테로이드를 투여받은 병력이 있었다. IVIG 투여에 대해 2명의 환자에서 각각 한 명의 CR과 PR을 보였으며 이들은 각각 16개월 및 2

개월 동안 다른 치료 없이 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ 이상 유지하였다. 3명은 타 병원에서 전원되어 이전 병원에서 IVIG 투여받았으나 그에 대한 평가가 불확실하였다. 총 9명의 환자 중 4명은 스테로이드 투여 전 다른 혈액 질환 감별을 위해 골수 조직 생검을 실시하였고 모두에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. 스테로이드 투여 후 1개월 후의 혈소판 수치를 비교하였을 때 CR을 보인 환아는 없었고 2명에서 PR를 보였으며 7명에서는 반응을 보이지 않았다. 대상 환아들이 1차 치료 후 2차

치료로서 CsA 투여를 시작한 시기는 진단 받은 날로부터 평균 4년 4개월이 소요되었고 투여 시작 평균 나이는 7.7세(4개월~13세)였다. CsA의 초기 투여 용량은 평균 5.8 mg/kg (4~10 mg/kg)이었으며, 평균 6.3개월(2.6~8.8개월) 동안 복용하였다. CsA 복용 1개월 후 약물에 대한 반응 여부를 평가하였고 총 9명의 환자 중 CsA 투여에 반응을 보인 환자는 3명(33.3%)으로, 2명에서 CR을, 1명에서 PR의 반응을 보였고, 그 외 6명에서는 CsA에 대한 반응이 없었다(Table 2). CR을 보인

Table 1. Clinical Characteristics of Patients in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Patient	Age at diagnosis (years)	Sex	Initial platelets ($\times 10^9/L$)	Anti-Plt Ab	Plt asso Ab	Bleeding	Response to IVIG
1	0.1	M	34	(-)	(-)	N	NR
2	1.9	M	7	(+)	(-)	purpura	CR
3	0.2	M	36	NE	NE	petechiae	NR
4	0.8	F	15	NE	(+)	petechiae	PR
5	8.8	M	8	(+)	(-)	petechiae	NR
6	10.8	M	19	(-)	(+)	petechiae	NE
7	0.2	M	38	(-)	(+)	hematochezia	NE
8	3.3	M	10	NE	NE	N	NR
9	4.2	F	10	NE	NE	epistaxis	NE

Abbreviations: anti-Plt Ab, anti-platelet antibody; Plt asso Ab, platelet associated antibody; (-), negative; (+), positive; NE, not evaluable; N, no; CR, complete response ($> 100 \times 10^9/L$); PR, partial response ($50 \sim 100 \times 10^9/L$); NR, no response ($< 50 \times 10^9/L$)

Table 2. Characteristics of Patients after Cyclosporine A Treatment

Patient	Age of starting CsA (year)	Period of CsA (month)	Dose of CsA (mg/kg)	CsA level* (ng/mL)		Platelets ($\times 10^9/L$)		Response to CsA	Toxicity
				Mean	Median	Before CsA	After CsA		
1	13.1	2.6	5	131.3	30.9	45	42	NR	Chest discomfort
2	6.1	6.4	10	104	110.5	6	112	CR	Headache
3	3.6	5.6	6	70.8	64.2	8	15	NR	N
4	2.3	7.1	6	75.9	74.9	16	172	CR	N
5	10.3	6.6	5	56.8	64.7	15	28	NR	N
6	11.7	8.2	6	258.3	178.4	14	38	NR	N
7	0.3	8.8	5	114.7	114.7	31	87	PR	N
8	14	3.6	5	146.4	137.9	10	2	NR	N
9	7.8	7.8	4	49.1	25	10	5	NR	N

*target CsA level 150~300 ng/mL

Abbreviations: CsA, cyclosporine A; IVIG, intravenous immunoglobulin G; CR, complete response ($> 100 \times 10^9/L$); PR, partial response ($50 \sim 100 \times 10^9/L$); NR, no response ($< 50 \times 10^9/L$); Y, yes; N, no

두 환자는 모두 이후 5개월 동안 혈소판 수치가 $100 \times 10^9/L$ 이상 유지되었으며, PR을 보인 한 명의 경우 투여 1개월 이후에는 $50 \times 10^9/L$ 이상이었으나 추적 관찰 중에 다시 혈소판 수치가 감소하였다. CsA의 혈중 농도는 $150 \sim 300 \text{ ng/mL}$ 를 목표로 하였으며²⁶⁾ 복용 기간 중 모든 환자들은 1개월마다 혈중 농도를 확인하여 용량을 조절하였다. 환자들의 평균 CsA 혈중 농도는 89 ng/mL ($49.1 \sim 258.3 \text{ ng/mL}$)였다. 현재까지 CsA를 복용 중인 환자는 3명으로 복용을 중단한 6명 중 4명은 치료에 반응을 보이지 않아 중단하였다. 9명 중 2명(22.2%)에서 CsA를 복용하며 부작용을 호소하였고, 그 중 1명은 CsA 투여 초기(5 mg/kg)에 흉부 불편감을 호소하였으나 1일 투여 중단 후 증상 호전되어 용량 감량(4 mg/kg) 후 복용 지속하였고 이후 서서히 용량 증량하면서도 호소하는 증상 없었다. 다른 1명은 CsA 복용하면서 두통을 호소하였으나 혈압상승 소견 보이지 않고 증상 자연 호전 되어 용량 감량 없이 복용 지속하였으며 정기적으로 CsA의 혈중 농도를 확인하였다(Table 2).

고 찰

특발성 혈소판감소성자반증(Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)의 1차 치료로는 스테로이드나 IVIG, 항면역글로불린항체의 투여가 흔히 사용된다⁷⁾. 그러나 만성으로 진행하여 지속적인 치료를 요하는 경우 기존 약제에 반응이 없거나 이를 장기간 투여하며 나타나는 부작용으로 인하여 치료에 어려움이 있다. 또한 출혈의 증거가 없거나 경미한 경우, 또는 출혈 가능성이 적은 경우에는 치료의 필요성과 그 지속 여부에 대해서도 의견이 분분하다. 이에 따라 만성 ITP의 치료에 있어서는 혈소판 수뿐만 아니라 임상적인 출혈성 경향도 반영되어야 하며, 치료 방법 또한 환자의 경제적 측면과 삶의 질 향상을 고려하여 선택하여야 한다는 의견이 제시되고 있다¹⁰⁻¹²⁾. 이러한 측면에서 지속적인 치료가 필요하다고 판단된 경

우, 고려할 수 있는 다음 단계의 치료 방법으로서 비장절제술, rituximab, danazol, 그리고 CsA 사용이 대표적인 대안책으로 연구되고 있다¹³⁻¹⁵⁾.

만성 ITP에서 비장절제술은 소아 환자에서도 75% 정도의 높은 성공률을 보이거나 5세 이하에서 시행 받을 경우 수술 후 패혈증으로 진행할 가능성이 높고¹¹⁾, American Society of Hematology (ASH)에서도 생명을 위협할 정도의 출혈이 아닌 이상 고려되지 않는다고 명시하고 있어¹²⁾ 다른 대안적 치료 방법을 우선으로 시도하고 그 치료에 반응이 없는 경우에서 극히 제한적으로 시도되고 있다¹⁶⁾. Chang 등⁶⁾이 소아 만성 특발성 혈소판감소성자반증 환자 41명의 치료 성적을 비교한 연구에 따르면, 비장절제술을 받은 12명의 환자 중 10명(83.3%)과 경구용 고용량 dexamethasone ($25 \text{ mg/m}^2/\text{day}$, 4주 간격)을 6개월간 투여받은 4명의 환자 중 3명(75%)에서 PR이상의 반응을 보여 비장절제술 외에 경구용 고용량 dexamethasone이 또 다른 대안책으로 제시되었으나, 안면홍조, 체중 증가 등의 부작용이 있었으며 CR을 보인 2명의 환자에서 각각 4, 5개월 후 재발하였다. 한편, Clusters of differentiation (CD) 20에 대한 단일클론항체인 rituximab의 경우 CD 20 항원과 결합하여 B 세포의 면역 작용을 저하시켜 항혈소판항체의 생성을 감소시킨다고 알려져 있어¹⁷⁾ 비장절제술을 시도하기 전 2차 치료로서 최근까지 각광받았으나 소아 특발성 혈소판감소성자반증의 5~10%에서 혈청병(serum sickness)의 발병이 증가했다는 보고들이 발표되면서 투여에 신중을 기하게 되었다¹⁸⁾. Danazol은 합성 안드로젠(androgen)으로 그 작용 기전은 명확하지 않으나 만성 특발성 혈소판감소성자반증 중 청소년기 여자 환자에서 월경과다가 동반된 경우 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 하지만 간기능장애나 남성화 작용과 같은 부작용으로 인해 사춘기 전 소아에게는 투여되지 않고 있다¹⁹⁾.

한편, 성인 만성 ITP 환자에서 *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 양성인 경우 면역 억제 치료와 *H.pylori* 박멸요법을 병행하는 것이 혈소판 수치

회복 및 유지에 효과적이었다는 일부 연구들도 발표되었다⁴⁾. 하지만 소아의 경우 만성 ITP와 *H.pylori*와의 상관관계에 대한 연구가 드물고 특히 국내 소아에서의 *H.pylori*의 혈청학적 양성율은 5세 이하에서 2%에 불과할 정도로 성인에 비해 유병률 자체가 낮아 유의한 결과를 얻기 어렵다. Park 등²⁰⁾이 21명의 소아 만성 ITP 환자를 대상으로 한 국내 연구에서 총 4명이 *H.pylori* 양성으로 진단받았고 그 중 대변 항원 검사상 양성이었다는 2명에게 박멸요법 시행 후 1년여 동안 추적 관찰 하였으나 혈소판 수의 증가는 관찰되지 않았다. 본 연구에 포함된 환자들에서도 *H.pylori* 혈청 IgG 항체검사를 시행하였는데 2명이 양성으로 나타났고 그 중 한 명에서 요소 호기 검사도 양성으로 나타나 3제 요법(amoxicillin, clarithromycin, pantoprazole)을 시행하였으나, 치료 전후의 혈소판 수치가 각각 $54 \times 10^9/L$ 과 $37 \times 10^9/L$ 으로 별다른 효과는 보이지 않았다.

CsA는 ITP 발병 과정에서 T 세포의 면역 반응으로 사이토카인(cytokine)이 생성되면서 증상 발현에 영향을 미치고, CD 8+ 세포 독성 T 세포가 혈소판 파괴에 관여한다는 사실이 알려지면서 치료 약제로서 제시되었다²¹⁾. CsA의 가장 흔한 부작용은 고혈압으로 두통, 어지러움 등의 증상을 동반할 수 있으며, cytochrome P450과 반응하여 대사되므로 간독성을 유발하며 혈중 요단백 또는 크레아티닌 수치를 상승시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 이 밖에도 성인에서는 사지 경련이나 이상 감각, 전신 무력감도 흔한 것으로 보고되고 있다^{22,23)}. 그러나 고혈압이나 간독성, 신독성 등 CsA의 주된 부작용은 CsA 투여 기간 동안 정기적인 신체 검진 및 혈압 측정, 혈액 검사를 통해 점검할 수 있고, 다른 치료 약물과 달리 혈중 약물 농도의 확인이 가능하여 치료 범위를 유지하면서 부작용을 최소화할 수 있는 장점이 있다²⁴⁾.

이러한 배경으로 성인에서는 만성 ITP 환자에서의 CsA 투여 효과에 대한 여러 연구가 발표되었다. Giovanni 등²⁵⁾의 연구에서는 12명의 만성 ITP 환자군 중 83.3%에서 CsA에 반응이 있어 높

은 치료 효과를 보인 것으로 보고되었으나, 12명의 환자 모두에게서 CsA 부작용을 보였으며, 이는 전신피로감이나 경도의 혈압상승, 잇몸 비대, 이상감각 등의 경미한 증상이었다. Kappers-Klunne 등²⁶⁾의 연구 보고에서 만성 ITP 환자 10명을 대상으로 CsA 6 mg/kg으로 시작하여 4주 동안 복용한 결과 10명 중 각각 3명과 2명에서 CR ($> 110 \times 10^9/L$)과 PR ($40 \sim 110 \times 10^9/L$)의 반응을 보여 총 55%에서 CsA에 치료 효과가 있는 것으로 나타났다. CR로 확인된 3명은 1년 이상 CR 상태가 지속되었다. 10명의 환자 모두에게서 CsA 부작용이 나타났으나 부작용으로 복용을 중단한 경우는 4명이었고 고혈압, 두통, 전신 피로감, 근육통 중 가장 흔한 증상은 고혈압이었다. Kappers-Klunne 등²⁶⁾의 비장절제술 후 재발한 만성 ITP 환자 10명을 대상으로 한 다른 연구에서도 CsA 투여 후 각각 CR과 PR이 3명씩 나타나 CsA에 대한 반응률은 60%로 보고되었으며, 10명 중 9명에게서 부작용이 나타났으나 부작용으로 치료를 중단한 경우는 2명에 그쳤다. 부작용 여부는 환자의 임상 증상과 CsA의 혈중 농도, 혈청 크레아티닌 수치로 평가하였다²⁶⁾. Samo 등²⁷⁾이 6명의 만성 ITP 환자를 대상으로 한 연구에서는 모두 비장절제술 후 재발한 경우를 대상으로 하였고 이들은 혈소판 수가 $20 \times 10^9/L$ 미만이며 비출혈이나 점막 출혈의 증상이 동반되었다. CsA 투여 전 스테로이드를 복용하던 환자들로 초기 CsA를 4 mg/kg 용량으로 시작하여 4주 이상 복용하면서 스테로이드는 점차 감량하였다. 이 연구에서는 6명 모두 CsA에 반응을 보였으며 각각 CR ($> 140 \times 10^9/L$)과 PR ($40 \sim 140 \times 10^9/L$)이 3명씩 나타났다. 그러나 이러한 성인에서의 연구들도 소수를 대상으로 한 것이었고 최근까지도 소아에서는 몇몇 증례 보고만이 있는 정도이다^{8,27,28)}.

본 연구에서는 만성 특발성 혈소판감소성자반증 환자 중 스테로이드, IVIG 등의 1차 치료를 받았으나 혈소판 감소증이 지속된 환자들을 대상으로 성인에서 양호한 치료 효과를 보인 CsA 투여를 시도하여 총 9명의 환자 중 3명에서 PR이상의

반응을 보였다. CsA에 효과를 보인 모든 환자는 IVIG에도 PR이상의 반응을 보였고, IVIG에 반응이 있었던 5명의 환자 중 3명인 60%에서 CsA에도 반응을 보였으며, IVIG에 반응이 없었던 2명의 환자에서는 CsA에도 치료 효과가 나타나지 않았다. 이와 같은 결과로 보아, IVIG에 반응을 보였던 환자에서 CsA에도 치료 효과가 있을 가능성이 높을 것으로 추정되나, 이는 대상 환자의 수가 적어 일반화시키기에는 어려울 것으로 생각된다. 또한 진단 당시 항혈소판항체에 양성을 보였던 2명의 환자 모두에서 CsA 치료에 효과를 보여 항혈소판항체와 CsA에 대한 반응과의 관련성도 조심스럽게 추측해 볼 수 있겠으나 마찬가지로 적은 환자 수로 인해 의미를 부여하기는 어려우며 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠다.

CsA 투여 기간 동안 부작용을 나타낸 환자는 2명으로 22.2%에 해당하였으며, 이는 기존에 성인에서 진행된 연구와 비교하여 현저히 적은 빈도였다. 또한 부작용이 나타난 2명의 환자 모두 경미한 증상이었고, 증상이 자연 호전되어 CsA 복용을 지속하는 데에 문제가 없었다. Gesundheit 등⁸⁾은 2명의 치료 불응성 ITP 환자를 대상으로 CsA의 치료 효과 및 부작용에 대해 증례 보고를 하였으며, 각각 CsA를 복용하기 시작한 3일과 10일 이후부터 혈소판 수가 증가하고 안정화 양상을 보여 CsA의 치료에 효과가 나타났고, 2명 모두에게 주목할 만한 부작용은 관찰되지 않았다고 하였다.

성인 뿐 아니라 소아에서도 지속적인 혈소판 감소증을 보이는 만성 ITP 환자에서 대안적 치료 방법은 아직 명확히 정립되지 않았다. 다른 여러 대안적인 치료 방법들이 제시되고 있으나 각각의 부작용과 제한점으로 인해 소아에서의 신중한 투여가 요구되어, CsA의 사용이 또 다른 치료가 될 것으로 기대된다. 하지만 현재까지 성인의 연구에 비해 소아에서의 CsA에 대한 보고는 극히 적으며, 본 연구 역시 추적 관찰 기간이 1년 미만으로 CsA의 효과와 부작용을 평가하는 데 한계가

있다. 따라서 더 많은 수의 환자군을 대상으로 충분한 기간 동안의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각되며, 향후 CsA에 대한 연구를 통하여 만성 특발성 혈소판감소성장자반증 환자에게 새로운 치료 대안의 정립이 요구되는 바이다.

요 약

목적: 1차 치료에 반응하지 않는 만성 특발성 혈소판감소성장자반증의 치료적 한계로 인하여 최근에는 비장절제술 이외에도 danazol, rituximab 및 CsA 등의 약물치료가 대안적인 치료 방법으로 제시되고 있다. 특히 CsA의 효과 및 안전성은 성인 만성 특발성 혈소판감소성장자반증 환자에서는 상당 부분 알려져 있으나 소아 환자에서의 연구는 거의 없었다. 본 연구에서는 소아 만성 특발성 혈소판감소성장자반증 환자에서의 CsA 투여 효과와 그 부작용에 대하여 알아보고자 하였다.

방법: 2007년 1월부터 2008년 12월까지 연세대학교 세브란스병원 외래에서 추적 관찰 중인 스테로이드 불응성 만성 특발성 혈소판감소성장자반증 환자 중 CsA를 투여 받은 환자 9명을 대상으로 하여 의무 기록 및 검사 결과를 후향적으로 분석하였다.

결과: 9명의 환자는 모두 이전에 면역글로블린 및 스테로이드 치료를 받았던 환자로 첫 진단부터 CsA 투여 시작까지의 평균 기간은 4년 4개월이었다. 3명(33.3%)의 환자에서 혈소판 $50 \times 10^9/L$ 이상 유지되는 PR이상의 반응을 보였으나 나머지 6명은 반응을 보이지 않았다. 어떤 환자에서도 주된 독성 부작용은 보이지 않았으며 경미한 흉부 불편감 및 두통 이외의 합병증은 관찰되지 않았다.

결론: CsA 치료는 성인 만성 특발성 혈소판감소성장자반증에서 1차 치료 약제의 반응이 없는 경우 비교적 안전하고 효과적인 대안적 치료 방법으로 여겨지고 있으나, 소아에서는 소수의 증례 보고 이외에는 보고된 연구가 없다. 본 연구에서는 일부의 소아 만성 특발성 혈소판감소성장자반증

환자에서만 CsA에 대한 반응을 보였다. 그러나 적은 수의 환자를 대상으로 한 짧은 추적 관찰 기간을 통한 연구이므로 의미 있는 결과를 위해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 장기간의 추적 관찰 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Cines DB, Blancheette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008
2. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:393-420
3. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:911-28
4. Kalpathi R, Bussel JB. Diagnosis, pathology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:8-16
5. Tarantino MD, Bolton-Maggs P. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:526-34
6. Jang GC, Lee YK, Park SH, Lyu CJ, Yang CH, Kim KY. Long-term outcome of chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to therapeutic methods. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2000;7:32-41
7. Imbach P. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children: current and future treatment options. *Paediatr Drugs* 2003;5:795-801
8. Gesundheit B, Cividalli G, Freeman A, Yatziv S, Koren G, Baruchel S. Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenia purpura in children. *Eur J Hematol* 2001;66:347-51
9. Buchanan GR, Journeycake JM, Adix L. Severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: definition, management, and prognosis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:595-603
10. George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006;4:1664-72
11. Bolton-Maggs P, Tarantino MD, Buchanan GR, Bessel JB, George JN. The child with immune thrombocytopenic purpura: is pharmacotherapy or watchful waiting the best initial management? A panel discussion from the 2002 meeting of the American society of pediatric hematology/oncology. *J Paediatr Hematol Oncol* 2004;26:146-51
12. Vianelli N, Galli M, De Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72-7
13. Neunert CE, Bright BC, Buchanan GR. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:513-6
14. Blanchette V, Freeman J, Garvey B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998;1:36-51
15. Hong JH, Lee YK, Yoo CJ, Yang CH, Kim KY, Kim HM, et al. Predictive values of high dose immune globulin G or oral prednisone therapy for the splenectomy response in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2000;7:24-31
16. Mantadakis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:148-53
17. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005;146:217-21
18. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamin DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006;107:2639-42
19. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005;106:2244-51
20. Park SJ, Baek HJ, Lee SU, Han DK, You JH, Park EY, et al. Helicobacter pylori infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2008;15:83-91
21. Zhou B, Zhao H, Yang RC, Han ZC. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:107-16
22. Wandstrat TL, Schroeder TJ, Myre SA. Cyclosporine pharmacokinetics in Pediatric transplant recipients. *Transplant Proc* 1994;26:3147-9
23. Yee GC. Recent advances in cyclosporine pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 1991;11:130-4
24. Burckart GJ, Canafax DM, Yee GC. Cyclosporine monitoring. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:649-52
25. Emilia G, Morselli M, Luppi M, Longo G, Marasca

- R, Gandini G. Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;99:1482-5
26. Kappers-Klunne MC, Vant Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001;114:121-5
27. Zver S, Zupan IP, Cernele P. Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure. *Int J Hematol* 2006; 83:238-42
28. Moskowitz IP, Gaynon PS, Shahidi NT, Cripe TP. Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:77-9
-