

특별성혈소판감소증에서 Fc γ RIIIa 수용체 다형성의 임상적 의의

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, ¹진단검사의학교실, ²고려대학교 의과대학 소아과학교실,
³한동대학교 의과대학 포항선린병원 소아과, ⁴연세대학교 의과대학 소아과학교실

엄주필 · 고일용 · 어 영¹ · 이미경¹ · 이광철² · 김문규³ · 유철주⁴ · 김황민

Clinical Significance of Fc γ RIIIa Polymorphism in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Joo Pil Eum, M.D., Il Yong Ko, M.D., Young Uh, M.D., Ph.D.¹, Mee Kyung Lee, M.T.¹,
Kwang Chul Lee, M.D., Ph.D.², Moon Kyu Kim, M.D.³, Chuhl Joo Lyu, M.D., Ph.D.⁴
and Hwang Min Kim, M.D., Ph.D.

Departments of Pediatrics and ¹Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju,

²Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, ³Department of Pediatrics, Pohang Surin Hospital, Handong University College of Medicine, Pohang,

⁴Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The Fc γ RIIIa receptor, one of the low-affinity immunoglobulin (Ig) receptors, plays an important role in the clearance of autoantibody-sensitized platelets, which is one of the major pathogenetic mechanisms of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). The polymorphism of Fc γ RIIIa receptors affects the binding affinity of the receptors to the Fc portion of IgG. The purpose of this study is to find out the clinical significance of Fc γ RIIIa gene polymorphism in ITP. **Methods:** The genomic DNA was extracted from whole blood of 44 ITP patients and 28 healthy control subjects. The allele specific polymerase chain reaction (PCR) was performed for the Fc γ RIIIa-176V/F polymorphism determination. The clinical significance of Fc γ RIIIa genotypes were analysed. **Results:** There were no significant difference in the platelet count, hemoglobin level and white blood cell count between acute and chronic ITP patients at initial presentation. The frequency of FF, FV, VV polymorphisms were 9, 14, 5 cases in control group, 10, 3, 0 cases in acute ITP, and 14, 28, 2 cases in chronic ITP, respectively. The frequency of FF polymorphism was higher in acute ITP than in control group or chronic ITP ($P < 0.05$). The acute ITP patients with FV polymorphism tend to respond earlier to less dosage of IVIG without statistical significance. All of the 2 chronic ITP cases with VV polymorphism did not respond to ordinary treatment like steroid or IVIG. **Conclusion:** The limitation of this study is the small sample size. Further study is needed with more patient in the future. (Clin Pediatr Hematol Oncol 2006;13:150~157)

Key Words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Fc γ RIIIa, Polymorphism

책임저자 : 김황민, 강원도 원주시 일산동 161, 원주기독병원 소아과, 220-701

Tel: 033-741-1284, Fax: 033-732-6229, E-mail: khm9210@yonsei.ac.kr

이 논문은 2004학년도 연세대학교 학술연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

서 론

특별성혈소판감소증(ITP)은 혈소판에 존재하는 Glycoprotein (GP) IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GP Ib/IX 등의 항원에 대한 자가항체가 발생하여 자가항체와 결합한 혈소판이 비장내의 대식세포를 비롯한 망상내피계에 의하여 파괴되어 혈소판이 감소하는 자가면역질환이다. 그러나 정확히 어떤 원인으로 자가항체가 발생하는지, 망상내피계의 유전적인 차이가 질병의 임상경과에 어떤 영향을 미치는지는 아직 잘 알려져 있지 않다.

Fc γ RIIIa수용체 등의 단백질에서 1개 nucleotide 염기서열이 치환되는 경우 다형성(polymorphism)이 발생할 수 있는데 이를 단염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이라고 한다. 이제까지의 연구들에 의하면 여러 가지 면역질환에서 여러 Fc γ 수용체의 다형성이 Fc γ 수용체에 의하여 매개되는 면역질환에 영향을 미치고¹⁾, ITP에서 여러 Fc γ 수용체들이 혈소판의 탐식작용에 관여하는 것으로 알려져 있다^{2~7)}.

망상내피계의 면역세포들의 표면에 존재하는 Fc γ RIIIa수용체는 면역글로불린의 Fc portion과 결합하여 면역글로불린과 결합된 혈소판을 제거하는데 매우 중요한 역할을 한다. Fc γ RIIIa 수용체의 다형성 중 158번째 아미노산이 Valine인 경우 (Fc γ RIIIa-158V)가 phenylalanine (Fc γ RIIIa-158F)인 경우보다 IgG1과 IgG3에 대한 결합력이 강하여^{8,9)} Fc γ RIIIa수용체에 의하여 매개되는 여러 가지 면역작용에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 Fc γ RIIIa-158V/F다형성이 소아 ITP의 발병 및 임상양상에 어떤 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

1992년 10월 1일부터 2001년 8월 31일까지 연세대학교 원주기독병원, 아주대학병원, 고려대학 안암병원에 입원하여 ITP로 진단받고 치료하

였던 57명을 대상으로 하였으며 그 중 급성 ITP가 13명, 만성이 44명이었고, 대조군은 2002년 9월 1일부터 9월 30일까지 연세대학교 원주기독병원 건강검진센터를 방문하였던 건강한 성인 28명이었다. 혈소판감소증은 혈소판수가 150,000/ μ L 미만인 경우로 정의하였다. ITP는 혈소판감소증이 있고, 골수검사상 거핵구가 증가되었거나, 정맥내 면역글로불린(IVIG) 치료에 반응하고, 다른 특별한 전신질환이 없는 경우에 진단하였다. 만성 ITP는 발병 6개월 이후에도 혈소판감소증이 지속되는 경우로, 재발은 기간에 관계없이 정상으로 유지되던 혈소판수가 정상이하로 감소한 경우로 정의하였다. IVIG치료는 1일 400 mg/kg Tlr 5일간 투여하는 것을 원칙으로 하였고, 혈소판수가 100,000/ μ L 이상으로 증가한 환자들은 투여 일수에 관계없이 조기에 투여를 중단하였다.

대립유전자특이성 중합효소연쇄반응(allele specific polymerase chain reaction)에 사용될 시발체(primer)는 pan-primer로 5'-TCACATATTACAGA GCAATGG-3' (Bioneer, Korea), Fc γ RIIIa-158F specific primer로 5'-TCTCTGAAGACACATTCTACT CCCTAA-3' (Bioneer, Korea), Fc γ RIIIa-158V specific primer로 5'-TCTCTGAAGACACATTCTACT CCCTAC-3' (Bioneer, Korea)를 사용하였다. 한 환자의 검체에 대하여 Fc γ RIIIa-158F specific PCR과 Fc γ RIIIa-158V specific PCR을 시행하였는데,

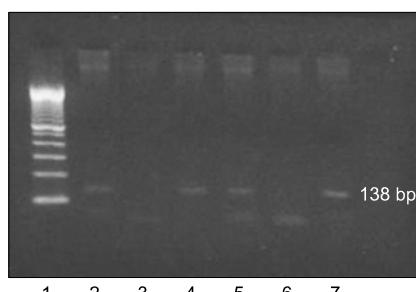


Fig. 1. Allele specific polymerase chain reaction (PCR) gel for RIIIa-176V/F polymorphism reveals 138 bp bands. Lane 1 represents markers. Each 2 lanes represent FF (Lane 2, 3), FV (Lane 4, 5), and VV (Lane 6, 7) genotypes, respectively.

50 μ L의 각 PCR 혼합물은 100 ng의 환자의 유전체 DNA, 각 10 μ M의 pan-primer와 Fc γ RIIIa-176F specific primer 혹은 Fc γ RIIIa-158V specific primer, Tris-HCl 100 mM, KCl 500 mM, MgCl₂ 25 mM, dNTP (Promega, WI, USA) 20 mM, Taq DNA polymerase (Roche, Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) 1 unit로 만들었다. PCR은 94°C에서 5분간, 62°C에서 30초간, 72°C에서 3분간으로 시작하여 94°C에서 30초간, 55°C에서 30초간, 72°C에서 30초간으로 35 주기를 시행한 후 72°C에서 7분간 방치 후 종결하였다. PCR 산물은 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 100 V로 40분간 전기영동하여 138 base pair의 band가 관찰되면 해당 다형성이 존재하는 것으로 판독하였다. 즉 V specific PCR에서 band가 보이면 VV형, F specific PCR에서 band가 보이면 FF형, V와 F specific PCR 모두에서 band가 보이면 VF형으로 판독하였다(Fig. 1).

통계처리는 SPSS 11.0 for Windows program을 이용하여 ITP와 정상대조군간, 급성과 만성 ITP간의 다형성 분포의 차이를 분석하였고, 다형성과 치료에 대한 반응, 재발여부와 빈도, 진단 당시 혈소판 수치, 성별 및 발병 연령 등의 임상적 지표간의 연관성을 분석하였다.

결 과

1) 대상 환자들의 특성

입원 당시 평균연령은 급성 ITP 환자는 37.1개월, 만성 ITP 환자는 141.1개월이었다. 남녀비는

급성 ITP 환자는 1.6 : 1, 만성 ITP 환자는 0.76 : 1 이었다. 평균 연령 및 성별 비에서 각 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다. 초진 당시 환자들의 평균 혈소판 수치는 급성 ITP 환자에서 21,462/ μ L, 만성 ITP 환자에서 30,784/ μ L로 유의한 차이가 없었고, 급성과 만성간에 평균 혈색소치나 백혈구치 역시 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2) 급성 및 만성 ITP와 대조군에서 Fc γ RIIIa 수용체 다형성의 분포

대조군에서 FF, FV, VV 다형성이 각각 9례, 14례, 5례였고, 급성 ITP에서 각각 10례, 3례, 0례였으며, 만성 ITP에서 각각 14례, 28례, 2례로 만성 ITP와 정상 대조군은 서로 비슷한 분포를 보였으나 급성 ITP는 대조군이나 만성 ITP에 비하여 FF 다형성의 빈도가 유의하게 높았다($P < 0.05$, Table 2).

3) 3가지 다형성의 급성 ITP에서 치료에 대한 반응

급성 ITP 환자 중 FV 다형성의 환자들이 평균 1.2 g의 IVIG를 평균 2.67일간 사용하였던 반면에 FF 다형성의 환자들은 1.6 g의 IVIG를 3.88일간 사용하여, FV 다형성의 급성 ITP가 FF형보다 적은 용량의 IVIG에 빠른 시일 내에 반응하는 경향이 있었으나 통계적인 의의는 없었다(Table 3).

4) 3가지 다형성의 만성 ITP에서 치료에 대한 반응

3가지 다형성의 만성 ITP 모두에서 치료는 주로 부신피질 호르몬, IVIG 혹은 부신피질과 IVIG의 병합요법을 실시하였다. 이에 잘 반응하지 않

Table 1. Clinical Characteristics of ITP Patients and Normal Control Group

	Acute ITP	Chronic ITP	Normal control
No. of patients	13	44	28
Male : Female	8 : 5	19 : 25	14 : 14
Age (year)	3.10 \pm 2.97	11.76 \pm 17.60	42.37 \pm 11.20
Hemoglobin	11.2 \pm 0.9	11.3 \pm 2.1	
WBC	8,965 \pm 2,714	9,113 \pm 4,259	
Platelet	21,460 \pm 20,640	30,780 \pm 27,420	295,960 \pm 63,280

Table 2. Distribution of Fc γ RIIIa polymorphism among acute, chronic ITP & normal control

	Acute ITP	Chronic	ITP normal control
FF	10	14	9
FV	3	28	14
VV	0	2	5
Total	13	44	28

Table 3. Dosage & duration of IVIG treatment in acute ITP patients with various Fc γ RIIIa polymorphism

	FF (n=8)	FV (n=3)
Dosage of IVIG (g)	1.60±0.60	1.20±0.69
Duration of IVIG (day)	3.88±1.73	2.67±2.08

Table 4. Treatment modality used in chronic ITP with various Fc γ RIIIa polymorphism

	FF	FV	VV
No treatment	1	0	0
Corticosteroid	3	7	1
IVIG	2	8	1
Corticosteroid+IVIG	17	13	0
Therapy for refractoriness*	6	6	2

*Therapy for refractoriness: interferon, dexamethasone pulse, danazol, cytotoxic agents such as cyclophosphamide, vincristine

는 경우 interferon, dexamethasone, danazol, 항암화학제 등을 실시하였다. VV 다형성이 있었던 2례 모두에서 이를 치료를 실시하여 다른 다형성보다 강한 치료를 한 경향이 높았다(Table 4). 3가지 다형성 모두에서 1~4회 재발하였으며 3회 재발한 경우가 가장 많았다(Table 5).

Table 5. Number of relapse in chronic ITP with various Fc γ RIIIa polymorphism

	FF	V	VV
1	1	3	0
2	0	3	0
3	6	15	2
4	2	0	0

고 찰

소아 ITP가 새로 진단된 경우 치료를 해야 할지, 치료를 한다면 언제 치료를 해야 하는지, 각 환자에서 출혈의 위험성은 얼마나 되는지, 환자가 급성 ITP일지 만성 ITP일지 등 아직도 해결되지 않은 문제가 여러 가지 있다¹⁰⁾. 소아의 급성 ITP는 대부분의 경우 감염이나 예방접종 후에 발생한다. 80%는 6개월 이내에 호전되는 급성 ITP이지만 20%는 만성 ITP로 이행한다. 반면, 어른의 ITP의 대부분이 만성 ITP인데 감염이 선행되는 경우가 드물다. 그래서 급성 ITP는 antigenic mimicry에 의하여 발생하고 만성 ITP는 주로 SLE처럼 전형적인 자가면역기전에 의하여 발생하는 것으로 생각되고 있다. 그러나 아직까지 ITP를 진단할 당시 급성과 만성을 구별할 수 있는 객관적인 지표는 없다. ITP로 진단된 경우 치료를 해야 할지 하지 않아도 되는지에 대해서는 아직 많은 논란이 있는데 치료하지 않는 경우와 부신피질 호르몬이나 IVIG로 치료한 경우에 예후가 비슷하다는 보고도 있다¹¹⁾. 이는 아직까지 대규모의 전향적인 연구가 실시된 적이 없기 때문으로 향후 이런 연구가 실시되어야 할 것으로 사료된다. 현재 사용 중인 ITP의 치료법으로는 IVIG와 부신피질 호르몬이 대표적인데 이를 두 가지 치료법 모두가 ITP를 근원적으로 치료하지는 못하고 혈소판 수를 일시적으로 증가시킨다. 그러므로 현재 ITP의 치료목적은 근본적인 치료가 아니고 혈소판 수를 증가시켜서 출혈로 인한 후유증과 생명을

위협하는 출혈을 예방하는 것이다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 치료의 적응증은 미국 혈액학회의 ITP 치료 지침으로 혈소판 수가 $30,000/\mu\text{L}$ 이상이면 치료가 필요 없고, $20,000/\mu\text{L}$ 미만이며 현저한 점막출혈이 있거나, $10,000/\mu\text{L}$ 미만이면 증상이 경미하여도, 생명을 위협하는 출혈이 있는 경우에는 혈소판 수와 관계없이 치료를 하는 것으로 되어 있다¹²⁾. 이처럼 ITP에서 여러 가지 해결되지 않은 점들이 많은 것은 아직까지 발병기전이 완전히 밝혀지지 않았기 때문으로 생각된다.

각종 혈액세포 표면에 존재하는 당단백질인 Fc 수용체는 여러 가지 면역글로불린의 Fc 부분을 특이적으로 인지하고 결합하는 수용체들로서 면역글로불린과 결합하여 면역체계를 활성화하거나 억제한다. Fc 수용체에는 주로 결합하는 면역글로불린의 종류에 따라 IgG와 결합하는 Fc γ 수용체, IgE와 결합하는 Fc ϵ 수용체 등이 있다. 이들 중 Fc γ 수용체는 항체의 존성 세포성 세포독작용, 식균작용, 염증 매개물의 분비, 항원 제시의 증강 등 여러 가지 면역 작용에 관여한다^{13,14)}. 본 수용체는 Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII의 3개의 class로 나누어진다. 각 수용체는 2개의 다른 subunit으로 구성되며, Fc 부분과 결합하는 α subunit과 β , γ , ζ subunit 등으로 구성되며, α subunit의 차이에 따라 IgG와의 결합력이 달라져서 고친화성의 Fc γ RI은 IgG와 결합력이 높아 면역결합체나 IgG 분자 모두와 결합하고, 저친화성의 Fc γ RII와 Fc γ RIII는 IgG와 결합력이 낮아 면역결합체와만 결합 한다^{15,16)}. 수용체의 각 class마다 몇 가지 isoform 들이 존재하여 분자량, IgG와의 결합력, 분포하는 세포들이 다르다. Fc γ RII와 Fc γ RIII의 isoform의 일종인 Fc γ RIIa와 Fc γ RIIIa 등의 저친화성 Fc γ 수용체들의 유전자는 interleukin-6 수용체, C-reactive protein (CRP), selectin, Duffy 혈액형의 유전자와 함께 1q22 염색체에 위치한다¹⁷⁾.

이제까지 알려진 ITP의 발병기전은 자가항체와 결합한 혈소판이 망상내피계의 탐식세포에 의하여 파괴되는 것이다. 이때 탐식세포는 그 표면에 존재하는 Fc γ 수용체로 혈소판과 결합한 자가항

체의 Fc portion과 결합하게 된다. ITP의 발병기전에서 구체적으로 어떤 Fc γ 수용체가 어떤 역할을 하는지에 대한 연구들을 살펴보면, ITP의 동물모델에서 단일클론 항체로 Fc γ RI를 차단하여도 ITP의 정도가 변화가 없는 것으로 보아 Fc γ RIIa와 Fc γ RIIIa가 ITP에서 혈소판의 파괴에 밀접히 관여할 것으로 추정되었다¹⁸⁾. 단일클론 항체로 Fc γ RIIa와 Fc γ RIIIa를 차단하면 ITP 환자의 혈소판 수가 증가하고¹⁹⁾, 자가면역성 용혈성빈혈 동물모델을 대상으로 한 실험에서 자가항체와 결합한 적혈구의 제거율이 감소하며^{20,21)}, ITP의 동물모델에서 혈소판감소증이 소실되었다²²⁾. 그 외에도 ITP의 동물 모델에서 IVIG의 dimer나 multimer가 monomer보다 치료효과가 좋은 사실²³⁾도 저친화성 수용체인 Fc γ RIIa와 Fc γ RIIIa가 ITP에서 혈소판의 파괴에 밀접히 관여하는 것을 암시하는 것으로 사료되었다. 그러므로 Fc γ RIIa와 Fc γ RIIIa는 ITP의 발병기 전, 치료에 대한 반응, 예후 예측 등에 대한 연구에 알맞은 대상이 될 것으로 사료되었다.

Fc γ RIIIa는 대식세포, NK 세포, 일부 T 세포의 세포막에 존재한다. IgG1과 IgG3와 결합하고, Fc γ RIIIa 수용체의 다형성 중 158번째 아미노산이 valine인 경우(Fc γ RIIIa-158V)가 phenylalanine (Fc γ RIIIa-158F)인 경우보다 IgG1과 IgG3에 대한 결합력이 강하고, IgG4와도 결합한다^{8,9,15)}. Fc γ RIIIa-158V/F다형성은 여러 가지 자가면역질환들과 관계가 깊은 것으로 알려져 있어 Fc γ RIIIa-F158 대립 유전자나 F/F 158 핵형이 전신성홍반성낭창의 발병률인 중증도와 관계가 있다는 보고^{9,24~27)}도 있고, Fc γ RIIIa-158V/F다형성이 SLE의 발병과 연관이 있다는 보고도 있다²⁸⁾. 웨게너육종(Wegener's granulomatosis)과 ANCA 양성 혈관염(ANCA-positive vasculitides) 환자 중 Fc γ RIIIa-F/F158 다형성을 가진 경우 재발이 더 흔한 것으로 보고되었다²⁹⁾.

ITP와 Fc γ RIIIa-158V/F다형성 간의 관계에 대한 과거의 연구에서는 소아의 만성 ITP에서 Fc γ RIIIa-V/F158 핵형의 빈도가 정상군에 비하여 높았다는 보고⁶⁾가 있었으며, ITP 환자에서 Fc γ RIIIa-F/F158 핵형의 빈도가 낮았다는 보고도 있다. 본

연구에서는 비교적 대상군의 수가 많았던 만성 ITP에서 다형성의 분포가 대조군과 차이가 없었고, 급성 ITP에서는 IgG와의 결합력이 낮은 것으로 알려진 FF 다형성이 빈도가 높았는데, 이것은 대상군 및 대조군의 수가 적었기 때문일 수도 있고, Fc γ RIIIa-158V/F다형성이 급성 ITP의 발병기전과는 관계가 없는 것을 시사하는 결과일 수도 있다.

Fc γ RIIIa-158V/F다형성과 약물이나 비장적출 등의 치료법에 대한 반응간의 관계는 여러 가지 상반된 결과가 있다⁵⁾. 이들 결과들은 강한 결합력을 가진 수용체가 IgG1이나 IgG3와 결합한 혈소판을 더 잘 탐식하여 심한 ITP를 유발하는 것을 시사한다¹⁾. 본 연구에서는 급성 ITP의 경우 IgG와의 결합력이 상대적으로 강한 FV 다형성이 FF형보다 IVIG에 잘 반응하였다. 중례 수는 적었지만 만성 ITP 중 VV형이 2례 모두가 steroid나 IVIG에 반응을 하지 않고 낮은 혈소판수를 유지하여 INF, Dexa, danazol, 항암화학제 등을 실시하였는데, 이는 과거의 연구에서 강한 결합력을 가진 수용체가 IgG1이나 IgG3와 결합한 혈소판을 더 잘 탐식하여 심한 ITP를 유발한다는 결과를 얻었던 것과 일치하였다¹⁾.

ITP의 치료법들이 작용하는 기전들을 살펴보면 부신피질 호르몬과 Danazol은 대식세포의 기능을 억제하고 B 세포의 항체생성을 억제하여, IVIG는 Fc γ 수용체에 대하여 혈소판과 결합한 항체와 상호경쟁하거나, anti-idiotype 항체로 작용하거나, 억제수용체인 Fc γ RIIb에 결합하여 대식세포의 기능을 억제하여³⁰⁾, 비장적출술은 비장의 대식세포를 제거하여 치료효과를 보인다³¹⁾. 아직까지 Fc γ RIIb의 다형성은 발견되지 않았으나, 향후 유의한 다형성이 발견되게 될 경우, 이에 대한 연구로 각 개체에서 IVIG의 치료효과가 차이나는 이유를 확인 할 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 저자들은 더 많은 환자들을 대상으로 Fc γ RIIIa-158V/F다형성을 연구하여 본 다형성이 소아 ITP의 발병 및 임상양상에 미치는 영향을 알아보아야 할 것으로 생각하였으며, 장기적으로는 자가반응성 T 세포의 생성을 조절하는 기전

에 대한 연구 등이 필요할 것으로 사료된다.

요약

목적: 본 연구는 Fc γ RIIIa-158V/F다형성이 소아 ITP의 발병 및 임상양상에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법: 1992년 10월 1일부터 2001년 8월 31일까지 연세대학교 원주기독병원, 아주대학병원, 고려대학교 안암병원에 입원하여 ITP로 진단받고 치료하였던 57명을 대상으로 하였으며 그 중 급성 ITP가 13명, 만성이 44명이었고, 대조군은 2002년 9월 1일부터 9월 30일까지 연세대학교 원주기독병원 건강검진센터를 방문하였던 건강한 성인 28명이었다. 대립유전자특이성 중합효소연쇄반응(allele specific polymerase chain reaction)으로 Fc γ RIIIa-158V/F다형성을 확인하여 대상군과 대조군에서 다형성 분포의 차이를 분석하였고, 다형성과 치료에 대한 반응, 재발여부와 빈도, 진단 당시 혈소판 수치, 성별 및 발병 연령 등의 임상적 지표간의 연관성을 분석하였다.

결과: 대조군에서 FF, FV, VV 다형성이 각각 9례, 14례, 5례였고, 급성 ITP에서 각각 10례, 3례, 0례였으며, 만성 ITP에서 각각 14례, 28례, 2례로 만성 ITP와 정상 대조군은 서로 비슷한 분포를 보였으나 급성 ITP는 대조군이나 만성 ITP에 비하여 FF 다형성의 빈도가 유의하게 높았다($P < 0.05$). 급성 ITP 환자 중 FV 다형성의 환자들이 평균 1.2 g의 IVIG를 평균 2.67일간 사용하였던 반면에 FF 다형성의 환자들은 1.6 g의 IVIG를 3.88일간 사용하여, FV 다형성의 급성 ITP가 FF형보다 적은 용량의 IVIG에 빠른 시일 내에 반응하는 경향이 있었으나 통계적인 의의는 없었다. 3가지 다형성의 만성 ITP 모두에서 치료는 주로 부신피질 호르몬, IVIG 혹은 부신피질과 IVIG의 병합요법을 실시하였다. 이에 잘 반응하지 않는 경우 Interferon (INF), Dexamethasone, danazol, 항암화학제 등을 실시하였다. VV 다형성이 있었던 2례 모두에서 이들 치료를 실시하여 다른 다형성

보다 강한 치료를 한 경향이 높았다.

결론: 저자들은 본 연구에서 ITP와 Fc γ RIIIa-158V/F다형성 간에 유의한 관계를 확인할 수 있었다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로 Fc γ RIIIa-158V/F다형성을 연구하여 본 다형성이 소아 ITP의 발병 및 임상양상에 미치는 영향을 알아보아야 할 것으로 생각하였다.

참 고 문 헌

1. Binstadt BA, Geha RS, Bonilla FA. IgG Fc receptor polymorphisms in human disease: implication for intravenous immunoglobulin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:693-703
2. Samuelsson A, Towers T, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-6
3. McKenzie SE, Taylor SM, Malladi P, Yuhan H, Casella DL, Chien P, et al. The role of human Fc receptor Fc gamma RIIA in the inflammatory clearance of platelets: a transgenic mouse model. *J Immunol* 1999;162:4311-8
4. Williams Y, Lynch S, McCann S, Smith O, Feighery C, Wehlan A. Correlation of platelet Fc γ RIIa polymorphism in refractory idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998;101:779-82
5. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fc γ receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;115:125-30
6. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E, et al. Polymorphisms in inflammatory cytokine and Fc γ receptors in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 2001;113:596-9
7. Tijhuis GJ, Klaasen RJ, Modderman PW, Ouwehand WH, von dem Borne AE. Quantification of platelet-bound immunoglobulins of different class and subclass using radiolabelled monoclonal antibodies: assay conditions and clinical application. *Br J Haematol* 1991;77:93-101
8. Koene H, Kleijer M, Algra J, Poos D, von dem Borne AE, de Haas M. Fc gamma RIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell Fc gamma RIIIA, independently of the Fc gamma RIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood* 1997;90:1109-14
9. Wu J, Edberg J, Redecha P, Bansal V, Guyre P, Coleman K, et al. A novel polymorphism of Fc gamma RIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest* 1997; 100:1059-70
10. Kuhne T. Investigation and management of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: problems and proposed solutions. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003;25:S24-7
11. Kuhne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:122-5
12. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40
13. van de Winkel J, Capel P. Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunol Today* 1993;14:215-22
14. Gessner JE, Heiken H, Tamm A, Schmidt RE. The IgG receptor family. *Ann Hematol* 1998;76:231-8
15. van der Pol W-L, van de Winkel JGJ. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease. *Immunogenetics* 1998;48:222-32
16. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2001;19:275-90
17. Peltz GA, Grundy HO, Lebo RV, Yssel H, Barsh GS, Moore KW. Human Fc gamma RIII: cloning, expression, and identification of the chromosomal locus of two Fc receptors for IgG. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1013-8
18. Ericson SG, Coleman KD, Wardwell K, Baker S, Fanger MW, Guyre PM, et al. Monoclonal antibody 197 (anti-Fc γ RI) infusion in the patient with immune thrombocytopenic purpura (ITP) results in down-modulation of Fc γ RI on circulating monocytes. *Br J Haematol* 1996;92:718-24
19. Clarkson SB, Bussel JB, Kimberly RF. Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with an anti-Fc γ -receptor antibody. *N Engl J Med* 1986;314: 1236-9
20. Flesch BK, Achtert G, Neppert J. Inhibition of monocyte and polymorphonuclear granulocyte immune phagocytosis by monoclonal antibodies specific for Fc γ RI, II, and III. *Ann Hematol* 1997;74:15-22
21. Kurlander RJ, Hall J. Comparison of intravenous gamma globulin and a monoclonal anti-Fc receptor

- antibody as inhibitors of immune clearance in vivo in mice. *J Clin Invest* 1986;77:2010-8
22. Song S, Crow AR, Freedman J. Monoclonal IgG can ameliorate immune thrombocytopenia in a murine model of ITP: an alternative to IVIG. *Blood* 2003;101:3708-13
23. Teeling JL, Jansen-Hendricks T, Kuijpers TW. Therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin preparations depends on the immunoglobulin G dimers: studies in experimental immune thrombocytopenia. *Blood* 2001;98:1095-9
24. Manger K, Repp R, Jansen M, Geisselbrecht M, Waschsmuth R, Westerdaal NAC, et al. Fc γ receptor IIA, IIIA, and IIIB polymorphisms in German patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical symptoms. *Ann Rheum Dis* 2002;61:786-92
25. Dijstelboem HM, Bijl M, Fijnheer R, Scheepers RH, Oost WW, Jansen MD, et al. Fc gamma polymorphisms in systemic lupus erythematosus: association with disease and in vivo clearance of immune complexes. *Arthritis Rheum* 2000;43:2793-800
26. Koene H, Kleijer M, Swaak AJG, Sullivan KE, Bijl M, Petri MA, et al. The Fc gamma RIIIa-158F allele is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1813-8
27. Kyogoku C, Dijstelboem HM, Tsuchiya N, Hata Y, Kato H, Yamaguchi A, et al. Fc γ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1242-54
28. Oh M, Petri MA, Kim NH, Sullivan KE. Frequency of the Fc gamma RIIIa-158F allele in African American patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:1486-9
29. Dijstelboem HM, Scheepers RHM, Oost WW, Stageman CA, van der Pol WL, Sluiter WJ, et al. Fc γ receptor polymorphisms in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1823-7
30. Jeon IS, Kim JS, Im HJ. Change of platelet count and mean platelet volume after intravenous immunoglobulin injection in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 11:1-6
31. Kim HM. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Korean J Pediatr* 2004;47:1262-5