

만성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 고용량 정주용 면역글로블린 및 경구용 프레드니손 투여 반응 여부와 비장 적출 효과의 예측성

연세대학교 의과대학 소아과학교실, ¹연세대학교 원주의과대학 소아과학교실
²아주대학교 의과대학 소아과학교실, ³포천중문대 분당 차병원 소아과

홍자현 · 이연경 · 유철주 · 양창현 · 김길영
김형민¹ · 김문규² · 강신혜³

Predictive Values of High Dose Immune Globulin G or Oral Prednisone Therapy for the Splenectomy Response in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Ja Hyun Hong, M.D., Yeon Kyung Lee, M.D., Chul Joo Yoo, M.D.
Chang Hyun Yang, M.D., Ki-Young Kim, M.D., Hwang Min Kim, M.D.¹
Moon Kyu Kim, M.D.² and Shin Hye Kang, M.D.³

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Yonsei University
¹Wonju College of Medicine; ²Ajou University School of Medicine
and ³Pochon Cha College of Medicine

Purpose: The aim of this study is to investigate the usefulness of responsiveness to high dose intravenous immune globulin G (IVIg) or oral prednisone therapy as preoperative predictors for splenectomy response in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).

Methods: We reviewed retrospectively the charts of 23 patients who were admitted to Yonsei Medical Center, Wonju Christian Hospital, Ajou Medical College Hospital and Pochon CHA General Hospital under the diagnosis of chronic ITP and splenectomized from January 1990 to April 1999, below the age of 20. All of the patients had been treated with high dose IVIg and, or oral prednisone. The responses to the treatments were classified according to Berchtold and McMillan's criteria (1) complete response (CR) $> 120 \times 10^3/L$; (2) partial response (PR) $> 50 \times 10^3/L$; (3) no response (NR) $< 50 \times 10^3/L$.

Results: Of 23 patients, 12 boys and 11 girls, the mean age at operation was 12.4 years (5.4~19.4 years), the mean duration from diagnosis to splenectomy was 47 months (6~173 months) and mean follow up was 33 months (3~95 months). Of the 6 patients with responses to oral prednisone, 5 had responses to splenectomy and of the 12 patients with responses to IVIg, 10 had responses to splenectomy at 3 months. All of 14 patients

책임저자: 양창현, 서울시 강남구 도곡동 146-92번지, 연세대학교 의과대학 영등세브란스병원 소아과, 135-720
Tel: 02-3497-3355, Fax: 02-3461-9473

with no response to oral prednisone and 4 patients with no response to IVIG were responded to splenectomy at 3 months. Four patients relapsed during follow up and there was no serious complication following splenectomy.

Conclusion: We concluded that a positive response to oral prednisone or IVIG may be associated with a positive response to subsequent splenectomy and splenectomy is an effective and safe treatment. (Korean J Pediatr Hematol Oncol 2000; 7: 24~31)

Key Words: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, Splenectomy, Intravenous immune globulin G, Prednisone

서 론

특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP)은 세망내피계(reticulo-endothelial system)내에서 면역글로불린과 결합된 혈소판의 파괴로 특징지어지는 면역질환으로¹⁾, 소아의 경우 대부분은 급성의 경과를 취한 후 6개월 이내에 자연적 관해를 보이나 10~30%에서는 이후에도 혈소판 수가 $100 \times 10^9/L$ 이상 유지가 되지 않아 만성으로 진행되는 것으로 보고되고 있다²⁾. 최근 만성 ITP의 치료로는 스테로이드, 고단위 정맥용 면역글로불린(이하 IVIG), 항-D항체(anti-D), 면역 억제제, 세포독성 약제 또는 비타민 C를 이용한 약물 요법, 비장의 방사선 조사 또는 비장적출술의 수술적 요법이 쓰이고 있지만, 그 치료 방법이나 치료 여부에 있어서는 아직 논란이 되고 있다^{2~5)}.

1916년 Kaznelson에 의해 최초로 비장적출술에 의한 만성 ITP의 치료가 제창되었으나⁶⁾, 이후 이 질환의 면역학적 기전이 밝혀지면서 사용하기 시작한 약물요법에 의한 높은 반응률, 36~64%의 높은 자연적 관해율^{7~10)}, 그리고 패혈증을 비롯한 비장적출술후의 합병증에 대한 위험 부담으로¹¹⁾ 특히 소아의 경우 비장적출술의 시행 여부와 시행 시기는 논란의 대상이 되어왔다^{2,10,12)}. 따라서 비장적출술의 예후인자에 대한 연구가 진행되어 수술시의 나이, 진단부터 수술까지의 기간, 수술 직후의 혈소판 수의 증가, 수술 전 부신피질호르몬에 대한 반응^{13~15)}, 수술 전 IgG

에 대한 반응 등이^{16~18)} 그 예후 인자로 논의되고 있으나 아직은 확실치 않은 상태이다^{19,20)}. 또 이에 대한 국내보고도 미흡한 실정으로²¹⁾, 이에 저자들은 만성 ITP 환아들에서 수술 전 부신피질호르몬 또는 IVIG에 대한 반응이 비장적출술 후의 효과를 예측할 수 있는지에 대하여 알아보 고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1990년 1월부터 1999년 4월까지 9년 3개월간 신촌 세브란스병원, 영동 세브란스병원, 원주 기독병원, 아주대학병원, 분당 차병원에서 만성 ITP로 진단 받고 경구용 프레드니손($1 \sim 2 \text{ mg/kg/day}$) 또는 고용량 IVIG (5일간 400 mg/kg/day 또는 2일간 1 g/kg/day) 투여 후 비장적출술을 시행 받았던 20세 미만의 환아 23명을 대상으로 하였다. 만성 ITP의 정의는 ITP 진단 후 6개월 이상 $100 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 감소증이 지속된 경우로 하였다.

2) 방법

본 연구는 환아들에 대한 임상기록지를 토대로 후향적으로 이루어졌다. 23례의 환아를 경구용 프레드니손 사용군과 IVIG 사용군으로 나누었고, 두 가지의 약제를 모두 사용했었던 경우는 두 군 모두에 포함시켰다. 혈액학적 결과는 Berchtold와 McMillan의 반응 기준²²⁾에 따라 완전반

응은 혈소판 수가 $120 \times 10^9/L$ 이상, 부분반응은 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이상, 무반응은 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 미만으로 정의하였고, 이 기준에 따라 수술 전, 수술 후 1일, 1개월, 3개월 채 및 그 이상 장기 추적시의 마지막 혈소판 수를 분석하였다. 약물 투여후의 반응정도는 $50 \times 10^9/L$ 이상일 경우 반응으로 분류하였다.

결 과

1) 대상 환자들의 임상적 특징

총 23례(남 12, 여 11)의 환아들 중 20례(남 10, 여 10)에서 수술 전 경구용 프레드니손 치료를 받았었고, 16례(남 10, 여 6)에서 IVIG 투여를 받았다(Table 1). 전체 수술 시 평균 연령은 12.4세(5.4~19.4세), 프레드니손 투여군의 경우 12.0세(4.6~19.4세), IVIG 투여군의 경우 11.6세(4.8~16.6세)로 두 군간의 차이는 없었으나($P > 0.05$), 진단부터 수술까지의 평균 기간은 전체환자군 47개월(6~173개월), 프레드니손 투여군의 경우 40개월(6~173개월), IVIG 투여군의 경우 55개월(6~173개월)로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$). 수술 후 평균 추적관찰 기간은 33개월(3~95개월), 프레드니손 투여군의 경우 36개월(3~95개월), IVIG 투여군의 경우 29개월(3~91개월)로 두 군간 추적관찰 기간의 차이는 없었다($P > 0.05$). 수술 방법에 있어서는 1례

만이 내시경적 비장적출술을 시행 받았고, 나머지 22례에서는 개복 비장적출술이 시행되었다. 부비장은 2례(8.7%)에서 제거하였으며, 항혈소판 항제는 총 20례에서 검사되었고, 7례(35%)에서 양성 반응을 보였다.

2) 약물 투여와 비장적출 후의 반응률

수술 전 프레드니손을 투여 받았던 20례 중 6례(30%)에서 비장적출 후 반응을 보였다. 수술 후 1일째, 1개월째, 3개월째 및 마지막 추적관찰시의 수술에 대한 반응률(완전반응+부분반응)에 있어서, 프레드니손 투여군의 경우 각각 100%, 100%, 95%, 85%의 반응률을 보였다(Table 2, 3, 4, 5). 수술 전 고용량 IVIG를 투여받았던 환자군의 경우 16례 중 12례(75%)에서 비장적출 후 반응을 보였다. 수술 후 1일째, 1개월째, 3개월째 및 마지막 추적관찰시 IVIG 투여군에서 수술 후

Table 2. Predictive Value of Prednisolone Therapy for the Splenectomy Response at 1 Day after Splenectomy. (): Predictive Value

	Splenectomy Responsive	Refractory	Total
Prednisolone Responsive	6 (100)	0	6
Refractory	14	0 (0)	14
Total	20	0	20

Table 1. Characteristics of 23 Patients with Chronic ITP

	Total	Prednisone	IVIG
Number of patients	23	20	16
Sex (Male : Female)	12 : 11	10 : 10	10 : 6
Mean age (year)	12.4	12.0	11.6
(Range)	(5.4 ~ 19.4)	(4.6 ~ 19.42)	(4.8 ~ 16.6)
Mean duration from diagnosis to operation (month)	47	40	55
(Range)	(6 ~ 173)	(6 ~ 173)	(6 ~ 173)
Mean follow up time (month)	33	36	30
(Range)	(3 ~ 95)	(3 ~ 95)	(3 ~ 91)

Table 3. Predictive Value of Prednisone Therapy for the Splenectomy Response at 1 Month after Splenectomy. (): Predictive Value

		Splenectomy		Total
		Responsive	Refractory	
Prednisone	Responsive	6 (100)	0	6
	Refractory	14	0 (0)	14
	Total	20	0	20

Table 4. Predictive Value of Prednisone Therapy for the Splenectomy Response at 3 Month after Splenectomy. (): Predictive Value

		Splenectomy		Total
		Responsive	Refractory	
Prednisone	Responsive	5 (83)	1	6
	Refractory	14	0 (0)	14
	Total	19	1	20

Table 5. Predictive Value of Prednisone Therapy for the Splenectomy Response at Last Follow up Day after Splenectomy. (): Predictive Value

		Splenectomy		Total
		Responsive	Refractory	
Prednisone	Responsive	4 (67)	2	6
	Refractory	13	1 (7)	14
	Total	17	3	20

반응률은 각각 100%, 93%, 88%, 88% (Table 6, 7, 8, 9)이었으며, 비장적출 후의 반응률에 있어 두 군간의 차이는 없었다($P > 0.05$) (Fig. 1). 평균 혈소판 수는 수술 전 $24 \times 10^9/L$ ($6 \sim 95 \times 10^9/L$)이었으며, 수술 1일 후 $338 \times 10^9/L$ ($127 \sim 900 \times 10^9/L$), 1개월 후 $304 \times 10^9/L$ ($44 \sim 709 \times 10^9/L$) 그리고 3개월 후 $274 \times 10^9/L$ ($13 \sim 557 \times 10^9/L$)이었다. 수술 후 1일째 반응을 보였던 전례 중, 술 후 1개월째 1례에서 혈소판의 수가 $44 \times 10^9/L$ 으로 감소하였으나 이후 다시 증가하여 현재 완전 반응 상태를 유지하고 있고, 2례에서는 술 후 1~3개월 사이에 재발하여 1례는 다시 회복되었

Table 6. Predictive Value of High Dose IVIG Therapy for the Splenectomy Response at 1 Day after Splenectomy. (): Predictive Value

		Splenectomy		Total
		Responsive	Refractory	
IVIG	Responsive	12 (100)	0	12
	Refractory	4	0 (0)	4
	Total	16	0	16

Table 7. Predictive Value of High Dose IVIG Therapy for the Splenectomy Response at 1 Month after Splenectomy. (): Predictive Value

		Splenectomy		Total
		Responsive	Refractory	
IVIG	Responsive	11 (92)	1	12
	Refractory	4	0 (0)	4
	Total	15	1	16

Table 8. Predictive Value of High Dose IVIG Therapy for the Splenectomy Response at 3 month after Splenectomy. (): Predictive Value

		Splenectomy		Total
		Responsive	Refractory	
IVIG	Responsive	10 (83)	2	12
	Refractory	4	0 (0)	4
	Total	14	2	16

으나 1례에서는 무반응 상태가 유지되고 있으며, 2례에서는 3개월 이후 재발하였다.

3) 약물 투여에 대한 반응여부와 비장적출 후의 반응률과의 관계

수술 후 1일째는 약물에 반응한 두 군의 모든 예에서 비장적출술에 반응을 보여 비장적출예의 양성예측도는 100%로 나타났으나 (Table 2, 6), 술 후 1개월째에는 IVIG에 반응했던 12례 중 1례에서 무반응을 나타내어 양성예측도는 92%로 감소하였다 (Table 7). 수술 후 3개월째는 두 군 모두에서 양성예측도가 83%로 감소하였으며 (Table

Table 9. Predictive Value of High Dose IVIG Therapy for the Splenectomy Response at Last Follow up Day after Splenectomy. (): Predictive Value

		Splenectomy		Total
		Responsive	Refractory	
IVIG	Responsive	10 (100)	2	12
	Refractory	4	0 (0)	4
	Total	14	2	16

4, 8), 이후 장기 추적관찰 기간 중 IVIG 투여군의 경우에는 83% 그대로 유지하였으나(Table 9), 프레드니손 투여군의 경우에는 67%로 감소하였다(Table 5). 각각의 약물에 반응이 없었던 두 군의 모든 예에서 수술 후 1일째 비장적출에 대한 반응을 보였고(Table 2, 6), 3개월까지는 반응이 유지되어 음성예측도는 0%였으나(Table 3, 4, 7, 8), 프레드니손 투여군의 경우 1례에서 3개월 이후에 재발하여, 7%의 음성예측도를 나타내었다(Table 5).

4) 수술 후 합병증

23례 모두에서 수술로 인한 합병증은 없었다.

고 찰

특발성 혈소판감소성 자반증에 대한 비장적출술은 1916년 Kanzelsohn에 의해 제창되었는데, 이것은 혈소판이 비장에서 파괴되기 때문이라는 주장에 근거한 것이었고⁶⁾, 이후 면역학적 기전이 밝혀지면서 이 질환이 자가 항혈소판 항체의 생성과 탐식세포의 Fc 수용체 매개에 의한 혈소판의 파괴로 인한 것이라는 것이 밝혀졌으며^{1,25)}, 그 주된 장소인 비장을 적출함으로써 만성 ITP의 치료에 60% 이상의 지속적인 반응을 보고하고 있지만^{18,24~27)}, 극히 일부에서 동반될 수 있는 수술 후 패혈증과 같은 합병증이나¹³⁾, 36~64%의 높은 자연적 관해율 때문에^{7~10)}, 특히 소아의 경우에 있어 비장적출술은 그 시기와 시행여부가 많은 논란이 되고 있다^{2,10,12)}. 만성 ITP의

치료제로 쓰이는 부신 피질호르몬을 비롯한 IVIG,

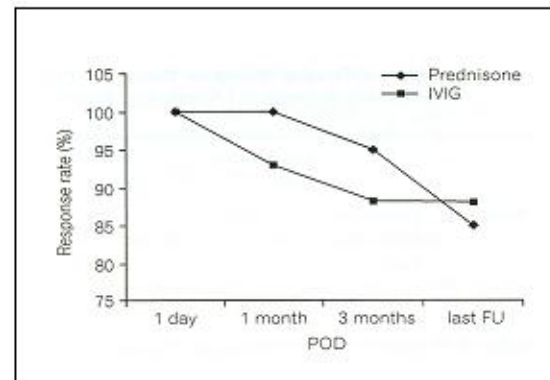


Fig. 1. Response rate to splenectomy at 1 day, 1 month, 3 month and last follow up day after splenectomy. FU: follow up, POD: post-operation day

항-D항체와 같은 약물들도 그 약리학적 기전이 일부는 탐식세포의 Fc 또는 C3 수용체를 봉쇄하고 자가 항혈소판 항체의 생성을 막는 것으로 설명될 수 있어서^{28~30)} 이러한 약리적 비장적출술이 수술적 비장적출술의 시기를 연장시키고 또 자연적 관해에 이를 때까지 혈소판 수를 유지시키는데 도움을 주었지만, 잦은 약물의 사용에 따르는 부작용과 반응률의 점진적 감소때문에 비장적출술과 같은 효과적인 근치방법은 되지 못했다.

이에 비장적출후 그 반응을 예측할 수 있는 예후인자에 대한 많은 연구들이 되어왔는데 1997년 Law 등¹⁰⁾은 30례의 ITP 환자를 대상으로 한 연구에서, 수술 전 IVIG에 반응했었던 21례 중 비장적출술에 반응한 경우가 19례(양성예측도 90.5%), IVIG에 반응하지 않았던 9례 중 수술에도 반응하지 않은 경우가 9례(음성예측도 100%)였음을 보고하면서 수술 전 약물치료로 투여받은 IVIG에의 반응여부가 비장적출후의 반응여부를 강력하게 예측할 수 있는 인자라고 주장하였으나, Fabris 등¹⁹⁾은 양성예측도 89%, 음성예측도 38%로 보고하면서 수술 전 투여받은 IVIG에의 양성반응은 비장적출 후의 양성반응을 예측할 수 있으나, IVIG에 반응이 없었던 경우라도 62%

에서는 비장적출 후 반응이 있었음을 보고하였다. 본 저자들의 연구에서도 IVIG의 비장적출 후 반응에 대한 양성예측도는 83% 이상으로 이전의 연구들과 비슷한 결과를 나타내었으나, 음성예측도는 0%로 매우 낮았다. 수술 전 스테로이드에 대한 반응정도를 비장적출후의 효과를 예측하는데 있어 유용한 인자로 제시하는 연구들도 있었지만^{13,30}, 그렇지 않다는 보고도 있어^{19~20,32} 확실치는 않은 상태이며, 본 연구에서는 수술 후 3개월까지 양성예측도는 83%, 이후 마지막 추적관찰까지는 67%로 비교적 높은 양성예측도를 나타내었으나, 음성예측도에 있어서는 수술 후 3개월까지 0%, 그 이후 7%로, IVIG의 경우와 마찬가지로 매우 낮았으며, 수술과 관련한 합병증이 없었음을 고려할 때 수술 전 IVIG 또는 프레드니손에 반응이 없었던 경우라도 비장적출술은 안전하고 효과적으로 시도해볼 수 있는 치료법이라고 생각한다. 또 진단부터 수술까지의 기간이 비장적출 후 반응률의 예후인자로 알려져 있었지만²², Mazzucconi 등³²의 연구에서는 관련이 없는 것으로 보고되었었고, 본 연구에서도 그 기간에 있어 IVIG 사용군과 프레드니손 사용군 사이에 유의한 차이가 있었으나, 비장적출 후 반응률에는 두 군간에 차이가 없었다 (Fig. 1). 수술시의 나이도 예후인자로 논의되고 있으나^{20,32,33}, 본 연구에서는 20세 미만의 환자를 대상으로 하였고, 두 군간에 평균연령의 차이가 없어 분석할 수 없었다.

수술 전 약물에는 반응을 하지만, 비장적출에는 반응을 하지 않거나 또는 재발하는 경우 부비장의 존재³, 비장 외 다른 장기에서의 혈소판의 파괴를 그 원인으로 생각할 수 있으며, 따라서 수술 전 혈소판의 주된 파괴 장소가 비장임을 확인하는 것이 중요하다고 하였다^{34,35}. 본 중례들 중 재발하여 추적관찰 기간중 재관해에 이르지 못했던 3례에 있어, 1례는 프레드니손에 반응했던 경우였고, 1례는 IVIG에 반응했던 경우였으며, 1례는 두 가지 약제에 모두 반응이 있었던 경우였는데, 전례에서 재발 시 부비장 또는

비장 외 장기에서 혈소판 파괴의 증거는 찾을 수 없었다. 부비장은 국내 보고에 의하면 0~7.5%까지 보고되고 있고^{24,26,27}, 외국의 경우 보고자에 따라 차이는 있으나 최근 Szold 등의 연구에 의하면 14% 정도로 보고되고 있는데²⁵, 수술 전 CT scan 또는 핵의학검사에서 발견되는 경우가 드물어^{24~27,36} 비장적출 후 재발하는 환자들 중 18% 정도에서 부비장의 존재가 그 원인으로 보고되고 있다^{37,38}. 본 중례들에서도 수술 전 검사에서는 부비장을 확인할 수 없었으나 수술 중 2례에서 부비장이 확인되어(8.7%) 다른 국내 보고들과 유사한 결과를 보였다. 최근 Morris 등³⁹은 3례의 성공적인 내시경적 부비장적출술에 대한 경험을 보고하면서, 비장적출술 후 재발할 경우 열-파괴 적혈구 선허조영술(heat-damaged RBC scintigraphy)를 시행하고, 부비장의 존재와 위치가 증명될 경우, 부비장에 대한 절제술은 장내 유착이 심한 경우라도 내시경적인 방법으로 안전하게 시행될 수 있음을 강조하였다.

결론적으로 수술 전 투여받았던 프레드니손 또는 IVIG에 대한 반응정도는 비장적출술의 효과를 어느 정도는 예측할 수 있으나, 약물에 반응이 없었던 경우라도 비장적출술은 안전하고 효과적으로 시행될 수 있는 치료법이라고 생각한다. 또, 비장적출술에 대한 재발률을 낮추고, 장기 관해율을 높이기 위해 수술 전 좀더 세밀한 검사와 부비장을 찾을 수 있는 민감도와 특이도가 높은 검사법의 발달이 요구된다 하겠다.

요 약

목 적: 만성 혈소판감소성 자반증 환아에서 비장적출술전 투여받았던 경구용 프레드니손 또는 고용량 IVIG에의 반응 정도가 비장적출술후의 효과를 예측할 수 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법: 본 연구는 1990년 1월부터 1999년 4월까지 신촌 세브란스병원, 영동 세브란스병원, 원주 기독병원, 아주대학병원, 분당 차병원에서 만

성 혈소판감소성 자반증으로 진단받고 비장적출술을 시행 받았던 20세 미만의 환자 23명의 임상기록지를 후향적으로 분석하여 이루어졌다. 모든례에서 수술 전 경구용 프레드니손 또는 정맥용 면역글로불린을 사용하였었다. 치료에 대한 반응은 Berchtold와 McMillan의 반응기준에 따라 완전반응은 혈소판 수가 $120 \times 10^9/L$ 이상, 부분반응은 $50 \times 10^9/L$ 이상, 무반응은 $50 \times 10^9/L$ 미만으로 분류되었다.

결 과: 총 23례 중 12례가 남자, 11례가 여자였고, 수술시 평균 나이는 12.4세(5.4~19.4세), 진단부터 수술까지의 평균 기간은 47개월(6~173개월)이었으며, 평균 추적관찰 기간은 33개월(3~95개월)이었다. 수술 후 3개월째, 경구용 프레드니손에 반응을 보였던 6례 중 5례에서 비장적출후 반응을 보였으며, 정맥용 면역글로불린에 반응을 보였던 12례 중 10례에서 비장적출후 반응을 보였다. 경구용 프레드니손에 반응이 없었던 14례와 정맥용 면역글로불린에 반응이 없었던 4례에서는 수술 후 3개월째 전례에서 반응이 있었다. 재발은 모두 4례에서 있었고, 수술과 관련한 합병증은 없었다.

결 론: 수술 전 투여받았던 경구용 프레드니손 또는 정맥용 면역글로불린에의 양성반응은 비장적출후 양성반응과 관련될 수 있으며, 비장적출술은 안전하고 효과적으로 사용될 수 있는 치료법이라고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Beardsley DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998: 1585-630
2. Michael DT. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000; 37 Suppl 1: 35-41
3. Kuhne T, Imbach P. Management of children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19: 261-8
4. Kuhne T, Elinder G, Blanchette VS, Garvey B. Current management issues of childhood and adult immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr* 1998; 424 Suppl: 75-81
5. Kuhne T, Imbach P. Chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 549-53
6. Kaznelson P. Verschwinden den haemorrhagischen diathese bei einem fallen von essentieller thrombopenia (Frank) nach milz extirpation. *Splenogene thrombolische purpura*. *Wien Klin Wochenschr* 1916; 29: 1451-4
7. Walker RW, Walker W. Idiopathic thrombocytopenia; initial illness and long-term follow-up. *Arch Dis Child* 1984; 59: 316-22
8. Hyman D, Manno KS, Cohen AR. Long-term follow-up of chronic ITP. *Pediatr Res* 1990; 27: 143A
9. Tamary H, Kaplinsky C, Levy I, Cohen JJ, Yaniv I, Stark B, et al. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura; long-term follow-up. *Acta Paediatr* 1994; 83: 931-4
10. 염도화, 임호준, 이 항. 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증에 대한 장기추적 관찰. *대한소아혈액종양학회지* 1998; 5: 260-5
11. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991; 78: 1031-8
12. Scatadavou A. Splenectomy-sparing, long-term maintenance with anti-D for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: the New York Hospital experience. *Semin Hematol* 2000; 37 Suppl 1: 42-4
13. Weinblatt ME, Ortega JA. Steroid responsiveness. A predictor of the outcome of splenectomy in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Dis Child* 1982; 136: 1064-6
14. Brennan MF, Rappaport JM, Moloney WC, Wilson RE. Correlation between response to corticosteroids and splenectomy for adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 1975; 129: 490-2
15. Coon WW. Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 225-9
16. Law C, Marcaccio M, Tam P, Hedde N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997; 336: 1494-8
17. Kondo H, Imamura T. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy monitoring with platelet-associated IgG in patients with idiopathic

- thrombocytopenic purpura [letter]. *Eur J Haematol* 1998; 61: 213-5
18. Fabris F, Cordiano I, Girolami A. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [letter]. *N Engl J Med* 1997; 337: 1088-9
 19. Julia A, Araguan C, Rossello J. Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990; 76: 250-5
 20. Fenaux P, Caulier MT, Hirschauer MC, Beuscart R, Goudemand J, Bauters F. Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. *Eur J Haematol* 1989; 42: 259-64.
 21. 서길준, 정중기, 이관숙. 특발성 혈소판감소성 자반증 환자에서의 비장적출술후의 예후인자. *외과학회지* 1992; 42: 514-24
 22. Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* 1989; 74: 2309-17
 23. Sandler SG. The spleen and splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37 Suppl 1: 10-2
 24. 최진숙, 송문영, 조 빈, 김학기. 소아 만성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 비장적출술의 효과. *대한소아혈액종양학회지* 1997; 4: 273-9
 25. Szold A, Schwartz J, Abu-Abeld S, Bulvik S, Eldor A. Laparoscopic splenectomies for idiopathic thrombocytopenic purpura: experience of sixty cases. *Am J Hematol* 2000; 63: 7-10
 26. 신현덕, 김홍용, 이혁상, 백난환. 특발성 혈소판감소성 자반증에 대한 비장적출술. *외과학회지* 1982; 24: 639-45
 27. Chung CW, Lee WJ, Choi JS, Ko YW, Han JS, Min YH, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura-long term result of 40 laparoscopic splenectomies. *Yonsei Med J* 1999; 40: 578-82
 28. Dixon RH, Rosse WF. Annotation, platelet antibody in autoimmune thrombocytopenia. *Brit J Hematol* 1975; 31: 129-36
 29. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982; 306: 1254-8
 30. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: mechanism of action. *Semin Hematol* 1998; 35 Suppl 1: 14-22
 31. Naouri A, Feghali B, Chabal J. Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1993; 89: 200-3
 32. Mazruccomi MG, Arista MC, Peraino M, Chistolini A, Felici C, Francavilla V, et al. Long-term follow-up of autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients submitted to splenectomy. *Eur J Haematol* 1999; 62: 219-22
 33. Fabris F, Zanatta N, Casonato A, Randi ML, Luzzatto G, Girolami A. Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: prognostic value of the clinical and laboratory evaluation. *Acta Haematol* 1989; 81: 28-33
 34. Najean Y, Atadillou N. The sequestration site of platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura, its correlation with the results of splenectomy. *Brit J Hematol* 1971; 21: 153-61
 35. Najean Y, Rain J-D, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labeled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: A study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol* 1997; 97: 547-50
 36. Mottis KT, Horvath KD, Jobe BA, Swanson LL. Laparoscopic management of accessory spleens in immune thrombocytopenic purpura. *Surg Endosc* 1999; 13: 520-2
 37. Giot JF, Healy ML, Ferrant A, Michaux JL, Njinou B, Kestens PJ. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Surg* 1994; 81: 1171-2
 38. Katkhouda M, Waldrep DJ, Feinstein D, Soliman H, Stain SC, Ortega AE. Unresolved issues in laparoscopic splenectomy. *Am J Surg* 1996; 72: 585-90