

소아 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 치료방법에 따른 장기추적 결과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

장광천 · 이연경 · 박송희 · 유철주 · 양창현 · 김길영

Long-term Outcome of Chronic Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura according to Therapeutic Methods

Gwang-Cheon Jang, M.D., Youn Kyung Lee, M.D., Song Hee Park, M.D.
Chul Joo Lyu, M.D., Chang Hyun Yang, M.D.
and Kir-Young Kim, M.D.

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

Purpose: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) was the most common disease of thrombocytopenic purpura in children, chronic course was shown in 10%. Splenectomy had been used in chronic thrombocytopenic purpura as classic therapy, and many therapeutic method had been tried. We define response to therapy and long-term outcome of chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura.

Methods: We retrospectively analyzed 41 patients that treated and diagnosed as chronic thrombocytopenic purpura at the Department of Pediatrics, Severance Hospital between Aug. 1981 and Aug. 1999 and followed for mean 8.2 years. The mean age was 6.2 years (range from 1month to 12.3 years) and sex-ratio of male to female was 1 : 2. According to therapeutic methods, they were divided into splenectomy group, spleen irradiation group, azathioprine group, interferon group, high-dose oral dexamethasone group, vincristine group, intravenous gammaglobulin group, low-dose prednisone group, and low-dose prednisone with intermittent intravenous gammaglobulin group. The results were classified into complete response (CR: platelets $>100,000/\text{mm}^3$), partial response (PR: platelets $>50,000/\text{mm}^3$), no response (NR: platelets $<50,000/\text{mm}^3$).

Results: The treatment response and number of patients according to therapeutic methods were as follows; splenectomy group, 12 cases (CR-9 cases, PR-1 case, NR-2 cases), spleen irradiation group, 1 case (CR), azathioprine group, 6 cases (CR-1 case, NR-5 cases), interferon group, 3 cases (CR-1 case, PR-1 case, NR-1 case), high-dose oral dexamethasone group, 4 cases (CR-2 cases, PR-1 case, NR-1 case), vincristine group, 2 cases (NR), intravenous gammaglobulin group, 35 cases (CR-5 cases, PR-5 cases, NR-25 cases), low-dose prednisone group, 5 cases (NR), and low-dose prednisone with intermittent

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

intravenous gammaglobulin group, 30 cases (CR-7 cases, PR-3 cases, NR-20 cases).

Conclusion: The results of therapeutic method in splenectomy group were the most highest score (12 cases: CR-9 cases, PR-1 case, NR-2 cases), high-dose oral dexamethasone group, interferon group, and low-dose prednisone with intermittent intravenous gammaglobulin group in high incidence order. Spleen irradiation was supposed to trial method of treatment before splenectomy, because the risk was lower than splenectomy, although they had 1 case. (Korean J Pediatr Hematol Oncol 2000; 7: 32~41)

Key Words: Chronic ITP, Therapeutic methods, Long-term outcome

서 론

특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)은 소아 혈소판 감소성 자반증의 가장 흔한 원인질환¹⁾으로 약 10%에서는 만성 경과를 보인다. 급성형은 주로 소아에 발병하며 거의 대부분이 3개월 이내에 자연회복이 가능하나 특히 초기에 뇌출혈 등으로 0.5~2%에서는 사망을 초래하기도 한다²⁾. 그러므로 빨리 혈소판 수를 정상으로 회복시켜 주는 것이 중요하다. 만성 혈소판 감소성 자반증의 치료에는 비장적출술이 고전적 방법으로 사용되어왔고, 최근 발생기전이 여러 원인에 의해 체내 면역기전에 작용하여 혈소판 관련 항체(Platelet-associated IgG: PAIgG)가 형성되어 이들이 비장, 간 등 망상내피계 대식세포의 Fc수용체에 의해 조기 파괴되는 것³⁾으로 알려지면서 비장적출술 외에도 정주용 감마글로부린, 인터페론, 스테로이드, 세포독성제에 의한 면역억제요법, 비타민 C, 항-D항체(anti-D) 및 비수술적 비장적출술(비장방사선조사, 비장쇄전술) 등 여러 치료방법이 시도되고 있으나 치료 후 재발, 약물자체에 의한 부작용, 시술에 따른 위험 및 합병증 등의 문제가 있다^{4~6)}. 이에 저자들은 만성 혈소판 감소성 자반증 환자들에서 가능한 여러 가지 치료방법에 따른 결과를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1981년 8월부터 1999년 8월까지 연세의료원 소아과에 내원한 391명의 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자 중 만성 혈소판 감소성 자반증으로 치료받은 41명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 진단시부터 추적관찰시까지의 기간은 12개월부터 173개월(평균 8.2년)이었다. 진단 시 연령은 1개월부터 12.3세(평균 6.2세)까지의 분포를 보였고, 남아 14명, 여아 27명으로 남녀 성비는 1:2이었다(Table 1). 치료방법에 따라 비장적출술 시행군, 비장 방사선조사군, azathioprine 투여군, 인터페론 투여군, 고용량 dexamethasone 투여군, vincristine 투여군, 정주용 감마글로부린 투여군, 저용량 prednisone 투여군, 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용 투여군으로 나누어 비교하였다. 결과는 치료후

Table 1. Characteristics of Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (n=41)

Sex (Male : Female)	14 : 27
Age (year)	
< 5	25 (61.0%)
6~10	12 (29.3%)
11~15	4 (9.7%)
(Mean age)	(6.2 year)
Follow up	
Mean duration	8.2 year
(Range)	(1~14.4)

혈소판수에 따라 완전반응(CR: $> 100,000/\text{mm}^3$),

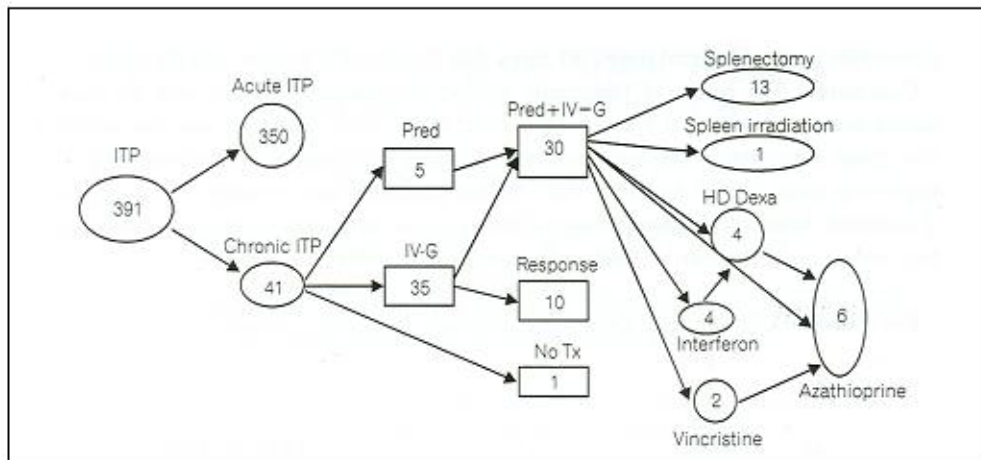


Fig. 1. Diagram of treatment in patients with chronic ITP (1981.8 ~ 1999.8.) (HD Dexa: High-dose dexamethasone, Pred: Prednisone, IV-G: Intravenous immunoglobulin, No Tx: No treatment).

부분반응(PR: $> 50,000/\text{mm}^3$), 무반응(No response: NR $< 50,000/\text{mm}^3$)으로 나누어 기록하였고, 급성과 만성 의 기준은 6개월로 하였다(Fig. 1).

비장적출술은 개복술로 13례에서 시행하였다. 수술시 연령은 평균 10세였고, 진단에서 수술시 까지의 기간은 평균 5년 8개월이었다. 비장 방사선조사는 1례에서 150 cGy/day를 2주 동안 4회 (600 cGy)씩 2차례(총 1,200 cGy)를 조사하였다. azathioprine은 6례에서 100~150 mg/day를 투여하였다. 인터페론(Interferon alpha-2b)은 3례에서 $3 \times 10^6 \text{U}/\text{m}^2$ 용량으로 12회 투여하였다. 경구용 고용량 dexamethasone은 4례에서 25 mg/ m^2 /day를 4주 간격으로 6개월 동안 투여하였다. Vincristine은 2례에서 1.5 mg/ m^2 /week로 투여하였다. 정주용 감마글로부린은 35례에서 0.4 mg/kg/day를 5일간 또는 1 mg/kg/day를 2일간으로 투여하였다. 저용량 prednisone은 5례에서 1~2 mg/kg/day로 투여하였다. 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용투여는 30례에서 prednisone을 1~2 mg/kg/day용량과 정주용 감마글로부린을 0.4 mg/kg/day로 5일간 투여하였다.

결 과

1) 완전반응률과 부분반응률

각각의 치료방법에 따른 결과는, 완전반응(CR) 결과를 보면 비장적출술 시행군은 75% (12례 중 9례), 경구용 고용량 dexamethasone 투여군은 50% (4례 중 2례), 인터페론 투여군은 33.3% (3례 중 1례), 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용투여군은 23.3% (30례 중 7례), azathioprine 투여군은 16.7% (6례 중 1례), 정주용 감마글로부린 투여군은 14.3% (35례 중 5례), 비장 방사선조사는 1례가 완전반응이었다.

또한 부분반응(PR)률은 인터페론 투여군이 33.3% (3례 중 1례), 경구용 고용량 dexamethasone 투여군이 25% (4례 중 1례), 정주용 감마글로부린 투여군이 14.3% (35례 중 5례), 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용투여군이 10% (30례 중 3례), 비장적출술 시행군이 8.3% (12례 중 1례)이었다(Table 2).

2) 각각의 치료방법에 따른 반응률

각 군의 성적은 비장적출술 시행군이 12례 중 완전반응 9례(75%), 부분반응 1례(8.3%), 무반응

Table 2. Comparisons of Long-term Outcome in Patients with Chronic ITP (n=41)

Therapeutic methods	Response (%)			
	CR	PR	NR	CR+PR
Splenectomy	9 (75.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	10/12 (83.3)
High-dose oral dexamethasone	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3/4 (75.0)
Interferon	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2/3 (66.7)
Low-dose prednisone with IV-globulin	7 (23.3)	3 (10.0)	20 (66.7)	10/30 (33.3)
IV-globulin	5 (14.3)	5 (14.3)	25 (71.4)	10/35 (28.6)
Azathioprine	0 (0)	1 (16.7)	5 (83.3)	1/6 (16.7)
Vincristine	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Low-dose prednisone	0 (0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)
Spleen irradiation	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1/1 (100)

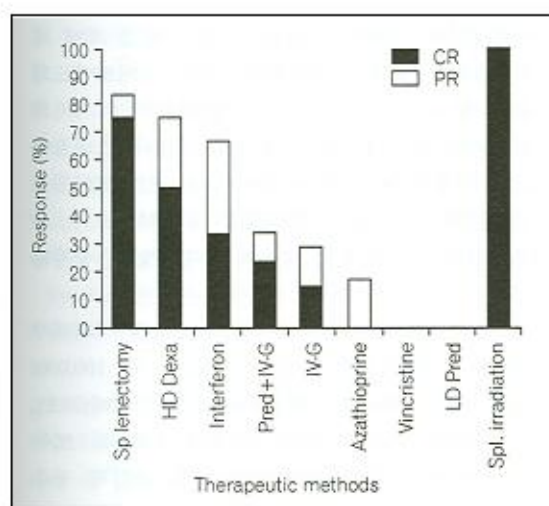


Fig. 2. Comparisons of long-term outcome in patients with chronic ITP (HD Dexa: High-dose dexamethasone, Pred: Prednisone, IV-G: Intravenous immunoglobulin, LD Prednisone: Low-dose prednisone, Spl. irradiation: Spleen irradiation).

이었다. Vincristine 투여군은 2례(100%) 모두 무반응이었으나, 치료 전후 혈소판수의 평균이 $9,500/\text{mm}^3$ 에서 $23,000/\text{mm}^3$ 으로 약간 증가된 소견을 보였다. 정주용 감마글로부린 투여군은 35례 중 5례(14.3%)에서 완전반응, 5례(14.3%)에서 부분반응, 25례(71.4%)에서 무반응을 보였다. 저용량 prednisone투여군은 5례에서 무반응이었다. 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용투여군 30례 중 완전반응이 7례(23.3%), 부분반응이 3례(10%), 무반응이 20례(66.7%)이었다. 비장 방사선조사는 1례에서 시행하였고, 처음 진단시 연령이 5년 7개월로 혈소판수 $3,000/\text{mm}^3$ 이어서 입원 3차례 및 외래에서 정주용 감마글로부린 투여 한 뒤 개발소견보여 총 1,200 cGy로 비장 방사선조사 시행후 혈소판수 $141,000/\text{mm}^3$ 으로 외래 추적관찰 중이다(Fig. 2).

고 찰

2례(16.7%)였다. Azathioprine 투여군은 6례 중 1례(16.7%)에서만 완전반응을 보였고, 나머지 5례(83.3%)는 반응이 없었다. 인터페론 투여군은 3례 중 완전반응이 1례(33.3%), 부분반응이 1례(33.3%), 무반응이 1례(33.3%)였다. 경구용 고용량 dexamethasone 투여군은 4례 중 완전반응이 2례(50%), 부분반응이 1례(25%), 무반응이 1례(25%)

ITP는 급성형과 만성형으로 대별되며 급성형은 발병후 6개월 이내에 혈소판수가 정상으로 돌아오는 것을 말하며 주로 소아에 호발하고 남녀 발생빈도의 차이는 없으며 대부분 수개월 내에 자연 회복된다. 만성형은 6개월 이상 혈소판 감소가 지속되는 경우이며 주로 성인 여자에 호발하며 심한 혈소판 감소는 없으나 자연회복은

거의 되지 않는다. 본 연구에서는 여아에서 2:1로 발생빈도가 높았다. 소아 ITP는 대부분 급성 경과를 보인 후 80~90%가 6개월 이내에 자연 완해를 보인다.

급성 ITP의 원인으로 이전에는 특발성으로 생각되어 왔으나 최근에는 여러 원인 즉, 선행 바이러스 감염, 모체나 타인의 수혈로부터 이전된 혈소판에 대한 항체, 약물, 그리고 다른 자가면역병과 동반 등이 체내 면역기전을 작용시켜 자가 항혈소판 항체(PAIG)가 생성되어 혈소판의 표면에 부착되고 이들이 비장, 간 등 망상내피계 대식세포의 Fc수용체에 의해 조기 파괴되어 혈소판 감소의 원인이 되는 것으로 알려져 있으며³⁾, 자가 항혈소판 항체(PAIG)양과 혈소판 수는 역의 관계가 있다⁹⁾고 한다. 1982년 van Leeuwen 등¹⁰⁾이 만성 혈소판 감소성 자반증에서 혈소판 표면의 당단백에 대한 자가 항체의 결합의 증거를 처음으로 제시하였고, Woods 등¹¹⁾이 혈소판 감소성 자반증 환자에서 자가 항혈소판 항체가 혈소판 표면의 당단백(GPIIb/IIIa 또는 GPIb/IX complexes)에 결합하는 것을 보여주었다. 또한 자가항체의 생성은 T세포에 의해 조절되며, T세포 표면의 신호전달계의 이상과 CD8⁺ T억제인파구 감소 및 CD4⁺/CD8⁺ 비율의 변화 등이 연관성이 있고, 보체계는 C1q, C3, C4가 자가 항혈소판 항체(PAIG)와 Fc수용체(IgG FcRII)결합을 억제하는 데 관여한다^{12~17)}. 최근 ITP의 진단방법으로 PAIG의 양을 측정하는 것이 가장 민감한 검사방법으로 알려져 있다. Lightsey 등⁹⁾은 이를 진단 및 추적관찰에 이용할 수 있다고 하였고 또 만성 ITP에는 급성 ITP보다 PAIG의 양이 적다고 하여 급성, 만성을 구별할 수 있을 것이라고 보고하였다. 저자의 경우에는 26례에서 이를 시행하였고, 26.9%의 양성률을 보였다. EB 바이러스의 항체는 24례에서 시행하여 EBV EAIGM이 11례(45.8%)에서 양성을 보였다.

동반질환에 대해 Rabinowitz 등¹⁸⁾은 문헌고찰을 통해 380례의 SLE환자 중 7.6%에서 혈소판 감소성 자반증이 있었음을 보고하였으며 저자의

경우에서도 SLE가 1례 있었다.

Simmons 등¹⁹⁾은 스테로이드 사용이 질병기간을 단축시키지도 못하고 만성으로 되는 술을 감소시키지도 못하지만 혈소판수가 50,000/mm³ 이상 될 때까지의 기간은 치료하지 않은 군보다 짧았다고 보고하였으며 이는 뇌출혈 등 생명에 위협을 주는 심한 출혈이 첫 1개월 내에 잘 생기므로 질병 초기에 스테로이드 치료로 뇌출혈을 방지할 수 있을 것으로 생각하였다. 또한 Schulman²⁰⁾과 McElfresh²¹⁾도 이런 이유로 질병 초기에 스테로이드를 사용하는 것이 바람직하다고 하였다.

ITP에 있어서 스테로이드는 혈관 벽에 대한 지혈효과와 면역억제 작용, 그리고 망상계에 의한 혈소판 탐식 억제작용을 한다. 스테로이드의 용량 및 기간은 보고마다 다양하다^{19~22)}. 저자의 경우에는 혈소판수가 정상으로 되거나 스테로이드의 사용기간이 3주 이상이 되면 스테로이드를 감량중지 또는 격일 요법으로 유지하였으나, 사용기간이 1주 미만일 경우에는 감량없이 중지하였다.

본 연구에서는 저용량 prednisone을 5례에서 투여하였고, 1주후 반응은 혈소판 수 100,000/mm³ 이상 3례(60%), 50,000/mm³ 이상 1례(20%), 50,000/mm³ 이하 1례(20%)였으나 1개월뒤 모두 50,000/mm³ 이하로 저하되어 이후 간헐적 정주용 감마글로부린과의 병용투여, 인터페론, azathioprine 및 비장적출술 등을 시행하였다. 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린은 30례에서 투여하여 완전반응 7례(23.3%), 부분반응 3례(10%), 무반응 20례(66.7%)이었다.

ITP 환아에서 고용량의 정주용 감마글로부린의 사용은 Imbach 등²³⁾에 의해 처음 시도되었으며 그 후 여러 보고^{24~26)}가 있었다. Imbach 등은 만성 ITP 환아 7명과 급성 ITP 환아 6명에게 대량의 정주용 감마글로부린(0.4 mg/kg/day)을 5일간 연속 정주하여 5일 이내에 대부분의 환아에서 혈소판수를 급격히 상승시켰고, 만성 ITP환아에서 초기반응은 비적출을 시행하지 않은 환자

중 감마글로부린에 의존하였던 2명이 추가로 감마글로부린 치료가 필요 없었던 4명보다도 초기 반응이 적었다고 하며, 만성 ITP 환자 6명 중 5명은 90~110일간 관찰중 감마글로부린으로 혈소판수가 유지되었고 치료중이나 후에도 감마글로부린에 대한 부작용은 관찰되지 않았다고 보고하였다.

Caterina 등²⁷⁾은 만성 소아 ITP 환자 17명에게 경구용 고용량 dexamethasone (20 mg/m² for 4 consecutive days, every 28 days, for 6 courses)을 투여하여 6례(35%)에서 완전반응을 보고하였고, Korones 등²⁸⁾은 3례에서 시행하여 1례(33.3%)가 완전반응인 경우를 보고하였다. 부작용으로 복통, 여드름, 체중증가, 두통, 근육통, 부산합, 혼분, 정서변화 등을 보고하였다. 본 연구에서는 4례 중 2례(50%)에서 완전반응, 1례(25%)에서 부분반응, 1례(25%)에서 무반응소견을 보였으나, 2례의 완전반응 환자는 각각 4개월, 5개월에서 재발소견을 보였고, 부작용으로 1례에서 안면홍조, 체중증가가 있었다.

Proctor 등²⁹⁾은 13명의 스테로이드 무반응성 ITP 환자에게 인터페론(α -IFN alpha-2b)을 (300만 U/m² i. v. for 12 doses)로 투여하여 3례(23.1%)에서 완전반응, 8례(61.5%)에서 부분반응, 2례(15.4%)에서 무반응인 경우를 보고하였고, Bellucci 등³⁰⁾은 성인 만성 ITP 환자 9명에게 인터페론(α -IFN alpha-2b)을 투여하여 5례(55.6%)에서 반응이 있었다고 보고하였다. 부작용은 오한이 1례에서 보고되었다. 본 연구에서는 3례 중 1례(33.3%)에서 완전반응 소견을 보였고, 1례(33.3%)에서 8일에 혈소판수가 13,000/mm³에서 156,000/mm³으로 증가되었다가 다시 63,000/mm³으로 감소되어 부분반응 소견을 보였고, 1례(33.3%)는 비장적출술 후 투여한 경우였으며 무반응 소견을 보였다. 부작용은 없었다.

Quiquandon 등³¹⁾은 53명의 성인 만성 ITP 환자 (40례는 비장적출 상태)에게 azathioprine 150 mg/day을 평균 32개월간(16~48개월) 투여하여 53례 중 27례(51%)에서 완전반응, 7례(13%)에서 부분

반응, 19례(37%)에서 무반응으로 34(64%)례에서 반응이 있었음을 보고하였고, 부작용은 백혈구 감소증 7례, 간독성이 2례 있었다. 본 연구에서는 6례 중 4례에서 무반응 소견을 보였고, 1례에서 완전반응 소견을 보였다. 1례는 혈소판수가 15일만에 5,000/mm³에서 33,000/mm³으로 증가하였으나 오심, 구토로 중단하였고, 1례는 혈소판수가 16,000/mm³에서 4주에 42,000/mm³으로 증가하였으나 심한 감염증세로 2개월만에 중단하였다. 1례는 비장적출 후 반응이 없어 약제를 사용하였으나 혈소판수가 5,000/mm³에서 19,000/mm³으로 증가되었다가 다시 2,000/mm³으로 감소되어 반응이 없었다. 1례는 azathioprine 및 저용량 prednisone에도 반응이 없어 사용하였던 경우로 혈소판수가 3,000/mm³에서 4주에 40,000/mm³으로 증가하였으나, 이후 다시 감소하여 정주용 감마글로부린을 투여하였으나 반응 없었고 현재 34,000/mm³으로 추적관찰 중이다. 1례는 혈소판수가 9,000/mm³에서 8개월에 89,000/mm³, 9개월에 167,000/mm³, 1년 3개월 현재 205,000/mm³으로 완전반응소견을 보였다.

세포독성제에 의한 면역억제요법이 연구되었으며^{31~35)}, Burton 등³⁶⁾은 9례의 ITP 환자에게 vincristine을 매주 0.025 mg/kg으로 투여하여 2주에 완전반응 5례, 부분반응 4례이었으나, 1개월 뒤 1례의 완전반응, 1례의 부분반응 소견을 보였고 보고하였고, Tangum 등³⁷⁾은 26명(성인 18명, 소아 8명)의 ITP 환자에게 vincristine (성인 2 mg, 소아 1 mg, weekly)을 투여하여 평균 2.6회 투여로 73%에서 반응하였음을 보고하였다. 부작용으로 탈모, 골수억제, 하악통증 등이 있다. 본 연구에서는 2례에서 무반응이었고 투여전후 혈소판수가 평균 9,500/mm³에서 23,000/mm³으로 약간 증가된 소견 보였고 투여회수는 각각 4회, 5회이었다. 부작용은 없었다.

비장적출술은 1916년 Kauselson³⁸⁾에 의해 제창되었고 혈소판이 주로 비장에서 파괴되기 때문에 수술 후 패혈증 등의 합병증과 수술자체의 위험에도 불구하고 사용되어 왔다. Williams 등³⁹⁾은

반응률이 50~60%라고 하였고, 최 등⁴⁰⁾은 15례의 환아를 대상으로 2례의 내시경적 비장적출술, 13례의 개복 비장적출술을 시행하여 수술 후 1개월에 73%의 완전반응, 27%의 부분반응, 수술 후 3개월에 80%의 완전반응, 20%의 부분반응을 보고하였다. 본 연구에서는 모두 개복 비장적출술을 시행하였으며 13례 중 추적 관찰되지 않은 1례를 제외하고 12례 중 9례(75%)에서 완전반응, 1례(8.3%)에서 부분반응 소견을 보여 저용량 prednisone을 사용하였고, 2례(16.7%)에서 무반응소견을 보여 정주용 감마글로부린, azathioprine, 인터페론을 사용하였으나 반응이 없었다. 비장적출술은 splenectomy failure (20%)의 위험이 있으며, 합병증으로 출혈, 감염, 혈전색전증 등이 있을 수 있다. 최근에는 내시경적 비장적출술로 이를 줄일 수 있다⁴¹⁾고 하여 많이 시행되고 있다. 소아에서는 감염의 위험이 높아지므로 5~6세 이후로 수술을 연기하는 것이 좋고, 패혈증이 0.5~1%에서 올 수 있어 폐렴구균, 인플루엔자균, 수막구균의 다가 협막성 다당질 항원에 대한 예방접종이 수술 후 종종 감염의 빈도를 감소시켜 줄 수 있으며, 본 연구에서도 수술 전 예방접종을 시행하였고 합병증은 1례(7.7%)에서 수술 후 발열이 있었으나 곧 호전되었고 그 외에 중한 합병증은 없었다. 초기반응률은 10례(83.3%)이고, 장기반응률은 8례(66.7%)였다. 예후관계인자로 수술시 연령, 수술 직후 혈소판수 증가, 치료 전 증상기간, 수술 전 스테로이드 및, 정주용 감마글로부린에 대한 반응이 알려져 있다. 본 연구에서는 수술시 평균 연령이 10세였고, 진단시부터 수술까지의 기간은 평균 5.8년이였다. 부비강은 수술 후 재발의 원인이 될 수 있고 10~26%로 보고되었으며 본 연구에서는 수술 중 3례(23.1%)에서 관찰되었다. 비장적출술후 재발은 평균 4~5개월이였다.

비수술적 비장적출술로 비장색전술, 비장 방사선 조사 등이 시행되며^{42~45)}, Caulier 등⁴²⁾은 8례의 비장적출술 위험군(80세 이상 5명, 당뇨, 심질환(62~65세, 3명) 및 출혈성향 뇌졸중, 고혈압으

로 장기간 스테로이드 투여의 비적응증인 경우)에서 total 15 Gy (10 doses: 2 doses/week over 5 weeks)과 저용량 prednisone (10~20 mg/day)을 2명에게 시행하여 총 8례 중 5례에서 반응이 있었다고 보고하였다. 1례는 6개월 이상 혈소판 수 $50,000/\text{mm}^3$ 이상, 2례는 3개월간 혈소판 수 $50,000/\text{mm}^3$ 이상이었으나 이후 감소하여 2차로 방사선 조사를 시행하였고, 2례는 혈소판 수 $20,000 \sim 50,000/\text{mm}^3$ 으로 다른 치료 없이 2년간 유지되었다. 3례는 반응이 없었다. 이전 치료는 정주용 감마글로부린, prednisone, azathioprine이었고, 부작용은 1례에서 오심 외에는 없었다. David 등⁴³⁾은 19례에서 추적관찰 되지 않은 2례를 제외하고 총 75~1370 cGy, 4~12 doses, 1~6 weeks [600 cGy: 6 doses (2 doses/weeks $\times$ 3 weeks)]로 시행하여, 17례 중 10례(58.8%)가 반응을 보였다고 보고하였으며, Samuel 등⁴⁵⁾은 3례의 HIV에 의한 자가면역성 혈소판 감소성 자반증(Human immunodeficiency virus induced autoimmune ITP)에서 총 900~1000 cGy (100 cGy/dose, twice/week for 25~35 days)의 Cobalt-60을 조사하여 혈소판수가 $250,000 \sim 400,000/\text{mm}^3$, $141,000/\text{mm}^3$, $200,000/\text{mm}^3$ 으로 모두 반응이 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 비장적출술 시행전 반응여부를 알기 위해 1례에서 시행하였고, 처음 진단시 연령이 5년 7개월로 혈소판수가 $3,000/\text{mm}^3$ 이어서 입원 3차례 및 외래에서 정주용 감마글로부린을 투여 한 뒤 재발하여 총 1,200 cGy로 비장 방사선조사를 시행한 후 혈소판수 $141,000/\text{mm}^3$ 으로 외래 추적관찰 중이며 부작용은 없었다. Stasi 등⁴⁶⁾은 자연관해를 9%로 보고하였고, 본 연구에서도 1례(2.4%)에서 치료 없이 추적관찰 중 호전된례가 있었다.

결론적으로 본 연구결과는 비장적출술 시행군이 반응률 83.3% [12례 중 10례: 완전반응 9례(75%), 부분반응 1례(8.3%)]로 성적이 가장 좋았고, 경구용 고용량 dexamethasone 투여군은 반응률 75%, 인터페론 투여군은 66.7%, 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 투여군은

33.3% 순이었다. Azathioprine 투여군은 성적이 좋지 않았으나 6례 중 4례에서 다른 치료법에 반응 없거나 재발한 경우에 시도한 것이었고, vincristine 투여군은 2례, 비장방사선 조사군은 1례만 시행하여 단순비교는 어렵다. 비장 방사선 조사는 비록 1례에서 시행하였지만 비장적출술에 비하여 위험이 적어 다른 치료에 반응이 없는 경우 비장적출술 시행 전에 시도될만한 치료법으로 생각된다.

요 약

목 적: 특발성 혈소판 감소성 자반증은 소아에 있어서 혈소판 감소성 자반증의 가장 흔한 질환으로 약 10%에서는 만성 경과를 보인다. 만성 혈소판 감소성 자반증의 치료에는 비장적출술이 고전적 방법으로 사용되어왔고, 최근 여러 치료 방법이 시도되고 있다. 이에 본 연구에서는 치료 방법에 따른 결과를 알아보고자 하였다.

방 법: 1981년 8월부터 1999년 8월까지 연세의료원 소아과에 내원하여 만성 혈소판 감소성 자반증으로 치료받은 41명을 대상으로 후향적으로 조사하였고, 진단 시부터 추적관찰시까지의 기간은 평균 8.2년이었다. 진단 시 연령은 평균 6.2세로 1개월부터 12.3세까지의 분포를 보였고, 남녀 성비는 1:2이었다. 치료방법에 따라 비장적출술 시행군, 비장 방사선조사군, azathioprine 투여군, 인터페론 투여군, 경구용 고용량 dexamethasone 투여군, vincristine 투여군, 정주용 감마글로부린 투여군, 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용투여군으로 나누어 비교하였다. 결과는 완전반응(CR: $> 100,000/\text{mm}^3$), 부분반응(PR: $> 50,000/\text{mm}^3$), 무반응(No response: NR $< 50,000/\text{mm}^3$)으로 나누어 기록하였다.

결 과: 치료방법에 따른 결과는 비장적출술 시행군 12례(CR-9례, PR-1례, NR-1례), 비장 방사선조사 1례(CR), azathioprine 투여군 6례(CR-1례, NR-5례), 인터페론 투여군 3례(CR-1례, PR-1례, NR-1례), 경구용 고용량 dexamethasone 투여군 4

례(CR-2례, PR-1례, NR-1례), vincristine 투여군 2례(NR), 정주용 감마글로부린 투여군 35례(CR-5례, PR-5례, NR-25례), 저용량 prednisone 투여군 (5례: NR), 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용투여군 30례(CR-7례, PR-3례, NR-20례)였다.

결 론: 치료 결과는 비장적출술 시행군이 12례(CR-9례, PR-1례, NR-2례)로 성적이 가장 좋았고, 경구용 고용량 dexamethasone 투여군, 인터페론 투여군, 저용량 prednisone과 간헐적 정주용 감마글로부린 병용투여군 순이었다. Azathioprine 투여군은 성적이 좋지 않았으나 6례 중 4례에서 다른 치료법에 반응 없거나 재발한 경우에 시도한 것이었고, vincristine 투여군은 2례, 비장방사선 조사군은 1례만 시행하여 단순비교는 어렵다. 비장 방사선조사는 비록 1례지만 비장적출술에 비하여 위험이 적어 다른 치료에 반응이 없는 경우 비장적출술 시행 전에 시도될 만한 치료법으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann Intern Med* 1981; 53: 861-76
2. Kuhne T, Elinder G, Garvey B. Current management issues of childhood and adult immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 75-81
3. Fritkin BG, Wright R, Miller S, Stokes E. Splenic macrophages in thrombocytopenia. *Blood* 1969; 23: 240-5
4. Ware RE, Zimmerman SA. Anti-D: Mechanisms of action. *Semin Hematol* 1998; 35 (1, Suppl 1): 14-22
5. Caldwell SH, Han KH, Hess CE. Guidelines for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Int Med* 1997; 127(7): 572-3
6. Simons SM, Main CA, Yaish HM, Rutzky J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 1951; 87: 16-22
7. Kuhne T, Imbach P. Management of children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura.

- Transfus Sci 1998; 19(3): 261-8
8. Tamary H, Kaplinsky C, Levy I, Cohen JJ, Yaniv I, Stark B, et al. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up. *Acta paediatrica* 1994; 83(9): 931-4
 9. Lightsey AL, Koenig HM, McMillan R, Stone JR. Platelet-associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1979; 94: 201-4
 10. Wadenvik H, Stockelberg D, Hou M. Platelet proteins as autoantibody targets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 26-36
 11. Hed J. Role of complement in immune or idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 37-40
 12. Nichol JL. The Mpl ligand and platelet homeostasis. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 1-15
 13. Lazarus AH, Joy T, Crow AR. Analysis of transmembrane signalling and T cell defects associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 21-5
 14. Moller E. Mechanisms of induction of autoimmunity in humans. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 16-20
 15. Winiaski J. Mechanisms in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 54-6
 16. Semple JW. Immunobiology of T helper cells and antigen-presenting cells in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 41-5
 17. Treutiger JH, Wahlstrom J, Elinder G. Role of the T cell receptor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424 (Suppl 1): 46-50
 18. Rabinowitz Y, Dameshek W. Systemic lupus erythematosus after idiopathic thrombocytopenic purpura: A review; A study of systemic lupus erythematosus occurring after 78 splenectomies for idiopathic thrombocytopenic purpura, with a review of the pertinent literature. *Ann Intern Med* 1960; 52: 1-27
 19. Simons SM, Main CA, Yaish HM, Rutzky J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 1951; 87: 16-22
 20. Schulman I. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1964; 33: 979-83
 21. McElfresh AE. Idiopathic thrombocytopenic purpura to treat or not to treat? *J Pediatr* 1975; 87: 160-1
 22. Carcao MD, Zipusky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424: 71-4
 23. Imbach P, Barandune S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228-30
 24. 백승헌, 김금주, 이권수, 이상범, 안두홍. 소아 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증에 있어서 정주용 감마글로불린의 효과. *소아과* 1985; 28(5): 483-95
 25. 김중환, 강홍자, 김길자. 소아특발성 혈소판 감소성 자반증에서 스테로이드 및 정주용 감마글로불린 치료 효과의 비교. *소아과* 1994; 37(12): 1717-23
 26. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heedle N, John GK. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997; 336 (21): 1494-8
 27. Caterina BP, Simone R, Bruno N, Giovanni A, Piero DS, Rita M, et al. A trial of high-dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1997; 130(1): 13-6
 28. Korones DN. High-dose oral dexamethasone therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1996; 129(5): 772-3
 29. Proctor SJ, Jackson G, Carey P, Stark A, Finney R, Saunders P, et al. Improvement of platelet counts in steroid-unresponsive idiopathic immune thrombocytopenic purpura after short-course therapy with recombinant alpha 2b interferon. *Blood* 1989; 74(6): 1894-7
 30. Bullecci S, Bordessoule D, Coiffier B, Tabat I. Interferon alpha-2b therapy in adult chronic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1989; 73: 578-9
 31. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74: 223-8
 32. Jackson CW, Edwards CC. Evidence that stimulation of megakaryocytopoiesis by low dose vincristine results from an effect on platelets. *Br J Haematol* 1977; 36: 97-105
 33. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85(2): 351-8
 34. Ahn YS, Byrnes JJ, Harrington WJ, Cayer ML, Smith DS, Brunkill DE, et al. The treatment of idiopathic thrombocytopenia with vinblastine-loaded platelets. *N Engl J Med* 1978; 298: 1101-7
 35. Hicsonmez G, Ozsoylus S. Vincristine for treatment of chronic thrombocytopenia in children. *N Engl J*

- Med 1977; 296(8): 454-5
36. Burton IE, Roberts BE, Child JA, Montgomery DA, Raper CGL. Response to vincristine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br Med J* 1976; 16: 918-20
37. Tangun Y, Atamer T. More on vincristine in treatment of ITP. *N Engl J Med* 1977; 297(16): 894-5
38. 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
39. Bell WRJ. Long-term outcome of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000; 37(Suppl 1): 22-5
40. 최진숙, 송문영, 조 빈, 김학기. 소아 만성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 비장적출술의 효과. *대한소아혈액중앙학회지* 1997; 4(2): 273-9
41. Stanton CJ. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A five-year experience. *Surgical Endoscopy* 1999; 13(11): 1083-6
42. Caulier MT, Danloy F, Rose C, Camier G, Morel P, Bautes F, et al. Splenic irradiation for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura in patients with contraindications to splenectomy. *Br J Haematol* 1995; 91(1): 208-11
43. Samuel WN, James S, Hipolito PR. Low-dose splenic irradiation in the treatment of autoimmune thrombocytopenia in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 310-11
44. Scheffel U, Tsan MF, Mitchell TG, Camargo EE, Braine H, Exekowitz MD, et al. Human platelets labeled with in - 111 8-Hydroxyquinoline: Kinetics, distribution, and estimates of radiation dose. *J Nucl Med* 1982; 23(2): 149-56
45. David CC, Glenn WJ, John GK. Splenic radiation for corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1992; 116(12 pt 1): 977-81
46. Stasi R, Stipa E, Masi M, Ceccotti M, Oliva F, Sciatta A, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98(5): 436-42