특발성 혈소판 감소성 자반증에서 정주용 감마 글로불린의 투여 방법에 따른 효과 비교

을지의과대학교 소아과학교실, 의예과(통계학)*, 우리i소아과†

장재호 · 이문숙 · 박미라* · 최규철†

Comparison of Effectiveness between Two Different Protocols of Treatment of IV γ-globulin in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Jae Ho Jang, M.D., Moonsouk Lee, M.D., Mira Park, Ph.D.* and Kyuchul Choeh, M.D.†

Department of Pediatrics, Department of Premedicine(Statistics), School of Medicine, Eulji University, and URII Children's Clinic†, Daejeon, Korea*

Purpose : Several methods of IV γ-globulin(IVG) infusion are effective in the treatment of autoimmune disease, including idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP). But it is not known which method is more effective in the treatment of ITP. The effectiveness of these two methods of IVG infusion was studied in terms of platelet recovery rate, side effects and recurrence rate.

Methods : Forty seven patients with acute ITP in the department of pediatrics, Eulji University Hospital from January 1995 to June 2001 were enrolled. We assesssed the treatment effects of 47 patients blindly selected; IV γ-globulin 2 g/kg/day in one day(treatment group A, n=25), 400 mg/kg/day in five days(treatment group B, n=22).

Results : Treatment group A increased platelet count more rapidly on the 2nd, 4th and 6th day of treatment than treatment group B. Side effects like fever, chill and vomiting were more frequent in treatment group A than treatment group B. The platelet count on the sixth day of treatment showed a greater increase in the cases which had side effects than in the cases which did not. There was no difference between the two groups in the recurrence rate.

Conclusion : IV γ-globulin 2 g/kg/day in one day increases platelet count more rapidly than 400 mg/kg/day in five days, and is favorable for the prevention of a severe hemorrhagic episode like early intracranial hemorrhage. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:358-362)

Key Words : IV γ-globulin, Idiopathic thrombocytopenic purpura

서 론

성인에서 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)의 회복은 20% 미만으로 대다수가 만성적인 경과를 취하고 비장 절제술까지 요하는 경우가 많으나 소아에서는 6개월 이내에 약 75%에서 특별한 치료 없이 회복되고 1년 이내에 약 90%에서 회복된다[1-3]. 그러나 1%에서는 두개강 내 출혈 등의 중증 출혈이 발생하고 이들의 대부분이 발병 초기에 나타나므로 발병 수일내에 혈소판의 상승이 시급히 요구되는 경우가 많다[4-8]. ITP의 치료는 정주용 감마 글로불린(IVG), 스테로이드 호르몬, cyclophosphamide와 같은 면역 억제제가 있는데 최근 부작용이 적고 빠른 혈소판 증가 효과를 얻을 수 있는 IVG가 1차 치료제로 널리 사용된다. IVG의 투여법은 여러 가지 면역질환에서 크게 2가지로 2 g/kg/일 1일 요법과 400 mg/kg/일 5일 요법이 사용되고 있고 각 질환에서 치료 성적의 차이점이 밝혀지고 있으나 ITP에서는 어느 치료법이 보다 효과적인지에 대해 아직 확실치 않다.

이에 저자들은 두가지 치료법의 반응 속도, 부작용, 재발율 등의 치료효과를 비교하고자 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2001년 6월까지 을지대학병원 소아과에 입원한 재발한 적이 없는 급성 ITP 환아 47명에 대해 정주용 면역

접수 : 2002년 11월 14일, 승인 : 2003년 2월 8일
책임저자 : 장재호, 을지의과대학교 소아과학교실
Tel : 042)259-1926 Fax : 042)226-9517
E-mail : jjh1270@hanmail.net

Table 1. Clinical Characteristics before Treatment, Mean±SD(Median±IQR)

	Group A(n=25)	Group B(n=22)	*P*-value
Sex(male/female)	12/13	13/9	0.4470
Age(months)	48.6±46.0(38.0±50.0)	38.4±42.4(27.0±38.0)	0.4369
Duration of illness before admission(day)	34.4±35.8(27.0±55.0)	34.3±45.5(14.0±47.0)	0.9914
Platelet(/mm^3)	19,200±14,400(16,000±23,000)	20,000±16,000(16,500±25,000)	0.8438
WBC(/mm^3)	9,670±3,740(9,650±4,490)	9,660±4,070(9,110±5,920)	0.9929
Hemoglobin(gm/dL)	11.5±1.2(11.7±1.4)	11.0±1.5(11.0±1.4)	0.2679
IgG on admission	1,740±1,290(1,130±1,920)	1,690±1,220(1,370±2,250)	0.9119
LDH on admission	640±340(520±220)	600±230(580±240)	0.7131

A : IV γ-globulin 2 g/kg/day for 1day, B : 400 mg/kg/day for 5 days

글로불린 정맥주사 2 g/kg/일 1일간 투여(A요법)와 400 mg/kg/일 5일간 투여(B요법)를 무작위로 선택하여 A요법군 25명과 B요법군 22명에 대해 치료효과를 전향적으로 조사하였다.

재발의 정의는 치료하여 혈소판 수치가 150,000/mm^3 이상 상승하였다가 100,000/mm^3 미만으로 감소한 경우로 하였다.

통계처리는 chi-square검정과 비모수적 검정으로 wilcoxon rank sum 검정을 이용하였다.

결 과

1. 치료 전 상태

A요법군과 B요법군의 치료 전 혈소판 수치는 각각 19,200±14,400/mm^{3}과 20,000±16,000/mm^{3}으로 통계학적 차이는 없었으며(P=0.9408) 치료 전 다른 소견도 두 군간에 차이는 없었다(Table 1).

2. 부작용

발열, 오한, 구토 등의 부작용은 A요법군에서 23명중 12명, B요법군에서 21명 중 1명으로 A요법군에서 많았으나(P=0.0006) 양군 모두에서 치료를 중단할 만한 심한 부작용은 없었다(Table 2).

3. 재발율

재발율은 A요법군에서 24명 중 4명, B요법군에서 22명 중 4명으로 차이가 없었다(P=0.8923)(Table 3). 또한 재발 시간에서도 두 치료군간에 차이가 없었다(P=0.7523)(Fig. 1).

4. 치료 효과

치료 2일째 혈소판 수치는 A요법군에서 96,200±70,800/mm^3 (mean±IQR, 112,000±102,000), B요법군에서 46,600±52,700/mm^3(39,000±36,500)(P=0.0171), 치료 4일째 혈소판 수치는 A요법군에서 216,900±109,400/mm^3(219,500±144,000), B요법군에서 89,200±80,700/mm^3(57,500±96,500)(P=0.0006), 치료 6일째 혈소판 수치는 A요법군에서 363,300±131,300/mm^3(324,500±180,500), B요법군에서 133,400±113,300/mm^3(80,500±166,000)

Table 2. Side Effects of ITP During Treatment

	Group A(n=25)	Group B(n=22)
Side effect(+)	12	1
Side effect(−)	11	20

χ^2=11.85, P=0.0006

Table 3. Recurrence Rate of ITP after Treatment

	Group A(n=25)	Group B(n=22)
Side effect(+)	4	4
Side effect(−)	20	18

χ^2=0.0183, P=0.8923

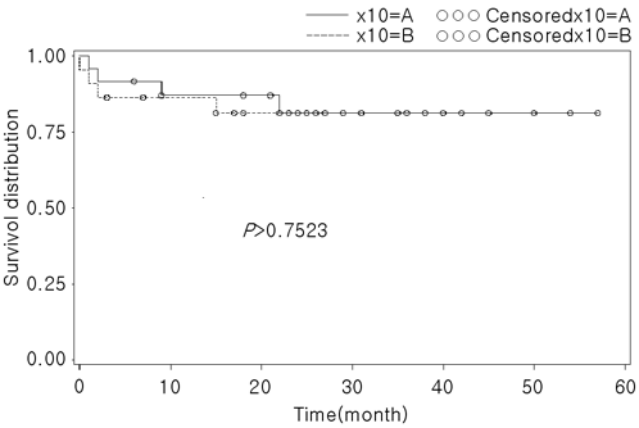

Fig. 1. Relapse-free survival curve shows no difference in relapse rate between group A and B.

(P<0.0001)으로 A치료법이 B치료법보다 혈소판 수치를 빨리 증가시켰다(Fig. 2).

5. 치료 6일째 혈소판 수치와 상관되는 인자

치료 6일째의 혈소판 수치와 상관이 있을 수 있는 인자로 나이, 입원 전 증상기간, 입원 당시 백혈구, 혈색소, 혈소판, 혈청 IgG, 혈청 LDH, 부작용 유무를 조사하였으나 부작용 유무만이 의미있는 관련 인자였다. 6일째 혈소판 수치는 부작용이 있는

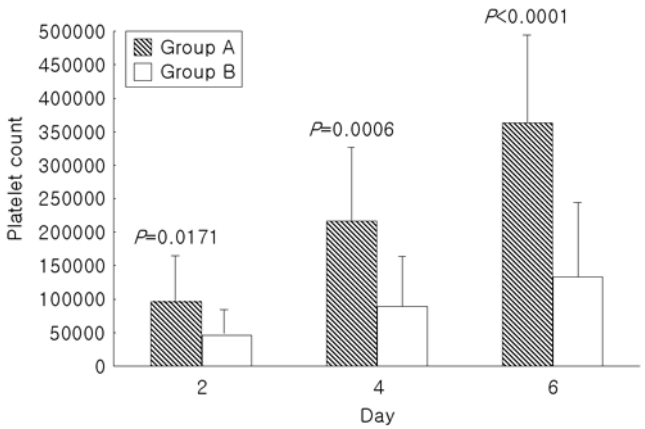

Fig. 2. Treatment group A increases platelets more rapidly on the 2nd, 4th and 6th day of treatment than treatment group B.

Table 4. Correlation between Status on Admission and Treatment-Day-6 Platelet Counts

	r*	*P*-value
Age	-0.08240	0.9590
Duration of illness before admission	-0.30343	0.1910
WBC on admission	-0.00952	0.6755
Hemoglobin onadmission	0.09105	0.5084
Platelet on admission	0.11079	0.5238
Serum IgG on admission	-0.29455	0.3101
Serum LDH on admission	0.04075	0.1646

*Spearman correlation

Table 5. Platelet Counts after 6th Day of Treatment depend on Side Effect

Side effect(+)	Side effect(−)	*P*-value
351,500±134,000	217,300±165,700	0.0143

경우 351,500/mm^3, 없는 경우 217,300/mm^{3}으로 부작용이 많을수록 높았다(*P*=0.0143)(Table 4 & 5).

고 찰

ITP는 소아에 있어 혈소판 감소성 자반증의 가장 흔한 질환으로 발생 빈도는 확실히 공인된 것은 없으나 Lilleyman[9]에 의하면 매년 100,000명 중 10명 이내로 발생하며, 현재까지 원인 및 발생기전이 완전히 밝혀져 있지는 못한 상태이나 자가면역 질환(autoimmune disease)의 증거가 많이 관찰 보고되고 있고[10], 이중 IgG성분의 항 혈소판 항체(antiplatelet antibody)가 환자의 상당수에서 발견되며 ITP의 발생기전의 요인으로 주목되고 있다[11-15].

그러나 아직도 일부의 사람에서만 바이러스 감염 후 항혈소판 항체를 생산하는 이유와 그러한 자가항체의 생산이 갑자기 감소하면서 혈소판 감소가 자연 회복되는 이유는 확실치 않다.

ITP의 진단은 주로 임상 소견에 의한다. 즉 건강해 보이는 아이가 쉽게 출혈을 일으키거나 자반을 보이는 경우이다. 혈소판 감소에 따라 점막 출혈이 특징적이어서 코피를 잘 흘리거나 코피가 잘 멎지 않거나 잇몸 출혈이 약 1/3의 환자에서 나타난다. 드물게 위장관, 질 점막, 요로계, 결막, 망막의 출혈도 관찰할 수 있다. 특히 급성 ITP에서는 선행하는 바이러스 감염을 찾을 수 있는 경우가 많다.

ITP의 치료는 정주용 감마 글로불린(IVG), 스테로이드 호르몬, cyclophosphamide와 같은 면역 억제제, 비장적출술이 있으며, 심한 혈소판감소증이 있는 경우는 뇌출혈과 같은 중증 출혈의 가능성이 있으므로[16], 최근 부작용이 적고, 치료 반응 속도가 빠른 IVG요법이 각광받고 있다[17].

정주용 감마글로불린의 치료 기전은 세망내피계의 대식세포 표면의 Fc수용체를 차단하여 항체와 결합된 혈소판의 포식을 방지하고, antiidiotype antibody를 줌으로써 항체 형성을 조절하고, T림프구의 기능을 변화시키고 전반적인 면역항체의 형성을 억제하며, 자연살해 세포(natural killer cell)의 기능을 억제하는 것으로 알려져 있다[18-20].

IVG의 용량은 2 g/kg으로 어느 정도 일치되나 1회 투여량과 투여기간에는 아직 논란이 있어, 2 g/kg 1일, 1 g/kg씩 2일, 400 mg/kg씩 5일 요법이 시도되고 있다.

정주용 감마 글로불린 치료 연구결과들을 요약해 보면 1981년 Imbach 등[21]에 의해 처음 보고 되었는데 7명의 만성 환아와 6명의 급성 환아를 대상으로 치료한 결과 급성 ITP의 경우 100%에서 치료 후 5일에서 10일 사이에 혈소판이 150,000-600,000/mm^{3}까지 상승하였고 심한 부작용은 없었다고 하였고, 1985년 Bussel 등[22]은 1 g/kg/일 요법으로 부작용이 경미하고 단 일회의 병원 방문으로도 만족할 만한 효과를 얻어 경제적으로 유리하다고 하였으며, 1988년 Ballin 등[23]은 신생아 자가면역 혈소판 감소증에서 0.4 g/kg/일씩 5일 요법으로 75%의 환아에서 치료 완료 후 48시간 내 혈소판 수가 2배 이상 증가하였고 다른 특이한 부작용은 없었다고 하였고, 1993년 Blanchette 등[24]은 1 g/kg씩 2일 요법을 시행한 결과 혈소판 수가 50,000/mm^3 이상 되는데 걸린 기간은 평균 2일로서 빠른 편이었으나 오심, 두통, 구토, 열 등의 부작용이 많아 0.4 g/kg씩의 5일 요법 또는 전량을 1 g/kg으로 감량하는 방법을 제안하였다.

본 연구에서는 2 g/kg/일 1일 요법(A요법)과 0.4 g/kg/일 5일요법을 사용하였는데 2 g/kg/일 1일 요법이 오한, 발열, 구토 등의 부작용이 다소 많았으나 통계적 의의 있는 차이는 없었고(*P*=0.1007) 반면에 혈소판 증가 속도가 확실히 빨라 ITP 때 질병의 초기에 발생하는 뇌출혈과 같은 중증 출혈을 예방하고자 하는 IVG의 치료 목적에는 2 g/kg/일 1일 요법이 합당하다고 할 수 있다.

최근의 연구들을 살펴보면 정주용 감마글로불린 치료시 치료의 효과를 미리 예견하는 지표로서 치료 전 혈소판수, 환아의

연령, 혈소판 관련 IgG의 존재 및 양 등이 논의되고 있다. 치료 전 혈소판수는 높을수록[17], 나이는 어릴수록[25] 효과가 좋았다고 하며, 혈소판 관련 IgG의 존재와 치료효과와의 관계에 있어서는 최근 논란이 많은데, Bussel 등[26]은 수치가 낮을수록 잘 반응한다고 하였으나 반면에 그 수치와 치료효과 및 만성화는 뚜렷한 관계가 없다는 보고[11]도 있다.

본 연구에서는 치료의 효과를 예견할 수 있는 지표를 찾고자 치료 6일째의 혈소판 수치에 영향을 미칠 수 있는 인자를 조사하였는데 나이, 입원 전 증상기간, 입원 당시 백혈구, 혈색소, 혈소판, 혈청 IgG, 혈청 LDH, 부작용 유무를 검토한 결과, 부작용 유무만이 의미있는 관련이 있어 치료 부작용이 있는 경우 치료 6일째의 혈소판 수치가 통계적 의의있게 상승하여 치료 효과가 높다고 할 수 있다.

요 약

목 적 : 자가면역질환에서 정주용 감마글로불린(IVG)의 투여법은 여러 가지가 있으나 크게 2가지로 대별되며 400 mg/kg/일 5일간 투여법과 2 g/kg/일 1일간 투여법이 있고, 이 두가지 요법의 치료성적의 차이점이 각 자가면역질환별로 밝혀지고 있으나 ITP에서는 어느 치료법이 보다 효과적인지에 대해 아직 밝혀져 있지 않다. 이에 두가지 치료법의 반응 속도, 부작용, 재발율 등의 치료효과를 비교하고자 본 연구를 시도하였다.

방 법 : 1995년 1월부터 2001년 6월까지 을지대학병원 소아과에 입원한 ITP환아 47명에 대해 IVG 2 g/kg/일 1일간 정맥투여법(A요법)과 400 mg/kg/일 5일간 정맥투여법(B요법)을 무작위로 선택하여 A요법군 25명과 B요법군 22명에 대해 치료효과를 전향적으로 조사하였다.

결 과 :

1) A요법군에서 혈소판이 빨리 증가하여 치료 시작 2, 4, 6일에 의미 있는 차이를 보였다.

2) A요법군이 오한, 발열, 구토 같은 부작용이 많았으나 치료를 중단할 만한 심한 부작용은 없었다.

3) 치료 부작용이 있는 경우 치료 6일째의 혈소판 수가 의미있게 많았다.

4) 재발율에는 두 요법군 사이에 차이가 없었다.

결 론 : 혈소판 감소성 자반증일 때 뇌출혈은 발병 초기 7일 이내에 잘 발생하므로 중증 출혈을 막고자 한다면 면역글로불린 투여를 2 g/kg/일 1일간 정맥투여법으로 하는 것이 유리하리라고 사료된다.

참 고 문 헌

1) 최규철, 박상호, 최용묵. 소아 특발성 혈소판 감소성 자반증의 임상 통계적 고찰. 소아과 1987;30:664-70.
2) Simons SM, Main CA, Yaish HM, Rutzky J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr 1975;87:16-22.
3) Lusher JM, Zuelzer WW. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. J Pediatr 1966;68:971-9.
4) Schulman I. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatrics 1964;33:979-83.
5) McElfresh AE. Idiopathic thrombocytopenic purpura--to treat or not to treat? J Pediatr 1975;87:160-1.
6) Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984;6:165-9.
7) Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984;6:355-61.
8) Walker RW, Walker W. Idiopathic thrombocytopenia, initial illness and long term follow up. Arch Dis Child 1984;59:316-22.
9) Lilleyman JS. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1983;54:11-4.
10) Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1985;22:260-88.
11) Cheung NK, Hilgartner MW, Schulman I, McFall P, Glader BE. Platelet-associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1983;102:366-70.
12) Luiken GA, McMillan R, Lightsey AL, Gordon P, Zevely S, Schulman I, et al. Platelet associated IgG in immune thrombocytopenic purpura. Blood 1977;50:317-25.
13) Cines DB, Dusak B, Tomaski A, Mennuti M, Schreiber AD. Immune thrombocytopenic purpura and pregnancy. N Engl J Med 1982;306:826-31.
14) Woods VL Jr, McMillan R. Platelet autoantigens in chronic ITP. Br J Haematol 1984;57:1-4.
15) Dixon R, Rosse W, Ebbert L. Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. Correlation of serum and platelet-bound antibody with clinical response. N Engl J Med 1975;292:230-6.
16) Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatrics 1981;67:453-60.
17) 최규철, 박상호, 최용묵. 소아 특발성 혈소판 감소성 자반증에서 항 혈소판 항체의 의의 및 정주용 감마 글로불린의 치료 효과. 소아과 1988;31:212-9.
18) Corrigan JJ. Acquired thrombocytopenic purpuras. In Miller DR, Baehner BL, editors. Blood diseases of infancy and childhood. St Louis : Mosby Co, 1990:786.
19) Newland AC. The use and mechanisms of action of intravenous immunoglobulin : an update. Br J Haematol 1989;72:301-5.
20) Firkin BG, Hunt HA, Jane SM. Management of refractory idiopathic thrombocytopenia. Blood Rev 1988;2:149-56.
21) Imbach P, Barandun S, d' Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Rossi E, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981;6:1228-31.
22) Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. J Pediatr 1985;106:886-90.

23) Ballin A, Andrew M, Ling E, Perlman M, Blanchette V. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. J Pediatr 1988;112:789-92.
24) Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1993;123:989-95.
25) Ogier C, Ballerini G. Age-related effect of high-dose IgG infusion in autoimmune thrombocytopenia(ATP). Analysis of 87 treated patients reported in 13 studies. Acta Haematol 1984;72:67-9.
26) Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. J Pediatr 1985;106:886-90.