

면역 혈소판감소 자색반병

서울대학교 의과대학 소아과학교실

신 희 영

Immune thrombocytopenic purpura(ITP)

Hee Young Shin, M.D.

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

Immune thrombocytopenic purpura(ITP) is an autoimmune disease characterized by increased peripheral platelet destruction due to antibody to platelet, which results in thrombocytopenia and cutaneous or mucosal bleeding. Bleeding generally occurs when platelet counts fall to less than 20,000/ μ L. Children affected with ITP are usually healthy prior to the onset of the disease and typically present suddenly after a viral infection or insidiously with progressive petechiae, bruising, or purpura. In most cases the disease is self-limited; approximately 80% of children recover by 6 months after diagnosis, with or without treatment. Children with thrombocytopenia persisting for more than 6 months are defined as having chronic ITP. Clinical manifestations, diagnosis, laboratory findings, differential diagnosis and various treatment modalities are reviewed. (**Korean J Pediatr** 2006;49:830-832)

Key Words : Thrombocytopenia, Immune, Idiopathic, Acute, Chronic, Platelet, Antibody

서 론

Immune thrombocytopenic purpura(ITP)는 소아 혈액질환 클리닉으로 철결핍 빈혈 다음으로 흔히 의뢰되는 질환으로 자항체 또는 면역복합체에 의한 혈소판의 파괴로 인하여 혈소판의 수치가 정상(150,000/ μ L)보다 낮아지는 면역기전에 의하여 발생하는 질환이다. 약물투여 또는 감염이나 전신질환에 의하여 자항체나 면역복합체가 생성된 경우를 이차성 ITP, 뚜렷한 원인을 알지 못하는 경우를 특발성(idiopathic) ITP라 한다¹⁾. 6개월이라는 임의적인 기간으로 급성과 만성을 구분하기도 하지만 이 두 질환은 발생연령, 남녀의 빈도, 예후, 치료가 서로 상이하여 근본적으로는 서로 다른 질환으로 생각되고 있다. 예전에는 특발성 혈소판감소성자반증이라고 하였으나 최근에는 특발성과 이차성을 모두 포함하여 면역 혈소판감소 자색반병(ITP)이라는 명칭으로 부른다²⁾.

역 학

매년 인구 10만명 당 약 2.5-5명의 급성 ITP 환자가 발생하는 것으로 보고되고 있으며 호발연령은 5.5세이다. 봄이나 초여름에 많이 발생하는 것으로 보고되고 있어 이 시기에 유행하는 바이러스 질환과의 연관성이 의심되고 있다. 급성 ITP는 소아연령에서 흔하며 성인에서는 드물고 남녀 성별의 차이가 없고 거의 대부분 상기도 감염 1-3 주 후에 급작스럽게 나타난다. 혈소판의 감소는 심하여 75% 이상의 환자에서 혈소판 수치가 20,000/ μ L 이하가 되는 경우가 많으며 혈소판의 감소기간은 약 2-6주 정도이며 80%의 환자는 자연회복이 되는 것으로 보고되고 있다³⁾.

6개월 이상 저혈소판증이 지속되는 경우를 만성이라고 부르는데 대부분 20-40세 사이의 성인에서 발생하며 남녀의 비가 1:3 정도로 여자에서 흔하다. 소아에서도 20% 정도의 환자는 만성으로 진행한다. 만성인 경우 환자마다 다르기는 하지만 보통 30,000-80,000/ μ L 정도로 혈소판의 감소가 심하지 않은 경우가 많으며 성인에서는 자연회복 되는 경우가 거의 없다고 하지만 소아의 경우에는 사춘기에 들어가면서 자연회복이 관찰되는 경우도 간혹 있다⁴⁾.

접수 : 2006년 6월 1일, 승인 : 2006년 7월 1일
 책임저자 : 신희영, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Hee Young Shin, M.D.
 Tel : 02)2072-2917 Fax : 02)3675-0999
 E-mail : hyshin@plaza.snu.ac.kr

발병원인 및 기전

ITP가 면역기전에 의하여 발생한다는 사실은 ITP 환자의 혈장을 정상인에게 수혈하여 저혈소판증이 발생함을 관찰하여 혈소판 표면에 부착된 IgG 계통의 면역글로불린이 주된 항체임을 알게 되었고 이 항체는 주로 혈소판막의 GPIIb/IIIa 항원에 대한 항체로 혈소판 파괴의 정도와 혈소판 관련 IgG(platelet-associated immunoglobulin)의 양이 서로 비례하는 것으로 보고되었다. 이 항체는 보통 환자의 75% 정도에서 관찰된다. 하지만 이 항체의 존재 유무로 급성과 만성을 구별할 수는 없다. 이러한 항체는 주로 B 세포 기원의 세포에서 형성되므로 만성 ITP의 경우 B 세포 기원의 악성 림프종 치료제로 개발된 Rituximab과 같은 단세포항체를 사용하는 경우 효과가 보고되고 있다.

골수에서의 혈소판의 생성은 말초에서 감소된 혈소판을 회복하기 위하여 증가되어 있는 것이 보통이며 증가되어 생성된 혈소판은 말초혈액으로 나오는 즉시 혈소판특이 자가항체가 혈소판에 부착되어 이를 식세포의 Fc 수용체를 통한 단구대식세포계가 이를 재빨리 제거하여 혈소판의 평균수명이 2-3일에서 수분으로 감소하기 때문에 저혈소판증이 초래된다. 주로 비장의 단구대식세포계가 작용을 하여 만성 ITP의 경우 비적출을 하는 경우 70-80%에서는 혈소판 수가 증가하나 20-30%에서는 반응이 없는데 이 경우는 부비장(accessory spleen)이 있는 경우도 있지만 아닌 경우 간이나 골수의 단구대식세포계에서도 혈소판을 제거하기 때문으로 이해하고 있다.

임상조건

급성 ITP는 2-6세 사이의 소아에서 흔히 발생하지만 전 연령에서 발생할 수 있다. 남녀 발생의 차이는 없다. 대부분 상기도 감염이 있는 후 1-3주 사이에 외상없이 피부의 출혈 등이 발생하여 병원에 오게 된다. 상기도 감염 이외에도 홍역, 수두, 풍진 같은 생백신 접종 후에 오기도 한다. 약제를 사용한 후에도 오기는 하지만 바이러스 감염이 주된 원인이지 아니면 치료 약제가 혈소판 감소를 유발하는지를 밝히기 힘든 경우가 많다. 출혈의 증상은 주로 표재성 피부의 점출혈, 반상출혈과 같은 경우가 많지만 비출혈, 점막출혈, 혈뇨, 월경과다, 망막내출혈, 장출혈이 있는 경우도 있으며 1% 미만의 경우에 뇌출혈이 동반되어 뇌압의 상승증상으로 구토, 두통을 주소로 응급실을 방문하는 경우도 있다. 급성의 경우에는 90% 이상의 경우 4-6주 이후에 자연회복이 된다.

저혈소판증 기간이 6개월 이상 지속되면 만성으로 분류가 되지만 때로는 소아 환자에서는 6개월 이후라도 자연회복 되는 경우가 있다. 저혈소판증이 지속되어도 만성인 경우에는 출혈증상 없이 일상생활을 잘 하는 경우도 많다. 이러한 경우 간혹 거대혈소판이 관찰되는 경우도 있다.

검사조건

ITP의 진단은 일반혈액검사 하나 만으로도 가능하며 이 경우 혈소판의 감소외에 백혈구, 적혈구는 정상임을 확인하여야 한다. 간혹 출혈이 심한 경우 빈혈이 동반되는 경우가 있으나 이 경우 출혈에 의한 것임을 확실하게 할 수 있어야 한다. 간혹 바이러스 감염증으로 인하여 백혈구 중 림프구의 증가가 있을 수도 있으며 경한 호산구 증가도 볼 수 있다.

백혈구의 감소가 동반이 되어 있거나, 치료에 대한 반응이 없는 경우에는 골수검사를 시행하여 거대핵세포의 수가 정상 또는 증가되어 있는 것을 확인하는 경우도 있다.

분열적혈구 등 적혈구의 모양 이상이 동반되고 용혈성빈혈이 의심되는 경우에는 콧수검사를 시행하여 용혈성빈혈과 혈소판감소가 동반된 에반스증후군(Evans syndrome)이 있는지 확인해야 한다.

항혈소판항체를 검사하기는 하지만 검사법이 매우 다양하고 그 결과가 임상경과와 크게 관계가 없어 임상진료에 크게 도움이 되지 않는 못하고 있다.

전신홍반루푸스의 초기 증상으로 혈소판 감소가 올 수 있으므로 만성 ITP의 경에는 항핵항체 검사를 같이 시행하여야 한다.

저혈소판증과 크기가 작은 혈소판, 습진, 면역결핍으로 인한 잦은 감염이 있는 경우는 Wiskott-Aldrich 증후군을 의심하여 WAS 유전자를 검사하여야 한다.

감별진단

ITP의 진단은 상기도 감염의 병력, 신체검사 상 간비 비대가 없는 것, 혈액검사상 적혈구, 백혈구는 정상인 것 등을 통하여 다른 질환을 제외시킴으로 진단한다. 비비대가 동반되는 경우는 비장기능항진에 의한 혈소판감소가 올 수 있으므로 비비대의 원인을 찾으려 한다. 백혈병, 전이성 악성종양, 재생불량빈혈 등도 초기에는 급성 ITP와 비슷하게 나타날 수 있으므로 가능성에 대하여 미리 설명해주고 정기적으로 관찰하면서 주의하여야 한다.

치 료

대부분의 급성 ITP는 자연회복이 된다고 한다. 따라서 가장 좋은 치료는 특별한 치료 없이 잘 관찰하는 것이다. 이 경우 부모에게 다치지 않도록 잘 관리할 것을 주문하여야 하며 아스피린과 같은 해열제는 사용하지 말도록 주의하고 뇌출혈의 증상을 잘 설명하여 구토, 두통의 증상이 있는 경우 응급실로 방문할 것을 미리 알려야 한다.

약물치료를 하기 전에 출혈이 있는 경우 혈소판 수혈을 하는 경우가 있는데 출혈로 인하여 생명에 위협이 있는 경우가 아니

면 가능한 한 자체를 해야 하는 치료이다. 혈소판을 수혈하여도 거의 대부분 즉시 파괴되어 효과가 없고 또한 항체가 형성되어 다시 수혈하여도 더 부작용만 증가시킨다.

약물치료가 필요한 일반적인 적응증은 혈소판수가 20,000/uL 이하이면서 지속적인 출혈의 증상이 있는 경우이며 6개월 이상 지속되는 만성인 경우이다.

출혈이 있는 경우 가장 빨리 혈소판을 올릴 수 있는 방법은 면역글로불린을 사용하는 방법이며 400 mg/kg/day 5일을 사용하는 방법과 1 g/kg를 1-2일 사용하는 방법이 널리 사용되고 있다. 투여 1-7일 사이에 반응이 나타나며 보통 3-4주가 지나면 다시 혈소판이 감소한다. 따라서 ITP 환자가 수술이 필요한 경우 면역글로불린을 사용한 후 혈소판이 올라가면 수술을 시행할 수 있다⁵⁾.

스테로이드를 1.5-2 mg/kg/day로 투여하면 일주일 이내에 혈소판의 수가 상승하여 2-4주째에 정점에 도달한다. 반응이 있는 경우 서서히 감량하여 사용하는데 소아의 경우 너무 오랜 기간 사용하면 부작용이 심하므로 항상 약물사용의 득과 실을 따져 보아야 한다.

만성인 경우 비장을 제거하면 약 70%에서는 혈소판의 증가가 관찰되지만 소아의 경우에는 6세 이전에는 비적출 후 올 수 있는 여러 감염의 합병증이 1% 미만으로 올 수 있으며 6개월이 지난 이후에도 자연회복 되는 증례가 있으므로 가능한 한 다른 방법을 다 써 본 후 결정을 하는 것이 바람직하다.

스테로이드요법이나 비장절제술후에도 효과가 없는 경우 매우 다양한 치료가 시도되는데 azathioprine, cyclophosphamide, vincristine, cyclosporin, dapsone 등의 여러 항암제, 면역억제제가 사용되고 있기는 하지만 그 효과는 크지 않다.

항Rh 면역글로불린을 면역글로불린 대신에 사용하기도 하지만 비용이 비싸고 용혈이 올 수도 있으므로 아직 보편화되지 못하고 있다⁶⁻⁹⁾.

최근에는 B-세포에 대한 단세포항체인 rituximab을 이용한 치료가 시도되고 있어 만성 ITP의 경우 효과가 보고되고 있으나 일년 이후 재발되는 경우가 있어 아직 오랜 기간의 추적이 되지 않은 현재의 상태로는 아직 효과를 단정하기 힘들다. 일본에서 개발되어 항암치료시 탈모를 완화시키기 위하여 사용되고 있는 생약제인 cepharanthin이 만성 ITP 시 약 50%에서 효과가 보고되고 있지만 아직 많은 증례를 통한 임상성이 되어 있지 못하다¹¹⁾.

하루 2 g 이상의 고용량의 비타민C를 사용하는 경우 기전은 확실하지 않지만 출혈의 증상을 상당히 감소시키는 효과가 있다는 보고도 있다.

결 론

ITP의 치료는 매우 끈기를 가지고 잘 관찰하며 기다리는 자세가 필요하다. 약물의 사용도 중요하지만 언제나 치료의 득과 실을 잘 평가해야 한다. 치료의 선택에는 환자의 활동량, 보호자의 태도, 출혈의 증상 등을 잘 고려해야 하며 가능한 한 보수적인 태도가 필요하지만 새로운 치료방법을 시도해보는 적극적인 노력도 필요하다.

References

- 1) Imbach P, Zimmerman S. Local and cultural aspects of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: a summary of statements from the 12 countries worldwide. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25 Suppl 1:68-73.
- 2) Blanchette VS, Carcao M. Childhood acute immune thrombocytopenic purpura: 20 years later. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:605-17.
- 3) Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children: current concepts. *Pediatr Drugs* 2005;7:325-36.
- 4) Panepinto JA, Brousseau DC. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood-diagnosis and therapy. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:691-5.
- 5) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;i:1228-31.
- 6) Iyori H, Bessho F, Ookawa H. for the Japanese Study Group on childhood ITP. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2000;79:691-95.
- 7) Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-700.
- 8) Buchanan GR, Adix L. Outcome measures and treatment endpoints other than platelet count in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:277-85.
- 9) Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998; 133:334-9.
- 10) Choi HS, Park ES, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Intravenous immune globulin in acute idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2003;22-9
- 11) Han HJ, Lee IS, Shin HY, Park ES, Choi HS, Ahn HS. Cepharanthin[®] in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Korean J Pecliatr Hematol Oncol* 2004;11:26-31