

소아기 호중구 감소증

이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실

유 은 선

= Abstract =

Neutropenia in children

Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of Medicine, Mok-dong Hospital, Seoul, Korea

Eun Sun Yoo, M.D.

Neutropenia is defined as an absolute neutrophil count (ANC) of $<1,500/\mu\text{L}$, and the severity of neutropenia generally can be graded as mild ($1,000\text{-}1,500/\mu\text{L}$), moderate ($500\text{-}1,000/\mu\text{L}$), or severe ($<500/\mu\text{L}$). This stratification aids in predicting the risk of pyogenic infection because the susceptibility to life-threatening infections is significantly increased in patients with prolonged episodes of severe neutropenia. Especially cancer-related neutropenia carry significant mortality. Neutropenia can develop under various conditions such as decreased bone marrow production, the sequestering of neutrophils, and increased destruction of neutrophils in the peripheral blood. Neutropenia is classified according to the etiology as congenital or acquired, with the latter further defined according to the etiology or pathology. The clinical result is increased risk for infection, which is directly proportional to the severity and duration of the neutropenia. The typical workup of neutropenia starts with a 6-week period in which complete blood counts are measured twice weekly to document the persistence of the neutropenia and whether a cyclic pattern is present. When persistent neutropenia is diagnosed and no spontaneous recovery occurs within 3 months, a more extensive evaluation is advised. Treatment is usually unnecessary for most patients with severe neutropenia, as the majority of patients have a good prognosis. However, for patients who have severe and frequent infections, treatment with filgrastim may prevent infectious complications and improve quality of life. (Korean J Pediatr 2009;52:633-643)

Key words : Neutropenia, Diagnostic approach, Management

서 론

절대호중구치(absolute neutrophil count, ANC)가 $1,500/\mu\text{L}$ 이하인 경우를 호중구감소증으로 정의하며¹⁾, 이에 동반하는 중요한 임상 양상은 감염증이다. 감염의 위험도는 절대호중구치가 감소할수록, 그 기간이 길수록 증가하는데, 특히 중증(ANC $<500/\mu\text{L}$)의 경우에는 내인성 세균에 의한 심각한 감염이 초래될 수 있다. 또한 호중구감소증이 있는 경우 감염에 대한 조직에서의 염증반응이 적어서 감염에 동반된 임상증상이 없거나 미약하여 조기 진단과 치료가 어렵다. 감염의 빈도는 호중구 수 뿐만 아니라 다른 여러 인자에도 영향을 받는데 단핵구증가가 동반되거나, 골수의 세포충실도는 높은 경우(예, 만성특발성 호중구감소증), 유사시 말초로 호중구의 이동(mobilization)이 가능한 경우(예, 면

역성호중구감소증)라면 심한 호중구감소가 있더라도 감염의 위험성은 낮아진다. 소아에서 호중구감소증은 혈액종양 환자에서 항암화학요법과 관련하여 흔히 경험하나, 일반적인 가장 흔한 원인은 바이러스 감염에 의한 일시적인 호중구감소증이다. 소아에서 호중구감소증의 정확한 감별진단은 향후 환자의 치료 및 추적 관찰을 결정하는데 중요하다. 본 종설에서는 호중구감소증 환자들에서 감별진단을 위해 고려하여야 할 사항들과 진단적 접근방법 및 치료에 대해 알아보려고 한다.

호중구 감소증의 정의

절대호중구수는 총 백혈구 수에 말초혈액의 다핵구(PMNs)와 대상형(band form)의 백분율을 곱하여 계산한다.

$$\text{절대호중구수} = \text{백혈구 (세포수}/\mu\text{L}) \times \%(\text{다핵구} + \text{대상형}) \div 100$$

일반적으로 절대 호중구수가 $1,500/\mu\text{L}$ 미만인 경우를 호중구 감소증이라고 정의하며¹⁾ 절대호중구 수에 따라 경증($1,000/\mu\text{L} < \text{ANC} < 1,500/\mu\text{L}$), 중등도($500/\mu\text{L} < \text{ANC} < 1,000/\mu\text{L}$), 중증(ANC $<500/\mu\text{L}$)으로 구분한다. 이것은 감염에 대한 위험도를 의미하는

Received : 18 May 2009, Accepted : 25 May 2009

Address for correspondence : Eun Sun Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University School of medicine, Mok-dong Hospital, 911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul, 158-710, Korea
Tel : +82,2-2650-5586, Fax : +82,2-2653-3718

E-mail : eunsyoo@ewha.ac.kr

것으로써 절대호중구 수가 감소할수록 세균 감염의 위험도는 높아진다. 즉 중증의 호중구 감소증에서는 감염의 위험도는 거의 적으나, 절대호중구 수가 1,000/ μ L 이하에서부터 감염의 위험도가 증가하기 시작하여 중증에서는 심각한 감염의 위험도를 가지게 된다(Table 1)^{2, 3)}.

감염의 정도는 호중구 수 이외에도 호중구감소가 지속된 기간, 과립구기능, 동반된 단핵구증가증, 호중구의 조직으로의 이동능력, 저감마글로블린혈증, IgG-FcR 다형성증 등에 영향을 받게 된다.

원 인

호중구 감소증이 발생하는 기전은 크게 4가지로 1) 골수에서 생성 감소, 2) 비효율적인 과립구조혈, 3) 말초에서 파괴 증가, 4) 말초의 다핵구가 조직 pool이나 혈관내피세포로의 이동 증가(excessive peripheral pooling)로 나눌 수 있다. 이런 기전들을 근거로 감별진단을 위해서는 골수배양이나 방사선 물질의 tagging 등으로 호중구의 역동학적 기능을 관찰할 수 있는 검사법이 필요하나 실제로 용이하지가 않다. 따라서 호중구감소가 선천적인지, 후천적으로 발생한 것인지로 나누어 분류하는 것이 환자의 임상상태를 파악하고 감별진단하는데 도움이 될 것이다(Table 2, 3)²⁻⁶⁾.

임상증상

호중구감소증의 주 임상증상은 반복 감염이다. 호중구 감소증이 있는 환자에서는 염증반응에 관여할 호중구가 거의 없기 때문에 감염이 발생하더라도 감염부위에 동통, 발적, 종창 등의 감염을 시사해주는 임상 증상 및 증후가 미미하거나 거의 나타나지 않고 단지 발열만이 감염의 유일한 증상으로 나타나는 경우가 많아 조기 진단이 늦어지는 경우가 흔하고^{2, 3)}, 쉽게 전신 감염증으로 진행할 수 있어 처음부터 심각한 임상양상이 나타날 수 있다.

감염의 양상은 환자의 절대호중구수와 호중구감소가 지속되는 시간과 연관이 있다. 절대호중구 수가 감소할수록, 기간이 길어질수록 심각한 세균 감염의 위험도는 높아진다. 실제로 ANC가 500/ μ L 이하인 중증에서는 심각한 세균감염의 발생이 높고, 이런 중증의 호중구감소가 2주 동안 지속되면 환자의 80%에서 감염이 발생하였고, 3주 동안 지속된 경우에는 거의 모든 환자에서 감염이 발생하였다⁷⁾. 그러나 세균 감염의 위험도는 호중구수치에만 반드시 비례하는 것은 아니며, 여러가지 상황 등에 영향을 받게 된다. 즉, 골수의 보유능력은 감염의 위험에 영향을 미친다. 호중구 생산이 골수의 어떤 특정단계에서 중단되었거나 세포충실도가 낮은 골수의 경우라면(예, 항암제 투여 후, 골수부전) 절대호중구 수에 비례하여 심각한 세균감염의 위험은 높아진다. 특히 항암제 투여 후 절대호중구수가 500/ μ L 이거나^{7, 8)}, 1,000/ μ L 이하의 호중구 감소가 5일 이상 지속되는 경우라면 심각한 세균

감염의 위험이 높다⁹⁾. 그러나 면역성 호중구감소증, 양성 만성 호중구감소증(benign chronic neutropenia)의 경우에는 중증의 호중구감소가 오래 지속되더라도 심각한 세균 감염이 생길 확률은 적다^{10, 11)}. 이 경우에는 골수에서 과립구계 분화는 정상으로 일어나 다핵구는 없지만 후골수구(metamyelocyte) 또는 대상형의 백혈구 pool을 충분히 가지고 있어(maturtion arrest) 상황에 따라 조직으로의 호중구 이동이 일어나기 때문이다. 말초혈액의 단구(monocyte) 또한 고려해야 하는 인자이다. 단구는 중성구와 대상형과 같이 식세포 기능을 가지기 때문에 호중구감소가 있더라도 단구 증가가 동반되면 임상양상은 양호하다(예, 말초혈액의 호중구가 상승하기 이전에 단구가 증가하는 골수기능 회복 시기). 또한 만성형의 호중구감소증 환자에서는 말초혈액 내 단구의 수가 정상이거나 오히려 증가되어 있는 경우가 많기 때문에 절대호중구수가 낮더라도 감염의 위험도는 적다^{12, 13)}.

호중구감소증에서 감염은 흔히 구강, 점막, 피부 및 항문주위와 성기주위에 발생하며, 중증의 호중구감소가 지속될 경우에는 균혈증으로 인한 전신감염, 폐와 위장관 감염이 흔히 발생한다. 가장 흔한 원인균은 피부에 상주하는 *Staphylococcus aureus*와 위장관과 요로기관에 존재하는 *그람음성균*이다. 항암제에 의한 호중구감소증을 제외하고는 진균감염이나 바이러스 감염은 매우 드물다. 호중구감소가 2주 이상 지속되는 환아는 장내세균이나 진균감염의 증가하고, 중심정맥관을 가지고 있는 환아는 *Coagulase-negative staphylococci* 감염이 증가한다.

평 가

호중구감소증이 발견된 경우에는 우선 환자의 진단이 호중구감소증이 맞는지 확인하여야 한다. 혈액검사를 반복하고, 말초혈액을 도말하여 직접 현미경하에서 백혈구 백분율(differential count)을 계산하여 중성구수가 감소되어 있는지를 반드시 확인하여야 한다. 체혈된 혈액을 장기간 방치한 경우, paraproteine-

Table 1. Relationship of Absolute Neutrophil Count to Risk of Infection^{2, 3)}

Absolute neutrophil count/ μ L	Clinical significance & Risk management
>1,500	None
1,000-1,500	No significant risk of infection; fever can be managed on an outpatient basis
500-1,000	Some risk of infection; fever can occasionally be managed on an outpatient basis
<500	Significant risk of infection; fever should always be managed on an inpatient basis with parenteral antibiotics; few clinical signs of infection
<200	Very significant risk of infection; fever should always be managed on an inpatient basis with parenteral antibiotics; few or no clinical signs of infection

Table 2. Causes of Neutropenia²⁻⁵⁾

Congenital Neutropenia	Acquired or Secondary Neutropenia
Kostmann's syndrome	Infection
Cyclic neutropenia	Viral
Shwachman-Diamond syndrome	-Rubella, measles, varicella, parvovirus*, CMV, EBV, HIV, hepatitis A, hepatitis B, influenza, RSV
Familial benign neutropenia	Bacterial
Bone marrow failure syndromes	-Mycobacteria tuberculosis, typhoid, brucella, severe bacterial sepsis
Fanconi's anemia*	Parasitic
Dyskeratosis congenita*	Rickettsial
Bloom's syndrome*	Drugs
Amegakaryocytic thrombocytopenia*	Clozapine
Blackfan-Diamond syndrome	Methimazole, propylthiouracil
Inborn errors of metabolism	Dipyrrone, naproxen
Glycogen storage disease 1b	Carbamazepine, valproic acid
Pearson's syndrome	Captopril
Methylmalonic aciduria	Immune-associated
Immunodeficiencies	Alloimmune neonatal neutropenia
Hyperimmune IgM syndrome	Autoimmune
X linked agammaglobulinemia	-chronic benign neutropenia of infancy and childhood
WHIM syndrome with myelokathexis	Secondary autoimmune neutropenia associated with systemic lupus erythematosus*, rheumatoid arthritis
Chediak-Higashi syndrome	Chronic idiopathic neutropenia
Reticular dysgenesis	Hypersplenism
Myeloperoxidase deficiency (spurious)	Storage disease
Cartilage-hair hypoplasia	Gaucher's disease
Barth's syndrome	Niemann-Pick disease
Griscelli syndrome	Nutritional deficiency
Schimke immuno-osseous dysplasia	Alcoholism
	Vitamin B ₁₂ or folate deficiency
	Complement activation
	Hemodialysis
	Filtration leukapheresis
	Acute respiratory distress syndrome
	Malignancy
	Myelodysplasia
	Acute and chronic leukemia
	Hematological disease
	Aplastic anemia*
	Fanconi anemia*
	Hypogammaglobulinemias
	Hemophagocytic syndrome*
	T cell large granular lymphocytosis
	Postchemotherapy

*These may also present with pancytopenia, or other isolated cytopenias.

mia, EDTA에 clumping이 발생하는 경우, 쉽게 깨어지는 비정상 백혈구가 존재하거나 중성구가 응집(aggregation)된 경우에는 일시적으로 호중구가 감소될 수 있다.

1. 문진을 통한 평가

병력 청취를 통하여 우선 호중구감소증의 발생이 급성인지 아니면 만성인지를 살펴보아야 한다. 호중구 감소증이 있을 때의 감염은 주로 점막의 궤양이나 치은염 형태로 나타나므로 과거에

도 잦은 구강 궤양의 병력이 있었다면 만성 호중구감소증으로 생각할 수 있다. 치은염 여부는 환자의 호중구 동원능력을 평가할 수 있는 좋은 지표가 되는데, 잦은 치은염은 환자의 호중구 동원능력이 떨어지는 것을 의미하고 심각한 감염의 가능성이 높음을 시사한다.

또한 호중구 감소가 주기적이었는지를 살펴보아야 한다. 진단 시 환자의 상태가 양호하다면 말초혈액검사를 주당 3회씩 최소 6-8주간 시행하여 호중구의 감소가 주기적인지를 살펴보아야 하

Table 3. Various Conditions Causing Neutropenia^{5,6)}

Condition	Inheritance	Pathogenesis	Occurrence	Associated Findings
Acquired				
Infection		Viral marrow suppression or viral-induced immune neutropenia	Common	EBV/parvovirus/HHV6/other
Drug-induced		Bacterial sepsis-endotoxin suppression	Less common	Severe infection
		Direct marrow suppression	Common	Underlying condition
		Immune destruction	Less common	
Autoimmune		Idiosyncratic		
		Hypersensitivity		
Newborn immune		Primary (molecular mimicry)	Common	Monocytosis common
		Secondary (SLE, Evans SD)		
Chronic idiopathic		Alloimmune-maternal sensitization	Rare	Antigen difference in newborn and mother
		Due to maternal autoimmune neutropenia		Maternal neutropenia
Sequestration		Ineffective or decreased production	Common	Consider also familial benign neutropenia
				Often asymptomatic
Nutritional		Hypersplenism	Common if spleen is enlarged	Mild neutropenia
				Enlarged spleen-many causes
Congenital		Vitamin B12 or folic acid deficiency	Rare in children	Marrow megaloblastic
		Impaired DNA processing		Hypersegmented neutrophils
Cyclic	AD	ELA2 mutations	0.5 to 1/106	21-day cycle with fever and mouth ulcers
Severe congenital (Kostmann)	AR	HAX1 mutations	Rare	ANC <500/ μ L
Shwachman-Diamond	AR	Marrow arrest at the promyelocyte stage	(1/1 to 200,000)	Leukemia risk of 15% to 20%
		SDS gene conversion from the pseudogene, resulting in failure of neutrophil production defect in RNA processing	1/50,000	Pancreatic exocrine insufficiency, short stature, metaphyseal dysplasia, marrow failure, and leukemia risk (15%)
Familial benign	AD	Decreased CD34 cells		
		Decreased marrow release	Common	Africans and Yemenite Jews
Fanconi	AR			Periodontal disease
		Gene (FANC) defects in DNA repair	1/106	Dysplastic thumbs, pancytopenia, other anomalies
Dyskeratosis congenita	XR (also AR & AD)	DKC1 (TERC or TERT in AD) mutations		Abnormal skin pigmentation, leukoplakia, dystrophic nails
		Telomerase defect, Ribosomal dysfunction		
Dysgammaglobulinemia or Hyper-IgM	XR (also AR)	CD40 ligand mutations		\downarrow IgG, \downarrow IgA, \uparrow IgM
		Immune neutropenia, but antineutrophil Ab (-)		May have immune thrombocytopenia and anemia
Chediak-Higashi SD	AR			Neutropenia only seen in XR
		CHS1 defect in lysosomal fission	Rare	\downarrow NK and T-cell function
Reticular dysgenesis	AR	Abnormal protein trafficking		Albinism
		Decreased neutrophil chemotaxis, degranulation & killing		Neurologic damage and giant lysosomes
Metabolic glycogen storage disease 1b	AR	Stem cell failure in lymphoid and myeloid development		Severe combined immunodeficiency with NP
		G6PT1 mutations (glucose-6-phosphate translocase) in 1b	1/105 live births	Hypoglycemia, dyslipidemia, \uparrow uric acid, \uparrow lactic acid, and neutropenia in most patients

는데, 호중구 감소시기가 3-6일간 지속되다가 회복되는 것을 3주마다 주기적으로 반복한다면 주기성 호중구감소증을 감별할 수 있다.

감염의 빈도, 형태와 심한 정도를 알아보아야 하며, 호중구 감소와 연관된 가족력, 약물 복용력 및 환자의 성장 패턴도 자세히 물어보아야 한다.

2. 신체검진을 통한 평가

호중구감소증 환아가 골격 기형이 있다면 Fanconi 빈혈과 Shwachman-Diamond 증후군의 가능성을 고려해볼 수 있고, 피부나 손톱의 기형이 있다면 Dyskeratosis congenita를, 손과 안면 기형이 있으면 Blackfan-Diamond 증후군의 가능성을 고려해야 한다. 간비대가 있다면 선천성 당원축적병(glycogen storage disease)의 가능성을 염두에 두어야 한다. 이외에도 신체발달에 장애가 있는지, 만성 호흡기 질환을 가지고 있는지, 비장종대가 있는지도 확인하여야 한다.

3. 고려하여야 하는 검사

앞에서 언급한 것과 같이 호중구감소증이 있다면 우선 말초혈액 도말검사로 백혈구 백분율을 계산하여 확인하여야 한다. 또한 말초혈액검사에서 호중구감소가 단독적인지 아니면 빈혈이나 혈소판감소가 동반되어 있는 것인지도 살펴보아야 한다. 빈혈이나 혈소판감소증과 동반되어 있는 호중구감소증은 재생불량성빈혈이나 골수를 침윤시키는 백혈병과 같은 골수기능부전에 의한 것임을 의미하기 때문에 단독적인 호중구감소증과는 달리 구분되어 감별진단되어야 하며 골수검사가 필요하다.

호중구감소증을 진단하기 위해 필요한 검사들은 Table 4와 같

다^{2, 4, 5, 13, 14}.

진단적 접근

호중구감소증으로 확진된 경우에는 환자의 임상상태를 우선적으로 확인하여야 한다. 환자가 호중구 감소증이 있더라도 감염의 병력이 없다면 문진과 신체검진을 하고 추적 경과관찰을 할 수 있다. 호중구감소증 환아가 진료당시 열이 있거나 세균 감염의 정황이 있다면 즉시 입원하여 철저한 검사와 함께 경험적 항생제 치료를 시작하여야 한다.

환아의 임상 상태가 양호하다면 우선 말초혈액검사를 주당 3회씩 최소 6주간 시행하여 호중구 감소가 회복이 되는지(예, 바이러스 감염), 또는 주기적인지(예, 주기성 호중구 감소증) 아니면 지속적인지를 살펴보아야 한다. 호중구감소가 지속적이라면 문진과 신체검진에서 특이소견이 있는지 살펴보고 골수검사를 포함하여 좀 더 구체적인 검사들을 시행한다. 호중구 감소증 환자의 진단을 위한 접근방법은 Fig. 1과 같다.

1. 반복적 감염병력이 없는 정도의 호중구감소증

원인은 대부분 양호하여 환자가 감염의 증상이 없다면 경과를 관찰하도록 한다. 특히 최근에 바이러스 감염이 있었거나 약물을

Table 4. Laboratory Evaluation of Patients with Neutropenia^{2, 4, 5, 13, 14}

Test	Point to be investigated	Related conditions
CBC & differential count	Confirm decreased ANC Morphologic abnormalities of neutrophil Severity of ANC Presence of anemia, thrombocytopenia	Indicated in all Chediack-Higashi syndrome Involvement of malignancy or other hematologic disorder
	Are the neutrophil hypersegmented? The presence of atypical lymphocyte Are monocyte increased? Is there a cyclic or chronic pattern?	Vitamin B12 deficiency Infection Cyclic neutropenia
Anti-neutrophil Ab	Screen for immune mediated neutropenia	Autoimmune neutropenia.
Cooms test (Direct antiglobulin test)	Detect Ab to RBC	Evans syndrome Systemic lupus erythematosus
Antinuclear antibody	Screen for systemic autoimmune disease	Collagen vascular disease Systemic lupus erythematosus
Anti-DNA antibody		
Complement		
Immune globulins (IgA, IgG, IgM, IgE)	Screen for underlying immunodeficiency	Dysgammaglobulinemia T-lymphoproliferative disease
Cellular immunity (PPD skin test)		Inherited cause of immunodeficiency
T-, B-cell, NK cells		
Plasma and urine amino acid screening	Screen for metabolic disease	Evidence of metabolic disease
Serum vitamin B ₁₂ , folic acid, copper	Screen for nutritional deficiency	Nutritional neutropenia
Marrow examination	No maturation beyond promyelocytic stage Myeloid hyperplasia with few band or neutrophil Replaced by malignancy, myelodysplasia	Severe congenital neutropenia Immune neutropenia
Epinephrine stimulation tests (0.1 mL 1:1000 epinephrine SC)	Estimate of marginating granulocyte reserve pool	
Cortisone stimulation tests	Estimate of bone marrow granulocyte reserve pool	
Typhoid stimulation tests		

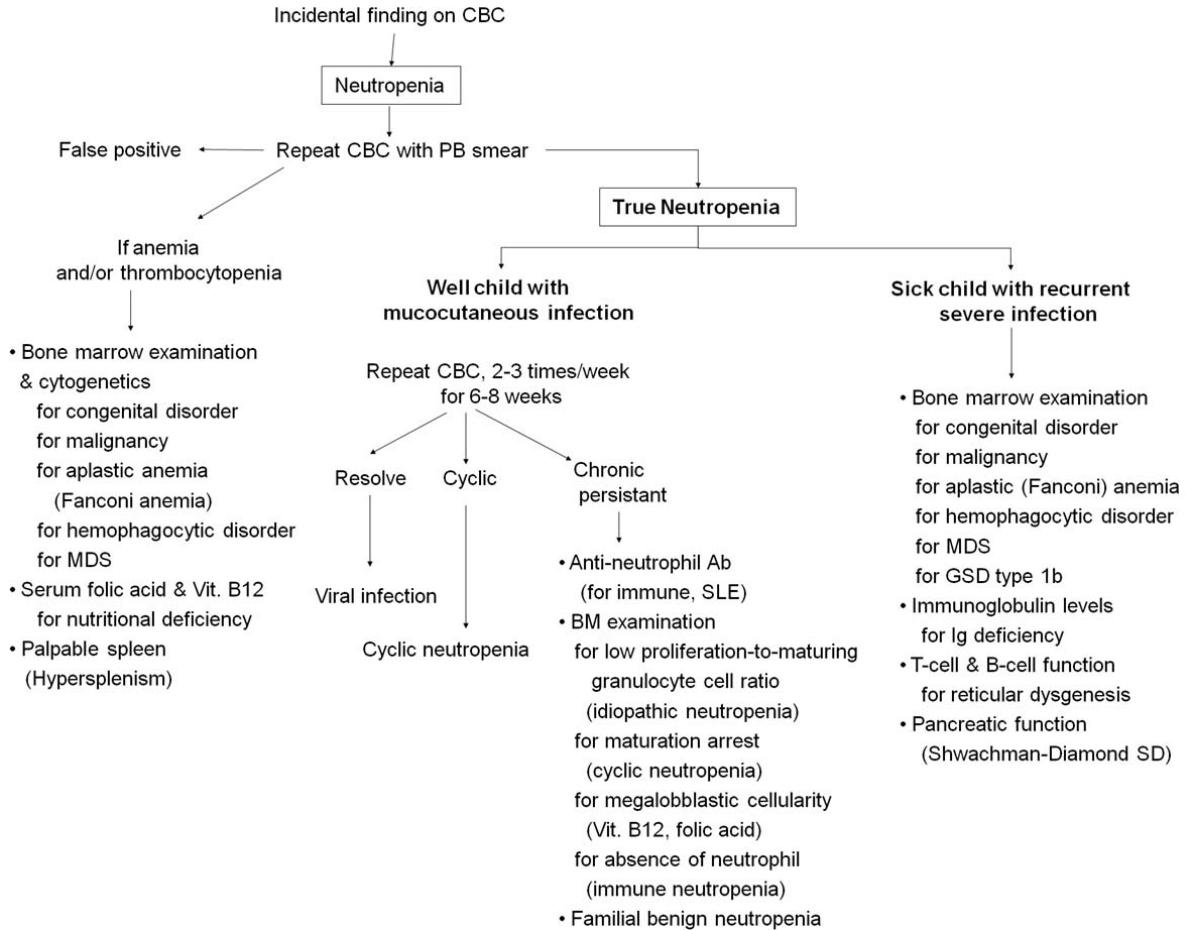


Fig. 1. Algorithm for evaluation of neutropenia.

복용한 병력이 있다면 우선적으로 경과를 관찰하도록 한다. 혈액 검사는 주기성 호중구감소증을 감별하기 위해 절대 호중구치를 일주일일에 세 번씩, 6-8주간 시행한다. 추적 관찰 중에 호중구 감소가 호전이 된다면 환자는 이후 1년 동안 열이 있을 때 마다 혈액검사를 하여 호중구수가 정상인지를 확인하여야 한다. 8주 동안 경과 관찰을 하였음에도 불구하고 호중구 감소가 계속된다면 골수 검사가 필요하며 반복적인 감염이 있는지를 계속 관찰하여야 한다.

2. 반복감염이 있는 중증도 또는 중증의 호중구감소증

골수검사를 반드시 시행하여 후기 골수구 성숙정지(late myeloid arrest) 또는 골수구 저형성증(myeloid hypoplasia)이 있는지를 확인하여야 하며, 골수검사 후에도 감별진단이 어렵다면 추가검사가 필요하다. 후기 골수구 성숙정지는 특발성 호중구감소증, 항호중구항체를 관련된 자가면역성 호중구감소증, 결체조직질환, 몇몇 약물에 의한 호중구감소증 및 만성감염에서 관찰된다. 골수구 저형성증은 독성약물에 의한 호중구감소증, 순백혈구무형성증(pure white cell aplasia), 대과립성림프구증후군(large gra-

nular lymphocyte syndrome), 중증선천성호중구감소증, 골수형성이상증후군에서 관찰되는 특징적인 소견이다.

3. 진단시 나이에 의한 감별진단

신생아 및 영유아에서는 신생아 동종면역성 호중구감소증, 중증 선천성 호중구감소증, Shwachman-Diamond 증후군, 자가면역성 호중구감소증, 주기성 호중구감소증의 가능성을 고려할 수 있다. 신생아기에 임상증상이 양호하면서 증등도 또는 중증의 호중구감소증이 있는 경우에는 동종면역성을 생각해야 하며, 신생아와 어머니의 혈청에서 항호중구항체를 확인함으로써 확진가능하다. 생후 첫 달에 심각한 감염 증상이 발현되고 중증의 호중구감소가 있는 경우에는 중증 선천성 호중구감소증을 고려한다. 체장 기능부전, 골중간뼈형성이상, 저신장 및 호중구감소증이 있는 경우에는 Shwachman-Diamond-Oski syndrome를 고려한다. 자가면역성 호중구감소증은 동종면역성, 중증 선천성 호중구감소증보다 늦게 발현이 되고(생후 5-15개월) 감염양상은 미미하며 항호중구항체를 측정하므로써 진단이 가능하다.

소아와 어른에서는 이차성 호중구감소증을 고려한다. 빈혈이

나 혈소판 감소가 동반된 경우에는 골수검사를 반드시 시행한다.

감별진단

1. 후천성 호중구감소증

1) 감염

바이러스 감염은 소아에서 일시적인 호중구감소증의 가장 흔한 원인이다. 감염된 바이러스에 의해 혈액내의 중성구가 조직 내 pool로 재배치가 일어나서 호중구감소가 발생하며, 감염 후 1-2일에 발생하여 3-8일간 지속된다. 경증 또는 중등도의 호중구감소증을 야기하게 되며, 인플루엔자, 홍역, 수두, 전염단핵구증, 소아마비, 풍진, 장미진 등의 감염에서 발생한다. 전염성 간염, Epstein-Barr 바이러스, human immunodeficiency 바이러스는 심한 만성 호중구감소증을 야기한다. 이외에도 세균감염(장티푸스, 위장관염, 파라티푸스, 브루셀라병), 리케치아 감염(리케치아, 발진티푸스, Rocky mountain spotted fever) 그리고 leishmaniasis, 말라리아와 같은 기생충 감염 시에도 호중구감소증이 동반될 수 있다. 치료는 기저 감염증 치료이며 G-CSF가 도움이 될 수 있다.

2) 약물

약물 또한 호중구감소증을 유발하는 흔한 원인중 하나이다. Clozapine, methimazole, propylthiouracil, dipyron, naproxen, carbamazepine, valproic acid, captopril, procainamide, quinidine, ticlopidine, cephalosporins, chloramphenicol, penicillins, trimethoprim sulfamethoxazole, colchicine, dapsone, sulfasalazine, sulfonamides 등이 호중구감소증을 잘 유발하는 약제로 알려져 있다. 빈도는 나이가 들수록 증가하며 소아에서 발생은 약 10%이다¹⁵⁾.

약제에 의한 호중구감소증의 발생은 약물의 직접적인 독성, 면역 반응 및 특이적 반응 또는 과민반응의 기전에 의해 유발된다¹⁶⁻¹⁸⁾. 직접적인 독성으로 인한 약물은 항암제, penothiazine, indomethacin, sulfonamide 등인데, 항암제에 의한 호중구감소증은 약제사용 후 7-10일에 일어나며 2-3주간 지속된다. 약물의 면역 반응에 의한 호중구감소증(thiouracil 유도제, penicilline, phenytoin, aminopyrine, indomethacin)은 약물이 합텐으로 작용하여 항중성구항체를 형성하여 발생하는데 호중구감소가 수일-수주에 발생하고 약을 중단하면 1-2주내에 호전된다. 특이체질에 의해 유발되는 호중구감소증(chloramphenicol)은 호중구감소의 정도와 기간을 예측하기 어렵다. 과민반응에 의한 호중구감소증은 아주 드물지만 phenytoin, phenobarbital과 같은 항경련제에 의해 발생할 수 있다. 이런 경우, 약물에 노출된 후 7일 이내에 발생하며 발열, 발진이 동반되며 가끔 림프절종대, 간염, 신염, 재생불량빈혈이 동반되기도 한다. 약제를 중지하면 5-7일 이내에 호전을 보이기 시작하여 10일 정도면 대개 회복되지만, 몇 달 또는 몇 년동안 지속되는 경우도 있다. 심한 호중구감소증이 있음에도 증상이 미미한 경우가 있으므로 호중구감소증의 위험이 잘 알려진 약제의 사

용시에는 주기적인 혈액검사가 반드시 필요하며, 약제에 의한 호중구감소증이 의심되면 우선 의심되는 약제의 중단이 필요하다.

3) 면역성 호중구감소증

호중구의 특이항원들에 대한 항체 즉, 항호중구항체(antineutrophil antibody)에 의해 감작된 중성구가 비장에서 파괴가 되거나, 활성화된 보체에 의해 호중구가 직접 파괴됨으로써 발생한다. 면역성 호중구감소증을 의심하는 환아에서는 항호중구항체를 발견하는 것이 진단에 도움이 된다. 신생아 동종면역성 호중구감소증, 자가면역성 호중구감소증 및 약물이나 다른 전신 자가면역 질환에 동반되어 나타나는 이차성 호중구감소증이 이 질환의 범주에 속한다.

(1) 신생아 동종면역성 호중구감소증

신생아 동종면역성 호중구감소증은 Rh 부적합에 의한 용혈성 빈혈의 기전과 유사한데, 모체와 다른 항원을 가진 태아 호중구가 산모 혈액내로 유입된 후 이 호중구 특이항원에 대한 모체의 IgG 항체가 형성되고 이것이 태반을 통해서 태아로 넘어가서 발생한다. IgG의 반감기가 약 5-6주이므로 별다른 치료없이 기다리면 진단 후 2-3개월이면 자연히 회복이 된다. 필요시 G-CSF를 사용할 수 있다.

(2) 일차성 자가면역성 호중구감소증(Primary autoimmune neutropenia)

소아에서는 드물게 발생하며 중등도 내지 중증의 호중구감소를 나타낸다. 대부분의 환아에서는 감염이나 기저질환 없이 발생하여 autoimmune neutropenia of infancy and childhood라고 명명한다. 이것은 주로 5-15개월의 소아에서 발병하며, 감염된 바이러스에 존재하는 epitope와 호중구에 존재하는 유사한 표면 항체와의 교차반응에 의해 항호중구항체가 형성이 되어 호중구감소증이 유발된다. 환자의 90% 이상에서 항호중구항체를 가지고 있어 백혈구응집반응이나 면역형광법으로 항호중구항체를 찾아냄으로써 진단가능하다. 반복감염이 주증상이지만 대부분은 감염으로 인해 치료를 받아야하는 경우는 거의 없으며, 환자의 95% 이상에서 진단 후 7-24개월 이내에 자연 회복된다¹⁹⁾.

면역성 호중구감소증 환자의 골수검사 소견은 정상적인 과립구계 분화는 일어나지만 호중구 파괴로 성숙된 호중구는 없으나 전골수세포, 골수구, band 호중구의 백혈구 pool을 충분히 가지고 있어(maturation arrest) 중증의 호중구감소가 오래 지속되더라도 심각한 세균 감염이 생길 확률은 적다.

(3) 이차성 자가면역성 호중구감소증

주로 어른에서 발생하며 SLE, 류마치스 관절염, 전신경화증과 같은 전신자가면역질환에서, HIV, parvovirus B19 등의 바이러스 감염과 연관되어 나타난다²⁰⁾. 치료는 선행질환을 치료하여야 하며, 심한 호중구감소증에서는 G-CSF가 도움이 되기도 한다.

4) 만성 특발성 호중구감소증(chronic idiopathic neutropenia)

호중구 감소가 선행질환이나 면역성 기전에 관계없이 3개월 이상 지속되는 경우를 말하며 주로 큰 소아나 성인에서 주로 발

생하며 자연회복은 드물며, 환자의 30-40%에서 항호중구항체를 증명할 수 있다.

5) 비장종대

비장종대는 호중구감소증을 유발할 수 있으며 호중구감소 정도는 비장의 크기에 비례한다, 임상증상은 대개 미미하다.

6) 골수침윤

악성종양이 골수에 침윤되면 혈구의 생성이 감소하여 백혈구 감소를 유발할 수 있다. 백혈병, 림프종, 신경모세포종, 횡문근육종, 골수형성이상증후군, 재생불량빈혈, 판코니빈혈 등이 원인이 된다.

7) 영양부족

심한 기아상태는 범혈구감소증이나 호중구감소증을 유발할 수 있다. 비타민 B12나 엽산이 부족하면 골수내 과립구저혈세포들의 핵산합성이 억제되어 비효과적인 과립구조혈이 생기게 되고, 새로 형성된 과립구는 골수 내에서 파괴되어 호중구감소증이 유발된다.

2. 선천성 호중구감소증

호중구감소증의 드문 원인이며, 심각한 반복감염이 주증상이다. 대개 골수계 모세포의 증식과 분화장애가 원인이어서 G-CSF에 효과가 있다. 골수검사에서 골수구계 세포의 형성저하로 진단한다.

1) 주기성 호중구 감소증(cyclic neutropenia)

말초혈액 내 호중구 수가 약 21일의 일정한 간격으로 반복하여 감소하는 드문 혈액질환으로, 대부분은 선천성으로 발생하고 이 중 약 1/3에서 상염색체 우성 유전의 가족적 발생을 보이나, 후천적으로도 발생할 수 있다^{21, 22)}. 한 주기의 간격이 대략 21일이지만 14-36일까지 보고되고 있고, 각 주기마다 호중구의 감소가 200/ μ L 이하인 심한 호중구 감소기가 3-10일간 지속되는데 이 시기에 대부분의 환자는 반복적인 발열, 구내염, 피부감염 및 림프절 종창을 경험한다. 심각한 감염은 드물지만 폐렴, 점막의 반복된 궤양, 만성치주염이 발생할 수 있고 사망할 수도 있다. 나이가 들수록 증상은 호전되고, 반복성이 사라지며 만성 호중구감소증 양상을 보이게 된다. 원인은 호중구 elastase 유전자의 돌연변이로 초기 조혈전구세포의 조절장애에 기인한다. 호중구 이외에 단핵구, 림프구, 호산구, 혈소판, 망상적혈구 등도 주기적 변동을 보이며 (주기적 조혈), 골수내의 세포 구성이나 수도 주기적으로 변하는데 호중구가 최하일 때 골수계열의 심한 좌측이동으로 주로 전골수세포와 골수구이고 성숙 호중구는 거의 없다가(성숙정지), 이후 후골수세포와 band 호중구가 주를 이루고, 호중구수가 최고일 때에는 골수는 전구세포는 거의 없고 주로 성숙 호중구이다. 호중구 감소 시기에 G-CSF를 사용하면 호중구수를 증가시키는데 도움이 된다. 백혈병으로의 진행은 드문 편이다.

2) 중증 선천성 호중구감소증(Kostmann disease)

골수의 분화에서 전골수구 단계에서 성숙이 정지되어 절대호중구수가 200/ μ L 이하의 심한 호중구 감소를 보이는 유전질환이

다. 환자의 63%에서 호중구 elastase 유전자의 변이를 동반한다. 다양한 유전 방식을 따르나 대개 상염색 우성이며 이런 경우 호중구 elastase 유전자의 변이로 발생하며, 열성형은 세포고사 (apoptosis)를 방지하는 유전자인 HAX1의 변이로 발생한다. 환아는 단구증가증과 호산구증가증을 보이고 반복적으로 심각한 세균감염을 앓게 된다. 주기성 호중구감소증과는 달리 단일염색체 7과 연관된 골수형성이상증후군이나 급성골수성백혈병으로의 진행이 10년 정도 추적 관찰 시 21%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 대부분 G-CSF에 반응을 잘 하나 주기적 호중구감소증에서 보다는 고용량이 필요하다. G-CSF에 반응이 불량한 경우나 급성골수성백혈병의 위험도가 있다면 조혈모세포이식을 고려하기도 하나, 이식 시점에 대하여서는 여전히 이견이 많은 상태이다.

3) Shwachman-Diamond 증후군

상염색체 열성으로 유전하며 호중구 발달과정 중에서 RNA 처리과정에 결함으로 발생하며, 경도내지 중등도의 호중구 감소와 함께 췌장기능장애, 저신장, metaphyseal dysplasia 및 골수 기능부전을 보이는 질환이다. 약 4개월부터 흡수장애로 인한 설사와 성장장애를 보이며 호흡기 감염이 흔하다. 후에 범혈구 감소증, 급성골수성백혈병 또는 단일염색체 7과 연관된 골수형성이상증후군이 발생하기도 한다. G-CSF는 증상을 동반한 호중구감소가 있을 때에 사용한다.

4) Dyskeratosis Congenita

DKC1 유전자의 변이가 DNA 연장에 장애를 초래하여 호중구감소증, 손톱의 이상각화증, 피부의 이상색소침착 및 백색광을 나타내는 질환이다. 임상발현은 20대에 시작하며 G-CSF 사용이 도움이 된다.

5) 호중구감소와 면역결핍증을 동반하는 증후군

호중구감소와 함께 T 세포, B 세포 및 살상세포의 기능이상을 동반하는 증후군으로 Hyper-IgM 증후군, WHIM 증후군, Chediak-Higashi 증후군, reticular dysgenesis, Wiscott-Aldrich 증후군이 여기에 속한다.

치 료

호중구감소증 환아에서 치료는 호중구감소의 심한 정도, 원인, 다른 질환의 동반 여부 및 골수의 능력 등을 고려하여 선택되어야 한다. 항암제 치료로 인한 호중구감소증, 재생불량빈혈, 중증선천성 호중구감소증, Shwachman-Diamond 증후군, 약물에 의한 호중구감소증과 같이 골수세포의 저형성증이 있는 경우에는 감염의 위험도가 높기 때문에 심각한 감염에 대해 미리 예방하는 것이 중요하며, 감염이 발생한 경우라면 철저히 대처를 하여야 한다.

반면에 골수의 충실도가 정상이고 단지 골수의 성숙이 정지되어 있는 면역성 호중구감소증이나 만성 특발성 호중구감소증은 호중구수가 낮더라도 감염의 빈도는 낮다. 특히 영아의 만성 양성 호중구감소증의 경우에는 정상 아이와 같이 접근하여도 무방하다. 중증 호중구감소증이 몇 달이상 지속되는 환자에서는 심각

한 감염이 없다면 최소한의 치료가 필요하지만, 진단이 처음이어서 앞으로의 임상양상의 전개를 예측하기 어려운 경우라면 중증 호중구감소증 환아와 같이 간주되어 초기에 치료를 시작하여야 한다.

중증 호중구감소증 환자가 발열이 동반되는 경우에는 국소감염의 존재여부와는 관계없이 입원하여 감염에 대한 배양검사를 실시한 후, 경험적 광범위 항생제를 사용하여야 한다²³⁾. 일반적으로 절대호중구수가 1,000/ μ L 이상인 경우에는 외래에서 처치가 가능하나, 절대호중구수가 500/ μ L 이하이면서 골수의 저형성증이 있을 경우에는 반드시 입원하여 항생제를 주사로 사용하여야 한다. 절대호중구수가 500/ μ L 이상 회복되고 세균배양검사 및 신체검진에서 감염의 정황이 명백히 없다면 항생제를 중단할 수 있다²⁴⁾. 열이 있는 경우에는 항생제를 중단하여서는 안된다. 혈액배양검사에서 균이 자랐을 경우에는 해열이 되고 호중구감소증이 해결이 되었어도 항생제를 계속 사용하여야 하며, 이런 경우라면 경구용 항생제를 가지고 외래진료가 가능하다. 그러나 열이 없더라도 호중구감소증이 있는 경우에는 입원하여 항생제를 계속 사용하여야 한다.

항생제를 사용하고 있음에도 불구하고 호중구감소와 함께 열이 7일 이상 계속된다면 항진균제를 예방적으로 사용하여야 한다. 그람음성균에 의한 패혈증이 있는 환자가 항생제를 24-48시간 사용하여도 임상적 호전이 없을 경우에는 과립구수혈을 고려하여야 한다. Corticosteroid의 사용은 면역성 호중구감소증 환자에서 고용량(1-2 g/kg, 1-2일간)으로 사용할 경우에 도움이 될 수 있다^{25, 26)}.

G-CSF는 중증 선천성 호중구감소증, 주기성 호중구감소증, 만성특발성 호중구감소증에서 호중구수를 높이고 감염의 빈도를 감소시키는데 도움이 되며²⁷⁾, 발열을 동반하면서 감염과 연관된 합병증의 위험이 큰 경우이거나, 항생제에 적절한 반응이 없거나, 심한 감염이 반복되거나, 반응이 없는 경우에 사용한다. 그러나 중증 선천성 호중구감소증에서는 고용량의 G-CSF를 사용하여야 하며 골수형성이상증후군이나 급성골수성백혈병 발생 여부에 대한 장기적인 관찰이 필요하다²⁸⁾. 항암치료 이후의 호중구감소증에서 G-CSF 사용은 발열을 동반한 경우에도 감염과 연관된 합병증의 위험이 큰 경우이거나 불량한 예후 인자를 가진 경우에 사용을 권고하고 있다.

결 론

호중구감소증은 항암제사용과 연관되어 발생하는 경우 이외에도 일반적인 임상 진료 중에도 접할 수 있는 상황이다. 적절한 진단을 위해서는 호중구감소증을 유발하는 질환들에 대한 충분한 이해가 필요하며, 무엇보다도 자세한 환자의 병력, 가족력 및 신체검진이 중요한데, 특히 선천적인지 후천적인지, 환자의 임상 상태는 어떠한지, 발병당시의 연령 및 절대호중구의 심한정도를 파악하는 것이 감별진단 뿐만 아니라 환자의 치료를 결정하는데

중요하다.

References

- 1) Manroe B, Weinberg A, Rosenfeld C, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89-98.
- 2) Dinaner MC, Coates TD. Disorders of Phagocyte Function and Number. In: Hoffman F, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al, editors. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Churchill Livingstone, 2005: 806-16.
- 3) James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child* 2006;91: 852-8.
- 4) Boxer LA. Leukopenia. In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders Co, 2007:909-15.
- 5) Segal GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.
- 6) Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:63-79.
- 7) Brown AE. Neutropenia, fever, and infection. *Am J Med* 1984;76:421-8.
- 8) Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80:13-20.
- 9) Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
- 10) Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1986;109:764-9.
- 11) Logue GL, Shimm, DS. Autoimmune granulocytopenia. *Annu Rev Med* 1980;31:191-200.
- 12) Kyle R. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* 1980;302:908-9.
- 13) Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the severe chronic neutropenia international registry. *Am J Haematol* 2003;72:82-93.
- 14) James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child* 2006;91: 852-8.
- 15) *Hematology and oncology: Leukopenia and lymphocytopenia*. In: Beers MH, Berkow R, eds. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; 1999:847-1000.
- 16) Salama A, Schütz B, Kiefel V, Breithaupt H, Mueller-Eckhardt C. Immune mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: Mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989;72:127-32.
- 17) Murphy MF, Chapman JF, Metcalfe P, Waters AH. Antibiotic induced neutropenia. *Lancet* 1985;2:1306-7.
- 18) Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.

- 19) Greenberg PL, Mara B, Steed S, Boxer L. The chronic idiopathic neutropenic syndrome: correlation of clinical features with in vitro parameters of granulocytopoiesis. *Blood* 1980; 55:915-21.
- 20) Strakebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002;39:121-7.
- 21) Dale DC, Bolyard AA, Aprilyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002;3:89-94.
- 22) Aprikyan AA, Dale DC. Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol* 2001;13:535-8.
- 23) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
- 24) Mendes AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr (Rio J)* 2007;83:S54-63.
- 25) Dale DC, Guerry D 4th, Wewerka JR, Bull JM, Chusid MJ. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:128-44.
- 26) Boxer LA. Immune neutropenias: Clinical and biological implications. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:89-96.
- 27) Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81:2496-502.
- 28) Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-35.