

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 초기 치료로 고용량 덱사메타손의 효과

을지대학교 의과대학 소아청소년과학교실

최준석 · 허재경 · 유철우

The Effectiveness of High Dose Dexamethasone for the Initial Treatment of Childhood Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Jun Seok Choi, M.D., Jae Kyung Huh, M.D. and Chur Woo You, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Korea

Background: Corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IV-Ig) have been used as first line treatments for acute idiopathic thrombocytopenic purpura (AITP) in children. High dose dexamethasone (HD) has been reported to be effective for chronic refractory ITP and for the initial treatment of AITP in adults. There has been no report about HD as the initial treatment for childhood AITP. We assessed the effectiveness of HD for the initial treatment of childhood AITP, as compared to IV-Ig.

Methods: 25 Patients with newly diagnosed AITP were enrolled. We conducted a prospective, randomized study to compare the two treatment options. 11 patients were treated with IV-Ig and 14 patients were treated with HD. The platelet counts were assessed at 3, 5, 7, 14 and 21 days after the beginning of the treatment. The adverse effects were noted, and the patients were followed for more than 6 months.

Results: Both the IV-Ig and HD groups showed a rapid rise of the platelet counts and the platelet counts were maintained at 3, 5, 7, 14 and 21 days. The difference of platelet counts between the two groups was significant at day 5 ($P < 0.05$). During the follow-up period, 5 patients had a recurrence: 2 in IV-Ig group and 3 in HD group. All 5 patients were re-treated with HD and they had a good response. One of the recurred patients in the IV-Ig group had chronic ITP. Some side effects were observed, but they were not severe enough to necessitate the discontinuation of treatment.

Conclusion: We conclude that HD is as effective and safe as high dose IV-Ig for the initial treatment of childhood AITP. The choice between these treatment options can be made according to the cost-effectiveness and the therapy-related risks. (*Korean J Hematol* 2009;44:28-35.)

Key Words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Immunoglobulin, Dexamethasone

서 론

소아에서 급성으로 발병하는 혈소판 감소증의 가장

흔한 원인은 혈소판에 대한 자가 항체의 생성과 작용으로 인한 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증이다.

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증은 소아에서 발생하는 가장 흔한 후천적 출혈 질환의 하나로 6개월 이

접수 : 2009년 1월 10일, 수정 : 2009년 2월 12일
승인 : 2009년 2월 18일
교신저자 : 유철우, 대전광역시 서구 둔산동 1306번지
Ⓢ 302-120, 을지대학교병원 소아청소년과
Tel: 042-611-3352, Fax: 042-259-1111
E-mail: ycw1@eulji.ac.kr

Correspondence to : Chur Woo You, M.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine, Eulji University Hospital
1306, Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-120, Korea
Tel: +82-42-611-3352, Fax: +82-42-259-1111
E-mail: ycw1@eulji.ac.kr

내에 70~80%에서 특별한 치료 없이 자연회복 되는 질환이다. 그러나 1% 미만에서 두개강내 출혈등의 심각한 출혈이 발생할 수 있으므로 적절한 치료를 통해 혈소판 수치를 $20 \times 10^9/L$ 이상으로 회복시켜 중증의 치명적인 출혈로 인한 사망과 합병증을 줄이는데 치료 목적이 있다.¹⁻⁴⁾

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 치료는 정주용 면역 글로불린, 경구용 프레드니손, 정주용 항-D, 기타 면역억제제 등이 주로 사용되었으며,⁵⁻⁷⁾ 최근에는 고용량 덱사메타손을 성인의 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증에 사용하여 치료 효과가 보고되고 있다.^{8,9)} 고용량 덱사메타손은 소아의 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증에서 사용되어 왔고 최근 국내의 한 보고에 의하면 경구용 프레드니손이나 정주용 감마 글로불린 치료에 불응성을 보인 환자에서 그 효과가 보고되고 있다.¹⁰⁾

상기한 바와 같이 고용량 덱사메타손은 기타 치료에 불응성을 보인 소아의 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증이나 소아 및 성인의 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 경우에서 사용된 연구들이 보고되었으나 소아에서 초기 치료로 사용하였을때의 효과 및 부작용과 장기적인 임상경과에 대한 연구가 없다. 따라서 본 연구는 고용량 덱사메타손을 소아 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 초기 치료로 사용하여 그 치료 효과와 부작용 및 임상 경과를 연구하고자 하였고 현재 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 치료에 가장 효과적인 치료로 알려진 정주용 고용량 면역 글로불린 투여의 치료 효과 등과 비교해 보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2008년 4월까지 대전 을지대학교병원 소아과에 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 처음 진단되어 입원치료를 받은 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 처음 진단되어 입원한 15세 이하 환아를 대상으로 초기 치료로 고용량 면역 글로불린을 투여하는 그룹과 고용량 덱사메타손을 투여하는 그룹을 무작위로 선정하여 전향적 조사를 시행하였다. 연구 기간 동안 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 입원한 총 환아는 25명이었다. 고

용량 덱사메타손을 투여하는 환아의 경우 보호자에게서면 동의 후 치료를 시행하였다.

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 치료는 혈소판 수치가 $20 \times 10^9/L$ 이하이거나 $20 \times 10^9/L$ 이상이라도 뇌출혈이나 비출혈, 위장관 출혈, 혈뇨등의 심각한 출혈이 있거나, 심각한 출혈이 없어도 광범위한 점막 출혈이나 망막출혈이 있는 경우 치료를 시작하였다. 면역글로불린을 사용한 그룹은 1일 체중당 1g을 1~2일간 정주하였고, 고용량 덱사메타손을 사용한 그룹은 1일 $25mg/m^2$ 의 용량으로 혈소판 증가와 증상에 따라 3~5일간 경구 혹은 정맥 투여 하였다.

각 그룹에 대해 1, 3, 7, 14, 21일에 각각 혈소판 수치를 측정 하였으며 치료 중 발생한 부작용을 조사 하였다. 또한 6개월 이상의 추적관찰을 통해 완치 또는 재발 하였는지 급성 경과인지 만성 경과 인지를 비교 하였다.

정주용 면역글로불린을 1일 1g/kg의 용량으로 2일 또는 고용량 덱사메타손을 1일 $25mg/m^2$ 의 용량으로 2일 사용한 초기 치료 시행 후 3일에 시행한 혈소판 수치가 $20 \times 10^9/L$ 이상으로 회복되지 않는 경우를 초기 치료 실패로 정의 하였다. 최소 6개월 이상의 경과 관찰 기간 중 혈소판 수치가 다시 $20 \times 10^9/L$ 이하로 감소하는 경우가 있는지 관찰 하였으며, $150 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 감소증이 6개월 이상 지속된 경우를 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 정의 하였다. 고용량 덱사메타손의 부작용 여부를 확인하기 위해 혈압 및 체중 증가, 안면홍조, 두통, 발열 등의 증상을 치료 기간 동안 매일 관찰하였으며 고용량 면역글로불린 투여의 부작용을 확인하기 위해 두통, 구토, 발열, 무균성 뇌수막염 증상 등을 관찰 하였다.

3. 통계분석

통계 프로그램은 SPSS 12.0을 사용하였다. 고용량 덱사메타손과 면역글로불린을 사용한 그룹 간에 독립 2-표본 Mann-Whitney (U) 검정이 시행되었다. 검정의 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 임상적 특성

연구기간 동안의 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 입원치료를 받은 환아는 총 25명이었으며 이중 11명의 환아는 면역 글로불린치료를 받았으며 14명은 고용량 덱사메타손 치료를 시행하였다.

Table 1. Clinical characteristics of study groups

	HD	IV-Ig	Total
Cases, n	14	11	25
Sex (F/M)	6/8	6/5	12/13
Age, months (Mean±SD)	38.9±46.1	47.5±40.7	43.9±42.9

Abbreviations: HD, high dose dexamethasone; IV-Ig, Intravenous immunoglobulin.

Table 2. Platelet response to treatment

Platelet count ($\times 10^9/L$)	HD	IV-Ig	P-value
Pretreatment	12.6±11.4	14.2±12.7	0.345
Day 3	74.5±46.4	66.1±21.7	0.851
Day 5	297.4±116.4	198.2±67.3	0.021*
Day 7	377.0±196.0	192.4±133.6	0.149
Day 14	405.2±188.0	231.6±141.1	0.112
Day 21	277.2±109.3	254.0±144.2	0.800

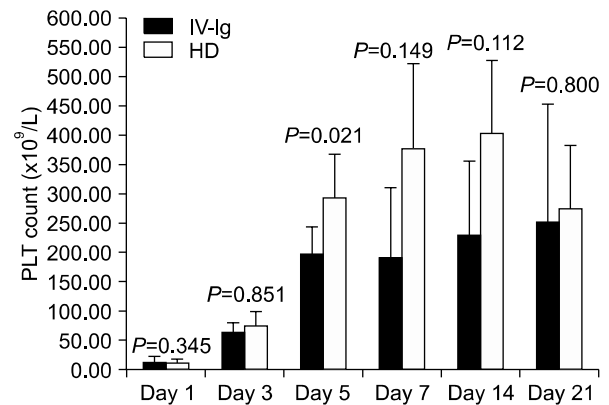
Abbreviations: See Table 1.

*P-value<0.05

총 25명 중 여아가 12명, 남아가 13명이었으며 평균 나이는 면역글로불린 치료와 고용량 텍사메타손 치료에서 각각 47.5개월과 38.9개월로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 출혈 경향을 나타내는 가족 및 환자의 과거력은 없었다. 발병 전 1달 이내의 동반 질환으로는 상기도 감염이 10예, 장염이 2예, 폐렴이 1예, 돌발진이 1예, 수두가 1예, 뇌염이 1예로 총 16예에서 선행 질환이 확인되었으며 나머지 9명은 뚜렷한 선행질환을 보이지 않았다.

2. 치료에 대한 반응

치료 전 평균 혈소판 수치는 모든 환아가 $20 \times 10^9/L$ 이하였으며, 면역 글로불린과 고용량 텍사메타손 치료 그룹에서 각각 $14.2 \pm 12.7 \times 10^9/L$ 와 $12.6 \pm 11.4 \times 10^9/L$ 로 유의한 차이는 없었다. 치료 3일째 혈소판 평균 수치가 $20 \times 10^9/L$ 이상으로 증가하지 않는 초기치료 실패 환아는 면역 글로불린 그룹에서 2명(18%), 고용량 텍사메타손 그룹에서 2명(14%)로 초기치료 실패율에는 차이가 없었다. 초기치료 실패를 제외한 환자의 치료로 인한 혈소판수의 변화는 면역 글로불린을 사용한 그룹과 고용량 텍사메타손을 사용한 그룹에서 3일째 평균 $66.1 \pm 21.7 \times 10^9/L$ 와 $74.5 \pm 46.4 \times 10^9/L$ 를 보여 모두 $50 \times 10^9/L$ 이상으로 증가하였으나 두 그룹간의

**Fig. 1.** The effectiveness of HD compares to IV-Ig. Bars represent mean±SD ($P < 0.05$).**Table 3.** Time to reach a platelet count of $>20 \times 10^9/L$, $>50 \times 10^9/L$, $>100 \times 10^9/L$

	HD	IV-Ig	P-value
$>20 \times 10^9/L$ (days)	2.6±0.5	2.6±0.5	1.000
$>50 \times 10^9/L$ (days)	3.2±1.0	3.0±0.0	1.000
$>100 \times 10^9/L$ (days)	4.6±1.5	5.2±0.7	0.351

Abbreviations: See Table 1.

차이는 없었다. 5일째 혈소판 수치는 면역글로불린과 고용량 텍사메타손 그룹에서 각각 $198.2 \pm 67.3 \times 10^9/L$ 와 $297.4 \pm 116.4 \times 10^9/L$ 로 정상수치로 회복되었으며 고용량 텍사메타손을 사용한 그룹에서 혈소판 수치가 유의하게 높았다($P < 0.05$). 두 그룹 모두 퇴원 후 외래에서 시행한 7, 14, 21일에 정상수치 이상의 혈소판을 유지하였고 혈소판 수치는 고용량 텍사메타손 그룹에서 면역글로불린 그룹보다 더 높게 유지되는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 2, Fig. 1).

초기 약물치료의 평균기간은 1.8 ± 0.3 일과 4.1 ± 1.1 일로 면역글로불린을 사용한 그룹에서 평균 치료 기간이 짧았으나 평균 재원 기간은 4.5 ± 2.0 일과 4.0 ± 1.1 일을 보였으며 통계적 유의성은 없었다. $20 \times 10^9/L$ 이상의 혈소판수치를 회복 하는 데는 평균 2.6일로 두 그룹간에 차이가 없었다(Table 3).

3. 초기치료 실패의 치료와 경과

면역 글로불린을 사용한 그룹 중 2명(18%)은 초기 치료에 실패하여 저용량 프레드니손을 1일 2mg/kg로 각각 8, 10일간 투여 하였고, 고용량 텍사메타손을 사용한 그룹 중 2명(14%)도 초기 치료에 실패 하여 3명

Table 4. Adverse effects of HD and IV-Ig treatment

Adverse effects	HD patient, n (%)	IV-Ig patient, n (%)
Headache	0 (0.0)	1 (10.0)
Fever	1 (8.3)	2 (20.0)
Irritability	1 (8.3)	0 (0.0)
Facial flush	1 (8.3)	0 (0.0)
Vomiting	2 (16.6)	1 (10.0)
Weight gain	0 (0.0)	0 (0.0)
Increased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)
Oliguria	0 (0.0)	0 (0.0)
Glycosuria	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	5 (41.6)	4 (44.0)

Abbreviations: See Table 1.

일 면역 글로불린을 1일 1g/kg로 2일간 사용하였다. 초기치료 실패자 모두 2차 치료로 혈소판 상승이 관찰되었고 이중 3명은 경과 관찰에서 혈소판 수치가 정상 이상으로 유지되었으며, 고용량 덱사메타손을 사용한 그룹에서 초기치료 실패자 1명은 6개월 이내에 1회 더 $20 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 감소를 보였고 고용량 덱사메타손으로 다시 치료 후 혈소판 상승이 관찰되었으며 이후 6개월 이상의 경과 관찰에서 만성의 경과를 보이지는 않았다.

4. 부작용

치료 기간 중 발생한 부작용은 총 9예가 있었으며 고용량 덱사메타손을 사용한 그룹에서는 발열이 1예, 보챔이 1예, 얼굴홍조가 1예, 구토가 2예로 5명(41.6%)에서 발생하였고, 면역글로불린을 사용한 그룹에서는 두통이 1예, 발열이 2예, 구토가 1예로 4명(44%)에서 발생하였다. 두 그룹 모두 치료를 중단할 만한 심한 부작용은 없었으며 일시적인 증상 이후에 호전되었다 (Table 4).

5. 임상 경과

대상 환자 모두 최소 6개월 이상의 임상 증상을 외래에서 관찰 하였으며 추적관찰 중 혈소판 수치가 $20 \times 10^9/L$ 이하로 다시 감소한 환아는 두 그룹 모두 고용량 덱사메타손으로 재치료 하였다. 면역글로불린을 사용했던 환자 11명중 2명(18%)이 6개월 이내에 혈소판 수치가 다시 $20 \times 10^9/L$ 이하로 감소하였으며, 모두 고용량 덱사메타손 재치료를 반응이 있었고 이중 1명(9.0%)이 만성의 경과를 보였다. 고용량 덱사메타손 치료를 하였던 환자 14명중 3명(21.4%)에서 $20 \times 10^9/L$ 이하로 다시 혈소판 감소가 있었으나 3명 모두 고용량

덱사메타손으로 재 치료에 효과가 있었고 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증은 없었다.

고 찰

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증은 매년 인구 10만명 당 약 2.5~5명이 발생하는 것으로 보고되고 있으며 호발연령은 5.5세이다. 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자는 최근 바이러스 감염의 과거력이 있는 경우가 많고 갑작스러운 점상출혈, 자반 또는 비출혈 등의 출혈 증상으로 병원을 방문한다.

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증은 대부분의 경우 치료를 하지 않아도 80%정도 6개월 내에 자연적으로 치료 되는 것으로 되어있으나 가장 중요한 합병증의 하나인 두개강내 출혈이 1%정도에서 발생하고 있다. 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 후향적 연구들에서^{2,4)} 혈소판수치가 $20 \times 10^9/L$ 이하인 경우에서 두개강내 출혈의 위험이 증가한 것으로 보고되어 특발성 혈소판 감소성 자반증의 치료는 이러한 급성기에 발생할 수 있는 생명을 위협하는 합병증을 막는데 그 목적이 있다. 혈소판 수치는 스테로이드나 정맥용 면역 글로불린을 사용한 경우에 치료하지 않은 대조군에 비해 혈소판 수치의 상승이 빨리 되는 것으로 알려져 있으나 치료하지 않아도 자연경과가 좋고 생명에 위협을 주는 합병증의 발생률이 낮다는 점에서 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증을 반드시 치료해야 하는지에 관해서는 아직 논란이 있다.¹¹⁾

특발성 혈소판 감소성 자반증의 원인 및 발생기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만 자가 면역 기전이 관련되어 있다는 많은 연구들이 있다. 50~65%의 환아에서 1~4주 전에 바이러스 감염에 노출된 기왕력이 있으며, 이때 거의 모든 정상인은 혈소판에 대한 자가 항체를 형성하지만, 대부분 말초 관용(peripheral tolerance)이라는 면역 억제 작용에 의해 발병하지 못한다. 그러나 일부에서는 말초 관용 기전이 작동하지 않고, 면역계통이 활성화 되어 T세포는 B세포를 활성화 시키고, B세포는 형질세포로 분화되어 자가 항체를 형성하고, 자가 항체는 혈소판과 결합하게 된다.⁵⁾ 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자의 50~80% 가량에서 혈소판막의 GPIIb/IIIa 항원과 반응하는 항 혈소판 항체가 발견된다. 이 항체들은 B세포에서 분화된 형질 세포에 의해 생성되며 대부분이 면역 글로불린 G그룹이다. 혈소판 특이 자가 항체가 혈소판에 부착되면 간과 비장의 대식 세포 표면에 있는 Fc 수용체에 결합하여 이를

빠르게 제거함으로써 혈소판 감소증이 발생한다.⁶⁾ 그러나 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 발병에 있어서 T세포의 조절력 저하나 혈소판 조혈의 감소 등의 다른 기전에 대한 연구는 부족하다. 또한 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증이나 급성기 치료 불응성의 기전에 대한 연구도 부족하며 단지 초기 치료가 혈소판 항원에 대한 자가 항체의 생성을 효과적으로 억제하지 못했기 때문으로 생각하고 있다.¹²⁾

급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 치료는 면역글로불린, 스테로이드, 항-D 등의 치료가 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 대부분의 환자에서 6개월 이내에 자연치유 되는 것으로 알려져 있으며, Kuhne T과 Imbach P 등⁷⁾은 치료하지 않고 경과 관찰만 한 경우와 면역글로불린 치료를 받은 경우 및 부신피질 호르몬을 사용한 경우에 예후에 큰 차이가 없다고 보고하고 있다. 따라서 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 치료에 대한 전향적 연구가 필요하나 낮은 합병증의 발생률 등의 원인으로 연구가 쉽지 않다.

그러나 심한 혈소판 감소증에서 1%의 낮은 발생률 이기는 하나 두개강내 출혈 등의 심각한 출혈이 발생할 수 있으므로 초기에 적절한 치료를 통해 혈소판 수치를 $20 \times 10^9/L$ 이상으로 회복시키는데 그 치료의 의의를 둘 수 있으며 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 치료에 대한 연구들에서는 면역글로불린이나 스테로이드의 사용이 발병초기에 혈소판 수를 더욱 빠르게 회복시킨다는 보고들이 있어 왔다.^{13,14)}

정주용 면역글로불린은 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자의 80% 이상에서 효과적인 혈소판상승을 보이는 약제로 Blanchette 등¹¹⁾은 스테로이드나 치료하지 않았을 경우보다 혈소판 상승이 효과적이라고 보고하였다. 그러나 혈장 제재인 면역 글로불린은 가격이 비싸고 정주해야 하는 단점이 있다. 전통적인 용량은 1일 400mg/kg를 5일간 정주하는 방법이며 Warrier 등¹⁵⁾의 연구에서는 1일 250~500mg/kg의 저용량을 2일간 사용하였을 때 94%에서 효과적인 혈소판 상승을 보였으며 부작용이 적었던 것으로 보고하였다. 장 등¹⁶⁾의 연구에서는 1일 2g/kg의 고용량을 1일간 사용한 경우 5일 요법보다 빠른 혈소판 증가 속도를 보였으며 오한, 발열, 구토 등의 부작용이 다소 있었으나 통계적 차이는 없었다는 연구가 있었다. 최근에는 1일에 0.8~1g/kg의 용량으로 1일 또는 2일간 정주하는 방법이 널리 사용되고 있다.^{5-7,17)} 영국 혈액학 위원회의 guideline¹⁸⁾에서는 정주용 면역글로불린이 가격이 비싸고 침습적이므로 스테로이드 치료에 반응이 없는 출혈을 보이는

환자에 사용하며 수술이나 발치가 필요한 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 빠르게 혈소판 상승을 기대하기 위해 사용할 것을 권장하고 있다. 본 연구에서는 IV-Ig 치료 그룹 11명중 10명은 2일간 1g/kg로 치료 받았고, 11명중 1명은 1일간 치료 받았으며 9명은 3일 이내에 $20 \times 10^9/L$ 이상의 혈소판 수치로 빠르게 회복되었고 2명은 초기치료 실패로 3일째 시행한 혈소판 수치가 $20 \times 10^9/L$ 이상으로 회복되지 않았다.

항-D는 우리나라에서는 아직 투여의 경험이 많지 않은 약제이며 그 용법 및 용량은 아직 표준화 되지 않았다. 박 등¹⁹⁾의 연구에서는 4명의 환자에게 50ug/kg의 용량을 1주일 간격으로 2회 투여한 결과 1주일째에 가장 많이 증가하기 시작하여 5주 이후에는 치료 이전의 2배 이상의 증가를 보인다는 연구가 있었다. 흔한 부작용은 두통, 발열, 오한, 오심, 구토, 근육통, 발진, 가려움증 등이 있을 수 있으며 심각한 부작용중의 하나는 항-D 유발성 용혈이다. 항-D 치료의 기전은 투여한 항-D가 혈액내의 양성 적혈구와 결합한 후 망상내피계, 특히 비장내 대식세포의 Fc 수용체를 포화시킴으로써 Fc 수용체와 혈소판의 결합을 경쟁적으로 억제하여 혈소판 감소를 막는 것으로 생각된다.

특발성 혈소판 감소성 자반증 치료에서 스테로이드 제제는 혈관의 내피세포를 안정화시키고 세망내피계의 식세포 기능을 저하시켜 항체 생성을 억제하는 작용을 한다.¹²⁾ 스테로이드 중 부신피질 호르몬의 사용은 가장 오래되고 널리 사용되어 왔고, 경구용 프레드니손을 1일 1~2mg/kg의 용량으로 3~4주간 사용하는 것이 기본적인 치료법이다. 혈소판의 상승은 3~10일 사이에 증가하기 시작한다. 이 방법은 일반적으로 환아가 잘 견딜 수 있으며 점차 감량하거나 1개월 이내에 치료를 종료하는 경우 심각한 부작용은 없다고 알려져 있다. 최근에는 고용량 부신피질 호르몬 요법으로 1일 4mg/kg의 프레드니솔론이나 1일 30mg/kg의 메틸프레드니솔론을 4일간 투여하는 요법이 사용되었으며 초기 혈소판상승에 면역글로불린과 거의 비슷한 효과적인 결과를 보였다.^{20,21)} 부신피질 호르몬 사용의 부작용은 용량이나 사용기간과 감량하지 않고 중단하였을 경우와 관련이 있고 부작용에는 쿠싱 증후군, 뼈의 무균성 괴사, 뇌하수체-부신 억제, 식욕증가, 체중증가, 고혈당, 고혈압, 골다공증 등이 포함된다.⁷⁾

고용량 텍사메타손의 사용은 경구용 프레드니솔론이나 메틸프레드니솔론에 효과가 없는 불응성 환자의 경우에 사용되었던 연구가 있다. You¹⁰⁾는 고용량 면역글로불린과 일반적 용량의 프레드니솔론(1~2mg/kg/

day) 치료에 불응성을 보인 소아 환자 8명을 대상으로 고용량 텍사메타손을 1일 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 4일간 투여한 결과 혈소판 수치가 5일 이내에 $50 \times 10^9/\text{L}$ 이상으로 증가 하였고 부작용도 투여한 용량에 비해 경미하다고 보고하였다.

초기 치료로 고용량 텍사메타손을 사용한 경우는 성인을 대상으로 한 연구들이 보고되었다. Borst 등⁸⁾은 36명의 환자를 대상으로 18명은 1차 치료제로, 나머지 18명은 2차 치료제로써 고용량 텍사메타손을 사용하였으며 용법은 1일 40mg의 용량으로 4일간 사용하고 4일간 감량하는 방법을 사용하였다. 초기치료제로 사용한 18명중 11명에서 부분 또는 완전 관해를 보였고 5명에서는 일시적인 관해를 보였다. 2차 치료제로 사용한 경우는 18명중 5명에서 부분 또는 완전 관해를 보였고 11명이 일시적인 관해를 보였다. 부작용은 체중 증가, 복부불편감, 무력감, 어지러움등을 호소하였다. 이 연구에서는 고용량 텍사메타손의 치료는 급성기에 혈소판 상승에 효과적이었으며, 1차 치료제로 사용할 때 장기적 효과가 뛰어나다는 결과를 보였다. Cheng 등⁹⁾도 1일 40mg의 용량으로 4일간 고용량 텍사메타손을 초기 치료로 사용하여 효과적인 혈소판 상승을 보고하였다.

그러나 소아에서는 초기 치료로 고용량 텍사메타손을 사용한 보고가 없으며 본 연구에서 14명의 소아 환자를 대상으로 1일 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 의 고용량 텍사메타손을 평균 4.2일간 투여한 결과 2.6일에 혈소판 수치가 2만 이상으로 증가 하였으며 5일 이내에 정상 수치까지 회복되는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 치료 효과를 현재 가장 효과적인 치료로 알려진 고용량 면역글로불린 투여의 효과와 비교한 결과 고용량 텍사메타손을 사용한 그룹에서 3, 5, 7, 14, 21일에 시행한 혈소판 수치가 투여 5일째 외에는 통계적으로 유의하지는 않았으나 모두 면역 글로불린을 사용한 그룹보다 높게 관찰되는 경향을 보여 초기 혈소판 상승에 고용량 텍사메타손이 효과적임을 알 수 있었다.

고용량 텍사메타손을 사용한 그룹 14명 중 초기 치료에 실패한 2명을 제외하고 나머지 12명중 3일간 치료한 환자는 5명이었으며 4~5일간 치료한 환자는 7명이었다. 1주일까지의 평균혈소판 수치는 3일간 치료한 그룹에서 높게 나타났으며 그 이후 2, 3주의 평균 혈소판 수치는 4~5일간 치료한 그룹에서 높게 유지 되었으나 통계적 유의성은 없었다. 3일 치료 그룹은 초기 혈소판 상승이 좋아 치료 기간을 짧게 한 것이 결과에 영향을 미친 것으로 보이며 스테로이드의 치료 기간은

부작용과 밀접히 관계되므로 향후 적절한 치료기간에 대한 연구가 필요하겠다.

고용량 텍사메타손 치료 그룹에서 부작용은 발열이 1예, 보챌이 1예, 얼굴홍조가 1예, 구토가 2예로 5명 (41.6%)이 보였으나 치료를 중단할 정도로 심하지 않았으며 일시적인 증상 이후 호전을 보였다. 이는 고용량 텍사메타손을 3~5일로 단기간 사용했기 때문에 앞서 언급했던 심각한 부작용의 발생은 보이지 않았던 것으로 생각되며, 고용량 텍사메타손 치료의 부작용이 심하지 않다는 결론을 얻기에는 대상 환자가 적어 더 많은 예로써 연구해야 할 것으로 보인다.

치료 3일째 혈소판 평균 수치가 $20 \times 10^9/\text{L}$ 이상으로 증가하지 않는 초기치료 실패 환아는 면역 글로불린 그룹에서 2명(18%), 고용량 텍사메타손 그룹에서 2명(14%)으로 두 그룹간에 초기치료 실패율에는 차이가 없었다. 이러한 초기 치료 실패의 빈도는 정확히 알려져 있지 않으며 그 치료 방침 또한 명확하지 않다. 초기 치료 실패는 혈소판 항원에 대한 자가 항체의 생성을 효과적으로 억제하지 못했기 때문으로 생각 되며 향후 치료 불응성의 기전 및 빈도, 치료에 대한 연구가 필요하겠다.

혈소판 감소성 자반증은 자연경과가 좋은 질환으로 그 치료에 있어서 약물사용 여부의 득과 실을 고려하여 신중히 선택을 해야 한다. 본 연구의 의의는 이전에 소아에서 초기치료로 사용된 적이 없던 고용량의 텍사메타손을 처음 진단된 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환아에게 사용함으로써 고용량 면역글로불린 치료의 효과와 거의 동일한 결과와 경미한 부작용이 관찰되었다. 따라서 고용량 텍사메타손이 소아 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 초기 치료로 안전히 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 만성 경과를 취하는 비율도 면역글로불린 사용 그룹에서 1명(9%)이 있었고 고용량 텍사메타손 사용 그룹에서는 보이지 않아 일반적으로 알려진 비율보다 높지 않았다.

소아의 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증에서 초기 치료로 사용한 1일 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 의 고용량 텍사메타손이 면역 글로불린과 비슷한 초기 혈소판 상승의 효과가 있고, 부작용이나 치료 후 경과에서 면역 글로불린 치료와 큰 차이가 없다면 환자의 혈소판 수치 및 출혈여부 등의 임상 증상에 따라 외래에서 경구 투여하여도 가능할 것으로 생각되며, 혈장 제재인 면역 글로불린의 가능한 감염의 위험도 없으므로 고용량 텍사메타손을 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 초기 치료로 사용해 볼 수 있으리라 생각된다.

그러나 본 연구의 대상 환자 수가 적어 이후에 더 많은 예로써 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 고용량의 텍사메타손의 사용이 다른 스테로이드 제제의 사용과 세포면역의 기전에 있어서 어떠한 차이가 있는지에 관한 연구도 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 소아의 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 치료는 스테로이드와 정주용 면역 글로불린이 주로 사용된다. 고용량 텍사메타손은 소아 환자에서 치료에 불응성을 보인 경우나 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증에 사용된 연구들이 있고, 성인의 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증에서 효과적이라는 보고가 있으나 소아에서 초기치료로 사용된 연구는 없다. 본 연구는 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자의 초기 치료로 고용량 텍사메타손을 사용하여 정주용 면역 글로불린과 그 효과를 비교하였다.

방법: 2005년 1월부터 2008년 4월까지 대전 을지대학교병원 소아과에 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 처음 진단되어 입원한 환아를 대상으로 초기 치료로 면역 글로불린을 투여하는 그룹과 고용량 텍사메타손을 투여하는 그룹을 무작위로 선정하여 전향적 조사를 시행하였다. 11명의 환아는 면역 글로불린치료를 받았으며 14명은 고용량 텍사메타손 치료를 시행하였다. 1, 3, 7, 14, 21일에 각각 혈소판 수치를 측정 하였으며 치료 중 발생한 부작용을 조사 하였다. 또한 6개월 이상의 추적관찰을 통해 경과를 비교하였다.

결과: 면역 글로불린을 사용한 그룹과 고용량 텍사메타손을 사용한 그룹 모두 혈소판 수치는 3일째 평균 $66.1 \pm 21.7 \times 10^9/L$ 와 $74.5 \pm 46.4 \times 10^9/L$ 로 5만 이상으로 증가하였다. 5일째 혈소판 수치는 각 그룹에서 $198.2 \pm 67.3 \times 10^9/L$ 와 $297.4 \pm 116.4 \times 10^9/L$ 로 정상으로 회복되었고 고용량 텍사메타손을 사용한 그룹에서 유의하게 높았다($P < 0.05$). 두 그룹 모두 퇴원 후 외래에서 시행한 7, 14, 21일에 정상수치 이상의 혈소판을 유지하였으며 혈소판 수치는 두 그룹간에 유의한 차이가 없었다. 면역글로불린을 사용했던 환자 11명중 2명(18%)이 6개월 이내에 혈소판 수치가 다시 $20 \times 10^9/L$ 이하로 감소하였으며, 모두 고용량 텍사메타손 재 치료에 반응이 있었고 이중 1명(9.0%)이 만성의 경과를 보였다. 고용량 텍사메타손 치료를 하였던 환자 14명중 3명(21.4%)에서 $20 \times 10^9/L$ 이하로 다시 혈소판 감

소가 있었으나 3명 모두 고용량 텍사메타손으로 재 치료에 효과가 있었고 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증은 없었다. 두 그룹 모두 치료를 중단할 만한 심한 부작용은 없었으며 일시적인 증상 이후에 호전 되었다.

결론: 소아에서 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 초기 치료로 고용량 텍사메타손을 투여한 결과 효과적인 혈소판 수치의 상승과 경미한 부작용만이 관찰되었다. 이러한 효과는 고용량 면역글로불린의 효과와 차이가 없었다. 따라서 소아의 급성 특발성 혈소판 감소성 자반증의 초기 치료로 고용량 텍사메타손이 고려될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1981;67:453-60.
- 2) Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Paediatric haematology forum of the british society for haematology. Arch Dis Child* 1994;71:251-3.
- 3) Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
- 4) Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997;130:281-3.
- 5) Kim HM. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Korean J Pediatr* 2004;47:1262-5.
- 6) Shin HY. Immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Pediatr* 2006;49:830-2.
- 7) Kuhne T, Imbach P. Management of children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:261-8.
- 8) Borst F, Keuning JJ, van Hulsteijn H, Sinnige H, Vreugdenhil G. High-dose dexamethasone as a first- and second-line treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Ann Hematol* 2004;83:764-8.
- 9) Cheng Y, Raymond SM, Wong MB. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with High-dose Dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.
- 10) You CW. The effect of high dose dexamethasone in

- childhood acute idiopathic immune thrombocytopenia. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2000;7:194-202.
- 11) Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et. al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenia purpura. *J Pediatr* 1993;123:989-95.
 - 12) Mizutani H, Furubayashi T, Imai Y, et al. Mechanisms of corticosteroid action in immune thrombocytopenic purpura (ITP). Experimental studies using ITP-prone mice, (NZWxBXSB) F1. *Blood* 1992;79:942-7.
 - 13) Blanchette VS, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-7.
 - 14) Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood* 1998;71:1165-9.
 - 15) Warrier I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment for Infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-Dose IVIG study group. *J Pediatr Hematol-Oncol* 1997;19:197-201.
 - 16) Jang JH, Lee MS, Park M, Choeh KC. Comparison of effectiveness between two different protocols of treatment of IV r-globulin in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Korean J Pediatr* 2003;46:358-62.
 - 17) Kühne T, Elinder G, Blanchette VS, Garvey B. Current management issues of child and adult immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr* 1998;424:75-81.
 - 18) British Committee for standards in haematology, general haematology task force, working party. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British J Haematol* 2003;120:574-96.
 - 19) Park HY, Kang CG, Shin MY, An KM, Sung KW, Koo HH. Treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2000;7:187-93.
 - 20) Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette VS. Short course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr* 1998;424:71-4.
 - 21) Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994;125:1004-7.