

진성고혈소판증 환자의 혈관 합병증

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, ¹가천의과학대학교 내과학교실

남은미¹ · 권정미 · 이순남 · 남승현 · 이경은 · 문영철
성주명 · 박세훈¹ · 방수미¹ · 조은경¹ · 신동복¹ · 이재훈¹

Vascular Complications in Patients with Essential Thrombocythemia

Eunmi Nam, M.D.¹, Jung Mi Kwon, M.D., Soon Nam Lee, M.D., Seung Hyun Nam, M.D., Kyoung-Eun Lee, M.D., Yeung-Chul Mun, M.D., Chu-Myung Seung, M.D., Se Hoon Park, M.D.¹, Soo-Mee Bang, M.D.¹, Eun Kyung Cho, M.D.¹, Dong Bok Shin, M.D.¹ and Jae Hoon Lee, M.D.¹

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul,

¹Department of Internal Medicine, Gachon University of Medicine and Science Gil Medical Center, Incheon, Korea

Background: Essential thrombocythemia (ET) has a chronic course, but its main clinical features are thrombosis and hemorrhage. We evaluated the clinical features, including the vascular complications in patients with ET, during the disease courses and we determined the predictable risk factors for major vascular complications.

Methods: From 1991 to 2004, the medical records for 69 patients with ET were retrospectively reviewed for evaluating the clinical features, including the vascular complications, and the predictable risk factors for major vascular complications were analyzed.

Results: Major vascular thrombotic and hemorrhagic complications were observed in 16 patients (23.2%) and 6 patients (8.7%) at the time of diagnosis, and in 13 (18.8%) and 9 patients (13.0%) during follow-up. The incidence of major vascular thromboses in the older group (age >60 years) was higher than that in the younger group (≤60 years) (34.2% vs 9.7%, respectively, $P=0.016$) at the time of diagnosis. During follow-up, the major vascular thrombosis risk was increased in patients with a previous thrombosis history (37.5% vs 13.2%, respectively, $P=0.029$) and in patients with 2 or more combined cardiovascular risk factors (44.4% vs 15.0%, respectively, $P=0.035$). The probability of 10-year survival in patients with thrombo-hemorrhagic complications during the disease course was lower than that in patients without complication (60.5% vs 93.7%, respectively, $P=0.046$).

Conclusion: Advanced age, a previous thrombosis history and the combined cardiovascular risk factors were the risk factors for major vascular thrombosis in patients with ET. Prevention of thrombo-hemorrhagic complications is the most important therapeutic goal. Treatment strategies according to risk factors ought to be prospectively investigated. (*Korean J Hematol* 2006;41:149-156.)

Key Words: Essential thrombocythemia, Thrombosis, Hemorrhage, Cardiovascular risk factors

접수 : 2006년 7월 18일, 수정 : 2006년 8월 2일
승인 : 2006년 8월 22일
교신저자 : 이순남, 서울시 종로구 종로 6가 70
☎ 110-783, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02-760-5054, Fax: 02-762-7756
E-mail: snlee@ewha.ac.kr

Correspondence to : Soon Nam Lee, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University
College of Medicine
70, Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul 110-783, Korea
Tel: +82-2-760-5054, Fax: +82-2-762-7756
E-mail: snlee@ewha.ac.kr

서론

진성고혈소판증은 뚜렷한 원인 없이 말초혈액에서 지속적인 혈소판증가와 골수에서 거대핵세포의 과증식을 보이는 질환으로 필라델피아염색체가 음성인 만성 골수증식질환 중에서 가장 빈도가 높다.¹⁾ 이 질환은 자연 경과 중에 혈전증이나 출혈이 증가하고 드물게 급성 백혈병으로 전환되거나 골수형성이상이나 골수섬유증으로 변하기도 하지만 같은 연령의 건강인에 비해 기대 수명은 크게 차이가 없다.²⁾

진성고혈소판증의 진단기준은 다양하게 변화하여 왔는데 최근에는 PVSG³⁾ 및 WHO⁴⁾ 기준을 적용하고 있으며 골수검사 등을 통해 다른 만성골수증식질환과 이차성혈소판증가증과의 감별 진단이 중요하다. 진성고혈소판증 환자의 경과 중 가장 중요한 합병증인 혈전증 및 출혈의 위험인자에 대해서는 극심한 혈소판수의 증가와 아스피린의 복용 등이 출혈 합병증의 위험을 증가시킨다고 알려져 있으나 혈전증의 위험인자에 대해서는 연구마다 차이를 보이며 명확히 알려져 있지 않다. 또한 혈소판수를 감소시키기 위한 치료와 혈전증을 예방하기 위한 치료는 고위험군을 제외하고는 치료 자체의 부작용과 관련하여 논란의 여지가 있다.⁵⁾

최근 건강검진이 널리 시행되면서 조기에 발견되는 진성고혈소판증의 빈도가 점차 증가하고 있고 대부분 만성경과를 취하므로 임상에서 흔히 접하는 질환임에도 우리나라에서는 증례보고가 대부분이다. 이에 저자들은 진성고혈소판증 환자 69예를 대상으로 임상적 및 혈액학적 양상을 관찰하고 대표적인 합병증인 혈전증과 출혈의 발생빈도 및 심혈관계질환의 위험인자와의 관계 등을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1991년 1월부터 2004년 12월까지 이화의료원, 가천의대 길병원 및 분당제생병원에서 말초혈액과 골수에 대한 형태학적인 검사와 염색체검사 또는 BCR/ABL 재배열검사를 시행하여 진성고혈소판증으로 진단되고 추적관찰이 가능했던 환자를 대상으로 하였다. 진성고혈소판증의 진단기준은 PVSG³⁾ 및 WHO⁴⁾ 진단기준을 적용하였다.

2. 분석 방법

진성고혈소판증의 진단 시 연령, 성별, 동반질환, 임상증상, 치료방법과 질환 및 치료의 합병증 등을 후향적으로 환자의 병록지 및 골수검사 소견을 검토하여 확인하고 생존 여부는 마지막 방문이나 전화로 확인하여 기록하였다. 혈관합병증의 위험인자를 조사하기 위해 동반된 심혈관계질환의 위험인자인 흡연력, 고혈압, 당뇨, 비만, 및 고지혈증 등의 5가지 인자에 대해 조사하였다. 흡연은 진단 시 하루 한 갑 이상 흡연하는 경우로 하였고, 고혈압은 이완기 혈압 100mmHg 이상이거나 혈압조절을 위해 복약 중인 환자로, 당뇨는 공복혈당 140mg/dL 이상이거나 당뇨조절을 위해 복약 중인 환자로 정의하였다. 비만은 진단 시 BMI 30kg/m² 이상으로, 고지혈증은 혈중 총콜레스테롤이 240mg/dL 이상인 경우로 하였다. 혈관합병증은 주요 심혈관계혈전증의 경우 동맥혈전으로 뇌경색과 일과성뇌허혈, 심근경색증 및 전형적 협심증, 사지의 괴사를 동반한 말초동맥혈전증을 포함하였고 정맥혈전의 경우 말초혈관의 심부정맥혈전, 복강내정맥혈전을 포함하였다. 출혈의 경우 위장관출혈, 뇌출혈, 근육 또는 관절내출혈 이외에도 비출혈과 점막출혈 등을 포함하였다. 생존기간은 진단 당시부터 추적 시점까지로 하였다.

통계적인 의의를 확인하기 위해서 SPSS window package 11.0을 이용하였으며 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 미만인 경우로 하였다.

결과

1. 임상 소견 및 치료

전체 69예 환자의 중앙연령은 62세(범위, 14~91세)이고 남녀 비는 1 : 0.68(41 : 28)이었다. 대상 환자의 중앙추적기간은 41개월(범위, 4~163개월)이었다(Table 1).

Table 1. Patient characteristics

| | |
|---|----------------|
| Age [(years), median and range] | 62 (14~91) |
| Sex [ratio (M/F)] | 1:0.68 (41/28) |
| Hemoglobin [(g/dL), mean±SD] | 13.0±2.15 |
| Hematocrit [(%), mean±SD] | 39.6±6.93 |
| WBC [(×10 ⁹ /L), mean±SD] | 12.96±5.85 |
| Platelet [(×10 ⁹ /L), mean±SD] | 1,228±578 |
| Splenomegaly (%) | 14/69 (20.3) |
| Abnormal cytogenetics (%)* | 3/63 (4.8) |

*Cytogenetic study was missed in 6 patients.

전체 환자의 진단 시 평균혈소판수는 $1,228 \pm 578 \times 10^9/L$ 였으며 평균적혈구용적률, 백혈구수는 각각 $39.6 \pm 6.93\%$, $12.96 \pm 5.85 \times 10^9/L$ 이었다(Table 1).

전체 69예 중에서 66예는 혈액 및 골수검사소견이 PVSG³⁾ 및 WHO 진단기준⁴⁾에 모두 부합하였고 3예에서만 골수의 국소적인 섬유화로 PVSG 진단기준에는 부합하였으나 WHO의 진단기준에는 일치하지 않았다.

염색체검사 소견은 결과를 확인할 수 없었던 6예를 제외한 63예 중 3예에서 del (3), del (7), loss of Y의 염색체 이상이 관찰되었다.

대상 환자의 동반 질환 중 심혈관계의 위험인자를 동반한 경우는 고혈압 21예, 흡연 15예, 당뇨병 8예, 고지혈증 1예의 순으로 관찰되었으며 두 가지 이상의 심혈관계의 위험인자를 동반한 경우는 9예(13.0%)에서 관찰되었다.

치료 방법으로 전체 환자 중 46예(66.7%)에서 진단 초기부터 지속적으로 hydroxyurea를 사용하였고 23예(33.3%)에서는 anagrelide가 투여되었는데 이 중 17예는 hydroxyurea와 병용되거나 교체되었다. 치료와 관련된 합병증으로는 hydroxyurea를 사용한 14예에서 제3 내지 4등급의 백혈구 감소가 발생하여 용량 조절이 필요하였다.

혈전증을 예방하기 위한 약제로서 항혈소판제제가 32예에서 투여되었는데 이 중 17예에서는 주요 심혈관계 합병증이 발생한 후에 사용되었고 15예에서는 예방적으로 투여되었다. 사용된 항혈소판제제로는 아스피린 25예, clopidogrel 6예, triflusal 6예로 2가지 약제를 병용한 경우도 6예가 있었다.

2. 혈관합병증 및 위험인자

진단 시 주요 심혈관계의 혈전증을 보인 경우는 전체 환자 중 16예(23.2%)로 뇌경색과 일과성뇌허혈 11예(15.9%), 급성심근경색증 3예(4.3%), 말초동맥혈전증 2예(2.9%)가 있었고, 정맥혈전증은 없었다. 출혈은 6예(8.7%)에서 동반되었는데 근육내혈종 3예(4.3%), 위장관출혈 1예, 점막출혈 2예가 관찰되었다. 그 외에도 진단 시 호소한 임상증상은 중추신경계의 미세순환장애가 의심되는 어지러움, 두통, 시력장애가 각각 17예(24.6%), 13예(18.8%), 2예(2.9%)로 가장 많았으며, 홍색사지통증 등 말초 미세순환장애와 관련된 증상이 2예(2.9%)였으며 체중감소와 소양증 등의 증상이 각각 2예(2.9%)에서 동반되었다. 비장비대는 14예(20.3%)에서 발견되었고 무증상으로 진단된 경우도 17예(24.6%)였다(Table 2).

Table 2. Thrombotic and hemorrhagic vascular complications in essential thrombocythemia patients

| | No. of patients | % |
|---|-----------------|------|
| At time of diagnosis | | |
| Major arterial thrombosis | | |
| Cerebral infarctions | 10 | 14.5 |
| TIA | 1 | 1.4 |
| Myocardial infarctions | 3 | 4.3 |
| Peripheral artery | 2 | 2.9 |
| Microvascular circulation disturbances | | |
| Dizziness | 17 | 24.6 |
| Headache | 13 | 18.8 |
| Erythromelalgia | 2 | 2.9 |
| Hemorrhage | | |
| Gastrointestinal | 1 | 1.4 |
| Intramuscular | 3 | 4.3 |
| Gum bleeding | 2 | 2.9 |
| During follow-up | | |
| Major thrombotic complications | | |
| Cerebral infarctions | 3 | 4.3 |
| TIA | 2 | 2.9 |
| Myocardial infarctions | 3 | 4.3 |
| Angina pectoris | 3 | 4.3 |
| Splenic infarction | 1 | 1.4 |
| Peripheral artery | 1 | 1.4 |
| Deep vein thrombosis | 1 | 1.4 |
| Hemorrhagic complications | | |
| Intracranial | 1 | 1.4 |
| Gastrointestinal | 4 | 5.8 |
| Intramuscular | 1 | 1.4 |
| Minor bleeding | 3 | 4.3 |

Abbreviation: TIA, Transient ischemic attack.

진단 시 발생한 주요 심혈관계의 혈전증과 관련된 위험인자를 분석한 결과 60세 이상의 연령군에서 60세 이하 연령군에 비해 유의하게 혈전증의 발생률이 높았으며(34.2% vs 9.7%, $P=0.016$), 그 밖에 동반된 심혈관계의 위험인자, 성별, 진단 시의 혈소판수 등은 관련성이 없었다(Table 3).

질환의 경과 중 발생한 혈전성 합병증은 13예(18.8%)의 환자에서 14회가 발생하였는데 동맥혈전으로 뇌경색 3회, 일과성뇌허혈 2회, 급성심근경색 3회, 협심증 3회, 비장경색 1회, 말초동맥 혈전증 1회가 있었고, 정맥혈전으로 심부정맥혈전 1회가 있었다. 출혈성 합병증은 총 9예(13.0%)로 위장관 출혈 4예, 뇌실질내출혈 1예, 근육내혈종 1예, 이외에 경미한 출혈이 3예였다(Table 2). 경과 중 발생한 혈전성 합병증과 관련된 위

Table 3. Subgroup analysis of the incidence of major thrombotic complications at the time of diagnosis in essential thrombocythemia patients

| Category | No. of patients of risk | No. of patients of event | Incidence (%) | <i>P</i> value |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| Age (years) | | | | |
| ≤60 | 31 | 3 | 9.7 | 0.016 |
| >60 | 38 | 13 | 34.2 | |
| Sex | | | | |
| Male | 41 | 9 | 21.9 | 0.768 |
| Female | 28 | 7 | 25.0 | |
| No. of cardiovascular risk factors* | | | | |
| <2 | 60 | 13 | 21.7 | 0.439 |
| ≥2 | 9 | 3 | 33.3 | |
| Platelet count | | | | |
| <1,000×10 ⁹ /L | 26 | 8 | 30.8 | 0.292 |
| ≥1,000×10 ⁹ /L | 41 | 8 | 19.5 | |

*Cardiovascular risk factors including diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, obesity.

Table 4. Subgroup analysis of the incidence of major thrombotic complications during the follow-up in essential thrombocythemia patients

| Category | No. of patients of risk | No. of patients of event | Incidence (%) | <i>P</i> value |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|----------------|
| Age (years) | | | | |
| ≤60 | 31 | 6 | 19.4 | 0.921 |
| >60 | 38 | 7 | 18.4 | |
| Sex | | | | |
| Male | 41 | 10 | 24.4 | 0.768 |
| Female | 28 | 3 | 10.7 | |
| No. of cardiovascular risk factors* | | | | |
| <2 | 60 | 9 | 15.0 | 0.035 |
| ≥2 | 9 | 4 | 44.4 | |
| Initial thrombotic complications | | | | |
| No | 53 | 7 | 13.2 | 0.029 |
| Yes | 16 | 6 | 37.5 | |
| Treatment | | | | |
| Hydroxyurea | 46 | 6 | 13.0 | 0.082 |
| Anagrelide | 23 | 7 | 30.4 | |

*Cardiovascular risk factors including diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, obesity.

험인자로 진단 시 주요 심혈관계의 혈전증이 동반된 군에서 혈전증이 동반되지 않은 군에 비해 혈전증의 발생률이 높았으며(37.5% vs 13.2%, $P=0.029$), 심혈관계 위험인자를 2가지 이상 동반한 군에서 1가지 이하의 군보다 높은 발생률을 보였다(44.4% vs 15.0%, $P=0.035$). 치료에 따른 혈전증의 발생률은 hydroxyurea를 지속적으로 사용한 군에서 13.0%로 anagrelide를 사용한 군

(30.4%)에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.082$)(Table 4).

3. 생존 기간

추적관찰기간 중에 사망한 환자는 8예였으며 사망 원인으로서는 혈전 및 출혈합병증의 경우가 5예였고 2예에서는 패혈증으로 사망하였으며 1예는 동반된 간암으

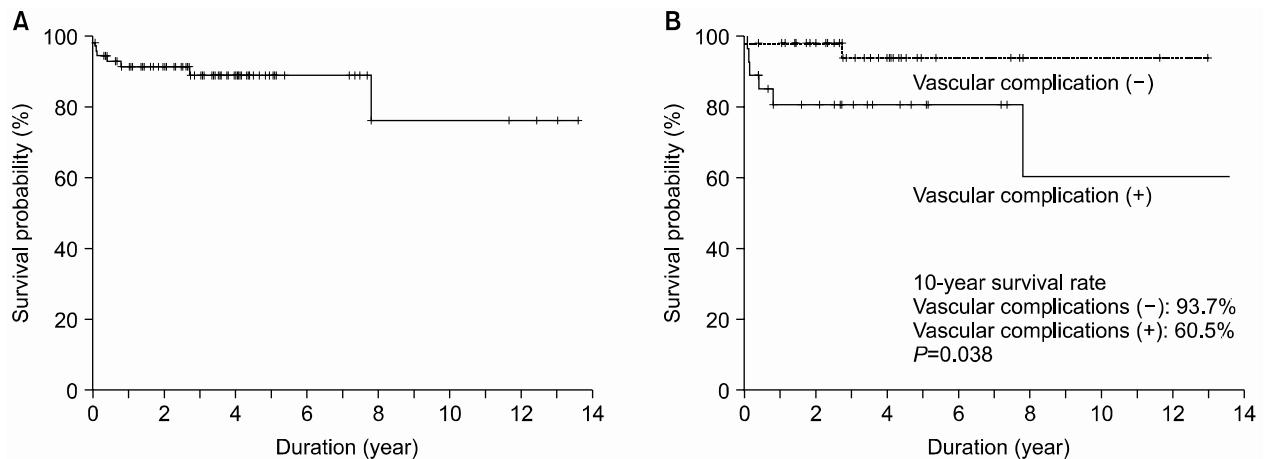


Fig. 1. Survival curves of essential thrombocythemia patients. (A) Overall survival of all patients, (B) survival according to major vascular thrombo-hemorrhagic complication.

로 사망하였다. 전체 환자의 중앙생존기간은 아직 도달하지 않았으며 기대되는 10년 생존율은 76.1%였다(Fig. 1A). 진단 시나 질환의 경과 중에 혈전성 및 출혈성 합병증을 동반한 군에서 10년 생존율 60.5%로 합병증이 동반되지 않은 군(10년 생존율 93.7%)에 비해 유의하게 낮았다($P=0.038$)(Fig. 1B). 그 외에 연령, 성별, 진단 시의 혈소판수, 동반된 심혈관계의 위험인자, 및 치료 약제에 따른 생존율에는 유의한 차이가 없었다.

고 찰

만성골수성백혈병을 제외한 필라델피아염색체가 음성인 만성골수증식질환은 병태생리가 정확히 밝혀지지 않았고 진단기준도 변화하고 있다. 진성고혈소판증의 진단기준은 현재 WHO와 PVSG의 두 진단 기준이 주로 사용되고 있으며, 본 연구에서도 대상환자에게 두 가지 진단기준을 모두 적용하였다.^{3,4)} 이 두 가지 기준을 비교하여 보면 전체 69예 중에서 3예에서 두 진단기준 간에 불일치가 있었고, 국소적인 콜라겐섬유증(focal collagen fibrosis)의 정도가 WHO 기준상으로는 제외기준이지만 PVSG 진단기준에는 해당하였다. 두 진단기준의 차이는 WHO의 진단기준이 골수의 조직병리학적 소견을 강화한 것으로 Thiele 등은 진성고혈소판증 환자 839명을 대상으로 PVSG과 WHO의 두 진단기준을 비교연구하였는데 PVSG 기준으로 본 진성고혈소판증은 483명(76.6%)이나 WHO 기준에 의하면 162명(33.5%)으로 줄고 나머지는 특발성골수섬유증의 조기단계로 진단되었으며 두 진단기준에 따른 환자 군 간의 예후가 다르다고 보고하였다.⁶⁾ 이 외에도 진성고혈소판증의

명확한 진단을 위해 다양한 진단방법이 시도되고 있는데 최근 필라델피아염색체가 음성인 만성골수증식질환의 세포유전학적인 병태생리로서 JAK2 (V617F) 유전자변이의 관련성이 밝혀지면서⁷⁾ 유전자변이를 진단기준에 포함시키고자 하는 시도도 있어⁸⁾ 향후 진단기준의 재정립도 중요한 과제이다.

진성고혈소판증의 자연경과 중 가장 흔한 합병증은 혈전증과 출혈로 본 연구에서는 진단 당시 주요 심혈관계의 혈전증이 16예(23.2%)에서, 출혈은 6예(8.7%)에서 동반되었고 대상환자가 호소한 임상증상은 중추신경계의 미세순환장애가 의심되는 어지러움과 두통 등이 24.6%와 18.8%로 가장 많았다. 질환의 경과 중에도 혈전성 합병증이 13예(18.8%)에서 발생하였으며, 출혈성 합병증도 9예(13.0%)로 확인되었다. 진단 시에 동반된 주요 심혈관계의 혈전증의 발생률은 60세 이상의 고령에서 유의하게 높았고, 경과 중에 발생한 혈전성 합병증의 발생률은 진단 시 혈전증이 동반된 군과 2개 이상의 심혈관계의 위험인자를 동반한 군에서 유의하게 높았다. 진단 시와 추적관찰 중에 동반된 주요 심혈관계의 혈전증의 빈도는 각각 11~25%와 11~22%로 다양하게 보고되고 있으며 출혈의 빈도도 3.6~37%로 다양하였다.^{5,9,10)} 혈전증의 발생위험인자는 연령, 이전의 혈전병력, 심혈관계의 위험인자 등이 알려져 있는데, 이전의 연구에 따르면 100명의 진성고혈소판증 환자에서 혈전증 발생률이 40세 미만에서는 1.7%/인년, 40~60세에서는 6.3%/인년, 60세 이상에서는 15.1%/인년으로 고령화될수록 증가하며, 이전의 혈전증의 병력이 있는 경우 10배 이상 혈전증의 발생이 증가함이 관찰되었고,⁹⁾ 이후의 연구에서도 증명되었다.¹⁰⁾ 그 외에 고지혈

증, 흡연, 고혈압등과 같은 심혈관계질환의 위험인자가 동반된 진성고혈소판증에서 혈전증의 발생이 유의하게 증가하여¹⁰⁻¹³⁾ 본 연구의 결과와 유사하였다.

이러한 혈전의 위험성은 혈소판수와 관련성도 고려되는데 60세 이상의 혈전증의 병력이 있는 고위험군을 대상으로 한 연구에서 hydroxyurea로 혈소판수를 조절한 군에서 치료하지 않았던 군에 비해 혈전증의 발생이 유의하게 낮았다.^{14,15)} 그러나 혈전증의 위험은 혈소판의 수적 증가 외에 혈소판의 기능이나 대사의 이상이 같이 관여하며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 최근에는 진성고혈소판증에서 알려진 분자유전자의 변화 중 거대핵세포 표면의 thrombopoietin 수용체(c-mpl)의 증가, PRV-1 (Polycythaemia rubra vera-1) mRNA의 과발현 등이 혈전성 합병증의 위험인자로 제시되고 있다.¹⁹⁾

진성고혈소판증의 치료 시에 혈소판수를 감소시키기 위해 사용된 약제는 hydroxyurea, anagrelide, 인터페론이었다. 이 중 가장 많이 사용되는 hydroxyurea는 백혈병을 유발할 위험성이 알려져 있는데 357명의 진성고혈소판증 환자를 장기간 추적해 보니 hydroxyurea 치료군 201명 중 3.5%가 백혈병으로 전환되었으나²⁰⁾ hydroxyurea 단독치료군의 백혈병발생률이 0.7%로 다른 알킬화제 치료군(4%)보다 낮아²¹⁾ 약제에 의한 유발 여부는 아직 논란이 있다. 본 연구에서도 증례 수는 적으나 기간에 관계없이 hydroxyurea를 복용하지 않은 군이나 10년 이상 복용한 환자에서도 급성백혈병으로의 전환은 없었다. Anagrelide는 골수 내의 거대핵세포에 선택적으로 작용하는 약제로 37명의 50세 미만 젊은 환자에서 중앙 추적기간 10.8년 동안 백혈병으로 전환된 환자는 없었으나, 20%에서 치료 중 혈전성 합병증이 발생하였고 유사한 비율로 출혈성 합병증이 발생하였다고 보고하였다.²²⁾ 또한 젊은 연령의 진성고혈소판증 환자에서 혈소판이 정상으로 잘 반응하는 유지치료기간 중 심근경색, 심근염과 심근허혈의 증상이 나타난다는 보고가 있어²³⁾ 심장질환이 있는 환자에서는 주의를 요한다. 최근 한 연구에서 고위험군의 진성고혈소판증 환자에서 hydroxyurea와 anagrelide의 치료 효과를 비교하였는데 anagrelide 치료군에서 혈전성 및 출혈성 합병증의 빈도가 높았다.²⁴⁾ 본 연구에서도 anagrelide를 사용한 23예에서 hydroxyurea를 사용한 환자군보다 경과 중 혈전증의 빈도가 높은 경향이 있었으나 통계적인 유의성은 없었다. 이러한 두 약제의 치료효과 및 장기복용의 부작용에 대해서는 진행 중인 전향적 연구의 결과를 주시해야 할 것이다.

진성고혈소판증은 만성적인 경과를 보이는 질환으로

본 연구에서는 아직 중앙생존기간에는 도달하지 않았으며 기대되는 10년 생존율은 76.1%이었고, 진단 시나 경과 중에 혈전성 및 출혈성 합병증의 동반여부가 생존기간에 영향을 주는 것으로 나타났다. 이전의 연구에서 10년 생존율은 64~85%로 다양하게 보고되었으며 정상 대조군과의 비교에서도 건강인에 비해 유의한 차이를 보이지 않는다고 하였으나²⁾ 다른 연구에서는 사망 위험률이 정상 건강인에 비해 4배까지 증가된다고 하여¹⁾ 앞으로 추가적인 연구가 기대된다.

이상의 본 연구에서 진성고혈소판증의 가장 흔하고 중요한 합병증은 혈전증과 출혈이며 생존율과 직접적인 관련이 확인되었으므로 혈전증과 출혈을 예방하기 위한 치료가 필요하고 약제의 부작용이나 혈전성 및 출혈성 합병증의 위험인자를 감안한 치료계획이 고려되어야 한다. 또한 국내에서도 치료 성적을 보다 향상시키기 위해 위험인자에 따른 치료제의 선택에 대한 대규모 전향적 연구가 필요하겠다.

요 약

배경: 진성고혈소판증은 필라델피아 염색체 음성 만성 골수증식질환 중에서 가장 빈도가 높은 질환으로 자연경과 중 혈전증과 출혈의 이환율이 증가하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 진성고혈소판증 환자를 대상으로 임상적 및 혈액학적 양상을 분석하고 대표적인 합병증인 혈전증과 출혈의 발생빈도와 심혈관계질환의 위험인자와의 관계 등을 분석하였다.

방법: 1990년부터 2004년까지 이화의료원, 가천의대 길병원 및 분당제생병원에서 진성고혈소판증으로 진단된 69예를 대상으로 하여 진단 시 임상증상, 심혈관계 질환 위험인자의 동반 여부, 치료방법과 합병증 등을 후향적으로 조사하고 분석하였다.

결과: 진단 시 주요 심혈관계 혈전증은 16예(23.2%)에서 관찰되었고, 출혈은 6예(8.7%)에서 동반되었다. 가장 흔한 임상 증상은 중추신경계의 미세순환장애가 의심되는 어지러움, 두통이 각각 17예(24.6%), 13예(18.8%)로 가장 많았다. 진단 시 발생한 주요 심혈관계의 혈전증의 빈도는 60세 이상의 연령군에서 60세 이하 연령군에 비해 유의하게 높았다(34.2% vs 9.7%, $P=0.016$). 질환의 경과 중 발생한 혈전성 합병증은 13예(18.8%)의 환자에서 14회가 발생하였으며 출혈성 합병증은 9예(13.0%)에서 나타났다. 경과 중 발생한 혈전성 합병증의 빈도는 진단 시 주요 심혈관계에 혈전증이 동반된 군(37.5% vs 13.2%, $P=0.029$)과 2가지 이상의 심혈관계

의 위험인자를 동반한 군에서 유의하게 높았다(44.4% vs 15.0%, $P=0.035$). 생존율을 분석한 결과에서는 진단 시나 경과 중 혈전성 및 출혈성 합병증을 동반한 군에서 예상 10년 생존율은 60.5%로 합병증이 동반되지 않은 군(10년 생존율 93.7%)에 비해 유의하게 낮았다($P=0.038$).

결론: 진성고혈소판증은 만성 질환이나 가장 흔하고 중요한 합병증인 혈전증과 출혈은 생존율과 직접적인 관련이 확인되었다. 고령, 혈전증의 병력, 2개 이상의 심혈관계의 위험인자가 동반된 경우에는 혈전의 위험성이 증가할 것으로 예측되므로 이를 예방하기 위해서는 약제의 부작용이나 위험인자를 고려한 치료계획이 결정되어야 한다. 또한 국내에서도 치료 성적을 보다 향상시키기 위해서는 위험인자에 따른 치료제의 선택에 대한 대규모 전향적 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- Harrison C. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002;117:796-808.
- Rozman C, Giral M, Feliu E, Rubio D, Cortés MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991;67:2658-63.
- Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34:29-39.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
- Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and hemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2004;128:275-90.
- Thiele J, Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol* 2003;82:148-52.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
- Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia hematology. (*Am Soc Hematol Educ Program*) 2005:201-8.
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990;8:556-62.
- Besses C, Cervantes F, Pereira A, et al. Major vascular complications in essential thrombocythaemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999;13:150-4.
- Cho SJ, Shin DG, Lee KH, et al. Essential thrombocythemia: vascular complications and cardiovascular risk factors. *Korean J Hematol* 1999;34:608-13.
- Jantunen R, Juvonen E, Ikkala E, Oksanen K, Anttila P, Ruutu T. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2001;80:74-8.
- Shih LY, Lin TL, Lai CL, et al. Predictive values of X-chromosome inactivation patterns and clinico-hematologic parameters for vascular complications in female patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2002;100:1596-601.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-36.
- Finazzi G, Budde U, Michiels J. Bleeding time and platelet function in essential thrombocythemia and other myeloproliferative syndromes. *Leuk Lymphoma* 1996;22:71-8.
- Regev A, Stark P, Blikstein D, Lahav M. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *Am J Hematol* 1997;56:168-72.
- Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 1997;78:617-21.
- Raszeja-Specht A, Skibowska A, Bieniaszewska M, Szutowicz A. Relationships between thrombohemorrhagic complications and platelet function in patients with essential thrombocythaemia. *Am J Hematol* 2001;68:32-6.
- Johansson P, Ricksten A, Wennstrom L, Palmqvist L, Kutti J, Andreasson B. Increased risk for vascular complications in PRV-1 positive patients with essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2003;123:513-6.
- Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998;91:616-22.
- Gugliotta L, Marchioli R, Fiacchini M. Epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of

essential thrombocythaemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood* 1997;90:348a, abstract 1523.

22) Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2001;87:863-6.

23) Mazzucconi MG, Redi R, Bernasconi S, et al. A

long-term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. *Haematologica* 2004;89:1306-13.

24) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
