

## 스테로이드 치료에 실패한 만성 면역혈소판감소자색반 환자에서 2차 치료로 다나졸의 치료성적

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이재범 · 문영철 · 박혜성 · 최문영 · 장혜정 · 이경은 · 남은미 · 이순남 · 성주명

### The Results of Danazol Therapy in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura Who Failed with Corticosteroid Therapy

Jae Beom Lee, M.D., Yeung-Chul Mun, M.D., Hea Sung Park, M.D.,  
Moon Young Choi, M.D., Hye Jung Chang, M.D., Kyoung Eun Lee, M.D.,  
Eun Mi Nam, M.D., Soon Nam Lee, M.D. and Chu-Myong Sung, M.D.

*Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Most of adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) that was refractory or relapsed to high-dose corticosteroid have been treated with splenectomy as a 2nd line treatment. However, these patients may have increased morbidity and mortality according to the operation and the increased risk of infection for a lifetime after splenectomy. Despite of the above risks, 30~40% of these patients can't maintain remission. Furthermore, the remission rate after splenectomy is relatively lower in patients with corticosteroid-refractory chronic ITP than that in those patients with corticosteroid-responsiveness. We studied whether danazol, an attenuated androgen, is useful or safe as 2nd line treatment for chronic ITP instead of splenectomy and which factors are associated with the response to danazol.

**Methods:** Among the patients with chronic ITP who failed corticosteroid therapy in our hospital, 28 patients who received danazol as the 2nd line treatment were analyzed retrospectively. A complete response was defined that the platelet count was increased to  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ , and a partial response was defined that the platelet count was increased above  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  or there was an increased platelet count of more than  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  from the pre-treatment platelet count when the platelet count was above  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  at the time of danazol therapy.

**Results:** The median age of patients was 44 years (range: 19~67) and the number of male patients was 9 (32.1%) and the number of females was 19 (67.9%). The starting daily doses of danazol were variable from 200 to 600mg, though most of the patients were treated with 400mg daily (18 cases, 64.3%). The median duration of danazol therapy was 201.5 days (range: 13~973) and the median duration from ITP diagnosis to danazol treatment was 56 days (range: 20~2,430). Among the accrued 28 patients, 22 patients showed a response to danazol (78.5%); there were 6 patients (21.4%) with a complete response and 16 patients (57.1%) with a partial response. The median duration from danazol treatment to response was 30 days (range: 0~180). The median response duration of danazol treatment was 330 days (95%

접수 : 2007년 8월 30일, 수정 : 2007년 9월 29일

승인 : 2007년 10월 4일

교신저자 : 문영철, 서울시 양천구 목6동 911-1

☎ 158-710, 이화여자대학교 의과대학 목동병원  
내과

Tel: 02-2653-6741, Fax: 02-2655-2076

E-mail: yeungchul@ewha.ac.kr

Correspondence to : Yeung-Chul Mun, M.D.

Department of Internal Medicine, Mokdong Hospital, Ewha  
Womans University School of Medicine

911-1, Mok 6-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2653-6741, Fax: +82-2-2655-2076

E-mail: yeungchul@ewha.ac.kr

CI: 182~478) by the Kaplan-Meier method. For the danazol-responsive patients, 9 patients (40.9%) remained in remission and 13 patients (59.1%) relapsed. Grade 3~4 toxicity was observed in two patients and three patients stopped danazol because of adverse effects. Hepatotoxicity was the most common toxicity.

**Conclusion:** Our findings suggest that danazol is a beneficial, safe choice as the 2nd line treatment for patients with chronic ITP that was refractory or relapsed to corticosteroid. (*Korean J Hematol* 2007; 42:353-360.)

**Key Words:** Danazol, Corticosteroid, Chronic immune thrombocytopenic purpura

## 서론

면역혈소판감소자색반(immune thrombocytopenic purpura, ITP)은 낮은 혈소판 수와 출혈을 특징으로 하는 자가면역질환으로 자가항체나 면역복합체에 의해 혈소판이 조기에 파괴되어 생기며, 골수기능은 정상이면서 혈소판감소를 유발하는 다른 원인들을 배제할 수 있을 때 진단이 가능하다.<sup>1-3)</sup> 성인에서의 ITP는 대부분 만성형으로 증상의 발현이 잠행성이며, 18~40세에 주로 나타나고 여성에서 주로 많이 발생한다.<sup>2,4)</sup> 급성형에서 나타나는 감염 이후 갑자기 발생한 출혈증상이 없고, 6개월 이상 혈소판감소가 지속되는 만성 ITP 환자의 주된 1차 치료는 스테로이드를 투여하는 것이다.<sup>1,2)</sup> 치료시작 후 3~4주 내에 60~90%가 반응하지만, 이후 점진적으로 감량하는 수 개월 동안 상당수가 재발하여 약 5~30%만이 지속적인 관해를 유지한다.<sup>2,4)</sup> 재발하거나 스테로이드에 불응인 만성 ITP 환자에서 지금까지 주로 사용되던 2차 치료는 비장절제술이다.<sup>1,2,5)</sup> 그러나 비장절제술은 수술 자체의 위험성뿐만 아니라 비장절제술 후 발생할 수 있는 감염의 위험성이 정상인보다 높았으며, 이에 따른 지속적인 감염에 대한 예방이 필요하다.<sup>1,2,6)</sup> 또한, 비장절제술을 시행하더라도 30~40%의 환자는 반응 후 다시 재발하거나 처음부터 반응하지 않으며, 이들 중 20~30%는 매우 낮은 혈소판 수( $<20\sim30\times10^3/\mu\text{L}$ )로 인해 출혈의 위험이 증가하여 이환율 및 사망률이 5~10% 정도에 이르기 때문에 추가적인 구제치료가 필요하다.<sup>1,2,7,8)</sup> 또한, 스테로이드에 반응이 없는 성인의 불응성 만성 ITP 환자의 경우 비장절제술의 반응성적이 좀 더 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>2,6,9)</sup>

최근까지 비장절제술에 실패한 만성 ITP 환자들은 다나졸을 구제치료의 하나로 이용하였고, 비교적 좋은 치료 성적을 여러 연구에서 보고하고 있다.<sup>2,7,10-12)</sup> Ahn

등은 만성 ITP 환자들 중 이전에 비장절제술을 받은 환자(54명)를 포함한 96명의 환자에서 다나졸 치료에 의한 전체 반응률을 61%로 보고하였고, 그중 비장절제술을 받지 않은 환자의 경우에도 우수한 치료 성적이 관찰되어,<sup>11)</sup> 스테로이드 치료에 실패한 만성 ITP 환자에서 비장절제술 대신 2차 치료로 다나졸을 투여하는 경우의 치료 성적에 대한 관심이 증가하였다. Maloisel 등에 의한 연구에서는 비장절제술 또는 스테로이드 치료에 적응이 되지 않거나 불응성인 만성 ITP 환자에서 다나졸을 투여한 경우 67%의 반응률을 보였고 47%에서 장기간 관해유지를 관찰할 수 있었다고 보고함으로써, 비장절제술을 받은 환자의 치료 반응과 유사한 결과를 관찰함으로써, 다나졸 투여가 2차 치료로서 비장절제술을 대신할 수 있음을 시사하였다.<sup>7)</sup> Andres 등에 의한 연구에서는 스테로이드 치료에 실패한 ITP 환자에서 비장절제술의 경우 초기반응(87%)은 좋으나 고령의 환자에서 수술 후 합병증이 많고 치료 결과가 좀 더 불량하였고, 다나졸을 투여하는 경우 72%의 우수한 반응률과 함께, 특히 고령의 환자에서 좀 더 우수한 치료 결과를 보여주었다.<sup>10)</sup>

이에 저자들은 이대목동병원에서 1988년 1월부터 2007년 3월까지 1차 치료로서 스테로이드 치료에 실패한 성인의 만성 ITP 환자 중에서 2차 치료로서 다나졸을 투여한 경우에 치료 성적과 부작용 등 그 결과를 후향적으로 분석하고, 치료 성적에 영향을 주는 요소를 규명하고자 본 연구를 진행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

저자들은 1988년 1월부터 2007년 3월까지 이화의대 부속 목동병원에서 만성 ITP로 진단받은 성인환자들 중, 스테로이드 치료 후 재발하거나 불응성이어서 2차 치료로 다나졸을 투여받은 28명의 환자들을 대상으로,

그 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 진단은 골수천자 및 조직생검에서 거대핵세포 수가 정상이거나 증가되어 있지만 말초혈액에 혈소판감소증( $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ )이 있는 경우로 하였다. 다만 임상양상만으로 ITP 진단이 가능하였던 경우 골수검사를 생략하여도 대상에 포함시켰다. 혈소판을 감소시킬 수 있는 약제의 복용이나, 감염, 파중혈관내응고증, 혈전성저혈소판혈증자색반병, 홍반성루프스, 기타 혈액질환(재생불량빈혈, 골수형성이상증후군 등)이 동반된 환자는 연구대상에서 제외하였다. 대부분의 환자들은 초치료로 경구 스테로이드(prednisone)를 kg당 1mg/day씩 투여하였고, 치료에 반응이 있으면 이후 2~3주에 걸쳐 감량하였다. 8주간 스테로이드를 투여하였으나 반응이 없거나, 감량중에 재발하여 3개월 이상 혈소판 수를 유지하기 위해 스테로이드를 투여하여야 하는 경우, 혹은 부작용이나 불내성으로 인해 스테로이드를 계속 사용할 수 없는 경우, 스테로이드 치료실패의 만성 ITP 환자로 진단하였다.

## 2. 자료수집 및 치료반응의 평가

환자들의 임상양상을 분석하고, 다나졸 투여 후 치료 결과에 영향을 미치는 인자를 조사하기 위해 환자의 연령, 성별, 진단부터 다나졸 투여까지의 기간, 다나졸 투여용량, 스테로이드 투여기간과 반응여부, 다나졸 투여 전 혈소판 수, 면역글로불린의 투여 및 반응, 항혈소판항체 및 자가면역항체의 양성여부 등을 비교 분석하였다.

치료에 대한 반응도는 다음과 같이 정의하였다. 다나졸 투여 후 혈소판이  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상으로 회복된 경우를 완전반응(complete response), 치료 후 혈소판이  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상으로 회복되거나 치료 전 혈소판 수가  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상인 경우에는 적어도 치료 전보다  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상 상승한 경우를 부분반응(partial response)으로 정의하였고, 이런 완전반응과 부분반응을 가진 환자를 반응군(responder)으로 하였다. 치료 후에도 혈소판 수가  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  이하로 유지하거나  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상 증가하지 않는 경우를 치료실패(treatment failure)로 정하였으며, 이런 환자들을 비반응군(non-responder)으로 하였다.<sup>7)</sup> 치료의 부작용에 대한 평가는 NCI (National Cancer Institute)의 common toxicity criteria를 근거로 평가하였다.

## 3. 통계적 분석

다나졸 투여 후 치료결과에 영향을 줄 수 있는 요소

들을 분석하기 위해 수집된 자료들을 비모수검정(Mann-Whitney U)검사를 이용하였다. 양측검정상  $P$ 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 다나졸 투여 후 반응기간은 Kaplan-Meier method를 이용하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자들의 특성

총 28명의 환자들이 본 연구에 포함되었다. 이들 대상환자의 중앙 연령은 44세(범위 19~67세)였고, 남자가 9명(32.1%), 여자가 19명(67.9%)이었다. 이들 환자의 연령군은 45세 이하가 14명(50%), 45세 이상이 15명(50%)이었다. 진단 당시의 임상 증상은 표피출혈이 13명(46.4%), 장기출혈은 3명(10.7%)이었으며 이러한 출혈 증상 없이 진단된 경우도 28명 중 14명(50%)이었다. 진단 시 혈소판 수는  $26 \pm 32.3 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 이었고, 1차 치료로 스테로이드 치료실패 후 다나졸 치료를 시작하기 직전의 혈소판 수는  $50 \pm 27.5 (\times 10^3/\mu\text{L})$ 였다. 다나졸의 총 투여기간의 중앙값은 201.5일(범위 13~973)이었고, 다나졸 투여시작용량은 200mg이 9명(32.1%), 400mg이 18명(64.3%), 800mg이 1명(3.6%)이었다(Table 1).

### 2. 치료결과

만성 ITP 진단 후 다나졸 투여까지의 중앙기간은 56

Table 1. Clinical characteristics of the 28 patients

Characteristic	Number (%) or Median $\pm$ SD (range)
Female sex	19 (67.9%)
Age (years)	44 (19~73)
<45 years	14 (50%)
$\geq 45$ years	14 (50%)
Cutaneous hemorrhage	13 (46.4%)
Visceral hemorrhage	3 (10.7%)
Platelet count at diagnosis ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$26 \pm 32.3$ (2~130)
Platelet count before Danazol treatment ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$50 \pm 27.5$ (6~105)
Danazol treatment duration (day)	201.5 (13~973)
Danazol treatment dose (mg)	
200mg	9 (32.1%)
400mg	18 (64.3%)
800mg	1 (3.6%)

일(범위 20~2,430일)이었다. 다나졸의 투여기간의 중앙값은 201.5일(범위 13~973일)이었고, 치료반응은 완전반응 6명(21.4%), 부분반응 16명(57.1%)으로 총 22명(78.5%)이 다나졸 치료에 반응하였다. 다나졸 투여 후 반응까지의 중앙기간은 30일(범위 0~180일)이었다.

다나졸의 치료반응에 영향을 미치는 인자를 찾기 위해 상관분석을 이용하여 분석하였다. 이러한 분석에 이용된 인자들은 성별, 나이, ITP의 중증도와 다나졸 치료기간, 다나졸 투여용량 등이었다. 각각의 인자에 따른 다나졸 치료의 효과에 미치는 영향을 검정하기 위해 비모수검정(Mann-Whitney U)검사를 시행한 결과 성별 간의 반응률의 차이( $P=0.945$ ), 45세 이상과 45세 이하 연령군의 차이( $P=0.366$ ), ITP의 중증도의 차이( $P=0.717$ ), 다나졸 시작용량 간의 차이( $P=0.181$ ), ITP 진단 후 다나졸 사용까지의 기간( $P=0.156$ )에서는 의미 있는 값을 보이지 않았다. 다나졸을 사용한 환자 중 3명(10.7%)에서 6개월 이상 사용 후 반응을 보였고, 이 결과는 다나졸을 적어도 6개월 이상 사용하는 것이 치료반응률에 영향을 줄 수 있는 인자임을 시사한다(Table 2).

Kaplan-Meier method에 의한 중앙관해유지기간은 330일(95% 신뢰구간: 182~478일)이었다(Fig. 1). 다

나졸에 반응을 보였던 22명의 환자들 중에 9명(40.9%)은 재발 없이 장기간 관해상태를 유지하였고, 13명(59.1%)이 재발하였다. 또한,  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  이하의 혈소판 수를 가진 환자들 중 다나졸 투여 후 반응까지의 중앙반응기간은 30일(범위 0~180일)이었다(Fig. 2).

### 3. 부작용과 재발 후 치료

다나졸 치료 중 발생한 부작용은 간독성 14명(50%), 오심과 구토 4명(17.9%), 당뇨 4명(17.9%), 부종 3명(10.7%), 고혈압 1명(3.6%), 두통 1명(3.6%), 신부전 1명(3.6%), 근골격계의 위축 1명(3.6%), 무혈관성 괴사

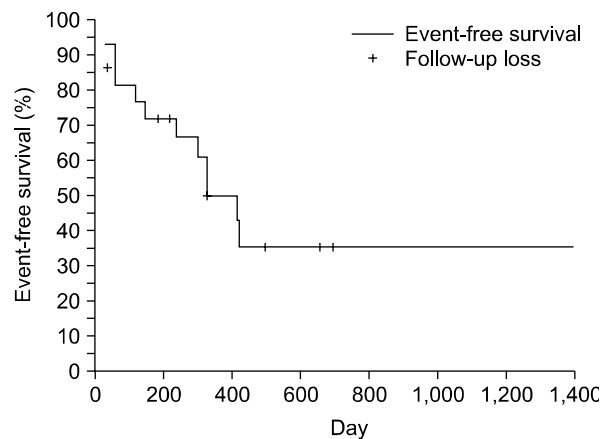


Fig. 1. Event-free survival in 28 patients with danazol therapy. An event was defined by the lack of response, relapse, and major side effect leading to drug withdrawal. Survival was calculated from the first day of danazol therapy to the day of the event.

Table 2. Factors influencing the response to danazol

Characteristic	Overall Response (%)	P value
All patients (n=28)	22 (78.5%)	
Sex		0.945
Female (n=19)	15 (78.9%)	
Male (n=9)	7 (77.8%)	
Age		0.366
<45 year (n=14)	10 (71.4%)	
≥45 year (n=14)	12 (85.7%)	
Severity of thrombocytopenia		0.717
< $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ (n=13)	10 (76.9%)	
$20 \sim 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ (n=8)	6 (75.0%)	
$\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ (n=7)	6 (85.7%)	
Duration from ITP diagnosis to Danazol treatment		0.156
<1 year (n=22)	22 (72.7%)	
≥1 year (n=6)	6 (100%)	
Danazol treatment dose		0.181
200mg (n=9)	8 (88.9%)	
400mg (n=18)	14 (77.8%)	
800mg (n=1)	0 (0%)	

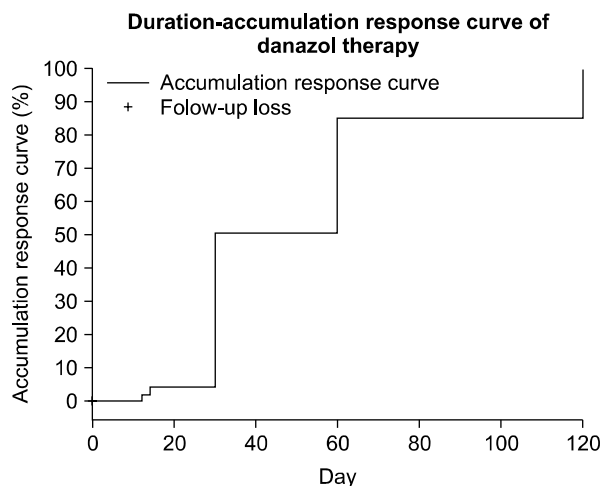


Fig. 2. Time to response in 22 patients with the response to danazol. This was defined from the first day of danazol therapy to the day of the first partial or complete response.

1명(3.6%), 안면홍조 1명(3.6%) 등이 보고되었다. 가장 흔한 부작용은 간독성으로 전체 대상환자의 50%에서 관찰되었고, 간독성의 중증도는 1도 독성이 12명으로 가장 많았고, 2도가 1명, 3도가 1명이었다. 또, 1명은 3도의 오심과 구토가 관찰되었다. 28명의 만성ITP 환자 중에서 부작용으로 치료를 중단한 환자는 3명(10.7%)이었고, 그중에서 3~4도의 독성반응을 보여서 치료를 중단한 환자는 2명(7.1%)이었으며, 나머지 한 명은 안면홍조로 더 이상의 다나졸 치료를 거부한 경우였다.

다나졸 치료에 반응하지 않은 환자들은 비장절제술을 받거나, 다시 스테로이드 혹은 면역억제제를 사용하여 추가적인 구제치료를 시행하였으며, 다나졸 치료에 반응한 후 다시 재발한 환자 13명 중에서 구제치료로서 8명이 비장절제술을 받았고, 그중에서 6명(75%)이 비장절제술에 반응을 보여 다나졸에 반응하지 않았던 경우라 하더라도 비장절제술로 높은 치료반응이 있음을 관찰할 수 있었다. 그 외 5명은 기타 면역억제제 혹은 스테로이드로 구제치료를 시행하였다.

## 고 찰

면역혈소판감소자색반(ITP)은 낮은 혈소판 수와 점막의 출혈을 특징으로 하는 자가면역질환으로, 초치료는 대부분 경구 스테로이드를 1~1.5mg/kg/day 용법으로 투여하며, 초기치료반응은 60~90% 정도로 알려져 있다.<sup>2,4)</sup> 그러나, 많은 환자에서 스테로이드의 투여용량을 감소시키거나 중단한 후에 재발하며 약 5~30% 정도의 환자들만이 지속적인 관해를 유지한다.<sup>2,4)</sup> 이런 경우 현재는 2차 치료로 비장절제술이 주로 시행되고 있다.<sup>1,2,5)</sup>

비장절제술을 시행받은 환자 중 약 60~70%가 반응을 나타내나, 이들 환자의 약 30~40%가 5~10년 내에 재발하는 것으로 알려지고 있다.<sup>1,2,8)</sup> 최 등에 의한 국내의 연구에서도 성인 ITP 환자에서 비장절제술의 초기 반응률은 91%였고, 반응이 있었던 환자 중 29%에서 재발하였음을 보고하였다.<sup>5)</sup> 비장절제술은 비교적 젊은 ITP 환자에서 좋은 반응을 나타내지만 나이가 든 환자에서는 상대적으로 낮은 반응을 보인다.<sup>6,9)</sup> 또한, 고령이거나 비만한 환자에서는 수술에 따른 위험도가 증가하고, 약 30% 환자들은 수술 후 합병증으로 재입원 혹은 입원기간이 연장되는 단점이 있다.<sup>13)</sup> 비장절제술의 합병증은 수술 후 출혈, 심혈관계 합병증, 뇌졸중과 폐혈증, 폐렴 등을 포함한 감염증 및 체장염 등이 있는

데, 최근 복강경 비장절제술의 발달로 수술 후 사망률이 1%에서 0.2%로, 합병증 발생률은 12.9%에서 9.6%로 감소되었다고 보고하고 있다.<sup>6,13)</sup> 그러나 고령의 ITP 환자의 경우 위궤양, 고혈압, 뇌혈관 질환 등의 존재 가능성이 높고, 항응고 혹은 항혈전치료가 필요한 질환이 동반될 수 있으며, 이에 따른 출혈가능성이 수술 후에 높다고 보고하였다.<sup>14)</sup> 나이가 들수록 수술 후 합병증이나 사망률이 증가하고, 비장절제술 이후에도 예방접종 등의 지속적인 감염에 대한 관리가 필요하며, 비장절제술 이후에도 치료에 반응하지 않거나 ITP가 재발하는 비율이 30~40% 정도인 것을 감안할 때,<sup>1,2,6,8)</sup> 스테로이드 치료에 실패한 성인의 만성 ITP 환자에서 2차 치료로서 비장절제술이 적절한지는 좀 더 고려의 여지가 있다.

다나졸은 처음에는 자궁내막증의 치료를 위해 사용되었으나, 현재는 비장절제술 이후 구제치료 중 하나로도 사용되고 있다.<sup>1,2,11,12)</sup> 다나졸이 면역혈소판감소증에 효과를 나타내는 작용기전은 항체가 결합한 혈소판의 제거에 작용하는 대식세포의 기능을 억제시키는 것임이 알려져 있다.<sup>15,16)</sup> 다나졸은 10~15mg/kg/day의 용량으로 약 4~6달 정도 투여한다.<sup>1,2)</sup> 그러나, Maloisel 등은 다나졸을 사용한 환자의 약 10%는 6~12개월의 장기간 투여 후에도 치료반응이 있음을 보고하였다.<sup>7)</sup>

이에 본 연구에서는 스테로이드 치료에 실패한 성인의 만성 ITP 환자에서 비장절제술 대신 다나졸을 2차 치료로 사용한 환자들의 치료성적을 분석해 보았다. 다나졸 치료의 전체 반응률은 22명(78.5%)이었고, 이런 반응환자 중 9명(40.9%)이 장기간의 관해를 유지하였으며, 13명(50.1%)이 재발하였다. 총 28명의 다나졸 치료를 받은 환자 중에서 장기간의 관해반응이 유지된 환자는 약 32.1% (9명)였다. 다나졸의 중앙관해유지기간은 330일이었고, 다나졸 사용 이후 반응을 기대할 수 있는 중앙반응기간은 30일이었다. ITP 환자에서 다나졸 치료에 대한 반응을 연구한 다양한 연구들이 보고된 바가 있는데, Fenaux 등은 스테로이드나 비장절제술에 불응성이거나 적응이 되지 않는 ITP 환자 22명에서 다나졸을 사용 시 15명에서 반응이 없어 스테로이드나 비장절제술 치료에 불응적인 ITP 환자에서의 다나졸 투여의 이점은 제한적이라고 보고하였다.<sup>17)</sup> 반면에 Ahn 등은 이전에 스테로이드로 치료 받았던 22명의 재발 혹은 불응성 ITP 환자(그중 15명은 비장절제술 시행)들을 대상으로 2개월 이상 다나졸을 사용한 후 59%의 반응률을 보고하였고,<sup>12)</sup> 또 다른 연구에서는 이전에 스테로이드 치료나 비장절제술 시행 이후 치료

에 실패한 96명의 ITP 환자에서 다나졸을 투여한 결과 61.4%의 치료반응과 성별, 나이, 비장의 유무가 치료에 영향이 있음을 보고하였다.<sup>11)</sup> Ruberto 등은 스테로이드 치료에 반응이 없거나 재발한 ITP 환자, 그리고 처음 치료 받는 ITP 환자 17명에게 다나졸을 투여하여 58.8%의 반응률을 보고하였고,<sup>18)</sup> Schiavotto 등도 스테로이드 혹은 비장절제술에 불응 혹은 재발한 ITP 환자에서 다나졸을 투여한 후 56%의 반응률을 보고하였다.<sup>19)</sup> 한편, Maloisel 등은 나이가 많은 환자에서 좀더 반응률이 높은 경향을 보였지만 연구의 표본수가 작아서 확실한 결론을 보류하였으며,<sup>7)</sup> Hasegawa 등은 스테로이드나 다나졸을 사용한 나이가 많은 환자 그룹이 젊은 그룹보다 더 좋은 반응결과를 보인다고 보고하였다.<sup>20)</sup>

본 연구에서는 나이, 성별, ITP의 중증도, 다나졸의 치료기간, 다나졸의 치료용량, 진단 후 다나졸 사용까지의 기간 등이 치료반응률에 미치는 영향을 분석하였는데, 유의하게 의미 있는 결과는 나타나지 않았지만, 다나졸을 6개월 이상 치료한 후 3명(10.7%)에서 반응을 보이는 결과를 경험하였고, Maloisel 등이 연구한 논문과 비슷한 결과를 보여주었으며,<sup>7)</sup> 이런 결과는 다나졸을 적어도 6개월 이상 장기간 투여하는 것이 치료반응을 높이는 데 영향을 주는 인자일 수 있는 가능성을 보여주고 있다. 또한 약 90%의 환자에서 반응을 기대할 수 있는 기간이 약 60일임을 감안할 때(Fig. 2) 비록 1~2개월 이내에 반응이 없더라도 많은 수혈을 필요로 하거나, 혈소판감소증으로 인한 증상이 없는 경우 다나졸 투여를 2~6개월 지속하며, 가능하다면 6개월 이상의 치료도 시도해 볼 필요가 있음을 시사하고 있다. 다른 연구에서와는 달리 본 연구에서는 나이에 따른 치료반응의 차이는 보이지 않았다.

다나졸을 사용하면서 나타날 수 있는 부작용으로 주로 남성화, 감정변화, 간기능이상, 자반병, 암종 등이 알려져 있다.<sup>2)</sup> Ahn 등은 체중증가를 가장 흔한 부작용으로 보고하였으며,<sup>12)</sup> Maloisel 등은 체중증가, 부종, 간기능이상, 무월경, 오심, 고혈압, 당뇨, 두통, 정맥염, 피부 발진, 탈모 등과 같은 경도 및 중증도의 부작용과 심한 간독성, 두개내고혈압, 전신의 피부발진, 횡문근 용해증 같은 중증도의 부작용도 보고하였고, 경도 및 중증도의 부작용은 다나졸을 사용한 첫 주 이내에 잘 나타난다고 하였다.<sup>7)</sup> 드물지만 폐섬유화증, 두개내고혈압, 간암 등과 같은 심각한 부작용도 다른 문헌에서 보고된 바가 있다.<sup>21-23)</sup> 본 연구에서는 3~4도의 독성이 2명의 환자에서 나타났고, 약물 복용 중 부작용으로

인해서 다나졸 사용을 중단한 환자는 3명이었다. 다나졸의 부작용은 약물 중단 이후에 대부분 회복되었고, 부작용으로 다나졸을 중단한 3명 중 1명은 용량을 감량하여 다시 투여함으로써 별다른 더 이상의 부작용 없이 치료를 계속할 수 있었다. 본 연구의 결과들은 다나졸 투여가 약물의 안정성과 순응도에서 매우 안전한 치료임을 시사하고 있다. 물론, 본 연구에서는 다나졸의 투여시작용량을 부작용과 순응도를 우선적으로 고려하여 200mg 혹은 400mg으로 적정용량보다 낮은 용량으로 치료한 환자의 수가 27명으로 대부분을 차지하고 있다. 이렇게 낮은 용량의 다나졸을 치료로 사용하였다 하더라도 본 연구의 치료반응률이 78.5%로 비교적 좋은 성적을 보여주고 있어, 다른 연구와는 달리 감량된 다나졸을 투여함으로써, 비교적 적은 부작용으로 장기간 동안 다나졸을 투여할 수 있게 되어 좋은 치료 성적이 나타났다고 생각한다. 비슷한 다른 연구인 Kondo 등에 의한 연구는 중증도의 낮은 용량의 다나졸 투여로도 스테로이드 혹은 비장절제술에 불응성인 만성 ITP 환자 6명 중 3명이 반응하였으며 다른 환자들에서도 혈소판 수를 유지하는 데 효과적이었다고 보고함으로써 본 연구의 내용을 뒷받침하고 있다.<sup>24)</sup> 하지만 중앙관해유지기간이 330일로 짧은 이유 역시 적정용량보다 낮은 용량으로 치료한 영향 때문이 아닌가 생각한다.

이 연구의 결과를 분석하는 데 고려해야 할 점들은, 첫째, 혈소판 수가 5만 이상인 환자들 중 다나졸 치료가 시행된 환자가 일부 있다는 점이다. 이것은 다나졸의 치료반응 정도가 낮게 평가되는 데 영향을 주었을 것으로 생각한다. 둘째로, 대부분의 환자에서 적정용량보다 낮은 용량의 다나졸을 투여하였다는 것이다. 이점 역시 반응률이나 반응유지기간 및 치료 후 반응 시작까지의 기간의 측면에서 다른 연구에 비해 부작용을 제외하고는 불리한 결과를 초래하였을 가능성이 있다.

이상의 제한점 등을 감안하더라도, 이 연구를 통해 내릴 수 있는 결론은 다나졸 치료 중에 생명을 위협하는 중증의 ITP나 중증의 부작용으로 즉각적으로 추가적인 치료(예: 면역글로블린 정주, anti-RhD 정주, 혈소판 수혈 등)를 고려하는 경우가 아니라면, 스테로이드 치료에 실패한 만성 ITP 환자의 2차 치료로서 다나졸은 비장절제술과 비교하여 비용, 안정성, 순응도, 치료효과와 부작용 측면에서 충분히 효과적이고 안전한 치료라고 생각하며, 적정용량의 다나졸을 최소한 6개월 이상 장기간 사용하는 경우 충분한 치료반응을 얻

을 수 있으리라 생각한다. 향후 다나졸을 적정용량으로 대규모의 잘 계획된 전향적 연구를 시행한다면, 스테로이드 치료에 실패한 ITP 환자의 2차 치료로서의 다나졸의 역할을 좀 더 자세하게 규명할 수 있을 것으로 기대가 된다.

## 요 약

**배경:** 만성 ITP 환자에서 1차 치료로 스테로이드가 흔히 투여되지만, 지속적인 관해상태를 유지하는 환자는 약 30~40%에 불과하다. 스테로이드 치료 후 재발하거나 불응성인 경우 2차 치료로 비장절제술이 주로 시행되어왔다. 하지만 비장절제술 자체의 위험이 있을 뿐만 아니라 비장제거 후 감염의 우려가 있고, 비장절제술을 시행하였다 하더라도 약 30~40% 환자는 여전히 지속적인 관해상태를 유지하지 못하며, 스테로이드 치료에 불응성인 만성 ITP 환자의 경우 비장절제술의 성적이 상대적으로 낮았다. 본 연구에서는 스테로이드 치료에 실패한 ITP 환자에서 비장절제술 대신 2차 치료로서 다나졸을 투여한 결과를 알아보고자 하였다.

**방법:** 이대목동병원 혈액종양내과에서 만성 ITP로 진단 후 스테로이드를 1차 치료로 투여받았던 환자들 중, 스테로이드 치료에 실패하여 2차 치료로 다나졸을 투여한 28명의 치료성적을 후향적으로 분석하였다. 치료반응은 다나졸 투여 후 혈소판이  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상으로 회복된 경우를 완전반응, 치료 후 혈소판이  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상으로 회복되거나 치료 전 혈소판 수가  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상인 경우에는 적어도 치료 전보다  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  이상 상승한 경우를 부분반응으로 간주하였다.

**결과:** 대상환자의 중앙연령은 44세(19~67세)였고, 남자 9명(32.1%), 여자 19명(67.9%)이었다. 다나졸 투여 전 혈소판 수는  $50(\pm 27) \times 10^3/\mu\text{L}$ 였다. 다나졸 투여 시작용량은 400mg/day가 18예(64.3%)로 가장 많았고, 200mg/day 9예(32.1%), 600mg/day 1예(3.6%)였다. 다나졸의 중앙투여기간은 201.5일(범위, 13~973일)이었고, 만성 ITP 진단 후 다나졸 투여시작까지의 중앙기간은 56일(범위, 20~2,430일)이었다. 치료성적을 보면 완전반응 6명(21.4%), 부분반응 16명(57.1%)으로 78.5%의 반응률을 보였다. 다나졸 투여 후 반응까지의 중앙기간은 30일(범위, 0~180일)이었다. Kaplan-Meier법으로 얻은 중앙관해유지기간은 330일(95% CI: 182~478)이었다. 다나졸에 반응이 있었던 22명 중 9명(40.9%)은 재발없이 장기간 관해상태를 유지하고 있

고, 13명(59.1%)은 재발하였다. 재발한 13명 중 8명이 비장절제술을 구제치료로 시행하였고 그중 6명(75%)이 반응하였다. 다나졸 투여 중 발생한 부작용 중 3~4도의 독성반응을 보인 환자는 2명(7.1%)이었고, 부작용으로 치료를 중단한 환자는 3명(10.7%)으로 비교적 부작용이 경미하였다. 이런 부작용 중 가장 흔한 부작용은 간독성이었다.

**결론:** 이상의 결과는 스테로이드 치료 후 재발하거나 불응성인 만성 ITP 환자에서 2차 치료로 다나졸 투여가 비교적 효과적이고 안전한 치료임을 시사하고 있으며, 장기간의 스테로이드 투여나 비장절제술의 위험성을 고려할 때 스테로이드 치료 후 재발하거나 불응성인 만성 ITP에서 2차 치료로 다나졸을 우선적으로 고려할 수 있을 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
- 2) James B, Douglas C. Immune thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia, and post-transfusion purpura. In: Ronald H, et al, eds. *Hematology-basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005:2269-85.
- 3) Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989;320:974-80.
- 4) Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. *Ann Intern Med* 1960;53:861-76.
- 5) Choi CW, Yoon SY, Paek CW, et al. Effect of Splenectomy in Adult Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Korean J Hematol* 1999; 34:513-20.
- 6) Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623-34.
- 7) Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;116:590-4.
- 8) Picozzi VJ, Roeske WR, Creger WP. Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic pur-

- pura. *Am J Med* 1980;69:690-4.
- 9) Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;112:637-40.
  - 10) Andres E, Zimmer J, Noel E, Kaltenbach G, Koumariou A, Maloisel F. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs Aging* 2003;20:841-6.
  - 11) Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, Garcia R, Duncan R, Harrington WJ. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989;111:723-9.
  - 12) Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;308:1396-9.
  - 13) Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
  - 14) Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991;77:31-3.
  - 15) Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of Danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1987;316:503-8.
  - 16) Cines DB, McKenzie SE, Siegel DL. Mechanisms of action of therapeutics in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25 Suppl 1:s52-6.
  - 17) Fenaux P, Quiquandon I, Huart JJ, Caulier MT, Bauters F. The role of danazol in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. A report of 22 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990;32:143-6.
  - 18) Ruberto E, Espinola R. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with danazol. *Sangre* 1995;40:307-10.
  - 19) Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica* 1993;78:29-34.
  - 20) Hasegawa Y, Nagasawa T, Kojima H, Shibuya A, Ninomiya H, Abe T. Treatment of elderly patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki* 1993;34:460-4.
  - 21) Pakhale S, Moltyaner Y, Chamberlain D, Lazar N. Rapidly progressive pulmonary fibrosis in a patient treated with danazol for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Can Respir J* 2004;11:55-7.
  - 22) Shah A, Roberts T, McQueen IN, Graham JG, Walker K. Danazol and benign intracranial hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1323.
  - 23) Confavreux C, Seve P, Broussolle C, Renaudier P, Ducerf C. Danazol-induced hepatocellular carcinoma. *QJM* 2003;96:317-8.
  - 24) Kondo H, Iseki T, Goto S, Takaso T, Ohto M, Okuda K. Danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura: the efficacy of low-medium dose therapy. *Int J Hematol* 1992;55:293-300.