

임신과 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증 1례

영남대학교 의과대학 산부인과학교실

김미숙 · 황보호준 · 이영기 · 박윤기 · 이승호

서 론

특발성 혈소판 감소성 자반증(이하 ITP라 약함)은 드문 질환으로서 원인은 잘 알려져 있지 않으나 혈청내에 IgG-항혈소판, 항거핵세포 자가항체로 인해 혈소판 및 거핵세포가 망상내피조직(주로 비장)에서 조기에 파괴됨으로써 혈소판 수의 감소, 출혈경향, 골수에서 정상 또는 증가된 거핵세포(megakaryocyte)등을 볼 수 있는 자가면역성 질환이다. 이것은 급성형과 만성형이 있는데 임신 중에는 대개 만성형이다. ITP가 임신과 동반시에 태반에는 IgG 분자의 Fc portion에 대한 수용체를 가지고 있으므로 모체에서 형성된 항혈소판 항체는 태아에 전달된다. 따라서 태아의 혈소판 역시 파괴되어 태아에서도 혈소판 감소증이 발생하며 이 경우 태아 분만시 두개강내 출혈에 의한 높은 신생아 사망율과 이환율을 보인다.

본 교실에서는 이미 ITP로 진단되어 vincristine과 prednisolone치료를 받고 추적 관찰하던중 임신이 되어 산전진찰을 받았으나 조기진통으로 미숙아를 분만한 산모를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 장○지, 27세

출산력 : ○-○-○-○, 초산모

월경력 : 초경은 만14세에 시작하였고, 월경주는 규칙적이며, 4일간 지속하고 양은 중등도이고 월경통은 없었다.

가족력 : 특이사항 없음

현병력 : 환자는 1984년 7월 양 사지의 자반증을 주소로 타병원에 입원하여 말초혈액 도말검사, 골수생검 및 항혈소판 항체검사에 의해 ITP로 진단되어 부신피질호르몬치료를 받고 추적 관찰하던중 임신이 되어 본 병원을 방문하였다. 분만에 정일은 1992년 3월 4일이었고 임신초기에는 특이사항이 없었으며 입원 1일전부터 하복부통증을 주소로 본원에 입원하였다. 입원 당시 둔위였으며 조기진통으로 진단되었다. 환자는 임신 34주에 양하지에 자반증과 간헐적인 비출혈, 두통이 있었으며 내원시 산모의 말초혈액 도말검사상 혈소판 수는 21,000/mm³으로 상당히 감소되어 있었고 항혈소판 항체검사는 음성이었다.

입원당시 검사소견 : 조기진통으로 입원당시 임신 35주 2일이었고 혈액검사상 혈색소치는 10.4 gm%, 적혈구 용적은 31%, 백혈구 17,200/mm³, 혈액형 A형(Rh+), 혈소판은 20,000/mm³, 출혈 시간은 6분, Prothrombin time은 9분 9초, Partial thromboplastin time은 27분이었다. 소변검사상 RBC many/HPF, WBC 10-15/HPF이었고 말초혈액 도말검사상 혈소판수는 현저히 감소되어 있었으며 거대 혈소판이 보였고 정세포성, 정색소성

적혈구를 보였다. 골수천자검사는 시행하지 못하였고, 직접, 간접 Coombs검사는 음성이었다.

입원당시 수축기 혈압은 130mmHg, 이완기 혈압은 80mmHg, 맥박은 분당 86회였다. 자궁고는 29cm, 태위는 둔위였으며 태아심음은 규칙적이고 정상범위였다. 골반내진소견은 7cm개대, 자궁경관소실은 90%였고 하강정도는 -1이었다. 진통은 3분간격으로 강하게 30초간 지속되었다. 당시 prednisolone은 사용하지 않고 있었다.

분만 및 입원경과 : 혈소판 5 pints를 수혈한 후 체중 2,470g, Apgar점수 8/9인 남아를 질식분만하였다. 태아의 상태는 양호하였으며 출혈성 소견은 보이지 않았다. 회음부 절개부위에 혈종은 없었고 자궁수축은 양호하였으며 출혈량은 60ml정도였다. 분만후 바로 prednisolone을 하루에 60mg 투여하고 간헐적으로 gamma globulin을 투여하였다. 그후 혈소판 감소증은 현저히 감소되었다가 다시 악화되어 1992년 4월 6일 비장적출술을 시행하였다. 비장적출술을 시행하고 퇴원할 당시 혈소판수는 380,000/mm³이었다. 그후 1년후의 추적검사에서 혈소판수는 382,000/mm³이었다.

고 찰

ITP는 드문 질환으로 남자보다 여자에 3배정도 더 많이 발생하고 백인에게 더 많다. 주로 20세에서 40세 사이에 많이 발생하고 임신과 동반된 ITP는 매우 드물어 1,000례중의 임신중 1-2례에서 동반할 수 있다고 보고하고 있다.¹⁾ 이것은 혈청내 항혈소판 항체에 의해 혈소판이 망상내피조직(비장, 골수, 간)에서 파괴되어 산모의 출혈성 합병증과 신생아의 혈소판감소증을 일으킨다. 1765년 Arand²⁾가 처음 보고한 이래 Zilliacus³⁾는 문헌고찰에서 임신과 합병된 100례를 보고하였으며 1978년 O. Reilly⁴⁾는 ITP를 동반한 산모 84명, 임신 129명, 신생아 133명중에서 모성사망율 4%, 신생아 사망율 18%, 산후출혈 26%, 신생아혈소판 감소증은 44%로 보고하였으며 Morgenstern⁵⁾은 모성사망율 2%, 태아사망율 11%, 신생아사망율 5%, 신생

아혈소판 감소증 43%로 보고하였다.

ITP의 원인은 아직 정확히 모르나 유전적 영향 또는 최근에는 바이러스감염에 의한 보고⁶⁾도 있으나 자가면역학적 질환으로 여겨지며 cell-mediated immunity보다는 humoral immunity가 더 중요한 것으로 생각된다. 태반에는 IgG molecule의 Fc portion에 대한 수용체가 존재하여 모체로부터 태아로 IgG가 전달되어 태아에게도 혈소판 감소기전이 생긴다는 것이 Kohler등⁷⁾에 의해 설명되었다.

그후 C₃인자 역시 혈소판감소에 관여한다는 보고도 있으며,⁸⁻⁹⁾ 최근에는 원발성 혈소판 감소성 자반증의 병리-생리학적인 기전으로 platelet-associated IgG(PAIgG)만의 증가, 또는 활성화된 C₃인자 증가와 PAIgG의 증가가 동반된 경우를 관찰할 수 있다고 보고했다.¹⁰⁻¹²⁾

증상에는 급성형과 만성형의 두가지가 있는데 급성형은 1-8세의 소아에서 85%를 차지하고 약 2/3에서 선행감염의 기왕력이 있고 미열, 두통, 오심이 있으며 수주내에 치료된다. 만성형은 젊은 여자에게 흔하고 서서히 진행되며 피부자반, 점상출혈, 치은출혈등이 강한 타박에 의해 나타나거나 자연적으로 나타나며 월경기간이 길어지고 월경과다등과 점막출혈로 인한 비출혈, 혈변, 혈뇨등이 있을 수 있다.

혈소판수가 100,000/mm³이하이며, 골수생검에서 거핵세포가 정상 또는 증가, 비장비대가 없으며, 정상적인 응고 검사, 출혈시간 증가와 혈병수축시간의 증가, 비정상적 지혈검사 및 항혈소판 IgG, C₃검사시 양성일 때 진단이 가능하다.¹⁾ Kelton¹³⁾에 의하면 골수생검에서 거핵구의 수가 증가하고 말초혈액 도말소견상 혈소판의 크기가 크고 혈소판에 연관된 IgG가 증가한다고 하였다. 앞으로는 IgG의 F₃portion에 대한 radiolabeled monoclonal antibody를 측정하여 더 정확히 진단할 수 있을 것이다.¹⁾

일반적으로 산모의 혈소판수가 30,000/mm³이상일 때는 심한 출혈을 방지하는데 충분하고 50,000/mm³이상일 때는 안심이 된다. 혈소판수혈은 생명을 위협하는 출혈이 있거나 수술동안 지혈을

유지하기 위한 경우 할 수 있는데 항혈소판인자로 인한 파괴로 혈소판 수혈은 일반적으로 효과가 없다.¹⁴⁻¹⁵⁾ 부신피질호르몬제 사용은 임신중의 산모의 혈소판수를 증가시키기 위한 방법으로 사용한다.

주작용은 면역학적 기전뿐 아니라 망상내피조직의 식작용을 억제하여 혈소판 파괴를 감소시키고 면역글로불린의 체내합성을 감소시키며 모세혈관의 취약성을 감소시킨다. 일일용량은 1mg/kg로 보통 일일 60-100mg을 경구투여하면 3-7일내 혈소판의 수가 증가하며 2-3주에 최대로 증가한다. 혈소판수가 정상에 도달하면 1주에 10-20mg까지 줄인다.¹⁶⁾ 만약 혈소판수가 50,000/mm³이상되지 않으면 비장적출술의 적응증이 된다. 비장적출술을 시행하는 시기는 임신후반 이전이 좋다.¹⁷⁾ 수술이 급기가 아닌 비임신시에는 비장적출술이 가장 좋은 치료방법이다. Harrington등¹⁸⁾은 비장적출술 후에 완전차도(complete remission)가 70%이고 10-20%에서 몇 주동안은 반응한다고 보고하였다. 비장적출술을 시행하면 수시간내에 증상이 호전되며 6주 이후에는 재발이 드물다.¹⁸⁾ 비장적출술과 부신피질호르몬제 치료에 증상이 호전되지 않으면 azathioprin, cytoxan, vincristine, vinblastine등의 면역억제약물을 사용할 수 있다. 최근에는 면역글로블린(Ig)을 400/mm³로 약 5일간 정맥주사할 수 있는데 Imbach,²⁰⁾ Schmidt등²¹⁾은 ITP환자에게 면역글로블린 정맥주사시에 혈소판수가 증가하는 것을 보고했다. Fehr등²²⁾은 면역글로블린 정맥주사가 거핵세포의 Fc receptor-mediated immune clearance를 방해한다고 보고하였다. McMillan등²³⁾은 ITP에서 suppressor T 임파구의 수와 기능이 감소되어 있고 다량의 면역글로블린 suppressor T 임파구의 기능을 향진시켜 혈소판에 대한 자가항체 생성을 감소시킨다고 설명하였다.

면역글로블린의 적응증은 급성출혈을 억제하고 만성 ITP 환자의 수술시 사용하고 비장적출술 및 부신피질호르몬 치료에 반응 않는 경우에도 해당된다.²⁴⁾

임신중 ITP 치료에 문제가 되는 것이 분만방법이다. 산모의 상태가 치료로 호전되었다 하더라도

항혈소판항체가 계속 존재하여 태아로 전달되므로 태아는 계속 위험할 수 있다.¹⁾ Laros,²⁵⁾ Schenker등²⁶⁾은 질식분만을 원칙으로 하였으며 Teritto,²⁷⁾ Murray등²⁸⁾은 산모의 혈소판수가 100,000/mm³이하서 두개강내 출혈이 가능하므로 제왕절개술을 권장하였고 100,000/mm³이상인 경우 질식분만을 권장하였다. Scott등³⁰⁾은 태아의 두피에서 뽑은 혈액에서 혈소판수가 50,000/mm³이하일 때 두개강내 출혈의 위험이 높으므로 제왕절개술을 추천하였다. Samuel등¹⁾은 산모의 ITP 과거력과 항혈소판 IgG증가의 두가지 요소를 제안하여 두가지 모두 해당되면 태아의 두개강내 출혈 위험성이 매우 높으므로 산모복부를 통한 제대혈의 혈소판 수치를 조사하여 50,000/mm³이하이면 제왕절개술을 권장하였다. 질식분만시 이에 따른 손상을 될수록 최소화해야 하며 태아두피 전극검사도 급기이고 적어도 제왕절개술을 시행하려면 산모의 혈소판수가 50,000/mm³이상이어야 하고 100,000/mm³이하이면 산후출혈이 대개 나타난다. 이 경우 적절한 자궁수축제의 사용이 요구된다. 이러한 분만방법에 따른 노력에도 불구하고 상당수의 태아가 분만전 통전에 사망하는 경우가 많다.

요 약

임신전 만성 ITP로 진단되어 prednisolone 경구투여와 vincristine 정맥주사로 치료후에 추적관찰중 환자가 임신하였으나 조기진통으로 질식 분만만했으며 증세가 재발하여 prednisolone, 감마글로블린을 투여하였으나 호전이 없이 비장적출술을 시행한 임신과 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Samuels P, Bussel JB, Braitmen LE : Estimation of the risk of thrombocytopenia in the

- offspring of pregnant women with presumed ITP. *N Eng J Med* 56 : 274-278, 1980.
- Arand F : De Purpura ruerperatum. *Gottingentesis* 1 : 12-14, 1765.
 - Zillacus H : Thrombocytopenia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 7 : 404-406, 1964
 - O'Reilly, RA, Tober B : Immunologic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 51 : 590-596, 1978.
 - Morgenstern GR, Maesday B, Hedge UM : Autoimmune thrombocytopenia in pregnancy : new approach to management. *Br Med J* 287 : 584-587, 1983.
 - Lurhuma AZ, Riccomi H, Masson PL : The occurrence of circulating immune complexes and viral antigen in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 28 : 19-25, 1977.
 - Kohler PE, Farr RS : Elevation of cord maternal Ig-G immunoglobulins: evidence for an active placental Ig-G transport. *Nature* 210 : 1070-1075, 1966.
 - Cines DB, Schreiber AD : Immune thrombocytopenia : Use of a Coomb's antiglobulin test to detect Ig-G and C₃ on platelets. *N Engl J Med* 300 : 106-112, 1979.
 - Hench TW, Rosse WF : Platelet bound complement(C₃) in immune thrombocytopenia. *Blood* 50 : 1129-1133, 1977.
 - Myers TJ, Kim R, Steiner M, Bladini M : Platelet associated complement C₃ in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 59 : 1023-1027, 1982.
 - Kagan R, Russel K, Larso Jr : Immune thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 26 : 537-541, 1983.
 - Dixon R, Russen W, Ebbert L : Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura : correlation of serum and platelet bound antibody with clinical response. *N Eng J Med* 292 : 230-239, 1975.
 - Kelton JG : Management of the pregnant patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, *Amm Intern Med* 99 : 796-799, 1983.
 - Najaen Y, Ardilou N, Dresch C : The platelet destruction site in thrombocytopenic purpuras. *Br J Hematol* 13 : 409-426, 1967.
 - Pranker TJ : Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clinics Haematol* 1 : 327-368, 1972.
 - Knuppel RA, McNancy H : Idiopathic thrombocytopenic purpura and pregnancy: controversy in obstetrics & gynecology(1). *WB Saunders Co.* 1988, pp 295-310.
 - O'Reilly RA, Taber BZ : Immunologic thrombocytopenic purpura and pregnancy : six new cases. *Obstet Gynecol* 51 : 590-595, 1978.
 - Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV : Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Invest* 30 : 646-651, 1951.
 - Sprague C : Practical transfusions and the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 150 : 1193-1198. 1952.
 - Imbach P, D'apuzzo V, Hirt A : High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1 : 1228-1231, 1981.
 - Schmidt RE, Budde U, Schafer G : High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2 : 475-476, 1981.
 - Fehr J, Hofmann V, Kappeler U : Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 306 : 1254-1258, 1982.

23. McMillan R, Mason D, Tani P : Suppressor cells in immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 47 : 309-314, 1979.
24. Newland AC, Treleave JG, Minchinton RM : High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1 : 8314-8315 Jan, 1983
25. Laros RK, Sweet RL : Management of idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 12 : 182-186, 1975.
26. Schenker JG, Polishuk WZ : Idiopathic thrombocytopenia in pregnancy. *Gynecologia* 165 : 271-277, 1968.
27. Territo M, Finklestein J, Hobel C, Kafflove H : Management of autoimmune thrombocytopenia in pregnancy and in the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 41 : 579-584, 1973.
28. Mirry JM, Harris RE : The management of the pregnancy patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 126 : 449-455, 1976.
29. Karpatkin M, Porges RF, Karpatkin S : Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia : effect of steroid administration to mother. *N Engl J Med* 305 : 936-940, 1981.
30. Scott JR, Cruikshank DP, Kochenour NK, Piticin RM, Warenski JC : Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 136 : 495-502, 1980.

- Abstract -

A Case of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy

Mi Sook Kim, Ho Joon Hwangbo, Young Gi Lee,
Yoon Kee Park, Sung Ho Lee

*Department of obstetrics and Gynecology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Idiopathic thrombocytopenic purpura is an uncommon illness but most common form of thrombocytopenia in pregnancy.

Corticosteroids, splenectomy, immunosuppressive drugs, and immunoglobulin therapy have been recommended for manaaement.

The optimal method of delivery is controversial.

We have experienced a case of idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed previously and managed with corticosteroid and vincristine, which was followed by pregnancy, vaginal delivery and postpartum splenectomy.

Key Words : Idiopathic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Corticosteroid, Splenectomy, Immunosuppressive drugs, Immunoglobulin, Vincristine