

중증 재생불량성 빈혈환자의 구강악안면외과적 관리

윤현중 · 박재억

가톨릭대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

Abstract

THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SEVERE APLASTIC ANEMIA IN ORAL & MAXILLOFACIAL SURGERY

Hyun-Joong Yoon, Je-Uk Park

*Div. of Oral & Maxillofacial Surgery, Department of dentistry
College of Medicine, The Catholic University of Korea*

Aplastic anemia is a hematopoietic disorder characterized by marked reduction or absence of erythroid, granulocytic, and megakaryocytic cells in the bone marrow with resultant pancytopenia. To control of infection & bleeding secondary to leukopenia and thrombocytopenia, the inflammatory lesions in oral & maxillofacial area should be removed.

Material & Method: The extractions were performed on 21 patients with severe aplastic anemia. The initial, pre-operative and post-operative CBCs were checked up. Amount and kind of transfused platelet in each patient and increment of platelet level were recorded. The complications were documented.

Result : A mean of 2.9 teeth were extracted from each patient(ranging between 1 and 13). Furthermore, surgical extractions including ostectomy and odontectomy of the third molar were performed on 11 patients. The preoperative WBC levels presented between 600/ μ L and 5000/ μ L(mean 2376/ μ L). The WBC values decreased by an average of 145/ μ L per patient after extractions had been performed. The teeth of 16 patients were extracted under 10.0g/dL, and the mean change in postoperative hemoglobin levels in comparison with pre-operative hemoglobin levels was -0.06 per patient. The initial platelet levels were between 1000/L and 81,000/ μ L(mean 20,174/ μ L). In five patients, extractions were performed with platelet levels less than 50,000/ μ L.

Conclusion : The results suggest that more active and preventive treatments in the oral and maxillofacial area are possible and are necessary to remove the infectious foci on the patients with severe aplastic anemia. We report the results of our experiences and literature reviews in treatment of the patients with severe aplastic anemia in our department.

Key words : Severe aplastic anemia, Platelet, Alloimmunization.

I. 서 론

재생불량성 빈혈은 골수 내 적혈구, 과립구, 거핵세포의 감소 또는 결핍으로 인한 범혈구감소증이 특징인 혈액질환이다. 조혈모 세포의 정상적인 증식과 분화가 시행되지 않아 성숙한 혈액세포와 전구세포의 형성이 어렵다¹⁾. 질환의 여러 가지 원인으로 약물, 방사선, 화학물질과 바이러스등에 노출되어 나타나는 후천성 요소와 Fanconi's anemia와 같은 선천성 원인을 들고 있지만 약 절반의 경우는 그 원인이 밝혀지지 않았다^{2,3)}. International Aplastic Anemia Study Group에서는 다음 사항에 두 개이상 해당

되면 중증(severe)으로 정의 하였다: 호중구 <500개/ μ L, 혈소판 <20,000개/ μ L, 그리고 적혈구 <20,000개/ μ L; 호중구 수가 200/ μ L 이하일 때 심한 중증으로 정의하였다^{2,3)}.

임상적인 징후와 증상으로 진행성 무기력과 피로감, 피부 및 결막의 창백함, 피부, 코, 치은, 질, 위장등에서의 출혈 등이 있다. 이런 증상들은 구강악안면 부위에서 치은출혈, 구강점막의 창백함, 홍반, 반상출혈, 편도선염, 포진성 구내염, 구강 내 궤양 등으로 나타난다^{2,3)}.

재생불량성 빈혈의 치료로는 골수이식(bone marrow transplantation (BMT)), 면역억제요법, 조혈모 성장 요소법과 보존적 치료 등이 있다. HLA(human leukocyte antigen)이 일치하는 골수이식은 생존률 50~90%인 치료이나 환자의 25~30%만 HLA가 일치하는 sibling을 가지고 있다^{2,3)}. 면역억제요법은 일반적으로 연령 또는 일치하는 공여자가 없어 BMT를 시행하지 못하는 환자에게 시행된다. 이러한 치료들에 대해 효과적인 반응이 없을때는 예후가 좋지 않지만 보존적 치료를 고려될 수 있다. 또 다른 선택으로

박재억

서울특별시 서초구 반포동 505

가톨릭대학교 강남성모병원 치과 구강악안면외과

Je-Uk Park

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Kangnam St. Mary's Hospital, Catholic Univ. of Korea

Banpo-dong 505, Seocho-gu, Seoul, 137-701, Korea

Tel: 82-2-590-1997, Fax: 82-2-533-2603

E-Mail: jupark@cmc.cuk.ac.kr

HLA가 일치하지않는 공여자로부터의 골수 이식이다.

재생 불량성 빈혈 환자의 관리에서 치과 의사의 가장 중요한 역할은 백혈구 감소증과 혈소판 감소증시 야기될 수 있는 구강 내 감염과 출혈을 관리하는 것이다. Lasser등⁴⁾은 치과치료는 다음과 같은 조건을 따라야 한다고 보고하였다. 1) 최소한의 치과 처치 횟수를 유지한다, 2) 가능한 한 감염 요소는 완전히 제거 되어야 한다. 3) 혈소판 감소증 때문에 출혈을 야기하는 처치는 주의를 가지고 시행되어야 한다. 4) 치과에 중사하는 사람들은 마스크를 사용하여 환자들이 공기중의 미생물에 노출되는 것을 최소화 하여야 한다.

조혈모 이식 센터에서 구강악안면외과로 재생 불량성 빈혈 환자들이 의뢰되었을 때 외과 의사들은 출혈과 감염에 의한 합병증에 대해 지식을 가지고 있을 필요성이 있다.

저자들은 본원 구강악안면외과로 의뢰된 재생불량성 빈혈 환자에 있어서 골수이식 전처치에 대한 연구를 하여 보다 나은 치료전략을 세우는데 도움을 얻고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

가톨릭 대학교 성모병원 조혈모 이식 센터에서 치료 중인 재생 불량성 빈혈 환자로 1999년 3월부터 2000년 7월 까지 구강악안면외과로 내원한 21명의 환자에서(남성 14명, 여성 7명) 발치를 시행 하였다.

Table 1. Management of patients with severe aplastic anemia

No	Age/Sex	Diagnosis	Extractions.	Complications.
1	23/M	SAA	#14,21,22,35,36	
2	26/M	SAA	#38,48,	
3	12/F	AA(Fanconi' s)	#75	
4	21/M	SAA	#38,48,75	Bleeding
5	62/M	SAA	#37,46,48	
6	6/M	AA	#61,74	
7	13/M	AA(Fanconi' s)	#16,75,85	Bleeding
8	14/M	SAA	#38,48	
9	43/F	SAA	#27,38,47,48	
10	35/M	SAA	#48	
11	17/F	SAA	#46	Bleeding
12	46/F	AA	#15,46	
13	36/M	SAA	#18,28,48	
14	34/F	AA	#28,37	
15	16/M	AA	#38	
16	23/M	SAA	#18,28,38,48	Bleeding
17	48/M	SAA	#18,28	Bleeding
18	16/M	SAA.	#15,36	Bleeding
19	51/F	SAA	#17,48	
20	44/F	SAA	#42	
21	40/M	SAA	#16,18,26,28,31,32, 36,37,38,41,42,47,48	

SAA : severe aplastic anemia, AA : aplastic anemia

행 하였다. 평균 연령은 29.8세(6세에서 62세까지 분포)였으며 2명의 환자는 Fanconi' s anemia 진단되었다(Table 1).

발치는 심한 치주질환, 부분 매복된 지치, 치수를 포함한 우식증, 동요를 보이는 유치등에서 시행되었으며 모든 환자들은 발치를 위해 입원하였다. 술 전 CBC(complete blood count)는 수혈을 통하여 조절되었으며, 초진 시, 술 전, 술 후,CBC를 검사 하였다. 각 환자에게 수혈된 혈액의 양, 혈소판 종류, 수혈 후 혈소판 증가량과 합병증을 기록하였다.

III. 연구 결과

평균 발치된 치아 수는 환자 당 2.9개(1개에서 13개로 분포)였다. 유치는 3명의 환자에서, 부분 매복된 지치의 발치술은 11명의 환자에서 시행되었다(Table 1). 술 전 백혈구 수치는 600/ μ L에서 5,000/ μ L (평균 2376/ μ L)으로 관찰 되었으며 술 후 400/ μ L에서 5,000/ μ L 사이(평균 2230/ μ L)였다(Table 2). 발치 후 백혈구 수치가 환자 당 평균 145/L 감소된 소견이 관찰 되었고 최대 증가량은 1100/ μ L이었다.

술 전 적혈구 수치는 최소 5.1g/dL, 최고 10.7g/dL(평균 8.6g/dL)였으며 16명의 환자에서 10.0g/dL 이하에서 발치술이 시행 되었다. 12명의 환자에게 술 전 PRC(Packed red cells)이 수혈되었으며(평균 환자 당 2단위) 이에 따른 혈색소 증가율은 평균 단위 당 1.3g/dL였다. 2명의 환자에게 술 후 즉시 PRC가 수혈 되었다. 술

Table 2. The changes in WBC (μ L)

No	Preop	Postop
1	1300	1200
2	5000	5000
3	1500	1900
4	2800	2900
5	1500	2600
6	2800	2400
7	1900	2300
8	1300	1200
9	1100	600
10	3000	3000
11	3500	1600
12	3400	2500
13	2300	2100
14	3300	3200
15	2200	3200
16	1700	1800
17	2700	3400
18	3600	1600
19	2000	1700
20	600	400
21	2400	2200

WBC : white blood cells

Preop : preoperative, Postop : postoperative

Table 3. The changes of Hemoglobin (g/dL)

No	initial	Preop.		Immediate		Postop
		PRC T/F (unit)	Preop.	postop. PRCT/F(unit)	Postop	
1	6.6		6.4			6.7
2	7.4	2	10.6			9.1
3	8.9		8.7			8.4
4	5.4	2	7.1			7.1
5	8.8		9.2			8.4
6	7.8	1	10.7			10.3
7	5.7		5.1	1		6.0
8	6.0	2	8.4			7.5
9	3.5	3	7.4			7.3
10	6.2	2	8.7			8.2
11	6.0	2	8.8			8.2
12	7.6	2	10.0			9.9
13	6.3	2	7.7			8.4
14	9.4		9.4			7.7
15	10.7		10.3			10.8
16	6.6	2	10.1			7.8
17	8.0		7.7	2		9.5
18	5.3	2	8.0			10.7
19	7.9		8.1			8.7
20	8.8		7.9			8.4
21	7.5	2	9.3			9.1

Hb : hemoglobin, PRC : packed red cells, T/F : transfusion
Initial : Hb at first visit

전에 비한 술 후 혈색소 수치의 변화는 평균 환자 당 -0.06g/dL였다(Table 3).

초진 시 혈소판 수치는 1,000/ μ L에서 81,000/ μ L (평균 20,174/ μ L)으로 다양하였다. 15명의 환자가 무작위 공여자(random donor(RD))로부터 환자 당 6에서 24단위 (평균 11.1단위)의 혈소판을 수혈 받았으며, 5명의 환자는 단일 공여자 혈소판을(single-donor apheresis platelet(SDAP)) 받았다. 1명의 환자는 RD와 SDAP를 모두 수혈받았다. 5명의 환자에서는 발치술이 혈소판 수치 50,000/ μ L 이하에서 시행되었으며 15명의 환자에서 혈소판이 술 중 또는 술 후 즉시 수혈 되었다.

혈소판 수혈 후 술 전 평가 시 평균 RD 단위 당 6,509/ μ L, SDAP 단위 당 36,800/ μ L 증가되었으나 수치가 50,000/ μ L 이하 있던 5명의 환자에서는 예외였다. 이들에서는 평균 RD 단위 당 2,833/ μ L, SDAP 단위 당 4,500/ μ L 증가하였다(Table 4).

IV. 총괄 및 고찰

Himdahl등은⁴⁾ 재생불량성 빈혈과 백혈병 같은 59명의 혈액질환 환자 중 호중구 감소기간 중 구강 내 미생물에(alpha streptococci) 의한 패혈증이 24명에서 관찰되었다고 보고하였다. 또한 다른 문헌들은 이러한 질환에서 화학 요법 전 발치, 치석제거와 같은 치과 치료는 감염요소를 제거하기 위하여 필요 하다고 지적하였다^{5,6)}.

재생 불량성 빈혈 환자에서 구강악안면 부위의 적절한 치료로

Table 4. The changes in Platelet levels (/ μ L) at various stages of treatment

No	Initial	Preop T/F(unit)	Preop	T/F at O/R(unit)	Postop T/F(unit)	Postop
1	6000	12(RD)	32000		12(RD)	28000
2	11000	12(RD)	50000	6 (RD)		41000
3	10000	8(RD)	79000			73000
4	9000	6(RD)	48000	6 (RD)		86000
5	35000	12(RD)	160000			134000
6	26000	8(RD)	132000			132000
7	21000	6(RD)	55000		10(RD)	83000
8	26000	6(RD)	82000	12(RD)		89000
9	5000	2(SDAP)	14000	1 (SDAP)	12(RD)	15000
10	21000	6(RD)	70000	6(RD)		107000
11	12000	6(RD)	47000		6(RD)	82000
12	15000	24(RD)	106000		6(RD)	18000
13	34000	2(SDAP)	53000			108000
14	10000	22(RD) 1(SDAP)	50000		1(SDAP)	44000
15	23000	8(RD)	75000			75000
16	14000	1(SDAP)	85000		1(SDAP)	51000
17	38000	12(RD)	90000		6(RD)	91000
18	27000	1(SDAP)	66000		12(RD)	90000
19	81000	2(SDAP)	115000			91000
20	1000	18(RD)	20000		6(RD)	12000
21	10000	12(RD)	59000		6(RD)	88000

O/R : operative room, R/D : random donor, SDAP : single-donor apheresis platelet

감염요소를 제거하는 것은 반드시 필요하지만 감염과 출혈에 의한 합병증에 대해서 구강악안면외과 의사들을 긴장시키는 것도 사실이다. 예를 들면 Barasch 등은¹⁾ 골수 이식 수여자에서 발치 후 골수염이 발생할 수 있다고 발표하였다.

이 연구에서 5명을 제외한 모든 환자에서 2개 이상의 치아가 발거되었다. 주목할만한 것은 11명의 환자에서 골삭제, 치아절단술을 동반한 제3대구치 발거 술이 시행되었으며 1명의 환자에게는 13개의 치아가 발치되었다.

백혈구 수혈은 심한 호중구 감소증을(호중구 $200/\mu\text{L}$ 이하) 동반한 재생 불량성 빈혈 환자로 약물치료에 반응이 없는 감염이 나타날 때 일반적으로 적용이 된다.^{2,4,9,10)} 이 연구에서는 한명도 백혈구 수혈이 요구되지 않았으며 평균백혈구 수치는 술 후 감소되었다.

혈색소 수치가 7g/dL 이하일 때는 PRC가 수혈 되어야 한다.²⁹⁾ 이 연구에서 10명의 환자의 초진 시 혈색소가 7g/dL 이하였으나 PRC 수혈은 술 전 8명, 술 후 즉시 1명의 환자에게만 시행되었다. 16명의 환자가 혈색소 10g/dL 이하에서 발치를 하였으며, PRC 단위 당 혈색소 증가량은 정상인과 차이가 없었다. 술 전 후 혈색소 변화량은 의미가 없었다.

혈소판 수치가 $10,000/\mu\text{L}$ 이하로(최근에는 $5,000/\mu\text{L}$ 이하) 관찰되거나 활동적인 출혈이 있을 때 자발적인 출혈을 예방하기 위하여 혈소판 수혈이 반드시 필요하다.^{2,4,9,10)} 관혈적인 처치에서 지혈을 위한 최소의 혈소판 수치는 $50,000/\mu\text{L}$ 이다. 혈소판은 5~8명의 무작위 공여자로부터(RD) 또는 단일 공여자로부터(SDAP) 준비된다. 일반적으로 6~8단위의 RD를 수혈 하며 단위 당 혈소판이 약 $5,000\sim 10,000/\mu\text{L}$ 증가한다. SDAP는 최소한 RD 6단위와 같은 효과가 있다. 또한 RD에 비해 낮은 백혈구를 포함하고 있으며 수혈 후 혈소판 수치를 1시간 내 $10,000/\mu\text{L}$, 24시간 내 $7,500/\mu\text{L}$ 증가시킬 수 있다. 수 차례에 걸친 수혈동안 여러 HLA와 혈소판 특유 항원(platelet specific antigen)에 노출되어 alloimmunization이 야기될 수 있으므로 SDAP는 수 차례의 수혈이 필요한 경우에는 최상의 선택으로 여겨지고 있다. Alloimmunization 환자는 수혈 후 혈소판 수치가 소량 증가되거나 증가되지 않는다. 이런 경우를 불응성이라(refractory) 한다.^{9,11)}

이 연구의 대상 환자들은 초진 시 평균 혈소판 수치가 $20,174/\mu\text{L}$ 였으며 모두 혈소판 수혈을 받았다. 평균 RD 단위 당 $6,509/\mu\text{L}$ 와 SDAP 단위 당 $36,800/\mu\text{L}$ 증가되었다. 5명의 경우 술 전 수혈 후 $50,000/\mu\text{L}$ 을 능가하지 못 했으며 술 후 낮은 수치를 유지하였다. 이 환자들에게 술 중, 술 후 즉시 혈소판 수혈을 시행하였다. 이들은 불응성 경우로 간주되었으며 술 후 출혈 등 이상 소견은 관찰 되지 않았다. 그러나 경도의 출혈 소견이 6명의 비불응성 환자에게 관찰 되었고 단순한 압박요법으로 해결되었다.

V. 결 론

재생 불량성 빈혈 환자의 골수이식 전치치를 위한 구강악안면 부위의 관리에 대한 연구로 21명의 환자에게 감염의 요소가 될 수 있는 치아의 발치를 시행 하였다. 초진 시, 술 전, 술 후, CBC의 검사결과와 각 환자에게 수혈된 혈액의 양, 혈소판 종류 및 수혈 후 혈소판 증가량과 합병증을 기록하였다.

1. 술 전 백혈구 수치는 $600/\mu\text{L}$ 에서 $5,000/\mu\text{L}$ (평균 $2,376/\text{L}$)로 되었다. 술 후 백혈구 수치는 환자 당 평균 $145/\mu\text{L}$ 감소 되었으며 감염등 합병증은 관찰 되지 않았다.
2. 16명의 환자에서 술 전 혈색소 수치가 10.0g/dL 이하였으며 술 후 평균 환자 당 0.06g/dL 감소하였다.
3. 초진 시 혈소판 수치는 $10,000/\mu\text{L}$ 에서 $81,000/\mu\text{L}$ (평균 $20,174/\mu\text{L}$)였으며 5명의 환자에게 혈소판 수치 $50,000/\mu\text{L}$ 이하에서 발치가 시행되었으나 심한 출혈 등 합병증이 관찰 되지 않았다.
4. 재생불량성 빈혈환자에서 구강악안면 부위의 감염요소를 제거하기위한 좀 더 활동적이고 예방적인 치료가 추천된다.

참고문헌

1. Barasch A, Mosier KM, D'ambrosio JA, Giniger MS, Ascensao J, Peterson DE, Conn F. Postextraction osteomyelitis in a bone marrow transplant recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:391-6.
2. Castro-Malaspina H, O'Reilly RJ. Aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *Harrison's principle of internal medicine* 14th ed, McGraw-Hill, 1998:672-9.
3. McWhorter AG, Hill SD. Conservative management for a patient with aplastic anemia without use of blood products: case report. *Pediatric Dentistry* 1991;13 (4):224-6.
4. Lasser SD, Camitta BM, Needleman HL. Dental management of patients undergoing bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43(2):181-9.
5. Heimdahl A, Mattsson T, Dahllof G, Lonnquist B, Ringden O: The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68(6):711-6.
6. Klokkevd PR. Cancer chemotherapy: oral manifestations complications, and management. In : Beumer J, Curtis TA, Marunick MT. *Maxillofacial rehabilitation: prosthodontic and surgical considerations*. 2nd ed. St. Louis: Ishiyaku EuroAmerica, 1996:25-42.
7. Peterson DE. Oral toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 1992;19:478-91.
8. Peterson DE. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCI Monogr* 1990;9:61-71.
9. Dzieczkowski J, Anderson K. Transfusion biology and therapy. *Harrison's principle of internal medicine* 14th ed, McGraw-Hill, 1998.
10. Prescott LM. Clinical management of hematological disorders. *Drug & Market development* 1998; 9(4):82-5.
11. Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* 1999; 93(9):3124-6.