

## 위나선균양성 특발성혈소판감소성자반증에서 위나선균박멸요법의 효과: 증례 연구

박치영 · 문홍섭\*

조선대학교 병원 내과, 조선대학교 병원 약제부\*

(2010년 12월 13일 접수 · 2011년 2월 15일 수정 · 2011년 2월 17일 승인)

### The Effect of Helicobacter pylori eradication in Patients with H. pylori(+) Idiopathic thrombocytopenic Purpura : Case study

Chiyoung Park and Hongseop Moon\*

Department of Internal Medicine and Pharmacy, Chosun University Hospital, Gwangju 501-717, Korea\*

(Received December 13, 2010 · Revised February 15, 2011 · Accepted February 17, 2011)

Idiopathic thrombocytopenic purpura is a potentially life-threatening condition characterised by thrombocytopenia and mediated by an autoimmune mechanism. Several recent studies have suggested that an association exists between H. pylori eradication and improvement in platelet count in a significant proportion of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. This study confirmed the efficacy of H. pylori eradication in increasing the platelet count in steroid refractory idiopathic thrombocytopenic purpura patients. Eradication therapy is simple and inexpensive, with limited toxicity and the advantage of avoiding long-term immunosuppressive treatment.

□ Key words - H. pylori, Eradication, Thrombocytopenia

특발성혈소판감소증은 자가 항체 혹은 면역복합체에 의해 혈소판이 조기에 파괴되어 생기는 질환으로 낮은 혈소판수와 출혈을 특징으로 하는 자가면역질환이다.<sup>1)</sup> 성인에서 만성 특발성혈소판감소증의 가장 효과적인 치료법은 스테로이드 요법이나, 스테로이드를 중단하거나 감량하게 되면 대부분의 환자에서 재발하여 지속적인 완전 반응은 10~20%정도에 불과하다.<sup>2)</sup> 스테로이드 치료에 대해 불응성이거나, 재발한 경우는 비장절제술, 면역억제제, 다나졸 등의 투여가 시도되고 있다.<sup>1,3,4)</sup>

최근에는 위나선균과 특발성혈소판감소증을 포함한 자가면역 질환과의 관련성이 보고되고 있으며, 특발성혈소판감소증의 경우 위나선균에 대한 박멸요법 후 혈소판 상승이 관찰되었다.<sup>5-10)</sup> 여러 연구자들의 보고에 의하면 위나선균 박멸요법 후 혈소판 상승을 보이는 경우는 7~67%로 다양하였으며, 일본의 경우는 44~67%로 비교적 높은 반응율을 보였다.<sup>12, 13)</sup>

그러나 국내보고의 경우는 28.5%로 낮은 반응율을 보고하였으며, 그 외의 경우는 증례보고로만 이루어져서 국내환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되었다.<sup>14)</sup>

이에 저자들은 스테로이드 불응성 특발성혈소판감소증 환자 중 위나선균 검사를 시행하여 양성을 보인 환자에서 위나선균 박멸요법을 시행하여 반응율을 보고자 하였다.

### 연구방법

#### 대상 환자

광주광역시 소재 한 대학병원에서 2005년 1월부터 2007년 10월까지 만성특발성혈소판감소증으로 진단받은 성인 환자 중 스테로이드 치료 후 재발하거나 불응성을 보이고 위나선균 검사에서 C<sup>13</sup>요소호기검사 양성을 보인 7명의 환자를 대상으로 하였다.

#### 위나선균 검사 및 박멸요법

위나선균 검사는 C<sup>13</sup>요소호기검사를 시행하였으며, 박멸여부는 박멸요법 후 4주째 C<sup>13</sup>요소호기검사를 시행하였다. 위나선균 박멸요법은 2주간 3제(rabeprazole 20 mg + amoxicillin 1,000 mg + clarithromycin 500 mg, bid)를 사용하였다.

Correspondence to : 문홍섭

조선대학교 병원 약제부  
광주광역시 동구 서석동 588번지  
Tel: +82-62-220-3765, Fax: +82-62-227-3745  
E-mail: hbsmoon@chosun.ac.kr

**Table 1. Clinical Characteristics and Clinical Course**

Case No	Age/Sex	Previous treatment	Duration before eradication (Months)	Platelet( $\times 10^3/mm^3$ )		Response
				Pre-eradication	Post-eradication	
1	36/F	steroid	2	27	159	CR
2	57/F	steroid	2	62	155	CR
3	75/M	steroid	6	13	123	PR
4	68/F	steroid	2	24	30	NR
5	54/F	steroid	3	20	19	NR
6	66/M	steroid	2	13	28	NR
7	66/F	steroid	5	11	18	NR

Abbreviations: CR, Complete response, PR, Partial response, NR, Non response

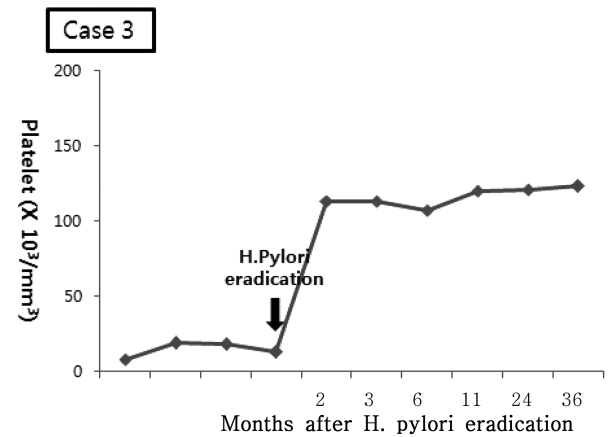
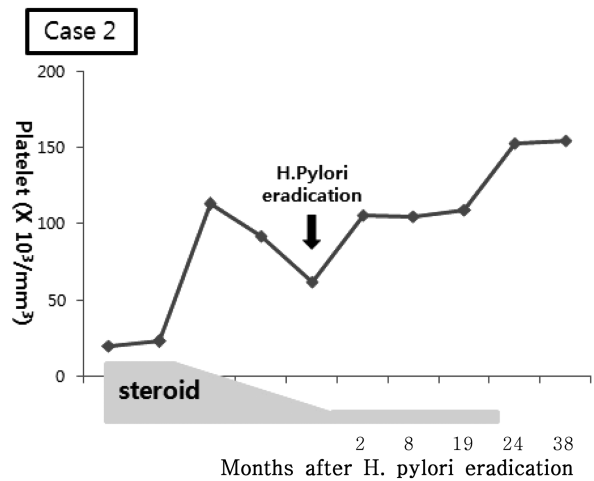
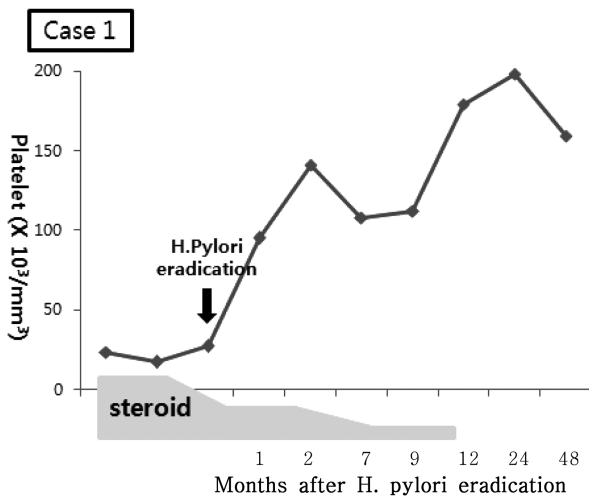
**치료반응의 평가**

스테로이드 투여 중이던 환자의 경우 위나선균 박멸요법 후 관찰기간동안 스테로이드를 증량하거나, 혈소판상승을 목적으로 다른 약제를 추가하는 경우는 반응이 없는 것으로 간주하였다. 치료반응은 다음과 같이 정의하였다. 혈소판치가  $150 \times 10^3/mm^3$  이상 회복되는 경우를 완전반응, 혈소판치가  $50 \times 10^3/mm^3$  이상으로 회복된 경우를 부분반응으로 정의하였다. 혈소판치가  $50 \times 10^3/mm^3$  미만인 경우는 반응이 없는 것으로 간주하였으며, 완전반응과 부분반응을 가진 환자를 반응군으로 하였다.

**연구 결과**

**환자의 특성**

환자의 진단 시 중앙평균 연령은 60세(범위, 36-75세)였고, 남자 2명, 여자 5명이였다. 치료 전 중앙 혈소판 수는  $24 (11\sim 62) \times 10^3/mm^3$  이었다(Table 1). 이전 치료로는 모두 스테로이드를 치료받았으며, 첫 진단시점부터 박멸요법 시점까지는 2개월에서 6개월이었다.



**Fig. 1. Follow up of platelet counts in 3 H. pylori-eradicated and responsive patients.**

**치료에 대한 반응**

박멸요법을 받은 7명에서 박멸요법 후  $C^{13}$ 요소호기검사를 시행하였으며 모두에서 음성으로 나와 박멸률은 100%였다. 치료반응은 7명의 환자 중 3명(43%)이 반응을 보였고 이중 2명은 완전 반응을 1명은 부분반응을 보였다. Case 1 과 2

는 박멸요법 후 각각 2주와 6주째  $50 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 으로 증가하였으며, 1년 후에  $150 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 이상으로 증가하였다. Case 1과 2의 경우 박멸요법 전 스테로이드를 사용하고 있었으나 박멸요법 후 스테로이드를 점차적으로 감량하였으며 스테로이드 증량이나 추가적인 약제의 투여가 없어서 박멸요법의 효과로 생각할 수 있었다. Case 3은 박멸요법 전 스테로이드를 사용하지 않았으며 박멸요법 후 5주째  $50 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 이상으로 증가하였다. 반응을 보인 환자들 모두 2년 이상 추적관찰하고 있으며 재발한 환자는 없었다(Figure 1).

## 고찰

특발성혈소판감소증은 낮은 혈소판 수와 점막의 출혈을 특징으로 하는 자가면역질환으로 경구용 스테로이드를 투여하는 것이 표준 치료이다.<sup>2)</sup> 초기 치료반응은 60~70%를 보이나 스테로이드를 중단하거나 감량하게 되면 대부분의 환자에서 재발하여 10~20% 환자에서만 지속적인 관해를 유지한다.<sup>2)</sup> 2차 치료로는 비장절제술이 주로 시행되고 있으나, 수술을 거부하는 경우는 면역억제제, 리툽시맵, 다니졸 등을 투여해볼 수 있다.<sup>1,3,4)</sup>

위나선균은 위점막의 점액층과 상피세포 사이에 집락을 형성하고 있으면서<sup>11)</sup> 위염, 위궤양, 위선암 뿐만 아니라 류마티스관절염, 자가면역갑상선질환, Sjgren증후군, 특발성혈소판감소증과 같은 자가면역질환의 병인과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>5-9)</sup> 1998년 처음으로 특발성혈소판감소증과 위나선균과의 관련성과 위 나선균 박멸요법 후 혈소판상승이 보고되었다.<sup>10)</sup> Ahn 등<sup>12)</sup>의 보고에 의하면 15명중 1명(7%)에서만 반응을 보였으나 Nomura 등<sup>13)</sup>의 보고에 의하면 12명 전부에서 반응을 보여 매우 다양한 반응율을 보인다. 일본에서 보고한 반응율은 주로 40~70%정도를 보였으나, 국내에서는 21명중 6명(28.5%)에서 반응을 보였다고 보고하였다.<sup>14)</sup> 본 연구에서도 전체 7명중 3명에서 반응을 보여 반응율 42.9%로 국내 보고보다는 높았으며 일본 보고와는 비슷하였다. 박멸요법 후 반응에 영향을 미치는 인자로 특발성혈소판감소증 진단 후 박멸요법간의 기간, 치료 전 혈소판수치 등을 제시하고 있으나 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>15,16)</sup> 위나선균 박멸요법 후 반응은 빠르게는 2주부터 보이며, 5~6개월이 지난 후에도 혈소판 상승이 관찰될 수 있기 때문에 적어도 6개월간의 정기적 검사가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서도 박멸요법 후 2주부터 반응을 보이기 시작했으며, 부분반응을 보이던 환자가 1년이 지나서 완전반응을 보이는 경우도 관찰되었다.

위나선균이 특발성혈소판감소증을 유발하는 병인은 아직까지 정확하지는 않지만 takahashi 등<sup>6)</sup>은 위 나선균 cytotoxin-associated gene A (CagA) 단백질과 혈소판 항원의 분자적 유사성을 병인의 하나로 제시하였고, 위 나선균 박멸요법 후 항 CagA 항체가 감소하고 혈소판증가를 관찰하여 보고하였다.

스테로이드에 불응성을 보이거나 재발하여 이차치료를 해야 하는 환자들의 경우 면역억제제를 투여하게 되면 감염과 부작용이 문제가 될 수 있다. 그러나 위 나선균 박멸요법의 경우 부작용이 거의 없고 치료기간이 짧으며 치료비용도 적게 들기 때문에 이차요법을 필요로 하는 경우 위 나선균 검사를 시행하여 선택적으로 위 나선균 박멸요법을 시행함으로 비장절제술이나 면역억제제등의 대체 요법으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 박멸요법에 반응을 보이는 경우 면역억제제를 투여하는 것보다 반응이 신속하게 나타나고 오랫동안 반응이 유지되는 장점이 있을 것으로 생각된다.

## 결론

본 연구에서는 스테로이드 불응성 특발성혈소판감소성자반증환자 중 위나선균양성인 경우 박멸요법을 시행했을 때 42.9%의 반응을 보였다. 위나선균박멸요법은 치료기간이 짧고, 부작용이 적으며 혈소판상승은 박멸요법 후 2~6주째부터 신속한 반응을 보였다. 증례가 적은 것이 제한점이긴 하지만 기존의 국내 보고에 의한 혈소판상승 28.5%의 반응율보다 높게 나타나고 일본의 보고와 비슷하여서, 향후 정확한 반응율을 보기 위해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2009학년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

## 참고문헌

1. Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 743-59.
2. George JN, Woolf SH, Raskob GE, *et al.*, Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
3. 이재범, 문영철, 박혜성 등, 스테로이드 치료에 실패한 만성 면역혈소판감소자색반 환자에서 2차 치료로 다니졸의 치료성적. *Korean J Hematol* 2007; 42: 353-60.
4. Vianelli N, ValdrL, Fiacchini M, *et al.*, Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica* 2001; 86: 504-9.
5. Michel M, Khellaf M, Desforges L, *et al.*, Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1033-6.
6. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, *et al.*, Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be

- involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124: 916.
7. Figura N, Giordano N, Burroni D, *et al.*, Sjogren's syndrome and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 321-2.
  8. De Luis DA, Varela C, de la Calle H. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 259-63.
  9. Zentilin P, Savarino V, Garnerio A, *et al.*, Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in rheumatoid arthritis? *Gastroenterology* 1999; 116: 503-4.
  10. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, *et al.*, Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
  11. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920-2.
  12. Ahn ER, Tiede MP, Jy W, *et al.*, Platelet activation in *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts. *Acta Haematol.* 2006; 116: 19-24.
  13. Nomura S, Inami N, Kanazawa S. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2004; 72: 304-5.
  14. 김봉석, 남승현, 방수미 등., *Helicobacter pylori* 양성 만성 특발성혈소판감소성자반증 환자에서 *Helicobacter pylori* 박멸요법의 효과. *Korean J Hematol* 2005; 40: 23-7.
  15. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, *et al.*, Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *Am J Hematol* 2008; 83: 376-81.
  16. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, *et al.*, Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-40.