

소아에서 발생한 중증호중구감소증의 임상적 특성

천은재 · 황인찬 · 정현주 · 박준은

아주대학교 의과대학 소아과학교실

Clinical Characteristics of Severe Neutropenia in Children

Eunjae Cheon, M.D., Inchan Hwang, M.D., Hyun Joo Jung, M.D. and Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Severe neutropenia is defined as an absolute neutrophil count (ANC) less than $0.5 \times 10^9/L$, which is known to increase the risk of serious bacterial infections. The aim of this study was to investigate characteristics, etiology and differences between transient and chronic severe neutropenia in children.

Methods: 204 children, who were diagnosed with severe neutropenia at the Ajou University Hospital during a 5-year period, were included in the study. Clinical and laboratory features were analyzed. The patients were classified as having transient severe neutropenia (TSN) if recovery occurred within 6 months of diagnosis, and chronic severe neutropenia (CSN) if the neutropenia persisted for 6 months or more.

Results: 184 (90.2%) patients with TSN and 20 (9.8%) patients with CSN were identified. Most of the TSN occurred in patients less than 2 year of age (75.5%) and rarely occurred in patients 5 years or older (5.4%). The most common cause of TSN was infection-related neutropenia (82.6%), and most of the associated infections were respiratory infections (44.6%). Compared to TSN, CSN patients were younger at diagnosis (1.00 vs. 0.71, $P < 0.001$), had a lower ANC at diagnosis (364.8 vs. 214.9 , $P < 0.001$), lower ANC at nadir (356.0 vs. 50.0 , $P < 0.001$), and higher platelet count (188×10^9 vs. 308×10^9 , $P < 0.001$), monocyte count (491.5×10^6 vs. 832.9×10^6 , $P = 0.010$) and CRP (0.22 vs. 0.85 , $P = 0.036$).

Conclusion: Most of the severe neutropenia occurred in children younger than 2 years of age, and virus infection was the most common cause of TSN.

Key Words: Severe neutropenia, Transient neutropenia, Chronic neutropenia

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
<https://doi.org/10.15264/cpho.2017.24.2.81>
Clin Pediatr Hematol Oncol
2017;24:81~87

Received on September 16, 2017
Revised on October 10, 2017
Accepted on October 12, 2017

Corresponding Author: Jun Eun Park
Department of Pediatrics, Ajou
University School of Medicine, 164
Worldcup-ro, Yeongtong-gu,
Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5168
Fax: +82-31-219-5169
E-mail: pedpje@ajou.ac.kr
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4292-3500

서론

호중구감소증은 호중구의 소모나 파괴, 생성부전으로 인하여 순환혈액내의 분엽 호중구와 대상 호중구를 포함한 호중구의 절대적 수치의 감소를 말하고 연령과 인종에 따라 정상범위는 다르나, 일반적으로 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC)가 1세 미만에서는 $1.0 \times 10^9/L$ 미만, 1세 이상에

서는 $1.5 \times 10^9/L$ 미만인 경우로 정의된다[1-5]. ANC에 따라 각각 경중($1.0-1.5 \times 10^9/L$), 중등중($0.5-1.0 \times 10^9/L$), 중중($<0.5 \times 10^9/L$)으로 분류할 수 있다. 이 중 중증호중구감소증의 경우에는 심각한 세균성 감염의 위험도가 높은 것으로 알려져 있으며, 발열을 동반한 중증호중구감소증의 경우 균 배양검사를 포함한 입원적 경과관찰과 예방적 항생제의 투여를 권장하며, 필요 시 과립세포군 촉진인자(Granulocyte Colony stimulating factor, G-CSF)를 투여하고 있다[6]. 호중구감소증은 유지

되는 기간에 따라 3개월 또는 6개월 이내에 회복 시 일과성호중구감소증, 그 이상 지속될 경우 만성호중구감소증으로 분류할 수 있다[7,8].

소아에서의 호중구감소증은 감염이나 약물, 자가면역질환, 골수질환 등의 후천적인 원인과 드물게 유전자 변이에 의한 선천적인 원인 등 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다. 원인 중 바이러스 감염과 관련된 호중구감소증이 흔한 것으로 알려져 있으며, 호흡기세포융합 바이러스, 인플루엔자, 홍역, 수두, 풍진, 장미진, 엡스타인바 바이러스(Epstein-barr virus) 등 소아기에 흔하게 발생하는 바이러스 감염에 의해 발생할 수 있다[5,9,10]. 이전의 소아에서 발생한 중증호중구감소증에 대한 국내 연구에서 언급한 바와 같이, 소아에서 호중구감소증을 흔하게 경험할 수 있으나 실제적인 임상 지침이 없어 임상 의의 경험에 근거하여 검사 및 치료를 하고 있다[11]. 또한 발열을 주소로 내원한 소아에서 중증호중구감소증이 확인되었을 때, 감염으로 인하여 발생한 일과성호중구감소증인지 혹은 만성호중구감소증이 있던 소아에게서 감염이 발생한 것인지를 구분할 수 있는 판단기준이 잘 알려져 있지 않다. 보고된 연구들에 의하면, 소아에서의 중증호중구감소증은 일과성 및 만성성의 두 경우 모두 낮은 연령의 소아에서 흔한 것으로 확인되었다[7,11]. 그러나 중증호중구감소증이 낮은 연령의 소아에서 흔하게 발생하는 원인에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

임상에서 중증호중구감소증이 확인된 소아의 호중구 회복 시기나 만성으로의 진행 가능성을 예측할 수 있다면, 추가적인 검사를 결정하거나 추적관찰 시기를 계획하는 것에 대한 근거가 될 수 있을 것이다. 이에 본 연구는 소아에서 발생한 중증호중구감소증의 임상적 특성과 병인을 확인하고, 일과성 중증호중구감소증과 만성중증호중구감소증의 각각의 임상적 특성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2010년 1월부터 2014년 12월까지 5년간 아주대학교 병원 소아청소년과로 내원했던 생후 1개월에서 만 17세 미만까지의 환자를 대상으로, 시행한 일반혈액검사상 ANC가 $0.5 \times 10^9/L$ 미만으로 중증호중구감소증을 진단받은 환자를 연구 대상으로 선정하였다. 연구 대상의 배제기준으로는 조사 시기 이전에 이미 만성호중구감소증이 진단되었던 경우, 악성혈액종양 질환의 치료 중 발생한 경우, 골수부전을 동반하는 혈액질환을 진단받은 경우, 연고지 이전 등의 이유로 2개월내 추적적 소실된 경우로 하였다. 374명의 환자 중 배제기준에 해당되는 환자는 170명으로, 이를 제외한 204명의 환자를 대상

으로 조사하였으며, 대상 환자들의 의무 기록지 조사를 통하여, 성별, 연령, 과거력 및 가족력, 진단 당시 발열의 유무, 동반된 질환의 진단명을 조사하였다. 시행한 일반혈액검사(complete blood cell count with differential)를 통하여 혈액학적 특성을 파악하였으며, 염증지표인 C 반응성 단백(c-reactive protein, CRP) 및 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)를 확인하였다. 원인 분석을 위해 혈액 및 소변 균 배양검사, 바이러스에 대한 면역글로불린 검사(IgM & IgG antibodies; EBV, CMV, HSV, Hepatitis A and B, Parvo B19), 인후 면봉 채취 법을 통한 호흡기 바이러스 중합효소연쇄반응 결과(Corona Virus (229E, OC43, NL63), Parainfluenza Virus (PIV1, 2, 3), Influenza (A, B), Respiratory Syncytial Virus (A, B), Metapneumo Virus, Adeno Virus, Rhino Virus (A, B, C), Boca Virus), 대변을 통한 Enterovirus, Rotavirus에 대한 중합효소연쇄반응 결과 등을 조사하였다. 감염과 관련된 중증호중구감소증 환자를 임상 증상 및 진단명 등의 의무기록을 기준으로 분류하였으며, 호흡기 감염, 소화기 감염, 요로감염 등으로 세부 분류하였다.

중증호중구감소증이 확인된 후 2-4일(평균 2.58일) 이내에 일반혈액검사를 시행하였으며, 회복이 되었을 경우에도 1달 후 재검사를 시행하였고, 이후 3개월째, 6개월째 검사를 시행하였다. 첫 재검사시 호중구감소증이 회복이 되지 않았을 경우 일반혈액검사를 첫 2주간은 3-5일마다 시행하였으며, 첫 2주-4주까지는 1주 간격으로 검사를 시행하였고, 4주 이후부터는 1달 간격으로 검사를 시행하였다. 중증호중구감소증이 지속되는 시기에 따라 6개월 이내 호전되면 일과성중증호중구감소증(transient severe neutropenia, TSN), 6개월 이상 지속되는 경우 만성중증호중구감소증(chronic severe neutropenia, CSN)으로 분류하여 비교 분석하였다[7,8]. 만성중증호중구감소증으로 진단되는 경우에는 항호중구 항체 검사를 포함한 면역학적 검사와, 골수검사 및 선천호중구감소증에 대한 *ELANE*, *HAXI* 유전자변이를 검사하였다. 각각의 진단기준에 따라 선천호중구감소증, 자가면역성호중구감소증, 만성특발성호중구감소증으로 분류하였다[1,12,13].

모든 통계 분석은 SPSS ver.22.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 각각의 인자에 대해 특성을 알아보기 위해 빈도분석으로 기술 통계를 시행하였고, TSN과 CSN을 비교하기 위해 T-검정(t-test) 및 카이제곱검정(chi-square test)을 시행하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 인구학적 특성

대상 환자는 총 204명으로 남자 100명(49.0%), 여자 104명(51.0%)로 성별에 따른 차이는 없었으며, 연령은 평균 1.55세(표준편차 ± 1.95 ; 범위 1개월-15.3세; 중앙값 1세)이었다. 과거력상 기준에 다른 질환을 진단받은 경우는 없었으며, 호중구감소증 등의 면역결핍질환의 가족력도 없었다. 본 연구에서 TSN군은 184명(90.2%), CSN군은 20명(9.8%)으로 확인되었고, 진단 당시 발열이 동반된 경우는 162명(79.4%)이었다. 호중구감소증과 함께 빈혈을 동반한 경우는 16명(혈색소 평균 9.3 g/dL), 혈소판감소증을 동반한 경우는 15명(혈소판 평균 $81 \times 10^3/\mu\text{L}$)이었으나, 범혈구감소증인 경우는 없었다.

TSN군의 발생 연령은 1개월에서 1세 미만인 경우가 가장 많았고, 2세 미만에서 139명(75.5%)이 발생하였으며 5세 이상에서 발생한 경우는 10명(5.4%)이었다(Fig. 1). CSN군은 20명 모두 2세 미만에서 발생하였다.

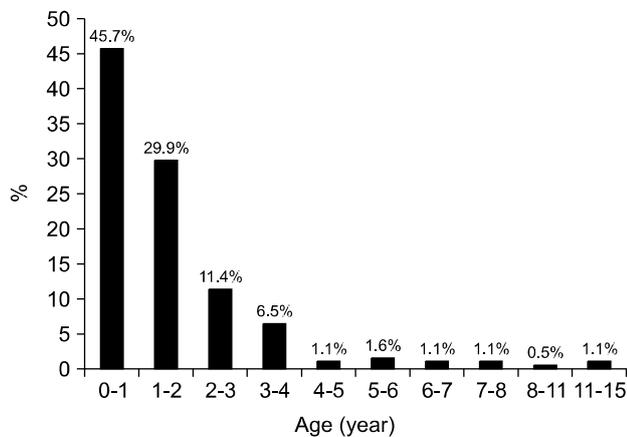


Fig. 1. Age distribution of transient severe neutropenia.

Table 1. Infections associated with first diagnosis of the severe neutropenia

	TSN (N=184)	CSN (N=20)
Respiratory infection	82 (44.6%)	12 (60.0%)
Gastrointestinal infection	22 (12.0%)	3 (15.0%)
Urinary tract infection	22 (12.0%)	-
Viral exanthema	17 (9.2%)	-
Skin or soft tissue infection	5 (2.7%)	2 (10.0%)
Meningitis	4 (2.2%)	-
Unknown	32 (17.4%)	3 (15.0%)

2. 중증호중구감소증의 원인

TSN군에서 152명(82.6%)이 감염 관련된 중증호중구감소증으로 진단되었으며 원인을 알 수 없는 경우가 32명(17.4%)이었고, 기존 연구들에서 확인된 약물 등의 다른 원인에 의한 증례는 본 연구에서는 확인되지 않았다(Table 1). 감염의 원인 별로는 호흡기 감염 관련된 경우가 가장 높은 빈도를 보였다. 감염 관련된 TSN군에서 원인 바이러스나 균주 등이 확인된 경우는 95명(62.5%)이었고, 바이러스 감염에 의한 경우가 66명, 세균 감염에 의한 경우가 29명이었다(Table 2).

TSN군의 진단된 시기를 발생 월별로 구분하면 1월(26명, 13.9%)과 7월(23명, 12.5%)에서 가장 많이 발생하는 것으로 확인되었다(Fig. 2). 월별로 발생 원인에 따라 구분하였을 때 호흡기 감염의 경우 1월(17명, 호흡기 감염 관련 TSN군의 20.7%), 소화기 감염의 경우 7월(7명, 소화기 감염 관련 TSN군의 31.8%)에서 각각 가장 많은 빈도를 보였다. 다른 원인 별 분류는 발생 월별에 따른 유의미한 빈도 차이를 보이지

Table 2. Infectious causes identified in transient severe neutropenia

Infectious causes	No. of cases	Percentage (%)
Virus	66/184	35.9%
Adenovirus ^{a)}	10	5.4%
Bocavirus ^{a)}	3	1.6%
Coronavirus ^{a)}	1	0.5%
Coxsackie-Echo virus ^{b)}	3	1.6%
Epstein-barr virus ^{b)}	4	2.2%
Enterovirus ^{c)}	4	2.2%
Human herpesvirus 6 ^{b)}	6	3.3%
Herpes simplex virus ^{b)}	1	0.5%
Influenza A and B ^{a)}	7	3.8%
Metapneumovirus ^{a)}	3	1.6%
Mumps ^{b)}	2	1.1%
Parainfluenza virus ^{a)}	6	3.3%
Respiratory syncytial virus ^{a)}	6	3.3%
Rhinovirus ^{a)}	5	2.7%
Rotavirus ^{c)}	1	0.5%
Rubella ^{b)}	1	0.5%
Varicella zoster virus ^{b)}	3	1.6%
Bacteria	29/184	15.8%
E. coli ^{d)}	21	11.4%
Mycoplasma pneumoniae ^{e)}	7	3.8%
Klebsiella pneumoniae ^{d)}	1	0.5%

^{a)}Confirmed in PCR by throat swab. ^{b)}Confirmed in serum serology or PCR. ^{c)}Confirmed in stool PCR. ^{d)}Confirmed in urine culture. ^{e)}Confirmed in sputum culture.

않았다.

CSN군에서 시행한 유전자변이 검사에서는 20명 중 *ELANE* 유전자변이와 *HAXI* 유전자변이가 각각 1명에서 확인되었다. 4명은 자가면역 항체가 확인된 자가면역성호중구감소증으로, 나머지 14명은 만성특발성호중구감소증으로 진단받았다. 진단 당시 동반된 질환으로는 호흡기 감염 12명, 소화기 감염 3명, 피부감염 2명이었고, 3명은 우연히 발견된 중증호중구감소증이었다(Table 1).

3. 일과성중증호중구감소증과 만성중증호중구감소증의 비교

중증호중구감소증의 첫 발생 연령은 중앙값이 각각 TSN군에서 1세(0.08-15.25세), CSN군에서 0.71세(0.02-1.67세)로

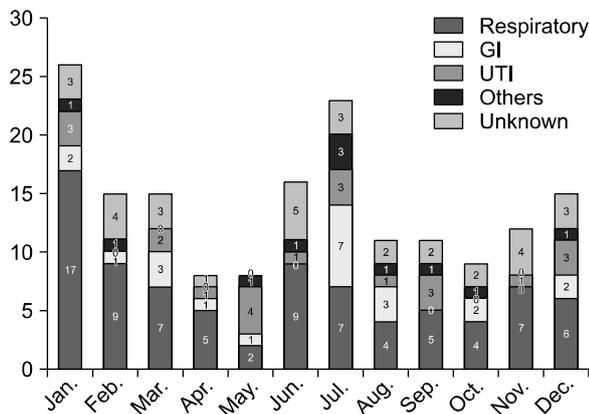


Fig. 2. Monthly occurrence distribution of transient severe neutropenia.

CSN군에서 통계적으로 유의미하게 더 어린 연령에서 발병하는 것이 확인되었으며($P < 0.001$), 본 연구에서 만 2세 이후로 발생한 중증호중구감소증의 경우에는 CSN군에 해당되는 경우는 없었다. 두 군에서 성별에 따른 분포 차이는 없었다 (Table 3).

일반혈액검사에서 백혈구 수치, 혈색소 수치는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 혈소판 수치는 CSN군에서 TSN군보다 더 유의하게 높은 것으로 확인되었다(188×10^9 vs. 308×10^9 , $P < 0.001$). 백혈구 수 감별계산에서 단핵구는 TSN군보다 CSN군에서 유의하게 높은 것으로 확인되었으나 (491.5×10^6 vs. 832.9×10^6 , $P = 0.010$), 림프구 및 호산구는 유의한 차이를 보이지 않았다. ANC는 발생 당시와 최저일 때 두 경우 모두 TSN군에서 더 유의하게 높고, CSN에서 낮은 것으로 확인되었다(364.8 vs. 214.9 , $P < 0.001$; 356.0 vs. 50.0 , $P < 0.001$).

두 군에서 간 수치는 차이를 보이지 않았으나, 진단 시 염증수치는 CRP, ESR 모두 CSN군에서 높은 것으로 확인되었다 (0.22 vs. 0.85 , $P = 0.036$). 발생 당시 발열 유무는 TSN군에서 151명(82.1%), CSN군에서 11명(55.0%)으로, TSN군에서 유의미하게 높은 비율을 보였다($P = 0.008$).

4. 중증호중구감소증의 회복

TSN군에서 25% 환자가 5일 이내, 50% 환자가 6일 이내, 75% 환자가 8일 이내에 호중구감소증이 회복되었고, 회복되기까지 걸린 일수는 평균 7.5일(± 5.64 일)이었다. 회복되기까지 가장 오래 걸린 증례는 발열을 동반한 바이러스성 발진으로

Table 3. The comparison of transient severe neutropenia and chronic severe neutropenia

	TSN (N=184) Median (range)	CSN (N=20) Median (range)	P-value
Gender (female/male)	92 (50%)/92 (50%)	12 (60%)/8 (40%)	0.270
Age at onset (years)	1.00 (0.08-15.25)	0.71 (0.02-1.67)	<0.001
WBC ($\times 10^6/L$)	4900 (1,300-12,900)	5900 (2,300-9,100)	0.179
Hemoglobin (g/dL)	11.5 (8.5-13.6)	11.4 (8.6-14.6)	0.313
Platelet ($\times 10^9/L$)	188 (40-676)	308 (145-667)	<0.001
Lymphocyte count ($\times 10^6/L$)	3786.5 (890.5-8900.0)	4127.9 (1716.0-7120.0)	0.645
Monocyte count ($\times 10^6/L$)	491.5 (0.0-3315.3)	832.9 (434.7-3913.0)	0.010
Eosinophil count ($\times 10^6/L$)	46.4 (0.0-1428.0)	154.0 (0.0-600.6)	0.448
ANC onset ($\times 10^6/L$)	364.8 (43.0-499.5)	214.9 (38.0-413.4)	<0.001
ANC nadir ($\times 10^6/L$)	356.0 (43.0-499.5)	50.0 (0.0-160.0)	<0.001
CRP (mg/dL)	0.22 (0.02-18.54)	0.85 (0.04-14.74)	0.036
GPT (U/L)	23 (8-539)	21 (9-46)	0.187
GOT (U/L)	50 (21-474)	41 (19-71)	0.069
ESR (mm/hr)	11 (2-95)	25 (2-82)	0.021
Fever (yes/no)	151 (82.1%)/33 (17.9%)	11 (55.0%)/9 (45.0%)	0.008

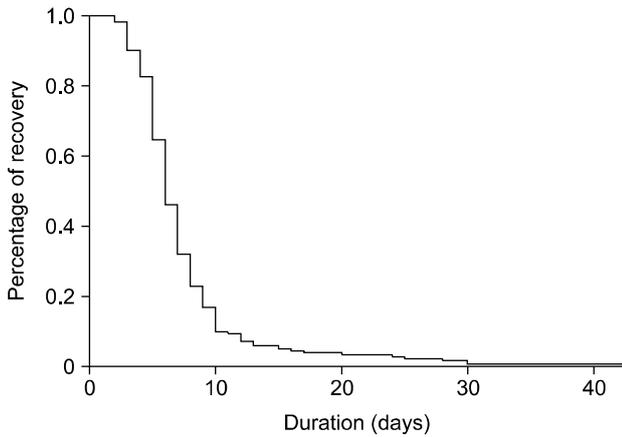


Fig. 3. Recovery of neutropenia in patients with transient severe neutropenia.

내원하였던 환자요, 중증호중구감소증이 발생한 지 55일 후에 회복되었으며 이후 경과관찰에서 호중구감소증은 확인되지 않았다. 위의 증례 외의 모든 TSN군은 30일 이내에 회복되었다(Fig. 3). TSN군에서 중증호중구감소증이 발생한 지 3개월 이후 시행한 검사에서 ANC가 6928.4 (1896.0-16584.5), 6개월 이후 시행한 검사에서 ANC가 7689.2 (2147.2-14516.8)로 모든 환자에서 회복이 유지 됨을 확인할 수 있었다.

CSN군에서 호중구감소증이 회복된 경우는 총 10명(50%)으로, 자가면역성호중구감소증에서 1명(25.0%)이었으며, 나머지는 모두 만성특발성호중구감소증으로 9명(64.3%)이 회복되었으며, 회복까지 걸린 기간은 평균 18.85개월(6.5-37개월)이었다. 8증례에서 진단 당시를 제외하고 추가적인 입원 및 예방적 항생제 치료를 받았고, 그 중 5증례에서 G-CSF를 투여 받았다. 특히 유전자변이가 확인된 2증례에서는 *ELANE* 유전자변이가 확인된 환자는 29차례 G-CSF를 투여 받았고, *HAXI* 유전자변이가 환자는 39차례의 G-CSF 투여를 받았다.

고 찰

호중구감소증은 소아에서 흔하게 경험할 수 있는 질환으로, 주로 감염이나 약물에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다 [5,9,10]. 그러나 이에 대한 추가적인 검사 시행 여부나 추적관찰에 대한 임상 지침이 없고, 특히 중증호중구감소증의 경우에는 심각한 세균성 감염의 위험도를 올리는 것으로 알려져 있음에도 이와 관련된 소아에서의 국내 연구가 많지 않다. 이는 중증호중구감소증 환자를 진료하는 데에 있어서 감별 진단을 위한 검사가 늦춰져 진단이 지연되거나, 조기에 호전될 환자에게 불필요한 검사를 시행하여 의료비 부담을 증가시키는

요인이 될 수 있다. 본 연구에서는 중증호중구감소증으로 경과 관찰하였던 소아 환자들을 토대로 소아에서의 중증호중구감소증의 임상적 특성 및 병인을 확인하고, TSN과 CSN의 차이점을 알아보려고 하였다.

본 연구에서 중증호중구감소증의 발생 평균 연령은 1.55세로 이전의 연구들과 유사하게 어린 연령에서 흔하게 발생하는 것을 확인할 수 있었으며, 중증호중구감소증의 77.9% (TSN 75.5%, CSN 100%)가 2세 미만에서 발생한 것을 확인할 수 있었다[7,8,14,15]. 반면 중증호중구감소증이 5세 이상에서 발생한 경우는 드물었다. 소아청소년기의 중증호중구감소증을 조사한 관련 국내 한 연구에서 중증호중구감소증 발생 연령의 중앙값이 TSN군의 경우 15.2개월, CSN군의 경우 10.7개월로 CSN군에서 유의미하게 낮은 것으로 확인되었고, 관련된 국외의 연구에서도 일과성호중구감소증이 만성호중구감소증보다 평균 연령이 높은 것으로(3.4세 vs. 2.0세) 확인되었다[7,11]. 본 연구에서도 동일하게 TSN군의 경우 12개월, CSN군의 경우 8.5개월로, CSN군에서 유의미하게 낮은 것으로 확인되었다. 해외에 비해 국내에서 발생하는 중증호중구감소증 환자의 연령이 더 낮은 것으로 확인되었는데, 이는 연구의 설계에서 포함된 환자의 ANC 기준이 다르고, 인종의 차이, 의료접근성의 차이가 변수로 작용하였을 것으로 생각된다[2].

중증호중구감소증의 원인은 크게 선천적 혹은 후천적 원인으로 나눌 수 있으며, 감염이나 약물, 자가면역, 유전자변이 등 다양한 원인이 있는 것으로 알려져 있다[13]. TSN의 경우에는 소아기에 흔하게 감염되는 다양한 바이러스에 의해 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[7,8]. 쿠웨이트의 연구에서도 호중구감소증의 발생의 원인이 바이러스 감염과 관련 있는 경우가 많고, 따라서 바이러스 감염의 유행시기와 연관성이 있다고 밝힌 바 있다[10]. 본 연구에서도 TSN의 원인으로 바이러스 감염이 가장 흔한 것으로 확인되었으며, 다양한 바이러스가 원인으로 확인되었다. Sheen 등[15]의 연구에서 거대 세포 바이러스(CMV)에 의한 호중구감소증은 다른 감염에 비해 호중구감소증이 오래 지속되었다고 보고되었으나, 본 연구에서는 CMV관련 호중구감소증은 발견되지 않았다. 본 연구에서 원인 바이러스에 따른 호중구감소증의 지속기간은 유의미한 차이를 보이지 않았다. 발생 시기별로 구분하였을 때, 1월과 7월에서 가장 높은 발생을 보였는데, 1월과 7월의 감염 세부 원인 분류를 보면 각각 호흡기 감염과 소화기 감염의 비중이 다른 시기에 비해 높아졌음을 확인할 수 있었다. 이러한 월별 발생의 차이는 TSN 발생이 국내의 바이러스 감염 유행시기와 연관이 있다고 설명할 수 있으며, TSN의 가장 흔한 원인이 바이러스 감염임을 확인하는 통계적 증거라 할 수 있

다. 또한 TSN이 낮은 연령의 소아에서 흔하게 발생하는 원인이 해당 연령의 소아에서 바이러스 감염의 빈도가 높은 것과 관련 있고, 감염에 대한 나이에 따른 골수의 감수성 차이에서 기인하는 것으로 생각된다[16].

CSN의 원인은 특발성이 대부분이며, 그 외에 자가면역, 유전적 요인 등이 있다. 본 연구에서 CSN군의 50%에서 정상으로 회복되는 것을 확인할 수 있었다. Angelino 등[9]의 보고에서 만성호중구감소증의 원인이 자가면역성인 경우 특발성에 비해 정상으로 회복될 가능성이 낮다고 밝힌 바 있으나, 만성 특발성호중구감소증에서 정상으로 회복되지 않는 증례들의 원인에 대해 잘 알려져 있지 않다. 따라서 만성호중구감소증의 경과예측에 있어 밝혀지지 않은 원인에 대한 분자유전학적인 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

이전 국내 및 국외의 연구들에서 CSN군에서 TSN군에 비해 혈소판 수치의 증가, 단핵구의 증가가 확인되었는데, 본 연구에서도 두 군에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보였으며 기존 연구들과 같았다[11,17]. 또한 첫 진단 당시의 ANC와 최저일 때의 ANC가 모두 CSN군에서 TSN군에 비해 더 낮은 것으로 확인되었는데, 이는 두 군에서 호중구감소증이 발생하는 기전차이에 따른 것으로 생각된다[1,12,13]. 이러한 차이를 토대로 호중구감소증이 발생하였을 때 분자생물학적인 원인을 분석할 수 있다면 CSN의 원인을 파악하는 것에 도움이 될 것이다.

발열의 경우 TSN군에서 더 높은 것을 확인할 수 있었으나, 발열 시 CRP, ESR 등의 염증수치는 CSN군에서 더 높은 것을 확인할 수 있었다. 이를 설명할 근거자료는 부족하나, CSN군과 TSN군에서의 세균성 감염의 위험도 차이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이전의 한 국내 연구에서 급성 백혈병 또는 림프종 진단 하에 항암치료 중인 소아에서 호중구감소성 발열 발생시 Procalcitonin, N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-proBNP)가 감염의 중증도 및 심장성 쇼크를 예측하는 지표가 될 수 있다고 보고하였다[18]. 본 연구에서는 Procalcitonin 및 NT-proBNP 검사를 진행하지 않아 이러한 관련성을 확인할 수 없었다. 중증호중구감소증 소아에서 발열 발생시 세균성 감염에 대한 위험도를 파악하기 위하여, 위와 같은 지표들에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구의 제한점은 연구 설계방법상 후향성 연구이며, 단일 기관에서의 표본으로 진행되어 전체 중증호중구감소증을 대표하기는 어렵다는 점을 들 수 있다. 또한 감염 외에 약물 등의 다른 원인에 의한 중증호중구감소증의 증례는 확인되지 않았던 점도 전체적인 중증호중구감소증을 설명하기에 부족

한 점이라고 할 수 있으며, 감염의 구분에 있어 임상적인 증상이나 기록된 진단명을 기준으로 한 것도 제한점으로 볼 수 있다. 6개월 이상 호중구감소증이 지속되는 것과 관련된 유의미한 요인을 확인하지 못한 점도 제한점으로 생각된다.

본 연구에서는 소아청소년에서 발생한 중증호중구감소증이 2세 이하의 연령에서 주로 발생하고, TSN의 원인으로는 바이러스 감염에 의한 경우가 가장 흔함을 확인하였다. 또한 CSN에서 TSN에 비해 발생 연령, 첫 진단 당시의 ANC, 최저일 때의 ANC가 낮고, 혈소판 수치, 단핵구 수치, CRP는 높은 양상을 보였다. 소아의 호중구감소증에 대한 적절한 치료와 추적관찰 계획을 위해서 발생기전과 관련된 검사법이나 만성호중구감소증의 분자유전학적 원인에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

References

1. Boxer LA. How to approach neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:174-82.
2. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med 2007;146:486-92.
3. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr 1979;95:89-98.
4. Shoenfeld Y, Alkan ML, Asaly A, Carmeli Y, Katz M. Benign familial leukopenia and neutropenia in different ethnic groups. Eur J Haematol 1988;41:273-7.
5. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. Pediatr Rev 2013;34:173-84.
6. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. Pediatr Rev 2008;29:12-23; quiz 24.
7. Alexandropoulou O, Kossiva L, Haliotis F, et al. Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up. Eur J Pediatr 2013;172:811-9.
8. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, et al. Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. Acta Paediatr 2006;95:565-72.
9. Angelino G, Caruso R, D'Argenio P, et al. Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: analysis of 104 cases. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25:283-9.
10. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children. Pediatr Infect Dis J 2012;31:575-7.
11. Lee JH, Kim SH, Kim SK, et al. Clinical and laboratory features

- of severe neutropenia developed in childhood. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2014;21:59-64.
12. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol* 2017;178:351-63.
 13. Yoo ES. Neutropenia in children. *Korean J Pediatr* 2009;52:633-42.
 14. Vlachá V, Feketea G. The clinical significance of non-malignant neutropenia in hospitalized children. *Ann Hematol* 2007;86:865-70.
 15. Sheen JM, Kuo HC, Yu HR, Huang EY, Wu CC, Yang KD. Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1284-8.
 16. Beauséjour C. Bone marrow-derived cells: the influence of aging and cellular senescence. *Handb Exp Pharmacol* 2007:67-88.
 17. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002;39:75-81.
 18. Kim SY, Park YR, Choi KV, Lee YH. Prognostic implications of procalcitonin and NT-proBNP in febrile neutropenic patients. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2010;17:9-18.