

# 재생불량성 빈혈

## Aplastic Anemia

국 훈

전남의대 소아과

Hoon Kook, MD

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School

E-mail : hoonkook@chonnam.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(10): 885 - 96

### Abstract

Aplastic anemia (AA) is a rare hematopoietic stem—cell disorder that results in pancytopenia and hypocellular bone marrow. The pathophysiology of acquired AA is immune—mediated in most cases. Activated type 1 cytotoxic T cells mediate the destruction of hematopoietic stem cells. The aberrant immune response and deficiencies in hematopoietic cells is now elucidated by molecular studies. In recent days, either stem cell transplant or immunosuppressive drug therapy with better supportive care has greatly improved the outcomes of patients with otherwise fatal disease. Combined immunosuppression with antithymocyte globulins and cyclosporine are effective in restoring blood counts in the majority of patients, but relapse and clonal evolution remain problematic. Allogeneic stem cell transplantation from matched sibling donors is curative in the great majority of young patients with severe AA. However, the results in patients who are older or lack family donors have room for improvement. Recent transplant results from alternative donors using a variety of conditioning regimens to enhance engraftment have been promising, especially in certain pediatric series.

**Keywords :** Aplastic anemia; Immunosuppression;  
Stem cell transplantation

**핵심용어 :** 재생불량성빈혈; 복합면역억제치료; 조혈모세포이식

재생불량성 빈혈(aplastic anemia, AA)은 다양한 원인으로 골수저형성과 범혈구감소증을 보이는 경우인데, 골수에 비정상적인 침윤이 없고, 레티쿨린 섬유의 증가가 없어야 한다. 발생빈도는 서구에서는 연간 인구 백만명당 2명꼴이나 극동 지역에서는 2~3배 호발하여, 국내 소아에서는 백만명당 4.5명의 빈도로 발생한다(1). 호발연령은 10~25세의 젊은이와 60세 이상의 노년층에서 잘 발생한다. 원인은 크게 선천성과 후천성으로 나눌 수 있다. 선천성 AA는 조혈 전구세포에 대한 유전학적 결함의 결과로 나타나는 경우로서 Fanconi 빈혈, 선천성 각화이상증(dyskeratosis congenita), Shwachman—Diamond 증후군, 망상계 이상발생(reticular dysgenesis), 무거핵모세포성 혈소판감소증 등이 있다(2). 최근에 그 발생기전 및 유

**Table 1.** Etiologic classification of acquired aplastic anemia

Secondary
Radiation
Drugs and chemicals
Predictable: Cytotoxic agents, benzene
Idiosyncratic: Chloramphenicol, Antiinflammatories, Antiepileptics, Carbonic anhydrase inhibitors
Viruses
Epstein-Barr virus
Hepatitis virus (non-A, non-B, non-C, non-E or non-G)
HIV
Immune diseases
Eosinophilic fasciitis
Hypimmunoglobulinemia
Thymoma
Pregnancy
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Myelodysplastic syndrome
Idiopathic

전양식에 대하여 많이 밝혀지고 있으나 본 특집에서는 자세히 다루지 않겠다.

## 원 인

후천성 AA의 원인으로 다양한 약물, 화학물질, 감염체, 방사선 또는 여러 질환과 동반되는 경우들이 밝혀졌는데(Table 1), 대부분의 경우에는 질병의 원인이 밝혀지지 않은 특발성(idiopathic AA) 혹은 일차성이다. AA와 관련이 밝혀진 약물들로는 chloramphenicol, sulfonamide 등 항생제, gold, penicillamine 등 류마티스 약물, phenylbutazone, indomethacin, diclofenac, naproxen, piroxicam 등 소염제, phenytoin, carbamazepine 등 항경련제, carbimazole, thiouracil 등 항갑상선제, 그리고 당뇨병약제인 chlorpromide, 항말라리아제인 chloroquine 등이 있다(2). 이러한 약제들에 의

한 특이체질 반응으로 발생한 AA의 병인은 잘 밝혀져 있지 않다. 하지만 최근에는 약물대사에 관련된 유전자, 예를 들어 glutathione-S-transferase 유전자의 결실(GSTM1, GSTT1)로 인해 독성 약물 대사물의 증가가 AA의 병인이 될 수 있다는 연구가 있다(3).

AA의 약 5~10%는 항체음성인 감염 후에 발생하는데, 아직까지 원인이 되는 감염체를 밝히지 못했지만 T세포 활성화, 시토카인 형성, 그리고 HLA 연관성 소견이 있으므로 면역활성기전을 시사한다(4).

## 병태생리학

지난 30여년간 골수이식을 통해 많은 AA 환자의 성공적인 완치가 가능하게 됨으로써 조혈모세포의 결핍이 병인으로 대두되었으나, 그 후에 항흉선세포 글로불린(antithymocyte globulin, ATG)과 cyclosporine A(CyA) 등의 면역억제치료를 통해 많은 환자에서 혈액학적 호전이 관찰되어서 조혈장애에 면역학적 기전이 관여할 것임을 시사하였다(5). 그러나 상당수의 환자가 면역치료를 반응을 하지 않으므로 비면역 기전을 생각할 수 있고, 조혈세포의 결핍이 매우 심한 경우, 혹은 현재의 치료에 반응하지 않는 다른 면역학적 기전도 원인으로 고려해 볼 수 있다.

AA의 병인으로 초창기 연구에서 집락형성분석, 장기 골수배양, 골수의 CD34 양성세포 수 분석 등에서 미성숙

조혈모세포의 양적 감소로 인한 조혈기능의 장애가 확인되었다. 이어서 배양 및 제거 실험을 통해 활성화된 세포독성 T 림프구가 작동세포(effector cell)이고, 이들의 면역표현학적 특징은 CD8+CD28-이다(6). 전기 및 후기 조혈전구세포를 억제하는 시토카인이 interferon (IFN)- $\gamma$ 와 tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ 임이 밝혀졌고, IFN- $\gamma$ 의 mRNA가 대부분 환자의 골수에서 검출되었다(7). IFN- $\gamma$ 와 TNF- $\alpha$ 에 의한 조혈기능억제는 Fas/Fas ligand와 연관하여 세포자멸사(apoptosis)를 유발하고, 세포주기에 영향을 준다. IFN- $\gamma$ 는 iNOS를 활성화시켜 nitric oxide(NO)의 생성을 증가시키고, NO는 조혈세포에 독성 및 세포자멸사의 매개체로서 작용한다(7, 8). AA 환자 소수의 CD34 세포에 대한 최근의 microarray 연구에서 세포자멸사, 세포사, 면역조절에 연관된 유전자의 발현이 증가하였고, 이러한 변화는 정상 CD34 세포를 IFN- $\gamma$ 에 노출시킴으로써 재현할 수 있었다(9).

하지만 이러한 병적인 면역반응을 초래하는 항원들의 성상은 잘 밝혀져 있지 않아 최근에는 T-세포 수용체(TCR)에 대한 분자생물학적 연구를 통해 질환-특이 클론을 찾으려는 노력으로 TCR V $\beta$  아군의 유세포분석, CDR3 길이의 편중을 검색하는 spectratyping, 그리고 CDR3 부위의 염기서열분석을 통해 이들이 단클론성으로 팽창하였음을 확인하였다(10, 11). 일반적으로 진단시 환자는 소수의 V $\beta$  아군의 과클론성(oligoclonal) 팽창을 보이는데, 이는 성공적 치료로 감소하거나 소실되거나 재발시에는 다시 출현한다(11, 12).

AA 환자에서 T세포가 활성화 되는 이유는 불명확한데, HLA-DR2가 환자에서 흔히 관찰되므로 항원인식과 연관을 시사하고, 이는 CyA에 대한 반응의 지표로서도 작용한다. AA 환자에서 시토카인 유전자의 다형성이

더 흔히 관찰되고, Tbet이라는 Th1 극화에 중요한 전사 조절물의 기본 표현이 증가하는 등 핵산 염기서열과 유전자 조절의 이상이 T세포 활성화의 이상을 초래하는 유전적 기전임이 알려졌다(13).

또한 AA 환자의 1/3 내지 반에서 백혈구의 telomere가 짧은데(14), 이는 조혈모세포의 탈진에 의한 것이라 생각했으나 일부 환자에서 telomere의 보호나 수선에 관련된 유전자인 TERC 혹은 TERT 돌연변이가 발견되고, TERF1과 TERF2 유전자의 다형성이 다소 증가된다고 알려져 이들이 후천적 AA의 유전적 위험인자로 작용한다고 생각된다(13).

또 AA의 원인을 밝히기 위하여 펩티드 library에 대해 의심되는 자가항체를 환자의 혈청에서 선별검사할 수 있는데, kinectin과 diazepam-binding related protein-1에 대한 항체가 환자의 일부에서 밝혀졌으나, 이들 자가항체가 AA의 세포 병인에 어떠한 의미를 주는지는 명확치 않다(15).

## 클론성 진행(Clonal Evolution)

임상적으로 AA는 발작성야간혈색소뇨증(PNH)이나 골수형성이상증후군같은 다른 특징적 클론성 혈액질환과 공존하거나 진행될 수 있다. 진단시 범혈구감소증을 보이는 환자의 50% 이상에서 PNH 세포의 팽창을 보이는데, PIG-A 유전자의 체세포 돌연변이에 의해 glycosylphosphatidylinositol-연관성 막 단백질(e.g., CD55, CD59)의 결핍을 유세포 분석으로 쉽게 검색할 수 있다. 대부분에서 클론은 작으며 임상적인 용혈이나 혈전 등의 임상 증상은 초래하지 않는다. PNH에서 여러 세포표면 단백질의 전반적인 결핍으로 기존 돌연변이 클론의 면역학적 공격에 대한 “회피(escape)”와 생존을 가능하게 한다

고 가정해 왔다. 하지만 클론성 회피에 대한 만족할 만한 설명이 아직 부족한 실정이다(16).

AA 환자의 소수에서 시간이 경과함에 따라 특징적 염색체 이상이 발달하는데, monosomy 7과 trisomy 8이 가장 흔하다. Trisomy 8 경우는 AA와 면역학적으로 비슷하여 면역억제 치료에 잘 반응하고, 과클론성 T세포 팽창이 보통 관찰된다. Monosomy 7은 훨씬 불량한 예후를 보이는데, G-CSF를 투여한 경우와 연관될 수 있으며, 불응성 세포감소증이나 급성 백혈병으로 진행되는 경우가 많다(17).

## 임 상 증 상

초기 증상으로 빈혈증상과 피부나 점막의 출혈이 흔하고, 감염 증상은 덜 흔하다. 진찰소견에서 림프절종창이나 간비종대가 있으면 다른 질환을 의심하여야 한다.

## 진 단

혈액검사에서는 범혈구감소증을 보이거나 초기에는 한계열 특히 혈소판감소증만 있을 수 있다. 빈혈과 함께 망상적혈구도 감소하며 대구성 적혈구(macrocytosis)가 흔히 관찰된다.

골수흡인 검사에서 골수저형성 소견 및 지방세포의 증가와 함께 남은 조혈세포가 다양한 양으로 관찰된다. 적혈구형성이상 소견은 성인에선 매우 흔하게 관찰되므로 이 소견만으로 골수형성이상증후군 진단을 할 수 없다. 골수내 림프구, 대식세포, 형질세포, 비만세포는 증가하고 초기에는 혈구탐식소견도 관찰될 수 있다. 골수조직 검사를 반드시 시행하여야 하는데, 이는 전체 세포충실도를 파악하고, 남은 조혈세포의 형태를 평가하며, 비정상 골수침윤 및 섬유화 여부를 배제하여야 하기 때문이다.

말초혈액 림프구에서 세포유전학 검사를 시행하여야 하는데, 선천성 AA 중 대표적인 Fanconi 빈혈의 선별검사로써 자발적 혹은 diepoxybutane(혹은 mitomicin-C) 유도 염색체 파손 및 이상 검사를 35세 이내의 모든 환자에서 시행한다. 또한 반드시 골수에서 세포유전학 검사를 시행해야 하나 저형성 골수이므로 충분한 중기세포를 얻기 어려울 때는 5번과 7번 염색체 분석을 위한 fluorescent in situ hybridization(FISH)을 시행한다(18).

AA의 중증도 결정은 치료방법의 결정과 예후 예측에 매우 중요한데, 중증 AA의 기준은 말초혈액검사서 호중구  $500/\mu\text{L}$  이하, 혈소판  $20,000/\mu\text{L}$  이하, 교정망상적혈구수 1% 이하의 3항목 중 2개 이상과 골수검사서 세포충실도가 25% 이하인 경우이다. 특히 위의 조건에 호중구가  $200/\mu\text{L}$  이하인 경우를 고도중증 AA로 정의한다(2, 13).

## 감 별 진 단

범혈구감소증을 보이면서 골수 검사에서 저형성 소견을 보이는 경우들과 감별이 필요하다. 저형성 골수형성이상증후군은 특히 성인에서 과립구계 및 거핵구계 세포의 형성이상 소견, 혹은 말초혈액이나 골수에서 모세포 증가 소견이 있을 때 의심한다. 하지만 적혈구계의 형성이상 소견은 AA에서 흔한 소견이다. 과거엔 비정상 세포유전학 클론이 있으면 골수형성이상증후군으로 진단하였으나, 진단시 전형적인 성인 AA 환자의 11%까지도 비정상 세포유전학 소견이 발견된다. 하지만 소아에서는 진단시 비정상 세포유전학 소견, 특히 monosomy 7이 있으면 골수형성이상증후군의 가능성을 생각하여야 한다(2, 18).

소아 급성 림프구성 백혈병의 1~2%에서는 초기에 골수 저형성으로 발현할 수 있는데, 대개 골수부전 소견

Table 2. Combined immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia

Study	N	Median Age(years)	Response	Relapse	Clonal Evolution	Survival
German(20)	84	32	65%	19%	8%	58% at 11 yrs
EBMBT(21)	100	16	77%	12%	11%	87% at 5 yrs
NIH(22)	122	35	61%	35%	11%	55% at 7 yrs
Japan(23)*	119	9	68%	22%	6%	88% at 3 yrs

\*With androgens and+/-G-CSF

이 발생한 후 3~9개월이 지나서 명백한 백혈병으로 발생한다.

성인에서 털세포백혈병(hairy cell leukemia)의 경우 범혈구감소증과 더불어 단구감소증이 특징적이다. 그 외의 악성 림프종(Hodgkin 혹은 non-Hodgkin 병) 혹은 골수섬유증과도 감별하여야 한다. 감염증 중에서는 비전형 mycobacteria 감염과도 감별하여야 한다.

## 재생불량성 빈혈의 특수치료

### 1. 면역억제요법 - Antithymocyte globuline(ATG)과 Cyclosporine(CyA) 병합면역억제

중증 AA에서 특수치료에는 면역억제제와 조혈모세포이식이 있는데, 조직형이 일치하는 형제가 없는 경우가 많고, 환자의 나이를 고려하고, 조혈모세포이식에 의한 경제적 부담 때문에 면역억제제를 가장 많이 사용한다. 하지만 반응을 보인 환자에서도 혈구수는 수혈을 받지 않고, 감염 예방할 수 있을 정도로 정상보다 낮은 경우가 많다.

면역억제치료가 필요한 경우는 비중증 AA를 가진 환자로서 적혈구 혹은 혈소판 수혈에 의존하는 경우이거나, 고령 등의 이유로 조직형 일치 조혈모세포이식의 적응이 되지 않는 경우, 혹은 중증 혹은 고도중증 AA를 가진 환자 중 HLA-일치 형제 공여자가 없는 경우 등이다. 단,

소아인 경우는 비중증 AA를 가지더라도 HLA-일치 공여자가 있으며, 수혈에 의존하며, 특히 혈구수치가 감소하면 조혈모세포이식을 고려할 수 있다(18, 19).

ATG는 말 혹은 토끼에 인간의 흉선세포를 주입하여 감작시켜 만드는데, 어느 제품이 더 효과적인지는 현재 미국 국립보건원(NIH)의 연구가 진행되고 있다. ATG는 림프구 세포 독성과 면역조절기능이 있는데, 활성화된 T세포를 선택적으로 제거함으로써 면역관용 상태를 초래한다. ATG의 독성은 이중단백을 주입함에 따른 알레르기 반응이 있고, 감염의 위험을 증대시킬 수 있다.

CyA는 핵의 조절 단백질의 발현을 직접 억제하여 T세포 증식 및 활성화를 선택적으로 감소시킨다. CyA는 부작용들이 많지만 대부분은 용량을 감량함으로써 조절할 수 있다. 약물 농도가 거의 측정 안될 정도의 매우 소량의 CyA로 수 년간 혈구 수치의 유지가 가능한 경우가 있다.

단독요법에 비해 ATG와 CyA 병합 면역억제요법의 효과가 더 좋다(Table 2)(20~23). 반응률이 보고에 따라 다른 이유는 반응의 정의에 대한 기준이 확립되어 있지 않고, 반응 판단시점이 다르기 때문일 수 있다. 반응을 중증 기준에 더 이상 합당하지 않은 경우로 정의한다면 말의 ATG 사용 3개월 혹은 6개월 후의 반응률은 60~80%이다. 치료 반응에 환자의 나이가 연관되는데, 소아의 5년 생존율은 90% 이상인데 반해 60세 이상의 성인에서

는 50% 정도이다.

ATG와 CyA 병합요법의 성적을 개선시키기 위해 면역억제를 강화하는 고용량 methylprednisolone 추가요법은 독성만 증가시켰고, G- 혹은 GM-CSF를 병합하는 연구들도 중성구는 호전시켰어도 반응물의 개선이나 감염의 감소를 초래하지 못하였다(13).

재발을 범혈구감소증의 재발이 아닌, 추가 면역억제가 필요한 경우로 정의한다면 초기에 반응한 환자의 30~40%에서 관찰된다. 하지만 CyA를 장기간 사용하고 서서히 감량함으로써 최근엔 10% 내외를 보고한다. 재발의 정의를 수혈이 다시 필요한 경우로 정의한다면 3년 재발률 12%를 보고하였다(21). 혈구수치가 감소할 때 CyA를 재사용하면 대개 호전되는데, 이러한 경우에 ATG를 재차 사용하면 효과를 볼 수 있다.

후기 클론성 질환의 발생이 있을 수 있는데, 진단 당시 존재하는 소수의 PNH 클론은 시간이 지나도 대개 그대로 유지되나 용혈성 PNH까지 진행되는 경우도 10~15% 정도이다. 골수형성이상증후군이나 급성 골수성 백혈병으로 진행은 약 15% 정도이다(22). 때로는 세포유전학 이상이 일시적일 수 있으며, trisomy 8 경우는 면역억제치료를 반응할 수 있다.

비중증 AA 환자 중 수혈에 의존하지 않고, 안전한 혈구 수치를 유지하는 경우는 곧바로 면역억제 치료를 시작하지 않고 혈구수를 정기적으로 관찰하여 환자 자신의 생활양식과 선택에 따라 결정할 수 있다(18).

와 T 림프구의 증식을 억제하는 관용유도제이다. 최근의 NIH 연구에서는 ATG와 CyA 사용 환자에서 MMF를 첨가하였으나 반응률, 재발률 혹은 타 질환으로 진행률에 차이가 없었고, 다만 CyA 사용량을 약간 줄일 수 있었다(24).

## 2. Sirolimus

Sirolimus는 serine-threonine kinase를 차단하는데, 조직배양 및 이식에서 CyA와 상승효과를 나타내나 ATG와 CyA 사용 AA 환자에 첨가하여도 결과에는 차이가 없었다.

## 3. Cyclophosphamide(Cy)

Cy 전처치 후 조혈모세포이식을 한 경우 중 생착실패된 경우에서 혈구수의 자연 회복이 보고된 후로 1980년대에 Johns Hopkins에서 고용량 Cy를 사용하여 반응률 74%, 생존율 86%를 보고하였다(25). 하지만 NIH의 무작위 연구에서는 Cy군에서 조기사망과 진균 감염의 호발로 연구를 초기에 종료하였다. 최근에는 Cy군에서도 재발과 세포유전학 진행이 보고되었다. 본 치료는 매우 심하고 장기간의 범혈구감소증을 수반하여 수혈 요구량의 증가와 항생제, 항진균제 사용 및 입원기간의 증가를 초래하므로 조혈모세포 없이 고용량 Cy를 사용하는 것은 신환 뿐만 아니라 ATG/CyA에 실패한 환자에서도 더 이상 추천되지 않는다(13, 18).

## 기타 억제

### 1. Mycophenolate Mofetil(MMF)

MMF는 purine 구제경로의 주 효소인 inosine monophosphate dehydrogenase를 억제하여 활성화된 B

## 불응성 AA 환자의 치료

ATG 치료에 실패한 환자를 어떻게 치료해야 하는지에 대해 확립된 지침이 없다. 소아에서는 한 차례 면역억제치료가 실패한 경우, 성인에서는 2차례 ATG 치료에 실패한



**Table 3.** Allogeneic sibling stem cell transplantation for severe aplastic anemia

Institution/ Study	Years of Study	N	Age (median in years)	Graft Rejection/Failure	Acute GVHD*	Chronic GVHD	Actuarial Survival
IBMTR(28)	1998~1992	471	20 (1~51)	16%	19%	32%	66% at 5 yrs
EBMT(29)	1991~1998	71	19 (4~46)	3%	30%	35%	86% at 5 yrs
Seoul(30)	1995~2001	31	28 (16~50)	15%	11%	12%	89% at 6 yrs
Seattle(31)	1988~2004	94	6 (2~59)	4%	17%	26%	88% at 6 yrs

EBMT, European Group for Bone Marrow Transplant; IBMTR, International Blood and Marrow Transplant Registry

\*GVHD, graft—versus—host disease; results are generally for grades II—IV diseases

경우는 대체 공여자에 의한 조혈모세포이식을 권하는 경우가 많다(18). 2차 ATG 치료에 대한 반응은 22~64%인데, 이태리의 보고에서는 토끼 ATG로 2차 치료를 시행하여 23/30(77%)에서 반응하였다고 하나(26), NIH에서는 30% 정도를 보고하였다. 1차 ATG에 실패한 경우 Cy를 사용한 경험에서는 50% 정도를 보고하였다. 혹자는 3번째 ATG를 사용하는 경우도 있으나, 그 전 치료에 반응을 보였던 경우에서만 효과를 기대해 볼 수 있었다.

Campath는 모든 림프구에 표현되는 항원인 CD52에 특이한 인형 단클론항체로서 림프구독성에 의해 면역억제를 초래하므로 림프증식질환, 이식편대 숙주병, 자가면역질환에 사용된다. NIH에서 ATG에 불응성인 환자 8명에게 Campath를 사용하여 4명에서 반응을 보였으며 부작용은 심하지 않아, 최근에 진단시 AA 환자에서 ATG와의 무작위 비교연구를 시작하였다(13). EBMT Working party에서도 최근에 연구가 시작되었으므로 결과를 기대해 본다.

## 중등도 AA의 치료

중등도 AA의 임상경과는 다양한데, 일부는 중증으로 진행하는가 하면, 안정적인 경과를 보여 별다른 조치가

필요없는 경우도 있다. 중등도 질환을 대상으로 한 임상 연구는 많지 않은데, 면역억제치료를 통해 범혈구감소증을 호전시키는데, ATG와 CyA를 병합하면 효과가 더 좋다. Interleukin-2 receptor에 대한 인형 단클론항체인 daclizumab을 사용하여 일부(6/16)에서 혈구수치의 호전을 보였으며, 부작용은 별로 없었다(27).

Oxymetholone은 중증 AA 질환에서는 별 효과가 없었지만, 조혈기능이 남아있는 중등도 질환에서는 효과가 있을 수 있다. 하지만 간독성이 있어 황달, 간종양과 간자반증(peliosis hepatis)을 초래할 수 있으므로 주의깊게 간기능 관찰과 초음파 검사가 필요하다. 또한 남성화를 초래할 수 있으므로 여성에서는 사용이 곤란할 수 있다.

## 조혈모세포이식

### 1. HLA-일치 형제간 조혈모세포이식

형제간 동종이식을 시행하면 대다수의 AA 환자가 완치되는데, 최근의 IBMTR의 보고에 의하면 5년 생존율 77%를 보고하였고(28), 특히 소아에서 수혈을 거의 받지 않은 경우에는 80~90%의 장기생존이 가능하다(Table 3)(28~31). 1980년 이전에 30% 이상에서 관찰되었던 이식편 거부반응의 빈도는 이식을 조기에 시행하고,

수혈의 부담을 최소화함으로써 최근엔 5~10%로 감소되었다.

Cy에 의한 전처치는 골수제거용이 아니고, 단지 이식편대-골수 효과로 인해 잔존환자세포를 제거하기에 충분할 만큼 면역억제제를 초래한다. 최근의 Cy와 ATG 전처치를 통해 지속적인 생착률 96%와 장기 생존율 88%를 보고하였다(31). 또한 Cy와 fludarabine±ATG 전처치를 사용하여 기존 면역억제치료에 불응성인 수혈을 많이 받은 환자에서도 가동화된 말초혈액 조혈모세포이식으로 좋은 생착률과 생존율을 보고한다(32).

이식편대 숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)이 CyA 예방에도 불구하고 중요한 문제인데, 특히 성인에서 빈도가 높아 IBMTR 보고에 의하면 20세 미만에서는 15~20%인데 반해, 21세 이상에서는 40~45%에서 발생한다(33). 만성 이식편대 숙주병은 41%에서 발생하였는데, 이 경우는 사망의 가능성이 3배 높아지고, 수 년간의 면역억제치료가 필요할 수 있다. 호전되더라도 만성 이식편대 숙주병이 성장 및 내분비 장애, 폐질환, 백내장, 신경이상 혹은 이차 암 발생의 위험인자이다.

형제간 조혈모세포이식의 적응증은 중증 혹은 고도중증 AA를 가진 신환으로 환자의 나이가 40세 이하일 때이다. 골수이식의 나이 제한에는 논란이 있으나 30세 이후에서 30세 미만보다 형제간 이식의 성적이 좋지 않으므로 환자 나이가 30~40세일 때는 환자의 의학적 상태를 고려하여 ATG/CyA 면역억제치료를 할 것인지, 혹은 일차적으로 이식을 할 것인지를 선택하여야 한다. 환자의 나이가 40~45세이며 ATG/CyA에 실패한 경우에 환자 상태가 좋다면 HLA-일치 형제간 이식을 고려할 수 있다(18, 19).

G-CSF로 가동화시킨 말초혈액 조혈모세포이식을 하

면 생착은 빠르나 만성 이식편대 숙주병이 많을 수 있어 현재는 골수이식을 추천하는 경향이다.

## 2. HLA 일치 비혈연 공여자(Matched Unrelated, MUD) 조혈모세포이식

HLA 일치 형제간 공여자는 AA 환자의 20~30%에서만 존재한다. ATG 한 차례 사용 후에 반응을 보이지 않은 경우는 예후가 좋지 않으므로 대체공여자 조혈모세포이식, 주로 비혈연 골수이식이 시행되었다(Table 4). 유럽보고에 의하면 318명의 비혈연이식에서 이식편 거부 15%, II~IV의 이식편대 숙주병 48%, 그리고 5년 생존율 39%를 보고하였다(28). 대단위 연구들을 종합해 보아도 비혈연 이식 후 사망률은 형제간 이식의 거의 2배에 이른다. 생존에 연관을 주는 인자로는 나이가 가장 중요하고, class I HLA 일치 여부 및 진단 후 이식까지 시간도 중요하다.

최근 일본의 후향적 보고에서는 비혈연이식에서 소량의 방사선을 포함한 전처치 후 형제간 이식과 대등한 성적을 보고하였다(34). 최근의 다기관 연구에서는 ATG 불응성 중증 AA 환자 62명에서 Cy, ATG와 전신방사선을 통해 2%의 이식편 거부율, 70% 급성 이식편대 숙주병, 52% 만성 이식편대 숙주병, 그리고 61%의 생존율을 보였으며, HLA 불일치 이식받은 경우에도 88%에서 생착과 44%의 생존을 보고하였다(35). 따라서 비혈연 이식에서는 형제간 이식과 달리 생착을 위해 방사선 조사가 필요할 수 있다.

유럽에서는 비혈연 및 불일치 가족간 이식에서 방사선 대신 fludarabine을 사용하여 이식편대 숙주병은 많지 않으면서 2년 생존율 73%를 보고하였으나, 나이는 소아나 청소년의 1/3에서 이식편 거부를 경험하였다(36). 소수의 환자를 대상으로 생착을 돕고, 이식편대 숙주병을



**Table 4.** Alternative donor stem cell transplantation for severe aplastic anemia

Study	Year of Publication	N	Donor Source	Conditioning	Age (Median in years)	Acute GVHD*	Chronic GVHD	Survival
JMDP(34)	2002	154	MUD—79 MMUD—75	Cy±TBI or LFI; Cy/ATG ±TBI or LFI	17 (1~46)	29%	30%	56% at 5 years
Genova(36)	2005	38	MUD—33 MMUD—5	Cy/Flu/ATG	14 (3~37)	11%	24%	73% at 2 years
IBMTR(33)	2006	318	MUD—181	Various	16 (1~55)	48%	29%	39% at 5 years
Seattle(35)	2006	87	MUD—62	Cy/ATG/TBI	19 (1~53)	70%	52%	61% at 5 years

IBMTR, International Blood and Marrow Transplant Registry

MUD, matched unrelated donor; MMUD, mismatched unrelated donor;

Cy, cyclophosphamide; ATG, anti-thymocyte globulin; TBI, total body irradiation; LFI, limited field irradiation; Flu, fludarabine

감소시키기 위하여 T세포 제거, CD34 세포 추출이식, Campath, 항암제와 단클론항체의 병합 등 방법을 사용하여 형체간 이식과 대등한 성적을 보인 경우가 있으나 최종 결과는 더 기다려봐야 한다(13).

중증 AA에서 비혈연 골수이식을 시행하는 경우는 성인에서는 최소한 2차례, 소아에서는 최소한 1차례 ATG/CyA 치료에 반응을 하지 않으며, 완전히 조직형이 맞는 공여자가 있으며(class I 과 II), 나이는 40세 이내, 그리고 이식 당시에 활동성 감염이나 급성 출혈이 없을 때 고려할 수 있다(18). 하지만 적절한 전처치가 무엇인지, 어떤 환자에서 얼마나 일찍 이식을 시행해야 하는지는 연구가 더 필요하다.

## 다른 조혈모세포 근원

제대혈은 골수에 비해 이식편대 숙주병이 훨씬 적으므로 HLA가 완전히 일치하지 않아도 이식이 가능하기 때문에 이론적으로는 많이 적용되었을 것 같으나 AA에서

는 경험이 많지 않다. 특히 한 개의 제대혈 단위에 포함된 조혈세포 수가 한정되어 있기 때문에 거의 작은 소아에서의 보고만 있을 뿐이다. NMDP의 보고에 따르면 19명 중 반 이하에서만 생착이 되었고, 거의 모두가 이식과 관련하여 사망하였는데, 생존한 경우도 자가세포 회복된 경우이거나 2차 이식을 시행한 경우였다(37). 따라서 이식 관련 사망이 많고, 감염의 위험이 높으므로 최근까지도 AA에서는 제대혈이식이 추천되지 않고 있다. 국내 실정으로는 2006년 5월 현재 12예에서 여러가지 전처치 후 비혈연 제대혈이식이 시행되었는데, 3예에서 생착 실패를 초래하였지만, 8예에서 조기에 완전 키메라즘 소견을 보였다. 3년 생존율은 74.1%, 그리고 3년 예상 무병생존 58.3%를 보고하였다(38). 또한 최근에 2단위 제대혈이식이 시행되는데, 충분한 세포수의 확보 뿐 아니라 잘 밝혀지지 않은 기전에 의한 생착 도모의 효과가 있다고 알려진다.

조직형이 일치하지 않은 가족으로부터 이식을 시행할 수도 있으나 아직 경험이 많지 않고 연구가 더 필요하다.

## 결론

최근에 AA의 병인에서 과클론성 T세포 활동성을 정량적으로 평가하고, 환자에 특이한 클론형을 밝힐 수 있을 것으로 치료의 방침을 결정하는 데 도움을 줄 수 있을 가능성을 시사하였다. 최근의 중증 AA의 치료로서 동종조혈모세포이식 혹은 면역억제치료를 하여 75% 이상에서 장기 생존을 보고한다. 이식에 관해서 형제간 이식인 경우는 나이에 상관없이 이식을 적용할 수 있어야 하고, 형제가 없는 경우는 대체 공여자 이식이 가능해야 한다. 이를 위해서는 매우 효과적이고 합병증이 적은 전처치 요법이 개발되어야 하고, 고해상 조직형 분석을 통한 공여자 선택이 선행되어야 한다. 제대혈 이식이 활성화되기 위해서는 더 많은 제대혈 풀을 확보하여야 하고, 적절한 전처치의 개발과 2단위 이식의 유용성을 검증하여야 한다. 면역억제요법에도 최근에 새로운 약제가 많이 개발되었다. 면역억제를 강화함이 혈액학적 반응을 높이고, 재발 및 진행은 낮추는지 연구가 더 필요하다. ㉠

## 참고 문헌

1. Jeong DC, Kang IJ, Koo HH, Kook H, Kim SY, Kim SK, et al. Epidemiology and clinical outcome in children with aplastic anemia in Korea: Retrospective study. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2004; 11: 137 - 52
2. Young NS. Acquired aplastic anemia. In: Young NS, Gerson SL, High K, eds. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Elsevier, 2006: 136 - 57
3. Sutton JF, Stacey M, Kearns WG, Rieg TS, Young NS, Liu JM. Increased risk for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in individuals lacking glutathione S-transferase genes. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 122 - 6
4. Lu J, Basu A, Melenhorst J, Young NS, Brown KE. Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia. *Blood* 2004; 103: 4588 - 93
5. Maciejewski JP, Risitano A, Kook H, Zeng W, Chen G, Young NS. Immune pathophysiology of aplastic anemia. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 207 - 14
6. Kook H, Zeng W, Guibin C, Kirby M, Young NS, Maciejewski JP. Increased cytotoxic T cells with effector phenotype in aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp Hematol* 2001; 29: 1270 - 7
7. Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2003; 37: 3 - 14
8. Kook H. Aplastic Anemia: Its Immune Pathophysiology. *J Korean Pediatr Soc* 2002; 45: 948 - 54
9. Zeng W, Miyazato A, Chen G, Kajigaya S, Young NS. Interferon- $\gamma$ -induced gene expression in CD34 cells: Identification of pathologic cytokine-specific signature profiles. *Blood* 2006; 107: 167 - 75
10. Kook H, Risitano AM, Zeng W, Wlodarski M, Lottemann C, Nakamura R, et al. Changes in T-cell receptor V $\beta$  repertoire in aplastic anemia: effects of different immunosuppressive regimens. *Blood* 2002; 99: 3668 - 75
11. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, Plasilova M, Zeng W, Young NS. In vivo dominant immune responses in aplastic anemia. Molecular tracking of putative pathogenic T cell clones by TCR  $\beta$ -CDR3 sequencing. *Lancet* 2004; 364: 355 - 64
12. Wlodarski MW, Gondek LP, Nearman ZP, Plasilova M, Kalcio M, Maciejewski JP. Molecular strategies for detection

- and quantitation of clonal cytotoxic T cell responses in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2006; 108: 13; Epub ahead of print
13. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108: 15; Epub ahead of print
  14. Lee JJ, Kook H, Chung IJ, Na JA, Park MR, Hwang TJ, et al. Telomere length changes in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2001; 112: 1025 - 30
  15. Hirano N, Butler MO, Von Bergwelt-Baildon MS, Maecker B, Schultze JL, O'Connor KC, et al. Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia. *Blood* 2003; 102: 4567 - 75
  16. Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current issues in pathophysiology and treatment. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 103 - 9
  17. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood* 2002; 100: 786 - 90
  18. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003; 123: 782 - 801
  19. Kook H. Aplastic Anemia. *Korean J Pediatr* 2004; 47(Suppl 2): S242 - S56
  20. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101: 1236 - 42
  21. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95: 1931 - 4
  22. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*. 2003; 289: 1130- 5
  23. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000; 96: 2049 - 54
  24. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006; 133: 606 - 11
  25. Brodsky RA, Chen A, Dorr DM, Brodsky I, Jones RJ. High dose cyclophosphamide (CY) for severe aplastic anemia (SAA): safely and long-term follow-up [abstract]. *Blood* 2005; 106(Suppl 1):41a - 42a
  26. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Br J Haematol* 1999; 107: 330 - 4
  27. Maciejewski JP, Sloand EM, Nunez O, Boss C, Young NS. Recombinant humanized anti-IL-2 receptor antibody (daclizumab) produces responses in patients with moderate aplastic anemia. *Blood* 2003; 102: 3584 - 6
  28. Passweg JR, Perez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic ane-

- mia. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 641 - 9
29. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van—Lint MT, McCann S, Arcese W, et al. Cyclosporin A and short—term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA—identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. Blood 2000; 96: 1690 - 7
  30. Kim HJ, Park CY, Park YH, Kim YJ, Kim DW, Min WS, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using triple agent immunosuppression in severe aplastic anemia patients. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 79 - 86
  31. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers ME, Martin PJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long—term follow—up. Br J Haematol 2005; 130: 747 - 51
  32. Srinivasan R, Takahashi Y, McCoy JP, Espinoza—Delgado I, Dorrance C, Igarashi T, et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo—immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine—based hematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2006; 133: 305 - 14
  33. Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. Semin Hematol 2000; 37: 30 - 42
  34. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. Blood 2002; 100: 799 - 803
  35. Deeg HJ, O'donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig S, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. Blood 2006; 108: 1485 - 91
  36. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti—thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT—SAA Working Party. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 947 - 50
  37. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental—blood transplants from unrelated donors. N Engl J Med 1998; 339: 1565 - 77
  38. Kook H, Baek HJ, Hwang TJ, Koo HH, Yoo KH, Sung KW, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in children with acquired aplastic anemia. Korean experience of 12 cases. [abstract]. Blood 2006; submitted



### Peer Reviewer Commentary

#### 김 학 기 (가톨릭의대 소아과)

본 논문은 재생 불량성 빈혈의 교과서적인 내용과 최근의 치료 진전에 대해 전반적으로 기술하였다. 선천성 재생불량성 빈혈과 백혈구 감소에 의한 임상증상을 보충하고, 서구에 비해 국내에서 호발하는 질환이므로 질환의 경과가 서구와 다른점을 보충하면 더욱 좋은 논문이 되었을 것으로 사료된다.