

비혈연 동종말초혈액조혈모세포 이식 후 발생한 스테로이드 불응성 자가면역성 용혈성 빈혈

전남대학교 의과대학 내과학교실, ¹화순전남대학교병원 조혈계질환 유전체 연구센터

서성례 · 김여경 · 배수영 · 윤주영 · 임성욱 · 안재숙 · 양덕환 · 조상희 · 이제중 · 정익주 · 김형준^{1*}

Steroid-refractory Autoimmune Hemolytic Anemia Following Unrelated Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Seong-Rye Seo, Yeo-Kyeoung Kim, Soo-Young Bae, Joo-Young Yoon, Seong-Wook Lim, Jae-Sook Ahn,
Deok-Hwan Yang, Sang-Hee Cho, Je-Jung Lee, Ik-Joo Chung and Hyeoung-Joon Kim^{1*}

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju,

¹Genome Research Center for Hematopoietic Diseases, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun, Korea

A 29 years old female with chronic myelogenous leukemia underwent an unmanipulated, unrelated, HLA-matched peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) after imatinib mesylate treatment. The patient and donor had different ABO blood types and at 1 year later after PBSCT, the patient showed severe autoimmune hemolytic anemia (AIHA). She was treated with several immunosuppressive agents including high-dose steroid, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin and rituximab and underwent multiple sessions of plasma exchange. As her AIHA showed no response to these multiple therapies, she underwent splenic artery embolization and splenectomy. After then her AIHA was resolved with low dose oral steroid maintenance. Although the incidence of AIHA is known to be increased after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), it has been rarely reported in Korea. Since AIHA in the setting of post-allogeneic HSCT is often difficult to treat and the prognosis is very poor, the accurate and early diagnosis is needed.

Keywords: Anemia, Hemolytic, Autoimmune; Peripheral blood stem cell transplantation; Leukemia, Myelogenous, Chronic

서 론

동종조혈모세포 이식 후 발생하는 면역성 용혈성빈혈은 환자와 조혈모세포 공여자 간 적혈구 표면 항원의 불일치에 의한 동종 면역성 용혈성 빈혈이 대부분이다. 그러나 동종조

혈모세포 이식 후 발생한 자가면역성 용혈성 빈혈이 드물게 보고되고 있는데 이는 공여자의 면역계가 공여자의 적혈구 항원에 반응하여 발생하는 것으로, 그 발병 원인, 기전 및 예후 등에 대해서는 아직 명확히 규명되어 있지 않다. 최근의 한 연구에서는 비혈연간 동종조혈모세포이식 후 발생하는 자가면역성 용혈성 빈혈의 발생이 만성이식편대숙주반응과 관련이 있음이 보고되었다.¹ 치료로는 세척 적혈구 수혈과 함께 스테로이드 등을 포함한 면역억제제, 혈장 교환술

게재결정: 2008년 9월 17일

*교신저자: 김형준, 519-809, 화순전남대학교병원 혈액종양내과, Phone: 061-379-7639, FAX: 061-379-7628, E-mail: hjoonk@jnu.ac.kr

및 비장 절제술을 시행할 수 있으나 대부분 치료에 불응하며 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.¹ 최근에는 동종조혈모세포 이식 후 발생하는 자가면역성 용혈성 빈혈의 기전에 B 림프구가 주된 역할을 하는 것으로 보고되어 B 림프구 표면항원인 CD20에 대한 단클론 항체인 rituximab을 치료에 사용하여 성공적인 결과를 보인 예들이 보고되었다.² 본 증례는 비혈연간 동종조혈모세포 이식을 받은 만성골수성백혈병 환자에서 발생한 온난 항체에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈로, 스테로이드, cyclophosphamide 및 rituximab 등을 포함한 면역억제제의 사용과 혈장 교환술 등에 불응하여 비장 절제술을 시행한 후 호전을 보였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

29세 여자 환자로 필라델피아 염색체 양성인 만성골수성백혈병으로 진단받고 imatinib mesylate를 1년간 투여받은 후 HLA-일치 비혈연 공여자로부터 무조작 말초혈액조혈모세포 이식을 시행받았다. 환자와 공여자의 혈액형은 ABO는 환자, 공여자가 각각 B형과 O형으로 부부적합(minor mismatch)을 보였으며, Rh는 CcDEe로 서로 일치하였다. 환자는 이식 전처치 화학요법으로 fludarabine (30 mg/m²/day, D-8, -7, -6, -5, -4, -3)과 busulfan (0.8 mg/kg q 6 hours/day, D-6, -5) 복합화학요법을 시행받았으며, 이식편대숙주병의 예방을 위하여 alemtuzumab을 이식 전 4일간 총 75 mg 투여하였고, 이식 후에는 cyclosporin과 정주 면역글로불린을 투여받았다. 공여자는 백혈구 촉진인자 투여로 조혈모세포를 가동시킨 후 4, 5일째에 말초조혈모세포를 채집하였으며 ABO 부부적합 이식이므로 이식 전 채집한 말초조혈모세포로부터 공여자의 혈장을 완전히 제거하고 환자에게 투여하였다. 총 투여한 단핵구치는 6.6×10^8 /kg 및 CD34+ 세포는 4.7×10^6 /kg이었다.

이식 4주째 생착 확인을 위해 시행한 short tandem repeat (STR) 검사상 100% 공여자 형으로 대치되었으나, 3등급의 피부 발진이 발생하였으며 이후 면역억제치료에도 불구하고 피부 병변이 지속되어 만성 이식편대숙주병으로 진단 후 경구 스테로이드와 cyclosporine을 유지하였다가 피부 병변의 호전과 함께 서서히 감량하였다.

이식 후 378일째 환자는 갑자기 발생한 발열과 어지러움 증을 주소로 응급실로 내원하였으며, 내원 당시 활력 징후는

혈압 110/70 mmHg, 체온 38.8°C, 맥박 84회 및 호흡수 20회/분이며, 신체 검사상 발열을 동반한 급성 병색과 함께 창백한 결막상을 보였고 과거 존재하였던 피부 병변은 소실된 상태였다. 말초혈액검사에서 총 백혈구 수는 $7,600/\text{mm}^3$ (호중구 66.5%, 림프구 26.6%, 단구 6.6%, 호산구 0% 및 호염구 0.3%), 혈색소 4.4 g/dl, 혈소판 $168,000/\text{mm}^3$ 및 교정망상적혈구치는 9.3%를 보였다. 생화학적 검사에서 AST, ALT는 정상 범위였고, 총빌리루빈 2.9 mg/dl (참고치 0.22~1.2 mg/dl)와 포합빌리루빈 0.8 mg/dl (참고치 0.05~0.4 mg/dl)로 비포합빌리루빈혈증을 보였으며 젖산 탈수소효소 491 IU/L (참고치 218~372 IU/L) 증가 및 혈청 haptoglobin 7.13 mg/dl (참고치 30~200 mg/dl) 감소를 보였다. 말초혈액도말 소견상 정구성 정색소성 빈혈을 보이며 심한 부동세포증과 변형적혈구증 및 구형적혈구가 관찰되었다(Fig. 1).

직접 항글로불린 검사상 IgG에 양성(4+), C3d에 양성(1+)을 보였으며 간접 항글로불린 검사상에 양성(1+)을 나타냈고 환자의 적혈구를 이용한 항체 흡착시험에서 동종 항체는 존재하지 않는 것으로 확인되었다. 또한 최초 한랭응집소 검사상 1 : 128로 양성을 보였으나 이후 재검상 감소 소견을 보였다. 다른 자가 면역성 질환의 임상 증상은 관찰되지 않았으며 항핵항체, 항 DNA 항체 및 항 smooth muscle 항체 등은 음성을 보였다. 과거 만성이식편대 숙주 반응을 보였던 피부 병변은 소실된 상태였으며 갑상선 기능 검사, 폐기능 검사, 구강 조직검사 및 Schirmer 검사 등에서 음성을 보였다.

골수 기능 억제 혹은 부적절한 적혈구 생성에 대한 가능성을 배제하기 위하여 골수천자 및 생검을 시행하였다. 골수 생검상 세포충실도는 70% 이상으로 백혈구, 적혈구 및 혈소판 등 세 가지 계열의 세포는 모두 관찰되었으며 적혈구계의 증가 소견을 보이고 있었고 STR 검사상 100% 공여자 형으로 대치된 소견을 보였다. Parvo virus B19에 대한 중합연쇄반응(PCR)검사는 음성을 보였고, 한랭 응집 반응을 유발할 수 있는 감염을 배제하기 위해 rubella, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus (EBV), mumps, varicella zoster, HIV, syphilis 및 mycoplasma 등에 대한 항체를 확인하였으며 모두 음성을 보였다.

환자는 solumedrol 2 mg/kg/일의 고용량 스테로이드 정주를 시작하였으며 스테로이드 투여 1주일 후 재검한 한랭응집소 검사는 음성으로 나타났으나 여전히 직접 항글로불린 검사상 IgG에 양성(4+) 소견을 보이며 심한 용혈성 빈

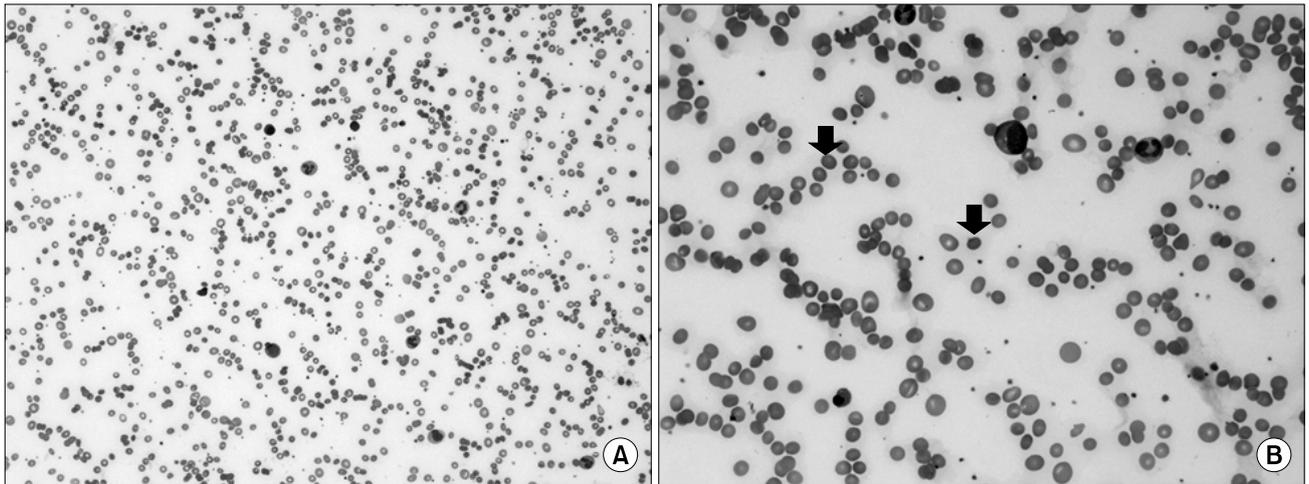


Fig. 1. Peripheral blood smears at the time of diagnosis of autoimmune hemolytic anemia. (A) Representative photomicrograph (magnification, $\times 200$) demonstrates marked anisocytosis with reticulocytosis. (B) There are many spherocytes (arrows) with leukoerythroblastosis representing severe hemolytic condition (magnification, $\times 400$).

혈이 지속되었다. 환자는 온난 IgG 항체에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈로 진단되었고 이후 면역글로불린 정주 및 2개월간 경구 스테로이드와 함께 cyclophosphamide ($1\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$)를 투여받았으나 치료에 반응을 보이지 않았다. 환자의 호흡곤란 및 어지러움 등의 임상 증상이 심해져 간헐적인 세척 적혈구의 수혈과 함께 3개월간 총 14회의 혈장 교환술을 시행하였고 역시 빈혈이 호전되지 않아 이후 저용량 경구 스테로이드와 함께 rituximab ($375\text{ mg}/\text{m}^2/\text{일}$)을 1주마다 총 9회 투여받았으며 치료 초기 혈색소 감소가 둔화되었다가 치료 중단 후 용혈성 빈혈의 악화와 함께 상복부 통증을 동반한 심한 비장 비대 소견을 보였다. 환자는 응급 비장 동맥 색전술을 시행받았으며 1개월간 보존적 치료 후 비장 적출술을 시행하였다. 이후 환자는 저용량 경구 스테로이드 유지만으로 혈색소는 $11.0\text{ g}/\text{dl}$ 이상, 교정망상적혈구치는 1.7%로 유지되어 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

동종조혈모세포 이식 후에 발생하는 용혈성 빈혈은 동종 면역에 의한 경우와 자가 면역에 의한 경우로 나눌 수 있다. 동종 면역에 의한 용혈성 빈혈은 주로 공여자와 수여자 간 혈액형의 불일치로 일어나며, 자가 면역에 의한 경우는 공여자의 면역계에서 공여자의 적혈구 항원에 대한 항체를 생성하여 발생된다. 발병의 위험 인자로는 비혈연간 조혈모세포 이식, 만성 광범위성 이식편대숙주병, T 림프구 제거 동종

조혈모세포 이식 및 기저 질환이 혈액 종양이 아닌 대사성 질환 등 비종양성 질환인 경우 등으로 알려져 있다.^{1,3,4} 그 발생 기전은 명확하게 밝혀지지 않았으나 T 림프구를 제거한 동종골수 이식을 받은 환자 및 강력한 T 림프구 억제 치료를 받은 경우에서 발생하였다는 보고가 있어⁴ 동종조혈모세포 이식 후 B 림프구와 T 림프구의 면역학적 복원 시 조절 이상으로 적혈구 항원에 대한 항체를 생성할 수 있는 B 림프구의 증식이 일어남으로써 발생하는 것으로 생각되고 있다.^{5,6} 국내에서는 동종조혈모세포 이식 후 발생한 자가면역성 용혈성 질환의 증례가 일부에서 보고되었는데, 온난 항체에 의한 경우,³ 만성 이식편대숙주반응과 연관된 경우⁶ 및 한랭응집소병의 경우⁷ 등으로 이들은 대부분 면역억제제의 사용으로 용혈성 빈혈의 호전을 보였다.

동종조혈모세포 이식 후 발생한 자가면역성 용혈성 빈혈은 직접 항글로불린 검사 양성, 간접 항글로불린 검사상 광범위 특이성을 보이고, 임상적으로나 검사실 소견으로 용혈의 증거가 있으면서 다른 면역성 용혈성 빈혈의 원인들이 배제될 경우 진단할 수 있다.³ 또한 동종 골수 이식 후 발생하는 자가면역성 용혈성 빈혈은 그 시기에 따라 이식 후 2~8개월 경에 조기 발병하는 유형과 이식 후 6~18개월 경 후기에 발병하는 자가면역성 용혈성 빈혈로 구분할 수 있으며, 조기 발병의 경우 한랭 항체에 의한 것이고 후기 발병의 경우 온난 항체에 의한 것으로 이는 한랭 항체와 온난 항체의 주 항체인 IgM과 IgG가 각각 이식 후 2~6개월과 12~18개월에 정상 범위에 도달하는 것과 연관이 있다.^{3,8} 그러나 본 증례의 경우 이식 12개월 이후에 발생한 후기 발병의

경우 임에도 한랭 항체가 나왔었고 앞선 증례의 경우 이식 4개월에 발병하였으나 온난 항체에 의한 것으로 보여 이러한 분류 기준은 보다 많은 수의 환자에 대한 연구가 선행된 후 다시 정립이 되어야 할 것으로 보인다.

조혈모세포 이식 후 발생하는 자가면역성 용혈성 빈혈의 경우 그 치료로는 스테로이드, 면역 글로블린 및 cyclosporine, cyclophosphamide 등의 면역억제제, 교환 수혈이나 혈장 교환술, 비장 절제술 등이 있으며 최근에는 rituximab 역시 사용되고 있으나, 이러한 치료들을 복합하여 사용하더라도 치료에 불응하는 경우가 많으며 다수의 면역억제제 사용으로 감염 등의 이환율이 높은 것으로 알려져 있다.¹ 총 439명의 동종조혈모세포 이식을 받은 환자들을 대상으로 시행한 한 연구에서는 이식 후 1년에 6%에서 자가면역성 용혈성 빈혈이 발생하였고 그 사망률은 매우 높아서 19명의 환자 중 53%인 10명이 사망하였고 그중 3명(16%)은 용혈이 직접적인 사인이 되었으며, 5명(26%)은 용혈 자체가 직접 사인은 아니었으나 용혈을 치료하기 위한 면역억제제 투여 치료 과정에서 감염으로 인하여 사망하였다.⁹ 최근에는 발병 이전에 B 림프구가 관여하는 점에 착안하여 이러한 B 림프구를 제거하기 위하여 B 림프구의 표면 항원인 CD20에 대한 항체인 rituximab을 이용하여 치료하고 좋은 성적을 보이는 예들이 보고되고 있다.^{2,10} 본 환자에서는 9차례 rituximab을 사용하였으나 혈색소 감소의 둔화만을 가져왔을 뿐 지속적인 용혈성 빈혈을 보였으며 고용량 스테로이드 치료나 cyclophosphamide 등의 면역억제제 및 면역 글로블린 정주 등에도 반응하지 않았다. 이후 비장 동맥 색전술 후 비장절제술을 시행하였으며 이와 함께 저용량의 경구 스테로이드를 병합함으로써 용혈성 빈혈이 호전됨을 보였다.

본 증례에서는 비혈연 동종말초혈액조혈모세포 이식 후 갑자기 발생한 온난 항체형의 자가면역성 용혈성 빈혈에서 여러 가지 다제 병합 치료에도 반응하지 않았다가 비장 적출술 및 저용량 스테로이드에 의해 용혈성 빈혈이 호전된 경우를 보고하였다. 각종 혈액 질환의 궁극적인 치료 방법으로 동종 조혈모세포 이식의 빈도가 급속히 증가하고 있으므로 이식 후 발생할 수 있는 자가면역성 용혈성 빈혈 역시 그 발생 빈도가 증가할 것으로 예상되며, 빈혈 자체에 의한 사망 외에도 빈혈의 치료 과정에서 사용하는 각종 약제들에 의해 이식 후 환자의 이환율이 증가하기 때문에 그 발병 원

인이나 기전에 대한 정확한 규명과 이에 대한 치료법에 대한 정립과 새로운 치료법의 연구가 필요할 것으로 보인다.

알 림

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(01-PJ10-PG6-01GN16-0005)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

References

1. Sanz J, Arriaga F, Montesinos P, Ortí G, Lorenzo I, Cantero S, et al. Autoimmune hemolytic anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:555-61.
2. Hongeng S, Tardong P, Worapongpaiboon S, Ungkanont A, Jootar S. Successful treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia in a post-unrelated bone marrow transplant paediatric patient with rituximab. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:871-2.
3. Chae H, Kim Y, Kim M, Lim J, Han K, Cho SG, et al. A case of autoimmune hemolytic anemia complicating hematopoietic cell transplantation. *Korean J Lab Med* 2008;28:64-9.
4. Drobyski WR, Potluri J, Sauer D, Gottschall JL. Autoimmune hemolytic anemia following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:1093-9.
5. Sevilla J, González-Vicent M, Madero L, Díaz MA. Acute autoimmune hemolytic anemia following unrelated cord blood transplantation as an early manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:89-92.
6. Baek JH, Sohn SK, Ahn BM, Moon JH, Jeon SB, Sung WJ, et al. Uncommon hematologic manifestations of GVHD after allogeneic stem cell transplantation: two cases with hypereosinophilia or autoimmune hemolytic anemia. *Korean J Hemato Stem Cell Trans* 2004;9:34-7.
7. Park HK, Oh SH, Choi KM, Lee HK, Kim DW. Cold agglutinin disease due to Anti-Pr cold antibody in a patient with bone marrow transplantation. *Korean J Blood Transfus* 2003;14:229-33.
8. Chen FE, Owen I, Savage D, Roberts I, Apperley J, Goldman JM, et al. Late onset haemolysis and red cell autoimmunisation after allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:491-5.
9. O'Brien TA, Eastlund T, Peters C, Neglia JP, Defor T, Ramsay NK, et al. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *Br J Haematol* 2004;127:67-75.
10. Lee JH, Lee KS. A case of autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab in a child. *Korean J Hematol* 2006;41:321-5.