

## 중증재생불량성빈혈 환자에서 복합면역억제요법과 동종골수이식의 치료성적 비교

아주대학교 의과대학 중앙혈액내과학교실

김형일 · 백승희 · 유준환 · 조대열 · 박정일 · 이현우  
강석윤 · 장준호 · 박준성 · 최진혁 · 김효철

### Outcome of Severe Aplastic Anemia Treated with Immunosuppressive Therapy Compared with Bone Marrow Transplantation

Hyoung Il Kim, M.D., Seung Hee Baik, M.D., Jun Hwan Yoo, M.D., Dai Yeol Joe, M.D., Jung Il Park, M.D., Hyun Woo Lee, M.D., Seok Yun Kang, M.D., Jun Ho Jang, M.D., Joon Seong Park, M.D., Jin Hyuk Choi, M.D. and Hugh Chul Kim, M.D.

*Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

**Background:** The response rates and survival following allogeneic bone marrow transplantation (BMT) or immunosuppressive treatment were compared in severe aplastic anemia (SAA) and the prognostic factors related with survival identified.

**Methods:** Medical data of SAA patients, treated with BMT or immunosuppressive therapy (IST) at the Ajou University Hospital, between January 1995 and December 2005, were retrospectively analyzed.

**Results:** A total of 43 patients were evaluable; 18 (41.9%) were treated with IST (antithymocyte globulin plus cyclosporine A plus steroid) and 25 (58.1%) with allogeneic BMT. In the IST group, the response rate was 77.8% (2 complete and 12 partial remissions), with two treatment failures. As later complications, acute myeloid leukemia developed in 1 patient and myelodysplastic syndrome developed in 2. In the BMT group, the response rate was 92.0% (18 complete and 5 partial remissions) ( $P < 0.001$ ). Six patients developed grade II to III acute graft-versus-host-disease (GVHD) and 3 developed chronic GVHD. The median survival time in all patients was 60.27 months, and the 5-year survival rates were 61.0 and 81.9% in the IST and BMT groups, respectively ( $P = 0.144$ ). The factors influencing the overall survival were an age under 40-years and a positive treatment response.

**Conclusion:** This study shows that allogeneic BMT, compared to IST, resulted in good response and overall survival rates in patients with SAA. However, the overall survival rate between the two groups was statistically insignificant. Our study suggests that younger age SAA patients, with HLA-matched BMT donors, may benefit more from allogeneic BMT. (*Korean J Hematol* 2006;41:259-265.)

**Key Words:** Severe aplastic anemia, Bone marrow transplantation, Immunosuppressive therapy

접수 : 2006년 8월 24일, 수정 : 2006년 9월 20일

승인 : 2006년 10월 18일

교신저자 : 김효철, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5

☎ 443-721, 아주대학교 의과대학 중앙혈액내과  
학교실

Tel: 031-219-5989, Fax: 031-219-5983

E-mail: hughkim@ajou.ac.kr

Correspondence to : Hugh Chul Kim, M.D.

Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of  
Medicine

San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea

Tel: +82-31-219-5989, Fax: +82-31-219-5983

E-mail: hughkim@ajou.ac.kr

## 서론

재생불량성빈혈은 골수 내 불충분한 조혈모세포로 인한 말초혈액내 범혈구 감소를 특징으로 하는 질환이다. 특히 중증재생불량성빈혈의 경우에는 치료하지 않을 경우 중앙생존기간이 6개월 미만으로 매우 불량한 예후를 보이기 때문에 적절한 치료가 필요하다.<sup>1,2)</sup> 면역학적 기전에 의한 조혈모세포 손상이 재생불량성빈혈의 주요 병인으로 생각되고 있으며, 중증재생불량성빈혈은 동종골수이식, 복합면역억제요법 등의 치료에 의해 장기 생존이 가능하게 되었다.<sup>3)</sup> 특히 1980년대 말부터 시도된 항흉선글로불린(antithymocyte globulin, ATG)과 싸이클로스포린(cyclosporine A, CSA)의 복합면역억제요법은 동종골수이식과 비교 시 반응을 및 생존율에 있어 비슷한 성적을 보고하고 있다.<sup>4)</sup> 일반적으로 골수이식 공여자가 있는 젊은 환자에게는 동종골수이식을 시행하고, 골수이식공여자가 없거나 전신상태가 동종골수이식을 받을 수 없는 환자에게는 복합면역억제요법이 추천된다.<sup>4,5)</sup> 그러나 복합면역억제요법으로 치료 받은 환자들에서 장기간의 추적관찰이 가능해지면서 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS), 발작성야간혈색뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)과 같은 질환의 발생이 증가하게 됨에 따라 치료방법 선정에 있어 고려사항이 되고 있다. 또한 골수이식공여자가 있는 40세 이상의 환자에게는 어떤 치료가 최선의 방법인지 치료방침을 결정하기 어려운 실정이다. 중증재생불량성빈혈 환자에서 복합면역억제요법과 동종골수이식의 치료성적을 비교한 국내 연구는 동종골수이식의 5년 생존율을 79%에서 95%, 복합면역억제요법의 5년 생존율을 70%에서 89%로 보고하고 있다.<sup>6-8)</sup> 이에 저자들은 과거 11년간 아주대학교병원에서 중증재생불량성빈혈로 진단 받은 환자를 대상으로 복합면역억제요법과 동종골수이식의 치료 성적 및 생존율 관련 예후인자를 비교 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1995년 1월부터 2005년 12월까지 아주대학교병원에서 중증재생불량성빈혈로 진단 받은 환자 105명을 대상으로 의무기록을 통해 후향적분석을 시행하

였다. 동종골수이식 혹은 복합면역억제요법을 시행 받은 환자는 43명이었다. 재생불량성빈혈의 중증도는 절대호중구수  $500/\mu\text{L}$  미만, 혈소판  $20,000/\mu\text{L}$  미만, 교정그물 적혈구 1% 미만의 세 가지 지표를 이용하여 분류하였다. 세 가지 지표 중 두 가지 이상을 만족하는 경우 중증재생불량성빈혈로 정의하였고, 절대호중구수가  $200/\mu\text{L}$  미만인 경우는 초중증재생불량성빈혈로 정의하였다.<sup>2,9)</sup>

### 2. 치료 방법

복합면역억제요법으로는 항흉선글로불린과 싸이클로스포린을 병용하였다. 항흉선글로불린으로는 Atgam (Pfizer, USA)의 경우  $20\text{mg/kg/day}$ 를 8일간 methylprednisolone  $2\text{mg/kg/day}$ 와 병용 투여하였고, T hymoglobulin (Merieux, France)은  $2.5\text{mg/kg/day}$ 를 5일간 methylprednisolone  $2\text{mg/kg/day}$ 와 병용 투여하였다. 이후 methylprednisolone은 prednisolone으로 교체하여 점차 감량하였다. 싸이클로스포린은  $6\text{mg/kg/day}$ 로 시작해서 혈장 농도가  $200\sim 500\text{ng/mL}$ 가 되도록 용량을 조절하여 6개월간 경구 투여하였다.

동종골수이식은 조직적합 공여자가 있는 환자에게 실시하였고, 비혈연간 이식도 시행하였다. 전처치로 cyclophosphamide ( $50\text{mg/kg/day}$ , 4일)와 Atgam ( $30\text{mg/kg/day}$ , 3일)를 사용하였고 이식편대숙주질환 예방 목적으로 이식 후 methotrexate ( $15\text{mg/M}^2$  on days 1,  $10\text{mg/M}^2$  on days 3, 6, 11)를 정주하고, 싸이클로스포린 혈청 약물농도( $200\sim 500\text{ng/mL}$ )를 감시하면서 6개월 동안 경구 투여하였다.

### 3. 치료 반응의 평가

치료에 대한 반응은 치료 시작 후 3~6개월 사이에 평가하였고, 치료시작 3개월 이전에 사망한 경우는 무반응으로 하였다. 완전반응은 수혈 없이 혈색소  $10\text{g/dL}$  이상, 절대호중구수  $1.5\times 10^9/\text{L}$  이상, 혈소판  $100\times 10^9/\text{L}$  이상을 만족하는 경우, 부분반응은 수혈 없이 중증재생불량성빈혈의 진단 기준을 벗어난 경우, 무반응은 부분반응에 도달하지 못한 경우로 정의하였다.<sup>10)</sup>

### 4. 통계 분석

치료 방법에 따른 반응률의 차이는 Pearson Chi-square test를 이용하였다. 생존 기간은 치료 시작일로부터 사망일까지로 하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하고, log-rank test로 검정하였고

유의수준은  $P < 0.05$ 로 정하였다. 전체 생존율에 대한 다변량분석은 Cox proportional hazards model을 사용하여 검증하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

대상 환자는 43명이었고, 그 중 18명(41.9%)은 복합면역억제요법(antithymocyte globulin plus cyclosporine A plus steroid)을 시행하였고, 25명(58.1%)은 동종골수이식을 실시하였다(Table 1). 각 군의 중앙연령을 보면 복합면역억제요법군이 50.3세(20~71세), 동종골수이식군이 27.0세(7~46세)였다. 진단 당시 중증도는 복합면역억제요법군에서 중증재생불량성빈혈 13명 초중증재생불량성빈혈 5명이었고, 동종골수이식군에서는 각각 21명과 4명으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.349$ ). 대부분의 경우에 있어 원인을 밝혀내지 못했으며, 약물과 감염이 원인으로 추정되었던 경우가 각각의 군에서 1명씩 있었다(Table 1).

### 2. 복합면역억제요법

완전반응 2명(11.1%), 부분반응 12명(66.7%)으로 전체반응은 77.8%였다. 치료 후 조기 사망한 경우는 없었고, 2명(11.1%)의 재발이 있었다. 장기 합병증으로 급성골수성백혈병 1명, 골수형성이상증후군 2명이 확인되었으나, 발작성야간혈색소증은 발생하지 않았다(Table 2).

### 3. 동종골수이식

완전반응 18명(72.0%), 부분반응 5명(20.0%)으로 전체반응은 92.0%였다. 생착실패(graft failure)를 절대호중구수  $500/\mu\text{L}$  미만 또는 혈소판  $20,000/\mu\text{L}$  미만으로 정의했을 때,<sup>11)</sup> 생착 후 혈구감소가 재발한 2차 생착실패(secondary graft failure)의 경우가 4명(16%) 있었다. 2~3기의 급성이식편대숙주질환이 6명(24%), 만성이식편대숙주질환이 3명(12%)에서 발생하였다. 급성골수성백혈병, 골수형성이상증후군, 발작성야간혈색소증과 같은 장기 합병증은 발생하지 않았다(Table 2).

### 4. 생존 기간 및 생존율

전체 환자의 중앙생존기간은 60.27개월(2~128개월)이었으며, 각 군의 5년 생존율은 복합면역억제

법군에서 61.0%, 동종골수이식군에서 81.9%였다( $P=0.144$ ) (Fig. 1). 전체 환자 43명 중 10명이 사망하였고, 7명의 사망원인을 확인할 수 있었다. 복합면역억제요법 실시군 18명 중 6명이 사망하였고, 사망원인을 알 수 있었던 4명 모두 치료와 관련 없는

Table 1. Patient characteristics

	Immunosuppressive therapy no. (%) (n=18, 41.9%)	BMT no. (%) (n=25, 58.1%)	P
Age (year)			<0.001
<40	4 (22.2)	19 (76.0)	
≥40	14 (77.8)	6 (24.0)	
Sex			0.027
Male	4 (22.2)	14 (56.0)	
Female	14 (77.8)	11 (44.0)	
Grade			0.349
SAA	13 (72.2)	21 (84.0)	
vSAA	5 (27.8)	4 (16.0)	
ANC/mm <sup>3</sup>			0.24*
0~199	4 (22.2)	4 (16.0)	
200~499	8 (44.4)	3 (12.0)	
≥500	6 (33.3)	18 (72.0)	
Platelet count/mm <sup>3</sup>			0.408*
0~19,000	14 (77.8)	21 (84.0)	
20,000~49,000	3 (16.7)	4 (16.0)	
≥50,000	1 (5.6)		
Reticulocyte count			0.929*
0~0.99%	12 (75.0)	14 (73.7)	
1.0~5.0%	4 (25.0)	5 (26.3)	
Missing	2	6	
Etiology			0.942*
Idiopathic	16 (88.9)	23 (92.0)	
Drug	1 (5.6)	1 (4.0)	
Hepatitis	1 (5.6)	1 (4.0)	
CD34+ cell/kg			
0~1.99 *10 <sup>6</sup>		2 (8.0)	
2.0~4.99 *10 <sup>6</sup>		5 (20.0)	
≥5.0 *10 <sup>6</sup>		18 (72.0)	
Nucleated marrow cell/kg			
0~4.99 *10 <sup>8</sup>		9 (36.0)	
≥5.0 *10 <sup>8</sup>		16 (64.0)	

P value by  $\chi^2$  test except as indicated.

\*P value by log-likelihood ratio test.

Abbreviations: SAA, severe aplastic anemia; vSAA, very severe aplastic anemia; BMT, bone marrow transplantation; ANC, absolute neutrophil count.

**Table 2.** Treatment outcome

	Immunosuppressive therapy no. (%) (n=18, 41.9%)	BMT no. (%) (n=25, 58.1%)	P
Response			<0.001*
Complete response	2 (11.1)	18 (72)	
Partial response	12 (66.7)	5 (20.0)	
No response	4 (22.2)	2 (8.0)	
Early death	—	1 (4)	
Primary graft failure	—	—	
Secondary graft failure	—	4 (16)	
Relapse	2 (11.1)	1 (4)	
Death	6 (33.3)	4 (16)	0.184
Cause of death			
Sepsis	—	3	
Hemorrhage	3	—	
Hepatic failure	1	—	
GVHD			
Acute GVHD	—	6 (24)	
Chronic GVHD	—	3 (12)	
Long term complication			
AML	1	—	
MDS	2	—	
PNH	—	—	

P value by  $\chi^2$  test except as indicated.

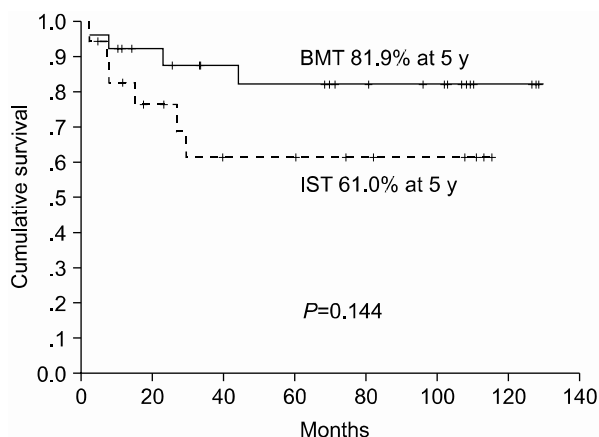
\*P value by log-likelihood ratio test.

Abbreviations: GVHD, graft versus host disease; AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

**Table 3.** Univariate analysis of factors influencing overall survival

Factor	Overall survival rate (%)	P*
Response		<0.0001
Complete or partial response	84.21	
No	20.00	
Grade		0.3513
SAA	73.53	
VSAA	88.89	
Age group, year		0.0043
<40	91.30	
≥40	60.0	
Sex		0.4712
Male	72.22	
Female	80.00	
ANC/mm <sup>3</sup>		0.0076
0~199	75.00	
200~499	45.45	
≥500	91.67	
Platelet count/mm <sup>3</sup>		0.0008
0~19,000	74.29	
20,000~49,000	100	
≥50,000	0	
Reticulocyte count (%)		0.8384
<1	80.77	
≥1	77.78	

\*P value by log-likelihood ratio test.

**Fig. 1.** Kaplan-Meier survival according to treatment modalities.

사망이었으며 3명은 출혈, 1명은 간부전으로 사망하였다. 동종골수이식군은 25명 중 4명이 사망하였고, 치료와 관련된 사망 2명은 골수이식 후 감염으로 사망하였다. 치료와 관련 없는 사망으로 감염 1명이 있었다. 치료 후 조기 사망한 경우로 이식 후 패혈증에 의한 사망 1예가 있었다.

### 5. 생존율 예측인자

단변량(univariate) 분석에서 성별, 질환중증도, 그물 적혈구수, 치료방법은 환자의 생존율에 영향을 미치지 못했으나, 치료에 반응을 보인 경우( $P<0.0001$ ), 40세 이하의 나이( $P=0.0043$ ), 절대호중구 수가 높은 경우( $P=0.0076$ ), 혈소판 수가 높은 경우( $P=0.0008$ ) 통계학적으로 우수한 생존율을 보였다(Table 3). Cox regression을 이용한 다변량(multivariate) 분석에서는 나이( $P=0.021$ )와 치료에 반응을 보인 경우

**Table 4.** Multivariate analysis of factors influencing overall survival

Factor	Reference group	B	SE	df	P	Exp (B) (95% CI*)
Sex	Male	0.244	0.969	1	0.801	1.277 (0.191~8.523)
Age	≤40	2.974	1.288	1	0.021	19.567 (1.567~244.37)
Disease grade	SAA	-0.769	1.176	1	0.513	0.463 (0.046~4.648)
Reticulocyte count	1%	0.048	1.342	1	0.972	1.049 (0.076~14.555)
Treatment type	BMT	-0.567	0.970	1	0.559	0.567 (0.085~3.794)
Response	CR, PR	3.231	1.177	1	0.006	25.315 (2.521~254.23)

\*CI indicates confidence interval.

( $P=0.006$ )만 통계학적으로 유의하게 생존율의 좋은 예측인자로 나타났다(Table 4).

## 고 찰

본 연구에서 중증재생불량성빈혈 환자의 5년 생존율은 76.7%로 안 등<sup>8)</sup>이 보고한 6년 생존율 69%보다 우수한 결과를 보였다. 중증재생불량성빈혈의 치료방법에 따른 생존율의 비교에서 보면 동종골수이식의 경우(81.9%)가 통계적인 의미는 보이지 않았으나 복합면역억제요법을 시행한 군(61.0%)보다 우수한 것으로 나타났다( $P=0.144$ ). 성별, 질환중증도, 그물적혈구수, 치료방법은 생존율에 영향을 미치지 못했으나, 40세 이하의 나이( $P=0.0043$ ), 치료에 반응을 보인 경우( $P<0.001$ ) 통계학적으로 우수한 생존율을 보여 안 등<sup>8)</sup>의 연구결과와 유사한 것으로 나타났다.

20년 전에는 중증재생불량성빈혈 환자의 대부분이 사망하였지만,<sup>12)</sup> 동종골수이식과 복합면역억제요법이 도입되면서 환자의 65% 이상이 장기 생존할 수 있게 되었다.<sup>8,10)</sup> 현재까지의 치료원칙을 보면 조직적합 공여자가 있는 40세 이하의 환자는 동종골수이식이 완치를 기대할 수 있는 가장 확실한 방법이며, 적합한 골수공여자가 없거나 고령의 나이와 같은 전신 상태에 따라 골수이식 시 위험이 예상되는 경우에는 복합면역억제요법이 우선 추천되고 있다.<sup>5,13)</sup>

면역억제요법은 항흉선글로불린을 사용했을 때 사이클로스포린보다 더 효과적이며,<sup>14,15)</sup> 두 약제를 병용하였을 때 단독투여보다 우수함이 보고되고 있다.<sup>5,16)</sup> 최근의 연구들에서 항흉선글로불린과 사이클로스포린을 이용한 복합면역억제요법의 반응률은 47%에서 70%까지 다양하게 보고되는데,<sup>8,16-18)</sup> 본 연

구에서는 77.8%의 반응률을 보였다. 생존율은 7년 55%에서 6년 69%까지 보고하고 있으며,<sup>8,16-18)</sup> 본 연구에서는 예후가 가장 나쁜 초중증재생불량성빈혈 환자군이 상대적으로 27.8%로 많아서 5년 생존율이 61.0%로 나타난 것으로 생각된다. 환자의 평균연령이 50.3세로 다른 연구<sup>8,16-18)</sup>에 비하여 고령군이 많이 포함된 것도 중요한 원인으로 생각된다. 1993년 EBMT 연구<sup>19)</sup>에서는 복합면역치료 10년 후 18.8%의 환자에서 이차성 악성종양이나 혈액암이 발생했고, 본 연구에서는 16.6%(3명)의 환자에서 혈액암이 발병하였다. 본 연구의 추적관찰기간이 상대적으로 짧은 것이 발병률이 낮은 원인의 하나로 생각된다.

동종골수이식이 완치를 기대할 수 있는 가장 확실한 방법으로, 골수이식성적을 높이기 위한 많은 시도가 이루어지고 있다. 현재 가장 많이 사용되는 전처치로는 cyclophosphamide와 ATG요법이 있고, 과거의 cyclophosphamide와 thoracoabdominal irradiation보다 우수한 것으로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 최근까지의 연구결과를 보면 동종골수이식 후 35%에서 90% 이상의 생존율이 보고되고 있다.<sup>6,8,20-24)</sup> 본 연구에서는 전처치로 cyclophosphamide와 ATG를 사용해서 동종골수이식 후 5년 생존율 81.9%를 보여 기존의 보고와 비교할 때 우수한 것으로 보여진다. 여러 연구에서 나타난 생존율의 차이는 전처치요법과 이식편대숙주질환 예방법, 환자 및 골수공여자의 다양성 등이 원인일 것으로 생각된다. 본 연구가 대체로 40세 미만의 젊은 환자를 대상으로 하고, 전처치로 cyclophosphamide와 ATG를 사용한 점도 상대적으로 우수한 결과를 보이게 한 원인으로 생각된다.

치료방법에 있어 반응을 면에서는 동종골수이식이 더 효과적인 결과를 나타냈고, 생존율 측면에서도 비록 통계적으로는 차이를 보이지 않았으나 우수한 결과를 보였다. 전향적, 무작위배정 연구가 아

니고 후향적 분석이라는 제한점을 가지고 있지만, 본 연구의 결과를 볼 때 중증재생불량성빈혈의 치료에 있어 적극적으로 동종골수이식을 시행해 볼 수 있으며, 특히 조직적합 공여자가 있는 젊은 중증재생불량성빈혈 환자에게는 일차 치료로 고려되어야 할 것으로 생각된다. 또한 복합면역억제치료도 공여자가 없거나 전신상태가 불량하고 고령의 경우에 사용할 수 있는 좋은 치료로 생각된다.

향후 환자의 상황에 맞는 맞춤형 치료가 요구되며, 이를 위해 반응을 및 생존율을 향상시키기 위한 전향적인 연구가 필요하다. 이는 면역억제제 용량과 투여기간의 다양화, 동종골수이식의 활성화를 통해 가능할 것으로 생각된다.

## 요 약

**배경:** 중증재생불량성빈혈 환자를 대상으로 복합면역억제요법과 동종골수이식의 치료성적 및 생존율을 비교하고 이에 관련된 예후인자를 알아보고자 하였다.

**방법:** 1995년 1월부터 2005년 12월까지 아주대학교 병원에서 중증재생불량성빈혈로 진단받고 복합면역억제요법 및 동종골수이식을 시행 받은 환자를 대상으로 임상적 특징, 치료반응, 생존율을 후향적으로 비교분석하였다.

**결과:** 대상 환자는 43명이었고, 그 중 18명(41.9%)은 복합면역억제요법(antithymocyte globulin plus cyclosporine A plus steroid)을 시행하였고, 25명(58.1%)은 동종골수이식을 실시하였다. 복합면역억제요법군에서는 완전반응이 2명(11.1%), 부분반응 12명(66.7%)으로 전체반응은 77.8%였으며, 2명에서 실패하였다. 장기 합병증으로 급성골수성백혈병 1명, 골수형성이상증후군 2명이 있었다. 동종골수이식군에서는 완전반응이 18명(72.0%), 부분반응 5명(20.0%)으로 전체반응은 92.0% ( $P<0.001$ )였고, 2~3기의 급성이식편대숙주질환이 6명, 만성이식편대숙주질환이 3명에서 발생하였다. 전체환자의 중앙생존기간은 60.27개월이었으며, 각 군의 5년 생존율은 복합면역억제요법군에서는 61.0%, 동종골수이식군에서는 81.9%였다( $P=0.144$ ). 40세 이하의 나이, 치료에 반응을 보인 경우 통계학적으로 우수한 생존율을 보였다.

**결론:** 중증재생불량성빈혈의 치료에 있어 동종골수이식이 복합면역억제요법보다 우수한 반응을 보였고, 생존율은 통계적 의미가 없었다. 비록 무작위연구는 아니지만, 이번 연구는 조직적합 공여자가 있는 젊

은 중증재생불량성빈혈 환자에게 동종골수이식이 일차 치료임을 시사한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Gale RP, Champlin RE, Feig SA, Fitchen JH. Aplastic anemia: biology and treatment. *Ann Intern Med* 1981;95:477-94.
- 2) Young NS. Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, 2005:617-26.
- 3) Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005;365:1647-56.
- 4) Bagby GC, Lipton JM, Sloand EM, Schiffer CA. Marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;318-36.
- 5) Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;110-7.
- 6) Kim I, Yoon SS, Park S, Kim BK, Kim NK. The treatment of severe aplastic anemia: outcomes of bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in a single institution of Korea. *J Korean Med Sci* 2003;18:365-71.
- 7) Sohn HJ, Jang GD, Shin YR, et al. Survival according to treatment modalities in 137 patients with aplastic anemia. *Korean J Hematol* 2003;38:1-7.
- 8) Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, et al. Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial. *Int J Hematol* 2003;78:133-8.
- 9) Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002;136:534-46.
- 10) Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anaemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000;37:56-68.
- 11) Mehta J, Singhal S. Graft failure: diagnosis and management. In: Barrett J, Treleaven J, eds. *The clinical practice of stem-cell transplantation*. Oxford, England: Isis Medical Media, 1998:645-58.
- 12) Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (first of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *N Engl J Med* 1982;306:645-52.
- 13) Marsh JC. Management of acquired aplastic anaemia.

- mia. *Blood Rev* 2005;19:143-51.
- 14) Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999;93:2191-5.
- 15) Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992;79:2540-6.
- 16) Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, German Aplastic Anemia Group. 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.
- 17) 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.
- 18) Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 2000;37:69-80.
- 19) Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia, for The European Bone Marrow Transplantation - Severe Aplastic Anemia Working Party. *N Engl J Med* 1993;329:1152-7.
- 20) Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004;103:2490-7.
- 21) Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:30-42.
- 22) Margolis DA, Casper JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:43-55.
- 23) Deeg HJ, Leisenring W, Storb R, et al. Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 1998;91:3637-45.
- 24) Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1988;70:177-82.