

비-A, 비-B, 비-C 전격성 간염으로 간이식 후 발생한 재생 불량성 빈혈: 서울대학교병원의 경험

서울대학교 의과대학 외과학교실¹, 내과학교실², 소아과학교실³, 병리과학교실⁴

한언철¹ · 이남준¹ · 홍 근¹ · 박민수¹ · 최영록¹ · 김혜영¹ · 이광웅¹ · 김인호² · 김윤준²
고재성³ · 박경덕³ · 이환중³ · 최은화³ · 서정기³ · 이경분⁴ · 서경석¹

Serongative Acute Hepatic Failure-associated Aplastic Anemia in Pediatric Liver Transplantation

Eon Chul Han, M.D.¹, Nam-Joon Yi, M.D.¹, Geun Hong, M.D.¹, Min Su Park, M.D.¹, Young Rok Choi, M.D.¹, Heyoung Kim, M.D.¹, Kwang Woong Lee, M.D.¹, In Ho Kim, M.D.², Yoon Jun Kim, M.D.², Jae Sung Ko, M.D.³, Kyung Duk Park, M.D.³, Hoan Jong Lee, M.D.³, Eun Hwa Choi, M.D.³, Jeong Kee Seo, M.D.³, Kyoung-Bun Lee, M.D.⁴ and Kyung Suk Suh, M.D.¹

Departments of Surgery¹, Internal Medicine², Pediatrics³ and Pathology⁴,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Aplastic anemia (AA) is a rare complication of liver transplantation. The causes of AA have not yet been identified, and optimal treatment for AA after liver transplantation has not been firmly established. We experienced two cases of AA accompanied with fulminant hepatitis among 157 pediatric recipients (1.3%) and among 17 recipients of Korean Network of Organ Sharing (KONOS) status 1 (11.8%). The patients were a 16-year-old girl and a 3-year-old boy who had jaundice and lethargy due to non-A, non-B, non-C fulminant hepatitis. The girl underwent split liver transplantation involving the liver of a 24-year-old man, and the boy underwent an emergency living donor liver transplantation with a liver obtained from his 16-year-old cousin. Each transplantation procedure was uneventful. However, both patients were diagnosed with AA caused by thrombocytopenia and neutropenia at 140 and 26 days, respectively, after liver transplantation. The girl recovered completely after undergoing bone marrow transplantation and was followed up for 70 months. However, the boy was conservatively treated because of the development of hyperbilirubinemia and pyrexia. He died of multi-organ failure 74 days after liver transplantation. AA is not a rare complication of pediatric liver transplantation for fulminant hepatic failure. Therefore, AA must be suspected in pediatric cases of cytopenia even after liver transplantation. Our findings indicate bone marrow transplantation is the treatment of choice for AA even in cases where AA develops after liver transplantation.

Key Words: Liver transplantation, Aplastic anemia, Bone marrow transplantation, Pediatric liver transplantation, Fulminant hepatic failure

중심 단어: 간이식, 재생불량성 빈혈, 골수 이식, 소아 간이식, 전격성 간부전

서 론

간이식 후 빈혈의 원인은 신기능 이상, 면역억제제, 바이러스 감염, 철 결핍 등 다양하며(1), 만성 간질환을 가진 환자에서도 빈혈이 발생할 수 있다(2-4). 지금까지 제

시된 치료법으로는 골수 이식 외에도 면역억제요법이 있으며, 이를 위해 항바이러스제 및 항진균제를 포함한 예방적 광범위 항생제(anti-infective prophylaxis)와 수혈 등의 보존적인 치료를 병행할 수 있다(5).

간이식 후 생긴 재생불량성 빈혈은 1987년 7세 환아에서 비-A, 비-B, 비-C 전격성 간염으로 간이식 후 생긴 재생불량성 빈혈을 보고한 이후 간헐적으로 보고가 되고 있다(6). 간이식 후 재생불량성 빈혈은 뚜렷한 원인을 알 수 없고 치료법이 정립되지 않았다.

국내에서는 간이식 후 발생한 재생불량성 빈혈에 관한 보고가 없어, 저자들은 비-A, 비-B, 비-C 전격성 간염으

책임저자 : 이남준, 서울시 종로구 대학로 101
서울대학교 의과대학 외과학교실, 110-744
Tel: 02-2072-2990, Fax: 02-766-3975
E-mail: gsleenj@hanmail.net

접수일 : 2011년 6월 16일, 심사일 : 2011년 10월 4일
게재승인일 : 2011년 10월 7일

로 간이식 후 발생한 재생불량성 빈혈의 치료 경험을 보고하고, 이에 관한 문헌 자료를 고찰하고자 한다.

증 례

증례 1

수술 전 진단: 환아는 내원 당시 16세 여아로 이전에 특이 병력은 없었다. 환아는 내원 2주 전부터 황달 증상을 보여 타 병원에 내원하여 시행한 간기능 검사상 이상 소견으로 치료하였으나 호전이 없어 본원으로 전원되었다. 환아의 가족력 상 친할머니가 간암으로 사망하였고, 환아 아버지는 B형 간염으로 치료받았던 경력이 있었다. 내원 당시 환아의 이학적 소견상 환아는 급성 병색을 보이고 있었으며 혈압은 115/65 mmHg, 심박수 74/분, 호흡수 22/분, 체온 36.6°C이었다. 전신적인 황달이 관찰되었으며, 경부 및 전신에서 림프절의 종창은 발견되지 않았고 흉부 청진상 심음 및 폐음은 정상이었으며, 복부의 팽만도 없었고, 간과 비장도 촉진되지 않았다. 그 외 신경학적 이상이나 기형은 관찰되지 않았다. 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사상에서 혈색소 12.7 g/dL, 백혈구 3,900/mm³ (중성구 72.3%, 림프구 13.2%), 혈소판 125,000/mm³이었다. 혈청검사상 AST 1,322 IU/L, ALT 1,100 IU/L, 총빌리루빈 18.5 mg/dL, 암모니아 136 µg/dL, 혈당 209 mg/dL로 상승되어 있었고 GGT 29 IU/L, 총단백 6.2 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, BUN 3.0 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL이었으며, 혈액 응고 검사 상 PT INR 2.47, aPTT 54.3

초로 상승되어 있었다. 간염바이러스를 포함한 혈청 검사는 anti-HBs만이 양성이었고, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HAV IgM, anti-HCV, CMV IgM, EBV EA-IgG, HSV IgM, VCA-IgG는 모두 음성을 보였으며, 소변에서 시행한 CMV-PCR도 음성이었다. 자가 면역성 간을 감별하기 위해 FANA 시행하였으나 음성이었다. 추가로 시행한 ceruloplasmin은 21 mg/dL로 정상이었고 24시간 소변 검사상 구리량이 1,654 µg/24 hr로 증가되어 있었고 안과 검진에서 각막에 생긴 Kayser-Fleisher ring을 확인하였으나 간조직 검사는 시행하지 않았다. 환아는 급성 윌슨씨 병에 의한 전격성 간염으로 간이식을 위해 KONOS 응급도 1로 등록하였다.

응급 간이식: 내원 이후 환아의 간기능이 급격히 악화되어 2005년 4월 8일에 24세 남자 뇌사자 분할 간이식을 받았다. 환아의 혈액형은 AB⁺형, 제공자의 혈액형은 O⁺형이었으며, 확대 우간을 받았고, 이식편 무게는 1,390 gm으로 이식편대 수용자 무게비는 1.35%였다. 환아의 수술 시간은 475분이었고, 냉허혈시간은 90분, 온허혈시간은 10분이었다. 수술은 일반적인 우측엽 이식술에 준하여 이루어졌다. 환아의 적출된 간은 병리학적 검사상 전간의 아급성 괴사를 보였다(Fig. 1A). 면역억제제는 tacrolimus와 prednisone의 이차 요법으로 시작하였다. 환아는 수술 후 제 5병일에식이 진행이 가능하였고, 수술 후 제 6병일에 중환자실에서 병동으로 옮겼다. 수술 후 제 7병일에 시행한 복부단층촬영에 특이 소견은 없었다.

재생불량성 빈혈의 진단 및 치료: 수술 직전 시행한 혈

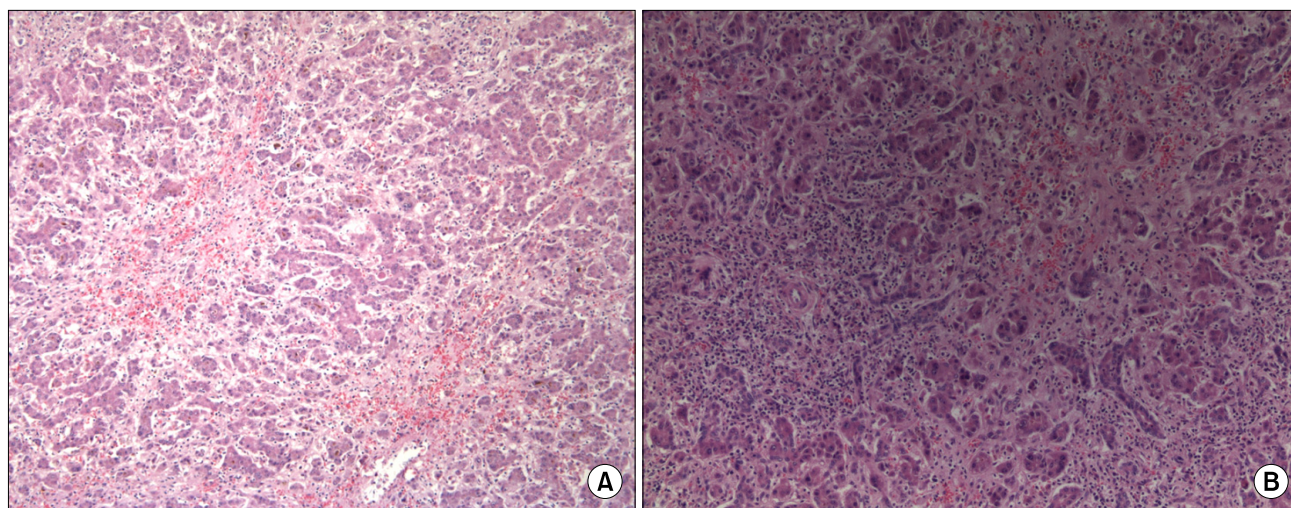


Fig. 1. Explant liver pathology of the patients suffered from fulminant hepatic failure. (A) Explant liver pathology of a 16-year-old girl suffered from fulminant hepatic failure (HE stain, ×200). (B) Explant liver pathology of a 3-year-old boy suffered from fulminant hepatic failure (HE stain, ×400). The explants liver shows submassive hepatic necrosis with diffuse lobular replacement by Herring ductules.

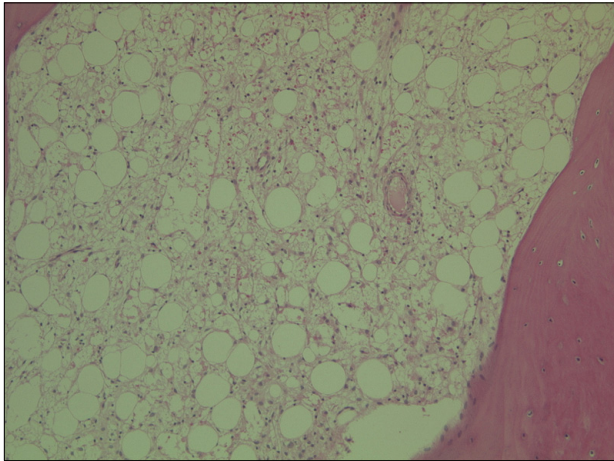


Fig. 2. Bone marrow biopsy of a 3-year-old boy suffered from aplastic anemia after liver transplantation due to fulminant hepatic failure. The cellularity is 0~10% which is hypocellular with marked decrease of Trilineage hematopoiesis.

액 검사상 환자의 백혈구 $3.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 $65 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었다. 그러나 수술 후 제 4병일부터 혈구수가 감소하여, 제 11병일에는 백혈구 $0.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 6.5 g/dL, 혈소판 $21 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 감소되었다. 류코스팀 주사액(G-CSF, 300mcg, 동아제약) 투여 후 환자의 백혈구는 $2.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, 절대중성구 수치는 $2.44 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 상승하였고, 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 항원혈증(antigenemia)에서 양성이 나와 ganciclovir를 투여한 후 호전되어 제 55병일에 퇴원하였다. 그러나 퇴원 후 외래에서 시행한 혈액 검사 상에서는 악화와 호전을 반복하는 임상 양상을 보여, 수술 후 제 140병일에 골수 조직 검사를 시행하였다. 세포밀도(cellularity)가 0~10%로 재생불량성 빈혈에 해당하였다. 수술 후 제 5개월에 재생불량성 빈혈에 대해 항림프구 글로불린(anti-lymphocyte globulin) 치료를 시행하였고, 면역억제제로는 cyclosporine과 prednisone 치료를 병행하였다. 하지만 이후에도 검사상 호전이 없어 간이식 후 제 10개월에 39세 남자 비혈연 제공자(4 HLA Ag mismatch [CD34: $1.69 \times 10^6/\text{kg}$])로부터 1차 골수이식을 시행하였다(7). 1차 골수이식 당시 매일 cyclosporine 400 mg을 복용 중이었다. 면역관해유도는 fludarabine, antithymocyte globulin (ATG), cyclophosphamide를 사용하였고, 면역억제제로는 cyclosporin을 사용하였다. 그러나 1차 골수이식은 생착에 실패하였고, 골수이식 후 2개월에 이식후 림프증식질환(PTLD)이 발생하여 cyclosporin을 중단하고 매일 prednisolon 10 mg을 복용하였다. 간이식 후 16개월, 1차 골수이식 후 6개월에 41세 남자 비혈연 제공자 1

HLA Ag mismatch (CD34: $3.80 \times 10^6/\text{kg}$, CD3: $9.224 \times 10^7/\text{kg}$)로 2차 골수이식을 시행하였다. 면역관해유도는 ATG, cyclophosphamide, total lymphoid irradiation을 사용하였고, 면역억제제로 cyclosporin을 사용하였다. 2차 골수이식 후 CMV폐렴 및 출혈성 방광염을 앓았으나 보존적인 치료로 회복하였다.

이식 후 간기능: 환아는 현재 22세로 간이식 후 70개월, 골수이식 후 54개월째로 정상 간기능(AST 37 IU/L, ALT 31 IU/L, 총빌리루빈 0.7 mg/dL)과 경증의 혈소판 감소증(백혈구 $5.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, 절대중성구 수치 $3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 10.1 g/dL, 혈소판 $105 \times 10^3/\mu\text{L}$)을 보이고 있으며, 매일 cyclosporin 150 mg을 복용하고 있으며 외래에서 추적 중이다.

증례 2

수술 전 진단: 3세 남아가 3주 전부터 생긴 황달로 타 병원에서 시행한 간기능 검사에 이상이 있어 간이식을 위해 본원으로 전원되었다. 환아는 재태주수 40주, 출생 체중 3.7 kg, 정상분만으로 태어났고 산전진단 및 주산기에 특이 병력은 없었다. 가족력 상 친할아버지가 간경화로 사망하였고, 환자의 어머니는 만성 B형 간염 보균자이며, 아버지가 알코올성 지방간이 있었다. 내원 당시 이학적 소견상 급성 병색을 보이고 있었으며 혈압 92/60 mmHg, 심박수 101/분, 호흡수 28/분, 체온 37.4°C 이었다. 환아는 전신적인 황달이 관찰되었으며, 경부 및 전신에서 림프절의 종창은 발견되지 않았고 흉부 청진상 심음 및 폐음은 정상이었으며, 복부의 팽만도 없었고, 간과 비장도 촉진되지 않았다. 그외 신경학적 이상이나 기형은 관찰되지 않았다. 내원 당시 시행한 환자의 말초 혈액 검사상에서 혈색소 11.0 g/dL, 백혈구 $3.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (중성구 65.6%, 림프구 15.6%), 혈소판 $92 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었다. 혈청검사상 AST 2,981 IU/L, ALT 934 IU/L, 총빌리루빈 23.7 mg/dL, 직접형 빌리루빈 15.4 mg/dL, GGT 93 IU/L로 상승되어 있었고, 총단백 5.5 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, BUN 6.0 mg/dL, Cr 0.4 mg/dL, 혈당 94 mg/dL, 암모니아 $36 \mu\text{g/dL}$ 이었으며, PT INR 1.44, aPTT 41.4초였다. 간염바이러스를 포함한 혈청 검사는 anti-HBs만이 양성하였고, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HAVIgM, anti-HCV, CMV IgM, EBV EA-IgG, HSV IgM은 모두 음성을 보였으며, 소변에서 시행한 CMV-PCR도 음성이었다. 환아는 자가면역성간염을 감별하기 위해 FANA 시행하였고 음성이었다. Progressive familial intrahepatic cholestasis를 감별하기 위해 PFIC gene study를 시행하였으나 음성이었다. 간 조직검사에서는 급성 간염 소견과 호산

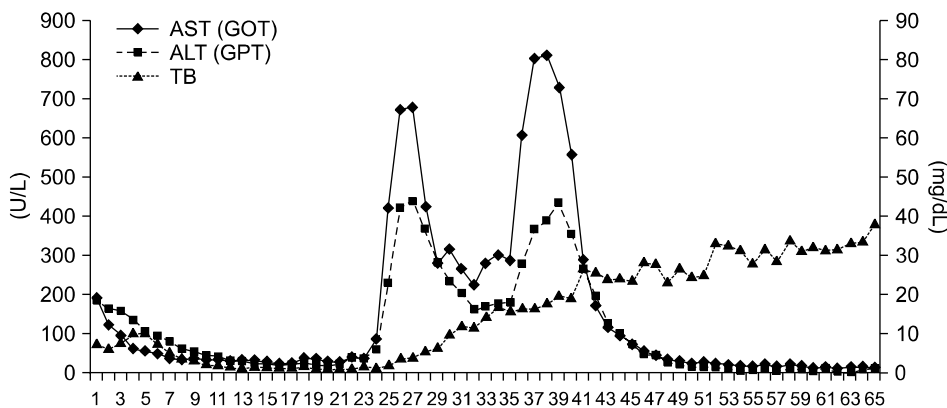


Fig. 3. Plotting of liver function test in a 3-year-old boy after liver transplantation for fulminant hepatic failure. He developed hyperbilirubinemia since 27 days after liver transplantation.

구 침윤(eosinophil infiltration) 외에 특이한 소견은 관찰되지 않았다.

응급 간이식: 내원 이후 간기능이 급격히 악화되어 복수와 흉수가 생겼고, 간성 혼수를 보여 2010년 8월 2일 응급 생체 간이식을 하였다. 간 제공자는 16세 여아로 환자의 사촌이었다. 혈액형은 모두 O⁺형이었고, 수술은 제공자의 좌외측엽을 사용하였고, 이식편 무게는 330 gm으로 이식편대 수여자 무게비는 1.83%이었다. 환자의 수술 시간은 440분이었고, 냉허혈시간은 33분, 온허혈시간은 32분이었다. 수술은 일반적인 좌외측엽 이식술에 준하여 이루어졌다. 환자의 적출된 간은 병리학적 검사상 전간의 아급성 괴사를 보였다(Fig. 1B). 환아는 수술 후 제 2병일에 식사가 가능하였고 수술 후 제 5병일에 중환자실에서 병동으로 옮길 수 있었다. 환아는 수술 후 제 8병일에 시행한 복부단층촬영에 특이 소견은 없었다. 면역억제제는 basiliximab, tacrolimus, prednisone의 삼제 요법을 사용하였다.

재생불량성 빈혈의 진단 및 치료: 환아는 수술 후 제 2병일부터 혈구수가 감소하여, 수술 후 제 6병일에는 백혈구 $5.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 6.0 g/dL, 혈소판 $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 감소되어 적혈구 및 혈소판수혈을 시행하였다. 이후에도 지속적으로 혈구수 감소를 보여, 수술 후 제 10병일부터 5일간 정주용 감마글로불린(400 gm/kg/day, 녹십자)을 투여하였고, 간헐적으로 류코스팀 주사액(G-CSF, 200 mcg, 동아제약)과 과립구를 포함한 성분수혈을 병행하였다. 수술 후 제 14병일부터는 발열이 동반되어 tacrolimus를 중단하였고, 백혈구 감소증을 동반한 원인불명열의 치료에 준하여 경험적 항생제 치료(tazoractam, amikin), CMV와 진균 예방을 위해 ganciclovir를 추가하였다. 이 시기에 시행한 혈액 배양 검사와 Parvovirus, CMV, influenza 검사는 모두 음성이었지만, 중성구감소증($0/\mu\text{L}$)과 발열이 지속되었고, 수술 후 제

26병일에는 피부 발진이 동반되어 숙주대편주병과 재생불량성 빈혈의 감별을 위해 피부 및 골수 조직검사를 시행하였다. 피부 조직 검사는 비특이적이었고, 골수 검사상 세포밀도가 0~10%로 재생불량성 빈혈에 합당하였다(Fig. 2).

수술 후 간기능: 간이식 직후 간기능은 안정적이었으나, 수술 후 제 27병일에 빌리루빈 1.9 mg/dL, 직접형 빌리루빈 1.3 mg/dL, AST 421 IU/L, ALT 229 IU/L, ALP 293 IU/L, GGT 144 IU/L으로 상승되었고, 이후에 지속적인 간기능 이상을 보였다(Fig. 3). 수술 후 제 31병일에 간이식편 조직검사를 시행하였으나 이식편 조직 검사상 거부반응의 증거는 없었고, 수술 후 제 54병일에 시행한 복부 단층 촬영에서도 특이소견이 없었다.

경과: 지속적인 발열과 간기능 이상으로 골수이식을 진행하지 못하였다. 수술 후 제 64병일에 통증을 동반한 항문주위와 서혜부 농양이 발생하였고, 제 68병일에 폐렴과 무기폐가 발견되어, 제 70병일에 S자 결장루와 서혜부 농양 절개술을 시행하였고, 제 72병일에 기관지 내시경으로 기관지 세척술을 시행하였다. 그러나 환아는 간이식 후 제 74병일, 결장루 수술 후 제 4병일에 패혈증에 의한 다발성 장기 부전으로 사망하였다.

고 찰

간이식 후 발생하는 빈혈의 원인으로는 이식 전 문맥압항진에 의한 혈구 감소증이 있던 경우 외에, 이식 직후에는 출혈, 패혈증, 용혈증 등을 고려할 수 있고, 2주 이후에는 면역억제제 등 복용약, 바이러스감염(CMV, Bparvovirus B19), 숙주대편주병 등의 면역학적인 문제에 의한 경우 그리고 재생불량성 빈혈을 생각해 볼 수 있으며, 6주 이후에는 철 결핍, 신기능 이상에 의한 경우, PTLD, 기타 약물 등을 고려할 수 있다(5). 대개는 한가지 이상

의 원인이 상호 작용하여 복합적으로 발생시킨다. 간이식 후 생긴 빈혈, 즉 혈구감소증의 유병률은 연구에 따라 4.3%에서 28.2%까지 보고되었다(5,8-12).

재생불량성 빈혈의 진단은 골수 검사에서 cellularity 25% 이하이면서 1) 중성구수 $<0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, 2) 혈소판 $<20 \times 10^3/\mu\text{L}$, 3) 망상적혈구 $<20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 의 세가지 요건 중 적어도 두 가지 이상을 만족해야 한다(10). 간이식 후 생긴 재생불량성 빈혈은 드문 합병증으로 간이식 후 0.007%의 환자에서 발생한다고 알려져 있다. 다만, 비-A, 비-B, 비-C 전격성 간염으로 간이식을 시행한 후에는 재생불량성 빈혈 발생이 드물지 않아서 소아에서는 23~31%에서, 성인에서는 5%에서 발생할 수 있다(9). 본 기관에서도 1988년부터 2010년까지 시행한 157명의 소아 간이식 환자 중 빈혈의 유병률은 1.3%였고, 응급도 1의 소아 환자 중에서는 11%를 차지하였다. 본 증례들에서도 급성 간부전 병력을 가지고 있으면서 간이식 후 재생불량성 빈혈의 원인은 모두 명확하지 않았다. 따라서 소아 급성 간부전 환자에서 이식 전후 범혈구감소증을 보이는 경우, 즉 상기한 혈구 감소증 중 두 가지 이상을 만족하는 경우에는 그 원인으로서는 재생불량성빈혈을 고려하여 조기에 골수 검사를 시행하는 것을 추천한다.

간이식 후 재생불량성 빈혈의 치료법으로는 골수이식이 가장 효과적이라고 할 수 있다(9,10,13). 그러나 HLA가 적합한 골수 제공자를 찾기 어려운 경우에는 이차 치료법으로 면역억제제의 강도를 높이는 치료법을 이용할 수 있다. 재생불량성 빈혈에 대해 골수이식한 환자의 생존율은 82%이고, 면역억제제로 치료한 환자 생존율은 70% 정도이다. 그러나 첫번째 증례에서도 보았듯이 면역학적인 치료는 골수 이식에 비해 실패율이 높고, 재생불량성 빈혈의 재발률도 높으며, 이차적인 골수이형성증후군, 발작성 야간 혈색소뇨증, 급성 백혈병으로 사망에 이를 수 있다는 보고가 있으므로 치료에 신중해야 한다(10).

첫번째 증례에서와 같이 간기능이 정상이고 동반된 감염이 없는 경우에는 적극적으로 골수 이식을 시행할 수 있다. 그러나 두번째 증례와 같이 발열과 간기능 이상이 동반된 경우에는 재생불량성 빈혈의 치료 방법 선택에 제한이 많고, 보존적인 치료를 시행할 수 밖에 없다. 이를 위해서는 성분수혈, 감염감시, 조혈성장인자 투여 등이 있다. 특히 감염을 조기에 발견하여 치료하는 것이 환자 생존 및 치료 성적을 향상시킬 수 있으며, 발열 시 경험적인 항생제와 더불어 과립구 수혈이 도움이 된다는 보고가 있다(14,15). 재생불량성빈혈 환자에서 발열 시 경험적인 항생제 및 항바이러스제는 3~4일 간격으로 혈액 배양 검사를 통해 항생제를 변경하여야 한다. 과립구

수혈 제공자는 혈액형이 맞고 8촌 이내의 인척이 아니면서 최근 질병으로 치료받은 적이 없어야 하고 헌혈을 하는데에 문제가 없어야 한다. 선택된 제공자들에게 prednisone을 복용하게 한 후 과립구를 채집하여 수용자에게 투여하게 된다(15-17). 그러나 두번째 증례의 환아에서는 이에 대한 반응이 없었다(18,19).

다른 한편으로 재생불량성빈혈의 치료로서 골수이식 및 면역억제제 치료에서 주의할 점은, 잠복 감염이나 과도한 면역억제와 관련된 합병증으로 PTLN, 바이러스성 간염의 신생(특히 B형 간염바이러스), CMV 증후군 및 질환 등을 유발할 수 있다. 첫번째 증례에서도 1, 2차 골수이식 후 PTLN과 CMV질환을 앓았다. 호중구 감소증이 있는 환자는 이식 전 검사결과에 따라 예방요법을 시행해야 함은 물론, CMV와 EBV혈중 정량검사 모니터(PCR 정량법)를 통해 적절한 시기에 선제적으로 치료하여야 한다. B형 간염보균자이거나 core 항체 양성 제공자로부터 간이식편을 받은 경우에는 s항원 및 항체, B형 간염 DNA 정량 검사로 정기적인 모니터 및 B형 간염재발 혹은 신생에 관한 예방적 치료를 병행하여야 한다(20,21).

소아에서 전격성 간부전의 경우 간이식 후 재생불량성 빈혈은 드물지 않은 합병증으로 범혈구 감소 시 반드시 재생불량성 빈혈을 원인 중 하나로 고려해야 하며, 골수 검사를 통한 적극적인 진단 및 적절한 치료를 가능한 빨리 시도해야 한다. 재생불량성 빈혈로 진단되었으나 골수 이식이 용이하지 않은 경우에는 적극적인 면역억제 치료와 함께 가능한 감염 질환에 대해 주기적인 감시와 보존적 치료가 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) Misra S, Moore TB, Ament ME, Vargas JH, Busutill RW, McDiarmid SV. Profile of anemia in children after liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:1459-63.
- 2) Wintrobe MM. Relation of disease of liver to anemia. *Arch Intern Med* 1936;57:289-306.
- 3) Jarrold T, Vilter RW. Hematologic observations in patients with chronic hepatic insufficiency: sternal bone marrow morphology and bone marrow plasmacytosis. *J Clin Invest* 1949;28:286-92.
- 4) Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, Kodo M, Udagawa A, Kadowaki Y, et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med* 2001;138:332-7.
- 5) Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl* 2004;10:165-73.
- 6) Stock PG, Steiner ME, Freese D, Sharp H, Ascher NL. Hepatitis associated aplastic anemia after liver transplan-

- tation. *Transplantation* 1987;43:595-7.
- 7) Kim MJ, Kim I, Bae HM, Seo K, Park N, Yoon SS, et al. Hematopoietic stem cell transplantation after post-transplant lymphoproliferative disorder. *J Korean Med Sci* 2010;25:781-4.
- 8) Ndimbie OK, Frezza E, Jordan JA, Koch W, van Thiel DH. Parvovirus B19 in anemic liver transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:756-60.
- 9) Itterbeek P, Vandenberghe P, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Yap SH, et al. Aplastic anemia after transplantation for non-A,non-B, non-C fulminant hepatic failure: case report and view of the literature. *Transpl Int* 2002;15: 117-23.
- 10) De Bruyne RM, Dhawan A. Bone marrow dysfunction following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9:423-6.
- 11) Schrezenmeier H, Bacigalupo A. *Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000:308-15.
- 12) Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1471-8.
- 13) Hagglund H, Winiarski J, Ringden O, Sparrelid E, Ericzon BG. Successful allogeneic bone marrow transplantation in a 2.5-year-old boy with ongoing cytomegalovirus viremia and severe aplastic anemia after orthotopic liver transplantation for non-A, non-B, non-C hepatitis. *Transplantation* 1997;64:1207-8.
- 14) Dale DC, Liles WC, Price TH. Renewed interest in granulocyte transfusion therapy. *Br J Haematol* 1997;98: 497-501.
- 15) Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood* 1993;81:1675-8.
- 16) Herzig GP, Root RK, Graw RG Jr. Granulocyte collection by continuous flow filtration leukapheresis. *Blood* 1972;39:554-67.
- 17) Higby DJ, Henderson ES, Burnett D, Cohen E. Filtration leukapheresis: effects of donor stimulation with dexamethasone. *Blood* 1977;50:953-9.
- 18) Strauss RG. Clinical perspectives of granulocyte transfusions: efficacy to date. *J Clin Apher* 1995;10:114-8.
- 19) Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001;183:321-8.
- 20) Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Systematic review: hepatitis-associated aplastic anaemia-a syndrome associated with abnormal immunological function. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:436-43.
- 21) Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis -associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1059-64.