

## Cyclosporine으로 치료된 전신홍반루푸스에 의한 재생불량빈혈 1예

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

이승근 · 김지량 · 이봉은 · 설희윤 · 백승훈 · 조미라 · 이정욱 · 김성일 · 이준희

= Abstract =

### A Case of Aplastic Anemia Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Successful Treatment with Cyclosporine

Seong Geun Lee, M.D., Ji Ryang Kim, M.D., Bong Eun Lee, M.D., Hee Yun Seol, M.D.,  
Seung Hoon Baek, M.D., Mi Ra Cho, M.D., Jeong Wook Lee, M.D., Sung Il Kim, M.D.,  
Jun Hee Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, School of Medicine, Pusan National University,  
Busan, Korea*

Systemic lupus erythematosus(SLE) is autoimmune disease in which involves systemic organs. Hematological manifestations are common in patients with SLE but aplastic anemia is very rare and, although various immunosuppressants have been tried, there is no established treatment in aplastic anemia associated with SLE. Furthermore, disease course and prognosis may be different from other aplastic anemia. A 42-year-old woman presented with fever, chilling, myalgia, general weakness, pancytopenia. Her bone marrow aspirate and biopsy revealed almost acellular bone marrow with rare foci of hematopoietic elements and she was diagnosed with SLE simultaneously. High-dose methyprednisolone, prednisolone and cyclophosphamide therapies had been unsuccessful in controlling pancytopenia. Cyclosporine was started and the aplastic anemia was responded. Now she was free of transfusion with more than 10 g/dL of hemoglobin.

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, Aplastic anemia, Cyclosporine

<접수일 : 2007년 7월 6일, 심사통과일 : 2007년 8월 2일>

※통신저자 : 이 준 희

부산시 서구 아미동 1가

부산대학교병원 내과

Tel : 051) 240-7580, Fax : 051) 241-7580, E-mail : drleejunhee@hanmail.net

## 서 론

재생불량빈혈은 범혈구감소증 및 저세포성 골수를 나타내는 드문 조혈모세포의 이상으로서, 병인에는 주로 면역기전이 관여하는 것으로 알려져 있다 (1). 한편, 만성적인 자가면역질환인 전신홍반루푸스의 혈액학적 이상은 대개 빈혈, 백혈구감소증, 저혈소판증의 형태로 나타나며 (2), 이 중 빈혈이 가장 흔한 것으로 보고되고 있다 (2-4). 전신홍반루푸스와 연관된 빈혈은 대개 만성질환에 의한 빈혈 및 자가면역 용혈성 빈혈의 형태로 발생하며 (2-4), 재생불량빈혈의 빈도는 매우 드물다 (5,6).

전신홍반루푸스의 합병증으로 발생한 재생불량빈혈은, 질병의 경과가 다른 형태의 재생불량빈혈과 차이가 있으며, 조기에 진단하여 적절히 치료할 경우 좋은 예후를 나타낸다 (6). 저자들은 전신홍반루푸스에 동반된 재생불량빈혈을 cyclosporin을 이용하여 효과적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 42세 여자

**주 소:** 발열, 오한, 근육통, 전신쇠약

**현병력:** 약 6개월 전부터 고혈압, 갑상샘저하증으로 simvastatin, candesartan, amlodipine, levothyroxine을 복용하던 환자로 내원 7일 전 근육통, 전신쇠약이 있어 타병원에서 입원치료 중 내원 당일 범혈구감소증 소견 및 발열 및 오한이 있어 응급실로 내원하였다.

**과거력:** 10년 전 자궁절제술 시행 받음.

**가족력:** 특이사항 없음.

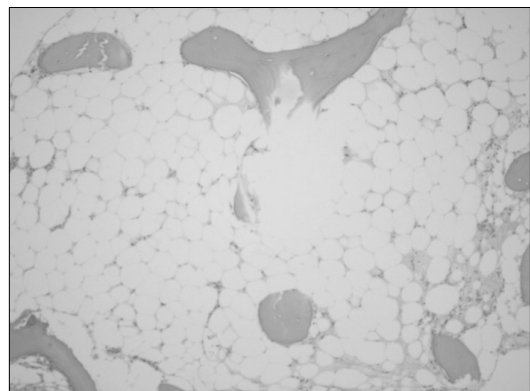
**사회력:** 특이사항 없음.

**이학적 소견:** 내원시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박수 분당 108회, 호흡수 분당 22회, 체온 38.4°C였다. 급성 병색을 띄고 있었고, 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였고, 오른쪽 안구의 부종이 있었으며, 상하지에 함요부종이 있었다. 신경학적 검사에서 오른쪽 안면신경 마비가 관찰되었다. 경부 임파절은 촉진되지 않았으며 복부 및 흉부의 이학적 검사는 정상이었

다. 피부발진, 관절통, 구강궤양은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 내원 당시 실시한 말초 혈액검사에서 백혈구 수  $500/\text{mm}^3$ 으로 호중구 17%, 림프구 53% 단구 29%, 호산구 0%, 호염기구 1%, 망상적혈구 0.5%였다. 혈색소는 6.3 g/dL, 혈소판 수는  $51,000/\text{mm}^3$ 이었으며 비정상 세포는 관찰되지 않았다. 혈청 생화학 검사상 AST 195 IU/L, ALT 63 IU/L, LDH 791 IU/L, 총단백 4.9 g/dL, 알부민 2.3 g/dL이었으며 총빌리루빈 0.55 mg/dL, BUN 48.9 mg/dL, 크레아티닌 1.5 mg/dL였다. HBsAg은 음성, anti-HBs Ab는 양성, anti-HCV Ab와 anti-HIV Ab는 음성이었다. CRP는 3.45 mg/dL (정상 0~0.5 mg/dL), 적혈구침강속도 24 mm/hr (정상 0~15 mm/hr)이었으며 소변 검사상 요단백 3 양성이었으며, 24시간 요단백은 742 mg, 사구체 여과율은  $63.51 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 이었다. 내원 2일째 골수 흡입생검을 실시한 결과 세포충실도가 10%였으며, 골수모세포는 0%, 조혈모세포는 국소적으로만 관찰되어 재생불량빈혈로 진단하였다(그림 1).

내원 3일째 실시한 혈액 검사에서 항핵항체가 homogeneous type으로 1 : 1,280 이상 양성으로 확인되었고, 이후 혈액 검사에서 anti-dsDNA IgG 310 IU/mL (정상 10~25 IU/mL), anti-Smith 항체 양성이 확인되었고 anti-cardiolipine 항체 IgG 및 IgM이 모두 양성으로 확인되었다. 따라서 범혈구감소증 및 단백뇨와 더불어 1997년 개정된 미국 류마티스학회의 진단기준 4가지를 만족하여 전신홍반루푸스로 진단하



**Fig. 1.** The bone marrow biopsy (H&E stain,  $\times 100$ ). The specimen shows marked hypocellular marrow (cellularity < 10%).

였다. 기타 lupus anticoagulant는 음성, anti-SS A 항체는 양성, anti-SS B 항체는 음성으로 확인되었고, C3가 25.1 mg/dL (정상 90~180 mg/dL), C4가 8.7 mg/dL (정상 10~40 mg/dL), CH50은 4.8 U/mL (정상 23.0~46.0 U/mL)로 저하된 소견이 관찰되었다.

**방사선 소견:** 흉부 및 복부 방사선 촬영에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 안구 전산화단층촬영에서 오른쪽 아래눈꺼풀 부위의 부종 및 조영증가가 관찰되어 연조직염의 소견으로 판단하였다.

**임상경과 및 치료:** 내원 당일 범혈구감소증과 발열, 오한으로 piperacillin과 amikacin을 정맥 투여하였고 빈혈로 인해 농축적혈구를 수혈하였다. 이후 발열은 소실되었으며, 내원 6일째 amikacin 투여는 중지하였고, piperacillin만 유지하였다. 내원 7일째 전신 홍반루푸스로 진단하였고, 고용량 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1 g/일)을 3일간 실시 후 prednisolone 60 mg/일을 경구 투여하였다. 내원 10일째 백혈구 수 4,300/mm<sup>3</sup> (호중구 81%, 림프구 11%), 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 수 128,000/mm<sup>3</sup>으로 말초혈액검사소견은 호전되었으나 BUN 70.5 mg/dL, 크레아티닌이 2.9 mg/dL로 콩팥기능이 악화되었다. 보존적 치료에도 콩팥기능은 호전이 없어 내원 13일째 cyclophosphamide 750 mg (환자 체표면적, 1.81 m<sup>2</sup>)을 정맥 투여하였다. 이후 내원 23일째 백혈구 수 1,120/mm<sup>3</sup> (호중구 64%), 내원 24일째 백혈구 수 670/mm<sup>3</sup> (호중구 64%), 내원 25일째 720/mm<sup>3</sup> (호중구 56.9%)로 백혈구 감소가 있었으나, 내원 26일째 2,530/mm<sup>3</sup> (호중구 80.2%)로 회복되었다. 또한 지속적인 빈혈로 인해 내원 14일째, 16일째, 17일째 각각 농축적혈구를 수혈하였으나, BUN 및 크레아티닌은 서서히 감소하여 내원 30일째 각각 54.9 mg/dL와 1.1 mg/dL로 확인되었다. 내원 32일째 경구 hydroxychloroquine 400 mg을 추가하였다. 백혈구 감소증으로 인해 두 번째 cyclophosphamide를 500 mg로 감량하여 내원 36일째 정맥 투여하면서 prednisolone을 20 mg로 감량하였으나 빈혈은 지속되어 내원 40일째와 내원 46일째 농축적혈구를 수혈하였다. 지속된 빈혈로 인해 내원 52일째 경구 cyclosporine 100 mg를 추가하였고 내원 57일째 200mg로 증량하였으며 내원 65일째 recombinant human erythropoietin 3000 IU를 피하주사하였다. Cyclosporine을 추가한 이후 수혈없이 혈색

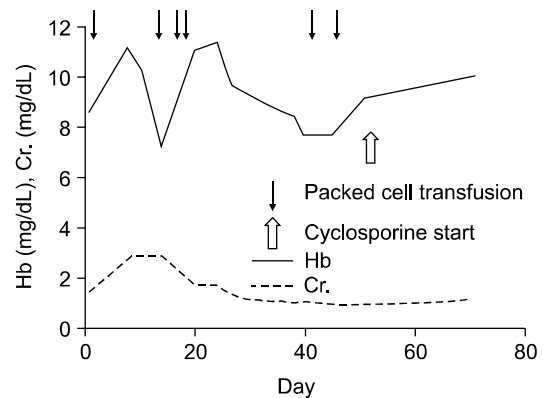


Fig. 2. Serum hemoglobin and creatinine level during follow up.

소가 8.0 g/dL 이상 유지되었다. 66일째 cyclophosphamide를 500 mg 정맥 투여하였고 이후 매일 prednisolone 20 mg, hydroxychloroquine 400 mg, cyclosporine 200 mg를 경구로 유지하면서 내원 80일째 환자는 퇴원하였다(그림 2). 이후 6개월이 경과한 지금까지 cyclosporine 200 mg을 포함하여 hydroxychloroquine 400 mg, prednisolone 5 mg를 투여하고 있으며, erythropoietin은 투여 간격을 늘리다가 현재는 중단하였고 수혈없이 혈색소가 12 g/dL 이상 유지되는 상태로 외래에서 추적관찰 중이다(표 1).

## 고 찰

전신홍반루푸스 환자의 85%는 질병의 경과 중 다양한 혈액학적 이상을 보이며, 이는 말초에서 혈액 세포의 파괴에 의해 발생한다 (7). 이런 경우 대부분 골수의 세포충실도는 정상이지만 (8,9), 이와 달리 재생불량빈혈 환자의 골수는 세포충실도가 매우 낮고 조혈모세포는 거의 관찰되지 않는 차이가 있다 (1). 그러나 전신홍반루푸스의 합병증으로 재생불량빈혈이 발생하는 경우는 매우 드물다.

본 증례의 경우, 범혈구감소증과 동반하여 골수 흡입생검에서 재생불량빈혈에 합당한 소견이 관찰되었으며 동시에 전신홍반루푸스의 진단 기준을 만족하였다. 재생불량빈혈은 대개 후천적으로 발생하며, 원인은 특발성인 경우가 대부분이고 약제, B형 및

**Table 1.** The laboratory findings of patients during follow up

	Day 1	Day 6	Day 10	Day 14	Day 27	Day 30	Day 40	Day 54	Day 71	Day 110	Day 254
Hb (g/dL)	8.6		10.4	7.2	9.7	9.2	7.7	9.2	10.1	10.5	12.7
WBC (/mm <sup>3</sup> )	500		4,300	9,490	4,050	9,240	3,760	4,280	2,810	5,510	5,400
Plt (/mm <sup>3</sup> )	51,000		128,000	55,000	114,000	181,000	97,000	218,000	255,000	337,000	323,000
Cr. (mg/dL)	1.5		2.9	2.9	1.3	1.1	1.1	0.9	1.1	0.9	1.1
C3 (90~180 mg/dL)		25.1		41.2		41.9	54.9			91.7	107.1
C4 (10~40 mg/dL)		8.7		8.6		8.8	16.3			16.5	20.5
CH50 (23.0~46.0 U/mL)		4.8		17.2		6.5	33.0			50.5	55.4
Anti-dsDNA Ab (0~25 IU/mL)		310				132	21		9	3	7

C형 간염 바이러스나 HIV, 독소와 같은 환경적인 인자에 의해 발생하는 경우도 있다 (1,9,10). 본 증례에서는 B형 및 C형 간염 바이러스 및 HIV 감염의 증거가 없었다. 또한 환자가 진단 이전에 복용하였던 simvastatin, candersartan, amlodipine, levothyroxine은 재생불량빈혈을 일으키는 약제로 보기는 힘들며 (9,10), 환자는 이들 약제의 복용을 지속함에도 불구하고 cyclosporine을 사용한 후 재생불량빈혈이 호전 되었으므로 저자들은 약제가 재생불량빈혈의 원인은 아닌 것으로 판단하였다.

전신홍반루푸스는 보체, B 림프구, 싸이토카인 등 다양한 면역계의 이상에 의해 발생하는 자가면역질환이며 (11), 재생불량빈혈은 T 림프구의 조혈모세포 파괴에 의한 면역기전이 병인으로 제시되고 있다 (10,12). 그러나 전신홍반루푸스에 재생불량빈혈이 동반되는 예는 드물기 때문에 아직 명확한 병인은 제시되지 않고 있다. Marques 등이 1995년 보고한 전신홍반루푸스 진단 후 5년 뒤 재생불량빈혈이 병발한 1예에서, 저자들은 환자의 골수를 배양하여 환자의 혈장을 포함한 배지에서 배양한 결과, 혈장이 포함되지 않은 배지에서와는 달리 골수혈구형성 및 적혈구형성이 억제되었는데 이런 결과는 혈중항체가 전신홍반루푸스에 동반된 재생불량빈혈의 기전일 가능성이 있다고 제시하였다 (13). 그러나 Roffe 등도 1991년, 전신홍반루푸스에 동반된 재생불량빈혈의 예를 보고하면서 비슷한 실험을 시행하였는데, 이 보고에서는 환자의 혈장에 의해 골수가 억제되지 않았으며 저자들은 세포매개성 면역기전이 원인일 것으로 제시하였다 (5). Sumimoto 등도 전신홍반루푸

스에 동반된 재생불량빈혈의 기전으로 세포매개성 면역, 특히 CD8 양성 T 림프구를 제시하였다 (14). 국내의 경우 1998년 박 등이 재생불량빈혈과 전신홍반루푸스가 동반된 환자에 대해 혈장분리반출술과 cyclophosphamide를 이용하여 성공적으로 치료한 1예를 보고하였는데, 이 보고에서는 재생불량빈혈의 발생기전에 대해서는 정확히 언급하지 않고 있다 (15). 따라서 전신홍반루푸스에 동반되어 재생불량빈혈이 발생하는 기전은 세포 및 체액 매개성 면역이 관여할 것으로 생각되지만 아직까지 명확하지는 않다.

재생불량빈혈의 경우 고용량의 cyclophosphamide 투여 후 동종 조혈모세포이식이 일차선택 치료이며, 고령이거나 공여자가 없어 조혈모세포이식이 불가능한 경우 antithymocyte globulin 및 cyclosporine 병합 치료를 시도해 볼 수 있다 (1). 그러나 아직 전신홍반루푸스에 동반된 재생불량빈혈의 치료는 정립된 것이 없다. 저자들의 문헌 고찰에 의하면, 현재까지 보고에서의 치료는 methylprednisolone, cyclophosphamide, cyclosporine, androgen, immunoglobulin, antithymocyte globulin, 혈장분리반출술 등으로 다양하였다 (6-8,15,16). 본 증례의 경우 처음 methylprednisolone을 사용하였으나 뚜렷한 호전이 없었다. 이후 cyclophosphamide를 2회 투여하여 신장 기능은 호전되었으나 재생불량빈혈은 뚜렷한 반응이 없었고 지속적인 수혈이 필요하여 cyclosporine을 추가한 이후 수혈없이 혈색소가 유지되었다. 이후 6개월이 지난 현재까지 추가적으로 cyclophosphamide는 사용하지 않고 cyclosporine은 유지하고 있으나 혈색소가 12 g/dL 이상 유지되고 있어 저자들은 본 환자에서 재생불량

빈혈을 호전시킨 주 약제가 cyclosporine이라고 판단하였다.

일반적으로 재생불량빈혈의 경우 예후가 좋지 않다. 특히 중증 재생불량빈혈의 자연 경과는 급속히 악화되어 사망하게 되며, 지지 요법시에는 환자의 1년 생존율이 20% 가량으로 보고되고 있다 (9). 비록 동종 조혈모세포이식이나 antithymocyte globulin 및 cyclosporin 병합 치료로 인해 생존율이 향상되었으나, 1/3의 환자에서는 불응성 범혈구감소증을 나타낸다 (10). 그러나 전신홍반루푸스에 동반된 재생불량빈혈은 조기에 진단하여 치료할 경우 예후가 재생불량빈혈에 비해 양호하며 질병의 경과 역시 차이가 있는 것으로 보인다 (6). Pavithran 등은 13명의 전신홍반루푸스에 동반된 재생불량빈혈을 분석한 결과, 환자에게 사용한 치료는 비록 차이가 있었으나 10명의 환자에서는 완화가 있었고, 1명의 환자는 반응이 없었으며 2명의 환자는 사망하였다 (7). 본 증례의 환자는 2개월이 지난 현재 수혈없이 혈색소가 10 g/dL 이상 유지되고 있다.

대개 전신홍반루푸스에서 보이는 혈액학적 이상은 말초혈액에 파괴에 의해 발생하는데 비해 재생불량빈혈은 골수의 조혈모세포의 파괴에 의해 발생한다. 아직까지 기전이 불분명하지만, 드물게 전신홍반루푸스에 재생불량빈혈이 동반될 수 있으며, 이 경우 일반적인 재생불량빈혈과는 다른 자연경과를 가지는 것으로 생각된다. 따라서 전신홍반루푸스의 환자에서 범혈구 감소증이 동반될 경우 주의깊은 원인파악이 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

전신홍반루푸스는 전신의 장기를 침범하는 자가면역질환으로서 다양한 혈액학적 이상을 나타내지만 재생불량빈혈이 동반되는 경우는 드물다. 아직 증례가 부족하여 자연경과, 기전, 치료 및 예후에 대해 정립된 바는 없으나 다양한 면역억제제를 사용해 볼 수 있으며 재생불량빈혈에 비해 예후나 경과가 좋은 것으로 생각된다. 저자들은 cyclosporine으로 치유된 전신홍반루푸스에 동반된 재생불량빈혈 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005;365:1647-56.
- 2) Robak T, Robak E, Sysa-Jedrzejowska A. Hematologic problems in systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol Pol* 1995;26:145-51.
- 3) Garcia Tello A, Villegas Martinez A, Gonzalez Fernandez AF. Hematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *An Med Interna* 2002;19:539-43.
- 4) Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993;7:199-207.
- 5) Roffe C, Cahill MR, Samanta A, Bricknell S, Durrant ST. Aplastic anaemia in systemic lupus erythematosus: a cellular immune mechanism? *Br J Rheumatol* 1991;30:301-4.
- 6) Tagoe C, Shah A, Yee H, Belmont HM. Aplastic anemia in systemic lupus erythematosus: a distinct presentation of acquired aplastic anemia? *J Clin Rheumatol* 2001;7:377-83.
- 7) Pavithran K, Raji NL, Thomas M. Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus--report of a case and review of the literature. *Rheumatol Int* 2002;22:253-5.
- 8) Singh NP, Prakash A, Garg D, Makhija A, Pathania A, Prakash N, et al. Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus: successful management with cyclosporine. *Rheumatol Int* 2004;24:40-2.
- 9) 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. p. 617-26, New York, McGraw-Hill, 2004.
- 10) Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002;136:534-46.
- 11) Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK. Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 2006;92:1-69.
- 12) Zeng W, Maciejewski JP, Chen G, Young NS. Limited heterogeneity of T cell receptor BV usage in aplastic anemia. *J Clin Invest* 2001;108:765-73.
- 13) Marques JA, Rhim H, Distenfeld A. Inhibition of hematopoiesis by a plasma factor in a case of aplastic

- anemia associated with systemic lupus erythematosus. P R Health Sci J 1995;14:293-6.
- 14) Sumimoto S, Kawai M, Kasajima Y, Hamamoto T. Aplastic anemia associated with systemic lupus erythematosus. Am J Hematol 1991;38:329-31.
- 15) 박지원, 최소연, 김현수, 남동기, 김효철, 김희연 등. 재생 불량성 빈혈과 신증후군이 동반된 전신성 홍반성 낭창 환자에서 plasma filtration과 synchronized cyclophosphamide치료 1예. 대한내과학회지 1999; 56: 129-33.
- 16) Stricker RB, Shuman MA. Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus: response to androgens in two patients. Am J Hematol 1984; 17:193-201.
-