

## 소아 재생불량성빈혈에서 HLA-DR 대립유전자의 발현이 면역억제치료 반응에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 미생물학교실<sup>3</sup>, 한림대학교 의과대학 소아과학교실<sup>2</sup>,  
아주대학교 의과대학 소아과학교실<sup>4</sup>, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실<sup>5</sup>

김길영<sup>1</sup> · 조현상<sup>2</sup> · 신전수<sup>3</sup> · 유철주<sup>1</sup> · 양창현<sup>1</sup>  
박송희<sup>1</sup> · 박세명<sup>1</sup> · 김문규<sup>4</sup> · 김황민<sup>5</sup> · 김세종<sup>3</sup>

### Response to Immunosuppressive Therapy and an HLA-DR Allele in Children with Aplastic Anemia

Kir-Young Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Sang Cho, M.D.<sup>2</sup>, Jeon Soo Shin, M.D.<sup>3</sup>,  
Chuhl Joo Lyu, M.D.<sup>1</sup>, Chang Hyun Yang, M.D.<sup>1</sup>, Song Hee Park, M.D.<sup>1</sup>,  
Sae Myung Park, M.D.<sup>1</sup>, Moon Kyu Kim, M.D.<sup>4</sup>, Hwang Min Kim, M.D.<sup>5</sup>  
and Se Jong Kim, M.D.<sup>3</sup>

*Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Department of Microbiology<sup>3</sup>,  
College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University<sup>2</sup>, Ajou University<sup>4</sup>,  
Yonsei University Wonju College of Medicine<sup>5</sup>, Korea*

**Background :** Genetic susceptibility to a variety of disease has been shown and it has recently been suggested that aplastic anemia is more common in adults who are HLA-DR2+ than in the general population.

**Methods :** To investigate whether certain HLA-DR gene is more common in children with aplastic anemia and HLA-DR2+ gene is associated with susceptibility to cyclosporine A(CyA), we analyzed the results of HLA-DR typing in 37 children with aplastic anemia with sequence specific oligonucleotide probe(SSOP) method.

**Results :** Eight patients were DR2+, and there was no more common than the normal population. All of the 8 patients with DR2+ were DRB1\*1501+ with high resolution HLA typing. Of the 8 patients with DRB1\*1501+, 3 patients were treated with CyA alone(2 patients) or CyA plus ATG(1 patient), 2 patients were treated with ATG(1 patient) or ALG alone(1 patient). Patients treated with CyA only or CyA plus ATG had either a complete(1 patient) or partial(2 patients) response and patients treated ATG or ALG alone had no response.

**Conclusion :** Although incidence of HLA-DR2 was not significantly higher in children with aplastic anemia than normal population, response rate to CyA was significantly high in the DR2+ patients.

**Key Words :** Aplastic anemia, HLA-DR, Immunosuppressive therapy

본 연구는 1997년 연세대학교 학술연구비 지원으로 이루어졌음.

접수 : 1998년 8월 17일, 승인 : 9월 14일

책임저자 : 김길영, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 세브란스병원 소아과  
Tel : 02)361-5511, Fax : 02)393-9118

### 서 론

재생불량성빈혈은 골수에서 적혈구계, 골수구계 및 거핵세포계의 감소 혹은 소실로 말초혈액의 범

혈구 감소를 초래하는 조혈기능의 질환으로 선천성 혹은 후천성으로 발생한다. 발생기전은 조혈모세포의 수적 또는 기능적 이상,<sup>1,2)</sup> 조혈 미세환경의 이상,<sup>3)</sup> 또는 면역기전에 의한 조혈기능의 억제<sup>4)</sup> 등으로 생각되고 있다. 재생불량성빈혈의 치료 방법으로는 골수 공여자가 있는 중증 재생불량성빈혈의 경우 조기에 골수 이식을 시행하는 것이 가장 효과적인 치료 방법이지만 형제간의 조직적합항원의 일치율이 25% 이하에 지나지 않으므로 이에 따른 차선택으로 antithymocyte globulin(ATG) 또는 antilymphocyte globulin(ALG), methylprednisolone, cyclosporine A(CyA)와 같은 면역억제제를 단독 또는 병합 치료요법을 시행하게 되고, 이러한 면역억제제를 이용한 치료에 있어서 치료 시기, 단독 치료요법, 복합 치료요법에 대한 다양한 임상 결과가 보고되고 있다.<sup>5-7)</sup>

이와같이 재생불량성빈혈 환자에서 면역억제치료에 효과있는 경우가 많아 재생불량성빈혈과 조직적합항원과의 연관성이 제기되어, 성인 재생불량성빈혈 환자를 대상으로 조직적합항원 발현 빈도를 조사한 결과 HLA-DR2의 발현 빈도가 정상인에 비해 높으며<sup>8-10)</sup> 또한 HLA-DR2의 발현이 면역억제치료에 대한 반응을 예측할 수 있을 것이라고 보고되고 있다<sup>10)</sup>. 그러나, 이러한 조직적합항원의 발현 정도는 민족마다 차이가 있으며 한국인 재생불량성빈혈 환자에서 HLA-DR의 발현 빈도가 다른 나라의 경우와 다를 것으로 추측되고, 또한 지금까지의 몇몇 연구가 성인을 대상으로 한 연구로서 소아에 대한 연구는 없는 실정이다. 따라서 한국인의 소아 재생불량성빈혈 환자에서 HLA-DR 아형의 빈도를 알아보고, 특정 HLA-DR의 발현과 면역억제치료에 대한 반응을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1991년 1월부터 1997년 12월까지 연세의대 세브란스병원, 연세의대 원주기독병원, 아주대학교 병원 소아과에 입원하여 재생불량성빈혈로 진단받은 15세 미만의 환자 중 조직적합항원 검사를 시행한 37명을 대상으로 하였다(Table 1). 이들의 치료는 24례에서 면역치료를 시행하였고, 4례는 동종골수이식을 시행

하였으며, 7례는 증등도의 재생불량성빈혈 환자로 특별한 치료없이 관찰 중이고, 2례는 면역치료도중 각각 출혈 및 감염으로 사망하였다. 면역치료로는 ATG(ATGAM, Upjohn, USA) 또는 ALG(Lymphoser Berna, Swiss)는 20mg/kg/일의 용량으로 8일간 투여하였고, CyA(Sandimmun, Sandoz, Swiss)는 10mg/kg/일의 용량으로 14일간 투여한 후 6개월간 200~400 ng/mL의 혈중 농도를 유지하도록 용량을 조절하였다. Methylprednisolone은 ATG 또는 ALG 투여하는 동안 1~2mg/kg/일의 용량으로 투여한 후, prednisolone으로 바뀌어 감량하여 중단하였다. 면역치료 후 반응에 평가는 Champlin 등<sup>11)</sup>의 기준에 따라 완전반응(complete response), 부분반응(partial response), 무반응(none response)으로 구분하였다.

### 2. 말초혈액 CD4+ T 림프구 및 CD8+ T 림프구 아형 분석

재생불량성빈혈 환자의 발병시기에 따른 CD4:CD8 비를 측정하기 위해 T 림프구 표면항원 CD4, CD8에 대한 단일클론항체를 이용하여 간접면역형광법으로 항원 양성 세포를 측정하였다. EDTA 시험관에 5mL의 말초혈액을 취하여 fluorescein isothiocyanate(FITC)가 부착된 CD4 단일클론항체(Beckton Dickinson, CA, USA)와 phycoerythrin(PE)가 부착된 CD4 단일클론항체(Beckton Dickinson, CA, USA)을 첨가한 다음 4°C에서 30분간 놓아 둔 후, FACScan

Table 1. Patient characteristics of 37 children with aplastic anemia

Characteristics	No. of patients
M : F	19:18
Age, median(year, range)	9.3(3-15)
Severity	
severe	21
moderate	16
Treatment	
Immunosuppressive therapy	24
ATG or ALG alone	10
ATG+CyA+methylprednisolone	12
CyA alone	2
BMT*	4
No treatment	7
Expired during treatment	2

\*BMT : Bone marrow transplantation

유세포분석기(Becton Dickinson, CA, USA)을 이용하여 세포를 분석하였다.

3. HLA-DRB1 대립유전자 형별검사

환자의 말초혈액에서 혈액을 채취하여 단백구를 분리한 다음 DNA를 추출하였다. HLA-DRB1 대립유전자의 유전자형 분석을 위해 DRB1의 2번째 exon을 중합효소연쇄반응법으로 증폭한 후 sequence specific oligonucleotide probe(SSOP)법으로 각각의 형별을 결정하였다. 정상 대조군으로는 한국 골수은행협회(KMDP)에 등록된 정상인 2,000명의 HLA-DR 대립유전자를 이용하였다.

4. 통계

통계처리는 SPSS program의  $\chi^2$ -test, Fisher's exact test, Wilcoxon rank sum test를 이용하였고 통계적 의의는  $P < 0.05$  이하로 하였다.

결 과

1. 소아 재생불량성빈혈 환자에서 T 림프구 아형의 분석

진단 3개월이내 CD4, CD8을 측정환자는 4명이었고, 3개월 이후에 CD4, CD8를 측정환자는 20명이었다. 24명 중 18명(75%)의 환자에서 CD4:CD8비가 1이하를 나타내었으며 이중에서 진단 3개월이내 CD4, CD8를 측정환 4명의 환자 중 1명의 환자(25%)가 CD4:CD8비가 1이하였으며, 진단 3개월이후 CD4, CD8를 측정환 20명의 환자중 18명(90%)의 환자가 CD4:CD8비가 1이하였다(Table 2).

2. 소아 재생불량성빈혈에서 HLA-DR의 빈도

대상환자 37명의 HLA 대립유전자를 분석한 결과 HLA-DRB1\*12 및 DRB1\*09는 각각 9명(13.9%), 11

Table 2. CD4/CD8 ratio of 24 patients according to the disease duration from diagnosis to measurement of CD4 and CD8

CD4/CD8 ratio	Disease duration	
	≤3 month(N=4)	> 3 month(N=20)
>1.0	3	2
≤1.0	1	18

명(17.0%)이었고, 이는 대조군보다 높은 빈도를 나타내었지만 통계적 의의는 없었다. HLA-DRB1\* 15는 8명(12.4%)이었으나 통계적 의의는 없었다. 그러나 HLA-DRB1\*08은 1명(1.5%)으로 정상 대조군보다 유의하게 낮은 빈도를 나타내었다(Table 3).

3. HLA-DR 발현과 면역억제 치료제와의 관계

면역치료를 받았던 24명 중에서 13명이 완전반응 및 부분반응을 보여 반응률은 54%였다. HLA-DRB1\*12 양성이었던 환자 9명 중에서 6명이 면역억제치료를 받았으며 이중 완전반응 및 부분반응은 3명, 무반응은 3명으로 50%의 반응률을 보였고, DRB1\*09 양성이었던 11명의 환자 중에서 5명이 면역억제치료를 받았으며 이중에서 2명이 부분반응으로 40%의 반응을 보여 DRB1\*12나 DRB1\*09의 발현이 면역치료에 미치는 영향은 거의 없었다. DRB1\*08 양성은 1명이었고 이 환자는 면역억제치료로 완전반응을 보였다.

HLA-DRB1\*15 양성인 8명의 환자의 DRB1\*15의 아형은 모든 예에서 DRB1\*1501이었다. 8명의 환자 중에서 증례 1은 동종 골수이식을 시행하였으며 증례 2, 3은 진단후 면역억제치료 도중 패혈증으로 사망하였다(Table 4). 8명 중 5명에서 면역억제치료를 시행하여 1명은 완전반응, 3명은 부분반응을 보여 80%의 반응률을 보였다. 증례 4, 7, 8에서 CyA을 포

Table 3. Results of HLA typing

HLA-DRB1 alleles	Number of alleles(%)	Normal controls* (%)	P value
01	4( 6.1)	122( 6.1)	
15	8(12.4)	248(12.4)	
16	1( 1.5)	18( 0.9)	
03	2( 3.1)	54( 2.7)	
04	13(20.0)	388(19.4)	
11	3( 4.6)	76( 3.8)	
12	9(13.9)	158( 7.9)	0.08
13	6( 9.2)	234(11.7)	
14	4( 6.1)	146( 7.3)	
07	2( 3.1)	126( 6.3)	
08	1( 1.5)	202(10.1)	0.02
09	11(17.0)	200(10.0)	
10	1( 1.5)	2( 1.4)	0.07

\* : data from Korean Marrow Donor Program

Table 4. Immunosuppressive therapy and responses of 8 patients with HLA-DRB1\* 1501

Patients	Severity	Treatment	Response
1	severe	BMT	CR
2	severe	ATG + MP + CyA	Expired
3	severe	ATG + MP + CyA	Expired
4	severe	ATG + MP + CyA	CR
5	moderate	ATG + oxymetholone	PR
6	severe	ALG oxymetholone	NR
7	severe	CyA	PR
8	moderate	CyA	PR

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; NR, no response; MP, methylprednisolone

함한 면역억제치료를 시행하였으며 이중 증례4는 완전반응, 증례7, 8은 부분반응을 보였다. 증례5는 보호자가 CyA치료를 거부하여 ATG로 치료하였고 증례6은 ALG 치료에 반응이 없어 CyA를 투여하였으나 투여 2주만에 심한 고혈압을 보여 투여를 중단하였다.

## 고 찰

재생불량성빈혈은 골수기능 부전에 의한 말초혈액의 범혈구 감소를 특징으로 하는 혈액 질환으로 그 원인이 다양하며, 발생 빈도는 매년 인구 100만명당 5~10명씩 발생하고 있고,<sup>12, 13)</sup> 동양권에서 그 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup>

재생불량성빈혈의 치료는 동종 골수이식을 시행함으로써 55~85%<sup>15~17)</sup>의 장기 생존이 가능하게 되었으나 조직적합항원 일치율이 25% 이하에 지나지 않으므로 골수공여자가 없는 경우에는 ATG 또는 ALG, CyA, methylprednisolone과 같은 면역억제제를 단독 또는 복합으로 치료하고 있고 그 치료성적은 복합요법 치료에 반응이 우수하여 60% 이상의 반응을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>6, 7, 18)</sup>

대부분의 재생불량성빈혈 환자의 혈액에서 1) 활성화된 cytotoxic T 세포의 증가,<sup>19)</sup> 2) 골수 및 말초의  $\gamma$ -interferon( $\gamma$ -INF) 및 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )의 증가,<sup>20)</sup> 3) interleukin-2 생성의 증가,<sup>21)</sup> 4) interleukin-1의 감소<sup>21)</sup> 등의 면역학적 변화가 나타나게 되며, 이중에서 특히  $\gamma$ -INF 및 TNF- $\alpha$ 와 같은 사이토카인들이 CD34+ 조혈모세포의 Fas 매개성

apoptosis를 유발하여, 결과적으로 골수계 및 적혈구계 전구세포의 세포증식 및 집락형성의 억제를 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>22, 23)</sup>

본 연구에서는 혈액내 사이토카인은 측정하지 못하였지만 helper T 세포 및 cytotoxic T 세포를 측정 한 결과 대부분의 환자에서 cytotoxic T 세포가 증가됨을 알 수 있었고 질병의 경과가 진행될수록 CD4:CD8 비가 점점 감소하는 경향을 나타내었다. 이러한 증가된, 활성화된 cytotoxic T 세포는  $\gamma$ -INF과 같은 사이토카인을 분비하게 되고 분비된 사이토카인이 골수 조혈세포 증식을 억제하는 것으로 생각된다. Zoumbos 등<sup>19)</sup>은 진단 3개월 이내의 7명 및 3개월 이후의 17명의 재생불량성빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 CD4:CD8 비를 측정한 결과 53%에서 CD4:CD8 비가 1 이하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 75%의 환자에서 1 이하를 보여 상대적으로 많은 환자에서 cytotoxic T 세포가 증가되었음을 알 수 있었고, CD4:CD8 비의 역전은 시간이 경과됨에 따라 더 진행됨을 알 수 있었다. 이는 홍수종 등<sup>24)</sup>이 26명의 소아 재생불량성빈혈 환자를 대상으로 측정한 연구에서 진단당시 CD4:CD8 비는 35%에서 1 이하였지만 1개월후 측정한 결과 65%에서 1 이하였다고 보고한 것과 어느 정도 비슷한 소견을 보였다. 본 연구와 홍수종 등의 연구결과가 Zoumbos 등의 연구보다 CD4:CD8 비가 감소된 환자가 많은 이유는 확실하지 않으나 재생불량성빈혈의 발생기전에 있어서 성인과 소아에서 차이 및 유전적 소인의 차이일 것으로 생각되나 향후 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

활성화된 cytotoxic T 세포에는 HLA-DR 항원의 표현이 증가하게 되는데,<sup>19)</sup> 이 항원은 MHC-restricted T 세포 반응에 관계하게 된다.<sup>25)</sup> Nakao 등<sup>9, 10)</sup>은 HLA-DR 항원의 표현과 면역치료와의 연관성을 보고하였는데 그는 재생불량성빈혈을 가진 성인 환자에서 HLA-DRB1\*1501, HLA-DRB1\*1502의 빈도가 정상 일본인의 HLA-DRB1\*1501, 1502 대립유전자의 발현 빈도보다 의의있게 높았다고 보고하였으며, DRB1\*1501가 발현된 재생불량성빈혈 환자에 CyA를 투여하여 92%의 치료반응을 보였으며 ATG에 대한 치료반응은 HLA-DR2의 발현과 상관 관계가 없음을 보고하였다.

본 연구에서 소아 재생불량성빈혈 환자에서 HLA-DR 대립유전자의 발현빈도는 DRB1\*09, DRB1\*12의 빈도가 높았지만 통계적 의의는 없었다. 또한 Nakao 등의 결과와 다르게 DRB1\*15의 발현 빈도는 정상 대조군과 비교하여 큰 차이는 없었다. 이는 소아와 성인간에 면역학적 발생 기전이 상이할 수 있음을 시사하지만 대상 환자의 수가 적어 향후 더 많은 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편 DRB1\*08의 발현빈도가 의의있게 낮은 빈도로 발현되었는데 DRB1\*08과 재생불량성빈혈과 면역억제 치료 반응과의 관계에 대하여 향후 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

HLA-DR 대립유전자와 면역억제치료와의 관계를 보면 HLA-DR2가 발현된 환자 중 ATG 또는 ALG를 투여한 환자에서는 2명의 환자중에서 1명만이 PR을 보였고, CyA를 투여한 3명의 환자에서는 모두가 부분반응 또는 완전반응을 보였다. 이는 HLA-DR2가 발현된 환자에서는 ATG 또는 ALG 치료보다는 CyA 치료가 효과적일 것으로 추측된다. HLA-DR2가 발현된 재생불량성빈혈 환자에서는 ATG 또는 ALG에 의한 혈액내 T 림프구의 일시적인 제거보다는 CyA를 투여함으로써 T 림프구의 기능을 지속적으로 억제하는 것이 효과적임을 시사한다. 본 연구에서는 대상 환자의 수가 적기 때문에 향후 HLA-DR2가 발현된 재생불량성빈혈 환자의 치료방침으로 ATG, CyA, methylprednisolone의 복합요법과 CyA 단독요법만의 치료성적을 비교연구하는 것이 필요하리라 사료된다.

재생불량성빈혈에서 HLA-DR과 CyA와의 관련성에 관한 연구는 미미한 상태이며 HLA-DR 대립유전자의 발현빈도는 민족간에 차이가 있기 때문에 한국인 재생불량성빈혈 환자에서 HLA-DR2의 발현이 증가되어 있는지, 또한 HLA-DR2가 발현된 환자에서 CyA만의 단독치료가 어느 정도 효과가 있을지 향후 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**배 경 :** 재생불량성빈혈 환자에서 면역억제치료에 효과있는 경우가 많아 재생불량성빈혈과 HLA와 연관성이 제기되고 있다. 한국인의 소아 재생불량성빈

혈 환자에서 HLA-DR 대립유전자 아형의 빈도를 알아보고, 특정 HLA-DR의 발현과 면역억제치료에 대한 반응을 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**방 법 :** 재생불량성빈혈로 진단받은 15세 미만의 환자 중 HLA검사를 시행한 37명을 대상으로 CD4, CD8을 측정하였고, HLA 대립유전자의 결정은 SSOP 법으로 분석하여 재생불량성빈혈 환자에서 HLA-DR 대립유전자의 발현빈도를 분석하였으며 HLA-DR2의 발현과 면역억제치료 효과와의 관계를 분석하였다.

## 결 과 :

1) CD4, CD8 측정이 가능하였던 28명을 대상으로 CD4:CD8 비를 측정한 결과, 진단부터 CD4, CD8 측정기간까지 기간이 길수록 CD4:CD8 비는 낮았다.

2) 소아 재생불량성빈혈에서 HLA-DRB1\*08의 빈도가 낮은 것을 제외하고 대조군과 차이는 없었다.

3) HLA-DRB1\*15 양성인 8명의 환자의 DRB1\*15의 아형은 모든 예에서 DRB1\*1501이었다. 8명 중 5명에서 면역억제치료를 시행하여 1명은 완전반응, 3명은 부분반응을 보여 80%의 반응률을 보였다. CyA를 포함한 면역억제치료를 시행받은 환자 3명중에서 1명은 완전반응, 2명은 부분반응을 보였다. ATG 또는 ALG로 치료 받은 2명 중에서는 1명만이 부분반응을 보였다.

**결 론 :** 한국인 재생불량성빈혈 환자의 HLA-DR2의 발현빈도는 대조군과 차이가 없었다. 그러나 HLA-DR2가 발현된 재생불량성빈혈 환자에 대한 CyA 면역억제치료는 효과적이었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Maciejewski JP, Anderson S, Katevas P, Young NS: Phenotypic and functional analysis of the bone marrow progenitor cell compartment in aplastic anemia. *Br J Haematol* 87: 227-234, 1994
- 2) Scopes J, Bagnara M, Gordon-Smith EC, Ball SE, Gibson FM: Haemopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anemia. *Br J Haematol* 86:427-430, 1994
- 3) Ershler WB, Ross J, Finlay JL, Shahidi NT: Bone marrow microenvironment defect in congenital hypoplastic marrow. *N Engl J Med*

- 302:1321-1327, 1980
- 4) Selleri C, Maciejewski JP, Sato T, Young NS : *Interferon- $\gamma$  constitutively expressed in stromal microenvironment of human marrow cultures mediates potent hematopoietic inhibition. Blood 87:4149-4157, 1996*
  - 5) Nissen C, Gratwohl A, Speck B : *Management of aplastic anemia. Eur J Haematol 46:193-197, 1991*
  - 6) Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS : *Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. Blood 85:3058-3065, 1995*
  - 7) Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, Locatelli F, Mori PG, Saracco P, Todeschini P, Coser P, Laco-pino P, Lint MT, Gluckman E : *Antilymphocyte globulin, cyclosporine, and granulocyte colony stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia(SAA) : A pilot study of the EBMT SAA working party. Blood 85:1348-1353, 1995*
  - 8) Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, Frane M : *An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. Blood 84:923-927, 1994*
  - 9) Nakao S, Takamatsu H, Chuhjo T, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T, Kaneshiege T, Mizoguchi H : *Identification of a specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility to cyclosporine-dependent aplastic anemia. Blood 84:4257-4261, 1994*
  - 10) Nakao S, Takami A, Sugimori N, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T, Mizoguchi H : *Response to immunosuppressive therapy and HLA-DRB1 allele in patients with aplastic anemia: HLA-DRB1\*1501 does not predict response to antithymocyte globulin. Br J Haematol 92:155-158, 1996*
  - 11) Champlin R, Ho W, Gale RP : *Antilymphocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. N Engl J Med 308:113-118, 1983*
  - 12) May JY, Baumelou E, Guiguet M : *Epidemiology of aplastic anemia in France : A prospective multicentric study. Blood 75:1646-1653, 1990*
  - 13) Linet MS, McCaffrey LD, Morgan WF, Bearden JD, Szklo M, Sensenbrenner LL, Markowitz JA, Tielsch JM, Warm SG : *Incidence of aplastic anemia in a three county area in South Carolina. Cancer Res 46:426-429, 1986*
  - 14) Young NS, Issaragrasil S, Chieh CW, Takaku F : *Aplastic anemia in the orient. Br J Haematol 62:1-6, 1986*
  - 15) May WS, Sensenbrenner LL, Burns WH, Ambinder R, Carrol MP, Griffin CA, Jones RJ, Miller CB, Mellitis ED, Vogelsang GB, Wagner JE, Wingard JR, Yeager AM, Santos GW : *BMT for severe aplastic anemia using cyclosporine. Bone Marrow Transplant 11:459-464, 1993*
  - 16) Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger W, Bryant E, Clift R, Deeg HJ, Doney K, Flowers M, Hansen J, Martin P, Pepe M, Sale G, Sanders JE, Singer J, Sullivan KM, Thomas ED, Witherspoon RP : *Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. Blood 84:941-949, 1994*
  - 17) Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, Hows JM, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, Gale RP, Gordon-Smith EC, Marmont AM, Masaoka T, Ramsay NKC, Rimm AA, Rozman C, Sobocinski KA, Speck B, Bortin MM : *Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. Blood 79:269-275, 1992*
  - 18) Young NS, Barrett AJ : *The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood 85:3367-3377, 1995*
  - 19) Zoumbos NC, Ferris WO, Hsu SM, Goodman S, Griffith P, Sharrow SO, Humphries K, Nienhuis AW, Young NS : *Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia. Br J Haematol 58:95-105, 1984*
  - 20) Zoumbos N, Gascon P, Djeu J, Young NS : *Interferon is a mediator of hematopoietic suppression in aplastic anemia in vitro and possibly in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 82:188-192, 1985*
  - 21) Young NS, Leonard E, Platanis L : *Lymphocytes and lymphokines in aplastic anemia : Patho-*

- genic role and implications for pathogenesis. Blood Cells 13:87-100, 1987*
- 22) Teramura M, Kobayashi S, Iwabe K, Yoshinaga K, Mizoguchi H: *Mechanism of action of antithymocyte globulin in the treatment of aplastic anemia: In vitro evidence for the presence of immunosuppressive mechanism. Br J Haematol 96:80-84, 1997*
- 23) Maciejewski J, Selleri C, Young NS: *Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon-gamma and tumor necrosis-alpha and potentiates hematopoietic suppression in vitro. Blood 85:3183- 3190, 1995*
- 24) 홍수종, 신희영, 안효섭: *재생불량성빈혈 환자에서 antilymphocyte globulin 면역요법에 관한 연구. 소아과 37:1526-1539, 1994*
- 25) Theofilopoulos AN: *The basis of autoimmunity: part II. Genetic predisposition. Immunol Today 16:150-159, 1995*
-