

재생불량성 빈혈에서 면역억제요법의 효과

— 장기 추적관찰의 치료성적 —

연세대학교 의과대학 내과학교실

김성철 · 이석 · 정소영 · 유내춘 · 민유홍 · 한지숙 · 고윤웅

= Abstract =

The Effect of Immunosuppressive Therapy on Aplastic Anemia — Long-Term Treatment Outcome —

Seong Cheol Kim, M.D., Seok Lee, M.D., So Young Chong, M.D.
Nae Choon Yoo, M.D., Yoo Hong Min, M.D., Jee Sook Hahn, M.D.
and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : There has been much evidence that immune-mediated stem cell injury may have a significant role in the pathogenesis of aplastic anemia, and as a result immunosuppressive therapy has become known as an effective treatment for patients with aplastic anemia. There have been no reports regarding the long-term follow-up of immunosuppressive therapy of patients with aplastic anemia in Korea. Therefore, we evaluated the response to immunosuppressive therapy for 47 patients with aplastic anemia, investigating the long-term survival, relapse rate and secondary clonal hematologic diseases.

Methods : Antithymocyte globulin(ATG) or antilymphocyte globulin(ALG) was given with cyclosporin A(CsA) to 39 patients(ATG+CsA 27, ALG+CsA 12), and to 8 patients, ATG or ALG alone was given(ATG 6, ALG 2). ATG was administered for 5(or 8) days, and ALG was administered for 5 days. CsA was orally begun with ATG or ALG for a median total of 4.5(3~14) months.

Results :

- 1) Response: Among 47 patients, 30(63.8%) responded; 11 showed complete response(CR) and 19 showed partial response(PR).
- 2) Factors affecting response: Responses were equally distributed when patients were stratified for age, neutrophil counts and drug regimens.
- 3) Survival: Median duration of follow-up was 36(6~84) months. Actuarial survival at 1 year was 100% in responders and 76% in nonresponders, and the 7-year actuarial survival rate was 94% and 76%, respectively(P value = 0.13).

본 논문은 1995년 과별프로젝트 연구비에 의하여 이루어졌다.

김성철 : 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134 Tel : (02)361-7740 Fax : (02)363-7690

4) Relapse: Relapse occurred in 4 of 30 responding patients. Relapse in patients with CR was not observed during follow-up. The risk of relapse was 12% at 2 years and 22% at 6 years.

5) Treatment outcome according to disease duration: There was no significant difference in response rate between patients treated within 4 months and beyond 4 months after diagnosis. But the latter group showed a significantly higher relapse rate than the former(4% vs 60%; P value = 0.01).

6) Side effects and complications: There were no serious side effects requiring discontinuation of immunosuppressive therapy. Evolution to secondary clonal hematologic diseases was not observed during follow-up.

Conclusion : Our results of immunosuppressive therapy show the excellent long-term outcome. A prospective study is needed for the establishment of the adequate treatment duration of CsA and the follow-up period for the evaluation of the response of treatment.

Key Words : Aplastic anemia, Immunosuppressive therapy

서 론

재생불량성 빈혈은 말초혈액의 범혈구 감소증 및 골수내 조혈모세포의 감소를 특징으로 하는 질환으로, 특별한 치료를 하지 않으면 사망률이 70%, 그리고 평균 생존기간은 약 3개월로 치명적인 임상 경과를 야기한다^{1, 2)}. 재생불량성 빈혈에서 골수부전은 조혈모세포의 손상 혹은 조혈 형성을 자극하는 기질세포 기능의 결여 등이 원인으로 알려지고 있다³⁾. 최근의 여러 연구 결과에 의하여, 기질세포 기능의 결여와 성장인자 생성의 장애보다는 조혈모세포의 손상, 특히 면역계에 의한 조혈모세포의 파괴가 가장 주목을 받고 있으며^{4, 5)}, 재생불량성 빈혈 환자의 말초혈액 및 골수에서 활성화된 림프구 및 증가된 cytokine이 발견되고 있다⁶⁾. 이러한 병인론에 근간을 두어 재생불량성 빈혈의 치료는 크게 두 가지 치료방법 즉, 면역계를 억제한 후 부족한 골수세포를 보충하는 동종골수이식과 활성화된 면역계를 억제하는 면역억제요법으로 대별된다. 특히 조직적합 공여자의 결여 및 연령의 한계점 등을 고려할 때, 면역억제요법은 재생불량성 빈혈의 치료에 있어서 중요한 역할을 차지하고 있다.

지금까지의 국내외 연구보고는 대부분이 antithymocyte globulin(ATG) 혹은 antilymphocyte globulin(ALG)을 근간으로 시행한 면역억제요법의 치료 반응률에 대한 것으로, 장기간 추적관찰시 생존율 및 재발률에 대한 보고는 없는 바, 이에 저자 등은 재생불량성 빈혈 환자를 대상으로 면역억제요법의 치료반응률을 조사하였으며, 또한 장기간 추적 관찰하여 생존율 및 반응군의 재발률, 그리고 치료에 의한 이차성 합병증을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1989년 1월부터 1995년 12월까지 연세의대 신촌세브란스병원에 내원한 47례의 중증 혹은 중등도 재생불량성 빈혈 환자를 대상으로 하였다. 전체 환자의 중앙연령은 28(15~73)세였으며, 성별 분포는 남자 29례, 여자 18례였고, 중등도는 International Aplastic Anemia Study Group의 기준에 따라 중증 환자가 42례, 중등도 환자가 5례였다(Table 1)(Table 2). 치료에 반응을 보이지 않거나 재발한 5례에서 이차 면역억제요법이 시행되었으나 통계분석에서는 제외하였다.

Table 1. Characteristics of the Patients

Number of Patients	47
Age(yr)	28(15~73)
Sex(M/F)	29/18
Neutrophil count($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.52(0.02~4.14)
Platelet count($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12(1~59)
Interval between diagnosis and treatment(days)	26(8~1,8000)
Severity(severe : moderate)	42:5
Duration of follow-up(months)	36(3~84)

Values for presentation characteristics are given as median and range.

Table 2. Severity Criteria for Aplastic Anemia

Severe	Blood	at least two must be present Neutrophils < 500/ μL Platelets < 20,000/ μL Corrected reticulocytes < 1%
	Marrow	one of following Severe hypocellularity < 25% of normal Moderate hypocellularity(25%~50% of normal) with less than 30% of residual cells being hematopoietic
	Blood	at least two must be present Neutrophils < 1,500/ μL Platelets < 100,000/ μL Corrected reticulocytes < 1%
	Marrow	Moderate hypocellularity(25%~50% of normal)
Moderate	Blood	
	Marrow	
	Blood	
	Marrow	

2. 치료방법

ATG 혹은 ALG와 cyclosporin A(CsA)을 동시에 투여한 환자는 39례였고(ATG+CsA 27례, ALG+CsA 12례), ATG 혹은 ALG를 단독투여한 환자는 8례였다(ATG 6례, ALG 2례). 투여용량 및 방법으로 ATG(Upjohn, USA)는 1일 체중 kg당 20mg을 5일 혹은 8일간, ALG(Merieux, France)는 1일 체중 10kg당 5mL(4,250U)을 5일간 연속 정맥 투여하였고, CsA는 체중 kg당 6mg 용량으로 4주간 경구투여한 후 감량하여 4.5(3~14)개월간 투여하였다. 전례에서 ATG 혹은 ALG의 부작용을 예방하기 위해 methylprednisolone을 체중 kg당 5mg 용량으로 첫 8일간 정맥투여하였고, 그후 체중 kg당 1mg 용량으로 6일간 사용하였으며, 2주간에 걸쳐 경구 스테로이드제로 변경하여 감량 투여하였다. 15례에서는 recombinant human granulocyte/

macrophage colony-stimulating factor(rhGM-CSF; Lucky Co, Korea)를 체중 kg당 5 μg 용량으로 14일간 피하 주사하였으며, 20례에서는 oxymetholone 을 ATG 혹은 ALG 투여후 체중 kg당 1.5mg 용량으로 4 내지 6개월간 경구투여하였다.

3. 치료반응의 평가

치료반응은 면역억제요법후 정기적인 외래추적 관찰시 시행한 말초혈액검사 및 수혈의존성에 따라 완전반응, 부분반응, 그리고 무반응 등으로 판정하였다⁷⁾. 완전반응은 수혈에 의존하지 않고 혈색소치가 남자 13g/dL 이상, 여자 12g/dL 이상이고, 과립구수가 1,500/ μL 이상이며, 혈소판수가 100,000/ μL 이상으로 호전되는 경우로 정의하였고, 부분반응은 수혈이 요구되지 않으며, 과립구수가 치료개시일보다 500/ μL 이상 증가하거나, 혈소판수가 치료개시일보다 30,000/ μL 이상 증가하는 경우로 정

의하였으며, 상기 반응기준을 충족하지 않거나, 치료개시후 100일내에 사망한 조기 사망환자는 무반응으로 판정하였다. 또한 정기적인 외래추적 관찰 시 이차성 클론성 혈액질환 유무를 관찰하였는데, 재발은 완전반응 혹은 부분반응 판정후 혈액학적 소견이 치료전 상태로 악화되거나 수혈이 요구되는 경우로 정의하였다.

4. 통계처리

연령, 진단부터 치료까지의 기간, 치료방법에 따른 반응률의 차이, 그리고 반응군에서 진단부터 치료까지의 기간에 따른 재발률의 차이는 비모수검정인 Fisher's exact 검정을 이용하였고, 생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하여 log-rank test로 검정하였으며, 통계적 유의성은 *P* value가 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 치료반응

총 47례의 환자중 30례(63.8%)에서 반응을 보였고(완전반응 11례(23.4%), 부분반응 19례(40.4%))(Fig. 1), 완전반응군에서 부분반응유도까지 걸린

기간은 3(2~36)개월이었고, 완전반응유도까지 걸린 기간은 19.5(2~38)개월이었으며, 부분반응군에서 부분반응유도까지 걸린 기간은 6.5(1.5~29)개월 이었다. 전체 반응군중 치료반응 및 이차면역치료 시행여부의 최소기준인 부분반응유도까지 걸린 기간은 3(1.5~36)개월이었다. 치료 개시 3개월, 6개월째 수혈 비의존율(transfusion independence)은 각각 48.9%, 53.2%였으며, 반응군에서 치료개시일보다 절대 과립구수가 500/ μ L 이상, 그리고 혈소판수가 치료개시일보다 30,000/ μ L 이상으로 회복되는데 걸린 기간은 각각 3(1~22)개월과 4.5(1~29)개월이었다.

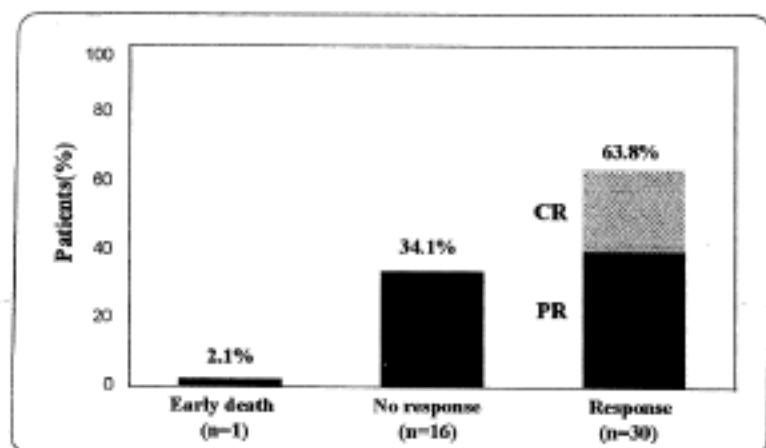


Fig. 1. Response rates in 47 patients treated with immunosuppressive therapy.

Table 3. Variables of Response Rate

	No response(%)	Response(%)	<i>P</i> value
Age			
≤20yr	4/9(44.4)	5/9(55.6)	0.42
>20yr	13/38(34.2)	25/38(65.8)	
Neutrophil counts			
≤500(/ μ L)	8/23(34.8)	15/23(65.2)	0.84
>500(/ μ L)	9/24(37.5)	15/24(62.5)	
Duration of ATG or ALTG			
≤5 days	16/40(40.0)	24/40(60.0)	0.19
>5 days	1/7(14.3)	6/7(85.7)	
Addition of CsA			
Yes	14/39(35.9)	25/39(64.1)	0.61
No	3/8(37.5)	5/8(62.5)	
Addition of oxymetholone			
Yes	7/20(35.0)	13/20(65.0)	0.88
No	10/27(37.0)	17/27(63.0)	

2. 치료반응에 영향을 미치는 인자

연령(≤ 20 세, > 20 세), 진단시 절대과립구수($\leq 500/\mu\text{L}$, $> 500/\mu\text{L}$), ATG 혹은 ALG 투여기간(≤ 5 일, > 5 일), CsA 투여여부, oxymetholone 투여여부에 따른 치료반응률의 차이는 없었다(Table 3). CsA 투여 6개월째에 반응을 보이지 않아 장기간(6개월 이상) CsA를 투여한 10례중 3례는 CsA를 장기간 투여하여도 무반응상태였으며, 7례는 장기간 투여에 반응을 보였다. 진단시 절대과립구수가 $\leq 200/\mu\text{L}$ 이하인 과중증(very severe)³⁶⁾ 재생불량성 빈혈환자는 3례로서, 대상례가 적어 정확한 비교는 할 수 없었으나 3례 모두에서 면역억제요법에 무반응을 보였다.

3. 진단후 치료까지의 기간에 따른 성적

진단후 4개월 이내에 면역억제요법을 시행한 환자의 치료반응률은 64.1%(25/39)로 4개월 이후에 치료한 환자(62.5%(5/8))와 비교해 보았을 때 유의

한 차이는 없었다(P value = 0.61). 그러나 양군에서 완전반응률은 4개월이내 치료군에서 28.2% (11/39)였으나, 4개월이후 치료군에서는 완전반응을 보인례는 없었다(P value = 0.09). 또한 양군에서 재발률은 각각 4%(1/25), 60%(3/5)로 4개월이후 치료군에서 유의하게 높은 재발률을 보였다(P value = 0.01)(Table 4).

4. 반응의 정도에 따른 임상양상

반응군내에서 반응의 정도(완전반응 혹은 부분반응)에 따라 임상양상을 비교해보았을 때, 연령, 중증도, 약제의 투여방법 등은 양군간에 차이가 없었으며, 진단후 치료까지의 기간에서도 완전반응군(1.4개월)에서 부분반응군(9.2개월) 보다 짧은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 재발에 있어서 완전반응군에서는 추적기간중 전례에서 재발이 일어나지 않았으며, 부분반응군에서는 4례의 재발이 관찰되었다(Table 5).

Table 4. Treatment Outcome According to Disease Duration

	≤ 4 months(%)	> 4 months(%)	P value
Response(n=47)	25/39(64.1)	5/8(62.5)	0.61
Complete response	11/39(28.2)	0/8(0.0)	0.09
Partial response	14/39(35.9)	5/8(62.5)	0.16
No response	14/39(35.9)	3/8(37.5)	0.41
Relapse(n=30)	1/25(4.0)	3/5(60.0)	0.01

Table 5. Characteristics According to Nature of Response

	CR(n=11)	PR(n=19)	NR(n=17)	P value
Age(yr)	40.6 \pm 18.3	31.9 \pm 12.3	27.9 \pm 11.7	0.36
Sex(M/F)	4/7	12/7	13/4	0.19
Severity(SAA/MAA)	11/0	15/4	16/1	0.45
Duration of ATG or ALG	5.6 \pm 1.7	5.4 \pm 1.4	5.0 \pm 0.8	0.76
Addition of CsA(%)	10/11(90.9)	15/19(78.9)	14/17(82.3)	0.57
Duration of CsA(mo)	5.0 \pm 4.1	5.3 \pm 2.9	5.3 \pm 3.9	0.89
Disease duration(mo)	1.4 \pm 1.4	9.2 \pm 7.4	2.3 \pm 2.3	0.18
Relapse(%)	0/11(0.0)	4/19(21.1)	—	0.14

Abbreviation; SAA; severe aplastic anemia, MAA; moderate aplastic anemia, CR; complete response, PR; partial response NR; noresponse

5. 치료반응에 따른 생존율 및 사망

전체 환자의 추적기간의 중앙치는 36(3~84)개월이었으며, 1년 생존율은 반응군에서 100%, 무반응군에서 76%였고, 7년 생존율은 반응군에서 94%, 무반응군에서 76%로 반응군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며(P value = 0.13), 전체 환자의 5년 및 7년 생존율은 87%였다(Fig. 2). 6례의 사망이 있었는데, 이중 조기 사망한 환자는 1례, 초기 반응을 보인 후 재발된 환자는 2례, 그리고 무반응을 보인 환자는 3례였다.

6. 반응군의 재발률

30례의 반응군중 4례(13.3%)에서 재발하였으며, 2년 재발률은 12%, 6년 재발률은 22%였고(10년 추정 재발률 22%), 평균 반응유지기간은 66개월이었다(Fig. 3). 재발된 4례중 2례는 재발 직후에 세균성 패혈증으로 사망하였으며, 1례에서 2차 면역 억제요법이 시행되었으나 반응을 보이지 않았고, 나머지 1례는 수혈 등의 보존적요법으로 외래 추적 관찰중이다.

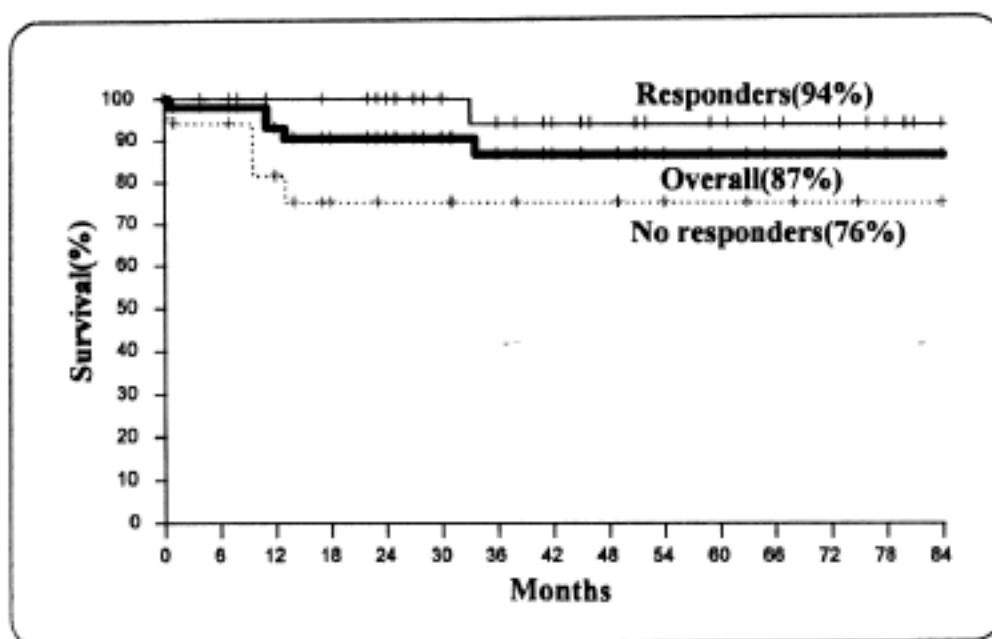


Fig. 2. Actuarial probability of survival.

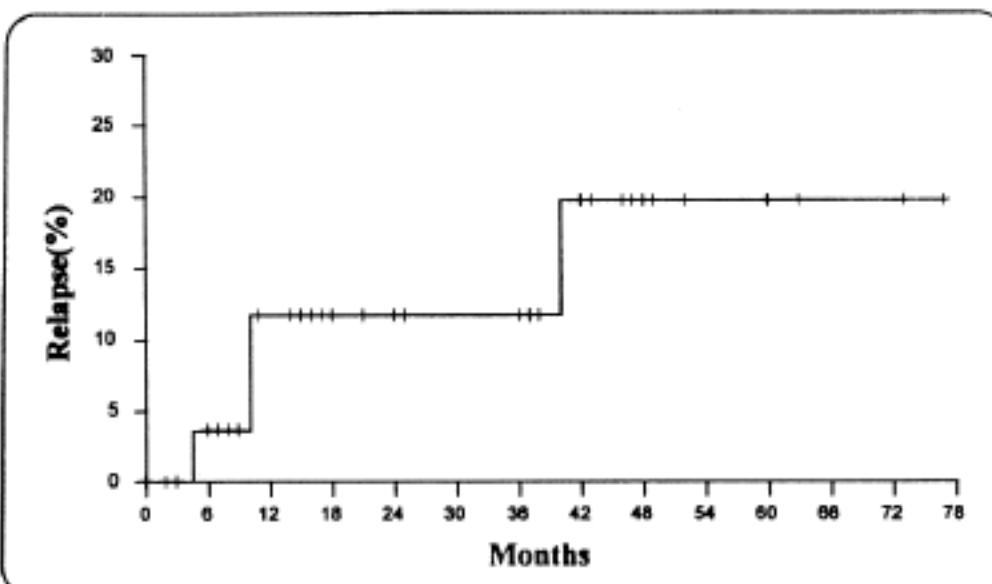


Fig. 3. Cumulative risk of relapse in responders.

7. 무반응군의 추적관찰 및 치료

면역억제요법에 반응을 보이지 않은 무반응군은 17례(36.2%)였으며, 이중 1례에서는 치료에 따른 조기사망을 보였으며, 2례에서는 치료 개시 100일 후 감염증으로 사망하였다. 4례에서는 2차 면역억제요법이 시행되었는데, 이중 2례는 부분반응상태가 유도되었으며, 2례는 반응을 보이지 않아 보존적요법으로 추적관찰중이다. 다른 2례에서는 동종 골수이식이 시행되었으며, 이중 1례는 현재 완전반응상태를 유지하고 있으며, 1례는 이식후 83일만에 급성 이식편대숙주반응으로 사망하였다. 나머지 8례는 현재 수혈 등의 보존적요법으로 추적관찰중이다.

8. 부작용 및 혈액학적 합병증

ATG 혹은 ALG, 그리고 CsA 투여기간중 투여 중단이 요구되는 심각한 부작용은 발견되지 않았으며, 치료후 추적기간중 이차성 클론성 혈액질환의 합병은 관찰되지 않았다.

고 찰

재생불량성 빈혈 환자에서 조혈모세포 손상은 여러 가지 약제를 이용한 동물 실험 모델을 통하여 크게 두가지 다른 기전에 의하여 설명되고 있다⁸⁾. 먼저, 제 1형 부전은 동일한 확률로 모든 조혈세포의 DNA에 대한 직접적인 손상이 무작위적으로 이루어지는 특징을 갖고 있으며, 특히 가장 원시적인 조혈모세포가 손상을 받게 되면 더욱 심각한 결과를 야기하게 된다. 한편 대부분의 바이러스 및 면역반응에 의한 골수조혈계 손상은 분열 및 대사가 활성화된 세포에 영향을 미치며, 세포 특성상 거의 분열하지 않고 잠재기에 있는 원시적 조혈모세포는 손상을 받지 않고 보존되는 특성을 보인다⁹⁾. 이러한 제 2형 부전은 세포 표면 혹은 세포 대사기구를 매개하는 손상이 그 기전으로 생각되며, 실제로 재생불량성 빈혈환자의 면역억제요법에 대한 높은 반응률은 자가면역 혹은 제 2형 부전에 의

한 골수조혈계 손상이 중요한 원인임을 보여주고 있다. 면역계에 의한 조혈모세포 손상은 활성화된 T 세포와 그들이 생성하는 억제적 cytokine, 특히 γ -interferon이 중요한 역할을 하며^{11~13)}, 실제로 정상인과는 달리 재생불량성 빈혈환자의 말초혈액 및 골수에서 활성화된 T 세포와 억제적 cytokine이 증가되고, 이에 의해 CD34+ 세포의 Fas-매개 apoptosis를 야기하여 골수부전을 초래하는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁾. 이러한 면역계에 의한 재생불량성 빈혈의 병인론에 근간을 두어 ATG 혹은 ALG 등을 이용한 면역억제요법이 지난 20여년간 시행되어 왔다.

ATG 혹은 ALG는 T 세포에 세포독성을 나타내며, T 세포의 기능, 특히 억제적 cytokine의 생성을 억제한다^{15~18)}. 치료반응의 기준의 차이는 있으나, 대부분의 연구결과 약 40-65%의 환자에서 치료반응을 보였으며^{19~23)}, 약제의 종류(ATG 혹은 ALG) 및 투여 기간에 따른 반응률의 차이는 없었다^{15, 16, 24)}. 본 연구에서도 ATG 혹은 ALG 단독투여하였을 때 62.5%의 치료반응을 보여, 다른 연구결과와 비슷하였고^{19~23)}, 5일 이하의 투여군(60.0%)과 5일 이상의 투여군(85.7%)간의 치료반응률의 차이는 없었다. CsA는 ATG 혹은 ALG 치료에 무반응인 환자에서 약 50%의 반응을 보였다는 연구 결과가 보고된 후 주목을 받게 됐으며^{25~27)}, 이러한 두 약제의 단독 투여시 관찰된 임상 효과에 기초를 두어 ATG 혹은 ALG와 CsA를 병용한 강화된 면역억제요법에 대한 연구가 시행되어 왔다. 국내 및 국외의 연구 결과에 의하면 강화된 면역억제요법이 ATG 혹은 ALG 단독 투여군보다 더 우수한 치료반응률을 보여주고 있으며, Frickofen 등^{27, 28)}에 의하면 CsA를 포함한 강화된 면역억제요법의 우수한 치료성적은 특히 중증 재생불량성 빈혈 환자에서 더 뚜렷하였다고 보고하고 있다. 그러나 본 연구에서는 대부분의 대상례에서 CsA를 투여하여 CsA 투여여부에 따른 치료반응률의 차이를 비교할 수는 없었다. 또한 ATG 혹은 ALG 단독치료시 불량한 예후인자로 알려진 심한 과립구감소($\leq 200/\mu\text{L}$)를 보이는 환자에서도 CsA를 포함한 병용요법을 시행

하였을 때, 심한 과립구감소를 보이지 않는 환자와 비슷한 성적을 나타낸다는 일부 보고가 있으나^{29, 34)} 본 연구에서는 심한 과립구감소를 보인 3례의 환자에서 CsA를 포함한 병용요법을 시행하였으나 3례 모두 무반응을 보였으며, 이에 대해서는 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 일부 보고에서는 통상적인 6개월 치료후 반응을 보이지 않은 환자에서 장기간 CsA를 투여 하였을 때 CsA 투여 16개월에 반응을 보인 증례를 보고하고 있으며³⁰⁾, 본 연구에서도 CsA 투여 6개 월째에 반응을 보이지 않아 장기간(6개월 이상) CsA를 투여한 10례 중 3례는 CsA를 장기간 투여 하여도 무반응상태였으나, 나머지 7례에서는 장기간 투여에 반응을 나타내었다. 이러한 결과는 지연된 반응을 보이는 환자를 위하여 장기간의 CsA 투여가 필요함을 보여주고 있으며, 추후 가장 좋은 치료반응을 위해서 얼마동안 CsA를 투여해야 하는지에 대해서는 투여기간을 달리한 비교연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편 재생불량성 빈혈 환자에서 rhGM-CSF는 과립구수가 $500/\mu\text{l}$ 이하이고, 항생제에 반응하지 않는 발열 및 감염증을 보이는 환자에서 면역억제요법과 같이 투여하여, 과립구 회복을 촉진시켜 조기사망률을 감소시키고, 조혈모세포의 말초혈액으로 가동화를 촉진시켜 면역억제요법의 치료반응률을 향상시키고자 하는 목적으로 사용되고 있다^{31, 32)}. 본 연구에서는 심한 과립구감소($<200/\mu\text{l}$)를 보이거나, 과립구수 $500/\mu\text{l}$ 이하이며 감염증 소견을 보이는 환자에서 rhGM-CSF를 사용하였으며, 상대적으로 rhGM-CSF를 투여하지 않은 군은 심한 과립구감소나 감염증을 보이지 않아, 투여여부에 따른 조기사망률 및 치료반응률을 비교할 수는 없었다.

치료반응에 있어서 치료개시후 6개월까지 부분반응에 도달하지 못한 환자들을 1년 이상 추적하였을 때 무반응상태로 남아 있었으며, 따라서 치료개시후 6개월까지 혈액상의 호전이 없는 환자는 재치료를 고려해야 한다는 보고가 있다^{23, 32)}. 본 연구에서는 전체 반응군에서 반응유무의 기준인 부분반응 까지 걸린 기간이 1.5개월로부터 36개월로 다양하-

였으며 6개월이후에 반응을 보인 환자가 27%(8/30)나 되어, 지연된 치료반응을 나타낼 환자를 판별하기 위해서는 치료종료후 일정기간의 추적관찰이 필요함을 보여주고 있다. 그러나 본 연구에서는 CsA 투여후 추적기간이 다양하여 치료종료후 반응유무의 판정을 위하여 요구되는 관찰기간을 결론짓기 어려웠으며, 이에 대해서는 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

치료반응의 정도에 있어서 완전반응은 면역억제요법으로 조혈모세포 손상을 야기하는 비정상적 T세포가 완전히 소실됨을 의미하며, 실제로 본 연구에서 완전반응군에서는 추적기간중 재발이 일어나지 않았으며, 4례의 재발 모두 부분반응군에서 관찰되었다. 본 연구에서는 완전반응을 예측할 수 있는 유의한 인자는 찾을 수 없었으며, 추후 더 많은 환자를 대상으로 치료전에 완전반응을 예측할 수 있는 인자를 찾는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

면역억제요법을 시행한 후 장기간 추적 관찰시 나타나는 문제점으로는 재생불량성 빈혈의 재발과 이차성 클론성 혈액질환으로의 이행 등이 있다. 51례의 환자를 대상으로 한 Rosenfeld 등³⁴⁾의 연구에 의하면 치료후 2년째에 36%, 358례를 대상으로 한 EBMT(European Bone Marrow Transplantation)군의 연구에서는 10년째에 35%의 재발률을 보고하고 있다³³⁾. 본 연구에서는 2년 재발률은 12%, 6년 재발률은 22%(10년 추정 재발률 22%)로 미국 및 EBMT의 연구보다 낮은 재발률을 보여주었다. 재발에 영향을 미치는 인자로는 무엇보다도 치료전 유병기간을 고려할 수 있으며³³⁾, 이는 장기간의 유병기간을 갖는 환자에서 면역계에 의한 점차적인 조혈모세포의 고갈과 밀접한 연관성이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서 진단후 4개월 이내에 치료받은 환자와 4개월 이후에 치료받은 환자간의 치료반응률의 차이는 없었지만, 4개월 이내에 치료받은 환자에서 유의하게 낮은 재발률을 보여 EBMT 연구와 유사한 결과를 나타내었다³³⁾. 또한 면역억제요법의 성공적인 반응을 보인 환자에서 수년후 이차성 클론성 혈액질환으로의 이행이 일어날 수 있는데, 그 중 발작성 야간 혈색소뇨증이 가장 빈번하

며, 유럽의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는⁴⁾ 그 빈도가 13%였고, 미국의 환자를 대상으로 한 Rosenfeld 등³⁴⁾의 연구에서는 8%의 빈도를 보고하고 있다. 본 연구에서는 추적기간동안 다른 혈액질환으로의 이행은 관찰되지 않았다. 따라서 면역억제요법후 낮은 재발률, 이차성 클론성 혈액질환이 나타나지 않았던 본 연구결과로 볼 때, 국내의 재생불량성 빈혈은 외국의 환자와는 다른 면역학적 병인론의 특성이 있을 것으로 생각되며, 이에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

외국의 여러 연구기관에서 재생불량성 빈혈의 치료에 있어서 면역억제요법과 동종골수이식을 비교하는 연구 결과를 보고하고 있는데^{33~36)}, 353례의 환자를 대상으로 한 Seattle팀의 연구에 의하면³⁵⁾ 10년 생존율에 있어서 동종골수이식(64%)이 면역억제요법(47%) 보다 더 우수한 생존율을 나타낸다고 보고하고 있으나, 509명의 중증 재생불량성 빈혈환자를 대상으로 한 EBMT 연구에서는³⁶⁾ 6년 생존율이 각각 61%, 63%로 생존율에 차이가 없었으며, 동종골수이식의 우수한 성적은 단지 20세 이하의 심한 과립구 감소를 보이는 환자에서만 관찰되었다고 보고하고 있다. 국내에서는 면역억제요법과 동종골수이식을 비교한 보고는 없지만 면역억제요법을 시행한 본 연구의 치료성적은 5년 및 7년 생존율이 87%로, 한국 중증 재생불량성 빈혈환자의 동종골수이식의 5년 생존율인 80%와 비슷하였으며³⁷⁾, 각각의 치료성적이 외국의 보고보다 상대적으로 더 높음을 보여주고 있으며, 향후 이러한 우리나라의 좋은 치료성을 바탕으로 하여 재생불량성 빈혈의 완치를 위한 국내 각 기관의 협력 및 노력이 필요할 것으로 생각된다.

지금까지 제시된 예후인자 및 조직적합 공여자 유무에 따라 재생불량성 빈혈의 가장 적절한 일차 치료방법에 대한 연구가 진행되고 있는데, 조직적합 공여자가 없는 환자에서는 연령에 관계없이 면역억제요법을, 조직적합 공여자가 있는 20세 이하 환자에서는 동종골수이식을, 그리고 조직적합 공여자가 있을지라도 40세 이상인 환자에서는 면역억제요법을 일차 치료로 시행한다는데는 이견이 없다.

조직적합 공여자가 있는 20~40세 환자에서 일차 치료로서 어떠한 치료를 시행할 것인지에 대해서는 아직 정립된 바 없으나 강화된 면역억제요법의 높은 치료반응률 및 생존율, 그리고 골수이식의 합병증 등을 고려해 볼 때 이러한 환자에 있어서 일차 치료로서 면역억제요법을 시행하고 치료 실패시 동종골수이식을 시행하는 방안이 대두되고 있으며, 실제로 이러한 단계적 접근 방법에 따라 치료를 시행한 연구에서 80%의 수혈 비의존율을 보고하고 있다.³⁸⁾

이상의 결과로 재생불량성 빈혈환자에서 ATG 혹은 ALG와 CsA를 병용한 면역억제요법은 우수한 장기적 치료성적을 나타냈으며, 향후 적절한 CsA 투여기간 및 치료반응 판정을 위한 추적관찰 기간을 정립하기 위해서는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 : 재생불량성 빈혈에서 면역억제요법의 성적은 골수이식에 비교할 만한 결과를 보이고 있으며, 일부 보고에서는 본 질환의 일차치료로서 면역억제요법을 시도하고 있다. 지금까지의 국내의 연구보고는 대부분이 면역억제요법의 치료반응률에 대한 것으로, 장기간 추적관찰시 치료성적에 대한 보고는 없는 바, 이에 저자 등은 1989년 1월부터 1995년 12월까지 47례의 재생불량성 빈혈환자를 대상으로 면역억제요법을 시행하여 치료반응률을 평가하고, 또한 장기간 추적 관찰하였을 때 생존율 및 반응군의 재발률, 그리고 치료에 의한 이차성 합병증을 알아보고자 하였다.

방 법 : ATG 혹은 ALG와 CsA를 동시에 투여한 환자는 39례였고(ATG+CsA 27례, ALG+CsA 12례), ATG 혹은 ALG를 단독투여한 환자는 8례였다(ATG 6례, ALG 2례). ATG는 5일 혹은 8일간, ALG는 5일간 연속 정맥 투여하였으며, CsA는 4.5(3~14)개월간 경구투여하였다. Methylprednisolone은 2주간 정맥 투여한 후, 2주간에 걸쳐 경구스테로이드제로 변경하여 감량 투여하였다. 15례에

서는 rhGM-CSF를 체중 kg당 5 μ g 용량으로 14일 간 투여 주사하였고, 20례에서는 oxymetholone을 체중 kg당 1.5mg 용량으로 4 내지 6개월간 경구투여하였다.

결과 :

1) 치료반응 : 총 47례의 환자 중 30례(63.8%)에서 반응을 보였으며(완전반응 11례(23.4%), 부분반응 19례(40.4%)), 완전반응군에서 완전반응유도까지 걸린 기간은 19.5(2~38)개월이었으며, 부분반응군에서 부분반응유도까지 걸린 기간은 6.5(1.5~29)개월이었다.

2) 치료반응에 영향을 미치는 인자 : 연령(\leq 20세, $>$ 20세), 진단시 절대파립구수(\leq 500/ μ l, $>$ 500/ μ l), 그리고 치료방법에 따른 치료반응률의 차이는 없었다.

3) 치료반응에 따른 생존율 : 전체 환자의 추적기간은 36(3~84)개월이었으며, 1년 생존율은 반응군에서 100%, 무반응군에서 76%였고, 7년 생존율은 반응군에서 94%, 무반응군에서 76%였으며(P -value = 0.13), 전체 환자의 5년 및 7년 생존율은 87%였다.

4) 반응군의 재발률 : 30례의 반응군 중 4례가 재발하였으며, 완전반응군에서는 재발이 관찰되지 않았다. 2년 재발률은 12%, 6년 재발률은 22%였고 (10년 추정 재발률 22%), 평균 반응유지기간은 66개월이었다.

5) 진단후 치료까지의 기간에 따른 성적 : 진단후 4개월이내에 면역억제요법을 시행한 환자의 치료반응률은 64.1%(25/39)로 4개월 이후에 치료한 환자(62.5%(5/8))와 비교해 보았을 때 유의한 차이는 없었다(P -value = 0.61). 그러나 각군에서 재발률은 각각 4%(1/25), 3/5(60%)로 4개월이후 치료군에서 유의하게 높은 재발률을 보였다(P -value = 0.01).

6) 부작용 및 혈액학적 합병증 : ATG 혹은 ALG 투여기간중 투여 중단이 요구되는 심각한 부작용은 발견되지 않았으며, 치료 후 추적기간중 이차성 클론성 혈액질환의 합병은 관찰되지 않았다.

결론 : 이상의 결과로 재생불량성 빈혈환자에서 ATG 혹은 ALG와 CsA를 병용한 면역억제요법은

우수한 장기적 치료성적을 나타냈으며, 향후 적절한 CsA 투여기간 및 치료반응 판정을 위한 추적관찰기간을 정립하기 위해서는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) 김 응, 한지숙, 고윤웅, 최홍재 : 재생불량성 빈혈의 예후. 대한의학협회지 22:829-837, 1979
- 2) Davis S, Rubin AD : Treatment and prognosis in aplastic anemia. Lancet 1:871-874, 1972
- 3) Young NS, Barrett AJ : The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood 85: 3367-3377, 1995
- 4) Marsh JCW, Chang J, Testa NG, Hows JM, Dexter TM : In vitro assessment of marrow stem cell and stromal cell function in aplastic anemia. Br J Hematol 78:258-267, 1991
- 5) Holmberg LA, Seidel K, Leisenring W, Torok-Storb B : Aplastic anemia: Analysis of stromal cell function in long-term marrow cultures. Blood 84:3685-3690, 1994
- 6) Maciejewski JP, Hibbs JR, Anderson S, Katevas P, Young NS : Bone marrow and peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with bone marrow failure. Exp Hematol 22:1102-1110, 1994
- 7) Champlin R, Ho W, Gale RP : Antilymphocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. N Engl J Med 308:113-115, 1983
- 8) Schofield R : Mechanism of damage to the stem cell population. In Heimpel H, Gordon-Smith EC, Heit W, Kubanek B(eds): Aplastic anemia-Pathophysiology and approaches to therapy. Berlin, Springer-Verlag, 1979, pp63-72
- 9) Hodgson GS, Bradley TR : Properties of haematopoietic stem cells surviving 5-fluorouracil treatment: Evidence for a pre-CFU-S cell? Nature 281:381-382, 1979
- 10) Lerner C, Harrison DE : 5-fluorouracil spares

- hemopoietic stem cells responsible for long-term repopulation. *Exp Hematol* 18:114-118, 1990
- 11) Selleri C, Anderson S, Young NS, Maciejewski JP : *Interferon- γ and tumor necrosis factor- α suppress early and late stages of hematopoiesis in vitro and induce programmed cell death.* *Blood* 84(abstr, suppl 1) :215a, 1994
- 12) Nakao S, Yamaguchi M, Shiobara S : *Interferon-gamma gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a response to cyclosporin therapy in aplastic anemia.* *Blood* 79:2532-2535, 1992
- 13) Nistico A, Young NS : *γ -interferon gene expression in the bone marrow of patients with acquired aplastic anemia.* *Ann Intern Med* 120:463-469, 1994
- 14) Maciejewski JP, Selleri C, Young NS : *Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells induced by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha and potentiates hematopoietic suppression in vitro.* *Blood* 85:3183-3190, 1995
- 15) Raefsky E, Gascon P, Gratwohl A, Speck B, Young NS : *Biological and biochemical characterization of antithymocyte globulin (ATG) and antilymphocyte globulin(ALG).* *Blood* 68:712-719, 1986
- 16) Smith AG, O'Reilly RJ, Hansen JA, Martin PJ : *Specific antibody-blocking activities in antilymphocyte globulin as correlates of efficacy for the treatment of aplastic anemia.* *Blood* 66:721-723, 1985
- 17) Gascon P, Zoumbos N, Djeu J, Scala G, Young NS : *Lymphokine abnormalities in aplastic anemia. Implications for the mechanism of action of ATG.* *Blood* 65:407-413, 1985
- 18) Tong J, Bacigalupo A, Piaggio G, Figari O, Sogno G, Marmont A : *In vitro response of T cells from aplastic anemia patients to antilymphocyte globulin and phytohemagglutinin: Colony-stimulating activity and lymphokine production.* *Exp Hematol* 19:312-316, 1991
- 19) Young NS, Speck B : *Antithymocyte and antilymphocyte globulins: Clinical trials and mechanism of action,* in Young NS, Levine AS, Humphries RK(eds) : *Aplastic anemia. Stem Cell Biology and Advances in Treatment.* New York, NY, Liss, 1984 pp 221-227
- 20) 김병수, 신상원, 김열홍, 김준석 : 재생불량성 빈혈에서 중증도에 따른 면역요법의 효과. 대한혈액학회지 30:235-243, 1995
- 21) 길준영, 전의건, 윤환중, 김백수, 최용식, 조덕연, 김삼용 : 재생불량성 빈혈의 임상적 효과. 대한내과학회지 44:380-389, 1993
- 22) 서철원, 이홍복, 이제환, 이재훈, 박선양, 최강원, 김병국, 김노경, 이문호 : 재생불량성 빈혈에서 antilymphocyte globulin, methylprednisolone, oxymetholone 3제 병용 요법. 대한혈액학회지 25:41-50, 1990
- 23) 조철수, 박석영, 박상수, 전성수, 김영진, 박종원, 김춘추, 김동집 : 중증 재생불량성 빈혈에서 항림프구 항체들의 임상 응용. 대한내과학회지 29:443-451, 1985
- 24) Bonnefoy-Berald N, Vincent C, Revillard JP : *Antibodies against functional leukocyte and antithymocyte globulins.* *Transplantation* 51: 669-673, 1991
- 25) Leonard EM, Raefsky E, Griffith P, Kimball J, Nienhuis AW, Young NS : *Cyclosporine therapy of aplastic anemia, congenital and acquired red cell aplasia.* *Br J Hematol* 72: 278-284, 1989
- 26) Hinterberger-Fisher M, Hocker P, Lechner K, Seewann H, Hinterberger W : *Oral cyclosporin-A is effective treatment for untreated and also for previously immunosuppressed patients with severe bone marrow failure.* *Eur J Hematol* 43:136-142, 1989

- 27) Frickofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Hermann F, Freund M : *Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine.* *N Engl J Med* 324:1297-1304, 1991
- 28) Park CW, Han CH, Kim CC, Kim DJ : *Immunomodulation therapy for severe aplastic anemia-ALG versus ALG plus cyclosporin A.* *Korean J Intern Med* 4:28-33, 1989
- 29) Matloub YH, Bostrom B, Golemba B, Priest J, Ramsay NKC : *Antithymocyte globulin, cyclosporine, and prednisone for the treatment of severe aplastic anemia in children.* *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16:104-107, 1994
- 30) Fischer MH, Hocker P, Lechner K : *Oral cyclosporine-A is effective treatment for untreated and also for previously immunosuppressed patients with severe bone marrow failure.* *Eur J Hematol* 43:136-142, 1989
- 31) Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, Locatelli F, Mori PG, Saracco P, Todeschini G : *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
- 32) 김동욱, 진종률, 이종욱, 한치화, 민우성, 김학기, 박종원, 김춘추, 김동집 : 재생불량성 빈혈 환자의 치료를 위한 복합 면역 조절요법-항립프구면역글로부린, Cyclosporin, rhGM-CSF의 시험적 연구. 대한혈액학회지 27:233-237, 1992
- 33) Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S : *Relapse of aplastic anemia after immunosuppressive treatment: A report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party.* *Br J Hematol* 85:371-377, 1993
- 34) Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS : *Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin with cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia.* *Blood* 85:3058-3065, 1995
- 35) Doney K, Kopecky K, Storb R : *Long-term comparison of immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin to bone marrow transplantation in aplastic anemia. Aplastic anemia and other bone marrow failure syndromes.* New York: Springer-Verlag, 1990: 104-114
- 36) Bacigalupo A, Hows J, Van Lint MT, Congiu M, Marmont AM : *Bone marrow transplantation versus immunosuppression for treatment of severe aplastic anemia: a report of the EBMT SAA Working Party.* *Br J Hematol* 70: 177-182, 1988
- 37) Kim DJ, Kim CC, Kim BK, Kim DW, Lee JW, Jin JY, Han CW, Min WS, Park CW, Kim HK, Kim WI, Hahn JS, Hwang TJ, Park JW : *Allogeneic bone marrow transplantation in Korea: 1983-92.* *Bone Marrow Transplant* 13:717-719, 1994
- 38) Crump M, Larratt LM, Maki E, Curtis JE, Minden MD, Meharchand JM, Lipton JH, Messner HA : *Treatment of adults with severe aplastic anemia: Primary therapy with anti-thymocyte globulin(ATG) and rescue of ATG failures with bone marrow transplantation.* *Am J Med* 92:596-602, 1992