



국 훈 교수
화순전남대학교병원 소아청소년과
대한혈액학회 재생불량빈혈연구회 위원장



대한혈액학회에서 제공하는 2017년 의학정보

재생불량빈혈의 최신 지견

재생불량빈혈(aplastic anemia)은 골수에서 세포 충실도가 감소하면서 혈구 생산이 안되어 혈액에서 특징적으로 백혈구, 적혈구, 혈소판 등의 감소가 나타나는 질환입니다. 재생불량빈혈은 크게 선천성과 후천성으로 나뉘는데, 병인에 상관없이 혈소판감소에 의한 출혈 증상, 호중구 감소에 의한 감염에 대한 저항력 저하 소견과 적혈구 부족으로 빈혈 등의 임상 소견이 나타납니다.

소아에서는 재생불량빈혈을 가진 환자의 약 30%에서 Fanconi빈혈 등 선천성 재생불량빈혈을 가질

수 있으므로 모든 소아나 30세까지 젊은 성인 재생불량빈혈 환자에서 선천성인지를 감별하기 위한 염색체파손 검사와 같은 선별검사가 필요합니다.

후천성 재생불량빈혈의 원인으로는 방사선이나, 항암제 등 화학요법 등을 사용한 경우가 있겠지만, 특이체질성으로 클로람페니콜 항생제나 항경련제를 소량 사용하는 경우에도 발생할 수 있습니다. 또한 간염바이러스를 포함한 몇몇 바이러스, 면역질환 혹은 임신 등과 연관되어 발행하는 경우도 있지만 대부분의 경우에는 원인을 알 수 없는 특발성으

로 발병합니다. 이 병은 매우 드물어 구미에서는 소아와 성인 공히 연간 인구 백만 명당 2-6명이 발생하나 극동지방에서는 발생율이 2-3배 높다고 알려져 있습니다.

재생불량빈혈의 핵심 소견은 혈액의 혈구수치 감소와 동시에 골수검사서 혈액세포 형성부전인데, 질환의 중증도는 골수기능부전의 정도로 판단하며, 이러한 중증도에 따라 치료방법의 선택과 예후가 달라집니다. 중증 재생불량빈혈은 골수 조직검사서 세포충실도의 저하를 보이면서 혈액에서 다음 3가지 소견 즉, 절대 호중구수(ANC) 500/ μ L 이하, 혈소판수 2만/ μ L 이하, 헤마토크릿으로 교정된 망상적혈구 1% 이하 중 두 가지 이상을 만족하는 경우로 정의할 수 있습니다.

골수기능부전은 다양한 원인과 기전으로 발생하는데, 조혈모세포에 대한 약물이나 화학물질에 의한 직접세포독성, 또는 세포-매개 혹은 항체-의존성 세포독성에 기인할 수 있습니다. 재생불량빈혈이 조혈을 억제하는 interferon- γ 등의 cytokine을 생성하는 T림프구에 의한 면역매개 질환임이 알려졌다고, 일부 환자에서는 질환을 일으키는 클론성 T세포가 발견되었습니다. 이 외에도 골수 미세환경의 이상이나 필수적 조혈성장인자의 결핍이 원인이 될 수 있습니다.

골수기능이 약해지면 피곤감, 심부전, 감염과 출혈의 위험이 증가하는데, 진단을 하려면 혈액을 현미경으로 관찰하여 각 혈구 형태를 관찰하고, 적혈구 생성을 평가하기 위해 망상적혈구 수를 반드시 측정해야 합니다. 발작야간혈색소뇨증을 배제하기 위하여 적혈구에서 CD48, CD55 혹은 CD59의 유세포 분석이 필요합니다. 골수 검사는 골수 흡인검사

와 조직검사를 반드시 함께 시행하여서 골수의 형태, 세포충실도 및 세포유전학 검사를 시행하여야 합니다. 감별해야할 질환으로는 백혈병 등 암, 골수형성이상증후군, 결체조직질환, 발작야간혈색소뇨증, 파르보바이러스 감염 등이 있고, 소아에서는 선천성 골수부전질환 등도 고려해야 합니다.

재생불량빈혈의 치료는 종합적인 지지요법과 함께 근본적인 골수기능부전을 개선해야 하는데, 과거로부터 치료선택은 환자의 나이와 중증여부를 고려하여 선택합니다. 중증질환을 가진 소아나 40세미만의 젊은 성인에서 조직적합항원이 일치하는 형제 공여자가 있다면 동종 조혈모세포이식을 시행하는 것이 최우선으로 85%이상에서 장기 생존이 가능합니다. 만일 가족간 일치 공여자가 없거나, 40세 이상인 경우는 면역억제요법으로서 항흉선글로불린(ATG)과 cyclosporine (CyA) 병합요법을 시행할 수 있는데 약 20%에서는 완전반응을 보이나, 반수에서는 혈액소견의 부분개선을, 나머지 1/3에서는 반응을 보이지 않습니다.

또한 반응을 보인 환자 중 약 1/3에서 재발을 보일 수 있고, 일부 환자에서는 후기 합병증으로 골수형성이상증후군, 급성골수백혈병, 발작야간혈색소뇨증 등을 보일 수 있어 지속적 관찰이 필요합니다. 그리고 약 10년 전부터 말에서 기원한 ATG가 더 이상 공급되지 않아 토끼 기원 ATG를 사용하고 있는데 반응률이 말 ATG보다 약간 낮고, 반응이 더딘 경향이 있습니다. 최근에는 조혈모세포이식 후 지지요법의 발달과 경험의 축적으로 더 나이가 든 50-60대 환자에게도 조혈모세포이식이 시행되어 고무적인 결과를 보이고 있습니다.

면역억제요법에 반응하지 않는 경우나, 재발한 경

우에는 환자의 나이와 조직형-일치 비혈연 공여자 존재여부에 따라 2차 면역억제요법이나 조직형-일치 비혈연 조혈모세포이식을 고려할 수 있습니다. 2가지 치료에 따른 생존율은 크게 차이가 없지만, 재발, 무반응, 이차 클론성질환 발생 등을 제외한 무사건 생존율은 특히 소아에서는 조직형-일치 비혈연이식이 2차 면역억제요법에 비해 훨씬 좋습니다.

최근 보고에 따르면 1차 면역억제치료에 실패한 소아환자에서 조직형-일치 비혈연 조혈모세포이식으로 90%이상 생존하는 매우 우수한 성적을 보였고, 2015년 유럽골수이식연구회를 대표한 영국 연구에서는 소아 중증 재생불량빈혈환자에서 조직적합항원 일치 형제가 없을 때 면역억제요법을 시행하지 않고, 초기치료로서 비혈연 조혈모세포이식을 시행하여 90%이상의 무질병 생존을 보고하여 형제간 이식과 차이가 없음을 보고하였습니다. 가장 우려할 수 있는 진단 후 비혈연이식까지의 기간은 4.4개월이 걸렸고, 진단 후 중성구회복까지의 시간을 비교했을 때 초기치료로서 비혈연이식 후에는 4.7개월로 최소 4개월이 걸리는 면역억제요법과 차이가 없음을 밝혔습니다. 따라서 만일 10/10 일치 비혈연 공여자가 조혈모세포를 3-4개월이내 기증 가능하다면 초기치료로서 조직형-일치 비혈연 조혈모세포이식을 고려할 수 있다고 하였습니다.

다. 2016년에 대한소아혈액종양학회 골수부전연구회에서도 8/8일치 비혈연 공여자가 있으면 초기에 조직형-일치 비혈연 조혈모세포이식을 추천하였습니다.

만일 면역억제요법에 실패하거나 재발하였는데 적절한 조직형-일치 비혈연 공여자가 없다면 대체 공여자 이식을 고려할 수 있는데, 조직적합항원-불일치 비혈연 조혈모세포이식, 제대혈이식, 가족간 반일치 이식을 고려할 수 있습니다. 각각의 이식 방법을 직접 전향적으로 비교할 수는 없으나 최근에 개선된 성적을 보고하고 있으므로 그 선택은 각 센터의 경험과 지침에 따라 결정할 수 있습니다. 조혈모세포 이식이 아닌 다른 실험적인 치료법으로는 alemtuzumab, 고용량 cyclophosphamide, androgen 등이 있으며 최근에는 만성 혈소판감소성자반증에서 사용하는 혈소판성장인자 유사물질인 경구용제제 eltrombopag과 피하주사제제인 romiplosim이 임상연구에서 매우 고무적인 결과를 보여서 임상 적용을 기다리고 있습니다.

결론적으로 재생불량빈혈은 무서운 병이지만 최근의 치료성적은 매우 고무적이며, 새로운 약제와 치료방법이 나오고 있으므로 모든 환우와 가족들께서 희망을 가지고 힘든 치료를 견뎌주시길 기원합니다.

*2017년 '의학정보'의 주제 및 필진 선정과 원고 제공은 대한혈액학회를 통해 진행되고 있습니다.
도움 주시는 학회 관계자분들 [대한혈액학회 김철수 회장님(인천광역시의료원장), 김형준 이사장님 (화순전남대병원장), 장대영 교육이사님(한림대평촌성심병원)]께 진심으로 감사드립니다.