

급성 간염 후 발생한 재생불량성빈혈 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 강남성모병원 소화기 내과, 성모병원 혈액 내과²

송명준 · 장정원 · 김창욱 · 배시현 · 최종영 · 윤승규 · 이종욱²

=Abstract=

A case of hepatitis-associated aplastic anemia

Myeong Jun Song, M.D., Jeong Won Jang, M.D., Chang Wook Kim, M.D.,
Si Hyun Bae, M.D., Jong Young Choi, M.D.,
Seung Kew Yoon, M.D. and Jong Wook Lee, M.D.²

*Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital and
Division of hematology², St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of
Medicine, Seoul, Korea*

Hepatitis-associated aplastic anemia is a variant of aplastic anemia in which aplastic anemia follows an acute attack of hepatitis. We recently experienced a case of post-hepatitis aplastic anemia. At the first visit, the patient presented with acute hepatitis of unknown cause, which regressed spontaneously with supportive care. Two months later, the patient was readmitted with a complaint of petechiae on lower extremities. Blood test revealed a pancytopenia together with markedly decreased cellularity on bone marrow biopsy. The diagnosis of aplastic anemia was made. The symptom and sign did not respond to immunosuppressive treatment and then allogeneic stem cell transplantation was performed. Despite the introduction of allogeneic stem cell transplantation, the patient eventually died of multi-organ failure 9 day after the transplantation. In this case, we consider the possibility that acute hepatitis of unknown origin may lead to an acquired aplastic anemia. (Korean J Med 70:S141-S145, 2006)

Key Words : Hepatitis, Anemia, Aplastic, Immunosuppressive, Stem cell transplantation

서 론

급성 간염은 A형, B형, C형 등의 바이러스 감염에 의해 또는 약제나 수혈을 통해 발병하게 된다. 그 외에도 원인이 불명확한 경우가 있다. 특히 급성 간염 후의 합병증으로 재생불량성빈혈이 드물게 발생하는데 병리 기전은 밝혀지지 않았지만 보고에 의하면 면역질환과 연관되어 있다고 생각 된다. 간염 후에 재생불량성빈혈 상태로

진행한 경우에는 예후가 좋지 않기 때문에 면역억제제 투여나 동종골수이식을 시행하여야 한다. 저자들은 원인이 분명치 않은 급성 간염을 앓은 36세 여자 환자에게서 속발성 재생불량성빈혈이 발생한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 여자, 36세

- 접수 : 2005년 5월 18일
- 통 과 : 2005년 8월 8일
- 교신저자 : 윤승규, 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 소화기내과(137-701)
E-mail : yoonsk@catholic.ac.kr

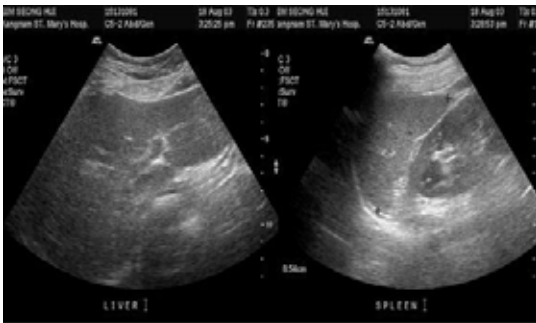


Figure 1. Abdominal sonography showed a mild coarse and increased echogenicity without an evidence of intrahepatic or extrahepatic bile duct dilatation. Spleen size was within normal.

주소 : 소양증을 동반한 황달

현병력 : 36세 여자 환자는 평소 건강히 지내다 내원 약 한달 전 감기 증상이 있는 후, 소양증이 발생하고 내원 2주 전부터 진한색의 소변과 황달이 발생하여 내원

과거력, 음주력, 약물력 : 특이소견이 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 분당 72회, 호흡수 분당 20회, 체온 37℃였으며 황달성 공막외에 간비종대 등의 특이소견이 없었음.

검사실 소견 : 말초혈액검사에서 백혈구 $3,800/\text{mm}^3$, 혈색소 12.8 g/dL , 헤마토크리트 34.7% , 혈소판 $234,000/\text{mm}^3$, 프로트롬빈시간 81% (INR 1.15)였으며, 생화학 검사에서 공복 혈당 114 mg/dL , 요소질소 5.8 mg/dL , 크레아티닌 0.52 mg/dL , AST 523 U/L , ALT 918 U/L , 총 단백질 5.6 g/dL , 알부민 3.6 g/dL , 총 빌리루빈 17.42 mg/dL , 직접 빌리루빈 11.88 mg/dL , 나트륨 139 mEq/L , 칼륨 3.8 mEq/L , 알카리 인산분해효소 220 IU/L , r-GTP 40 IU/L 이었으며, 요검사에서는 특이소견이 없었다.

방사선 소견 : 초기 흉부 및 복부 X-선 검사상 특이 소견이 없었다.

치료 및 경과 : 내원 후 시행한 바이러스 검사에서 HBsAg 음성, HBsAb 음성, Anti-HCV Ab 음성, IgM-HAV 음성, EBV anti-VCA IgM 음성, EBV anti-VCA IgG 1:80으로 양성, EBV anti-EBNA 양성, CMV Ag 음성, CMV IgM 음성, CMV IgG 양성, Parvo Virus IgM/IgG 모두 음성이었고, 면역학적 검사에서 IgG/IgA/IgM 725/181/18.3 mg/dL, C3/C4 109/22.8 mg/dL, 항핵항체 음성, 항미토콘드리아항체 음성, 항평활근항체 음성, Anti-LKM1 Ab 음성이므로 특이소견이

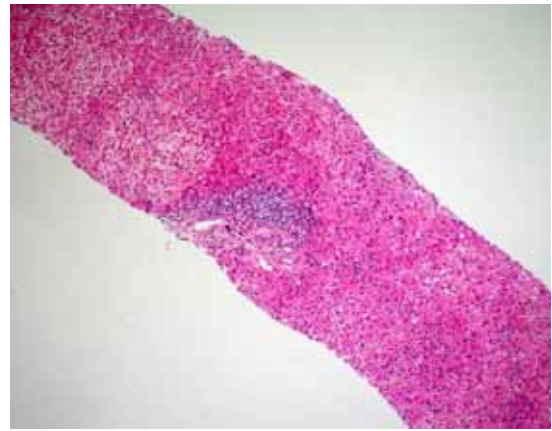


Figure 2. Liver needle biopsy (×40, H&E stain) showed a) focal spotty necrosis of hepatocytes (27/100×), b) mild cholestasis with focal intracanalicular bile plugs around central area and c) mild lymphocytic infiltration area.

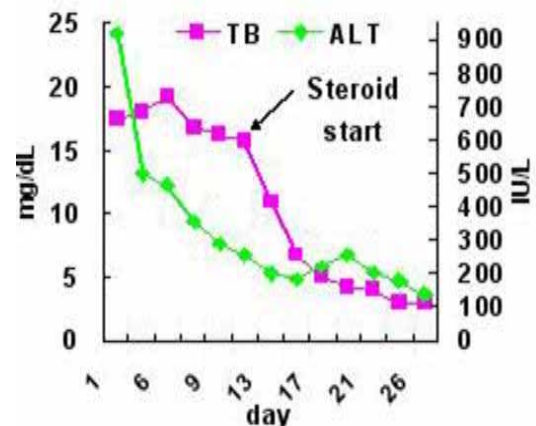


Figure 3. Changes in bilirubin and ALT levels during the course of acute hepatitis.

없었다. 복부 초음파와 검사에서 간내 및 간의 담도 확장 소견은 없으며, 간실질의 에코는 약간 증가되어 있으며 그 외 특이소견은 없었다(그림 1). 환자는 계속 보존적 치료를 하였으나 황달 및 간수치가 호전되지 않아 초음파 유도하 간조작 검사를 시행하였고, 조직 검사상 저배율 시야에서 2개 정도의 간세포에 국소 반점성 출혈이 관찰되었고, 경미한 담세관속의 쓸개즙 정체 및 주변으로 림프구 침윤이 보였다(그림 2). 스테로이드를 투여 후 황달 및 간수치는 호전되어 퇴원하였다(그림 3). 퇴원 후 2개월 후 환자는 다리에 멍이 잘 드는 것을 주소로 내원

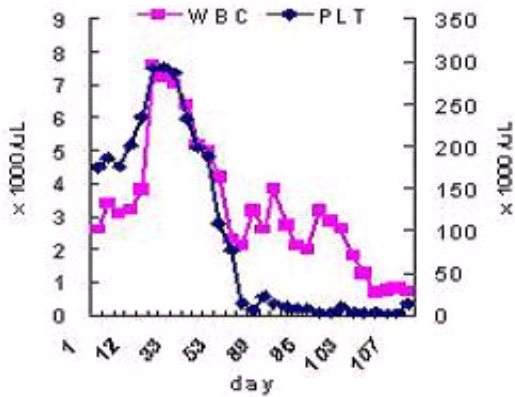


Figure 4. Changes in white blood cell and platelet count during the course of acute hepatitis. Leukopenia and thrombocytopenia were noted around 2 months after remission of hepatitis.

하였고, 재입원하여 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 $2,120/\text{mm}^3$ (중성구 22%), 혈색소 11.5 g/dL, 헤마토크리트 30.5%, 혈소판 $15,000/\text{mm}^3$ 이었다(그림 4). 항혈소판항체는 음성이었고, 골수 검사를 시행하였다. 골수 검사상 세포충실도가 10% 이하이고, 염색체 이상을 동반하지 않은 재생불량성빈혈로 진단되었다(그림 5). 진단 후 환자는 심각한 혈소판 감소증으로 스테로이드 치료, 면역글로불린 및 시클로스포린 300 mg로 치료하였으나 호전이 없었으나, 남동생과 HLA형(A11, A33, B44, B62, Cw4, Cw14, DR04, DR13)이 일치하여 procarbazine (6.25 mg/kg 6일간), Anit-thymocyte globulin (1.25 mg/kg 3일간), 시클로스포파미드(50 mg/kg 4일간)로 전처치후에 동종골수이식을 시행하였다(총세포수 $112.7 \times 10^8/\text{kg}$, 단핵세포 $48.3 \times 10^8/\text{kg}$, CD34 $2.75 \times 10^6/\text{kg}$, CD3 $4.8 \times 10^7/\text{kg}$). 다음 날 심낭 삼출과 함께 심부전이 발생하였고, 검사상 백혈구 $100/\text{mm}^3$, 혈색소 8.1 g/dL, 혈소판 $36,000/\text{mm}^3$, 프로트롬빈시간 25% (INR 4)였으며, 생화학 검사에서 요소질소 109.6 mg/dL, 크레아티닌 4.48 mg/dL, AST 2144 U/L, ALT 1405 U/L, 총 빌리루빈 8.44 mg/dL, 직접 빌리루빈 6.49 mg/dL이었다. 환자는 심낭 천자와 함께 연속정맥혈액여과법을 시행하였으나 9일 후 점차 다발성 장기부전으로 진행하면서 사망하였다.

고 찰

재생불량성빈혈은 골수에서 적혈구, 과립구, 거대핵

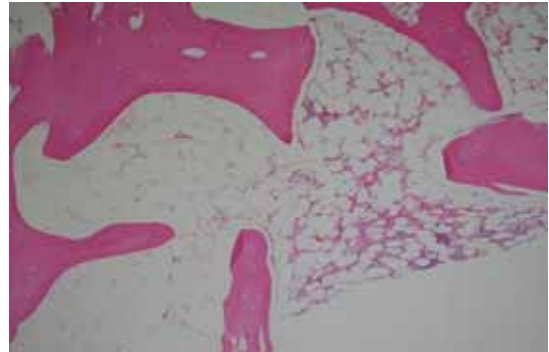


Figure 5. Bone marrow showed a marked hypocellularity with a normal chromosomal analysis 46, XX.

세포의 심각한 감소나 결핍으로 범혈구감소증을 나타내는 질환이다. 이 질환의 원인으로는 50~60% 정도가 특발성이며, 나머지가 속발성 재생불량성빈혈인데 그 원인으로는 방사선 노출, 약제, Epstein Barr 바이러스, non-A형, non-B형, non-C형 간염 바이러스, 인간면역결핍바이러스 감염 등이 있다¹⁾. 그 이전에 대하여 아직까지는 명확히 밝혀지지는 않았지만 면역 반응을 매개로 림프구에 의한 조절 세포의 파괴에 의해 유발된다고 보고 있다^{2, 3)}.

속발성 재생불량성빈혈의 원인 중에 간염은 1955년 처음 보고된 이후로 서양에서는 2~5% 동양에서는 4~10% 정도까지 보고되고 있다^{4, 5)}. 급성 간염 후의 재생불량성빈혈의 기전은 아직 밝혀지지는 않았지만, Brown 등은 간염과 연관된 재생불량성빈혈 환자를 대상으로 면역억제치료를 한 후 간염 및 재생불량성빈혈의 호전되는 결과와 이 환자들에게서 활성화된 CD8+ T 림프구의 증가가 관찰되는 소견을 보고하여 급성 간염 후의 재생불량성빈혈이 면역기전과 관련됨을 보여주었다^{6, 7)}.

간염과 재생불량성빈혈 발생과의 시간관계를 보면 면역기전의 처음 표적장기가 되는 것이 간이라 생각할 수 있다⁸⁾. 간의 해부학적 위치와 기능을 보면, 위장관, 문맥계를 통해 얻는 단백질, 펩티드와 병원체, 독소, 종양세포 등을 포함한 많은 항원들에 지속적으로 노출되어 있다. 그러므로 간은 활성화된 면역력을 가지며 동시에 항원들에 대한 부적절한 염증반응을 조절하며 CD4+, CD8+ T 림프구에 많은 항원을 노출하여 특성화된 림프구를 구성할 수 있어 원인 미상의 항원에 대해 재생불량성빈혈의 양상보다 먼저 급성 간염의 형태를 보여주는

것이라 생각 된다.

저자가 경험한 급성 간염 후에 발생한 재생불량성빈혈의 증례를 통해 두 가지 임상적 관점에 대해 주목해 볼 필요가 있다. 우선, 재생불량성빈혈과 연관된 급성 간염은 감별진단을 통해 원인을 밝히기 어렵다는 것이다. 급성 간염의 주요 원인으로는 흔한 바이러스성 간염으로 A형, B형, C형이 있으며, 약제 또는 독성 간염, 항핵항체, anti-LKM1 Ab, 혹은 항평활근항체 양성의 자가면역성 간염 또는 담도계 질환인 원발성 담증성 간경변이나 원발성 경화성 담관염, 그 외 Epstein Barr 바이러스, 거대세포바이러스 등을 들 수 있다. 하지만 증례에서는 별다른 원인을 찾을 수 없었고, 다른 보고에서도 마찬가지로 재생불량성빈혈과 연관된 급성 간염의 원인이 밝혀지지 않는 경우가 많았다⁹⁻¹²⁾. 원인을 찾을 수 없으므로 급성 간염에 대한 치료는 보존적 요법과 경과관찰하는 것이다. 본 증례의 환자에서도 보존적 치료를 받으며 경과를 관찰하였으나 황달 및 간수치의 호전이 없어 항핵항체 등의 자가항체 검사에서 모두 음성이면서 관절통, 혈관염, 사구체신염 등의 자가면역성 간염의 간외증상을 보이지 않아 자가면역성 간염은 배제할 수 있었지만 담즙 배설의 증가, 면역 억제 및 항염증에 효과가 있는 스테로이드를 경험적으로 투여하였다¹³⁾. 환자는 스테로이드 투여 후 간기능의 호전을 보였으며, 이 점은 본 증례에서의 급성 간염이 면역기전과 관련되어 있었을 가능성을 시사한다고 볼 수 있다. 그러나 이와 같은 경우 스테로이드의 사용은 다른 모든 가능성을 완전히 배제되었을 때 시도해 볼 수 있는 경험적인 치료이므로 신중하게 선택해야 할 것으로 생각 된다. 한편, 본 증례에서와 같이 원인 미상의 간염으로부터 호전 후 추적관찰시 재생불량성빈혈의 발병 가능성에 대해서도 생각해 볼 필요가 있으리라 생각 된다. 이 경우 비록 그 발병률은 낮아도 보고에 의하면 간염 후에 생긴 재생불량성빈혈의 예후는 좋지 않다^{8, 14)}. 그러므로 임상증상 및 정기적인 검사를 통해 이에 대한 조기 진단 및 치료가 필요하겠다. 향후 급성 간염에서 재생불량성빈혈을 일으키는 정확한 면역기전에 대한 연구가 요구된다.

결론적으로, 저자들은 원인 불명의 급성 간염 후 속발된 재생불량성빈혈 증례를 경험하였기에 보고 한다. 본 증례는 급성 간염이 발생한 환자에게서 원인 감별을 위한 평가가 이루어져야 하며, 이런 검사를 통해서도 원인을 발견할 수 없을 때 간수치가 정상으로 호전되더라도

속발성 재생불량성빈혈이 발생할 수 있음을 시사한다. 따라서 원인 불명의 급성간염 환자에서는 증상 호전 후 이러한 심각한 합병증의 조기진단을 위해 정기적인 모니터링이 요구 된다.

요 약

속발성 재생불량성빈혈은 약물에 의하거나 바이러스 및 면역 질환에 의해 유발될 수 있으며, 그 기전은 자가면역성 질환과 유사한 것으로 알려져 있다. 저자들은 원인이 분명치 않으나, 바이러스 감염 후 급성 간염이 발생한 것으로 추정되는 환자에서 속발성 재생불량성빈혈이 발생한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 속발성 재생불량성빈혈, 급성 간염

REFERENCES

- 1) 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 textbook of medicine*. 16th ed. p. 617-626, New York, McGraw-Hill, 2005
- 2) Young NS, Maciejewski J. *The pathophysiology of acquired aplastic anemia*. *N Engl J Med* 336:1365-1372, 1997
- 3) Young NS. *Acquired aplastic anemia*. *Ann Intern Med* 136:534-546, 2002
- 4) Bottiger LE, Westerholm B. *Aplastic anemia: III. aplastic anemia and infectious hepatitis*. *Acta Med Scand* 192:323-326, 1972
- 5) Young NS, Issaragrasil S, Chieh CW, Takaku F. *Aplastic anemia in the Orient*. *Br J Haematol* 62:1-6, 1986
- 6) Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. *Hepatitis: associated aplastic anemia*. *N Engl J Med* 336:1059-1064, 1997
- 7) Zombos NC, Gascon P, Djeu JY, Trost SR, Young NS. *Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia*. *N Engl J Med* 312:257-265, 1985
- 8) Lu J, Basu A, Melenhorst JJ, Young NS, Brown KE. *Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia*. *Blood* 103:4588-4593, 2004
- 9) Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, Wrensch MR. *Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review*. *Medicine* 54:139-164, 1975
- 10) Oriol A, Ribera JM, Hernandez A, Soriano V, Milla F, Feliu E. *Aplastic anemia after non-A, non-B, and*

- non-C hepatitis. Haematologica* 79:168-169, 1994
- 11) Kayashima S, Kondou T, Watanabe Y, Kobari S, Kagami M. A patient with non-A, non-B, non-C hepatitis-associated aplastic anemia recovered promptly following immuno-suppressive therapy, including antithymocyte globulin. *Int J Haematol* 67:403-409, 1998
 - 12) Safadi R, Or R, Ilan Y, Naparstek E, Nagler A, Klein A, Ketzinel-Gilaad M, Ergunay K, Danon D, Shouval D, Galun E. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27:183-190, 2001
 - 13) Miner PB Jr, Gaito JM. Bile flow in response to pharmacologic agents: hepatic DNA as a reference standard. *Biochem Pharmacol* 28:1063-1066, 1979
 - 14) Ajlouni K, Doeblin TD. The syndrome of hepatitis and aplastic anemia. *Br J Haematol* 27:345-355, 1974