

Aplastic Anemia

재생불량빈혈의 치료

Aplastic Anemia



한국백혈병어린이재단

Aplastic Anemia

재생불량빈혈의 치료

Aplastic Anemia



“소아암은 완치될 수 있습니다”

재단의 진단명별 소책자 시리즈는 소아암 및 재생불량빈혈의 치료과정에 대한 환자 부모님들의 이해를 돕기 위한 목적을 갖습니다.

각 책자는 다루고 있는 질환에 대한 일반적인 정보를 제공합니다. 따라서 많은 경우, 환자들 개개인의 치료는 책자에서 설명하는 것과 다를 수 있습니다.

이 책이 재생불량빈혈로 치료중인 환자 부모님들에게 많은 도움이 되기를, 그리하여 환자들의 완치에 조금이나마 도움이 되기를 진심으로 바랍니다.

2017년 4월
한국백혈병어린이재단

재생불량빈혈의 치료

차 례 | CONTENTS

1. 서론	7
2. 발생빈도	8
3. 원인	8
4. 증상과 진단	9
5. 치료	12
6. 치료결과	14
◆ 잦은 수혈로 인한 2차 철과다를 나타내는 재생불량빈혈 환자의 치료	14
◆ 치료하지 않을 경우 자연적 경과는 어떻게 됩니까?	16
7. 결론	17

1 서론

인체의 혈액 세포는 크게 3가지 종류로 구분됩니다. 우리 몸의 장거나 조직에 산소를 공급하는 적혈구, 외부에서 들어 온 세균이나 바이러스와 같은 균에 대하여 방어 기전을 갖는 백혈구, 출혈 시 혈액을 응고시키는데 관여하는 혈소판이 있습니다. 이러한 혈액 세포를 만들어내는 과정을 ‘조혈’이라고 하며 혈액세포를 만드는 씨앗 세포를 ‘조혈모세포(造血母細胞)’라고 합니다. 혈액세포들은 조혈모세포에서 다양한 기전으로 분화하고 증식하여 골수로부터 말초혈액으로 나오게 됩니다. 이러한 혈액세포들은 일정한 시기가 되면 인체 내에서 자신의 기능을 발휘한 다음 인체에 해를 끼치지 않으면서 소멸됩니다.

재생불량빈혈(再生不良貧血, aplastic anemia)은 옛날에는 단순히 적혈구가 부족한 상태인 빈혈로 생각하였지만, 의학의 발전을 통하여 단순한 적혈구 부족 현상이 아닌 전체적인 혈액세포의 감소를 보이는 범혈구감소증(pancytopenia)을 보이는 질환으로, 이로 인하여 심각한 감염이나 출혈 등으로 사망하는 혈액질환이라는 사실을 알게 되었습니다.

이번 책자에서는 혈액세포를 만들지 못하는 재생불량빈혈의 임상 증상, 발생기전 및 치료법에 대하여 소개하고자 하며 국내의 치료 경과와 최신 치료에 대하여 알아보하고자 합니다.

2 발생빈도

국내에서 성인 자료는 아직 조사 중이지만 대한소아혈액종양학회 주관으로 1991년부터 2004년까지의 자료를 조사한 결과, 소아에서는 1년에 소아인구 100만 명당 5.2명의 빈도로 국내에서 진단되어 치료 받고 있습니다. 미국과 유럽과 같은 서구에서는 인구 100만 명당 1~2명 정도로 진단되고 있으나 일본을 포함한 동북아시아와 태국과 같은 동남아시아에서는 우리나라와 거의 비슷하게 발생하는 것으로 알려져 있습니다. 따라서 외국에 비하여 국내에서 재생불량빈혈로 진단되는 경우가 훨씬 많습니다.

3 원 인

재생불량빈혈의 원인은 크게 선천적인 경우와 후천적인 경우로 나눌 수 있습니다. 선천적인 경우는 Fanconi빈혈, Dyskeratosis congenita, Diamond-Blackfan증후군, Shwachman-Diamond증후군 등이 있으며, 대한소아혈액학회에서 15년간의 후향적 조사에서는 44명이 확인되었습니다. 그 외는 후천적인 경우로서 재생불량빈혈과 연관된 원인으로서는 간염, 약제의 투여 후, 특정 바이러스에 감염되고 난 후에 일

어날 수 있다고 하지만 대부분은 원인을 알 수 없습니다. 국내 소아에서도 단지 연관성이 있는 원인이 확인된 경우는 전체 진단된 환아들 중에 5%에 불과하며 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않은 경우가 많습니다.

4 증상과 진단

재생불량빈혈의 증상은 혈액세포를 만들지 못하는 질환이기 때문에 적혈구 감소로 인한 빈혈 증상(어지러움, 전신허약, 무기력 등), 백혈구 감소로 인한 증상(발열과 같은 세균이나 바이러스 감염성 증상)과 혈소판 감소로 인한 출혈 등의 증상을 나타내게 됩니다. 병원에 오게 되는 이유가 위의 증상으로 오게 되며, 이로 인하여 진찰과 함께 혈액검사를 시행하게 됩니다.

말초혈액검사에서는 적혈구, 백혈구, 혈소판이 모두 감소되어 있는 범혈구감소증(pancytopenia)을 나타냅니다. 특히, 혈소판 감소나 빈혈 등의 소견과 함께 일반적으로 백혈구에서는 림프구가 호중구보다 많이 나옵니다. 결국 확진은 골수검사를 통하여 확인하게 됩니다. 골수 내 세포충실도가 정상에 비하여 현저하게 감소되어 있는 특징이 있고, 다른 비정상적인 백혈구 전구세포 등이 나타나지 않게 되며 혈구

전구세포가 없는 공간에 지방으로 대체되어 있습니다(그림 1 참조).

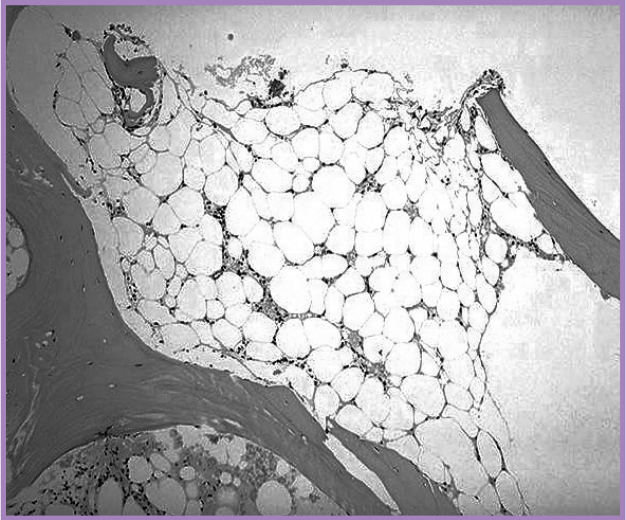


그림 1. 재생불량빈혈의 골수소견

다만, 진단 시 골수검사서 다른 질환을 감별해야 합니다. 예를 들어 백혈병, 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome)과 같은 질환을 감별해야 하며, 요즘에는 골수검사를 하면서 염색체 검사를 같이 시행하는 경우가 많습니다.

진단을 하면서 병의 중증도를 확인하게 됩니다. 중증도는 치료의

유무와 방법을 결정하기 때문에 매우 중요하고 중증도를 나누는데 중요한 지표인 수혈을 필요로 하는 경우에만 치료를 시작하게 됩니다. 중증재생불량빈혈(severe aplastic anemia)은 말초혈액검사 소견에서 호중구가 $500/\mu\text{L}$ 이하이거나, 혈소판이 $20,000/\mu\text{L}$ 이하, 교정망상적혈구수가 1% 이하인 경우 중에서 2가지 이상이 있고, 골수검사서 세포충실도가 25% 이하이거나 세포충실도가 30% 이상이라 하더라도 조혈기능을 보이는 세포가 25~50% 이하인 경우로 정의합니다. 매우 심각한 감염이 올 수 있는 경우로 초중증재생불량빈혈(very severe aplastic anemia)은 중증재생불량빈혈의 소견과 함께 호중구가 $200/\mu\text{L}$ 이하인 경우로 정의합니다. 중증재생불량빈혈이 아니면서 범혈구 감소증을 보이는 경우를 비중증재생불량빈혈(non-severe aplastic anemia)라고 합니다. 비중증재생불량빈혈 상태일 경우, 극히 일부에서 자연적으로 질환이 소실되는 경우가 있으나 일부 환자들은 점진적으로 중증으로 진행되는 경우가 있어 반드시 주기적인 추적 검사와 진료가 필요합니다. 경우에 따라 중증재생불량빈혈로 진행되지 않으면서 수혈을 자주 받게 되어 치료를 필요로 하는 경우가 있습니다.

5 치료

재생불량빈혈은 진단 당시 질환의 중증도에 따라 치료가 결정됩니다. 초중증이나 중증재생불량빈혈은 동종조혈모세포이식을 시행합니다. 인간백혈구항원이 일치하는 형제나 자매가 있으면 가능한 한 빨리 동종조혈모세포이식을 시행하지만, 만일 적절한 조혈모세포 공여자가 없을 경우, 타인간 이식을 위한 준비를 하면서 면역억제치료(immunosuppressive therapy)를 할 수도 있습니다.

잦은 수혈이나 감염이 있는 비중증재생불량빈혈에서도 면역억제 치료를 합니다. 면역억제치료는 항흉선글로불린과 면역억제제인 cyclosporine을 같이 투여하게 됩니다. 항흉선글로불린을 투여한 다음 약 7~14일이 경과하면 혈청병(serum sickness)이 발생할 수 있으며, 치료 중에 현저한 백혈구와 혈소판 감소가 일어날 수 있어 치료 과정 중에 주의 깊게 환자를 관찰하면서 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 병행하게 됩니다. 면역억제치료에 대한 효과는 치료 직후에 나타나는 것이 아니라 면역억제치료 3~6개월 후에 판정하게 됩니다. 효과 판정은 치료기관마다 차이가 있지만, ‘완전반응’은 혈색소가 환자 나이에 부합하는 혈색소, 호중구가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 150,000/ μ L 이상으로 규정하고, 완전반응이 아니거나, 중증인 상태가 아니면서 수혈이 필요 없는 혈액소견을 보이는 경우를 ‘부분반응’

이라고 하며, 치료를 하여도 중증인 상태로 유지되거나 수혈을 계속 필요로 하는 경우를 ‘무반응’으로 정의하고 있습니다.

현재 항림프구글로불린 생산이 중단되어 항흉선글로불린을 사용하고 있으며 전 세계적으로 임상연구를 통한 결과가 발표되고 있습니다. 유럽과 미국에서 발표된 결과에 따르면, 항흉선글로불린 용량이 국내에서 이전에 사용된 용량보다 많기 때문에 결과가 만족스럽지 않습니다. 항흉선글로불린을 이용한 국내와 일본, 중국의 치료 결과에서 이전의 항림프구글로불린의 결과와 유사하며 심각한 이상반응이 없었습니다.

백혈구 과립촉진인자(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)가 면역억제치료에 있어 치료효과에 크게 기여하지 않지만, 초중증 재생불량빈혈 환자들에서 치료과정이나 경과 중에 발생하는 감염의 위험성을 현저하게 감소시키기 때문에 흔히 사용하고 있습니다. 다만, 90일 이상 장기간 지속적으로 G-CSF를 투여할 경우, 일부 환자들에서 골수형성이상증후군이 나타날 수 있어 G-CSF 투여 시 주기적인 검사와 진료가 필요합니다.

6 치료 결과

국내 소아 재생불량빈혈의 동종조혈모세포이식에 따른 생존율은 외국의 결과와 비슷합니다. 인간백혈구항원이 일치하는 형제나 자매를 공여자로 하여 진단 즉시 동종조혈모세포이식을 시행한 경우 생존율은 90% 이상으로 중증재생불량빈혈의 동종조혈모세포이식의 성적은 매우 좋습니다. 과거 타인간 조혈모세포이식은 성적이 좋지 않았지만 최근의 외국 자료와 국내 다기관 이식 성적을 볼 때 생존율이 많이 향상되었고 혈연간 조혈모세포이식에 버금가는 좋은 성적을 보이고 있습니다. 최근에는 반일치이식도 시행되고 있습니다.

재생불량빈혈 환자에서 면역억제치료를 할 경우 약 2/3에서 반응을 보입니다. 그러나 재발하는 경우가 있기 때문에 주기적인 추적 관찰이 필요하며, 재발한 경우 2차 면역억제치료나 동종조혈모세포이식을 준비하게 됩니다. 2차 또는 3차 면역억제치료의 효과는 처음 반응을 보였던 경우에서 반응이 나타나지만 1차 치료에 비하여 효과는 떨어집니다.

◆ 잦은 수혈로 인한 2차 철과다를 나타내는 재생불량빈혈 환자의 치료

농축적혈구는 1단위 당 약 200mg의 철을 함유하고 있으나 사람 몸

에서는 철을 적극적으로 체외로 배출하는 기전이 없기 때문에 수혈을 자주 받게 되면 철이 체내에 축적되는데 이러한 경우를 2차 철과다 상태라고 합니다. 체내에 축적된 철은 주로 간이나 비장 등에 축적되며 지속적으로 수혈을 받게 되면 심장이나 췌장이나 뇌하수체에 철이 침착하여 혈색소침착증(hemochromatosis)이 됩니다. 철이 축적된 간에서는 과다한 철로 인하여 염증이 일어나고 이에 따라 간경변이 일어나 심각한 간손상이 나타나게 되고, 심장에 철이 축적되면 치명적인 심장병이 발생하게 되어 심부전이 오게 됩니다. 또한, 췌장이나 뇌하수체에 철이 침착하게 되면 당뇨나 내분비기관에 이상이 나타나 성장부전이나 갑상샘질환 등이 발생할 수 있습니다.

이렇게 잦은 수혈로 일어나는 2차 철과다인 경우, 과거에는 주사용으로 개발된 약으로 치료하였으나, 경구용 철제거제가 개발되면서 많은 2차 철과다 환자들의 치료에 사용되고 있습니다. 철제거제를 투여하면서 잦은 수혈로 발생한 2차 철과다의 합병증을 예방할 수 있게 되었으나, 약제의 이상반응을 주기적으로 관찰하여 용량을 조절해야 하기 때문에 정기적인 추적 관찰 및 진료가 필요합니다. 경구용 철제거제의 이상반응으로 피부발진, 구토 및 복통과 같은 소화기 장애가 있을 수 있으며 소변의 단백뇨가 있을 수 있기 때문에 반드시 소아혈액종양 전문의 진료를 통하여 환자의 상태를 평가하여 용량과 이상반응에 대한 치료를 하여야 합니다.

◆ 치료하지 않을 경우 자연적 경과는 어떻게 됩니까?

재생불량빈혈로 진단되면 주기적인 추적 검사와 진료로서 비중증인 경우 치료 시기의 결정, 중증으로 진행 등을 확인하여야 합니다. 또한, 일부 환자들에서 골수형성이상증후군이나 야간발작혈색소뇨증 등의 질환으로 변하는지 관찰하여야 합니다. 재생불량빈혈이 자연스럽게 치유되는 것은 매우 드물며, 비중증인 경우 약 30~60%가 중증재생불량빈혈로 진행된다고 알려져 있습니다. 중증재생불량빈혈의 경우 적극적인 치료를 하지 않는 경우 1년내 사망할 확률이 약 80%로 알려져 있습니다. 면역억제치료나 조혈모세포이식과 같이 적극적인 치료를 받지 않는 경우 수혈이나 감염에 대한 항생제 치료를 할 수 있으나 결국 완치가 불가능하다고 알려져 있습니다.

7 결론

국내에서 1년에 소아 인구 100만 명당 5.2명의 빈도로 진단되는 재생불량빈혈에 대하여 간단하게 알아보았습니다. 서구에 비하여 발생 빈도가 높지만 그 동안 국내의 치료 결과는 외국에 비하여 뒤떨어지지 않고 의학 발전과 더불어 많은 재생불량빈혈 환아들이 치료를 통하여 가족과 함께 정상적인 사회생활을 하고 있습니다. 이에 따라 재생불량빈혈로 진단받았다 하더라도 적극적인 치료를 통하여 아이들이 가정과 사회에서 행복한 삶을 누릴 수 있을 것입니다. 또한, 의학 발전과 새로운 약제의 개발로 앞으로 더 많은 재생불량빈혈 환아들이 완치될 수 있을 것으로 기대되기에 적극적인 치료를 통하여 아이들과 그 가정에 행복이 넘칠 수 있는 사회가 되기 위해 노력하여야 할 것입니다.

저 자 소 개

정대철

▶가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실 교수

강형진

▶서울대학교 의과대학 소아과학교실 교수

재생불량빈혈의 치료

초 판 : 2007년 12월 10일

2차 개정판 : 2017년 4월 21일

발 행 처 : 재단법인 한국백혈병어린이재단

서울시 성북구 성북로5길 9-14

☎ 02-766-7671

🌐 www.KCLF.org ✉ cancer@kclf.org

〈비매품〉 본 재단의 허가없이 무단 전재 및 복제를 금함

♣이 책자는 대한소아혈액종양학회에서 감수하였습니다.

사·업·안·내

이용시설운영

다음소아암센터 | 치료 초기부터 종결 이후까지 치료단계별로 변화하는 소아암 어린이 가족의 욕구에 맞춘 심리사회적 서비스가 제공됩니다.

- 정보 지원 | 암관련 정보 및 교육자료 제공, 소아암 교육 프로그램 실시
- 정서적 지원 | 개별 및 집단상담, 전문심리상담(놀이/미술/음악), 학습 지원
- 경제적 지원 | 치료비 및 이식비, 재활치료비, 생계비

센터별 연락처 | 서울 02)766-7671 부산 051)635-7671

우체국 한사랑의 집 | 소아암 어린이와 가족을 위한 쉼터를 운영합니다.

- 숙박서비스 | 소아암 치료를 받기 위해 먼 거리를 오가는 지방거주 소아암 어린이들에게 편안하고 깨끗한 숙박공간을 제공합니다.
- 아동대상 프로그램 | 전문심리상담(놀이/미술), 놀이지도, 생일잔치, 학습지도, 공작교실 등의 프로그램을 실시합니다.
- 보호자대상 프로그램 | 상담, 교육, 부모모임, 여가활동 프로그램을 실시합니다.
- 상담 | 장기간의 치료로 인해 심리적, 사회적, 경제적 어려움을 겪고 있는 가족을 위한 상담을 실시합니다.

쉼터별 연락처 | 서울 02)745-7674 신촌 02)393-7671 전남 061)375-7671 대구 053)253-7671

경제적지원

이식비 | 3개월내 조혈모세포이식을 시행할 소아암 및 재생불량빈혈 어린이에게 이식비를 지원합니다.

치료비 | 소아암 및 재생불량빈혈로 치료 중인 어린이에게 치료비를 지원합니다.

간접치료비 | 소아암 및 재생불량빈혈로 치료 중인 어린이에게 치료 과정에 따른 부대비용을 지원합니다.

헌혈증 | 수혈로 인한 치료비 부담 감소를 위해 헌혈증을 지원합니다.

재활치료비 | 신체적, 심리사회적 후유증으로 어려움을 겪는 소아암 어린이에게 보장구 구입비, 언어·인지학습치료비, 성장호르몬치료비, 기타 시술비를 지원합니다.

정서적지원

상담 | 소아암 치료, 사회복지 분야(정서적 상담 및 지원안내 등)와 관련하여 온·오프라인에서 상담을 실시합니다.

전문심리상담 | 소아암 투병과정에서 생길 수 있는 심리적, 정서적 어려움을 스스로 표출할 수 있도록 도와주어 긍정적 자아상 형성과 함께 치료 의지를 향상시킵니다.

가발 | 7세 이상 연령의 소아암 어린이 및 치료 후유증으로 모발이 나지 않는 치료종결자에게 가발을 지원합니다.

가족행사 | 희망나무심기, 완치기원 연날리기, 가족여행 등 다양한 체험활동을 개최하여 소아암 가족의 치료의지 향상을 지원합니다.

학교복귀 지원 |

- 학습 지원 | 치료중인 어린이에게 가정학습비를 지원합니다.
- 장학금 지원 | 대학(원)에 재학중인 치료종결자에게 장학금을 지원합니다.
- 소아암 교육 프로그램 '학교속으로 Go Go' | 소아암 어린이 급우 및 담임교사에게 소아암 관련 올바른 정보를 전달하여 소아암 어린이에 대한 이해를 돕습니다.

정보지원

교육자료 발간

미니도서관 | 소아암관련 국내외 각종 도서와 영상물이 구비되어 있습니다.

아동·청소년 홈페이지 "소아암 교실" www.kcfl2.org | 각종 검사, 치료, 이식 등 소아암 치료과정과 암 발병 후 경험할 수 있는 정서적인 변화 및 학교 생활을 아동의 이해수준에 맞춰 설명하는 정보제공 홈페이지로서, 소아암 어린이, 형제자매 및 급우들의 '소아암'에 대한 이해를 돕습니다.

사별가족 홈페이지 "하이파이브" www.hightive.or.kr

소책자 시리즈 안내



자녀가 암에 걸렸을 때



돌리와 함께 쓰는 병원일기



형제가 암에 걸렸을 때



이럴뎀? 이럴게!



소아암학생 지도가이드



소아청소년암 환자 영양 가이드



코딱지 외계인 무피로기



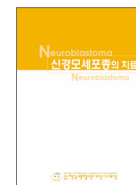
꼬마오리 니버



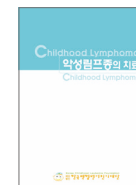
간병수첩 희망미소



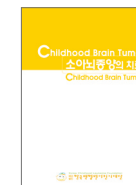
조혈모세포이식



신경모세포종의 치료



악성림프종의 치료



소아뇌종양의 치료



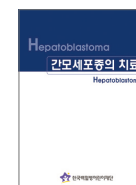
망막모세포종의 치료



골육종의 치료



윌름스 종양의 치료



간모세포종의 치료



조직구종의 치료



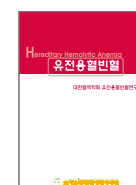
조혈모세포이식



종자세포종양의 치료



유잉육종의 치료



유전용혈빈혈



횡문근육종의 치료



치료종결 후 건강관리



간병 가이드

모든 소책자는 무료로 받아보실 수 있습니다. (02) 766-7671





이 책자는 **해피빈** 지원으로 제작되었습니다.