

급성 간염 후에 발생한 재생불량빈혈 1례

이대성, 이정현, 박재선, 김미향¹

고신대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학과학교실¹

A Case of Aplastic Anemia Following Acute Hepatitis

Dae-Sung Lee, Jung-Hyun Lee, Jae-Sun Park, Mi-Hyang Kim¹

Department of Pediatrics, Department of Laboratory Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Aplastic anemia following acute hepatitis with or without acute hepatic failure is an uncommon and known to have a poor prognosis. We experienced a case of aplastic anemia following acute hepatic failure in a 13 year-old boy. He had been admitted because of jaundice and lethargy for 2 weeks and clinical findings of acute fulminant hepatitis. Serum studies for antibodies and antigens related to hepatitis A, B, C viruses and cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and, parvovirus B19 were negative. He had been recovered and discharged. He was readmitted because of lethargy and stuporous mentality 5 months later. Laboratory finding showed pancytopenia in peripheral blood smear and hypocellularity of all hematopoietic elements in bone marrow biopsy. Patient had been treated by steroid and oxymetholone for a month before he died of sepsis

Key words : Hepatitis, Fulminant hepatic failure, Aplastic anemia

서론

급성 간염이나 급성 간부전에 병발된 재생불량빈혈은 비교적 드물다.¹⁾ 그러나 1955년 Lorenz와 Quaiser에 의해 급성 간염에 병발된 재생불량빈혈이 처음 기술된 이후,²⁾ 200례 이상이 해외에서 보고되었다.¹⁾ 국내에서도 다수의 보고가 있었으나, 간부전에 동반된 보고는 없다.^{3,4)} 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 비-A, 비-B, 비-C형 간염 바이러스 및 parvovirus B19와 연관이 있다는 보고가 있으며, 대부분의 경우 간염 바이러스 A형, B형, C형 및 G형 등 흔한 간염 바이러스의 혈청학적 검사상 음성 이었고, 치료하지 않으면 치명적이라고 알려져 있다.^{5,6)} 간염에 병발된 재생불량빈혈은 다른 원인에 비해 그 예후가 불량하기 때문에 조기 골수 이식이나 anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin과 cyclosporine 병합 요법이 추천되고 있다.^{7,8)} 저자들은 평소 건강하게 지내던 13세 남아에서 급성 간

염 후 전격성 간부전이 발생되어 호전되었으나 재생불량 빈혈이 다시 발생하여 치료 도중 패혈증과 파종혈관내응고(Disseminated Intravascular Coagulation)로 사망한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환아 : 13세, 남아, 김○민

주소 : 경련, 기면 의식 상태

과거력 및 현병력 : 출생력상 특이소견 없었고 평소 건강하게 지내다가 내원 5개월 전 2주간의 전신황달과 쇠약감을 주소로 본원 응급실을 방문하였고 당시 진찰 소견상 전신의 황달과 급성 병색을 띄었으나 의식은 명료하였다. 경부 림프절 종대는 없었고, 청진상 심음 및 폐음은 정상이었다. 말초혈액도말검사에서는 특이 소견 없었고, AST 2,296 IU/L, ALT 1,391 IU/L, 총빌리루빈 17 mg/dL, 직접형 빌리루빈 14 mg/dL, 총단백 4.6 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, 암모니아 86 g/dL 이었고, PT는 29.9초, aPTT 78.4초로 연장되어 있었다. 혈청검사에서 HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HAV IgM, anti-HCV, CMV IgM, EBV

교신저자 : 박 재 선
주소 : 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 소아과학교실
TEL : 051-990-6230

anti-VCA IgM, HSV IgM 및 parvovirus B19-PCR은 모두 음성이었고, anti-HBs은 양성이었다. Steroid를 포함한 보조요법 후 AST 102 IU/L, ALT 134 IU/L, 총빌리루빈 2.2 mg/dL, 직접형 빌리루빈 1.4 mg/dL, 총단백 5.8 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 암모니아 37 g/dL 이었고, PT는 11.7초, aPTT 34.2초로 호전되어 퇴원하였다. 이후 내원 1개월(퇴원 후 4개월) 전부터 메스껍고 창백과 전신 쇠약감으로 집 부근 응급실을 거쳐 본원으로 전원되었다.

가족력 : 특이 소견 없음.

이학적 소견 : 환아는 혼미한 의식 상태였고, 혈압 120/50 mmHg, 심박수 120회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.8°C이었다. 결막은 창백하였고 공막에 황달은 없었다. 림프절의 종창은 없었고, 흉부 청진상 심음 및 폐음은 정상이었으며, 간과 비장도 촉진되지 않았다. 신경학적 이상이나 기형은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 흉부 X-선 검사에서 오른쪽 기흉이 보였고, 양 폐야에서 공기 기관지 음영 및 폐 부종이 관찰되었다. 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 오른쪽 기흉이 보였고, 말초 기관지에서 경결 및 하엽으로 간유리 음영(ground glass appearance)이 관찰되었다. 복부 초음파에서 간 실질의 음영 증가 소견 외 구조적인 이상은 없었다. 혈액 검사에서 백혈구 $300/\text{mm}^3$ (중성구 30%, 림프구 70%), 혈액소 6.5 g/dL, 그물적혈구(reticulocyte) 0.23%, 교정 그물적혈구(corrected reticulocyte) 0.1%, 혈소판 $16,000/\text{mm}^3$ 으로 범혈구감소증을 보였고, 골수침생검에서 거의 무세포성 골수(acellular marrow)의 소견 보이면서 mast cell, histocyte, plasma cell이 증가되어 재생불량빈혈에 합당하였다(Fig. 1). 재입원 당시 혈청 검사상 AST 147 IU/L, ALT 63 IU/L, 총빌리루빈 1.9 mg/dL, 직접형 빌리루빈

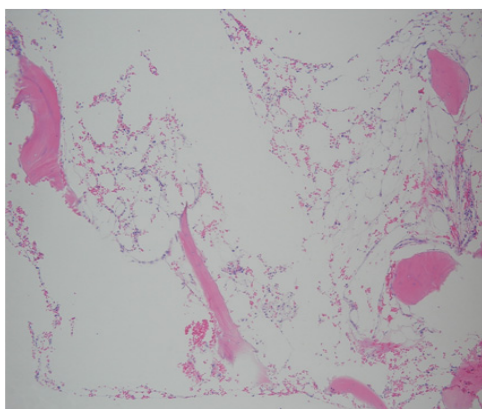


Fig. 1. Hematotoxylin and Eosin stain of the bone marrow biopsy revealed hypocellular marrow with few hematopoietic cell ($\times 100$)

0.6 mg/dL 이었고, 총단백 5.4 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 암모니아 83 g/dL이었으며, PT는 19.3초, aPTT 36.6초 였다. 내원 5개월 전 급성 간염과 연관된 검사 소견은 보이지 않았다. 경도의 간 효소 수치 상승은 환자의 심한 빈혈과 경련 등과 연관하여 상승한 것으로 보인다. 간염 바이러스의 표지자 검사에서 anti-HBs 양성, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HAV IgM, anti-HCV, CMV IgM, EBV anti-VCA IgM 및 parvovirus B19-PCR 모두 음성이었으며 HSV IgM은 약양성을 보였다.

치료 및 경과 : 급성 간부전 발생 4개월 이후 확인된 재생불량빈혈의 진단하에 prednisolone, oxymetholone과 수혈 등 보존적 치료를 시작한지 2개월에 *pseudomonas aeruginosa*에 의한 폐혈증과 파종혈관내응고로 사망하였다

고 찰

말초 혈액상에서 범세포 감소증과 골수의 저세포증이 동반되는 후천성 재생불량빈혈은 여러 검사에도 불구하고 약 반수의 환자에서 그 원인을 찾을 수 없는 특발성이며, 약물, 화학 물질, 독소, 방사선, 감염, 간염, 임신, 홍선종 등이 원인이 될 수 있으나 간염에 동반된 이차성 재생불량빈혈은 매우 드물다.¹⁾

바이러스 간염과 관련된 혈액학적 변화로는 재생불량빈혈 외에도 과립구 감소증, 비정형 림프구 증가증, 적혈구 수명의 감소 및 혈소판 감소증 등을 흔히 경험할 수 있으며, 때로는 심한 용혈성 빈혈, 무과립구증 등이 나타날 수 있다.⁹⁾ Pikiş 등¹⁰⁾ 은 급성 간염 환자 중 0.07-0.22%에서 재생불량빈혈이 발생한다고 하였으며, Tung 등⁷⁾ 은 급성 간부전 환자 중 10.7%에서 재생불량빈혈 또는 골수부전이 발생한다고 보고하였다.

Firkin 등¹¹⁾ 은 A형 간염에 병발된 재생불량빈혈은 대개 청소년층의 남자에서 임상적 경과가 길수록 많이 발생한다고 하였다. Zeldis 등¹²⁾ 은 간염에 병발된 재생불량빈혈 환자 16례에 대해 A형 간염, B형 간염 바이러스, 거대세포 바이러스 및 Epstein-Barr virus, toxoplasmosis에 대한 혈청학적 검사를 시행하였는데, 3명에서 anti-HBc가 양성이었으며, 나머지 13명은 비-A, 비-B형 바이러스로 추정 하였으며, 간염 발병 후 평균 25일 후에 재생불량빈혈이 발생하였고, 발병 후 60일경에 사망하였다고 한다. 국내 전 등⁴⁾ 의 보고에서도, 원인은 명확히 밝혀지지 않았

으나 비-A, 비-B, 비-C형 간염 바이러스의 관련성을 추정하였다. 총 7례 중 30일 이내 발병된 것이 3례, 60일 이후 발병이 4례이며, 간염 발생 후 150일경에 재생불량빈혈이 병발된 경우도 1례 있었다.¹³⁾ 일반적으로 재생불량빈혈은 간염 발병 후 평균 4주 뒤 회복기에 주로 발병하나¹⁴⁾ 때로는 간염 경과 중이나 수 개월 혹은 수 년 후에 발생하기도 한다.⁸⁾ 본 증례에서는 간염 발병 후 호전된 뒤에 계속 추적되지 않아 간염 후 재생불량빈혈의 발생시기를 확인하기 어려우나 최장 기간으로 보더라도 4개월 이내로 추정된다.

간염 후 병발된 재생불량빈혈의 발병 기전의 가설에 몇 가지가 있다. 첫째, 간기능 부전으로 조혈 기능에 필요한 영양을 공급 못하거나, 중간 대사 물질이나 약물 등을 간이 해독시키지 못해 골수에 독성 효과가 온다는 설, 둘째, 간염 바이러스의 독성이나 바이러스 유전자에 의한 조혈 기능 억제, 셋째, 바이러스에 의한 직접적인 골수 손상, 넷째, 바이러스에 의한 면역체 손상이나 자가 면역 손상 가설이다.¹⁰⁾

치료 및 예후를 보면 1975년까지 보고된 예에서 사망률은 발병 후 평균 16개월 시점에서 85%였고,¹¹⁾ 국내에서는 민정식 등의 증례에서 androgen과 steroid 투여로 호전된 예도 있으나³⁾ methylprednisolone 대량 투여, androgen, 면역억제제로 치료했던 7례는 모두 사망하였다.⁴⁾ 간염에 병발된 재생불량빈혈은 다른 원인에 비해 그 예후가 불량하기 때문에 조기 골수 이식이 추천되었으나¹⁵⁾ HLA-일치 혈연 간 골수 이식이 가능한 경우는 30%정도이며 이식 거부 반응 및 장기간의 면역 억제제 사용 등의 문제점이 있다. 따라서 anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin 사용이 고려되는데, Pitcher 등⁸⁾은 anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin 단독 요법보다 cyclosporine과의 병합 요법이 더 양호한 결과를 보였으며, 골수이식의 생존율과 비슷하다고 하였다. Tung 등⁷⁾도 간염에 병발된 재생불량빈혈의 경우 anti-thymocyte globulin/anti-lymphocyte globulin과 cyclosporine 병합 요법을 권유하고 치료 실패 시 골수이식을 추천하였다.

본 증례는 여러 보고에서 지적된 간염 후의 재생불량빈혈의 흔한 남아와 흔한 연령대에 발생하였고, 타 보고에서처럼 간염의 원인은 밝혀지지 않았다. 간염 회복 후 추적이 중단되어 정확한 발생 시점을 알 수 없었지만 본원에서 재생불량빈혈로 진단되기 약 2개월 전부터 무기력증과 창백증이 있었다는 병력으로 보아 간염 발생 시

점에서 최장 기간으로 4개월 전에 재생불량빈혈이 발생된 것으로 추정된다. 환아는 처음 재생불량빈혈로 진단될 때부터 혼수와 pseudomonas aeruginosa에 의한 패혈증, 파종혈관내응고 소견으로 위중하였고, 항생제 등 일반적 보조요법과 prednisolone, oxymetholone으로 치료하였으나 발병 2개월째 사망하였다.

결 론

저자들은 13세 남아에서 원인 미상의 급성 간염과 간 부전으로 치료 후 회복하였으나 이 후 재생불량빈혈이 발생되어 치료도중 사망하였다. 간염 후 평균 4주 후에 재생불량빈혈이 호발한다는 점을 감안하면, 모든 간염 환자들은 간염의 증상에서 회복되더라도 후기 합병증에 대한 주기적인 감시가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

- 1) Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, Wensch MR: Aplastic anemia following viral hepatitis : report of two fatal cases and literature review. *Medicine(Baltimore)* 54:139-164, 1975
- 2) Lorenz E, Quaiser K: Panmyelopathy following epidemic hepatitis. *Wien Med Wochenschr* 105:19-22, 1955
- 3) 민정식, 김일환, 정윤주, 정현기, 박재선: 급성 간염 후 발생한 재생불량빈혈의 치험 1례. *대한소아과학회지* 28:293-296, 1985
- 4) 전창렬, 최병상, 이현숙, 김정수: 급성간염에 병발한 재생불량빈혈 2례. *대한소아과학회지* 28:73-77, 1985
- 5) Kiem HP, Storb R, McDonald GB: Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 337:424-425, 1997
- 6) Safadi R, Or R, Ilan Y, Naparstek E, Nagler A, Klein A, Ketzinel-Gilad 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
- 7) Tung J, Hadzic N, Layton M, Baker AJ, Dhawan A, Rela M, Heaton ND, Mieli-Vergani G: Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31:557-561, 2000
- 8) Pitcher LA, Hann IM, Evans JP, Veys P, Chessells JM, Webb DK: Improved prognosis for acquired aplastic anaemia. *Arch Dis Child* 80:158-162, 1999
- 9) Deller JJ Jr, Cirksema WJ, Marcarelli J: Fatal pancytopenia associated with viral hepatitis. *Nord Hyg Tidskr* 266: 297-299, 1962
- 10) Pikis A, Kavalitis J, Manios S: Incidence of aplastic anemia in viral hepatitis in children. *Scand J Infect Dis* 20:109-110,

1988

- 11) Firkin FC, Nicholls K, Whelan G: Transient myeloid and erythroid aplasia associated with infectious hepatitis. *Br Med J* 2:1534, 1978
- 12) Zeldis JB, Dienstag JL, Gale RP: Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis. *Am J Med* 74:64-68, 1983
- 13) 곽임수, 김성록, 박규현, 박종성, 나하연: 재생불량빈혈의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 25:404-412, 1982
- 14) Cattral MS, Langnas AN, Markin RS, Antonson DL, Heffron TG, Fox IJ, Sorrell MF, Shaw BW Jr: Aplastic anemia after liver transplantation for fulminant liver failure. *Hepatology* 20:813-818, 1994
- 15) Camitta BM, Nathan DG, Forman EN, Parkman R, Rapoport JM, Orellana TD: Posthepatitic severe aplastic anemia- an indication for early bone marrow transplantation. *Blood* 43:473-483, 1974