

## 홍선종을 동반한 적혈구 무형성증

— 1례 보고 —

선 경\*·이 철 세\*·백 광 제\*  
김 요 한\*·김 학 제\*·김 형 목\*

—Abstract—

### Pure Red-Cell Aplasia (P.R.C.A.) with Thymoma — A Case Report —

Sun Kyung, M.D.,\* Lee Chol Sae, M.D.,\* Baek Kwang Je, M.D.\*  
Kim Yo Han, M.D.,\* Kim Hark Jei, M.D.,\* Kim Hyoung Mook, M.D.\*

Pure Red-Cell Aplasia (P.R.C.A.) is rare disease characterized by absence of erythroid precursors in the bone marrow, normocytic normochromic anemia with profound reticulocytopenia in the peripheral blood, and relatively or completely spared granulopoiesis and thrombopoiesis.

The association rates of P.R.C.A. with Thymoma is approximately 50%, but only 5-10% of all patients with a Thymoma have a P.R.C.A..

P.R.C.A. is thought to be a variety of autoimmune disease, and humoral inhibitor, i.e. IgG, has been demonstrated experimentally.

Its treatments such as thymectomy, immunosuppressants, steroid, androgenic hormone, and splenectomy have been tried but the result is not satisfactory and the prognosis is poor.

We experienced a case of P.R.C.A. with Thymoma treated with thymectomy and postoperative steroid therapy, and which showed good postoperative recovery clinically and hematologically.

### 서 론

적혈구 무형성증 (Pure Red Cell Aplasia; PRCA)은 골수 내에 erythroid precursor가 없어, 말초 혈액에 심한 망상 적혈구 결핍 및 Normocytic Normochromic Anemia를 그 특징으로 하는 질환이며, 이때 Granulopoiesis나 Thrombopoiesis는 비교적 혹은 완전히 정상으로 유지된다.

PRCA의 원인은 선천성 및 후천성으로 나뉘며, 후천성의 경우 약 1/3 내지 1/2에서 홍선종과 관련이 있고 나머지 대부분은 idiopathic하다.

발병 기전으로는 적혈구 조혈기능에 대한 자가면역질환으로 보는 것이 유력하며, 그 빈도는 홍선종 자체가 드문 질환으로 이 중 약 5%에서 수반되는 매우 드문 질환이다.

본 고려대학교 흉부외과학교실에서는 홍선종 환자에서 적혈구 무형성증을 동반한 1례를 홍선종 절제와 steroid투여로 치료하여 좋은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

\* 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,  
College of Medicine, Korea University

## 증 례

업 ○섭, 남 61세, # 245001

환자는 입원 20일 전부터 점차 심해지는 양측 하지 쇠약감 및 간헐적인 발열감을 주소로 1984년 10월 16일 본원 내과에 입원하였다.

환자는 평소 비교적 건강한 상태로 지내왔으나, 1983년 1월경 우측 흉부동통 및 압박감이 가끔 발생하여 모 종합병원에 입원 검사 결과 흉선종(혈액학적 검사는 정상이었음)의 의심을 하였으나 특별한 치료없이 정기적인 X-ray 관찰중 종양의 크기는 그 후 1년간 거의 변화가 없었다고 한다.

입원 20일 전 상기 주소가 발생하며 체중 감소도 3 kg 정도 있어 본원에 내원하였다.

과거력상, 흡연(30 pack years) 이외에는 특별한 투약이나 결핵 혹은 당뇨 등의 병력은 없었다.

본원 내과에서 시행한 chest C-T scan 및 말초 혈액 도말 검사와 골수천자 상, 흉선종에 동반한 적혈구 무형성증으로 진단되어 흉선종 절제를 위해 본 흉부외과로 전과되었다.

### 이학적 소견

체중 65 kg, 신장 167 cm로 중등도의 영양 상태를 보였으며, 혈압 100/60 mmHg, 맥박 84/min, 호흡수 20/min, 체온 36.7°C로 안정된 상태였으나 전체적으로 쇠약해져 있었고, 심한 빈혈성 결막을 보였다.

흉부 소견상, 전체 흉곽 형태는 정상이었으나 우하엽 부위에서 호흡음이 감소되었고 심첨부에서 Grade II-III의 수축기 심잡음이 청진되었다. 그 외에 임파선이나 간

비장 등은 촉진되지 않았다.

### 검사 소견

Table에서 보는 바와 같이 1983년 1월 타 종합병원에서 검사한 혈액학적 소견은 정상이었으나, 1984년 10월 수술 전 본원에서 시행한 말초 혈액도말검사 소견은 적혈구 계통이 심하게 감소되어 있고 그 형상은 microcytic Normochromic Anemia를 보였다. 기타 백혈구 계의 숫자나 분화도 및 출혈 기능 검사 등은 정상 범위였고 약간의 thrombocytosis를 동반하였다(Fig.1).

노 검사와 혈당 검사, 간 기능 검사 및 신장기능 검사 등은 정상 범위였다.

전해질은  $Ca^{++}$ 이 7.0 mg %로 감소되어 있었고 기타  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $Ph^-$  등은 정상이었으며, 혈중 Iron은 268  $\mu g$  % (정상 75-175  $\mu g$  %), TIBC는 300  $\mu g$  % (정상 250-410  $\mu g$  %)로 정상이었다.

Protein electrophoresis 상  $\gamma$ -globulin fraction 이 9.6% (정상 11-21%)로 약간 감소해 있었으며 (Table), 동시에 행한 Coom's test는 indirect 및 direct 모두 음성이었다.

객담 검사에서는 AFB나 pathologic organism은 발견할 수 없었고 배양 검사도 음성이었다.

대변 검사에서도 기생충이나 occult blood 등은 발견되지 않았다.

단순흉부 X-선 상, 종격동 중심부위에서 우측 심장면과 겹쳐져 우측 늑막강으로 치우친 큰 종양의 음영을 볼 수 있었으며, 심장은 약간 커져 있었고 폐야는 정상이었다(Fig.2).

골수 천자 소견은 적혈구 전구세포가 거의 없었으며 (0.4%), 기타 골수구 계통과 megakaryocyte 계의 수

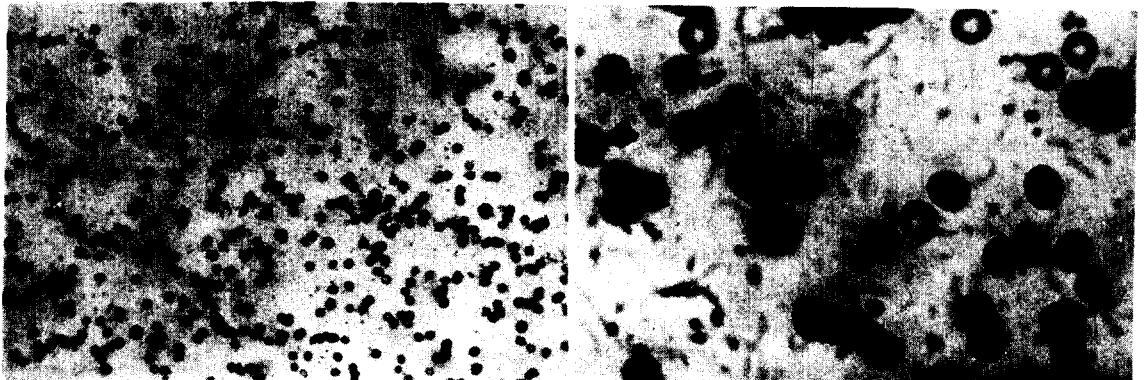


Fig. 1 말초혈액도말 검사소견 (수술전)

Table 1. Hematologic & Protein Electrophoresis

	Jan. 1, 1983	Oct. 17, 1984 (Preop)	Nov. 10, 1984 (POD 15th)
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6200	5350	4250
neutro (%)	52	73	69
lympho (%)	38	22	26
mono (%)	7	5	5
eosino (%)	2	1	2
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	490	163	432
Hgb (gm%)	15.3	4.2	12.4
Hct (%)	45.2	11	38
Reticulo (%)		2.2	0.8
ESR (mm/hr)	6	76	31
Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		74.8	32.6
Bl. time (min)		3'00"	2'05"
Co. time (min)		10'00"	7'30"
Pr. time (sec)		12.4	12.4
(%)		100	100
PTT control (sec)		70	50
patient (sec)		70	50
MCV (nl. 80-105u <sub>s</sub> )	89	68	88
MCH (nl. 27-31pg)	31.1	38.2	32.6
MCHC (nl. 32-36%)	34.2	25.8	34.8
RBC Morphology		Micryocytic Normochromic	Normal
Protein (gm%)		6.1	5.7
Albumin (nl. 52-68%)		53.3	57.9
Alpha-1 (nl. 2-5%)		6.0	4.3
Alpha-2 (nl. 7-14%)		15.1	15.2
Beta (nl. 9-15%)		15.1	14.4
Gamma (nl. 11-21%)		9.6	8.2

자와 성숙도는 정상이었고, lymphoid aggregation과 부분적으로 약간 증가된 reticulum fiber를 보였으나 전체적인 cellularity는 45%로 정상 범위였다(Fig.3).

수술 전 PFT는 정상이었고, 심전도는 좌심 비대증을 보였으며, 거대 식도증을 배제하기 위해 시행한 식도조영술도 정상이었다.

흉부 sonogram상, 우측 cardio-phrenic angle에 큰 echo-poor 부위가 보여 pericardial cyst의심하에 sono-guided aspiration을 시행하였으나 내용물을 얻는데 실패하였고(Fig.4), 심장 2-D echocardiogram상 좌심실 비대 이외에는 특별한 소견이 없었다.

Chest C-T scan상, 전측방 종격동에 위치하는 크기 5×7×10 cm의 solid tumor를 확인하였으며, 심장 및 심낭과의 관련성은 확실히 배제되었다(Fig.5).

본 환자는 내과에서 packed red cell 6 pints를 수혈 후 Hgb 7.0 gm%, Hct 23%의 상태로 흉선 절제를 위해 전과되어, 신선 전혈 2 pints 및 packed red cell 4 pints수혈 후 Hgb 11.8 gm%, Hct 36% 상태에서 1984년 10월 26일 수술을 시행하였다.

#### 수술 및 소견

수술은 기관 삼관 후 전선 마취 하에 흉골 정중 절개로 개흉하였다. 종양 주위의 유착을 박리 후, 종격동 지방 조직과 종격동 임파선 및 종양 자체에서 조직 일부를 채취하여 frozen biopsy결과 악성 변화는 없는 것으로 확인되어, 우측 늑막강을 열고 상부 종격동과 연결된 stalk를 절제한 다음 종양을 완전히 제거하였다.

수술 소견 상, 종양은 크기 8.5×6.5×4.5 cm 부

게 175 gm으로 전측방 종격동에 위치하며 stalk는 상부 종격동에 연장되어 있었고, 종양의 일부는 우측 늑막강 내로 돌출되어 우하엽 폐와 유착되어 있었으나 심낭이나 대동맥 등 주변 조직 내로의 침윤은 없었다.

종양의 표면은 황백색으로 빛났으며 전체적으로 약간 lobulated 되어 있었으나 well-encapsulation 되고 rubbery-hard 하였다.

**병리소견**

절단면은 균일한 황회색을 띄었으며, 섬세한 fibrous connective tissue에 의해 수 개의 구엽으로 나뉘어 있

었고 다방성 국소 출혈을 볼 수 있었다.(Fig.6).

조직 소견 상, 각 구엽은 주로 spindle cell과 lymphocyte로 구성되고 일부 epithelioid cell이 포함되었으며, 사이의 간질은 두꺼운 hyalinized collagen fiber로 구성되었다 (Fig.7).

**술후경과**

수술 후 환자의 전신 상태는 극히 양호하였고, 수술전의 증상이나 심잡음 등은 완전히 없어졌다.

수술 후 약 10일 경, 약간의 미열과 단순 흉부 X-선 상 우측 늑막강에 삼출액이 고여 폐쇄식 흉강 삽관술을



Fig. 2 단순흉부 X-선 소견 (수술전)

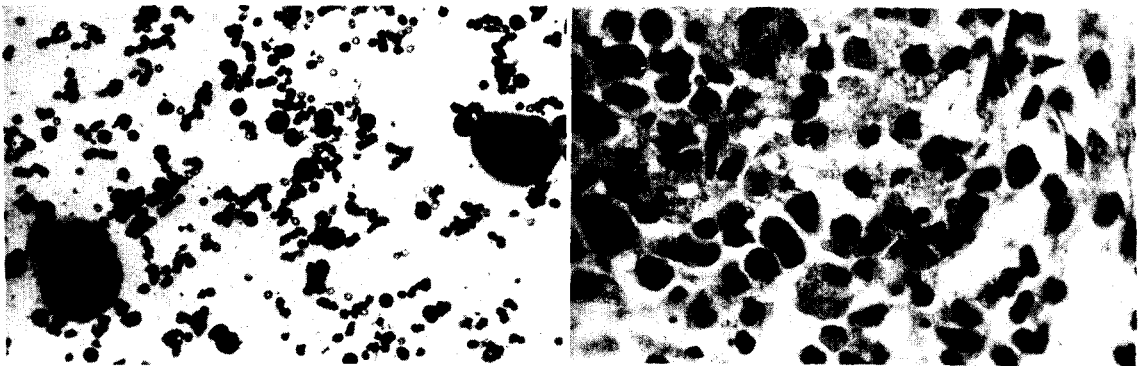


Fig. 3 골수천자 소견 (수술전)

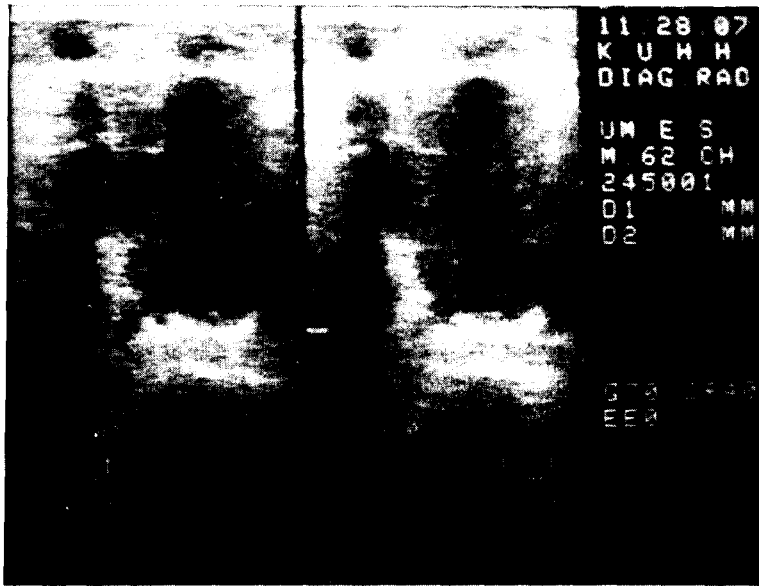


Fig. 4 흉부 sonogram 소견 (수술전)

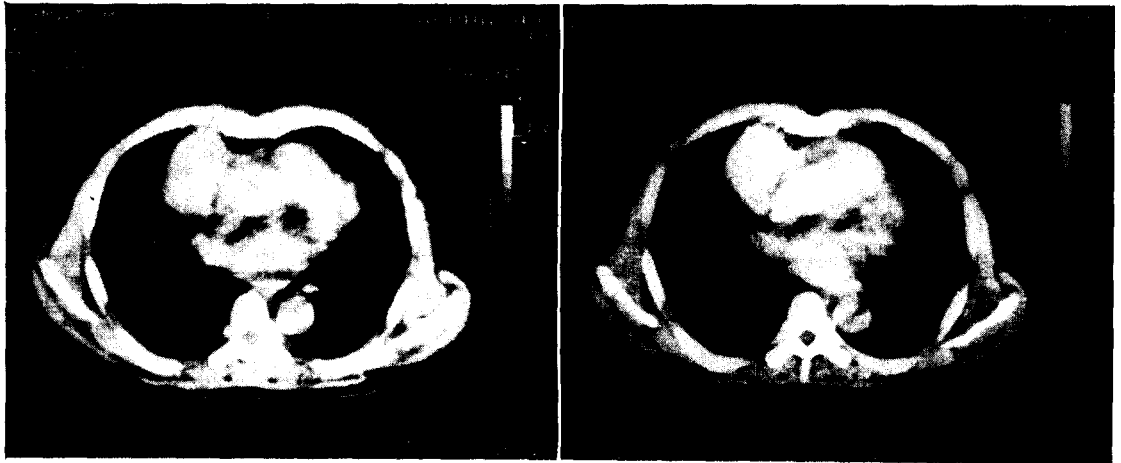


Fig. 5 흉부 C-T scan 소견 (수술전)

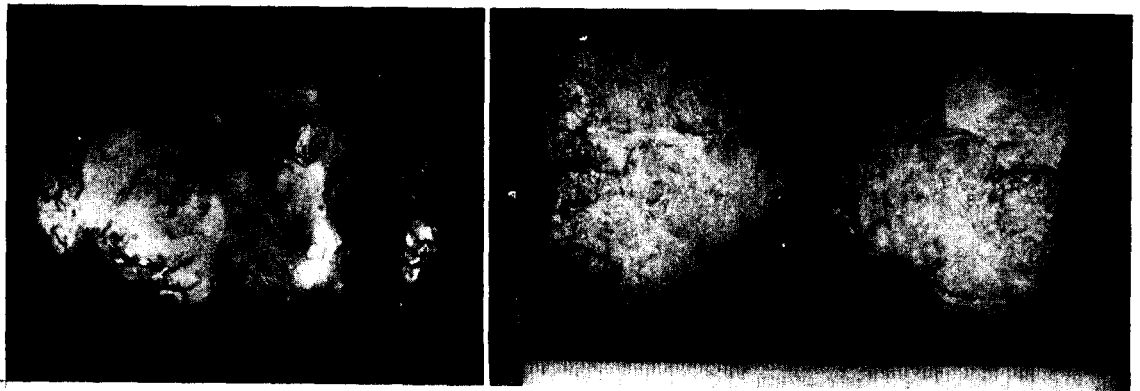


Fig. 6 적출된 흉선종

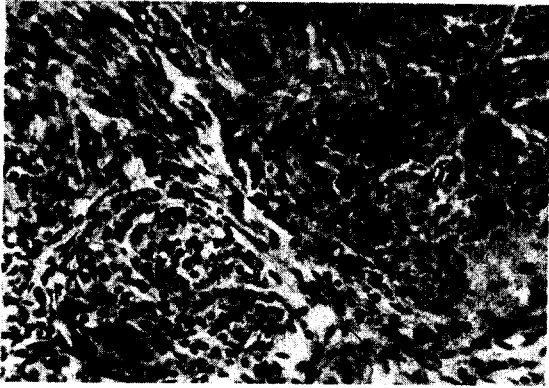


Fig. 7 흉선종의 조직조건

시행하여 곧 호전되었다.

수술 후 재수혈은 하지 않았으며, 술 후 15일째 검사한 말초 혈액 소견 및 protein electrophoresis 소견은 Table에서 보는 바와 같이 정상으로 유지되는 상태에서 건강히 퇴원하였다.

환자는 현재 prednisolone 20 mg/day을 투여하며 관찰 중이다.

## 고 안

1930년 Poley와 Lederer에 의해<sup>1)</sup> 흉선종과 관련된 pure red cell agenesia가 처음 보고된 이래, 이들의 관련성 및 원인등에 대한 여러보고와 실험들은 그 발생 기전으로, hematopoietic system에 대한 autoimmune disease라는 설을 가장 유력시하고 있다<sup>2-5)</sup>.

적혈구 무형성증(Pure Red Cell Aplasia; PRCA)은 normocytic normochromic anemia, 심한 reticulocytopenia 및 골수 내 erythroid precursor가 없는 것이 특징으로 이때 Granulocytopoiesis나 Thrombocytopoiesis는 정상으로 보존되는 것이 보통이다.

PRCA는 그 원인에 따라 선천성과 후천성으로 나뉘며, 선천성의 경우 Blackfan-Diamond Syndrome에 수반되고, 후천적인 원인으로는 만성 용혈성 빈혈, virus성 감염, 악성종양, Dilantin이나 C-M과 같은 골수 억제제를 유발하는 약제 등이 제안되나 주로 idiopathic하며 나머지 대부분에서 흉선종과 관련이 있다<sup>7)</sup>.

PRCA 환자에서 흉선종을 갖는 경우는 1/3-1/2의 빈도를 보이며, 흉선종 환자에서 PRCA를 동반하는 경우는 저자에 따라 차이는 있으나 약 5~10% 정도이다<sup>8-11)</sup>.

이때 동반되는 흉선종은 대개 well-encapsulation 되어 있고 조직학적으로 spindle cell type이 주이나, 약 15% 정도에서는 국소적인 침윤 내지 악성 변화를 보이기도 한다<sup>7,12)</sup>.

PRCA의 발생 연령은 대개 중년 이후 내지 고령으로 평균 60세 전후이고, 성별은 여자가 2:1로 우세하나 흉선종이 동반되지 않은 경우에는 남자가 약간 우세하다는 보고도 있다<sup>8)</sup>.

증상은 흉선종 자체의 압박 증상외에 동반되는 자가면역 질환들에 의한 전신 증상 및 PRCA에 의한 빈혈 증상, 전신 쇠약감, 체중감소, 발열, 비장비대등이 있을 수 있다.

PRCA의 진단은 말초 혈액도말 검사와 골수 천자로 확진되며, 만일 단순 흉부 X-선상 흉선종이 발견되지 않는 경우에는 chest C-T scan이나 pneumomediastinoscopy 등으로 흉선종의 유무를 확인하는 것이 idiopathic PRCA 환자에서 불필요한 개흉을 피하기 위해 절대 필요하다고 한다<sup>7)</sup>.

또한 흉선종과 동반된 PRCA의 경우, 다른 면역학적 질환 즉, Myasthenia Gravis, Hypogammaglobulinemia, Pericarditis, Hashimoto's thyroiditis, Pernicious Anemia, malabsorption syndrome 등의 여부를 위해 anti-muscle antibody, Coombs test, L-E cell, antinuclear antibody, VDRL 등의 혈청학적 검사도 요구된다<sup>3,9,13)</sup>.

PRCA의 발생 기전으로, autoimmune disease로서의 관련성은 전반적으로 인정되고 있으며, 그 증거로는 다른 자가면역 질환들과의 밀접한 동반율과<sup>3,9,13)</sup> cyclophosphamide, Azathioprine, steroid 등의 면역억제제 투여후 현저한 증세의 호전을 보이는 임상 예에서 추측이 가능하며<sup>5,14)</sup> 최근 실험적으로 erythropoiesis에 대한 "humoral inhibitor"의 존재를 증명하고 있다<sup>2)</sup>.

이러한 humoral inhibitor의 개념은 1966년 Jepson 등<sup>4)</sup>에 의해 실험된 바, PRCA환자의 골수 조직을 혈청으로 부터 분리하여 실험실 조건에서 배양하자 적혈구 조혈 기능이 정상으로 회복되었으며, 1969년 Krantz 등<sup>5)</sup>은 면역형광법을 이용하여 PRCA환자의 혈청에서 적혈구 골수세포의 핵에 대한 IgG 항체를 증명하였다.

이러한 항체는 erythropoietin 자체에 대한 항체<sup>4)</sup>와 erythropoietin sensitive stem cell (erythroblast)에 대한 항체<sup>2)</sup>가 각각 실험에 의해 모두 증명된 바 있으며, 특히 1974 Geary 등<sup>3)</sup>은 면역학적 검사를 통해 common stem cell component에 대한 항체의 존재와 그

에 의한 "pluripotent stem cell failure" 라는 개념으로 immunocompetence 및 erythroid maturation 모두 장애가 오는 것이라고 제안하고 있다. 즉, PRCA 뿐 아니라 골수 내 plasma cell 이 없으므로 인해 B-lymphocyte의 기능 장애와 혈 중 Ig level의 감소 및 질병 후기에 megakaryocytic thrombocytopenia, agranulocytosis 등 Aplastic Anemia 등이 발현한다고 하며 이들은 면역억제제를 투여함으로써 호전된다고 보고했다.

홍선종과 PRCA의 관계를 볼때 과연 홍선종이 PRCA를 유발하는 원인이 되는가 하는 점에 대해서는 확실하지 않다<sup>7)</sup>. 홍선종을 가진 PRCA 환자에서 홍선종을 제거함으로써 약 25~30%의 효과를 보이고 있으나<sup>9)</sup> 실제 antierythroblast antibody가 소실된 경우는 극히 소수에서 증명되며<sup>12,15)</sup>, 홍선종 제거 후 수년 후에 PRCA 내지는 Aplastic anemia가 발생하는 경우도 있고, PRCA가 홍선종과 관계없이 idiopathic한 경우도 많아 Elman 등은 홍선종은 단지 전반적인 면역 결합 증후군의 한 양상이라고 보고 있다<sup>7)</sup>.

PRCA의 치료로는 보존적인 요법으로 정기적인 수혈과 vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> 및 철분 등의 투여가 있으며 이때 수혈은 적혈구 조혈 기능을 억제하지 않도록 Hgb 8~10 gm% 정도로 유지하는 것이 좋다고 한다<sup>16)</sup>.

1945년 Humphreys와 Southworth에 의해<sup>17)</sup> 홍선종을 절제함으로써 PRCA를 성공적으로 치유한 이래, 근본적 치료에 있어 홍선종 절제는 가장 효과적인 것으로 인정되고 있다<sup>6-13)</sup>. 비록 두 질환간의 관련성은 여러 면에서 의심되고 있으나 홍선종을 가진 PRCA 환자에서 홍선종 절제 후 약 25~30%에서 효과를 보이고 있다<sup>6,12)</sup>. 이때 홍선종에 대한 방사선 요법 단독은 전혀 효과가 없을 뿐만 아니라 aplastic anemia를 유발시킬 위험성도 있다<sup>7)</sup>.

자가면역 질환으로서 면역 억제제의 투여는 일부 환자에서 현저한 호전을 보이며 cyclophosphamide, 6-MP, Azathioprine 등을 약 2개월 간 투여하고 재발 시 다시 반복하나 그 예후는 불확실하며<sup>6)</sup>, 특히 steroid의 투여는 수술전에는 효과가 없으나 홍선종 절제 후 일부에서 증세의 호전을 보인다. 즉, 홍선종 절제만을 시행한 경우 약 15%, 홍선종 절제 후 다량의 steroid를 병용한 경우 나머지 15%에서 효과를 보인다고 보고된다<sup>7)</sup>.

기타 치료로서, 용혈성 빈혈이나 비장 비대증이 있는 경우 비장 절제술이 시행되나 그 효과는 불분명하며<sup>12)</sup>,

최근 적혈구 조혈 기능의 촉진을 위해 Testosterone 등의 투여가 시도되나 극소수에서 그 효과를 인정받고 있다<sup>7,12,13)</sup>.

전체적으로 예후는 매우 불량하며, 사망 원인으로서는 주로 장기적인 수혈에 따른 합병증과 steroid에 의한 출혈, aplastic anemia로의 악화, 혈청 철분의 침착으로 인한 Hemosiderosis 등이다<sup>6,16)</sup>.

## 결 론

홍선종에 동반된 적혈구 무형성증은 조혈 기능에 대한 자가면역 질환의 한 범주로 보아 그 치료와 경과를 관찰하는 것이 합당하며, 진단은 골수천자로 확진될 수 있고, 치료는 정기적 수혈, 홍선 절제, steroid 및 항면역제 투여, 호르몬 요법, 비장절제 등이 거론되나 그 예후는 불명하다.

본 고려대학교 흉부외과 교실에서는, 홍선종을 동반한 적혈구 무형성증 환자에서 수차례의 수혈 후 홍선종을 제거하고 수술 후 steroid 투여로 현저한 증상 및 혈액 검사상의 호전을 보인 1례를 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Poley, S.H., and Lederers, M.W. : A recipient of many blood transfusion. *J.A.M.A.*, 95:407-409, 1930
2. Field, E.O., Caoghi, M.N., Blackett, N.M., Smithers, D.W. : Marrow suppressing factors in the blood in pure red cell aplasia, thymoma, and Hodgkin's disease. *Brit. J. Haemat.*, 15:101, 1968
3. Geary, C.G., Byron, P.R., Taylor, G., MacIver, J.E., and Zervas, J. : Thymoma associated with pure red cell aplasia, immunoglobulin deficiency and an inhibitor of antigen induced lymphocytes transformation. *Brit. J. Haemat.*, 20:479, 1974
4. Jepson, J.H., Lowenstein, L. : Inhibition of erythropoiesis by a factor present in plasma of patients with erythroblastopenia. *Blood*, 27:425-434, 1966
5. Krantz, S.B., Kao, V. : Studies on red-cell aplasia II. Report of a second patient with an antibody to erythroblast nuclei and a remission after immunosuppressive therapy. *Blood*, 34:1-13, 1969
6. 노중기, 김광택, 최영호, 김주현, 김형묵 : 홍선종

- 을 동반한 적혈구 무형성증, 대한흉부외과학회지, 제 13권 제 3호, 1980
7. Case records of the Massachusetts General Hospital. Vol. 288: No. 14, 1973
  8. Roland, A.S. : *The syndrome of benign thymoma and primary agenerative anemia. Ann. J. Med. Sci., 247:113, 1964*
  9. Rogers, B.G.G., Manaligod, J.R. & Blazek, W.V. : *The thymoma associated with pancytopenia and hypogammaglobulinemia. Am. J. Med., 44:145, 1968*
  10. Krantz, S.B. : *Diagnosis and treatment of pure red cell aplasia. Med. Clin. North. Ann., 60:945, 1976*
  11. Schmid, J.R. et al : *Thymoma associated with pure red cell agensis; Review of literature and reported 4 cases. Cancer, 18:216, 1965*
  12. Jakob, R., Schmid, M.D. et al : *Thymoma associated with pure red cell agensis. From Mayo Clinic and Mayo Foundation, July 6, 1964*
  13. Jacques, V., Souadjian et al : *The spectrum of Diseases Associated with Thymoma. Arch. Intern. Med., 134:374-379, 1974*
  14. Böttiger, L.E. et al : *Pure red cell anemia: Immunosuppressive treatment. Ann. Intern. Med., 76:593-597, 1972*
  15. Al-Mondhiry, H. et al : *Pure red cell aplasia and thymoma; loss of serum inhibitor of erythropoiesis following thymectomy. Blood, 38:576-583, 1971*
  16. Hematology. 2nd Ed, 278, 1977
  17. Humphreys, G.H., and Southworth, Hamilton : *Aplastic anemia terminated by removal of a mediastinal tumor. Am. J. Med. Sci., 210:501-510, 1945*