

## 흉선종을 동반한 적혈구 무형성증

노중기\* · 김광택\* · 최영호\* · 김주현\* · 김형묵\*

- Abstract -

### A case of pure red cell aplasia with thymoma

Joong Kee Ro, M.D.,\* Kwang Taek Kim, M.D.,\* Young Ho Choi, M.D.\*  
Joo Hyun Kim, M.D.\* and Hyoung Mook Kim, M.D.\*

Pure red cell aplasia is unusual cause of anemia and a selective aplastic disorder that affects the erythroid series of the bone marrow.

Fifty percent of all patients with red cell aplasia will have a thymoma. Twenty-five to 30% of those who undergo thymectomy will be cured.

A 57-years-old man was admitted to the medical department of Korea university hospital with complaints of coughing, dizziness and general weakness. Physical examination reveals a sick looking man with a pale lip, anemic conjunctiva and subicteric sclera. On auscultation, coarse breathing sound and moist rale was heard on the right lung field. Neither the liver nor spleen was palpable.

A blood count showed the erythrocytes to number  $2,640,000/\text{mm}^3$  and hemoglobin to be  $7.0\text{gm/dl}$ . A white blood cell count was  $5,000/\text{mm}^3$  and a platelet count was  $328,000/\text{mm}^3$  Reticulocyte count was 0.7%. Examination of the peripheral blood smear showed the red cell, to be normocytic and normochromic.

Urine sugar was three positive and GTT was positive. The anterior-posterior and lateral view of Chest X-ray was suggestive of an anterior mediastinal mass. A bone marrow biopsy reveals absence of red cell precursors and a normal myeloid series and megakaryocytes.

At thoracotomy in May, 1980 an encapsulated, lobulated, benign thymoma, which measured  $5 \times 7 \times 5$  cm was removed, microscopic examination showed it was of the spindle cell type. The postoperative course was uneventful, but the patient never had a return of hemoglobin to the blood. The patient was discharged on the postoperative 13 days.

At postoperative 1 month, the patient was readmitted for bone marrow study and had no return of red cells to bone marrow. At now, patient has been treated with steroid and the further follow up study will be needed.

### 서 론

성인에서 발생하는 적혈구 무형성증은 세계적으로 매우 드문 질환이며, 특히 한국에서는 아주 드물게 보고된 질환으로써 자주 흉선종과 동반된다.

\* 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

1939년 Opsahl 이 흉선종과 동반된 적혈구 무형성증 150 예 이상 보고 된 중에 약 80 예 이상에서 흉선종과 동반 되었다<sup>3,8)</sup>.

이 질환은 정기적인 수혈, 스테로이드 및 항면역요법에 의한 내과적 치료가 있으나 예후가 매우 불량하며, 이 경우 흉선종을 제거 하므로써 많은 불에서 치료가 된다고 보고 되어있다.

본 병원에서 흉선종이 동반된 적혈구 무형성증을 1 예 경험하여 흉선종을 제거하였기에 보고하고 문헌 고찰하여 보았다.

## 중      례

# 80-2674, 남 57세, 김 ○래

환자는 7년전부터 기침과 2년전부터 현기증 및 전신 쇠약으로 본원 내과에 1980년 4월 23일에 입원하였다.

환자는 7년전 기침으로 인해 타 병원에서 흉부 X-선 사진을 찍어 종격부의 전면 부위에 종양이 있음을 알았으나 증상의 악화가 없어 별 다른 치료없이 관찰하던 중에 1979년 8월에 갑작스런 기절에 의해 타 대학병원에 입원하여 재생불량성 빈혈로 진단받고 정기적인 수혈과 안드로젠에 의한 내과적 치료를 받다가 1980년 4월 7일에 다른 병원에 재입원하여 골수천자를 시행한 결과 적혈구 무형성증으로 인한 빈혈로 진단받고 본원 내과에 전원되었다. 본 내과에서 재 골수천자를 시행하여 흉선증이 동반된 적혈구 무형성증이라는 확진을 받고 흉선증 제거를 위해 본 흉부외과에 전과 되었다.

또한 환자는 1979년 8월에 당뇨병이 있음을 알아식이요법에 의해 치료 중이었다.

입원 당시 이학적 소견은 체중은 63kg, 신장은 172cm였으며, 전반적으로 만성질환을 앓고있는 모습이었으며, 경한 황달성공막과 심한 빈혈성 결막을 볼 수 있었으며 창백한 입술을 보여 주었다. 청진상 우측 흉부에서 거친 호흡음과 경한 수포음을 들을수 있었으나 좌측은 이상이 없었으며 또한 심음도 정상이었다.

그외 간이나 비장이 커져 있지 않았다.

### 검사소견

일반 혈액검사에서 적혈구 264만/mm<sup>3</sup>, 백혈구 5000/

mm<sup>3</sup>, 혈색소 7.0gm/dl, Hct 27%, 혈소침 25mm/hr, 망상적혈구 0.7%, 혈소판 328,000/mm<sup>3</sup>이며, 그의 백혈구 세포별로 수치나 출혈기능검사들도 모두 정상 범위였다.

적혈구 형상은 normocytic normochromia였다.

뇨 검사에서 당이 (+++)로 나왔으며 공복시 혈당치는 96, 식후 2시간 혈당치는 234였고 GTT에서 당뇨병이 있음을 확진 하였다.

간 기능검사에서 SGOT 132, SGPT 140으로 증가되어 있었다.

흉부 X-선 소견상 종격부의 전면부위에 둥근 종양음영을 볼 수 있었으며 그의 심장이나 폐는 정상 이었다 (그림 I).

골수천자 소견은 골수구 계통의 세포는 정상 범위였으나 적혈구 계통의 세포가 거의 전혀 보이지않았다(그림 II). 표 I 은 타병원과 본 병원 골수천자 소견을 비교한 것으로써 모두 적혈구 계통의 세포가 아주 감소하여

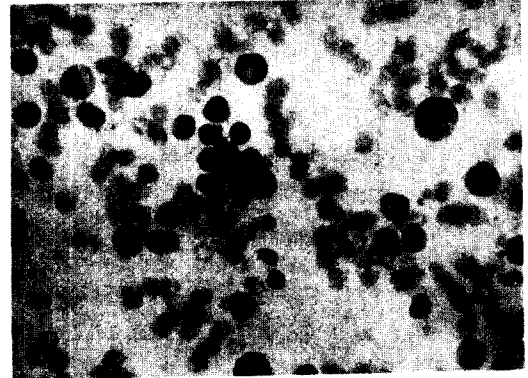


그림 II. 골수천자 도말 현미경 사진.

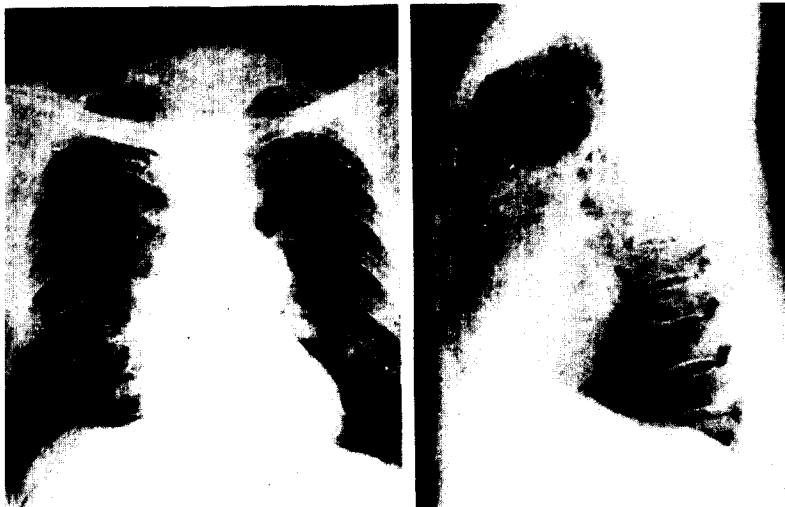


그림 I. 흉부 X-선 사진.

표 1. 골수천자 세포들 분포

Bone marrow findings

	first	second
Myeloblast	0.6	0.6
Promyelocyte	2.8	3.0
Myelocyte	22.4	25.2
Metamyelocyte	19.6	25.6
N. band	17.6	20.2
N. seg.	10.2	5.8
Eosinophil	3.4	6.6
Lymphoblast	0.8	0
Lymphocyte	19.8	11.8
Monocyte	0	0.2
Rubricyte	0	0.6
Metarubricyte	0	0.2

\* 첫번째는 타병원, 두번째는 본병원

0%에 가까워 M:E 율이 4:1 이상으로 증가된 것을 볼 수 있다. 즉 적혈구 발육부전증을 볼 수 있었다.

수술 및 수술 소견

수술은 기관삼관 전신마취하에 흉골정중절개로 개흉하였다. 상부 종격동에 위치한 둥글고 잘 싸여있는 종양을 박리하여 제거 해냈다. 출혈 부위를 지혈시키고 흉골정중절개창을 층상봉합하여 수술을 끝마쳤다.

수술 소견상 종양은 주위 조직 침해없이 잘 싸여있는 둥근 모양이며 크기는 5×7×5 cm<sup>3</sup> 정도였으며 색깔은 검붉고 비교적 연질이었다(그림 III).

병리 소견

종양의 외형 단면을 보면 노란 절절들이 여러개 모인 것이 하얀 밀집한 섬유조직으로 된 층격으로 나누어져 있으며 일부 석회화 된 것을 볼 수 있다(그림 IV).

현미경 소견은 저 배율로 보면 종양세포덩어리가 두꺼



그림 III. 절제해낸 흉선종

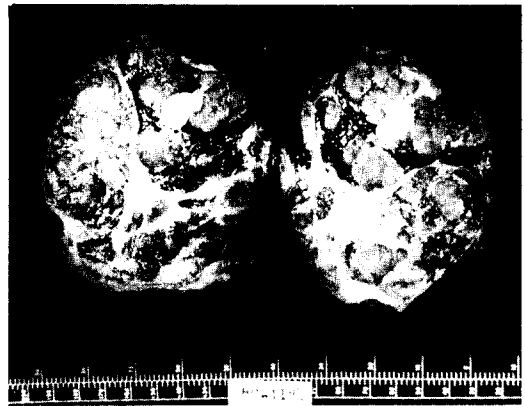


그림 IV. 흉선종의 단면

운 섬유교원질 조직에 의해 사여 있으며 종양은 세포들이 치밀하게 밀집되어 있는 것을 볼 수 있다(그림 V).

고배율로 보면 방추모양의 세포들이 회오리치는 양상으로 모여있으며 핵들은 이상모양을 보이거나 핵분열 양상을 볼 수 없다. 전형적인 양성세포모양을 보여주고 있다(그림 VI)

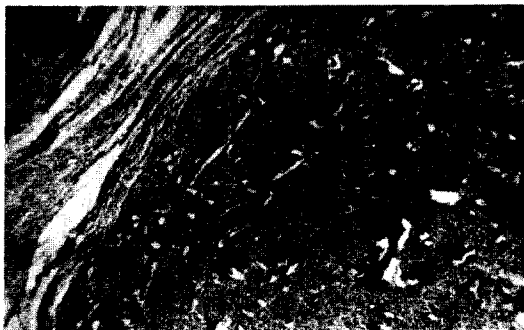


그림 V. 현미경의 저배율과 고배율 소견

즉 병리진단은 흉선종의 방추형세포형이다.

### 술후 경과

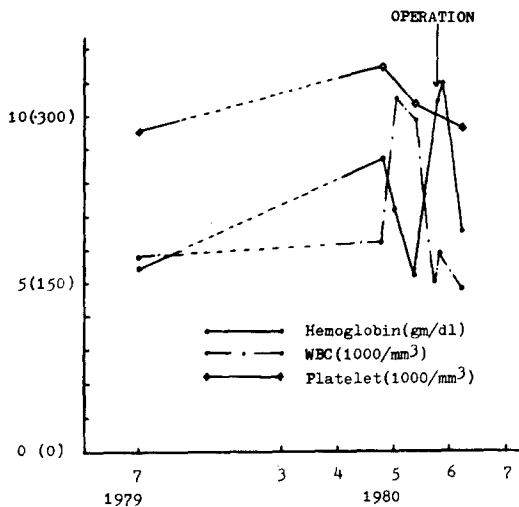
술후 환자는 7일째 일시적인 우측 중엽무기폐 현상이 있었으나 그후 곧 없어지고 다른 합병증없이 회복이 양호하였다.

검사상 수술전에는 수혈로 혈액소치가 9.0gm/dl이며, 망상적혈구가 0.3%였으며 술후 5일째는 혈액소치가 9.0gm/dl, 망상적혈구가 1.1%로 양호 하였으나, 술후 10일째는 혈액소가 6.8gm/dl, 망상적혈구가 0.8%로 저하되어 수혈후 술후 13일째 퇴원 하였다(표 II).

환자는 퇴원후 1개월 후에 본내과에 재입원하여 검사결과 혈액소치가 5.8gm/dl, 망상적혈구가 0.5%였으며 골수천자 검사상 수술전과 별 차이가 없었다.

환자는 현재 스테로이드에 의한 내과적 치료를 받으며 더욱 관찰을 요하는 중이다.

표 II. 수술전후의 일반 혈액소견.



### 고 안

적혈구 무형성증은 적혈구계통 세포들만 국한해서 저하되는 빈혈의 한 형태이다. 분류하면 급성과 만성으로 분류되며 급성은 자연적으로 회복되는 것이 특징이며 만성은 체질적인 것과 후천적인 것으로 나누어 진다. 성인에서 흉선종과 자주 동반되는 형이 후천적 형이다.

적혈구 무형성증에서 성인에서 흉선종과 동반되는 율은 대개 50%이상인 것으로 보고되었다<sup>3,6,10</sup>.

동반된 흉선종의 조직학적 분류에 따른 발생율은 Mayo Clinic의 Schmid<sup>11</sup>등이 보고한 바에 의하면 방추형세포형이 25예중 20예로서 제일 많았으며, Roland

101등에 의하면 조직학적으로 확실히 규명된 30예 중에서 주로 방추형세포로 구성된 것이 21예였다. 본 환자도 방추형세포형이었다.

흉선종이 있는 환자에서 적혈구 무형성증이 있는 율은 5~10% 정도이다<sup>10</sup>. Souther는 13예중 2예, Rubin은 31예중 3예, Roland는 26예중 2예, Jacobs는 30예중 2예, Schmid는 169예중 4예, Lattes는 107예중 2예였다<sup>8,11</sup>.

발생 연령은 Hirst<sup>6</sup>등에 의해 보고된 56예의 평균 연령은 59.3세였으며, Roland<sup>10</sup>에 의해 보고된 43예의 평균 연령은 61세였으며, 두 보고 모두에서 40세 미만은 1예씩 밖에 없었다.

성별은 흉선종이 동반된 경우 여성이 2:1로 많으나<sup>6,10</sup>, 흉선종이 동반되지 않은 경우에는 남성이 약간 많다<sup>3</sup>.

성인에서 발생하는 적혈구 무형성증의 원인은 분명치 않으나 현재 자가면역에 의해 발생된다는 설이 유력하다. 그이유는 첫째로, 일부 보고된 예에서 중증근무력증 및 갑마글로불린 저하증 등 같은 면역에 관계되는 질환과 잘 동반하고 있다<sup>5,6</sup>.

둘째로, 50%이상에서 흉선종과 동반되며 흉선은 delayed hypersensitivity와 조직 거부반응 같은 면역기능에 관여하고 있기때문에 더욱 자가면역질환이 입증된다.

셋째로, 부신 피질 호르몬이나 테스토스테론과 항면역요법에 의해 적혈구 조절기능이 회복되는 것을 볼 수 있다. 넷째로, 최근에는 조절기능인자에 대한 항체를 추출해내어 실험적으로 증명한 보고가 많다.

Al-Mondhiry<sup>1</sup>등은 때때로 흉선종을 처리해서 항체를 추출해내어 실험동물에 주사해서 적혈구 조절기능억제를 증명하고 이적혈구 조절기능 억제인자가 혈청내 Ig-G분류에 속하는 것을 입증했다. Geary<sup>5</sup>등은 적혈구 무형성증과 갑마글로불린 감소증이 동반된 흉선종 환자에서 임파구의 변형을 억제하는 인자가 적혈구형성을 억제하는데 관여하는 것을 보고 하였다. Field<sup>4</sup>등은 적혈구 무형성증, 흉선종과 Hodgkins 질환을 동반한 환자의 혈액에서 골수를 억제하는 인자를 증명하여 보고 하였다.

환자의 증상은 빈혈에 의한 증상이 추가되며 중격동종양이 빈혈 증상있기전에 있는 경우가 많은데, Hirst<sup>8</sup>등에 의하면 56예 중에 19예가 2개월에서 20년까지 있었으며 특히 그중 6예가 8년이상이었다. 본예는 중격동종양이 발견된지 6년만에 빈혈 증상이 나타났다.

빈혈의 형태는 Normocytic Normochromia 이고 절대적인 망상적혈구 감소증을 보여준다. 혈소판과 백혈구는 비교적 정상이나 때때로 감소된 것을 보여주기도 한

다. Hirst<sup>8)</sup> 보고한 56 예 중 41 예가 순수한 적혈구 감소증이었으며 5 예는 혈소판 감소증이 동반된 것, 2 예는 백혈구 감소증이 동반된 것이며, 7 예는 새세포가 모두 감소된 것이었다. 본예는 순수한 적혈구 감소증만 보여 주었다. 골수천자 소견은 대개 골수구계통이나 거대핵세포의 조혈기능은 정상이나 적혈구 계통의 조혈기능만이 저하 되어 있다.

Roland<sup>10)</sup>에 의하면 43 예 중에 적혈구 조혈기능저하만 있는 것이 31 예, 골수구 계통의 조혈기능이 같이 저하된 것이 1 예, 거대핵 세포기능이 같이 저하된 것이 6 예, 모든 조혈기능이 저하된 것이 5 예였다.

철분 결합 능력이 고도로 능숙되어 있어 혈장 철분이 증가 되어 있다. 방사성 철분의 반감기가 길어지며 철분의 사용도가 감소된다<sup>3)</sup>.

치료방법으로는 일시적인 치료로서는 혈색소치를 8~10 gm/dl 로 유지 할 정도로 수혈을 해주며, 피리독신, 비타민 B<sub>12</sub> 나 코발트에 의한 치료가 있으며, 확고한 치료 방법으로는 흉선절제술, 부신피질호르몬, 항면역요법 및 비장절제술이 있다.

### 1) 흉선절제술

흉선종이나 흉선비대증이 있는 경우에 진단을 확실하고 악성으로 변화하는 것을 방지하며 골수기능을 회복시키기 위해 시행한다. Hirst 가 보고한 56 예 중 25 예에서 시행했으며, Roland 에 의하면 43 예 중에 24 예에서 시행하였다. 이 중 12 예에서 호전이 없고, 5 예에서 호전 됐고, 그 예는 일시적으로 호전되었고, 2 예는 수술 후 2~5년 후에 재발 되었으며 1 예는 수술 4년 후에 완치되었다. 2 예는 사망하였다.

Zeok<sup>12)</sup> 등은 3 예에서 흉선제거술 시행 후에 1 예가 완치되었다. Jacobs<sup>7)</sup>에 의하면 29%에서 완치 되었다.

### 2) 흉선 요법

흉선종 제거후 호전이 없거나 일시적인 경우 방사선 치료에 보조적 요법 및 단독요법으로 부신피질호르몬을 사용한다. Roland<sup>10)</sup> 등에 의하면 16 예 치료 중 8 예에서 부분적이나 완전히 치유 되었다. 또한 3명의 환자에게서 테스토스테론을 사용하여 1명이 완치 되었다. 그의 안드로젠도 사용한다.

### 3) 항면역 요법

6-mercaptopurine, Cyclophosphamide 또한 Cyclophosphamide 와 Prednisolone 을 사용하며, 치료 기간은 2 개월 요하고 치유되는 기간은 1 - 3  $\frac{1}{2}$  년 지속된다. 다시 재발시 재 투여가 요한다. Cyclophosphamide 와 Prednisolone 을 같이 투여시 전사는 150

mg, 후사는 30mg 씩 60일간 투여한다<sup>9)</sup>.

### 4) 비장절제술

흉선 절제술, 부신피질호르몬 치료와 항면역 요법으로 효과가 없을시 사용하며 확실히 비장비대에 의해 적혈구 파괴가 심하거나 과다 비장항체 형성이 있을시 효과가 있다<sup>2)</sup>.

치유되는율은 Hirst 에 의하면 42 예 중 16 예에서 치유 되었으며 17 예에서 6 개월내에 사망하였고 오직 3 예에서만 4 년이상 살았다. Roland 는 32 예 중 50%인 16 예에서 치유되었다.

Mayo clinic 에서 관찰 한 16 예 중에 8 예에서 1~3 년에 사망하였다<sup>13)</sup>.

대개 사망원인은 혈철침착증, 스테로이드에 의한 출혈이나 감염과 재생불량성 빈혈이다<sup>3)</sup>.

## 결 론

적혈구 무형성증은 원인이 분명치 않으나 자가면역에 의한 질환으로 추측되어 항면역요법이나 흉선종이 동반된 경우에 흉선종을 제거하므로써 25~30%에서 효과를 보고 있다.

그러나 아직은 예후가 매우 불량한 질환이므로 치료에 대해 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 보고 있다.

고려대학병원 흉부외과 교실에서는 흉선종이 동반된 적혈구 무형성증에서 흉선종을 제거 하였으나 아직 호전이 없어 계속된 내과적 치료와 관찰을 요할 것이다.

## REFERENCES

1. Al-Modhiry, H., Zanjani, E.D., Spivack, M., Zalusky, R. and Gordon, A.S. : *Pure red cell aplasia and thymoma; Loss of serum inhibitor of erythropoiesis following thymectomy. Blood* 38:576, 1971.
2. Eisemann, G. and Dameshek, W. : *Splenectomy for pure red cell hypoplastic (aregenerative) anemia associated with hemolytic disease. N. Engl. J. Med.,* 251:1044, 1954.
3. Erslev, A.J. : *Pure red cell aplasia: Williams, W.J., Bautler, E., Erslev, A.J., Rundles, R.W. : Hematology, second ed. McGraw-Hill Book Company, 278, 1977.*
4. Field, E.O., Caughy, M.N., Blackett, N.M. and 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.

5. 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 lymphocyte transformation. Brit. J. Haemat.*, 29:479, 1974.
6. Hirst, E., Robertson, T.I. : *The syndrome of Thymoma and erythroblastogenic anemia Medicine (Baltimore)* 46:225, 1967.
7. Jacobs, E.N., Hutter, R.V.P., Pool, J.L. et al. : *Benign thymoma and selective erythroid aplasia of the bone marrow. Cancer*, 12:47, 1959.
8. Krantz, S.B. : *Diagnosis and treatment of pure red cell aplasia. Med. Clin. North Am.*, 60:945, 1976.
9. Krantz, S.B. : *Pure red cell aplasia (Annotation) Br. J. Haemat.*, 25:1, 1973.
10. Roland, A.S. : *The syndrome of benign thymoma and primary aregenerative anemia : an analysis of forty - three cases. Am. J. Med. Sci.*, 247:113, 1964.
11. Schmid, J.R., Kiely, J.M., Harrison, E.G., Bayrd, E.D. and Pease, G.L. : *Thymoma associated with pure red cell agenesis : Review of literature and report of 4 cases. Cancer*, 18:216, 1965.
12. Zeok, J.V., Todd, E.P., Dillon, M., DeSimone, P. and Utley, J.R. : *The role of Thymectomy in red cell aplasia.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 28:257, 1979.
13. Tsai, S.Y. and Levin, W.C. : *Chronic erythrocytic hypoplasia in adults. Ame. J. Med.*, 22:322, 1957.