

장티푸스에 동반된 Hypoplastic Anemia의 1 예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

이 순 남 · 경 난 호

=ABSTRACT =

A Case of Hypoplastic Anemia with Typhoid Fever

Soon Nam Lee, M.D. and Nan Ho Kyung, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

The authors experienced a 29 year old female patient with hypoplastic anemia during her illness of typhoid fever

Because that is very rare and unreported, we are reporting this patient. She was promptly recovered from hypoplastic anemia with antibiotics for typhoid fever.

서 론

재생불량성 빈혈 또는 hypoplastic anemia의 개념 및 병인에 관해서는 여러가지 학설이 있어 아직도 학자간에 의견의 일치를 보지 못하고 있으며¹⁾, 치료 또한 가능성 있는 병인의 제거, 보존요법, 정상 골수기능을 회복시키기 위한 치료등의 많은 방법이 시도되고 있고 팔복할만한 발전을 거듭하여 현재는 골수이식으로 관해를 일으키고 있는 실정이다²⁾.

원인은 대부분(25 ~ 75%) 불명이며^{1)~6)} 2 차적으로는 약물 및 화학물질, 방사선조사, 임신, 홍선종 등이 있으며 감염으로는 E-B virus, rubella, herpes zoster, Venezuelan equine encephalitis, Bangkok hemorrhagic fever, cytomegalovirus, hepatitis virus 등의 virus 감염 및 systemic toxoplasmosis, brucellosis, tuberculosis 에서 드물게 발생된다²⁾⁹⁾.

장티푸스에서의 골수검사소견에 관해서는 배양성적 및 typhoid cell의 출현에 대한 보고만이 있을 뿐이다^{7)~10)}. 이에 저자들은 이화대학병원 내과에서 장티

푸스로 인한 hypoplastic anemia로 추정되는 1 예를 치료경험하였기에 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

증 례

증 례 : 김○라, 여자, 29 세.

주 소 : 약 7 일간의 발열 및 전신쇠약감

과거력 : G₂P₁로 건강한 여아를 정상분만하였고 LM P는 1982년 12월 23일이며 항생제사용이나 특별한 화학물질 및 방사선조사와 감염, 수혈받은 경험은 없었다.

가족력 : 아버지가 고혈압으로 수년간 항고혈압제를 복용중이며 기타 결핵, 당뇨 또는 혈액질환 및 유전질환의 가족력은 없다.

현병력 : 환자는 임신 11 주로 건강하였고 산전관리시에 처음 시행한 검사에서 정상혈액상을 보였으며 건강하게 지내던 중 1983년 3월 12일 이화대학병원 산부인과에 약 7 일간의 고열 및 오한, 전신쇠약감을 주소로 입원하게 되었다. 산부인과에서 골반감염의 진단하에 Ampicillin 제제로 치료받던중 혈액소견의 이상 및

Table 1. Laboratory findings on admission

| Hematology | | Blood chemistry | |
|-----------------|-----------------------|------------------|------------------|
| Hemoglobin | 9.9 gm/dl | FBS | 125 mg % |
| Hematocrit | 30.5 % | T. Protein | 5.8 gm % |
| WBC count | 2200/mm ³ | Albumin | 2.9 gm % |
| Seg. | 28 % | Alk. Phos. | 400 mu/ml |
| Lympho | 56 % | SGOT | 300 mu/ml |
| ESR | 5 mm/hr | SGPT | 115 mu/ml |
| Reticulocyte | 1.0 % | BUN | 5 mg/dl |
| (corrected) | | Creatinine | 0.8 mg/dl |
| Platelet | 72000/mm ³ | T. Bilirubin | 0.8 mg/dl |
| Urinalysis | | Widal test | 1 : 0 |
| S.G. | 1.016 | Blood | Culture Negative |
| Protein | ± | Urine | Culture Negative |
| Microscopic | | Stool | Culture Negative |
| findings | | Serum Fe | 60 µg/dl |
| WBC | 0-2/hfp | TIBC | 200 µg/dl |
| Epithelial cell | 2-4/hfp | Prothrombin time | 12 sec. |
| RBC | 0-2/hfp | | |
| Bile | Negative | | |
| Urobilinogen | Negative | | |
| Benizidine test | Negative | | |

Table 2. Bone marrow findings (First aspiration and biopsy)

| | | |
|--------------------|---|--------------|
| Cellularity | : | Hypocellular |
| M:E ratio | : | 3 : 1 |
| Megakaryocyte | : | Adequate |
| Differential Count | | |
| Myeloblast | | 2 % |
| Promyelocyte | | 2 % |
| Myelocyte | | 13 % |
| Metamyelocyte | | 4 % |
| Band & seg. | | |
| neutrophil | | 32 % |
| Pronormoblast | | |
| Baso | | |
| Poly normoblast | | 22 % |
| Ortho | | |
| Lymphocyte | | 16 % |
| Plasma cell | | 8 % |

지속되는 고열로 내과에 전과되었다.

이학적소견 : 혈압은 120/80 mmHg, 체온 38.0°C,

호흡 20회/분, 맥박 90회/분이었다.

안면은 창백하게 보였으나 전상출혈이나 반상출혈등은 없었으며 장미진도 보이지 않았다. 입과신 비대나 피부에 이상소견은 없었고 심음은 폐동맥瓣에서 GIII/VI의 수축기잡음을 동반하였으며 폐소견은 정상이었다. 간장은 우늑골하연으로 압통이 있고 유연하게 3cm 촉지되었고 비장은 좌늑골하연으로 6cm 촉지되었다. 신경학적 소견에는 이상이 없었다.

검사실소견 : 입원 당시 말초혈액상은 정도의 저색소성, 저용적성 빈혈 및 백혈구와 혈소판감소를 보였다. 소변검사는 정상이고 혈액화학검사항상 SGPT 115mu/ml, SGOT 300mu/ml, Alkaline phosphatase 400 mu/ml, albumin 2.9gm/dl의 이상소견을 보였고 혈청철은 60 µg/dl, 총혈청철결합능은 200 µg/dl였다 (표 1).

흉부X선 및 심전도소견은 정상이었다. Widal test는 O titer가 1 : 0이었고, 혈액, 뇨, 대변배양검사는 모두 음성이었다. 골수천자 및 생검소견은 극심한 저형성 골수소견을 보였으며 (표 2, 도 1 a, b) 골수배양검사는 salmonella typhi가 배양되었다.

치료 및 임상경과 : 산부인과에 입원하여 골반감염의 진단하에 Ampicillin 3.0gm으로 5일간 치료하던 중

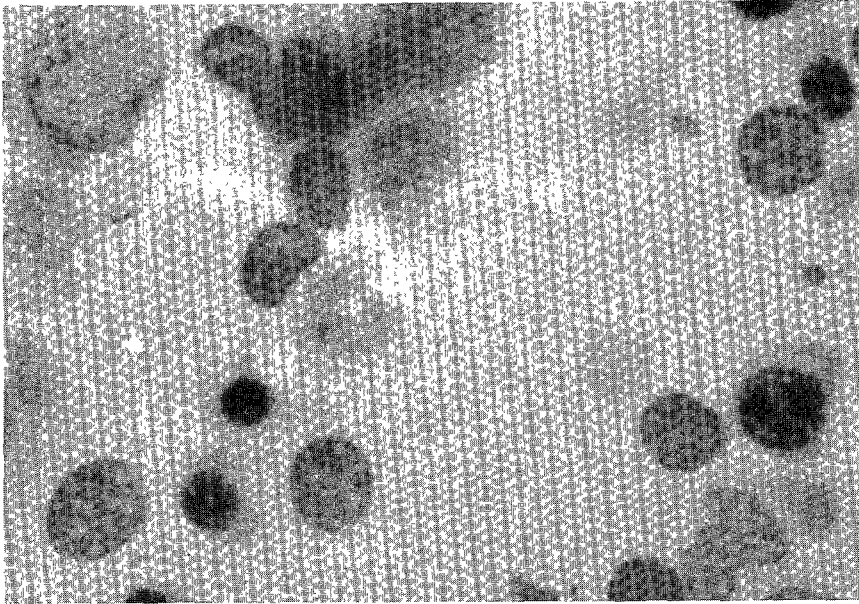


Fig. 1-a. Bone marrow aspiration shows less cells with normal differential counts ($\times 1000$).

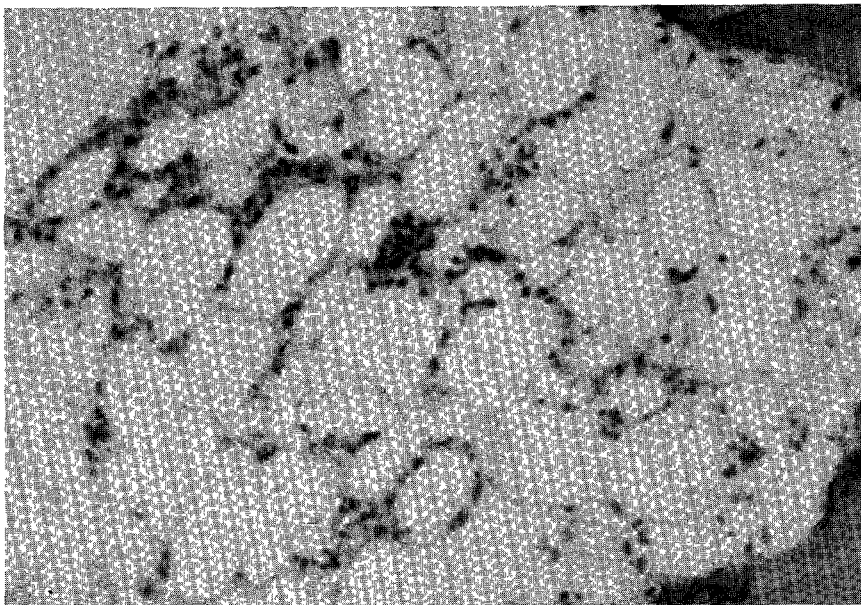


Fig. 1-b. Bone marrow section shows marked hypocellularity ($\times 400$).

계속적인 고열 및 간, 비종대, 말초혈액상 전혈구세포의 감소로 내과에 전과되어 발열의 원인 및 혈액소견 변화에 대한 검사 및 치료를 시작하였다. 내과에 입원 1 일째 골수천자 및 생검, 배양검사를 시행하였으며 병일 제 10 일에 인공유산시켰고 ampicillin으로 지속적으로 치료하였으나 12 일이 경과함에도 해열되지 않

고 37.5~39.2 °C의 remittent fever의 양상을 보여 bactrim을 병합투여하게 되었으나 호전되지 않아 병일 제 18일에 prednisolone 40mg 투여로 점차 해열되어 그후 감량투여하여 발열은 없어지고 증상의 호전을 보였으며 간기능검사는 정상화되고 혈소판수는 정상, 혈색소 10.2gm%로 입원 29일째 퇴원하였다(표

Table 3. Summary of hospital course and laboratory findings

| | 3/14 | 3/17 | 3/19 | 3/22 | 3/25 | 3/31 | 4/18 | 5/18 | 6/24 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Hemoglobin (gm/dl) | 9.9 | 9.7 | 9.8 | 8.6 | 9.6 | 10.2 | 11.5 | 13.1 | 12.3 |
| Hematocrit (%) | 30.5 | 28.4 | 27.0 | 25.4 | 29.0 | 28.8 | 32.3 | 38.6 | 37.0 |
| WBC (μmm^3) | 2200 | 3600 | 4500 | 3600 | 3200 | 6400 | 6200 | 5500 | 5400 |
| Seg (%) | 28 | 77 | 69 | 56 | 56 | 77 | 44 | 42 | 33 |
| Lympho (%) | 56 | 21 | 31 | 40 | 44 | 22 | 56 | 56 | 67 |
| Platelet (μmm^3) | 72000 | 59000 | 87000 | 149000 | 159000 | 237000 | 170000 | 200000 | 180000 |
| Reticulocyte (%) | 1.0 | | | | | | | | |
| Widal test | 1:0 | | | 1:40 | | | 1:80 | | |

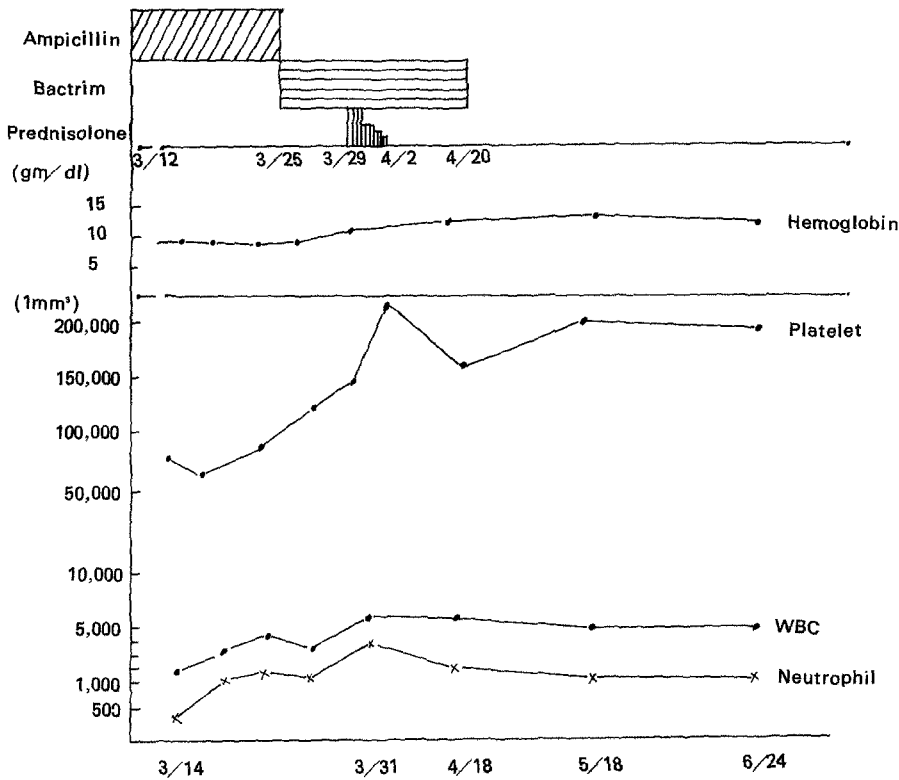


Fig. 2. Schematic presentation of clinical course.

3, 도2).

그후 외래에서 추시관찰하던중 bactrim을 10일간 더 투여한후 혈액검사 및 간기능검사는 5월부터 완전 정상화되었고 이때 비중대는 없어졌으나 간은 1횡지 정도 유연하게 압통없이 촉지되었다.

말초혈액소견이 정상화된 시기에 골수천자 및 생검을 시행한 결과 적혈구형성 증가를 보이는 정상세포 증만도의 골수소견을 보였다 (표4, 도3a, b). 이때 행

한 골수배양검사는 *Salmonella typhi* 음성이었다.

고 찰

Paul Erlich³⁾가 1888년 처음 기술한 이래로 제생분량성 빈혈의 개념 및 병인에 관해서는 여러가지 학설이 있어 아직도 학자간에 의견의 일치를 보지 못하고 있다⁴⁾. 그리고 명명에도 여러가지가 있어 aplast-

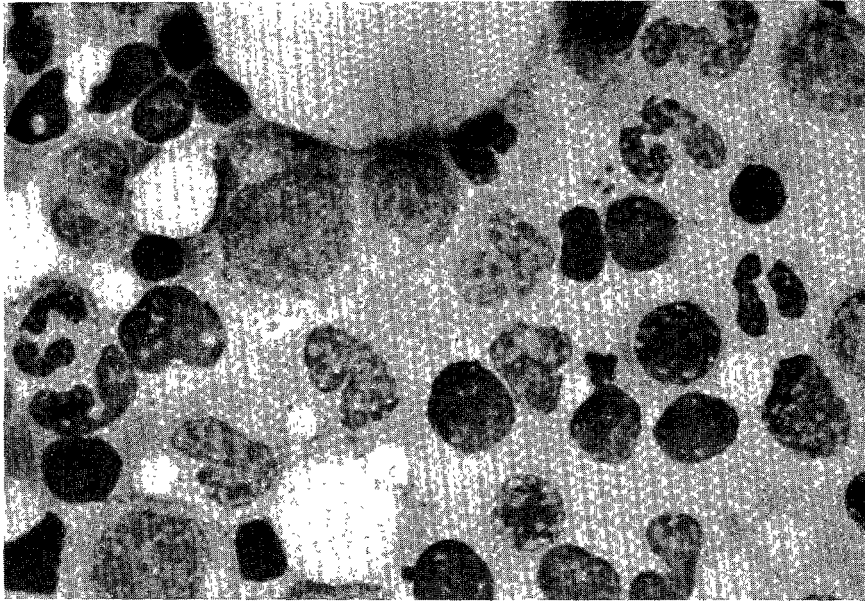


Fig. 3-a. Bone marrow aspiration shows mild erythroid hyperplasia ($\times 1000$).

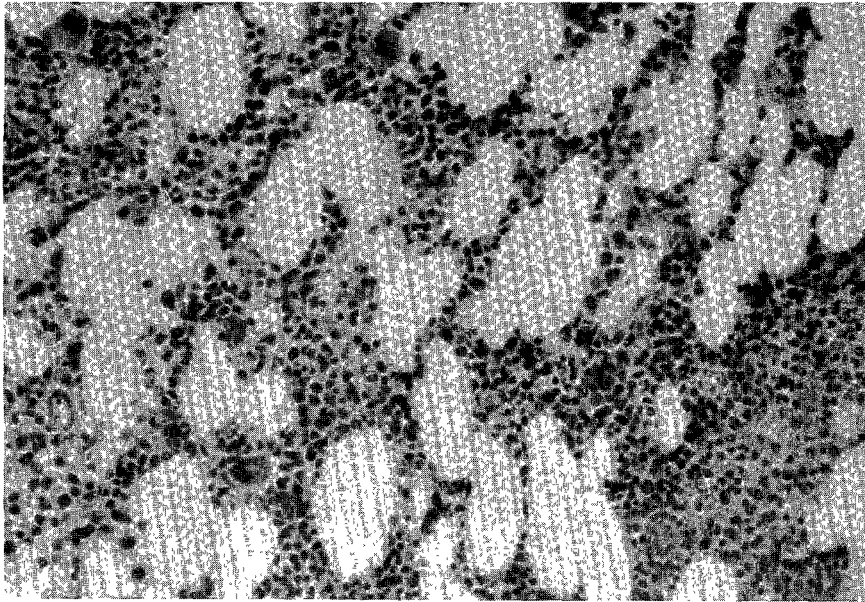


Fig. 3-b. Bone marrow section shows normocellularity ($\times 400$).

ic anemia, hypoplastic anemia, bone marrow failure, refractory anemia, marrow insufficiency, pancytopenia, aregenerative anemia, Fanconi's anemia, Diamond-Blackfan anemia 등으로 불리워 왔다. Aplastic anemia는 1904년 Chauffard¹³⁾가 처음 사용하였으며 골수에서는 hypocellularity와 hypercellularity가 동시에 있는 경우도 있고 전체적으로 정

상 혹은 hypercellularity를 나타내기도 한다¹¹⁾⁻¹³⁾. 현재는 한국어로는 재생불량성빈혈 혹은 재생불능성빈혈, 골수부전등으로 불리워지고 있으나 치유되는 경우도 있으므로 재생불능보다는 재생불량성 빈혈이 더 타당한 것 같다고 한다.

빈도는 동양인에서 서양인보다 높은데 종족, 생활습관, 음식, 지리적 관례 및 한국에서는 특히 각종 약물

Table 4. Bone marrow findings (2nd. Aspirat-ion)

| | |
|--------------------|-----------------|
| Cellularity | : Normocellular |
| M: E ratio | : 1.68 : 1 |
| Megakaryocyte | : Adequate |
| Differential Count | |
| Myeloblast | 0.2 % |
| Promyelocyte | 1.4 % |
| Myelocyte | 5.2 % |
| Metamyelocyte | 11.0 % |
| Band & seg. | |
| neutrophil | 30.0 % |
| Pronormoblast | |
| Baso | |
| Poly | 28.6 % |
| Ortho | |
| Lymphocyte | 23.4 % |
| Monocyte | 0.2 % |

의 자유판매와 남용에 의해 더 높을 것으로 추측된다.

Pluripotent stem cells는 self-replication과 committed stem cell로 differentiation 되는 2가지 기능이 있고¹⁵⁾ 이 두 기능의 소실에 의해서 hypoplastic anemia가 오는데 병인은 크게 4가지로 대별할 수 있다.²⁶⁾ ① Stem cells의 결핍 및 부족¹⁵⁾, ② 조혈기능 조절의 이상^{16)~18)}, ③ 미세환경장애¹⁹⁾²⁰⁾, ④ 조혈기능의 면역학적 억제^{21)~24)} 등이다.

재생불량성빈혈은 선천성 혹은 후천성으로 발생되며 그 원인을 알 수 없는 경우가 대부분으로 구미에서는 40~70%가, 일본에서는 90% 이상이 원인불명이라 하였다.⁴⁾²⁵⁾ 한국에서는 이등²⁶⁾ 73%, 남등¹⁴⁾ 70.5%로 보고되었다. 원인은 각종 약물 및 화학제가 원인의 일부로 인정되고 있으며 chloramphenicol (CM), mesantoin, phenylbutazone, benzene, chlordan, diphenylhydantoin²⁷⁾ 등은 이 질환을 잘 일으키는 대표적인 물질이다. 이 중 특히 CM은 추정원인중 가장 많아 8%²⁶⁾, 11.5%¹⁴⁾, 10.1%¹⁾, 44%²⁸⁾로 보고되고 있다. 특히 우리나라에서는 CM이 널리 사용되고 있는 것으로 보아 주목하여야 하며 단순한 안연고 사용만으로도 발생된 경우가 보고되고 있다.²⁹⁾ 본 환자에서는 CM에 노출된 경력이 전혀 없어 배제할 수 있었다.

감염에 의한 경우는 감염후 특히 non A - non B 급성간염후 0.3 - 5%에서 병발하는데 재생불량성빈혈환자의 약 25%에서 간기능이상을 동반하여 불연 감염이나 간독성물질에 노출되었음을 간접으로 시사할 수

도 있고 감염후의 재생불량성빈혈은 매우 예후가 불량하다고 한다.⁶⁾²⁵⁾

그외 infectious mononucleosis, dengue, influenza, 폐결핵 (이형 결핵균포함)²⁾¹³⁾, brucellosis, 기생충감염에서도 나타나나 이때는 주로 말초파괴 및 비장기능증대에 의한 것으로 생각된다. 즉 감염과 aplastic anemia가 동반질환인지, 인과관계가 있는지에 대해서는 결정짓기 어려운 경우도 있고 장티푸스에 의한 골수부전은 보고된바 없으며 혈액의 변화에 대해서는 경도의 빈혈, 백혈구 감소증⁹⁾³¹⁾³²⁾, 또는 증다증, 상대적 임파구 증다증, 중성구 상균능력에 관한 연구³³⁾, typhoid cell의 출현등으로만 보고되었으 골수부전에 대해서는 보고되지 않았다. 1929년 Arinkin³⁴⁾³⁵⁾이 처음으로 골수천자검사를 실시한 이래 1946년경 부터 여러 임상가의 관심을 모으게 되고 근년에는 혈액질환을 비롯해서 여러질환의 진단에 많은 도움을 주고 있다. 장티푸스는 망내피계의 증식을 가져오므로 골수변화를 가져올 것으로 기대되며 소위 typhoid cell의 출현은 황등⁸⁾ 53.6%, 김등⁷⁾ 42.7%이다. 본 환자에서는 typhoid cell은 검출되지 않았다. 골수배양검사는 1938년 Gerbas¹⁰⁾가 처음으로 흉골에서 실시하고 다른검사에서 음성을 보인 경우에도 또 장티푸스의 진행시기와 관계없이 양성을 보이는 경우가 많다고 보고한 이래 40~93.3%의 높은 양성율을 보이며 혈액배양검사보다 높은 성적을 보인다. 본 환자에서도 다른 검사는 모두 음성이었으나 골수배양검사에서 samonella typhi가 배양되어 확진을 가능케했다. 이처럼 골수배양검사 단독 양성인 경우가 23.8%¹⁰⁾나 있다. 본 환자에서도 모두 음성이었으므로 골수배양검사는 아무리 강조해도 지나치지 않는 것 같다. 본 환자는 전형적인 장티푸스의 임상경과 및 이학적소견을 나타내었고 장티푸스의 치료에 의해 골수기능은 완전히 회복되었다. 그러나 장티푸스에 의해 골수부전이 오는 기전은 확실치 않으며 규명해야할 과제로 생각된다.

임신중에 합병되는 재생불량성 빈혈은 약 50에 보고되었으며 어느시기에도 발생하며 estrogen이 골수에 억제작용을 할 것으로 동물실험에서 밝혀졌다. 그러나 분만이나 인공중절에 의해 회복되기도 한다.²⁵⁾²⁶⁾ 그러나 임신에 의한 경우는 합병되는 것이지 원인은 아니라는 설이 지배적이다. 본 환자는 첫 임신에서 정상이었고 증상이 급격히 간, 비종매와 함께 발현하였으며 장티푸스 치료로 호전되었던 점으로 보아 임신은 무관한 것으로 생각된다.

방사선조사, 발작성간헐색소뇨증, 백혈병, 면역이상 등에 의한 재생불량성빈혈도 있다.^{37)~39)}

재생불량성빈혈의 치료는 3가지로 대별할 수 있어

① 가능성 있는 요인의 제거, ② 보존요법(supportive care), ③ 정상조혈기능을 회복시키기 위한 치료로 나눌 수 있다.

① 요인제거

가장 직접적인 치료방법으로 불행하게도 교정할 수 있는 요인은 약 10%이하에서만 발견되어 간접적인 치료가 정상 골수기능회복을 위해 필요하게 된다²⁾¹²⁾¹³⁾⁴⁰⁾.

② 보존요법

적혈구, 백혈구, 혈소판의 부족은 수혈로 보충할 수 있다. 수혈은 생명의 위협이 있는 상황에만 사용하고 unrelated donor에서 수혈받아 HLA sensitization을 피해야 한다. 호중구수혈은 호중구수가 500/mm³ 이하이고, 48~72시간동안의 항생제 치료에도 반응하지 않는 감염과 열이 38.1℃ 이상이고 2일이상 지속되는 경우에만 사용한다. 즉 HLA sensitization으로 골수이식의 숙주대 이식편 반응의 위험도를 일으킬 수 있기 때문이다. 즉 골수이식의 후보자에는 될수있는한 수혈은 삼가는 것이 좋다.

감염 및 출혈은 2대 사망원인이 되므로 예방과 치료는 중요하다고 하겠다.

발열은 호중구감소증이 있는 환자에서 대부분 감염에 의하므로 aminoglycoside와 반합성 penicillin과 같은 광범위항생제로 즉시 치료시작하고 세균동정에 따라 변화하여 사용한다. 항생제로 치료를 시작한 경우는 최소한 10~14일 또는 호중구가 500/mm³ 이상 이 될때까지 사용한다.

③ 정상조혈기능 회복을 위한 치료

여러가지 방법이 시도되고 있으나(표5) 가장 많이 연구된 방법은 androgen 치료를 들 수 있다.

a. Androgen

적혈구생성을 증가시키고 어느정도는 백혈구와 혈소판의 생성을 증가시키나 severe aplastic anemia에서는 효과가 없다하며 조혈기능의 예비능을 가지고 있는 경우에 유효하다. 또한 25~50%에서는 약 중단후

재발되나 재치료로 반응하기도 한다⁴¹⁾. 그러나 androgen 치료시도를 위해 골수이식을 연기해서는 안되고 androgen의 반응을 평가하기 위해서 1~3개월 요한다.

b. Corticosteroids

혈소판감소증으로 오는 혈관취약성을 감소시켜 출혈성 소인을 억제하고 발열에 의한 중독증상경감, 항생제에 반응하지 않는 원인불명발열에 효과가 있으며 혈구수명을 연장시키고 가끔 관해를 일으킬 수도 있다. 그러나 aplastic anemia에서 효과적이거나 오히려 해가 된다는 상반된 보고로⁴⁰⁾ 앞으로 연구해야될 과제이다.

c. Antithymocyte globulin (ATG)

재생불량성빈혈에서 ATG 사용으로 조혈기능을 증진시킬 수 있는 바 매우 선택되고 좋은 예후인자를 갖는 경우에는 효과적이다²⁾⁴⁰⁾⁴⁴⁾.

이외 cobalt, growth hormone, lithium, etioolanolon 등이 있다.

d. 골수이식

Stem cell의 결합에 의한 재생불량성 빈혈환자에서 정상 조혈간세포의 이식은 가장 논리적인 치료방법이다. 이식의 방법 및 합병증에 관하여는 많은 문헌이 있어 그 결과 및 조혈간세포의 가능한 alternative sources에 관해 기술하면 골수이식의 적응증은 severe aplastic anemia (표 6)⁴⁶⁾⁴⁷⁾와 40세 이하의 젊은층에서 HLA compatible donor가 있을 때이다. 골수이식의 결과는 1~2년 disease free survival rate이 40~60%로 보고되고 있고 21세이하의 젊은층에서 수혈의 경력이 없는 경우는 2년 생존율이 80%라고 한다²⁾⁴⁰⁾. International trial에서 이식받은 환자대 고식적요법을 받은 환자의 생존율은 57% 대 25%로 이식받은 환자에서 훨씬 높다.

조혈간세포(hematopoietic stem cell)의 sources는 50~75%의 환자에서 HLA identical sibling이 없으므로 중요한데 가능한 alternative sources는 ①전체 또는 부분적으로 HLA matched related 또는 unrelated donor의 골수 또는 말초혈액 ②태아의 간세포(liver cell), ③생체의 골수배양에 의한 조혈 stem cells이다²⁾.

예후는 발현기간, 나이, 성별, 망상적혈구수, 빈혈, MCV(mean corpuscular volume), 백혈구, 혈소판수 감소, 골수세포충실도, 비조혈세포의 양, ferrokinetics와 marrow scans의 결과에 따라 달라진다. 예후가 나쁜 인자로는 Williams 등³⁾은 골수손상의 정도, 중추기관에 분포하는 혈관계 자체의 완전성여하, 그리고 치료하기 힘든 감염에의 노출여부가 중요하였다. 감염증상 발현후 내원까지의 기간, 증상 발현후 진단까지

Table 5. Therapeutic measures to stimulate hematopoiesis

| |
|-------------------------|
| Androgens |
| Etiocolanalone |
| Glucocorticoid |
| Lithium |
| Antilymphocyte globulin |
| Cyclophosphamide |
| Growth hormone |
| Cobalt |

Table 6. International Aplastic Anemia Study Group Criteria for Severe Aplastic Anemia

| Site | Findings |
|--------|---|
| Blood | Neutrophils 500/mm ³ |
| | Platelets 20000/mm ³ |
| | Reticulocytes 1% (corrected for hematocrit) |
| Marrow | Severe hypocellularity |
| | Moderate hypocellularity with less than 30% of residual cells being hematopoietic |

* Severe aplasia is defined by any two or three peripheral blood criteria and either marrow criterion.

의 기간이 짧을수록, 평균망상구치, 평균 백혈구수, 평균 호중구수, 평균 혈소판수, 합병증 유무에 따라 예후가 달라진다⁴⁹⁾⁵⁰⁾. 그러나 severe aplastic anemia 에서도 stem cell 회복이 되는 경우는 예후가 더 좋으나 재생불량성빈혈을 골수이식하지 않고 치료한 경우는 전혀 완치되었다고 할 수 없다. stem cell 손상은 말초혈액이상 및 골수 colony forming capacity 의 감소로 나타난다.

골수이식후 장기생존자는 10 년이상 생존한 경우⁴⁰⁾도 있어 전망은 밝다 하겠으며 우리나라에서도 시행되고 있으므로 더욱 관심을 가지고 치료에 노력을 해야 할 것으로 사료된다.

결 론

장티푸스 경과도중 발생한 hypoplastic anemia 가 장티푸스 치료로 완전회복 되었던 1 예를 치료경험하였기에 문헌고찰과 아울러 보고하며 그 기전에 대해서는 좀더 연구해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 이종무·홍창의·최규완 : 한국인의 재생불량성 빈혈, 862 예에 대한 통계적 고찰, 대한혈액학회잡지 10: 3, 1975.
- 2) Gale, R.P.; UCLA Conference, Aplastic-Anemia: Biology & Treatment, Ann. Int. Med. 95: 477-94, 1981.
- 3) Erslev, A.J.; Aplastic Anemia in Hematology by Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J. and Rundle, R.W. p. 258, 2nd Ed., McGraw-Hill Book Co. A Blackston Publication, New York, 1977.

- 4) Böttiger, L.E. & Böttiger, B; Incidence & Cause of Aplastic Anemia, Hemolytic Anemia, Aggranuloytosis & Thrombocytoponia. Acta, Med. Scand, 210: 475-79, 1981.
- 5) 백인기·김상인 : 재생불량성빈혈에 관한 검색, 대한병리학회지 9: 171, 1975.
- 6) Silver, B.J. & Zuckerman, K.S.; Aplastic Anemia, Recent Advances in Pathogenesis & Treatment, Med. Clin. North. Amer. 64: 607, 1980.
- 7) 김태자, 박성휘; 장티푸스 환자의 골수소견상; 중앙의학, 30: 215, 1976.
- 8) 황기석 : 장티푸스의 골수소견 - 특히 typhoid cell 을 중심으로 하여, 대한내과학회잡지. 19: 85, 1976.
- 9) 김은상·최호섭·이상동·이상계·김만재 : 장티푸스 288 예에 대한 임상적고찰, 대한내과학회잡지 18: 605, 1975.
- 10) 이영욱·조창호·윤경준·이달우·김동수·이학중 : 장티푸스 환자에서 골수배양의 진단적 가치, 대한내과학회잡지, 20: 101, 1977.
- 11) Mohler, D.N. and Leavell, B.S.; Aplastic Anemia: An Analysis of 50 cases, Ann. Int. Med. 49: 326, 1958.
- 12) Wyngaarden, J.B. and Smith, L.H.; Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 16th Ed., 1982.
- 13) Petersdorf, R.G., Adams, R.D.; Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Book Co., New York, 10th Ed., 1983.
- 14) 남정배·나하연 : 재생불량성빈혈의 임상적고찰. 대한내과학회잡지, 19: 198, 1976.
- 15) Cline, M.J., Golde, D.W.; Controlling the production of Blood Cells, Blood, 53: 157, 1979.
- 16) Alexanian R.; Erythropoietin Excretion in Bo-

- ne Marrow Failure and Hemolytic Anemia, J. Lab. Clin. Med. 82: 438, 1973.
- 17) Nathan, D.G., Hillman, D.G. Chess, L.; Normal Erythropoietic Helper T Cells in Congenital Hypoplastic (Diamond-Blackfan) Anemia. N. Engl. J. Med., 298: 1049, 1978.
 - 18) Hoffman, R, Zanjanj, E.D., Lutton, J.D., Zalusky, R., Wasserman, L.R.; Suppression of Erythroid-Colony Formation by Lymphocytes from Patients with Aplastic Anemia. N. Engl. J. Med. 296: 10-3, 1977.
 - 19) Knospe, W.H., Crosby, W.H.; Aplastic Anemia: A Disorder of the Bone Marrow Sinusoidal Microcirculation rather than Stem Cell Failure? Lancet, 1: 202, 1971.
 - 20) Ershler, W.B., Ross, J., Finlay, J.L., Shahid, N.T.; Bone Marrow Microenvironment. Defect in Congenital Hypoplastic Anemia. N. Engl. Med. 302: 1321, 1980.
 - 21) Freedman, M.H., Gelfand, E.W., Saunders, E.F.; Acquired Aplastic Anemia: Antibody Mediated Hematopoietic Failure, Am. J. Hematol. 6; 135, 1979.
 - 22) Fitchen, J.H., Cline, M.J.; Serum Inhibitors of Myelopoiesis, Br. J. Haematol. 44; 7, 1980.
 - 23) Bagby, G.C., Goodnight, S.H., Mooney, W.M., Richert-Boe, K.; Prednisone Responsive Aplastic Anemia: A Mechanism of Glucocorticoid Action, Blood, 54: 322, 1979.
 - 24) Sullivan, R., Quesenberry, P.J., Parkman, R.; Aplastic Anemia: Lack of Inhibitory Effect of Bone Marrow Lymphocytes on Vitro Granulopoiesis, Blood, 56; 625, 1980.
 - 25) Camitta, B.M., Strob, R. and Thomas, E.D.: Aplastic Anemia (First of 2 parts) Pathogenesis, Diagnosis, Treatment & Prognosis, N. Engl. J. Med. 306: 645, 1982.
 - 26) 이주형 : 한국의 재생불량성 빈혈, 대한혈액학회지 1: 3, 1966.
 - 27) 김훈교·인재환·김춘추·김동집·허미경·이종무: Diphenylhydantion 투여중 발생한 acute pure red cell aplasia 1 예, 대한내과학회잡지, 20: 1119, 1977.
 - 28) Tabulation of Reports Compiled by the panel on hematology of the Registry on Adverse Reactions Council on Drugs, American Medical Association, (May, 1965 and June, 1967).
 - 29) Fraunfelder, F.T., Bagby, G.C. and Kelly, D.J.; Fatal Aplastic Anemia following Topical Administration. Am. J. Ophthal. 93: 356, 1982.
 - 30) 이우형·홍천수·한지숙·고윤웅·채응석 : 폐결핵을 동반한 pure red cell aplasia. 1 예, 대한내과학회잡지, 19: 720, 1976.
 - 31) 이태석, 조영철·도사금 : 장티푸스 456 예에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회잡지, 20: 284, 1977.
 - 32) 김영진 : 장티푸스의 임상적고찰, 충남의대잡지, 6: 74, 1979.
 - 33) 선우일남·문언·고윤웅·한지숙·김경석·채응석 : 장티푸스에서의 N.B.T 및 stimulated N.B.T 검사, 대한내과학회잡지, 18: 612, 1975.
 - 34) Arinkin, M.J.: Intravital Untersuchungs Methodik: des knochenmarks, Foliahamat, 38: 233, 1929. (Quoted by No. 31)
 - 35) Wintrobe, M.M.: Clinical hematology, 7th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1980.
 - 36) 황기석 : 재생불량성 빈혈과 임신, 대한의학협회지, 19: 165, 1976.
 - 37) 한지숙·김응·배종렬·고윤웅·최경훈 : 재생불량성 빈혈, 발작성 야간혈색소뇨증 1 예, 대한혈액학회잡지, 13: 133, 1978.
 - 38) 이규보·황기석 : 재생불량성 빈혈증에서 발작성 야간혈색소뇨증으로 이행된 증례, 대한의학협회지, 22: 231, 1979.
 - 39) Rogers, B.H.G., Manaligod, J.R. & Blazek, W.V.; Thymoma Associated with pancytopenia & Hypogammaglobulinemia, Am. J. Med. 44: 154, 1968.
 - 40) Camitta, B.M., Storb, R. and Thomas, E. D.; Aplastic Anemia (Second of two parts) N. Engl. J. Med. 306: 712, 1982.
 - 41) Joint Study Group for the study of Aplastic & Refractory Anemias. Long Term Follow up in Patients with Aplastic Anemia: A study of 137 Androgen Treated Patients Surviving more than Two years. Am J. Med. 71: 543, 1981.
 - 42) Bacigalupo A., Podesta, M., Van Lint, M.T.; Severe aplastic Anemia: Correlation of in Vitro Tests with Clinical Response to Immunosuppression in 20 patients. Br. J. Haematol. 47: 423, 1981.
 - 43) Cooperative Group for the Study of Aplastic & Refractory Anemias. Androgen Therapy of

- Aplastic Anemia—A Prospective Study of 352 Cases, *Scand. J. Haematol.* 22; 343, 1979.
- 44) Champlin, R., Ho, W. and Gale, R.P.; Antithymocyte Globulin Treatment in Patients with Aplastic Anemia—A Prospective randomized Trial. *N. Engl. J. Med.* 308: 113, 1983.
- 45) Camitta, B.M., Thomas, E.D., Nathan, D.G.; A Prospective Study of Androgens & Bone Marrow Transplantation for Treatment of Severe Aplastic Anemia. *Blood*, 53: 504, 1979.
- 46) U.C.L.A. Bone Marrow Transplant Team; Bone Marrow Transplantation in Severe Aplastic Anemia, *Lancet*. 1: 921, 1976.
- 47) Camitta, B.M. Rapoport, J.M., Parkman, R., Nathan, D.G.; Selection of Patients for Bone Marrow Transplantation in Severe Aplastic Anemia, *Blood*, 45: 355, 1975.
- 48) 김 응·한지숙·고윤웅·최홍재 : 재생불량성빈혈의 예후, *대한의학협회지*, 22: 829, 1979.
- 49) Rozman, C. Marin, P., Granena, A., Montserrat E.; Prognosis in Acquired Aplastic Anemia, *Scand. J. Haematol.* 26: 321, 1981.
- 50) Li, F.P., Alter, B.P. & Nathan, D.G.; The Mortality of Acquired Aplastic Anemia in Children, *Blood*, 40: 153, 1972.
-