

# 재생불량성 빈혈의 임상증상과 치료과정

가톨릭대학교 의과대학 성모병원, 조혈모세포 이식센터

민 우 성

Aplastic Anemia

Woo Sung Min M.D.

*Catholic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, College of Medicine,  
Catholic University, Seoul, Korea.*

## 서 론

재생불량성 빈혈은 골수내 조혈모세포(hemopoietic stem cell)의 숫적 감소로 인하여 말초 혈액의 범혈구 수가 줄고 골수내 세포충실도가 감소된 소견을 보이는 질환군으로 1888년 Paul Ehrlich에 의해 최초로 보고되었고 1904년 Chauffard에 의해 "Aplastic Anemia"라고 명명되었다. 그러나 대부분 단순한 빈혈증만이 아니라 범혈구 감소 현상을 보이므로 "hypoplastic pancytopenia"라고도 한다. 재생불량성 빈혈 중 과립구 수가  $500/\mu\text{l}$  이하, 혈소판수  $20,000/\mu\text{l}$  이하, 교정망상적혈구 1% 이하인 3가지 조건 중 2가지 이상 소견이 있으면서 골수검사상 세포충실도가 25%이하, 혹은 25~50% 세포충실도로서 그 중 조혈세포가 30% 이하인 경우를 중증 재생불량성 빈혈이라고 말하며, 이런 중증의 경우는 예후가 불량하여 사망률이 80~90%에 이르고 대부분 진단 후 6개월 이내에 과립구감소증과 혈소판감소증으로 인한 중증 감염이나

출혈 등의 원인으로 사망하게 되는 내과적 응급질환이다<sup>1</sup>.

재생불량성 빈혈은 서구에선 해마다 인구 백만명당 10~30명정도 발생하며<sup>2</sup> 동양인에선 그보다 3~5배 더 발생한다<sup>3</sup>. 극동지역 특히 중국, 일본<sup>4</sup> 등에서 높은 발병률이 보고되는 점으로 미루어 우리나라에서도 구미의 그것보다 높을 것으로 생각된다. 우리나라의 재생불량성 빈혈은 그 원인을 찾을 수 없는 원발성인 경우가 대부분이나 서구에 비해 농약, chloramphenicol을 포함한 각종 치료약들의 오용 또는 남용이 많고 바이러스성 감염의 빈도가 높은 것이 우리나라의 발생 빈도가 높은 이유라고 생각된다<sup>5</sup>.

따라서 국내에서 발생빈도가 높으며, 중증인 경우 적절한 치료를 즉각적으로 시행하지 않으면 빠른 시간내에 환자를 잃을 수 있는 응급질환인 재생불량성 빈혈, 특히 중증 재생불량성 빈혈의 임상증상과 치료과정을 이해하는 것은 이러한 환자들을 다루는 의료진 및 의료보조분야에서는 필수적이라 할 것이다.

## 재생불량성 빈혈의 증상과 진단

### 1. 임상증상

임상증상은 골수기능부전의 진행속도에 따라 다르나 대개 서서히 나타나며, 범혈구 감소로 인한 각종 빈혈관련증상(운동시 호흡곤란, 무기력증, 창백 등등), 출혈성 경향(비외상성 비출혈, 치주출혈, 월경과다, 점상출혈, 자반증 등), 그리고 여러 가지 형태의 감염들이 나타난다. 처음에는 피로감, 쇠약감이 있으며 창백하게 보이고, 출혈성 경향이 피부, 코, 구강, 결막, 망막 등에 나타나며 뇌출혈이 생기는 경우도 있다. 감염으로 인하여 발열이 나타날 수 있으나 백혈구 감소로 인하여 염증의 일반적인 소견이 나타나지 않는 경우도 많다.

임파선 종대나 비장 종대는 거의 발견되지 않으나 만약 이러한 소견이 보이는 경우에는 다른 질환들을 의심해 보아야 한다.

### 2. 검사실 소견

골수내의 조혈모세포 저충실도와 그 결과 말

초혈액에 나타나는 범혈구 감소증이 주된 검사 소견이다.

#### 1) 말초혈액 소견

일반적으로 빈혈이 있으나 적혈구의 색소는 정상(normochromic)이며, 빈혈이 심해지면 일부 적혈구의 전구세포(progenitor)가 혈액내로 유출되어 대적혈구(macrocytosis)가 출현하기도 한다.

망상 적혈구수는 0~3%이나 혈구 용적에 따라 교정한 수는 감소해 있다. 과립구 및 단핵구 수의 감소가 있으나 임파구의 수는 대개 정상이므로 백혈구 백분율을 검사에서는 상대적 임파구증다증(relative lymphocytosis)이 관찰된다. 면역글로블린 생산이나 지연성 과민반응은 대개 정상이다.

#### 2) 골수조직

골수조직 검사시 골수 성분이 천자되지 않는 소위 "dry tap"이 되기 쉬우며 간혹 조혈 기능이 남아있는 부분(hot pocket)이 천자되기도 한다.

골수의 조직소견은 조혈세포들의 수가 정상인에 비하여 감소되어 있는 대신 주로 지방세

Table 1. Causes of pancytopenia

I. Aplastic anemia	II. Pancytopenia with normal or increased bone marrow cellularity
A. Idiopathic anemia	A. Myelodysplastic syndrome
B. Constitutional anemia(Fanconi's anemia)	B. Hypersplenism
C. Chemical and physical agents	C. Vitamin B <sub>12</sub> and folate deficiencies
1. Dose-related: benzene, ionizing irradiation, alkylating agents, antimetabolites(folic acid antagonist, purine and pyrimidine analogues), mitotic inhibitors, anthracyclines, inorganic arsenicals	III. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
2. idiosyncratic: chloramphenicol, phenylbutazone, sulfa drugs, methylphenylethylhydantoin, gold compounds, organic arsenicals, insecticides	IV. Bone marrow replacement
D. Immunologically mediated aplasia	A. Hematologic malignancies
E. Other associations: hepatitis, other viral infections, systemic lupus erythematosus, diffuse eosinophilic fasciitis	B. Nonhematologic metastatic tumor
	C. Storage cell disorders
	D. Osteopetrosis
	E. Myelofibrosis

포와 기질성분들로 채워져 있고, 임파구, 대식세포, 비만세포, 형질세포 등이 발견되나 과립구나 적혈구 계열의 세포는 찾아보기가 어렵다

### 3. 감별진단

범혈구 감소가 일어날 수 있는 경우는 Table 1에 기술된 바와 같으며, 이들 질환들과 감별이 필요하다. 이중 “hypoplastic myelodysplastic syndrome”은 골수조직의 저형성을 보이나 적혈구 및 과립구의 형태학적 이상을 나타낸다. 전신성 홍반성낭창의 경우도 드물게는 재생불량성 빈혈과 동일한 조직학적 소견을 보이므로 antinuclear antibody등의 혈청학적 검사가 꼭 필요하다. 발작성 야간혈뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)의 경우도 10~15%는 재생불량성 빈혈의 소견을 보이므로 유세포분석(FACScan), HAM test등을 통해 감별해야 한다.

## 재생불량성 빈혈의 치료

재생불량성 빈혈은 말초혈액과 골수소견에 따라 경증(mild), 중(中, moderate)증, 그리고 중(重, severe)증으로 나눈다. 중증 재생불량성 빈혈은 특별한 치료를 하지 않으면 과반수가 6개월 이내에 출혈이나 세균감염에 의해 사망한다.

경증은 생명에 위협을 받지않을 정도이나 결국은 점점 골수부전이 진행하게 되며, 중(中)증 이상의 재생불량성 빈혈인 경우는 치료를 필요로 하게된다.

재생불량성 빈혈의 치료법으로는 완치를 위한 치료로 골수이식이 있고 그 밖에 면역억제요법과 일반보조요법으로 구분할 수 있다.

### 1. 동종 골수이식

1939년 Osgood 등이 중증 재생불량성 빈혈환자에서 최초로 동종골수이식을 시도하였고, 이후 1969년 Thomas등에 의하여 처음으로 성공하였다. 1972년 Thomas등은 조직적합 항원이 동일한 형제간에 동종골수이식을 시행한 4예의 결과를 발표하여 동종골수이식으로 재생불량성 빈혈을 완치할 수 있음을 보였으며, 이 중 2예는 20여년이 지난 현재까지 생존해 있다<sup>6</sup>. 동종골수이식은 대부분의 재생불량성 빈혈환자에서 완치적인 치료법으로, 면역억제 치료에 비해 혈액소견이 정상화될 때까지 약 1개월여 밖에 걸리지 않고, 장기생존자들 가운데 이차성 혈액질환으로 발전하는 경우가 거의 없으며, 혈액소견의 회복정도가 완벽한 경우가 대부분이다.

중증 재생불량성 빈혈의 치료과정은 먼저 환자 및 공여자의 선택, 골수이식을 위한 면역억제 전처치, 골수주입, 급성 이식편대 숙주병, 감염 및 출혈의 예방과 치료, 만성 이식편대 숙주

**Table 2.** International aplastic anemia study group criteria for severe aplastic anemia

Site	Finding
Blood	Neutrophils < 500/mm <sup>3</sup>
	Platelets < 20,000/mm <sup>3</sup>
	Reticulocytes < 1%(corrected for hematocrit) †
	Severe hypocellularity
Marrow	Moderate hypocellularity with < 30% of residual cells being hematopoietic

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

† For the formula used to correct for hematocrit, see Laboratory Data.

병의 치료 등으로 나눌 수 있다.

### 1) 환자 및 골수공여자의 선택

심한 골수부전으로 생존율이 극히 낮고 자연 치유가 기대되지 않은 중(重)증 재생불량성 빈혈 환자들을 대상으로 한다(Table 2). 환자간에 HLA-A,B,C,DR 항원이 일치하고, 혼합 임파구 배양(mixed lymphocyte culture)에서 서로 반응하지 않는 공여자를 선택하며(반드시 필요한 검사는 아님), 성별이나 혈액형의 차이는 극복될 수 있다<sup>7</sup>. HLA-A,B,C,DR이 모두 일치하는 가장 적합한 골수공여자는 친형제-자매사이에서 가장 높은 확률(20~25%)로 나타나며, 근래에는 비록 확률이 낮기는 하지만 친형제나 자매가 아니라 타인들 가운데서도 HLA체계가 일치하는 공여자가 있어 타인간 골수이식이 시행되고 있다.

### 2) 면역억제 전처치 및 이식거부반응

공여자의 골수가 환자의 몸에 들어가면 환자의 면역체계를 자극하게 되고, 환자의 면역체계는 공여자의 골수세포를 환자의 몸에서 제거함으로써 이식의 실패는 일으키게 된다. 이러한 이식편 거부반응을 방지하기 위해 골수이식 전에 환자는 강력한 면역억제 치료를 받게 되는데 이를 전처치(conditioning)이라고 한다.

1976년 이전 중증 재생불량성 빈혈환자에서 cyclophosphamide 전처치 후 시행한 골수 이식 후 생착실패의 가장 많은 원인은 이식편 거부반응에 의한 것으로, 대개 골수이식 후 6개월 이내에 30~60%에서 발생하였고 80%가 사망하였으며 따라서 환자의 생존율은 40~50%<sup>6</sup>이었다. 이는 골수이식전에 받은 많은 양의 수혈로 조직적합항원에 노출되었기 때문인데 Strob 등은 이식전 여러번 수혈을 받았던 환자에서 cyclophosphamide 전처치 후 시행한 골수이식 후 생존율이 45%이고 거부반응이 33%에서 발생하는데 반해, 수혈을 받지 않은 환자에서는 동일한 전처치를 사용하여 골수이식 후 생존율이

81%이고 이식편 거부반응은 단지 10%에서만 발생하였음을 보고함으로써 골수이식의 대상이 되는 환자에 있어서는 가능하면 수혈을 피하고 진단 후 빠른 시일내에 골수이식을 시행하는 것이 중요함을 알게 되었다. 따라서 1970년 중반부터 이식편 거부반응을 감소시키기 위하여 전처치를 강화시키는 방법이 개발되어 사용되었다. Cyclophosphamide는 가장 흔히 사용되어 온 전처치 약제로서 조직적합항원에 대한 1차적인 면역반응의 억제에는 효과적이거나 이미 감작된 환자에서 2차 면역 반응 억제효과는 미약하므로 보다 강력한 면역억제를 위해 procarbazine, ATG(antithymocyte globulin), ALG(anti-lymphocyte globulin)등의 약제 및 total lymphoidal irradiation(TLI) 등의 병합요법을 시행하고 있다.

위에서 언급한 바와 같이 거부반응은 이식전 수혈량과 관련이 깊으며, 수혈량이 많으면 많을수록 거부반응의 빈도가 높아지고 이 경우에는 소위 minor histocompatibility antigen에 대한 세포살해림프구(cytotoxic T lymphocyte, CTL)와 관계가 깊다고 한다. 그러므로 일단 중증으로 진단이 되면 수혈량이 많아지기 전에 가능한 빨리 이식을 시행하도록 해야하며 혈소판 수혈시 가능한 여러명의 공여자들로부터 모은 혈소판 농축액들을 사용하는 것보다는 단일 공여자로부터 얻은 혈소판을 사용하는 것이 바람직 할 것이다. 또한 수혈에 대해 잘못된 인식 때문에 처음 발견된 시점에 응급입을 내세워 가족구성원으로부터 수혈을 받는 경우가 적지 않다. 그런 결과로 공유하고 있는 조직적합항원에 감작되어 거부반응의 중요한 원인이 되고는 한다.

### 3) 골수이식

성공적인 이식편의 생착에는 충분한 수의 조혈모세포의 주입이 필요하며, 주입한 골수세포의 수와 생존율은 상관관계가 있다. 일반적으로 단핵구세포 기준  $1\sim5 \times 10^8/\text{kg}$ 의 공여자 골수

를 중심정맥을 통하여 주입하며 생착은 대개 2~4주에 일어난다<sup>7,8</sup>.

#### 4) 이식편대 숙주병

골수생착에 이어서 두 번째로 닥치는 중요한 문제가 이식편대 숙주병이다. 이식편대 숙주병은 공여자의 임파구가 환자의 조직에 대해서 면역반응을 나타내기 때문이라고 생각되며 발생률과 심한정도는 공여자와 환자간의 유전학적 차이, 면역억제제의 강도, 이식된 임파구의 양과 상태에 따라 다르다<sup>7,9</sup>.

이식편대 숙주병의 빈도는 골수 공여자의 성이 다른 경우, 특히 여자 공여자가 남자 환자에게 골수를 제공할 때, 공여자의 나이가 많은 경우, 다산부인 공여자 일 때, alloantigen에 감작된 경우, 공여자의 buffy coat를 투여했을 때, cytomegalovirus(CMV) 감염이나 세균성 감염이 이식 후 발생했을 때 높게 발현되며, 만성 이식편대 숙주병은 급성 이식편대 숙주병이 있었던 환자에서 발현되는 경우가 많다<sup>10,11</sup>.

급성 이식편대 숙주병은 이식 2개월(통상 100일 기준) 이내 잘 발생하여 주로 임파계를 비롯하여 피부, 간, 위장관 등을 침범한다. 급성 이식편대 숙주병은 HLA가 일치하는 형제에서 이식한 경우의 25~75%에서 발생하며 중등도 또는 중증이 25%이고 이들 중 약 반수가 사망한다<sup>7</sup>.

급성 이식편대 숙주병을 예방하기 위하여 methotrexate 와 cyclosporin A를 단독 또는 병합하여 사용하며, 치료를 위하여는 cyclosporin A, 다량의 부신피질호르몬, ATG, cyclophosphamide, procarbazine, 6-mecaptopurin 등의 면역억제제를 추가하여 사용할 수 있다. 최근에는 이식편대 숙주병을 예방하기 위하여 골수이식전에 ATG, 단일클론항체를 이용한 CD34+세포 채집등을 통한 T-임파구세포의 제거 등의 방법으로 좋은 결과를 얻고 있다.

만성 이식편대 숙주병의 경우 이식 후 6개월에서 1년 사이에(통상 이식 100일 이후부터) 발

생하여 교원성 질환처럼 나타나며, 피부, 간, 눈, 위장관, 폐, 심장, 근육 등을 침범한다. 만성 이식편대 숙주병의 발생빈도는 20~45%에 이르며 약 12%가 사망에 이르게 된다. 만성 이식편대 숙주병은 국소형(limited)과 전신형(extensive)으로 구분되며 국소형인 경우 치료가 필요없거나 일시적인 부신피질호르몬 치료에 반응하는 경우가 많은데 비하여 전신형인 경우는 부신피질호르몬, ATG, azathioprin, cyclophosphamide 등을 치료에 사용하나 치료가 곤란한 경우가 많다.

본 센터에서는 중증 재생불량성 빈혈환자들에서 형제간 HLA가 일치하는 골수 공여자가 없는 경우 HLA가 일치하는 비혈연 골수이식을 시행하고 있으며, 이 경우는 이식편대 숙주병이 형제간 동종골수이식에 비하여 발생률이 높고 그 정도도 심한 데, 최근에는 면역억제제로 FK506을 이식편대 숙주병 예방에 도입하여 이식편대 숙주병의 절대적인 발생률의 감소 뿐만 아니라 그 심한정도(severity)도 약하여 쉽게 치료에 반응할 정도로 예방이 가능하였다.

#### 5) 골수이식 후 생존율

1970년대 40~50%에 불과하던 골수이식 후 생존율은 1980년대부터 현저한 향상을 보이기 시작하였는데, 이러한 생존율의 향상에는 여러 요인이 있으나, 전처치의 강화 및 이식편대 숙주병 예방의 강화에 의해 이식편 거부반응과 급성 이식편대 숙주병의 빈도가 감소된 것이 큰 역할을 하였다. 1980년대 중반까지 장기 생존율은 60~70%였으며, 1980년대 말부터 1990년대 현재까지는 cyclophosphamide와 ATG를 병용한 전처치를 사용하여, 추적관찰기간은 짧으나 90%이상의 장기 생존율이 보고되고 있다<sup>12</sup>.

#### 6) 골수이식 후기 합병증

장기 생존자가 증가함에 따라 후기 합병증도 증가하게 되었는데 강력한 전처치로 인해 내분비계통의 기능저하, 성장 및 발달장애, 성선기

능저하, 불임 등의 문제가 발생할 수 있으며, 방사선 조사가 포함된 경우 이들 합병증의 빈도도 높을 뿐만 아니라, 8년 후 누적 암발생률이 22%까지 보고되고 있다<sup>13</sup>.

## 2. 조직형적합 비혈연 골수이식

조직적합 형제간 골수공여자가 없는 중증 재생불량성 빈혈환자의 경우 조직형적합 비혈연 공여자나 조직적합항원 중 일부가 맞지 않는 혈연 공여자로부터 골수이식을 받을 수 있으나 이러한 경우 이식편대 숙주병의 발생률이 높고 장기 생존율이 높지 않다. 1993년 발표된 미국 전국 골수공여자 프로그램(NMDP : National Marrow Donor Program)을 통해 조직형적합 비혈연 골수이식을 시행받은 중증 재생불량성 빈혈환자의 장기 생존율은 29%였다<sup>14</sup>. 그러나 최근 T-임파구 제거 방법의 발전과 면역억제제의 개발, 그리고 보조치료의 발전으로 장기생존율의 향상이 기대된다.

## 3. 면역억제치료 혹은 면역조정치료

면역억제치료의 이론적 근거는 앞서 발병원인으로 언급한 바와 같이 조혈모세포를 손상시키거나 억제하는 활성화된 T-임파구를 제거함으로써 조혈기능이 회복되도록 하는데 있다. 주로 사용되는 면역억제제는 ATG, 혹은 cyclosporin A 등으로 과거에는 ATG 혹은 ALG 단독으로 치료하였으나, 최근에는 ALG 혹은 ATG와 cyclosporin A 병합요법이 더 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 면역억제 후 혈액학적 소견이 개선되는 시기는 투약 후 약 3개월부터 6개월 사이에 나타나는 경우가 대부분이며, 빠른 경우는 1개월, 늦으면 1년만에도 좋아지는 경우도 있다. 한편, ALG 혹은 ATG등을 이용한 면역조정 요법은 골수이식에 비하여 완벽한 조혈모세포의 기능이 회복되는 것은 아니며, 생존율이 낮고(40~60%), 같이 사용되는 androgen, 부

신피질호르몬, cyclosporin A 등의 부작용이 발생할 수 있으므로, 연령이 많거나 골수 공여자가 없는 등의 문제로 골수이식이 곤란할 경우에 차선의 방법으로 선택될 수 있을 것이다.

기타, androgen 등의 anabolic steroid가 조혈기능을 증가시키는 작용이 알려지면서, 재생불량성 빈혈 치료에 좋은 영향을 미친다고 하였으나 최근의 연구에서는 보조요법만 실시한 경우와 생존율에 차이가 없는 것으로 알려졌다<sup>15</sup>. 이외에 부신피질 호르몬, lithium, cobalt, 성장호르몬, 혈장투여, 비장적출술, 혈장 반출법이 시도되고 있다.

## 4. 보조요법

가장먼저 원인이 되는 가능한 요인을 제거하여야 하며, 이후에는 골수의 회복이 일어나는지 2~3주 정도 관찰하는 것이 좋다.

감염에 대한 대책으로 구강의 위생을 청결하게 하고, 과립구수가 500/mm<sup>3</sup> 이하인 경우는 격리를 하며, 감염이 의심되는 경우에는 균 배양검사와 함께 경험적 항생제요법이 필요하다. 혈소판 감소에 의한 출혈성 경향이 있으므로 아스피린 등의 혈소판 기능을 억제시키는 약제를 사용해서는 안된다. 여자의 경우 월경을 억제하기 위하여 estrogen 제제의 피임약을 사용한다.

가족에서 HLA검사를 실시하여 골수이식의 가능성을 미리 파악하여야 하며 치료지침이 결정되기까지는 생명이 위독한 경우가 아니면 가능한 수혈을 하지 않는다. 특히 이식전 가족의 혈액제제를 수혈하여서는 안된다. 수혈을 하는 경우에는 수혈시에 일어난 혈액성분에 대한 감각으로 골수 이식 후 거부반응이 생기기 쉬우며, 장기 생존율도 감소되는 것으로 알려져 있다.

감염이 입증되고 과립구 감소증이 심한 경우로 항생제 요법에 반응이 없는 경우는 과립구 수혈을 실시하는 경우도 있으나 주의를 요한다.

## 결 론

이상에서 전세계적으로 볼 때 우리나라에서 발생 비율이 높고 중(重)증의 경우 가급적 응급 치료를 요하는 재생불량성 빈혈에 대하여 알아보았다. 임상적, 혈액학적으로 재생불량성 빈혈이 확진이 되면 우선 골수이식의 가능성을 염두에 두고 보조치료를 시작하는 것이 좋으며, 이식의 대상자라고 판정이 되면 가능한 수혈량이 많아지기 전에 이식을 하는 것이 바람직한 방법이다. 한편 이식의 대상이 되지 않는 환자들, HLA 항원이 일치하는 공여자가 없을 때, 중(中)증 이하의 재생불량성 빈혈은 ALG, cyclosporin 병합요법 치료가 우선적으로 권장되는데 이는 중(重)증 환자보다는 중(中)증 환자에서 치료성적이 높게 나타났기 때문으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Catta BM, Storb R, Thomas ED : *Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N. Engl. J. Med. 1982;306: 645-652.*
2. Gordon-Smith EC : *Clinical Annotation : Management of aplastic anemia. Br. J. Haematol. 1983;52: 185.*
3. Whang GS : *Treatment of aplastic anemia with immunosuppressive therapy. The Journal of Korean Medical Association 1985;28: 623.*
4. Aoki K, Ohani M, Shimizu H : *Epidemiological approach to the etiology of aplastic anemia. Aplastic anemia, Japan Medical research foundation, University of Tokyo Press, p155-170.*
5. 김춘추, 진종률 : *재생불량성 빈혈, 대한내과 학회잡지 1990;38: 730.*
6. Thomas ED, Buckner CD, Storb R et al. : *Aplastic anemia treated by marrow transplantation. Lancet 1972;8: 284-289.*
7. Gale RP, Champlin RE, Feig SA, Fitchen JH : *Aplastic anemia: Biology and treatment. Ann. Int. Med. 1982;95:477.*
8. Champlin RE, Feig SA, Sparke Rs, Gale RP : *Bone marrow transplantation from identical twins in the treatment of aplastic anemia: implication for the pathogenesis of the disease. Br. J. Haematol. 1984;56:455-463.*
9. Storb R, Prentice RL, Sullivan KM, Shulman HM, Deeg HJ, Doney KC, Buckner CD, Clif RA, Witherspoon RP, Appelbaum FA, Sanders JE, Stewart PS, Thomas ED : *Predictive factors in graft versus host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation from HLA-identical sibling. Ann. Int. Med. 1983;98:461-466.*
10. Bortin MM, Gale RP, Rimm AA : *Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. JAMA 1981;245:132.*
11. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Jhonson FL, Neiman PE, Lerner KG, Gluksberg H, Buckner CD : *Bone marrow transplantation. N. Engl. J. Med. 1975;292: 832,895.*
12. Storb R, Etzioni R, Anasetti C et al. : *Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anemia. Blood 1994;84:941-949.*

13. Socie G, Henry-Amar M, Cosset GM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E : *Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 1991;78:277-279.*
  14. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC et al. : *Analysis of 462 transplantations from unrelated donor facilitated by the national marrow donor program. N. Engl. J. Med. 1993;382:593-601.*
  15. Caitta BM, Thomas ED, Nathan DJ, Gale RP, Kopecky KJ, Rapperport JM, Santos G, Gorden-Smith ED, Storb R : *A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood 1979;53:504.*
-