

조혈모세포이식 후 치료관련사망의 원인

이용직 · 이정옥

영남대학교 의과대학 소아과학교실

Etiology of Treatment Related Mortality after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yong Jik Lee, Jeong Ok Hah

Department of Pediatrics

College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

—Abstract—

Background : The etiologies of treatment related mortality (TRM) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have been variable according to the disease status or the centers. We evaluated the etiologies of TRM for the pediatric patients at Yeungnam University Hospital (YNUH).

Materials and Methods : The records of 66 patients, 19 years of age or younger, who had HSCT at YNUH from September 1995 to August 2007 were reviewed.

Results : Among 66 patients, allogeneic bone marrow transplantation (Allo-BMT) was done in 21 (19 related, 2 unrelated), allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (Allo-PBSCT) in 1, cord blood transplantation (CBT) in 12 (1 related, 11 unrelated), autologous peripheral blood stem cell transplantation (Auto-PBSCT) in 32 patients. The TRM rates of Allo-BMT, CBT, and Auto-PBSCT were 19%, 33.3%, and 12.5%, respectively. Among four patients who had TRM after Allo-BMT, two were related transplantation and the others were unrelated. All four patients developed severe acute GVHD of at least grade III. Sepsis developed in three patients, acute renal failure (ARF) in two, veno-occlusive disease (VOD) and thrombotic microangiopathy (TMA) in one patient each. All four patients who had TRM after CBT had two mismatches in HLA-A, B, DR, and engraftment syndrome developed in

three. Sepsis developed in all four patients, VOD in two, encephalopathy in two, TMA and ARF in one patient each. All four patients who had TRM after Auto-PBSCT developed sepsis and ARF in two, VOD and TMA in one patient each.

Conclusion : Although the number of cases were not large enough for firm conclusion, sepsis was the most common TRM after HSCT. Therefore, prevention and control of sepsis are very important in reducing TRM after HSCT. Outcomes of severe acute GVHD after Allo-BMT and engraftment syndrome after CBT are very poor and contribute for TRM. Continuous effort to reduce the incidence of GVHD and engraftment syndrome are needed.

Key Words : Hematopoietic stem cell transplantation, Treatment related mortality, Etiology

서 론

소아 혈액종양질환의 치료성적은 항암화학요법, 방사선치료, 그리고 수술의 발달과 함께 꾸준히 향상되어 전체적인 5년 생존율이 최근에는 80%에 이르고 있다. 그러나, 소아에서도 고위험군의 급성림프구성백혈병, 급성골수성백혈병, 재발한 백혈병, 또는 진행된 고형 종양 환자에서는 통상적인 항암화학요법, 방사선치료, 수술로 치료했을 때는 완치율이 상대적으로 낮은 편이다. 조혈모세포이식은 이러한 환자에게 고용량의 항암제 혹은 전신방사선조사로 전처치를 한 후 타인의 혹은 미리 모아둔 자신의 조혈모세포를 주입하여 골수를 재구성해 줌으로써 혈액종양질환을 완치시킬 수도 있는 치료 방법이다. 1957년 미국의 Thomas 등¹⁾이 사람의 골수세포를 백혈병 환자에게 처음 투여한 이래 초기에는 극히 제한적인 영역에서만 시도되었으나 이후 주조직적합체 (major histocompatibility complex, MHC)에 대한 이해와 중심정맥을 통한 보조요법, 새로운 항생제 및 항바이러스 제제의 개발과 이식편대숙주 질환 (graft versus host disease, GVHD)의 예

방 등을 통하여 치료 성적이 날로 발전하고 있다. 그러나 이러한 치료 기술의 발달에도 불구하고 이식 후 치료관련합병증과 암의 재발이 여전히 문제가 되고 있으며 특히 거부반응 (graft rejection), 이식편대숙주반응 등 면역학적인 문제와 함께 항암제 및 방사선 치료의 독성, 감염, 간정맥폐쇄질환 (veno-occlusive disease, VOD) 등의 치료관련합병증으로 사망에까지 이르게 된다.^{2, 3)}

저자들은 단일기관에서 소아의 혈액, 종양 질환 치료를 위해 시행한 조혈모세포이식 후 치료관련사망 (treatment related mortality, TRM)의 발생 빈도와 원인을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 9월부터 2007년 8월까지 영남대학교 병원에서 백혈병, 골수이형성증후군, 재생불량성빈혈, 면역결핍증, 그리고 진행된 고형종양으로 진단받은 19세 이하의 소아 및 청소년 중에서 조혈모세포이식을 시행 받은 66명을 대상으로 하였다. 이식 전 모든 환자들에게 장관정화

(gastrointestinal decontamination)를 시행하였고 결핵 및 단순포진 등의 재발 방지를 위하여 isoniazid, acyclovir를 투여하였다. TRM은 원발 질환의 진행 혹은 합병증이 아닌 치료와 연관된 원인으로 인한 사망으로 정의하였다. 조혈모세포이식 후 5일부터 G-CSF (granulocyte-colony stimulation factor)를 투여하여 3일 연속 절대호중구수가 1,000/ μ L 이상이 되면 투여를 중지하였다. 백혈구 생착일은 이식 후 일반 혈액검사에서 G-CSF 투여 없이 절대호중구수가 500/ μ L 이상 3일 연속 유지되는 첫 날로, 혈소판 생착일은 혈소판 수혈 없이 혈소판 수가 20,000/ μ L 이상으로 3일 연속 유지되는 첫 날로 하였다. 이식 후 100일 이내에 발생하는 급성 GVHD는 Thomas 등⁴⁾의 기준에 따라서 피부, 간, 위장관 그리고 다른 장기의 침범 정도에 따라 grade를 분류하였고 급성 GVHD의 예방을 위해 cyclosporine을 이식 1일 전 5 mg/kg/day, 이식 일부터 3 mg/kg/day의 용량

으로 24시간 지속적으로 정주하여 약물 농도가 200~400 ng/mL를 유지하도록 용량을 조절하였고 동종골수이식을 시행한 경우 이식 제 1, 3, 6, 11일에 methotrexate를 15 mg/m²/day로 투여하였다. Grade II 이상의 급성 GVHD가 발생하는 경우 methylprednisolone을 2 mg/kg/day의 용량으로 치료하였고 치료에 반응이 없는 경우 methylprednisolone을 증량하거나 OKT3를 추가하여 사용하였다. VOD의 진단은 McDonald 등⁵⁾의 기준에 따랐으며 VOD를 예방하기 위해 PGE1을 이식 8일 전부터 1 μ g/kg/min로 지속 정주하였다.

통계는 SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였고 측정치는 중앙값과 범위로 명시하였다.

결 과

총 66명의 환자 중 남아가 42명, 여아가 24

Table 1. Patient characteristics and sources of stem cells

Median age	9 yrs (11 ms-19 yrs)
Sex (M/F)	42/24
Median Follow up (Months)	35 (3-144)
Source of stem cell	
Allo-BMT	21
Related	19
Unrelated	2
Allo-PBSCT	1
CBT	12
Related	1
Unrelated	11
Auto-PBSCT	32

Allo-BMT; allogeneic bone marrow transplantation, CBT; cord blood transplantation, Auto-PBSCT; autologous peripheral blood stem cell transplantation.

명이었고 조혈모세포이식시의 연령은 11개월에서 19세, 정중 연령은 9세였으며 추적기간은 3개월에서 143개월, 정중 추적기간은 36개월이었다. 이식은 조혈모세포 공급원에 따라 동종 골수이식 (Allo-BMT, 21명), 제대혈이식 (CBT, 12명), 동종말초혈조혈모세포이식 (Allo-PBSCT, 1명), 자가말초혈조혈모세포이식 (Auto-PBSCT, 32명)의 4가지 유형으로 시행되었다. Allo-BMT를 시행한 21명 중 19명이 혈연, 2명이 비혈연이었으나 CBT에서는 12명 중 1명 만이 혈연, 나머지 11명은 비혈연이었다(Table 1). 대상 질환은 급성림프구성백혈병 (ALL)이 19명으로 가장 많았으며, 급성골수성백혈병 (AML)이 11명, 신경모세포종이 11명, 중증재생불량성빈혈 8명, 비Hodgkin림프종 (NHL) 5명, 만성골수성백

혈병 (CML) 3명, Wilms종양 2명, 연소성골수단핵구성백혈병 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML) 2명이었고 골수이형성증후군 (MDS), 부신피질선암 (adrenocortical carcinoma), 역형성희돌기교세포종 (anaplastic oligodendroglioma), 중증복합면역결핍증 (severe combined immunodeficiency, SCID)이 각각 1명씩이었다. ALL과 AML로 진단받은 경우는 공급원과 환자 상태에 따라 골수, 제대혈, 동종말초혈, 자가말초혈 조혈모세포이식 중 한 가지의 방법으로 시행하였으나 CML 환자 3명은 모두 Allo-BMT를, JMML과 MDS는 모두 CBT를 시행하였다. 고형 종양은 32명 모두 Auto-PBSCT를 시행하였고 그 중 신경모세포종 제 4기로서 골수에 전이가 되어 있었던 경우에는 채집한 말초혈조

Table 2. Diagnosis of the patients in each transplantation

	Allo-BMT	CBT	Allo-PBSCT	Auto-PBSCT	Total
ALL	6	6		7	19
AML	4	2	1	4	11
CML	3				3
JMML		2			2
MDS		1			1
AA	7	1			8
SCID	1				1
NHL				5	5
Neuroblastoma				11	11
Wilm's tumor				2	2
Ewing's sarcoma				1	1
Adrenocortical carcinoma				1	1
Anaplastic oligodendroglioma				1	1
Total	21	12	1	32	66

ALL; acute lymphoblastic leukemia, AML; acute myeloid leukemia, CML; chronic myelocytic leukemia, JMML; juvenile myelomonocytic leukemia, MDS; myelodysplastic syndrome, AA; aplastic anemia, SCID; severe combined immunodeficiency, NHL; non-Hogkin lymphoma.

Table 3. Characteristics and causes of TRM after Allo-BMT

Pt. No.	Age (yr)	Sex	Donor	CD34 ⁺ ($\times 10^6/\text{kg}$)	Pre-condition	Days of engraftment (ANC/Plt.)	Days of death	TRM
1	14	M	R	4.1	Bu, Cy	11/32	58	GVHD, sepsis, ARF, VOD
2	15	M	UR	0.082	TBI, Cy	10/25	171	GVHD, TMA
3	12	M	R	1.71	Bu, Eto, Cy, ATG	16/45	108	GVHD, sepsis
4	19	M	UR	3.89	Bu, Cy	13/34	92	GVHD, sepsis, ARF

M: male, R: related, UR: unrelated, GVHD; graft versus host disease, ARF; acute renal failure, VOD; venoocclusive disease, TMA; thrombotic microangiopathy, Bu; busulfan, Cy; cyclophosphamide, TBI; total body irradiation, Eto; etoposide, ATG; anti-thymocyte globulin

혈모세포를 magnetic bead를 이용하여 purging 을 시행하였다(Table 2).

이식된 세포수는 Allo-BMT에서는 유핵세포 수의 중앙값이 $3.9 \times 10^8/\text{kg}$ (범위, $1.37\text{--}6.15 \times 10^8/\text{kg}$), CD34양성세포 수의 중앙값은 $3.4 \times 10^6/\text{kg}$ (범위, $0.82\text{--}8.2 \times 10^6/\text{kg}$)이었다. CBT에서는 유핵세포 수의 중앙값이 $1.3 \times 10^8/\text{kg}$ (범위, $0.45\text{--}13.8 \times 10^8/\text{kg}$)이었고 CD34양성세포 수의

중앙값은 $0.6 \times 10^6/\text{kg}$ (범위, $0.15\text{--}8.98 \times 10^6/\text{kg}$)이었다. Auto-PBSCT의 경우 유핵세포 수의 중앙값은 $6.1 \times 10^8/\text{kg}$ (범위, $0.45\text{--}11.5 \times 10^8/\text{kg}$), CD34양성세포 수의 중앙값은 $3.9 \times 10^6/\text{kg}$ (범위, $0.7\text{--}18.8 \times 10^6/\text{kg}$)이었다. 분석한 66명 모두 생착이 이루어졌고 Allo-BMT에서 생착일의 중앙값은 호중구 13.5일 (범위, 10~27일), 혈소판 26일 (범위, 10~465일)이었다. CBT에서 생

Table 4. Characteristics and causes of TRM after CBT

Pt. No.	Age (yr)	Sex	Donor	HLA-match	Pre-condition	Days of engraftment (ANC/Plt)	Days of death	TRM
5	1	F	UR	4/6	Flu, Bu, Mel, ATG	19/-	24	GVHD, sepsis, encephalopathy
6	2	F	UR	4/6	Bu, Cy, Mel, ATG	11/-	32	Engraftment SD, sepsis
7	9	M	UR	4/6	Flu, Bu, Mel, ATG	36/42	64	Engraftment SD, sepsis, TMA, VOD, CB infarction
8	6	M	UR	4/6	Bu, Cy, Mel, ATG	16/-	27	Engraftment SD, GVHD, sepsis, VOD, ARF

M: male, F: female, R: related, UR: unrelated, GVHD; graft versus host disease, SD; syndrome, ARF; acute renal failure, VOD; venoocclusive disease, TMA; thrombotic microangiopathy, Flu; fludarabine, Bu; busulfan, Mel; melphalan, Cy; cyclophosphamide, ATG; anti-thymocyte globulin, CB infarction; cerebral infarction

착일의 중앙값은 호중구 14.5일 (범위, 11~32일), 혈소판 30일 (범위, 10~48일)이었고 Auto-PBSCT에서 생착일의 중앙값은 호중구 14일 (범위, 8~48일), 혈소판 32일 (범위, 6~263일)이었다.

조혈모세포원에 따른 TRM의 빈도는 Allo-BMT를 시행받은 21명 중 4명 (19.0%), CBT를 시행받은 12명 중 4명 (33.3%), Auto-PBSCT를 시행받은 32명 중 4명 (12.5%)에서 발생하였다. Allo-BMT 시행 후 TRM이 발생한 4명 중 2명은 혈연간, 나머지 2명은 비혈연간 이식이었으며 이들 4명 모두 Grade III 이상의 급성 GVHD가 발생하였다. 패혈증이 3명에서 발생하였고 급성신부전 (acute renal failure, ARF)이 2명, VOD와 혈전성미세혈관병증 (thrombotic microangiopathy, TRM)이 각각 1명에서 동반되어 발생하였다(Table 3). CBT 시행 후 TRM이 발생한 4명은 모두 공여자와 HLA-A, B, DR 중 2개가 불일치한 경우였다. 그 중 Grade III 이상의 급성 GVHD가 2명에서, 생착증후군 (engraftment syndrome)이 3명에서 발생하였다. 패혈증은 이들 4명 모두에서 발생하였고 VOD가 2명, 뇌병변이 2명, TMA와 ARF가 각각 1명에서 동반되어 발생하였다(Table 4).

Auto-PBSCT시 TRM이 발생한 4명 모두에서 패혈증이 발생하였고 ARF가 2명, VOD와 TMA가 각각 1명에서 발생하였다(Table 5).

고 찰

수십 년 전 불과 20% 정도였던 소아암의 생존율은 경제적 여건과 치료 방법의 향상, 그리고 치료 약제의 개발로 괄목할 만큼 향상되었으나 고위험군 혹은 재발한 백혈병과 진행된 고형 종양에서는 아직도 완치를 기대하기 어렵다.⁴⁾ 조혈모세포이식은 매우 나쁜 예후를 가진 혈액암, 재생불량성 빈혈, 면역결핍질환, 그리고 진행된 고형 종양에서 유일한 또는 가장 유효한 치료 방법으로 사용되고 있다. 조혈모세포이식에 대한 기초적인 연구는 1951년 미국의 Lorenz 등⁶⁾이 쥐의 실험에서 골수나 비장의 세포 중에 조혈모세포가 존재하고 이들이 방사선 조사 쥐에서 골수를 재건한다는 것을 증명한 뒤이다. 1957년 Thomas¹⁾가 임상적으로 의의 있게 백혈병 환자에게 골수이식을 최초로 시행한 후 1968년 선천성 면역결핍증에 대한 동종 조혈모세포이식이 처음 성공하였고⁷⁾ 이 식으로 발생할 수 있는 GVHD나 이식편의 거

Table 5. Characteristics and causes of TRM after Auto-PBSCT

Pt. No.	Age (yr)	Sex	CD34 ⁺ ($\times 10^6$ /kg)	Pre-condition	Days of engraftment (ANC/Plt)	Days of death	TRM
9	12	F	5.84	Cy, Mel	21/30	102	Sepsis, ARF
10	13	F	18.8	Carbo, Eto, Mel	8/14	25	Sepsis, ARF, TMA, VOD
11	17	F	3.6	TBI, Cy, Mel	-/-	4	Sepsis
12	7	F	2.28	Bu, Mel	22/50	75	Sepsis

F; female, ARF; acute renal failure, VOD; venoocclusive disease, TMA; thrombotic microangiopathy, Bu; busulfan, Cy; cyclophosphamide, Mel; melphalan, TBI; total body irradiation, Carbo; carboplatinum, Eto; etoposide

부반응을 극복하는 다양한 면역억제제의 개발, 이식 후 범혈구감소에 대한 조혈성장인자의 사용, 그리고 면역저하로 인해 발생하는 기회감염을 적절한 항생제와 항진균제, 그리고 항바이러스제로 치료함으로써 조혈모세포이식의 성공률이 많이 향상되었다. 또한 말초혈액에서의 혈액분반기술과 세포냉동기술을 이용한 조혈모세포 채취와 보관, 제대혈의 조혈기능을 이용하는 제대혈이식이 개발되어 화학요법과 방사선요법만으로는 완치율을 높일 수 없는 고위험군 혈액암과 진행된 고형 종양을 다양한 조혈모세포원으로 치료할 수 있게 되었다.⁸⁾

IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry)은 동종 조혈모세포이식을 시행받은 환자에서의 TRM 발생 빈도는 14~26%이며 GVHD의 심한 정도와 자가 면역의 느린 회복으로 인한 감염이 TRM과 밀접한 연관이 있다고 하였는데⁹⁾ Rocha 등¹⁰⁾도 조혈모세포이식 후 발생하는 Grade III 이상의 심한 GVHD와 감염이 TRM의 원인이 된다고 하였다. Cho¹¹⁾는 HLA 일치 형제간 골수이식의 경우 7%, 비혈연간 골수이식의 경우 21%에서 TRM이 발생하였다고 보고하고 감염과 GVHD가 TRM의 가장 중요한 원인이며 VOD, TMA, 거부반응 등도 원인 중 하나라고 하였다. 본 연구에서도 Allo-BMT의 TRM 발생 빈도는 19%였고 혈연간 Allo-BMT에서의 TRM 발생은 10.5%로 IBMTR과 비슷한 결과를 얻었다. 또한 TRM이 발생한 환자 모두에서 심한 GVHD가 발생하였고 4명 중 3명에서 감염으로 인한 패혈증이 발생하였으므로 향후 감염에 대한 조기 진단과 치료, 그리고 Grade III 이상의 GVHD의 발생을 줄이기 위한 지속적인 노력이 중요하다 하겠다.

Eapen 등¹²⁾은 소아에서의 조혈모세포 이식 후 발생하는 TRM의 빈도 보고에서 혈연간 Allo-BMT를 시행하였을 때 6%, 비혈연간 Allo-BMT를 시행하였을 때 15%, CBT를 시행하였을 때는 31%가 TRM이 되었다고 보고하였다. Karen 등¹³⁾은 CBT를 시행받은 환자 중 34.4%에서 TRM이 발생하였다고 보고하고 가장 직접적인 원인이 감염이라고 하였다. 본 연구에서 CBT를 시행한 경우의 TRM 빈도는 33.3%로 Karen 등의 보고와 비슷하였다. 제대혈 이식이 많은 장점에도 불구하고 널리 이용되지 못하는 것은 생착에 걸리는 시간이 길어서 감염이나 치료에 관련된 사망률이 높다는 점이다. 생착에 걸리는 시간은 이식되는 제대혈의 총유효세포수와 밀접한 관련이 있는데 이식 28일 이내에 백혈구 생착이 이루어지기 위해서는 제대혈의 총유효세포수가 $2.7 \times 10^7/\text{kg}$ 이상, CD34 양성세포수가 $1.0 \times 10^7/\text{kg}$ 이상이 되어야 한다.¹⁴⁾ Euro-cord에서는 CBT를 시행받은 환자의 TRM 빈도가 24.4%라고 보고하였는데 HLA가 일치하고 주입된 유효세포수가 $3.7 \times 10^7/\text{kg}$ 이상일 경우 생착 시간이 빨라 이식 결과가 좋고 생존율이 높았다고 하였다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 CBT와 다른 조혈모세포원과 비교하였을 때 생착 시간의 차이가 없었는데 이는 주입된 유효세포의 수가 비교적 많았기 때문으로 생각된다(중앙값 $1.3 \times 10^8/\text{kg}$). 또한 CBT 후 발생하는 생착중후군이 다발성장기부전 및 TRM을 일으키는 중요한 요인이 되는데¹⁶⁾ Foncillas 등¹⁷⁾은 이식 후 발생하는 TRM의 원인들 중에서 생착중후군이 45%, 감염이 18%를 차지한다고 보고하였다. 본 연구에서도 CBT 시행 후 TRM이 발생한 4명 중 3명은 생착중후군이 발생하여 다발성장기부전으로 진행된

것으로 보여 TRM의 발생을 줄이기 위해서는 생착중후군의 조기 진단 및 치료가 중요하다고 하겠다.

CBT는 제대혈액 내의 절대림프구수가 성인의 말초혈액보다 많고 면역학적으로 상당히 미숙하며 CD8 양성림프구가 적은 반면 CD4/CD8 비율이 높아 동중항원에 대한 거부반응이 약하기 때문에 HLA가 1개 불일치하더라도 이식 후 발생할 수 있는 치명적인 GVHD의 빈도가 적다는 장점을 가지고 있다.¹⁸⁾ 실제로 HLA가 1개 또는 2개 불일치하는 CBT를 하더라도 HLA가 완전 일치하는 조혈모세포이식을 한 경우와 비교하여 GVHD의 정도와 빈도 뿐만 아니라 생존율도 비슷하다는 보고가 있다.¹⁹⁾ HLA의 일치 여부를 확인하는 방법에는 혈청학적인 방법, DNA 방법, 세포 분석 등 여러 가지 방법이 있는데 혈청학적인 방법으로 HLA가 일치한 경우에도 DNA 방법으로 재검사할 경우 환자와 공여자 사이의 HLA가 부적합한 경우가 있으므로 CBT를 시행한 12명은 모두 DNA 방법으로 HLA 적합 여부를 확인하였다. 본 연구에서는 CBT를 시행한 12명 중 11명이 환자와 공여자 사이의 HLA-A, B, DR 중 1개 또는 2개가 일치하지 않았는데 특히 TRM이 발생한 4명의 환자 모두 HLA-A, B, DR 중 2개가 불일치하였고 그 중 2명에서 Grade III 이상의 심한 GVHD가 발생하였다. 현재까지 제대혈 검사는 HLA-A, B, DR에 대해 DNA 방법으로 시행하고 있으나 HLA-C에 대한 검사는 시행하지 않고 있는데 HLA-C가 불일치한 경우에도 급성 GVHD의 위험성이 높다는 보고가 있으므로²⁰⁾ 향후 이에 대한 검사를 적극적으로 고려해 볼 필요가 있을 것 같다.

Auto-PBSCT의 경우 본 연구의 TRM은 12.5%로 이는 14.7±4.5%인 외국 보고²¹⁾와 비슷한 결과를 얻었다. 통상적인 화학요법으로 완치가 어려운 진행된 고형 종양에 있어서 고용량 화학요법 및 이에 따른 Auto-PBSCT 치료가 널리 시행되고 있는데 고용량 화학요법 후 발생하는 심한 골수기능 억제로 인하여 심각한 감염이 초래되어 사망에까지 이르기도 한다. Christensen 등²²⁾은 소아 ALL환자에서의 조혈모세포이식으로 인한 TRM은 13%이며 그 중 감염이 TRM을 일으키는 가장 중요한 인자라고 하였고 Tomasko 등²³⁾도 감염이 가장 중요한 원인이며 다발성 장기부전, 급성 호흡곤란 증후군, 뇌병변 등도 주요 요인 중 하나라고 하였다. 본 연구에서도 Auto-PBSCT 시행 후 TRM이 발생한 4명 모두 감염으로 인한 폐혈증이 주요 원인이었다. 조혈모세포이식을 위해 고용량의 항암요법과 방사선요법을 시행한 후 생착이 되기 전에는 호중구 감소로 인해 각종 그람 양성 및 음성 세균, candida와 aspergillus 등과 같은 진균, 그리고 바이러스 감염 등에 의해 발열이 발생하는 경우가 많은데 보고자에 따라 60~100%까지 다양하다.^{24, 25)} Gill 등²⁶⁾은 Auto-PBSCT를 시행받은 환자들을 대상으로 한 연구에서 호중구 감소로 인한 발열의 빈도가 92.3%라고 보고하면서 절대호중구수가 500/ μ L 이하로 지속되는 기간이 감염의 가장 중요한 위험인자라고 하였다. 대부분의 발열이 고용량 화학요법 후의 골수 기능 억제 상태에 발생하므로 조혈모세포이식 전 잠재적 발열 병소를 가질 가능성을 고려하여 보다 이른 시기에 예방적 항생제 투여를 시작하는 방법에 대한 신중한 고려가 필요할 것 같다. 또한 소아 환자의 경우 성인에 비해 바이러스 감염의 빈도가

높은 점 등을 고려하여 세균 이외의 발열 원인에 대해 쉽고 정확하게 진단할 수 있는 방법의 개발이 필요할 것 같다.

이상의 결과로 저자들은 조혈모세포이식시 발생하는 TRM을 줄이기 위해서는 감염으로 인한 패혈증과 VOD, TRM, ARF에 대한 적극적인 치료가 중요하다 하겠다. 특히 감염의 원인에 대해 보다 정확하게 진단할 수 있는 방법의 개발과 예방적 및 경험적 항균요법을 개선하여 감염으로 인한 패혈증을 더욱 효과적으로 예방하고 치료할 수 있는 적절한 방법을 모색해야 하겠다. 또한 Allo-BMT 시행 후 grade III 이상의 심한 GVHD와 CBT 시행 후 생착증후군이 발생하였을 때 TRM 빈도가 증가하였으므로 앞으로도 GVHD와 생착증후군의 발생을 줄이기 위한 지속적인 노력이 필요할 것으로 보인다.

요 약

배경 : 조혈모세포이식은 매우 나쁜 예후를 가진 혈액암, 재생불량성빈혈, 면역결핍질환, 그리고 진행된 고형 종양에서 유일한 또는 가장 유효한 치료 방법으로 사용되는데 이식 후 발생할 수 있는 치료관련합병증으로 사망에까지 이르기에도 한다. 저자들은 단일기관에서 소아의 혈액, 종양 질환 치료를 위해 시행한 조혈모세포이식 후 발생한 치료관련사망 (treatment related mortality, TRM)의 빈도와 원인을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1995년 9월부터 2007년 8월까지 영남대학교병원에서 백혈병, 골수이형성증후군, 재생불량성빈혈, 면역결핍증, 그리고 진행된 고형종양으로 진단받은 19세 이하의 소

아 및 청소년 중에서 조혈모세포이식을 시행받은 66명을 대상으로 TRM의 빈도와 원인을 분석하였다.

결과 : 총 66명 환자의 조혈모세포이식은 동종골수이식 (Allo-BMT, 21명), 제대혈이식 (CBT, 12명), 동종 말초혈조혈모세포이식 (Allo-PBSCT, 1명), 자가 말초혈조혈모세포이식 (Auto-PBSCT, 32명)의 4가지 유형으로 시행되었다. Allo-BMT를 시행받은 21명 중 4명 (19.0%), CBT를 시행받은 12명 중 4명 (33.3%), Auto-PBSCT를 시행받은 32명 중 4명 (12.5%)에서 TRM이 발생하였다. Allo-BMT 시행 후 TRM이 발생한 4명 중 2명은 혈연간, 나머지 2명은 비혈연간 이식이었으며 이들 4명 모두 Grade III 이상의 급성 GVHD가 발생하였다. 패혈증이 3명에서 발생하였고 급성신부전 (acute renal failure, ARF)이 2명, 간정맥폐쇄질환 (veno-occlusive disease, VOD)과 혈전성미세혈관병증 (thrombotic microangiopathy, TRM)이 각각 1명에서 동반되어 발생하였다. CBT 시행 후 TRM이 발생한 4명은 모두 공여자와 HLA-A, B, DR 중 2개가 불일치한 경우였다. 그 중 Grade III 이상의 급성 GVHD가 2명에서, 생착증후군 (engraftment syndrome)이 3명에서 발생하였다. 패혈증은 이들 4명 모두에서 발생하였고 VOD가 2명, 뇌병변이 2명, TMA와 ARF가 각각 1명에서 동반되어 발생하였다. Auto-PBSCT시 TRM이 발생한 4명 모두에서 패혈증이 발생하였고 ARF가 2명, VOD와 TMA가 각각 1명에서 발생하였다.

결론 : 단일기관에서 시행한 연구로 확고한 결론을 내리기에 환자 수의 제한은 있으나 패혈증이 조혈모세포이식 후 발생하는 TRM의 가장 흔한 원인이었다. 따라서 패혈증의 예방

과 치료가 매우 중요하며 Allo-BMT 시행 후 grade III 이상의 심한 GVHD와 CBT 시행 후 생착 증후군이 발생하였을 때 TRM 빈도가 증가하였으므로 향후 GVHD와 생착증후군의 발생을 줄이기 위한 지속적인 노력이 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957 Sep 12;257(11):491-6.
2. Champlin RE, Gale RP. The early complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1984 Apr;21(2):101-8.
3. Santos GW, Kaizer H. Bone marrow transplantation in acute leukemia. *Semin Hematol* 1982 Jul;19(3):227-39.
4. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975 Apr 17;292(16):832-43.
5. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993 Feb 15;118(4):255-67.
6. Lorenz E, Congdon C, Uphoff D. Modification of acute irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections. *Radiology* 1952 Jun;58(6):863-77.
7. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968 Dec 28;2(7583):1364-6.
8. Gluckman E, Rocha V, Chevret S. Results of unrelated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplant. *Transfus Clin Biol* 2001 Jun;8(3):146-54.
9. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringdén O, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004 Dec 15;22(24):4872-80.
10. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001 May 15;97(10):2962-71.
11. Cho B. Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Korea: April 2000: The Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2001 Apr;8(1):1-8.
12. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Camitta BM, Stevens C, Cairo MS, et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 2006 Jan 1;24(1):145-51.
13. Karen KB, Haley R, Kurtzberg J. Outcomes of 122 diverse adult and pediatric cord blood transplant recipients from a large cord blood bank. *Transfusion* 2006 Dec 46:2063-70.
14. Jones RJ, Sharkis SJ, Celano P, Colvin OM, Rowley SD, Sensenbrenner LL. Progenitor cell assays predict hematopoietic reconstitution after syngeneic transplantation in mice. *Blood* 1987 Oct;70(4):1186-92.
15. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, et al.

- Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997 Aug 7;337(6):373-81.
16. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001 May;27(9):893-98.
 17. Foncillas MA, Diaz MA, Sevilla J, Gonzalez Vicent M, Fernandez-Plaza S, Pérez A, et al. Engraftment syndrome emerges as the main cause of transplant-related mortality in pediatric patients receiving autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004 Aug;26(8):492-6.
 18. Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2005 May;66(5):431-46.
 19. Schönberger S, Niehues T, Meisel R, Bernbeck B, Laws HJ, Kögler G, et al. Transplantation of haematopoietic stem cells derived from cord blood, bone marrow or peripheral blood: a single centre matched-pair analysis in a heterogeneous risk population. *Klin Padiatr* 2004 Nov-Dec;216(6):356-63.
 20. van der Meer A, Allebes WA, Paardekooper J, Ruiters J, Joosten I. HLA-C mismatches induce strong cytotoxic T-cell reactivity in the presence of an additional DRB/DQB mismatch and affect NK cell-mediated alloreactivity. *Transplantation* 2001 Sep 15;72(5):923-9.
 21. Martínez C, Salamero O, Arenillas L, Duque J, López-Guillermo A, Rovira M, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with active Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of 61 patients from a single institution. *Leuk Lymphoma* 2007 Oct;48(10):1968-75.
 22. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 2005 Oct;131(1):50-8.
 23. Tomaske M, Bosk A, Eyrich M, Bader P, Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003 Jun;121(6):886-91.
 24. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002 Jul;81(7):374-7.
 25. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001 Mar;27(5):525-9.
 26. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious Complication in 314 Patients after High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors Analysis and Outcome. *Infection* 2007 Oct 9 [Epub ahead of print].