

# 소아 골수이식

김 학 기

(가톨릭의대 소아과)



# 소아 골수이식

## (Bone Marrow Transplantation in Children)

가톨릭의대 소아과  
김 학 기

### 서 론

골수는 조혈모세포의 주된 공급원(source)이므로 골수이식은 조혈모세포이식의 대표적인 방법이다. 골수이식은 조직적합항원(human leukocyte antigen; HLA)의 발견과 이식면역학의 발달을 기초로 1968년 선천성 면역결핍증의 소아에서 처음 성공한 이후 1970년부터 임상적 응용이 가능하게 되었다. 1970년대에는 면역결핍증이나 재생불량성 빈혈같은 비악성 질환에서 주로 시행되었고 1980년대부터는 백혈병 등의 악성종양질환을 중심으로 발전되었다. 국제골수이식협회(IBMTR & ABMTR)에 1994년에만 약 8,000례의 동종골수이식과 약 12,000례의 자가골수이식이 등록되었고, 국내에서는 1983년 성인 백혈병에서 첫 동종골수이식이 성공한 이후 1992년까지 178례의 동종골수이식이 시행되었으나 1992년 10월부터 백혈병과 재생불량성 빈혈에서의 동종골수이식에 대한 보험급여가 개시됨으로서 점차 확대되어 금년 3월 현재 가톨릭 골수이식 센터에서만 500례 이상의 골수이식이 시행되었다.

일반적으로 골수이식후 소아는 성인에 비하여 생착은 빠르고 이식과 관련된 합병증은 적어서 성인보다 훨씬 좋은 결과를 보인다. 특히 지난 수십 년간 보조요법 및 암화학요법의 발달에도 불구하고 생존율이 낮은 중증 재생불량성 빈혈 및 기존의 화학요법만으로는 완치를 기대할 수 없는 난치성 백혈병에서 골수이식은 그 탁월한 성적으로 인하여 점차 보편화 되어가고 있다. 따라서 본문에서는 소아골수이식의 전반에 대하여 고찰하고자 한다.

### 골수이식의 원리와 종류

골수이식의 원리는 조혈장기인 골수가 어떤 원인으로 기능을 상실하거나 결함이 있는 경우 이를 정상 골수로 바꾸어 주는 것이다. 즉 재생불량성빈혈에서는 질적 혹은 양적인 이상을 초래한 조혈모세포를 정상적인 조혈모세포로 바꾸어 주는 것이고, 백혈병 등의 악성질환에서는 공여자의 정상적인 골수를 이용하여 골수부전이 생길 정도의 강력한 항암제 및 방사선투여를 가능하게 하며 또한 이식된 골수의 면역계가 항백혈병효과를 나타냄으로써 백혈병의 완치요법이 될 수 있다.

골수이식의 종류는 동종(allogeneic)이식, 동계(syngeneic)이식, 자가(autologous)이식으로 구분되는데 동계이식은 일란성 쌍생아간의 이식으로 면역학적으로는 자がい식과 같은 배경을 갖는다.

### 동 종 골 수 이 식

동종 골수이식에서의 골수공여자는 HLA A, B, C 및 DR이 일치하고 림프구 혼합배양이 음성인 형제, 자매가 가장 이상적이다. 이식의 대상이 되는 질환과 이상적인 이식시기는 표와 같다.

표. 동종골수이식의 대상질환 및 이식 시기

질 환	이식 시기
중증 재생불량성 빈혈	대량수혈전
판코니 빈혈	대량수혈전
선천성 면역결핍증	감염전
선천성 대사질환	이차적인 장기 손상전
표준위험군 급성 림프구성 백혈병	이차관해후
고위험군 급성 림프구성 백혈병	일차 혹은 이차관해후
급성 비림프구성 백혈병	일차관해후
만성 골수성 백혈병	만성기

### 1. 동종골수이식의 과정

동종골수이식의 과정은 그림 1과 같다.

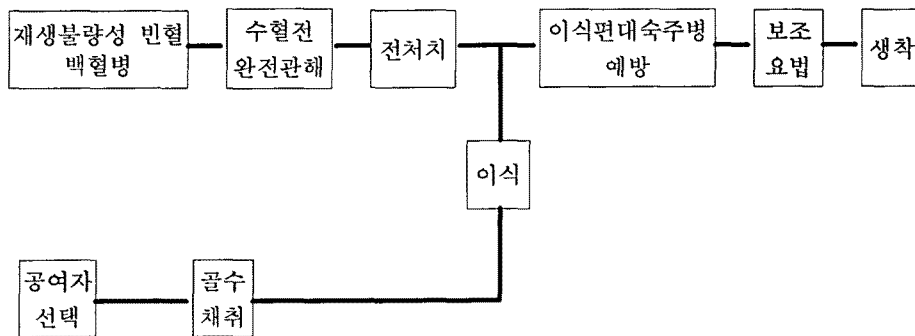


그림 1. 동종골수이식의 과정

1) **이식 전처치:** 골수이식을 시행하기 전에 환자의 면역능을 억제시켜 거부반응을 방지하고 선행질환을 제거하기 위하여 전처치를 실시하는데 Seattle그룹의 사이클로포스파마이드와 전신 방사선 조사를 표준으로 선행질환 및 센터의 특성에 따라 여러 가지 방법들이 있으나, 방법에 따른 성적의 차이는 별로 크지 않다. 전신 방사선 조사는 정상조직의 손상을 최소한으로 줄이면서 최대한의 백혈병 세포를 파괴하기 위하여 분할 조사가 추천되며, 영아에서는 후기 합병증을 줄이기 위하여 방사선 대신 부설판이 사용되기도 한다.

2) **골수채취와 이식:** 전처치후 24-48시간후에 수술실에서 전신마취하에 공여자의 전, 후 장골능 및 흉골에서 골수를 채취하여 헤파린이 첨가된 배양액에 부유시킨다. 동종골수이식에 필요한 세포수는 센터에 따라 다소 차이는 있으나 유헤세포수는  $3 \times 10^8/\text{kg}$ , 단핵세포수는  $1 \times 10^8/\text{kg}$  정도이다. 이식된 세포수가 많을수록 생착에는 유리하나 이식편 대 숙주병이 심하게 나타나므로 이식에 필요한 세포수는 생착을 위한 최대량임과 동시에 이식편 대 숙주반응을 방지하기 위한 최소량이어야 한다. 채취된 골수는 뼈조각이나 지방덩어리를 제거한 후에 환자에게 정맥을 통하여 주입한다. ABO형 불일치 이식의 경우에는 채취된 골수액으로부터 혈형성분 분리기를 이용하거나 중력 혹은 보렉스를 이용한 원심분리 침전법으로 적혈구를 제거할 수 있고, 또 면역부착법을 이용하여 혈장내의 항체를 제거함으로써 수혈반응을 방지할 수 있다.

3) **이식편 대 숙주반응의 예방:** 이식후 이식편 대 숙주병의 예방을 위하여 메토포렉세이트 혹은 T 림프구를 선택적으로 억제하는 사이클로스포린 A가 사용되었으나, 이후 위의 두 약제를 병합 투여함으로써 중증 이식편 대 숙주병의 발생빈도를 다소 줄일 수 있게 되었으며, 또 최근에 개발된 면역억제제인 FK506도 많은 기대를 모으고 있다. 최근에 시도되고 있는 비혈연자간 이식의 경우에는 당연히 높은 발생빈도 및 중증의 이식편 대 숙주병이 예상되므로 이의 예방을 위하여는 채취된 골수액으로부터 T 림프구를 제거한 후에 이식하거나 CD34양성세포만을 채취하여 이식하기도 하는데 그 결과 이식편 대 숙주병은 경감되었으나 거부반응의 증가, EB 바이러스 감염 및 악성 림프종의 빈번한 발생 등으로 아직까지 여러 가지 문제점이 노출되고 있다.

4) **보조요법:** 이식 전처치에 의하여 환자의 백혈구수가 급격히 저하되므로 무과립구증으로 인한 감염의 위험이 증가하고, 심한 혈소판 감소로 인한 출혈경향도 증가한다. 또 전처치의 직접적인 독성으로 구강점막염 및 소화관염이 발생하므로 경구섭취불능으로 인한 영양장애가 초래될 수도 있다. 따라서 이에 대한 충분한 예방과 대책이 필요하다. 감염의 예방을 위하여는 이식 1-2주 전부터 무균실 치료를 시작하는데 일반적으로 이식 3주전부터는 준무균실에, 2주전부터는 완전 무균실에 환자를 격리한다. 또 장의 무균화를 위하여 폴리믹신 B, 반코마이신, 겐타마이신, 니스타틴, 암포테리신 B 등의 비흡수성 경구항생제를 투여하고 무균식을 제공한다. 약물투여, 수혈, 정맥내 고영양투여, 혈액채취 등을 용이하게 하고 말초혈관염의 위험을 줄이기 위하여 경정맥을 통하여 카테타를 삽입하여 중심정맥을 확보한다. 출혈의 예방을 위하여 미리 준비된 혈소판 공여자로부터 혈액분리장치를 이용하여 대량의 혈소판 농축액을 채취해서 혈소판수가  $20,000/\text{mm}^3$  이상 되도록 유지하고, 혈액제제는 모두 15-20 Gy의 방사선조사후에 수혈함으로써 수혈에 의한 이식편 대 숙주반응을 예방한다. 사이클로포스파마이드의 대량투여시는 구토, 출혈성 방광염, 심근장애 등의 부작용을 방지하기 위하여 진토제, 심전도 모니터등이 필요하며 특히 출혈성 방광염의 예방을 위하여는 대량수액, 강제이뇨, 뇨의 알칼리화 및 사이클로포스파마이드의 대사산물로서 방광점막장애를 일으키는 주물질로 생각되는 아크로레인의 길항제인 메스나를 사이클로포스파마이드의 120%양으로 3회에 나누어 정주한다.

5) **생착의 증명:** 이식된 조혈모세포의 생착은 임상적으로 골수 및 말초혈의 회복(말초혈 백혈구수  $1,000/\text{mm}^3$  이상, 과립구수  $500/\text{mm}^3$  이상, 망상적혈구수 1% 이상)에 의하여 판정할 수 있으나, 적혈구 ABH항원, 성염색체, 면역글로불린의 idotype, 혈구세포 유대효소의 isoenzyme 형태 등으로 확인할 수 있고, 최근에는 특이 유전자 및 제한효소를 폴리메라제 연쇄반응으로 증폭시켜서 확인하거나 DNA폴리몰피즘 현상을 분석하는 검사도 이용되고 있다.

## 2. 동종골수이식의 문제점

동종골수이식의 문제점으로는 크게 이식에 따른 합병증과 공여자의 부족을 들 수 있다. 골수이식후의 합병증에는 생착부전 및 거부반응, 감염, 간질성 폐렴, 정맥 폐쇄성 질환, 이식편 대 숙주병, 백혈병의 재발 그리고 후기 합병증이 있다. 이들 합병증은 소아에서 성인에 비해 발생빈도가 낮고 특히 간질성 폐렴과 이식편 대 숙주병에서 그러하다. 한편 최근 세계적인 인구정책으로 소아과 영역에서는 형제·자매의 수가 적고, 또 형제·자매간에 조직적합항원이 일치하는 경우는 25%에 불과하므로 공여자의 부족을 극복하기 위하여 비혈연자간 이식, 자가골수이식, 말초혈 조혈모세포이식 및 제대혈이식 등이 시행되고 있다.

1) **생착:** 이식된 골수는 보통 3-4주내에 성숙된 혈액세포를 생산하는데 과립구가 혈소판보다 빨리 생산된다. 환자에게 이식편 대 숙주반응이나 감염이 있는 경우에는 생착은 지연될 수 있다. 거부반응에 의한 생착의 실패는 백혈병에서는 매우 드물지만, 대량수혈을 받은 재생불량성 빈혈에서는 가장 중요한 문제가 된다.

2) **감염:** 이식후 일정부의 과립구가 회복되기까지의 3-4주간은 감염의 위험이 높고, 또 면역학적 회복은 조혈기능의 회복보다 늦으므로 과립구의 회복후에도 상당기간 감염의 위험은 잔존한다. 주된 감염으로는 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV)에 의한 구내염 및 바리셀라 조스터 바이러스(VZV)에 의한 대상포진, 싸이토메가로 바이러스(CMV), 아데노 바이러스 및 뉴모시스티스 카리니에 의한 간질성 폐렴, 그람음성균 및 진균에 의한 폐혈증 등이 있다. HSV 및 VZV 감염에 대하여는 어싸이클로비(조비락스) 30mg/kg/day, 5-10일간 정맥투여하고, CMV에 의한 간질성 폐렴에는 CMV 고향체가 감마글로불린의 대량투여 및 스테로이드 제제의 투여가 시도되었으나 최근에는 간사이크로비를 투여하므로써 효과를 보고 있다. 근년에는 이식후에 조혈성장인자를 투여하여 과립구 감소기간을 단축함으로써 결과적으로 치명적인 감염의 빈도를 줄일 수 있게 되었다.

3) **간질성 폐렴:** 간질성(비세균성) 폐렴은 가장 심각한 합병증으로 이식후 3개월 이내에 사망하는 주된 원인이다. 감염에 의한 것과 특발성의 두 가지가 있는데 전자는 CMV가 주된 감염원으로서 대부분 사망에 이르게 되며, 후자는 전신방사선조사 혹은 약제에 기인하는 것으로 생각되고 역시 높은 사망율을 보인다.

4) **정맥 폐쇄성 질환:** 소정맥의 비혈전성 폐쇄를 특징으로 하는 질환으로 주로 간장에 발생하나 폐에서도 발생할 수 있다. 전신방사선조사와 대량화학요법(특히 아라-C, 6-TG)에서 기인되는 것으로 생각되며, 간장에 발생 시에는 심한 황달과 복수를 동반하고 환자의 반수에서 사망한다.

5) **이식편 대 숙주병:** 골수이식의 주된 합병증으로 그 병인은 아직까지도 완전히 규명되어 있지 않으나, 이식편에 함유된 공여자의 T 림프구로부터 분비된 인터류킨-2에 의해 자연살해세포가 활성화되고 이 활성화된 자연살해세포가 환자의 피부, 간장, 소화관의 점막층을 공격하는데 이식

후 100일 이내에 출현하는 급성 이식편 대 숙주병과 그 이후에 나타나는 만성 이식편 대 숙주병이 있다. 급성 이식편 대 숙주병의 주증상은 피부발진, 황달, 설사, 복통 등으로서 그 중증도에 따라 I-IV기로 분류되는데 II기 이상인 경우에는 사망율이 높다. 만성 이식편 대 숙주병은 피부와 간장에서 경하게 국소적으로 나타나는 경우도 있으나, 심한 경우에는 전신적인 소모성질환으로 자가면역질환의 양상을 보이는데 피부경화, 눈과 구강 점막의 건조 및 위장관을 침범하여 만성 간염, 식도염, 장의 흡수장애 등을 일으킨다.

**6) 후기 합병증:** 골수이식후의 후기 합병증은 대부분 전신방사선조사에서 기인된 것들이다. 백내장이 가장 흔하며 갑상선기능저하증, 난소 및 고환이 부전, 성장장애, 불임 등의 내분비장애가 발생할 수 있고, 드물게 뇌증 및 이차성 악성질환도 보고되고 있다.

**7) 공여자의 부족:** 동종골수이식이 유일한 치료방법인 질환의 환자에서 조직적합항원이 일치하는 형제·자매가 없는 경우에는 골수은행에 등록된 공여자를 이용한 비혈연자간 이식이 최근 수년간에 걸쳐 활발히 시행되고 있다. 1974년 영국의 ANRC골수은행을 효시로 최근 활발히 진행되고 있으며 국내에서도 현재까지 20례 이상이 시행되었다. 이 외에 브룩스마이어들(1989)은 신생아의 제대혈에 많은 조혈모세포가 존재함을 확인하고, 산전조직적합항원 검사후에 제대혈을 이식함으로써 동종골수이식을 대신 할 수 있는 새로운 방법으로서의 가능성을 제시한 바 있다. 한편 루카스들(1988)은 사체의 골수에서 T림프구를 제거한 후 조직적합항원 불일치 골수이식을 시행하여 급후 이식편 대 숙주반응의 병인 완전히 규명되어 이를 극복할 수 있게 되면 사체 혹은 골수은행을 이용한 불일치 골수이식을 보편화 할 수도 있을 것이므로 결과적으로 공여자 부족은 해결될 수 있을 것이다.

## 자 가 골 수 이 식

동종골수이식은 그 동안 여러 가지 난치성 질환의 환자를 대상으로 성공적으로 이용되어 왔으나, 골수 공여자의 부족과 이식편 대 숙주병등의 치명적인 합병증으로 인하여 일부 제한된 환자에서만 적용되어 왔다. 이러한 한계를 극복하기 위하여 난치성 혈액질환 및 일부의 고형암 환자에서 완전관해시에 환자 자신의 골수를 채취하여 냉동, 보관하였다가 대량의 항암제와 방사선 치료후 자신의 골수를 다시 주입함으로써 치료효과를 극대화시킴과 동시에 골수기능을 회복시키는 소위 자가골수이식이 새로운 치료방법으로 이용되고 있다.

### 1. 자가골수이식의 과정

자가골수이식의 과정은 그림 2와 같다.

즉 급성 백혈병 혹은 고형암 환자의 완전관해 상태에서 골수기능이 회복되어 있을 때에 골수를 채취하는데 자가이식에 필요한 세포수는 동종이식의 50%정도이다. 이후 채취된 골수를 이식하기 전에 냉동보관하는 여부에 따라 크게 두 가지 방법이 있는데 첫 번째 방법은 골수를 4°C 냉장고에 보관하였다가 24시간 이내에 주입하는 것이고, 두 번째 방법은 골수를 냉동시킨 후 -196°C의 액화질소에 보관하였다가 적절한 시기에 전처치후 해동시켜 주입하는 것이다. 또 채취된 골수내에 존재하는 잔류악성세포를 제거하는 여부에 의해서도 두 가지 방법이 있는데 급성 백혈병 및 골수에 전이된 고형종양에서는 대부분 시험관내에서 잔류악성세포를 제거한 후에 이식하고, 골수에 전이가 없는 고형종양에서는 위의 과정을 거치지 않고 이식하는 것이 보통이다. 시험관내에서 잔류악성세포를 제거하는 방법에는 물리적 방법(렉틴, 원심분리, 열처리 등), 면역학적 방법(단클론항체와 보체, 면역독소, 면역비즈 등), 화학적 방법(싸이클로포스파마이드의 유도체인 4-HC, ASTA-Z 등) 및 광선요법 등이 있으며 때로는 위의 방법들을 두 가지 이상 병용해서 사용하기도 한다. 자가골수이식의 성적은 센터에 따라 다양하게 보고되고 있으나, 일반적으로 화학요법에 비하여는 높은 장기 생존율을 보이는 반면 동종골수이식에서 보다는 다소 저조하다. 이는 자가이식에서는 이식편 대 항암효과를 기대할 수가 없고, 또 시험관내 잔류악성세포의 제거에도 한계가 있기 때문이다. 따라서 자가골수이식은 골수공여자가 없는 경우, 환자와 골수공여자간의 면역학적 차이로 이식과정에서 사망할 가능성이 높은 경우의 환자에서 시행하는 것이 좋고, 또 그 시기는 잔류 악성질환을 최소화시킨 이후 즉 제 1차 완전관해후 6개월에서 1년 사이가 바람직할 것으로 생각된다.

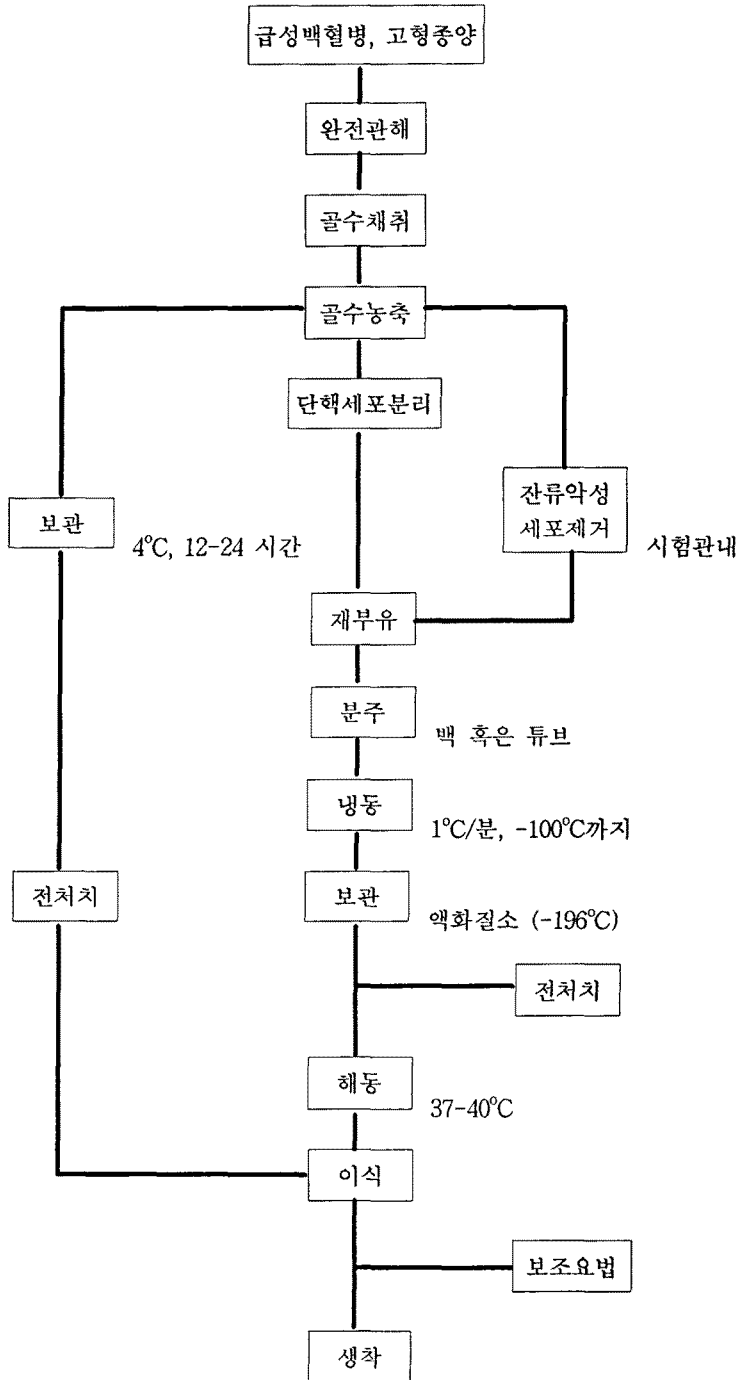


그림 2. 자가골수이식의 과정

## 2. 말초혈 조혈모세포 이식

토들(1984)이 급성 비립프구성 백혈병 환자에서 화학요법후 조기관해시 환자의 말초혈액내 정상인의 약 25배에 달하는 조혈모세포가 존재함을 보고한 이래, 말초혈 조혈모세포 이식은 자가 골수이식을 대신할 수 있는 새로운 방법으로서 급성 비립프구성 백혈병을 중심으로 발전하여 그 적용대상이 점차 확대되고 있다. 말초혈 조혈모세포 이식은 골수채취를 위하여 전신마취를 할 필요가 없고, 말초혈액내에 백혈병 세포가 오염될 가능성이 적으므로 자가골수이식의 단점을 보완할 수 있는 방법이며, 또 혈액학적 및 면역학적 회복도 골수이식에 비하여 빠르다고 한다. 이외에 금후 조혈모세포의 배양기술이 발전되어 적은 수의 정상 조혈모세포로서 대량의 모세포를 배양할 수 있게 되면 이를 이용한 조혈모세포의 이식도 가능할 것이고, 최근 조혈모세포에 대한 분자생물학적 접근의 발전으로 유전물질을 조혈세포내에 주입시키는 유전자 요법도 자가골수이식을 대신할 수 있는 새로운 방법으로 크게 기대된다.

## 결 론

골수이식은 조혈모세포이식의 대표적인 방법으로 시행되어 왔으나 최근 말초혈 조혈모세포이식, 제대혈이식, 태아 간이식 등 조혈모세포의 공급원이 확대되고 이식수기, 보조요법 및 합병증 관리 등의 발전에 힘입어 다양한 방법들이 시도되고 있다. 따라서 조혈모세포이식으로 완치를 기대할 수 있는 난치성, 악성 질환에서 조혈모세포이식의 전개방향은 그림 3과 같이 요약할 수 있다.

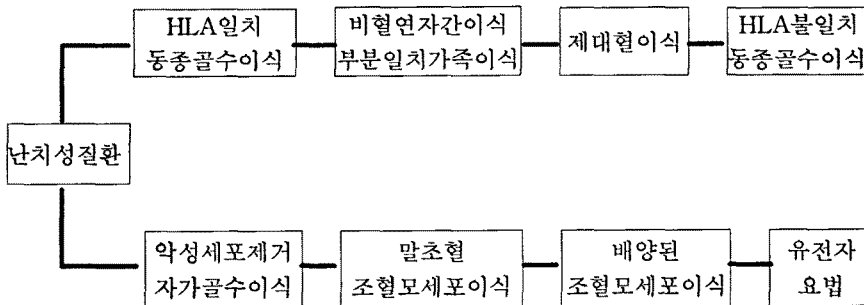


그림 3. 난치성, 악성질환에서 조혈모세포이식의 전개

즉 난치성, 악성질환의 환자에서 HLA가 일치하는 형제·자매가 있는 경우에는 이를 이용한 동종골수이식이 우선 추천되어야 하나, HLA가 일치하는 형제·자매가 없는 경우에는 골수은행을 이용한 비혈연자간 이식 또는 부분 일치의 가족을 이용한 이식을 시행하는 것이 지금까지의 추세이다. 앞으로 제대혈이식이 확대되어 적용되면 동종골수이식을 대신할 수 있는 방법의 한가지가 될 것이며, 또 이식편 대 숙주병의 병인이 완전히 규명되어 이를 극복할 수 있게 되면 HLA불일치 골수이식도 가능할 수 있을 것으로 기대된다. 조혈모세포이식의 또 다른 전개방향으로서 골수 공여자가 없거나 동종이식에서의 위험성이 높은 경우에는 환자에서 골수를 채취한 후 시험관내에서 잔류 백혈병세포를 제거한 자가골수이식 및 말초혈 조혈모세포이식이 시행되고 있으나, 금후 배양된 조혈모세포이식 및 유전자 요법도 새로운 방법의 한가지로 기대된다.