대한 유전성 대사질환 : 제 1 권 제 1 호, pp62~63, 2001

삼성서울병원의 유전성 대사질환에서의 조혈모세포이식 경험

삼성서울병원 소아과, 임상병리과*, 암센터†

성기웅 · 이지은 · 이호영 · 유건희 · 구홍회 · 이문향 · 진동규 · 김종원* · 김형록†

서 론

조혈모세포이식은 악성 혈액질환, 난치성 고형종양의 유일한 혹은 가장 우수한 치료방법으로 널리 사용되어 왔으며 최근에는 유전성 대사질환에서도 이식례가 점차 증가하고 있다. 유전성 대사질환에서 결핍된 효소의 치료방법으로 궁극적으로는 효소요법, 유전자 치료 등이 주된 치료방법으로 사용될 수 있겠지만 효소요법은 아직 일부 질환에서만 개발되어 있는 점, 고가로 인해 실용화에 문제가 있는 점, 평생 투여해야 한다는 점 등의 문제점을 가지며 유전자 치료는 아직 임상적으로 사용하기에는 더 많은 연구가 필요하다.

유전성 대사질환에서 동종 조혈모세포이식은 정상적으로 효소를 생산할 수 있는 공여자의 조혈세포로 환자의 골수를 대체함으로서 지속적으로 효소를 생산하고 이를 통해 임상적으로 호전을 기대하는 치료방법이며 Gaucher병, Hurler병, Maroteaux-Lamy 증후군 등 다양한 유전성 대사질환에서 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 동종 조혈모세포이식은 조직 적합성 항원이 일치하는 공여자를 찾기 어렵다는 임상적인 제한점을 가지고 있다.

본 론

삼성서울병원 유전성 대사질환 조혈모세포이식팀에서는 1999년 12월부터 2001년 3월까지 총 6례의 유전성 대사질환을 대상으로 동종 조혈모세포이식을 시행하였다. 대상 질환은 Hunter 증후군 3례, Galactosialidosis 1례, Metachromatic leukodystrophy (MLD) 1례, Adrenoleukodystrophy (ALD) 1례였으며 성별 분포는 남아가 5명, 여아가 1명이었으며 연령 분포는 2년 9개월에서 15년 9개월이었다(Table 1).

6례 중 5례는 조직 적합성 항원(HLA)이 일치하는 형제로부터 골수를 공여 받아 동종 골수이식을 시행하였으며 1례는 엄마의 가동화된 말초혈을 이용하여 T 림프구 제거 조직형 불일치 말초혈 조혈모세포이식을 시행하였다. 전처치는 모두 BuCy (busulfan 4 mg/

Table 1. Patient Characteristics

Pt No.	Sex/Age	Diagnosis	Pre-transplantation Clinical Findings
1	M/15y9m	Hunter synd	short stature, skeletal deformity, hepatomegaly, cobble-stone skin thick tongue, hearing impairment
2	M/3y1m	Hunter synd	short stature, skeletal deformity, hepatomegaly, cobble-stone skin thick tongue, developmental delay
3	M/2y9m	Hunter synd	short stature, skeletal deformity, hepatomegaly, cobble-stone skin thick tongue, developmental delay
4	M/13y	Galactosialidosis*	tremor, gait disturbance
5	F/2y9m	MLD†	neurodevelopmental deterioration
6	M/6y1m	ALD	blindness, hearing impairment

*juvenile/adult type, †late infantile type

kg/day d-9~d-6, cyclophophamide 50 mg/kg/day d-5~d-2)를 사용하였으며 이식편대 숙주반응의 예방은 Cyclosporine (3 mg/kg/day)을 사용하였다. 이식된 세포는 유핵세포가 2.40-7.01×10^8/kg 이었으며 CD34 양성세포는 0.88-10.72×10^6/kg였다(Table 2).

이식 후 조혈세포의 생착은 모두 조기에 달성되었으며 이식과 관련된 합병증은 Gr I의 급성 이식편대 숙주반응이 3례, 국한성의 만성 이식편대 숙주반응이 1례, 경증의 정맥 폐쇄성 질환이 1례였다. 평가가 가능했던 4례에서 효소의 생산이 정상화 혹은 보인자 수준으로 증가함이 확인되었으며 총 6례 중 임상적인 호전을 보인 경우가 4례, 질병 진행이 중단된 경우가 2례 (Galactosialidosis, MLD)였다(Table 3).

결 론

본 병원에서의 제한된 경험으로 볼 때 유전성 대사질환에서 큰 부작용 없이 조혈모세포이식을 통하여 성공적인 효소생산이 가능한 것으로 사료된다. 그러나 질환에 따라 혹은 환자의 임상 상태에 따라 이식 후 임상적인 호전정도는 효소의 성공적인 생산과 상관없이 다양하며 따라서 대상 질환의 선택에 더 많은 고려가 필요하고 조혈모세포이식이 효과가 있다고 판단되는 경우 가능한 조기에 이식을 시행하는 것이 가장 좋은 결과를 가져올 수 있을 것으로 사료된다.

조직 적합성 항원이 일치하는 공여자를 찾기 어렵다는 점은 현재 동종 조혈모세포이식이 유전성 대사질환의 보편적인 치료로서 사용되는데 가장 큰 제한점인데 이점은 골수은행의 확대, T 림프구 제거 조직형 불일치 조혈모세포이식술의 발달로서 해결될 수 있을 것으로 기대된다.

앞으로 다양한 유전성 대사질환에서 동종 조혈모세포이식이 성공적으로 시행될 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 일부 질환을 제외하면 아직 이식경험은 제한되어 있으며 따라서 향후 보다 많은 임상경험을 통한 분석이 필요하리라 사료된다.

Table 2. Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Pt No.	Donor	HLA Disparity	Cell Source	Conditioning Regimen	GVHD Prophylaxis	Infused NC ×10^8/kg	Infused CD34+cells ×10^6/kg
1	sibling	matched	BM	BuCy	CSA	7.01	5.80
2	sibling	matched	BM	BuCy	CSA	6.83	1.81
3	sibling	matched	BM	BuCy	CSA	3.58	10.72
4	mother	haploidentical*	PB	BuCy	CSA	−*	2.92
5	sibling	matched†	BM	Bucy	CSA	4.81	4.38
6	sibling	matched	BM	BuCy	CSA	2.40	0.88

*T lymphocyte depleted haploidentical peripheral blood stem cell transplantation was done. †Sibling is carrier.
BM : bone marrow, PB : mobilized peripheral blood, NC : nucleated cells

Table 3. Results of Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Pt No.	ANC >500	PLT >50K	aGVHD	cGVHD	VOD	Chimeric Status	Enzyme Production	Clinical Results
1	d 10	d 34	(−)	localized	(−)	Donor	Yes	improved*
2	d 9	d 24	Gr I	(−)	mild	Donor	Yes	improved*
3	d 9	d 32	(−)	?	(−)	Donor	?	improved*
4	d 9	d 32	(−)	(−)	(−)	Donor	Yes	stationary
5	d 10	d 23	Gr I	(−)	(−)	Donor	Yes	stationary
6	d 14	?	Gr I	?	(−)	?	?	improved†

*Joint contracture, facial dysmorphism, hearing improved and thick tongue, hepatomegaly disappeared.
†Hearing improved and patient can percieve light stimuli.
ANC : absolute neutrophil count, GVHD : graft versus host disease, VOD : veno-occlusive disease