소아과 : 제 45 권 제 3 호 2002년

□원 저□

소아 골수이형성 증후군에서 조혈모세포이식의 단기간 결과 분석

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이 진 · 김소연 · 조 빈 · 장필상 · 정낙균 · 김학기

Short-term Results of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Myelodysplastic Syndrome

**Jin Lee, M.D., Soh Yeon Kim, M.D., Bin Cho, M.D., Pil Sang Jang, M.D.
Nak Gyun Chung, M.D. and Hack Ki Kim, M.D.**

*Department of Pediatrics, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Purpose : In most cases, myelodysplastic syndrome(MDS) transforms into a more aggressive state or acute myelogenous leukemia; it's prognosis is very poor. It is believed that hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) is the only curative treatment of MDS, but available data in children are very sparse. In this report, the short term outcome of HSCT in childhood MDS was analyzed.
Methods : Ten children with MDS(CMMoL 5, RAEB 3, RAEBt 2) underwent HSCT(HLA-matched sibling transplantation 4, HLA-matched unrelated transplantation 4, cord blood transplantation 1, HLA-mismatched familial transplantation 1) between November 1995 and January 2001 at St. Mary's Hospital. Median follow-up duration was 11 months.
Results : Engraftment was successful in all cases and 8 patients are alive without disease. Three cases of VOD were observed and improved without complication. Four cases of grade II and 1 case of grade III acute GVHD were observed and well controlled with treatment. Three patients relapsed after transplantation. One patient is alive without disease after cytoreduction with allogenic stem cell rescue and 2 patients died of relapse.
Conclusion : HSCT is a curative strategy of MDS and the survival rate is relatively higher than that of adults. But there is an obvious need for more studies because of the small number of patients and the short duration of the follow-up. **(J Korean Pediatr Soc 2002;45:370-375)**

Key Words : Myelodysplastic syndrome(MDS), Hematopoietic stem cell transplantation(HSCT)

서 론

소아의 골수이형성 증후군은 임상양상이 다양한 질환군으로 1년에 100만명의 소아 중 0.5-3.4례가 발생하는 매우 드문 질환군이다[1, 2]. 소아의 골수이형성 증후군의 예후는 대부분의 보고에서 매우 불량한데 그 이유는 성인에서보다 소아에서 더 빨리 진행하기 때문이다[3-6]. 소아와 성인 모두에서 골수이형성 증후군을 완치시킬 수 있는 최선의 치료방법은 조혈모세포이식이 유일하다[3, 7-10]. 지금까지 많은 조혈모세포이식이 혈액질환의 치료를 위하여 국내에서 이루어져왔으나 소아의 골수이형성 증후군에 대한 조혈모세포이식은 치

접수 : 2001년 10월 11일, 승인 : 2001년 11월 6일
책임저자 : 조 빈, 가톨릭의대 성모병원 소아과
Tel : 02)3779-1206 Fax : 02)783-2589
E-mail : chobinkr@cmc.cuk.ac.kr

험예가 드물고 또 그 결과에 대한 체계적인 분석이 빈약한 실정이다. 본 논문에서 저자들은 가톨릭대학교 성모병원 소아과에서 골수이형성 증후군으로 조혈모세포이식을 받은 10례의 소아에서의 결과를 분석하였다.

대상 및 방법

1995년 11월부터 2001년 1월까지 가톨릭대학교 성모병원 소아과에서 조혈모세포이식을 받은 10례의 고위험 골수이형성 증후군의 환아를 대상으로 하였다.

대상질환은 과다모세포 불응성 빈혈(refractory anemia with excess of blasts, 이하 RAEB) 3례, 변형 중 과다모세포 불응성 빈혈(refractory anemia with excess of blasts in transformation, 이하 RAEBt) 2례 및 만성 골수 단구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, 이하 CMMoL) 5례이었다. 대상 환아 중 5명은 남아, 5명은 여아이었고, 연령은 1-12세로 중앙값은 2세였다.

조혈모세포이식의 형태는 HLA-일치 혈연간이식 4례, HLA-일치 비혈연간 이식이 4례, HLA-부분일치 가족간 이식 1례, 비혈연간 제대혈 이식이 1례이었다.

진단부터 조혈모세포이식까지의 경과기간은 4-18개월로 중앙값은 5개월이었다. 이식전처치는 기저 질환과 이식형태에 따라 이루어졌는데, busulfan+cyclophosphamide(이하 BuCy)가 5례, 전신방사선조사(이하 TBI)+BuCy 2례, BuCy+항T세포면역글로불린(이하 ATG), TBI+Cy 및 TBI+melphalan이 각각 1례이었다. 이식편대 숙주병의 예방은 cyclosporin(이하 CsA)과 methotrexate(이하 MTX)를 기본으로 하여 7례에서 사용하였고, 비혈연간 이식 중 2례에서 CsA, MTX와 mycophenolate mofetil(이하 MMF)을 사용하였으며, 제대혈 이식인 1례에서 CsA와 methylprednisolone을 사용하였다.

대상 환아의 자세한 특징은 Table 1에 기술하였다. 이식 후 처음부터 생착이 되지 않았거나 일시적으로 생착 되었다가 거부반응이 일어난 경우를 생착실패로 정의하였고, 백혈구 생착은 3일 이상 절대 호중구가 1.0×10^9/L 이상인 날의 첫째 날로, 혈소판 생착은 혈소판 수혈을 받지 않고 혈소판 수치가 20×10^9/L 이상으로 5일 이상 유지되는 첫째날로 정하였다.

재발은 골수나 말초혈액에서의 형태학적 증거를 기준으로 하였다. 이식 후 20일 이상 생존한 환아에 대해 급성 이식편대 숙주병을, 100일 이상 생존한 환아에 대해 만성 이식편대 숙주병의 발생을 분석하였다. 급성 이식편대 숙주병은 Seattle Group의 기준[11]을 사용하였으며 만성 이식편대 숙주병은 Shulman 등의 분류[12]를 사용하였다.

자료분석은 2001년 4월 30일을 기준으로 하였고 무병생존기간은 조혈모세포이식과 재발 또는 사망 사이의 기간으로 잡았고 Kaplan-Meier 방법을 사용하였다.

결 과

1. 생 착

모든 환자에서 지속적인 생착이 이루어졌으며, 호중구는 6-22일(중앙값 15.5일)에, 혈소판은 10-48일(중앙값 24.5일)에 생착 되었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of Patients and Donors

UPN	Dx	Conditioning	R/D age	R/D sex	R/D ABO	Type of transplant
1	CMMoL	Bu/Cy	2(10)	M(M)	A(A)	Sibling
2	RAEBt	Bu/Cy	12(16)	F(F)	O(O)	Sibling
3	CMMoL	Bu/Cy	1(4)	F(M)	O(O)	Sibling
4	CMMoL	TBI/Mel	6(22)	M(M)	A(B)	Unrelated
5	RAEBt	TBI/Bu/Cy	3(25)	M(M)	AB(B)	Unrelated
6	CMMoL	TBI/Cy	3(37)	F(F)	A(A)	Familial mismatched
7	CMMoL	TBI/Bu/Cy	2(48)	F(M)	O(B)	Unrelated
8	RAEB	Bu/Cy	1(6)	M(F)	A(A)	Sibling
9	RAEB	Bu/Cy/ATG	2(0)	M(M)	O(A)	Cord blood
10	RAEB	Bu/Cy	2(26)	F(F)	AB(AB)	Unrelated

UPN : unique patient number, Dx : diagnosis, R/D : recipient/donor

Table 2. Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation

UPN	MNC $\times 10^8$/kg	$CD34^+$ $\times 10^6$/kg	$CD3^+$ $\times 10^7$/kg	ANC >500/mm^3	ANC >1,000/mm^3	PLT >20 K/mm^3	PLT >50 K/mm^3	AGVHD	Transplant toxicity	100-day death	Outcome
1	3	NA	NA	15	19	29	56	I	VOD	No	Death (relapse)
2	2	9.2	53.5	11	12	10	31	None	VOD	No	Alive well
3	3	33	8.7	14	15	21	27	None	None	No	Alive well
4	1.8	9.8	5.6	12	14	20	20	II	CMV infection	No	Alive well
5	3.3	11.4	17	20	21	31	31	II	VOD	No	Alive well
6	36	33	190	5	6	10	10	None	CMV infection	No	Alive well
7	0.6	5.4	3	13	16	30	48	II	None	No	Death (relapse)
8	0.9	7.7	2.2	12	13	27	44	None	None	No	Alive well
9	TNC 6.7×10^7	0.3	0.42	15	20	48	48	II	None	No	Alive well
10	1.5	4.5	7.8	17	22	22	43	II	CMV infection	No	Alive well

MNC : mononucelar cell, $CD34^+$: $CD34^+$ cells, $CD3^+$: $CD3^+$ cells, ANC : absolute neutrophil count, PLT : platelet, AGVHD : acute graft versus host disease, NA : not applicable, VOD : veno-occlusive disease CMV : cytomegalovirus, TNC : total nuclear cell count(due to cord blood transplantation)

2. 이식편대 숙주병

급성 이식편대 숙주병은 10례의 환아 중 6례에서 관찰되었는데, 2도와 3도의 이식편대 숙주병이 10례 중 5례(50%)에서 발생하였으나 4도의 이식편대 숙주병의 발생은 없었으며 이식편대 숙주병과 관련된 사망도 관찰되지 않았다. HLA-불일치 가족간 이식을 시행 받은 1례의 환아에서 광범위 만성 이식편대 숙주병이 발생하였다(Table 2).

3. 이식관련 합병증

3례의 환아에서 정맥폐쇄성 질환이 발생하였으며 3례에서 거대 세포 바이러스 항원이 양성으로 검출되었으나 질환이 발생하여 사망한 예는 없었고, 이식 3개월 이내에 사망한 예도 없었다(Table 2).

4. 무병생존률과 사인

10명의 환아 중 3명이 이식 3개월 이내 재발하였고 이중 2명이 사망하였으나 1례는 화학요법 후 동종 조혈모세포구제술을 시행하여 이식편대숙주병을 유발시킴으로서 재관해 상태에 도달하였고 무병생존 중이며 전체 환아 10례의 Kaplan-Meier 무병생존률(추적기간 3-65개월, 정중 추적기간 11개월)은 79%이었다(Fig. 1).

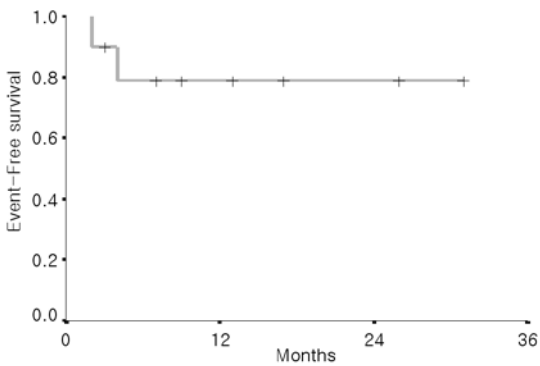

Fig. 1. The probability of survival.

고 찰

골수이형성 증후군은 골수의 조혈모세포 단계에서의 세포 발달의 결함으로 인한 일련의 질환군으로 부적절한 조혈모세포 생성으로부터 급성 골수성 백혈병까지 발전할 수 있다. 골수이형성 증후군은 그 형태에 따라 불응성 빈혈(refractory anemia, 이하 RA), 윤상 철적모구 불응성 빈혈(refractory anemia with ringed sideroblast, 이하 RARS), 과다모세포 불응성 빈혈(refractory anemia with excess of blasts, 이하 RAEB), 변형 중 RAEBt 및 만성 골수 단구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, 이하

CMMoL)으로 분류된다[13]. 성인과 소아의 골수이형성 증후군의 차이점은 소아에서는 REEB와 RAEBt가 주종을 이루며 성인에서 흔한 RARS는 매우 드물다. 또한 소아에서는 성인에 비해 백혈병으로의 진행이 흔하고 빠른 편이다. 본 연구에서의 환아들의 경우에 RAEB와 RAEBt가 5례로 전체의 50%를 차지하였다.

골수이형성 증후군의 치료에는 부신피질 호르몬을 이용한 면역조절, 남성화 호르몬(adnrogenic steroid)[14], 세포 분화 작용을 하는 비타민 D와 retinoic acid[15, 16], 조혈모세포 성장인자(recombinant human erythopoietin, G-CSF, GM-CSF), 저용량의 cytarabine 또는 집중 화학요법 등의 여러 방법들이 시도되었으나 이 질병의 자연 경과에는 영향을 끼치지 못하는 것으로 알려졌다. 또한 골수이형성 증후군 환아들은 감염과 출혈의 위험이 높아 이에 대한 대증요법이 특히 중요하다. 골수이형성 증후군의 예후는 성인과 소아 모두에서 불량하며 현재까지 완치시킬 수 있는 치료방법은 조혈모세포이식이 유일한데 조혈모세포이식 후 치료성적은 소아에서 더 좋은 것으로 알려져 있다. 1979년 연소형 만성 골수성 백혈병(현재는 만성 골수단구성 백혈병으로 분류됨) 환아에서 처음으로 성공적인 조혈모세포이식이 보고된 후[17] 골수이형성 증후군의 치료를 위한 골수이식이 꾸준히 이루어져 왔는데, 소아에서의 증례는 많지 않으나 15세 미만의 24명의 환아에서 골수이식결과를 보면 진단에서 조혈모세포이식까지 걸린 평균기간은 15개월(2-50개월)이었고 조혈모세포이식 후 3년 생존률은 51%이었다[18]. 성인을 대상으로 한 186례의 골수이형성 증후군 연구결과와 비교해 보면 성인의 경우 조혈모세포이식 후 3년간의 무병생존률은 약 40-50%로 성인에 비해 소아에서의 생존률이 더 높았다[19-22]. 본 연구의 경우 무병생존률이 79%로 상기 결과보다 우수한데 이는 아마도 본 연구의 경우 대상 환아들의 연령이 어리고(1-2세, 중앙값 2세) 진단과 조혈모세포이식 사이의 경과기간이 중앙값 5개월로 이식이 비교적 빨리 이루어진 점에 기인할 수도 있겠으나, 중앙 추적기간이 11개월로 단기간의 결과임을 감안하여야 하며 향후 장기간의 추적관찰이 필요하다.

조혈모세포이식의 전처치로는 흔히 TBI+Cy이 시행되는데, 최근 성인에서의 임상결과에 따르면 BuCy가 TBI를 포함한 전처치와 거의 대등한 효과를[19-22] 보이는데, 소아의 경우 TBI로 인한 신체 비대칭, 성장 장애, 호르몬 결핍, 신경학적 및 지적 장애 등의 후기 합병증을 고려한다면 BuCy로 전처치를 시행하는 것도 추천할 만 하나 소아의 경우 이식 후 재발율에 대하여는 아직 신뢰할 만한 자료가 없어 환아의 연령, 이식의 유형 및 기저질환의 상태에 따라 개별적으로 적용하는 것이 중요하다고 생각된다.

현재로서 소아 골수이형성 증후군의 치료방법은 매우 제한적이어서 조혈모세포이식만이 유일한 완치 요법이며, 적절한 공여자가 없는 경우 예후는 매우 불량하다. 또한 소아 골수이형성 증후군 자체가 발생빈도가 낮아 축적된 자료들이 부족하여 본 질환의 발병률, 자연사, 예후인자, 조혈모세포이식의 적절한 시기 및 조혈모세포이전 화학요법의 유용성 등에 대한 일관성 있는 연구 결과가 없는 실정이다. 따라서 향후 지속적인 다기관 협동 연구가 매우 절실한데 저자들은 본 연구가 소아 골수이형성 증후군의 치료에 있어 조혈모세포이식의 역할 및 예후를 예측하는 사전연구로서 도움이 되기를 바란다.

요 약

목 적 : 소아의 골수이형성 증후군은 드문 질환군으로 예후가 매우 불량하며 화학요법으로는 완치가 어렵다. 유일한 완치요법으로서 조혈모세포이식이 시행되고 있으나 소아의 경우 증례가 적어 이에 대한 체계적 결과 분석이 빈약한 실정이다. 저자들은 골수이형성증후군에서 조혈모세포이식을 시행한 증례들의 단기간의 결과와 이식합병증들을 분석하고자 하였다.

방 법 : 1995년 11월부터 2001년 1월까지 가톨릭대학교 성모병원 소아과에서 골수이형성 증후군으로 조혈모세포이식을 시행 받은 10명의 환아를 대상으로 하였다. 대상질환은 CMMoL 5례, RAEB 3례, RAEBt 2례이었고, 이식형태는 HLA-일치 형제간 골수이식 4례, 비혈연간 골수이식이 4례, 제대혈 조혈모세포이식이 1례, 가족간 HLA-부분일치 조혈모세포이식이 1례이었다. 전처치로는 BuCy 5례, TBI+BuCy 2례, BuCy+ATG, TBI+Cy 및 TBI+Melphalan이 각각 1례에서 사용되었다.

결 과 :

1) 10명 모두 생착(100%)되었으며 현재 8명(80%)이 무병생존(3-65개월, 정중 추적기간 11개월) 중이다.

2) 이식전처치로 인한 합병증으로 VOD가 3례에서 관찰되었으나 사망한 예는 없었다.

3) II-III도의 급성 이식편대 숙주병은 5례(50%)에서 발생하였으며 II가 4례, III가 1례이었다. 급성 이식편대 숙주병과 관련된 사망은 없었다.

4) 전체 환아 10례 중 3례에서 이식 후 재발되었으나 1례는 화학요법 후 조혈모세포구제술에 의하여 현재 무병생존 중이며 2례는 사망하였다.

결 론 : 소아 골수이형성 증후군에서 조혈모세포이식은 질환을 완치시킬 수 있는 우수한 결과를 보여주고 있으나 아직 증례가 적고 추적기간이 짧아 향후 더 많은 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1) Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood Myelodysplastic syndrome in Denmark : incidence and predisposing conditions. Leukemia 1995;9:1569-72.
2) Jackson GH, Carey PJ, Cant AJ, Bown NP, Reid MM. Myelodysplastic syndromes in children. Br J Haematol 1993;84:185-6.
3) Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Contu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood : a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplasitc Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Blood 1997;89:3534-43.
4) Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, Ramani P, Swansbury GJ, Gibbons B, et al. Pediatric myelodysplasia : a study of 68 children and a new prognostic scoring system. Blood 1995;85:1742-50.
5) Arico M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 1997;90:479-88.
6) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88.
7) Hasle H, Kerndrup G, Yssing M, Clausen N, Ostergaard E, Jacobsen N, et al. Intensive chemotherapy in childhood myelodysplastic syndrome. A comparison with results in acute myeloid leukemia. Leukemia 1996;10:1269-73.
8) Locatelli F, Zecca M, Niemeyer C, Angelucci E, Arcese G, Bender-Gotze C, et al. Role of allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of myelodysplastic syndromes in childhood. The European Working Group on Childhood Myelodysplastic Syndrome(EWOG-MDS) and the Austria-Germany-Italy(AGI) Bone Marrow Transplantation Registry. Bone Marrow Transplant 1996;18(Suppl 2):63-8.
9) Locatelli F, Niemeyer C, Angelucci E, Bender-Gotze C, Burdach S, Ebell W, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood : A report from the European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood. J Clin Oncol 1997;15:566-73.
10) Sanders JE, Buckner CD, Thomas ED, Fleischer R, Sullivan KM, Appelbaum FA, et al. Allogeneic marrow transplantation for children with juvenile chronic myelogenous leukemia. Blood 1988;71:1144-6.
11) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Nieman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation 1974;18:295-304.
12) Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. Am J Med 1980;69:204-17.
13) Bain BJ. Leukemia Diagnosis : a guide to the FAB classification. Philadelphia : JB Lippincott Co., 1990:124-6
14) Yoshida Y. Japanese experience in the treatment of myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6:673-85.
15) Kizaki M, Koeffler HP. Differentiation-inducing agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. Semin Oncol 1992;19:95-105.
16) Paquette RL, Koeffler HP. Differentiation therapy. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6:687-706.
17) Sanders JE, Buckner CD, Stewart P, Thomas ED. Successful treatment of juvenile chronic granulocytic leukemia with marrow transplantation. Pediatr 1979;63:44-6.
18) Hasle H. Myelodysplasitc syndromes in childhood-classification, epidemiology and treatment. In : Aaron P, editor. Leukemia & Lymphoma Reviews 5. Harwood Academic Publishers, 1997:137-52.
19) Nevill TJ, Shepherd JD, Reece DE, Barnett MJ, Nantel SH, Klingemann HG, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with busulfan-cyclophosphamide conditioning followed by allogenic BMT. Bone Marrow Transplant 1992;10:445-50.
20) Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Fisher LD, Schoch G, Ramberg RE, et al. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia.

Pretreatment variables and outcome. Ann Intern Med 1990;112:590-7.
21) De Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J, et al. Allogenic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome : a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group(EBMTG). Br J Haematol 1990;74:151-5.
22) Sutton L, Leblond V, Le Maignan C, Jouet JP, Kuentz M, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome and secondary leukemia : outcome of 86 patients. Bone Marrow Transplant 1991;7(2 Supple):39.