

## 조혈모세포이식 후 생착 실패나 재발한 소아환자에서 2차 이식의 의의

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 화순전남대학교병원 소아과, 조혈모세포이식센터

김동연 · 김도균 · 김수영 · 김석주 · 한동균 · 백희조 · 국 훈 · 황태주

### Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children to overcome graft failure or relapse after initial transplant

Dong-Yeon Kim, M.D., Do Kyun Kim, M.D., Soo Young Kim, M.D.  
Seok Joo Kim, M.D., Dong Gyun Han, M.D., Hee Jo Baek, M.D.  
Hoon Kook, M.D. and Tai-Ju Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School Chonnam National University Hwasun Hospital, Blood & Marrow Transplantation Center

**Purpose :** Failure of hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) may be encountered in practice because of either relapse of the malignancy or dysfunction of the graft. Second HSCT may be the only option for some patients whose initial HSCT failed.

**Methods :** From May, 1991 to December, 2004, 115 HSCTs were performed at the Pediatric Blood & Marrow Transplantation Center, Chonnam National University. This study was a retrospective analysis of the medical records of 15 patients who received the second HSCT after initial graft.

**Results :** Among eight patients with nonmalignant diseases, two patients underwent the second HSCT because of primary graft failure and five because of late graft rejection. The remaining Fanconi anemia patient was re-transplanted due to development of AML. Two patients died and one experienced primary graft failure, but is still alive. The Kaplan-Meier 5-year overall survival rate was 75 percent and the disease free survival rate was 62.5 percent in nonmalignant diseases. All malignant patients underwent second transplants because of relapses. Four died of relapse and one of treatment-related complications. The Kaplan-Meier 2-year overall and event free survival rate was 28.6 percent each in malignant diseases.

**Conclusion :** Second HSCT for graft dysfunction of nonmalignant disease seems to be feasible and should be considered as a standard practice. The relapse of malignant diseases remains a big obstacle even after the second HSCT, although a small portion of patients might be salvaged. Further investigation of novel therapeutic strategies, as well as the understanding of the biology should be explored. (*Korean J Pediatr* 2006;49:1329-1339)

**Key Words :** Hematopoietic stem cell transplantation, Second transplantation, Graft failure, Relapse

### 서 론

조혈모세포이식은 혈액암 뿐만 아니라, 유전 질환, 면역 질환에서 완치의 방법으로 널리 사용되고 있다. 하지만 조혈모세포이식은 이식편의 기능부전이나 재발 등으로 인해 실패하는 경우가 종종 있다.

이식편의 기능부전은 혈연이식의 경우 1-3%에서 보고되는데, 특히 재생불량성빈혈 환자에게 조혈모세포이식을 시행한 경우 과거에는 약 30%까지 보고되었고, 최근에도 약 5-10%에서 발생한다<sup>1,2)</sup>. 이식편의 기능부전의 분류는 논쟁의 여지가 있지만, 일반적으로 일차성 생착실패와 후기 이식편거부로 나눌 수 있다. 일차성 생착실패란 조혈모세포를 주입 후, 이식편의 혈액학적 기능의 회복 소견이 전혀 없는 경우로, 연속 3일간 중성구가 1,000/ $\mu$ L 이상에 도달하지 못하거나<sup>3)</sup>, 중성구 수가 이식 후 42일까지 500/ $\mu$ L 미만인 경우로 정의한다<sup>4)</sup>. 후기 이식편 거부는 중성구 수가 500/ $\mu$ L 이상이 되는 이식편 기능의 초기 회복 후 골수억제를 초래할 수 있는 다른 감염이나 약제 혹은 재발의 증

접수 : 2006년 8월 16일, 승인 : 2006년 9월 13일  
책임저자 : 국 훈, 화순 전남대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Hoon Kook, M.D.  
Tel : 061)379-7693 Fax : 061)379-7697  
E-mail : hoonkook@chonnam.ac.kr

거가 없이 중성구가 500/ $\mu$ L 미만 혹은 혈소판 수가 50,000/ $\mu$ L 미만으로 3-5일 이상 지속되는 경우로 정의한다<sup>4)</sup>. 이러한 이식편 기능부전에 영향을 주는 중요한 인자들로는 이식 전 수혈의 횟수, 전처치에 사용한 항암제나 방사선, 조혈모세포이식 시 주입된 세포 수, granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)나 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)와 같은 조혈 촉진인자의 사용여부, 골수의 미세 환경의 장애, 이식편대 숙주병 예방요법의 차이 등이 알려져 있다<sup>5-8)</sup>.

이식편 기능부전의 치료 방법으로는 조혈성장인자를 주입하는 방법, 단독으로 조혈모세포를 주입하거나 면역억제 또는 항암치료 후 조혈모세포를 주입하는 방법(2차 이식) 등이 있다. 조혈성장인자를 주입하는 방법은 주입군에서 유의한(55% vs 20%,  $P=0.001$ ) 생존율의 향상을 보이기도 하지만<sup>9)</sup>, 매우 불량한 생존율을 보고한 경우도 있어(15개월 생존율 16%)<sup>10)</sup> 연구마다 그 성적에 차이가 있다. 조혈성장인자로 가동화시킨 말초혈액을 주입하는 방법이 혈액암인 경우에 도움이 된다는 보고가 있지만, 면역학적 매개 질환인 재생불량성빈혈 등에서는 그다지 효과가 없다고 알려져 있다<sup>11, 12)</sup>. 면역억제치료는 cyclosporine A (CsA)를 감량하는 경우 이식편 거부의 증거가 발견될 때 제한적으로 사용해 볼 수 있다<sup>2, 13)</sup>. 재생불량성빈혈에서는 동일한 공여자로부터 재전치치 후 2차 이식을 시행한 경우 30-60%까지의 다양한 생존율이 보고되고 있다<sup>14, 15, 21)</sup>.

혈액암으로 조혈모세포이식을 받은 환자의 약 20-60%에서는 결국 재발한다<sup>16, 17)</sup>. 조혈모세포이식 후 재발한 경우, 선택할 수 있는 치료방법에는 재관해를 위한 화학요법, 골수공여자의 림프구주입(donor lymphocyte infusion, DLI), 알파인터페론 투여, 2차 이식 등의 치료방법들이 있다. 하지만 재관해를 위한 화학요법은 그다지 효과가 없고, 완치를 초래하는 경우는 거의 없다<sup>18, 19)</sup>. 골수공여자의 림프구주입은 만성골수구성백혈병에서 재발 초기에 사용할 때 70% 이상에서 완전 관해를 이룰 수 있지만<sup>20-22)</sup>, 급성 백혈병의 경우 그 효과가 미미하다<sup>23)</sup>. 재발된 경우 2차 이식을 하더라도 무병생존율은 7-38%로 낮다<sup>24-28)</sup>. 즉 조혈모세포이식 후 재발한 경우에는 아직까지 효과적인 정립된 치료방법이 없다고 하겠다.

이에 본 저자들은 전남대학교병원 소아조혈모세포이식센터에서 2차 조혈모세포이식을 시행한 15명의 비혈액암과 혈액암 환아들의 의무기록지를 후향적으로 조사하여, 생착 실패나 재발에 의해 1차 조혈모세포이식 실패 후 치료방법으로써 2차 이식의 의의에 대해 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1991년 5월부터 2004년 12월까지 전남대학교 조혈모세포이식센터에서 조혈모세포이식을 시행한 115명의 소아 환자 중에서

생착 실패나 재발로 2차 이식을 시행한 8명의 비혈액암 환자(재생불량성빈혈 7례, 부신백질이영양증 1례)와 7명의 혈액암 환자(급성골수구성백혈병 3례, 급성림프구성백혈병 2례, 만성골수구성백혈병 1례, 골수이형성증후군 1례)의 의무기록지를 후향적으로 조사하였다(Table 1).

## 2. 1차 이식

### 1) 비혈액암 질환

연구 기간 동안 조혈모세포 이식을 시행한 비혈액암 총 25례(재생불량성빈혈 18례, Fanconi 빈혈 4례, 부신백질이영양증 2례, 중증복합면역결핍 1례) 중 8례에서 1차 이식 실패 후 2차 이식을 시행하였다(8/25=32%). 이 중 재생불량성빈혈이 7례(Fanconi 빈혈 1례 포함), 부신백질이영양증이 1례 있었다. 재생불량성빈혈 7례 중 3례에서는 이식 전 20회 이상의 대량 수혈을 받았다(Table 2).

재생불량성빈혈 7례 중 3례(비혈액암 1번, 3번, 4번)는 진단 시 중증도 재생불량성빈혈로 1차적 치료로서 antithymocyte globulin(ATG)나 antilymphocyte globulin(ALG)와 CsA를 포함한 면역억제 치료를 하였고, 4례에서는 진단 시 중증 재생불량성빈혈로 바로 조혈모세포이식을 시행하였다. 면역억제치료를 받은 3례는 모두 부분반응(partial response)을 보이던 중, 3-4년 후 중증 재생불량성빈혈로 진행하여 1차 조혈모세포이식을 시행하였다. 부신백질이영양증 1례(비혈액암 8번)는 증상은 없었으나 형이 먼저 같은 병으로 진단받아 가족 검사결과 진단받은 환아로 1차적으로 로렌조 오일과 Lovastatin으로 치료하였고, 1년 6개월 후 1차 조혈모세포이식을 시행하였다.

전처치는 모든 예에서 cyclophosphamide를 기본으로 하였고, 방사선은 5례에서, ATG나 ALG는 3례에서 병합 사용하였다. 이식원으로 재생불량성빈혈 2례(비혈액암 5번, 6번)는 동계 말초혈액을 사용하였고, 부신백질이영양증 1례(비혈액암 8번)는 CD34<sup>+</sup>

Table 1. Patient Characteristics

Patients	15
Non-malignant disease	8
Aplastic anemia	7
Idiopathic	5
Infection	1
Fanconi anemia	1
X-linked ALD	1
Malignant diseases	7
AML	4
ALL	2
CML	1
Age(median, years)	9(2-20.2)
Sex(M:F)	10:5

Abbreviations : ALD, adrenoleukodystrophy; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia

양성 비혈연 동종골수를 사용하였으며, 남은 5례는 형제간 동종골수를 사용하였다. 단핵구(mononuclear cells, MNCs)의 중앙값은 이식원이 골수인 경우는  $2.3 \times 10^8/\text{kg}$ (범위,  $1.7-4.8 \times 10^8/\text{kg}$ ), 말초혈액인 경우는  $3.1 \times 10^8/\text{kg}$ (범위,  $1.4-4.8 \times 10^8/\text{kg}$ )이었으며, CD34<sup>+</sup> 세포의 중앙값은 이식원이 골수인 경우는  $3.9 \times 10^6/\text{kg}$ (범위,  $1.2-8.6 \times 10^6/\text{kg}$ ), 말초혈액인 경우는  $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ (범위,  $2.4-2.6 \times 10^6/\text{kg}$ )이었다.

8례 중 2례(비혈액암 5번, 8번)는 일차성 생착실패, 6례는 후기 이식편 거부를 보였다. 연구기간 중 재생불량성빈혈로 이식을 받은 경우는 총 22례(Fanconi 빈혈 포함)가 있었는데, 이 중 7례(31.8%)에서 이식편 부전이 관찰되었다. 후기 이식편 거부 6례 중 5례는 이식 후 중앙값 69일(범위, 59-279일)에 후기 이식편 거부가 발생하였고, Fanconi 빈혈 1례(비혈액암 7번)는 이식 후 244일에 후기 이식편 거부가 발생하였으며 이식 후 380일에 급성골수성백혈병이 발생하였다. 일차성 생착실패 2례는 바로 2차 이식을 시행하였고, Fanconi 빈혈 1례는 후기 이식편 거부로 조절모세포추가주입(boost therapy)을 시행하였고, 그 후 급성골수성백혈병이 발생하여 2차 이식을 시행하였다. 후기 이식편 거

부 5례 중 3례(비혈액암 1번, 3번, 6번)는 조절모세포추가주입을 시행하였고, 1례(비혈액암 4번)는 ATG로 면역억제치료를 하였으나 효과가 없어 2차 이식을 하였으며, 1례(비혈액암 2번)는 바로 2차 이식을 시행하였다.

2) 혈액암

연구 기간 동안 조절모세포 이식을 시행한 악성 질환 90례(혈액암 72례, 고형종 18례) 중 7례에서 2차 이식을 시행하였다. 이 중 동종이식은 51례 중 5례(5/51=9.8%), 자가이식은 39례 중 2례(2/39=5.1%)에서 2차 이식을 시행하였다. 이들 중 급성골수성백혈병이 3례, 급성림프구성백혈병이 2례, 골수이형성증후군과 만성골수성백혈병 각각 1례 이었고, 5례에서는 첫 번째 관해 때, 2례(혈액암 2번, 5번)에서는 두 번째 관해 때 1차 이식을 시행하였다(Table 3).

전처치로 모든 예에서 cyclophosphamide를 사용하였고, 2례는 busulfan을, 3례는 전신방사선을 각각 병합하였으며, 자가 골수이식, 자가 말초혈조혈모세포이식을 시행한 2례(혈액암 4번, 5번)는 BEAC(BCNU, etoposide, ara-C, cyclophosphamide)를 사용하였다. 이식원으로 3례는 형제간 동종골수를, 1례(혈액암 2

Table 2. Profiles of the First Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Nonmalignant Disease

Pt. No.	Dx.	First Treatment	No*	Donor Source	Prophylaxis of GVHD	Conditioning Regimen	MNC	CD34+	Engraft (N/P)	GVHD	Treatment
1	IAA	ATG/CsA/PRD/Oxy	14	MSD BM	CsA+MTX	Cy+ATG+PCZ	1.7	1.7	13/15	(-)	Booster
2	IAA	HSCT	10	MSD BM	CsA+MTX	Cy+ATG	1.8	?	17/28	(-)	2nd HSCT
3	IAA	ALG/CsA/Oxy	>50	MSD BM	CsA+MTX	Cy+TLI	2.3	8.6	16/26	(-)	Booster
4	IAA	ALG/ATG/CsA/PRD	>50	MSD BM	CsA+MTX	Cy+TLI	2.7	4.9	16/29	(-)	ATG
5	IAA	HSCT	2	Syn PB	(-)	Cy	1.4	2.6	failure	(-)	2nd HSCT
6	Rubella	HSCT	47	Syn PB	(-)	Cy+TLI	4.8	2.4	11/21	(-)	Booster
7	Fanconi	HSCT	9	MSD BM	CsA+PRD	Cy+TAI+ATG	2.3	1.2	9/14	(-)	Booster
8	ALD	Lova/Lorenzo	0	MUD BM	CsA	Cy+TBI	3.1	7.3	failure	(-)	2nd HSCT

Abbreviations : Pt, patient; No., number; Dx, diagnosis; MNC, mononuclear cells( $\times 10^8/\text{kg}$ ); CD34+ cells( $\times 10^6/\text{kg}$ ); Engraft(N/P), neutrophil/platelets; IAA, idiopathic aplastic anemia; CsA, cyclosporine A; PRD, prednisolone; Oxy, oxymetholone; MSD, matched sibling donor; BM, bone marrow; MTX, methotrexate; Cy, Cyclophosphamide; PCZ, procarbazine; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; TLI, total lymphoid irradiation; PB, peripheral blood; TAI, thoracoabdominal irradiation; ALD, adrenoleukodystrophy; Lova, Lovastatin; MUD, matched unrelated donor; TBI, total body irradiation

\*: number of transfusion

Table 3. Profiles of the First Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Malignant Disease

Pt. No.	Diagnosis	State	Donor	Source	Conditioning regimen	MNC	CD34+	Engraft (N/P)	GVHD	Treatment
1	ALL	CR1	MSD	BM	Cy+TBI	2.9	7	11/14	(-)	CCG 1882
2	ALL	CR2	MSD	BM+PB	Cy+Ara+TBI	3.3/2.4	?/0.6	16/22	(-)	CCG 1882
3	AML	CR1	MSD	BM	Cy+Bu	5.2	16	15/28	(-)	2nd HSCT
4	AML	CR1	Auto	BM	BEAC	4.2	5.4	failure	(-)	FLAG
5	AML	CR2	Auto	PB	BEAC	?	?	36/58	(-)	RT+IT+FLAG
6	MDS, AML	CR1	MUD	BM	Cy+TBI	3.9	0.3	23/39	C*(S <sup>+</sup> )	2nd HSCT
7	CML	Chronic	MSD	BM	Cy+Bu	4.1	1.2	12/19	(-)	DLI

Abbreviations : Pt, patient; No., number; MNC, mononuclear cells( $\times 10^8/\text{kg}$ ); CD34+ cells( $\times 10^6/\text{kg}$ ); Engraft(N/P), neutrophil/platelets; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; MSD, matched sibling donor; BM, bone marrow; Cy, cyclophosphamide; TBI, total body irradiation; PB, peripheral blood; AML, acute myeloid leukemia; Bu, Busulfan; Auto, autologous; BEAC, BCNU+etoposide+ara-C+cytoxan; Ara, ara-C; RT, radiation therapy; IT, intrathecal chemotherapy; FLAG, Fludarabine+ara-C+Idarubicin; MDS, myelodysplastic syndrome; MUD, matched unrelated donor; CML, chronic myeloid leukemia; Chronic, chronic phase; DLI, donor lymphocyte infusion

\*: chronic GVHD; <sup>+</sup>: skin

번)는 공여자의 나이가 어려 형제간 동종 골수와 함께 공여자의 말초혈도 같이 사용하였다. 비혈연 동종골수이식도 1례(혈액암 6번) 있었으며, 자가 골수이식, 자가 말초혈조혈모세포이식이 각각 1례(혈액암 4번, 5번)씩 있었다. 이식원이 골수인 5례의 MNC 중앙값은  $4.1 \times 10^8/\text{kg}$ (범위,  $2.9-5.2 \times 10^8/\text{kg}$ ),  $\text{CD34}^+$  세포 중앙값은  $5.4 \times 10^6/\text{kg}$ (범위,  $0.3-7.0 \times 10^6/\text{kg}$ )이었고, 골수와 말초혈을 함께 사용한 1례의 MNC는 골수  $3.3 \times 10^8/\text{kg}$ , 말초혈  $2.4 \times 10^8/\text{kg}$ 이고,  $\text{CD34}^+$  세포는  $0.6 \times 10^6/\text{kg}$  이었다.

7례 중 1례(혈액암 4번)에서 조혈모세포이식 후 28일째 골수 검사 상, 생착 실패 소견을 보였고, 200일째 재발하였다. 남은 6례는 생착에는 성공하였으나 중앙값 174일(범위, 90-1474일)에 재발하였다. 재발 후 1차적 치료로 만성골수성백혈병 1례(혈액암 7번)는 DLI를 시행하였으나 효과가 없어 1차 이식 후 456일째(DLI 후 344일째) 2차 이식을 시행하였고, 급성골수성백혈병 2례(혈액암 3번, 6번)는 관해가 되지 않은 상태에서 바로 2차 이식을 시행하였으며, 급성림프구성백혈병 2례는 CCG 1882 요법으로, 급성골수성백혈병 2례(혈액암 4번, 5번)는 FLAG 요법

(fludarabine, ara-C, idarubicin)으로 재관해 후 2차 이식을 시행하였다.

### 3. 2차 이식

#### 1) 원 인

비혈액암 8례 중 2례(비혈액암 5번, 8번)는 일차성 생착실패로, 5례는 후기 이식편 거부로, Fanconi 빈혈 1례(비혈액암 7번)는 급성골수성백혈병이 생겨 2차 조혈모세포이식을 시행하였다. 혈액암의 경우 7례 모두 골수에서 재발을 하였는데, 1례(혈액암 4번)는 일차성 생착실패 후 골수에서 재발하였고, 2례(혈액암 1번, 5번)는 골수뿐만 아니라 골수 외 과립구육종으로 재발하였다. 골수 외 과립구육종으로 재발한 2례 중 1번 환아는 턱밑샘과 귀밑샘에 재발을 하였고, 5번 환아는 안면신경마비를 동반한 두경부 종양으로 재발하여 국소 방사선 치료를 받았으나 3개월 후 골수 재발이 동반되었다.(Table 4, 5)

#### 2) 이식 방법

비혈액암에서 1차-2차 이식 사이의 시간 간격의 중앙값은

**Table 4.** Profiles of the Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Nonmalignant Disease

Pt. No	Age	GD	Time btw and GD(days)	Time btw HSCTs(days)	Source	Conditioning regimen	MNC	CD34 <sup>+</sup>	Engraft (N/P)	GVHD	Status*	Outcome(Mo)	
												DFS	OS
1	11.8	LGR	279	748	PB(same)	Cy+ATG+PCZ	3.4	7.7	17/24	(-)	1	88	88
2	13.8	LGR	59	86	PB(same)	ATG+TLI	5.2/6.8	2.8/1.4	13/13	C <sup>+</sup>	1	74.5	74.5
3	8.8	LGR	192	931	PB(same)	Cy+Flu+ATG	9.0	4.3	16/23	(-)	1	21.5	21.5
4	13.3	LGR	69	126	PB(same)	Cy+Flu+ATG	5.1	6.1	34/43	(-)	1	45	45
5	9.0	PGF	(-)	103	PB(same)	Cy+ATG	2.3/2.4	5.9/4.8	9/0	(-)	1	0	2
6	20.2	LGR	62	1,875	PB(same)	Cy+TLI	3.9	?	12/13	(-)	1	22	22
7	15.4	AML <sup>†</sup>	244	392	BM(same)	Cy+Flu+ATG	5.8	11.1	11/12	(-)	2	2.5	5
8	4.6	PGF	(-)	304	Cord	Cy+Bu+ATG	0.8	0.4	11/-	A <sup>§</sup>	2	0	8

Abbreviations : Pt, patient; No., number; GD, graft dysfunction; btw, between; MNC, mononuclear cells( $\times 10^8/\text{kg}$ );  $\text{CD34}^+$  cells ( $\times 10^6/\text{kg}$ ); Engraft(N/P), neutrophil/platelet; Status, 1=survival, 2=death; DFS, Mo, Months; Disease free survival; OS, overall survival; LGR, late graft rejection; PB, peripheral blood; Cy, Cyclophosphamide; PCZ, Procarbazine; TLI, total lymphoid irradiation; C, Chronic GVHD; Flu, Fludarabine; AML, Relapse to AML; BM, bone marrow; PGF, primary graft failure; Cord, umbilical cord blood; Bu, Busulfan; A, Acute GVHD

**Table 5.** Profiles of the Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Malignant Disease

Pt. No.	Relapse	Time btw relapse (days)	Time btw HSCTs(days)	Status	Source	Conditioning regimen	MNC	CD34+	Engraft (N/P)	GVHD	Status*	Outcome(Mo)	
												DFS	OS
1	BM,GS	183	227	CR2	PB(same)	Bu+Ara-C+Ida	3.85	4.4	11/19	(-)	2	3(R <sup>†</sup> )	22
2	BM	330	465	CR3	PB(same)	Mel+Bu	2.3	0.8	(-)	(-)	2	0	1
3	BM	173	186	NR	PB(same)	Flu+Bu+ATG	11	4.1	14/19	(-)	2	2(R <sup>†</sup> )	4
4	BM	174	319	CR2	5/6 Cord	Flu+Bu+ATG	0.21	0.12	18/56	A <sup>†</sup> (S <sup>§</sup> )	1	24	24
5	BM,GS	1,474	1,715	CR3	Cord	Flu+Bu+ATG	0.42	1.22	15/42	A <sup>†</sup> (S <sup>§</sup> ), C <sup>  </sup> (S <sup>§</sup> )	1	21.5	21.5
6	BM	162	178	NR	PB(same)	Flu+Bu+ATG	8.8	1.5	(-)	(-)	2	0	16.5
7	BM	90	453	Chronic	PB(same)	Flu+Bu+ATG	2.8	2.1	(-)	(-)	2	0	20

Abbreviations : Pt, patient; No., number; MNC, mononuclear cells( $\times 10^8/\text{kg}$ );  $\text{CD34}^+$  cell( $\times 10^6/\text{kg}$ ); Engraft(N/P), neutrophil/platelet; status 1=survival, 2=death; Mo, months; DFS, disease free survival; OS, over all survival; BM, bone marrow; GS, granulocytic sarcoma; PB, peripheral blood; Bu, Busulfan; Ida, idarubicin; <sup>†</sup>, Relapse; Mel, melphalan; NR, non-remission; Flu, Fludarabine; Cord, umbilical cord blood; A, acute GVHD; S, skin; C, chronic GVHD; Chronic, chronic phase.

348일(범위, 86-1,875일)이었고, 혈액암에서는 319일(범위, 178-1,715일)이었다. 전처치로는 비혈액암 8례 중 7례에서 cyclophosphamide를 기본으로 하였고 3례에서 fludarabine을 cyclophosphamide와 병합하여 사용하였으며, busulfan과 procarbazine을 각각 1례에서 cyclophosphamide와 병합하여 사용하였고, 방사선도 2례에서 병합 사용하였다. 1례를 제외한 7례에서 ATG나 ALG도 병합 사용하였다. 혈액암에서는 전처치로 5례에서 fludarabine, busulfan, ATG 병합요법이 사용되었고, 1례는 busulfan, ara-C, idarubicine 병합요법이, 남은 1례는 melphalan, busulfan 병합요법이 사용되었다.

이식원으로 비혈액암 8례 중 6례는 1차 조혈모세포이식 때와 동일한 공여자의 말초혈을 사용하였고, 1례(비혈액암 7번)는 동일한 공여자의 골수를, 남은 1례(비혈액암 8번)는 1차 조혈모세포이식 때 CD34<sup>+</sup> 비혈연 동종골수를 사용한 환아로 2차 조혈모세포이식 때는 제대혈을 사용하였다. 말초혈을 사용한 6례의 MNC 중앙값은  $4.9 \times 10^8/\text{kg}$ (범위,  $3.9-12.0 \times 10^8/\text{kg}$ ), CD34<sup>+</sup> 세포의 중앙값은  $6.1 \times 10^6/\text{kg}$ (범위,  $4.2-7.7 \times 10^6/\text{kg}$ )였고, 골수를 사용한 1례는 MNC  $5.8 \times 10^8/\text{kg}$ , CD34<sup>+</sup> 세포는  $11.1 \times 10^6/\text{kg}$ , 제대혈을 사용한 1례는 MNC  $8.0 \times 10^7/\text{kg}$ , CD34<sup>+</sup> 세포는  $4.0 \times 10^5/\text{kg}$  이었다. 혈액암 7례 중 5례에서 1차 조혈모세포이식 때와 같은 공여자의 말초혈을 사용하였고, 1차 조혈모세포이식 때 각각 자가골수이식, 자가말초혈조혈모세포이식을 시행한 2례(혈액암 4번, 5번)에서 2차 조혈모세포이식 때 이식원으로 제대혈을 사용하였다. 말초혈 MNC 중앙값은  $3.8 \times 10^8/\text{kg}$ (범위,  $2.3-11.0 \times 10^8/\text{kg}$ ), CD34<sup>+</sup> 세포의 중앙값은  $2.1 \times 10^6/\text{kg}$ (범위,  $0.8-4.4 \times 10^6/\text{kg}$ )이었고, 제대혈은 MNC 중앙값  $2.2 \times 10^7/\text{kg}$ (범위,  $0.2-4.2 \times 10^7/\text{kg}$ ), CD34<sup>+</sup> 세포의 중앙값은  $6.2 \times 10^5/\text{kg}$ (범위,  $0.1-12.2 \times 10^5/\text{kg}$ )이었다.

#### 4. 생착 및 이식편 기능 부전

중성구 생착은 absolute neutrophil counts(ANC)가  $500/\mu\text{L}$ 에 다다를 때로 하였고, 혈소판 생착은 수혈을 받지 않고서도 혈소판이  $20,000/\mu\text{L}$ 이 넘을 때로 정의하였다. 이식편 기능 부전은 일차성 생착 실패와 후기 이식편 거부로 나누었고, 일차성 생착 실패는 이식편의 혈액학적 기능의 회복 조건이 전혀 없는 경우로, 연속 3일간 중성구가  $1,000/\mu\text{L}$  이상에 도달하지 못하거나<sup>3)</sup>, 중성구 수가 이식 후 42일까지  $500/\mu\text{L}$  미만인 경우로 정의하였다<sup>4)</sup>. 후기 이식편 거부는 중성백혈구 수가  $500/\mu\text{L}$  이상이 되는 이식편 기능의 초기 회복 후 골수억제를 초래할 수 있는 다른 감염이나 약제 혹은 재발의 증거가 없이 중성 백혈구가  $500/\mu\text{L}$  미만 혹은 혈소판 수가  $50,000/\mu\text{L}$  미만으로 3-5일 이상 지속되는 경우로 정의하였다<sup>4)</sup>.

#### 5. 이식편대 숙주병 예방

비혈액암의 1차 이식 때 4례는 methotrexate, CsA으로, 1례는 CsA, prednisolone으로, 1례는 CsA만으로 예방하였고, 공여

자가 쌍둥이었던 2례(비혈액암 5번, 6번)는 예방을 하지 않았다. 2차 이식 때에 동계이식을 시행하였던 2례는 전과 마찬가지로 예방을 하지 않았고, 2례는 CsA만으로, 4례는 methotrexate와 CsA를 예방적으로 사용하였다.

혈액암 7례 모두 1차 이식 때는 methotrexate와 CsA으로 예방하였고, 2차 이식때는 3례는 methotrexate와 CsA로, 1례는 CsA만으로, 남은 3례는 예방하지 않았다.

각 례에서 CsA는 이식 1일전  $5 \text{ mg/kg/day}$ , 이식 일부터  $1.5 \text{ mg/kg/dose}$ 를 하루 두 번 정맥주사 하여 혈중농도가  $100-200 \mu\text{g/mL}$ 를 유지하도록 용량을 조절하였고, 경구섭취가 가능해지면 경구용 제제로 바꾸어 주사용량의 3-4배에 해당하는 용량을 1일 2회 분복 하도록 하였다. Methotrexate는 이식 1일째  $15 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ , 제 3, 6, 11일에  $10 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 를 각각 투여하였다.

#### 6. 보존적 치료

본 연구에서는 모든 환아에서 골수 기능의 신속한 회복을 위하여 G-CSF를  $5 \mu\text{g/kg/day}$  용량으로 이식 당일부터 투여하여 절대중성구수가 3일 연속  $1,000/\mu\text{L}$  이상이 될 때까지 투여하였다.

#### 7. 통계

통계분석은 SPSS 12.0 프로그램을 사용하였고, 전체생존율, 무병생존율 비교는 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하였다. 분석의 시점은 2005년 8월 말로 정하였다.

### 결 과

#### 1. 대상 환자의 임상적 특징

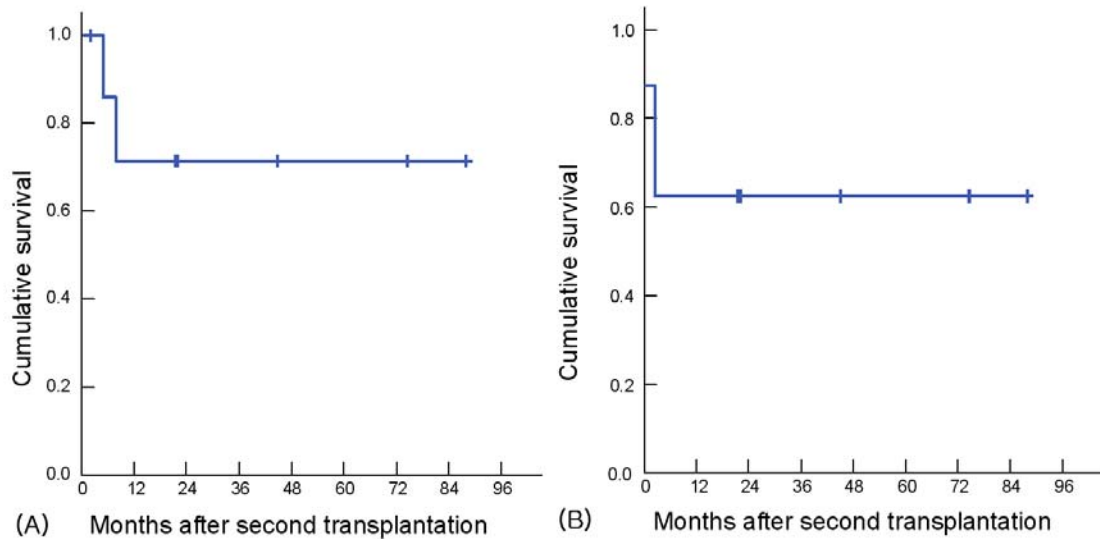
대상 환자의 성별은 남아 10명, 여아 5명이었다. 전체 환아들의 나이의 중앙값은 9세(범위, 2-20.2세), 혈액암 환자의 경우 12.5세(범위, 4.6-20.2세), 비혈액암 환자의 경우는 8.4세(범위, 2-17.9세)였다(Table 1).

#### 2. 비혈액암

##### 1) 생착과 관련 요인

2차 이식을 받은 비혈액암 8례 중 6례에서 생착에 성공하였고, 2례(비혈액암 5번, 8번)에서 생착에 실패하였다. 나이의 중앙값은 생착에 성공한 6례의 경우 13.5세(범위, 8.8-20.2세)였고, 실패한 2례의 경우는 6.8세(범위, 4.6-9.0세)였다. 실패한 2례 모두 일차성 생착 실패였고, 1차 이식 때도 일차성 생착 실패로 바로 2차 이식을 시행한 환아들이었다. 생착에 성공한 6례의 중성구 생착일의 중앙값은 14.5일(범위, 11-34일)이었으며, 혈소판 생착일의 중앙값은 18일(범위, 12-43일)이었다(Table 4).

전체 환아 8례의 1차 이식 후 이식편 기능부전까지의 시간



**Fig. 1.** Kaplan-Meier survival of patients with non-malignant diseases after second transplantation. (A) Overall survival (B) Disease free survival

간격의 중앙값은 130.5일(범위, 59-279일)이었고, 1차와 2차 이식 사이 시간 간격의 중앙값은 348일(범위, 86-1,875일)이었다. 2차 이식 후 생착에 실패한 2례의 경우 1차와 2차 이식 사이 시간 간격의 중앙값은 203.5일(범위, 103-304일)이었고, 생착에 성공한 6례의 경우 1차 이식과 2차 이식 사이 시간 간격은 중앙값 588일(범위, 86-1,875일)로 생착에 성공한 6례의 경우에서 시간 간격이 더 길었다.

생착에 성공한 6례 중 5례는 이식원으로 1차 이식과 동일한 공여자의 말초혈액을 사용하였으며, MNC의 중앙값은  $5.1 \times 10^8/\text{kg}$ (범위,  $3.4-12.0 \times 10^8/\text{kg}$ )였고,  $\text{CD}34^+$  세포의 중앙값은  $5.2 \times 10^6/\text{kg}$ (범위,  $4.2-7.7 \times 10^6/\text{kg}$ )였다. 실패한 2례 중 비혈액암 8번은 이식원으로 제대혈을 사용하였고 MNC는  $8.0 \times 10^7/\text{kg}$ ,  $\text{CD}34^+$  세포는  $4.0 \times 10^5/\text{kg}$ 였으며, 다른 1례(비혈액암 6번)는 1차 이식 때와 동일한 공여자의 말초혈액을 이식원으로 사용하였으며 MNC  $4.7 \times 10^8/\text{kg}$ ,  $\text{CD}34^+$  세포  $10.7 \times 10^6/\text{kg}$ 이었다.

이식대숙주병은 2례에서 발생하였다. 생착에 성공한 1례(비혈액암 2번)는 methotrexate와 CsA를 예방적으로 사용하였으나, 이식 후 690일 경 만성 이식대숙주병이 피부(양측 볼)에 국한되어 발생하였다. 다른 1례(비혈액암 8번)는 부신백질이영양증으로 생착에 실패한 환아로, 이식 10일부터 피부에, 이식 14일부터 위장관계에 급성 이식대숙주병이 생기기 시작하여 Grade IV까지 진행하였고, CsA와 고용량 스테로이드 요법으로 조절되지 않았다.

## 2) 2차 이식의 결과

8례 중 2례(비혈액암 7번, 8번)에서 사망하였고, 1례(비혈액암 5번)에서 생존해 있으나 생착에 실패하였다. 사망한 2례 중 1례(비혈액암 8번)는 부신백질이형성증후군으로 이식 후 14일, 21일에 완전키메리즘을 보이지 않은 상태에서 Grade IV까지 진행되

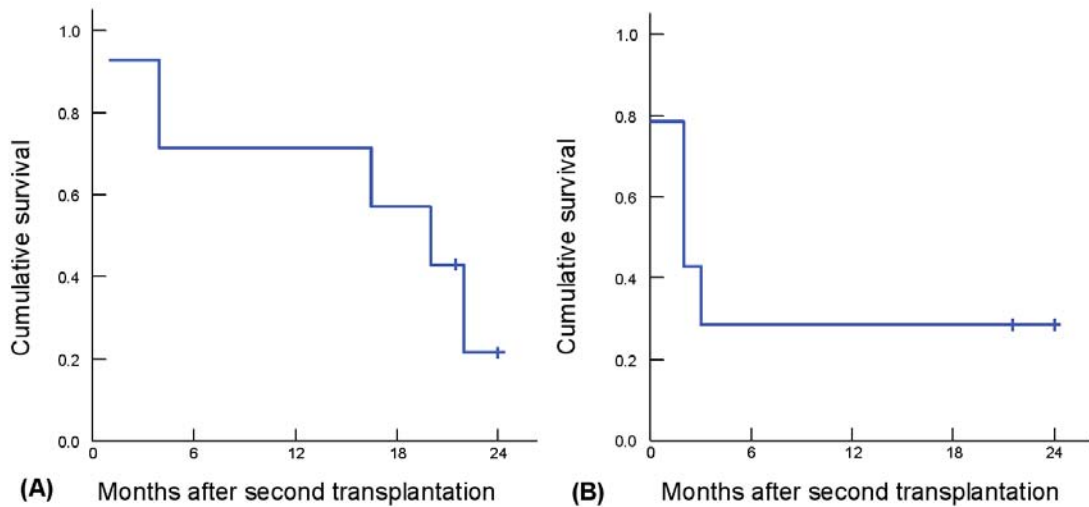
는 이식대숙주병을 초래하였다. 또한 이식 19일부터 경련이 발생하였으나, 뇌 영상 검사 상 출혈이나 경색 소견은 관찰되지 않았고, 이식 21일에는 출혈성 방광염도 발생하였다.

다른 1례는 Fanconi 빈혈(비혈액암 7번)로 1차 이식 후 생착은 잘 되었으나, 이식 후 380일에 시행한 골수검사 상 급성골수성백혈병으로 전환되어 2차 조혈모세포이식을 시행하였다. 이식 11일, 12일에 각각 중성구, 혈소판 생착이 되었고, 이식 28일 골수 검사 상 생착이 잘 되었으며 완전키메리즘 소견을 보였으나, 이식 69일에 급성골수구성백혈병이 재발하여 이식 5개월에 사망하였다. 이식 관련 합병증으로는 이식 3일부터 간정맥폐쇄질환 소견(총빌리루빈 최고치, 9.6 mg/dL)을 보여 PG-E1을 사용하였다. 생존해 있으나 생착 실패한 1례(비혈액암 5번)는 특발성 재생불량성빈혈로 1차 조혈모세포이식 때 일차성 생착 실패를 하였고, 2차 이식 역시 중성구는 이식 9일에 생착되었으나, 혈소판은 생착되지 못한 일차성 생착 실패로 현재 수혈에 의존하여 생존하고 있다. 이식 관련 특별한 합병증은 없었다.

2차 조혈모세포이식 후 Kaplan-Meier로 구한 비혈액암 환아들의 5년 전체생존율은 75.0%이었고, 5년 무병생존율은 62.5%이었다(Fig. 1).

## 3. 혈액암

2차 이식을 받은 혈액암 7례 중 4례에서 생착이 되었고, 3례(혈액암 2번, 6번, 7번)는 관해유도에 실패하였다. 중성구 생착일의 중앙값은 14.5일(범위, 11-18일)이고, 혈소판 생착일의 중앙값은 30.5일(범위, 19-56일)이었다. 이 중 분석시점까지 생존해 있는 환아는 2례(혈액암 4번, 5번)이고, 5례에서 사망하였다. 사망한 5례 중, 3례(혈액암 2번, 6번, 7번)는 관해유도에 실패한 환자들이고, 2례는 생착 후 재발하였다(Table 5).



**Fig. 2.** Kaplan-Meier survival of patients with malignant diseases after second transplantation. (A) Overall survival (B) Disease free survival

전체 환자 7례의 1차 이식 후 재발까지의 시간 간격의 중앙값은 174일(범위, 90-1,474일)이었고, 1차 이식과 2차 이식 사이 시간 간격의 중앙값은 319일(범위, 178-1,715일)이었다. 생존해 있는 2례의 1차 이식 후 재발까지의 시간 간격의 중앙값은 1,017일(범위, 319-1,715일)이었고, 1차 이식과 2차 이식 사이 시간 간격의 중앙값은 824일(범위, 174-1,474일)이었다. 사망한 5례의 1차 이식 후 재발까지의 시간 간격 중앙값은 173일(범위, 90-330일)이었고, 1차 이식과 2차 이식 사이 시간 간격의 중앙값은 227일(범위, 178-465일)이었다. 즉, 생존한 2례의 1차 이식 후 재발까지의 시간 간격의 중앙값과 1차 이식과 2차 이식 사이의 시간 간격의 중앙값이 사망한 5례의 경우 보다 길었다.

혈액암 환자 전체 나이의 중앙값은 8.4세(범위, 2-17.9세)였다. 이 중 생존한 2례는 8.7세(범위, 8.4-9.0세), 사망한 5례는 3.5세(범위, 2-17.9세)로 생존한 2례에서 더 많았다. 이식원으로 제대혈을 사용한 2례(혈액암 4번, 5번)를 제외한 5례에서 이식원과 환자 사이에 혈액형이 일치하는 경우는 2례 이었고, 성별이 맞는 경우는 1례뿐이었다.

이식대숙주병은 제대혈을 이식원으로 사용한 생존해 있는 2례(혈액암 4번, 5번)와 2차 이식후 관해가 되지 않은 1례(혈액암 6번)에서 발생하였다. 제대혈 이식 후 생존해 있는 2례 중, 4번 환아는 이식 26일째 피부에 Grade II의 급성 이식대숙주병이 생겼으나 스테로이드로 조절이 되었다. 다른 1례(혈액암 5번)는 이식 28일에 피부에 급성 이식대숙주병이 생겼고, 이식 263일에 피부에 광범위 만성 이식대숙주병이 생겨서 스테로이드로 현재 조절 중이다. 2차 이식 후 관해가 되지 않은 1례(혈액암 6번)는 DLI를 2회 시행하였고, 2차 DLI후 3일에 피부와 위장관에 Grade II의 급성 이식대숙주병이 생겼다.

합병증으로는 6번 환아에서 거대세포바이러스감염(CMV 항원

양성, CMV IgG 양성)이 있었고, 1번 환아는 이식 후 6일째 전신 간대성 경련이 발생하여 시행한 두부 CT상 좌측 후두엽에 아스페르길루스 뇌농양 소견을 보여 항진균제로 amphotericin B를 사용하였으나 크기 변화는 없었다. 그 외 출혈성 방광염도 동반되었다. 4번 환아는 청력장애가 있어 현재 보청기를 하고 있으며, 2번 환아는 이식 후 3일째 간경맥폐쇄와 Stevens Johns syndrome이 발병하였으며, 9일째 간질중첩증의 형태로 경련이 발생하였으며, 급성신부전도 발생하여 사망하였다. 5번 환아는 출혈성 방광염이 있었으며, 이식 후 4개월경 좌측 폐문 주위에 종양과 유사한 병변 보여 시행한 bronchoalveolar lavage (BAL)상 결핵균이 동정되어 결핵약을 복용 중이다.

관해 유도 실패와 재발에 대한 치료로 1례(혈액암 3번)에서는 항암화학요법으로 재관해를 유도 하였으나 실패하였고, 2례에서는 DLI를 시행하였는데 역시 실패하였다. DLI를 시행한 2례 중 1례는 6번 환아로 1차 이식 때와 같은 공여자로부터 2차 이식으로 비혈연 동종 말초혈이식을 받은 환아로 이식 후 21일 골수 검사 상 백혈병 세포의 지속 소견을 보였다. 이식원 주입 후 중성구와 혈소판의 생착 소견이 보이지 않아, 이식 후 19일에 DLI 1회 시행하였고, 반응이 없어 이식 후 54일 2차 DLI를 시행하였으나 역시 반응보이지 않고 이식 후 80일에 사망하였다. 다른 1례는 1번 환아로 골수뿐만 아니라 턱밑샘과 귀밑샘에 재발한 환아로 중성구는 11일에 혈소판은 19일에 생착하였으나, 이식 후 87일에 양측 귀밑샘에서 재발을 하여 국소 방사선 치료를 하였으나, 이식 후 273일에 고환에도 재발을 하여 국소 방사선 치료를 하였다. 이식 후 286일에 1차 DLI를, 이식 후 340일에 2차 DLI를 시행하였으나 효과가 없어 고식적인 방사선 및 항암요법을 하던 중, 이식 후 23개월(697일)에 사망하였다.

2차 조절모세포이식 후 Kaplan-Meier로 구한 혈액암 환아들

의 2년 전체생존율과 무병생존율은 모두 28.6%이었다(Fig. 2).

## 고 찰

조혈모세포이식은 혈액암을 포함한 면역질환, 유전질환들을 완치시킬 수 있는 방법이지만, 이식편 기능부전이나 재발로 인해 실패하는 경우가 종종 있다. 재생불량성빈혈로 조혈모세포이식을 시행한 경우 약 5-10%에서 이식편 기능부전이 발생하고<sup>1)</sup>, 혈액암으로 조혈모세포이식을 받은 환자의 약 20-60%에서 결국에는 재발을 한다<sup>16, 17)</sup>.

재생불량성빈혈 환자에서 이식편 거부의 빈도는 Seattle의 333명에 대한 보고에 따르면 전처치로서 cyclophosphamide 단독 혹은 procarbazine과 ATG 36 mg/kg를 병합 사용하였던 1970-1976년에는 35%에서 발생하던 것이 cyclophosphamide와 ATG 90 mg/kg를 병합 사용한 1982-1996년 사이에는 9% (13/148)에서 발생함을 보고하였다.<sup>3)</sup> 본 연구에서 재생불량성빈혈로 이식을 받은 총 22례(Fanconi 빈혈 포함) 중 7례(31.8%)에서 이식편 기능부전이 관찰되어 최근의 다른 기관의 5-10%보다 높게 관찰되었다<sup>1)</sup>. 그 동안 이식편 기능부전의 중요한 요인들로 알려진 이식 전 수혈의 횟수, 전처치에 사용한 항암제나 방사선, 조혈모세포이식 시 주입하는 세포 수, G- 혹은 GM-CSF 등 조혈 촉진인자의 사용여부, 골수의 미세 환경의 장애, 이식대숙주병 예방요법의 차이 중<sup>5-8)</sup> 본 연구에서 높은 이식편 기능부전과 직접 연관이 많은 소견은 찾아 볼 수 없었다. 즉 본 연구에서 전처치에 고용량의 ATG 사용, 이식 후 조혈촉진인자 G-CSF의 사용, 이식대숙주병의 예방으로 CsA와 methotrexate의 병합 사용 등 알려진 인자들을 회피하려는 노력에도 불구하고 비교적 높은 이식편 기능부전의 소견을 보인 이유는 명확치 않으나, 중등도 질환에서 면역억제치료 후 중증으로 진행된 경우 20회 이상의 수혈을 받은 3례가 포함되어 있고, 골수이식시 주입된 세포수가 중앙값  $2.3 \times 10^8$ /kg(범위,  $1.7-4.8 \times 10^8$ /kg)로 작은 경우, 그리고 초창기의 몇 명에서 6개월 이전에 CsA의 감량을 시도한 경우들이 포함되어 있는 것을 추론해 볼 수 있다.

비혈액암의 경우에 이식편 기능부전으로 2차 이식을 시행하는 경우, 2차 이식의 성공과 연관되는 인자라 알려진 요인들로는 1차와 2차 이식 사이의 기간, 일차성 생착 실패보다는 후기 이식편 거부일 때, 환자의 나이가 어릴 때, methotrexate/CsA으로 이식대숙주병을 예방하는 경우 등에서 성공할 가능성이 더 많다고 한다<sup>3, 12, 15)</sup>. Seattle group에서 최근 1차 이식 후 이식편 기능 부전이 생길 때까지의 기간이 28일에서 180일로 길어지면서 1차와 2차 이식 사이의 기간도 길어지게 되었고, 생존율도 5%에서 83%까지 증가하게 되었다고 보고하였다<sup>3)</sup>. Guardiola 등<sup>18)</sup>은 예후 인자로서 1차와 2차 이식 사이의 간격을 80일로 잡았고, McCann 등<sup>14)</sup>은 1차와 2차 이식 사이의 간격을 60일 이상일 때 더 높은 생존율을 보고 하였다. de Medeiros 등<sup>15)</sup>은 1차와 2차 이식 사이의 기간을 90일로 조사하였을 때 이전 연구들

과 같은 결과를 얻었다. 본 연구에서도 2차 이식을 받은 비혈액암 8례 중 생착에 실패한 2례의 경우 1차와 2차 이식 사이 시간 간격의 중앙값은 203.5일인데 비해 생착에 성공한 6례의 경우 중앙값 588일로 생착에 성공한 6례의 경우에서 시간 간격이 더 길었음을 알 수 있었다.

또한 McCann 등<sup>14)</sup>은 일차성 생착 실패보다는 후기 이식편 거부일 때 생존율이 높다고 보고 하였고, de Medeiros 등<sup>15)</sup>도 후기 이식편 거부의 경우 13년 생존율 60%로 1차성 생착 실패의 22% 보다 높다고 하였다. 이는 일차성 생착 실패의 경우 후기 이식편 거부의 경우보다 1차와 2차 이식간의 시간 간격이 짧기 때문이다. 본 연구에서도 2차 이식에 실패한 3례 중 2례는 일차성 생착 실패로 2차 이식을 시행했던 경우이었고, 1례는 이식 관련 사망이었다.

이식한 조혈 전구세포의 수가 많으면 이식 후 빠르게 생착을 한다고 하지만<sup>2)</sup>, 2차 이식 후 생존율에는 차이가 없다고 알려져 있다<sup>15)</sup>. Aversa 등<sup>29)</sup>은 이식원으로 대량의 말초혈을 사용하는 경우 조직적합성항원(HLA, human leukocyte antigen)이 haplo-mismatch와 같은 경우에도 안전한 생착이 가능하다고 보고하였고, Guardiola 등<sup>18)</sup>은 2차 이식의 이식원으로 말초혈을 사용 시 통계학적으로 의의가 있는 높고도 빠른 중성구 생착률을 보고하였다. 본 연구에서는 비혈액암 8례 중 5례에서, 혈액암 7례 중 5례에서 말초혈을 2차 이식의 이식원으로 사용하였다. 비혈액암 5례 중 4례는 생착에 성공하였으나 1례는 일차성 생착 실패를 하였다. 혈액암 5례 중 3례에서는 백혈병세포가 지속하였고, 2례는 생착 후 재발하였다. 즉, 전체 10례 중 6례에서 생착에 성공하였다.

de Medeiros 등<sup>12)</sup>은 일차성 생착 실패의 경우 심각한 면역억제 상태에 놓이게 되고 이는 치명적인 감염과 연관되어 사망의 중요한 요인이 된다고 하였으나, 본 연구에서 발열이 있던 모든 환자에서 균이 동정되지 않았고, 발열이 있던 환자 4례 중 3례는 조혈모세포 주입 전 발열이 있다가 모두 주입 후 발열이 소실되어 ATG나 ALG의 부작용 혹은 약제나 수혈과 연관되었을 것으로 사료되었다. 오직 1례(비혈액암 7번) 만이 사망하기 전까지 계속 발열이 있었고 혈액검사 상 염증반응 소견을 보였으나 혈액 배양에서 균은 동정되지 않았다.

Stuck 등<sup>3)</sup>은 Seattle group에서 이식대숙주병 예방요법으로 CsA과 methotrexate의 병합요법이 CsA를 사용하지 않은 경우보다 생존율이 높다고 하였고, de Medeiros 등<sup>12)</sup>도 CsA를 사용한 경우에 이식관련 사망률이 낮으며, 전체 생존율도 높다고 하였다. 본 연구에서는 동계이식인 2례를 제외한 6례 모두에서 이식대숙주병을 예방하기 위해 CsA를 사용하였으며, 이 중 2례는 methotrexate를 병합하였다. 이식대숙주병은 2례에서 발생하였다. 1례는 methotrexate와 CsA를 예방적으로 사용하였으나, 이식 후 690일 경 만성 이식대숙주병이 국소적으로 피부에 발생하였다. 다른 1례는 CsA 만을 예방적으로 사용하였으나 이식 10일부터 피부에, 이식 14일부터 위장관계에 급성 이식대숙주병이



생기기 시작하여 Grade IV까지 진행하였고, CsA와 스테로이드로 잘 조절되지 않았다. 이식 후 2개월 경 간정맥폐쇄, 신부전 등 이식 관련 합병증으로 사망하였다.

혈액암인 경우에서 2차 이식의 경험을 보면, societe francaise de greffe de moelle(SFGM)에서 Michallet 등<sup>28)</sup>은 1984년부터 1996년까지 150명의 혈액암 재발로 인해 2차 조혈모세포 이식을 받은 환아들을 대상으로 조사하였다. 이 조사에서 생존율을 높이는 요인이라 알려진 것들은 나이가 적을 때(16세 미만), 1차 이식 후 재발하기까지 기간이 길 때, 급성 이식대숙주병이 없을 때, 만성 이식대숙주병이 있을 때, 공여자가 여자일 때 등이었다.

Alberto 등<sup>29)</sup>은 1차 이식과 재발 사이의 시간 간격과, 재발과 2차 이식 사이의 시간 간격이 중요한 예후 인자라고 하였다. 1차 이식과 재발 사이의 시간 간격이 292일 이하인 경우 292일 초과인 경우보다 이식 관련 사망률과 재발률이 높았으며, 무병 생존율, 전체 생존율은 낮았다. Barret 등<sup>30)</sup>은 1차와 2차 이식 사이의 간격이 566일 미만인 경우 무병 생존율은 9%로 566일 이상인 경우의 36%보다 낮다고 보고하였다. Mrsic 등<sup>31)</sup>은 1차 이식에서 재발까지의 시간 간격이 6개월 미만인 경우 2차 이식 후 무병생존율과 재발률은 각각 7%, 77% 반면에 6개월 이상인 경우에는 각각 28%, 59% 이었다. 또한 본 연구에서도 생존해 있는 2례의 1차 이식 후 재발까지의 시간 간격의 중앙값은 1,017일였고, 1차와 2차 이식 간 시간 간격의 중앙값은 824일로, 사망한 5례의 1차 이식 후 재발까지의 시간 간격 중앙값은 173일과, 1차와 2차 이식 간 시간 간격의 중앙값은 227일보다 긴 것을 알 수 있다.

또한 Russel 등<sup>32)</sup>은 2차 이식의 조혈모세포로써 동종 말초혈액을 사용하여 빠르고 높은 정착률을 보고하였다. 본 연구에서는 7례 중 5례에서 1차 이식과 동일한 공여자의 말초혈액을 이식원으로 사용하였으나 2례에서만 생착에 성공하였고, 생착까지 중앙값은 중성구 12.5일, 혈소판 19일이었다. 이식원으로써 제대혈은 원하면 빨리 이용할 수가 있고, 조직적합항원이 5/6 혹은 4/6만 일치하더라도 큰 문제없이 이식이 가능하고, 이식대숙주병의 위험이 적다는 이점이 있으며<sup>33, 34)</sup>, 제대혈 이식 시 비혈연 골수 이식과 재발률에서 차이가 없어 이식편대백혈병효과는 유지한다는 장점이 있다<sup>34, 35)</sup>. Isoyama 등<sup>36)</sup>은 이식원으로서 제대혈을 사용한 12명의 환아에 대해 연구하였는데, 3년 무병 생존율은 25%로 2차 이식의 이식원으로 고려해 볼만 하다고 하였다. 본 연구에서 혈액암 7례 중 무병 생존해 있는 2례 모두 제대혈을 이식원으로 사용하였다.

여성 공여자와 만성 이식편대숙주병이 2차 이식 후 낮은 재발률과 관계가 있는 것은 이식편대백혈병반응 때문이다<sup>37)</sup>. 본 연구에서는 성별과 재발률과는 관계가 없었다. 또한 전처치로 TBI를 포함하는 경우 예후가 더 좋다고 보고가 있다. 이는 항암화학요법을 하는 경우보다 TBI를 시행하는 경우 이식관련사망률이 낮아지기 때문이었는데, 2차 이식에 TBI를 사용하는 경우의

약 80%에서 1차 이식 때 TBI를 사용하지 않았던 경우였다<sup>38)</sup>. 본 연구에서는 전처치로 busulfan을 사용하였고, fludarabine을 5례에서 병합하여 사용하였다.

2차 이식 전에 관해 유도 요법을 시행할 지 여부에 대해서는 아직 정립된 의견이 없는데, 일부 보고에서 재발 중 2차 이식의 결과가 너무 나쁘기 때문에, 대부분에서 재관해 유도를 시행하고 관해 유도가 된 경우에만 2차 이식을 시행하려고 한다. Mrsic 등<sup>31)</sup>이나 Kishi 등<sup>38)</sup>은 반응이 없는 상황에서 2차 이식을 시행하는 경우보다 관해가 되었거나 만성골수성 백혈병에서 만성기 때 2차 이식을 하는 경우 훨씬 나은 무병 생존율을 보고하였다.

2차 이식에서는 1차 이식보다 이식관련 합병증이 더 많이 발생한다. 본 연구에서 1차 이식의 경우에는 혈액암 질환 1례에서만 Grade I의 위장관에 급성 이식대숙주병, 피부에 만성 이식대숙주병이 있었으나, 2차 이식 후에는 각각 2례씩 4례에서 이식대숙주병이 있었다. 그 외, 이식관련 합병증으로 1차 이식 때는 아스페르길루스증 1례, 간정맥폐쇄질환이 1례 있었으나, 2차 이식 때는 뇌농양, 아스페르길루스증 각각 1례, 간정맥폐쇄질환 3례, 간질중첩증 1례 등 더 많은 이식 관련 합병증이 있었다.

결론적으로, 조혈모세포이식을 시행하고 이식편 거부나 재발이 된 경우 2차 이식은 일부 환자에서 장기 생존을 가능하게 하는 방법이 될 수 있다. 비혈액암 질환, 특히 재생불량성빈혈에서 생착 실패를 보이는 경우 2차 이식을 시행하는 것을 추천할 수 있지만, 적절한 전처치와 이식원에 관한 연구가 더 필요하겠고, 혈액암 질환에서 재발한 경우에는 소수에서만 장기 생존이 가능하므로 더욱 효과적인 항백혈병 치료가 필요할 것으로 사료되었다.

## 요 약

**목적** : 조혈모세포이식은 혈액암뿐만 아니라, 유전 질환, 면역 질환에서 완치의 방법으로 널리 사용되고 있다. 그러나 생착 실패나 재발로 인해 조혈모세포이식이 실패하는 경우가 종종 있고, 이때는 장기 생존이 거의 불가능한 것으로 알려져 있으며, 치료 방법도 정립되지 않았다. 이에 본 저자들은 1차 이식이 실패한 경우 치료법으로써 2차 이식의 의의에 대해 알아보고자 하였다.

**방법** : 1991년 5월부터 2004년 12월까지 전남대학교병원 소아과에서 조혈모세포이식을 시행한 115례 중에서 생착 실패나 재발로 2차 이식을 시행한 비혈액암 8례(재생불량성빈혈 7례, 부신백질이영양증 1례)와 혈액암 7례(급성골수성백혈병 3례, 급성림프구성백혈병 2례, 만성골수성백혈병 1례, 골수이형성증후군 1례), 총 15례의 의무기록지를 바탕으로 치료 방법, 합병증, 치료 성과 등에 대해 분석 하였다.

**결과** : 비혈액암의 경우 2례는 일차성 생착 실패, 5례는 후기 이식편 거부, 1례는 Fanconi 빈혈로 1차 이식 후 급성골수성백혈병으로 전환되어 2차 이식을 시행하였다. 1차 이식 후 이식편 기능 부전까지 기간은 중앙값 130.5일(범위, 59-279일)이었고, 1

차와 2차 이식 사이의 간격은 중앙값 348일(범위, 86-1,875일)이었다. 전처치는 7례에서 cyclophosphamide를 기본으로 하였고, fludarabine을 3례에서, 방사선 조사를 2례에서 사용하였다. 이식원은 6례에서 조직형 일치 형제간 말초조혈모세포를, 1례에서 조직형 일치 형제간 골수를, 1례에서 제대혈을 사용하였고, 제대혈을 사용한 1례를 제외한 7례는 2차 이식의 공여자가 1차 이식 시와 동일하였다. 급성 이식대수증은 1례에서 Grade IV로 발생하였다. 총 8례 중 2례가 사망하였고, 1례는 생착 실패하였으나 생존하여, 5년 Kaplan-Meier(K-M)전체생존율은 75.0%, 무병생존율은 62.5%이었다. 혈액암의 경우 모두 재발로 인해 2차 이식을 시행하였다. 1차 이식 후 재발까지 기간은 중앙값 174일(범위, 90-1,474일)이었고, 1차 이식과 2차 이식 사이의 간격은 중앙값 319일(범위, 178-1,715일)이었다. 전처치는 5례에서 fludarabine, busulfan, antithymocyte globulin 병합요법을, 1례는 busulfan, ara-C, idarubicine 병합요법을, 나머지 1례는 melphalan, busulfan 병합요법을 사용하였다. 이식원은 5례는 1차 이식과 동일한 공여자의 말초조혈모세포였고, 나머지 2례는 제대혈을 사용하였다. grade II 이상의 급성 이식대수증은 2례에서 발생하였다. 사망한 5례 중 4례는 재발로, 나머지 1례는 이식관련 합병증으로 사망하였다. 2년 K-M 전체생존율과 무병생존율은 각각 28.6%이었다.

**결론 :** 조혈모세포이식을 시행하고 이식편 거부나 재발이 된 경우 2차 이식은 일부 환자에서 장기 생존을 가능하게 하는 방법이 될 수 있다. 비혈액암 질환, 특히 재생불량성빈혈에서 생착 실패를 보이는 경우 2차 이식을 시행하는 것을 추천할 수 있지만, 적절한 전처치와 이식원에 관한 연구가 더 필요하겠고, 혈액암 질환에서 재발한 경우에는 소수에서만 장기 생존이 가능하므로 더욱 효과적인 항백혈병 치료가 필요할 것으로 사료되었다.

## References

- 1) Jaime-Perez JC, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anaemia. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:617-26.
- 2) Deeg HJ. Graft failure. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, Santos GW editors: *On Call in Bone Marrow Transplantation*. New York, Chapman & Hill, 1996:306-16.
- 3) Stucki A, Leisenring W, Sandmaier BM, Sanders J, Anasetti C, Storb R. Decreased rejection and improved survival of first and second marrow transplants for severe aplastic anemia(a 26-year retrospective analysis). *Blood* 1998;92:2742-9.
- 4) Davies SM, Weisdorf DJ, Haake RJ, Kersey JH, McGlave PB, Ramsay NK, et al. Second infusion of bone marrow for treatment of graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:73-7.
- 5) Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Ann Intern Med* 1997;126:107-15.
- 6) Storb R, Doney KC, Thomas ED, Appelbaum F, Buckner CD, Clift RA, et al. Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. *Blood* 1982;59:236-46.
- 7) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-85.
- 8) Gibson FM, Scopes J, Daly S, Ball S, Gordon-Smith EC. Haemopoietic growth factor production by normal and aplastic anaemia stroma in long-term bone marrow culture. *Br J Haematol* 1995;91:551-61.
- 9) Nemunaitis J, Singer JW, Buckner CD, Durnam D, Epstein C, Hill R, et al. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;76:245-53.
- 10) Sierra J, Terol MJ, Urbano-Ispizua A, Rovira M, Marin P, Carreras E, et al. Different response to recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in primary and secondary graft failure after bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1994;22:566-72.
- 11) Dreger P, Suttorp M, Haferlach T, Loffler H, Schmitz N, Schroyens W. Allogeneic granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for treatment of engraftment failure after bone marrow transplantation. *Blood* 1993;81:1404-7.
- 12) Arseniev L, Tischler HJ, Battmer K, Sudmeier I, Casper J, Link H. Treatment of poor marrow graft function with allogeneic CD34+ cells immunoselected from G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells of the marrow donor. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:791-7.
- 13) Hows J, Palmer S, Gordon-Smith EC. Cyclosporine and graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1985;60:611-7.
- 14) McCann SR, Bacigalupo A, Gluckman E, Hinterberger W, Hows J, Ljungman P, et al. Graft rejection and second bone marrow transplants for acquired aplastic anaemia: a report from the Aplastic Anaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:233-7.
- 15) de Medeiros CR, Bitencourt MA, Medeiros BC, Ioshizumi L, Pasquini R. Second bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: analysis of 34 cases. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:941-4.
- 16) Doney K, Fisher LD, Appelbaum FR, Buckner CD, Storb R, Singer J, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Multivariate analysis of factors affecting acute graft-versus-host disease, relapse, and relapse-free survival. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:453-9.
- 17) Wingard JR, Piantadosi S, Santos GW, Saral R, Vriesendorp HM, Yeager AM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:820-30.
- 18) Guardiola P, Kuentz M, Garban F, Blaise D, Reiffers J,

- Attal M, et al. Second early allogeneic stem cell transplantations for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia and aplastic anaemia. French Society of Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2000;111:292-302.
- 19) Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, Beatty PG, Champlin R, Filipovich A, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993;328:593-602.
- 20) Collins RH Jr, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15:433-44.
- 21) Bacigalupo A, Soracco M, Vassallo F, Abate M, Van Lint MT, Gualandi F, et al. Donor lymphocyte infusions(DLI) in patients with chronic myeloid leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:927-32.
- 22) Dazzi F, Szydlo RM, Goldman JM. Donor lymphocyte infusions for relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplant: where we now stand. *Exp Hematol* 1999;27:1477-86.
- 23) Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-50.
- 24) Mehta J, Powles R, Treleaven J, Horton C, Meller S, Pinkerton CR, et al. Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: utility of second transplants and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:709-19.
- 25) Wagner JE, Vogelsang GB, Zehnbaue BA, Griffin CA, Shah N, Santos GW. Relapse of leukemia after bone marrow transplantation: effect of second myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:205-9.
- 26) Chiang KY, Weisdorf DJ, Davies SM, Enright H, Kersey JH, McGlave PB, et al. Outcome of second bone marrow transplantation following a uniform conditioning regimen as therapy for malignant relapse. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:39-42.
- 27) Sanders JE, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, McGuffin R, Storb R, et al. Second marrow transplants in patients with leukemia who relapse after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:11-9.
- 28) Michallet M, Tanguy ML, Socie G, Thiebaut A, Belhabri A, Milpied N, et al. Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: a survey of the Societe Francaise de Greffe de moelle (SFGM). *Br J Haematol* 2000;108:400-7.
- 29) Bosi A, Laszlo D, Labopin M, Reffeirs J, Michallet M, Gluckman E, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:3675-84.
- 30) Barrett AJ, Locatelli F, Treleaven JG, Gratwohl A, Szydlo R, Zwaan FE. Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: high early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. A report by the EBMT Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1991;79:567-74.
- 31) Mrcic M, Horowitz MM, Atkinson K, Biggs JC, Champlin RE, Ehninger G, et al. Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:269-75.
- 32) Russell JA, Bowen T, Brown C, Luider J, Ruether JD, Stewart D, et al. Second allogeneic transplants for leukemia using blood instead of bone marrow as a source of hemopoietic cells. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:501-5.
- 33) Engelfriet CP, Reesink HW, Wagner JE, Kogler G, Rocha V, Wernet P, et al. International forum. Use of umbilical cord blood progenitor cells as an alternative for bone marrow transplantation. *Vox Sang* 2002;83:172-87.
- 34) Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101:4233-44.
- 35) 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;97:2962-71.
- 36) Isoyama K, Ohnuma K, Ikuta K, Toyoda Y, Nakajima F, Yamada K, et al. Unrelated cord blood transplantation for second hemopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int* 2003;45:268-74.
- 37) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions following bone marrow transplantation in humans. *Blood* 1990;75:555-62.
- 38) Kishi K, Takahashi S, Gondo H, Shiobara S, Kanamaru A, Kato S, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation for post-transplant leukemia relapse: results of a survey of 66 cases in 24 Japanese institutes. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:461-6.