

소아 고형종양의 고용량 화학요법 후 자가 조혈모세포이식에서 혈액학적 회복과 감염에 영향을 주는 요인

성균관대학교 의과대학 소아과학교실

이정현 · 이보련 · 이수현 · 유건희 · 성기웅 · 정혜림 · 조은주 · 구홍희

Factors affecting hematologic recovery and infection in high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk solid tumor

Jung Hyun Lee, M.D., Bo Lyun Lee, M.D., Soo Hyun Lee, M.D.
Keon Hee Yoo, M.D., Ki Woong Sung, M.D., Hye Lim Jung, M.D.
Eun Joo Cho, R.N. and Hong Hoe Koo, M.D.

Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The purpose of this study was to evaluate factors affecting hematologic recovery and infection in high-dose chemotherapy(HDCT) and autologous stem cell transplantation(ASCT) in patients with high-risk solid tumor.

Methods : From January 2004 to December 2005, 72 HDCTs and ASCTs were applied to children with high-risk solid tumor at Samsung Medical Center. Medical records of these 72 HDCTs and ASCTs were retrospectively analyzed.

Results : The single most powerful predictor of neutrophil and platelet recovery was the number of transplanted CD34⁺ cells. The duration of high fever was significantly longer in young patients, in patients treated with total body irradiation and/or thiotepa, and in patients transplanted with lower CD34⁺ cell dose(<2×10⁶/kg). However, the difference in the duration of high fever according to the number of CD34⁺ cells was not clinically significant.

Conclusion : Findings in this study suggest that HDCT and ASCT with low CD34⁺ cell dose is clinically feasible despite delayed hematologic recovery, especially at a dose >1×10⁶/kg per transplantation. Therefore, it is important not to defer the appropriate time for HDCT for an additional collection of hematopoietic stem cells if the number of collected CD34⁺ cells is >1×10⁶/kg per transplantation. (Korean J Pediatr 2006;49:1079-1085)

Key Words : High-dose chemotherapy, Autologous hematopoietic stem cell transplantation, Pediatric solid tumor

서 론

고용량 화학요법 후 자가 조혈모세포이식은 고위험군 신경모세포종, 고위험군 뇌종양, 재발한 소아종양 등 난치성 소아 고형종양에서 완치를 위해 가장 중요한 치료방법으로 난치성 소아 고형 종양의 완치율이 현저히 개선되었다¹⁻⁴⁾.

감염은 조혈모세포이식 시 동반되는 가장 흔하고 중요한 합병

증이며^{5, 6)} 일반적으로 호중구의 회복속도와 밀접한 관련이 있으며 호중구의 회복속도는 이식된 조혈모세포의 수와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있으므로⁷⁻¹⁰⁾ 조혈모세포이식 시 가능한 많은 수의 조혈모세포를 주입하기 위해 임상적인 노력을 다한다. 일반적으로 진단 후 화학요법을 시행한 초기에 조혈세포를 채집하면 많은 수의 조혈세포를 채집할 수 있으나 종양세포가 오염될 가능성을 배제하기 어렵고 반대로 채집 전 화학요법을 시행한 기간이 길수록 종양세포의 오염 가능성은 줄지만 그 동안 축적된 화학요법에 의한 골수 손상으로 인해 충분한 세포를 채집하기가 점점 어려워진다. 또한 진단 시 종양의 골수침범이 있는 경우에는 골수에서 종양세포가 발견되지 않는 것이 확인된 후에 채집

접수 : 2006년 6월 22일, 승인 : 2006년 8월 23일
책임저자 : 성기웅, 성균관의대 삼성서울병원 소아과
Correspondence : Ki Woong Sung, M.D.
Tel : 02)3410-3529, 3539 Fax : 02)3410-0043
E-mail : kwsped@smc.samsung.co.kr

하는 것이 안전하다고 생각하는 견해가 많으며 보통 충분한 화학요법을 시행한 후에야 조혈모세포를 채집하게 된다^{11, 12)}. 따라서 임상적으로는 충분한 수의 조혈모세포를 채집하기 어려운 상황이 자주 발생하며 예정된 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식이 적절한 시기에 시행되지 못하고 지연되는 경우가 흔히 발생한다. 그러나 고용량 화학요법 전 치료기간이 길어질수록 고용량 화학요법 시 치료독성은 증가하게 되는 문제가 발생한다^{7, 8, 13)}.

동종 조혈모세포이식에서 이식 후 안전한 생착을 위하여 일반적으로 2×10^6 /kg 이상의 CD34 양성세포를 이식하기를 권장한다^{14, 15)}. 자가 조혈모세포이식의 경우 동종 이식에 비해 상대적으로 적은 수의 세포로도 안전한 생착이 가능하다고 알려져 있으나 실제 안전한 생착을 위해 필요한 최소한의 조혈모세포의 수는 아직 알려져 있지 않다^{9, 16)}. 본 연구는 다양한 소아 고위험 고형종양에서 이식된 조혈모세포의 수와 조혈기능의 회복속도, 나아가 감염과의 상관 관계에 대해 분석함으로써 자가 조혈모세포이식에서 안전한 생착을 위해 필요한 최소한의 조혈모세포의 수가 어느 정도인지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2005년 12월까지 2년 동안 삼성서울병원 소아과에서 소아 고형종양을 대상으로 시행된 고용량 화학요법 후 자가 말초혈 조혈모세포이식 72례에서 이식된 조혈모세포의 수와 이식 후 혈액학적 회복속도 및 감염과의 관계를 후향적으로 분석하였다. 고용량 화학요법 후 자가 조혈모세포이식의 적응증은 고위험군 신경모세포종, 고위험군 뇌종양, 양측성 혹은 재발성 망막모세포종, 재발성 Wilms 종양이었다. 신경모세포종의 경우 진단 시 나이가 1세 이상, 병기가 4기, N-myc 유전자의 증폭 등 3가지 고위험 인자 중 2가지 이상을 가진 경우 고위험군으로 정의하였고 뇌종양(수모세포종/천막상부 원시신경외배엽성종양)의 경우 수술 시 완전절제가 되지 않았거나, 뇌척수 전이가 있거나, 진단 시 나이가 3세 이하여서 방사선 치료를 시행하기 어려운 경우, 그리고 재발한 경우를 고위험군으로 정의하였다. 망막모세포종의 경우 일반적인 화학요법 및 국소치료로는 최소한쪽 안구의 시력도 확보하기 어려운 양측성이거나 재발성인 경우를 고위험군으로 정의하였다¹⁻⁴⁾.

2. 조혈모세포의 채집

새로 진단된 고위험군 신경모세포종의 경우 6회의 일반 화학요법 후 골수 검사상 종양세포의 증거가 없으면 7회째 화학요법을 시행한 후에, 아직 종양세포가 남아있는 경우 9회째 화학요법을 시행한 후에 말초혈 조혈모세포를 채집하였다. 새로 진단된 고위험군 뇌종양의 경우 뇌척수 방사선 치료를 시행하기 전 일

반 화학요법을 시행할 때 말초혈 조혈모세포를 채집하였다. 양측성 혹은 재발성 망막모세포종의 경우 이식 시행이 결정되면 조혈모세포를 채집하였다. 재발된 종양의 경우 재발 후 이식을 시행하기로 치료 방침이 결정되면 가능한 빨리 조혈모세포를 채집하였다. 진단 혹은 재발 후 조혈모세포의 채집까지 걸린 시간은 정중(median) 6개월(1-14개월)이었다. 한 주기의 백혈구 분반술을 통해 채집된 세포를 나누어 2회의 이식에 사용하고자 하였고 1회의 이식 시 체중(kg) 당 2×10^6 개 이상의 CD34 양성세포가 이식되기를 희망하였으므로 한 주기의 채집에서 체중(kg) 당 5×10^6 개의 CD34 양성세포를 채집하고자 노력하였다.

3. 고용량 화학요법 후 자가 조혈모세포이식

새로 진단된 고위험군 신경모세포종의 경우 진단 후 9-10회, 새로 진단된 고위험군 뇌종양의 경우 진단 후 6회, 새로 진단된 양측성 망막모세포종의 경우 6-9회의 일반 화학요법을 시행한 후 고용량 화학요법 후 자가 말초혈 조혈모세포이식을 시행하였다.

사용된 약물은 신경모세포종에서는 1차에서 CEC(carboplatin + etoposide + cyclophosphamide) 2차에서 TM±TBI(thiotepa + melphalan ± total body irradiation), 뇌종양 및 망막모세포종에서는 1차에서 CTE(carboplatin + thiotepa + etoposide), 2차에서 CM(cyclophosphamide + melphalan)을 주로 사용하였다. 고용량 화학요법이 끝나면 채집되어 냉동된 세포의 약 절반을 해동하여 이식하였다.

4. 조혈모세포이식 시 감염의 치료

38°C 이상의 고열이 발생하면 1차 항생제로 cefepime을 사용하였고 2-3일 후에도 발열이 지속되는 경우 2차 항생제로 teicoplanin과 amikin을 추가하였으며 다시 2-3일 후에도 발열이 지속되는 경우 cefepime과 amikin 대신에 imipenem을 사용하였다. 배양검사서 균이 동정되는 경우 감수성이 있는 항생제를 사용하였다. 항진균제(fluconazole 혹은 itraconazole)은 이식 하루 전부터 발열여부와 상관없이 예방적으로 사용하거나 2차 항생제 사용 시 경험적으로 추가하였다. 절대 중성구수가 3일 연속으로 $500/\mu\text{L}$ 이상이고 3일 이상 38°C 이상의 고열이 없고 임상적으로 뚜렷한 감염의 증거가 없으면 항생제를 중단하였다.

5. 통계 분석

통계의 분석은 SPSS software(version 12.0)을 이용하였다. 서로 다른 환자군 간의 호중구 및 혈소판 회복속도, 고열 지속기간, 항생제 사용기간의 차이는 Mann-Whitney U test, Kruscal-Willis test를 이용하였고 호중구 및 혈소판 회복속도, 고열 지속기간, 항생제 사용기간에 영향을 주는 인자에 대한 단변수 및 다변수 분석은 Linear regression을 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 43명의 환아를 대상으로 72례의 고용량 화학요법 후 자가 말초혈 조혈모세포이식을 시행하였다. 분석기간 중 1회의 고용량 화학요법을 시행한 경우가 14명, 2회의 고용량 화학요법을 시행한 경우가 29명이었다. 신경모세포종이 23명 39례, 뇌종양이 11명 19례, 망막모세포종이 7명 11례, 기타 2명 3례였다. 진단 시 정중 연령은 31개월(2-163개월)이었고 고용량 화학요법 후 이식 시 정중 연령은 42.5개월(9-175개월)이었다. 진단 후 이식까지

Table 1. Patients' Characteristics Treated with High-Dose Chemotherapy

	Number(%)
Diagnosis	
Neuroblastoma	39(54.1)
Brain tumor(medulloblastoma, PNET)	19(26.4)
Retinoblastoma	11(15.3)
Others	3(4.2)
Bone marrow involvement	
Yes	20(27.8)
No	52(72.2)
Pre-HDCT treatment duration	
<12 months	39(54.2)
≥12 months	33(45.8)
Age at HDCT	
<36 months	30(41.7)
≥36 months	42(58.3)
Number of transplantation	
First HDCT	43(59.7)
Second HDCT	29(40.3)
Regimen	
CEC	23(31.9)
TM±TBI	14(19.4)
CTE	13(18.1)
CM	10(13.9)
Others	12(16.7)
TBI included	13(18.1)
TBI not included	59(81.9)
Thiotepa included	27(37.5)
Thiotepa not included	45(62.5)
Transplanted CD34 ⁺ cells(×10 ⁶ /kg)	
< 1	6(8.3)
1-2	19(26.4)
2-5	29(40.3)
>5	18(25.0)

PNET, primitive neuroectodermal tumor; HDCT, high-dose chemotherapy; CEC, carboplatin, etoposide, cyclophosphamide; TM, thiotepa, melphalan; TBI, total body irradiation; CTE, carboplatin, thiotepa, etoposide; CM, cyclophosphamide, melphalan

소요된 정중 시간은 11개월(5-50개월)이었다. 진단 시 골수침범이 있었던 경우는 12명이었다(Table 1).

2. 조혈기능의 회복에 영향을 주는 인자

1, 2차 이식 시 이식된 CD34 양성세포의 수는 각각 2.94×10⁶/kg(0.80-104.80), 2.94×10⁶/kg(0.96-86.55)였으며 이식 후 절대중성구수가 500/μL에 도달하는데 소요된 시간은 각각 11일(8-17일), 11일(8-15일)이었고 혈소판이 최소 7일간의 수혈 없이 20,000/μL에 도달하는데 소요된 시간은 각각 19일(9-93일), 26일(7-67일)이었다. 중성구 회복속도에 독립적으로 영향을 주는 유일한 인자는 이식된 CD34 양성세포의 수였고 이식 시 나이, 진단 시 종양의 골수 침범여부, 이식 전 치료기간, 이식 회수, TBI의 사용유무 등은 중성구 회복속도에 독립적으로 영향을 주지 못하였다(Table 2). 혈소판 회복속도에 독립적으로 영향을 주는 인자는 이식된 CD34 양성세포의 수와 이식 전 치료기간이었다. 이식 시 나이, 진단 시 종양의 골수 침범여부, 이식 회수, TBI의 사용유무 등은 혈소판 회복속도에 독립적으로 영향을 주지 못하였다(Table 3).

3. 이식 후 감염에 영향을 주는 인자

72회의 이식 중 67회에서 38℃ 이상의 발열이 기록되었다. 이식과 관련하여 미생물학적으로 감염이 확인된 경우는 모두 10회로서 혈액배양 양성 2회, 중심정맥관 감염 2회, 소변배양 양성 4회, 대변배양 양성 2회였다. 미생물학적으로 확인된 감염의 빈도는 이식된 CD34 양성세포 수 등 여러 인자와 관련성이 없었다.

나이가 어릴수록, 이식 전 치료기간이 길수록, TBI 혹은

Table 2. Factors Affecting Neutrophil Recovery(Time to Reach 500/μL)

Factors	Median day (range)	Univariate (P-value)	Multivariate (P-value)
Age at transplantation			
<36 months	11(8-17)		
≥36 months	11(8-15)	0.642	0.163
Bone marrow involvement			
Yes	11(10-14)		
No	10(8-17)	0.009	0.505
Pre-HDCT duration			
<12 months	11(8-13)		
≥12 months	11(8-17)	0.342	0.336
Number of transplantation			
First	11(8-17)		
Second	11(8-15)	0.458	0.735
TBI			
Included	11(10-15)		
Not included	11(8-17)	0.021	0.655
CD34 ⁺ cells (×10 ⁶ /kg)			
<2	13(11-17)		
≥2	10(8-13)	<0.001	<0.001

Table 3. Factors Affecting Platelet Recovery(Time to Reach 20,000/ μ L)

Factors	Median day (range)	Univariate (P-value)	Multivariate (P-value)
Age at transplantation			
<36 months	19.5 (11-93)		
\geq 36 months	22 (7-63)	0.364	0.543
Bone marrow involvement			
Yes	27.5 (10-67)		
No	20 (7-93)	0.086	0.795
Pre-HDCT duration			
<12 months	20 (9-55)		
\geq 12 months	25.5 (7-93)	0.016	0.046
Number of transplantation			
First	19 (9-93)		
Second	25.5 (7-67)	0.167	0.926
TBI			
Included	34.5 (17-67)		
Not included	20 (7-93)	0.006	0.316
CD34 ⁺ cells($\times 10^6$ /kg)			
<2	32.5 (10-93)		
\geq 2	20 (7-57)	<0.001	0.002

thiotepa가 포함된 고용량 화학요법, 설사가 심한 경우, 이식된 CD34 양성세포의 수가 적은 경우(2×10^6 /kg 이하) 발열기간이 유의하게 길었다(Table 4). 그러나 미생물학적으로 확인된 감염의 빈도는 이러한 발열에 영향을 주는 여러 인자와 관련성이 없었다.

이식된 CD34 양성세포의 수를 보다 세분하여 중성구 및 혈소판 회복속도, 고열 지속기간 및 항생제 사용기간을 비교하였을 때 이식된 CD34 양성세포의 수가 적을수록 중성구 및 혈소판 회복속도가 늦어지고($P < 0.001$) 항생제 사용기간이 길어졌으나($P < 0.001$) 고열 지속 기간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P = 0.554$, Fig. 1).

고찰

고용량 화학요법 후 자가 조혈모세포이식은 고위험군 신경모세포종, 고위험군 뇌종양, 재발한 소아종양 등 난치성 소아 고형종양에서 완치를 위해 가장 중요한 치료방법이며 완치율의 현저한 개선을 가져왔다¹⁻⁴. 고위험군 신경모세포종이 가장 대표적인 예로서 과거에 통상적인 화학요법만 시행할 경우에는 무병생존율이 약 10-20%였으나 고용량 화학요법을 사용한 후로 30-40%로 향상되었고^{2, 17, 18} 근래에는 2-3회의 고용량 화학요법을 연속적으로 사용한 후에는 60% 전후의 무병생존율이 보고된다¹⁹⁻²¹.

소아 고위험 고형종양에서 과거 주로 1회의 고용량 화학요법이 사용되었으나 최근에는 2회 이상의 연속적인 고용량 화학요법이 시도되어 치료성적의 향상을 가져오고 있다^{19, 20}. 따라서 과거에는 1주기의 백혈구 분반술로 채집된 조혈모세포를 1회의

Table 4. Factors Affecting Duration of High Fever

Factors	Median day (range)	Univariate (P-value)	Multivariate (P-value)
Age at transplantation			
<36 months	4(0-19)		
\geq 36 months	3(0-11)	0.285	0.011
Pre-HDCT treatment duration			
<12 months	3(0-10)		
\geq 12 months	4(0-19)	0.079	0.087
Number of transplantation			
First	3(0-19)		
Second	4(0-11)	0.386	0.169
TBI			
Included	7(3-11)		
Not included	3(0-19)	0.002	0.089
Thiotepa			
Used	5(0-19)		
Not used	2(0-10)	<0.001	0.018
Grade 3 stomatitis			
Present	6(1-19)		
Absent	3(0-10)	0.004	0.145
Frequency of diarrhea(/day)			
<10	3(0-8)		
\geq 10	5(0-19)	0.002	0.004
CD34 ⁺ cells($\times 10^6$ /kg)			
<2	4(0-19)		
\geq 2	3(0-10)	0.124	0.047

이식에 모두 사용하는 방식을 사용하였으나 최근에는 2주기 이상의 백혈구 분반술을 시행하거나 혹은 1주기의 백혈구 분반술로 채집된 조혈모세포를 2회의 이식에 나누어 사용하기도 한다^{20, 22}. 본 연구에서도 분석된 72례의 이식 중 71례에서 1주기의 분반술로 채집된 조혈모세포를 2회의 이식에 나누어 사용하였다.

동종 조혈모세포이식에서 이식 후 안전한 생착을 위하여 일반적으로 2×10^6 /kg 이상의 CD34 양성세포를 이식하기를 권장한다^{14, 15}. 자가 이식의 경우 동종 이식에 비해 상대적으로 적은 수의 세포로도 안전한 생착이 가능하다고 알려져 있으나 안전한 생착을 위해 필요한 최소한의 조혈모세포의 수는 아직 알려져 있지 않다^{9, 16}. 본 연구는 이상 언급한 바와 같이 조혈모세포의 채집과 이식 방법이 과거와는 달라지는 상황에서 이식된 조혈모세포의 수와 조혈기능의 회복속도 나아가 감염과의 상관 관계에 대해 분석하고자 하였다.

본 연구에서는 조혈모세포의 채집 시 가능하면 5×10^6 /kg 이상의 CD34 양성세포를 채집하고자 하였으나 진단 시 골수 침범이 있었던 경우, 재발된 후 고용량 화학요법을 계획한 경우 등에서 충분한 CD34 양성세포를 채집하지 못했고 따라서 이식 시에도 2×10^6 /kg 이상의 CD34 양성세포를 이식하지 못한 경우도 많았다(34.7%). 본 연구의 분석 결과에 의하면 CD34 양성세포의 수만이 유일하게 독립적으로 이식 후 호중구 회복속도에 영향을 주는 인자였다. 이식된 세포수가 많을수록 호중구 및 혈소

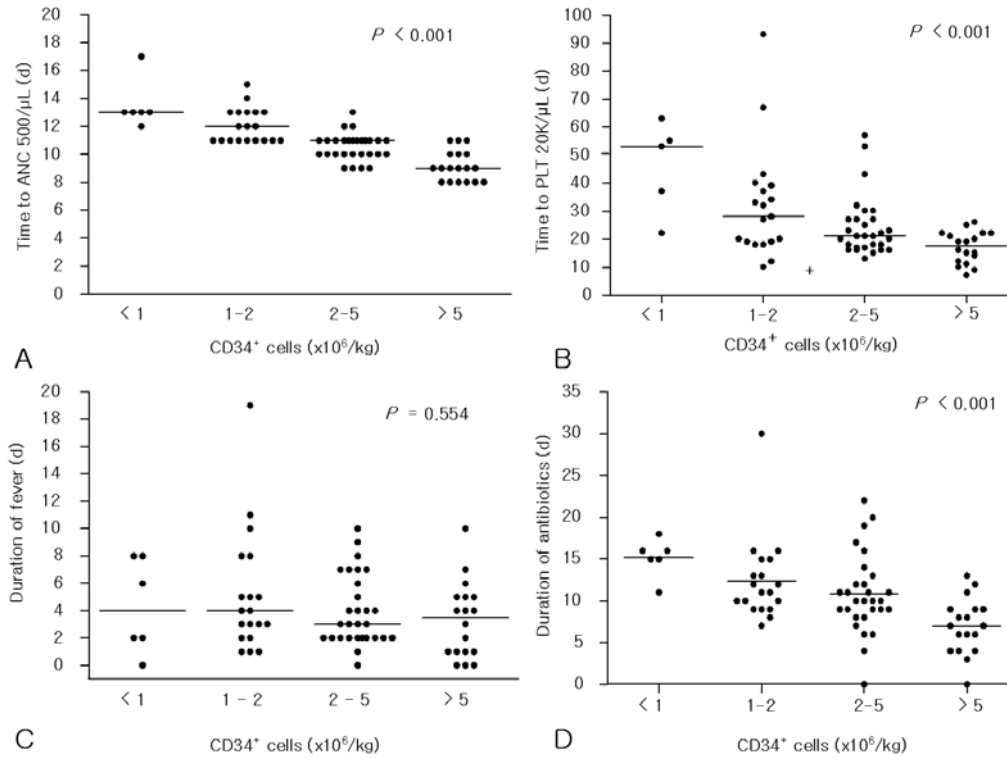


Fig. 1. Patients who received lower CD34⁺ cell dose had delayed engraftment of neutrophil and platelet. However, the difference in the duration of high fever according to the number of CD34⁺ cell was not clinically significant.

판의 회복속도가 빨랐고 고열이 지속된 기간도 짧았다.

그러나 이식된 CD34 양성세포의 수와 고열이 지속된 기간과의 통계적으로 유의한 상관관계가 임상적으로도 유의한가는 검토할 필요가 있다고 생각된다. 이식된 세포 수를 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 를 기준으로 하였을 때 정중 고열 지속기간이 4일과 3일로 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 임상적인 전체 치료과정에서 결정적으로 유의한 차이는 아니라고 생각되며 실제 미생물학적으로 확인된 감염의 빈도에서는 차이가 없었다. 뿐만 아니라 CD34 양성세포의 수에 따라 좀 더 세부적으로 구분하였을 때 고열 지속기간에서 통계적인 차이가 없었으며 임상적으로도 유의한 차이를 보이지 않았다. Fig. 1은 이식된 세포의 수가 적을수록 중성구 회복속도가 느리고 항생제 사용기간이 길어졌으나 세포 수가 적은 경우에도 임상적으로 충분히 이식을 시행할 수 있다는 것을 보여준다. 항생제 사용기간이 길어진 것은 중증 감염이 더 많아서라기보다 고열이 없어도 중성구가 충분히 회복된 후에야 항생제를 중단했기 때문으로 사료된다. 본 연구에서 6회의 이식은 1회 이식 시 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 이하의 세포로 이식이 된 경우인데 이식 후 호중구 및 혈소판 회복이 늦고 항생제 사용기간이 길었으나 고열이 지속된 기간이나 중증 감염의 빈도에서 별다른 차이를 보이지 않았다. 특히 $1-2 \times 10^6/\text{kg}$ 의 CD34 양성세포를 이식한 경우는 임상적으로 이식을 진행하는데 전혀 결정적인 장애를 가져오지 않는 것 같다.

본 연구의 분석에 의하면 고열 지속기간에 영향을 주는 요인은 이식된 CD34 양성세포의 수 보다는 오히려 이식 시 나이, 이식 전 치료기간, TBI 및 thiotepa 사용유무, 설사의 빈도 등이 더 중요한 관련 요인이었다. 특히 중증 설사가 있는 경우, TBI 및 thiotepa를 사용한 경우는 고열 지속기간이 길고 환자의 중증도가 증가하는데 이는 고용량 화학요법과 관련된 심한 점막손상으로 인해 감염의 정도가 더 심한 것으로 추정된다. 따라서 이들 환자에서는 이식 시 감염 관리에 더욱 유의해야 할 것이다.

진단 시 골수 침범이 심해 조혈모세포의 채집이 지연된 경우, 재발된 경우와 같이 채집 전에 많은 치료를 이미 받은 경우에는 충분한 조혈모세포를 채집하기 어려운 경우가 많으며 이러한 상황은 임상에서 흔히 벌어지는 상황이다. 그러나 이 경우에도 무리하게 고용량 화학요법을 지연시키면서 일정 수 이상의, 예를 들어 한번 이식에 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 이상, 조혈모세포를 채집하기 위해 무리하게 채집을 계속하여 예정된 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식이 지연되어 적절한 치료시기를 놓치지 않는 것이 중요하다. 고용량 화학요법 전 치료기간이 길어질수록 고용량 화학요법 시 치료독성은 증가하게 되는데 본 연구에서도 이식 전 치료기간이 길수록 고열 지속기간이 증가하는 것을 알 수 있다. 또한 일반적으로 이식 전 치료기간이 길어질수록 정맥 폐쇄성 간질환 등 여러 장기손상의 빈도와 정도가 증가하는 것으로 알려져 있다²³⁻²⁵.

결론적으로, 본 연구의 분석에 의하면 이식된 CD34 양성세포의 수에 따라 조혈기능의 회복속도는 분명한 차이가 있지만 미생물학적으로 확인된 감염의 빈도 혹은 임상적으로 유의한 고열 지속기간의 차이는 없었다. 따라서 고용량 화학요법 및 자가 조혈모세포이식 시 가능한 많은 수의 조혈모세포를 이식하는 것이 바람직하지만 임상적으로 충분한 조혈모세포를 채집하지 못한 경우, 1회 이식 시 최소한 1×10^6 /kg 이상인 경우에는 임상적으로 수용할 수 있는 생착이 가능하므로 추가적인 조혈모세포 채집을 위해 고용량 화학요법의 적절한 시기를 놓치지 않는 것이 중요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 본 연구는 다양한 소아 고위험 고형종양에서 이식된 조혈모세포의 수와 조혈기능의 회복속도 나아가 감염과의 상관관계에 대해 분석함으로써 자가 조혈모세포이식에서 안전한 이식을 위해 필요한 최소한의 조혈모세포의 수가 어느 정도인지를 알아보고자 하였다.

방법 : 2004년 1월부터 2005년 12월까지 2년 동안 삼성서울병원 소아과에서 소아 고형종양을 대상으로 시행된 고용량 화학요법 후 자가 말초혈 조혈모세포이식 72례에서 이식된 조혈모세포의 수와 이식 후 혈액학적 회복속도 및 감염과의 관계를 후향적으로 분석하였다.

결과 : 중성구 회복속도에 독립적으로 영향을 주는 유일한 인자는 이식된 CD34 양성세포의 수였고 혈소판 회복속도에 독립적으로 영향을 주는 인자는 이식된 CD34 양성세포의 수와 이식 전 치료기간이었다. 미생물학적으로 확인된 감염의 빈도는 이식된 CD34 양성세포 수 등 여러 인자와 관련성이 없었다. 나이가 어릴수록, 이식 전 치료기간이 길수록, TBI 혹은 thiotepa가 포함된 고용량 화학요법, 설사가 심한 경우, 이식된 CD34 양성세포의 수가 적은 경우(2×10^6 /kg 이하) 발열기간이 유의하게 길었다. 그러나 미생물학적으로 확인된 감염의 빈도는 이러한 발열에 영향을 주는 여러 인자와 관련성이 없었다. 이식된 CD34 양성세포의 수를 보다 세분하여 중성구 및 혈소판 회복속도, 고열 지속기간 및 항생제 사용기간을 비교하였을 때 이식된 CD34 양성세포의 수가 적을수록 중성구 및 혈소판 회복속도가 늦어지고 항생제 사용기간이 길어졌으나 고열 지속 기간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결론 : 이식된 CD34 양성세포의 수에 따라 조혈기능의 회복속도는 분명한 차이가 있지만 미생물학적으로 확인된 감염의 빈도 혹은 임상적으로 유의한 고열 지속기간의 차이는 없었다. 따라서 고용량 화학요법 후 자가 조혈모세포이식 시 가능한 많은 수의 조혈모세포를 이식하는 것이 바람직하지만 임상적으로 충분한 조혈모세포를 채집하지 못한 경우, 1회 이식 시 최소한 1×10^6 /kg 이상인 경우에는 임상적으로 수용할 수 있는 생착이 가능하므로 추가적인 조혈모세포 채집을 위해 고용량 화학요법

의 적절한 시기를 놓치지 않는 것이 중요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Perentesis JP, Katsanis E, Defor TE, Neglia JP, Ramsay NKC. Autologous stem cell transplantation for high-risk pediatric solid tumors. Bone Marrow transplant 1999;24: 609-15.
- 2) Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. Curr Opin Pediatr 1997;9:55-69.
- 3) Michon J, Schleiermacher G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. Baillière's Clinical Haematol 1999;12:247-59.
- 4) Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5:835-46.
- 5) Alessandro B, Eugenia M, Mareva G, Sergio V, Elena V, Franca F, et al. Analysis of early infectious complications in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. Support Care Cancer 1999;7:253-59.
- 6) Wingard JR. Advances in the management of infections complications after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990;6:371-83.
- 7) Weaver CH, Hazelton B, Birch R. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD 34 content of peripheral blood progenitor cell collection in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. Blood 1995;86:3961-9.
- 8) Weaver CH, Tauer K, Zhen B. Second attempts at mobilization of peripheral blood stem cells in patients with initial low CD34+ cell yields. J Hematother 1998;7:241-9.
- 9) Bentley SA, Brecher ME, Powell E, Serody JS, Wiley JM, Shea TC. Long-term engraftment failure after marrow ablation and autologous hematopoietic reconstitution: differences between peripheral blood stem cell and bone marrow recipients. Bone Marrow Transplant 1997;19:557-63.
- 10) Bittencourt H, Rocha V, Chevret S. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcome after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood 2002;99:2726-33.
- 11) Frank B, Joachim B, Stefan B, Rudolf E, Gunter H, Johann H, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2005;6: 649-58.
- 12) Kletzel M, Katzenstein HM, Haut PR. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue. Result of the Chicago Pilot II study. J Clin Oncol 2002;20:2284-92.
- 13) Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral blood stem cells. J Clin Oncol 1995;13:2547-55.
- 14) Singhal S, Powles R, Treleaven J. A low CD34+ cell dose results in higher mortality and poorer survival after blood or marrow stem cell transplantation from HLA-identical

- siblings : should CD34+ cells/kg be considered the minimum threshold? Bone Marrow Transplant 2000;26:489-96.
- 15) Mehta J, Powles R, Horton C, Treleaven J, Singhal S. Factors affecting engraftment and hematopoietic recovery after unpurged autografting in acute leukemia. Bone Marrow Transplant 1996;18:319-24.
 - 16) Chiang KY, Worthington-White D. The clinical significance of different hematopoietic stem cell sources(primed marrow, mobilized blood, and steady state marrow) in autologous and allogeneic transplantation. Exp Hematol 2004;8:698-9.
 - 17) Matthay KK, Harris R, Reynolds CP. Improved event free survival for autologous bone marrow transplantation vs chemotherapy in neuroblastoma : a phase III randomized Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;17:525a.
 - 18) Vendeguer A, Muñoz A, Cañete A, Pardo N, Donat J. Long-term results of high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma patients. Pediatr Hematol Oncol 2004;21:495-502.
 - 19) Chan KW, Petropoulos D, Choroszy M, Herzog C, Jaffe N. High-dose sequential chemotherapy and autologous stem cell reinfusion in advanced pediatric solid tumors. Bone Marrow Transplant 1997;20:1039-43.
 - 20) Sung KW, Yoo KH, Chung EH, Jung HL, Koo HH, Shin HJ. Successive double high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell rescue collected during a single leukapheresis round in patients with high-risk pediatric solid tumors : a pilot study in a single center. Bone Marrow Transplant 2003;31:447-52.
 - 21) Kltzel M, Katzenstein HM, Haut PR, Yu AL, Morgan E, Reynolds M. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue : results of the Chicago pilot II study. J Clin Oncol 2002;20:2284-92.
 - 22) Shen V, Woodbury C, Killen R, Van de Ven C, Sender L, Cairo MS. Collection and use of peripheral blood stem cells in young children with refractory solid tumors. Bone marrow Transplant 1997;19:197-204.
 - 23) Helmy A. Update in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2005;23:11-25.
 - 24) Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR. Veno-Occlusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. Transplantation 1987;43:870-3.
 - 25) Kumar S, Deleve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease(sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. Mayo Clin Proc 2003;78:589-98.