□원저 : 임상□

연소형 골수단구성 백혈병에서의 동종 조혈 모세포 이식

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과, 암센터*

유건희 · 유동길 · 이수현 · 성기웅 · 조은주* · 구홍회

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Juvenile Myelomonocytic Leukemia

Keon Hee Yoo, M.D., Dong Kil You, M.D., Soo Hyun Lee, M.D.
Ki Woong Sung, M.D., Eun Joo Cho, R.N.* and Hong Hoe Koo, M.D.

Department of Pediatrics, Cancer Center, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : The purpose of this study was to evaluate the outcome of children with juvenile myelomonocytic leukemia(JMML) treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT).

Methods : Eleven JMML patients aged 8-39 months underwent allo-HSCT. The sources of grafts were unrelated donors(n=7), HLA-matched siblings(n=3) and an HLA 1-antigen mismatched familial donor. All patients had received chemotherapy ± 13-*cis*-retinoic acid(CRA) before transplant, and CRA was used, posttransplant, in six patients.

Results : Only three patients were in complete remission(CR) at the time of transplantation. Initial chimeric status revealed complete donor chimerism(CC) in five patients, mixed chimerism(MC) in five and autologous recovery(AR) in one. One patient with MC having persistent splenomegaly eventually turned to CC and CR after rapid tapering of cyclosporine, combined with daily use of CRA. An AR case relapsed shortly after transplant but was rescued with second, unrelated cord blood transplantation. Ultimately, six patients are alive, event-free, with a median follow-up of 15.5 months posttransplant. All three deaths occurred in patients who failed to achieve CC, leading to disease progression.

Conclusion : We suggest that graft-versus-leukemia effect play an important role and CRA a possible role in posttransplant leukemic involution in JMML. In patients whose leukemic burden is still high with MC after transplant, early tapering of immunosuppressants and introduction of CRA might provide a chance of a cure for some patients. **(Korean J Pediatr 2005;48:178-185)**

Key Words : Juvenile myelomonocytic leukemia, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, 13-cis-retinoic acid, Graft-*versus*-leukemia effect

서 론

연소형 골수단구성 백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)은 소아기에 발병하는 매우 드문 형태의 백혈병으로서 전체 소아 백혈병의 2% 미만을 차지한다[1]. 과거에는 연소형 만성 골수성 백혈병으로 보고되다가 성인의 만성 골수성 백혈병과는 전혀 다른 특성 및 임상양상을 보이기 때문에 현재와 같이 명명되었다. 골수 이형성 증후군의 한 종류로 인식되었으나 골수 증식성 질환의 성격을 동시에 가져 FAB와 WHO 공동 연구 그룹에서는 JMML을 만성 골수단구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병과 함께 통상적인 골수 이형성 증후군과는 다른 범주로 분류하고 있다[2]. 특징적으로 5세 미만의 어린 연령에서 발병하며 강도 높은 항암화학요법을 시행하더라도 예후가 매우 불량하다[3]. 현재로서는 동종 조혈 모세포 이식이 완치를 위한 유일한 방법으로 알려져 있으나 이 경우에도 완치율은 27-64%로 다양하게 보고되고 있다[1, 4-7]. 국내의 경우 JMML에 대한 증례 보고만 있을 뿐 아직 치료 성적에 대한 발표가 없다. 이에 저자들은 단일 기관에서 경험한 JMML에서의 동종 조혈 모세포 이식 결과를 보고하고자 하였다.

접수 : 2004년 9월 13일, 승인 : 2004년 10월 9일
책임저자 : 구홍회, 성균관의대 삼성서울병원 소아과
Correspondence : Hong Hoe Koo, M.D.
Tel : 02)3410-3524 Fax : 02)3410-0043
E-mail : hhkoo@smc.samsung.co.kr

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 10월부터 2004년 2월까지 삼성서울병원 소아과에서는 11명의 JMML 환자를 대상으로 동종 조혈 모세포 이식을 시행하였다. 진단 시 연령은 정중 9개월(1.5-35개월)이었고 남아 9례, 여아 2례였다. 모든 환자는 International JMML Working Group의 진단 기준[8, 9]에 부합되었다(Table 1). 대상 환자들의 진단 시 임상적인 특징을 Table 2에 기술하였다.

2. 이식 전 치료

모든 예에서 이식 전 항암화학요법을 시행하였다(Table 3). 저용량 cytarabine(10 mg/m^2/회, 12시간 간격으로 3주간 투여 후 2주 휴식)만을 사용한 경우가 4례였고, 1례에는 저용량 cytarabine과 함께 경구 hydroxyurea와 6-mercaptopurine을 사용하였다. 나머지 6례는 cytarabine(100 mg/m^2/일 on days 0 to 6), etoposide(100 mg/m^2/일 on days 0 to 4), vincristine (1.5 mg/m^2 on day 8)의 복합 항암화학요법을 3주 주기로 시행하였고 항암화학요법 시작일로부터 9일째부터 20일째까지 암세포의 분화를 목적으로 13-*cis*-retinoic acid(CRA)를 경구 복용하도록 하였다(75-100 mg/m^2/일). 비장적출술은 시행하지 않았으며 1례에서 이식 전 비장 방사선조사(800 cGy, 8 fractions)를 시행하였다. 이식 전 치료에 대한 반응은 혈액학적 반응과 임상적 반응으로 구분하였다. 혈액학적 완전관해는 비장종대, 피부발진, 림프절종대 등 임상 징후들의 해소 여부와 상관없이 백혈구 수가 정상화 되고 말초혈액에 미성숙 세포가 출현하지 않으며 혈소판의 수가 100×10^9/L 이상으로 유지되는 상태로 정의하였고, 부분관해는 진단 시에 비해 혈액학적 소견의 명백한 개선이 있으나 완전관해의 조건을 만족시키지 못하는 상태로 정의하였다. 임상적 반응 중 완전관해는 신체 검진 상 비장종대, 피부병변, 림프절종대 등 질병과 연관된 모든 징후들이 해소된 상태로, 부분관해는 임상 징후들의 명백한 호전이 있으나 아직 육안적으로 질병의 증거가 남아있는 경우로 정의하였다.

Table 1. Diagnostic Criteria for Juvenile Myelomonocytic Leukemia*

Major laboratory criteria(all three required)
No Philadelphia chromosome; or no bcr/abl rearrangement
Peripheral blood monocyte count >1×10^9/L
Bone marrow blasts <20%
Minor laboratory criteria(minimum of two required)
Increased fetal hemoglobin when corrected for age
Myeloid precursors evident on peripheral blood smear
White cell count >10×10^9/L
Clonal abnormalities, including monosomy 7
GM-CSF hypersensitivity of myeloid progenitors in vitro

*Adapted from Niemeyer et al.[8]

3. 동종 조혈 모세포 이식

환자별로 가능한 조혈 모세포의 공급원에 따라 다양한 이식을 시행하였다(Table 4). 인간 백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA) 1 혹은 2 항원 불일치 비혈연 제대혈이식 4례, HLA 일치 형제의 골수 혹은 말초혈액 조혈 모세포 이식 3례, HLA 일치 비혈연 골수이식 3례, HLA 1 항원 불일치 혈연간 이식 1례를 시행하였다. 이식 시 연령은 정중 17개월(8-39개월)이었고 진단부터 이식까지의 기간은 정중 5개월(2-10.5개월)이었다. 비장종대가 극심하였던 3례에서 이식의 전처치에 전신방사선(999 cGy, 3 fractions)을 포함시켰고 나머지는 busulfan을 근간으로 한 화학요법만으로 전처치 요법을 시행하였다. 이식편대 숙주병의 예방은 cyclosporine을 기본 약제로 하여 조혈 모세포의 공급원에 따라 혈연간 이식에서는 cyclosporine 단독 예

Table 2. Clinical Characteristics at Diagnosis

Pt No	Age (mo)	Sex	Major criteria	Minor criteria	WBC ($\times10^9$/L)	Mono ($\times10^9$/L)	PLT ($\times10^9$/L)	Hb (g/dL)	HbF (%)	Karyo-type	Skin rash	Spleno-megaly*	LP	Associated disorder
1	23	M	3	3	51.1	3.6	37	10.8	6.1	Normal	Pos	+	Pos	−
2	16	M	3	3	63.2	12.0	23	8.7	5.6	Normal	Pos	++	Pos	−
3	1.5	M	3	2	34.9	5.2	44	7.4	59	Normal	Neg	++	Neg	−
4	7	M	3	3	31.1	5.0	47	10.4	21	Normal	Neg	++	Pos	−
5	30	M	3	3	25.9	3.9	15	10.1	52.8	Normal	Neg	++	Neg	−
6	4	M	3	2	63.3	11.4	132	9.9	23	Normal	Neg	+	Neg	−
7	17	M	3	3	23.6	5.4	100	10.9	38.7	Normal	Neg	++	Neg	−
8	6	F	3	3	44.9	10.3	54	7.7	10.3	Normal	Neg	++	Neg	−
9	35	F	3	3	26.3	3.2	17	13.4	60.8	Normal	Pos	+	Neg	−
10	5	M	3	2	127.5	28	85	9.3	34	Normal	Neg	++	Pos	NF-1
11	9	M	3	2	107.1	45.0	161	8.7	1.5	Normal	Neg	+	Pos	−

*+ : moderate splenomegaly less than 5 cm below left costal margin; ++ : severe splenomegaly more than 5 cm below left costal margin

Abbreviations : WBC, white blood cells; Mono, monocytes; PLT, platelets; Hb, hemoglobin; HbF, fetal hemoglobin; Pos, positive; Neg, negative; LP, lymphadenopathy; NF-1, neurofibromatosis type 1

방요법을 시행하였고, 비혈연 골수이식에서는 단기간의 methotrexate를, 제대혈이식에서는 methyl-prednisolone을 추가로 사용하였다.

4. 이식 후 치료

이식 시기에 따라 2003년도 이전을 초반기, 그 이후를 후반기로 구분할 때, 후반기에는 초반기와 이식 후 치료방침에 차이를 두었다. 즉, 2도 이상의 급성 이식편대 숙주병이 발생하지 않는 한 1개월경부터 가능한 조기에 면역억제제를 감량하면서, 급성 이식편대 숙주병이 발생하면 가능한 최소한의 치료를 하고 광범위 만성 이식편대 숙주병은 적극적으로 치료하는 것을 원칙으로 하였다. 또한 후반기에는 이식 후 비장이 촉지되거나 골수검사상 혼합 키메리즘 혹은 자가회복이 확인된 경우 CRA(75-100 mg/m^2/일)를 재발하거나 임상적 관해가 유지될 때까지 매일 투여하였다.

5. 키메리즘(chimerism)의 평가

이식 후 공여자의 조혈 모세포가 잘 생착이 되었는지 확인하기 위해 골수 검사를 시행하여 공여자와 환자의 성별이 같은 경우 short tandem repeat(STR)를 polymerase chain reaction (PCR)법으로 증폭하여 capillary electrophoresis 방법으로 가시화하는 방법으로 키메리즘 상태를 평가하였다. 성별이 다른 경우 XY probe를 이용한 fluorescence in situ hybridization(FISH)법을 이용하여 공여자 근원의 세포가 차지하는 비율을 측정하였다. 공여자 근원의 세포가 99% 이상을 차지하는 경우 완전 공여자 키메리즘으로 평가하였다.

6. 통계 분석

PC-SAS version 8.1 system을 이용하여 Kaplan-Meier 추정 생존율을 산출하였다. Log rank test로 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 진단 시 특징(Table 2)

진단 시 말초혈액의 총 백혈구 및 단구의 수적 증가, 혈소판 감소증, 태아 헤모글로빈 증가 등을 특징적으로 보였다. 말초혈액의 백혈구 수는 정중 44.9×10^9/L였고 미성숙 골수구 계통의 출현으로 인한 좌측 이동(left shift)의 양상이 두드러졌으며 단

Table 3. Pretransplant Therapy and Response

Pt No	Chemotherapy	13-*cis*-RA	Splenic RT	Hematologic response	Clinical response
1	LDC	−	−	PR	PR
2	LDC+HU+6MP	−	−	PR	PR
3	LDC	−	−	Progressive	Progressive
4	LDC	−	−	CR	CR
5	Cyt+Eto+VCR	+	+	PR	PR
6	LDC	−	−	CR	CR
7	Cyt+Eto+VCR	+	−	CR	PR
8	Cyt+Eto+VCR	+	−	CR	CR
9	Cyt+Eto+VCR	+	−	CR	PR
10	Cyt+Eto+VCR	+	−	CR	PR
11	Cyt+Eto+VCR	+	−	CR	PR

Abbreviations : LDC, low dose cytarabine; HU, hydroxyurea; 6MP, 6-mercaptopurine; Cyt, cytarabine; Eto, etoposide; VCR, vincristine; RA, retinoic acid; RT, radiation therapy; PR, partial remission; CR, complete remission

Table 4. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Outcome

Pt No	Donor	HLA match	Stem cell source	Conditioning regimen	aGVHD (Grade)	cGVHD	Chimerism at 1 mo (% donor)	Spleen size at 1 mo	13-*cis*-RA post-HSCT	Last chimerism (% donor)	Outcome & follow-up
1	Father	5/6	BM	BuCy	−	NA	Mixed(?)	>5 cm	−	Recipient	Dead 11 mo(progression)
2	Sibling	6/6	BM	VCT	1	−	Mixed(43.2)	>5 cm	−	Mixed(43.2)	Dead 7 mo(progression)
3	Sibling	6/6	BM	VCT	3	NA	Mixed(49.8)	>5 cm	−	Mixed(6.6)	Dead 8 mo(progression)
4	Unrelated	5/6	CB	BuCyVP	2	Extensive	Donor	Impalpable	−	Donor	Alive 16 mo(disease-free)
5	Unrelated	6/6	BM	BuAraCyT	2	Limited	Mixed(94.9)	3 cm	+	Donor	Alive 18 mo(disease-free)
6	Unrelated	5/6	CB	BuMel	1	Extensive	Donor	Impalpable	−	Donor	Alive 19 mo(disesae-free)
7	Unrelated	4/6	CB	BuCyVP	2	−	Donor	Impalpable	+	Donor	Alive 15 mo(disease-free)
8	Unrelated	5/6	CB	BuCyVP	−	NA	Recipient	Impalpable	+	Mixed(31.0)	Alive 8 mo (relapse at 2.5 mo)
9	Unrelated	6/6	BM	BuCyVP	1	−	Donor	Impalpable	−	Donor	Alive 7 mo (relapse at 5 mo)
10	Sibling	6/6	PB	BuCyVP	2	Limited	Donor	3 cm	+	Donor	Alive 6 mo(disease-free)
11	Unrelated	6/6	BM	BuCyVP	−	NA	Mixed(95.5)	Impalpable	+	Mixed(98.4)	Alive 3 mo(disease-free)

Abbreviations : HLA, human leukocyte antigen; BM, bone marrow; CB, cord blood; PB, peripheral blood; BuCy, busulfan+cyclophosphamide; VCT, etoposide+cyclophosphamide+total body irradiation; BuCyVP, busulfan+cyclophosphamide+etoposide; BuAraCyT, busulfan+cytarabine+cyclophosphamide+total body irradiation; BuMel, busulfan+melphalan; aGVHD, acute graft-versus-host disease; NA, not available; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; RA, retinoic acid; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

구의 수 역시 정중 5.3×10^9/L로 현저히 증가되어 있었다. 전 예에서 비장종대가 관찰되었으며 7례에서는 좌측 늑골하연으로 5 cm 이상의 심한 종대를 보였다. 1례는 다발성 cafe-au-lait 반점과 요추부의 경막외 종괴를 가지고 있어 유전학적 검사와 종괴의 생검을 시행하였으며 제 1형 신경섬유종증으로 확진되었다.

2. 이식 전 치료 반응

이식 전의 최종 혈액학적 반응은 완전관해 7례, 부분관해 3례였고, 1례는 치료에 불응하고 진행하는 양상을 보였다(Table 3). 임상적 반응의 평가에서는 완전관해가 3례에 불과하였고 불응성 진행 1례가 있었으며 그 외에 나머지 7례는 부분관해가 유도되었다. 혈액학적 완전관해를 보였던 7례 중 4례는 비장종대가 남아있어 임상적 부분관해로 평가되었다. 결국 11례 중 3례만이 이식 전 혈액학적 및 임상적 완전관해에 도달하였다.

3. 이식 후 혈액학적 회복

모든 환자에서 호중구가 0.5×10^9/L 이상 회복되었으며 이식 후 정중 15일(10-34일)이 소요되었다. 11례 중 9례에서 혈소판이 수혈 의존도 없이 20×10^9/L 이상 회복되었으며 이식 후 정중 24일(10-50일)이 소요되었다(Table 5).

4. 이식편대 숙주병

2도 이상의 급성 이식편대 숙주병이 5례(45.5%)에서 발병하였으나 4례에서는 치료에 반응하여 호전되었고, 사망하였던 1례에서도 사망의 직접 원인으로 작용하지는 않았다. 만성 이식편대 숙주병은 평가 가능하였던 7례 중 4례에서 발병하였고 이 중 2례는 광범위 질환으로서 발현되었다. 제한적 만성 이식편대 숙주병 2례는 특별한 치료 없이 호전되었고, 광범위하게 발생하였던 2례의 경우 복합 면역억제요법으로 호전되어 결국 면역억제제를 중단할 수 있었다. 2도 이상의 급성 이식편대 숙주병이 발생한 5례 중 4례와 만성 이식편대 숙주병이 발생한 전 예가 무질병 생존하였다.

Table 5. Cell Dose and Hematologic Recovery

Pt No	Stem cell source	Total nucleated cells ($\times10^8$/kg)	$CD34^+$ cells ($\times10^6$/kg)	Neutrophil $>0.5\times10^9$/L (day)	Platelet $>20\times10^9$/L (day)
1	BM	7.37	6.44	13	16
2	BM	4.66	1.85	16	NA
3	BM	5.74	5.17	13	NA
4	CB	0.64	0.51	13	14
5	BM	9.60	7.54	18	22
6	CB	0.97	0.66	12	28
7	CB	0.48	0.14	17	41
8*	CB	0.61	ND	34	50
9	BM	5.29	1.81	19	26
10	PB	64.8	57.1	10	10
11	BM	5.31	3.40	15	24

*Autologous recovery
Abbreviations : ND, no data; NA, not achieved

5. 동종 조혈 모세포 이식 결과

이식 후 1개월째 골수검사 결과 5례에서 완전 공여자 키메리즘(chimerism), 5례에서 혼합 키메리즘, 1례에서는 자가회복의 양상을 보였다. 이식 후 1개월째 진찰 소견 상 6례는 비장이 촉지되지 않았으나 2례는 좌측 늑골하연으로 3 cm이 촉지되었고 나머지 3례는 5 cm 이상으로 촉지되었다. 후반기 이식 8례 중 6례에서 이식 후 CRA를 사용하였으며, 사용 이유로는 지속적인 비장종대 2례, 비장종대 해소 후 다시 비장 첨부가 촉지된 경우 2례, 자가회복 1례, 완전 공여자 키메리즘에서 혼합 키메리즘으로의 전환된 1례 등이었다. 초기 혼합 키메리즘을 보였던 5례 중 3례가 이식 후 1년 이내에 사망하였고, 1례는 이식 1개월째 비장종대가 해소되지 않은 상태에서 조기 면역억제제 감량 및 지속적인 CRA 투여 후 추적 키메리즘 검사 결과 완전 공여자 키메리즘으로 전환되고 비장종대도 해소되어 완전관해 상태에 도달하였다. 나머지 1례는 가장 최근 이식을 시행 받은 환자로서 면역억제제의 조기 감량 후 74일째에 중단하였고 CRA를 투여 중이며 이식 후 3개월째 완전관해 상태이다. 초기 완전 공여자 키메리즘을 보였던 5례 중 4례에서 이식 후 1개월째 비장이 촉지되지 않는 임상적인 완전관해 상태에 도달하였으나, 이 중 1례에서 이식 후 39일째 비장의 첨부가 다시 촉지되어 CRA를 투여하였고 이식 후 50일째 이후로는 비장이 더 이상 촉지되지 않았다. 완전 공여자 키메리즘 상태에서 비장이 3 cm 촉지되었던 1례에서 면역억제제의 조기 감량과 함께 CRA 요법을 병행하였으며 이식 후 147일에 비장종대가 해소되어 임상적, 혈액학적 완전관해에 도달되었다. 자가회복의 양상을 보였던 1례의 경우 이식 69일째부터 CRA를 복용하였으나 이식 83일째에 재발하였고 복합 항암화학요법과 CRA요법을 병행하여 다시 완전혈액학적, 임상적 관해에 도달 후 2차 제대혈 조혈 모세포 이식을 시행 받고 2개월째 무질병 생존 중이다.

최종적으로 총 11례 중 이식 초반기 3례는 모두 질병의 재발 혹은 진행으로 1년 이내에 사망하였으며, 이식 후반기 8례는 모두 생존 중이다. 생존한 8례 중 6례가 재발 없이 혈액학적, 임상적 완전관해 상태에서 이식 후 3개월에서 19개월(정중 15.5개월) 간 생존 중이다. Kaplan-Meier 추정 전체 생존율은 61.0%, 무사건 생존율은 49.9%였다(Fig. 1A). 이식 1개월째 완전 공여자 키메리즘을 보였던 경우 83.3%의 추정 무사건 생존율을 보인 반면 그렇지 못한 경우 0%로 유의한 통계적 차이를 보였다(P=0.01, Fig. 2). 후반기 이식 8례의 경우 CRA의 투여 및 면역억제제의 조기 감량 정책 결과 이식 후 조기에 cyclosporine 혈중농도의 격감이 유도되었다(Fig. 3). 이들의 전체 생존율은 100%, 무사건 생존율은 72.9%였다(Fig. 1B).

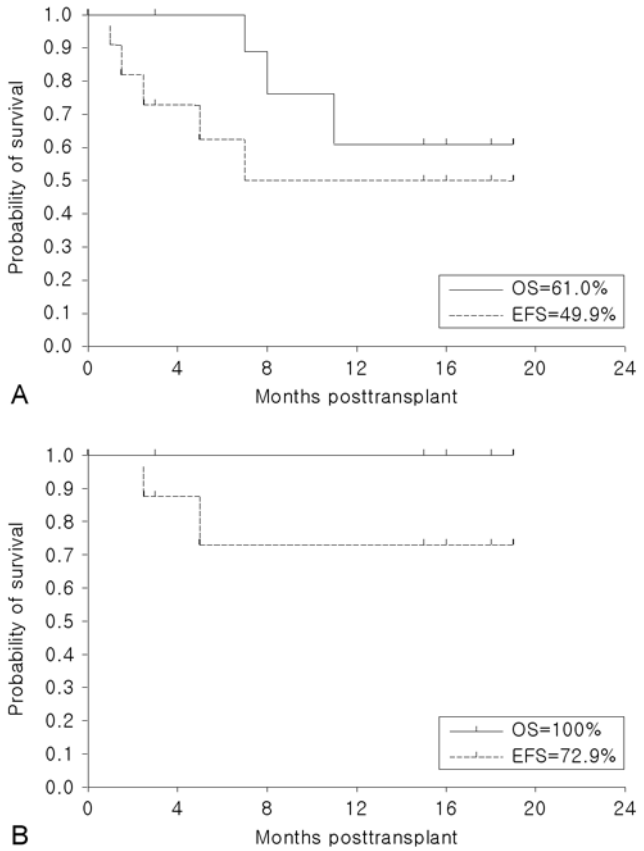

Fig. 1. Kaplan-Meier probability of overall survival(OS) and event-free survival(EFS) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) in children with juvenile myeolomonocytic leukemia. **(A)** all 11 patients; **(B)** 8 patients who underwent transplant according to novel policy of rapid cyclosporine tapering and 13-cis-retinoic acid usage.

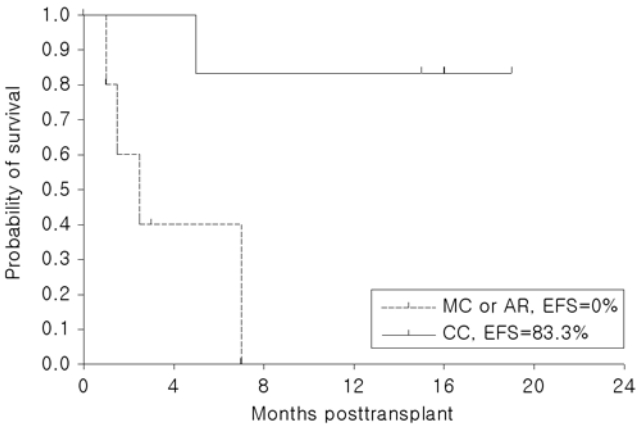

Fig. 2. Kaplan-Meier probability of event-free survival comparing those who showed mixed chimerism(MC) or autologous recovery(AR) with those who attained complete donor chimersim(CC) at 1 month posttransplant. The survival of CC group was superior to that of MC or AR group(P=0.01).

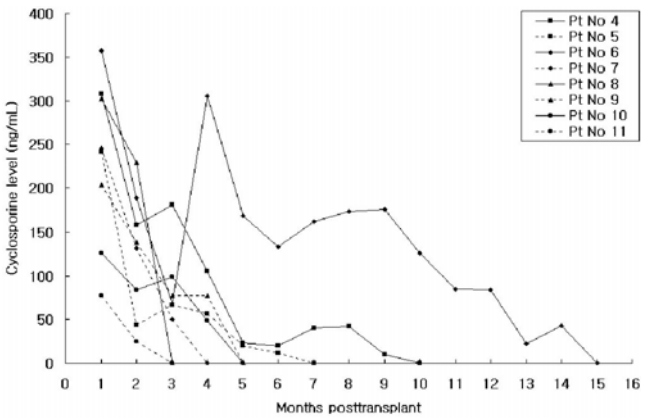

Fig. 3. Blood cyclosporine levels of 8 patients representing the policy of early and rapid cyclosporine tapering. Two patients(Pt No 4, Pt No 6) developed extensive chronic GVHD, and successful control was possible with escalation of cyclosporine dosage followed by slow tapering.

6. 이식 관련 합병증

1) 간정맥 폐쇄성 질환

HLA 일치 형제로부터 동종 말초혈 조혈 모세포 이식을 시행받았던 1례에서만 발병하였으며, 이뇨제, 저용량 dopamine, tissue plasminogen activator 등의 치료로 호전되었다.

2) 거대 세포 바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염

3례에서 CMV 항원혈증이 있었고 이 중 1례는 조직학적으로 CMV 장염으로 확진되었으나 모두 ganciclovir와 면역글로불린 투여로 호전되었다.

3) 기타 합병증

2례에서 출혈성 방광염이 발생하였고 충분한 수액공급 및 대증요법으로 개선되었다. 1례에서 혈성 설사를 보여 이식 후 110일째 시행한 대장경 조직검사 상 다형성(polymorphic) 이식 후 림프증식성 질환(posttransplant lymphoproliferative disorder)으로 확진되었다. 면역억제제를 급격히 감량하여 이식 후 119일에 중단하였으며 점차로 혈성 설사가 호전되었고 증상 소실 후 추적 대장경 조직검사 상 병변이 소실되었다.

고 찰

JMML은 소아기에 발생하는 백혈병의 2% 미만을 차지하는 극히 드문 악성 질환으로서 진단 시 말초혈액 도말 소견이 만성 골수성 백혈병과 유사하고 비장종대가 흔히 동반되어 과거 연소형 만성 골수성 백혈병으로 기술되었다[10-12]. 그러나, JMML은 성인형 만성 골수성 백혈병에서 대부분 동반되는 bcr/abl 유전자의 재배열이 없으며[12, 13] 대부분 5세 미만에 발병하고 임상 양상도 급격히 진행하는 경우가 많아 성인에서 보는 만성 골수성 백혈병과는 다른 병으로 구분되어야 한다[1]. 한편, 동종 조혈 모세포 이식만이 완치를 위한 유일한 방법이라는 점은 성인의 만성 골수성 백혈병과 공통되는 면이지만 JMML에서는 bcr/abl

유전자 재배열이 병인으로서 작용하지 않기 때문에 만성 골수성 백혈병에서 최근 치료약으로 사용되고 있는 imatinib mesylate로는 치료할 수 없다.

국내에서는 Lee 등[14], Kim 등[15]의 보고를 비롯하여 증례 보고 형식으로만 산발적으로 보고되어 있을 뿐 치료 성적이나 동종 조혈 모세포 이식 결과 등에 대해서는 아직 보고가 없다. 외국의 문헌에서는 JMML에서의 동종 조혈 모세포 이식 결과를 다양하게 보고하고 있다. 1997년 Arico 등[1]은 메타분석을 통하여 JMML 171례의 추정 생존율을 보고하였는데, 강도 높은 항암화학요법으로 치료한 군이 5%의 생존율을 보인데 반해 HLA 일치 공여자로부터 조혈 모세포 이식을 받았던 군은 36%가 생존하였다. 2004년 Yusuf 등[4]의 Seattle 그룹은 3년 추정 생존율을 27%로 보고하여 과거의 보고에 비해 좋은 치료 성적을 보이지 못하였다. 한편, 2002년 Manabe 등[5]의 보고에서는 무사건 생존율이 54.2%로 본 연구의 49.9%와 비슷하였다. 이처럼 보고마다 다소 치료 성적의 차이를 보이고 있으나 완치를 위해서는 동종 조혈 모세포 이식을 시행하여야 한다는 데에는 의견이 일치되고 있다.

동종 조혈 모세포 이식의 공급원으로서 혈연 혹은 비혈연 골수는 물론, 성장인자로 가동화한 말초혈액 조혈 모세포, 제대혈 등이 사용 가능하다. 대부분의 다른 질환에서는 HLA가 일치하는 혈연을 공여자로 이용한 경우가 대체 공여자를 이용한 이식에 비해 치료 성적이 우수하게 보고되고 있지만 JMML의 경우는 이러한 경향이 뚜렷하지 않다. 1999년 Bunin 등[7]의 보고에서는 HLA 일치 비혈연 공여자 이식 9례, HLA 부분 일치 혈연 공여자 이식 3례 등 대체 공여자를 이용하여 12명의 JMML 환자에게 동종 조혈 모세포 이식을 시행하였는데 64%의 무사건 생존율을 기록하였다. 이는 지금까지 보고된 JMML의 치료 성적 중 가장 우수한 것이다. JMML 자체가 매우 드문 질환인 관계로 대부분의 연구에서 대상 환자 수가 적기 때문에 해석에 주의를 요하나, 대체 공여자를 이용한 이식이 HLA 일치 혈연 공여자 이식과 견줄만한 결과를 보여주고 있다는 사실은 시사하는 바가 크다. 일반적으로 이식 실패의 주된 이유는 이식관련 합병증 혹은 재발인데, 본 질환에서는 특히 병의 진행 혹은 재발이 이식 실패의 가장 흔한 원인이다[16]. 그러므로 이식 후 이식편대 백혈병(graft-*versus*-leukemia, GVL) 효과가 적절하게 일어난다면 재발을 줄일 수 있다. 이러한 이식편대 백혈병 효과를 기대하기 위해서는 백혈병이 면역성을 갖는(immunogenic) 것이 중요하며 이의 대표적인 예가 만성 골수성 백혈병이다[17]. 만성 골수성 백혈병의 경우 동종 조혈 모세포 이식 후 재발하였을 때 공여자 림프구 주입술(donor lymphocyte infusion, DLI)만으로도 완전관해가 유도되는 경우가 많다[18]. Worth 등[19]은 최근 동종 조혈 모세포 이식 후 재발한 JMML 환자에게 재발 후 화학요법 없이 공여자 림프구 주입술만을 시행하여 관해를 유도하였다고 보고하였다. 이 사실은 JMML은 면역성을 가진 백혈병이고 이식편대 백혈병 효과가 명백히 존재하며 이 현상이 종양의 살상 및 재발 억제에 중요한 기전으로서 작용한다는 가설에 대한 확실한 증거가 된다. MacMillan 등[20]의 보고에서는 동종 조혈 모세포 이식을 시행한 7례 중 6례가 재발하였는데, 이 중 1례에서 면역억제제인 cyclosporine을 중단한 것만으로도 다시 관해가 도입되었다고 하였다. 이러한 사실들을 종합할 때, 면역학적 장벽이 클수록 이식편대 숙주병의 위험이 증가하나, 면역성을 가진 백혈병에서는 잠재적으로 이식편대 백혈병 효과의 증대가 유도됨으로써 재발률을 줄일 수 있다고 추론할 수 있다. 본 연구에서도 11례 중 8례가 대체 공여자였다. 비록 대상 환자 수가 적지만 대체 공여자를 이용한 8례의 이식 중 5례가 무사건 생존 중이다. 본 연구에서 특히 주목할 것은 이식 후 1달째 의미 있는 비장종대를 보이던 예들 중 2례에서 공여자 림프구 주입술 없이 면역억제제의 감량과 CRA 투여만으로 임상적 완전관해에 도달하였다는 점이다. 이러한 현상은 이식편대 백혈병 효과로 설명이 가능하며 CRA의 기여도는 정확히 판단하기 어렵다. 이러한 근거로 JMML에서는 HLA 일치 혈연 공여자가가 존재하지 않는 경우에도 비혈연 골수나 조직형 불일치 제대혈 등 대체 공여자에 대한 검색이 적극적으로 이루어져야 할 것이다.

JMML에서 이식 전 항암화학요법으로 급성 골수성 백혈병에 근간한 치료법을 적용하기도 하지만 아직 표준화된 치료법이 없다. CRA는 성인 골수 이형성 증후군에서 사용되기도 하는 약물로서 Castleberry 등[21]은 JMML 환자에게 CRA를 투여하여 좋은 반응을 보고하였다. Kang 등[22]의 보고에서는 HLA 일치 공여자가 없는 5례의 JMML 환자에게 cytarabine, etoposide, vincristine 및 CRA를 이용한 주기적 화학요법 및 분화요법을 통해 8개월에서 69개월까지 모두 생존 중임을 보고하였고 이러한 방법이 적절한 공여자를 찾기 전 치료로서도 효과적일 것이라고 제안하였다. 본 연구에서는 이식 전 치료로서 저용량의 cytarabine을 근간으로 치료하였던 5례 중 2례(40%)만이 혈액학적 완전관해에 도달하였고 이식 후 2례가 생존한 반면, 표준용량의 cytarabine과 etoposide, vincristine을 이용한 복합화학요법과 CRA를 이용한 분화요법을 병행하였던 6례 중 5례(83.3%)에서 혈액학적 완전관해가 도입되었고 이식 후 모두 생존하였다. 이러한 결과들은 복합 항암화학요법과 CRA를 이용한 분화요법의 병용이 이식 전 치료로서 효과적임을 시사한다. 저자들은 이식 후 재발의 위험이 높다고 판단되는 임상소견을 보인 6례에서 CRA를 사용하였다. 이 중 자가회복 되었던 1례에서는 결국 재발하였던 점을 고려할 때, CRA의 효과보다는 공여자 키메리즘하의 이식편대 백혈병 효과가 이식 후 재발을 억제하는 데에 더 크게 기여하였을 것으로 추정된다. 이식 후 CRA의 역할에 대해 규명하기 위해서는 무작위 대조연구가 이루어져야 하나 본 질환의 빈도가 매우 낮아 현실적인 어려움이 있다.

저자들은 2003년도부터는 면역억제제의 조기 감량과 CRA의 투여 정책으로 이식을 시행하여 왔다. 이러한 정책으로 시행한 이른바 후반기 이식 8례에서 72.9%의 무사건 생존율을 보인 사실에 대한 해석으로서, 저자들은 이식편대 백혈병 효과의 유도와

함께 CRA의 분화작용이 함께 기여하였을 것으로 추정하고 있다. CRA의 낮은 독성과 분화 작용을 고려할 때, 이식 후 통상적으로 사용하는 방법도 긍정적으로 검토해 볼만한 가치가 있다고 사료된다.

본 연구는 JMML에서의 동종 조혈 모세포 이식 성적에 대한 국내 최초의 보고로서 비록 추적기간이 짧고 대상 환자의 수가 적다는 제한점을 가지고 있으나, 이식 후 이식편대 백혈병 효과가 본 질환의 완치를 위해 매우 중요함을 확인할 수 있었다. 이러한 특징적 임상 경과에 대한 이해를 바탕으로 환자의 질병 상태에 따른 면역억제 정책의 조절과 함께 CRA의 분화 작용을 적절히 이용함으로써 치료 성적을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목 적 : JMML은 소아에서 발생하는 매우 드문 종류의 백혈병으로서 통상적인 항암화학요법만으로는 완치가 어려워 동종 조혈 모세포 이식을 시행하여야 한다. 아직 국내에서는 본 질환의 조혈 모세포 이식 성적에 대한 보고가 없어 저자들은 단일기관에서 경험한 JMML 환자의 동종 조혈 모세포 이식 성적을 보고하고자 하였다.

방 법 : 8개월에서 39개월 된 11명의 JMML 환자를 대상으로 동종 조혈 모세포 이식을 시행하였다. 조혈 모세포의 공급원으로 비혈연 골수 혹은 제대혈 7례, HLA 일치 형제 공여자 3례, HLA 1 항원 불일치 가족 공여자 1례 등을 이용하였다. 모든 환자들은 이식 전 항암화학요법을 시행 받았고 일부 환자에게는 13-*cis*-retinoic acid(CRA)를 사용하였다.

결 과 : 총 11례 중 3례만이 이식 전 치료로 혈액학적 및 임상적 완전관해에 도달하였다. 이식 후 1개월째 첫 키메리즘 평가 결과 완전 공여자 키메리즘 5례, 혼합 키메리즘 5례, 자가회복 1례였다. 혼합 키메리즘 상태에서 비장종대가 해소되지 않았던 1례에서 면역억제제의 급속 감량과 함께 CRA를 지속적으로 투여한 결과 완전 공여자 키메리즘으로의 전환과 함께 완전관해가 유도되었다. 자가회복 되었던 1례는 이식 후 조기 재발하였으나 복합 항암화학요법과 CRA의 투여로 이차 완전관해가 유도되었다. 결과적으로 11례 중 6례가 이식 후 정중 추적기간 15.5개월간 무사건 생존 중이다. 사망한 3례는 모두 완전 공여자 키메리즘에 실패하였던 경우들로서 질병의 재발 혹은 진행이 사망의 원인이었다.

결 론 : 본 연구 결과 JMML의 근치에는 동종 조혈 모세포 이식 후 이식편대 백혈병 효과가 중요한 역할을 담당하며 CRA도 긍정적 역할을 가지는 것으로 사료된다. 이식 후에도 완전관해에 도달하지 못하고 혼합 키메리즘 양상을 보이는 경우, 면역억제제를 조기 감량하는 정책과 함께 CRA를 도입함으로써 완치의 가능성을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

References

1) Arico M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 1997;90:479-88.
2) Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia 2003;17:277-82.
3) Festa RS, Shende A, Lanzkowsky P. Juvenile chronic myelocytic leukemia : experience with intensive combination chemotherapy. Med Pediatr Oncol 1990;18:311-16.
4) Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Andrews RG, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. Bone Marrow Transplant 2004;33:805-14.
5) Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, Akiyama Y, Sako M, Uchiyama H, et al. MDS Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. Leukemia 2002;16:645-49.
6) Baker D, Cole C, Price J, Phillips M. Allogeneic bone marrow transplantation in juvenile myelomonocytic leukemia without total body irradiation. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:200-3.
7) Bunin N, Saunders F, Leahey A, Doyle J, Calderwood S, Freedman MH. Alternative donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 1999;21:479-85.
8) Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood : a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood(EWOG-MDS). Blood 1997;89:3534-43.
9) Emanuel PD. Myelodysplasia and myeloproliferative disorders in childhood : an update. Br J Haematol 1999;105:852-63.
10) Lilleyman JS, Harrison JF, Black JA. Treatment of juvenile chronic myeloid leukemia with sequential subcutaneous cytarabine and oral mercaptopurine. Blood 1977;49:559-62.
11) Laver J, Kushner BH, Steinherz PG. Juvenile chronic myeloid leukemia: therapeutic insights. Leukemia 1987;1:730-3.
12) Toren A, Mandel M, Amariglio N, Hakim Y, Brok-Simoni F, Rechavi G, et al. Lack of bcr rearrangement in juvenile chronic myeloid leukemia. Med Pediatr Oncol 1991;19:493-5.
13) Nakamura H, Sadamori N, Ichimaru M, Shigeno K, Kinoshita K, Ohyashiki JH, et al. Juvenile chronic myeloid leukemia : no rearrangement of the breakpoint cluster region. Cancer Genet Cytogenet 1988;36:227-9.
14) Lee EY, Kim JT, Hong YS, Kim SK, Lee HK. A case of juvenile chronic myelogenous leukemia associated with juvenile xanthogranuloma. J Korean Pediatr Soc 1987;30:1299-304.
15) Kim SC, Kim MY, Song KE, Suh JS, Lee WK, Kim JS. Juvenile chronic myelogenous leukemia developed in infant.

Korean Soc Hematol 1989;24:41-6.
16) Chang YH, Jou ST, Lin DT, Lu MY, Lin KH. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia : case report and literature review. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:190-3.
17) Baurmann H, Nagel S, Binder T, Neubauer A, Siegert W, Huhn D. Kinetics of the graft-versus-leukemia response after donor leukocyte infusions for relapsed chronic myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1998;92:3582-90.
18) Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, Cross NC, Kaeda J, Chase A, et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. Blood 2000; 95:67-71.
19) Worth A, Rao K, Webb D, Chessells J, Passmore J, Veys P. Successful treatment of juvenile myelomonocytic leukemia relapsing after stem cell transplantation using donor lymphocyte infusion. Blood 2003;101:1713-4.
20) MacMillan ML, Davies SM, Orchard PJ, Ramsay NK, Wagner JE. Haemopoietic cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 1998;103:552-8.
21) Castleberry RP, Emanuel PD, Zuckerman KS, Cohn S, Strauss L, Byrd RL, et al. A pilot study of isotretinoin in the treatment of juvenile chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 1994;331:1680-4.
22) Kang HJ, Shin HY, Choi HS, Ahn HS. Novel regimen for the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia(JMML). Leuk Res 2004;28:167-70.