

소아 및 청소년기에서 골수이식 후에 발생할 수 있는 내분비 기능 부전

울산의대 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과

진혜영 · 최진호 · 임호준 · 서종진 · 문형남 · 유한욱

= Abstract =

Endocrine dysfunction after bone marrow transplantation during childhood and adolescence

Hye Young Jin, M.D., Jin-Ho Choi, M.D., Ho-Joon Im, M.D.
Jong-Jin Seo, M.D., Hyung-Nam Moon, M.D. and Han-Wook Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Several complications can occur in patients who received bone marrow transplantation (BMT) during childhood and adolescence. This study aims to investigate endocrine dysfunctions after BMT so that better care can be provided to care for long-term survivors of BMT.

Methods: One hundred patients (61 males, 39 females) were included in this study. Clinical parameters such as initial diagnosis, age at BMT, conditioning regimen, presence of graft-versus-host disease (GVHD), growth pattern, thyroid function, and pubertal status were retrospectively reviewed to evaluate risk factors associated with endocrine dysfunction.

Results: Height standard deviation score (SDS) at BMT, after 1 year of BMT, and at the last visit were 0.08 ± 1.04 , -0.09 ± 1.02 , and -0.27 ± 1.18 , respectively ($P=0.001$). Height SDS significantly decreased in patients who received total body irradiation (TBI) ($P=0.017$). One of the patients who received TBI demonstrated growth hormone deficiency. Thirty (31.9%) of 94 patients had compensated hypothyroidism. Incidence of compensated hypothyroidism was higher among those who had GVHD (odds ratio 2.82, $P=0.025$). Of the 32 patients (17 males, 15 females) who were over 14 years in male and 13 years in female at the last visit, 16 (3 males, 13 females) had increased luteinizing hormone (LH) or follicle-stimulating hormone (FSH). Abnormal elevation of LH or FSH was more common in females (odds ratio 30.3, $P=0.001$).

Conclusion: The most common endocrine dysfunction was ovarian insufficiency. Regular check-up for endocrine function needs to be required due to high incidence of endocrine dysfunction in patients with BMT. (*Korean J Pediatr* 2010;53:420-427)

Key Words: Bone marrow transplantation, Childhood, Adolescence, Endocrine dysfunction

서 론

최근 악성 혈액 질환뿐 아니라, 면역 질환, 유전 대사 질환 등에 골수이식을 시행하고 있으며 골수이식의 성적이 향상됨에 따라 이식 후의 장기 생존자들이 늘어나면서 이식 후에 발생할 수

있는 합병증에 대한 관심이 증가되고 있다. 특히 내분비 기관은 항암제나 방사선 치료에 민감하여 성장 장애(14-60%), 갑상샘 이상(15-52%), 성선 기능 이상(남자 29-47%, 여자 53-95%), 부신 기능 이상(10%) 등의 합병증이 흔히 생길 수 있다^{1, 2)}. 그밖에 대사 증후군, 당뇨, 골밀도 저하 등이 발생할 수 있으며 이러한 내분비적 합병증은 이식 후기 합병증으로 나타날 수 있어서 이식 후의 건강 관리 및 삶의 질과 밀접한 관련이 있다. 일반적으로 이식 후에 생기는 내분비적 합병증은 이식 전후의 전처치 및 치료, 이식 당시 연령 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다³⁾. 이식 당시 연령이 낮을수록 성장에 미치는 영향이 크다는 보고가 있으나 성선 기능에는 이식 당시 연령이 높은 것이 위험인자로 알려져 있다^{4, 5)}. 전처치로 고용량 항암화학요법을 시행하기 때문에 갑상샘과 성선 기능의 이상이 발생할 수 있으며 특히 전신 방

Received : 13 January 2010, Revised : 25 February 2010

Accepted : 2 March 2010

Address for correspondence : Han Wook Yoo, M.D.

Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel : +82.2-3010-3388, Fax: +82.2-473-3725

E-mail : hwyoo@amc.seoul.kr

사전조사(Total body irradiation, TBI)를 포함하는 전처치를 받은 경우 내분비 기능의 이상을 초래할 가능성이 더 높다. 현재는 TBI의 부작용 때문에 주로 항암화학요법만을 이용한 전처치를 하고 있으나 TBI를 받지 않은 환자들에게서도 내분비 기능 부전이 높은 빈도로 발생한다고 보고되어 있다²⁾. 국내에서는 소아 및 청소년기에 골수이식을 받은 환자들의 신장과 성선 기능에 관한 연구가 있었으나 전반적인 내분비 기능에 대하여 평가를 시행하였던 연구는 드물어 본 연구에서는 이식 후 발생할 수 있는 내분비 기능 부전의 양상 및 위험 인자에 대하여 분석하여 이식 후 추적 관리에 도움이 되고자 하였다⁶⁻⁸⁾.

대상 및 방법

1. 대상

1997년부터 2008년까지 서울아산병원 소아청소년과에서 골수이식을 받은 환자 100명을 대상으로 하였고, 61명이 남자였고 39명이 여자였다. 이식 후에 적어도 1년 이상 경과한 환자를 대상으로 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 이식 당시 연령은 7.45 ± 4.38 세(0.58-16.25세)였고 현재 나이는 12.74 ± 5.47 세(2.75-23.33세)였으며 평균 추적 기간은 5.30 ± 2.97 년(1.17-11.83년)이었다. 진단명은 급성골수성백혈병이 48명으로 가장 많았고 급성림프구성백혈병이 14명, 중증재생불량성빈혈이 13명이었다. 만성골수성백혈병이 8명, 골수형성이상증후군이 7명이었다. 3명이 혈구포식 림프 조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis)이었고 판코니 빈혈과 Krabbe병이 각각 2명씩이었으며 혼합형급성백혈병, Wiskott-Aldrich 증후군, Kostmann 병이 각각 1명씩이었다. 전처치로는 busulfan과 cyclophosphamide를 같이 사용한 예가 68명으로 가장 많았고 TBI와 cyclophosphamide 또는 busulfan을 이용한 항암화학요법을 받은 환자가 14명이었다. 나머지 18명은 cyclophosphamide, busulfan, fludarabine, VP-16, melphalan 중 한 가지 또는 두 가지의 약제를 사용하여 항암화학요법을 받았다. 동종 골수이식이 86명, 제대혈 이식이 14명이었는데 동종 골수이식 중에서 혈연간 이식과 타인 골수이식이 각각 43명씩이었다. 만성 이식편대 숙주병이 있었던 환자가 33명이었고 만성 이식편대 숙주병이 없었던 환자가 67명이었다(Table 1).

2. 방법

1) 성장

대상 환자들의 골수이식 당시와 이식 1년 후, 최종 내원 시의 신장을 조사하여 한국 소아 성장 표준치를 이용하여 신장 표준편차 점수(standard deviation score, SDS)를 구하였다. 인슐린양 성장인자-1 (insulin-like growth factor, IGF-1)와 인슐린양 성장인자 결합단백-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP3)의 수치를 조사하여 해당 연령의 정상치와

비교하였다⁹⁾.

2) 갑상샘 기능

갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수치가 5.5 mU/L를 넘거나 free T4가 0.8 ng/dL 미만인 경우 비정상적으로 간주하였다⁹⁾. TSH, free T4가 모두 정상인 경우 정상 갑상샘 기능, TSH가 비정상이나 free T4가 정상인 경우 보상성 갑상샘저하증, TSH가 비정상이고 free T4가 감소한 경우 현성 갑상샘저하증(overt hypothyroidism)으로 분류하였다.

3) 성선 기능

남자 12세 이상, 여자 10세 이상인 경우에 사춘기 진행 상태를 평가하였는데 이들 중에서 최종 내원시 남자 14세, 여자 13세 이상인 환자들을 대상으로 성 성숙도와 월경력, 황체호르몬(luteinizing hormone, LH), 여포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 수치를 조사하였다. 성 성숙도는 Tanner stage를 이용하여 평가하였으며 LH와 FSH는 해당 연령의 평균치의 2 표준편차 이상인 경우 비정상적으로 간주하였다. 남자의 경우 LH 10 IU/L 이상, FSH 14 IU/L 이상, 여자의 경우 LH 17 IU/L 이상, FSH 17 IU/L 이상인 경우 비정상적인 상승이 있는 것으로 판정하였다⁹⁾.

Table 1. Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Bone Marrow Transplantation

Clinical characteristics	Number of patients
Male/Female	61/39
Age at transplant (yr)	7.45 ± 4.38 (range, 0.58-16.25)
Present age (yr)	12.74 ± 5.47 (range, 2.75-23.33)
Duration of follow-up (yr)	5.30 ± 2.97 (range, 1.17-11.83)
Diagnosis	
Acute myeloid leukemia (AML)	48
Acute lymphoid leukemia (ALL)	14
Severe aplastic anemia (SAA)	13
Chronic myeloid leukemia (CML)	8
Myelodysplastic syndrome (MDS)	7
Others	10
Conditioning regimen	
Busulfan (Bu)+Cyclophosphamide (Cy)	68
Total body irradiation (TBI)+Cy	11
TBI + Melphalan or VP-16	3
Others (Cy, melphalan, fludarabine, etc)	18
Transplantation source	
Allogeneic: related/unrelated	43/43
Cord blood	14
Chronic graft versus host disease (cGVHD)	
cGVHD	33
No cGVHD	67

Abbreviation : BMT, bone marrow transplantation

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 환자의 이식 전 신장, 1년 후, 최종 내원시 신장을 비교하기 위해 repeated measured ANOVA를 이용하였고, 임상적인 특성에 따라 분류한 환자군의 내분비적 상태를 비교하기 위해 Student's t-test, chi-square test 및 ANOVA를 시행하였고 대응비(odds ratio, OR)를 구하였다. 통계적 유의 수준은 $P < 0.05$ 인 경우로 하였다.

결 과

1. 성장

대상 환자의 이식 전의 신장 SDS는 0.08 ± 1.04 였고 1년 후에는 -0.09 ± 1.02 , 최종 내원 시에는 -0.27 ± 1.18 로 신장 SDS가 의미있게 감소하였다($P=0.001$, Fig. 1). 이식 후의 신장에 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 임상적인 특성에 따라 대상 환자들을 분류하여 이식 1년 후의 신장과 이식 당시 신장의 차이(Δ Ht SDS1), 최종 내원 시의 신장과 이식 당시 신장의 차이(Δ Ht SDS2)를 이식 당시 연령, 골수 이식원, 만성 이식편대 숙주병 유무, 성별, 방사선조사 유무 등의 임상 지표에 따라 비교하였다. Δ Ht SDS1은 이식 당시 연령, 골수 이식원, 만성 이식편대 숙주병 유무, 성별, TBI 유무에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2). Δ Ht SDS2는 이식 당시 연령, 골수 이식원, 만성 이식편대 숙주병 유무, 성별에 따른 유의한 차이를 보이지 않았으나 TBI를 받은 환자들의 Δ Ht SDS2는 -0.94 ± 1.09 , TBI를 받지 않은 환자들의 Δ Ht SDS2는 -0.28 ± 0.88 로 TBI를 받은 환

Table 2. Factors Associated with Changes in Height Standard Deviation Score Before and After Bone Marrow Transplantation

	Δ Ht SDS1	P value	Δ Ht SDS2	P value
Age at BMT				
<9 yr	-0.11 ± 0.61	0.148	-0.27 ± 0.91	0.171
≥ 9 yr	-0.26 ± 0.46		-0.52 ± 0.85	
Allo-related	-0.17 ± 0.44	0.380	-0.42 ± 0.74	0.050
Allo-unrelated	-0.10 ± 0.49		-0.16 ± 0.80	
Cord blood	-0.35 ± 0.99		-0.82 ± 1.34	
cGVHD	-0.27 ± 0.55	0.197	-0.40 ± 0.85	0.805
No cGVHD	-0.11 ± 0.56		-0.35 ± 0.92	
TBI	-0.34 ± 0.66	0.209	-0.94 ± 1.09	0.017
No TBI	-0.14 ± 0.54		-0.28 ± 0.88	
Male	0.11 ± 0.59	0.205	-0.32 ± 0.95	0.561
Female	-0.26 ± 0.51		-0.43 ± 0.80	

Abbreviations: Δ Ht SDS, Δ height standard deviation score; BMT, bone marrow transplantation; TBI, total body irradiation; cGVHD, chronic graft versus host disease

자들의 SDS가 유의하게 더 많이 감소하였다($P=0.017$, Table 2, Fig. 2). TBI를 받은 14명 중 성장 속도가 일년에 4 cm 미만 이었던 4명이 성장호르몬 유발 검사를 받았는데 1명이 자극 후 성장호르몬의 최고치가 1.9 ng/mL로 성장호르몬 결핍이 있었다. 해당 연령의 정상치와 비교하여 IGF1, IGFBP3의 결핍이 의심되는 환자는 없었다.

2. 갑상샘 기능

갑상샘 호르몬 검사를 시행하였던 94명 중에서 64명(68.1%)이 정상 갑상샘 기능을 보였으며 30명(31.9%)이 보상성 갑상샘 저하증이였다. 현성 갑상샘저하증이나 갑상샘항진증이 있었던 환자는 없었다. 보상성 갑상샘저하증이 있었던 환자는 TSH가 8.10 ± 0.42 mU/L, free T4는 1.11 ± 0.03 ng/dL였다(Fig. 3). 갑상샘 기능에 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 이식 당시 연령, 골수 이식원, 만성 이식편대 숙주병 유무, 성별, 방사선조사 유무에 따른 빈도를 조사하였는데 이 중 만성 이식편대 숙주병이

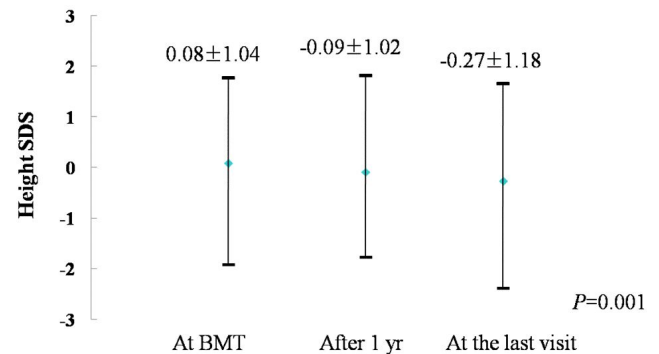


Fig. 1. Mean height standard deviation score (SDS) at bone marrow transplantation (BMT), after 1 year of BMT, and at the last follow-up visit. This graph shows a serial decrease in mean height SDS after BMT ($P=0.001$).

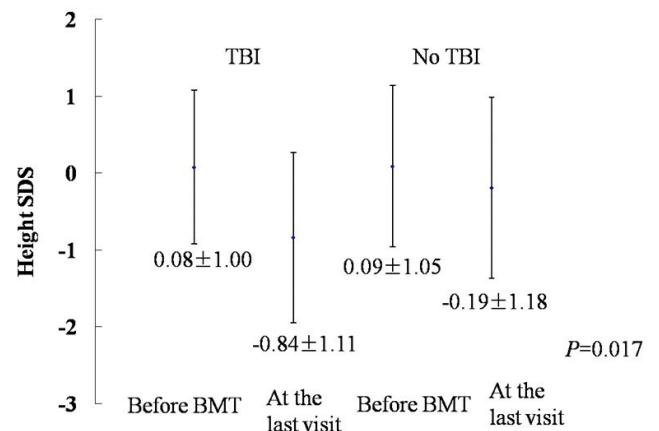


Fig. 2. Comparison of changes in mean height standard deviation score (SDS) according to the use of total body irradiation (TBI) as the conditioning regimen. Mean height SDS was significantly decreased in patients who received TBI, compared to patients who did not ($P=0.017$).

있는 경우 갑상샘 기능 이상의 빈도가 더 높았다(OR=2.82, $P=0.025$, Table 3). TBI를 받은 환자들이 TBI를 받지 않은 경우보다 갑상샘 이상의 빈도가 높았으나 통계적인 의미는 없었다(57% vs 48.0%, $P=1.0$). 보상성 갑상샘저하증은 이식 후 평균 14.9±8.2 개월에 확인되었으며 30명 중 8명은 갑상샘 호르몬제를 복용 후, 11명은 갑상샘 호르몬제 투약을 하지 않고 TSH 수치가 정상화 되었으며 나머지 11명은 투약 없이 추적 관찰 중이다.

3. 성선 기능 이상

최종 내원시 만 14세 이상이었던 남자는 17명, 만 13세 이상 이었던 여자는 15명이었다. 남자는 이식 당시 연령이 11.91±3.51세, 여자는 10.80±3.09세로 남자에서 이식 당시 연령이 약간 높았으나 통계적인 의미는 없었다($P=0.35$). 남자에서 LH의 비정상적인 상승을 보인 환자는 없었고 3명(17.6%)에서 비정상적인 FSH의 상승을 보였다. 여자는 15명 중 9명(60%)이 LH의

상승을 보였으며 13명(86.7%)이 FSH가 비정상적으로 상승하였다. LH, FSH 수치가 비정상적인 경우는 대부분 FSH가 우세하게 높았다(Fig. 4). LH 또는 FSH의 상승을 보였던 환자들은 남자에서는 3명, 여자에서는 13명으로 여자에서 빈도가 높았다(OR=30.3, $P=0.001$). 남자 3명은 모두 TBI를 받은 환자들이었고 이중 2명은 고환 방사선조사를 함께 받은 환자였다. 여자 13명은 자발적인 유방 발달이 관찰되었으나 이식 후에 자발적인 초경이 있었던 환자는 2명이었고 2명 중 1명은 이차성 무월경이 있었다. 정상 LH, FSH 수치를 보였던 남자 14명 중 1명은 사춘기 지연을 보였으나 나머지 13명은 정상 사춘기 발달을 보였다. 정상 LH, FSH 수치를 보인 여자 2명중 1명은 TBI를 받았으나 이식 당시 연령이 4.3세였고 나머지 1명은 TBI를 받지 않았으며 이식 당시 연령은 8.6세로 2명 모두 사춘기 전에 이식을 받은 환자들이었다. 성선 기능에 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 이식 당시 연령, 골수 이식원, 만성 이식편대 숙주병 유무, 방사선조사 유무에 따른 빈도를 조사하였는데 통계적으로 의미를 가지는 요인은 없었다(Table 4).

Table 3. Factors Associated with Thyroid Dysfunction

	Normal thyroid function (n=64)	Compensated hypothyroidism (n=30)	P value
Age at BMT (yr)	7.36±4.57	7.01±3.72	0.699
Allo-related	27/38 (71%)	11/38 (29%)	0.274
Allo-unrelated	24/42 (57%)	18/42 (43%)	
Cord blood	7/14 (50%)	7/14 (50%)	
cGVHD	18/31 (58%)	13/31 (42%)	0.025
No cGVHD	46/63 (73%)	17/63 (27%)	
TBI	8/14 (57%)	6/14 (43%)	0.770
No TBI	56/80 (70%)	24/80 (30%)	
Male	35/56 (62%)	21/56 (38%)	0.289
Female	29/38 (76%)	9/38 (24%)	

Abbreviations : BMT, bone marrow transplantation; cGVHD, chronic graft versus host disease; TBI, total body irradiation

고찰

소아 및 청소년기에 악성 혈액 질환을 포함한 다양한 원인에 의해 골수이식을 받은 경우 성인기에 도달할 때까지 많은 다양한 합병증이 발생할 수 있다. 고용량 항암 요법, TBI 및 이식편대 숙주병에 의해 각 장기의 손상을 초래할 수 있으며, 안과, 구강 내 합병증, 뼈의 무혈성 괴사, 이차 종양의 발생, 신경학적, 정신과적 문제 등이 보고되어 있어 이식 후의 환자들을 추적 관리할 때에는 이러한 문제들이 발생하지 않는지 염두에 두어야 한다¹⁰⁾. 이중 내분비계 후기 합병증은 이식 후 흔히 발견되는 문제로 이식 후 수년이 지나서 발생하거나 뒤늦게 발견될 수 있기 때문에 그 임상 양상과 자연 경과에 대해 잘 알고 장기적으로 추적 관찰하는 것이 필요하다.

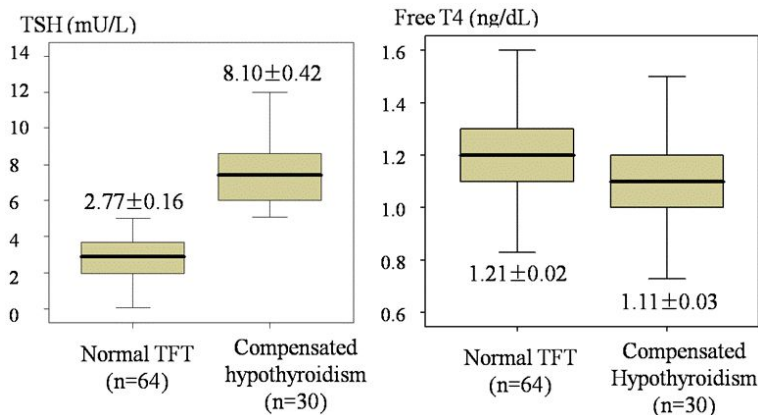


Fig. 3. Thyroid function after bone marrow transplantation. TSH, thyroid stimulating hormone; TFT, thyroid function test.

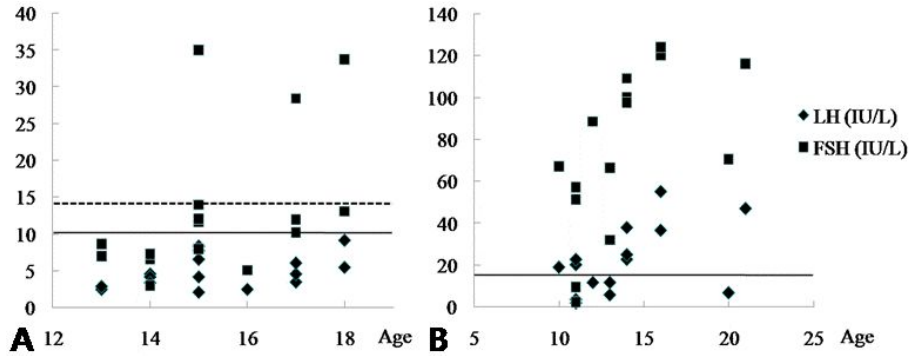


Fig. 4. Serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) concentrations in males (A) and females (B) after bone marrow transplantation. (A) LH level below 10 IU/L (solid line) and FSH below 14 IU/L (dotted line) were regarded as normal in male. (B) LH and FSH levels below 17 IU/L (solid line) were regarded as normal in female.

Table 4. Factors Associated with Gonadal Dysfunction

	No Gonadal dysfunction (n=16)	Gonadal dysfunction (n=16)	P value
Age at BMT (yr)	11.16±3.56	11.62±3.15	0.706
Allo-related	9/17 (53%)	8/17 (47%)	0.820
Allo-unrelated	6/12 (50%)	6/12 (50%)	
Cord blood	1/3 (33%)	2/3 (66%)	
cGVHD	5/12 (42%)	7/12 (58%)	0.710
No cGVHD	11/20 (55%)	9/20 (45%)	
TBI	3/7 (43%)	4/7 (57%)	1.000
No TBI	13/25 (52%)	12/25 (48%)	
Male	14/17 (82%)	3/17 (18%)	0.001
Female	2/15 (13%)	13/15 (87%)	

Abbreviations : BMT, bone marrow transplantation; cGVHD, chronic graft versus host disease; TBI, total body irradiation

본 연구에서는 최종 내원시 신장이 이식 전에 비하여 0.35 SDS 감소하였고 31.9%의 환자에서 갑상샘 기능 이상이 있었으며 남자에서는 17.6%, 여자에서는 86.6%에서 성선 기능 이상을 보였다. Cohen 등¹¹⁾은 181명을 대상으로 시행한 연구에서 이식 후 최종 성인 신장이 이식시보다 0.9 SDS의 감소를 보였다고 하였으며 국내에서는 조혈모세포 이식 후에 특별한 내분비학적인 이상이 없었던 28명의 환자를 관찰한 결과 0.51 SDS의 신장의 감소를 보였다고 하였다⁶⁾. 두 보고에서 모두 신장 SDS가 유의하게 감소하였으나 최종 성인 신장은 대부분의 경우 -2 SDS 내에 속하였다. 골수이식을 받은 환자의 신장 SDS가 감소하는 것은 한 가지 원인에 의한 것보다는 여러 인자들에 의하여 결정될 것으로 생각된다⁴⁾. TBI를 받은 경우 직접적으로 골단의 손상을 받게 되면서 성장에 영향을 주게 되며 어린 나이에 이식을 받을수록 방사선조사 후의 기간이 길어지면서 신장에 미치는 영향이 더 커진다^{12, 13)}. 분할 방사선조사(fractionated TBI)가 단일선량 방사선조사(single dose TBI)보다 성장에 미치는 영향이 더 적다고 알려져 있으나, 단일선량 TBI와 분할 TBI로 인한 성인 신장의 감

소는 의미 있는 차이를 보이지 않았다는 보고도 있다^{11, 12)}. 방사선조사를 시행할 경우 성장호르몬 결핍에 의해 성장 지연을 초래할 수 있으나 일반적으로 18Gy 이상의 두개 방사선조사를 받는 경우에 성장호르몬 결핍을 유발하기 때문에 TBI만으로 성장호르몬 결핍을 보이는 경우는 드물다. 그러나 성장호르몬 결핍을 일으키는 방사선조사 역치가 8 Gy 정도로 낮으며 7.5 Gy를 단일선량으로 받은 후에 성장호르몬 결핍이 생긴 경우도 보고된 바 있어 방사선조사를 받은 환자들에서 더 세심하게 성장에 대한 관찰을 해야 할 필요가 있다^{13, 14)}. 방사선조사를 받지 않고 항암화학요법으로만 전처치를 시행한 경우 최종 신장에 큰 영향을 주지 않는다는 보고가 있으나, 방사선조사를 받지 않고 항암화학요법으로 전처치를 받았으며 성장 장애를 보이는 환자들 중 일부에서 성장호르몬 분비 장애가 있음이 확인된 바 있어 항암화학요법 후에 성장호르몬 결핍 없이도 분비 장애에 의한 성장 장애가 생길 수 있다는 것을 알 수 있다^{11, 15, 16)}. 그밖에 항암화학요법이 직접적으로 골격계에 손상을 줄 수 있으며 만성 이식편대 숙주병에 의한 스테로이드의 장기 사용, 영양 결핍 등이 이식 후의 성장에 영향을 주는 인자로 알려져 있다¹⁷⁾. 또한 사춘기에 성장 급등을 보이지 않는 것이 최종 성인 신장이 작은 원인이 되는데 이것은 주로 성선호르몬 결핍에 의한 것으로 성선 기능 부전이 있는 경우 호르몬 보충 요법을 시행함으로써 최종 성인 신장의 증가를 기대할 수 있다¹⁴⁾.

갑상샘 기능 이상 중 가장 흔히 발견되는 이상은 보상성 갑상샘저하증으로 이식 후 2년 이내에 가장 많이 발생하지만 이식 후 3개월에서 10년까지 발견될 수 있으며 많게는 이식 후 89%의 환자에서 갑상샘 이상이 보고되어 있어 매년 검사를 시행하여 이상 유무를 확인하는 것이 중요하다¹⁸⁾. Ishiguro 등¹⁹⁾은 147명의 환자를 대상으로 조사한 결과 4명이 갑상샘저하증, 1명이 갑상샘항진증, 39명(27.4%)이 보상성 갑상샘저하증이 있어 이식 후의 갑상샘 기능 이상은 대부분 임상증상을 동반하지 않는 경한 경우이며 또한 시간이 지날수록 회복되어 TSH 수치가 정상이 되는 경우가 많다고 하였다. 보상성 갑상샘저하증이 있는 경우에 타이록

신 치료에 대하여는 논란의 여지가 있으나 드물게 방사선조사를 받은 후 갑상선 암이 발견되는 경우가 있고 이런 경우 TSH 수치가 높은 경우 위험 인자가 되므로 타이로신 치료로 TSH 수치를 낮추는 것이 도움이 된다고 한다²⁰. 갑상샘 기능 이상의 빈도는 항암화학요법 단독으로 전치치를 한 경우(0-19%)보다 TBI를 받은 경우(21-73%) 더 높다고 알려져 있으나 분할 TBI를 시행함으로써 갑상샘 기능 이상의 빈도를 10-28% 정도로 낮출 수 있었다고 하였다²¹. 이식 후의 환자가 갑상샘 기능 이상이 생기는 원인은 고용량 항암요법과 방사선조사에 의한 직접적인 갑상샘 손상, 갑상샘 자가항체에 의한 자가면역성 갑상샘염, 면역학적인 기전으로, 이식편대 숙주병 같은 현상으로 발생한다고 하여 만성 이식편대 숙주병이 있었던 경우, 공여자가 타인이었던 경우 갑상샘 기능 이상의 빈도가 높다는 보고가 있다^{2, 15, 21}. 본 연구에서도 만성 이식편대 숙주병이 있었던 경우 의미 있게 갑상샘 기능 이상의 빈도가 높아 만성 이식편대 숙주병이 있는 경우 갑상샘 기능에 대한 정기적인 평가를 시행해야 할 것으로 생각된다.

성선 기능 이상은 이식 후 가장 흔히 발생하는 내분비적 이상이다. Busulfan, cyclophosphamide, melphalan 같은 알킬화제는 이식 전치치로 많이 사용되는 항암제로 분열하는 세포에서의 DNA 합성을 억제하므로 생식 세포가 손상을 받을 수 있다¹⁶. 재발한 환자들이나 악성 혈액 질환이 있는 경우 성선 기능 이상의 빈도가 더 높은 것은 항암제 용량과 방사선조사량이 축적될수록 그 위험이 증가한다는 것을 시사한다. 성선 기능에 이상이 있으면 사춘기 시기에 이차 성징 및 성장이 불완전하며 성인기에는 불임을 초래할 수 있다. Couto-Silva 등²²은 75명의 이식 후의 환자들을 대상으로 성선기능을 평가한 결과 34명의 여자 중 20.6%는 정상 난소 기능을 가지면서 규칙적인 월경을 하였고 14.7%는 규칙적인 월경을 하고 있었으나 혈중 LH, FSH 수치가 높게 나타났고 64.7%는 월경이 없으면서 LH, FSH의 상승을 보였다고 하였다. 41명의 남자 중에서는 61%가 FSH의 상승을 보였으며 24.4%의 환자가 LH의 상승을 보였다고 하여 성선 기능의 손상의 정도가 다양하게 나타날 수 있음을 알 수 있다. 즉 난소와 고환의 기능이 완전히 손상을 받을 경우 이차성징이 보이지 않으면서 LH, FSH 수치가 상승하지만, 부분적으로 성선 기능이 손상 받았을 경우 사춘기의 징후를 보이거나 정상적인 월경이 있으면서도 LH, FSH의 상승을 보일 수 있다는 것이다. FSH는 생식 세포 손상을 암시하는 지표로 사용되기 때문에 남자, 여자 모두에서 성선 기능 부전이 있을 경우 우세하게 증가함을 볼 수 있다. 그런데 남자에서 FSH의 상승을 보인 환자들도 LH는 정상 범위에 속하였는데, 이식 후 Leydig 세포 손상의 정도가 임상적으로 문제가 되지 않을 정도로 경한 경우가 많기 때문으로 생각된다. 본 연구에서는 환자들의 고환 크기를 확인할 수는 없었는데 방사선 조사를 받은 환자들의 경우 사춘기가 시작되어 고환이 4 mL 이상 커지더라도 10 mL 미만인 경우 정세관(seminiferous tubule)의 배아상피(germinal epithelium)의 손상을 받았음을 의심할 수 있는 소견이며 고환 크기가 작으며 FSH의 상승이 있는

경우 성인기에 정자 감소증이나 불임이 있는지 평가가 필요할 것으로 사료된다²³. 또한 inhibin A, B 수치를 함께 측정함으로써 성선 기능을 좀 더 정확하게 평가할 수 있다²⁴.

일반적으로 이식 후에 성선 기능 부전이 생기는 것은 이식 당시 연령과 관계가 있어 사춘기 이전에 이식을 받은 경우 성선 기능 부전의 빈도가 더 적다고 알려져 있으며 TBI를 받은 것이 성선 기능 부전을 유발하는 중요한 요인이다⁵. 이식 당시 연령이 어릴수록, 분할 TBI를 받은 경우 난소 기능이 회복될 가능성이 더 높다는 보고도 있다²⁵. 이식 후 난소 기능이 회복될 때까지의 기간은 다양하여 Sanders 등²⁶은 7년째 회복 확률이 24%, Spinelli 등²⁷은 10년째 회복 확률이 35%라고 하였다. 그러므로 성호르몬 보충 요법을 시작하였더라도 2개월 정도 보충 요법을 중단하여 회복 가능성을 확인해 볼 수 있다²⁸. 성호르몬 치료는 두 단계로 시행하는데 우선 사춘기에는 최종 성인 신장의 16%가 자라기 때문에 성선 기능 이상이 있는 환자에게 저용량의 성 호르몬 보충 요법을 시행함으로써 과도하게 골연령이 진행되는 것을 방지하면서 성장 속도를 증가시킬 수 있다. 성장기가 지나면 용량을 증량하여 성인 수준으로 성호르몬 수치를 유지하도록 하며 여자에서는 주기적으로 투약하여 월경을 유도할 수 있다²². 성선 기능 부전은 특히 여자에게 흔히 발생하는 합병증으로 적절한 시기에 호르몬 보충 요법을 시작함으로써 성장을 촉진시키고 동시에 골다공증을 예방하는 효과도 기대할 수 있다. 성선 기능 부전이 있는 경우 골다공증이 발생할 위험이 높으며 그밖에 전치치를 위한 고용량 항암화학요법, 이식편대 숙주병의 예방과 치료를 위한 면역억제제, 이식 후에 골 재흡수의 증가 등이 골밀도를 감소시키는 원인이 된다²⁹. 또한 이식 후의 환자들은 내당능 장애나 고지혈증 등의 빈도도 높는데 Taskinen 등³⁰은 23명의 환자를 대상으로 조사한 결과 26%의 환자가 내당능 장애가 있었고 17%에서 2형 당뇨병이 발생하였으며 39%에서 고지혈증이 있었다고 하였다¹⁷.

결론적으로 골수이식 후의 환자들은 내분비적 후기 합병증이 흔히 발생하였는데 특별한 치료가 필요하지 않은 경우도 있었으며, 성선 기능 부전과 같이 적절한 시기에 호르몬 보충 요법이 필요한 경우도 있었다. 또한 내분비 기능 부전은 이식 후 수년 이후에도 나타날 수 있으므로 이식 후 성장, 갑상샘 기능, 성선 기능과 함께 골밀도 감소, 당뇨, 대사 증후군 등의 발생에 대한 정기적인 평가 및 그에 따른 적절한 치료를 시행하여야 하겠다.

요 약

목적: 소아와 청소년기에 골수이식을 받은 환자들은 여러 가지 조기 또는 후기 합병증이 발생할 수 있다. 본 연구에서는 이식 후 발생할 수 있는 내분비 기능 부전에 대해 분석하여 이식 후 추적 관리에 도움이 되고자 하였다.

방법: 골수이식을 받은 100명(남자 61명, 여자 39명)의 환자들을 대상으로 진단명, 이식 당시 연령, 전치치 방법, 만성 이

식편대 숙주병 유무, 성장 패턴, 갑상샘 기능, 사춘기 발달 상태 등을 후향적으로 조사하여 내분비 기능 부전과 관련이 있는 위험 인자가 있는지 분석하였다.

결 과: 이식 당시, 이식 1년후, 최종 내원시의 신장 표준편차 점수는 각각 0.08 ± 1.04 , -0.09 ± 1.02 , -0.27 ± 1.18 로 의미있게 감소하였다($P=0.001$). 전치치로 TBI를 받은 경우 TBI를 받지 않은 군에 비하여 이식 전보다 신장 표준편차 점수가 더 많이 감소하였다($P=0.017$). TBI를 시행한 환자 중 1명에서 성장 호르몬 결핍을 보였다. 갑상샘 기능 검사를 시행한 94명 중 30명(31.9%)이 보상성 갑상샘저하증이었고 만성 이식편대 숙주병이 있었던 환자에서 보상성 갑상샘저하증의 빈도가 높았다(odds ratio=2.82, $P=0.025$). 최종 내원 시 만 14세 이상 남자 17명, 만 13세 이상 여자 15명 중에서 비정상적인 LH 또는 FSH의 상승을 보인 경우는 남자 3명, 여자 13명으로 여아가 의미 있게 많았다(odds ratio=30.3, $P=0.001$).

결 론: 소아나 청소년기에 골수이식을 받은 환자에서 가장 흔한 내분비 기능 이상은 난소 기능 부전이며 그 외 높은 빈도의 내분비 기능 이상을 보이므로 정기적인 내분비 기능 검사가 필요하다.

References

- 1) Shalet SM. Endocrine consequences of treatment of malignant disease. Arch Dis Child 1989;64:1635-41.
- 2) Tauchmanová L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. Cancer 2002;95:1076-84.
- 3) Shalet SM, Didi M, Oglivly-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MD. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. Clin Endocrinol 1995;42:333-9.
- 4) Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. Pediatr Transplant 1999;3:60-6.
- 5) Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. Eur J Pediatr 2000;159:31-7.
- 6) Lee DH, Lee JY, Kwon YJ, Jung MH, Cho B, Kim HK, et al. Final adult height of children with normal endocrine function after hematopoietic stem cell transplantation. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2007;12:15-20.
- 7) Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, Kim JH, Sung IK, Kim JH. Factors affecting normal pubertal development after bone marrow transplantation in girls. Korean J Obstet Gynecol 2004;47:320-5.
- 8) Ha KH, Jung MH, Chung NG, Cho B, Suh BK, Kim HK, et al. Puberty and gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2006;11:148-54.
- 9) Fisher DA. The Quest Diagnostics Manual: Pediatric Endocrinology. 3rd ed. San Juan Capistrano : Quest Diagnostics Incorporated, 2004;72-3, 118-9.

- 10) Faraci M, Békássy AN, De Fazio V, Tichelli A, Dini G. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplantation 2008;41:49-57.
- 11) Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint MT, Esperou H, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the working party for late effects-EBMT. Blood 1999;93:4109-15.
- 12) Huma Z, Boulad F, Black P, Heller G, Sklar C. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. Blood 1995;86:819-24.
- 13) Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lönnnerholm G. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant 2004;33:205-10.
- 14) Clement-De Boers A, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM. Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. J Pediatr 1996;129:544-50.
- 15) Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJ, Vossen JM, Wit JM. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. Bone Marrow Transplant 2004;33:1049-56.
- 16) Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 2000;25:1087-92.
- 17) Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. Bone Marrow Transplant 2006;37:1109-17.
- 18) Matsumoto M, Ishiguro H, Tomita Y, Inoue H, Yasuda Y, Shimizu T, et al. Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. Pediatr Int 2004;46:291-5.
- 19) Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5981-6.
- 20) Barnes ND. Effects of external irradiation on the thyroid gland in childhood. Horm Res 1988;30:84-9.
- 21) Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. Pediatr Blood Cancer 2008;51:405-9.
- 22) Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J, Brauner R. Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. Bone Marrow Transplant 2001;28:67-75.
- 23) Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. Bone Marrow Transplant 2007;39:483-90.
- 24) Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Muller J, Groome NP,

- Skakkebaek NE. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boy: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3976-82.
- 25) Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esp  rou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:287-90.
- 26) Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:813-8.
- 27) Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A, Brasca A, Menada MV, Petti AR, et al. Ovarian recovery after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation: long-term follow up of 79 females. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:373-80.
- 28) Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child* 1999;80:452-4.
- 29) Kersch-Schindl K, Mitterbauer M, F  reder W, Kudlacek S, Grampp S, Bieglmayer C, et al. Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:491-6.
- 30) Taskinen M, Saarinen-Pinkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;16:993-7.