

만성골수성백혈병에서의 동종골수이식 : 국내 경험의 후향적 분석

울산대학교 의과대학 서울중앙병원¹, 가톨릭대학교 의과대학 성모병원²,
서울대학교 의과대학 서울대학교병원³, 성균관대학교 의과대학 삼성의료원⁴,
아주대학교 의과대학 아주대학교병원⁵, 연세대학교 의과대학 세브란스병원⁶,
영남대학교 의과대학 영남의료원⁷, 전남대학교 의과대학 전남대학교병원⁸,
한림대학교 의과대학 강동성심병원⁹

이규형¹ · 이제환¹ · 이정신¹ · 김상희¹ · 김우건¹ · 김춘추² · 이종욱²
김병국³ · 박선양³ · 이홍기⁴ · 윤성수⁴ · 김효철⁵ · 남동기⁵ · 한지숙⁶
민유홍⁶ · 현명수⁷ · 황태주⁸ · 정익주⁸ · 박영석⁹ · 이정애⁹

= Abstract =

Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Myelocytic Leukemia : Retrospective Analysis of Korean Experience

Kyoo Hyung Lee¹, Je Hwan Lee¹, Jung Shin Lee¹, Sang Hee Kim¹,
Woo Kun Kim¹, Chun Choo Kim², Jong Wook Lee², Byung Kook Kim³,
Seonyang Park³, Hong Ghi Lee⁴, Sung Soo Yoon⁴, Hugh Chul Kim⁵,
Dong Ki Nam⁵, Jee Sook Hahn⁶, Yoo Hong Min⁶, Myung Soo Hyun⁷,
Tai Ju Hwang⁸, Ik Joo Chung⁸, Young Suk Park⁹ and Jung Ae Lee⁹

University of Ulsan, Asan Medical Center¹; Catholic University, St. Mary Hospital²; Seoul National University, Seoul National University Hospital³; Sung Kyun Kwan University, Samsung Medical Center⁴; Ajou University, Ajou University Hospital⁵; Yonsei University, Severance Hospital⁶; Yungnam University, Yungnam Medical Center⁷; Chonnam University, Chonnam University Hospital⁸; Hallym University, Kang Dong Sacred Heart Hospital⁹

Background and Methods: Clinical features of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) performed for patients with chronic myelocytic leukemia (CML) in Korea were analyzed retrospectively. Nine hospitals reported a total of 137 cases of allogeneic BMT performed between September, 1986 and June, 1997.

Results: There were 85 male (62%) and 52 female patients with median age of 30 years (range 15-50). Ninety five patients (71%) were in chronic phase and 38 patients (28 %) were in

연락처: 이규형, 138-040, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 서울중앙병원 종양·혈액내과

Tel: 224-3213, Fax: 224-6961

* 본 논문은 1997년 11월 제2차 한일 골수이식 심포지움에서 발표된 내용입니다.

accelerated/blastic phase of the disease. Seventy patients (51%) received busulfan-cyclophosphamide (BuCy) regimen for preparation and 42 patients (31%) received cyclophosphamide-total body irradiation (Cy-TBI) regimen. The median mononuclear cell dose given to patients was $1.2 \times 10^8/\text{kg}$ (range, $0.06-9.5 \times 10^8/\text{kg}$). All but one patient achieved absolute neutrophil count of $500/\mu\text{l}$ after median 17 days after BMT (range, 8-100 days). Acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) were reported in 61/133 (46%) and in 57/134 (43%) patients, respectively. The median follow-up time of survivors was 20 months (range, 3-135 months). There were 52 deaths (38%). The causes of death were infection (14 patients, 27%), recurrent/persistent disease (12 patients, 23%), GVHD (11 patients, 21%), regimen related toxicity (8 patients, 15%), graft rejection/failure (4 patients, 8%), and unknown (3 patients, 6%). The factors influencing event free survival of the patients were disease status before BMT ($p<0.001$, by log-rank test) and serum hepatitis B surface antigen status ($p=0.012$). Longer duration of disease before BMT showed poorer outcome but the difference did not reach statistical significance. The factors affecting overall survival of the patients were disease status before BMT ($p=0.009$) and hepatitis B surface antigen status ($p=0.036$). The donor hepatitis B antigen status did not influence event free survival or overall survival of the patients.

Conclusion: Clinical features and survival patterns of patients with CML treated with allogeneic BMT in Korea were similar to historical data from other countries. Further data analyses are warranted for the role of hepatitis B virus infection influencing the outcome of allogeneic BMT for CML.

Key Words:

서 론

동종골수이식은 만성골수성백혈병의 확립된 치료법이다¹⁾. 국내에서는 1980년대 중반부터 동종골수이식이 본격적으로 시행되기 시작하였고 그간 많은 환자가 만성골수성백혈병의 치료를 위하여 HLA 일치되는 가족으로부터 동종골수이식을 시행받았다²⁻⁴⁾. 최근에는 비혈연간의 동종골수이식도 시행되기 시작하였다. 본 논문에서는 그간에 국내에서 시행된 만성골수성백혈병에 대한 가족간의 동종골수이식의 예들을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

골수이식을 시행한 바가 있다고 알려져 있거나 의료 보험에서 골수이식 병원으로 지정된 국내 16개 대학병

원에 case record form을 발송하여 만성골수성백혈병의 가족간 동종골수이식 예를 수집하였다. 최근 시행되기 시작한 비혈연간 동종골수이식은 제외하였다. 통계 처리는 생존곡선을 Kaplan-Meier법으로 구하였고 log-rank법으로 비교하였다. Event-free survival은 골수이식일로부터 병의 재발 또는 사망시점까지로 하였고 overall survival은 골수이식일로부터 사망시점까지로 하였다.

결 과

9개의 병원에서 1986년 9월부터 1997년 6월까지 시행한 137예의 가족간 동종골수이식을 보고하였다. Fig. 1에 1986년도부터 매년 시행된 만성골수성백혈병의 가족간 동종골수이식 예를 표시하였다. 1994년부터의 급격한 증가를 알 수가 있다.

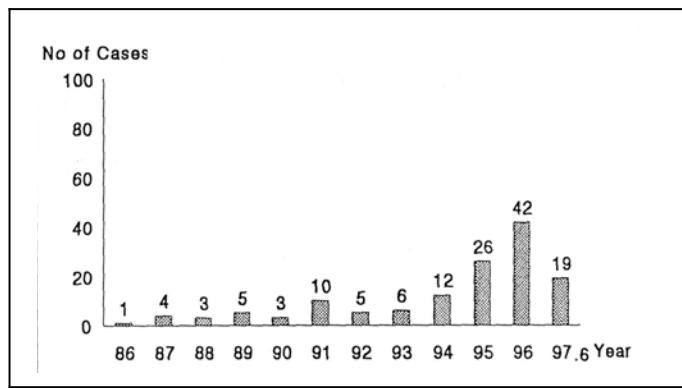


Fig. 1. Number of cases of allogeneic BMT performed for CML in Korea.

1. 환자

Table 1에 환자들의 특성을 요약하였다. 전체 환자 137예의 연령은 중앙치 30세(15-50세)였고 남자가 62%를 차지하였다. 대부분의 환자가 Philadelphia 염색체 양성이었고(99%) 이식전 병의 상태는 71%가 만성기, 24%가 가속기, 그리고 4%의 환자가 모세포성발증기였다. 이식 전처치료는 51%의 환자가 Busulfan + cyclophosphamide (BuCy)를 31%의 환자가 Cyclophosphamide와 전신방사선조사(Cy-TBI)를 투여 받았다. 검사가 시행된 50예의 환자 중 5예(10%)에서 혈청 HBsAg 양성이었다.

2. 공여자

공여자의 연령은 12세에서 49세로 중앙치는 31세였다(Table 2). 대다수의 공여자는 환자의 형제였고 형제가 아닌 가족인 경우가 2예 있었다. 검사가 시행된 46예의 공여자 중 7%인 3예가 혈청 HBsAg 양성이었다. 공여된 총 유핵세포의 수는 $1.0 - 10.1 \times 10^8 / \text{kg}$ (중앙치 $4.1 \times 10^8 / \text{kg}$)였고 단핵구수로 보면 $0.06 - 9.5 \times 10^8 / \text{kg}$ (중앙치 $1.2 \times 10^8 / \text{kg}$)였다.

3. 골수생착

결과가 보고된 133예의 골수이식 예 중 132예(99%)에서 골수구계의 착상(중성구 숫자 $500/\mu\text{l}$)이 이루어졌다(Table 3). 착상까지 경과된 시일은 8일에서 100일로

중앙치는 17일이었다. 혈소판 수가 $20,000/\mu\text{l}$, $50,000/\mu\text{l}$, 그리고 $100,000/\mu\text{l}$ 이상으로 유지되기까지의 도달기간의 중앙치는 각각 28일, 31.5일, 그리고 71일이었다.

4. 이식편대숙주질환

133예 중 61예(46%)에서 급성이식편대숙주질환이 관찰되었다. 이 중 약 반수가 1도였고 2도는 25%, 그리고 3도와 4도는 각각 12%, 10%에서 관찰되었다. 급성 이식편대숙주질환은 이식 후 9일에서 90일 사이(중앙치 15일)에 발생하였다. 급성이식편대숙주질환의 가장 흔한 침범 장기는 피부이었다(Table 4). 134예 중 57예(43%)에서 만성이식편대숙주질환이 관찰되었다. 이 중 약 52%가 제한성 병변이었고 나머지 48%는 전신성 병변이었다. 만성이식편대숙주질환은 이식 후 53일에서 398일 사이(중앙치 110.5일)에 발생하였고 가장 흔한 침범 장기는 간이었다(Table 4).

5. 환자 생존

중앙추적기간은 20개월이었다(범위 3-135개월). 137예 중 52예(38%)에서 사망하였는데 가장 흔한 사망원인은 감염(27%), 백혈병의 지속 또는 재발(23%), 이식 편대숙주질환(21%), 치료독성(15%), 그리고 이식편거부(8%) 등이었다(Table 5). 환자들의 event-free survival에 영향을 주는 인자로는 이식전 병기($p<0.001$, Fig. 2)와 환자의 혈청 HBsAg 양성여부($p=0.012$, Fig. 3)가

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Number(%)
Age, median (range)	30 years (15-50 years)
Sex	
Male	85 (62)
Female	52 (38)
Philadelphia chromosome	
Positive	128 (93)
Negative	1 (1)
Not done	8 (6)
Pre-BMT treatment	
Hydroxyurea	92 (69)
Hydroxyurea + interferon	31 (23)
Hydroxyurea + busulfan	2 (1)
Busulfan	1 (1)
None	1 (1)
Others	10 (7)
Splenectomy prior to BMT	
Yes	41 (33)
No	82 (67)
Disease duration prior to BMT	
Chronic phase	95 (71)
Accelerated phase	32 (24)
Blastic crisis	6 (4)
Second chronic phase	1 (1)
Preparative regimen	
<0.5 year	38 (28)
0.5-1 year	51 (37)
>1 year	48 (35)
BuCy	70 (51)
Cy-TBI	42 (31)
Other TBI containing regimen	17 (12)
Other non-TBI regimen	8 (6)
GVHD prophylaxis	
Cyclosporine + methotrexate	114 (85)
Cyclosporine + steroids	9 (7)
Cyclosporine only	11 (8)
ABO mismatch	
None	83 (63)
Minor	22 (17)
Major	16 (12)
Both	10 (8)
HBsAg	
Negative	45 (90)
Positive	5 (10)
HBsAb	
Negative	25 (50)
Positive	25 (50)
CMV IgG	
Negative	2 (4)
Positive	47 (96)
Total number	137

Table 2. Donor Characteristics

Characteristics		Number (%)
Age, median (range)		31 years (12-49 years)
Sex	Male	67 (53)
	Female	60 (47)
HBsAg	Negative	43 (93)
	Positive	3 (7)
HBsAb	Negative	24 (52)
	Positive	22 (48)
CMV IgG	Negative	5 (13)
	Positive	34 (87)
Donor relation to patients	Sibling	106 (98)
	Family other than sibling	2 (2)
TNC dose ($\times 10^8/\text{kg}$), Median (range)	n=36	4.1 (1.0-10.1)
MNC dose ($\times 10^8/\text{kg}$), Median (range)	n=116	1.2 (0.06-9.5)

TNC, total nucleated cells; MNC, mononuclear cells

Table 3. Engraftment and Marrow Recovery

Characteristics	Number (%)	Median day (range)
ANC 500/ μl	132/133 (99)	17 (8-100)
Platelet 20,000/ μl	36/39 (92)	28 (12-115)
Platelet 50,000/ μl	42/50 (84)	31.5 (13-233)
Platelet 100,000/ μl	24/38 (63)	71 (15-713)

ANC, absolute neutrophil count

Table 4. Acute and Chronic GVHD

Acute GVHD		Chronic GVHD	
Number of patients involved	61/133 (46%)	Number of patients involved	57/134 (43%)
Grade I	32 (53%)	Limited	29 (52%)
Grade II	15 (25%)	Extensive	27 (48%)
Grade III	7 (12%)	Date of onset, median (range)	110.5 (53-398%)
Grade IV	6 (10%)	Oral manifestation	17 (30%)
Date of onset, median (range)	15 (9-90)	Liver involvement	33 (58%)
Skin involvement	48 (80%)	Skin involvement	18 (32%)
Liver involvement	11 (18%)	Gut involvement	5 (9%)
Gut involvement	20 (33%)	Eye involvement	4 (7%)

중요하였다. Overall survival에 영향을 주는 인자도 이 식전 병의 상태와 환자 혈청 HBsAg 양성여부로 나타났다. 만성골수성백혈병 만성기에 동종골수이식을 시

행할 경우 event-free survival은 59%로 나타났다. 환자의 나이는 event-free survival과 overall survival에 유의한 영향을 나타내지 않았다. 40세 이상의 환자의 생

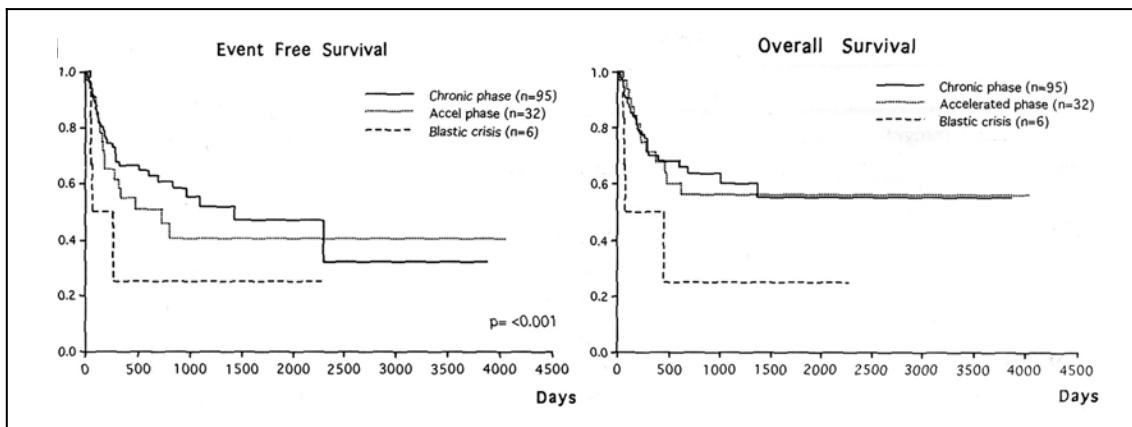


Fig. 2. Event free survival and overall survivals of patients with CML treated with allogeneic BMT according to disease status.

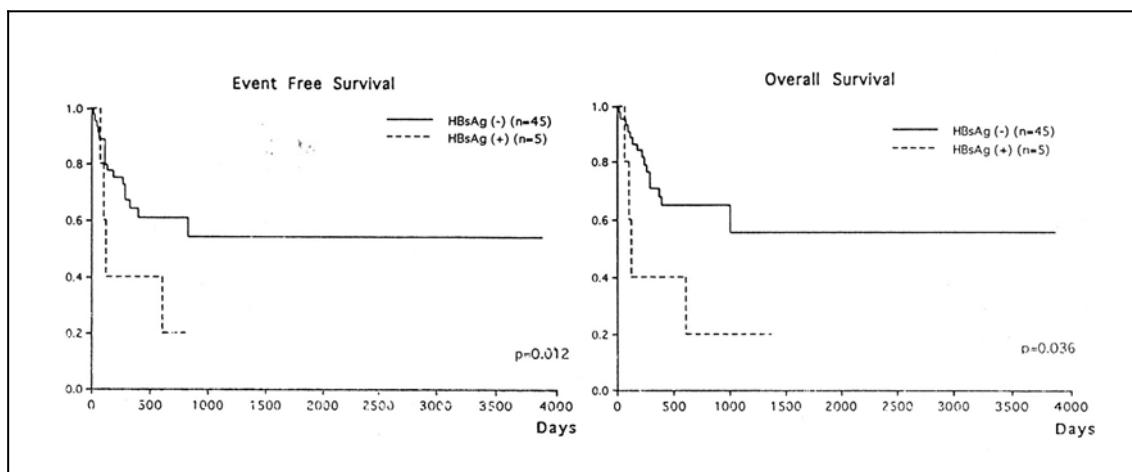


Fig. 3. Event free survival and overall survivals of patients with CML treated with allogeneic BMT according to serum HBsAg status.

Table 5. Cause of Death

	Number (%)
All causes of Death	52/137 (38)
Recurrent/persistent disease	12 (23)
Infection	14 (27)
GVHD	11 (21)
Regimen related toxicity	8 (15)
Rejection	4 (8)
Unknown	3 (6)

존은 40세 미만의 환자의 생존과 비슷한 성격을 나타내었다.

고 칠

국내 만성골수성백혈병에 대한 동종골수이식술은 1986년에 첫 예가 시행된 이래 꾸준히 증례가 증가하다가 1994년에 이르러 급격한 증가를 보여주고 있음을 나타내었다. 1994년 경의 증례의 증가는 동종골수이식술의 의료보험 적용과 관계가 있을 것으로 사료된다.

Table 6. Univariate Analyses of Even-free and Overall Survival

Characteristics	Event-free survival		Overall survival	
	Censored (%)	p-value	Censored (%)	p-value
Age		0.070		0.082
<30	38/ 61 (62)		44/ 61 (72)	
30-39	30/ 66 (45)		35/ 66 (53)	
≥40	6/ 10 (60)		6/ 10 (60)	
Sex		0.390		0.973
Male	44/ 85 (52)		53/ 85 (62)	
Female	30/ 52 (58)		32/ 52 (62)	
Disease status prior to BMT		<0.001		0.009
Chronic phase	56/ 95 (59)		63/ 95 (66)	
Accelerated phase	15/ 32 (47)		19/ 32 (59)	
Blastic crisis	2/ 6 (33)		2/ 6 (33)	
Disease duration prior to BMT		0.099		0.386
<6 months	23/ 38 (61)		27/ 38 (71)	
6 months- 1 year	33/ 51 (65)		33/ 51 (65)	
>1 year	18/ 48 (38)		25/ 48 (52)	
Preparative regimen		0.579		0.212
Cy-TBI	25/ 42 (60)		29/ 42 (69)	
BuCy	40/ 70 (57)		43/ 70 (61)	
GVHD prophylaxis		0.431		0.371
Cyclosporine + methotrexate	63/112 (56)		73/112 (65)	
Cyclosporine + steroids	4/ 9 (44)		4/ 9 (44)	
Cyclosporine only	4/ 11 (36)		5/ 11 (45)	
Patients' HBsAg		0.012		0.036
Negative	28/ 45 (62)		30/ 45 (67)	
Positive	0/ 5 (0)		1/ 5 (20)	
Donors' HBsAg		0.951		0.998
Negative	23/ 43 (53)		26/ 43 (60)	
Positive	3/ 5 (60)		3/ 5 (60)	
Total	74/137 (54)		85/137 (62)	

본 연구에서 나타난 골수착상, 환자 생존 등의 결과는 그간에 보고된 외국의 예와 크게 다르지 않음을 보여주었다. 이식편대숙주질환의 경우 특히 급성의 경우 다른 동양권에서의 보고에 비하여^{5,6)} 그 빈도가 상당히 높은 것으로 보고되었는데 이는 후향적 분석이라는 점에 유의하여 해석할 필요가 있다고 사료된다. 특히 급성이식 편대숙주질환의 발병일이 9일부터 관찰된 경우 너무 이르다는 해석이 가능하며 이식 초기에 간정맥폐색질환에 의한 황달이나 약물과민반응 또는 감염에 의한 괴

부발진이 이식편대숙주질환으로 해석되었을 가능성을 고려해야 할 것으로 사료된다. 환자 생존에 영향을 주는 인자로 이식 전 병의 상태나 발병에서 이식까지의 기간이 예후에 중요한 인자임은 잘 알려진 사실이며 본 연구에서도 병이 진행된 경우 예후가 불량함이 나타났다. 환자의 나이는 40세 이후의 경우도 40세 미만의 경우에 비하여 예후가 나쁘지 않아 50세까지는 동종골수 이식이 가능할 것으로 사료되었다. 본 연구에서 최고령의 환자는 49세로 50세 이후의 환자에서의 성적은 추

후의 연구대상이라고 할 수 있다. B형 간염 항원 보유자의 경우 골수이식 후의 예후에 관하여는 상반된 결과가 보고되었다^{7,8)}. 본 연구에서는 B형 간염 항원 보유자의 경우 예후가 유의하게 나쁜 것으로 나타났는데 이는 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 후향적 연구나 전향적 임상연구를 통하여 확인이 필요한 소견이다. 본 연구에서 골수 공여자의 B형 간염 항원의 보유여부는 예후에 미치는 영향이 없는 것으로 나타났으나 증례 수가 적어서 추후 좀 더 많은 증례의 골수이식을 통한 연구가 필요하다고 사료된다.

결론적으로 국내 만성골수성백혈병에 대한 동종골수이식술은 그 시행 예가 급격히 증가하고 있음을 보여주었다. 환자들의 임상 특성과 생존 성적은 외국의 성적과 유사하였다. B형 간염 감염환자의 경우 예후가 유의하게 불량하였고 이는 추후의 임상연구에서 확인이 필요한 소견으로 사료된다.

요 약

연구 방법: 국내에서 시행된 만성골수성백혈병의 치료를 위한 가족간 동종골수이식의 임상적 특징을 후향적으로 분석하였다. 9개의 병원에서 1986년 9월부터 1997년 6월까지 시행한 137예의 가족간 동종골수이식을 보고하였다.

결 과: 전체 환자 중 62%인 85예가 남자였고 연령은 15세에서 50세까지 분포하였다(중앙치 30세). 95예(71%)의 환자는 이식 당시 만성골수성백혈병 만성기의 상태였고 38예(28%)는 가속기 또는 모세포성발증기의 상태였다. 70예(51%)의 환자는 이식전처치료 busulfan+cyclophosphamide (BuCy) 치료를 받았고 42예(31%)의 환자는 cyclophosphamide+전신방사선 조사(Cy-TBI)를 받았다. 환자에게 이식된 단핵구의 수는 $0.06\text{--}9.5 \times 10^8/\text{kg}$ (중앙치 $1.2 \times 10^8/\text{kg}$)였다. 1 예를 제외한 모든 환자에서 이식 후 8-100일(중앙치 17일)에 중성구 $500/\mu\text{l}$ 이상의 착상이 관찰되었다. 급성 및 만성이식편대숙주질환은 각각 46%와 43%의 환자에서 관찰되었다. 중앙추적기간 20개월(범위 3-135개월) 경과 후 137예의 환자 중 52예의 환자가 사망하였다. 사망 원인은 감염(27%), 백혈병의 지속 또는 재발(23%),

이식편대숙주질환(21%), 치료독성(15%), 그리고 이식 편거부(8%) 등이었다. 환자들의 event-free survival에 영향을 주는 인자로는 이식전 병의 상태($p<0.001$)와 환자의 혈청 HBsAg 양성여부($p=0.012$)가 중요하였다. Overall survival에 영향을 주는 인자도 이식전 병의 상태와 환자 혈청 HBsAg 양성여부로 나타났다.

결 론: 본 연구에서 국내 만성골수성백혈병에 대한 동종골수이식술은 그 시행 예가 급격히 증가하고 있음을 보여주었다. 환자들의 임상 특성과 생존 성적은 외국의 성적과 유사하였다. B형 간염 감염환자의 경우 예후가 유의하게 불량하였고 이는 추후의 임상연구에서 확인이 필요한 소견으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Biggs JC, Szer J, Crilley P, Atkinson K, Downs K, Dodds A, Concannon AJ, Avalos B, Tutschka P, Kapoor N, Brodsky I, Topolsky D, Bulova SI, Coplan EA: Treatment of chronic myeloid leukemia with allogeneic bone marrow transplantation after preparation with BuCy2. Blood 80: 1352-1357, 1992
- 2) 조석구, 정익주, 최정현, 유진홍, 김동욱, 한치화, 민우성, 신완식, 박종원, 김춘추, 김동집, 김인아, 정수미, 최일봉, 박정미, 한경자, 김원일: 성인형 동종골수이식의 치료성적(II): 1992-1995. 대한암 학회지 28:308-315, 1996
- 3) Chung SM, Choi IB, Kang KM, Kim IA, Shimm KS, Kim CC, Kim DJ: Total body irradiation for allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. J Korean Soc Ther Radiol 12:209-217, 1994
- 4) 김병국, 이진학, 박선양, 이제환, 양성현, 서철원, 이재훈, 김승태, 김은설, 최강원, 오명돈, 한규섭, 박명희, 박찬일, 김노경, 이문호: 동종 골수이식에 의한 만성 골수성 백혈병의 치료. 대한내과학회지 47:233-245, 1994
- 5) Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, Ohno R, Saito H, Horibe K, Hamajima N, Naito K,

— 만성골수성백혈병에서의 동종골수이식 : 국내 경험의 후향적 분석 —

- Yamada K, Yokomaku S, Hirabayashi N, Yamada H, Nakade Y, Kojima S, Minami S, Matsuyama K, Kodera Y: Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. *Blood* 74: 2252-2256, 1989
- 6) 이규형, 이제환, 이정신, 서철원, 김상위, 김성배, 김정균, 김신, 김우건, 김상희: 동종골수이식 후의 이식편대숙주 질환의 빈도와 임상양상-단일 병원 치료 경험. *대한조혈모세포이식학회지* 2:51-61, 1997
- 7) Reed EC, Myerson D, Corey L, Meyers JD: Allogeneic marrow transplantation in patients positive for hepatitis B surface antigen. *Blood* 77: 195-200, 1991
- 8) Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, Polchi P, Arcese W, Alessandrino P, Bosi A, Testa M, Bacigalupo A on the behalf of GITMO: Allogeneic bone marrow transplantation from HBsAg+ donors: a multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 86:3236-3240, 1995