

소아 급성 골수성 백혈병 및 신경모세포종에서 자가 조혈모세포이식 후 저용량 Interleukin-2 치료 및 호산구의 변화

¹아주학회 소아과학교실, ²연세학회 소아과학교실, ³한림학회 소아과학교실
⁴원주학회 소아과학교실, ⁵포천학회 소아과학교실

김문규¹ · 유철주² · 박송희² · 조현상³ · 양창현²
김황민⁴ · 강신혜⁵ · 김길영²

Effects of Low Dose Interleukin-2 Therapy after High Dose Chemotherapy and Autologous PBSCT in Childhood AML and Stage 4 Neuroblastoma

Moon Kyu Kim, M.D.¹, Chuhl Joo Lyu, M.D.², Song Hee Park, M.D.²
Hyun Sang Cho, M.D.³, Chang Hyun Yang, M.D.², Hwang Min Kim, M.D.⁴
Shin-Heb Kang, M.D.⁵ and Kir-Young Kim, M.D.²

¹Department of Pediatrics and Medicine, Ajou University College of Medicine;

²Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine;

³Department of Pediatrics, Hallym University College of Medicine;

⁴Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine;

⁵Department of Pediatrics, Pochon Cha Medical University, Korea

Purpose: Interleukin-2 (IL-2) exerts anti-cancer effect by increasing NK cell activity when the tumor burden is low. Earlier study conducted with high dose intravenous IL-2 exhibited significant toxicities such as capillary leak syndrome, fever, rash, etc. This study was designed to study the effect of low dose IL-2 in children after autologous PBSCT when the cancer is at minimal level.

Methods: A total of 12 patients (6 AML, 6 NBL) were enrolled in this study from May 1997 to Oct 1999. The age of the patients was between 0.9 ~ 15 yr (Median age: 4.35 yr). The AML patients were treated with AML-BFM-87 (5 cases) or CCG-2891 (1 case) protocol, and all the patients underwent autologous PBSCT at CR1. The NBL patients were treated with CCG-3891 (4 cases) or '6 in 1' (2 cases) protocol, and they had operation for residual tumor before PBSCT. The conditioning regimen for AML patients was busulfan (16 mg/kg) and cyclophosphamide (120 mg/kg) (4 cases) or BCVAC (2 cases), while NBL patients were conditioned with carboplatin (1200 mg/m²), etoposide (800 mg/m²) and melphalan (180 mg/m²). Infused stem cell dose was MNC: (4.5±1.7)×10⁸/kg, CD34+: (8.6±3.2)×10⁶/kg. IL-2 (Proleukin®, Chiron) was started

책임저자: 김문규, 경기도 수원시 팔달구 원전동 산 5, 아주대학교 의과대학 소아과학교실, 442-721
Tel: 0331-219-5168, Fax: 0331-219-5169

subcutaneously after neutrophil engraftment ($ANC < 500/mm^3$) with the dose of $3 \sim 5 MU/m^2$ for the first 2 days, $1 MU/m^2$ for the subsequent 12 days, then followed by 14 days of rest. IL-2 was restarted with the same regimen for more than 6 cycles as outpatient. The CBC, total eosinophil count (TEC) and T lymphocyte subsets were checked before and after IL-2 therapy.

Results: The mean neutrophil engraftment was achieved on 12.0 ± 3.4 days, and mean platelet recovery to more than $50,000/mm^3$ was achieved on 23.7 ± 10.3 days. Common toxicities associated with IL-2 were fever and mild tenderness on injection site, but there was no need to discontinue IL-2. A total of 75 cycles of IL-2 therapy was given. During follow-up for 8~30 months (median 21 months), only 1 relapse occurred until now (neuroblastoma stage IV). All parameters of T lymphocyte subsets increased after IL-2 therapy. TEC increased in mean value after IL-2 and it was statistically significant ($P < 0.05$). The absolute count of CD4+ and CD8+ was significantly increased (CD4+: 410 to 640, $P < 0.005$, CD8+: 720 to 980, $P < 0.05$). CD4/CD8 ratio remained reversed (< 1) throughout the course of IL-2 in most patients. The total NK cell count was increased from 510 to 820 ($P < 0.005$).

Conclusion: Low dose IL-2 therapy was well tolerated as OPD basis and there was a significant change in T lymphocyte subsets, especially in NK cell count. Even though the follow up duration was short, the high relapse free survival indicates the beneficial effect of low dose IL-2. In the setting of low tumor burden, such as after autologous PBSCT, low dose subcutaneous IL-2 seems to provide effective anti-cancer effect. (Korean J Pediatr Hematol Oncol 2000; 7: 82~91)

Key Words: Interleukin-2, PBSCT, Acute myeloid leukemia, Neuroblastoma

서 론

기존의 항암화학요법으로 난치성 소아암의 치료에 많은 발전이 있었으나 아직도 많은 수의 환아는 재발을 일으키고 있다^{1,2}. 이 문제를 극복하기 위해 항암화학요법의 강도를 높임으로 인해 치료 효과의 상승이라는 긍정적인 면이 있으나 동시에 독성의 증가라는 부정적인 면이 있게 된다. 1985년에 Rosenberg 등³이 처음으로 고용량 IL-2(interleukin-2) 치료를 시도하였으며 신세포암과 흑색종 등에서 치료 효과를 보고한 이래 많은 연구가 있었다. 그러나 당시의 연구보고는 종양이 거시적으로 있는 상태에서 면역치료를 하였으며 용법에도 문제가 있었다^{4,5}.

최근에는 면역학의 발달에 힘입어 cytokine이나 단클론항체를 이용한 면역 치료에 지속적인 발전이 있었다⁶. 특히 IL-2 receptor에 대한 이해로 IL-2를 이용한 면역치료를 있어 고용량보다는 저용량으로 치료할 경우, 유사한 효과를 보이면서도 capillary-leak syndrome과 같은 독성이 적고 외래에서 치료가 가능하여 입원 기간을 줄일 수 있는 동시에 이식 후 환아의 삶의 질이 향상되는 효과를 가져왔다^{7~12}. 또한 과거에 종양을 줄이는 치료가 아닌, 미세하게 잔존하는 암을 제거하는 개념으로 면역 치료를 도입하게 된 것이다. 일반적으로 자가 이식을 한 후에 NK세포가 정상적인 기능을 되찾기까지에는 6~12개월의 시간이 필요하므로 이 기간 사이에 암이 재발할 가능성이 높아지게 된다^{13,14}. 따라서 면역치료를

시작하는 시기를 이식 직후로 할 경우에는 NK 세포와 같이 항암작용을 나타내는 면역 기능을 보다 빨리 재건할 수 있는 것이다.

IL-2를 사용하는 용법 뿐 만 아니라 대상이 되는 질환에 대해서도 선별하게 되었다. 이미 급성 골수성 백혈병에 대해서는 IL-2의 효과가 어느 정도 입증되었고 Children's Cancer Group (CCG)에서는 관해 유도 후 IL-2만으로 공고요법을 시도하였고¹⁵⁾ 저자도 이에 관하여 보고한 바가 있다¹⁶⁾. 신경모세포종의 경우에서도 in vitro와 in vivo에서 효과가 입증되었고 임상 연구도 활발하다^{17,18)}. 저자들은 소아 급성 골수성 백혈병과 전이성 병변을 동반한 4기 신경모세포종 환아를 대상으로 항암치료를 시행한 후 자가 조혈모세포이식을 하였고 암이 미세하게 잔존한 상태에서 저용량 IL-2를 투여하여 이로 인한 면역학적인 변화를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 이식 전의 치료

1997년 5월부터 1999년 10월까지 내원한 환아

중 급성 골수성 백혈병 및 신경모세포종(4기)으로 진단 받았던 12명의 환아를 대상으로 하였다. 이들 중 남아가 8례였다. 급성 골수성 백혈병 환아는 6례로 이들 중 5례는 AML-BFM-87 regimen¹⁹⁾으로, 나머지 1례는 CCG-2891 regimen²⁰⁾에 준하여 관해 유도하였다. 신경모세포종 환아 중 4례는 CCG-3891 regimen²¹⁾으로, 2례는 '6 in 1' regimen²²⁾으로 치료하였고 이식 전에 잔류 종양이 없도록 수술과 방사선 치료를 병행하였다 (Table 1).

대상 환아 중 급성 골수성 백혈병 환아는 1-2회의 공고요법을 시행한 후에 1차 관해된 상태에서 G-CSF으로 가동화하여 말초조혈모세포를 채집하였으며²³⁾ 신경모세포종 환아의 경우, 최소한 3주기의 항암화학요법을 시행한 후에 잔류 종양이 확인되는 않는 상태에서 동일한 방법으로 채집하였다. 적어도 2회 이상 사용할 수 있는 조혈모세포를 확보하였다. 백혈구 분반술에 사용된 기기는 COBE Spectra가 8례, CS3000이 4례였고 신경모세포종 2례에서는 purging을 시행하였다. 환아는 이식까지는 최소한 1개월 이상 치료를 쉬도록 하였다.

Table 1. Characteristics of the Patients

Patient	Sex/Age(yr)	Diagnosis	Previous Treatment	Duration from Diagnosis to PBSCT (months)	Status at PBSCT
1	M/2	AML*	CCG-2891	12	CR1
2	M/1.1	AML	AML-BFM-87	5	CR1
3	F/1.8	AML	AML-BFM-87	6	CR1
4	M/15	AML	AML-BFM-87	5	CR1
5	M/14	AML	AML-BFM-87	13	CR1
6	M/5.5	AML	AML-BFM-87	9	CR1
7	M/1.1	NBL [†]	CCG-3891	8	CR1
8	F/0.9	NBL	CCG-3891	8	CR1
9	M/4.5	NBL	CCG-3891	9	CR1
10	F/6.9	NBL	CCG-3891	14	CR1
11	F/4.2	NBL	6 in 1 regimen	14	CR1
12	M/6.1	NBL	6 in 1 regimen	16	CR1

*AML: acute myeloid leukemia

[†]NBL: neuroblastoma

2) 자기말초조혈모세포이식

급성 골수성 백혈병 환자의 경우 전처치는 4례에서 BuCy (busulfan 4 mg/kg #4 PO for 4 days, cyclophosphamide 60 mg/kg IV for 2 days)로 하였으며 나머지 2례는 BCNU, Ara-C, etoposide, cyclophosphamide를 사용하였다. 신경모세포종의 경우, 5례에서 CEM (carboplatin: 300 mg/m² IV for 4 days, etoposide 200 mg/m² IV for 4 days, melphalan 180 mg/m² IV 1 days)으로 하였다(Table 2). 조혈모세포를 주입한 다음날부터 G-CSF 5 µg/kg를 피하 주사하기 시작하였으며 생착의 정의는 중성구 500/µL 이상, 수혈 없이 혈소판 50,000/µL 이상으로 하였다.

3) 이식 후 저용량 IL-2를 이용한 면역 치료

중성구 생착이 확인되고 환자에게 발열이나 감염이 의심되는 소견이 없으면 퇴원하기 전에 IL-2 (Proleukin®, Chiron, Emeryville, CA, USA)를 투여하기 시작하였다. 14일을 한 주기로 하여 처음 2일은 3.0~5.0×10⁶ U/m²을 피하 주사하였고 연이은 12일은 1.0×10⁶ U/m²를 피하 주사하였

다. 이후 14일간은 치료를 하지 않아 총 4주를 한 cycle로 하여 최소한 6회를 계획하였다. 치료 전후로 말초혈액 검사, 호산구 수치와 면역 지표의 변화를 관찰하기 위해 T세포아형분석을 FACScan으로 시행하였고¹⁶⁾ 통계는 paired t test로 하였다. IL-2의 용량은 환자의 반응에 따라 중대한 부작용이 있으면 중단하였다. 퇴원하는 환자에게는 집에서 자가 치료받게 하였으며 IL-2는 조제 후 투여까지 원칙에 따라 항상 4°C에 보관하게 하였다²⁰⁾. 일부의 환아는 IL-2 치료를 받지 않는 14일 동안 13-cis-retinoic acid 100~125 mg/m²를 복용하게 하였다²⁰⁾.

결 과

1) 자가 조혈모세포이식

대상 환자의 나이는 5.25±4.79세(중앙값 4.35세)이었으며 진단 후 자가 조혈모세포이식까지 걸린 기간은 평균 9.9±3.8개월(중앙값 9개월)이었다. 주입된 조혈모세포의 양은 MNC로 체중 당 (4.5±1.7)×10⁸이었으며 CD34+로 체중 당 (8.6±3.2)×10⁶이었다. 조혈모세포 주입 전후로 대상

Table 2. Overview of the Transplantation Procedure and Results of Immunotherapy with Interleukin-2

Patient	Conditioning regimen	Purging	Cycles of IL2 therapy	F/U duration after PBSCT	Current status
1	BuCy*	no	6	12	CR1
2	BuCy	no	6	30	CR1
3	BuCy	no	6	28	CR1
4	BuCy	no	6	26	CR1
5	BCVAC†	no	2	29	CR1
6	BCVAC	no	6	27	CR1
7	CEM‡	no	9	10	CR1
8	CEM	no	10	11	CR1
9	CEM	no	6	10	Relapse
10	CEM	no	6	8	CR1
11	CEM	yes	6	28	CR1
12	CEM	yes	6	16	CR1

*BuCy: busulfan, cyclophosphamide

†BCVAC: BCNU, Ara-C, etoposide, cyclophosphamide

‡CEM: carboplatin, etoposide, melphalan

환자에게서 특별한 문제는 없었으며 중성구 생착은 $500/\mu\text{L}$ 이상이 평균 12.0 ± 3.4 일에, $1000/\mu\text{L}$ 이상이 평균 13.6 ± 4.6 일에 이루어졌으며, 혈소판의 경우 $50,000/\mu\text{L}$ 이상이 평균 23.7 ± 10.3 일에 이루어졌다. 대상 환자 중에서 조혈모세포이식 자체로 인한 중대한 합병증은 없었다.

2) 이식 후 저용량 IL-2를 이용한 면역 치료

12명의 환자를 대상으로 총 75회의 저용량 IL-2 치료를 시행하였다(Table 2). IL-2를 투여하기 시작한 시점은 자가 말초조혈모세포이식 후 평균 27일이었다. 거의 대부분의 환자에서 처음 2일간에는 발열이 있었으며 acetaminophen을 예방적으로 투여하기도 하였다. 주사 부위의 동통과 발진을 일부의 환자에서 호소하였으나 IL-2의 투여를 중단하는 경우는 없었다. 1례의 환자에서는 아토피성 피부염이 일시적으로 악화되는 현상이 관찰되었다(중례 3). 현재 이식 후 8~30개월 간 추적관찰하고 있으며 중앙값은 21개월이다. 이중 1례는 신경모세포종 4기로 치료가 중단되었다가 이식 후 10개월 때(진단 후 19개월 때) 재발하였으며 사망하였다(중례 9). 나머지 환자는 특별한 문제가 없이 생존하여 외래 추적 관찰 중에 있다.

Table 3. Changes in Hemoglobin, Platelet, WBC, Eosinophil Count before and after the First Cycle of Interleukin-2 Therapy

Parameter	First low dose Interleukin-2 therapy		P value
	Before	After	
Hemoglobin (g/dL)	10.6 ± 1.29	11.5 ± 1.17	NS*
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	84.8 ± 72.6	159 ± 69.8	< 0.05
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.13 ± 4.56	7.83 ± 3.90	NS
TEC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.103 ± 0.174	1.64 ± 2.44	< 0.05

*NS: not significant

3) 저용량 IL-2 치료로 인한 면역 지표의 변화

저용량으로 IL-2를 피하 주사하였고 고용량으로 정맥 주사할 경우에 비해 혈소판 감소로 인한 합병증은 매우 경미하였다. 1례의 환자에서는 이식 직후에 혈소판 수혈이 필요하였으나 이후의 면역 치료에서는 혈소판 수혈이 요구되지 않았고 오히려 생착에 힘입어 혈소판 수치의 증가가 있었다. 그 외 혈색소나 백혈구 수치에는 의미 있는 변동은 없었다(Table 3). 그러나 호산구의 경우 저용량 IL-2 치료 후에 의미 있는 증가가 있었으며 매 주기마다 증가하는 현상은 반복되었다. 마찬가지로 T세포아형분석에 의해 전체

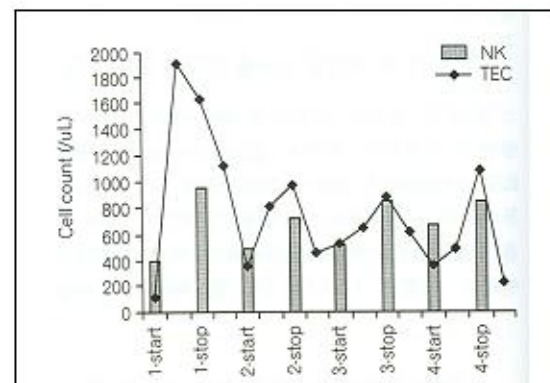


Fig. 1. Numbers of NK cells and eosinophils (TEC) during interleukin-2 therapy. There were consistent rises in NK cells and eosinophils after each interleukin-2 therapy. The baseline numbers of NK cells seem to be increased after subsequent treatment cycles.

Table 4. Changes in Lymphocyte Subsets before and after Low Dose Interleukin-2 Therapy

	Before	After	P
total lymphocyte	2.1 ± 1.6	3.0 ± 2.0	< 0.05
CD4	0.41 ± 0.36	0.64 ± 0.91	< 0.05
CD8	0.72 ± 0.87	0.98 ± 0.93	< 0.05
NK (CD16+CD56)	0.51 ± 0.55	0.82 ± 0.68	< 0.05
IL-2R (CD25)	0.18 ± 0.17	0.42 ± 0.86	< 0.05
CD3+IL2R	0.12 ± 0.13	0.33 ± 0.81	< 0.05

림프구 수치, CD8 양성세포, NK세포, CD4 양성세포, IL-2 receptor 등이 의미 있게 증가하였다 (Table 4). 면역 치료를 시행하는 기간 동안 CD4/CD8 ratio는 반전되어 있었다. 매 치료 주기마다 호산구와 NK세포의 변동을 관찰한 결과, 매번 증가가 확인되었고 주기를 거듭할수록 NK세포의 기저치가 조금씩 상승하는 것을 관찰하게 되었다 (Fig. 1, Table 3).

고 찰

면역 치료제 중에서 IL-2는 cytotoxic T세포, NK세포 등을 활성화시키고 나아가 lymphokine-activated killer cell의 생성을 촉진하게 한다²⁵. 또한 기존의 항암화학요법에 실패한 환자를 대상으로 IL-2를 투여하여 일부 환자에서 좋은 반응을 확인하였다^{26,27}. 여기에 착안하여 암이 더 진행하거나 재발하기 앞서 기존의 치료와 중복되는 효과나 독성이 없는 치료 개념으로 활발한 연구가 진행되고 있다.

소아의 급성 골수성 백혈병의 경우, 최근의 관해유도 요법으로 약 75%의 환아가 1차 관해에 들어가게 된다. 이후로 약 30~45%의 환아가 장기간 1차 관해가 유지된다^{28,29}. 이후의 치료로 항암화학요법으로만 치료하는 경우보다 동종조혈모세포이식의 치료 효과가 몇 가지 경우만 제외하고 우월한 것으로 알려져 있다. 최근의 COG 연구 보고에서는 동종이식을 시행한 군의 무병생존율이 약 70%로 자가이식 군이나 항암화학요법 군에 비해 우월하였다³⁰. 그러나 동종이식이 가능하지 못한 경우가 많고 따라서 자가이식 혹은 강화된 항암화학요법 중에서 선택하여야 한다. 일반적으로 자가이식이 항암화학요법보다 우수하다고 규명되지는 못하였다^{30,31}. 이 연구에서 자가이식을 받은 환아는 perfosfamide (4-hydroperoxycyclophosphamide)로 purging을 시행하였다. 이 약물로 인해 생착에 걸리는 시간이 길어질 수 있으며 감염과 같은 합병증이 증가하여 생존에 영향을 미칠 수 있다³². 또한 급성 골수성 백

혈병 환자를 대상으로 자가이식을 한 연구는 조혈모세포의 채집에 앞서 고용량은 Ara-C를 사용하였다^{30,31,33,34}. 본 연구에서는 6례의 급성 골수성 백혈병 환자 중에서 1례만 고용량 Ara-C를 투여 받았고 나머지 환아는 AML-BFM-87 regimen에 따라 중고요법 직후에 말초조혈모세포를 채집하였다. 또한 급성 골수성 백혈병 환자 중에서 purging을 시행 받은 환아는 없었다. 이식 직후에 IL-2를 이용하여 NK세포나 cytotoxic T세포의 기능을 조기에 항진시키는 것이 재발을 억제할 수 있다면 purging을 안한 자가이식이 비교적 안전하게 시행될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 관해 유도 후 중고요법의 개념으로 IL-2를 투여하는 연구(COG-0941, COG-2961)가 계속 진행되고 있어 결과가 주목되고 있다^{15,35}.

고형종양에 대한 치료 결과가 좋아진 반면에 지난 30여 년 간 신경모세포종에 대한 치료 성적은 그다지 발전이 없는 편이다. 4기의 신경모세포종의 경우, 1차 치료로 거의 60% 가량이 관해 되나 장기 생존하게 될 확률은 20% 미만이고 이식을 시행해도 생존율은 20~40%를 나타내게 된다³⁶. In vitro와 in vivo 실험으로 IL-2가 신경모세포종에 어느 정도 효과가 있음이 입증되었으며^{18,37} 임상 연구도 보고되어 있다^{17,38~42}. 신경모세포종은 면역반응을 유발하는 종양이 아니므로 NK세포에 의해 파괴될 수 있다. 그러나 각 환아마다 N-myc, Shimada 분류, ferritin, 골수 전이의 유무, 수술의 완전성 등에 따라 예후가 많이 좌우될 것으로 사료된다⁴³. 또한 분화유도제로서 13-cis-retinoic acid를 투여하여 미세하게 잔존하는 신경모세포종의 분화를 유도한 보고가 있다^{21,44}. 저자들은 면역 치료와 함께 retinoic acid를 투여하였으며 부가적인 효과가 있을 것으로 추측된다. 그러나 수술로 완전 절제가 어려운 경우에는 면역치료나 retinoic acid의 사용으로도 완치가 어려울 수 있다. 앞으로 단결론 항제와 같은 실험적인 연구를 통해 완치율을 높여야 할 것으로 사료된다⁴⁵. 본 연구에서 2례를 제외하고 대부분의 환아는 purging을 시행받지 않았다. 아

적까지 자가 조혈모세포이식에서 어떤 방법으로 purging하는 것이 가장 효과적인지 분명하지 않고 질환에 따라서 방법이 달라질 수 있다. 이 분야에 대한 연구는 더 필요할 것으로 사료된다.

IL-2에 대한 수용체(receptor)는 크게 3가지 존재한다⁷⁾. 이 중에 α , β , γ chain으로 구성된 high affinity의 수용체는 주로 활성화된 T세포, B세포, NK세포에 표현된다. 저용량의 IL-2를 투여할 경우에는 low affinity의 수용체를 갖는 세포는 활성화되지 않으면서 면역치료에 도움이 되는 NK세포 등을 활성화할 수 있다. 반면, 고용량 IL-2를 사용할 경우, 대식세포(macrophage)와 같이 low affinity의 수용체를 갖는 세포가 활성화되고 이 macrophage는 오히려 NK세포의 작용을 억제할 가능성이 있다⁷⁾. 또한 소아와 성인을 대상으로 약물역동학 연구를 시행한 결과, 저용량을 피하 주사하여도 혈관내 고용량 주사한 것과 유사한 효과를 볼 수 있었다⁴⁰⁾. 저자들은 한 주기 당 첫 2일간 비교적 높은 용량의 IL-2를 투여하여 전반적으로 면역세포를 활성화시키고 이후 12일간은 저용량의 IL-2를 투여함으로써 대식세포의 활성화를 방지하고 항암작용을 할 수 있는 NK세포, cytotoxic T세포 등을 계속적으로 활성화하고자 하였다. 일반적으로 저용량으로 IL-2를 투여할 경우, 2주 후에는 T세포가 더 이상 증가하지 않는 것으로 보고되고 있어⁷⁾ 저자들도 한 주기를 2주로 하였고 환자의 입장에서 불편함을 줄일 수 있었다. IL-2를 투여한 임상연구에서 저자마다 다양한 용법과 용량을 사용하고 있으므로 부작용 없이 최대한의 효과를 볼 수 있는 방법에 대한 연구는 더 필요할 것으로 사료된다.

호산구는 기생충질환이나 알레르기질환에서 증가할 수 있으나 IL-2를 투여하였을 경우에도 증가한다⁴⁷⁾. 그 기전에 대해서는 정확한 설명은 없으나 IL-5의 증가로 인해 호산구가 증가하는 것으로 추정된다⁷⁾. 호산구의 증가는 IL-2로 인한 효과를 간접적으로 반영하는 것으로 추정하고 있다. 저자들의 보고에서도 호산구의 증가가 일반적으로 관찰되었으나 NK세포와 직접적인 상

관관계는 나타나지 않았다. IL-2 투여 시에 호산구의 증가에 대해서는 보다 많은 연구가 필요할 것을 사료된다.

IL-2를 이용한 graft-versus-tumor effect는 자가 이식뿐만 아니라 동종 이식에서도 연구되고 있다^{48,49)}. 동종이식 후 재발한 환자를 대상으로 공여자 림프구 수혈(donor lymphocyte infusion)을 함과 동시에 IL-2를 투여함으로써 graft-versus-tumor effect를 상승시키고자 연구하고 있으며⁴⁸⁾ 일반적으로 graft-versus-host disease의 빈도가 증가하지 않는 것으로 보고되고 있다⁴⁹⁾. 재발 가능성이 높은 환자를 대상으로 동종이식 후 1차 관해 상태에서 예방적으로 IL-2를 이용하여 부가적인 효과가 있을 것으로 사료되며 이에 대한 연구가 필요하다.

요 약

목 적: IL-2는 미세잔존암에 대한 항암작용을 NK 세포를 통해 나타낸다. 초기의 연구는 정맥으로 고용량을 사용하였기 때문에 capillary leak syndrome과 같은 심각한 합병증이 있었다. 또한 소아에게 적합한 용량이 연구된 자료가 부족하여 저용량으로 본 연구를 시행하였다.

방 법: 1997년 5월부터 1999년 10월까지 총 12명(급성 골수성 백혈병 6례, 신경모세포종 4기 6례)을 대상으로 하였다. 나이는 0.9~15세(중앙값 4.35세)이며 급성 골수성 백혈병 환자는 AML-BFM-87(5례) 또는 CCG-2891(1례)로 치료받았으며 신경모세포종 환자는 CCG-3891(4례) 또는 '6 in 1' regimen(2례)으로 치료받았다. 급성 골수성 백혈병 환자는 BuCy(4례) 또는 BGVAC(2례), 신경모세포종은 전례 carboplatin+etoposide+melphalan으로 전처치를 시행 받았다. 생착 후에 IL-2(Proleukin®, Chiron, Emeryville, CA, USA)를 피하로 투여하였으며 처음 2일은 3~5 MU/m², 연이은 12일 동안은 1 MU/m²로 투여한 후 14일간 휴식하여 총 4주를 1회로 하여 환자 당 전제 6회 이상 외래에서 시행하는 것을 원칙으

로 하였다. IL-2 치료 전후로 CBC, 호산구 수치, T세포아형분석 등을 검사하였다. 신경모세포종 환아는 13-cis-retinoic acid를 병용 투여하였다.

결 과 주입된 조혈모세포는 MNC (4.5 ± 1.7) $\times 10^8$ /kg, CD34+ (8.6 ± 3.2) $\times 10^6$ /kg이었으며 생착은 ANC 평균 12.0 ± 3.4 일, 혈소판은 평균 23.7 ± 10.3 일에 일어났다. 저용량의 IL-2 치료는 주사 부위의 발적과 통증을 제외하고 전신적 혹은 혈액학적인 합병증이 거의 없었다. 총 75회의 IL-2 치료를 시행하였으며 추적 기간 8~30개월(중앙값 21개월) 동안 신경모세포종 1례의 재발이 있었다. WBC는 IL-2 치료 전후로 유의 있는 변화는 없었으나 호산구, CD4, CD8은 유의 있는 증가가 하였으며($P < 0.05$) NK 세포 수치는 $510 \pm 550/\mu\text{L}$ 에서 $820 \pm 680/\mu\text{L}$ 으로 유의있게 증가하였다($P < 0.05$).

결 론: 저용량 IL-2는 소아에게 외래에서 안전하게 시행할 수 있으며 추적 관찰 기간은 짧으나 자가이식 후 항암효과를 나타내는 데 유의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Bailar JC 3rd, Gonnik HL. Cancer undefeated. *N Engl J Med* 1997; 336: 1569-74
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program, 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999 <<http://seer.cancer.gov/Publications/PedMono/>>
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Eittinghausen SE, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-92
- Atkins MB. Interleukin-2 therapy. A decade of slow but steady progress. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 73-5
- Fefer A, Benyunes MC, Masumoto C, Higuchi C, York A, Buckner CD, Thompson JA. Interleukin-2 therapy after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Semin Oncol* 1993; 20(6 Suppl 9): 41-5
- Orentas R, Casper J. Immunotherapy in pediatric oncology(into the twenty-first century). *Immunol Allergy Clin Nor Am* 1999; 19: 309-26
- Lissoni P. Effects of low-dose recombinant interleukin-2 in human malignancies. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl 1: S115-20
- Smith KA. Lowest dose interleukin-2 immunotherapy. *Blood* 1993; 81: 1414-23
- Klingemann HG. Role of postinduction immunotherapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10 Suppl 1: S21-2
- Goodman M, Cabral L, Cassileth P. Interleukin-2 and leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 1671-75
- Lopez-Jimenez J, Perez-Oteyza J, Munoz A, Patta C, Villalon L, Ramos P, et al. Subcutaneous versus intravenous low-dose IL-2 therapy after autologous transplantation: results of a prospective, non-randomized study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 429-34
- Lopez-Jimenez J, De las Heras E, Hilara Y, Garcia-Latana J, Perez-Oteyza J, Bellas C, et al. Low-dose interleukin-2 therapy is not associated with cutaneous toxicity after autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 481-2
- Koehne G, Zeller W, Stocksclaeder M, Zander AR. Phenotype of lymphocyte subsets after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 149-56
- Guillaume T, Rubinstein DB, Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 92: 1471-90
- Sievers EL, Lange BJ, Sondel PM, Krailo MD, Gan J, Liu-Mares W, Feig SA. Feasibility, toxicity, and biologic response of interleukin-2 after consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 914-9
- 김문규, 홍창호, 김현수, 김효철. 급성 골수성 백혈병 환아에서 말초조혈모세포이식 후 interleukin-2 치료. *대한조혈모세포이식학회지* 1998; 3: 185-91
- Pession A, Prete A, Locatelli F, Pierinelli S, Pession AL, Maccario R, et al. Immunotherapy with low-dose recombinant interleukin 2 after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in neuroblastoma. *Br J Cancer* 1998; 78: 528-33
- Lode HN, Xiang R, Becker JC, Gillies SD, Reisfeld RA. Immunocytokines: a promising approach to cancer immunotherapy. *Pharmacol Ther* 1998; 80: 277-92

19. Creutzig U, Harbott J, Sperling C, Ritter J, Zimmermann M, Löffler H, et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood* 1995; 86: 3097-108
20. Woods WG, Kobrin N, Buckley JD, Lee JW, Sanders J, Neudorf S, et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996; 87: 4979-89
21. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-73
22. Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, Reynolds CP, Haase GM, Atkinson JB, et al. Consolidation chemotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2417-26
23. 이기형, 김문규, 홍창호. 소아에서 일시적 요골동맥 카테터삽입을 이용한 말초조혈모세포로 재검. *대한소아혈액종양학회지* 1997; 4: 126-32
24. Angevin E, Valteau-Couanet D, Fatace F, Dietrich PY, Lecomte A, Triebel F, Escudier B. Phase I study of prolonged low-dose subcutaneous recombinant interleukin-2 (IL-2) in patients with advanced cancer. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1995; 18: 188-95
25. Foa R. Does interleukin-2 have a role in the management of acute leukemia? *J Clin Oncol* 1993; 11: 1817-25
26. Meloni G, Foa R, Vignetti M, Guarini A, Fenu S, Tosti S, et al. Interleukin-2 may induce prolonged remissions in advanced acute myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 2158-63
27. Maraninchi D, Blaise D, Viens P, Brandely M, Olive D, Lopez M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 and acute myeloid leukemias in relapse. *Blood* 1991; 78: 2182-7
28. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. AML-BFM Study Group. *Blood* 1990; 75: 1932-40
29. Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, Odom LF, Benjamin D, Bernstein I, et al. Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2367-77
30. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, Steuber CP, Krischer J, Graham-Pole J, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1428-34
31. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Pajetta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649-56
32. Perez-Cabro J, Brugarolas A. Treatment of acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1436; discussion 1438
33. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23
34. 이종아, 신희영, 안효섭. 소아 급성 골수성 백혈병에서 자가 말초혈액 조혈모세포이식. *대한조혈모세포이식학회지* 1999; 4: 197-210
35. Sievers EL, Lange BJ, Sondel PM, Krailo MD, Gan J, Tjota T, et al. Children's cancer group trials of interleukin-2 therapy to prevent relapse of acute myelogenous leukemia. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 Suppl 1: S39-44
36. 김문규. 조혈모세포이식: 김길영 편. *소아 종양학. 군자출판사*, 1999: 605-48
37. Berthold F, Himmelmann U, Pohl U. Natural interleukin-2 and lymphokine activated killer cells in the treatment of neuroblastoma in vitro and in vivo. *Prog Clin Biol Res* 1991; 366: 417-24
38. Favrot M, Flotet D, Michon J, Negrier S, Bouffet E, Coze C, et al. A phase-II study of adoptive immunotherapy with continuous infusion of interleukin-2 in children with advanced neuroblastoma. A report on 11 cases. *Cancer Treat Rev* 1989; 16 Suppl A: 129-42
39. Michon J, Negrier S, Coze C, Mathiot C, Frappaz D, Oskam R, et al. Administration of high-dose recombinant interleukin 2 after autologous bone marrow transplantation in patients with neuroblastoma: toxicity, efficacy and survival. A Lyon-Marseille-Curie-east of France Group Study. *Prog Clin Biol Res* 1994; 385: 293-300
40. Bauer M, Reaman GH, Hank JA, Cairo MS, Anderson

- P, Blazar BR, et al. A phase II trial of human recombinant interleukin-2 administered as a 4-day continuous infusion for children with refractory neuroblastoma, non-Hodgkin's lymphoma, sarcoma, renal cell carcinoma, and malignant melanoma. A Children's Cancer Group study. *Cancer* 1995; 75: 2959-65
41. Marti F, Pardo N, Peiro M, Bertran E, Amill B, Garcia J, et al. Progression of natural immunity during one-year treatment of residual disease in neuroblastoma patients with high doses of interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1995; 23: 1445-52
 42. Pardo N, Marti F, Fraga G, Illa J, Badell I, Peiro M, et al. High-dose systemic interleukin-2 therapy in stage IV neuroblastoma for one year after autologous bone marrow transplantation: pilot study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 534-9
 43. Gorbett RP, Pinkerton CR, Tait DM, Meller ST. Combined ^{91}I mIBG and high dose chemotherapy with marrow rescue in neuroblastoma. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 228-31
 44. Degar BA, Hattington RD, Rappeport JM, Woolfey AE. 13-cis-retinoic acid-induced eosinophilia following autologous bone marrow transplantation for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 308-10
 45. Frost JD, Hank JA, Reaman GH, Friedrich S, Seeger RC, Gan J, et al. A phase I/II trial of murine monoclonal anti-GD2 antibody 14.G2a plus interleukin-2 in children with refractory neuroblastoma: a report of the Children's Cancer Group. *Cancer* 1997; 80: 317-33
 46. Pais RC, Abdel-Mageed A, Ghim TT, Ode D, Melendez E, Kim HS, et al. Phase I study of recombinant human interleukin-2 for pediatric malignancies: feasibility of outpatient therapy. A Pediatric Oncology Group Study. *J Immunother* 1992; 12: 138-46
 47. Stein RC, Malkowska V, Morgan S, Galazka A, Aniszewski C, Roy SE, et al. The clinical effects of prolonged treatment of patients with advanced cancer with low-dose subcutaneous interleukin-2. *Br J Cancer* 1991; 63: 275-8
 48. Slavin S, Napatstek E, Nagler A, Ackerstein A, Samuel S, Kapelushnik J, et al. Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 2195-204
 49. Jiang YZ, Battett AJ, Goldman JM, Mavroudis DA. Association of natural killer cell immune recovery with a graft-versus-leukemia effect independent of graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1997; 74: 1-6