

소아에서 스테로이드 저항성 이식편대숙주병에 대한 Etanercept의 효과

충남대학교 의과대학 소아과학교실

한혜영 · 신지혜 · 김선영

Effect of Etanercept on Steroid Refractory Graft-versus-host Disease in Children

Hye Young Han, M.D., Ji Hye Shin, M.D. and Sun Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Background: Etanercept is a recombinant human soluble tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) receptor fusion protein that inhibits TNF- α , a major mediator in the pathogenesis of graft-versus-host disease (GVHD). The purpose of our study was to evaluate the safety and efficacy of etanercept therapy in children with steroid-refractory acute GVHD (aGVHD) (n=5) and chronic GVHD (cGVHD) (n=3).

Methods: Five males and 3 females were enrolled and their median age was 14.4 years (range, 2.1~18.8). Etanercept 0.4 mg/kg per dose (maximum dose, 25 mg) was given subcutaneously twice weekly for 4 weeks followed by 0.4 mg/kg per dose (maximum dose, 25 mg) weekly for 4 weeks. At the time of initiation of etanercept, 5 patients had aGVHD grade III to IV (III=4, IV=1) and 3 patients had moderate to severe cGVHD (moderate=1, severe=2).

Results: Overall, 6 of 8 patients (75%) responded to the treatment with etanercept, including 5 patients with aGVHD [n=3 complete response (CR), n=2 partial response (PR)] and 1 patient with cGVHD [n=1 PR, n=2 no response (NR)]. Clinical responses were most commonly seen in patients with refractory gut aGVHD. CMV reactivation occurred in 2 patients, bacterial infection in 1 patient, and fungal infection in 1 patient.

Conclusion: Our preliminary data indicate that etanercept is well tolerated and can induce a high response rate in patients with steroid refractory aGVHD, particularly in the setting of intestinal involvement. (Korean J Hematol 2009;44:212-219.)

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Graft-versus-host disease, Etanercept

서 론

조혈모세포이식은 소아에서 다양한 혈액종양질환의 치료법으로 최근 그 성적이 크게 향상되고 있으나 급

성 또는 만성 이식편대숙주병(acute graft-versus-host disease, aGVHD or chronic GVHD, cGVHD)의 발생은 치료와 연관된 심각한 합병증으로, 사망률을 증가시키는 중요한 원인이 되고 있다.^{1,2)} GVHD의 치료는 일반적으로 고용량 스테로이드를 사용하여 면역억제요법

접수 : 2009년 7월 16일, 수정 : 2009년 10월 7일

승인 : 2009년 10월 7일

교신저자 : 김선영, 대전광역시 중구 문화로 33

Ⓣ 301-721, 충남대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 042-280-7252, Fax: 042-255-3158

E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

Correspondence to : Sun Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University

33, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7252, Fax: +82-42-255-3158

E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

을 강화하는 것이 일차로 사용되고 있으나 반응이 없는 경우 이차 치료에 대해 정형화된 치료법이 없는 실정이며 이러한 경우 GVHD 자체의 직접적인 장기 손상과 더불어 치료로 사용된 강력한 면역억제제에 의한 면역능력의 감소로 기회 감염이 증가하여 사망률은 높아질 수 밖에 없다.^{1,2)}

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)는 aGVHD의 병태생리에 관여하는 주요 염증성 사이토카인이며 대식세포와 림프구의 활성화에 관여하여 다른 염증성 사이토카인의 연쇄 증폭반응을 유발하는 역할을 한다.³⁾ cGVHD와 사이토카인의 연관성에 대해서는 aGVHD 보다는 명확하지 않으나 TNF- α 와 interferon-gamma (INF- γ)가 cGVHD의 발생을 예견할 수 있는 인자라는 의견은 제시된 바 있다.⁴⁾

TNF- α 의 길항제인 etanercept는 유전자 공학에 의해 재조합된 두 사슬의 TNF 수용체 p75 단량체(monomer)와 IgG₁의 Fc 영역이 융합된 단백질로 TNF- α 와의 결합에 경쟁적으로 작용하여 그 활성을 억제한다.^{3,4)} 이런 작용기전과 함께 피하로 주사하기 때문에 비교적 사용이 쉽고 대체적으로 부작용이 적어서 GVHD의 치료제로 현재 관심을 받고 있으며 그 효과에 대해서 자세한 연구들이 진행되고 있으나 소아에서의 사용에 대한 연구는 부족한 실정이다.⁵⁻⁷⁾

저자들은 소아 혈액중양질환의 치료로 동종 조혈모세포이식 후 발생한 중증의 스테로이드 저항성 aGVHD와 cGVHD 환자들에서 etanercept를 사용하였으며 그 효과와 안전성에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2005년 1월부터 2008년 7월까지 충남대학교병원 소아청소년과에 입원하여 동종 조혈모세포이식 후 스테로이드 불응성 aGVHD와 cGVHD가 발생한 환자들을 대상으로 하였다. 스테로이드 불응성 aGVHD는 고용량 스테로이드를 포함한 면역억제제를 최소 6일 이상 연속으로 투여해도 GVHD가 진행하거나 호전이 없는 경우로 정의하였으며 스테로이드 불응성 cGVHD는 최소 14일 이상 고용량 스테로이드를 투여하였으나 반응이 없는 경우로 정의하였다.⁸⁾ 모든 환자들의 보호자에게 치료 전 사전 동의를 받았으며 etanercept 투여 전후의 GVHD 임상 경과와 이상 반응에 대해 후향적으로 조사하였다.

2. Etanercept 투여 전 GVHD 평가

aGVHD의 진단은 이식 후 피부 병변, 설사, 그리고 총빌리루빈 증가가 있을 때 임상적 또는 조직학적인 방법으로 진단을 내렸고 etanercept 투여 시작 당시의 등급(grade)은 국제협회의에 의해 제시된 기준으로 판정하였다.⁹⁾ 위장관 GVHD가 의심되지만 대장내시경을 할 수 없었던 5명의 경우 대변 배양검사를 통해 세균, 진균 등이 자라지 않는 것을 확인하였다. cGVHD의 평가는 National Institute of Health (NIH)가 제시한 기준에 의해 침범된 장기의 수와 중증도에 의해 점수화하여 판정하였다.¹⁰⁾

3. Etanercept의 치료와 반응의 평가

Etanercept는 0.4 mg/kg (maximum 25 mg)의 용량으로 4주 동안은 주 2회, 그 이후 4주 동안은 주 1회 투여하기로 계획하였으며 투여 전까지 지속되던 면역억제제의 사용은 동량으로 지속하였다. Etanercept에 대한 반응은 이환된 장기에 대해 개별적으로 평가한 뒤 이를 조합하여 전체적인 반응을 8주 이내에 다시 평가하였다. 완전 반응(complete response, CR)은 이환된 모든 장기에서 GVHD의 증상이 완전히 사라진 경우로 정의하였고 부분 반응(partial response, PR)은 최소한 하나의 장기에서 호전이 있고 다른 장기의 증상은 악화가 없는 경우로 정의하였으며 무반응(no response, NR)은 새로운 장기의 이환이 추가로 발생하거나 GVHD가 진행하여 전신적인 추가 치료가 필요하게 된 경우로 정의하였다.³⁾

4. Etanercept 치료 후 감염

Etanercept 치료 후 발생한 감염은 임상적으로 증명된 감염(clinically defined infection) 또는 미생물학적으로 증명된 감염(microbiologically defined infection)으로 정의하였고,¹¹⁾ 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 재활성화는 CMV pp65 항원혈증 검사에서 양성을 보이거나 CMV DNA혈증이 있을 때로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

조혈모세포이식 후 스테로이드 불응성 GVHD로 etanercept를 투여 받은 환자는 총 8명으로 남아가 5명 여아는 3명이었으며 연령의 중앙값은 14.4 (2.1~18.8)

세였다. 이들의 진단은 급성골수성백혈병 3명(37.5%), 중증재생불량성빈혈 3명(37.5%), Wiskott-Aldrich 증후군(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) 1명(12.5%), 그리고 만성골수성백혈병이 1명(12.5%) 이었다. 형제간 골수이식을 받은 한 명을 제외하고 모든 환아들에서 비혈연 조혈모세포이식을 받았으며 4명은 골수, 2명은 말초혈액, 2명에서는 제대혈 조혈모세포이식을 받았다. WAS였던 환아는 미만성거대B세포림프종이 발병하여 항암화학요법 후 비혈연 골수이식을 받았다. 조혈모세포이식 당시 급성골수성백혈병이었던 환아들 중 한 명은 처음 진단은 연소성골수성단구성백혈병이였으며 제대혈이식을 받은 뒤 급성골수성백혈병이 발병하여 항암화학요법 후 두 번째 제대혈이식을 받은 환아였다. 제대혈이식을 받은 환아들 중 다른 한 명은 두 단위 제대혈을 이식 받았으며 이들의 HLA는 일치하지 않았다. 이식전 전처치는 2명에서는 busulfan/cyclophosphamide (Bu/Cy)를 사용하였고, fludarabine (Flu)/Bu/anti-thymocyte globulin (ATG)를 사용한 환아들이 2명이였으며 Flu/Cy/ATG를 사용한 환아들이 3명, Bu/Cy/ATG를 사용한 환아가 1명이였다. GVHD 예방요법으로는 4명의 환자에서 cyclosporine A (CsA)와 methotrexate (MTX) 단기요법을 하였고, 1명은 CsA, MTX 단기요법과 함께 ATG를 투여 받았으며, 1명은 CsA와 함께 mycophenolate mofetil (MMF)을 경구투여 받았다. 제대혈이식을 받은 2명의 환아는 CsA와 저용량 스테로이드로 예방요법을 시행하였다(Table 1).

2. Etanercept 치료에 대한 반응

1) aGVHD

Etanercept 투여 당시 5명(62.5%)의 환아들이 aGVHD grade III-IV (III 4명, IV 1명)에 해당하였다. 침범된 장기는 피부 병변(grade II~IV)이 5명 모두에서 나타나 가장 많았고 다음으로 위장관계(grade I~IV)가 4명 있었으며 황달을 동반한 간 침범(grade III)은 한 명에서 나타났다. 이들의 첫 번째 치료로는 고용량 스테로이드(methylprednisolone 2.5~5 mg/kg/day)를 사용하였으며 증상의 호전 정도에 따라 감량하였다. Etanercept 투여 전까지 MMF를 사용한 환아는 4명 있었고 3명의 환아들에서는 CsA를 FK506으로 교체 투여하였다. Etanercept가 처음 투여된 날의 중앙값은 조혈모세포이식 후 44일(23~62)이었으며 스테로이드를 시작한 이후부터는 24일(10~34)이었고 etanercept 투여 전에 스테로이드를 사용한 기간의 중앙값은 24일(10~37)이었다. Etanercept 투여 전에 CsA를 투여한 기간의 중앙값은 44일(17~59)이었고 FK506은 3일(2~15), MMF를 사용한 기간은 14.5일(8~24)이었다(Table 2). MMF와 스테로이드는 GVHD가 호전되면 용량을 줄여 중단하였다. Etanercept에 대한 반응은 투여 후 8주 이내에 평가하였는데 5명 모두에서 반응을 보였으며 3명은 CR이었고 2명은 PR이었다. CR이었던 3명은 모두 위장관과 피부 병변을 보였던 환아들이었으며 이들 중 2명은 grade IV, 한 명은 grade II의 설사가 있으면서 피부 병변도 모두 grade II~IV로 동반되어 있었다. PR이었던 환아들 중 한 명은 grade I의 설사, grade II의 피부 병변과 grade III의 빌리루빈 상승이 있었는데 설사는 투여

Table 1. Characteristics of the patients and donors

No.	Sex (P/D)	Age (year)	Diagnosis	Donor	HLA identical	Locus of mismatch	Conditioning regimen	GVHD prophylaxis
1	F/F	15.4	AML	U-BM	Yes	—	Bu/Cy	CsA/MTX/ATG
2	M/M	6.3	AML	U-PB	Yes	—	Flu/Bu/ATG	CsA/MMF
3	M/M	13.3	SAA	U-PB	Yes	—	Flu/Cy/ATG	CsA/MTX
4	M/F,F	16.3	SAA	U-CB	No	B	Flu/Cy/ATG	CsA/PD
5	M/F	18.3	WAS/DLBL	U-BM	Yes	—	Flu/Bu/ATG	CsA/MTX
6	F/M	18.8	SAA	U-BM	Yes	—	Flu/Cy/ATG	CsA/MTX
7	F/F	13.0	CML	R-BM	Yes	—	Bu/Cy	CsA/MTX
8	M/M	2.1	AML	U-CB	No	B	Bu/Cy/ATG	CsA/PD

Abbreviations: P, patient; D, donor; M, male; F, female; HLA, human leukocyte antigen; GVHD, graft-versus-host disease; AML, acute myeloid leukemia; SAA, severe aplastic anemia; WAS, Wiskott-Aldrich syndrome; DLBL, diffuse large B cell lymphoma; CML, chronic myeloid leukemia; U, unrelated; R, related; BM, bone marrow; CB, cord blood; PB, peripheral blood; Bu, busulfan; Flu, fludarabine; Cy, cyclophosphamide; ATG, anti-thymocyte globulin g; CsA, cyclosporine A; MTX, methotrexate; PD, prednisolone; MMF, mycophenolate mofetil.

Table 2. Days of immunosuppressive treatments

No.	Before the introduction of etanercept				After the introduction of etanercept				
	Steroid	MMF	FK506	CsA	Steroid	MMF	FK506	CsA	Rituximab
1	37	8	2	44	74	28	90	—	—
2	27	21	—	53	63	—	93	5	—
3	11	—	—	23	118	104	118	58	—
4	23	—	—	60	20	—	—	20	—
5	10	8	3	59	261	35	99	289	—
6	35	11	—	160	78	78	58	19	—
7	295	81	—	814	112	72	198	23	4*
8	24	24	15	17	70	37	115	—	—

*Rituximab is administered weekly for 4 times.

Abbreviations: FK506, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; CsA, cyclosporine A.

Table 3. Treatment with etanercept in patients with aGVHD

No.	Time to aGVHD (day)	GVHD grading				Response to etanercept				Days to etanercept*	Progression to cGVHD
		Overall	Liver	GIT	Skin	Overall	Liver	GIT	Skin		
1	8	IV	0	IV	IV	CR	—	Yes	Yes	44	No
2	19	III	0	II	III	CR	—	Yes	Yes	53	No
3	11	III	III	I	II	PR	No	Yes	No	23	NE
5	52	III	0	IV	II	CR	—	Yes	Yes	62	Yes
8	8	III	0	0	III	PR	—	—	Yes	32	Yes

*Days from transplantation to etanercept administration.

Abbreviations: aGVHD, acute graft-versus-host disease; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; GIT, gastrointestinal tract; NE, not evaluated; CR, complete response; PR, partial response.

2주 후 완전히 호전되었으나 피부 병변과 빌리루빈 상승은 지속되었고 결국 사망하였다. 다른 한 명도 cGVHD로 진행하였는데 이 환아는 Grade III의 피부 병변만 있었다. CR이었던 환아들 3명 중 2명은 면역억제제 투여를 중단할 수 있었으나 한 명(patient 5)은 이식 후 125일경부터 서서히 빌리루빈이 상승되면서 간의 cGVHD가 악화되어 면역억제제를 다시 병합투여하였으나 반응하지 않고 사망하였다(Table 3).

2) cGVHD

3명의 환아들이 스테로이드 저항성 중증 cGVHD로 etanercept를 투여받았다. cGVHD로 진단된 날의 중앙값은 조혈모세포이식 후 126일(114~259)이었다. 이들의 첫 번째 치료 역시 고용량 스테로이드를 사용하였고 증상의 호전 여부에 따라 용량을 조절하였다. 침범된 장기는 피부 병변(score 2~3)이 3명 모두에서 나타났고 위장관계 증상이 한 명(score 2) 있었다. Etanercept가 투여된 날의 중앙값은 조혈모세포이식 후 160일(117~814)이었으며 etanercept 투여 전까지 스테로이드 사용 기간의 중앙값은 35일(23~295)이었다. Eta-

nercept 투여 전까지 MMF를 사용한 환아는 2명 있었는데 투여 기간의 중앙값은 14.5일(11~18)이었고 CsA는 3명 있었는데 etanercept 전 투약 기간의 중앙값은 160일(60~814)이었다(Table 2). Etanercept에 대한 반응은 한 명은 PR이었고 2명은 NR이었다. PR이었던 환아는 피부에 score 3, 위장관계에 score 2로 전체적으로 중증 cGVHD였는데 etanercept 투여를 마친 후 평가에서 위장관계는 반응이 있었으나 피부 병변은 지속되었다. NR이었던 환아 한 명은 aGVHD가 간에서 grade I, 피부에서 grade II로 있었던 환아로 aGVHD는 면역억제제에 의해 호전을 보이고 있었으나 피부 병변이 남아 있었으며 시간이 지나면서 cGVHD가 피부에서 score 3로 진행하여 etanercept를 투여하였으나 호전이 없어 5회 투여 후 rituximab 치료를 위해 중단하였다. NR이었던 또 다른 한 명은 피부 병변이 score 2로 있어 etanercept 6회 사용 도중 폐렴이 심해져 결국 사망하였다(Table 4).

Table 4. Treatment with etanercept in patients with cGVHD

No.	Time to cGVHD (days)	Previous aGVHD	Scoring of cGVHD			Response to etanercept			Days to etanercept*
			Overall	Skin	GIT	Overall	Skin	GIT	
4	114	No	Moderate	2	0	NR	No	—	137
6	126	No	Severe	3	2	PR	No	Yes	160
7	259	Liver I/Skin II	Severe	3	0	NR	No	—	814

*Days from transplantation to etanercept administration.

Abbreviations: cGVHD, chronic graft-versus-host disease; NR, no response; PR, partial response.

Table 5. Clinical outcomes of the patients treated with etanercept

No.	Infection			Death	Causes of death	Overall survival (mo)*
	CMV	EBV	Others			
1	—	—	—	No	—	12
2	—	—	—	No	—	15
3	Yes	—	—	Yes	TMA, pulmonary hemorrhage	5
4	Yes	—	Aspergillosis	Yes	Fungal pneumonia, TMA	5
5	—	—	—	Yes	GVHD (Liver)	18
6	—	—	K.pneumoniae	Yes	Pneumonia, TMA	8
7	—	—	—	No	—	41
8	—	—	—	No	—	53

*Months from transplantation to last follow-up.

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; TMA, thrombotic microangiopathy.

3. 이상 반응과 감염

전체 8명의 환자 중 6명(75%)이 총 12회의 etanercept를 투여 받았으며 2명(25%)의 환자가 각각 5회, 6회의 etanercept를 투여 받아 총 횟수를 채우지 못하였는데 한 명은 GVHD가 더 진행하여 추가적인 면역억제제 교체 투여를 위해 중단하였고, 다른 한 명은 CMV 망막염과 진균에 의한 폐렴이 진행하여 etanercept를 중단하였다. Etanercept를 투여 받은 모든 환자들에서 투여 당시 이상 반응은 없었으며 투여 전후 검사실 소견의 특이한 변화도 없었다.

8명 중 2명(25%)에서 CMV 재활성화가 관찰되었으며 한 명(12.5%)의 환자에서 세균감염이 있었고 한 명(12.5%)에서는 진균감염이 발생하였다(Table 5).

4. 결과 및 생존율

조혈모세포이식 후 관찰 기간의 중앙값은 15개월(13.5~53)이었다. GVHD로 치료받았던 총 8명 중 4명이 사망하여 전체 생존율은 41.7%였으며 aGVHD 환자들 중 2명, cGVHD 환자들 중 2명이 사망하였다(Fig. 1). aGVHD로 사망한 한 명은 혈전성미세혈관병증(thrombotic microangiopathy, TMA)이 원인이었고 한 명은 간

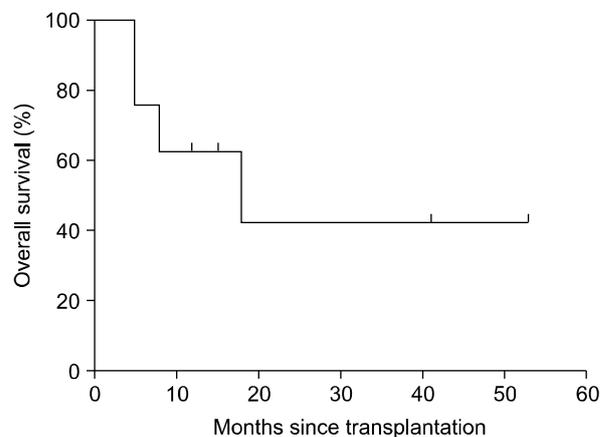


Fig. 1. Overall survival rates of the patients treated with etanercept was 41.7%.

의 cGVHD가 진행하여 사망하였다. cGVHD 환자들 3명 중 2명이 사망하였으며 모두 TMA와 폐렴이 그 원인이었다(Table 5).

고찰

조혈모세포이식 전후 적절한 면역억제요법에도 불

구하고 발생하는 GVHD의 치료는 다양한 치료 방법이 시도되고 있으나 아직 명확히 정립된 치료법은 없는 실정이다.^{1,2)} 기존의 GVHD 치료의 근간은 스테로이드였는데, 스테로이드와 CsA 또는 FK506의 병합요법을 통한 일차적인 치료는 약 20~35%에서만 완전 및 부분 반응을 보인다고 알려져 있다.^{12,13)} 스테로이드에 반응을 보이지 않는 경우 예후는 불량하며 효과적인 이차 치료법의 정립이 필요한데 이에 대해서는 지금까지 연구된 바가 많지 않으며 일부 보고되고 있는 연구 결과는 성인을 대상으로 한 연구로 소아에서의 더 많은 연구 결과가 필요한 상황이다.

GVHD는 공여자의 T 림프구가 환자의 조직적합항원에 반응하여 발생하는데 그 병태생리를 세 단계로 구분하여 생각해 볼 수 있다. 첫 단계는 이식 전 전처 치료 사용되는 항암화학제나 방사선에 의한 환자의 조직 손상으로 시작된다. 손상된 조직은 interleukin-1 (IL-1), TNF- α , IFN- γ 등의 염증성 사이토카인을 분비하며 GVHD 표적 기관에서 초기에 조직병리학적 손상을 유발한다. 이러한 초기 사이토카인의 분비는 공여자 T 림프구가 환자 조직의 항원과 반응하여 활성화되는 두 번째 단계를 통해 더욱 증폭된다. 마지막 단계에서는 활성화된 공여자 T 림프구가 Fas-Fas 리간드 상호작용 및 perforin-granzyme B와 TNF- α 등과 같은 사이토카인을 통해 환자 조직 세포에 세포독성을 나타낸다.^{3,8)} TNF- α 는 T 림프구에 의해 이차적으로 단핵세포 및 탐식세포에서 주로 분비되는데, TNF- α 가 높을수록 GVHD 발생률이 높아진다는 연구 결과들이 이미 보고된 바 있다.⁴⁻⁶⁾

이러한 결과를 종합해 보면 TNF- α 를 효과적으로 차단하는 것이 치료의 근간이 될 수 있다는 가설을 세워 볼 수 있는데, TNF- α 를 차단하는 약제로는 etanercept와 infliximab이 있다.⁴⁻⁶⁾ Infliximab은 쥐와 사람 단클론성 항체를 유전적으로 융합시켜 만든 IgG₁으로 용해되어 있거나 세포막에 결합되어 있는 TNF- α 와 결합하여 작용을 차단한다. Infliximab의 GVHD에 대한 효과는 이미 연구된 바가 있으며 위장관계 GVHD에서 특히 더 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 감염의 위험성에 대해서 주의해야 함이 논의된 바 있다.^{14,15)} Couriel 등¹⁵⁾은 21명의 성인 환자들에게 스테로이드 불응성 환자들에게 infliximab을 단독 투여하였을 때 62%에서 완전 반응을 보였으며 위장관에 국한된 aGVHD에서 특히 반응이 더 좋았고 전체 생존율은 38%임을 보고한 바 있으며 이 환자들에서 국소 부작용을 보인 경우는 없었으나 81%에서 세균, 48%에서 진균, 67%에

서 바이러스 감염이 발생하여 감염에 대한 대책이 중요함을 제시한 바 있다.

Etanercept는 재조합된 TNF- α 수용체 p75 이량체와 IgG1의 Fc 영역이 융합된 단백질로 TNF- α 와의 결합에 경쟁적으로 작용하여 그 활성을 억제하는데,^{3,4)} aGVHD와 cGVHD에서 효과가 있음이 보고된 바 있다.⁵⁻⁸⁾ Busca 등⁸⁾은 스테로이드 불응성 aGVHD 환자들 13명과 cGVHD 8명을 대상으로 한 연구에서 etanercept가 11명에서 증상의 호전을 보여 52%의 반응을 보고한 바 있어 aGVHD 뿐만 아니라 cGVHD에서도 그 효능에 대한 연구가 필요함을 제시한 바 있다.

cGVHD는 조혈모세포이식의 후기 사망률과 연관된 주요한 인자이며 치료로 가장 흔히 사용되는 일차 약제 또한 CsA와 스테로이드이다.^{7,10)} 그러나 일차 치료에서 실패하거나 재발한 cGVHD 또한 그 치료제의 선택이 제한되어 있다. 사이토카인 조절이상과 cGVHD와의 관계는 아직 정확히 밝혀지지 않았지만, TNF- α 와 INF- γ 의 잠재적 역할이 cGVHD의 병태생리에 기여한다는 보고들이 있어 이에 대한 더 많은 연구가 필요한 상황이다.⁴⁾

본 연구에서는 스테로이드 불응성 GVHD 환자들에서 MMF를 추가해보고 반응이 없을 시에는 etanercept를 투여하였는데 전체 8명 중 6명(75%)에서 반응을 보였으며 주목할만한 결과는 aGVHD와 cGVHD 환자들의 주 증상들 중 위장관 GVHD에서 효과가 있음을 알 수 있었다.

Etanercept가 위장관 GVHD를 호전시킨다는 연구들은 이전에도 보고된 바 있는데 TNF- α 를 억제시키는 마우스 실험결과 위장관 GVHD가 호전된 것을 관찰한 바 있었으며¹⁶⁾ GVHD 환자들에서 infliximab이나 etanercept를 사용한 TNF- α 억제가 효과가 있다는 보고는 이전의 보고들에서도 논의된 바 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾

스테로이드 불응성 GVHD의 경우 2차 치료제로면역억제제를 선택할 때 신중하게 선택해야 하는데 Deeg¹⁾은 피부, 간, 위장관의 각 장기에 따라 다른 이차 치료제를 제시하였는데 피부는 ATG, 광선요법, MMF 등의 약제를 선택하도록 권유하였고 간도 ATG, 광선요법, sirolimus 등의 약제를 선택하는 것이 효과가 있다고 하였으나 위장관계 GVHD의 경우 ATG와 TNF- α 억제제의 투여가 선택약제가 될 수 있음을 언급하였다. GVHD가 위장관계의 손상으로 인한 TNF- α 의 분비로부터 시작된다는 점을 고려해 볼 때 연관 지어 생각해 볼 수 있다.²⁰⁾

GVHD로 치료 받는 환자들의 가장 중요한 사망 원

인은 면역억제로 인한 감염인데 본 연구에서는 etanercept 투여 후 CMV 재활성화가 2명, 세균 감염이 1명, 진균 감염이 1명에서 발생하였다. 이에 대해서는 etanercept 투여 당시 환아들 모두 이미 GVHD가 심각하게 진행한 상태였으며 다른 면역억제제도 함께 투여하고 있었기 때문에 etanercept와 감염간의 직접 연관성에 대해서는 논란의 여지가 있다.

스테로이드 저항성 GVHD의 치료로 etanercept를 사용한 본 연구는 예비 연구로써 그 효과를 평가하기에 두 가지 큰 제한점이 있다. 먼저, 적은 수의 균일하지 않은 환자 연구이기 때문에 확실하지 않으며 암시적인 결과로만 생각할 수 있을 것이다. 두 번째로, etanercept에 임상 반응을 보였던 환자들은 모두 다른 면역억제 치료를 받고 있었기 때문에 증상의 호전이 etanercept 자체에 의한 것인지, 아니면 투여 받고 있던 다른 약제에 의한 것인지 판단하기 어렵다. 특히 etanercept를 투여 시기가 CsA 대신 FK506으로 교체하는 시기와 일치했던 환아들이 있었으므로 정확하게 etanercept만의 효과라고 단정짓기 어렵다. 이러한 문제점들에 대해서는 향후 전향적 무작위 임상 시험이 필요할 것으로 생각한다.

요약해보면 본 연구는 etanercept가 스테로이드 저항성 GVHD 치료에 실패한 경우 비교적 안전하고 효과적으로 사용될 수 있으며 특히 위장관 GVHD에 효과가 있다는 이전의 성인에서의 연구 결과를 소아에서도 뒷받침해 줄 수 있는 자료가 될 수 있을 것이다. 또한 이러한 환아들에서 초기에 etanercept를 다른 면역억제제와 병행 투여하면 생존율을 더 향상시킬 수 있을 것으로 생각되며 앞으로 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

요 약

배경: GVHD의 초기 표준 치료로 고용량 스테로이드를 사용하지만 완전 반응률이 20~35% 밖에 되지 않아 더 효과적인 치료가 필요한 실정이다. Etanercept는 TNF- α 수용체 융합단백으로 TNF- α 의 작용을 억제하는데 TNF- α 는 GVHD 병태생리의 주요한 매개체이다. 본 연구의 목적은 스테로이드 저항성 aGVHD (n= 5)와 cGVHD (n=3) 소아에서 etanercept 치료의 효과와 안전성을 평가하고자 하였다.

방법: 대상 환아는 남아 5명, 여아 3명이었고 나이의 중앙값은 14.4세(2.1~18.8)였다. Etanercept는 0.4 mg/kg/dose (최대용량, 25 mg)를 피하로 4주 동안 일주일

에 2회 투여한 뒤 같은 용량으로 4주 동안은 일주일에 한 번 투여하였다. 5명의 환아는 aGVHD (III=4, IV=1)였고 3명의 환아는 cGVHD였는데 한 명은 중등도였고 2명의 환아들은 중증이였다.

결과: 전체 8명 중 6명(75%)이 etanercept 치료에 반응을 보였는데, aGVHD에서 5명(n=3 완전 반응, n=2 부분 반응), cGVHD에서 1명(n=1 부분 반응, n=2 무반응)이었다. 임상 반응은 주로 위장관 aGVHD에서 뚜렷하게 나타났다. Etanercept 투여 후 감염은 CMV 재활성화가 2명, 세균 감염이 1명, 진균 감염이 1명에서 발생하였다.

결론: 본 연구 결과 etanercept는 스테로이드 저항성 GVHD에서 이상 반응 없이 사용할 수 있으며 특히 위장관 aGVHD의 경우 효과가 좋을 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 2007;109:4119-26.
- 2) Kim SS. Treatment options in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Pharmacother* 2007;41:1436-44.
- 3) Nogueira MC, Azevedo AM, Pereira SC, et al. Anti-tumor necrosis factor- α for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:1623-9.
- 4) Ritchie D, Seconi J, Wood C, Walton J, Watt V. Prospective monitoring of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma to predict the onset of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:706-12.
- 5) Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, et al. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:680-7.
- 6) Wolff D, Roessler V, Steiner B, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with daclizumab and etanercept. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1003-10.
- 7) Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, Godder K, Henslee-Downey JP. Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2002;73:665-7.
- 8) Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda

- H. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2007;82:45-52.
- 9) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-8.
- 10) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:945-56.
- 11) Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S53-5.
- 12) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990;76:1464-72.
- 13) MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:387-94.
- 14) Kobbe G, Schneider P, Rohr U, et al. Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse anti-TNFalpha antibody. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:47-9.
- 15) Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104:649-54.
- 16) Brown GR, Lindberg G, Meddings J, Silva M, Beutler B, Thiele D. Tumor necrosis factor inhibitor ameliorates murine intestinal graft-versus-host disease. *Gastroenterology* 1999;116:593-601.
- 17) Andolina M, Rabusin M, Maximova N, Di Leo G. Etanercept in graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:929.
- 18) Coriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor- α blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104:649-54.
- 19) Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2004;89:1352-9.
- 20) Holler E, Kolb HJ, Möller A, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:1011-6.