비혈연 동종 조혈 모세포 이식을 시행 받은 골수 이형성 증후군 환자에서 발생한 스테로이드 불응성 급성 이식편대 숙주 반응에서 IL-2 & TNF-α 차단제를 이용하여 치료한 1예

한양대학교 의과대학 [1]내과학교실, [2]조직병리학교실

이학현[1] · 안명주[1] · 최치언[1] · 박송리[1] · 백유흠[1] · 손 원[1] · 이덕주[1]
장명희[1] · 최정혜[1] · 이영열[1] · 김인순[1] · 박찬금[2]

A Case of Steroid Refractory Acute GVHD Treated with IL-2 & TNF-α Blocker in a Myelodysplastic Syndrome Patient who Underwent Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation

Hak Hyun Lee, M.D.[1], Myung Ju Ahn, M.D.[1], Chi Un Choi, M.D.[1], Song Ree Park, M.D.[1], Yoo Hum Baek, M.D.[1], Won Sohn, M.D.[1], Duk Joo Lee, M.D.[1], Myung Hee Chang, M.D.[1], Jung Hye Choi, M.D.[1], Young Yeol Lee, M.D.[1], In Soon Kim, M.D.[1] and Chan Keum Park, M.D.[2]

Departments of [1]Internal Medicine, [2]Pathology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Hematopoietic stem cell transplantation has evolved as a central treatment modality for the management of various hematologic malignancies. Despite adequate posttransplantation immunosuppressive therapy, acute GVHD remains a major cause of morbidity and mortality, even for the patients who have received HLA identical sibling grafts. Once established, acute GVHD is difficult to treat, and the best primary treatments such as corticosteroid have shown responses of approximately 50%. Once GVHD becomes steroid-refractory, the chances of survival are slim at best, and the possibility of long-term complications from chronic GVHD is almost always the rule. Many agents are currently being evaluated to treat this malady, including ATG, monoclonal antibodies, pentostatin, denileukin diftitox, etc. We reported here on a case of steroid refractory acute GVHD that was treated with IL-2 and TNF-α blocker in myelodysplastic syndrome patient who underwent unrelated allogeneic stem cell transplantation. ***(Korean J Hematol 2006;41:51-55.)***

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Steroid-refractory acute GVHD, IL-2 blocker, TNF-α blocker

접수 : 2006년 2월 27일, 수정 : 2006년 3월 18일
승인 : 2006년 3월 20일
교신저자 : 안명주, 서울시 성동구 행당동 17번지
㉾ 133-792, 한양대학교병원 혈액종양내과
Tel: 02-2290-8335, Fax: 02-2298-9183
E-mail: ahnmj@hanyang.ac.kr

Correspondence to : Myung Ju Ahn, M.D.
Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine
17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8335, Fax: +82-2-2298-9183
E-mail: ahnmj@hanyang.ac.kr

서 론

조혈모세포 이식은 현재 다양한 혈액암의 치료에 있어서 중요한 역할을 하고 있으나, 이식전후 적절한 면역억제 치료에도 불구하고 급성 이식편대 숙주 반응은 아직도 이식 후 이환 및 사망의 주된 원인을 차지한다. 급성 이식편대 숙주 반응의 치료에 있어서 일차적으로는 스테로이드, 사이클로스포린, 타크로리무스, 마이코페놀레이트 모페틸 등을 고려할 수 있으나, 스테로이드로 치료받은 환자의 약 50%에서만 완전 또는 부분 관해가 일어나며 나머지 환자들은 추가적인 이차 구제 요법을 필요로 한다. 최근 스테로이드에 불응성인 급성 이식편대 숙주 반응의 치료에 있어 항흉선세포 글로불린이나, 단클론성 항체등을 사용하여 성공적인 결과를 보고한 예들이 있다. 저자들은 골수 이형성 증후군 환자에서 동종 조혈 모세포 이식 후 피부에 급성 이식편대 숙주반응이 발생하여, 초기에 스테로이드로 치료하였으나, 별다른 효과 없어 이차 구제 요법으로 단클론성 항체인 IL-2 blocker 및 TNF-α blocker를 병용 사용하여 효과를 보았던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 이○봄, 16세 여자

주소: 어지럼증

과거력 및 현병력: 평소 별다른 질환 없었던 학생으로, 특별한 약물이나 알코올 사용, 화학요법 등의 기왕력은 없었으며 방사선이나 벤젠 등에 노출된 병력은 없었다. 내원 6개월 전부터 어지럼증 및 쉽게 피로감을 느끼는 증상 발생하였고, 1개월 전부터 증상 심해져 집근처 의원 내원하여 시행한 말초혈액 검사에서 범혈구 감소증(백혈구: 1,600/mm^3, 혈색소: 5.2g/dL, 혈소판: 21,000/mm^3) 소견 보여 본원으로 전원되었다.

가족력: 특이사항 없음.

신체 소견: 내원 당시 혈압은 130/90mmHg, 맥박은 분당 72회, 호흡수는 분당 20회, 체온 37.2°C였으며, 얼굴은 창백해 보였으나 의식은 명료하였다. 피부에 출혈반이나 점상 출혈은 관찰되지 않았고 결막이 창백한 소견 있었다. 경부 촉진에서 촉지되는 결절은 없었다. 호흡음은 깨끗하였으며 심음은 규칙적이며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 진찰에서 간 및 비장 종대의 소견은 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 1,700/mm^3, 혈색소는 5.7g/dL, 혈소판 26,000/mm^{3}이었으며, 분획비율은 중성구 48.9%, 림프구 39.3%, 단핵구 10.2%, 밴드 0%였으며, ANC는 831/mm^3, MCV: 115 fL, MCH: 40.4pg였다. 전해질 및 BUN, Cr은 정상 범위였으며, 생화학 검사 및 혈액 응고 검사에서 특이 소견 없었다. 바이러스 및 면역학적 검사는 음성이었으며, CD55/CD59: 94%/92%로 정상 범위였다. Reticulocyte: 3.5%, 혈청 철 201 μg/dL, 총 철 결합능 348 μg/dL, 저장철 357.5ng/mL, 비타민 B12 553.3pg/mL, 엽산 6.7ng/mL로 나왔다. 말초 혈액 도말 검사에서 백혈구는 숫자가 감소하였으나, 형태학적으로는 이상 소견 없었으며, 적혈구는 정적혈구 및 정색소성이었으나, 약간의 대소부 등이 관찰되었고, 눈물 방울 세포 및 eliptocyte 등이 관찰되었다. 혈소판은 그 수가 크게 감소하였으나, 형태학적인 이상 소견은 관찰되지 않았다.

골수 소견: Blast는 관찰되지 않았으며, 골수구 및 거대핵세포 계열의 숫적 감소가 관찰되었으나, 성숙도는 정상이었다. 적혈구계의 과증식 및 이형성이 관찰되었다. 염색체 검사는 46XX였다.

방사선 소견: 복부 초음파 검사에서 경도의 비장종대가 관찰되었다.

치료 및 경과: 이상에서 환자를 골수 이형성 증후군(불응성 빈혈)으로 진단하고, 수혈 등 대증치료를 시행하였으나, 3개월 가량 지난 후에도 수혈 의존적인 상태가 지속되었다.

환자에게 조혈모세포 이식이 필요하다는 판단을 하였고, 하나뿐인 여동생은 HLA가 일치하지 않아, 한국조혈모세포 은행에서 HLA가 일치하는 공여자를 찾아 조혈모세포 이식을 시행하였다. 사이클로포스파마이드 및 부설판 등으로 전처치 화학요법을 시행하였고, 이식편대 숙주반응 예방을 위해 사이클로스포린과 methotrexate를 투여하였다. 11일째 호중구 감소성 발열이 발생하였으나, 광범위 항생제로 적절히 치료하였고, 17일째 혈액검사에서 생착이 된 것으로 판단하였다(Fig. 1).

이식 후 28일째 시행한 골수 검사에서는 골수계 및 거대핵세포계열의 수 및 성숙도는 정상이었으며, 적혈구계는 약간 증가한 분획을 보였으나, 성숙도는 정상 소견을 보였다. 이때 시행한 말초혈액 검사에서는 백혈구 2,700/mm^3, 혈색소는 7.7g/dL, 혈소판 85,000/mm^{3}이었으며, 분획비율은 중성구 63%였다. 환자는 별다른 합병증 없어 조만간 퇴원을 계획하던 상태였으나, 이식 후 31일째 입 주변 및 목, 양 손, 배, 다리에

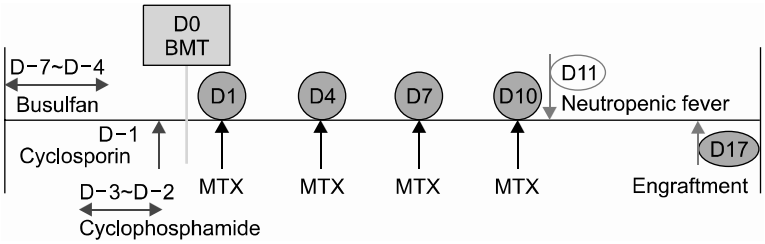

Fig. 1. The time schedule of stem cell transplantation and engraftment.

Fig. 2. Acute GVHD involving whole area of skin. See the maculopapular rash on face A), both hands, foots B), and abdomen C).

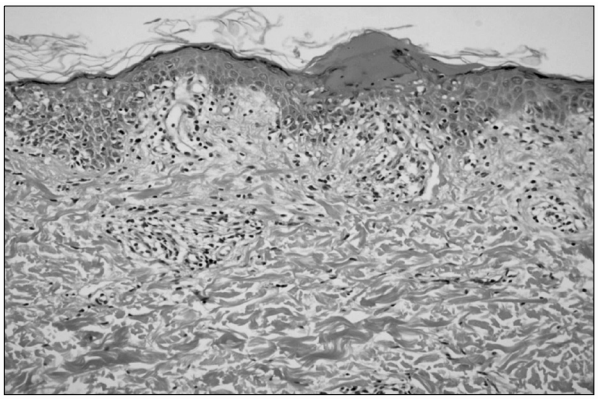

Fig. 3. Biopsy of skin lesion (right wrist): The epidermis shows atrophy & basal vacuolization and opposition of lymphocytes to apoptotic keratinocytes. The dermis shows thickening of dermal collagen fibers which assume a parallel arrangement (H&E stain; × 50 objective).

소양감 및 통증을 동반한 피부발진이 발생하였다(Fig. 2).

35일째 발진이 점점 심해지는 소견을 보여 오른쪽 손목 부위에서 피부 조직 생검을 시행하였다(Fig. 3).

환자는 피부에 국한된 급성 이식편대 숙주반응(3병기, 2등급)으로 진단되었고, 37일째부터 methylprednisolone 충격요법(2mg/kg)을 시작하며, 사이클로스포린을 유지하였다. 그러나 49일째부터는 피부 병변이 더욱 악화되어 mycophenolate mofetil (3g/day) 추가하였으나 별다른 호전이 없었다. 환자는 스테로이드 불응성 급성 이식편대 숙주반응으로 판단되어 구제요법으로 단클론성 항체인 IL-2 및 TNF-α 차단제로 치료하였다. 50일째부터 IL-2 차단제인 Basiliximab 20mg을 1주에 2번 연일로 총 5주간 투여하였고, TNF-α 차단제인 Infliximab 600mg (10mg/kg)을 1주에 1번 총 5주간 투여하였다. 치료 후 환자는 58일째부터 피부 병변이 조금씩 호전되었고, 점차 표피 탈락이 일어나면서 회복되었다.

88일째 환자는 전신 피부에 경한 갈색 색소 침착만이 남았고, 말초혈액 검사에서는 백혈구 3,600/mm^3, 혈색소는 8.7g/dL, 혈소판 28,000/mm^{3}이었으며, 분획 비율은 중성구 64%인 상태로 소량의 corticosteroid와 mycophenolate mofetil을 유지하면서 6개월째 외래 추적 관찰 중으로 별다른 합병증은 없는 상태이다.

고 찰

이식 전후 적절한 면역 억제 치료에도 불구하고 발생하는 급성 이식편대 숙주 반응은 높은 이환율과 사망률로 성공적인 조혈 모세포 이식에 걸림돌이 되고 있다. 급성 이식편대 숙주 반응의 치료는 아직 명확히 정립되지 않았으며, 여러 치료 방법이 시도되고 있는

실정이다. 적절한 치료를 위해서는 우선 이 질환의 병태 생리 및 그 면역학적 기전에 대한 폭넓은 이해가 필요하다. 급성 이식편대 숙주 반응의 병태 생리는 3단계로 구분해 볼 수 있다. 초기 단계는 이식 전 처치로 사용되는 항암제나 방사선 치료에 의해 숙주 조직의 손상으로 인해 염증 반응이 야기되고, 이를 통해 염증성 사이토카인인 IL-1, TNF-α, IFN-γ가 분비된다. 두 번째 단계에서는 수혜자 및 공여자의 항원 제시 세포가 공여자의 T 세포 증식을 유발한다. 활성화된 T세포는 IL-2 및 IFN-γ 등의 사이토카인을 주로 분비하는 Th1세포인 것으로 생각된다. IL-2는 이러한 동종 면역 반응을 조절하고 증폭하는 데 큰 역할을 하며, 따라서 급성 조직편대 숙주 반응의 치료에 있어서 IL-2를 차단하는 이유가 된다. 세 번째 단계에서는 활성화된 T세포가 Fas-Fas 상호작용 및 perforin granzyme-B, TNF-α 등을 통해 숙주 세포에 대한 세포독성을 나타내게 된다. TNF-α는 T세포에 의해 이차적으로 단핵세포 및 탐식세포에서 주로 분비되는데, TNF-α 수치가 높을수록 이식편대 숙주 반응의 발병이 높아진다는 연구 결과는 TNF-α를 효과적으로 차단하는 것 역시 이식편대 숙주 반응을 치료하는 데 중요하다는 설명이 된다. 이와 같이 급성 이식편대 숙주 반응의 병태 생리에서 사이토카인들의 조절 장애가 중요한 부분을 차지하고 있는 바, 그것을 차단하는 것이 치료의 근간이 될 수 있다는 것이다.[1] 기존의 급성 이식편대 숙주 반응의 치료의 근간은 스테로이드였다. 스테로이드와 사이클로스포린 또는 타크로리무스의 병합 요법을 통해 치료를 시도하였으나, 스테로이드로 치료한 경우에 약 50%에서만 완전 및 부분 관해를 보인다고 알려져 있다. 치료에 반응하지 않는 환자들은 이차적인 구제 요법이 필요하며, 예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있다. 현재 스테로이드에 불응성인 급성 이식편대 숙주 반응의 치료는 전세계적으로 뚜렷이 정립된 것이 없으며, 각 의료 기관별로 여러 프로토콜이 사용되고 있는 실정이다. 여러 이차 치료 약제 중 대표적으로 항 흉선세포 글로불린을 들 수 있는데, 여러 연구에서 그 효과가 입증되었으나, 감염의 합병으로 인한 심각한 이환 및 사망을 보이는 단점이 있었다.[2]

최근 급성 이식편대 숙주 반응의 병태 생리에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되는 사이토카인을 차단하는 단클론성 항체들의 치료 효과에 대한 여러 연구 결과들이 보고되고 있다.

Daclizumab은 IL-2 수용체에 작용하여 IL-2의 결합을 경쟁적으로 억제하는 것으로 추정되는 humanized monoclonal IgG1이다. Przepiorka 등은 스테로이드 불응성 급성 이식편대 숙주 반응을 보인 43명의 환자들을 대상으로 daclizumab, 1mg/kg를 투여하여 29～47%에서 완전 관해를 보였으며, 피부에 국한된 급성 이식편대 숙주 반응에서 특히 반응이 더 좋았고, 전체 생존은 53%인 것으로 보고했으며, 투여와 관련된 국소 부작용이나 심각한 전신 합병증은 없었다고 보고했다.[3] 그러나 Willenbacher 등이 스테로이드 불응성 급성 이식편대 숙주 반응 환자 16명을 대상으로 daclizumab을 투여한 연구에 따르면 부분적인 호전만을 보였고, 상당수에서 감염과 관련된 합병증을 경험했다는 보고가 있으며,[4] 급성 이식편대 숙주 반응 환자에서 초치료로 스테로이드 단독 요법과 스테로이드와 daclizumab의 병합 요법을 각각 비교한 Lee 등의 연구에 따르면, 병합 치료군에서 오히려 사망률 증가 소견을 보여(100일 생존율: 77% vs 94%; P=.02, 1년 생존율: 29% vs 60%; P=.002) 급성 이식편대 숙주 반응에서 초치료로 스테로이드와 daclizumab을 병합 치료하는 것은 스테로이드 단독 치료에 비해 결과가 좋지 않음을 보고하였다.[5] Basiliximab은 IL-2 수용체의 알파 아단위에 작용하는 카이메릭 단클론성 항체로, 23명의 환자들을 대상으로 Schmidt-Hieber 등이 연구한 바에 따르면 1일째 및 4일째 20mg을 정맥으로 주사한 결과 17.5%에서 완전 관해를 보였고, 65%에서 부분 관해를 보이는 등 성공적인 결과를 보였으며, 감염이나 재발 등의 합병증은 다른 치료와 별다른 차이가 없었다.[6] Inolimomab은 쥐에서 추출한 IL-2 수용체에 대한 단클론성 항체로, 스테로이드 불응성 급성 이식편대 숙주 반응 환자 85명을 대상으로 Bay 등이 연구한 바에 따르면, 29%에서 완전 관해를 보였고, 34%에서 부분 관해를 보였으며, 투여와 관련하여 특별한 부작용은 없었다. 20개월간 추적 관찰시 총 생존율은 26%로 향후 그 사용에 대해 연구가 진행 중이다.[7]

Infliximab은 쥐와 사람 단클론성 항체를 유전적으로 접목시켜 만들어낸 IgG1으로 TNF-α의 작용을 차단한다. Couriel 등은 134명의 스테로이드 불응성 급성 이식편대 숙주 반응을 보인 환자들을 대상으로 21명에서 infliximab을 단독으로 투여하였을 때 62%에서 완전 관해를 보였으며, 위장관에 국한된 급성 이식편대 숙주 반응에서 특히 반응이 더 좋았고, 전체 생존은 38%임을 보고했으며, 국소 부작용을 보인 경우는 없었으나 81%에서 세균, 48%에서 진균, 67%에서 바이러스 감염이 발생하여 감염에 대한 대책이 중요함을 제시해 주었다.[8]

본 case에서는 스테로이드 불응성 급성 이식편대 숙주반응 진단 후에 IL-2 차단제 및 TNF-α 차단제를 병용하여 사용하였는데, 병용 투여의 효과에 대한 문헌은 찾아볼 수 없었다.

요 약

급성 이식편대 숙주 반응의 발생은 성공적인 동종 조혈 모세포 이식의 큰 걸림돌이 되고 있다. 저자들은 골수 이형성 증후군 환자에서 비혈연 동종 조혈 모세포 이식 후 피부에 급성 이식편대 숙주반응이 발생하여, 초기에 스테로이드로 치료하였으나, 별다른 효과 없어 이차 구제 요법으로 단클론성 항체인 IL-2 차단제 및 TNF-α 차단제를 병용 사용하여 효과를 보았던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. Cancer 2004;101: 1936-46.
2) Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin. Bone Marrow Transplant 2001;27:1059-64.
3) Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, et al. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. Blood 2000;95:83-9.
4) Willenbacher W, Basara N, Blau IW, Fauser AA, Kiehl MG. Treatment of steroid refractory acute and chronic graft-versus-host disease with daclizumab. Br J Haematol 2001;112:820-3.
5) Lee SJ, Zahrieh D, Agura E, et al. Effect of up-front daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. Blood 2004;104:1559-64.
6) Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W, et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Br J Haematol 2005;130:568-74.
7) Bay JO, Dhedin N, Goerner M, et al. Inolimomab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and comparison with other interleukin-2 receptor antibodies. Transplantation 2005;80:782-8.
8) Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. Blood 2004;104:649-54.
9) Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, McMillan S, Morris L, Vogelsang GB. Infliximab for steroid- refractory acute GVHD: a case series. Am J Hematol 2003;74:119-24.