

조혈모세포이식을 받은 소아의 최종 신장

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 화순전남대학교병원 조혈모세포이식센터

박은영 · 백희조 · 한동균 · 이순주 · 조영국 · 김영옥 · 김찬종 · 국 훈 · 우영종 · 황태주

Final Height of Children after Stem Cell Transplantation

Eun Young Park, M.D., Hee Jo Baek, M.D., Dong Kyun Han, M.D., Soon Ju Lee, M.D.,
Young Kuk Cho, M.D., Young Ok Kim, M.D., Chan Jong Kim, M.D., Hoon Kook, M.D.,
Young Jong Woo, M.D. and Tai Ju Hwang, M.D.

Blood and Marrow Transplantation Center, Department of Pediatrics, Chonnam National University Hwasun Hospital,
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background: Growth impairment is a common complication after hematopoietic stem cell transplantation (SCT). The aim of this study was to evaluate the final adult height of patients who underwent SCT in childhood and to identify the factors that influence long-term growth in these patients.

Methods: A retrospective review of 15 children who underwent SCT before puberty at Chonnam National University Hospital and reached final adult height was undertaken. To assess the severity of height reduction and to monitor the height changes longitudinally, height measurements of each patient both at the time of SCT and the final height were expressed as the height standard deviation score (SDS).

Results: Seven children were males and eight were females with a median age of 12.8 ± 2.4 years (range, 6.3~14.7) at SCT. The median follow-up period was 7.1 ± 2.0 years (range, 4.5~11.1) and their final height was achieved at 18.1 ± 1.5 years (range, 17.0~21.8). Final height SDS values were within normal for the healthy population in all except two who had short stature (below -2.0 SDS). No patient achieved height values greater than +2.0 SDS. The final height SDS value (-0.5 ± 1.2) was not decreased from the height SDS value at SCT (-0.8 ± 0.8). The younger age group at SCT (6.1~10.0 years, n=5) showed significantly lower final height SDS and greater Δ SDS than the older age group (10.1~15.0 years, n=10) (-1.5 ± 0.6 vs. -0.1 ± 1.1 , $P < .05$; -1.2 ± 0.7 vs. 0.5 ± 0.8 , $P < .05$, respectively). The irradiation-based conditioning (n=6) had negative effects on the Δ SDS ($P > .05$) and the final height SDS ($P < .05$). The gender, type of disease, donor type or the presence of chronic graft-versus-host disease did not influence height.

Conclusion: Growth impairment may be encountered in children after SCT. A younger age at transplant and irradiation were found to be factors associated with reduced final height. However, most patients (13/15) reached a final adult height within normal limits for the general healthy population. (*Korean J Hematol* 2007;42:382-391.)

Key Words: Stem cell transplantation, Final adult height, Growth impairment, Irradiation, Children

접수 : 2006년 11월 10일, 수정 : 2006년 12월 28일
승인 : 2007년 5월 14일
교신저자 : 국 훈, 전남 화순군 화순읍 일심리 160번지
☎ 519-809, 전남대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 061-379-7693, Fax: 061-379-7697
E-mail: hoonkook@chonnam.ac.kr

Correspondence to : Hoon Kook, M.D.
Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical
School
160, Ilsim-ri, Hwasun-eup, Hwasun 519-809, Korea
Tel: +82-61-379-7693, Fax: +82-61-379-7697
E-mail: hoonkook@chonnam.ac.kr

서론

성장은 조직의 생성에 의한 개체 크기의 증가로 정의된다. 이는 유전적인 요인 이외에도 영양, 대사, 내분비 질환을 포함하는 급, 만성 질환 및 사회 경제적 요인, 심리적 요인 등의 다양한 인자에 의해 영향을 받는다.^{1,2)} 성장 장애를 골격계의 내인적 결함으로 인한 일차성 성장장애와 만성질환 또는 내분비질환에 의한 이차성 성장장애로 나눈다면,²⁾ 성장을 저해할 수 있는 독성 치료를 받아야 하는 소아는 이차성 성장장애를 초래할 가능성이 높다고 할 수 있다.

다양한 혈액 종양 질환의 치료에 조혈모세포이식이 확대 적용되고, 치료 기술이 향상됨으로써 조혈모세포 이식을 받은 환자들의 장기 생존율이 크게 증가하게 되었다.³⁻⁵⁾ 장기 추적 관찰이 가능하게 되면서 조혈모세포이식을 받은 환자들의 최종 신장이 부모 키로 예측된 키(genetic height)에 비하여 작은 경우가 많다는 사실이 확인되었고,³⁻⁵⁾ 이는 특히 소아기와 사춘기에 조혈모세포이식을 받은 환자들의 삶의 질에 대한 문제에 대한 관심으로 이어지고 있다.

조혈모세포이식은 여러 신체기관에 영향을 미쳐서 많은 급성 혹은 후기 합병증들을 초래할 수 있다. 이들 환자에서 성장 저해를 유발할 수 있는 요인들로는 이식 당시 연령, 성별, 조혈모세포이식의 종류, 만성 이식편대숙주병의 유무, 스테로이드 사용 유무, 전신 방사선 조사와 두부 방사선 조사를 포함하는 방사선 조사의 유무, 항암화학요법에 사용되는 약제, 질병의 종류, 그리고 성장 호르몬, 갑상선 호르몬, 사춘기 변화 장애 등을 초래하는 내분비 기능 장애들이 알려져 있으며,⁶⁻⁹⁾ 이외에도 면역 억제제의 투약과 영양 결핍 역시 성장을 저해하는 요인으로 작용할 수 있다.

조혈모세포이식 후 환자들의 최종 신장에 대한 연구는 1990년대 중반 이후 활발하게 보고되었으나,^{1,3)} 아직 이에 대한 국내 연구 보고는 미비한 실정이다. 따라서 저자들은 소아기에 조혈모세포이식을 받은 환자들의 저신장의 빈도를 조사하고, 성장을 저해하는 요인으로 작용할 수 있는 인자들을 분석하여 조혈모세포이식 후 발생할 수 있는 이차성 성장 장애를 최소화하고, 조기에 중재가 가능하게 하기 위한 방침 수립의 기초 자료로 사용하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년 5월부터 2004년 4월까지 전남대학교병원에서, 그리고 2004년 5월부터 2006년 7월까지 화순전남대학교병원에서 조혈모세포 이식을 시행한 소아 환자 141명 중 이식 당시 연령이 사춘기 이전이면서 최종 신장에 도달할 때까지 추적 관찰이 이루어진 15명을 대상으로 하였다. 이들 환자들의 진단명, 진단 시 나이, 이식 시 나이, 이식의 종류, 그리고 이식 시 전처치의 종류 등은 다음과 같았다(Table 1).

2. 방법

각 환자의 신장은 조혈모세포 이식 시부터 추적 관찰 기간 동안 외래 내원 시 혹은 입원 기간 중 측정된 값으로, 0.1cm까지 측정하였으며, 최종 신장은 성장 속도가 연간 1cm 미만으로 측정된 마지막 신장으로 정의하였다.¹⁰⁾

신장의 감소 정도를 평가하고 이식 후의 성장 변화를 평가하기 위해서 신장의 표준편차점수를 사용하였다. 신장의 표준편차점수(standard deviation score, SDS)는 일반적인 방법에²⁾ 따라 계측된 환자의 신장에서 같은 나이와 성별에 따른 평균 신장을 뺀 값을 해당하는 나이와 성별에 따른 신장의 표준편차로 나누어 계산하였으며, 평균과 표준편차는 대한소아과학회에서 2005년에 보고한 소아 청소년 신체발육 표준치를 사용하였

Table 1. Clinical profiles of children at stem cell transplantation

| Characteristics | |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Gender (M : F) | 7 : 8 |
| Mean follow-up period (yrs) | 7.1±2.0 (range, 4.5~11.1) |
| Type of SCT | |
| Allogeneic | 9 |
| Autologous | 6 |
| Diagnosis and disease status at SCT | |
| ALL | 1 (CR1) |
| AML | 5 (CR1, 4; CR2, 1) |
| Neuroblastoma | 1 |
| Ewing sarcoma | 1 |
| SAA | 7 |

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; F, female; M, male; SAA, severe aplastic anemia; SCT, stem cell transplantation.

다.¹¹⁾ 예를 들어, SDS가 -2, -2.5, -3으로 진행할수록 저신장의 정도가 심함을 나타낸다.

이식과 관련된 성장의 차이를 비교하기 위해 각 환자의 이식 시에 측정된 신장과 최종 신장에 도달한 이후 측정된 값을 선택하였다. 조혈모세포 이식 시 신장의 표준편차점수와 최종 신장의 표준편차점수의 변이를 계산하여 표준편차점수 변이값(Δ standard deviation score, Δ SDS)을 구하였다. 표준편차점수 변이값이 0이거나 양의 값을 보이는 경우는 조혈모세포 이식 후 성장 저해의 소견이 없음을 의미하고, 음의 값인 경우는 성장 저해의 소견이 있음을 의미하는 것으로 판단하였다.

최종 신장에 유전적 소질을 고려하기 위해 환자의 부모 키를 조사하여 중간 부모 키(mid-parental height, MPH)를 이용한 추정 성인 신장(target height)을 구하여 비교하였다. 중간 부모 키는 남아일 경우, 부모 신장의 평균치에 남자와 여자의 최종 신장의 차이인 6.5를 더하고, 여아의 경우는 6.5를 빼서 구하였다.²⁾

일반적인 정의에 따라 같은 연령, 같은 성의 어린이의 평균 신장보다 -2SD 미만인 경우, 또는 3백분위수 미만인 경우를 저신장(short stature)으로 정의하였다.²⁾

환자의 성장에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위하여 이식 당시의 연령이 10세 미만인 군과 10세 이상인 군, 성별, 악성 질환인 경우와 비악성 질환인 경우, 조혈모세포 이식의 종류, 치료 과정 중 방사선 치료가 포함된 군과 포함되지 않은 군 그리고 만성 이식편대숙주병의 유무 각각에 대하여 최종 신장의 표준편차점수와 표준편차점수 변이값(Δ SDS)을 구하였다. 조혈모세포 이식이 두 차례 시행된 경우는 조혈모세포 이식 전처치에 한 번이라도 방사선 조사가 포함되어 있으면 방사선 조사군으로 분류하였다.

3. 통계분석

모든 자료는 평균값 \pm 표준편차로 표시하였고, SPSS version 11.0을 이용하여 Student t-test, one-way ANOVA를 시행하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징(Table 1)

총 15명 중 남아가 7예, 여아가 8예였다. 대상 환자의 이식 시 평균연령은 11.6 ± 2.4 세(범위, 6.3~14.7세)였으며, 최종신장이 측정된 연령은 18.3 ± 1.8 세(범위,

16.0~21.8세)였고, 추적 관찰은 7.1 ± 2.0 년(범위, 4.1~11.1년) 동안 이루어졌다. 15명 중 악성질환은 8예, 비악성질환은 7예였다. 악성질환은 급성림프모구백혈병 1예, 급성골수성백혈병 5예, 신경모세포종 1예, Ewing 육종 1예였고, 비악성질환 7예는 모두 중증재생불량빈혈이었다. 형제간 동종 골수이식이 9예, 자가 조혈모세포이식이 6예에서 시행되었다. 신경모세포종과 Ewing육종 그리고 급성골수성백혈병 5예 중 4예에서 자가 조혈모세포이식이 시행되었다. 급성골수성 백혈병 1예와 급성림프모구백혈병 1예, 그리고 모든 중증 재생불량빈혈에서는 형제간 골수이식을 시행하였다. 급성골수성백혈병 5예 중 4예와 급성림프모구백혈병 1예에서는 제1관해 시, 나머지 1예의 급성골수성백혈병에서는 제2관해 시 조혈모세포이식이 시행되었다. 중증 재생불량빈혈 중 3예에서 이식편 거부로 인하여 2차이식이 시행되었다.

2. 전체 환자의 결과

전체 환자의 신장의 표준편차점수는 조혈모세포 이식 시 평균 -0.8 ± 0.8 이었으나, 이식 후 최종 신장에 도달하였을 때 -0.5 ± 1.2 로 전체 환자를 대상으로 하였을 때는 의미 있는 감소를 보이지 않았다. 최종 신장의 표준편차점수는 2예(UPN 7, 15)를 제외하고는 -2SD에서 2SD에 해당하는 정상 범위의 신장을 보였다. 또한 두 표준편차 간의 차이인 표준편차점수 변이값(Δ SDS)은 0.2 ± 1.2 로 별다른 차이를 보이지 않았다. 그러나 최종 신장의 표준편차점수가 음의 값을 보인 경우가 15명 중 9명으로 정상적인 최종 신장 획득에 장애를 보임을 확인할 수 있었다(Table 2).

3. 유전적 소인을 고려한 최종 신장 비교

대상 환자의 중간 부모 신장은 10명에서만 알 수 있었는데, 이들의 중간 부모 신장은 평균이 163.6 ± 6.0 cm로 대상 환자 15명의 최종 신장인 163.9 ± 9.8 cm와 비슷한 결과를 보였다. 남아 총 4명의 평균 최종 신장은 171.9 ± 7.2 cm로 중간 부모 신장 169.5 ± 4.1 cm보다 컸고, 4명 중 3명에서 중간 부모 신장보다 성장하였다. 반면 여아 총 6명의 평균 최종 신장은 157.3 ± 6.3 cm로 중간 부모 신장 159.7 ± 2.9 cm보다 작았고, 6명 중 3명에서만 중간 부모 신장보다 성장하였다(Fig. 1).

4. 저신장을 보였던 환자의 임상특징

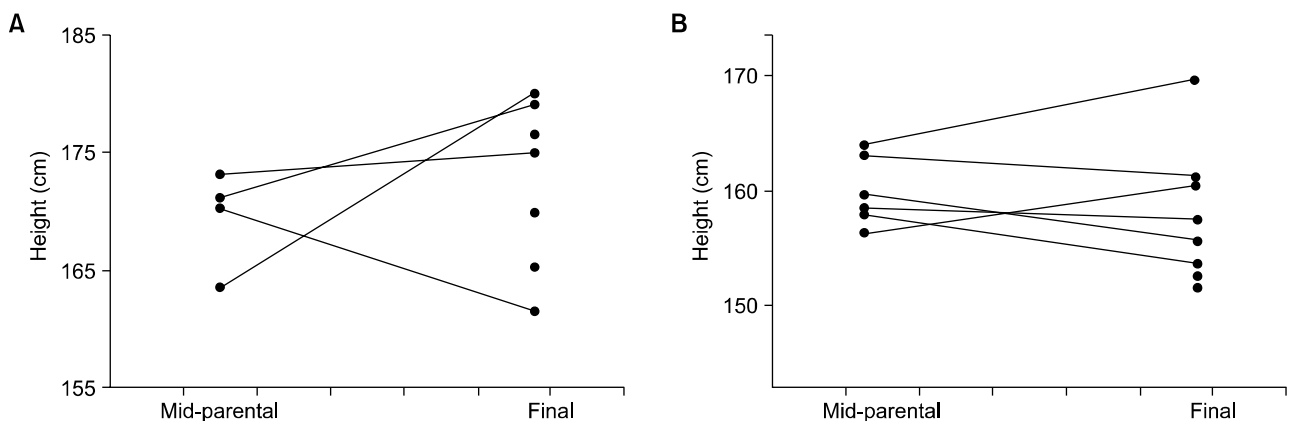
저신장을 보였던 2예 중 1예(Case 7)는 이식 당시 연령은 9.9세였고, 신경모세포종으로 인해 전신 방사선

Table 2. Stem cell transplantation and height SDS

| Case | Sex | Age at SCT | Diagnosis | Type of SCT | Conditioning regimen | Height at SCT | Height SDS at SCT | Final height (cm) | Final height SDS | Δ SDS |
|------|-----|-------------------|-----------------|-------------|--------------------------|---------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 1 | F | 13.3 | ALL | Allo | Cy+TBI | 149.2 | -1.5 | 154.6 | -1.3 | 0.2 |
| 2 | F | 14.7 | AML (M4Eo) | Allo | Bu+Cy | 163.5 | 0.9 | 170.0 | 1.7 | 0.8 |
| 3 | M | 14.2 | AML (M3) | Auto | BCNU+VP-16 +Ara-C+Cy | 171.0 | 0.6 | 180.0 | 1.0 | 0.4 |
| 4 | M | 12.9 | AML (M3) | Auto | BCNU+VP-16 +Ara-C+Cy | 154.5 | -1.0 | 179.3 | 0.9 | 1.9 |
| 5 | M | 13.3 | AML (M2) | Auto | BCNU+VP-16 +Ara-C+Cy | 151.0 | -1.4 | 173.9 | -0.1 | -1.3 |
| 6 | F | 8.7 | AML | Auto | Ara-C+VP-16 +Busulfan | 125.5 | -1.6 | 157.5 | -0.5 | 1.1 |
| 7 | M | 9.9 | NB | Auto | mVAMP+TBI | 141.5 | 0.0 | 162.0 | -2.0 | -2.0* |
| 8 | M | 9.7 | Ewing's sarcoma | Auto | Bu+Melphalan | 131.0 | -0.9 | 165.1 | -1.6 | -0.7 |
| 9 | M | 10.2 | SAA | Allo | Cy+ATG +Procarbazine | 138.5 | -0.5 | 167.9 | -1.3 | 0.8 |
| 10 | F | 6.3 | SAA | Allo | Cy+ATG +Procarbazine | 108.6 | -1.3 | 152.6 | -1.4 | -0.1 |
| 11 | M | 13.2 | SAA | Allo | Cy+ATG +Procarbazine | 152.5 | -1.2 | 175.8 | 0.3 | 1.5 |
| 12 | F | 12.9 | SAA | Allo | Cy+TLI | 154.5 | -0.6 | 160.3 | 0.0 | 0.6 |
| 13 | F | 13.7 | SAA | Allo | Cy+ATG | 147.9 | -1.8 | 151.3 | -1.9 | -0.1 |
| 14 | F | 11.3 | SAA | Allo | Cy+ATG | 139.5 | -1.4 | 160.5 | 0.0 | 1.4 |
| 15 | F | 9.6 | SAA | Allo | Cy+ATG+TLI | 135.0 | -0.1 | 151.0 | -2.0 | -1.9* |
| Mean | | 11.6 ± 2.4 | | | | | -0.8 ± 0.8 | | 0.5 ± 1.2 | 0.2 ± 1.2 |

*Patients with short stature.

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; Allo, allogeneic; Ara-C, cytosine arabinoside; Auto, autologous; Bu, busulfan; Cy, cyclophosphamide; mVAMP, modified teniposide, adriamycin, melphalan, carboplatin; NB, neuroblastoma; SAA, severe aplastic anemia; SCT, stem cell transplantation; TBI, total body irradiation; TLI, total lymphoid irradiation; VP-16, etoposide.

**Fig. 1.** Comparison between mid-parental height and final height. (A) Male, (B) Female.

조사가 포함된 전처치 후 자가 조혈모세포이식을 받았으며, 이식 당시의 신장은 141.5cm, 표준편차점수는 0.0이었으나, 최종 신장은 162cm, 표준편차점수는 -2.0

으로 표준편차점수 변이값(Δ SDS)은 -2.0이었다. 다른 1예(Case 15)는 중증 재생불량빈혈로 9.3세에 동종 조혈모세포이식을 받았으며, 이식 전처치로 전신 림프절

조사를 받았었다. 이식 당시 신장은 135cm, 표준편차점수는 -0.1 이었으며, 최종 신장은 151cm, 표준편차점수는 -2.0 , 표준편차점수 변이값(Δ SDS)은 -1.9 였다.

5. 성장에 영향을 미치는 인자별 비교(Table 3)

연령군에 따라 비교하였을 때, 10세 미만 군은 5명(범위, 6.3~9.9세), 10세 이상 군은 10명(범위, 10.2~14.7세)이었다. 10세 미만 군에서 최종 신장의 표준편차점수는 10세 이상 군에 비해 통계적으로 의미 있게 낮았다(-1.5 ± 0.6 vs -0.1 ± 1.1 , $P < .05$). 또한 표준편차점수 변이값 역시 10세 미만 군에서 10세 이상 군보다

통계적으로 의미 있게 낮은 결과를 보여(-1.2 ± 0.7 vs 0.5 ± 0.8 , $P < .05$) 이식 당시 연령이 어릴수록 성장 저해 소견이 크다는 것을 알 수 있었다(Fig. 2).

남녀 간의 차이를 비교한 최종 신장의 표준편차점수는 남아는 -0.4 ± 1.2 , 여아는 -0.7 ± 1.2 , 표준편차점수 변이값은 남아에서 -0.1 ± 1.3 , 여아에서 -0.1 ± 1.0 으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

질병군에 따라 비교하였을 때 비악성 질환의 최종 신장의 표준편차점수가 악성 질환보다 낮아, 비악성 질환에서 최종 신장의 소실이 더 크게 보이거나 통계적으로 의미는 없었다(-0.9 ± 1.0 vs -0.2 ± 1.4 , $P = .30$). 표

Table 3. Final SDS and Δ SDS by clinical parameters

| | Number of patient | Final SDS (mean \pm SD) | P | Δ SDS (mean \pm SD) | P |
|-----------------|-------------------|---------------------------|------|------------------------------|------|
| Age at SCT | | | | | |
| 6.1~10 (yrs) | 5 | -1.5 ± 0.6 | 0.02 | -1.2 ± 0.7 | 0.04 |
| 10.1~14.9 (yrs) | 10 | -0.1 ± 1.1 | | 0.5 ± 0.8 | |
| Type of SCT | | | | | |
| Allogeneic | 9 | -0.7 ± 1.2 | 0.68 | 0.4 ± 1.0 | 0.49 |
| Autologous | 6 | -0.4 ± 1.2 | | -0.1 ± 1.5 | |
| Gender | | | | | |
| Male | 7 | -0.4 ± 1.2 | 0.67 | 0.1 ± 1.5 | 0.80 |
| Female | 8 | -0.7 ± 1.2 | | 0.3 ± 1.0 | |
| Type of disease | | | | | |
| Malignancy | 8 | -0.2 ± 1.4 | 0.30 | 0.1 ± 1.3 | 0.69 |
| Non-malignancy | 7 | -0.9 ± 1.0 | | 0.3 ± 1.2 | |
| Irradiation | | | | | |
| Yes | 6 | -1.4 ± 0.8 | 0.02 | -0.4 ± 1.2 | 0.14 |
| No | 9 | 0.0 ± 1.1 | | 0.6 ± 1.1 | |
| Chronic GVHD | | | | | |
| Yes | 3 | -1.0 ± 1.2 | 0.59 | 0.4 ± 0.9 | 0.88 |
| No | 6 | -0.4 ± 1.3 | | 0.3 ± 1.2 | |

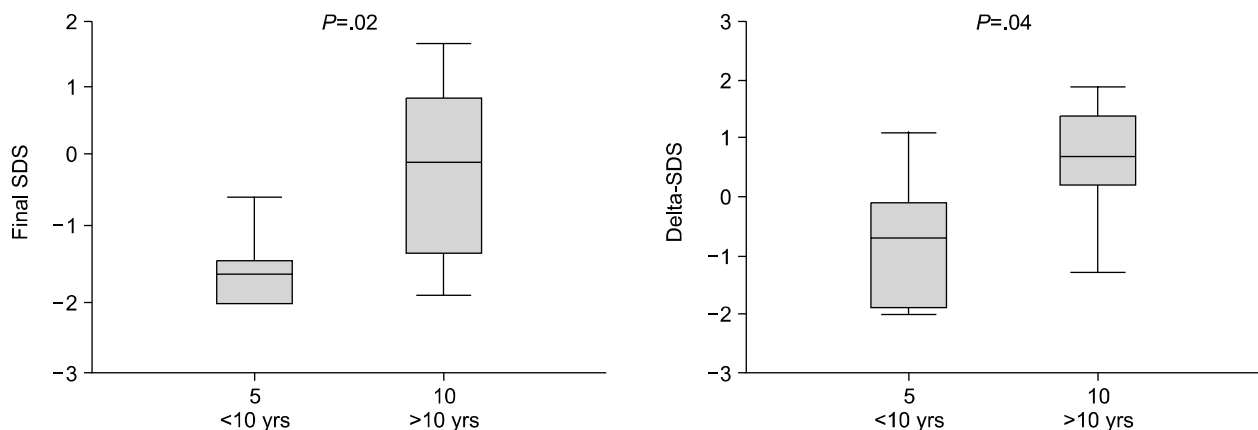


Fig. 2. Final SDS (SDS at final height) and Δ SDS (final height SDS-SDS at transplantation) in different age groups. Younger age group (<10 years) shows lower final and Δ SDS than older group (>10 years).

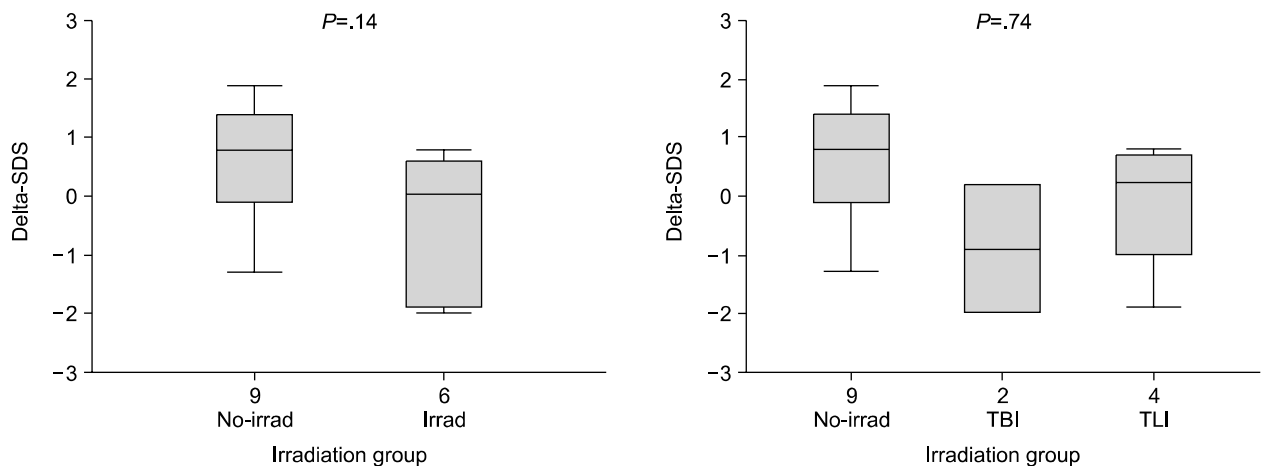


Fig. 3. Δ SDS (final height SDS-SDS at transplantation) in different irradiation groups. (A) Irradiation group shows lower Δ SDS than non-irradiation group. (B) Δ SDS is the lowest in patients who received TBI, followed by TLI group and no irradiation group.

준편차점수 변이값도 악성질환에서 0.1 ± 1.3 , 비악성질환에서 0.3 ± 1.2 로 별다른 차이를 보이지 않았다.

조혈모세포 이식의 공여자 종류에 따라 비교한 결과에서는 최종 신장의 표준편차점수는 동종 이식군에서 -0.7 ± 1.2 , 자가 이식군에서 0.4 ± 1.2 였고($P=.68$), 표준편차점수 변이값은 동종 이식군에서 0.4 ± 1.0 로 자가 이식군에 비해 -0.1 ± 1.5 로 동종 조혈모세포이식 후 성장장애의 가능성을 보여주나 통계적으로 의미는 없었다($P=.49$).

방사선 조사 유무에 따라 성장을 비교하였는데, 이식 이전의 일차 치료과정에서 방사선 조사를 받고 이식 전처치로 전신 방사선 조사를 받은 2예 및 전신 림프절 조사를 받은 4예 총 6예가 방사선 조사를 받았고, 나머지 9예는 방사선 조사를 받지 않았다. 최종 신장의 표준편차점수는 방사선 조사군에서 방사선 조사가 포함되지 않은 군보다 통계적으로 의미 있게 더 큰 음의 값을 보였다(-1.4 ± 0.8 vs. -0.0 ± 1.1 , $P<.05$). 또한, 표준편차점수 변이값은 방사선 조사군에서 방사선 조사가 포함되지 않은 군보다 더 큰 음의 값을 나타내었으나 통계적으로 의미는 없었다(-0.4 ± 1.2 vs. 0.6 ± 1.1 , $P=.14$; Fig. 3A). 이상의 결과로 방사선 조사군에서 성장 저해의 소견이 훨씬 더 크다는 사실을 확인하였다.

방사선 조사군을 세분하여 이식 전처치로 전신 방사선 조사를 받았던 2예와 전신 림프절 조사를 받은 4예, 그리고 방사선 조사를 받지 않은 군으로 나누어 비교하였다. 최종 신장의 표준편차점수는 전신 방사선 조사군이 전신 림프절 조사군에 비해 더 큰 음의 값을 보였고(-1.9 ± 0.0 vs. -0.5 ± 1.0 , $P=.92$), 표준편차점수 변이값도 전신 방사선 조사군이 전신 림프절 조사군에

Table 4. Height standard deviation by the use of irradiation

| Type of irradiation | Number of patients | Final SDS (mean \pm SD) | <i>P</i> value | Δ SDS (mean \pm SD) | <i>P</i> value |
|---------------------|--------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| No | 9 | 0.0 ± 1.1 | | 0.6 ± 1.1 | |
| TBI (12Gy) | 2 | -1.9 ± 0.0 | 0.92* | -1.0 ± 1.2 | 0.74* |
| TLI (7.5Gy) | 4 | -0.5 ± 1.0 | | 0.0 ± 0.9 | |

**P* value between TBI group and TLI group.

비해 음의 값을 보여(-1.0 ± 1.2 vs. 0.0 ± 0.9 , $P=.74$) 이식 전 처치로 전신 방사선 조사를 받은 군이 최종 신장의 소실이 더 컸으나 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 4, Fig. 3B).

동종 조혈모세포이식 9예 중 3예에서 만성 이식편대숙주병이 있었다. 최종 신장의 표준편차점수는 만성 이식편대숙주병이 있었던 군에서 -1.0 ± 1.2 였고, 없었던 군은 -0.4 ± 1.3 으로 만성 이식편대숙주병이 있었던 군에서 성장이 더 저해된 소견을 보였지만, 통계적으로 의미는 없었다($P=.59$). 표준편차점수 변이값은 만성 이식편대숙주병이 있었던 군에서 0.4 ± 0.9 , 만성 이식편대숙주병이 없었던 군에서 0.3 ± 1.2 로 차이를 보이지 않았다($P=.88$).

고 찰

소아의 정상 성장은 소아의 전반적인 삶의 질을 반영하며, 이것은 주로 유전적 소인, 영양, 호르몬, 외부 환경적 요인 등에 영향을 받는다.^{1,2)} 만성 질병이나 치

료 과정에 유독한 요인이 있는 치료를 지속적으로 받아야 하는 환아들은 정상적인 성장에 저해를 받게 된다. 성장의 최종 결과는 최종 성인 신장이며, 본 연구에서는 조혈모세포이식을 받은 환아들의 최종 신장을 치료 관련 독성이 환아의 성장에 미치는 장기적 영향을 확인하는 지표로 사용하였다. 하지만, 본 연구는 성장에 영향을 미치는 다른 인자들의 영향을 배제한 채 조혈모세포이식과 관련한 변수들만 고려하였다는 한계가 있다.

조혈모세포이식을 받은 환아들의 성장 저해에 관하여 단기간 동안 연구된 보고들이 1980년대 중반부터 발표되기 시작하였으나, 대단위 연구로는 유럽골수이식학회(EBMT)의 후기영향 연구회(Late Effect Working Party)에서 1999년에 22개 기관, 181명의 환아를 대상으로 1973년부터 20년 동안 관찰하여 시행한 연구를 시작으로,¹⁾ 여러 연구들이 시행되어 왔다.

이태리 Geneva의 연구에서는 동종골수이식을 받은 28명의 급성백혈병과 중증 재생불량성 빈혈 환아를 대상으로 이식 당시 연령의 표준편차점수와 이식 후 최종 신장에 도달하였을 때 측정된 신장의 표준편차점수를 비교하였고, 전반적으로 -1.09 ± 0.21 의 최종 신장의 감소를 보였다고 보고했다.³⁾ 또한 프랑스의 연구에서는 이식 당시의 신장 표준편차점수 -0.3 ± 0.2 에 비하여 최종 신장의 표준편차점수가 -1.2 ± 0.2 로 역시 이식 후 환아의 최종 신장의 소실이 있음을 보고하였다.¹²⁾ 그러나 본 연구에서는 전체 환아의 최종 신장의 표준편차점수는 -0.5 ± 1.2 로 이식 전에 측정된 신장의 표준편차점수 -0.8 ± 0.8 에 비해 감소된 소견을 보이지 않았는데, 이는 대상군에 10세 이상의 환아가 10명으로, 10세 미만의 환아 5명에 비해 많았으며, 최근의 경제적 여건과 식생활 수준의 향상 등으로 전반적인 최종 신장의 증가가 이루어졌기 때문으로 생각한다.

조혈모세포이식을 받은 환아들에게 나타나는 성장 장애의 원인으로 성장 호르몬의 결핍을 원인으로 추정하고 연구한 보고들이 많으나, 연구마다 그 결과는 차이가 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 조혈모세포이식 후 환아에게서 발견되는 성장 호르몬 결핍은 20%에서 85%까지로 보고되었으며, 이는 호르몬 검사의 시기, 전처치의 종류, 사용되는 호르몬 검사 방법 등에 의해서 차이가 날 수 있다고 하였다.¹¹⁾ 조혈모세포이식 후 성장 호르몬이 결핍된 환아들에게 성장 호르몬 치료를 시행하는 것에 대한 연구는 최근에 다양한 결과들이 보고되고 있는데,^{8,16-19)} 이를 시행하는 것은 치료에 대한 기대 효과뿐만 아니라 비용-효과의 측면과 부작용과 안정성 등을 충분히

고려하여야 할 것으로 생각한다.

조혈모세포이식 후 성장에 영향을 미치는 인자를 살펴보면 본 연구에서는 이식 당시 연령이 어릴수록 조혈모세포이식을 받은 환아의 성장 저해가 크다는 것을 확인하였다. 이식 당시 연령이 10세 미만 군에서 최종 신장의 표준편차점수가 -1.5 ± 0.6 으로 10세 이상 군의 -0.1 ± 1.1 에 비해 훨씬 더 큰 음의 값을 가졌으며, 표준편차점수 변이값 역시 10세 미만 군에서 -0.7 ± 1.3 으로 10세 이상 군은 0.6 ± 0.9 와 통계적으로 의미 있는 차이를 보여, 10세 미만 군이 가지는 성장 장애가 10세 이상 군에 비하여 훨씬 크다는 것을 확인하였다. EBMT 연구에서도 다인자 로지스틱 회귀분석으로 조혈모세포이식 당시의 연령이 어린 것이 조혈모세포이식 후의 성장 저해의 위험도를 올린다고 하였고, 8.8세 미만의 소아가 11세 이상에서 이식이 시행된 경우보다 5.29의 상대적 위험도를 가진다고 보고하였다.¹⁾ 마찬가지로 네덜란드의 보고에서도 선형 회귀분석으로 이식 당시 연령이 어릴수록 최종 신장의 표준편차점수가 낮고, 표준편차점수 변이값은 크다고 하였다.⁴⁾ 또 다른 네덜란드의 보고에서도 전신 방사선 조사 후 동종 조혈모세포이식을 받은 환아 40명을 대상으로 사춘기 발달과 성장을 관찰하였는데, 이식 시 연령이 어린 것과 남아인 것이 최종 신장 표준편차점수의 감소에 영향을 미치는 주된 인자라고 보고하였고,⁶⁾ 소아기에 전신 방사선 조사를 받은 후에 조혈모세포 이식을 받은 환아 75명을 대상으로 성장과 신체 비율을 관찰한 연구에서도 이식 시 연령이 어릴수록 성장 저해의 소견이 크다고 보고하였다.⁷⁾ 소아기에 조혈모세포이식을 받지 않고 치료 후 생존한 급성림프구성백혈병 109명의 최종 신장의 예측인자를 연구한 한 다인자 분석에서 두부 방사선 조사를 받는 환아 중 연령이 어린 환아가 나이가 더 많은 환아보다 최종 신장 표준편차점수가 더 큰 침해를 받는다는 보고도 있다.¹³⁾

성별에 관련하여서 EBMT 연구에서는 남아가 여아에 비해 이식 전후 성장 저해를 받을 상대적 위험도가 4.5배 높다고 보고하였고,¹⁾ 네덜란드 연구에서도 소아기에 이식 전처치로 전신 방사선 조사가 포함된 조혈모세포이식을 받았던 환아의 사춘기 성장이 남아에서 더 많이 저해를 받는다고 하였다.⁶⁾ 하지만 성별이 최종 신장에 미치는 영향이 없다는 보고도 있다.⁴⁾ 본 연구에서는 성별과 최종 신장과의 관련성은 입증되지 않았다.

질병의 종류에 따른 차이를 보기 위해 EBMT에서는 급성림프구성백혈병 73예, 급성골수성백혈병 46예, 만

성골수성백혈병 10예 간의 표준편차점수 변이값을 비교하였고, 질병의 종류별로 최종 신장에 의미 있는 차이를 보이지 않는다고 보고하였다.¹⁾ 그러나 중증 재생불량빈혈의 표준편차점수 변이값이 급성림프구성 및 골수성백혈병에서보다 더 나은 값을 보인다고 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 악성 질환과 비악성 질환의 표준편차점수 변이값에 차이를 보이지 않았다(0.1 ± 1.3 vs. 0.3 ± 1.2 , $P=.69$).

조혈모세포이식 공여자의 종류별로 최종 신장을 분석한 결과 자가 이식과 동종 이식 사이에 큰 차이가 없는 것으로 보고되었는데,¹⁾ 본 연구에서도 표준편차점수 변이값이 자가 이식인 경우 -0.1 ± 1.5 , 동종 이식인 경우 0.4 ± 1.0 으로 큰 차이는 없었다($P=0.49$).

방사선 조사가 최종 신장의 감소에 중요한 영향을 미친다는 보고는 지속적으로 있어왔다. EBMT 후기 영향 연구회에서는 이전에 두부 방사선 조사를 받은 기왕력이 없으면서 단회 혹은 분할 전신 방사선 조사, 흉복부 방사선 조사 그리고 전신 림프절 조사를 받았던 환아들이 방사선 조사를 받지 않았던 군에 비해 성장 저해의 상대적 위험도가 6.89 (2.55~18.57)로 높다고 하였다.¹⁾ 또한 전신 림프절 조사의 포함 여부와 관련 없이 일차 치료과정에서 두부 방사선 조사가 포함된 치료를 받았던 군은 6.96 (2.11~22.95)의 상대적 위험도를 가지므로, 두부 방사선 조사와 전신 방사선 조사의 누적량이 이식 후 성장과 최종 신장에 영향을 주고 방사선 조사의 기왕력이 없는 환아는 성장 저해가 없다고 보고하였다.¹⁾ 본 연구에서도 다른 연구와 마찬가지로 이식 전처치에 전신 방사선 조사, 전신 림프절 조사 등의 방사선 조사가 포함된 6예의 최종 신장의 표준편차점수가 방사선 조사가 포함되지 않은 9예보다 현저한 음의 값을 보임으로써(-1.4 ± 0.8 vs 0.0 ± 1.1 , $P < .05$) 방사선 조사가 최종 신장의 감소에 중요한 역할을 함을 나타냈다. 또 이를 세분하여 이식 전처치로 전신 방사선 조사가 포함된 군과 전신 림프절 조사가 포함된 군으로 비교하였는데, 전신 방사선 조사가 포함된 치료를 받은 군이 전신 림프절 조사를 받은 군에 비해 더 큰 최종 신장의 표준편차점수(-1.65 ± 0.5 vs -1.3 ± 0.9)와 표준편차점수 변이값(-0.9 ± 1.6 vs -0.2 ± 1.2)의 감소를 보여 전신 방사선 조사의 유해성이 가장 크다는 이전의 보고들과 일치하는 결과를 보였으나 증례가 많지 않아 통계적 의미는 없었다.

전처치에 사용된 항암 화학요법의 약제와 성장에 관한 연구는 표본수가 적어 본 연구에서는 이루어지지 않았지만, 이와 관련한 보고들은 많다. EBMT 연구에

서는 busulfan과 cyclophosphamide로 전처치를 시행한 10명의 환아에서 유전적 신장으로 예측된 신장과 비슷한 최종 신장을 획득하였고, 0.05 ± 1.13 의 표준편차점수 변이값을 보여 성장 장애가 보이지 않음을 보고하였다.¹⁾ 또 다른 코호트 연구에서도 중증 재생불량빈혈 환아 14명의 환아 중 11명은 항암 화학요법만 시행 받았는데, 모두 성장 저해의 소견을 보이지는 않았다고 보고하였다.⁴⁾

만성 이식편대숙주병이 최종 신장의 감소에 영향을 준다고 발표한 보고들도 있으나, 광범위한 만성 이식편대숙주병이 나타나는 예는 제한되어 있기 때문에 통계적으로 의미를 확인하기는 어렵다. EBMT 연구에서는 광범위한 이식편대숙주병이 있었던 경우에 표준편차점수 변이값이 -1.34 ± 1.85 로 제한적인 만성 이식편대숙주병이 있었던 경우의 -1.08 ± 1.30 , 혹은 만성 이식편대숙주병이 없었던 경우의 -0.84 ± 1.20 에 비해 더 큰 음의 값을 보여 성장이 저해되어 보였으나, 다변수 분석에서 그 의미가 입증되지 않았다.¹⁾ Clement-De Boers 등이 시행한 연구에서도 만성 이식편대숙주병과 표준편차점수 변이값의 감소와의 연관성은 확인되지 않았는데, 표본 수가 적었기 때문으로 판단하였다.⁴⁾ 본 연구에서도 만성 이식편대숙주병이 있었던 군에서 최종 신장 표준편차점수가 없었던 군에 비해 더 큰 음의 값을 보였지만, 통계적으로 의미가 있지 않았다($P=.59$).

본 연구는 후향적 연구로 이루어졌기 때문에, 몇 가지 제한점이 있다. 대상 환자를 선정할 때 성성숙도 결정을 통한 사춘기 발현 시기를 확인하여 대상 환자를 선정하는 것이 바람직하겠으나, 본 연구에서는 15세 미만의 환아들로 대상 환자를 정하였다. 또한 이식을 받고 장기간 추적 관찰을 해야 하는 연구의 특성상 환자 수가 많지 않았고, 특히 저신장으로 진단된 환아는 15명 중 2명뿐이어서 유의한 결과를 도출하기가 어려웠다. 그리고, 본 연구에서는 성장 호르몬이 측정되고, 성장 호르몬 치료를 받은 예가 대상 환자 중에는 없었으며, 성장 호르몬과 관련한 연구는 시행되지 않았다. 따라서 더 많은 환자를 대상으로 성장 호르몬 검사를 포함한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각하였고, 성장 호르몬의 결핍이 발견되면 이에 대한 중재가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

배경: 성장 장애는 조혈모세포이식을 받은 환아에게

서 발견되는 흔한 합병증 중 하나이다. 본 연구에서는 소아기에 조혈모세포이식을 받은 환아들의 최종 신장을 분석하여 장기 성장에 영향을 미치는 인자를 파악하고자 하였다.

방법: 전남대학교병원에서 조혈모세포이식을 시행 받은 환아 중 이식 당시 연령이 사춘기 이전이면서 추적 관찰이 최종 신장에 도달할 때까지 이루어진 15명을 대상으로 하였다. 이식 후 신장 감소 정도를 평가하기 위해 이식 시와 최종 신장의 표준편차점수(standard deviation score, SDS)를 이용하였다.

결과: 대상 환아는 남아 7명, 여아 8명이었다. 조혈모세포이식 시 평균 연령은 12.8 ± 2.4 세(범위, 6.3~14.7세)로 최종 신장은 18.1 ± 1.5 세(범위, 16.0~21.8세)에 측정되었다. 최종 신장의 표준편차점수는 2예를 제외하고는 모두 정상 범위였다. 최종 신장의 표준편차점수는 -0.5 ± 1.2 로서 이식 시 신장의 표준편차점수 -0.8 ± 0.8 과 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이식 시 연령이 낮은 군(6.1~10.0세, 5명)에서 이식 시 연령이 높은 군(10.1~15.0세, 10명)에 비해 의미 있게 최종 신장의 표준편차점수가 낮았고(-1.5 ± 0.6 vs -0.1 ± 1.1 , $P < .05$), 표준편차점수 변이값(Δ SDS)도 차이를 보였다(-1.2 ± 0.7 vs 0.5 ± 0.8 , $P < .05$). 또한, 이식 전처치에 방사선 조사가 포함된 군(6명)에서 포함되지 않은 군에 비해 최종 신장의 표준편차점수가 감소를 보였다(-1.4 ± 0.8 vs 0.0 ± 1.1 , $P < .05$). 하지만, 성별, 질병의 종류, 이식의 종류, 만성 이식편대숙주병의 유무 등은 최종 신장 감소에 영향을 미치지 않았다.

결론: 본 연구에서 조혈모세포이식을 받은 대부분의 환아(13/15)에서 정상 최종 신장을 획득하였고, 2명만이 저신장으로 진단되었으나, 최종 신장 표준편차점수가 음의 값을 보이는 경우가 15명 중 9명으로 전반적인 성장 저해의 소견을 확인할 수 있었다. 이식을 받은 환아들에게서 성장을 저해하는 요인으로 이식 당시의 어린 연령과 방사선 조사가 확인되었으며, 방사선 조사 중 전신 방사선 조사의 유해성이 가장 크다는 사실을 확인하였다. 따라서, 조혈모세포이식을 받은 환아들의 정기적인 추적관찰을 통하여 신장을 최소 6개월 단위로 지속적으로 측정하여, 성장 속도 등을 확인하고, 이들 환아에게서 성장 저해의 소견이 확인되면 필요 시 이에 대한 중재를 시도하는 것이 바람직할 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) Cohen A, Rovelli A, Bakker B, 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.
- 2) Korean Society of Pediatric Endocrinology. Growth. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Korea: Kwangmun Press, 2004:36-56.
- 3) Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Arch Dis Child* 1996; 74:437-40.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, 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.
- 7) Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Patterns of growth and body proportions after total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Pediatr Res* 2006;59:259-64.
- 8) Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood* 2005;105:1348-54.
- 9) Cohen A, van Lint MT, Uderzo C, et al. Growth in patients after allogeneic bone marrow transplantation for hematological diseases in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:343-8.
- 10) Tanner JM, Davis PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:317-29.
- 11) Choi JM. 2005 Standards for growth for Korean child and adolescence. The 56th Korean Pediatric Annual Meeting Abstract Book; 2005 Apr 28-29; Yongpyung. Seoul: Korean Pediatric Society, 2005.
- 12) Couto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, Michon J, Fischer A, Brauner R. Changes in height, weight,

- and plasma leptin after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1205-10.
- 13) Holm K, Nysom K, Rasmussen MH, et al. Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:163-70.
 - 14) Shalet SM, Brennan BM. Growth and growth hormone status after a bone marrow transplantation. *Horm Res* 2002;58 Suppl 1:86-90.
 - 15) Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H, et al. Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children. *Endocr J* 2001; 48:133-8.
 - 16) Shalet SM, Brennan BM, Reddingius RE. Growth hormone therapy and malignancy. *Horm Res* 1997; 48 Suppl 4:29-32.
 - 17) Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol* 2006;64: 115-21.
 - 18) Leung W, Rose SR, Zhou Y, et al. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2959-64.
 - 19) Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, Morad A. Final height attained in patients successfully treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123: 546-52.
-