

고용량 스테로이드에도 반응이 없는 스테로이드저항성 급성 이식편대숙주질환에 대한 체외광분반술의 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 가톨릭조혈모세포이식센터

김성용 · 이종욱 · 민창기 · 조병식 · 엄기성 · 김유진
이 석 · 김희제 · 조석구 · 김동욱 · 민우성 · 김춘추

Effect of Extracorporeal Photopheresis on Steroid Resistant Acute GVHD Refractory to High Dose Steroid Treatment

Sung-Yong Kim, Jong-Wook Lee, Chang-Ki Min, Byung-Sik Cho, Ki-Seong Eom, Yoo-Jin Kim, Seok Lee, Hee-Je Kim, Seok-Goo Cho, Dong-Wook Kim, Woo-Sung Min and Chun-Choo Kim

Department of Internal Medicine, Catholic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: The mortality of patients with steroid resistant acute graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is high due to multiple organ failure and infection. Recently, the use of extracorporeal photopheresis (ECP), which is believed to have a low risk of infection, has been applied for the treatment of GVHD.

Methods: Of 23 patients who were steroid resistant acute GVHD that was resistant even to high dose steroid treatment as second-line treatment, 10 patients received ECP (ECP group) and 13 patients received a third-line treatment other than ECP (non-ECP group). The outcome including the response rate and survival for the ECP group and non-ECP group was analyzed.

Results: The response rate of the ECP group including complete remission and partial remission, was 30%. The survival rate was 30% for the ECP group and 0% for the non-ECP group. The estimated mean survival time was 229.3 ± 89.3 days for the ECP group and 41.8 ± 14.6 days for the non-ECP group ($P=0.028$).

Conclusion: ECP can be considered as a treatment option for the steroid resistant acute GVHD that is refractory to high dose steroid treatment. (*Korean J Hematol* 2007;42:325-334.)

Key Words: Steroid, Graft-versus-host disease, Hematopoietic stem cell transplantation, Extracorporeal photopheresis

서론

동종 조혈모세포이식 후 생기는 급성이식편대숙주질환에 대해 표준 치료는 메틸프레드니솔론(methyl pred-

nisolone) 2mg/kg/day 또는 이에 상응하는 효능의 다른 종류의 스테로이드를 일주일 내지는 2주일 동안 투여하고 이후 서서히 감량하는 것이다.¹⁻³⁾ 이러한 1차 치료에 반응하지 않는 경우를 “스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환”으로 정의하며, 동종조혈모세포이

접수 : 2007년 4월 18일, 수정 : 2007년 6월 14일

승인 : 2007년 6월 18일

교신저자 : 이종욱, 서울시 영등포구 여의도동 62

☎ 150-713, 여의도성모병원 조혈모세포이식센터

Tel: 02-3779-1037, Fax: 02-780-3132

E-mail: jwlee@catholic.ac.kr

Correspondence to : Jong-Wook Lee, M.D., Ph.D.

Catholic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center,
St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine

62, Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1037, Fax: +82-2-780-3132

E-mail: jwlee@catholic.ac.kr

식 이후 10~30%의 환자에서 발생하고 낮은 생존율을 보인다. 이런 스테로이드저항성 급성이식편대속주질 환에 대해 다양한 약제나 치료법들이 시도되고 있지만 반응률이 높지 않고, 또한 급격한 면역억제로 인한 기회감염으로 여전히 낮은 생존율을 보이고 있다.

체외광분반술(extracorporeal photopheresis, ECP)은 환자에게서 혈액분출을 한 후 원심분리를 통해 백혈구 층을 분리해서 광활성화 약물인 psoralen의 유도체, methoxsalen을 혼합하고 자외선 A (ultraviolet A, UVA)를 조사하여 백혈구의 세포자멸사(apoptosis)를 유도한 후 다시 체내로 주입해 주는 기술이다.⁴⁾ 체내로 다시 들어간 자멸사 세포(apoptotic cell)는 면역관용을 유도하여 동종조혈모세포이식 후 나타나는 급성 및 만성 이식편대속주질환을 호전시키는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} 최근 스테로이드저항성 급성이식편대속주질환 환자를 대상으로 한 1상 및 2상 연구에서 체외광분반술은 이식편대속주질환의 등급에 따라 30~86%의 높은 완전반응률과 36%의 비교적 낮은 이식관련 사망률을 보여 주었다.^{7,8)} 본 연구는 급성이식편대속주질환에 대한 2차 치료로 고용량 메틸프레드니솔론($\geq 5\text{mg/kg/day}$)을 투여하였으나 역시 효과가 없었던 “스테로이드저항성 급성이식편대속주질환”에 대해 3차 치료로서 체외광분반술을 시행한 환자들과 같은 기간 내 체외광분반술 외의 다른 치료를 사용한 환자들의 치료 반응률과 생존율을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

2003년 3월부터 2006년 12월까지 가톨릭대학교 가톨릭조혈모세포이식센터에서 동종조혈모세포이식을 받은 성인 환자는 515명이었고, 이 중 60명(11.7%)은 이식 후 재발하여 공여자 림프구 주입술(donor lymphocyte infusion)을 시행하였다. 이식 이후 발생한 급성이식편대속주질환에 대해 1차 치료로서 표준 용량 메틸프레드니솔론(2mg/kg/day)을 투여하였고, 이에 반응이 없었던 “스테로이드저항성 급성이식편대속주질환” 환자에 대해 2차 치료로서 고용량 메틸프레드니솔론($\geq 5\text{mg/kg/day}$)을 일주일 이상 투여하였다. 고용량의 메틸프레드니솔론에도 역시 반응이 없었던 환자들 중 체외광분반술 치료에 동의한 환자를 대상으로 체외광분반술을 시행하였고, 동의하지 않은 환자에 대해서는 체외광분반술 이외의 기준에 이용되고 있는 다른 치료를 시행하였다. 중앙 추적관찰기간 385일(범위, 6

~1,416일) 동안 총 23명(4.5%)의 환자가 2차 치료인 고용량 메틸프레드니솔론에도 반응이 없는 스테로이드저항성급 성이식편대속주질환으로 본 연구에 참여하였다. 공여자 림프구 주입술을 시행한 환자 중에서는 7명(11.7%)이 대상이 되었고, 공여자 림프구 주입술을 받지 않은 이식 환자 중에서는 16명(3.5%)이 분석대상이 되었다. 이 중 급성이식편대속주질환에 대해 3차 치료로서 체외광분반술을 시행한 환자(체외광분반술군)는 10명이었고 체외광분반술 이외의 치료를 받은 환자(비체외광분반술군)는 13명이었다. 비체외광분반술군의 환자의 치료로는 단클론항체 투여가 3명, methotrexate 투여 1명, PUVA (Psoralen and UVA light therapy) 시행 1명, mycophenolate mofetil (MMF) 투여가 5명이었고, 고용량 스테로이드만 지속적으로 투여한 환자가 3명이었다. 체외광분반술을 시행한 환자와 단클론(monoclonal) 항체를 사용한 환자들에 대해서는 모두 치료 전 사전 동의(informed consent)를 받았다. 전체 환자의 중앙 관찰기간은 3차 치료 시작일로부터 31일(범위, 4~659일)이었다. 체외광분반술군의 중앙 관찰기간은 63일(범위, 14~629일)이고 비체외광분반술군의 중앙 관찰기간은 17일(범위, 4~169일)이었다($P=0.026$).

2. 스테로이드저항성 급성이식편대속주질환의 정의와 치료반응 평가

급성이식편대속주질환은 이식 후 100일 이내 생긴 피부 병변, 설사, 그리고 총빌리루빈 증가가 있을 때 임상적 또는 조직학적인 방법으로 진단을 내렸고, 3차 치료 시작 당시의 등급(grade)과 병기(stage)는 국제협회의에 의해 제시된 기준으로 분류하였다.⁹⁾ 표준 용량 메틸프레드니솔론(2mg/kg/day) 투여 3일 후 악화되거나 7일 투여 후에도 호전이 없는 경우 “스테로이드저항성 급성이식편대속주질환”으로 정의하고, 스테로이드저항성 급성이식편대속주질환 환자는 고용량 메틸프레드니솔론($\geq 5\text{mg/kg/day}$)을 일주일 이상 투여하였다. 고용량 메틸프레드니솔론 투여 7일 후 호전이 없거나, 호전 후 스테로이드를 감량할 때 다시 악화되는 경우에 고용량 스테로이드에도 반응이 없다고 정의하고 3차 치료를 시작하였다. 최근에 발표된 1상과 2상 연구 결과에서 체외광분반술 시행 1.3개월 후에 최대 효과가 있었다고 보고되었기 때문에 본 연구에서의 체외광분반술에 대한 반응은 치료 시작 후 5주에 판정하였고, 5주 전에 사망할 경우 사망 당시 소견으로 판정하였다.⁸⁾ 치료에 대한 급성이식편대속주질환의 반응은 피

부 병변의 면적, 설사량, 총빌리루빈의 감소 정도를 치료 전과 비교하여 백분율을 이용하여 평가하였으며, 완전반응(complete response), 부분반응(partial response), 무반응(no response), 그리고 재발 또는 재악화(re-lapse or re-aggravation)로 구분하였고, 다음과 같이 정의하였다. 1) 완전반응: 각 장기의 병변이나 증상의 완전한 소실, 2) 부분반응: 완전반응은 아니지만 50% 이상의 호전, 3) 무반응: 치료에도 불구하고 악화되거나, 50% 미만의 호전 또는 호전이 없는 경우, 4) 재발 또는 재악화는 치료 5주 이후 완전반응 또는 부분반응이 있었으나, 이후 경과 관찰 도중 재발하거나 또는 재악화된 경우로 각각 정의하였다.

3. 체외광분반술 과정

체외광분반술의 모든 과정은 UVAR[®] 체외광분반술 기계(Therakos, West Chester, PA, USA)를 이용하여 진행하였다. 체외광분반술 기계를 이용하여 환자의 말초혈액을 원심분리를 이용해서 적혈구층, 혈장층, 그리고 백혈구층(Buffy coat)으로 분리하여 적혈구층과 혈장층은 환자에게 다시 주입하고, 백혈구층은 광활성화 약물인 psolaren의 유도체, 8-methoxsalen을 혼합하여 자외선 A (Ultraviolet A)를 조사한 후 다시 체내로 주입하게 된다. 평균 1회 시술시간은 3.5시간으로 주 2회 시행하였고, 각 환자의 치료에 대한 반응과 환자의 수행능력(performance)에 따라 담당의사가 판단하여 시술 횟수를 정하였다. 대상 환자의 평균 시술 횟수는 3.9회이고 시술 횟수의 중앙값은 3회(범위, 2~8회)였다.

4. 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환의 3차 치료 후 감염

3차 치료 후 발생한 감염은 임상적으로 증명된 감염(clinically defined infection) 또는 미생물학적으로 증명된 감염(microbiologically defined infection)으로 한정하였고,¹⁰⁾ CMV 감염은 환자의 말초혈액에서 검사한 정량적 real-time PCR를 통해 CMV DNA혈증(DNAemia)이 있을 때로 정의하였다. CMV를 제외한 증명된 감염(defined infection)과 CMV 감염을 따로 분석하였다.

5. 통계분석

체외광분반술군과 비체외광분반술군의 각 변수에 대한 단변량적인 분석(univariate analysis)은 Fisher의 정확 확률 검정(Fisher's exact test) 또는 Mann-Whitney's U-test를 이용하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meier

방법에 의해 그렸고, 각 변수에 대한 생존기간 비교는 log-rank 검증을 이용하였으며 생존기간에 영향을 주는 변수에 대한 다변량적인 분석(multivariate analysis)은 Cox의 비례위험모형(Cox's proportional hazard model)을 사용하였다. 모든 *P* 값은 양측검증(2-sided test)을 통한 값을 기술하였으며, 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였다. 모든 분석은 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 12.0 (SPSS 12.0 Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 수행하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

체외광분반술군과 비체외광분반술군의 환자에 대한 특성은 각각 Table 1에 기술하였다. 환자의 중앙 연령(median age)은 29세(범위, 16~62세)였고 남자가 16명, 여자가 7명이었다. 대상환자의 질환은 중증 재생불량성빈혈 1명, 급성골수성백혈병 8명, 급성림프구성백혈병 8명, 골이형성증후군 5명, 그리고 만성골수성백혈병이 1명이었으며 두 군 간의 통계적 차이는 보이지 않았다(*P*=0.672). 만성골수성백혈병 환자는 Imatinib에 반응이 없었던 환자로 만성기에 이식하였고, 급성골수성백혈병 또는 급성림프구성백혈병 환자는 모두 1차 완전관해 상태에서 이식을 시행한 환자였으나, 이 중 재발하여 공여자 림프구 주입술 이후 연구대상이 된 환자는 각각 체외광분반술군이 2명(20%), 비체외광분반술군이 5명(38%)으로 체외광분반술군에 많은 경향을 보였으나 통계적 차이는 없었다(*P*=0.405). 3차 치료 시작일은 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환으로 진단 후로부터, 체외광분반술군은 중앙값 15일(범위, 7~47일)이었고 비체외광분반술군은 중앙값 11일(범위, 6~27일)로 체외광분반술군이 3차 치료를 늦게 시작한 경향을 보였다(*P*=0.261). 체외광분반술군이 비체외광분반술군에 비해 비혈연 공여자 이식의 비율이 약간 높은 경향을 보여주었으나 통계적 유의성은 없었다(60% vs. 31%, *P*=0.222). 성별(*P*=1.000), 나이(*P*=0.305), 조혈모세포 종류(*P*=0.424), 이식 전 처치(pre-transplant conditioning)의 강도(*P*=1.000) 및 방사선조사 여부(*P*=0.616), 급성 이식편대숙주질환 병기(*P*=0.979), 젖산탈수소효소(LDH) 상승 여부(*P*=0.405), 3차 치료 시작 당시 감염 여부(*P*=1.000), 3차 치료 시작 당시 CMV DNA혈증 여부(*P*=0.680) 모두가 두 군 간의 통계적인 차이가 없었다. 이식편대숙주질환의 예

Table 1. Characteristics of 23 patients with steroid resistant acute GVHD who were treated with either extracorporeal photopheresis (ECP) or other treatment (non-ECP)

	Total	ECP	non-ECP	P value (ECP vs. non-ECP)
Number	23	10	13	
Gender				1.000
Male	16 (70%)	7 (70%)	9 (70%)	
Female	7 (30%)	3 (30%)	4 (30%)	
Age, year (range)	29 (16~62)	25 (16~62)	37 (23~49)	0.305
Diagnosis				0.672
SAA	1 (4%)	1 (10%)	0 (0%)	
AML	8 (35%)	4 (40%)	4 (31%)	
ALL	8 (35%)	3 (30%)	5 (38%)	
MDS	5 (22%)	2 (20%)	3 (23%)	
CML	1 (4%)	0 (0%)	1 (8%)	
Donor type				0.222
Sibling	13 (57%)	4 (40%)	9 (69%)	
Unrelated	10 (43%)	6 (60%)	4 (31%)	
Stem cell source				0.424
BM	13 (57%)	6 (60%)	7 (57%)	
PB	8 (35%)	4 (40%)	4 (31%)	
PB+BM	2 (8%)	0 (0%)	2 (12%)	
Conditioning				1.000
Standard	18 (78%)	7 (70%)	10 (77%)	
Reduced	5 (22%)	3 (30%)	3 (23%)	
TBI containing	18 (78%)	8 (80%)	10 (77%)	0.616
non-TBI	5 (22%)	2 (20%)	3 (23%)	
DLI	7 (30%)	2 (20%)	5 (38%)	0.405
Acute GVHD grade				0.979
II	7 (30%)	3 (30%)	4 (31%)	
III	11 (48%)	5 (50%)	6 (46%)	
IV	5 (22%)	2 (20%)	3 (23%)	
DI at Tx	8 (35%)	3 (30%)	5 (38%)	1.000
CMV at Tx	11 (48%)	4 (40%)	7 (54%)	0.680
Platelet				1.000
>50,000/mm ³	6 (26%)	3 (30%)	3 (23%)	
<50,000/mm ³	17 (74%)	7 (70%)	10 (77%)	
LDH				0.405
Normal	7 (30%)	2 (20%)	5 (38%)	
High	16 (70%)	8 (80%)	8 (62%)	

Abbreviations: ECP, extracorporeal photopheresis; non-ECP, third-line treatment other than extracorporeal photopheresis; SAA, severe aplastic anemia; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; CML, chronic myeloid leukemia; BM, bone marrow; PB, peripheral blood; DLI, donor lymphocyte infusion; GVHD, graft-versus-host disease; DI, documented infection; Tx, treatment; CMV, cytomegalovirus; LDH, lactate dehydrogenase.

후 인자로 알려진 혈소판 수치 역시 50,000/mm³ 기준으로 하였을 때 두 군 간의 차이가 없었다($P=1.000$).

2. 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환의 3차 치료에 대한 치료 반응

전체 대상 환자 23명 중 6명이 완전반응 혹은 부분 반응을 보여 전체 반응률(overall response rate)은 26%

였다(Table 2). 체외광분반술군에서 부분반응이상(\geq partial response)의 반응을 보인 환자가 3명(30%), 비체외광분반술군에서는 3명(23%)으로 비슷한 반응률을 보였다($P=1.000$). 장기별 반응을 살펴보면, 체외광분반술은 피부에 대한 반응률이 33%이었고 장관에 대한 반응률은 14%를 보였다. 간에 대한 반응은 없었다(0%). 비체외광분반술군에서는 피부에 대한 반응률 50%, 장

Table 2. Response to third-line treatment and survival of the patients with steroid resistant acute GVHD who were refractory to high dose steroid as an 2nd line treatment

	Total (%)	ECP (%)	non-ECP (%)	<i>P</i> value (ECP vs. non-ECP)
Number	23	10	13	
Response				0.978
CR	2 (9)	1 (10)	1 (8)	
PR	4 (17)	2 (20)	2 (15)	
PR & re-aggravation	2 (9)	1 (10)	1 (8)	
NR	15 (65)	6 (60)	9 (69)	
CR or PR	6 (26)	3 (30)	3 (23)	1.000
Survival				0.068
Alive	3 (13)	3 (30)	0 (0)	
Dead	20 (87)	7 (70)	13 (100)	
Follow-up, days (range)	31 (4~659)	63 (14~629)	17 (4~169)	0.026

Abbreviations: ECP, extracorporeal photopheresis; non-ECP, 3rd-line treatment other than extracorporeal photopheresis; CR, complete response; PR, partial response; NR, no response.

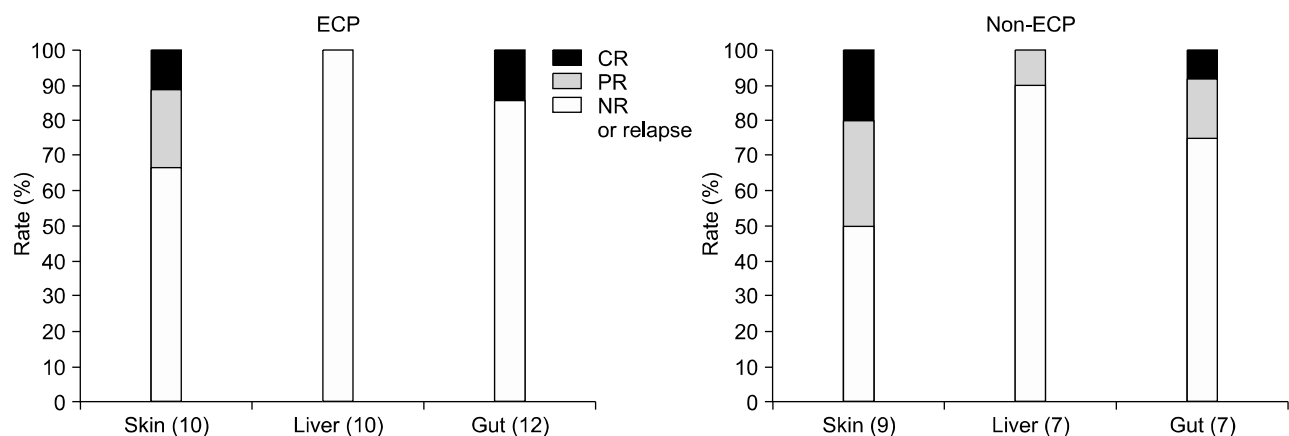


Fig. 1. Response to third-line treatment according to the organ type. The numbers in the parentheses indicate the number of affected patients.

Abbreviations: See Table 1.

관에 대한 반응률 25%, 그리고 간에 대한 반응률은 10%였다(Fig. 1). 급성이식편대숙주질환의 등급에 따른 부분반응이상의 반응률을 살펴보면, 체외광분반술은 2기에서 66%, 3기에서 20%, 4기에서 0%이었고, 체외광분반술 이외의 치료는 2기에서 0%, 3기에서 50%, 4기에서 0%의 반응률을 보였다(Fig. 2).

3. 3차 치료 후 감염의 발생

3차 치료 후 16명(70%)의 환자가 임상적 또는 미생물학적으로 증명된 세균 및 진균 감염이 발생하였다(Table 3). 체외광분반술을 받은 환자는 5명(50%), 체외광분반술을 받지 않은 환자는 11명(85%)이 발생하

여 체외광분반술을 받은 환자가 3차 치료 후의 감염 빈도가 낮은 경향을 보였다($P=0.169$). 또한 부분반응 이상을 보인 환자 6명 중, 체외광분반술에 부분반응 이상을 보인 환자 3명은 모두 세균 및 진균 감염이 없었으며, 반면에 체외광분반술 이외의 치료에 부분반응 이상을 보인 환자 3명 모두 감염으로 사망하였다($P=0.06$). 3차 치료 이후 CMV 감염은 총 7명(30%)이 생겼으며 체외광분반술을 받은 환자에서 3명(30%), 체외광분반술을 받지 않은 환자 중에서는 4명(31%)이 발생하여 두 군 간의 차이는 없었다($P=1.000$). 대상 환자 중 CMV 감염이 사망의 원인이 된 환자는 없었다.

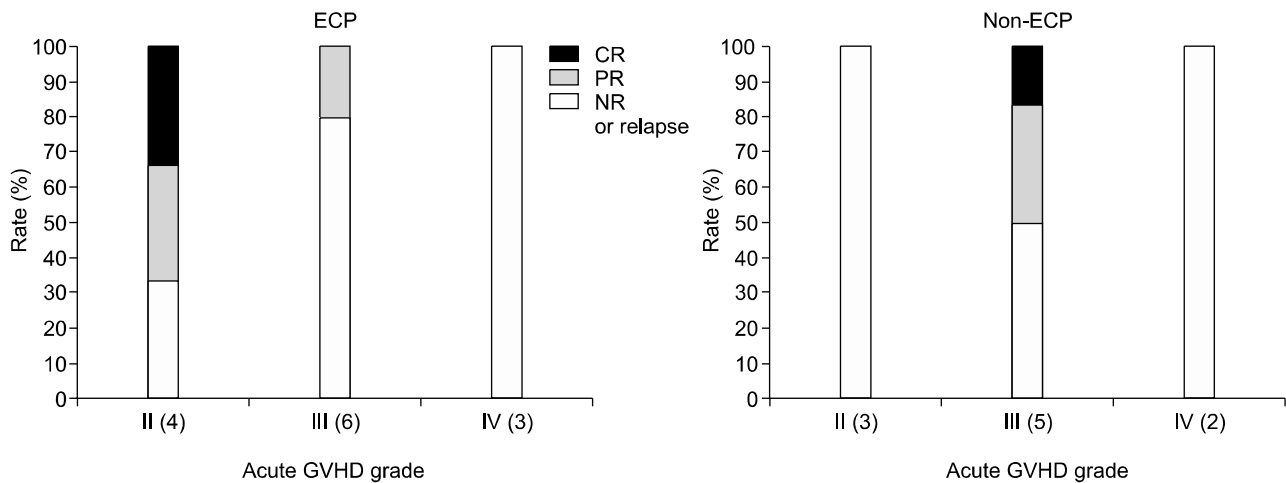


Fig. 2. Response to third-line treatment according to the acute GVHD grade. The numbers in the parentheses indicate the number of affected patients.

Abbreviations: See Table 1.

Table 3. Infection after third-line treatment in patients with steroid resistant acute GVHD

	Total (%)	ECP (%)	Non-ECP (%)	<i>P</i> value (ECP vs. non-ECP)
Bacterial or fungal infection after 3rd Tx	16 (70)	5 (50)	11 (85)	0.169
CMV infection after 3rd Tx	7 (30)	3 (30)	4 (31)	1.000
Bacterial or fungal infection in CR or PR after 3rd Tx*	3 (50)	0 (0)	3 (100)	0.02
CMV infection in CR or PR after 3rd Tx*	3 (50)	0 (0)	1 (33)	1.000

*The comparison analysis was only performed in patients responding to third-line treatment.

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; 3rd Tx, third-line treatment; ECP, extracorporeal photopheresis; non-ECP, third-line treatment other than extracorporeal photopheresis; CMV, cytomegalovirus.

4. 생존율과 생존기간

전체 중앙 관찰기간 31일 동안(범위, 4~659일) 전체 생존율은 13%였다(Table 2). 체외광분반술을 받은 환자 중 부분반응 이상인 환자 3명(30%) 모두가 관찰기간 동안 생존하였고, 체외광분반술 이외의 치료를 받은 환자는 모두 사망하여 체외광분반술을 받은 환자의 관찰기간 동안의 생존율이 체외광분반술을 받지 않은 환자에 비해 높은 경향을 보였다($P=0.068$). 3차 치료에 대해 부분반응 이상의 호전이 있는 환자에 대해서는 스테로이드를 서서히 감량하였고, 이식 후 지속적으로 사용 중이었던 cyclosporine이나 tacrolimus는 계속 유지하다가 만성이식편대숙주질환 여부에 따라 이식 이후 6개월부터 서서히 감량하였다. 체외광분반술군 중 완전반응을 보인 1명의 환자는 면역억제제를 모두 끊은 상태로 1년간 관찰 중이고, 부분 반응을 보

인 2명의 환자는 만성이식편대숙주질환으로 이행되어 cyclosporine이나 tacrolimus를 장기간 유지하였으나 현재는 호전되어 끊은 상태로 각각 2년, 1.5년간 관찰 중이다. 비체외광분반술군에서 완전반응을 보인 1명은 폐포자충 감염으로 3차 치료 시작일로부터 82일에 사망하였고, 부분반응을 보인 2명은 패혈증과 세균성 폐렴으로 3차 치료 시작 13일과 11일에 각각 사망하였다. Kaplan-Meier 방법에 의한 예측 평균 생존기간은 체외광분반술을 받은 환자의 경우 229.3 ± 89.3 일, 체외광분반술을 받지 않은 환자의 경우 41.8 ± 14.6 일로 체외광분반술을 받은 환자가 더 오랜 평균 생존기간을 보였다($P=0.028$) (Fig. 3).

5. 생존에 영향을 미치는 독립적 인자

다변량적인 분석에 의하면 혈소판 $50,000/\text{mm}^3$ 이하 (위험비율 14.342; 95% 신뢰구간 1.313~21.641), 체외

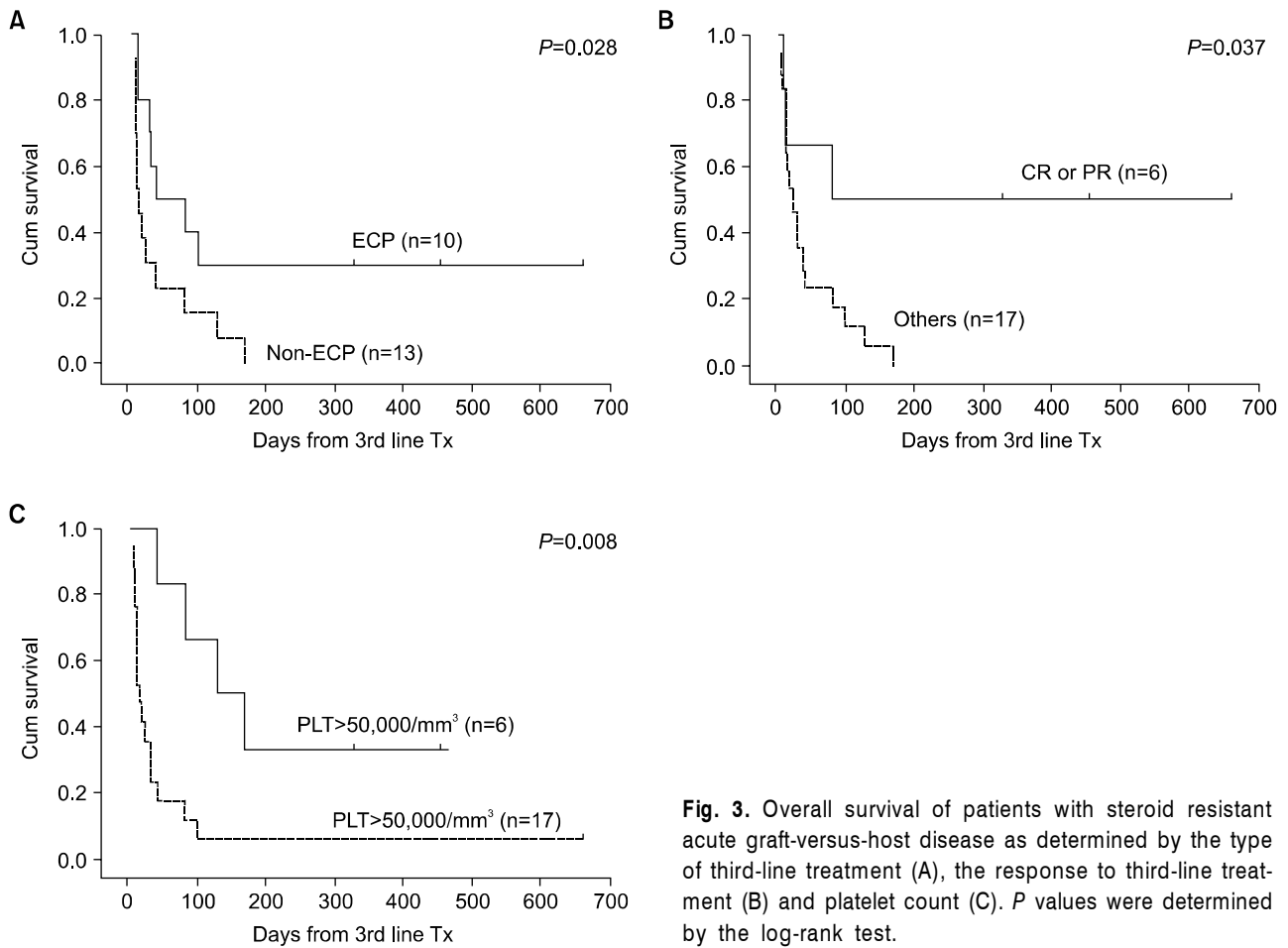


Fig. 3. Overall survival of patients with steroid resistant acute graft-versus-host disease as determined by the type of third-line treatment (A), the response to third-line treatment (B) and platelet count (C). *P* values were determined by the log-rank test.

광분반술 불시행(위험비율 14.342; 95% 신뢰구간 1.313~21.641), 3차 치료에 대한 부분반응 미만의 반응(위험비율 14.342; 95% 신뢰구간 1.313~21.641)이 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환 환자의 생존에 영향을 미치는 불량한 독립적인 예후인자로 분석되었다(Table 4). Fig. 3은 Log-rank 검사에 의한 상기 세 변수에 따른 생존 비교를 보여 준다. 다변량적 분석에 포함된 변수로는 체외광분반술 시행 여부, 3차 치료에 대한 반응 여부, 3차 치료 시작 당시 세균 및 진균 감염 여부, 3차 치료 시작 당시 CMV 감염 여부, 공여자 림프구 주입술 시행 여부, 혈소판 수치(50,000/mm³ 기준), LDH 상승 여부, 3차 치료 후 세균 및 진균 감염 여부, 3차 치료 후 CMV DNA혈증 여부, 급성 이식편대숙주질환의 등급, 조혈모세포 공여자 종류가 포함되었다.

고 찰

이식편대숙주 질환은 동종 조혈모세포 이식 후 생길

Table 4. The independent adverse prognostic factors for survival of patients with steroid resistant acute GVHD as determined by multivariate analysis

	Hazard ratio	95 % C.I.	<i>P</i> value
Platelet < 50,000/mm ³	14.342	1.313~21.641	0.001
Non-ECP	5.343	1.670~17.102	0.005
Response < PR	5.331	1.313~21.641	0.019

Abbreviations: Non-ECP, third-line treatment other than extracorporeal photopheresis; PR, partial response.

수 있는 심각한 합병증으로, 특히 스테로이드 저항성 급성 이식편대숙주질환은 이식편대숙주질환 자체의 직접적인 장기 손상과 이에 대한 치료를 위해 사용되는 강력한 면역억제제로 야기되는 기회 감염으로 인해 이식 환자에게 치명적이다. 표준 용량의 스테로이드에 반응이 없는 급성이식편대숙주질환에 대한 기존의 치

료로서 고용량의 스테로이드, 단클론 또는 다클론 항체, 면역독소 등이 다양하게 시도되고 있지만 반응률이나 생존율이 여전히 낮은 상태이다.^{2,11)} 기존 보고에 의하면 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환 환자에서 고용량의 스테로이드를 2차 치료로 사용했을 때 부분반응이상의 호전을 보이는 경우가 60% 정도이지만 생존율은 35%였다.¹²⁾ 따라서 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환에 대한 2차 치료로 사용한 고용량의 스테로이드에도 반응이 없는 경우는 생존하기 힘들다는 것을 간접적으로 시사하고 있다. 본 연구는 스테로이드저항성이식편대숙주질환으로 진단된 환자 중에서 5mg/kg/day 이상의 고용량의 메틸프레드니솔론을 이용한 2차 치료에도 반응이 없는 환자를 대상으로 3차 치료로서 체외광분반술을 시행한 환자와 체외광분반술 이외의 치료의 결과를 분석하였다.

본 연구에 의하면 체외광분반술은 고용량 메틸프레드니솔론에도 반응이 없는 “스테로이드저항성이식편대숙주질환” 환자에 대해 30% 정도의 반응률을 보였으며, 체외광분반술에 부분반응이상을 보인 환자들은 모두 생존하고 있고(생존율, 30%), Kaplan-Meier 방법에 의한 예측 평균 생존기간은 229.3±89.3일이었다. 비체외광분반술군에서는 체외광분반술 이외의 치료에 대해 23% 정도의 비슷한 반응률($P=1.000$)을 보였으나 관찰기간 동안 모두 사망하였다(생존율, 0%). 예측 평균 생존기간은 41.8±14.6일로 체외광분반술군에 비해 낮은 생존기간을 보였다($P=0.028$). 두 군 간의 관찰기간 역시 차이가 나는 이유는 비체외광분반술군에서 부분반응이상의 반응을 보인 환자들 역시 최대 170일 넘기지 못하고 감염으로 사망한 반면에 체외광분반술을 받고 부분반응이상의 반응이 있었던 환자들이 장기간 생존하였기 때문이다. 따라서 이식편대숙주질환에 대한 반응률은 체외광분반술군과 비체외광분반술군과의 차이가 없었지만 3차 치료 후 감염의 빈도, 특히 부분반응이상의 환자에서의 3차 치료 후 치명적인 세균 및 진균의 감염 빈도가 체외광분반술군이 낮은 경향을 보임으로써 비체외광분반술군에 비해 생존율이 높고 생존기간이 길어진 것으로 생각한다. 다변량 분석에 의하면 체외광분반술의 시행여부가 대상환자의 생존에 영향을 미치는 독립적인 예후 인자로 분석되었기 때문에 체외광분반술이 고용량의 스테로이드에도 반응이 없는 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환에 효과가 있었다고 판단된다. 또한 3차 치료 시작 당시의 혈소판 수치 역시 독립적인 예후인자로 분석되었으며, 이는 기존의 보고를 통해 이미 알려진 이식편대숙주질

환 환자의 생존에 혈소판 감소가 불량한 예후인자라는 사실을 뒷받침하고 있다.¹³⁻¹⁵⁾

체외광분반술은 기존의 면역억제제와 달리 면역관용을 통해 급성이식편대숙주질환을 조절하는 것으로 밝혀지고 있다. 아직 정확한 기전이 정립되지 않았지만, 체외광분반술에 의해 체내로 주입된 자멸사된 세포(apoptotic cell)는 항원제시세포(antigen presenting cell)에 의해 포식되고, 자멸사된 세포를 포식한 항원제시세포는 1) 염증을 일으키는 시토카인(proinflammatory cytokine) 분비가 저하되고, 2) 항염 시토카인(anti-inflammatory cytokine)의 생성이 증가되고, 3) T 세포를 자극하는 능력이 감소되고, 4) CD8 양성 T 기능세포를 제거시키고, 5)면역조절 T 세포(regulatory T cell)를 유도하는 것으로 제시되고 있다.^{6,16)} 체외광분반술이 처음 적용되었던 질환인 피부T세포림프종 환자들이 장기간 체외광분반술을 시행했을 때 감염이나 2차 악성종양의 발생이 높아지지 않았다는 보고는 체외광분반술이 치료 후 감염의 위험이 기존의 약제보다는 낮을 것으로 제시하고 있다.^{17,18)} 하지만 피부T세포림프종 환자와는 달리 이식편대숙주질환 환자는 체외광분반술 전과 치료기간에 다른 면역억제제를 투여하는 경우가 많기 때문에 현재까지 체외광분반술 치료를 받은 스테로이드저항성 이식편대숙주질환 환자의 감염 위험성이 다른 치료에 비해 낮다는 보고는 없는 상태이고,¹⁹⁾ 본 연구에서도 확실한 통계적 유의성은 보이지 않고 있고 다만 본 연구에서는 체외광분반술군이 치명적인 감염의 빈도가 낮은 경향을 보였다. CMV 감염은 두 군이 비슷한 감염 빈도를 나타내고 있는데, 체외광분반술군과 비체외광분반술군간의 CMV 바이러스에 대한 면역능이 동일하다기보다는 비체외광분반술군의 일부 환자들이 이식 후 CMV DNA혈증이 생기기 시작하는 시기보다 조기에 사망하였기 때문에 CMV 감염의 기회가 상대적으로 짧았기 때문으로 생각한다.

각 장기별 체외광분반술에 대한 반응률은 피부가 가장 높았고(67%), 간(0%)과 장(14%)은 체외광분반술에 대한 반응은 미약하여 기존 발표된 보고와 같았다.^{7,8)} 하지만 체외광분반술 이외의 치료들도 장기별로 비슷한 반응을 보여주었기 때문에, 피부에 대한 비교적 높은 반응이 체외광분반술만의 특징이라기보다는 피부 급성이식편대숙주질환이 다른 장기의 급성이식편대숙주질환에 비해 치료에 반응이 좋거나 생명을 직접적으로 위협하는 장기가 아니기 때문에 장기간 치료를 받을 수 있었기 때문이라 생각된다. 급성이식편대숙주질

환의 등급에 따른 반응률에서는 4등급 환자는 체외광분반술군이나 비체외광분반술군 모두 호전이 없었고, 3등급에서는 각각 20%와 50%의 반응을 보였고 2등급에서는 각각 67%와 0%를 보였다. 따라서 체외광분반술은 등급이 낮을수록 반응률이 높다는 것을 확인할 수 있었고 이는 이전의 다른 연구자의 결과와 일치한다.⁸⁾ 비체외광분반술군의 경우는 등급이 낮은 2등급에서 오히려 반응률이 떨어지는데, 이것은 2등급 환자에서는 면역억제 정도가 강한 단클론 항체를 사용하지 않았고 상대적으로 면역억제 정도가 낮은 mycophenolate mofetil을 사용하였기 때문이라 생각한다.

스테로이드 저항성 급성 또는 만성 이식편대숙주질환에 대한 체외광분반술의 효과에 대해 임상연구결과가 지속적으로 보고되고 있다.^{5,19-21)} 최근 스테로이드 저항성 급성이식편대숙주질환 환자를 대상으로 한 체외광분반술의 효과에 대해 발표한 1상과 2상 연구 결과에서는 중앙 시술 횟수 8회(범위 2~26회), 시술 1.3 개월 후에 최대 효과가 있었다고 했고, 장기별로는 피부 82%, 간 61%, 위장 61%에서 완전반응이 얻어졌고 병기별로는 2기에서는 86%, 3기에서는 55%, 4기에서는 30%의 완전반응을 보였다. 또한 이 임상연구에서는 4년 생존율이 47%로 기존 치료에 비해 고무적인 결과를 보고하고 있다.^{7,8)} 본 연구 대상환자에서는 기존의 발표된 반응률과 생존율에 비해 비교적 낮은 성적을 보였는데, 이는 중앙 시술 횟수 3회(범위, 2~8회)로 기존의 발표된 최대효과를 얻을 수 있는 만큼의 시술을 시행하지 못하였고, 또한 이미 2차 치료로서 사용된 고용량의 메틸프레드니솔론에도 반응이 없었던 스테로이드저항성 이식편대숙주질환 환자만을 대상으로 체외광분반술을 시행했기 때문이라 생각한다.

비교분석에 의하면 비록 체외광분반술군이 비체외광분반술군보다 향상된 생존율이나 생존기간을 보여 주었지만, 고용량의 메틸프레드니솔론에도 저항성을 보인 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환의 발생률은 본 연구에 의하면 동종 조혈모세포이식술을 시행한 환자 중 공여자 림프구 주입술 시행한 환자를 포함해도 4.5%로 극히 낮아 대상환자 수가 적을 수 밖에 없고, 다양한 특성을 가진 환자를 대상으로 하였고, 또한 비체외광분반술군의 치료가 다양했기 때문에 두 군간의 우월성에 대한 판단은 불가능하다고 생각한다. 하지만 본 연구는 체외광분반술의 효과를 알아보기 위해 동일 기간의 비체외광분반술군의 치료 결과를 같이 분석하였고, 체외광분반술은 고용량 메틸프레드니솔론에도 반응이 없는 “스테로이드저항성 급성이식편대

숙주질환” 환자에 대해 30%의 부분반응 이상의 호전을 보였고 229.3±89.3일의 예측 생존기간을 보여 기존의 치료와 더불어 체외광분반술이 고용량의 메틸프레드니솔론에도 반응이 없는 스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환에 대한 치료법으로 고려할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 향후 고용량스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환 환자에 대해 조기에 체외광분반술을 시작하고 더 많은 치료 횟수를 이용한 강화된 치료 프로토콜을 이용한다면 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

배경: 동종조혈모세포이식 이후 발생하는 스테로이드 저항성급성이식편대숙주질환 환자는 장기 부전과 감염으로 인해 높은 사망률을 보인다. 최근 스테로이드 저항성 급성이식편대숙주질환에 감염의 위험이 낮을 것으로 예상되는 체외광분반술이 도입되었다.

방법: 2003년부터 2006년까지 가톨릭의과대학 가톨릭조혈모세포이식센터에서 동종조혈모세포이식을 시행 받은 후 고용량의 스테로이드에도 반응하지 않는 “스테로이드저항성 급성이식편대숙주질환”을 가진 환자 23명 중 체외광분반술을 시행했던 10명에 대해 치료 반응률을 조사하고, 체외광분반술을 시행하지 않은 환자들과 생존율과 생존기간을 분석하였다.

결과: 부분반응과 완전반응을 포함한 체외광분반술의 반응률은 3/10 (30%)이었다. 관찰기간 동안의 생존율은 체외광분반술을 받은 환자에서 3/10 (30%), 받지 않은 환자에서 0/13 (0%)이었고, 체외광분반술을 받은 환자의 평균 예측 생존기간은 229.3±89.3일, 체외광분반술을 받지 않은 환자 41.8±14.6일이었다($P=0.028$).

결론: 체외광분반술은 고용량의 스테로이드에도 반응이 없는 급성이식편대숙주질환 환자의 치료방법으로 고려할 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian group for bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2288-93.
- 2) Deeg HJ. How I treat refractory Acute GVHD. *Blood* 2007;109:4119-26.

- 3) 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.
- 4) Dall'Amico R, Rossetti F, Zulian F, et al. Photopheresis in paediatric patients with drug-resistant chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1997;97:848-54.
- 5) Couriel D, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1 Suppl 2):37-40.
- 6) Peritt D. Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1 Suppl 2):7-12.
- 7) Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood* 2000;96:2426-31.
- 8) Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91:405-8.
- 9) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-8.
- 10) Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S53-5.
- 11) Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109:2657-62.
- 12) Van Lint MT, Milone G, Leotta S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* 2006;107:4177-81.
- 13) First LR, Smith BR, Lipton J, Nathan DG, Parkman R, Rapoport JM. Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes. *Blood* 1985;65:368-74.
- 14) Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003;102:802-9.
- 15) Pavletic SZ, Smith LM, Bishop MR, et al. Prognostic actors of chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem-cell transplantation. *Am J Hematol* 2005;78:265-74.
- 16) Yamashita K, Horwitz ME, Kwatema A, et al. Unique abnormalities of CD4(+) and CD8(+) central memory cells associated with chronic graft-versus-host disease improve after extracorporeal photopheresis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1 Suppl 2):22-30.
- 17) Suchin KR, Cassin M, Washko R, et al. Extracorporeal photochemotherapy does not suppress T- or B-cell responses to novel or recall antigens. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:980-6.
- 18) Lim HW, Edelson RL. Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1117-26.
- 19) Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006;107:3074-80.
- 20) Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, et al. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1187-93.
- 21) Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion* 2001;41:1299-305.