

소아 급성골수성백혈병에서 조혈모세포이식 시 하루 1회 정주용 Busulfan 전처치의 유용성에 대한 연구

부산대학교 의과대학 소아과학교실

박성식 · 곽정원 · 임영탁

The Effectiveness of Once-daily Intravenous Busulfan as a Conditioning Regime for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Acute Myelogenous Leukemia

Seong Shik Park, M.D., Jeong Won Kwak, M.D. and Young Tak Lim, M.D.

Department of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Background: There have recently been some reports suggesting that once-daily intravenous busulfan (IV Bu) as a conditioning regime for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) possibly reduces the toxicities without influencing the clinical outcome as compared with the traditional 4 times daily dosage schedule. We report here on the clinical outcome of once-daily IV Bu as a conditioning regime for HSCT in children with AML at a single treatment center.

Methods: We retrospectively analyzed nine AML children who received HSCT with using the once-daily IV Bu (110~130 mg/m² on 4 consecutive days) conditioning regimen at the Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital from 2003 to 2007.

Results: The median age at HSCT was 8.25 years. As for the conditioning regimens, the HLA-matched sibling peripheral HSCT (N=4) was Flu/Bu, the CBT and unrelated BMT (N=4) was Flu/Bu/ATG and the autologous HSCT (N=1) was Bu/Cy. There was only one case of primary graft failure in an unrelated donor CBT recipient. The median time to neutrophil engraftment was 14 days and the median time to platelet engraftment was 19 days. The transplant-related toxicities were acceptable; there were no case with CNS toxicity and VOD was observed in two cases (1 mild case of VOD and 1 moderate case of VOD). Acute GVHD was noted in two cases (1 case of grade I and 1 case of IV). With a median follow up of 33 months, there were two cases of relapse and two cases of death.

Conclusion: Once-daily IV Bu as a conditioning regimen for HSCT in children with AML was well tolerated and convenient with relatively moderate toxicities, but additional studies are needed to determine the therapeutic efficacy and pharmacokinetics of once-daily IV Bu in children who are undergoing HSCT. (Korean J Hematol 2009;44:1-7.)

Key Words: Intravenous busulfan, Once-daily administration, Acute myelogenous leukemia, Hematopoietic stem cell transplantation, Children

접수 : 2008년 8월 10일, 수정 : 2008년 12월 3일

승인 : 2009년 1월 5일

교신저자 : 임영탁, 부산광역시 서구 아미동 1가 10

⑨ 602-739, 부산대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 051-240-7295, Fax: 051-248-6205

E-mail: limyt@pusan.ac.kr

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여
연구되었음.

Correspondence to : Young Tak Lim, M.D.

Departments of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine

1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7298, Fax: +82-51-248-6205

E-mail: limyt@pusan.ac.kr

서 론

Busulfan (Bu)은 대표적인 알킬화제로 고용량으로 다른 약물과 병합하여 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)의 전처치로 많이 이용되고 있으며, 특히 전신방사선조사(total body irradiation, TBI)를 대체하는 용도로 그 효과가 널리 보고되었다.¹⁻³⁾ 과거에 사용되었던 경구용 Bu은 일반적으로 위장관에서 흡수가 일정하지 않고, 환자에 따라서 약동학의 차이가 크게 나는 경우가 있으며 생체이용률(bioavailability)에 의한 차이도 있다. 특히 소아에 있어서는 경구 복용이 어렵고 구토가 자주 발생하며 경구용 Bu의 개인내 혹은 개인간 가변성이 성인에 비해 현저하기 때문에 중증 독성 및 이식 후 생착 실패나 재발의 가능성이 높다는 보고가 있다.^{4,5)}

최근 개발된 정주용(intravenous, IV) Bu은 경구용 Bu에 비해 사용의 편이성, 순응도, 약물 흡수의 예측가능성 및 약물 독성 감소 등의 이유로 점차 사용이 증가되고 있는데,⁶⁻⁹⁾ Bu은 비교적 좁은 치료범위를 갖고 있어 약물 농도가 치료범위보다 높으면 간정맥폐쇄성질환(hepatic veno-occlusive disease, VOD) 및 중추신경계 독성과 같은 약물과 관련된 중증 독성이 나타나고,^{3,6)} 반면에 치료 범위보다 낮으면 생착 실패나 재발의 위험성이 증가한다.^{4,10)} 성인에서 IV Bu는 예측가능하고 일관된 약동학과 적은 약물 관련 독성을 나타내고 있으나, 소아에서는 IV Bu이 개인마다 차이가 큰 약동학을 나타내고 있어 향후 임상적 경과에 대한 많은 연구가 요구된다.¹¹⁾ 통상적으로 가장 많이 사용되는 하루 4회 IV Bu를 포함한 전처치와 비교했을 때 하루 1회 IV Bu을 포함하는 전처치는 예측 가능한 약동학과 부작용 및 치료 효과가 거의 비슷한 연구 결과를 보여 보다 편리한 방법이라고 보고되고 있으며,^{12,13)} 또한 HSCT의 임상적 결과에는 영향을 미치지 않고 오히려 하루 4회 IV Bu를 포함한 전처치보다 약물 독성을 줄일 수 있다는 보고도 있다.^{14,15)}

최근 성인을 대상으로 하루 1회 IV Bu를 포함한 전처치의 임상적 경과 및 약동학에 대한 여러 보고가 있으나 소아를 대상으로 한 연구는 비교적 드물고 국내의 연구는 아직까지 없었다. 이에 저자들은 단일기관에서 소아 급성골수성백혈병(acute myelogenous leukemia, AML)을 대상으로 하루 1회 IV Bu를 포함한 전처치로 HSCT를 시행하여 이식 후 생착, 전처치 약물의 부작용, 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD) 및

질병의 재발 등을 통해 하루 1회 IV Bu의 임상적 유효성을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 3월부터 2007년 7월까지 부산대학교병원 소아과에서 AML로 진단받은 18세 이하의 소아 및 청소년 중에서 하루 1회 IV Bu이 포함된 전처치로 조혈모세포이식을 시행한 9례를 대상으로 임상적 특성, 전처치의 약물의 부작용, GVHD 및 질병의 재발 등에 대하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

2. 방법

1) 이식 과정

IV Bu은 이식 전 6일부터 이식 전 3일까지 총 4일간 하루 1회 110~130mg/m²의 용량으로 3시간 동안 투여하였고, 환자의 이식 프로토콜에 따라 fludarabine (Flu) 혹은 cyclophosphamide (Cy)과 antithymocyte globulin (ATG) 혹은 thymoglobulin을 함께 사용하였다. Bu의 중추신경계 독성을 예방하기 위해 이식 전 6일부터 이식 전 3일까지 lorazepam (0.03mg/kg/회, 하루 4회)을 함께 투여하였다. 급성 GVHD 예방을 위해 tacrolimus를 이식 이틀 전부터 0.03~0.05mg/kg/일의 용량으로 지속적으로 주입하였고, 이식 후 제 1, 3, 6, 11일에 methotrexate를 5mg/m²/일의 용량으로 투여하였다. VOD의 예방을 위해 prostaglandin E1과 low molecular weight heparin을 이식 전 6일부터 이식 후 30일 까지 투여하였으며, 경우에 따라 glutathione과 비타민 E 등을 추가로 투여하였다.

2) 정의

호중구 생착은 이식 후 말초혈액에서 호중구가 500/ μ L 이상 3일 연속으로 유지되는 첫날로 정의하였고, 혈소판 생착은 수혈 없이 혈소판이 20,000/ μ L 이상 3일 연속으로 유지되는 첫날로 정의하였으며, 초기 생착 실패는 이식편의 혈액학적 기능이 전혀 없는 상태로 이식 후 42일까지 호중구가 500/ μ L 미만인 경우로 정의하였다.¹⁶⁾ IV Bu 전처치에 연관된 독성은 National Cancer Institute (NCI)의 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0에 근거하여 평가하였다.¹⁷⁾ VOD의 임상적 진단은 이식 후 21일 이전에 다른 간손상이 올 수 있는 원인 없이 고빌리루빈혈증(2.0mg/dL 이상)을 만족하면서 압통을 동반한 간종대, 5%를 초과한 체중증가, 복수 중 2가지 이상이 있을 때

Table 1. Patient characteristics

| No. | Sex | Diagnosis (FAB) | Age at diagnosis (months) | Age at SCT (months) | Duration from diagnosis to SCT (months) | Status at SCT |
|-----|-----|-----------------|---------------------------|---------------------|---|---------------|
| 1 | M | AML (M2) | 70 | 76 | 6 | CR1 |
| 2 | M | AML (M1) | 184 | 189 | 5 | CR1 |
| 3 | F | AML (M1) | 93 | 99 | 6 | CR1 |
| 4 | M | AML (M1) | 76 | 82 | 6 | CR1 |
| 5 | F | AML (M4Eo) | 9 | 38 | 29 | CR2 |
| 6 | M | AML (M2) | 71 | 77 | 6 | CR1 |
| 7 | M | AML (M2) | 194 | 204 | 10 | CR1 |
| 8 | M | AML (M2) | 102 | 111 | 9 | CR1 |
| 9 | M | AML (M2) | 188 | 195 | 7 | CR1 |

Abbreviations: No., number; M, male; F, female; FAB, French-American-British; SCT, stem cell transplantation; CR1, first complete remission; CR2, second complete remission.

Table 2. The information of transplantation

| No. | Donor | HLA-parity | Conditioning regimen | Once-daily IV Bu dose | GVHD prophylaxis | VOD prophylaxis |
|-----|-------|------------|----------------------|--------------------------|------------------|-----------------|
| 1 | S-PB | 10/10 | Flu/Bu | 120mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E P G |
| 2 | S-PB | 10/10 | Flu/Bu | 130mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E P G |
| 3 | S-PB | 10/10 | Flu/Bu | 130mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E P G |
| 4 | S-PB | 10/10 | Flu/Bu | 120mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E P G |
| 5 | S-CB | 8/10 | Flu/Bu/ATG* | 120mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E |
| 6 | U-CB | 4/6 | Flu/Bu/ATG | 130mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E P |
| 7 | U-BM | 8/8 | Flu/Bu/ATG | 130mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E P G V |
| 8 | U-BM | 8/8 | Flu/Bu/ATG* | 110mg/m ² ×4d | Tacrolimus MTX | E P G |
| 9 | A-PB | — | Bu/Cy | 130mg/m ² ×4d | — | E G V |

Abbreviations: S, sibling; U, unrelated; A, autologous; PB, peripheral blood; CB, cord blood; BM, bone marrow; Flu, fludarabine 40mg/m²×4d; Bu, busulfan; Cy, cyclophosphamide 60mg/kg×2d; ATG, equine anti-thymocyte globulin 30mg/kg×3d, *rabbit anti-thymocyte globulin 3mg/kg×3d; MTX, methotrexate; E, enoxaparin; P, prostaglandin E1; G, glutathione; V, vitamin E.

로 정의하였다.¹⁸⁾ 급성 GVHD의 진단 및 등급은 Glucksberg 등의 기준에 의해 정의하였다.¹⁹⁾

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

9예의 AML 소아는 FAB 분류상 M1 3명, M2 5명, M4Eo 1명이었다. 성별 분포는 남아는 7명, 여아는 2명이었다. 진단 시 대상 연령의 중앙값은 7세 9개월(9개월~16세 2개월) 및 이식 시 대상 연령의 중앙값은 8세 3개월(3세 2개월~17세)로 이식까지 평균 6개월이 소요되었다. 이식 시 1차 완전관해 상태가 8명, 2차 완전관해 상태가 1명이었고, 이식 후 추적관찰기간의 중앙값은 33개월(3~65개월)이었다(Table 1).

2. 조혈모세포이식의 유형과 전처치

HLA 일치 형제간 말초조혈모세포이식이 4예, HLA 일치 비혈연간 골수이식이 2예, 형제간 제대혈이식 1예, 비혈연간 제대혈이식 1예, 자가조혈모세포이식 1예였다. 전처치로 형제간 말초조혈모세포이식 4예는 Flu/Bu를, 제대혈이식 2예 및 비혈연간 골수이식 2예는 Flu/Bu/ATG를, 자가조혈모세포이식 1예는 Bu/Cy를 시행하였다(Table 2). 모든 동종조혈모세포이식에서 이식편내의 T 림프구 제거는 시행하지 않았다.

3. 이식된 세포 수

제대혈이식 2예를 제외한 7예의 환아에 주입된 유핵 세포의 중앙값은 $9.2 \times 10^8/\text{kg}$ ($2.9-11.7 \times 10^8/\text{kg}$)이고, CD34 양성세포의 중앙값은 $6.7 \times 10^6/\text{kg}$ ($2.0-10.2 \times 10^6/\text{kg}$)이었고, 제대혈이식 2예의 주입된 유핵세포와

Table 3. Transplant-related data of 9 patients received once-daily IV Bu

| No. | Infused cell dose | | Engraftment (days) | | VNTR chimerism |
|-----|-----------------------------|--|--------------------|----------|----------------|
| | TNC ($\times 10^8$ /kg) | CD34+ cells ($\times 10^6$ /kg) | Neutrophil | Platelet | |
| 1 | 11.7 | 10.2 | 14 | 28 | CC |
| 2 | 6.1 | 6.7 | 13 | 13 | CC |
| 3 | 10.0 | 4.7 | 13 | 16 | CC |
| 4 | 9.2 | 7.8 | 12 | 13 | CC |
| 5 | 0.35 | 0.08 | 16 | 33 | CC |
| 6 | 0.32 | 0.17 | EF | EF | — |
| 7 | 2.9 | 2.9 | 15 | 28 | CC |
| 8 | 3.2 | 2.0 | 19 | NA | CC |
| 9 | 10.9 | 7.0 | 12 | 19 | — |

Abbreviations: TNC, total nucleated cells; VNTR, variable number of tandem repeat; CC, complete chimerism; EF, engraftment failure; NA, not applicable.

CD34 양성세포는 각각 3.5×10^7 /kg 및 0.8×10^5 /kg과 3.2×10^7 /kg 및 1.7×10^5 /kg이었다(Table 3).

4. 생착

전체 9예 중 비혈연간 제대혈이식 1예만 초기 생착 실패하였고, 호중구 생착의 중앙값은 이식 후 13일(12~19일), 혈소판 생착의 중앙값은 이식 후 19일(13~33일)이었다(Table 3). 초기 생착 실패한 1예는 이후 냉동 보관된 자가말초혈조혈모세포로 이식을 시행하여 재발없이 51개월째 생존하고 있다.

5. 전처치 약물의 독성

하루 1회 IV Bu를 포함한 전처치의 독성으로 경련을 포함한 중추신경계 독성을 보인 증례는 없었으며, 점막염은 2등급 4예 및 3등급 4예였고, 간독성은 모두 1~3등급으로 나타났으나 일시적이었다. 출혈성방광염

Table 4. Transplant-related toxicities of 9 patients received once-daily IV Bu

| No. | VOD | Hepatotoxicity (grade) | | Hemorrhagic cystitis (grade) | Neuro-toxicity | Mucositis (grade) | Nephro-toxicity (grade) | Infection (grade) |
|-----|----------|------------------------|----|------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | | ALT | TB | | | | | |
| 1 | — | 3 | 1 | — | — | 1 | — | 1 |
| 2 | — | 2 | 2 | — | — | 3 | — | 1 |
| 3 | — | 3 | 1 | — | — | 3 | — | 1 |
| 4 | — | 3 | 1 | — | — | 2 | — | 1 |
| 5 | — | 2 | — | — | — | 3 | 1 | 1 |
| 6 | — | 2 | 3 | — | — | 3 | 1 | 3 |
| 7 | — | 2 | 2 | — | — | 2 | 1 | 3 |
| 8 | Mild | 2 | 3 | 3 | — | 2 | 1 | 1 |
| 9 | Moderate | 2 | 3 | — | — | 2 | — | — |

Abbreviations: VOD, veno-occlusive disease of liver; ALT, alanine aminotransferase; TB, total bilirubin.

Table 5. GVHD and clinical outcomes of 9 patients received once-daily IV Bu

| No. | aGVHD | cGVHD | CMV | | Follow-up (months) | Response at 100 days | Relapse | Outcome | Causes of death |
|-----|----------|-------|-------------|---------|--------------------|----------------------|---------|---------|-----------------|
| | | | Antigenemia | Disease | | | | | |
| 1 | — | — | — | — | 20 | CR | — | Alive | — |
| 2 | — | — | — | — | 33 | CR | — | Alive | — |
| 3 | — | — | — | — | 39 | CR | — | Alive | — |
| 4 | Grade I | — | — | — | 13 | CR | Yes* | Dead | PD |
| 5 | — | — | — | — | 65 | CR | Yes† | Alive | — |
| 6 | NA | NA | — | — | 51 | CR | — | Alive | — |
| 7 | Grade IV | NA | — | +† | 3 | Dead | — | Dead | aGVHD |
| 8 | — | — | + | — | 13 | CR | — | Alive | — |
| 9 | Auto | Auto | — | — | 37 | CR | — | Alive | — |

Abbreviations: aGVHD, acute graft-versus-host disease; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; CMV, cytomegalovirus; CR, complete remission; PD, progression of disease after relapse; NA, not applicable; Auto, autologous transplantation.

*Bone marrow relapse at posttransplant 10 months, †Granulocytic sarcoma at posttransplant 7 months, †CMV colitis.

은 1예에서 발생하였고, 신독성은 1등급만 4예에서 발생하였다. VOD는 경증 1예, 중등도 1예만 나타났다 (Table 4).

6. 이식관련 합병증, 재발 및 사망

급성 GVHD는 I등급 1예와 IV등급 1예가 발생하였는데, IV등급 급성 GVHD 환자는 스테로이드 치료에 반응 없이 간부전으로 이식 후 3개월에 사망하였다. 동종조혈모세포이식을 시행한 모든 예에서 만성 GVHD는 발생하지 않았다. 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)의 감염(CMV 항원혈증)이 발생한 증례는 1예가 있었는데 ganciclovir로 선제치료(preemptive therapy) 이후 호전되었고, CMV 질병이 발생한 증례는 1예(CMV 결장염)가 있었으나 IV등급 급성 GVHD 발생 이후 동반되어 사망하였다.

AML의 재발이 발생한 증례가 2예였는데 1예는 이식 후 7개월에 과립구육종으로 재발하였고 항암화학요법만으로 다시 관해에 도달한 뒤 65개월째 재발없이 생존하고 있고, 1예는 이식 후 10개월에 골수재발 하였으며 재발 후 3개월에 항암화학요법 중 사망하였다. 사망한 증례 2예 중 1예는 질병의 재발로, 1예는 급성 GVHD로 사망하였다(Table 5).

고 찰

1950년대에 소개된 busulfan (Bu)는 고용량으로 투여 시 탁월한 골수제거 효과로 인하여 HSCT의 전처치로 가장 많이 이용되고 있으며, 특히 TBI를 대체하는 목적으로 그 사용이 증가되어 왔다.¹⁻³⁾ 1990년대에 개발된 IV Bu를 전처치로 사용할 때 통상적으로 경구용 Bu과 투여 간격이 같은 하루 4회 IV Bu이 가장 많이 사용되었는데, 하루 4회 IV Bu이 포함된 전처치는 경구용 Bu에 비해 사용의 편이성, 순응도, 약물 흡수의 예측가능성, 높은 생체이용률 및 약물 독성 감소 등의 이유로 점차 사용이 증가되고 있고,⁶⁻⁹⁾ 특히 경구용 Bu의 장관 흡수는 간의 "first-pass" 효과를 통하여 VOD 발생을 증가시킬 수 있는데, IV Bu를 사용하면 간의 first-pass 효과를 피할 수 있어 VOD 발생을 줄일 수 있다고 보고되었다.^{4,7,20,21)}

최근 하루 1회 IV Bu 투여가 가능하다는 것이 보고되면서 하루 4회 IV Bu가 포함된 전처치와 비교했을 때 예측 가능한 약동학과 약물의 독성, 이식 합병증 및 항백혈병 효과가 거의 유사하다는 연구 결과를 보이고 환자와 의료인 모두에게 보다 편리한 방법이며 입원하

지 않고 외래 차원에서 처치가 가능한 방법으로 알려져 있는데,^{12,13)} 오히려 HSCT의 임상적 결과에는 영향을 미치지 않고 통상적인 하루 4회 투여보다 치료 효과 및 약물의 독성 측면에서 이점이 있다고 보고되었다. 먼저 약동학적인 측면에서 IV Bu 투여 24시간 후에는 가장 낮은 약물 농도만 검사되기 때문에 하루 4회 IV Bu 투여보다 더욱 합리적인 AUC (area under the curve)를 구할 수 있고,²²⁾ 또한 하루 1회 IV Bu 투여가 4회 분할 투여보다 Bu의 최대 약물 농도가 높기 때문에 혈관 분포가 미약한 조직에도 잘 침투할 수 있어 더 높은 항백혈병 효과를 기대할 수 있다.¹²⁾ 특히 VOD 발생 측면에서 보면, 투여 된 Bu과 Bu 사이의 glutathione-S-reductase 및 glutathione-S-transferase 회복이 하루 1회 IV Bu 투여에서 더 활발하기 때문에 이론적으로 VOD의 발생을 감소시킬 수 있고,²²⁾ 또한 Bu/Cy 전처치에서 Bu의 마지막 투여분과 Cy의 첫 투여분 사이의 시간이 길수록 간손상 위험이 감소할 수 있다는 보고도 있어 하루 1회 IV Bu 투여가 VOD의 발생 감소에 기여할 것으로 사료된다.^{3,4)} 본 연구에서도 VOD는 하루 1회 IV Bu 전처치한 9예 중 경증 1예, 중등도 1예에서 발생하였으나 2예 모두 수분제한, 이뇨제 투여 등 보존적 치료만으로 회복되어 임상적 결과에 영향을 주지 못하였다.

성인을 대상으로 하는 연구에서 Russel 등¹⁴⁾은 성인 70명을 대상으로 fludarabine (Flu)과 하루 1회 IV Bu의 전처치를 사용하였을 때 VOD는 없었고 경한 약물 관련 독성이 있었으며 Bu는 예측가능한 혈중 약물 농도를 나타냈다고 보고하였다.

하루 4회 IV Bu이 포함된 전처치와 비교하는 연구에서 Ryu 등¹²⁾은 15세 이상의 성인들을 대상으로 하루 1회 IV Bu으로 전처치한 군(30명)과 하루 4회 IV Bu으로 전처치한 군(30명)을 무작위로 등록하여 비교했을 때 유사한 약동학적 활성과 생착을 나타냈고 급성 GVHD, VOD 및 이식 후 100일 이내 약물의 다른 독성의 차이는 없었으나, 비재발성 사망률은 하루 1회 IV Bu으로 전처치한 군에서 낮았다고 보고하였다.

소아를 대상으로 한 연구는 많지 않은데, Zwaveling 등¹¹⁾은 6개월에서 16세까지 소아 18명을 대상으로 한 연구에서 하루 1회 IV Bu 전처치를 사용했을 때 높은 약물 농도에도 불구하고 약물 독성은 특이하지 않았으며 VOD는 중등도 1예만 나타났다고 보고하여 소아에서도 안전하고 편리한 전처치 방법이지만 생착 실패율이 비교적 높아 향후 Bu의 목표로 하는 AUC를 최적화하는 연구의 필요성을 제기하였다. 또한 Bartelink 등²³⁾

은 소아를 대상으로 TDM (therapeutic drug monitoring)에 근거한 하루 1회 IV Bu를 포함하여 전처치한 군(30명)과 TDM 없이 통상적인 경구 Bu를 포함하여 전처치한 군(30명)을 비교하였을 때 하루 1회 IV Bu 군이 전체생존율(overall survival) 및 무사건생존율(event-free survival) 모두 의미 있게 높았고, VOD의 발생은 더 많았지만 defibrotide로 쉽게 치료되어 전체적인 예후에는 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 이 연구에서는 VOD가 발생한 대부분의 환자에게 melphalan이 전처치로 함께 투여되었다는 점에서 IV Bu 전처치에서 melphalan을 VOD의 위험인자로 생각하였다.

국내에서는 아직 소아를 대상으로 하루 1회 IV Bu이 포함된 전처치에 대한 보고는 없는데, 본 연구에서는 비록 대상 환자 수가 적고, 후향적인 연구이며, 하루 4회 IV Bu으로 전처치한 대조군과의 비교는 할 수 없었으며 TDM에 근거하는 약동학적 연구를 함께 시행하지 못한 한계점을 갖고 있다. 그러나 하루 1회 IV Bu가 포함된 전처치로 이식한 AML 9예에서 이식 후 생착은 비혈연간 제대혈이식 1예만 제외하고 8예에서 이식편의 성공적인 생착이 확인되었고, Bu의 대표적인 비혈액학적 독성인 중증 VOD 및 중추신경계 독성은 1예도 발생하지 않았다. 또한 경한 정도의 점막염과 일시적인 간독성 등이 발생하였으나 임상 경과에 영향을 미치지 못하였다. 급성 GVHD는 I등급 1예, IV등급 1예가 발생하여 후자가 간부전으로 사망하였지만, 만성 GVHD는 모든 예에서 발생하지 않아 하루 1회 IV Bu이 포함된 전처치는 비교적 이식 관련 독성이 적고 GVHD 발생 및 재발의 증례도 적어 기존의 성인을 대상으로 하는 하루 1회 IV Bu 전처치의 연구와 유사한 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구는 국내에서 소아를 대상으로 하루 1회 IV Bu이 포함된 전처치의 임상적 유용성에 대한 단일 기관의 임상적 경험에 대한 첫 보고로 소아 AML의 조혈모세포이식에서 하루 1회 IV Bu이 포함된 전처치는 비교적 이식 관련 독성이 적고 편리한 방법으로 판단된다. 그러나 향후 보다 많은 환자를 대상으로 하여 약동학 및 임상 경과에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경: 고용량 busulfan (Bu)은 조혈모세포이식의 전처치로 널리 사용되고 있는데 경구용보다 정주용(IV)

이 사용의 편이성, 순응도, 약물흡수의 예측가능, 부작용 감소 등의 이유로 주로 사용된다. 최근 통상적으로 가장 많이 사용되는 하루 4회 IV Bu에 비해 하루 1회 IV Bu는 부작용 및 효과가 거의 비슷해 보다 편리한 방법이라는 보고가 있다. 저자들은 소아 급성골수성백혈병(AML)에서 하루 1회 IV Bu을 포함한 전처치를 시행한 단일기관의 조혈모세포이식 경험을 보고하고자 한다.

방법: 2003년 3월부터 2007년 7월까지 부산대학교 병원 소아과에서 시행한 AML 소아의 조혈모세포이식 중 전처치로서 하루 1회 IV Bu이 포함된 9예를 대상으로 하여 후향적인 의무기록분석을 하였다. IV Bu은 4일간 연속으로 하루 1회 투여하였고($110\sim130\text{ mg/m}^2/\text{일}$), 경련 예방을 위해 모두 lorazepam을 함께 투여하였으며 이식 후 생착, 전처치 약물의 독성, 이식편대속주병 및 질병의 재발 등을 평가하였다.

결과: 1. 진단 시 대상 연령의 중앙값은 7세 9개월 및 이식 시 대상 연령의 중앙값은 8세 3개월로 이식까지 평균 6개월이 소요되었으며 이식 후 추적관찰기간의 중앙값은 33개월이었다. 2. 전처치로 형제간 말초조혈모세포이식 4예는 Flu/Bu를, 제대혈이식 및 비혈연간 골수이식 4예는 Flu/Bu/ATG를, 자가조혈모세포이식 1예는 Bu/Cy를 시행하였다. 3. 제대혈이식을 제외한 환아에 주입된 유핵세포의 중앙값은 $9.2\times10^8/\text{kg}$ 이고, CD34 양성세포의 중앙값은 $6.7\times10^6/\text{kg}$ 이었다. 9예 중 비혈연간 제대혈이식 1예만 초기 생착실패하였고, 호중구 생착의 중앙값은 이식 후 13일, 혈소판 생착은 이식 후 19일이었다. 4. 전처치 약물의 독성으로 중추신경계 독성을 보인 증례는 없었으며, 점막염 및 간독성은 모두 1~3등급으로 나타났으나 일시적이었다. VOD는 경증 1예, 중등도 1예만 나타났고 급성 GVHD는 I등급 1예, IV등급 1예였다. 5. AML의 재발이 발생한 증례가 2예였고, 사망한 증례는 2예였는데 1명은 질병의 재발로 인하여, 1명은 급성 GVHD로 사망하였다.

결론: 소아 AML에서 조혈모세포이식 시 하루 1회 IV Bu을 포함한 전처치는 비교적 부작용이 적고 편리한 방법으로 평가되나 향후 임상적인 경과 및 약동학에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 현

- 1) Copelan EA, Deeg HJ. Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohe-

- matopoietic malignancies without the use of total body irradiation. *Blood* 1992;80:1648-58.
- 2) Bolinger AM, Zangwill AB, Slattery JT, et al. An evaluation of engraftment, toxicity and busulfan concentration in children receiving bone marrow transplantation for leukemia or genetic disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:925-30.
 - 3) Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:31-42.
 - 4) Hassan M, Ljungman P, Bolme P, et al. Busulfan bioavailability. *Blood* 1994;84:2144-50.
 - 5) Vassal G, Challine D, Koscielny S, et al. Chronopharmacology of high-dose busulfan in children. *Cancer Res* 1993;53:1534-7.
 - 6) Schuler US, Renner UD, Kroschinsky F, et al. Intravenous busulphan for conditioning before autologous or allogeneic human blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;114:944-50.
 - 7) Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:493-500.
 - 8) Andersson BS, Kashyap A, Gian V, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:145-54.
 - 9) Park YH, Lee S, Kim YJ, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous busulfan as conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 2002;37:127-33.
 - 10) McCune JS, Gibbs JP, Slattery JT. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet* 2000;39:155-65.
 - 11) Zwaveling J, den Hartigh J, Lankester AC, Guchelaar HJ, Egeler RM, Bredius RG. Once-daily intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Anticancer Drugs* 2006;17:1099-105.
 - 12) Ryu SG, Lee JH, Choi SJ, et al. Randomized comparison of four-times-daily versus once-daily intravenous busulfan in conditioning therapy for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1095-105.
 - 13) Madden T, de Lima M, Thapar N, et al. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pre-transplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:56-64.
 - 14) Russell JA, Tran HT, Quinlan D, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:468-76.
 - 15) de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004;104:857-64.
 - 16) Davies SM, Weisdorf DJ, Haake RJ, et al. Second infusion of bone marrow for treatment of graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:73-7.
 - 17) Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0. Available at <http://ctep.cancer.gov>.
 - 18) Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
 - 19) Glucksberg H, Storb R, Feter A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
 - 20) Peters WP, Henner WD, Grochow LB, et al. Clinical and pharmacologic effects of high dose single agent busulfan with autologous bone marrow support in the treatment of solid tumors. *Cancer Res* 1987;47:6402-6.
 - 21) Grochow LB, Kravit W, Whitley CB, Blazar B. Busulfan disposition in children. *Blood* 1990;75:1723-7.
 - 22) Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F, Lennon S, Caldera H, Goodman MS. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:486-92.
 - 23) Bartelink IH, Bredius RG, Ververs TT, et al. Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:88-98.