

소아 동종조혈모세포이식을 받은 환아에서 이식 전후의 혈청 Ferritin 값의 변화와 이식 결과에 미치는 영향

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실, ²한림대학교 의과대학 강동성심병원 소아청소년과학교실

이윤정¹ · 조형래¹ · 배근욱¹ · 박미림¹ · 고경남¹ · 송준섭² · 임호준¹ · 서종진¹

Influence of Serum Ferritin on Transplant-related Outcomes and Complications in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yoon Jung Lee, M.D.¹, Hyung Rae Cho, M.D.¹, Keun Wook Bae, M.D.¹, Meerim Park, M.D.¹, Kyung Nam Koh, M.D.¹, Joon Sup Song, M.D.², Ho Joon Im, M.D.¹ and Jong Jin Seo, M.D.¹

Department of Pediatrics, ¹Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,

²Kangdong Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Background: Iron overload, primarily related to RBC transfusions, is a relatively common complication in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. There are emerging data from retrospective studies that iron overload can significantly increase the risk of nonrelapse mortality after allogeneic HSCT.

Methods: One hundred and five children who received allogeneic HSCT between Jan 2004 and Feb 2009 at Asan Medical Center were analyzed. For indirect estimation of body iron stores, we measured serum ferritin serially in HSCT recipients at pre-transplant, 3 months and 1 year post-transplant. We also analyzed prevalence of hyperferritinemia, correlation of iron overload and transplant-related outcomes and complications.

Results: The prevalence of hyperferritinemia ($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$) at pre-HSCT, 3 months and 1 year post-HSCT were 66.7% (70/105), 78% (71/91) and 40.9% (27/66), respectively. Children with hyperferritinemia ($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$) at 3 months post-HSCT had worse 2-year OS (79% vs 95%; $P=0.023$) than those in the low ferritin group ($< 1,000 \mu\text{g/L}$). Very high levels (VHL) of ferritin ($\geq 3,000 \mu\text{g/L}$) at 3 months post-HSCT were associated with increased incidence of treatment related mortality (23% vs 2%, $P=0.001$) and acute graft-versus-host disease (54% vs 26%, $P=0.007$) in univariate analysis. VHL of ferritin remained significant in multivariate analysis.

Conclusion: Hyperferritinemia at 3 months post-HSCT had adverse impact for transplantation outcome in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. These results suggest that the screening and adequate treatment of iron overload in HSCT recipients might be helpful to improve the HSCT outcomes. (*Korean J Hematol* 2009;44:227-236.)

Key Words: Iron overload, Ferritin, Hematopoietic stem cell transplantation, Pediatrics

접수 : 2009년 8월 6일, 수정 : 2009년 9월 25일

승인 : 2009년 9월 25일

교신저자 : 임호준, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1

☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

Tel: 02-3010-3371, Fax: 02-473-3275

E-mail: hojim@amc.seoul.kr

본 연구는 보건복지가족부 암정복추진연구개발사업 지원 (0520290)과 보건의료기술진흥사업 지원(A080588)에 의하여 이루어진 것임.

Correspondence to : Ho Joon Im, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

388-1, Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3371, Fax: +82-2-473-3275

E-mail: hojim@amc.seoul.kr

서론

악성혈액질환 및 비악성질환의 치료로 조혈모세포 이식의 이용이 많아지고 생존률이 증가함에 따라 이식 관련 합병증에 대한 연구도 활발해졌다.¹⁻⁴⁾ 주로는 잦은 적혈구 수혈로 인해 발생하게 되는 철 과잉은 조혈모세포이식을 받는 환자에서 흔히 경험하게 되나 이전에는 그 영향에 대한 인식이 부족했다.²⁻¹¹⁾ 이전의 연구들에서 보면 철 과잉이 만성간질환, 정맥폐쇄성간질환(veno-occlusive disease of liver, VOD), 감염, 특발성폐렴증후군(idiopathic pneumonia syndrome) 등의 이식 관련 합병증과 연관이 있다는 보고들이 있다.^{2,3,7-19)} 또한 철 과잉이 있는 환자들에서 이식 후 생존률이 낮아지거나 치료관련사망률(treatment-related mortality, TRM)이 높아진다는 보고도 있었다.^{5,7,8,10,11,20)} 장기적으로는 심장, 내분비계, 간 등의 장기에도 독성을 야기시켜 기능부전에 이르게 할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{1,10,11,14)} 체내 철 축적 상태를 측정할 수 있는 방법으로는 여러 가지가 있는데 간 생검을 통해 간 내 철의 축적 상태를 측정하는 것이 가장 정확하겠으나 침습적인 단점이 있어 추적 검사를 시행하기에 어려움이 있다. 비 침습적인 방법으로 혈청 페리틴(ferritin)은 간 생검 결과와 연관성이 다소 떨어져 특이도가 낮다는 단점이 있으나 민감도가 높고 추적 검사를 시행하기에 용이해 철 과잉의 선별 검사 및 추적 검사에 가장 흔히 이용되고 있다.^{5-8,11,13,15,21)} 최근에는 자기공명영상을 이용하여 간 내 철 축적 상태를 측정하는 방법도 점차 이용이 늘고 있는 추세이다.^{6,11,22)}

저자들은 동종조혈모세포이식을 시행받은 환자들에서 철 과잉의 지표로 혈청 페리틴을 이용하여 이식 전, 후 시기별로 고페리틴혈증의 빈도와 고페리틴혈증과 연관된 이식 관련 인자를 확인하고, 고페리틴혈증이 이식 결과와 이식관련 합병증의 발생에 미치는 영향을 분석하고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2009년 2월까지 서울아산병원 소아종양혈액과에서 동종조혈모세포이식을 받은 전체 112명의 환자들 중 재이식을 받은 7명을 제외한 105명의 환자들의 의무기록지를 통하여 각 환자의 성별, 이식 시의 나이, 공여자가 혈연인지 비혈연인지 여부, 조혈모세포이식을 받게 된 원인질환, 이식 전 전처치로 전

신방사선조사 시행 유무, 골수제거 여부, 이식 후 정맥폐쇄성간질환이나 급만성이식편대숙주질환(acute and chronic graft-versus-host disease, GVHD)의 발생 유무를 후향적으로 분석하였다. 원인질환은 악성혈액질환과 비악성질환으로 구분하여 환자를 분류하였고 1,200 cGy 이상의 전신방사선조사를 받았거나 BuCy로 전처치를 시행한 경우 골수제거를 시행한 것으로 보았다. 정맥폐쇄성간질환의 진단은 Seattle criteria²³⁾에 준하였고, 질환의 심한 정도에 따라 분류하여 정맥폐쇄성간질환으로 진단되었으나 특별한 치료 없이 호전된 경우를 경도, 치료를 필요로 하였으나 완전히 회복된 경우를 중등도, 치료에 반응 없이 100일 이상 지속되거나 다발성장기부전으로 진행되거나 사망에 이르는 경우 중등도로 분류하였다.²⁴⁾ 경도 이상의 정맥폐쇄성간질환이 발생하였던 경우를 정맥폐쇄성간질환이 있었던 경우로 보았고 급성이식편대숙주질환은 2도 이상 있었던 경우를 기준으로 하였다. 체내 철 축적 상태를 확인하기 위해 전향적으로 철 과잉의 지표로 선별 검사에 가장 많이 이용되는 혈청 페리틴을 이용하여 이식 전과 이식 후 3개월, 1년 쯤 혈청 페리틴 수치를 측정하여 시기에 따른 혈청 페리틴 수치의 변화를 확인해 보았다. 혈청 페리틴 수치와 수혈 빈도와와의 관계를 분석하기 위해 의무기록지를 통해 각 환자의 수혈의 빈도를 확인하였는데 1회 10 mL/kg를 기준으로 하여 수혈의 횟수를 조사하였다.

혈청 페리틴 수치 1,000 $\mu\text{g/L}$ 을 기준으로 하여 혈청 페리틴 수치가 1,000 $\mu\text{g/L}$ 이상인 고페리틴혈증군과 그렇지 않은 군으로 분류하고, 혈청 페리틴 수치가 3,000 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 군과 그렇지 않은 군으로 분류하여 각 군간에 이식 결과나 이식 관련 합병증 발생의 빈도에 차이가 있는지를 분석하였다. 이식 관련 합병증으로 정맥폐쇄성간질환, 급만성이식편대숙주질환, 거대세포바이러스의 재활성 및 거대세포바이러스 질환, 급성호흡곤란증후군의 발생 여부를 조사하여 각 시기별로 페리틴 수치에 따라 발생 빈도에 차이가 있는지를 분석하였고 급성이식편대숙주질환의 경우 발생 시점을 조사하여 누적발생률을 추가로 분석하였다. 이식 결과로는 2년 전체생존률(overall survival, OS), 무사건생존률(event free survival, EFS), 무재발생률(relapse free survival, RFS)과 치료관련사망의 누적발생률을 분석하였다.

고페리틴혈증 유무에 따라 환자 군 간에 성별, 원인질환, 공여자, 전신방사선조사나 골수제거 시행 여부에 차이가 있는지를 확인하기 위해 chi-square test를 이

용하였고 고펀리틴혈증 군과 그렇지 않은 군 간에 수혈 빈도의 차이에 관하여 독립표본 t-test를 이용하여 분석하였다. 이식 결과 및 이식 관련 합병증의 발생에 미치는 영향에 관하여 chi-square test와 Kaplan-Meier 생존 분석, log-rank test를 실시하여 비교분석 하였고, 이식 결과 및 이식 관련 합병증의 발생 빈도에 유의한 차이가 있었던 경우 Cox 회귀 분석을 통한 다인자 분

Table 1. Clinical characteristics of 105 pediatric allogeneic HSCT recipients

Clinical characteristics	No. of patients
Gender	
Male	67
Female	38
Underlying diseases	
Hematologic malignancies	81
AML	42
ALL	28
MDS	6
ABL	3
CML	2
Non-malignant diseases	24
Aplastic anemia	10
Immunodeficiency	4
Fanconi anemia	3
Metabolic disease	3
HLH	3
Pure red cell anemia	1
Donors	
Sibling	25
Unrelated	80
Conditioning	
With TBI	29
Without TBI	76
Myeloablation	
Yes	86
No	19
VOD	
Yes	6
No	99
aGVHD (\geq Grade 2)	
Yes	33
No	69
cGVHD	
Yes	37
No	58

Abbreviations: AML, indicates acute myeloblastic leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; ABL, acute biphenotypic leukemia; CML, chronic myeloblastic leukemia; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; VOD, venoocclusive disease; aGVHD, acute graft-versus-host-disease; cGVHD, chronic graft-versus-host disease.

석을 실시하였다. 자료들의 통계처리는 SPSS 14.0을 이용하였고, 유의수준 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

전체 112명의 환자들 중 연구 기간 내 재이식을 받은 7명의 환아를 제외하고 총 105명의 환아를 대상으로 하였고 이식 시 연령의 중앙값은 6세 5개월(6개월~18년 4개월)이었고 남아가 67명, 여아가 38명이었다. 조혈모세포이식을 받게 된 원인질환으로는 악성혈액질환이 81명, 비악성질환이 24명 이었는데 세부적으로 보면 악성혈액질환으로 급성골수모구성백혈병이 42명, 급성림프모구성백혈병이 28명, 골수형성이상증후군이 6명, 급성양표현성백혈병이 3명, 만성골수모구성백혈병이 2명이었고, 비악성질환으로는 재생불량빈혈이 10명, 면역결핍증이 4명, 판코니 빈혈이 3명, 대사질환이 3명, 혈구탐식성조직구증이 3명, 순적혈구빈혈이 1명이었다. 이식의 공여자로는 비혈연간 이식이 80예, 혈연간 이식이 25예였고, 이식의 전처치로 전신방사선 조사를 시행한 환아가 29명, 시행하지 않은 환아가 76명이었으며, 골수제거를 받은 환아가 86명, 받지 않은 환아가 19명이었다. 전체 105명 중 정맥폐쇄성간질환이 발생한 환아는 6명으로 이중 5명은 중증도 이상의 정맥폐쇄성간질환이 발생하였다. 2도 이상의 급성이식편대숙주질환이 발생한 경우는 총 33예였고 3도 이상으로 심한 경우가 15예, 4도 이상이 5예 이었다. 만성이식편대숙주질환은 총 105명의 환자들 중 37명에서 발생하였다(Table 1).

시기별로 평균 혈청 페리틴 수치 변화를 보면 이식

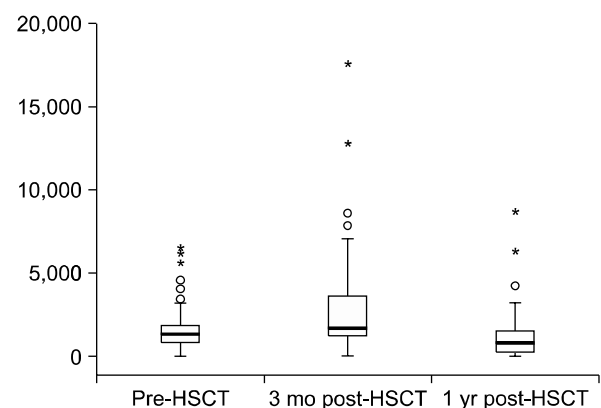


Fig. 1. Change of serum ferritin level before and after HSCT.

전 $1,490 \pm 1,186 \mu\text{g/L}$, 이식 후 3개월째 $2,721 \pm 2,721 \mu\text{g/L}$, 이식 후 1년째 $1,131 \pm 1,445 \mu\text{g/L}$ 로 이식 후 3개월째 증가하였다가 1년째에는 이식 전과 비슷한 수준으로 감소하는 양상을 보였고, 혈청 페리틴 수치 $1,000 \mu\text{g/L}$ 이상의 고페리틴혈증의 발생 빈도는 이식 전 70/105 (66.7%), 이식 후 3개월째 71/91 (78%), 이식 후 1년째 27/66 (40.9%)였다(Fig. 1). 혈청 페리틴 수치가 $3,000 \mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 환자는 이식 전 8/105 (7.6%), 이식 후 3개월째 27/91 (30.8%), 이식 후 1년째 5/66 (7.6%)의 빈도로 나타났다. 이식 전 철분제거치료를 받은 사례는 없었다.

혈청 페리틴 수치와 수혈 빈도의 관계를 보면 혈청 페리틴 수치 $1,000 \mu\text{g/L}$ 이상의 고페리틴혈증 군과 그

렇지 않은 군을 비교했을 때 이식 전, 이식 후 3개월째, 1년째 모두 고페리틴혈증 군에서 수혈의 빈도가 많았다(Table 2).

이식 전 고페리틴혈증 군($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)과 그렇지 않은 군 간에 성별, 원인질환, 공여자, 전신방사선조사 시행 여부, 골수제거 여부의 차이를 보기 위해 chi-square 교차분석을 시행하였을 때 악성혈액질환의 경우($P=0.025$)와 전신방사선조사를 시행하였던 경우($P=0.010$)에 고페리틴혈증을 보이는 환아가 의미있게 많았다(Table 3).

이식 후 3개월째 고페리틴혈증($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)의 유무에 성별, 원인질환, 공여자, 전신방사선조사 시행 여부, 골수제거 여부 등의 이식 전 환자의 인자가 영향을 미치는지를 chi-square 교차분석을 통해 분석하였을 때 전신방사선조사를 시행하였던 경우 고페리틴혈증을 보이는 환아가 의미있게 많았다($P=0.002$, Table 3). 이식 후 1년째 고페리틴혈증($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)의 유무와 이식 전 환자의 인자와의 관계를 분석한 결과에서도 전신방사선조사를 시행한 경우 이외에 다른 인자들은 고페리틴혈증의 발생과 의미있는 관계를 보여주지 못했다($P=0.006$, Table 3).

2. 이식 후 합병증 및 이식 결과

고페리틴혈증이 이식 관련 합병증의 발생 여부에 미

Table 2. Number of packed red cell transfusions by serum ferritin level

	Serum ferritin		P-value
	Low ($<1,000 \mu\text{g/L}$)	High ($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)	
Pre-HSCT	6.7 ± 4.3	16.8 ± 13.3	<0.005
3 months post-HSCT	3.1 ± 1.8	6.0 ± 5.4	0.021
1 year post-HSCT	3.9 ± 3.1	9.9 ± 9.0	<0.005

Table 3. Clinical characteristics of pediatric allogeneic HSCT recipients according to serum ferritin level at pre-HSCT and 3 months, 1 year post-HSCT

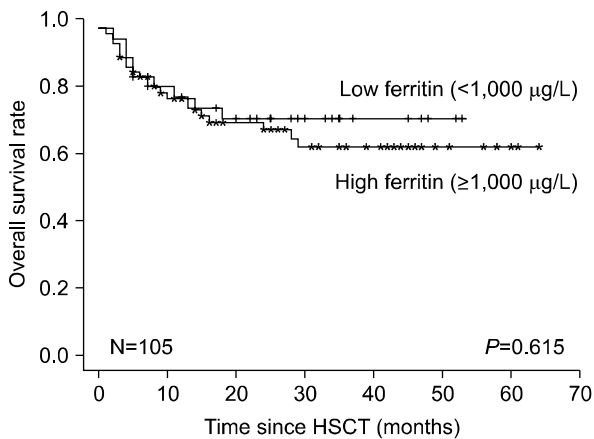
Characteristic	Serum ferritin								
	Pre-HSCT			3 months post-HSCT			1 year post-HSCT		
	Low	High	P-value	Low	High	P-value	Low	High	P-value
Gender			0.082			0.597			0.823
Male	23	44		12	48		24	20	
Female	12	26		8	23		15	7	
Underlying diseases			0.025			0.24			1
Hematologic malignancies	22	59		13	56		30	21	
Non-malignant diseases	13	11		7	15		9	6	
Donors			0.063			0.227			0.078
Sibling	7	18		7	14		12	3	
Unrelated	28	52		13	57		27	24	
Conditioning			0.01			0.002			0.006
With TBI	4	25		0	23		4	11	
Without TBI	31	45		20	48		35	16	
Myeloablation			0.424			0.55			0.729
Yes	27	59		17	55		34	22	
No	8	11		3	16		5	5	

Abbreviation: TBI, indicates total body irradiation.

Table 4. Complications after HSCT according to serum ferritin level

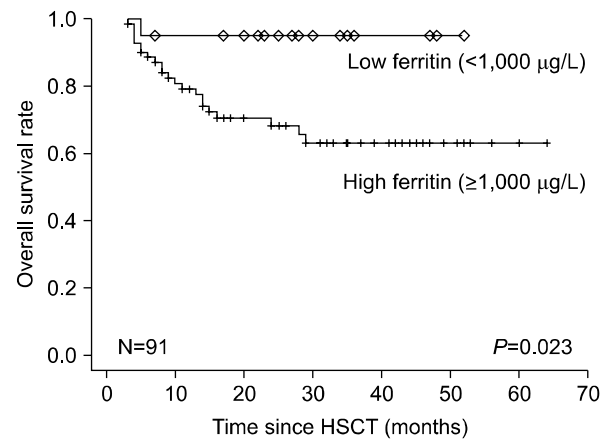
	No. of patients/Evaluable patients								
	Pre-HSCT			3 months post-HSCT			1 year post-HSCT		
	Low	High	P-value	Low	High	P-value	Low	High	P-value
VOD	3/35	3/70	0.661	0/20	3/71	0.591	0/39	1/27	0.409
aGVHD	13/34	20/68	0.501	6/20	25/71	0.792	9/39	9/27	0.408
cGVHD	13/33	24/62	1	4/20	33/70	0.039	12/39	13/27	0.199
CMV reactivation	13/35	25/70	1	7/20	26/71	1	10/39	10/27	0.416
CMV disease	2/35	4/70	1	0/20	5/71	0.349	0/39	1/27	0.409
ARDS	2/35	2/70	0.407	1/20	2/71	0.53			

Abbreviations: Low, serum ferritin level $<1,000 \mu\text{g/L}$; High, serum ferritin level $\geq 1,000 \mu\text{g/L}$; VOD, indicates veno-occlusive disease; aGVHD, acute graft-versus-host disease; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; CMV, cytomegalovirus; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

**Fig. 2.** Overall survival (OS) according to serum ferritin level at pre-HSCT.

치는 영향을 분석하기 위해 이식 전, 이식 후 3개월 쯤, 이식 후 1년 쯤 고페리틴혈증군($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)과 그렇지 않은 군 간에 정맥폐쇄성간질환, 급만성이식편대숙주질환, 거대세포바이러스의 재활성 및 거대세포바이러스 질환의 발생, 급성호흡곤란증후군 등의 합병증 발생 여부에 차이가 있는지를 분석한 결과 이식 후 3개월 쯤 고페리틴혈증군에서 만성이식편대숙주질환의 빈도가 높은 것으로 나타났고, 그 외에 합병증의 발생 빈도에는 차이가 없었다(Table 4).

또한 고페리틴혈증이 이식 결과에 영향을 미치는지를 확인하기 위해 이식 전, 이식 후 3개월 쯤, 이식 후 1년 쯤 각 시기별로 고페리틴혈증 군과 그렇지 않은 군간에 2년 전체생존률, 무사건생존률, 무재발생존률의 차이와 치료관련사망, 급성이식편대숙주질환의 누적발생률의 차이를 Kaplan-Meier 생존분석을 통해 분석하였다. 이식 전 고페리틴혈증군과 그렇지 않은 군

**Fig. 3.** Overall survival (OS) according to serum ferritin level at 3 months post-HSCT.

간에 2년 전체생존률을 분석한 결과 각각 67%와 70%로 차이가 없었고($P=0.615$, Fig. 2), 무사건생존률, 무재발생존률과 치료관련사망 및 급성이식편대숙주질환의 누적발생률에도 유의한 차이를 보이지 않았다. 이식 후 3개월 이상 생존한 환자에서 이식 후 3개월 쯤 고페리틴혈증 군과 그렇지 않은 군 간에 이식 결과 및 이식 관련 합병증의 발생의 차이를 보았을 때 혈청 페리틴 수치가 $1,000 \mu\text{g/L}$ 이상인 군의 2년 전체생존률이 75%, 그렇지 않은 군의 2년 전체생존률이 95%로 혈청 페리틴 수치가 높은 경우 이식 후 전체생존률이 낮은 것으로 나타났다($P=0.023$, Fig. 3). 또한 혈청 페리틴 수치가 $3,000 \mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 경우 치료관련사망과 급성이식편대숙주질환의 누적발생률이 의미있게 높은 것으로 나타났다(Fig. 4). 이는 성별, 나이, 원인질환, 공여자, 전처치 등 다른 이식관련인자를 고려하여 다인자 분석을 실시하였을 때에도 의미있는 결

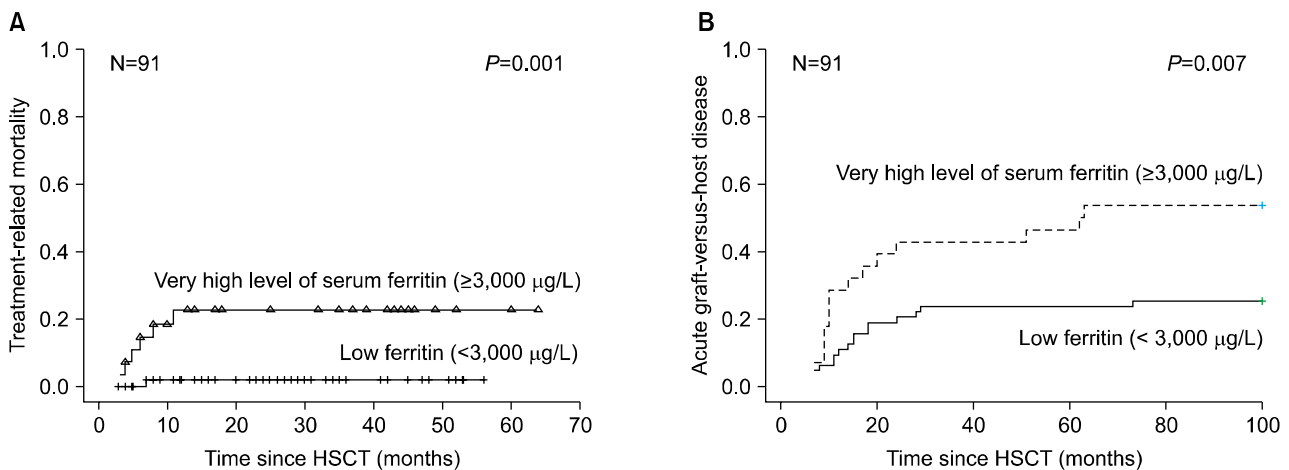


Fig. 4. Cumulative incidence of treatment related mortality (A) and acute graft-versus-host disease (B) according to serum ferritin level at 3 months post-HSCT.

Table 5. Causes of treatment-related mortality in patients with hyperferritinemia ($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$) at 3 months after HSCT

Causes of death	No.
cGVHD	3
Fungal infection	2
VOD	1
Post transplant BO	1
Total	7

Abbreviations: cGVHD indicates chronic graft-versus-host disease; VOD, veno-occlusive disease; BO, bronchiolitis obliterance.

과를 보였다. 3개월 이후 발생한 치료관련사망은 모두 7예가 있었는데, 이들은 모두 혈청 페리틴 수치가 $1,000 \mu\text{g/L}$ 이상으로 높았고 이들 중 7명 중 6명은 혈청 페리틴 수치가 $3,000 \mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높았으며, 사망원인으로는 만성이식편대숙주질환이 3예, 진균 감염이 2예, 정맥폐쇄성간질환이 1예, 조혈모세포 이식 후 발생한 폐쇄성세기관지염이 1예였다(Table 5). 이식 후 1년째 혈청 페리틴 수치와 이식 결과의 관계를 분석했을 때 고페리틴혈증 유무는 이식 결과에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.

고 찰

악성혈액질환 및 비악성질환의 치료로 조혈모세포 이식의 이용이 많아지고 환자의 생존률이 증가하면서 이식 성적의 향상 및 합병증 발생에 대한 연구에 관심이 모아지고 있다. 철 과잉에 대해서는 이전에는 인식이 부족하였으나 그 합병증 및 장기적인 영향에 대한

연구들이 나오면서 최근에는 선별 검사 및 적절한 치료의 필요성에 의견의 일치를 보이고 있다.¹⁻⁴⁾

조혈모세포이식을 받는 환자에서 철 과잉의 원인으로는 주로는 이식 전 후로 상당량의 수혈을 받게 되고,²⁻¹¹⁾ 조혈모세포이식을 하게 되는 원질환 자체(탈라세미아, 혈색소증, 골수이형성증후군의 refractory anemia with ringed sideroblast subtype 등), 이식 전 받게 되는 항암화학요법, 이식 전처치로 시행하게 되는 방사선 조사 및 고용량 화학요법 등이 체내 철 대사 상태에 영향을 미칠 수 있다. 또한 방사선조사나 고용량 화학요법은 골수와 종양세포를 파괴시키고 철을 유리시켜 혈중 철 농도를 증가시키고, 간세포에도 손상을 주어 세포 내 철이 유리되면서 혈중 철의 농도는 증가하게 된다.²⁾

인체가 철의 적정 상태를 유지하는 기전은 위장관계를 통한 철의 흡수를 조절하는 것으로 과다 축적 시 빠르고 효과적인 배설 방법이 없다.¹¹⁾ 과잉 된 철은 간, 심장 및 췌장이나 갑상선 등 내분비계에 침착되어 과산화 이온에서 독성 유리 산소기가 생성되는 과정에 관여하게 되면서 단백질의 산화, 세포막 지질의 과산화, 핵산의 변성을 일으켜 조직 손상을 일으키고 나아가 기능 부전에 이르게 하기도 한다. 수혈 시 적혈구 1단 위에는 $200 \sim 250 \text{ mg}$ 정도의 철이 함유되어 있고 성인의 경우 약 20단위 이상의 수혈 시 철 과잉이 일어날 수 있는 것으로 알려져 있다.^{2,11)}

체내 철 축적 상태를 간접적으로 알 수 있는 방법에는 간 생검, 간 자기공명영상 검사, 간 컴퓨터단층촬영 등 여러 가지가 있겠으나 본 연구에서는 선별 검사 및 추적 검사로 용이하게 사용할 수 있고 비용이 적게 들

며 덜 침습적인 혈청 페리틴 수치를 측정하는 방법을 이용하였다.

조혈모세포이식을 받는 환자에서 철 과잉의 영향에 대한 연구는 탈라세미아 환자에서 먼저 연구되기 시작하여 철 과잉이 있는 환자에서 이식 후 생존률이 감소하고 간기능부전 및 감염 등 합병증 발생의 빈도가 증가함이 알려지면서 이후로 악성혈액질환 환자와 자가 조혈모세포이식 환자에까지 연구가 확대되었다.²⁵⁾

Rose 등²²⁾은 동종조혈모세포이식을 시행받은 후 장기 생존한 성인 환자들에서 혈청 페리틴 수치를 측정하고 그 수치가 정상 범위 이상으로 증가한 환자들은 간 자기공명영상 검사를 시행한 결과를 발표하였는데 65명의 대상 환자들의 평균 페리틴 수치는 532 $\mu\text{g/L}$ 였다. 혈청 페리틴 수치가 정상 범위 이상으로 증가한 환자들은 58% (38/65)로 이들 중 32명에서 간 자기공명영상 검사를 시행하였는데 32명 중 31명의 간내철분함량이 정상 범위보다 증가해 있음을 확인하였다. 또한 간 자기공명영상 검사를 통해 측정한 간내철분함량은 수혈의 빈도, 혈청 페리틴 수치와 유의한 상관관계를 보였다.

Majhail 등⁶⁾의 연구에서도 동종조혈모세포이식을 시행받은 56명의 성인 환자를 대상으로 하여 1년 이상의 장기 생존자들의 혈청 페리틴 수치 및 간 자기공명영상 검사를 시행하였을 때 혈청 페리틴 수치가 1,000 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 증가되어 있는 환자가 34% (19/56)로 혈청 페리틴 수치가 높은 환자군에서는 수혈의 빈도가 높은 것으로 확인되었다. 이들 19명 중 18명은 간 자기공명영상 검사를 통해 측정한 간내철분함량이 정상 범위보다 증가해 있었고, 혈청 페리틴 수치와 간 자기공명영상 검사를 통한 간내철분함량은 유의한 상관관계를 보여주어 혈청 페리틴 수치를 측정하는 것이 철 과잉의 적절한 선별 검사가 될 수 있음을 확인해주었다. 본 연구에서는 이식 전, 이식 후 3개월과 1년째 혈청 페리틴 수치를 연속적으로 검사하여 시기 별로 고페리틴혈증의 빈도를 확인할 수 있었고 이식 후 1년째 까지 여전히 많은 환자들에서(40.9%) 고페리틴혈증을 보이는 것을 알 수 있었다. 이전의 연구들에서와 같이 본 연구에서도 고페리틴혈증군에서는 수혈의 빈도가 유의하게 많아 잦은 적혈구 수혈이 철 과잉의 주요한 원인을 확인하였다.

철 과잉과 관련된 이식 관련 합병증에 대한 외국 연구들에 따르면 철 과잉이 있는 경우 이식 후 감염, 정맥폐쇄성간질환, 간기능부전, 급만성이식편대속주질환, 특발성폐렴증후군 등의 빈도가 높은 것으로 보고

하고 있는데 대부분 성인 환자를 대상으로 한 연구이다.^{2,11,17-19)} 소아를 대상으로 한 연구로는 Chotsampancharoen 등¹⁾이 133명의 소아백혈병 환아를 대상으로 이식 후 1년째 혈청 페리틴 수치를 측정하였는데 평균 수치는 1,158 $\mu\text{g/L}$ 이었고 혈청 페리틴 수치가 정상 범위($\geq 110 \mu\text{g/L}$) 이상인 경우가 93.2% (124/133)였다. 이식 후 장기적인 합병증과의 관련성을 분석하였는데 간기능이상, 갑상선기능저하, 심기능저하, 성장호르몬결핍과 관련이 있음이 확인되었다.

본 연구에서는 이식 후 합병증으로 정맥폐쇄성간질환, 급만성이식편대속주질환, 거대세포바이러스관련 합병증, 급성호흡곤란증후군의 발생과 고페리틴혈증과의 관계를 시기별로 분석하였는데 대부분 합병증들과는 관련성이 없는 것으로 확인되어 이전의 연구들과 상이하였으나 이식 후 3개월째 고페리틴혈증군($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)에서 만성이식편대속주질환의 빈도가 높았고, 이식 후 3개월째 혈청 페리틴이 3,000 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 경우 급성이식편대속주질환의 누적 발생률이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이전의 연구들에서는 이식 전 높은 페리틴 수치가 이식 후 합병증의 발생과 관련이 있다는 보고가 많았으나 본 연구에서는 이식 전 고페리틴혈증군과 그렇지 않은 군간에는 이식 후 합병증의 발생에 유의한 차이가 없었다.

철 과잉이 이식 결과에 미치는 부정적인 영향에 대해서도 성인 환자를 대상으로 한 외국의 많은 연구들이 있는데, 악성혈액질환으로 골수제거 후 동종조혈모세포이식을 시행받은 환자들에서 이식 전 혈청 페리틴 수치가 높은 경우 이식 후 전체생존률이 감소하거나 치료관련사망률이 증가한다는 보고들도 있고, 골수제거를 시행하지 않은 환자들을 대상으로 한 연구에서도 이식 후 전체생존률이 감소한다고 보고한 바가 있으며, 골수제거 여부와 관계 없이 악성혈액질환으로 동종조혈모세포이식을 시행받은 환자들을 대상으로 한 연구에서도 이식 전 높은 혈청 페리틴 수치가 이식 후 낮은 전체생존률, 높은 치료관련사망률과 관련이 있다고 보고하였다.^{5,7-9,12)} 이전의 연구들이 악성혈액질환 환자에 국한하여 결과를 분석한 것과는 달리 본 연구에서는 여러가지 비악성질환을 포함하였고 골수제거 여부와 관계 없이 동종조혈모세포이식을 시행받은 모든 소아 환자를 대상으로 하였으므로 환자군이 불균질하여 이전의 보고들과는 상이한 결과를 보였다. 이에 저자들은 악성혈액질환 환자군만을 대상으로 하여 이식 결과를 다시 분석하였는데, 이식 전 혈청 페리틴 수치 1,000 $\mu\text{g/L}$ 을 기준으로 고페리틴혈증군과 그렇지

않은 군에서 2년 전체생존률이 각각 70%와 66% ($P=0.556$), 치료관련사망의 누적발생률이 각각 13%와 11% ($P=0.69$)로 유의한 차이가 없었다. 혈청 페리틴 수치가 2,500 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 경우에는 2년 전체생존률이 34%로 그렇지 않은 군(75%)에 비해 유의하게 낮았고($P=0.029$), 치료관련사망의 누적발생률도 각각 36%와 9%로 혈청 페리틴 수치가 2,500 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 군에서 높은 치료관련사망률을 보였다. 그러나 이식 전 혈청 페리틴 수치가 2,500 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높았던 환자가 81명 중 10명으로 환자군이 작아 의미를 정확히 판단하기 어렵고, 향후 지속적인 연구를 통해 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 분석이 필요할 것으로 보인다.

또한 본 연구에서는 이식 후 3개월째 고페리틴혈증($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)이 있는 군에서는 이식 후 2년 전체생존률이 감소하는 것으로 나타났고, 특히 혈청 페리틴 수치가 3,000 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 군에서는 치료관련사망률이 의미있게 증가하여 이식 후 철 과잉에 대한 연속적인 추적 검사와 그에 따른 적절한 치료가 이식 성적을 향상시키는데 도움이 될 것으로 사료된다.

이전의 연구들이 조혈모세포이식 전 철 과잉이나 고페리틴혈증이 있었던 경우 이식 결과에 미치는 영향에 대한 분석이 주를 이루었던 것에 비하여 본 연구에서는 이식 전과 이식 후 혈청 페리틴 수치를 추적하면서 각 시기별로 고페리틴혈증 유무와 이식 결과의 관계를 분석하여, 이식 후 3개월째 철 과잉 여부가 이식 결과 및 이식 관련 합병증의 발생 빈도와 높은 상관관계를 보인다는 새로운 사실을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 철 과잉의 지표로 혈청 페리틴만을 사용하였기에 페리틴 수치가 증가한 것이 직접적으로 이식 후 합병증의 빈도를 높이고 사망률을 높이는 원인이 되는지, 아니면 이식 후 이식편대숙주질환이나 감염 등의 합병증이 발생한 결과로 혈청 페리틴이 증가하였는지를 정확히 감별할 수 없다는 제한점이 있다. 그러나 이전의 연구들에서 조혈모세포이식을 받은 후 간기능부전을 보이는 환자에서 간 생검, 또는 간 자기공명영상 검사를 시행한 결과 이식편대숙주질환보다는 철 과잉이 주요한 원인이 되는 경우가 많았고 철 분체제거치료 후 호전된 보고들이 있으며 간 생검이나 자기공명영상 검사를 통해 측정된 간내철분함량이 혈청 페리틴 수치와 높은 상관관계를 보이는 것으로 확인되어, 혈청 페리틴은 여전히 철 과잉의 선별 검사로 흔히 이용되고 있다.^{3,11,15,22)}

최근에는 본 저자들은 간 자기공명영상을 통해 고페리틴혈증을 보이는 환자들에서 간내철분함량을 측정하여 철 과잉 여부를 확인하고 있으며, 향후 연구에서는 간 자기공명영상 검사를 통해 측정된 간내철분함량과 혈청 페리틴과의 관련성을 확인하여 본 연구의 제한점을 보완하고, 소아 동종조혈모세포이식 수혜자에서 철 과잉의 장기적인 영향에 대한 분석도 의미가 있을 것으로 생각한다.

요 약

배경: 조혈모세포이식을 받는 환자에서 잦은 적혈구 수혈, 비효율적 적혈구 생성 및 장내 흡수 증가 등으로 인해 흔히 철 과잉을 경험하게 되며, 이전에는 그 중요성이 간과되었으나 최근 이식 후 합병증 및 이식 결과와의 관련성에 대해 보고되고 있고 소아를 대상으로 한 연구는 거의 없다.

방법: 2004년 1월부터 2009년 2월까지 서울아산병원 소아종양혈액과에서 동종조혈모세포이식을 받은 112명 중 재이식을 받은 7명을 제외한 105명의 환아들을 대상으로 체내 철 축적 상태의 지표로 혈청 페리틴을 이용하여 이식 전, 이식 후 3개월과 1년째 혈청 페리틴 수치를 측정하여 이식 전, 후로 철 과잉의 빈도를 조사하였다. 또한 혈청 페리틴 수치에 따라 이식 결과 및 이식 관련 합병증의 발생 빈도에 차이가 있는지 시기별로 분석하였다.

결과: 이식 시 연령의 중앙값은 6세 5개월(6개월~18년 4개월)이었고 남아가 67명, 여아가 38명 이었다. 원인질환으로는 악성혈액질환이 81명, 비악성질환이 24명 이었고, 비혈연간 이식이 80예, 혈연간 이식이 25예였다. 시기별 혈청 페리틴 수치의 변화를 보면 이식 전 평균 $1,490 \pm 1,186 \mu\text{g/L}$, 이식 후 3개월째 $2,721 \pm 2,721 \mu\text{g/L}$, 이식 1년째 $1,131 \pm 1,445 \mu\text{g/L}$ 로 이식 후 3개월째 증가하였다가 1년째에는 이식 전과 비슷한 수준으로 감소하는 양상을 보였다. 혈청 페리틴 수치 $\geq 1,000 \mu\text{g/L}$ 이상의 고페리틴혈증의 빈도를 보면 이식 전 66.7% (70/105), 이식 후 3개월째 78% (71/91), 1년째 40.9% (27/66)였다. 세 시기 모두에서 고페리틴혈증 군($\geq 1,000 \mu\text{g/L}$)은 그렇지 않은 군에 비해 수혈의 빈도가 많았다(이식 전: 16.8 ± 13.3 vs 6.7 ± 4.3 회, $P=0.000$, 이식 후 3개월째: 6.0 ± 5.4 vs 3.1 ± 3.8 회, $P=0.021$, 1년째: 9.9 ± 9.0 vs 3.9 ± 3.1 회, $P=0.000$). 이식 후 3개월째 혈청 페리틴 수치 1,000 $\mu\text{g/L}$ 이상의 고페리틴혈증이 있는 경우 이식 후 2년 전체생존률이

낮은 것으로 나타났고(79% vs 95%, $P=0.023$), 혈청 페리틴 수치가 3,000 $\mu\text{g/L}$ 이상으로 매우 높은 경우 치료관련사망(TRM) 과 급성이식편대숙주질환(aGVHD)의 누적발생률이 높았다(TRM: 2% vs 23%, $P=0.001$ and aGVHD: 26% vs 54%, $P=0.007$). 이는 성별, 나이, 원인질환, 공여자, 전처치 등 다른 이식관련인자를 고려하여 다인자분석을 실시하였을 때도 마찬가지로 확인되었다.

결론: 동종조혈모세포이식을 시행받은 소아에서 이식 전, 후로 철 과잉이 비교적 흔하고 이식 후 3개월째 철 과잉이 있는 경우 낮은 2년 전체생존률, 높은 치료관련사망률 및 급성이식편대숙주질환의 누적발생률과 관련이 있는 것으로 나타나 이식 전, 후로 철 과잉에 대한 선별 검사 및 적절한 치료로 이식 성적을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- Chotsampancharoen T, Gan K, Kasow KA, Barfield RC, Hale GA, Leung W. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplantation* 2009;13:348-52.
- de Witte T. The role of iron in patients after bone marrow transplantation. *Blood Rev* 2008;22(Suppl 2):22-8.
- Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, George JN. Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:506-10.
- Lichtman SM, Attivissimo L, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary hemochromatosis as a long-term complication of the treatment of hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1999;61:262-4.
- Altès A, Remacha AF, Sureda A, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:987-9.
- Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:790-4.
- Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:195-204.
- Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:799-805.
- Kim YR, Kim JS, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced-intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Acta Haematol* 2008;120:182-9.
- Kamble R, Mims M. Iron-overload in long-term survivors of hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:805-6.
- Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:997-1003.
- Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586-8.
- Or R, Matzner Y, Konijn AM. Serum ferritin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer* 1987;60:1127-31.
- Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics* 2003;111:91-6.
- Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Karakan T, Akyol G. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplant* 2008;42:461-7.
- Harrison P, Neilson JR, Marwah SS, Madden L, Bareford D, Milligan DW. Role of non-transferrin bound iron in iron overload and liver dysfunction in long term survivors of acute leukaemia and bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1996;49:853-6.
- Maradei SC, Maiolino A, de Azevedo AM, Colares M, Bouzas LF, Nucci M. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;114:1270-5.
- Zhu KE, Hu JY, Zhang T, Chen J, Zhong J, Lu YH. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2008;81:461-6.
- Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, et al. Risks

and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:2777-85.

- 20) Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2009;146:310-6.
 - 21) Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31 (Suppl 3):2-6.
 - 22) Rose C, Ernst O, Hecquet B, et al. Quantification by magnetic resonance imaging and liver consequences of post-transfusional iron overload alone in long term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Haematologica* 2007;92: 850-3.
 - 23) Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000;64:281-91.
 - 24) Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005;90:1396-404.
 - 25) Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med* 1993;329:840-4.
-