

# 급성림프구성백혈병 환자의 제대혈이식 후 재발에서 Filgrastim (rhG-CSF)으로 유도한 완전관해

아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실

이성욱 · 정현주 · 박준은

## Complete Remission Induced by Filgrastim (rhG-CSF) in the Case of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia after Unrelated Cord Blood Transplantation

Seong Wook Lee, M.D., Hyun Joo Jung, M.D. and Jun Eun Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Aju University School of Medicine, Suwon, Korea

We report the case of a 13-years-old male patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia, after unrelated cord blood transplantation (CBT), who led to complete remission (CR) by Filgrastim (rhG-CSF). This patient achieved CR1 by induction chemotherapy, but the first relapse occurred at 16 months after the time of diagnosis. The CR2 was obtained with chemotherapy, then one HLA mismatched unrelated CBT was performed. Engraftment occurred and the BM aspirate showed 100% donor cells. But a BM aspirate obtained at 10 months showed relapse, with 56.5% blasts and 51.7% donor cells. After chemotherapy with vincristine and corticosteroid, BM aspirate showed partial remission with 6.8% blasts and 93.4% chimerism of donor's cells. For graft-versus-leukemia effect Filgrastim (3.75  $\mu$ g/kg) was subcutaneously injected daily for 60 days. BM study performed at 1 month after completion of Filgrastim revealed CR3 and 99.8% donor's cells. The third relapse happened at 6 months after CR3, and the patient died 3 months later although chemotherapy continued. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2008;15:134~138)

**Key Words:** Acute lymphoblastic leukemia, Umbilical cord transplantation, rhG-CSF, Graft vs leukemia effect

### 서 론

비혈연간 제대혈이식은 비혈연간 골수이식보다 이식 공여자와 이식 수여자의 조직적합성 일치여부에 대하여 관대하며<sup>1)</sup>, 백혈병의 빠른 악화

때문에 이식이 시급할 경우에 다른 조혈모 세포 이식보다 빨리 이식을 할 수 있다는 장점으로 시행이 늘고 있다<sup>1~3)</sup>. 그러나 제대혈이식은 이식편대 숙주 병(graft-vs.-host disease)의 위험성이 적은 만큼 이식편대 백혈병 효과(graft-vs.-leukemia effect)가 적어서 재발이 더 흔하고<sup>2)</sup>, 재발할 경우 공여자 림프구 주입술(donor lymphocyte infusion)이 현실적으로 불가능하여 이식편대 백혈병 효과를 이용한 재관해를 기대할 수 없다는 한계점이 있다<sup>4,5)</sup>. 이러한 한계를 극복하기 위한 방법으로, 최근 제대혈이식 후 재발한

책임저자 : 박준은, 수원시 영통구 원천동 산 5번지  
아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실, 442-721  
Tel: 031-219-5160, Fax: 031-219-5169  
E-mail: free1109@ajou.ac.kr

급성림프구성백혈병 환자에서 rhGM-CSF (recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor)나<sup>4)</sup> rhG-CSF (recombinant granulocyte colony stimulating factor, Filgrastim)로 공여자 T세포를 자극하여 이식편대 백혈병 효과를 유발해서 완전관해를 이룬 증례들이 보고되고 있다<sup>5)</sup>. 저자들은 한 개 조직 접합성 불일치 비혈연간 제대혈이식 후 재발한 급성림프구성백혈병에서 Filgrastim을 이용하여 완전관해를 유도하였기에 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

과거력상 특이사항 없이 건강히 지내오던 10년 11개월된 남자환아가 1달간의 체중감소와 1주간의 복부팽만을 주소로 내원하여 시행한 혈액검사에서 총백혈구수 10,290/ $\mu$ L, 모세포 54%를 보여 골수검사 후 고위험군 급성림프구성백혈병(L2, pre B-cell lineage with CD13, CD33 coexpression, normal karyotype)을 진단 받았다. Prednisolone, Vincristine, L-asparaginase, Daunorubicin, 척수강내 Methotrexate를 포함한 Pediatric oncology group (POG) 9406 protocol로 관해유도 화학요법 치료 후 14일째 골수검사에서 완전관해를 이룬 뒤, 치료 1년 5개월째 유지화학요법 중 재발하였다. Prednisolone, Vincristine, L-asparaginase, Doxorubicin, 척수강내 Methotrexate를 포함한 POG 9411 protocol로 재관해유도 화학요법 후 한 달째 골수검사에서 두 번째 완전관해를 이루었다. 이후 이식에 적합

한 골수 공여자가 없어서 한 개의 조직적합성 불일치 비혈연간 제대혈 이식(1 A ntigen, 2-allele mismatched)을 시행하였다(Table 1). Cyclo phosphamide 60 mg/kg/day (day -3, day -2), Cytarabine 0.2 g/kg/day (day -5, day -4), ATG (antithymocyte globulin) 30 mg/kg/day (day -3 to day 0), TBI (total body irradiation) 150 cGy (day -9 to day -6)로 전치치요법을 시행하였고, 주입한 총 제대혈의 세포수는 총 유효세포수  $2.6 \times 10^7$ /kg, CD 34양성 세포수  $2.0 \times 10^5$ /kg이었다. 제대혈이식 후 21일째 절대중성구수 677/ $\mu$ L로 백혈구 생착되었고, 30일째 시행한 골수검사에서 공여자 세포 100%를 보였다. 이식 후 8일째 마지막 적혈구수혈을 하였고 50일째 마지막 혈소판수혈을 시행했으며, 이식편대 속주병의 예방을 위하여 부신피질호르몬과 Cyclosporin A를 사용하였고 이식편대 속주병이 없어 약 2개월 후 감량하였다. 제대혈이식 후 10개월째 발열과 함께 고환 크기가 증가하여 급성림프구성백혈병 재발이 의심되어 시행한 골수검사에서 모세포 56.5%와 공여자 세포 51.7%였고, 고환에서도 조직검사 상 재발이 확인되었다. 전신 수행능력이 악화 되어 있어 항암요법 후 rhG-CSF로 이식편대 백혈병 효과를 유도하기로 하였다. Vincristine, 부신피질호르몬으로 한 달간 화학요법 후 시행한 골수검사 상 모세포 6.8%로 감소하고 공여자 세포 93.4%로 증가한 것을 확인 하였다. 이때부터 이식편대 백혈병 효과를 유도하기 위하여 Filgrastim 150  $\mu$ g (3.75  $\mu$ g/kg/day)을 60일간 매일 피하 주사하였다. Filgrastim 투여 한 달 째 시행한 골수 검사에서 모세포는 5% 미만으로 3번째 세포형태학적 완전관해를 이루었으며 당시 공여자 세포 87.8%였다. 두 달간의 Filgrastim 투여 종료 후 시행한 골수 검사결과 완전관해 및 공여자 세포 99.8%이었다. Filgrastim 종료 후 고환재발에 대한 방사선 치료를 시행하면서 다시 골수나 말초혈을 이용한 조혈모세포이식을 위하여 공여자를 구하였지만 실패하였고 비혈연간 제대혈이식은 보호자 거부로 시행하지 못하였다. Filgrastim 종료 후 5개월째 시행한 골수검사 결과, 모세포 12%, 공여

**Table 1.** Characteristics of Banked Donor UCB Unit

Characteristics	Patient	Donor
HLA A	1101, 3101	1101, 3101
HLA B	3501, 5401	5101, 5401
HLA DR	0405, 1401	0405, 1405
CMV	-	-
ABO, Rh typing	O+	O+
Sex	Male	*

\*not checked data

Abbreviations: UCB, umbilical cord blood; HLA, human lymphocyte antigen; CMV, cytomegalovirus

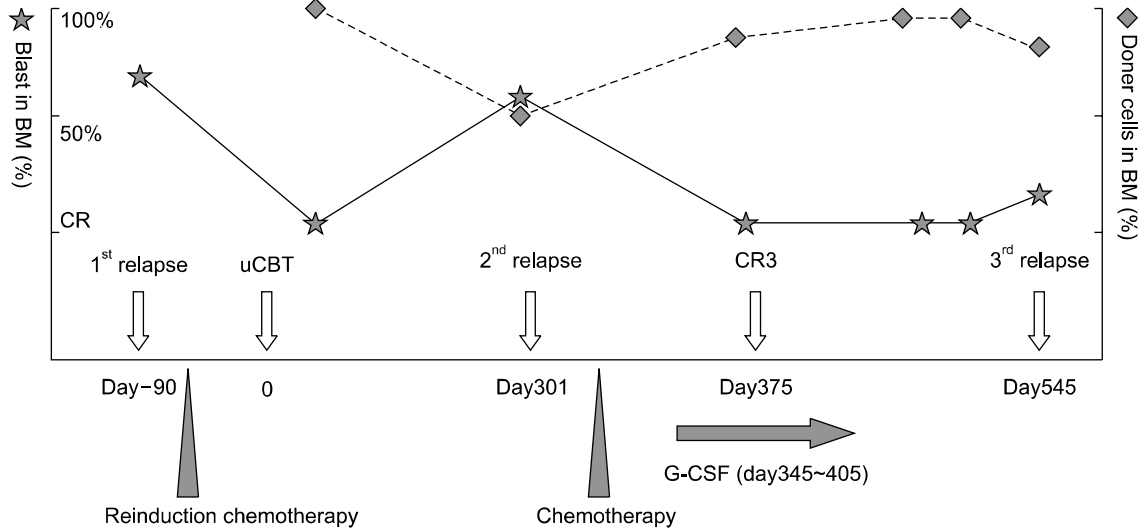


Fig. 1. Time line listing relevant events related to cord blood transplantation. BM, bone marrow; CR, complete remission.

자 세포 89%으로 세 번째 재발하였다. 다시 재발에 대한 화학요법을 시행하였으나 3개월 후 사망하였다.

## 고 찰

지금까지 알려진 바 조혈모세포이식의 합병증인 이식편대 숙주병은 이식편대 백혈병 효과와 밀접한 관계가 있으며<sup>6,7)</sup>, 이식편대 숙주병과 이식편대 백혈병 효과의 기전에서 T세포가 중심역할을 하는 것은 이미 밝혀졌다<sup>8,9)</sup>. 골수 조혈모세포 이식을 한 경우에는 면역억제제만 중단하더라도 충분한 이식편대 백혈병효과를 나타내어 완전관해가 유도 되기도 하는데, 이는 공여된 골수에 성숙한 T세포가 많기 때문으로 여겨진다<sup>10,11)</sup>. 이러한 이유로 인해서 제대혈이식의 경우는 성숙한 T세포가 적으므로 이식편대 숙주병이 적지만 재발이 흔한 것으로 받아들여 지고 있다<sup>2)</sup>. 조혈모세포이식 후 재발한 환자에 있어서 재관해의 목적으로 이용하는 주요 방법 중 하나인 공여자 림프구 주입술은 공여자 T세포를 주입하여 이식편대 백혈병 효과를 극대화하는 것으로, T세포를 활성화

화하기 위해 직접 공여자의 T세포를 주는 것 뿐만 아니라 rhG-CSF를 사용하여<sup>12)</sup> T세포의 이식편대 백혈병 효과를 높여 관해를 이루었던 경험도 보고된 바 있다. 이러한 면에서 제대혈이식의 경우에는 공여자 림프구 주입술이 현실적으로 불가능하므로, 골수이식에서와 같이 rhG-CSF를 이용하여 이미 생착되어 있는 T세포를 활성화하는 방법을 고안하게 되었고, 이러한 이론적 배경으로 제대혈이식을 받고 재발한 급성림프구성백혈병에서 이식편대 백혈병 효과를 이끌어 내기 위하여 면역억제제 사용을 중단하고 rhGM-CSF나<sup>4)</sup> rhG-CSF를<sup>5)</sup> 사용한 증례들이 보고되었다. 성숙한 T세포가 많이 포함되어 있지 않지만 제대혈이식을 한 경우에도 rhGM-CSF, rhG-CSF에 의해 이식편대 백혈병 효과가 생기는 정확한 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않고 있다. 다만, 최근 T세포 외에도 이식편대 백혈병 효과에 기여하는 NK 세포(Natural killer cell)와 LAK 세포(lymphokine-activated killer cell) 등이<sup>13,14)</sup> 성인 말초혈액보다 제대혈에 많이 포함되어 있다는 사실이 주목받고 있다<sup>15)</sup>. 하지만 제대혈의 NK 세포가 성인의 NK 세포만큼의 세포독성을 가지지 못하기 때문에 이를 뒷받침하기 위하여

NK 세포와 IL-2의 관계 등 추가적으로 연구들이 진행 중이다<sup>16)</sup>.

이같은 원리를 이용하여 제대혈이식 후 재발한 급성림프구성백혈병에서 관해를 유도하기 위해 rhGM-CSF와 rhG-CSF를 사용하여 완전관해를 시도한 증례들을 살펴보면, rhGM-CSF를 주입한 예에서 24개월 이상 완전관해를 유지하는 보고도 있으나<sup>5)</sup>, rhG-CSF를 주입한 다른 예에서는 관해를 이루었다가 4개월 후 다시 재발하여 사망하였다는 보고도 있다<sup>4)</sup>. 이와 같이 이식편대 백혈병 효과를 이용하여 완전 관해를 이루었다고 하더라도 급성 림프구성 백혈병의 재발은 다시 일어날 가능성은 충분히 있기 때문에, rhG-CSF를 통한 관해의 의의는 이식 후 다시 고용량 화학요법이 불가능한 상태에서 조혈모세포이식 등 궁극적인 치료를 위한 충분한 시간적 여유를 얻을 수 있게 해주는 데 있다고 하겠다.

결론적으로, 제대혈이식은 이식편대 백혈병 효과가 적어 재발의 위험성도 골수 조혈모세포이식보다 상대적으로 높다 할 수 있고 제대혈의 특성상 재발할 경우 공여자 림프구 주입술이 사실상 불가능하다. 하지만 이러한 단점을 극복하기 위해 rhG-CSF나 rhGM-CSF로 이식편대 백혈병 효과를 유도하여 완전관해를 이룬 증례들이 있었고 본 증례에서도 일시적이지만 완전관해를 이룰 수 있었다. 정확히 제대혈이 어떻게 이식편대 백혈병 효과를 나타내는지 기전에 대하여 연구가 더 필요하며, 국내에서는 rhG-CSF나 rhGM-CSF를 이용하여 완전관해를 이루었던 증례가 부족한 실정이다. 그러나 제대혈이식 후 재발한 급성백혈병에서 rhG-CSF로 완전관해를 유도하는 것은 치료의 선택에 대한 폭을 넓혀주고 궁극적인 치료를 위한 시간을 제공하는 것으로 충분한 의의가 있다 하겠다.

## 참 고 문 헌

- Harris DT, LoCascio J, Besencon FJ. Analysis of the alloreactive capacity of human umbilical cord blood: implications for graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:545-53
- Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339:1565-77
- Park SS, Park JA, Lim YT. Unrelated cord blood transplant using non-TBI conditioning regimen in a child with fanconi anemia. *Clin Pediatr Hematol-Oncol* 2007;14:68-72
- Worth LL, Mullen CA, Choroszy M, Koontz S, Chan K. Treatment of leukemia relapse with recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rh GM-CSF) following unrelated umbilical cord blood transplant: Induction of graft-versus-leukemia. *Pediatr Transplant* 2002;6:439-42
- Howrey RP, Martin PL, Driscoll T, Szabolcs P, Kelly T, Shpall EJ, et al. Graft-versus-leukemia-induced complete remission following unrelated umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1251-4
- Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-33
- Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, Witherspoon RP, Fefer A, Fisher L, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 1989;73:1720-8
- Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988;108:806-14
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62
- LinksSuzuki R, Taji H, Iida S, Miura K, Kagami Y, Ogura M, et al. Complete cytogenetic response with host-derived hematopoiesis induced by cyclosporin A discontinuation in a patient with relapsed chronic myelogenous leukemia after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:615-7
- Collins RH Jr, Rogers ZR, Bennett M, Kumar V, Nikein A, Fay JW. Hematologic relapse of chronic

- myelogenous leukemia following allogeneic bone marrow transplantation: apparent graft-versus-leukemia effect following abrupt discontinuation of immunosuppression. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:391-5
12. Giralt S, Escudier S, Kantarjian H, Deisseroth A, Freireich EJ, Andersson BS, et al. Preliminary results of treatment with filgrastim for relapse of leukemia and myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993;329:757-61
  13. Harris DT. In vitro and in vivo assessment of the graft-versus-leukemia activity of cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:17-23
  14. Keever CA, Abu-Hajir M, Graf W, McFadden P, Prichard P, O'Brien J, et al. Characterization of the alloreactivity and anti-leukemia reactivity of cord blood mononuclear cells. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:407-19
  15. Han P, Hodge G, Story C, Xu X. Phenotypic analysis of functional T-lymphocyte subtypes and natural killer cells in human cord blood: relevance to umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol* 1995;89:733-40
  16. Umemoto M, Azuma E, Hirayama M, Nagai M, Hiratake S, Qi J, et al. Two cytotoxic pathways of natural killer cells in human cord blood: implications in cord blood transplantation. *Br J Haematol* 1997; 98:1037-40
-