

동종 골수이식 후 백혈병 환자에서 발생한 간정맥폐색성질환의 위험인자 및 Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator의 효과

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
이 석

= Abstract =

Hepatic Veno-occlusive Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Patients with Leukemia : Risk Factors and Therapeutic Effect of Recombinant Human Tissue Plasminogen Activator

Seok Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Hepatic veno-occlusive disease(VOD) is a major life-threatening complication of bone marrow transplantation(BMT) caused by high-dose chemotherapy or radiotherapy. The aim of this study is to evaluate the incidence, risk factors, prophylactic effects of low-dose heparin and pentoxifylline(PTX) and therapeutic response to recombinant human tissue plasminogen activator(rt-PA) in VOD patients with leukemia after allogeneic BMT.

Methods : Thirty-two consecutive leukemia patients who underwent HLA-matched allogeneic BMT were included in this study. VOD was clinically defined as having two of the following features : hyperbilirubinemia($\geq 2\text{mg/dL}$), tender hepatomegaly, unexplained weight gain($> 2\%$ from baseline) and/or ascites. Low-dose heparin(100unit/kg/day , IV) and PTX($1,600\text{mg/day}$, PO) were administered for the prevention of VOD.

Results : The median age of recipients in this study was 27(17-44) years. Patients were treated for the following diseases : 17(53.1%) for acute myeloid leukemia(AML), 10(31.3%) for acute lymphoblastic leukemia(ALL) and 5(15.6%) for chronic myeloid leukemia(CML). Fourteen patients(43.7%) were classified as having high-risk pre-BMT status. Of the 32 consecutive patients undergoing allogeneic BMT, 5(15.6%) developed VOD. A higher risk of developing VOD was associated with pre-BMT disease status($p < 0.01$). All VOD patients received rt-PA-based thrombolytic therapy and complete resolution was achieved in 4(80.0%) of 5 patients without significant bleeding complications.

Conclusion : Further studies are needed to develop more effective prophylactic and therapeutic approaches of VOD in patients with high-risk leukemia after allogeneic BMT.

KEY WORDS : Veno-occlusive disease(VOD) · Allogeneic bone marrow transplantation(BMT) · Risk factors · Recombinant human tissue plasminogen activator(rt-PA).

서 론

간정맥폐색성질환(hepatic veno-occlusive disease; 이하 VOD)은 황달, 통증 등 동반하는 간종대, 원인미상의 체중증가 혹은 복수 등을 동반하는 임상적 증후군으로, 고용량의 항암화학요법 및 방사선요법에 의해 간의 중심소엽(centrilobular region)에 있는 간내 소정맥(intrahepatic venule)과 그 주위에 있는 간세포 및 동모양혈관(sinusoid)의 손상을 초래하는 질환이다. 이는 특히 동종 골수이식 후 초기(대부분 3주 이내)에 약 10~50%의 환자에서 발생하며, 임상적 증후도와 비례하여 사망률이 증가함으로써 치명적인 결과를 초래할 수 있는 합병증 중 하나이다¹⁻⁵⁾.

현재까지 연구된 바에 의하면 VOD의 위험인자로는 연령, 이식 전 질환상태, 이식 전 간염 혹은 지속적인 발열의 기왕력이 있는 경우, 전처치요법의 종류 및 다양한 약제(항생제, 항바이러스제, 이식편대숙주질환 예방제제) 등이 가능한 것으로 보고되고 있으나^{4,10)}, 각 연구마다 대상환자의 선정기준 및 치료방침이 다양했던 이유로 VOD의 발생빈도 및 위험인자들에 있어서 상당한 차이를 보여주고 있다. 동종 골수이식 시행시 VOD의 발생 가능성이 높은 환자의 선별과 적절한 예방, 그리고 발생초기에 정확한 진단을 통한 적극적인 치료가 이 질환으로 인한 유병률 및 사망률을 낮추는데 있어서 무엇보다 중요하다 하겠다.

이에 저자는 백혈병으로 진단받고 동종 골수이식을 시행받은 환자를 대상으로 VOD의 예방 목적으로 투여한 저용량 heparin과 pentoxifylline(PTX)의 효과, VOD의 발생빈도 및 위험인자 규명, 그리고 recombinant human tissue plasminogen activator(rt-PA)의 치료효과에 대한 임상적 분석을 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

1993년 3월부터 1997년 12월까지 급성 백혈병 혹은 만성 골수성백혈병으로 진단받고 조직적합항원이 일치하는(HLA-identical) 형제로부터 동종 골수이식을 시행받은 32례의 환자를 대상으로 VOD의 임상양상에 관한 분석을 시행하였다. 이식 전 기저질환의 상태에 따

라 고위험군과 표준위험군으로 구분하였으며, 고위험군은 이식 당시 일차 완전관해가 아닌 급성 백혈병 및 가속기(accelerating phase) 혹은 급성기(blastic crisis)인 만성 골수성백혈병인 경우로 정의하였다. 전처치요법으로 cyclophosphamide(CY)와 전신방사선조사(total body irradiation; 이하 TBI)를 근간으로 일부 환자군에서는 etoposide의 추가 혹은 busulfan(BU)+CY가 투여되었다.

모든 환자에서 급성 이식편대숙주질환의 예방(cyclosporin-A+methotrexate)과 항바이러스제제(acyclovir) 및 면역글로불린이 투여되었으며, HEPA-filter가 구비된 laminar air-flow room에서 이식을 시행하였다. 환자의 골수회복 및 생착을 촉진시키기 위한 목적으로 이식 후 5일째부터 과립구촉진인자(granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)를 300 μ g/m²의 용량으로 과립구수가 1,000/ μ L 이상 3일간 유지될 때까지 매일 정주하였다.

2. 방 법

McDonald 등¹⁾의 기준에 근거하여 1) 코빌리루빈혈증(혈청 빌리루빈 ≥ 2 mg/dL), 2) 간종대 혹은 간에 의한 우상복부 동통, 3) 특별한 원인 없이 기저체중에 비해 2% 이상의 체중 증가 혹은 복수가 있는 경우 등의 3가지 기준 중 2가지 이상을 만족하는 경우 VOD로 진단하였다.

VOD의 예방을 위해 모든 환자에서 D-9일부터 저용량 heparin(100unit/kg/일, IV)과 PTX(1,600mg/일, PO)을 D+30일까지 투여하였으며, 투여기간동안 매일 말초혈액검사를 시행하였으며, 주 2회 간격으로 정기적인 간기능 및 혈액응고지표의 변화양상을 관찰하였다. 치료는 보존적 요법 외에 rt-PA(10~20mg/일, IV \times 4일)를 근간으로 반응 유무에 따라 필요할 경우 prostaglandin E₁(PGE₁; 0.3 μ g/kg/일, IV), antithrombin III(AT-III; 2,000unit/일, IV) 혹은 고용량 스테로이드제제 등을 병용하였다.

3. 통계분석

VOD의 위험인자들에 관한 분석을 위해 Fisher's exact 검정, 비모수검정(Mann-Whitney *U* test, Kruskal-Wallis test)을 사용하였고, 95%의 신뢰구간으로 통계적 유의성을 평가하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

대상환자의 중앙 연령은 27세(17~44세)이었고, 남녀 비는 16 : 16이었으며, 질환별로는 급성 골수성백혈병 17례(53.1%), 급성 림프구성백혈병 10례(31.3%), 만성 골수성백혈병 5례(15.6%)였다. 이식 전 질환상태별로는 표준위험군 및 고위험군이 각각 18례(56.3%), 14례(43.7%)였다. 전처치요법으로 CY+TBI가 23례(71.9%)로 가장 많이 투여되었으며, 일부 고위험군이었던 7례(21.9%)에서는 etoposide가 추가되었고, BU+CY가 투여된 경우도 2례(6.2%) 있었다(Table 1).

2. VOD의 발생빈도 및 위험인자

총 32례의 환자 중 5례(15.6%)에서 VOD가 발생하였다. 이들의 중앙 연령은 29(20~39)세, 남녀 비는 4 : 1이었으며, 각각 2례에서 CY+TBI와 CY+TBI+etoposide로 전처치를 시행받았고, BU+CY를 투여한 경우는 1례였다. 이들 모두 이식 전 질환상태가 고위험군에 해당되었으며, 이중 4례(80.0%)에서는 이식 당일부터 2개월 이내에 감염 병력이 있었고, 선행된 간질 환이 있었던 경우는 2례였다.

VOD가 발생하지 않은 환자군 27례와 비교하여 위험

Table 1. Clinical characteristics of patients

No. of patients	32
Age(year)	27(17 - 44)
Sex(Male : Female)	16 : 16
Diagnosis	
Acute myeloid leukemia(AML)	17(53.1%)
Acute lymphoblastic leukemia(ALL)	10(31.3%)
Chronic myeloid leukemia(CML)	5(15.6%)
Pre-BMT status	
Standard-risk	18(56.3%)
High-risk	14(43.7%)
Preparative regimen	
Cyclophosphamide(CY)+total body irradiation(TBI)	23(71.9%)
CY+TBI+etoposide	7(21.9%)
Busulfan(BU)+CY	2(6.2%)
Veno-occlusive disease(VOD)	5(15.6%)

Abbreviation : BMT, bone marrow transplantation

인자에 대한 분석을 시행한 결과, 표준위험군에서는 VOD가 1례도 발생하지 않았던 반면 고위험군에서는 14례중 5례에서 발생함으로써 이식 전 질환상태가 VOD의 발생과 유의한 연관성이 있음이 관찰되었다($p<0.01$). 다른 변수들, 즉 환자의 연령, 성별, 진단명, 성별-불일치 유무, 감염 혹은 간기능 장애의 선행 유무 등에 따른 양 군간의 차이는 없었으며, 전처치요법에 있어서는 BU+CY를 사용했던 경우가 2례에 불과하여 TBI를 포함한 경우와의 비교가 불가능했으며, CY+TBI에 비해 CY+TBI+etoposide를 사용한 경우에서 VOD의 빈도가 다소 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. VOD 환자군의 특성

VOD는 이식 후 5~22일째 발생하였으며, 이들 모두 이식전 질환상태가 고위험군에 해당되는 임상적 특성을 보였다. 이중 3례에서는 황달, 우상복부 동통 및 체중증가 혹은 복수와 같은 임상적 진단기준에 모두 부합되는 소견을 보였으며, 나머지 2례에서는 2가지 기준만

Table 2. Clinical manifestations according to the occurrence of VOD

Variables	VOD(+) (n=5)	VOD(-) (n=27)	p-value
Age(year)	29(20 - 29)	26(17 - 44)	NS
Sex(Male : Female)	4 : 1	12 : 15	NS
Sex incompatibility			NS
Match	4	19	
Female → Male	1	1	
Male → Female	0	7	
Diagnosis			NS
AML	3	14	
ALL	1	9	
CML	1	4	
Previous disease			NS
Liver dysfunction (ALT ≥ 40U/L or T.Bilirubin ≥ 2.0mg/dL)	2	7	
Infection	4	3	
Pre-BMT status			<0.01
Standard-risk	0	17	
High-risk	5	10	
Preparative regimen			NS
CY+TBI	2	21	
CY+TBI+etoposide	2	5	
BU+CY	1	1	

Abbreviation : NS, not significant

Table 3. Clinical and laboratory findings of patients with VOD

UPN	Age (yr)	Dx (Status)	Preparative regimen	VOD onset	RUQ pain	Jaundice	Wt.gain /ascites	T.Bil (mg/dL)	AST/ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	P-time (%)	Cr (mg/dL)
17	39	AML(H)	CY+TBI	D+15	+	+	+	3.2	634/238	192	49	1.6
19	33	AML(H)	CY+TBI	D+22	+	+	+	2.4	66/48	170	94	1.6
36	27	CML(H)	BU+CY	D+18	+	+	+	27.8	1275/1015	114	12	6.7
38	29	AML(H)	CY+TBI+VP	D+18	+	+	-	7.8	46/37	162	78	5.1
39	20	ALL(H)	CY+TBI+VP	D+ 5	+	+	-	6.5	30/68	77	69	2.5

Abbreviations : UPN, unique patient number ; Dx, diagnosis ; H, high-risk ; VP, etoposide ; RUQ, right upper quadrant ; T.Bil, total bilirubin ; ALP, alkaline phosphatase ; P-time, prothrombin-time ; Cr, creatinine

Table 4. Therapeutic outcomes of patients with VOD

UPN	VOD onset	Treatment	Day of rt-PA start	Outcome
17	D+15	rt-PA(20mg/d×4 days)	D+20	Complete recovery(D+34)
19	D+22	rt-PA(10mg/d×4 days)	D+22	Complete recovery(D+30)
36	D+18	rt-PA(20mg/d×4 days)+PGE ₁ +AT-III + Steroid+Hemodialysis	D+19	Death due to VOD progression(D+28)
38	D+18	rt-PA(20mg/d×4 days)	D+18	Complete recovery(D+36)
39	D+ 5	rt-PA(20mg/d×4 days)+PGE ₁ +AT-III	D+ 5	Complete recovery(D+46)

Abbreviations : rt-PA, recombinant human tissue plasminogen activator ; PGE₁, prostaglandin E₁ ; AT-III, antithrombin III

을 충족하였다. VOD 발생 후 정기적으로 시행한 간기능 검사상 중증도가 가장 심해졌을 당시, 즉 관련 지표들의 최고수치는 총빌리루빈 2.4~27.8mg/dL, AST/ALT 30~1,275/37~1,015IU/L, alkaline phosphatase 77~192IU/L까지 상승되었으며, prothrombin-time은 정상치의 12~94%까지 연장되었고, 대부분의 환자에서 신기능장애(creatinine 1.2~6.7mg/dL)가 동반된 특징을 보였다(Table 3).

4. VOD 환자군의 치료 결과

VOD로 진단된 5례 모두에서 rt-PA가 투여되었으며, 이중 1례(UPN 19 ; 10mg/일×4일)를 제외하고는 모두에서 20mg/일 용량으로 4일간 투여되었다. UPN 17, 19, 38에서는 rt-PA 단독사용만으로도 VOD의 임상양상이 치료시작 후 8~18일만에 증상 및 간기능이 완전히 정상범주로 회복되었던 반면 2례에서는 PGE₁ 및 AT-III의 병용 투여가 요구되었으며, 이중 1례는 치료 시작 일로부터 41일째 정상범주로 회복되었으나 다른 1례에서는 고용량 스테로이드제제 및 혈액투석까지 시행했음에도 불구하고 비가역적인 간기능 및 신기능 악화를 보여 이식 후 28일째 사망하였다. rt-PA 자체에 의한 출혈 등과 같은 심각한 부작용은 관찰되지 않았다(Table 4).

고 안

동종 골수이식 후 발병되는 VOD는 감염 및 급성 이식편대숙주질환과 함께 초기에 나타날 수 있는 주요 합병증 중의 하나로, 성인에서의 사망률은 7~50% 정도이며 중증도에 따라 심할 경우에는 98%의 사망률을 보일 수 있는 치명적인 질환이다⁴⁻⁶⁾. 이는 전처치요법, 즉 고용량의 항암제 혹은 방사선조사에 의해 혈관내피세포의 손상이 초래되고 이에 따른 이차적인 혈액응고인자의 변화 혹은 cytokine의 활성화 등 복합적인 기전에 의해 발생하는 것으로 제시되고 있다⁵⁻⁷⁾¹¹⁻¹⁵⁾. VOD가 발생할 경우 von Willebrand 인자와 혈청 angiotensin converting enzyme 수치가 변화되고, protein C, protein S 및 AT-III와 같은 natural anticoagulant가 감소되며, IX인자, 섬유소원(fibrinogen) 및 hyaluronic acid의 증가, VII인자의 감소 등이 관찰되는 현상은 VOD의 발생기전에 있어서 혈관내피의 손상으로 인한 이차적인 혈액응고체계의 변화가 관여함을 시사한다 하겠다¹¹⁻¹³⁾. 또한 일부 연구에서는 cytokine 역할의 중요성이 강조되고 있는 바, tumor necrosis factor(TNF)- α , interleukin(IL)-1, IL-2, interferon

등이 혈관내피의 손상에 의해 분비가 증가되어 이차적인 혈관폐색을 유도하는 것으로 보고하고 있다^{14,17)}. 이 밖에도 동일한 조건 하에서 조직적합항원이 일치하지 않을 경우 VOD의 발생빈도가 증가하고 T-립프구 제거 후 이식시 발생빈도가 감소하는 점으로 볼 때¹⁸⁾ 아직까지 정립되지 않은 면역학적 기전이 관여할 가능성 또한 배제할 수 없다.

이러한 기전에 근거하여 그동안 동종 골수이식시 VOD의 발생빈도 및 중증도를 감소시키고자 위험인자들의 규명 및 적절한 예방을 위한 연구가 진행되어 왔다. 현재까지 보고된 바에 의하면 연령, 이식 전 질환상태, 이식 전 간염 혹은 지속적인 발열의 기왕력, 전처치요법의 종류 및 다양한 약제(항생제, 항바이러스제제, 이식편대숙주질환 예방제제) 등이 VOD의 발생과 연관된 위험인자로 제시되고 있다^{4,10)}. 하지만 대상환자 선정기준, 이식과정 전·후에서의 보조요법, VOD의 예방법 및 보고된 시기 등에 따라 위험인자 또한 각 보고마다 다소 상이한 결과를 보이고 있다.

본 연구에서는 대상환자의 선정기준을 조직적합항원이 일치하는 동종 골수이식을 시행받은 백혈병 환자만을 대상으로 분석함으로써 최소한 환자 선정기준에 따른 문제점을 극복하고자 하였다. 위험인자 분석 결과 이식 전 질환상태만이 VOD의 발생과 연관된 유일한 위험인자였으며, 그 외 연령, 성별, 전처치요법의 종류 및 간질환 혹은 감염의 선행 유무 등은 유의한 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다. 이는 VOD가 발생한 환자군의 수가 발생하지 않았던 경우에 비해 상대적으로 적었던 바, 이 자체만으로 단정짓기에는 무리가 있으나 이식 전 검사상 간기능 수치가 정상범위에 비해 3배 이상 증가된 경우는 대상환자 선정시 제외시켰던 점, 전처치요법이 대부분 CY+TBI±etoposide였고 상대적으로 VOD의 발생과 보다 관련이 있는 것으로 보고되고 있는 BU+CY 요법이 시행된 경우가 적었던 점, 그리고 모든 환자에서 동일한 원칙 하에 G-CSF가 투여되었고 VOD의 예방 목적으로 저용량 heparin 및 PTX을 투여했었던 점 등이 기존의 보고들과 다소 차이가 있는 결과를 보였던 원인들로 생각해 볼 수 있겠다.

따라서 VOD의 위험인자들에 대한 분석시 이와 같은 임상적 조건들의 다양성에 따라 그 결과 또한 상이한 양상을 보일 수 있는 바, 특정 위험인자만의 중요성을

강조하기보다는 대상환자군의 특성에 따른 세심한 접근이 필요할 것으로 사료된다. 최근에는 type III pro-collagen, protein C, protein S, AT-III 등의 혈청 농도를 정기적으로 측정하여 VOD의 발생 위험성을 조기에 예측할 수 있다는 연구 결과들이 일부 보고되고 있어¹⁹⁾²⁰⁾ 이러한 관점에서의 접근 노력 또한 이루어져야 할 것이다.

VOD의 예방에 있어서는 대부분 혈액응고를 최소화하기 위한 방법에 관한 연구들이었으며, 저용량 heparin의 투여가 가장 먼저 임상적으로 시도되었다²¹⁾. Heparin의 예방효과에 대해서는 논란이 있으나²¹⁻²³⁾, Attal 등²⁴⁾이 저용량 heparin을 사용한 경우에서 VOD가 발생빈도가 유의하게 감소됨을 전향적 무작위 연구를 통하여 보고함으로써 표준화된 예방방침으로 받아들여지고 있다. Heparin 외에도 보다 효과적인 VOD의 예방을 위해 혈관확장, 혈소판응집의 차단, 섬유소용해계의 활성화 및 endogenous t-PA의 분비를 자극하는 등의 약리학적 작용을 가지고 있는 PGE₁과 TNF- α 의 생성을 조절하는 것으로 알려져 있는 PTX, 그리고 ursodeoxycholic acid의 역할에 대한 임상적 연구가 시행되고 있으며 일부에서는 이들 약제의 예방효과에 대한 긍정적인 결과가 보고되고 있는 바^{25,26)}, 지속적인 연구 및 추시가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 VOD의 발생을 예방하기 위해 모든 환자에서 저용량 heparin 및 PTX을 투여하였으며, 그 결과 전체 환자 32례중 5례(15.6%)에서 이식 후 5~22일째 VOD가 발생함으로써 기존의 보고들과 유사한 양상을 보였다. 이는 본 연구 대상환자들에 있어서 저용량 heparin과 PTX의 투여만으로 VOD의 발생빈도를 현저하게 감소시키기에는 한계가 있으며, 특히 이식 전 질환상태가 고위험군에 속하는 백혈병 환자일 경우에서 발생빈도가 유의하게 높았던 점은 저용량 heparin 및 PTX을 투여하는 방법보다는 새로운 예방대책에 대한 모색이 필요함을 의미한다 하겠다.

VOD의 치료를 위해서는 우선 혈관내 체액량을 유지하고 염분저류(sodium retention)를 방지할 수 있는 수액요법 및 간기능 보호를 위한 지지요법이 필수적이며, 상당수의 환자에서는 이러한 보존적 요법에도 불구하고 질환 자체의 진행으로 인하여 치명적인 결과를 초래되기 때문에 보다 근본적인 치료방법이 요구된다. 이

리한 목적으로 혈전용해제의 투여가 임상적으로 활발히 시도되었는데, 특히 rt-PA는 다른 혈전용해제에 비해 반감기가 짧고 작용부위가 비교적 혈전 표면에 국한되며 섬유소에 대한 특이성을 가지고 있어 1990년부터 사용되기 시작하였으며²⁹⁾, 여러 연구들에 의해 임상적 효과가 입증되고 있다³⁰⁻³³⁾. Bearman 등³⁴⁾은 42례의 VOD 환자를 대상으로 rt-PA의 효과를 조사한 결과 진단 후 7일 이내에, 즉 다발성 장기부전이 발생하기 전에 rt-PA를 투여했던 경우에서 뚜렷한 치료효과를 유도할 수 있음을 최근 보고하였다.

본 연구에서는 VOD로 진단된 총 5례의 환자에서 진단 후 5일 이내에 rt-PA의 투여가 시행되었으며, 이중 3례에서는 빠른 시일내에 rt-PA 투여만으로도 완전한 회복이 유도되었고, 혈소판수를 50,000/ μ L 이상 유지되도록 혈소판 수혈을 시행함으로써 심각한 출혈 등의 부작용은 관찰되지 않았다. 이는 기존의 보고들에 비해 다소 높은 성공률로, VOD 진단 후 비가역적인 조직학적 변화가 초래되기 전에 rt-PA를 조기에 투여하는 것의 중요성, 그리고 이에 따른 출혈 등의 부작용이 철저한 혈소판 수혈로 극복이 가능함을 의미하는 것으로 사료된다. 그러나 rt-PA의 단독 투여만으로는 투여시기 및 진행정도, 그리고 출혈 유무 등에 따라 약 30%의 환자에서는 불응성을 보인다³⁴⁾. 본 연구에서도 5례중 2례에서는 rt-PA 단독요법만으로는 한계가 있었으며, 이중 1례는 VOD의 진행으로 인해 사망하였는 바, rt-PA의 투여에도 불구하고 회복이 지연되거나 진행되는 경우에는 새로운 치료방법이 필요하다. 최근 이러한 한계를 극복하기 위해 PGE₁, AT-III, 고용량 스테로이드 제제의 투여 등에 대한 연구가 진행되고 있으며³⁵⁻³⁷⁾, 본 연구 대상환자중 1례에서 도 rt-PA에 반응이 없었으나 PGE₁과 AT-III를 병용 투여한 후 정상범주로 회복된 결과를 볼 때, 이에 대한 지속적인 연구 및 추시가 이루어져야 할 것이다.

결론적으로 조직적합항원이 일치하는 형제간의 동종 골수이식을 시행받은 백혈병 환자에서 이식 전 질환상태가 고위험군인 경우에는 저용량 heparin과 PTX의 투여에 의한 VOD의 예방에 있어서의 한계가 있는 바, 향후 VOD 발생 가능성이 높은 환자의 보다 정확한 선별 및 효과적인 예방법의 모색이 필요하며, 아울러 치료효과를 극대화시킬 수 있는 새로운 방법이 개발되

어야 할 것이다.

요 약

연구 목적 :

간장백색색성질환(VOD)은 황달, 통증을 동반한 간종대, 원인미상의 체중증가 및 복수 등을 동반하는 임상적 증후군으로, 동종 골수이식 후 전처치요법에 의해 약 10~50%의 환자에서 발생하며, 치명적인 결과를 초래할 수 있는 질환이다. 저자는 조직적합항원이 일치한 형제로부터 동종 골수이식을 시행받은 백혈병 환자를 대상으로 VOD 환자의 발생빈도, 위험인자, 저용량 heparin 및 PTX의 예방효과, 그리고 rt-PA의 치료효과에 대한 임상적 분석을 시행하였다.

방 법 :

동종 골수이식을 시행받은 32례의 급성 혹은 만성 골수성백혈병 환자를 대상으로 하였다. VOD의 진단은 1) 고빌리루빈혈증(혈청 빌리루빈 $\geq 2\text{mg/dL}$), 2) 간종대 혹은 간에 의한 우상복부 동통, 3) 특별한 원인 없이 기저체중에 비해 2% 이상의 체중 증가 혹은 복수가 있는 경우 등의 3가지 기준중 2가지 이상을 만족하는 경우로 하였다. VOD의 예방을 위해 D-9일부터 저용량 heparin(100unit/kg/일, IV)과 PTX(1,600mg/일, PO)을 D+30일까지 투여하였다. 치료는 보존적 요법 외에 rt-PA(10~20mg/일, IV \times 4일)를 근간으로 반응 정도에 따라 PGE₁(0.3 μ g/kg/일, IV), AT-III(2,000 unit/일, IV) 혹은 고용량 스테로이드제 등을 투여하였다.

결 과 :

1) 대상환자의 중앙 연령은 27세(17~44세)이었고, 질환별로는 급성 골수성백혈병 17례(53.1%), 급성 림프구성백혈병 10례(31.3%), 만성 골수성백혈병 5례(15.6%)였다. 이식 전 질환상태별로는 표준위험군 및 고위험군이 각각 18례(56.3%), 14례(43.7%)였다. 전처치요법으로 CY+TBI가 23례(71.9%)로 가장 많이 투여되었으며, 일부 고위험군이었던 7례(21.9%)에서는 etoposide가 추가되었고, BU+CY가 투여된 경우도 2례(6.2%) 있었다.

2) 총 32례의 환자 중 5례(15.6%)에서 VOD가 이식 후 5~22일째 발생하였다. 이들의 중앙 연령은 29 (20

~39)세, 남녀 비는 4 : 1이었으며, 각각 2례에서 CY+TBI와 CY+TBI+etoposide로 전치치를 시행받았고, BU+CY를 투여한 경우는 1례였다. VOD 발생과 연관된 유일한 위험인자는 이식 전 질환상태였다($p < 0.01$).

3) VOD로 진단된 5례중 3례에서는 rt-PA 투여시작 후 8~18일만에 증상 및 간기능이 완전히 정상범주로 회복되었던 반면 2례에서는 PGE₁ 및 AT-III의 투여가 요구되었으며, 이중 1례는 치료 시작일로부터 41일째 정상범주로 회복되었으나 다른 1례에서는 고용량 스테로이드제제 및 혈액투석까지 시행했음에도 불구하고 비가역적인 간기능 및 신기능 악화를 보여 이식 후 28일째 사망하였다. rt-PA 자체에 의한 출혈 등과 같은 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

결 론 :

Heparin과 PTX의 예방적 투여는 이식 전 질환상태가 고위험군에 해당되는 백혈병 환자에서는 한계가 있었던 바 이들에 있어서의 예방에 대한 새로운 방침이 필요하며, 또한 rt-PA에 불응성을 보이는 경우에서의 새로운 치료법의 개발이 요구되는 바이다.

References

- 1) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED : *Venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation : Diagnosis, incidence, and predisposing factors.* *Hepatology* 1984 ; 4 : 116-122
- 2) Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM : *Venoocclusive disease of the liver : Development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation.* *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1729-1736
- 3) Jones RJ, Lee KSK, Beschornr WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al : *Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation.* *Transplantation* 1987 ; 44 : 778-783
- 4) McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al : *Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation : A cohort study of 355 patients.* *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 255-267
- 5) Shulman HM, Hinterberger W : *Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone mar-*

- row transplantation.* *Bone Marrow Transplant* 1992 ; 10 : 197-214
- 6) Bearman SI : *The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation.* *Blood* 1995 ; 85 : 3005-3020
- 7) Carreras E, Granena A, Rozman C : *Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplant.* *Blood Rev* 1993 ; 7 : 43-51
- 8) Baglin TP : *Veno-occlusive disease of the liver complicating bone marrow transplantation.* *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 13 : 1-4
- 9) Rozman C, Carreras E, Qian C, Gale RP, Bortin MM, Rowlings PA, et al : *Risk factors for hepatic veno-occlusive disease following HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia.* *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 17 : 75-80
- 10) Ozkaynak MF, Weinberg K, Kohn D, Sender L, Parkman R, Lenarsky C : *Hepatic veno-occlusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide : Incidence, risk factors, and clinical outcome.* *Bone Marrow Transplant* 1991 ; 7 : 467-474
- 11) Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ : *Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules.* *Am J Pathol* 1987 ; 127 : 549-558
- 12) Harper PL, Jarvis J, Jennings I, Luddington R, Marcus RE : *Changes in the natural anticoagulants following bone marrow transplantation.* *Bone Marrow Transplant* 1990 ; 5 : 39-42
- 13) Gordon B, Haire W, Kessinger A, Duggan M, Armitage J : *High frequency of antithrombin 3 and protein C deficiency following autologous bone marrow transplantation for lymphoma.* *Bone Marrow Transplant* 1991 ; 8 : 497-502
- 14) Holler E, Kolb HJ, Miller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, et al : *Increased serum levels of tumor necrosis factor α precede major complications of bone marrow transplantation.* *Blood* 1990 ; 75 : 1011-1016
- 15) Bauer KA, Cate H, Barzegar S, Spriggs DR, Sherman ML, Rosenberg RD : *Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans.* *Blood* 1990 ; 75 : 165-168
- 16) Tanaka J, Imamura M, Kasai M, Masauzi N,

- Watanabe M, Matsuura A, et al : *Rapid analysis of tumor necrosis factor- α mRNA expression during venoocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. Transplant 1993 ; 55 : 430-436*
- 17) Tanaka J, Imamura M, Kasai M, Masauzi N, Watanabe M, Matsuura A, et al : *Cytokine gene expression in peripheral blood mononuclear cells during graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 1993 ; 85 : 558-565*
 - 18) Soiffer RJ, Dear K, Rabinowe SN : *Hepatic dysfunction following T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. Transplantation 1991 ; 52 : 1014-1019*
 - 19) Heikinheimo M, Halila R, Fasth A : *Serum procollagen type III is an early and sensitive marker for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. Blood 1994 ; 83 : 3036-3040*
 - 20) Tabbara IA, Ghazal CD, Ghazal HH : *Early drop in protein C and antithrombin III is a predictor for the development of venoocclusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. J Hematother 1996 ; 5 : 79-84*
 - 21) Bearman SI, Hinds MS, Wolford JL, Petersen FB, Nugent DL, Slichter SJ, et al : *A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990 ; 5 : 407-411*
 - 22) Marsa-Vila L, Gorin N, Laporte JP, Labopin M, Dupuy-Montbrun MC, Fouillard L, et al : *Prophylactic heparin does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation. Eur J Haematol 1991 ; 47 : 346-354*
 - 23) Rosenthal J, Sender L, Secola R, Killen R, Millerick M, Murphy L, et al : *Phase II trial of heparin prophylaxis for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996 ; 18 : 185-191*
 - 24) Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, et al : *Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose of heparin : A prospective, randomized trial. Blood 1992 ; 72 : 2834-2840*
 - 25) Gluckman E, Jolivet I, Scrobohaci ML : *Use of prostaglandin E_1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 1990 ; 74 : 277-281*
 - 26) Bearman SI, Hinds MS, McDonald GB : *Phase I / II study of prostaglandin E_1 for prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1991 ; 10 : 220-232*
 - 27) Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, Almgren J, Ballard B, Andrews F, et al : *Phase I - II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. Blood 1991 ; 78 : 1205-1211*
 - 28) Essell JH, Thompson JM, Harman GS : *Pilot trial of prophylactic ursodiol to decrease the incidence of veno-occlusive disease of the liver in allogeneic bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant 1992 ; 10 : 367-372*
 - 29) Baglin TP, Harper P, Marcus RE : *Veno-occlusive disease of the liver complicating ABMT successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. Bone Marrow Transplant 1990 ; 5 : 439-441*
 - 30) Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, McDonald GB : *Recombinant human plasminogen activator for the treatment of established severe venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Blood 1992 ; 80 : 2458-2462*
 - 31) Laporte J, Lesage S, Tilleul P, Najman A, Gorin N : *Alteplase for hepatic veno-occlusive disease complicating bone marrow transplantation. Lancet 1992 ; 339 : 1057*
 - 32) Rosti G, Bandini G, Belardinelli A, Calori E, Tura S, Gherlinzoni F, et al : *Alteplase for hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Lancet 1992 ; 339 : 1481-1482*
 - 33) Yu LC, Malkani I, Regueira O, Ode DL, Warrior RP : *Recombinant tissue plasminogen activator for veno-occlusive liver disease in pediatric autologous bone marrow transplant patients. Am J Hematol 1994 ; 46 : 194-198*
 - 34) Bearman SI, Lee JI, Baron AE, McDonald GB : *Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. Blood 1997 ; 89 : 1501-1506*
 - 35) Higashigawa M, Watanabe M, Nishihara H, Tatabata N, Azuma E, Ido M, et al : *Successful treat-*

- ment of an infant with veno-occlusive disease developed after allogeneic bone marrow transplantation by tissue plasminogen activator, heparin and prostaglandin E₁. Leuk Res 1995 ; 19 : 477-480*
- 36) Patton DF, Harper JL, Wooldridge TN, Gordon BG, Coccia P, Haire WD : *Treatment of veno-occlusive disease of the liver with bolus tissue plasminogen activator and continuous infusion antithrombin III concentrate. Bone Marrow Transplant 1996 ; 17 : 443-447*
- 37) Khoury H, Adkins D, Brown R, Miller G, Goodnough LT, DiPersio J : *Treatment of hepatic veno-occlusive disease with high-dose corticosteroids : Results in 20 stem cell transplant recipients. Blood 1997 ; 90(Suppl 1) : 220a*