Original Article

소아 조혈모세포이식 환자의 Intravenous Immunoglobulin 투여 스케줄 변경의 적절성 평가

이소라^{a†}, 금희영^a, 박애령^a, 윤정이^a, 강진숙^a, 이재욱^b

가톨릭대학교 서울성모병원 약제부^a, 가톨릭대학교 서울성모병원 소아청소년과^b

Evaluation of Appropriateness of Changing Intravenous Immunoglobulin Administration Schedule in Pediatric Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Sorah Lee^{a†}, Hee Young Geum^a, Ae Ryoung Park^a, Jeong Yi Yoon^a, Jin Suk Kang^a and Jae Wook Lee^b

Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea^a

Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea^b

222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul, 06591, Republic of Korea

Background : After hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), intravenous immunoglobulin (IVIG) is administered for prophylactic purposes at a high risk of infection due to decreased ability to produce antibodies. In this study, we evaluated that the appropriateness of schedule changes of the start time of IVIG administration from 7 to 21 days after HSCT by comparing the incidence rate, microorganisms and the number of occurrence of infection and analyzing risk factors.

Methods : We enrolled pediatric patients with HSCT at Seoul St. Mary's Hospital January 2018 to April 2020. We divided the patients into two groups based on administration schedule of IVIG. The IVIG 21 group included recipients who started IVIG administration on day 21 and IVIG 7 group included those who started IVIG administration on the day 7 after the transplantation.

Results : There were no significant difference in the incidence and frequency of microbiologi-

투고일자 2021.11.15; 심사완료일자 2021.12.20; 게재확정일자 2021.12.30

†교신저자 Sorah Lee Tel:02-2258-2570 E-mail:soralee@cmcnu.or.kr

cal and clinical infections identified within three months of the observation period in the two groups. However, the microbiological infection within one month of transplantation was significantly different in the IVIG 7 group and IVIG 21 group, 78.7% vs 40.0% ($p=0.001$) and the number of occurrences (Mean $\pm$ SD) 1.15 ± 0.834 vs 0.51 ± 0.702 ($p=0.003$), respectively. In the analysis of risk factors related to infection after transplantation, the pre-graft Immunoglobulin G (IgG) level was a significant factor. The lower the pre-graft IgG level, the higher the incidence of infectious complications ($p=0.030$, Odds ratio 0.997, 95% CI 0.995–1.000).

Conclusion : Therefore, changing the IVIG first administration schedule from 7 days to 21 days after transplantation is effective in preventing complications of infection and it might have a cost-saving effect within the early period. However, considering that the number of subjects was small and the study was conducted during a short observation period, long-term follow-up studies with more patients are required.

[Key words] Hematopoietic stem cell transplantation, Intravenous immunoglobulin, Immunoglobulin prophylaxis, Pediatric recipient, Infectious complication

조혈모세포이식은 혈액암, 면역결핍, 유전질환 등의 치료요법으로서 시행되고 있으며 성과적 측면에서도 꾸준히 발전하고 있다. 조혈모세포이식을 시행한 환자의 면역저하는 시기에 따라 이식 후 생착 전 시기(첫 2~4주), 초기 생착 후 시기(2~3개월), 후기 생착 후 시기(2~3개월 이후)로 크게 3단계로 나뉜다. 공여자의 조혈모세포가 생착되기 전까지는 감염에 대응하는 면역세포의 수가 매우 적어 감염의 위험이 높으며 중증도가 매우 심하게 생명을 위협할 수도 있다. 뿐만 아니라 이식의 종류, 이식 전처치와 면역억제제의 사용, 급성 및 만성 이식편대숙주병에 따라 면역기능의 회복이 장기간에 걸쳐 다양하게 나타나며, 시기에 따라 관찰되는 기회감염의 종류도 달라지게 된다. 이식 후 생착 전 시기에 발생하는 감염의 위험인자는 점막피부손상, 호중구감소증으로 인한 포식 작용의 손실, 전처치와 관련한 기관 장애 등으로 알려져 있다. 초기 생착 후 시기에는 급성 이식편대숙주병, 후기 생착 후 시기는 만성 이식편대숙주병이 감염의 주요 위험인자로 나타난다.¹⁾⁻³⁾

조혈모세포이식 후 감염 합병증을 예방하기 위한 요법 중 immunoglobulin 정맥 투여는 저감마글로불린혈증과 같은 항체 생성 능력의 저하를 보완해 준

다.⁴⁾ 소아 조혈모세포이식 환자의 intravenous immunoglobulin (IVIG) 적정 용법에 관한 국내 연구는 부족한 실정이나, 국외 선행 연구에서는 조혈모세포이식 후 4주마다 IVIG를 투여한 군과 혈중 immunoglobulin G (IgG) 수치에 기준하여 IgG 수치가 400 mg/dL 이상을 유지하는 것을 목표로 IVIG를 투여한 군 사이의 바이러스 감염률에서 두 군간 유의한 차이가 없었다는 보고가 있다.⁵⁾ 성인을 대상으로 한 국외 연구에서는 조혈모세포이식 후 1주마다 IVIG를 투여한 군과 IgG 수치가 400 mg/dL보다 낮은 경우 IVIG를 투여한 군을 비교하였고, 세균 및 진균 감염률에서 두 군간 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.⁶⁾

서울성모병원은 국내 급여 인정 기준에 따라 성인과 소아 동일하게 이식 후 3개월까지 2주마다, 그 후 6개월간 1개월마다 IVIG 500 mg/kg으로 투여를 시행해 왔다. 그러나 이식 초기 환자의 IgG 수치가 크게 감소하지 않음을 고려해, 본원 소아청소년과에서는 2019년부터 소아 조혈모세포이식 환자의 IVIG 첫 투여 시기를 조혈모세포이식 후 7일차에서 21일차로 일정을 변경하여 시행하였다.

본 연구에서는 이식 후 IVIG 투여 시작 시기에 따른

감염 발생 양상을 분석하고 감염 예방 효과를 비교함으로써, IVIG 투여 스케줄 변경의 적절성을 평가해 보고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상 및 기간

2018년 1월부터 2020년 4월까지의 기간 중 본원에서 조혈모세포이식을 시행한 후 IVIG를 투여한 소아청소년과 환자를 대상으로 하였고, 이 중 조혈모세포이식 전 기저감염이 있거나, 관찰기간 중 재발 또는 감염 이외의 원인으로 사망한 환자, IVIG 부작용으로 조기 중단한 환자는 제외하였다.

본 연구의 관찰기간은 이식일을 기준으로 생착 전 시기와 초기 생착 후 시기를 고려하여, 이식 후 3개월까지의 기간 중 관찰기간 1, 2, 3을 설정하여 관찰하였다.

- 1) 관찰기간 1(Period 1) : 이식일~이식 후 1개월, 이식 후 생착 전 시기
- 2) 관찰기간 2(Period 2) : 이식 후 1개월~3개월, 초기 생착 후 시기
- 3) 관찰기간 3(Period 3) : 이식일~이식 후 3개월, 이식 후 생착 전 시기부터 초기 생착 후 시기

2. 조사방법

대상 환자의 전자의무기록과 조혈모세포이식 당시 스케줄표를 통하여 후향적으로 조사하였다. 서울성모병원 소아청소년과 내에서 이식 후 IVIG 투여 스케줄이 변경된 2019년을 기준으로, 이식 후 7일째에 IVIG를 첫 투여한 IVIG 7군과 이식 후 21일째에 IVIG 첫 투여한 IVIG 21군으로 나누어 정보를 수집하였다.

3. 조사정보

- 1) 기본 정보 : 진단명, 나이, 체질량지수
- 2) 이식 관련 정보 : 공여자 유형, HLA (human leukocyte antigen) 일치 여부, 이식전처치

약제 종류 및 ATG (antithymocyte globulin) 투여 유무, TBI (total body irradiation) 유무, 이식편대숙주병 발생 여부, 이식편대숙주병 예방 약제 종류

- 3) IVIG 투여 정보 : 관찰기간 내 IVIG 투여 횟수, IgG 수치
- 4) 감염 관련 정보 : 체온, 감염의 종류, 감염병소, 원인균주

4. 감염 정의

신뢰할 수 있는 임상검체에서 의미있는 균이 확인된 경우를 미생물학적 감염증(microbiologically defined infection, MDI), 미생물은 증명되지 않았지만 뚜렷한 병소가 있는 임상적 감염증(clinically defined infection, CDI), 그리고 그외 발열의 경우는 불명열(unexplained fever, UF)로 정의하였다.⁷⁾

한 환자가 서로 다른 입원 기간에 감염이 있을 때는 서로 다른 감염 건수로 처리하였으며, 적절한 치료 후 2주 이내의 동일 감염원에 의한 감염은 재발로 정의하여 새로운 감염증으로 포함시키지는 않았다.

5. 평가항목

1) 감염증의 발생률 및 발생빈도

- ① 발생률: 관찰기간 내 대상 집단 내에서 감염증이 나타난 환자의 비율
- ② 발생빈도: 관찰기간 내 대상자 1인당 감염증의 평균 발생 횟수

2) 감염 원인균 분석

관찰기간 별로 미생물학적으로 확인된 감염증의 원인균으로서 박테리아, 바이러스, 진균의 종류와 발생빈도를 분석하였다.

3) 임상적 감염증의 감염부위 및 그 분포

미생물은 확인되지 않았지만 뚜렷한 병소가 있는 임상적 확인 감염에 대해 그 감염부위와 분포를 분석하였다.

4) 이식 후 감염과 관련된 위험인자 분석

이전 연구를 통해 이식 후 감염과 관련된 위험인자로 알려져 있는 연구대상자의 나이, 이식편대숙주병 발병 여부, 이식편대숙주병 예방 약제의 종류 및 IgG 수치, 체질량지수에 따른 관찰기간 별 미생물학적, 임상적 감염증 발생률을 비교분석하였다.

6. 통계 분석

자료의 분석은 SPSS 24.0 version를 이용하여, 변수가 범주형 자료인 경우에는 Pearson- χ^2 test, 50% 가량의 셀에서 기대빈도가 5 이하면 Fisher's exact test, 연속형 또는 양적 변수는 Student's t-test로 검정을 시행하였다. 위험인자 분석은 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하여 결과를 도출하였다.

7. 연구대상자 보호

본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 후 진행되었고(과제번호: KC20RA-SI0706), 전자의무기록을 수집 검토하여 분석한 후 항적 연구로 연구대상자의 동의는 생략하였다.

연구결과

1. 연구 대상

2018년 1월부터 2020년 4월까지의 기간 중 서울성모병원에서 조혈모세포이식을 시행한 후 IVIG를 투여한 소아청소년과 환자는 총 161명이었고, 관찰기간 중 재발 또는 감염 이외의 원인으로 사망한 환자 52명, 기저 감염이 있던 환자 18명, IVIG 부작용으로 조기 중단한 환자 9명을 제외한 82명을 대상으로 분석하였다. 이 중 IVIG를 이식 후 7일째부터 투여한 환자는 47명(57.3%), 21일째부터 투여한 환자는 35명(42.7%)이었다.

대상자의 기본 정보는 Table 1과 같았으며, 이식편대숙주병 예방 약제 두가지인 methotrexate와 cyclophosphamide는 통계적으로 유의한 변수로

분석되었다. 이식편대숙주병의 예방 약제인 methotrexate를 투여한 환자는 IVIG 7군이 42명으로 IVIG 21군 19명보다 많았지만($p=0.001$), cyclophosphamide를 투여한 환자는 IVIG 21군이 13명으로 IVIG 7군 0명보다 많았다($p<0.001$).

2. IVIG 투여 횟수 및 IgG 수치

전체 3개월의 관찰기간 동안 IVIG 평균 투여 횟수는 IVIG 7군 5.43 ± 1.04 회, IVIG 21군 4.80 ± 0.53 회로 IVIG 투여 시작시기에 따라 유의한 차이가 있었다($p<0.001$)(Fig. 1). 전체 관찰기간 동안 각 군의 평균 IgG 수치를 비교한 결과, 이식 후 1개월째의 IgG 수치만 두 군간 유의한 차이가 있었으며($p=0.001$), IVIG 7군은 1466.9 mg/dL로 IVIG 21군 1141.4 mg/dL보다 높게 나타났다(Fig. 2). 이식 후 7일째에 IVIG 첫 투여를 시작한 IVIG 7군이 이식 후 21일째에 첫 투여를 시작한 IVIG 21군에 비해 IVIG 투여 횟수가 1회 더 많은 것이 이식 후 1개월째의 IgG 수치에 유의한 영향을 미친 것으로 보인다. 하지만 이식 후 3개월째의 IgG 수치는 두 군간 유의한 차이가 없어, 이후의 기간에서는 두 군간의 IVIG 투여 횟수로 인한 IgG 수치 차이는 미미하다고 해석된다.

3. 감염증 발생 비교

1) 감염증 발생률 및 발생빈도

① 미생물학적, 임상적 감염증 발생률

미생물학적 감염증 발생률은 이식 초기인 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)에서 IVIG 7군 78.7%, IVIG 21군 40.0%으로, IVIG 7군에서 높게 나타났으며($p=0.001$), 그 외 기간에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다(Fig. 3). 임상적 감염증 발생률은 전체 관찰기간에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

② 미생물학적 감염증 발생빈도

연구대상자 1인 당 미생물학적 감염증의 평균 발생 횟수는 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)에서 IVIG 7군 1.15 ± 0.83 건, IVIG 21군 0.51 ± 0.70 건으로, IVIG 7군에서 높게 나타

Table 1 Baseline characteristics of study population

	IVIG 7 group (n=47)	IVIG 21 group (n=35)	Total	p value
Age, years (Mean±SD)	9.8 ± 5.3	8.9 ± 5.8		0.451
BMI, kg/m ² (Mean±SD)	19.6 ± 4.6	18.7 ± 4.5		0.363
Diagnosis, n (%)				0.866
AML	11 (23.4)	5 (14.3)	16 (19.5)	
ALL	16 (34.0)	11 (31.4)	27 (32.9)	
MDS	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)	
Lymphoma	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)	
SAA	6 (12.8)	6 (17.1)	12 (14.6)	
JMML	3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)	
Beta-thalassemia	4 (8.5)	3 (8.6)	7 (8.5)	
Others	2 (4.3)	4 (11.4)	6 (7.3)	
Donor Type, n (%)				0.565
Sibling	15 (31.9)	9 (25.7)	24 (29.3)	
Unrelated	20 (42.6)	12 (34.3)	32 (39.0)	
Family	10 (21.3)	11 (31.4)	21 (25.6)	
Cord Blood	2 (4.3)	3 (8.6)	5 (6.1)	
HLA Match, n (%)				0.121
All matched	20 (42.6)	10 (28.6)	30 (36.6)	
1 unmatched	12 (25.5)	7 (20.0)	19 (23.2)	
2 unmatched	3 (6.4)	5 (14.3)	8 (9.8)	
3 unmatched	5 (10.6)	1 (2.9)	6 (7.3)	
4 unmatched	7 (14.9)	12 (34.3)	19 (23.2)	
Conditioning Agents, n (%)				0.170
Busulfan, cyclophosphamide	7 (14.9)	2 (5.7)	9 (11.0)	
Fludarabine, cyclophosphamide	5 (10.6)	10 (28.6)	15 (18.3)	
Fludarabine, cytarabine	2 (4.3)	2 (5.7)	4 (4.9)	
Fludarabine, busulfan	18 (38.3)	13 (37.1)	31 (37.8)	
Cyclophosphamide, cytarabine	1 (2.1)	0 (0)	1 (1.2)	
Cyclophosphamide	9 (19.1)	7 (20.0)	16 (19.5)	
Thiotepa, treosulfan, fludarabine	1 (2.1)	0 (0)	1 (1.2)	
Treosulfan, fludarabine	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.2)	

	IVIG 7 group (n=47)	IVIG 21 group (n=35)	Total	p value
Others	4 (8.5)	0 (0)	4 (4.9)	
ATG applied, n (%)	40 (85.1)	26 (74.3)	66 (80.5)	0.347
TBI applied, n (%)	27 (57.4)	20 (57.1)	47 (57.3)	1
Immunosuppressants, n (%)				0.581
Cyclosporine	42 (89.4)	29 (82.9)	71 (86.6)	
Tacrolimus	3 (6.4)	5 (14.3)	8 (9.8)	
Tacrolimus, mycophenolate mofetil	1 (2.1)	0 (0)	1 (1.2)	
Cyclosporine, mycophenolate mofetil	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)	
GVHD Prophylaxis Agents, n (%)				
Methotrexate	42 (89.4)	19 (54.3)		0.001
Cyclophosphamide	0 (0)	13 (37.1)		<0.001
Acute GVHD, n (%)	33 (70.2)	18 (51.4)		0.132

SD=standard deviation, BMI=body mass index, AML=acute myeloid leukemia, ALL=acute lymphocytic leukemia, MDS=myelodysplastic syndrome, SAA=severe aplastic anemia, JMML=juvenile myelomonocytic leukemia, HLA=human leukocyte antigen, ATG=antithymocyte globulin, TBI=total body irradiation, GVHD=graft versus host disease

Fig. 1 Average number of IVIG (intravenous immunoglobulin) doses during period 3

났다($p=0.003$). 관찰기간 2(이식 후 1개월 ~3개월)에서는 IVIG 7군 0.64 ± 0.79 건, IVIG 21군 0.58 ± 0.70 건으로 나타났다($p=$

0.372), 전체 관찰기간 내에서는 IVIG 7군 1.79 ± 1.197 건, IVIG 21군 1.09 ± 1.040 건으로 나타나($p=0.109$) 미생물학적 감염증

Fig. 2 Mean IgG level during the observation period

Fig. 3 Incidence rate of MDI (microbiologically defined infection)

(A) Incidence rate of MDI during period 1, (B) Incidence rate of MDI during period 2, (C) Incidence rate of MDI during period 3

발생 건수는 두 군간 차이가 없었다(Fig. 5).

2) 이식 후 시기별 감염 원인균의 종류 및 분포 양상
미생물학적으로 확인된 감염의 81건의 사례 중
바이러스 감염은 54건(66.7%), 세균 감염은 20

건(24.7%), 진균 감염은 7건(8.6%)이었다.

바이러스 감염은 미생물학적으로 확인된 감염
중 66.7%로 가장 많은 부분을 차지 하였으며,
이식 후 시기별로 발생한 두 군간 바이러스 감염
은 유의한 차이가 없었다. Cytomegalovirus

Fig. 4 Incidence rate of CDI (clinically defined infection)

(A) Incidence rate of CDI during period 1, (B) Incidence rate of CDI during period 2, (C) Incidence rate of CDI during period 3

Fig. 5 Occurrence frequency of infectious complication (average occurrence of infectious complication per patient)

(A) Occurrence frequency of infectious complication during period 1, (B) Occurrence frequency of infectious complication during period 2, (C) Occurrence frequency of infectious complication during period 3

(CMV) 감염증이 총 28건으로 가장 많이 나타났으며, 두 군 모두 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)에서 다른 바이러스에 비해 다수 관찰되었다(Table 2).

세균 감염 중 그람 양성균 감염은 9건(45.0%), 그람 음성균은 11건(55.0%)으로 관찰되었다. *Escherichia coli*가 가장 많이 관찰되었고, 그

밖에 *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus* spp. 등이 검출되었다(Table 3).

진균 감염은 총 7건으로 *Aspergillus* spp.와 *Candida* spp.가 검출되었고, *Aspergillus* spp.가 *Candida* spp.보다 더 많이 검출되었다(Table 4).

Table 2 Virus infection during period 1 and 2

	IVIg 7 group (n=37)	IVIg 21 group (n=17)	p value
Period 1, n (%)	26 (100)	13 (100)	0.724
CMV	18 (69.2)	7 (53.8)	
EBV	3 (11.5)	3 (23.1)	
BK virus	3 (11.5)	2 (15.4)	
Rhinovirus	2 (7.7)	1 (7.7)	
Period 2, n (%)	11 (100)	4 (100)	0.738
CMV	3 (27.3)	0 (0)	
EBV	5 (45.5)	2 (50)	
BK virus	1 (9.1)	1 (25)	
Adenovirus	1 (9.1)	0 (0)	
Rhinovirus	1 (9.1)	1 (25)	

CMV=cytomegalovirus, EBV=Epstein-Barr virus

Table 3 Bacterial infection during period 1 and 2

	IVIg 7 group (n=19)	IVIg 21 group (n=1)
Period 1, n	11	0
Gram-positive bacteria		
Coagulase negative staphylococci	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
<i>Enterococcus</i> spp.	2	0
<i>Clostridium difficile</i>	1	0
Gram-negative bacteria		
<i>Escherichia coli</i>	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
Others ^a	3	0
Period 2, n	8	1
Gram-positive bacteria		
Coagulase negative staphylococci	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
<i>Enterococcus</i> spp.	0	0
<i>Clostridium difficile</i>	2	0
Gram-negative bacteria		
<i>Escherichia coli</i>	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0
Others ^b	1	0

^a Includes *Capnocytophaga sputigena*(1), *Enterobacter cloacae*(1), *Salmonella* spp.(1)

^b Includes *Raoultella planticola*(1)

Table 4 Fungus infection during period 1 and 2

	IVIG 7 group (n=6)	IVIG 21 group (n=1)
Period 1, n	3	1
<i>Aspergillus</i> spp.	3	1
<i>Candida</i> spp.	0	0
Period 2, n	3	0
<i>Aspergillus</i> spp.	1	0
<i>Candida</i> spp.	2	0

Table 5 Site of clinical infection during period 1 and 2

	IVIG 7 group (n=8)	IVIG 21 group (n=11)	Total, n (%)
Period 1, n (%)	4 (100)	6 (100)	10 (100)
Respiratory system	2 (50)	5 (83)	7 (70)
Sinustis	1 (25)	0 (0)	1 (10)
Skin, soft tissue	0 (0)	1 (17)	1 (10)
Blood	1 (0)	0 (0)	1 (10)
Period 2, n (%)	4 (100)	5 (100)	9 (100)
Respiratory system	3 (75)	3 (60)	6 (67)
Sinustis	1 (25)	2 (40)	3 (33)
Skin, soft tissue	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blood	0 (0)	0 (0)	0 (0)

3) 임상적 감염증의 감염 양상

임상적 감염증의 발생 횟수는 총 19건으로 관찰 기간 1(이식일~이식 후 1개월)에서 10건, 관찰 기간 2(이식 후 1개월~3개월)에서 9건 발생하였다. 감염부위로는 호흡기계 감염이 13건, 부비동염 4건, 피부 및 연조직 감염과 균혈증이 각 1건이었다(Table 5).

4) 감염증 관련 위험인자 분석

감염증 발생을 증가시킬 수 있는 위험인자에 대한 단변량 회귀분석 결과, 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)에서 methotrexate 투여 여부만이 유의한 위험인자로 나타났다($p=0.010$, Odds

ratio 3.882, 95% CI 1.374-10.966).

관찰기간 3(이식일~이식 후 3개월)에 대한 다변량 회귀분석 결과 이식 전 IgG 수치가 유의미한 요인으로 나타났고, 이식 전 IgG 수치가 낮을수록 감염증 발생률이 증가하는 양상을 보였다($p=0.030$, Odds ratio 0.997, 95% CI 0.995-1.000)(Table 6).

고찰 및 결론

조혈모세포이식 후 감염 합병증의 관리는 이식의 성패에 중요한 영향을 미친다. 이식환경의 개선, 예방적 항균제 요법, 이식 전 후의 예방 접종 등을 통해 그

Table 6 Analysis of risk factors related to infectious diseases during period 3

	Regression coefficient	OR (95% CI)	p value
IgG level			
Pre IgG	-0.003	0.997 (0.995-1.000)	0.030
1 Month IgG	0.000	1.000 (0.998-1.003)	0.825
3 Month IgG	0.000	1.000 (0.998-1.002)	0.816
Age	0.148	1.160 (0.950-1.415)	0.144
BMI	-0.026	0.974 (0.780-1.217)	0.819
Acute GVHD	0.148	1.159 (0.230-5.843)	0.858
GVHD Prophylaxis agents			
Methotrexate	-	-	0.999
Cyclophosphamide	-	-	0.999

OR=odds ratio, IgG=immunoglobulin G, BMI=body mass index, GVHD=graft versus host disease

빈도는 줄었다고 하나, 이식 환자에서 여전히 높은 이환율과 사망률을 보이고 있다. 면역이 결핍된 조혈모세포이식 환자에게는 규칙적인 IVIG의 투여가 면역력을 유지시키기 위한 주치료법으로 추천되며,⁸⁾ 대한소아혈액종양학회(KSPHO)에서는 이식 환자가 적절한 항체 생산능력을 갖출 때까지 IVIG를 지속해서 투여 받는 것을 권고하고 있다.⁹⁾

국의 선행 연구의 IgG 수치에 따른 IVIG 투여가 비용 효과적이었다는 보고에서처럼,⁵⁾ 미국 혈액골수이식학회(ASBMT)와 미국 질병통제예방센터(CDC)에서는 IVIG를 주기적으로 투여하는 것보다 고위험의 저감마글로불린혈증(IgG <400 mg/dL)인 조혈모세포이식 환자에게만 IVIG를 투여할 것을 권장하고 있다.¹⁰⁾

본원에서는 소아 조혈모세포이식 환자에게 이식 초기 IgG 수치가 크게 감소하지 않는 것을 고려하여 2019년 이후 IVIG 첫 투여 일정을 이식 후 7일째에서 21일째로 변경하였다. 이에 따라 IVIG를 기존 투여 방법보다 2주 늦게 투여하기 시작했을 때 발생하는 감염 합병증의 양상과 빈도를 분석하여 투여 일정 변경의 적절성을 평가해 보고, 조혈모세포이식 후 감염의 위험인자 예측 근거를 제시하고자 본 연구를 계획하였다.

조혈모세포이식으로 인한 면역기전의 저하 및 세균

감염과의 상관성을 살펴보면, 본 연구의 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)에 해당하는 생착 전 단계의 경우 중심정맥관에 의한 피부장벽의 무력화, 전처치 항암제에 의한 구강 및 위장관점막의 손상으로 다양한 면역저하 기간을 보이게 된다. 또한 호중구감소증으로 인한 포식작용 손실 및 염증반응을 나타내는데 필요한 백혈구 수의 저하로 발열이 나타나게 된다. 본 연구의 관찰기간 2(이식 후 1개월~3개월)에 해당하는 생착 초기 단계에는 세포면역과 체액면역 모두가 심하게 감소되는 단계로, 급성 이식편대숙주병에 따른 구강 및 위장관점막의 손상과 더불어 면역억제제에 의한 세포면역의 저하, 주로 CMV로 나타나는 바이러스 감염에 의한 세포면역의 저하가 나타난다.¹¹⁾

이식 후 시기별로 관찰한 감염증 발생률과 발생빈도에서 이식일로부터 이식 후 3개월 내에서 감염증 발생률과 발생빈도는 두 군간 유의한 차이가 없었다. 다만, 이식일로부터 이식 후 1개월 내에서 미생물학적 감염증 발생률 및 발생빈도가 IVIG 21군이 IVIG 7군에 비해 유의하게 낮았다.

이식 후 시기별로 발생한 바이러스 감염원별 발생 횟수 및 구성비에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 조혈모세포이식 후 이환율과 사망률의 주요 원인 중 하나로 알려져 있는 CMV 감염은 이식 후 흔하게 발

생하게 되는데, 면역이 저하된 이식 환자에서는 치명적일 수 있다.⁹⁾ 국내 소아 환자 대상 연구에 따르면 1988년 10월부터 2003년 12월까지 조혈모세포이식을 시행한 213명의 환자 중 CMV 항원혈증 양성을 나타낸 경우는 88례(41.3%)로 보고되어 있다.¹²⁾ 본 연구에서도 CMV 감염이 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)에서 가장 많이 발생한 것으로 확인되었고, 이는 CMV 감염에 대한 주의 깊은 모니터링의 필요성을 시사한다. 연구를 통해 알려진 바와 같이 혈청항적으로 CMV-양성 환자에서 이식 후 CMV 재활성화를 통한 감염의 위험이 크므로,¹³⁾ CMV 감염에 대한 예방적 처치와 적극적인 선제 치료도 필요할 것으로 생각된다.

세균 및 진균 감염에 대해서는 발현 건수가 많지 않아 두 군 간 차이를 비교하지 못하였고, 관찰기간 별로 감염 원인균을 비교 분석하였다. 이식 후 나타나는 호중구 감소성 발열 원인의 90%는 세균성이며 원인균의 분포는 지역에 따라 다르지만 아시아-태평양 지역은 그람음성균이 흔하게 나타나는 것으로 보고되며, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 등의 장내 세균이 흔히 나타난다. 그람양성균 감염은 주로 중심정맥관 삽입과 관련되어 나타나나 장점막을 통한 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* 감염도 나타난다.¹⁴⁾ *Costridium difficile*는 전처치 항암제나 이식 중 항생제 사용과 관련되며 생착 전 시기에 주로 나타나는 양상이다.³⁾ 본 연구의 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)에 해당하는 생착 전 시기에 세균 감염으로 보고되는 그람양성균으로는 *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* 등이 흔하고, 그람음성균 중에는 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 등 장내세균이 주로 나타난다.¹⁵⁾ 본 연구에서도 그람양성균으로는 *Enterococcus* spp., 그람음성균으로는 *Escherichia coli*가 높은 빈도로 관찰되었다. 초기 생착 후 시기인 관찰기간 2(이식 후 1개월~3개월)의 호발 군주도 생착 전 시기와 유사하게 나타나며, 본 연구에서도 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*가 다소 높은 빈도를 보였고, 그 외에 *Clostridium difficile*도 높은 빈도로 관찰되었다.

생착 전 시기의 호중구감소증, 점막염, 중심정맥관 삽입 등은 칸디다증 감염 위험을 높이는 원인이며, 이후 호중구감소증과 점막피부 손실이 회복되면서 그 위험성은 감소하는 양상을 보인다.¹⁶⁾ 반면 아스페르길루스증은 호중구감소증이 나타나는 생착 전 시기에서부터 만성 이식편대숙주병과 관련된 후기단계까지도 그 위험성은 이어진다.¹⁷⁾ 본 연구의 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)의 경우 *Aspergillus* spp.가 주로 관찰되었으나, 관찰기간 2(이식 후 1개월~3개월)의 경우 *Candida* spp.이 관찰기간 1(이식일~이식 후 1개월)보다 오히려 높은 빈도로 나타났다. 진균 감염의 양상을 확인하기엔 본 연구의 전체 진균 보고 건수가 적어, 추후 더 많은 환자 대상으로 추적 관찰 하는 것이 필요해 보인다.

감염증 관련 위험인자 분석 결과 이식편대숙주병 예방 약제로 methotrexate를 더 많이 사용한 IVIG 7군에서 이식일로부터 이식 후 1개월 내의 기간 중 미생물학적 감염증이 높게 나타났다. 이는 면역억제 작용이 있는 methotrexate를 IVIG 7군에서 더 많이 사용함에 따라 감염증 발생의 위험인자로 작용했을 것으로 해석해 볼 수 있겠다. 소아 류마티스 환자에서 치료약제로 methotrexate를 사용한 연구에서 초기 IgG 수치에 비해 methotrexate 사용 이후 IgG 수치가 유의하게 낮았다는 결과가 보고된 바 있으나,¹⁸⁾ 조혈모세포이식 환자를 대상으로 이식편대숙주병 예방 약제로 사용되는 methotrexate가 감염에 영향을 미치는지에 관한 연구는 더 필요할 것으로 사료된다. 또한 이식 전 IgG 수치가 낮을수록 전체 관찰기간 동안 미생물학적, 임상적 감염증 발생률이 높은 것으로 분석되었다. 기존에 시행된 연구를 통해 이식 후 IgG 수치가 낮을수록 생존율은 낮아지고 이식 관련 사망률은 높아진다는 것은 알려져 있으나,¹⁹⁾ 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 이식 전 IgG 수치의 영향을 분석하는 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 소아 조혈모세포이식 환자에게 이식 후 7일째와 21일째에 IVIG 첫 투여를 시행한 두 군을 비교했을 때, 이식편대숙주병 예방약제의 차이로 인한 정확한 비교가 어려운 이식 후 생착 전 시기를 제외한 나머지 기간에서 두 군간 감염증 발생률과 발생 빈도는 차이가 없었다. 따라서 이식 후 21일로 IVIG

첫 투여 일정을 변경하는 것은 감염증 예방에 효율적이라고 사료되며 투여 횟수 감소 면에서 비용 절감 효과도 있을 것으로 사료된다. 그러나 본 연구의 대상 환자 수가 적고 짧은 관찰 기간 동안 연구가 진행되었다는 점을 고려했을 때, 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 후속 연구가 필요하다. 또한 본원 소아청소년과에서는 2020년 11월부터 IVIG 투여 일정을 다시 한번 변경하여, 이식 후 21일째에 IVIG 첫 투여를 시작하는 대신 IgG 수치 검사를 통해 400 mg/dL보다 낮은 경우에 IVIG를 투여하고 있다. 이에 따라 향후에는 IgG 수치에 기반하여 IVIG를 투여하는 것과 고정 스케줄로 IVIG를 투여하는 것에 대한 추가연구가 가능할 것으로 기대된다.

참고문헌

- 1) 강형진, 김석진, 김성현 et al. 조혈모세포이식의 실제. 20th ed. Seoul, South Korea: 대한조혈모세포이식학회; 2016.
- 2) Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. *Korean J Intern Med*. 2018;33(2):256-76.
- 3) Pranab Sharma Acharya SK. Infectious Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*. 2013;s3(01).
- 4) Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016; 95(9):1435-55.
- 5) Foster JH, Cheng WS, Nguyen NY et al. Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12): e27348.
- 6) Howell JE, Gulbis AM, Champlin RE et al. Retrospective analysis of weekly intravenous immunoglobulin prophylaxis versus intravenous immunoglobulin by IgG level monitoring in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol*. 2012;87(2):172-4.
- 7) 이지영, 장은희, 김승태 et al. 동종 조혈 모세포 이식 환자에서 감염증의 양상에 대한 고찰. *대한내과학회지*. 2007;72(2):200-8.
- 8) Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S571-81.
- 9) The Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology. Supportive Care of Children and Adolescents with Cancer. Seoul: E PUBLIC. 2007:233.
- 10) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
- 11) The Korean society of hematology. Hematology. 3th ed. Seoul: panmuneducation. 2018:518-9.
- 12) 조은영, 박영실, 이대형 et al. 소아 조혈모세포 이식 후 거대세포 바이러스 항원혈증 발생 : 위험 인자와 임상 경과. *Clinical and Experimental Pediatrics (CEP)*. 2006;49(2): 173-80.
- 13) Meyers JD, Flournoy N, Donnall Thomas E. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection after Human Marrow Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*. 1986;153(3):478-88.
- 14) The Korean society of hematology. Hematology. 3th ed. Seoul: panmuneducation. 2018:519-20.
- 15) Lee DG. Common Infectious Diseases in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Korean Journal of Medicine*. 2013;84(2):158-67.
- 16) Marr KA. Fungal infections in hemato-

- poietic stem cell transplant recipients. Med Mycol. 2008;46(4):293-302.
- 17) Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017;10(4):239-44.
- 18) Rackham OJ, Sills JA, Davidson JE. Immunoglobulin levels in methotrexate treated paediatric rheumatology patients. Arch Dis Child. 2002;87(2):147-8.
- 19) Norlin AC, Sairafi D, Mattsson J et al. Allogeneic stem cell transplantation: low immunoglobulin levels associated with decreased survival. Bone Marrow Transplant. 2008;41(3):267-73.