



Fanconi
Anemia

판코니빈혈

진단과 치료지침

제 3 판 2008 년

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

책을 발간하며

판코니빈혈은 한국 국내에 약 80례 정도가 보고된 매우 드문 질환으로 다양한 신체 이상이 동반될 수 있으며 10세 전후에 골수부전이 생기므로 조혈모세포이식이 필요한 통합적인 진료가 필요한 경우가 대부분입니다. 질환의 원인이 밝혀지고 있으나 병리적인 기전이 완전히 규명되지 않았고 모든 증상에 대한 치료를 쉽고 완벽하게 할 수 없는 어려운 점이 있어 질환에 대한 연구가 계속 필요한 상태입니다.

이 책은 미국에서 설립된 판코니빈혈 환자들을 위한 비영리 단체인 Fanconi Anemia Research Fund (FARF, 판코니빈혈 연구재단)에서 판코니빈혈 환자 관리를 위하여 2008년에 출판한 지침서를 번역한 것입니다. 복합적인 질환의 특성으로 판코니빈혈 환우와 가족들이 겪을 수 있는 어려움과 의료진이 고려해야 할 사항들을 비교적 쉽고 상세하게 잘 정리되어 있습니다. 기존에 판코니빈혈 연구재단에 PDF 파일이 구글번역을 통한 한글판이 게시되어 있었으나 전문가도 읽기 힘든 난해한 번역으로 이용이 어려웠습니다. 판코니빈혈 연구재단의 동의를 얻어 판코니빈혈에 대한 관심을 가지고 연구를 하신 전문가들을 주축으로 번역작업을 하였으며 최대한 원문을 그대로 신도록 하였습니다. 일부 새로이 밝혀진 최신 내용에 대해서는 추가를 한 것으로 표시를 하였습니다. 이 책자가 환우와 가족들이 겪는 어려움 해소에 조금이나마 도움이 되기를 기대하며 번역이 완성되어 출판이 되기까지 도움을 주신 많은 분들께 감사 드립니다.

가톨릭대학교 서울성모병원 BMT센터

소아청소년과 혈액종양분과

정낙균

함께 번역해주신 분들(가나다순)

김성구, 전문의, 가톨릭대학교 의과대학, 소아청소년과

김명신, 교수, 가톨릭대학교 의과대학, 진단검사의학과

김민정, 교수, 가톨릭대학교 의과대학, 산부인과

김용환, 교수, 숙명여자대학교

장우리, 전문의, 가톨릭대학교 의과대학, 진단검사의학과

정낙균, 교수, 가톨릭대학교 의과대학, 소아청소년과 혈액종양분과

조원경, 교수, 가톨릭대학교 의과대학, 내분비 소아청소년과

채효진, 교수, 가톨릭대학교 의과대학, 진단검사의학과

편집: 한은희, 강다인

미국 판코니빈혈 연구재단 창설자로부터의 축하 서신

Our family's journey with Fanconi anemia began in 1983 when our then 10 year-old daughter Kirsten was diagnosed with FA. We later discovered that our two other daughters, Katie and Amy, had inherited the same disease; our two sons, Mark and Jonathan, had not. We learned that patients rarely lived to adulthood and that there was no known cure for this illness. We were utterly devastated by this shattering news.

We began to read the available literature on FA, and called the authors of every article we could find. The scientists were generous with their time, but acknowledged that this was a fatal and poorly understood genetic disease. We knew of no other family in the world with Fanconi anemia. We were depressed, terrified, and lonely. A researcher at The Rockefeller University in New York had developed a registry of all known cases of FA. In 1985, with the help of this researcher, we formed a dedicated group of families to share information and support.

In 1989, we founded the Fanconi Anemia Research Fund with a mission to find effective treatments and a cure for Fanconi anemia and to provide education and support services to affected families worldwide. *Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management* is a very important part of that mission. Developed with the consensus of many experts working on Fanconi anemia, it is an essential resource for families and their medical providers.

The Fund publishes *Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management* in English and Spanish, and distributes the book free of charge. It is also available on the Fund's website which offers online translation in a number of languages, including Korean. Even so, we were very pleased when Dr. Nack-Gyun Chung and Dr. Myungshin Kim from Seoul St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea and Dr. Yonghwan Kim, from Sookmyung Women's University in Seoul, contacted the Fund asking permission to have the book translated into Korean. The book you now hold in your hands is the result of those doctors' initiative.

We know how difficult and frustrating it can be to find desperately-needed information on this rare disease. It is our hope that this book will offer information and support to families and medical providers in Korea to help guide treatment. We encourage you to visit the Fund's website or contact the office to learn more. We are all on this journey together.

David and Lynn Frohnmayer

Fanconi Anemia Research Fund

www.fanconi.org

info@fanconi.org

본 출판이 가능하도록

도와주신 아래 모든 분들께

진심으로 감사드립니다.

**The Autzen Foundation
Pat and Stephanie Kilkenny
Phil and Penny Knight**

Disclaimer

이 소책자가 제공하는 치료에 대한 약물과 치료방법 또는 기술내용 등은 의학적으로 반드시 따라야 하는 지침이나 과학적으로 완전히 입증된 것으로 생각하면 안됩니다. 이 책자의 정보를 근거로 어떠한 일을 시행하기 전에는 반드시 주치의와 상의를 하십시오.

서론

이번 개정된 “판코니빈혈(Fanconi anemia: FA) 환자 관리를 위한 지침서”는 2008 년 4 월 11~12 일에 미국의 판코니빈혈 연구재단(Fanconi Anemia Research Fund) (주: 1989 년에 미국에서 설립된 판코니빈혈 환자를 위한 비영리 단체로서 판코니빈혈 환자와 가족들에게 질병에 대한 교육과 필요한 서비스를 제공하고 판코니빈혈의 효과적인 치료법과 관리 방법 등을 연구할 수 있도록 지원하는 기관이다.)에 의해 개최된 합의회의(Consensus Conference)에서 논의된 내용을 토대로 제작되었다. 이 지침서는 1999 년과 2003 년에 출판된 지침서를 완전히 새롭게 개정한 것이다. 이 지침서는 판코니빈혈 환자를 일차 진료하는 주치의와 판코니빈혈 환우 및 환우의 가족들을 위해 출판하였다. 이 지침서를 통해 FA 환자와 진료하는 주치의가 질환을 좀더 잘 이해함으로써 적절한 상담과 필요한 타과 진료 의뢰 등을 통해 최적의 치료가 제공할 수 있도록 하고자 한다.

이 지침서는 의사와 의학 전문가들을 위해 판코니빈혈에 대한 완전한 체크리스트와 진단 기준으로 시작한다. 이어지는 내용은 판코니빈혈 환자들이 직면하게 되는 좀더 특별한 주제들에 대하여 다룬다. 지침서의 마지막에는 판코니빈혈 환자와 가족들의 안녕을 위해 심리사회적으로 중요하게 고려해야 할 사항들을 기술하였다.

가능한 한 지침서는 근거중심의학(의학적으로 확실히 입증된 사실)에 의거하여 작성하였다. 하지만, 아직까지 숫자가 적어 축적된 통계가 부족하거나 지식이 부족한 부분에 대해서는 전문가들이 공감하는 내용으로 기술하였다. 작성된 각 장(chapter)의 내용은 다른 전문가들이 철저하게 검증하였으며 현재 시점에서 가장 좋은 치료방법에 대한 내용도 반영하고 있다. 이 책이 너무 권위적이지 않게 하기 위하여, 신중한 논의 끝에 기존의 제목인 “표준지침서”에서 “지침서”로 교체 하였다. 합의회의에서 논의 중에 저자들은 판코니빈혈의 임상 결과가 좀 더 많이 데이터베이스화 되어야 한다는 것에 공감하였으며, 이를 기반으로 환자들에게 좀더 나은 권고안을 제시할 수 있으리라 생각하였다.

판코니빈혈의 과학적 지식은 200 년 이후 지난 5 년 동안 엄청나게 증가하였다. 관련된 내용은 다음과 같다.

- 현재까지 13 가지 유전자의 돌연변이가 판코니빈혈을 유발한 다는 것이 밝혀졌다 (주: 2013 년 현재 3 가지 유전자 돌연변이가 더 밝혀져 현재 총 16 가지 유전자의 돌연변이가 판코니빈혈을 유도함이 밝혀져 있음). 연구가 진행됨에 따라 판코니빈혈과 관련된 유전자가 발현하는 단백질의 기능 및 역할이 매우 복잡하고 여러 가지 세포내 기전에 관련되어 있다는 사실이 밝혀지고 있다. 각 환자의 유전자형 확인과 돌연변이 분석이 환자를 치료하는 방법을 선택하는 과정에 중요한 판단의 근거가 된다.

- 질환의 자연경과나 질환의 최종 치료결과에 대해 예측이 가능한 표현형 및 유전자형 표지자들이 대두되고 있다.
- *BRCA2* 돌연변이를 비롯한 몇몇 판코니빈혈 유전자가 유방암을 유도하는 유전자와 동일하다는 사실이 밝혀지고 있다. 이에 따라 다른 분야의 생물학을 연구하는 생물학자들의 판코니빈혈에 대한 관심을 유도하고 있으며 많은 전문가들이 판코니빈혈 연구를 시작하였다. 판코니빈혈 세포의 상동 유전자가 모두 돌연변이가 생겨 발생하는 질환이지만, 그러한 유전자의 한쪽 돌연변이(이형접합체)에 대한 연구도 시작되고 있다.
- 플루다라빈(Fludarabine: Fludara)를 전처치 약제로 이용하여 조혈모세포이식을 시행하는 프로토콜을 통해 환자들의 치료성적이 획기적으로 개선되어 왔다. 이러한 결과는 비혈연간 또는 조직적합항원 불일치 공여자를 통한 조혈모세포이식도 판코니빈혈 환자들의 실질적인 선택적 치료 방법으로 자리잡고 있다.
- 조혈모세포이식 후 성인이 된 판코니빈혈 환자들에 대해서 새로운 의학적 감시 및 치료적인 문제들이 대두되고 있다.
- 착상 전 유전자 진단과 조직적합항원(HLA) 검사가 HLA-일치 제대혈이식을 원하는 환자의 부모들에게 확실한 선택 기회를 제공해 줄 수 있다.
- 상당히 많은 수의 성인 FA 환자들이 편평세포암종(squamous cell cancer, SCC)을 겪고 있다는 놀라운 사실들이 밝혀지고 있다. 특히 목, 얼굴부위 및 부인과 경로에서의 발생이 높게 나타나고 있다. 따라서 환자들에 대한 전 생애 기간 중 지속적인 관찰과 좀더 효과적인 치료방법 제공이 중요하다.

FA 에 관한 일반적 사실

합의회의에서는 다음과 같은 FA 에 관한 일반적인 내용들에 대해 공감하였으며, 따라서 아래 설명된 FA 의 기본적 사항들은 좀 더 세부적인 진단 및 치료 제공의 기본이 된다.

FA 는 희귀 유전 질환이다.

- 정확한 진단은 매우 중요하며 수준 높은 전문가의 판단이 필요하다.
- 환자의 유전 형태를 이해하는 것은, 환자의 형제/자매의 진단 및 일치 공여자 찾기; 유전자형에 따른 질병발생과 결과 예측; 가족계획 (착상 전 유전자 검사 포함) 그리고 가족의 유전상담을 위해서 매우 중요하다.

● FA 치료 전문가가 되는 일은 매우 전문적인 영역으로 현재 단지 몇몇 병원에만 집중되어 있다. 그러므로 많은 환자들이 그런 전문병원에 찾아가기가 힘들다. 하지만, 네트워크를 통한 의뢰나 협진을 통해 적절한 치료를 받을 수 있도록 도와주어야 한다.

FA 는 복합적이고 만성적인 질환이다.

● 적절한 관찰과 치료를 위하여 여러 내과분야와 외과분야 전문의들이 서로 함께 잘 협력하는 것이 중요하다.

● 미래의 발생할 FA 환자들에 대한 좀더 나은 치료 제시를 위해서 현재 환자들에 대한 임상연구가 필요하고 최소한 환자들의 장기적인 경과에 대한 자료라도 수집 하는 것이 매우 중요하다.

FA 는 여러 기관에 영향을 미치는 질환이다.

● 판코니빈혈은 가장 중요하기도 하고 또 가장 먼저 나타나는 혈액상의 변화로 처음 진단을 받게 되지만 다수의 환자들은 이 혈액학적 이상뿐 아니라 많은 문제들이 발생하면서 고통을 받는다.

● 판코니빈혈의 표현형은 매우 다양해서 종종 잘못된 진단을 하거나 혹은 진단에 실패하는 경우도 있다. 환자를 진찰하게 되는 경우 내분비계나 위장관계의 문제가 있는지 살펴보아야 하며, 장기적으로 암 발생에 대하여 감시하여야 한다.

● 대부분의 FA 환자의 경우 조혈모세포이식이 골수기능부전의 궁극적인 치료법이다. 따라서, 빠른 시간 내에 FA 이식경험이 있는 이식센터와 상의 하고 여러 분야의 전문가들이 협진을 하는 것이 최선이다.

FA 는 암에 잘 걸리는 질환이다.

● FA 환자의 일생 동안 암, 특히 편평세포암종의 발생을 감시하는 것이 매우 중요하며, 이는 조혈모세포이식 후에도 지속되어야 한다.

● FA 의 질환 특성상 환자들의 유전체가 매우 불안정하기 때문에, 방사능이나 발암물질 및 항암물질에 노출되는 것이 암 발생의 확률을 높이는 결과를 초래할 수 있다. 따라서, 엑스레이나 다른 방법의 의학 진단 및 의약품에 환자들이 노출될 경우 바라지 않는 결과를 도출해 낼 수 도 있음을 명심하여야 한다.

FA 는 심리적 사회적 관리가 필요한 질병이다.

- 오랜 기간 동안 병으로 고생한 환자 및 환자의 가족들이 받는 스트레스는 매우 심각한 정도이다. 특히 집안에 여러 명의 FA 환자가 있을 경우 그 증상은 더 심각하다.
- 환자, 환자의 가족 및 의료시설은 비용의 문제, 의학적 및 가족 상담의 여부 및 그 진단에 따른 마음의 상처를 매우 조심스럽게 다루어야 한다.

진단 및 치료에 필요한 많은 치료약들이 종종 FA 환자들에게 해로운 상호작용으로 약물학적 부작용을 유발할 수 있다.

- 환자의 가족 및 담당 의사들은 잘 협조하여 환자가 처방 받았거나 자가 복용하는 약물들에 대해 지속적으로 관찰해야 한다.

이 안내서의 저자들은 이미 FA 환자들이 대체의학을 찾고 있거나 아니면 이미 대체의학법을 이용하는 것을 주지하고 있다.

- 이 책의 저자들은 이와 같은 대체의학을 통한 접근을 용인하고 있다. 그렇지만, 동시에 환자의 가족들이 의사와 꼭 상의하기를 바란다. 이는 효과적인 치료방법은 보고되어야 하고 같이 나눌 필요가 있기 때문이다. 또한, 예측하지 못했던 독성과 약물학적 상호작용들도 확인하여야 하기 때문이다.

우리는 일생 동안 환자를 위협하는 질환으로 고생하는 환우들이 좀 더 나은 치료 및 관리를 받게 하려는 충심 어린 마음으로 이 지침서를 시작하였다. 또한 질환의 관리 및 치료 향상에 효과적인 방안이나 이와 관련된 여러 가지 참고 될 만한 사실들을 함께 나누어 주기를 바라고 있다.

제 1 장

판코니빈혈 진료의 점검항목

판코니빈혈은 신체 여러 장기에 영향을 미치는 복합적인 질환이다. 환자들은 골수부전, 백혈병 및 편평세포암종이 발생할 위험성이 높다. 또한 환자들은 다른 종류의 여러 질환들, 예를 들면 내분비계, 소화기계 또는 방사선노출 연관 질환에 걸릴 가능성도 높다.

이 판코니빈혈의 점검항목은 여러 저자들의 판코니빈혈에 대한 안내서를 요약한 것으로 교과서적으로 자세히 기술되어 있는 모든 내용을 포함하지 못하며 그 내용을 대치할 수도 없다. 다시 말해, 이 체크리스트는 모든 것을 포함하지는 않으며, 만약 완벽한 것을 얻고 싶으면 책을 읽어보길 바란다. 여기에 제시한 검사나 술기들을 모든 환자들에게 똑같이 적용하는 것이 적절하지 않을 수도 있으며, 각각의 모든 환자들에게 필요한 검사 항목들을 하나도 빠뜨리지 않고 완벽하게 제시한 것도 아니다. 그 보다는 주치의사의 재량에 따라 적용을 해야 하며 환자들의 요구도에 따라 적절하게 조절되어야 한다.

판코니빈혈의 진단검사

만약 판코니빈혈이 의심되면 혈액전문의를 진료로 받아야 한다. 임상적으로 판코니빈혈 진단의 경험이 있는 공인된 검사기관에서 DEB (diepoxybutane), MMC (mitomycin, 마이토마이신)을 이용하여 혈액 림프구를 이용하여 염색체취약성검사를 시행하여야 한다. (참고, 미국의 판코니빈혈 연구재단(Fanconi Anemia Research Fund) 웹사이트(www.fanconi.org)에서 이와 같은 염색체취약성검사를 하는 기관의 목록을 확인할 수 있다.)

만약에 혈액세포의 염색체취약성검사에서 확실하지는 않지만 판코니빈혈의 가능성이 높은 환자는 피부생검으로 피부섬유모세포를 확보하여 좀 더 심도 있는 검사를 수행한다. 만약 이 경우에도 결과가 확실하지 않으면 다른 검사도 수행할 수 있으며 그 방법은 이 안내서에 기술하고 있다.

VACTERL 이라는 선천성 기형을 가지고 있는 모든 환자들은 판코니빈혈 검사를 받아야 한다.

판코니빈혈 환자들의 모든 형제/자매들은 증상이나 표징이 없더라도 판코니빈혈 검사를 통해 판코니빈혈 여부를 감별하여야 한다.

병력 및 신체검사

판코니빈혈로 진단된 환자들은 다음과 같은 정밀 검사와 신체검사를 시행하여야 한다.

- 가족력: 근친을 포함한 가족사를 확인해봐야 한다. 또한 혈연 중 빈혈, 혹은 신체 이상 또는 기형이나 암의 병력 여부도 확인한다.
- 과거병력: 이전 검사에서의 혈액 혈구 수, 선천기형 유무, 사용 약물 등의 과거 병력을 확인한다.
- 혈액학적 검사: 전체혈구계산과 분획검사를 포함하는 혈액학적 검사와 골수검사(흡인 및 생검)와 세포유전적 검사를 시행한다.

- 간 검사: 간 효소수치나 전체 빌리루빈 농도와 같은 간기능 검사를 한다.
- 신장검사: 혈청 전해질과 크레아티닌을 포함한 신장 기능검사, 그리고 초음파를 이용하여 신장형성이상, 수신증, 방광 기형 등을 확인한다.
- 비뇨기계 검사: 비뇨기과적 검사를 통해 비뇨생식계 역류, 요로감염, 그리고 비뇨생식계 기형 여부를 확인한다. 여자 환자에게서 신장 이상이 확인되면 생식기관 이상 유무를 반드시 확인해야 한다.
- 내분비 검사: 갑상선 기능 및 혈당 및 당불내성, 지방 검사, 그리고 골밀도검사를 한다.
- 청각 검사: 귀의 구조적인 이상이나 청력 소실유무를 확인한다.
- 안과 검사: 임상적으로 적응이 되는 경우 안과전문의 검진을 한다.
- 이비인후과 검사: 10 세가 되면 이비인후과 전문의를 진료를 통해 두경부의 종양 발생 유무를 확인한다.
- 산부인과 검사를 한다. (추후 기술되어있는 산부인과적 중요문제 관련 내용 참조.)
- 환자 개개인의 필요에 따라 다른 과 전문의들의 검사를 한다.

판코니빈혈 상보군 결정

- (주: 현재까지 밝혀진 판코니빈혈의 군은 환자에서 돌연변이 된 유전자의 종류에 따라 16 가지 군으로 나뉘어져 있다.) 판코니빈혈 환자가 어떤 군에 속해 있는지 확인하는 것이 중요한데 이는 지속적인 환자의 관리방법을 제시해 주기도 하며 또한 암이 생길 확률도 지금까지 축적되어온 자료를 이용하여 예측이 가능하기 때문이다. 더불어 가족계획에도 도움이 되고 가까운 미래에 가능성이 있는 유전자 치료 관련한 중요한 정보이기도 하다. 환자가 어떤 군에 속해있는지는 판코니빈혈 전문검사기관에서 확인할 수 있다.
- 현재까지 기능회복 실험을 통해서 알아 볼 수 없는 그룹이 있는데 이와 같은 그룹은 *FANCD1*, *FANCD2*, *FANCI* 그리고 *FANCV*이다. 하지만, 이와 같은 군들도 돌연변이 유전자 검사를 통해서 확인할 수 있다.

돌연변이 유전자 검사

- 유전자 돌연변이 분석은 상보군을 결정하고 확진 하는 검사이다 .그리고 또 다른 유전자 검사, 즉 보인자검사나 출산 전 태아검사를 할 수 있는 근거 자료가 된다. 유전자 돌연변이 검사는 판코니빈혈-전문진단기관에서 가능하다.

유전상담

- 진단을 할 때 판코니빈혈 환자 및 가족들은 유전상담가와 상의를 해야 한다. 유전상담가는 유전자 검사 과정, 판코니빈혈의 유전되는 양식, 그리고 가족 계획에 대하여 상담해 줄 수 있어야 한다.

진단 후 의학적 관리

판코니빈혈로 진단된 환자들은 지역 담당 가족 주치의와 함께 판코니빈혈 진료 경험이 있는 혈액전문의를 의해 의학적인 관리를 받아야 한다. 이 안내서의 제 3 장에 현재 진행되고 있는 혈액학적 관리에 대해 자세히 논의하였다.

골수기능부전

대부분의 판코니빈혈 환자들은 골수(기능)부전이 생기지만 골수부전이 발생하는 나이는 매우 다르다. 심지어는 형제자매 판코니빈혈 환자들 간에도 서로 다르게 나타난다. 이러한 환자들의 골수 상태는 판코니빈혈 환자에 대한 경험이 있는 혈액전문이가 모니터링 하여야 한다.

- **혈구감소증:** 혈구감소증은 철저한 검사를 통해 원인을 규명하여야 한다. 일차 골수기능부전 이외의 치료 가능한 다른 원인으로 혈구감소증이 발생한 것인지를 확인해야 하기 때문이다.
- **골수형성이상증후군(Myelodysplasticsyndrome: MDS) 과 급성골수성백혈병(Acute myelogenousleukemia: AML):** 판코니빈혈 환자들은 골수형성이상증후군과 급성골수성백혈병이 발병할 위험이 높다. 따라서 MDS 가 시작되거나 확실한 백혈병이 발생하는지 여부에 대하여 면밀하게 관찰하여야 하며 즉각적인 치료가 필요한 세포유전적 이상도 확인해야 한다 (세포유전 이상이 있는 경우 다양한 혈액암으로 발전할 가능성이 매우 높다).
 - 골수흡인검사는 골수생검의 유무와 상관없이 전년도와 비교한 환자의 골수상태를 비교 관찰하기 위하여 매년 시행하여야 한다. 이 안내서의 제 3 장에 개개인의 골수검사를 통한 임상관찰일정과 조혈모세포이식센터에 의뢰해야 하는 시기에 대한 기술을 하였다..
- **조직적합항원(HLA) 적합성 검사:** 환자와 환자 가족의 매우 고해상도 조직적합항원검사를 조기에 실시하여 잠재적 골수 공여자를 확보하는 것을 추천하며, 필요하다면 이식을 실시한다. : 적절한 치료계획을 세우기 위하여 형제간 HLA-일치 공여자가 없는 경우 수혈 요구도가 생기거나 MDS 또는 AML 로 질환이 진행하기 전에 공여자 검색을 시작하여야 한다.

수혈과 철분과다

- **수혈**
 - 대량 수혈은 조혈모세포이식에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다. 환자 가족의 혈액을 수혈해서는 안 된다. 만약 수혈을 꼭 받아야 하는 경우가 된다면 적절한 시기에 조혈모세포이식을 고려해야 한다.
- **수혈과 철분과다**
 - 여러 차례에 걸쳐 적혈구 수혈을 받은 환자들은 독성을 일으킬 정도로 체내에 철분이 과도하게 축적될 수 있다. 간이나 심장 그리고 내분비기관 들이 일차적으로 철분이

축적되는 장기들이며 치명적인 장기 손상을 초래할 수도 있다(간경변, 심장기능부전, 내분비 기능장애 등). 철분과다에 대한 좀더 자세한 내용은 제 3 장에서 다룰 것이다.

- 철분과다를 모니터 하기 위하여 철분 독성에 대한 경험이 있는 소아 소화기 분과나 혈액분과로 의뢰하여야 한다.

● 조혈모세포이식 후 관리

- 대량 수혈을 받은 후 조혈모세포이식을 한 환자의 경우 이식 후 늦어도 일년 내에 체내 철분에 대한 검사를 해보아야만 한다.
- 철분과다 검사 결과에 따라 매월 사혈(혈액을 헌혈하듯이 채혈하여 폐기함)이나 장기적인 철-킬레이트제제 치료를 이용한 철분 제거가 필요할 수 있다.

다제약물투여(polypharmacy)

질병의 복잡성 때문에 여러 관련 분야 전문의를 만나게 되고 진료의사가 서로 다른 약물을 처방할 수 있다. 이때 처방한 약물들이 서로 반응하여 오히려 해로운 결과를 초래할 가능성도 있다. 또한 처방한 약과 건강보조요법 등으로 처방하지 않고 복용하는 약물과도 상호작용이 생길 수 있다. 약물 상호작용으로 나쁜 영향을 초래하는 것을 방지하기 위하여 한 환자를 보는 모든 전문의들은 주로 환자를 보는 일차 진료의(대부분 혈액 전문의)와 서로 의견을 교환하여야 하며, 환자 자신도 처방하지 않은 약물을 복용할 경우 의사와 먼저 상의 하여야 한다.

방사선 노출

판코니빈혈 환자들은 정상인들에 비해 방사능에 매우 민감하다. 그러므로 판코니빈혈 환자의 주치의는 엑스레이를 포함하여 진단을 위한 방사능 노출도 가능한 줄여야 한다.

손과 팔의 기형

손 혹은 팔에 기형이 있는 판코니빈혈 환자들은 선천 사지이상 환자의 경험이 있는 손 기형 전문 정형외과의사에게 진찰을 받아야 한다. 손과 팔에 기형이 있는 환자들은 출생 후 수개월 이내에 전문 정형외과 의사에게 가능한 빨리 진료를 의뢰하는 것이 만약 수술이 필요한 경우라면 최선의 결과를 얻을 수 있다. 정형외과 전문의로부터 받을 수 있는 의학적 도움은 다음과 같다.

환자가 판코니빈혈에 대한 진단검사를 받지 않은 경우

- 환자가 요골(radius ray)이나 엄지손가락 이상, 혹은 판코니빈혈의 전형적인 특징(자세한 내용은 제 2 장과 제 5 장 참조)을 나타내는 경우 판코니빈혈 여부에 대한 감별진단을 하여야 한다.

환자가 판코니빈혈인 경우

- 환자의 주치의나 혈액전문의와 상의 한다.
- 근골격계의 문제점을 진찰한다.
- 엄지손가락의 이상 유무를 확인한다.

- 아래팔(forearm)의 이상 유무를 확인한다.
- 환자의 손과 팔의 기형에 대한 정신적인 적응을 위하여 담당의사는 환자와 가족들과 마음을 열고 충분한 상담을 하여 정서적 지지를 해 주어야 한다.

귀 및 청각 이상

이비인후과 전문의는 판코니빈혈 환자에서 생길 수 있는 청력소실이나 고막 및 중이골(middle ear bone) 등의 이상을 검사하여야 한다. 만약 환자가 청력소실이나 구조적 이상이 있으면 다음과 같은 사항들을 추적검사 하여야 한다:

진단시

- 청각학 전문가가 보청기가 도움이 되는지 평가한다. (빠르면 생후 4 개월부터 진단 가능하다.)
- 외과적 수술로 청력을 향상시킬 수 있는 가능성을 판단한다.
- 청각장애 관련 전문학교를 알아보고 조기에 관련 교육 실시할 수 있는지 교육관련 상담을 실시한다.
- 필요한 경우 언어 치료를 시행한다.

진단 후 의학적 관리

- 만약 판코니빈혈 환자에게 청력장애를 줄 수 있는 약물을 투여할 때는 청력도(audiogram)를 이용한 청력검사를 정기적으로 시행해야 한다. 청각능력에 장애를 초래할 수 있는 약물들은 항생제(주사용), 철킬레이트제제 그리고 조혈모세포이식을 할 때 전처치로 사용하는 항암제 등이 있다.

위장관 및 간

환자들의 위장관 및 간의 이상 유무는 소아 소화기전문의의진료를 받는 것을 권장한다.

위장관 문제: 판코니빈혈 환자 중 약 7% 정도가 위장관 기형을 동반하고 많은 환자들이 식욕부진, 구역, 복통, 그리고 설사와 같은 위장관 증상을 호소한다. *이와 같은 문제점들은 판코니빈혈 환자들의 영양상태에 영향을 줄 수 도 있다.* 환자들은 보통 이런 문제들을 스스로 이야기하지 않기 때문에 담당의사들은 진료를 할 때 이와 같은 문제점들이 있는지 꼭 확인해야 한다.

안드로겐에 의한 간 합병증: 낮은 혈구수를 치료하기 위한 스테로이드인 안드로겐은 판코니빈혈 환자들에게 여러 가지 간과 관련된 합병증을 유발할 수 있다. 안드로겐제제를 복용하는 판코니빈혈 환자들의 간 효소 검사는 매 6 개월마다 시행하여야 하며 간 초음파 검사는 매년 하는 것을 권장한다.

내분비 관련 사안

많은 소아 혹은 성인 판코니빈혈 환자들은 성장호르몬 결핍, 갑상선저하증, 사춘기 지연, 당뇨, 골감소증/골다공증 등과 같은 내분비관련 문제를 가지고 있다. 다른 문제들에서 세부전문의 진료의 필요했던 것과 같이 이러한 내분비 관련 문제에 대한 적절한 의학적 치료를 위하여 판코니빈혈 환자들은 소아내분비학전문의(성장과 사춘기 발달관련 경험이 많은)의 진료를 받아야 한다.

- **기초검사 및 지속검사:** 판코니빈혈을 진단한 때와 그 후 일년에 한번씩 철저한 내분비 계통의 검사를 하여야 한다.
- **성장**
 - 적절한 치료를 위하여 성장장애의 이유가 영양 문제인지 아니면 의학적 문제인지 가능한 빨리 파악하여야 한다.
 - 판코니빈혈 환자들의 성장을 진료를 하면서 추적관찰하여야 한다. 신장(키)은 성장차트에 기록하여야 한다.
 - 만약 나이에 비해 아이가 작다면, 골연령(뼈나이)를 측정한다.
- **사춘기**
 - 사춘기 발달이 지연된 경우 적어도 일년에 한번은 사춘기 발달단계를 확인하기 위한 진료를 받아야 한다.
 - 12 세 이후부터, 사춘기 발달 상태를 확인하기 위하여 사춘기 호르몬의 농도를 매 2 년마다 측정하여야 한다.
- **당 내성(glucose tolerance)**
 - 매 2 년마다 2 시간 당부하 검사(OGTT)를 실시하면서 인슐린의 농도도 측정하여야 하며 결과가 정상이 아닌 경우 매년 검사를 시행 하여야 한다.
- **음식 섭취와 운동:** 당부하 검사 결과와 상관없이 모든 판코니빈혈 환자들은 규칙적인 운동을 해야 하며 영양분이 충분한 건강식을 섭취해야 한다. (본 책자는 American Diabetes Association 의 지침에 따른 식이를 권장하고 있음)

골감소증 및 골다공증

판코니빈혈 환자들은 골감소증과 골다공증이 위험이 높다. 조혈모세포이식을 받지 않은 환자는 14 세에 골밀도 선별검사를 하여야 하며 필요에 따라서는 추적검사도 시행한다. 이식(골수, 말초혈 및 제대혈 조혈모세포)도 골감소증의 위험성을 증가시키는 요인이다. 따라서 골밀도검사를 이식 후 일년이 되는 시점에 시행하고 필요에 따라 지속적인 모니터링도 한다. 조기폐경은 조혈모세포이식과는 별도의 골감소증의 고위험 요인이다. 성인 판코니빈혈 환자를 담당하는 부인과전문의는 2년 마다 정기적으로 혹은 임상적인 필요에 따라 골밀도검사를 권고 한다. 최근 보고에 의하면 판코니빈혈 여성뿐 아니라 남성도 역시 골감소증 및 골다공증의 위험성이 높은 것으로 알려져 있다.

부인과 질환

판코니빈혈 환자는 다양한 부인과 질환의 발생 가능성이 높다. 관련 부인과 질환은 구조적 이상, 사춘기 지연, 출산력 감소, 조기폐경 이 있으며 자궁 경부, 질, 외음부와 같은 하부생식기관에 편평세포암종이나 항문 암이 생길 위험성이 높다.

부인과 검사

- 13 세 때부터 정기적으로 일년에 한번씩 부인과전문의를에게 외부 생식기 검진을 받아야 한다.
- 18 세부터는 정기적으로 해마다 자궁경부세포검사(Pap smear, 파파니콜로 퍼 바른 표본)를 포함한 종합적인 부인과적 검사를 해야 하며 이때 성병과 피임 관련사항에 대해서도 논의해야 한다.
- 만약 시진(눈으로 진찰)에서 병변이 보이거나 자궁경부세포검사에서 이상 소견이 발견된 경우 질확대경검사와 생검을 시행해야 한다.

사람유두종바이러스 백신(human papilloma virus vaccine, HPV 백신, 자궁경부암 백신): 9 살이 되면 HPV-연관암 발생 예방을 위하여 HPV 백신을 시작한다. 그러나, 판코니빈혈 남성 및 여성에 대한 HPV 백신의 안정성과 면역원성은 아직 검증되지 않았다.

생식기관의 비정상성: 만약 환자의 신장에 이상이 있으면 생식기관의 이상에 대해서도 검사해야 한다.

유방암: 유방암 검사는 20 세부터 시작하여 해마다 검진을 시행해야 한다. 종괴(덩이)가 생겼거나, 종양이 없는 경우라도 25 세부터는 유방촬영사진 선별검사를 시작해야 한다.

임신

- 조혈모세포이식은 출산력에 영향을 미칠 수 있으므로 이식 전에 아이를 갖는 선택에 대한 논의를 하여야 한다.
- 임신기간 중에는 안드로겐을 복용해서는 안된다.
- 판코니빈혈 환자의 임신이 생명을 위협하는 정도는 아니지만 고위험 임신이며, 산모/태아 의학 전문가뿐 아니라 혈액전문의로도 함께 진료에 참여하여야 한다.

폐경: 판코니빈혈 환자들은 보통 조기폐경이 된다. 그러므로 담당의사들은 골다공증, 심혈관질환, 유방암 및 일과성(전신)열감관리등과 같은 폐경 이후에 올 수 있는 건강 문제를 고려하여야 한다.

두경부의 편평세포암종

판코니빈혈 환자들은 두경부 편평세포암종(HNSCC)이 발생할 위험이 매우 높다. 두경부 편평세포암종 발생 위험에 대한 적절한 예방, 검사 및 치료는 매우 중요하다.

두경부 편평세포암종 환자이면서 판코니빈혈여부에 대한 진단검사를 하지 않은 경우

40 세 미만의 비교적 젊은 편평세포암종 환자의 경우 판코니빈혈 여부에 대한 검사를 고려하여야 한다. 특히 경계선상의 빈혈, 대적혈구, 경한 혈소판 감소 등의 비특이적인 소견을 보이거나 세포독성 치료에 반응이 민감한 경우 판코니빈혈을 확인해야 한다.

판코니빈혈 환자가 두경부 편평세포암종으로 진단받은 경우

예방

- 10 세부터 정기적으로 매 2 년마다 이비인후과 전문의, 구강외과 또는 판코니빈혈을 잘 알고 있고 두경부암의 진단에 경험이 많은 전문가에게 철저한 검사를 받아야 한다. 이 검사는 코인두, 입인두, 하인두와 후두 검사를 포함해야 한다.
- 항상 구강위생을 양호하게 유지한다.
- 알코올성분이 입에 닿는 것을 피해야 한다(술 및 알코올성분이 포함된 구강청결제). 또한 간접 흡연까지 포함하여 흡연을 하지 말아야 한다.
- 남아나 여아 모두 HPV 와 관련된 SCC 발생을 예방하기 위하여 9 세부터 HPV 백신접종을 고려해야 한다(제 13 장 참조).

치료 및 검사

- 의심되는 병변은 즉시 생검(조직검사)하여야 한다. 만약 전암성병변(premalignant lesion)의 경우(악성이 될 가능성이 높으므로)매 2~3 개월 마다 담당의사의 소견에 따라 검사를 받아 보아야 한다. 악성병변은 즉각적인 치료가 필요하다.
- 두경부암으로 이미 치료를 했던 환자들은 외과의의 적극적인 진료가 필수적이다.
- 두경부암으로 치료한 환자들은 일년에 한번 흉부 X 선 검사를 해야 한다.

치과진료

정기적인 치과 검사: 모든 판코니빈혈 환자들은 판코니빈혈 연관 암에 경험이 있는 치과의사에게 정기적으로 치과 검진을 받아야 한다. 이러한 검진에는 발병 가능한 구강암에 대한 철저한 검사가 포함되어야 한다.

이식 이후 관리: 균혈증(혈액 내 세균이 있는 상태)이 생길 위험이 높기 때문에 이식 후 최소 1 년이 지날 때 까지는 치석제거, 발치, 또는 기타 침습적인 시술을 피해야 한다.

피부과

피부모반이나 다른 비정상 피부병변을 가지고 있는 환자들은 피부과전문의의 진료를 받아야 한다. 모든 판코니빈혈 환자들은 피부암 발생 위험을 줄이기 위하여 햇빛 노출을 제한하고 자외선차단제를 바르도록 해야 한다. 이식을 받은 환자들도 피부이식편대숙주병의 위험을 낮추기 위해 햇빛 노출을 피해야 한다.

악성종양 검사

판코니빈혈 환자들은 조기에 악성종양이 발생할 위험성이 아주 높기 때문에 조혈모세포이식의 유무와 상관없이 평생 암 발생에 대한 검사가 필요하다.

FANCD1/BRCA2 돌연변이를 갖고 있는 판코니빈혈 환자군과 이식 후 이식편대숙주병을 겪은 환자는 특히 암에 걸릴 확률이 높다.

FANCD1/BRCA2의 두 개의 대립 유전자가 모두 돌연변이된 환자들은 최소한 일년에 한번씩은 뇌 자기공명영상(MRI)을 시행하여 수모세포종의 발생여부를 검사해야 한다. 또 이들 고위험군에서는 일년에 한번씩 신장 초음파를 시행하여 율름종양의 발생 여부도 검사해야 한다.

조혈모세포이식(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

현재까지 알려진 판코니빈혈 환자의 골수부전의 치료법 중 가장 좋은 방법은 조혈모세포이식이다. 조혈모세포이식을 통하여 골수형성이상증후군(MDS) 또는 급성골수성백혈병(AML)으로의 진행을 막을수도 있고, 또 MDS 이나 AML 을 완치시킬 수 도 있다.

판코니빈혈로 진단 받지 않은 환자를 이식하는 경우:

- **원인을 모르는 혈구감소증:** 원인을 모르는 혈구감소증 환자를 이식하는 경우 이식 전 판코니빈혈의 가능성을 확인해 보아야 한다.

판코니빈혈로 진단 받은 환자의 조혈모세포 이식의 경우:

- **조혈모세포 이식센터의 선택:** 판코니빈혈의 이식은 복잡하다. 따라서 이 안내서의 저자들의 공통적인 의견은 만약 가까이 있는 이식센터에서 판코니빈혈 환자 골수 이식의 경험이 없었던 경우 판코니빈혈 환자의 골수 이식 경험이 더 많은 센터로 의뢰하는 것을 추천한다.
- **판코니빈혈의 확진:** 이식하기 전에 판코니빈혈의 확진이 필요하다.
- **적절한 조혈모세포이식시기:** 이식의 적절한 시기와 치료 계획은 여러 가지 요인을 고려하여 결정한다. 그 요인으로 조혈모세포의 공여원(골수, 말초혈 혹은 제대혈), 공여자와 수여자의 HLA 불일치 정도, 환자의 나이, 환자의 여러 장기기관의 기능저하 상태, 질병의 진행정도(재생불량빈혈, 골수형성이상증후군 또는 급성백혈병), 감염상태, 환자의 개인적 사정(학교나 직장) 등이 있다.
- **불임의 가능성:** 이식 자체가 가임 기능에 영향을 미칠 수 있으므로 이식 전에 아이를 갖는 선택에 대한 논의가 필요하다.
- **조직적합성 항원 검사:**
 - 이식을 시행할 병원에서 공여자와 수여자 모두 고해상도 조직적합항원 검사(Class I 과 Class II)를 확인해야 한다.
 - 혈연간 공여자의 경우 공여자가 판코니빈혈 환자가 아닌 것을 반드시 검사를 통해 확인한다.

이식 후 관리

- **이식 후 진료 계획:** 이식 후 검사계획은 제 11 장 표 2 참조. (판코니빈혈 환자의 이식 후기 합병증)
- **이식 후 초기 합병증:** 이식편대숙주병(GvHD), 생착 부전, 장기 독성, 감염과 같은 초기 합병증을 주의 깊게 관찰한다. 피부발진, 설사, 간 효소, 혈구수, 바이러스 검사와 복용약물 농도 등을 세심하게 추적 관찰한다.
- **이식 후 후기 합병증:** 만성 GvHD, 장기 독성(심장, 폐, 신장), 혹은 내분비 질환(당뇨, 갑상선기능 저하, 생식샘기능부전), 골다공증, 무혈성괴사와 암(특히 두경부편평세포암종) 발생 등을 잘 관찰하여야 한다.
- **조혈모세포 이식 후 감염예방 (효모/곰팡이, 바이러스, 원충감염)**
 - 대부분의 이식 환자는 최소 100 일 이상 이식을 시행한 센터 가까운 곳에 머무르게 되는데 이는 이식 후 면역 관련 합병증(예를 들면, 이식편 거부반응, GvHD, 기회감염)의 위험이 가장 높은 시기이기 때문이다. 조혈모세포이식 후 흔히 사용하는 예방적 항생제들은 제 10 장(비혈연간 공여자 조혈모세포이식)에 기술되어 있다.
- **이식 후 면역체계 재건 및 예방접종**
 - 이식일년 후 면역체계의 재건을 확인한다.
 - 주치의는 이식을 담당할 의사와 함께 환자의 예방접종 시기에 대해 의논 해야 한다.
 - 모든 환자와 그 가족들은 매년 인플루엔자 바이러스에 대한 예방접종을 해야 한다. 코로 흡입하는 예방접종은 살아있는 바이러스를 포함하고 있어 환자가 질환에 걸릴 위험이 있기 때문 예방접종은 근육주사 제재만을 사용해야 한다.
- **혈액내과:** 이식 후, 이식을 시행한 의사가 환자의 혈구수와 골수검사를 얼마나 자주 시행해야 할지 결정한다.
 - 일반적으로 이식 후 일년 동안은 골수 흡인 및 생검을 몇 차례 시행해야 한다. 그 이후 얼마나 자주 골수 검사를 해야 하는지 정해진 규칙은 없으며 이식을 시행한 센터 마다 상당히 다를 수 있다.
 - 이식을 시행하기 전에 이식을 받는 환자의 조혈모세포는 모두 사멸시켜야 하는데 만약 이 과정이 불완전할 경우, 이식을 받은 환자의 혈액은 공여자의 세포와 수여자의 세포가 모두 공존하는 혼합키메라증(mixedchimerism) 상태가 된다. 이식 후에 환자에게서 이와 같은 혼합키메라증이있거나, 이식 후에도 수혈이 필요하거나, 아니면 말초혈 혈구수가 낮을 때에는 골수 검사를 시행 한다.
- **이식 후 안과 검사:** 이식 후 발생할 수 있는 세가지 주요 안과적 합병증은 백내장, 안구건조증 (안구 건조증은 주로 GvHD 와 연관되어 있음), 그리고 망막병증 이다.
 - 모든 환자는 이식 후 일년이 되면 안과적 검사를 해야 한다.
 - 이식 환자 중 만성 GvHD 가 발생한 경우 쉬르머 눈물 검사로 눈물의 생산이 감소하였는지 확인 한다.
 - 시력과 관련한 어떠한 변화가 있으면 즉시 검사를 하여야 한다.

새로운 치료법

- 만약 현재에 시행되고 있는 모든 치료법에 적합하지 않은 판코니빈혈 환자들은 판코니빈혈 전문기관과 연락하여 어디서 새로운 치료법의 임상 치료실험이 이루어 지는지 알아보는 것이 새로운 치료법을 받아 볼 수 있는 방법이다.
- 미국 Fanconi Anemia Research Fund(FARF)의 환우 가족 지원센터에서도 임상 실험이 시행되고 있는 곳을 소개시켜 줄 수도 있다.

태아 및 착상 전 유전자 검사

아기를 낳기 위해 임신계획이 있는 가정에서는 출산 전이나 태아 착상 전에 시행할 수 있는 유전자 검사를 통한 판코니빈혈 진단에 관심이 있을 수 있다. 담당의사들은 그러한 가족들이 적절한 의학적 및 유전학적 상담을 받을 수 있도록 도와 주어야 한다.

성인 판코니빈혈 진료로의 전환

판코니빈혈 환자들은 대부분 어린 시절에 진단을 받아 소아과에서 관리를 받는다. 환자들이 어른이 되어가는 과정에서 환자와 의사는 아래와 열거한 바와 같이 성인 판코니빈혈 환자 관리 체계로 매끄럽게 전환될 수 있어야 한다.

- 소아관리에서 성인관리로 전환하는 시간을 충분히 주어야 한다. 판코니빈혈 청소년환자와 가족들에게 전환 시에 필요한 교육을 하여야 하며 또한 적당한 성인 의료기관도 지정해 주어야 한다.
- 새롭게 지정된 성인 판코니빈혈 의료기관에서는 질병에 대한 감시와 치료를 제공할 때 다음과 같은 사안을 고려해야 한다.
 - 질병 예방 관리
 - 혈액 내과 상담. 이식을 받은 환자라면 지속적인 관리가 필요하다. 이식을 받지 않은 환자의 경우 판코니빈혈 성인 이식 전문가와 이식의 가능성에 대해서 의논해 봐야 한다.
 - 암 발생, 특히 두부나 생식기관에 흔히 발생하는 편평세포암종에 대한 철저한 예방 및 감시를 지속해야 한다.
 - 혈관 및 심장 질환
 - 내분비병증, 예를 들면 갑상선 기능 검사, 당뇨병, 가임성 감소 및 골다공증 등의 검사를 하여야 한다.
 - 이식 후기 합병증, 예를 들면 백내장, 철분 과다 혹은 철-킬레이트제제 치료 효과 등을 고려해야 한다.
 - 편평세포암종의 예방 가능성을 고려하여 사람유두종바이러스(HPV)예방접종을 하거나 재접종한다.
 - 부인과 상담. 지속적이고 철저한 암 예방과 감시, 월경 및 이른 폐경 관리 그리고 가임능력 문제에 대해 협의해야 한다.

성인 판코니빈혈 환자의 삶의 질에 관한 문제

성인 판코니빈혈 환자는 교육, 직업, 작업장, 공동체 혹은 가족관계에 관한 적절한 도움이 필요하다. 성인 판코니빈혈 환자들은 신경인지 장애, 불안감, 우울감, 사회적 위축, 이식 및 암 치료 후 사회 혹은 학교로 되돌아가기 어려움, 그리고 보험 등에서 어려움을 겪을 수 있다. 이렇게 필요한 점들을 논의하는 프로그램들이 각 커뮤니티에 있을 수 있고 있다면 도움을 요청할 수도 있을 것이다. 더불어 판코니빈혈 연구재단(Fanconi Anemia Research Fund)에 있는 환자지원 담당 선생님들이 성인 판코니빈혈 환자의 심리사회적 그리고 의학적 문제점들에 대한 도움을 받을 수 있는 장소에 대한 정보를 제공해 줄 수 있다.

감사의 글

2008 년에 있었던 Consensus Conference 의 임상관리 체크리스트 세션에서 전문성 및 리더쉽을 가지고 회의를 주관해 주셨던 Margaret MacMillan, MD. 께 감사드립니다.

제 2 장

판코니빈혈 진단검사

Blanche P. Alter; MD, MPH, FAAP

판코니빈혈의 정의

판코니빈혈은 상염색체 열성 유전질환으로서 골수부전, 백혈병 혹은 편평세포암종에 걸릴 확률이 매우 높은 질병이다. 뿐만 아니라 판코니빈혈은 여러 다른 증상들이 나타나게 되는데 심각한 선천성 기형^{1,2} (혹은 선천성 결손증)을 포함하여 유전체 불안정성 및 세포 내 손상된 DNA를 수선하는 기전의 결여와 연관된 증상들이 나타난다. 2008년 까지 13개의 유전자의 돌연변이가 FA의 원인이 된다고 알려져 있으며(주: 2013년 현재 16가지의 유전자가 밝혀졌다) 현재까지 알려져 있는 유전자 변이는 없으나 아주 전형적인 판코니빈혈 환자들이 있어 앞으로도 지속적인 연구를 통해서 더 많은 FA유전자들이 밝혀질 것이다.

판코니빈혈 조기 진단의 중요성

판코니빈혈을 조기에 진단하는 것이 매우 중요한데 이는 첫째, 판코니빈혈 진단이 되면 다른 질환의 가능성을 초기에 배제할 수 있고, 둘째, 혈액질환(예를 들면 재생불량빈혈, 골수형성이상증후군, 급성골수성백혈병)을 적절히 관리하지 못하는 것을 예방 할 수 있으며, 셋째, 조혈모세포이식이나, 안드로겐 혹은 조혈모세포 증식인자의 사용 및 환자를 위한 여러 가지 관리방법들에 대한 올바른 판단을 할 수 있도록 해준다. 또한 판코니빈혈이라는 것을 조기에 인지하게 되면 정형외과적인 수술 및 신장결손을 포함한 여타 다른 비정상적인 증상에 대해서도 올바르게 대처할 수 있도록 할 수 있다. 예를 들면, 심각한 혈구 수 감소가 발생하기 전에 필요한 수술들을 미리 시행할 수 있다. 담당 의사들은 몇 가지 선택적 암 검사를 지속적으로 수행할 수 있으며 발견된 고형종양에 대한 초기의 적극적인 수술을 가능하게 할 수 있다. 판코니빈혈 전문가들은 질환 자체의 예후도 상담하여 줄 수 있다. 판코니빈혈 환자의 부모들은 다음에 태어날 아이가 FA가 걸릴 확률이 25%이므로 가족계획을 세울 때 유전상담이 꼭 필요하다. 유전상담을 통하여 가족 계획뿐 아니라 출산 전에 판코니빈혈 여부도 진단 해 볼 수 있고, 심지어는 착상 전에 유전적인 진단을 내릴 수도 있다.

판코니빈혈을 의심해 볼 수 있는 여러 가지 증상

신체 외형적인 특징

판코니빈혈의 선천성 결손은, 가장 많이 나타나는 증상 순서대로 나열하여 보면, 피부과다색소침착, 담갈색반점(*café au lait spots*), 작은 키, 엄지 손가락 및 요골(아래팔 뼈) 기형, 그리고 두부(머리), 눈, 신장 및 귀의 이상 소견 등으로 약 50%에서 20%까지의 빈도로 나타난다. 이와 같은 결과는 1,865 개의 보고된 판코니빈혈 증례들을 이용하여 얻은 것이지만, 논문보고가 비정상적인 판코니빈혈 증상들을 보고하려는 성향이 있기 때문에 약간은 특이한 비정상적인 케이스에 편중되어 있다는 것을 고려하여야 한다. 위에 나열된 각각의 판코니빈혈의 증상들은 아래에 자세하게 기술하였다. 위에 나

열한 비정상적인 증상들은 사실 다른 질환에서도 관찰할 수 있다는 사실을 염두에 두어야 한다. 하지만, 위와 같은 증상이 나타나는 환자의 경우 판코니빈혈 여부를 심각하게 고려해 볼 필요가 있다. 그렇지만 적어도 약 25% 정도의 판코니빈혈 환자는 약간의 증상만 있거나 전혀 특이한 증상이 없는 경우도 있다는 것도 기억해야 한다.²

판코니빈혈에서 이상 소견들의 예

대략적인 빈도 순서에 따라 이상 소견을 아래에 나열하였다.

피부: 전반적인 피부의 과다색소침착, 담갈색반점 및 국소적인 색소침착 저하

작은 몸증(microsomia): 작은 키

팔(상지):

- 엄지손가락: 무형성 또는 형성저하증, 두개로 갈린 엄지손가락, 흔적, 엄지손가락이 손에 실처럼 얇게 연결된 경우, 삼절모지증(triphalangeal thumb)
- 요골(아래팔 뼈): 무형성 또는 형성저하증(이 경우 엄지손가락 기형과 함께 발생), 맥박이 약하거나 없음.
- 손: 엄지두덩 형성저하, 첫 번째 중수골무형성
- 척골: 형성이상(dysplastic)

생식생:

- 남성: 성기발육부전, 미하강고환(고환이 음낭에 완전히 하강하지 못하고 중간에 머무르는 것), 요도밀열림증, 작은음경
- 여성: 성기발육부전, 쌍각자궁, 비정상적인 월경

그 외 골격계:

- 머리와 얼굴: 소두증, 하악왜소증, 삼각형 얼굴
- 목: 견갑골 고위증, 클리펠피엘 증후군(선천적으로 경부 척추가 융합)
- 척추: 척추이분증, 척추측만증, 갈비뼈 기형

눈: 작은 눈, 모듈뜨기 눈(눈과 눈사이가 좁음), 사시, 내안각주름(눈구석주름), 백내장, 난시

귀: 난청(일반적으로 전도성난청), 귀 모양 이상, 귀 폐쇄증, 비정상적인 중이

신장: 이소성 신장 및 골반 신장, 비정상 신장, 말굽콩팥, 형성저하 혹은 이형성 신장, 무형성, 수신증 혹은 물요관증(hydroureter)

위장: 폐쇄증(식도, 십이지장, 공장) 항문막힘증, 기관식도셋길

발과 다리:

- 발: 발가락합지증, 비정상적인 발가락
- 다리: 선천고관절탈구

심폐: 다양한 구조적선천심장기형

완벽한 FA의 비정상성 및 기형에 관한 내용은 Young NS와 Alter BP가 1994년에 저술한 “후천적 혹은 선천적 재생불량성 빈혈”이라는 책 참조.(Young NS, Alter BP. Aplastic Anemia: Acquired and

혈액관련 질병

판코니빈혈 환자들은 재생불량빈혈, 골수형성이상증후군, 급성골수성백혈병, 자가항체 등 다른 소견이 없는 단일계열 혈구감소증, 혹은 비타민 B12나 엽산의 결핍 없이 생긴 대적혈구혈증과 같은 증상을 보일 수 있다. 설명이 되지 않는 혈구감소증이 있는 모든 소아나 청소년의 경우 반드시 판코니빈혈을 감별하여야 한다. 특히 조혈모세포이식을 계획한 경우 판코니빈혈에 대한 검사를 필수적으로 해야 한다.

표 1. 이식을 하지 않은 판코니빈혈환자에서의 암 발생. 1927-2007*

암의 종류	남자	여자	성별 구분		나이 중앙값(범위) 판코니빈혈에서 발생하는 경우	나이 중앙값 산발적으로 발생하는 암의 경우
			없음	전체		
백혈병:						
급성골수성백혈병	68	59	12	139	13 (0.1-50)	67
급성백혈병(분류안됨)	3	9	0	12	14(9-24)	
급성림프모구백혈병	3	3	0	6	5 (1-10)	13
만성골수단구성백혈병	0	3	1	4	16 (11,20)	NA
고형종양						
두경부	5	21	0	36	27 (13-46)	62
식도	3	9	0	12	27 (20-50)	69
외음부(vulva)	-	17	-	17	26 (14-38)	68
자궁경부	-	6	-	6	24 (22, 25)	48
유방	0	7	0	7	37 (26-45)	61
뇌	8	11	4	23	3 (0.5-11)	10
신장, 율름	9	4	3	16	1 (0.5-5)	5 ⁺
신세포암	0	1	0	1	36	65
신경모세포종	4	1	2	7	0.7 (0.2-1.4)	0.5 ⁺
폐	3	0	0	3	29 (23-34)	70
위장	2	0	1	3	28 (21, 35)	71
림프종	1	1	0	2	1.4 (0.3, 2.5)	67
대장	0	1	0	1	21	71
망막모세포종	0	1	0	1	0.3	0.5 ⁺
골육종	0	1	0	1	7	15 ⁺
방광	1	0	0	1	38	73

피부섬유종	0	1	0	1	20	56
-------	---	---	---	---	----	----

간종양

선종(adenoma)	7	8	0	15	11 (8-48)	NA
세포암종(carcinoma)	18	10	0	28	14 (5-50)	65

*자료는 1,865명의 문헌 증례에서 얻었음. 161례의 환자가 백혈병; 11례는 고형종양을 함께 가지고 있었음. 166명의 환자에서 181개의 고형암이 발생함. 23례에서 2-4개의 고형종양을 가지고 있었음. 하이픈(-)은 남자에서 없는 종양을 표시한 것임. 나이는 연단위로 기술. 나이의 수가 환자의 수보다 적은 것은 일부 자료가 없어서임.

NA=not available. *소아에서 산발적으로 발생하는 나이를 얻을 수 있는 경우에 표시한 것임. 산발적으로 발생하는 종양의 경우 나이는 SEER에서 자료를 얻었음

판코니빈혈 환자에서 급성골수성백혈병이 발생할 확률은 일반인 들에 비해 800배 정도까지로 높으며 급성골수성백혈병으로 진단 받은 환자들의 나이의 중앙값은 13세 이다 (보고된 케이스의 발병 나이는 1살 미만부터 50세까지 이다. 표1 참조).^{3,4} 골수형성이상증후군의 발생 빈도는 아직 잘 모르며 골수형성이상증후군에서 급성골수성백혈병으로 진행되는 시간적 관계도 아직 명확하지 않다. 그렇지만, 판코니빈혈에서 급성골수성백혈병과 골수형성이상증후군의 발병률이 높으므로 그 가능성을 항상 염두에 두어야 한다.

재생불량빈혈은 대부분의 판코니빈혈 환자들에게서 처음으로 발현되는 질환으로 발병 연령의 중앙 시기는 8~10세이며 20세 정도까지 발병한다. 백혈병은 10대와 청년기에 발병하며 고형종양도 20대 정도부터 발병하기 시작해서 일생 동안 나타날 수 있다.^{5,6}

고형종양

판코니빈혈 환자들은 특히 젊은 나이에 여러 가지 종류의 고형종양을 앓게 될 확률이 매우 높다 (일반인에 비해 100배~1,000배 정도 발병확률이 높다). 여기서 논하는 고형종양이란 두부, 목, 식도 그리고 부인과적인 편평세포암종 뿐만 아니라 간암도 포함된다(표1 참조). 두부와 목 부위(두경부)에 생기는 편평세포암종은 이식을 받은 환자들에게서 더 높은 빈도로 발생한다. 보고에 따르면 고형종양이 발생한 판코니빈혈 환자 중 25% 정도는 위에 나열한 고형종양을 갖기 전까지 (혹은 종종 치료 중에 발생하는 합병증으로부터) 자신이 판코니빈혈이라는 사실을 모르고 있었다고 하였다.³ 이와 같은 사실은 나이가 많은 판코니빈혈 환자들의 상당 수가 진단 되지 않은 상태로 간과되고 있을 가능성이 높다는 점에서 중요하다.

기타 여러 가지 조건

태아의 출산 전 및 출산 후 하는 유전자 검사에서 염색체 파손이 저절로 생기는 경우 전문가에 의해서 태아가 판코니빈혈인지 여부를 검사해야 한다 (자세한 내용은 아래 내용 참조). 또한 급성골수성

백혈병이나 고형종양으로 항암제나 방사선치료를 받을 때 극도로 민감한 반응이 생기거나 암이 너무 어린 나이에 발생한 경우, 그리고 특정한 위험요인이 없이 발생한 암이 있는 경우에도 판코니빈혈에 대해 검사해 볼 필요가 있다. 안드로겐에 반응을 보이는 환자, 혹은 ATG/Cyclosporine A에는 반응을 보이지 않는 후천재생불량빈혈 환자도 판코니빈혈 검사를 해야 한다. 대적혈구혈증을 보이거나 혈색소병증이 아님에도 불구하고 태아혈색소(Hb F)가 높은 경우에도 판코니빈혈을 의심해 보아야 한다. 이유를 알 수 없는 불임증이 있는 남성(그리고 아마도 여성도), 그리고 바이러스나 알코올의 위험인자가 없이 어린 나이에 발생한 간암 환자들도 판코니빈혈에 대한 검사를 해보아야 한다.

표2는 판코니빈혈일 가능성이 있는 증상들을 그 확률이 높은 순으로 나열한 것이다. 따라서 표2에 나열된 증상이 있는 환자는 판코니빈혈에 대한 검사를 반드시 철저하게 하거나 아니면 검사할 것을 강력하게 추천한다. 이 표는 강제적인 것 이라기 보다는 안내를 하는 내용이다.

표 2. 판코니빈혈 검사를 받아야 하는 사람/환자군*

반드시 해야 하는 경우(Definite)

- 형제가 판코니빈혈
- 재생불량빈혈
- 여러 가지 선천기형, 특별히 요골과 엄지손가락의 기형 및 신장의 구조적 결함, 작은 안구증, 소두증, 담갈색반점(café au lait spots), 그리고 선천성 기관식도루, 항문막힘증과 다른 증상들(앞서 기술한)의 VACTERL-H 의 양상을 보이는 경우
- 자연적인 염색체 파손
- 어린 나이에 발생한 일차성 골수형성이상증후군
- 어린 나이에 발생한 급성골수성백혈병
- 항암제 및 방사선에 대해 비정상적으로 높은 민감성
- 50세 미만에서 발병하는 두경부 편평세포암종이나, 30세 미만에서 발생하는 자궁경부암, 40세 미만에서 항문/외음부에 생기는 암 등 판코니빈혈 환자에게서 전형적으로 발생하면서 비전형적인 나이에 암이 발생 하는 경우
- 판코니빈혈의 가족력이나 및 판코니빈혈과 동반하는 암(예, 유방암) 발생 가족력

판코니빈혈을 고려해야 하는 경우

- 한가지 혈구감소증
- 비타민 B12결핍이나 엽산결핍이 없는 대적혈구혈증
- 알코올과 간염의 위험요인 없이 간암이 생기는 경우
- 30세 미만에서 발견되는 미성숙 난소기능상실
- 30세 미만에서 발견되는 감소된 난자 보유량
- 5세 미만에서 발견되는 뇌종양
- 4세 미만에서 발견되는 율름종양

- 특별한 이유 없는 태아혈색소(Hb F)의 증가
- 남성 (혹은 여성의) 불임
- 알코올과 간염의 위험인자 없이 발생한 간세포생종 및 간암

*유념할 점: 위에 열거한 내용 중에 두 가지 이상의 기준에 부합되는 경우 필히 검사를 받아 보아야 한다.

FANCD Genes

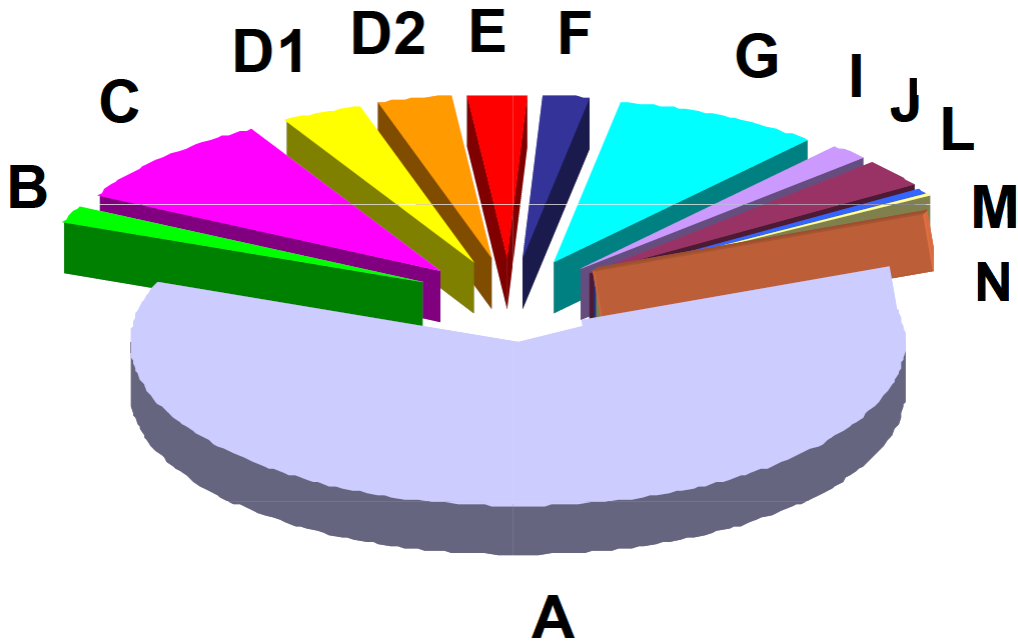


그림 1. 판코니빈혈 환자 중 각 상보그룹의 발생 빈도. Joenje 등⁸의 발표를 일부 수정한 것임.⁸

FA 유전자와 DNA 손상 복구 기작

그림 1에 나타난 바와 같이, 2008년 현재까지 13가지의 판코니빈혈 관련 유전자가 발견되었다.⁸ (주: 2013년 현재 16개가 발견되었음)

13가지중 8개의 유전자로부터 발현되는 단백질들이 큰 콤플렉스를 이루는데 이 콤플렉스가 FANCD2라고 하는 단백질을 유비퀴틴화 시키고, 이와 같이 유비퀴틴화 된 FANCD2는 후속 판코니빈혈 유전자 및 BRCA 기작에 관련된 단백질들과 반응하며 DNA 수선 기작을 유도한다 (그림 2 참조). 13가지 유전자중에서 3가지 유전자, *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1* 그리고 *FANCN/PALB2*의 이형접합체일 때 유방암 발병과 연관이 있다.⁹

판코니빈혈을 진단하기 위한 검사법

판코니빈혈이 의심되는 환자는 혈액전문이나 유전전문가와 상담하여야 하며, 확진 하기 위해서 판코니빈혈 검사를 적절히 할 수 있는 임상적으로 인증 받은 검사실에서 판코니빈혈을 검사해본 경험이 있는 전문가가 시행한다. 판코니빈혈 진단을 위한 검사들은 검사실에 따라 다를 수 있다. 첫 번째 검사는 선별/진단 검사이다. 만약 이 단계에서 양성 나오면, 담당의사는 적절하게 판코니빈혈 전문가에게 환자의 진료를 의뢰해야 한다. 만약 이 검사에서 음성의 결과가 나오면 임상적으로 판코니빈혈 환자의 가능성도 낮다고 판단 되면, 다시 또 다른 검사를 의뢰할 필요는 없다. 하지만, 음성의 결과라도 판코니빈혈이 임상적으로 높은 수준으로 의심되는 경우 다음 단계의 판코니빈혈 검사를 시행하여야 한다. 검사 결과는 음성이지만, 환자가 선천골수부전이 있을 경우 선천이상각화증(Dyskeratosiscongenital), Shwachman-Diamond syndrome 또는다이아몬드-블랙팬빈혈(Diamond-Blackfanemia) 등과 같은 다른 질환들인지 여부를 의심해 보고 각각의 질환에 대한 특이적 검사를 시행하여야 한다.^{1,2,10}

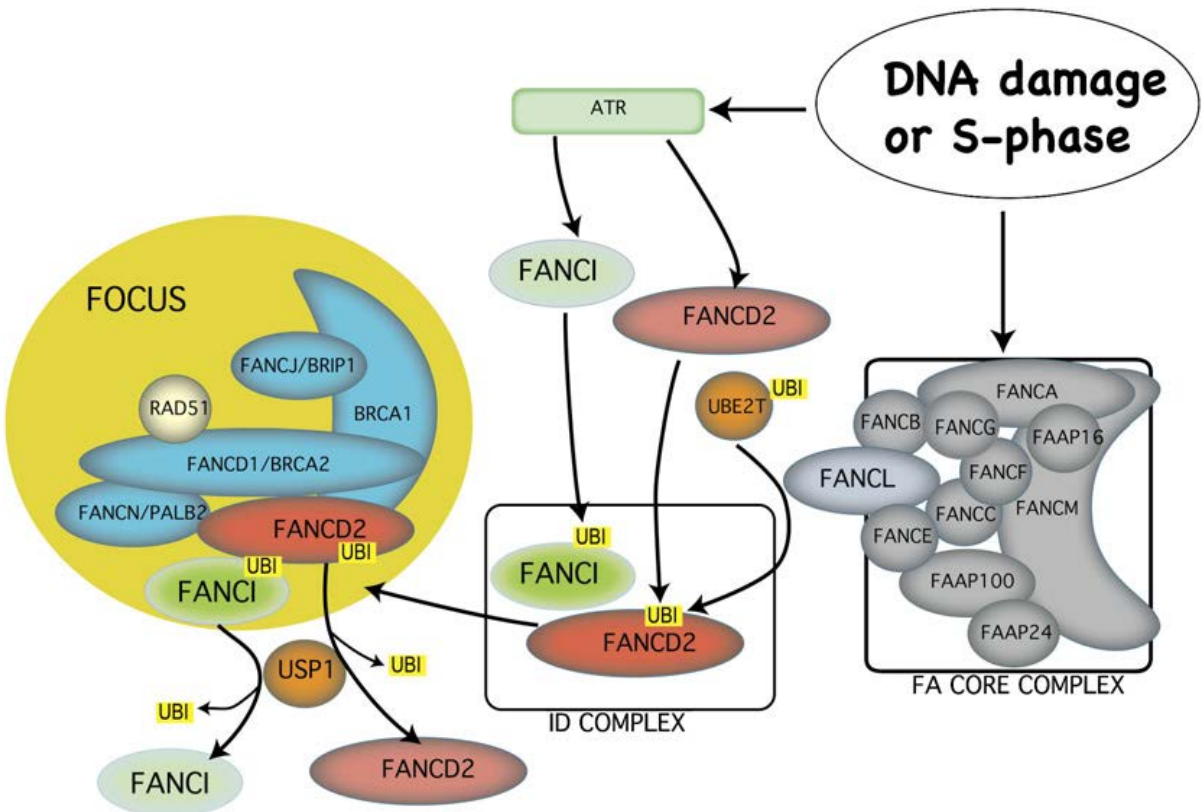


그림 2. DNA 손상 복구 기작과 FA/BRCA 작용기작의 관계 (Grompe and van de Vrugt. Dev Cell 2007 ;12:661)⁹

T 림프구에서 관찰되는 염색체 파손

전통적인 판코니빈혈 검사법은 염색체파손 또는 비정형 형태들(염색체 단절, 간극, 재조합, 두 개 이상의 염색체가 합쳐짐, 뒤바뀜 그리고 증가된 염색체)을 확인하는 것이었는데, 보통 이와 같은 염색체는 환자의 혈액 샘플에 T 림프구 분화 촉진제를 첨가하여 증가된 T 림프구로부터 준비된 것이다.

이때, 염색체의 파손형태를 관찰 하기 전에 적당량의 DNA 염색체이상(cross-linking)을 유도하는 화합물들(예를 들면 Diepoxybutane(DEB) 이나 mitomycin C(MMC)]을 첨가하여 판코니빈혈 환자의 세포가 염색체 이상을 수리할 수 없는 DNA 손상을 입힌다. 이와 같은 검사를 통해 얻어진 결과는 세포 하나당 얼마나 많은 염색체 변형이 존재하는지, 염색체변형이 있는 세포가 어느 정도인지 퍼센트(%)와 같은 단위로 표기할 수 있다. DNA 손상을 일으키는 물질의 양은 정상세포의 DNA는 손상을 입히지 않을 정도로 낮은 수준의 농도가 사용될 때 와 몇몇 정상 세포의 DNA에 손상을 입힐 만큼 높은 농도, 이렇게 두 가지 농도로 검사하여야 그 결과의 신뢰도가 좀더 높아진다. 몇몇 희귀질환의 경우, 예를 들면 나이메헨 염색체파손(Nijmegen breakage)혹은 로버트스증후군(Roberts syndromes)의 경우에도 DEB나 MMC를 처리할 경우 판코니빈혈이 아니어도 염색체파손이 나타날 수도 있음을 유념해야 한다. 만약에 혈액세포에서 실시한 염색체파손검사가 음성이라도 환자의 증상으로 보아 판코니빈혈 가능성이 높은 경우 혈액세포가 아닌 피부세포(섬유모세포)로 염색체파손검사를 해야 한다. 이는 아래에 설명할 모자이크현상(섞임증, mosaicism)을 확인하기 위하여 시행한다.

염색체파손검사에서 모자이크현상이 있으면 판코니빈혈의 진단이 복잡해진다. 모자이크현상이란 환자의 혈액세포 내에 구성이 서로 다른 두 가지 이상 존재하는 것으로 보통 정상 세포와 비정상 세포(판코니빈혈 세포)가 공존하는 현상이다. 혈액 세포의 염색체파손검사로 판코니빈혈을 진단하는 경우비정상 세포의 변형이 정상 세포로 상쇄되는 현상이 나타나서 진단이 어려워질 수 있다. 그러므로 판코니빈혈 진단 검사 결과를 표현함에 있어 하나의 세포에서 나타나는 염색체파손의 개수를 나타내는 것보다는 염색체파손이 나타나는 세포의 구성비를 산출하는 것이 더 용이하다. 왜냐하면 모자이크현상의 경우 일부분의 세포에서만 염색체파손이 나타나고 이 수가 정상 세포를 포함한 전체 세포수로 나뉘어지기 때문에 종종 판코니빈혈 진단기준에 못 미치는 결과를 초래하여 판코니빈혈 환자임에도 불구하고 판코니빈혈이 아니라는 진단이 나올 수도 있기 때문이다. 모자이크현상은 진단하기도 어려울 뿐만 아니라 현재 모자이크현상을 명확하게 정의 하기도 어렵다. 혈액전문이나 세포유전전문가들은 모자이크현상을 DNA 손상을 일으키는 약물에 혈액세포는 정상이지만, 피부세포는 염색체파손이 증가하는 현상이라 정의 하기도 한다. 대략 10~20%의 판코니빈혈 환자들이 이와 같은 염색체파손검사 결과를 나타낸다. 실험실에 따라 모자이크현상의 경우 정상 세포의 구성이 낮게는 몇 퍼센트에서부터 20%나 50%, 혹은 100%까지 나타나기도 한다. 또한 유념할 점은 모자이크현상의 경우 낮은 수준의 정상 세포 구성비에서 시간이 지남에 따라 높은 수준의 정상 세포 구성으로 변화하기도 한다는 점이다. 이와 같은 현상은 자연적인 혈액세포의 정상화 현상과 연관 지어 생각해 볼 수 있다. 그러나 모자이크현상은 수명이 긴 T세포 림프구에서 계산된 것이어서 골수구 조혈을 반영하지는 못한다. 모자이크현상의 가장 정확한 분자적 진단법은 피부 섬유모세포의 유전자 분석을 통해 알게 된 돌연변이와 혈액 세포의 유전자 분석을 통해 얻은 유전자 서열 비교를 통해서 어떤 돌연변이가 또 다른 돌연변이를 통해 정상으로 되돌아 갔는지 살펴보는 방법이 될 것이다.

유세포분석(Flow cytometry)

유세포분석을 통해 전체 세포의 세포주기를 파악할 수 있다. 일반적으로 판코니빈혈 환자의 세포는

유전자 손상 약물(예, nitrogen mustard)을 처리했을 경우 G2/M 세포주기에서 세포주기가 멈추는 것을 확인 할 수 있는데, 이와 같은 방법을 진단에 이용할 수 있다. 위에 설명한 현미경을 통한 염색체파손세포관찰은 약 100개 정도 할 수 있는데 반하여 유세포분석은 수천, 수만 개의 세포를 간단히 관찰 할 수 있다. 하지만, 유세포분석을 하려면 고가의 복잡한 장비를 이용해야 한다는 단점도 있다. 이 분석법은 몇몇 특화된 실험실에서 이용될 수 있기 때문에 비교적 설비가 많이 필요하지 않은 염색체파손검사를 더욱 광범위 하게 이용하고 있다. 종종 유세포분석 결과는 골수형성이상증후군이나 급성골수성백혈병이 있는 판코니빈혈 환자의 샘플을 분석할 때 위음성 결과가 나타날 수도 있으므로 주의가 필요하다.

섬유모세포

섬유모세포를 이용한 진단은 혈구생성과정에서 나타나는 모자이크현상이 있는 경우나, 이미 이식을 받은 환자들 혹은 출생 전 태아의 유전자 분석에 유용하다. 섬유모세포는 염색체파손검사 및 유세포분석에 모두 이용할 수 있다. 판코니빈혈 환자의 섬유모세포는 정상 세포보다 천천히 성장하는 특징을 보이는데 이와 같은 현상을 판코니빈혈 진단의 단서로 이용할 수 도 있다.

FANCD2 단백질 분석

DNA 손상을 받은 후에 DNA 손상 신호가 세포 내에서 활성화 되면 FA 단백질 중 8개 (FANCD A, B, C, E, F, G I, L)가 큰 콤플렉스를 이루어 또 다른 FA 단백질인 FANCD2에 작은 신호 전달 단백질인 유비퀴틴을 접목시킨다. 그 이후 유비퀴틴과 접목된 FANCD2가 다음 단계의 기작을 관리하며 손상된 DNA의 수선을 주도 하게 된다.¹¹ 이 때 FANCD2에 유비퀴틴을 접목시키는 8개의 FA단백질 중 하나라도 돌연변이에 의해 기능을 상실하면 FANCD2가 유비퀴틴과 접목할 수 없게 되는데, FANCD2의 유비퀴틴 접목 유무는 실험실에서 흔히 사용하는 단백질 분석법, 웨스턴블롯 검사로 쉽게 확인 할 수 있다. 이 검사법은 비교적 저렴하며 따라서 특이한 FA의 특징 때문에 진단 받은 환자들, 예를 들면 요골 기형, 작은 키, 성기능저하 혹은 담갈색반점을 갖는 경우 등에 선별검사로 사용할 수 있으며 혹은 또한 전체인구에서 판코니빈혈 발병률 조사 등에도 이용할 수 있다. 하지만, 이 방법은 오직 연구에 이용되는 방법이다. 또한 한가지 단점은 FANCD2라는 단백질의 하위 단계에서 작용하는 FA 단백질의 돌연변이는 알 수 없다는 점이다.

기능회복 실험(상보그룹 검사)

판코니빈혈 환자는 기본적으로 그간 알려진 13개의 FA단백질 중 하나가 유전자의 변이 때문에 기능 상실 상태에 있는 것이다. 따라서 환자의 혈액세포 혹은 섬유모세포에 유전자 변이가 없는 정상 기능의 단백질을 발현시키면 세포수준에서 관찰할 수 있는 여러 가지 결함을 세포수준에서는 정상으로 돌릴 수 가 있다. 여기서 정상 단백질을 발현시켜 고칠 수 있는 세포수준의 결함은 위에서 논한 염색체파손, 느린 성장 등을 의미한다. 외부 단백질을 세포에서 발현시키기 위하여 재조합 바이러스를 제작하여 환자의 세포에 직접 감염시키는 방법이 있다. 이러한 검사는 판코니빈혈 환자에서 어떤 유전자가 변이를 일으켰는지 확인해야 하고 해당변이 유전자의 정상 유전자를 클로닝(복제)해서 재조합 바이러스를 만들 수 있어야 한다. 따라서 이와 같은 일련의 검사들은 몇몇 특화된 실험실

에서만 시행되고 있다.

돌연변이 검사

판코니빈혈 환자에서 어떤 FA 유전자가 변이를 일으켰는지 진단하는 일은 매우 복잡하여 전문가가 있는 실험실에서만 가능하다. 유전자변이를 진단하기 위해서는 DNA를 증폭하고 염기서열을 결정하여 돌연변이나 혹은 DNA 부분 손실 및 첨가 등을 알아볼 수 있다. 실상 많은 실험실에서도 판코니빈혈 환자의 상보그룹을 결정한 결과를 바탕으로 그 결과를 확인하는 차원에서 유전자 서열을 검사해 보는 경우가 많다. 하지만 케이스에 따라 질병을 유도할 만한 유전자를 선택한 후 그 유전자의 서열을 확인해 보기도 한다. 그간 알려진 FA 유전자의 염기서열 결정 방법이 발달 되었다. 염색체파손검사를 통하여 판코니빈혈로 진단한 환자의 경우 먼저 환자의 세포에서 전체 유전자를 정제한 다음 각각의 FA유전자를 아래와 같은 최신 기술을 이용하여 염기서열을 결정하여 최종적으로 어떤 유전자에 변이가 있는지 확인할 수 있다. *FANCA*의 경우 MLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)라는 기술을 이용하거나 *FANCA*유전자 염기서열결정(sequencing)을 통해 전체 염기서열을 정한다. *FANCB*도 역시 MLPA 혹은 *FANCB* 유전자염기서열결정, *FANCC*, *E*, *F*, *G*는 DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography)라는 기술과 염기서열결정, *FANCD2*는 위에 설명한 웨스턴블롯 단백질 분석을 하는데 만약에 *FANCD2*단백질이 나타나지 않으면, 염기서열결정 검사를 한다. *FANCL*과 *FANCM*은 유비퀴틴화 되지 않은 *FANCD2*만 보이는 경우, *FANCD1/BRCA2*는 필요에 따라 염기서열결정, *FANCI/BRIP1*과 *FANCN/PALB2*는 염기서열결정, 그리고 마지막으로 *NBS1*과 *ESCO2*에 대한 염기서열검사로 각각 Nijmegen breakage와 Roberts syndromes을 진단한다.¹² 유전자변이 검사를 통하여 그간 확인된 상보 그룹을 확인해 볼 수 있으며 또한 판코니빈혈 환자 가족의 해당 유전자 검사를 통하여 또 다른 판코니빈혈 환자 및 보균자를 확인할 수 있다. 유전자 검사를 하는 경우 유전자 상담과정이 필요하며 이를 통하여 가족들에게 도움을 주는 지지하며 상세한 설명을 할 수 있다.

FA 유전자 결정과 유전자변이 정보의 중요성

현재 상황

대부분이 판코니빈혈 환자들은 *FANCA*변이가 있는 것으로 알려져 있으며 이미 수백 개의 *FANCA*변이들이 보고 되었다. 하지만 6~7개의 민족에서는 민족 특이적으로 존재하는 몇몇 가지 FA 유전자 돌연변이가 보고 되고 있다. 예를 들면 아슈케나지(Ashkenazi, 중부, 동부 유럽 유태인 후손)유태인 판코니빈혈의 경우 *FANCC* IVS4+4>T 와 *FANCD1/BRCA2* 617delT 변이가 많이 보고 되고 있으며, 유태인이 아닌 모로코 판코니빈혈군에서는 *FANCA* 2172-2173insG 혹은 *FANCA* 4275delT가 많이 발견되고 있다. 튀니지 판코니빈혈 환자들에게서는 *FANCA* 890-893del, 인도 환자들에게서는 *FANCA* 2574>G (S858R), 이스라엘 계통의 아랍 판코니빈혈군에서는 *FANCA* del ex 6-31, *FANCA* IVS 42-2A>C 그리고 *FANCG* IVS4+3A>G, 일본 환자들에게서는 *FANCC* IVS4+4A>T, 아프리카 환자들에게서는 *FANCA* del ex 12-31 그리고 *FANCA* del ex 11-17, 브라질 환자들에게서는 *FANCA* 3788-4790 del, 스페인집시에서는 *FANCA* 295C>T, 마지막으로 사하라 사막 이남의 흑인아프리카계 판코니빈혈 환자들에게서는 *FANCG* 637-643delTACCGCC 와 같은 돌연변이가 특이적으로 많이 발견되

고 있다. 따라서, 위의 지역에서 새로 진단되는 판코니빈혈 환자들은 위와 같은 특이적 변이를 먼저 검사할 수 있으며, 결혼 전 혹은 태아 출생 전 유전자 검사가 가능하고 도움을 받을 수 있다.

판코니빈혈이 유전자 수준에서 정확하게 진단된 환자의 가족들도 환자와 같은 유전자의 염기서열 결정검사를 통하여 동형 돌연변이인지, 이형 돌연변이인지 구분 할 수 있고, 이와 같은 정보를 가지고 좀 더 적절한 의학적 치료를 제공할 수 있을 뿐만 아니라 집중적인 유전자 상담도 가능하다. 다시 말하면 혼전 유전자 선별 상담 및 태아의 출생 전 진단, 심지어는 착상 전 유전자 검사도 가능하다. 판코니빈혈 환자의 형제들과 같이 골수 공여를 해 줄 수 있는 후보자들의 유전자 검사도 정확하게 할 수 있기 때문에 표현형적, 그리고 혈액학적으로 아직 정상인 것처럼 보일지라도 미래에 판코니빈혈로 진행될 수 있는 형제들의 골수공여를 미리 막을 수 있다. 또한 판코니빈혈 증상이 나타나지는 않았지만 유전자의 변이가 확인된 사람들은 후에 발생할지 모르는 재생불량성 빈혈이나 골수이형성증후군, 급성골수 백혈병 혹은 고형암종의 발생 여부를 미리 세심하게 관찰 및 관리 할 수 있다.

현재의 기술은 FA의 유전형과 표현형의 관계를 밝히기 위한 첫 걸음을 내 딛고 있다. 현재까지 밝혀진 바로는 심각한 VACTERL-H 증후군(척추기형, 항문폐쇄증, 심장기형, 기관식도삿길, 식도폐쇄증, 신장이상, 요골기형, 수두증)과 같은 증상들이 *FANCC IVS4+4 A>T*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCG*, *FANCI*, and *FANCN/PALB2*와 같은 돌연변이를 수반한 판코니빈혈 환자에서 더 많이 나타나고 있다. 또한 매우 이른 시기에 재생불량성 빈혈이 발병하는 판코니빈혈 환자 들은 *FANCA*, *FANCC IVS4*, *FANCG*, 그리고 *FANCI*에 돌연변이가 있는 것이 알려졌으며, 백혈병과 고형암종(특히 수모세포종과 율름종양)은 *FANCD1/BRCA2* 그리고 *FANCN/PALB2* 유전자변이가 있는 것이 밝혀졌다. 일반적으로 FA단백질이 전혀 생성되지 않는 유전자 변이(null mutations)가 약간의 단백질 기능 소실을 유도하는 변이(hypomorphic mutations) 보다 좀더 심각한 증상을 나타낸다.¹³

앞으로 나아갈 길

현재의 노력을 발판으로 다가올 미래에는 유전자형과 표현형간의 관계를 더욱 명확히 밝혀서 판코니빈혈 환자와 가족들에게 환자의 유전자 변이 정보를 바탕으로 향후 어떠한 위험이 있는지 미리 알려주고 이에 대비할 수 있을 것이라 예측된다. 그러나 FA유전자 변이는 다른 유전자의 변이를 동반하는 경우도 있고, 또 환경의 영향을 받을 수도 있기 때문에 이러한 예측이 언제나 완벽할 수는 없을 것이다. 유전자-유전자 관계와, 유전자-환경 그리고 후성유전체조절인자 등의 관계를 명확히 밝히는 것이 판코니빈혈 환자와 담당의사 그리고 생물학자들이 미래에 해결해야 할 어려운 문제일 것이다.

참고문헌

1. Young NS, Alter BP. *Aplastic Anemia: Acquired and Inherited*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.
2. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003: 280-365.
3. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; **97**: 425-440.
4. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.
5. Rosenberg PS, Huang Z-G, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood* 2004; **104**: 350-355.
6. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: experience of the German Fanconi Anemia (GEFA) Registry. *Haematologica* 2007; **93**: 511-517.
7. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005; **105**: 67-73.
8. Joenje H, Oostra AB, Zwaan CM, Pals G. Fanconi anemia. *Hereditary Cancer Syndromes* 2006.
9. Grompe M, van de Vrugt HJ. The Fanconi family adds a fraternal twin. *Developmental Cell* 2007; **12**: 661-662.
10. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology: American Society of Hematology Education Program Book* 2007; **2007**: 29-39.
11. Shimamura A, de Oca RM, Svenson JL, et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2002; **100**: 4649-4654.
12. Ameziane N, Errami A, Leveille F, et al. Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. *Human Mutation* 2008; **29**: 159-166.
13. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood* 2000; **96**: 4064-4070.

제 3 장

판코니빈혈의 혈액학적 이상소견과 치료

Akiko Shimamura, MD, PhD

판코니빈혈의 혈액학적 이상

판코니빈혈 환자들은 일반적으로 증상이 없는 경한 한 계열 혈구감소증에서부터 중증재생불량빈혈이나 골수형성이상증후군 또는 급성골수성백혈병에 이르기까지 어느 정도의 골수부전을 보인다. 그러나 골수기능부전이 없다 하더라도 판코니빈혈을 완전히 배제할 수는 없다. 대부분의 영아 또는 소아 판코니빈혈 환자들의 혈액세포는 크기가 크다 [큰적혈구; 평균적혈구용적(MCV)가 나이에 비해 크다].

골수부전의 발생시기는 판코니빈혈 형제들간에도 서로 다를 정도로 매우 다양하다. 판코니빈혈 환자들 중 약 3/4 에서 10 세 이전에 경증부터 중증까지의 골수부전이 발생한다.¹ 드물게 영아기나 성인에서도 판코니빈혈의 골수기능부전이 생길 수 있다. 병명에 대한 오해를 불러일으킬 수도 있지만 판코니빈혈 환자들은 빈혈뿐 아니라 호중구감소증과 혈소판감소증이 생길 수 있다. 실제로 혈소판감소증은 흔히 생기는 혈구감소증이다.

판코니빈혈 환자들에서 혈구감소증이 있는 경우 판코니빈혈에 의한 일차적인 골수부전에 의한 것 이외에 치료가 가능한 다른 원인에 의한 선천적 또는 후천적 요인에 의한 혈구감소증인지 여부에 대해 추가적으로 면밀한 혈액학적 검사가 필요하다. 큰적혈모구 빈혈을 초래하는 영양결핍 가능성을 배제하기 위하여 적혈구 엽산, 비타민 B12, 소변의 메칠말론산(methylmalonic acid) 농도를 검사하여야 한다. 판코니빈혈에서 철분결핍 또는 지중해빈혈 성향(Thalassemia trait)이 동시에 존재하는 경우 적혈구의 큰적혈구증가가 없을 수도 있다.

적혈구 항체검사는 자가면역 용혈빈혈이 임상적으로 의심되는 경우 시행하여야 한다.

감염에 의한 이차적인 골수억제를 고려해야 한다. 골수기능억제를 유발할 수 있는 약제들도 고려해야 한다(예, 박트림 또는 마크롤라이드 계와 같은 항생제나 씨메티딘과 같은 H2-저해제).

골수세포충실도는 골수 조직검사를 통해 가장 잘 확인할 수 있다. 골수의 세포충실도는 말초혈액검사의 수치와 연관시켜 해석하여야 하는데 이는 세포충실도를 파악하는 골수조직이 작고 샘플에 따른 변이가 있기 때문이다. 골수세포충실도와 말초혈액 혈구수에 대한 시간경과에 따른 관찰이 도움이 된다. 말초혈액의 세포감소증이나 골수형성이상증후군의 증거 또는 악성질환의 진행과 같이 임상적으로 중대한 요인이 없는 경우 골수의 세포충실도 소견 하나만으로 치료를 시행하면 안된다.

판코니빈혈 환자들은 골수형성이상증후군이나 급성골수성백혈병 발생 위험이 높다.² 특히 FANCD1/BRCA2 또는 FANCN 아형(subtype)으로 분류되는 환자들은 아주 어린 나이에서 급성골수성백혈병 또는 고형종양들이 발생할 수 있는 고 위험군이다(제 2 장 참조). 많은 다양한 급성골수성백혈병 아형들이 판코니빈혈 환자들에서 보고되고 있다. 판코니빈혈 환자에서 급성림프모구백혈병의 발생은 드물다.

판코니빈혈 환자들의 골수세포의 형태는 종종 이형성증과 같이 보인다. 핵/세포질 이질성(dysynchrony), 과도-분엽 거핵구, 이중핵 적혈구계세포 등의 골수 이형성 양상이 보이므로 골수형성이상증후군(MDS syndrome)과 반드시 감별하여야 한다. 소아 골수부전증후군에서 골수 이형성증은 흔히 동반되는 소견이며 급성골수성백혈병이 곧 발병할 것을 예고하는 소견은 아니다. 골수검사로 단순한 이형성 상태인지 급성백혈병으로 곧 진행할 것인지를 구별하는 것은 골수부전증후군 환자에서는 어려운 경우가 많다. 이와 같이 드문 증후군에서의 이형성이 있는 골수소견은 경험 많은 혈액병리학자들이 잘 평가를 하여야 한다.

클론성 이상들의 의의

판코니빈혈 환자들에서 형태학적으로 골수형성이상증후군의 소견을 골수에서 보이지 않는 경우 클론성 세포유전 이상과 백혈병으로의 진행간의 상관관계가 항상 명확하게 구분되지는 않는다.

많은 판코니빈혈 환자들에서 다수의 세포유전적 클론들이 규명되었고 이러한 세포유전적 변화가 일부 환자들에서는 십 수년 이상 경과하도록 부정적인 영향 없이 지속되는 경우가 있다.³ 그럼에도 불구하고 세포유전학적 이상은 대부분 골수형성이상증후군(MDS)과 연관이 있다(예, 흘염색체 7, monosomy 7). 그러므로 주의 깊은 진단과 판코니빈혈의 치료경험이 있는 이식기관으로의 의뢰가 필요하다. 판코니빈혈에서 가장 흔한 세포유전적 이상들은 1, 3, 4 또는 7 번 염색체를 침범하는 것이다. (John Wagner, MD, University of Minnesota, 개인적 연락)

한 기관에서 3q26q29 염색체의 증폭(부분적 세염색체증 와 네염색체증)들이 골수형성이상증후군이나 급성골수성백혈병으로의 빠른 진행과 밀접한 연관이 있다고 발표하였다.⁴ 연구에 참여한 판코니빈혈 환자 53 명 중 18 명에서 골수세포나 말초혈액세포(골수세포보다 민감도는 낮은)에서 이와 같은 세포유전학적 이상을 확인할 수 있었다고 하였다.

염색체 3q26q29 의 증폭이 있는 환자 18 명 중 8 명에서 3q 클론에서 7 번 염색체의 흘염색체가 확인되었다. 골수형성이상증후군과 급성골수성백혈병이 3q 염색체 증폭이 있는 18 명 중 13 명에서 발생하였다. 임상에서는 이 부위 염색체에 형광표지자를 이용하는 fluorescent *in situ* hybridization (FISH)를 통하여 3q 염색체 이상을 검사할 수 있다.

보고된 모든 3 번 염색체의 증폭 증례들은 G-banding 방법에 의해 추가된 염색체를 확인하였다. 그렇지만, 복사유전자 물질들이 항상 G-띠염색에 의해 확실하게 규명되지 않기 때문에 FISH 나

spectral karyotype (SKY), 또는 CGH (comparative genomic hybridization) 을 통한 확진이 필요하다. 이 보고에서는 3q 염색체의 이상이 불량한 예후를 보였으므로 3q 염색체의 세포유전적 클론이 있는 환자들은 골수와 말초혈액을 면밀하게 모니터링하면서 조혈모세포이식의 시행에 대한 결정을 하도록 권유하고 있다. 현재 판코니빈혈 환자들에서 3q 세포유전적 클론이 있는 경우 급성골수성백혈병으로 진행되는 고위험군인지의 여부는 불확실하다. 치료는 환자 개개인에 맞추어 결정하여야 하며 판코니빈혈 환자들을 경험한 의사들에게 의뢰해야 한다.

골수부전의 정의

임상적으로 골수부전은 효과적인 골수 조혈기능의 감소로 혈구수가 연령-적정 정상수치에 못 미치게 감소하는 현상이다. 다수의 환자들이 확실한 재생불량빈혈로 진행하지만 또 다른 많은 환자들은 혈구수가 약간 비정상인 수준인 채로 장기간 유지할 수도 있다. 임상적인 관찰과 치료는 혈구감소증의 심한 정도, 혈구수의 안정성, 형태학적 및 세포유전학적 골수 이상과 *FANCC* IVS 4; *FANCD1/BRCA2* or *FANCN* 유전자변이와 같은 잠재적인 고위험 유전자형과 같은 요소들을 통해 결정한다.

골수부전은 혈구감소증의 정도에 따라 세가지 큰 범주로 분류하고 있다(표 1). 이러한 정의는 의미의 해석뿐 아니라 임상적으로 각기 다른 치료방법을 고려해야 하는 결정 기준점이기도 하다.

표 1. 골수부전의 중증도			
	경도	중등도	중증
호중구수	<1,500/mm ³	<1,000/mm ³	<500/mm ³
혈소판수	150,000-50,000/mm ³	<50,000/mm ³	<30,000/mm ³
혈색소	≥8g/dL*	<8g/dL	<8g/dL
* 연령의 정상치보다는 낮으나 >8g/dL 인 경우			

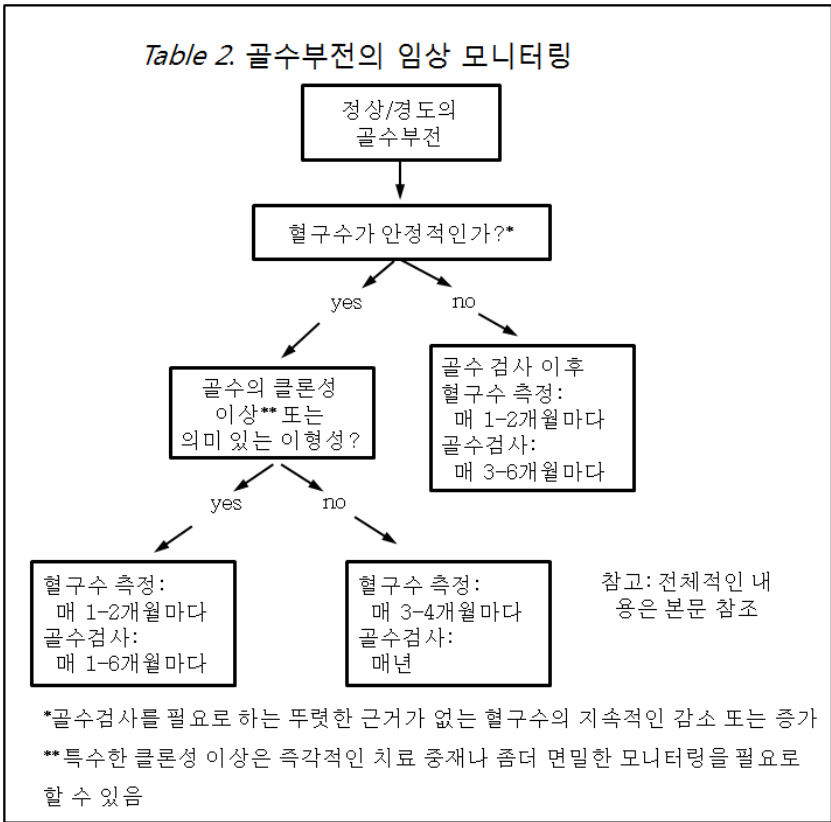
중요한 것은 이러한 골수부전의 구분에서 혈구감소증이 감염, 약물투약, 말초혈액 세포의 파괴/소실 또는 영양결핍과 같은 치료 가능한 원인에 의한 이차적인 것이 아닌 지속되는 소견이어야 한다는 것이다.

골수부전의 임상 모니터링

최근의 골수부전의 추적 관찰에 대한 가이드라인은 아래에 요약되어 있다. 이러한 권고안들은 새로운 자료의 이용이 가능해지면 수정할 수 있으며 환자들에게는 판코니빈혈의 전문가인 혈액학자에게 의뢰하여 진료받을 것을 권유한다.

최소한 골수검사는 세포검사와 골수형성이상증후군(MDS)와 연관된 이상들을 확인하기 위하여 G-banding 과 FISH(가능한 곳에서는)를 이용한 세포유전검사를 포함하여야 한다. 골수천자는 골수의 구조와 세포충실도에 대한 중요한 정보를 알려준다.

클론성 세포유전이상과 골수형성이상증후군 또는 백혈병의 발생, 그리고 즉각적인 치료를 필요로 할 수도 있는 세포유전학적 이상을 확인하기 위한 주기적인 모니터링이 중요하다. 동일한 환자에서 매년 골수검사를 하여 이전의 검사와 비교를 하는 것이 용인(allow)된다. 연속적인 골수검사 결과의 비교는 환자 골수 상태의 진행정도를 좀더 쉽게 파악하게하고 중요한 클론성 이상에 대한 치료를 결정하는데 좀더 많은 정보를 제공해준다. 골수부전에서의 임상 모니터링의 권고안 요약은 다음과 같다(표 2).



1. 혈구수가 정상에서 경도의 골수부전의 범위에 있는 안정적 상태이고 클론성 세포유전 이상이 없는 경우

정상 혈구수와 세포유전적으로 골수세포의 클론성 이상이 없는 환자에서는 전혈구검사(일반혈액검사, CBC)를 백혈구 백분율 수 검사와 함께 최소 매 3-4 개월마다 시행하고 세포유전검사를 포함하는 골수검사를 적어도 매해마다 시행하는 것을 권장한다.

2. 혈구수가 정상에서 경도의 골수부전의 범위에 있는 안정적 상태이고 클론성 세포유전 이상이 있는 경우

정상 또는 경도의 혈구수 감소가 있으나 안정적이며 골수에서 형태학적으로 골수형성이상증후군이 없지만 세포유전적으로 골수세포에서 클론성 이상이 있는 경우는 환자의 임상적인 상태나 골수형성이상증후군 또는 백혈병으로의 진행에 대한 모니터링을 위하여 일반혈액검사와 골수검사의 횟수를 늘리는 것을 고려해야만 한다. 초기에는 혈구수가 안정적인지 진행성으로 변화하는지 확인하기 위하여 혈액검사는 매 1-2 개월마다, 골수검사는 매 1-6 개월마다 하는 것이 타당하다. 만일 혈구수가 안정적이라면 골수검사의 빈도를 줄일 수 있다. 좋지 않은 변화가 급격하게 진행될 수 있으므로 조혈모세포이식에 대한 적절한 계획을 수립하여야 한다.

3. 혈구수가 감소하거나 증가하는 경우

특별한 임상적인 요인(즉, 급성감염에 대한 일시적인 반응 또는 약제에 의한 이차성 억제와 같은)없이 점차 혈구수의 변화가 진행되는 환자에서는 혈액검사와 세포유전검사를 포함한 골수검사가 필요하다. 이러한 환자들은 지속적으로 세밀한 모니터링과 함께 매 1-2 개월마다 일반혈액검사를 하고 세포유전검사를 포함한 골수검사를 매 1-6 개월마다 한 번씩 하는 것이 권장된다. 좋지 않은 변화가 급격하게 진행될 수 있으므로 치료에 대한 적절한 계획을 수립하여야 한다.

골수부전에서 치료의 선택

판코니빈혈 환자의 골수부전에 대해 적용 가능한 치료를 아래에 같이 기술하였다. 각각의 치료의 좋은 점과 위험에 대하여 논의하였다. 치료의 알고리즘은 “골수부전의 치료 가이드라인”에 따라 제시하였다.

조혈모세포이식

조혈모세포이식은 판코니빈혈의 조혈기능의 합병증 외의 문제에 대해 치료하는 것은 아니지만 현재로서는 골수부전에 대한 유일한 완치요법이다. 판코니빈혈 환자들은 근본적으로 DNA 수리에 결함이 있으므로 조혈모세포이식에서 표준적인 전처치로 사용하는 항암치료 용량이나 방사선치료는 세포 독성 때문에 시행할 수 없다. 조직적합항원이 일치하는 형제간 이식에 전처치 조절을 통하여 매우 좋은 결과가 보고되고 있다. 최근의 비혈연간 공여자 이식에서도 이와 같은 전처치를 통해 이식성적이 과거에 비해 매우 향상됨으로써 환자들에게 새로운 기회를 제공하게 되었다. 비혈연간 이식의 전처치 방법들은 앞으로도 계속 개선될 것이며 판코니빈혈 환자의 이식을 시행하는 의사들도 서로 간 논의가 계속 필요한 분야이다.

조혈모세포이식은 골수부전으로 인한 의학적인 합병증이 생기기 전의 젊은 환자들에게 시행한 경우 가장 좋은 결과를 얻을 수 있으므로 환자나 가족들은 질환의 초기에 치료로 이식을 선택하고 진행하도록 권유받는다. 그러나 판코니빈혈 환자에서 조혈모세포이식으로 인해 생길

수 있는 사망이나 불확실한 장기적인 부작용의 합병증이 발생할 수 있기 때문에 이식의 적절한 시기에 대해서는 논란이 있다. 현재까지 어떤 환자가 중증의 골수부전으로 진행할지 여부를 예측하는 것은 불가능하므로 심각한 골수부전이 발생하기 전에 이식을 진행하였을 때 환자들은 불필요한 조기 또는 후기 이식연관 질환 발생이나 사망의 위험에 노출될 수 있다. 고형종양의 발생과 같은 장기적인 이식연관 위험도 앞으로 확인되어야 할 것이다. 예로써, 한 조사에서는 이식편대숙주병이 구강의 편평세포암증(squamous cell carcinoma)의 위험요소가 된다고 보고하였다.

판코니빈혈의 진단 후 조기에 판코니빈혈 이식 전문가와의 논의를 시작하고 지속하여야 한다.

안드로겐(남성호르몬)

안드로겐은 판코니빈혈에서 혈구감소증에 광범위하게 사용되어 왔다. 안드로겐의 효과는 대부분 적혈구와 혈소판에 대한 효과가 보고되었으나 호중구 수도 향상시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다.^{5,6} 안드로겐이 어떻게 혈구수를 증가시키는지 현재까지 그 기전은 잘 모른다. 안드로겐 사용의 장점은 치료연관 사망의 위험이 적고 장기간 사용한 경험으로 이에 대한 부작용이 잘 알려져 있다는 것이 장점이다. 안드로겐 치료와 연관된 주요 부작용은 표 3에 정리되어 있다. 약 반수의 환자들에서 안드로겐 치료에 잘 반응을 하며 그 중 일부에서는 초기에 반응을 하다가 나중에 반응이 없어질 수 있다. 그러나 안드로겐을 사용하더라도 이식 시 심각하게 위험도가 높은 급성골수성백혈병으로의 진행을 예방하지는 못한다. 조혈모세포이식의 적응증이 되는 환자들은 이식을 미루는 것이 이식연관 위험도를 높일 수 있다.

안드로겐 치료로 혈소판수가 호전될 수도 있으나 주요 효과는 혈색소의 증가이다. 안드로겐 치료는 혈색소 수준이 8g/dL 보다 낮게 떨어지거나 혈소판 수가 30,000/mm³ 아래로 떨어지는 경우 고려해보아야 한다. 안드로겐이 골수부전을 예방할 수 있다는 증거는 없으므로 안드로겐이 자극을 하여 골수가 전혀 반응이 없을 정도가 되기 전에 혈구감소증이 임상적으로 의미있게 감소하는 경우 시작한다.

표준적인 안드로겐 치료제제는 옥시메솔론(oxymetholone)으로 시작용량은 2-5mg/kg/일이며 1/4 정제에 가깝게 조절하여 처방한다(미국에서는 50mg 알약만 있고 유럽의 많은 국가는 10mg 알약이 있다). 만약 환자가 초기 용량에 반응을 하여 혈색소 수준이 증가하거나 안정화되면 하루 용량을 3 개월 후에 1/2 알약으로 줄일 수 있다. 그 이후에 2-4 개월 간격으로 안드로겐 용량을 점차 줄이는 스케줄을 시도해볼 수 있다.

표 3. 안드로겐 치료의 가능한 부작용

- * 남성화 (여드름, 안면 털 성장/ 두피 모발소실, 목소리가 굵어짐, 음모, 음경과 음핵의 확대)
- * 성장 급진 이후에 골단의 조기 유합과 성인 저신장
- * 과잉활동(hyperactivity)과 행동 변화
- * 담즙정체 황달 또는 간염
- * 간샘종 또는 간암, 간세포암종
- * 간자색반병
- * 고혈압

일부에서 안드로겐 치료 6 개월 이후에 반응을 보이는 환자가 있다고 하는 확실히 입증되지 않은 보고들이 있기는 하지만, 만일 다른 혈구감소증의 원인(바이러스 또는 세균 감염과 같은)이 없으면서 3-4 개월 이후에 반응이 없으면 옥시메솔론은 중단하여야 한다. 옥시메솔론의 치료를 시작하는 초기 적정용량에 대한 연구보고는 없다. 혈소판의 반응보다는 혈색소의 반응이 빠르게 나타난다. 가족들은 안드로겐 치료로 생길 수 있는 부작용에 대한 상담을 받아야 하고 특히 10 대의 경우에는 미리 이러한 내용에 대하여 알려주어야 한다. 항상 가능하면 용량을 줄여서 사용하여 약제에 의해 올 수 있는 부작용을 최소한으로 줄이려는 노력을 해야 한다. 여드름에 대한 국소치료로 benzoyl peroxide 와 항생제연고(clindamycin 또는 erythromycin)의 사용은 치료를 좀더 지속할 수 있도록 해줄 수 있다. 여자 환자도 안드로겐 치료는 할 수 있다.

옥시메솔론의 남성화 부작용이 특히 소녀나 여자에서는 문제가 되므로 일부 여자환자들에서는 이론적으로 남성화 부작용이 좀더 적은 다나졸(danazole)이라는 다른 안드로겐을 사용한다. 판코니빈혈 환자에서 옥시메솔론과 다나졸의 골수부전에 대한 효능에 대한 비교 보고는 없다. 같은 용량에서 다나졸이 더 효과적이고 동시에 옥시메솔론보다 남성화 부작용이 적은지 여부에 대한 내용은 정립된 바 없다. 판코니빈혈에서 또 다른 안드로겐 제제인 옥산드롤론(oxandrolone)에 대한 임상연구가 진행 중이다. 다른 안드로겐 제제들의 효능과 부작용 비교에 대한 임상연구들이 현재 진행 중이다.

프레드니손(prednisone)의 저용량(5-10mg 격일요법)치료는 안드로겐 치료에서 생기는 골단의 조기유합을 줄이기 위하여 일부 임상 의사들이 사용하고 있다. 저용량 프레드니손으로 안드로겐 독성을 줄일 수 있는지에 대한 근거 자료는 없다. 더욱이 프레드니손 치료는 무균성골괴사나 골다공증과 같은 추가적인 골 독성을 초래할 수 있다.

안드로겐 치료를 받는 환자들은 간종양이나 간기능 이상에 대한 모니터링을 정기적으로 시행하여야 한다. 간기능 이상에 대한 혈액검사는 매 3-6 개월마다, 간초음파 검사는 6-12 개월마다 하도록 권유하고 있다. 그러나 불행하게도 아미노전달효소(transaminase) 수치가 간조직검사의 간염의 정도와 일치하지는 않는다. 만일 간 아미노전달효소가 정상의 3-5 배가 넘게 증가하며 혈액검사가 정상이 될 때까지 안드로겐의 용량을 점차 감량할 수 있다. 안드로겐 연관 간염은 안드로겐을 중단하면 없어진다. 그러나 일부는 안드로겐을 중단한 이후에도 몇 년간 지속될 수 있다. 만일 선별검사에서 샘암종(adenocarcinoma)이 의심되면 간생검(일반적으로 출혈의 위험을 줄이기 위하여 개복검사를 한다)을 고려하여야 한다.

시토카인

G-CSF(과립구집락자극인자)[7] 또는 GM-CSF(과립구 대식구 집락자극인자)[8]은 판코니빈혈환자에서 호중구수를 향상시킬 수 있음이 알려져 있다. 호중구 감소증으로 인하여 반복적이거나 심각한 감염이 있는 경우 G-CSF 나 GM-CSF 사용을 고려해보아야 하며 특히 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 아래로 감소하거나 감염에 반응하여 증가하지 않을 때 사용한다. G-CSF 나 GM-CSF 치료로 일부 환자에서는 혈색소나 혈소판 수가 향상되기도 한다. 판코니빈혈 환자에서 G-CSF 와 GM-CSF 의 비교 임상 보고는 없다.

G-CSF 는 일반적으로 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 용량으로 시작한다. G-CSF 에 대한 한 보고에서는 판코니빈혈환자에서 호중구수 $>1,000/\text{mm}^3$ 를 유지하기 위하여 고용량이 필요한 경우는 없다고 하였다⁷. 환자들은 저용량과 저빈도(즉, 격일 또는 일주일에 2-3 회) 사용으로 유지가 되었으며 투여 용량은 효과가 있는 가장 낮은 용량으로 감량해야 한다고 하였다. 권장되는 GM-CSF 의 초기 용량은 $250\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 반응을 보였던 가장 낮은 용량은 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{일}$ 이었다. 일반적으로 G-CSF 나 GM-CSF 투여 후 8 주가 지나도 호중구 수가 호전되지 않으면 투여를 중단한다. 최근에 장시간작용 G-CSF 제제가 사용가능 해졌다. 이 제제는 주사투여 횟수를 줄일 수 있는 장점이 있다(특히 혈소판감소 환자에게 효과적일 가능성이 있다). 그렇지만 판코니빈혈에서 이 제제를 사용한 경험은 없다.

이론적이기는 하지만 백혈병 클론의 성장을 촉진할 위험 때문에 시토카인 치료를 시작하기 전에 세포유전학검사를 포함한 골수의 흡인/조직검사를 시행하는 것을 권고한다. 시토카인 치료를 하는 경우 매 6 개월마다 골수의 형태학적 소견과 세포유전학적 소견을 모니터링하는 것이 적절한 방법이다. 현재까지 시토카인 치료와 백혈병발생과의 원인적인 관련성에 대한 연구보고는 없다. 시토카인 치료에서 임상적인 적응이 되는 경우 흥미로운 점은 클론성의 이상이 있는 환자의 경우 시토카인 치료를 중단해야만 한다는 문헌적 근거는 없다는 것이다. 이와 같은 상황에 처한 경우 조혈작용의 시토카인을 사용하는 것은 판코니빈혈 환자들을 치료하는 전문가에게 자문을 구하는 것이 좋다.

실험적 프로토콜들

안드로겐이나 시토카인에 반응이 없고 이식에 적절한 공여자가 없거나 이식에 따른 위험도가 너무 커서 이식을 하기 어려운 경우 실험적인 새로운 치료 프로토콜을 고려할 수 있다(제 12 장 참조).

골수부전의 치료지침

판코니 빈혈이 매우 드문 질환이므로 치료결정의 지침을 만들기 위해 다른 치료와 비교하는 무작위 전향적 임상연구가 이루어지기는 힘들다. 이러한 까닭으로 가능한 선택 치료에 대한 위험과 장점에 대한 내용은 판코니빈혈이 전문분야인 혈액학전문의와 상의가 필요하다.

추천되는 치료 알고리즘은 다음과 같다.

판코니빈혈로 진단된 시기:

- 의학적인 모니터링과 치료를 위하여 판코니빈혈을 전문으로 진료하는 혈액학전문의에게 의뢰한다.
- 환자는 골수부전의 정도와 관계없이 가능한 치료 방법과 이식 치료의 필요성 등에 대한 평가를 하기 위하여 이식센터의 판코니빈혈 진료 전문가와 상의하도록 의뢰하여야 한다. 이식전문가와 상의하는 것은 환자가 가장 적절한 시기에 이식을 받도록 가족들이 준비할 수 있게 하기 위하여 권유된다. 진단 시 환자에게 아무런 혈액학적 이상이 없는 경우 이식센터로의 의뢰를 미룰 수도 있다. 이식을 하는 경우 공여 가능한 골수공여자를 확보하기 위한 방법으로 조기에 환자와 가족들이 고해상도 HLA(조직적합항원) 검사를 하는 것을 권유한다.
- 일부 가족들은 산전검진 또는 착상전유전진단(preimplantation genetic diagnosis, PGD)을 통해 또 다른 자녀를 갖기를 바라는 경우도 있다(제 9 장, 10 장 및 15 장 참조). 이러한 가족들은 적절한 의료 상담을 받을 수 있도록 의뢰하여야 한다.

정상혈구수 또는 경도의 골수부전(Normal blood counts or mild marrow failure)

- “골수부전의 임상 모니터링”이라는 제목으로 이전에 기술한 대로 혈구수와 골수에 대한 모니터링을 치료가 필요한 시기까지 계속하여야 한다. 골수부전에 의한 합병증이 발생하기 이전의 어린 나이에 이식을 하는 것이 가장 이식연관 위험이 적으므로 일부 의사들은 어린 판코니빈혈 환자에서 골수부전이 생기기 전 정상 혈구수를 보일 때 이식을 하는 것을 제안할 수도 있다. 이 “선제 이식” 제안은 대단히 논란의 소지가 많은데 그 이유는 일부 환자들은 심각한 골수부전으로 진행하지 않을 수도 있는 상황에서 불필요하게 이식과 연관된 조기 또는 후기 사망위험과 이식 연관 질환발생의 가능성에 노출되기 때문이다. 위험인자를 알아내어 아주 조기에 이식을 하는 것이 좋은 판코니빈혈 환자군을 알아내고자 하는 연구가 진행 중이다. 이와 같은 실험적 접근에 관심이 있는 가족들을 위해 혈액학전문의나 이식전문의들은 신중하게 논의를 하여야 한다.

중등도 골수부전(moderate marrow failure)

- HLA-일치 형제가 있는 경우 동종조혈모세포이식을 고려한다; 그렇지 않으면 환자가 무증상인 경우 지속적인 모니터링을 한다.
- HLA-일치 형제가 없는 환자들은 이식센터에 가능한 비혈연 공여자 이식에 대한 계획을 위해 의뢰를 권유한다("중증골수부전" 이하 참조). 이러한 관리에는 고해상도 HLA 검사와 무료로 National Marrow Donor Program 을 이용하여 미리 전세계적인 검색을 하여 가능한 HLA-일치 공여자가 있는지 예비적으로 선별하는 것을 포함한다. 공여자 선택에는 공여자가 실제로 조혈모세포를 기증하는 것이 가능한지 여부를 확인해야 하는 것과 동시에 추가적인 확진검사도 필요하다. 이 단계가 되면 많은 비용이 필요하지만 실제 이식하는 단계의 확실한 계획을 세우기 전까지는 실행하지 않는다. 공여가 가능한 잠재적인 공여자의 수에 대한 정보는 골수부전이 진행하게 되는 경우 전체공여자 검색에 필요한 시간이 얼마나 소요될런지 추정하는데 도움이 된다.
- 이식을 원하지 않거나 위험요소가 있어서 이식에 위험도가 높을 때에는 혈색소가 8g/dL 아래로 감소하는 경우 안드로겐 치료의 적응증이 된다.

중증골수부전(Severe marrow failure)

- 적절한 후보자가 있는 경우 비혈연간 조혈모세포이식을 고려한다.
- 이식의 위험도가 높은 위험인자가 있는 환자들이나 이식을 원하지 않는 환자들에게는 안드로겐/시토카인 치료를 고려한다.

안드로겐/시토카인 치료에 반응하지 않고 이식관련 위험도가 높은 중증골수부전

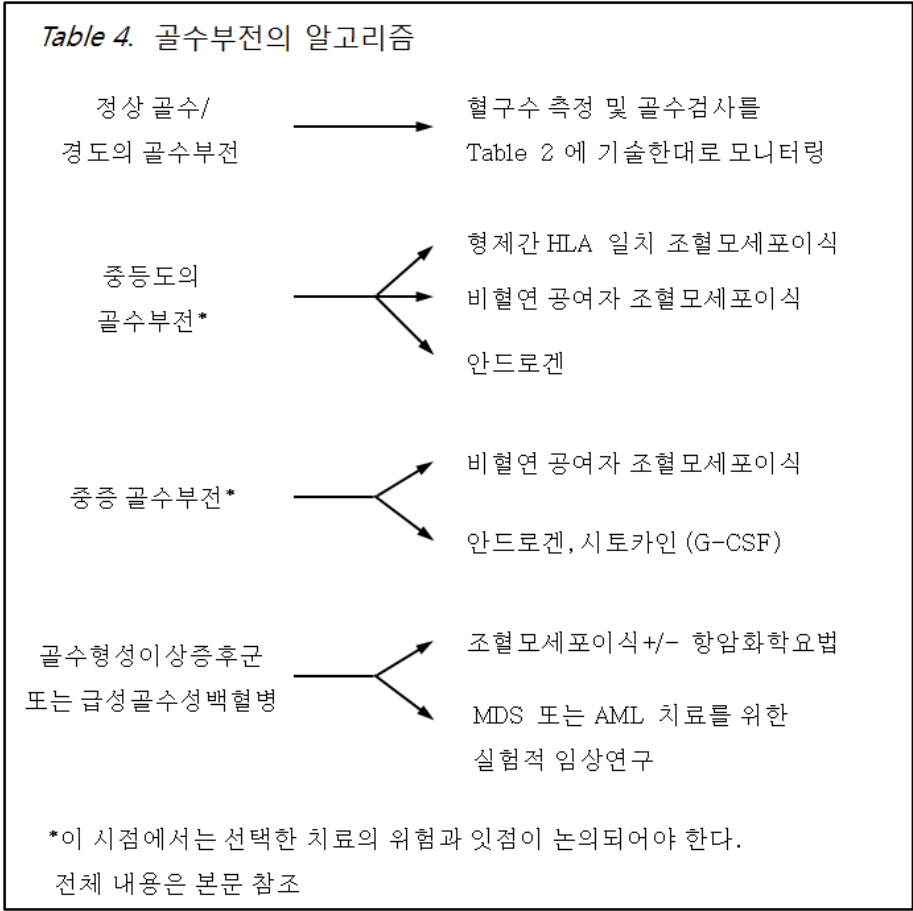
- 실험적 프로토콜을 고려한다.

골수형성이상증후군 또는 급성골수성백혈병 (MDS or AML): MDS 나 AML 인 판코니빈혈 환자에게 시행할 수 있는 효과적인 표준치료는 아직 정립되어 있지 않다. 선택가능한 치료는 다음과 같다.

- 항암화학요법: 이 치료방법은 판코니치료 전문분야인 센터에서 시행하여야 한다. 판코니빈혈 환자에서 항암치료를 하는 경우 골수억제가 심하게 생길 수 있으며 장기적으로 지속되거나 심한 경우 비가역적일 수도 있어서 항암치료를 하는 경우 조혈모세포구제술을 염두에 둔 백업 계획이 있어야 한다.
- 관해유도항암화학요법을 하거나 하지 않은 상태에서 조혈모세포이식
- MDS 또는 AML 에서의 I/II 상 임상실험

급성골수성백혈병인 판코니빈혈 환자에서 보고된 항암치료요법은 적고 또 장기간 추적관찰이 없어 제약이 있다. 조혈모세포이식 전 항암화학요법이 이식 결과를 향상시키는지 악화시키는지에 대해서도 알려진바 없다.

표 4 에는 이러한 권고사항들이 요약되어 있다.



지지요법 (Supportive Care)

빈혈

판코니빈혈 환자에서 빈혈은 언제 생기는지 모르게 서서히 발생한다. 농축적혈구 수혈이 필요해지기 전에 치료를 시작할 수 있으려면 앞서 언급한대로 혈색소 변화에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 혈색소가 8g/dL 아래로 감소하게 되면 빈혈에 대한 치료를 고려해야 한다. 높은 고도에서 사는 환자들의 경우 혈색소의 정상범위가 높으므로 이러한 환자들에게 치료를 시작하게 되는 혈색소 수치는 달리 조정해야 한다. 치료가 필요하게 되면 혈액전문인에게 치료를 시작하도록 한다. 다수의 판코니빈혈 환자들에게 적혈구 수혈이 필요하다. 판코니빈혈 환자에서는 수혈에 대한 표준요법은 빈호흡, 빈맥, 활동성이 떨어지는 등의 확실한 증상이 있는 경우에만 수혈을 시행하는 것이다. 대량 수혈은 조혈모세포이식의 결과에 부정적인 영향을 미치게 되므로 적절한 시기에 이식을 고려하는 것이 권유된다.

일부 의사들은 골수부전이 있는 환자들에게 정상적인 삶의 질을 유지할 수 있도록 좀더 적극적이고 정기적인 프로그램으로 수혈한다. 이런 의사들은 수혈치료의 효과를 극대화 하려는 것이다. 이런 방법은 혈색소의 최저수준을 7-8g/d 로 유지하도록 수혈한다. 소아들은 수혈 후의 혈색소 수준이 10-12g/d 이면 일반적으로 정상적인 활동성과 성장 그리고 발달을 유지한다. 수혈 방법의 임상적 적절성에 판단은 계속되어야 한다. 결국 따지고 보면 환자들의 삶의 질에 향상에 가장 좋은 프로그램은 병원에 자주 오지 않도록 하는 프로그램이다. 그러나 이런 프로그램을 적용하면 낮은 최저 혈색소 수준을 유지하게 된다. 그렇지 않고 높은 혈색소 수준을 유지하려면 좀더 자주 병원을 찾아야 한다. 이러한 결정은 환자와 환자의 가족, 그리고 치료하는 혈액전문의를 의해 이루어진다.

모든 환자에게 백혈구가 제거된 적혈구를 수혈해야 한다. 백혈구제거 필터가 가장 효과적이고 많이 사용하는 방법이다. 수혈연관 이식편대숙주병을 피하기 위해서 수혈 전 방사선조사한 혈액제제를 사용하여야 한다. 일부 센터에서는 CMV(거대세포바이러스)-음성 적혈구만을 사용하기도 하나 다른 기관들은 백혈구가 제거된 혈액제제를 CMV-음성을 대체할 수 있는 방법으로 인정하고 사용한다. 특정한 인종에게는 부항원(minor antigen) 불일치가 좀더 흔히 생길 수 있기 때문에 항원 일치 검사를 좀더 다양한 항원에 대하여 시행하는 것이 중요한 경우도 있다. 직접 수혈은 권장하지 않으며, 특히 가족 간 직접수혈은 더욱 권장하지 않는다. *가족 내 수혈을 하면 공여자의 항원에 대한 동종면역이 생길 수 있고 이로 인해 추후 형제간 조혈모세포이식을 시행할 때 이식편의 거부반응 위험을 증가시킬 수 있다.*

이차 철 과다(Secondary iron overload)

수혈하는 농축적혈구에는 1 m 당 0.7mg 정도의 철분을 함유하고 있다. 사람의 신체는 과도한 철분을 능동적으로 배출하는 기전이 결여되어 있으므로 대량 적혈구수혈을 받은 환자들은 독성 수준에 이르기까지 철분이 과도하게 축적되는 위험에 처하게 된다. 간은 철분이 축적되는 일차적인 장소이고 이로 인해 간섬유화와 간경화가 발생할 수 있다. 철분의 심장근육 내 침착은 부정맥과 심장기능부전을 유발할 수 있다. 심장의 보상기전상실은 심전도나 심기능 측정을 정기적으로 모니터링 하고 있어도 급성으로 또는 갑작스럽게 생길 수 있다. 최근 지중해성빈혈 환자들의 자료에 의하면 심한 철분과다증 환자에서 T2 자기공명영상(MRI)이 심기능과 심장 철침착증을 추적관찰하는데 더 나은 방법이 될 수 있는 것으로 보고하고 있다. 철분은 뇌하수체, 췌장, 갑상선, 부갑상선과 같은 내분비기관에도 축적된다(표 5).

표 5. 철분과다의 임상 합병증

간질환, 간섬유화와 간경화

심장기능부전, 부정맥

뇌하수체저하증: 중추성 생식선저하증

성장호르몬 결핍증

중추선 갑상선저하증

성장 저하

당뇨

일차성 갑성선저하증

일차성 생식선저하증

부갑상선저하증

페리틴 수준이 전체 체내 철분 양을 나타내는 편리한 추적관찰의 지표로 사용되기는 하지만 급성 또는 만성 염증과 감염 또는 간염과 같은 추가적인 요인에 의해 그 해석이 어렵게 될 수 있다. 또한 일부 환자에서는 페리틴 수준과 체내 철분 축적량이 연관성을 보이지 않는다. 페리틴 수준은 시간에 따른 체내 총 철분 동향을 모니터링하는데 유용하게 사용할 수 있다. 체내 총 철분량의 측정에 가장 표준이 되는 것은 간 생검(조직검사)이다; 그렇지만 간내의 철분의 분포는 고르지 않을 수 있고, 특히 간경화인 경우 더 분포가 균일하지 않다. 따라서 간생검 검사는 표본오류가 생길 수 있는 제한점이 있다. 간 철분의 건조중량이 >15mg/g 인 경우 심장 독성의 위험도가 높다.⁹ 간 철분 건조중량이 7-15mg/g 인 경우 철분 독성 위험의 증가와 연관이 있다. 출혈과 감염은 수술적 생검 후 생길 수 있는 합병증이며 특히 혈소판감소증이 있거나 호중구감소증이 있는 경우 위험도가 높아진다. 초전도 양자 간섭장비(SQUID)를 이용한 Magnetic susceptometry 는 비침습적으로 간 철분을 측정할 수 있지만 사용이 제한적이다(두 개의 센터가 미국에 두 개의 센터가 유럽에 있다). 최근 간과 심장의 자기공명영상(MRI R2 와 T2*) 이미지 계수를 철분 침착 정도 계산에 이용한다. 간 철분과 심장 독성과의 상관관계가 완전히 일치하지는 않지만 심장의 철분을 직접 좌심실의 심박출률과 함께 측정할 수 있다는 것이 임상적인 관심사로 심장 철분 측정 방법으로 이용이 늘고 있다.

골수부전 환자의 철 킬레이트치료의 지침은 지중해빈혈 환자들을 위해 만든 내용을 기초로 하고 있다. 지중해빈혈은 적혈구생성이 과도하게 그러나 비효율적으로 이루어지면서 동시에 철분의 흡수가 증가되는 질환으로 내부적인 조혈작용을 억제하는 선에서 수혈을 한다. 수혈한 적혈구 전체 양과 간의 철분, 심장의 철분을 반영하는 체내 총 철분 상태, 그리고 페리틴 수준을 주의 깊게 모니터해야 하며 특히 영아나 작은 소아에서는 더욱 주의 깊게 확인해야 한다. 철분과다는 킬레이트 치료로 예방이나 치료가 가능하다. 킬레이트 치료를 시작하는

적절한 시점은 명확하게 알려진 바 없다. 일반적인 지침에 의하면 수혈 받은 총 적혈구 양이 200mL/kg (대략 적혈구 수혈을 총 12-18 회 시행한 경우)이 되거나 간 철분 건조중량이 7mg/g 이상이면 킬레이트 치료의 시작을 고려한다. 만성적으로 수혈을 받는 환자들은 조혈모세포이식을 하는 것이 체내 총 철분량을 측정하고 킬레이트 치료를 시행하는 것보다 더 나을 수 있다. 간 철분양을 임상에서 측정하기가 어려운 경우, 특별한 원인 없이 혈청 내 페리틴 수준이 1,500 이상인 경우 완전하지는 않지만 대신할 수 있는 표지자로 사용하고 있다(이전 논의 내용 참조).

철 킬레이트는 철분 축적을 예방하거나 감소시키기 위하여 적정량으로 투여되어야 함과 동시에 총 체내 철분 수준에 비해 킬레이트 제제를 과도하게 투여하지 않도록 해야 한다. 체내 저장 철분 보다 킬레이트 제제의 용량이 과도하면 부작용의 위험이 더 커진다. 간 철분수준은 간 철분 건조중량이 3-7mg/g 사이를 유지하도록 하는 것이 목표이다. 두 가지 킬레이트제제가 현재 미국에서 사용이 가능하다. 데페록사민(deferoxamine, Desferal), 데페라시록스(deferasirox, Exjade). 데페리프론(deferiprone, L1)은 미국에서는 임상 사용이 아직 허가되지 않았다. 각각의 킬레이트 제제는 표 6에 요약하였다.

표 6. 철 킬레이트 치료					
약물	투약 경로	독성	장점	단점	모니터링
데페라시록스(엑스자이드) Deferasirox (ICL670, Exjade)	경구	위장관장애 발진 신장독성 간 장애 호중구감소	투약편리(경구) 현재까지 낮은 독성	상대적으로 새로운 약 장기간 투약의 경험 부족	- 크레아티닌(매달) - 크레아티닌 청소율 - ALT(매달) - 간 철분(매년) - 심장철분과 심 기능(매년, 10 세 이후)
데페록사민 (데스페랄) Deferoxamine (Desferal)	피하, 정맥	피부자극 청력장애 시력감소 골격계이상 감염위험 (예르시니아)	독성프로필이 잘 알려져 있음 효능 심장 철분과다 치료	투약 불편 순응도 낮음 호중구 및 혈소판 감소 시 피하 주사경우 감염, 출혈 위험	- 매년 청력, 시력 측정 - 간철분 (매년) - 심장철분과 심기능 (매년, 10 세 이후)

데페리프론 Deferiprone (L1)	경구	호중구감소 관절염 간 섬유화	투약편리(경구) 심장철분 킬레이트화에 효과 증진 가능	효능이 떨어질 가능성 독성 프로파일 미국에서 미허가	- 전혈구검사와 분획검사 정기적으로 - ALT (매달) - 간 철분 (매년) - 심장철분과 심기능 (매년, 10 세 이후)
------------------------------	----	-----------------------	--	---	---

데페록사민은 오랫동안 사용해오던 치료로 경험이 충분하며 철분과다에 대한 효과도 잘 알려져 있다. 전반적으로 볼 때 효과적이기는 하나 경구투약이 아니어서(피하주사나 정맥주사) 사용하는데 어려움이 있다. 더욱이 데페록사민은 총 체내 철분의 일부만을 킬레이트 할 수 있고 반감기도 매우 짧기 때문에 오랜 시간 동안 주입을 하여야 한다. 피하주사는 호중구감소증이나 혈소판감소증이 있는 환자에서 감염 위험이나 출혈 성향의 위험부담이 있다. 데페록사민은 청력이나 시력 소실과 같은 부작용을 유발할 수 있고 특히 체내 철분 저장량에 비해 데페록사민의 용량이 높은 경우 발생하기 쉽다. 만일 이와 같은 증상이 발생하면 즉각 데페록사민을 끊고 검사를 시행하여야 한다. 데페록사민 치료는 *예르시니아 엔테로콜리티카(Yersinia Enterocolitica)* 감염의 위험성을 높이므로 원인 모르는 열이 생기면 혈액 균배양검사와 감염에 대한 검사 후 결과가 나올 때 까지 데페록사민 치료를 중단하여야 한다. 부작용과 모니터링 지침은 Table 6 에 요약하였다.

비경구 투약의 단점 때문에 데페라시록스는 철 킬레이트에 있어서 매우 매력적인 대체 제제이다. 데페라시록스는 경구로 하루 한번만 현탁액 상태로 공복에 복용한다. 데페라시록스의 임상적 경험은 제한이 있지만 현재까지 보고되는 장기, 단기 부작용들은 일반적으로 경미하다. 신독성, 위장관 증상, 피부 발진, 그리고 ALT(간효소수치)의 상승이 보고되고 있다. 적절한 데페라시록스의 용량은 아직도 임상 연구 중이다. 데페라시록스의 용량을 계속 증량하면서 복용해도 너무 높은 철분 수준이 지속되는 환자들은 다시 데페록사민으로 바꾸어 목표한 철분수준으로 내려갈 때까지 사용해볼 수 있다.

데페리프론(L1)은 현재 미국내에서 임상적으로는 허가가 되어 있지 않다. 연구결과에서는 데페리프론이 데페록사민에 비하여 심장의 철분을 제거하는데 좀더 효과적임을 시사하고 있다. 이 약제의 사용은 무과립구증, 관절염, 간 섬유화와 같은 부작용 때문에 사용이 제한되고 있다.

중증 철분과다나 심장기능의 장애(부정맥 또는 좌심실 기능부전)가 있는 환자에게 데페록사민 고용량(즉, 50mg/kg/day)을 지속 정맥주입하여 부정맥을 감소시키고 좌심실 기능부전을 호전시킬 수 있다는 보고가 있다.¹¹

적혈구형성인자(erythropoietin) 부족이 없는(예, 신장기능부전이 있는 경우 적혈구형성인자가 부족) 판코니빈혈 환자에게 빈혈을 치료하기 위하여 적혈구형성인자를 투여하는 것은 효과가 없다.

혈소판감소증(Thrombocytopenia)

혈소판수가 $50,000/\text{mm}^3$ 아래로 감소하면 골수이식을 고려하여야 한다. 혈소판감소증에서 이식을 하지 않는다면 혈소판수가 $30,000/\text{mm}^3$ 로 떨어지면 안드로겐으로 치료를 해야 한다. 앞에서 언급한 바대로 혈소판수의 증가 반응이 없어서 중단할 때까지 옥시메솔론을 6 개월까지 장기간 투여해볼 수 있다.

혈소판수혈은 심한 멍이나, 출혈, 또는 침습적인 시술을 할 때 적용할 수 있다. 수혈을 할 때 반드시 수혈을 해야 하는 수적인 기준은 필요하지 않다. 가능하면 동종면역반응의 위험을 감소시키고 다수의 공여자에 의한 감염 노출 위험을 감소시킬 수 있는 단일공여자 혈소판을 수혈하여야 한다. 거대세포바이러스(CMV)감염과 동종면역반응의 위험을 감소시키기 위한 백혈구제거 필터를 이용한 혈소판 수혈 연구를 통해 미래에는 어떠한 공여자의 혈소판도 사용 가능하게 될 수도 있다. 혈소판은 백혈구제거와 방사선조사를 반드시 시행한 후 수혈하여야 한다.

Amicar(epsilon aminocaproic acid)를 점막출혈이 있는 환자에게 혈소판 수혈과 함께 투여할 수 있다. 이 약은 $50-100\text{mg}/\text{kg}$ 를 매 6 시간마다 투여하고 하루 최고상한용량은 12 그램이다. 초기 부하용량으로 $200\text{mg}/\text{kg}$ 를 투여할 수 있다. 일반적으로 Amica 는 혈뇨가 있는 환자에게는 금기이다.

출혈의 위험성을 증가시킬 수 있는 추가적인 요소들은 최소화해야 한다. 혈소판 기능을 억제시키는 아스피린 또는 비스테로이드 성 항염증약물등(예, 이부프로펜)은 피해야 한다. 부드러운 칫솔모를 가진 칫솔을 사용해야 한다. 변비가 있어서 장점막에 손상을 줄 수 있는 경우는 대변 완화제를 복용해야 한다. 심각한 손상의 위험이 높은 활동(특히 머리나 몸통)은 피해야 한다.

호중구감소증(Neutropenia)

호중구감소증이 경한 경우 종종 증상이 없다. G-CSF 또는 GM-CSF 를 투여하는 치료는 앞서 언급한 대로 환자의 호중구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ 미만이고 호중구감소증 연관 감염이 있는 경우 고려할 수 있다. G-CSF 는 자주 반복되거나 종종 감염의 병력이 있는 환자에서도 사용을 고려해볼 수 있다. 호중구감소증이 있으면서 발열이 있는 환자들은 균배양과 발열의 원인을 찾기 위한 검사를 철저히 해야 하며 배양이 음성이고 열이 떨어질 때까지 광범위 항생제로 치료하여야 한다. 각 지역의 지침에 따라 체내의 세균무리에 의한 감염을 최소화하기 위해

주의를 기울여야 한다. 판코니빈혈 환자에게 일반적인 예방적 항생제투약의 효과는 없으며 오히려 진균감염이나 항생제내성의 위험을 증가시킬 수도 있다.

침습적인 시술을 위한 진정과 진통(Sedation and analgesia for invasive procedure)

골수검사를 자주해야 할 필요성이 있는 질환이므로 골수흡인이나 골수생검을 하는 모든 환자들에게 적절한 진정과 통증조절을 제공해야 한다. 국소마취만으로는 자주 반복하는 골수흡인검사의 통증이나 불안을 경감시키는데 충분치 못하다. 정맥내 프로포폴, 펜타닐 그리고 미다졸람 또는 유사한 약제를 미국소아과학회가 제시하는 지침에 따라 사용하는 것이 적극 추천된다. 이러한 약제들은 환자와 가족들이 판코니빈혈에서 일상적으로 매년 시행해야 하는 골수검사를 쉽게 받아들이게 할 수 있다.

감사의 글

저자는 다음과 같은 동료들에게 감사의 뜻을 전합니다: Melody Cunningham, MD and Matthew Heeney, MD, both of Children's Hospital, Boston for critical reading of the iron overload section and Susan Rose, MD, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, for commentary on the endocrine sections.

참고문헌

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994; 84: 1650-1655.
2. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; 101: 822-826.
3. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida R, Velagaleti GVN, Elghetany MT. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2000; 117: 125-131.
4. Tonnes H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 2003; 101: 3872-3874.
5. Shahidi N, Diamond L. Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *New England Journal of Medicine* 1961; 264: 953.
6. Diamond LK, Shahidi NT. Treatment of aplastic anemia in children. *Seminars in Hematology* 1967; 4: 278-288.

7. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood* 1996; 88: 1588-1593.
8. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. *Journal of Pediatrics* 1994; 124: 144.
9. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 567-573.
10. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Current Opinion in Hematology* 2007; 14: 183-190.
11. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; 95: 1229-1236.

제 4 장

판코니 빈혈에서 위장관, 간, 영양 문제

Sarah Jane Schwarzenberg, MD and Nada Yagizi, MD

서론

판코니빈혈 환자는 질환 자체나 치료 경과 중 여러 가지 위장관계, 간, 그리고 영양적인 문제를 겪게 된다.

이번 장에서는 FA에 흔한 위장관의 해부학적 이상과 위장관 증상, FA에 있어 영양학적인 문제로 인한 성장 부진과 보조적인 영양공급, 그리고 FA 치료에 따른 간 합병증에 대해 다루고자 한다. FA 환자에게 더 흔히 발생하는 조혈모세포이식의 합병증에 대해서도 간단히 살펴보고자 한다.

다중약물요법(Polypharmacy)

다른 복합적인 질환들과 마찬가지로, 여러 세부전문가들의 치료를 하는 경우, 한 의사가 처방한 약물이 다른 의사가 처방한 약물들과 상호작용을 하여 부작용을 유발할 가능성이 있다. 따라서 성공적인 치료를 위해서는 모든 세부전문가들이 주치의(대개 혈액/종양 전문의)와 의견을 교환하는 것이 중요하다.

방사선 노출

FA 환자는 방사선에 대한 민감도가 높아서 환자 치료에 관련된 의사들은 소아 방사선전문가(영상의학과 전문의)와 긴밀하게 협조하여야 한다. 영상의학과 전문의는 여러 가지 측면에서 환자들의 진단 방사선에 대한 노출을 줄이는 데 도움을 줄 수 있다. 영상의학과 전문의는 CT 검사를 비방사선 영상기술(초음파 또는 MRI)이 대신할 수 있는지를 확인하고 대치할 수 있다. CT 검사와 같은 방사선 노출 검사는 반드시 필요한 경우 중요한 부분에는 제한적으로 사용할 수 있도록 제시해줄 수 있다. 또한, CT 검사는 성인과 소아가 다르면 각각 검사에 사용되는 방사선량에도 차이가 있다. 검사가 꼭 필요할 경우에는 자격을 갖춘 소아 영상의학과전문의에 의해 소아에 특화된 CT 기기를 사용하는 것이 방사선 노출을 최소화 할 수 있는 방법이다. 어떤 경우에는, 디지털 방사선 촬영이 컷 필름(cut film) 보다 적은 방사선을 사용할 수 도 있어 선호되기도 한다.

위장관의 해부학적 이상

FA 환자에서 위장관의 해부학적 이상이 있는 경우는 약 7%정도이다.¹ 가장 일반적인 이상은 기관식도셋길(tracheoesophageal fistula, TEF)을 동반하기도 하는 식도폐쇄(esophageal atresia), 십이지장폐쇄, 항문폐쇄 또는 락곳항문(ectopic anus)이다. 대부분의 기형은 주로 FA 진단을 하기 훨씬 전인 영아 초기에 진단하고 치료한다. 위장관 이상만 있는 단일 기형일 수 있지만, VACTERL 질환군(Vertebral defects, anal Atresia, Cardiac abnormalities, TracheoEsophageal abnormalities, Renal defects, Limb lesions; 척추 결함, 항문폐쇄, 심장 이상, 기관-식도 이상, 신

장 결함, 사지 병변) 같은 다른 선천성 이상들과 연관 될 수도 있다. FA 환자는 이와 같은 해부학적 이상이 동반될 수 있으며 이를 치료한 수술 합병증이 발생할 수 있다. 이러한 기형을 가진 환자의 대부분은 FA가 아니다. 그러나, 합병증들을 예방하기 위해서 FA 를 조기에 진단하는 것이 중요하기 때문에, 이 권고 사항을 만든 전문가들은 VACTERL 질환군이 있는 모든 소아에서 FA 에 대한 검사를 하도록 권유한다(제2장 참조). 이들 기형의 장기적 합병증은 FA 와 판코니빈혈이 아닌 환자들 모두 유사하므로, 다음 논의들은 이러한 기형에 대한 일반적인 보고문헌들에 대하여 살펴보고자 한다.

식도폐쇄 및 기관식도뺏길

식도폐쇄 및 기관식도뺏길(EA/TEF)의 장기합병증은 기존 병변의 중증도와 수술의 질과 관련이 있다. 폐쇄된 근위부와 원위부 사이의 격차가 길수록 복구가 더 어렵고 후기 협착의 위험도 증가한다. EA/TEF 의 가장 흔한 장기합병증은 위식도역류, 식도운동성장애 및 기관연화증이다.² 위식도역류의 진단과 치료는 통증, 출혈, 협착의 발생을 줄이기 위해 필수적이다; 종종 항역류수술이 필요한 경우가 있다. 기침, 폐렴 및 천명 등의 호흡기 증상이 있을 경우 기관지내시경이 필요하다. 비교적 양호한 상태로 일정한 기간이 경과한 후 폐렴 이나 통증이 발생한 경우에는 TEF 재발을 고려해봐야 한다.

식도 부분이 매우 짧거나 중요한 합병증이 있는 경우에는, 식도를 대장으로 치환하는 수술을 할 수 있다. 이 수술은 해부학적 누출과 연하(삼키기)와 관련된 많은 합병증을 동반할 수 있다. 삼키기의 문제는 특히 고형음식의 섭취 시 통증과 빈번한 역류와 구토 등이 있다. 또한 장기적으로는 치환한 부분에서 대장암의 발생할 위험이 있다.

십이지장폐쇄

십이지장폐쇄는 EA 보다 흔하지 않으나 좀더 심각한 이상일 수 있다. 합병증은 환자의 12~15%에서 발생하고 복통, 만성알칼리역류, 맹관증후군 등이 있다. 문합 부위 윗쪽 십이지장 운동성이 떨어져 막힘(장폐쇄) 증상이 반복적으로 자주 생긴다.³ 체중이 늘지 않는 FA 소아는 영아기에 십이지장폐쇄나 협착을 교정한 과거력이 있는 경우 장 운동성이나 소장과도성장(overgrowth)이 있는지 확인해야 한다.

항문 폐쇄

항문 폐쇄 교정 후, 환자의 30%는 대변실금이 있고, 50%는 대변지림이 가끔 있고, 그 수는 정확하게 모르지만 유분증(encopresis) 유무에 관계없이 변비가 생기는 경우가 있다.^{4,5} 이들 합병증 관리에는 소아 소화기위장관전문의와 항문 교정 경험이 있는 소아외과전문의 팀의 진료가 필요하다. 대부분 장 조절이 약물 치료로 가능하지만, 일부 환자는 antegrade continence enema (ACE, 항문을 통한 관장이 아닌 복부에 관을 심어서 관장을 하는 시술) 라는 수술적인 방법으로도 도움을 받을 수 있다.

위장관 증상

다수의 판코니빈혈 환자들은 적은 경구 영양 섭취, 구역, 복통, 설사 등의 위장관 증상을 호소한다. 이러한 증상들로 환자들은 상당히 불편해 하며 체중이 잘 증가하지 않은 원인이 될 수 있다. 이러한 문제들은 저절로 좋아지지 않는 것이 대부분이므로 환자와 가족들은 정기적 병원 진료 중에 위장관 증상에 대하여 논의해야 한다.

FA 환자들 해부학 위장관 이상(협착이나 교정합병증)의 합병증, 만성 염증 및/또는 감염, 약물 부작용 및 신경학적/행동적 문제들과 같은 이유로 경구섭취량이 부족할 수 있다.

구역은 감염, 특히 요로 감염이나 부비동염이 있는 경우에도 발생할 수 있다. 감염과 일부 약물들은 자연위배출의 원인이 될 수 있다. 이러한 경우는 감염이 해결되거나 복용 약물의 중단으로 해결할 수 있는 일과성인 문제이다. 심리적 스트레스, 불안, 우울증도 증세는 구토로 표현될 수 있다. 해부학적 이상의 합병증, 비정상적인 위장운동, 소장의 과도성장 또는 담낭 질환의 합병증에 의한 부분적 폐쇄로 복통이 발생할 수 있다. 위장의 기회감염, 소장과도성장, 약물, 소장의 흡수 장애는 설사의 원인이 될 수 있다. 유분증을 동반한 변비는 흔한 편이며, 가족들은 유분증을 설사로 착각 할 수도 있다.

모든 경우에, 판코니빈혈의 위장 증상의 초기 평가는 과거력 청취와 신체 검사로 시작한다. 대부분의 문제는 검사없이 이 수준에서 진단 할 수 있다. 환자가 구토와 복통의 유무에 관계없이 경구 섭취가 부족한 경우, 잠재감염(occult infection) 여부에 대해 확인해야 한다. 소변배양과 혈청 C-반응성 단백질이나 적혈구침강속도 측정 등의 검사로 국소감염이나 전신염증을 유무를 알아볼 수 있다. 설사환자는 알과 기생충, 편모충 항원(giardia antigen), 와포자충(Cryptosporidium) 및 다른 기회 감염균에 대한 대변검사를 해야 한다. 소장과도성장이 의심되는 경우 소장 배양검사로 진단이 되지만 십이지장 삼관은 방사선 민감성이 높고 출혈 위험성이 높은 환자에서는 상대적으로 금기이다. 수소호기검사(hydrogen breath test)나 메트로니다졸의 경험적 투약이 더 좋은 선택이다.

가능하면, 방사선 민감성이 높은 FA 환자에게는 방사선 검사를 가능하면 피해야 한다. 위장관 방사선 영상은 임상적으로 장관 폐쇄가 의심되는 환아들에게만 시행하여야 한다. 위식도역류, 위염, 기타 소화불량 질환은 영상의학 검사 없이, 임상적으로 또는 내시경적 생검으로 진단 할 수 있다.

소화질환은 골수억제의 위험 때문에, H2-차단제 보다는 프로톤펌프억제제 (오메프라졸 1~2mg/kg/일 또는 lansoprazole 0.5mg/kg/일) 로 치료해야 한다. 알약이나 캡슐을 먹을 수 없는 작은 어린이를 위해 몇 제약사에서 현탁액을 만들었다. 이 현탁액은 균일하지 않거나 안정되지 않은 것이므로 피해야 한다. 가장 신뢰할 수 있는 프로톤펌프억제제 치료는 정량으로 만들어진 현탁액을 투여하는 것으로, 용량 별로 따로 포장된 현탁액이나 발포정을 처방하는 것이다. 그렇지 않으면, 프로톤펌프억제제 캡슐을 열고, 필요한 적정량을 작은 스푼 정도의 애플소스와 함께 즉

시 복용한다. 알갱이를 씹거나 부숴먹어서는 안 된다.

구역이나 조기 포만감, 몇 시간 전에 먹은 음식의 구토는 임상적으로 지연위배출을 의심 할 수 있다. 일부 환자는 전혀 증상이 없는 경우도 있다. 가장 일반적인 검사는 핵의학 위배출검사로 방사선 동위원소를 이용하는 것이다. 방사선 노출을 피하기 위해 위배출검사를 생략하고 약물치료 시도하는 것도 가능하다. 일부 병원에서는 지연위배출을 초음파로 진단한다. 캐나다와 유럽에서는 에리스로마이신 (erythromycin, 5mg/kg/1회용량, 하루 세 번) 또는 메토클로프라미드 (metoclopramide, 6세 미만: 0.1mg/kg/1회 용량 ; > 6 세: 2.5-5mg 하루 네 번) 또는 돔페리돈 (domperidone, 0.3mg/kg/1회 용량, 하루 네 번)을 투여할 수 있다. 처방 전에 환자가 다른 약물을 복용하는 중이면 위배출 약물과 상호작용이 있는지 확인해야 한다. 에리스로마이신에 대한 중요한 상호작용이 있는 약제는 항진균제로 사용하는 아졸계열(플루코나졸, 이트라코나졸 또는 케토코나졸)의 약제들이다.

메토클로프라미드 또는 돔페리돈으로 개선되지 않고 이유 없이 지속되는 구역에 대하여 온단세 트론(ondansetron)을 투약해 볼 수 있다.

보충 영양

많은 환자와 가족들은 FA 환자의 성장이 잘 되지 않는 것에 대해 호소한다. 병원에 갈 때 마다 성장에 대한 평가를 포함해야 한다. 측정된 체중과 키가 연령에 따른 적절한 성장 곡선을 그리는지, 키별 체중(3세 미만 어린이) 또는 체질량지수(BMI, 3세이상 어린이)가 적절한지 확인해야 한다. FA의 유전적 결함이나 여러 가지 내분비적 이상⁶, 감염과 관련된 염증에 의해 정상 선형성장에 못 미칠 수 있다. 키대비체중 또는 연령별 BMI는 정상범위일 수 있다. 이러한 경우에도 소아내분비전문의에 의한 적절한 평가가 필요하다.

경구 섭취의 부족, 높은 에너지 소모나 과도한 대변으로의 소실 등으로 인한 영양실조로 키별체중이나 나이별 체질량지수가 낮다. 체중이 빠지거나 성장속도가 느려지는 아이에게는 주의를 기울여야 한다. 한 연구조사에서는, FA 환자의 22 %가 영양실조를 의미하는 저체중을 가지고 있다고 보고하였다.⁶ 근육량, 피부 및 점막의 온전한 상태, 에너지와 활동성에 대한 평가를 정기병원 방문에서 신체검사를 할 때 시행하여야 한다. 이렇게 하면 매년 병원 방문 시 영양상태의 종합적 평가를 할 수 있다.

체중 증가가 적거나 체중 감소가 있는 경우, 흡수장애나 적은 경구 섭취 및/또는 설사가 있는지 확인해야 한다. 3일간 식이기록을 작성하여 분석하면 단백질과 칼로리 섭취의 부족량을 확인할 수 있다. 식이 전문가에 의한 평가 여부와 관계없이 식이 상담을 통해 일부 환자들은 경구 섭취가 개선된다. FA 환자는 특수비타민과 엽산, 아연 같은 미네랄의 결핍이 있거나 요구량이 증가할 수 있다. 정상 키-체중을 가진 아이들도 매일 비타민-미네랄 보충을 하면 효과를 볼 수 있다.

지속적으로 예상 키대비체중이 85% 미만(3 세 미만 소아에서)이거나 지속적으로 연령대비 BMI 의 3d 백분위수 미만, 또는 3-6개월 동안 체중이 늘지 않은 아이들은 정상 영양상태를 위해서 영양보충이 필요할 수 있다. 보충 식이는 식욕이나 음식에 대한 관심과 관계없이 위장이나 소장 으로 직접 공급하는 유동식(formula food)이다. 이는 아이에게 유전적으로 잠재되어있는 성장을 하게 하고, 일상 생활에 필요한 에너지를 공급하며, 급성질환 중 단기적인 영양부족에 직면했을 때 필요한 적절한 영양을 비축량을 가지게 하는 필수적인 상황에 공급된 영양을 사용하게 해준다.

모든 실제 상황에서 장관영양 공급이 비경구영양 공급 보다 바람직하다. 비경구영양 공급은 감염의 위험성이 있는 중심정맥관이 필요하고, 간 손상을 포함한 대사이상 등이 생길 수 있다. 비경구 영양은 장관영양으로는 필요한 영양을 충족시킬 수 없는 환자로서만 제한해야 한다.

장관영양은 비위관(nasogastric tube), 비공장관(nasojejunal tube) 또는 위조루관(gastrostomy tube)로 공급할 수 있다. 일반적으로, 환자가 위조루 또는 위공장(gastro-jejunal)관을 시술 전에 비위관이나 비공장관으로 영양공급을 하는 것이 추천되는데 이 방법이 실패하는 경우 수술을 한다. 대부분의 환자는 비관(nasal tube)으로 잘 적응한다. 비관때문에 부비동염 발생할 위험이 약간 있다. 신경학적 장애를 가진 소아나 영아들은 밤에 튜브를 빠지거나 잘못 위치하여 유동식이 흡인될 수 있는 위험이 있다. 비공장관은 잘못된 위치에 있을 위험이 적고, 유동식의 위식도 역류 위험도 적지만, 빠지는 경우 투시방사선으로 영상의학과전문의가 삽입하여야 한다. 특히 큰 소아들의 경우 코에 튜브가 달려있다는 것을 싫어할 수 있는 것이 문제이다. 그럼에도 불구하고, 3개월 미만의 보충식이 필요한 것으로 예상되는 환자의 경우 비관을 통한 경로가 제일 좋다. 상당수 아이들은 취침 시간에 비관을 넣었다가 학교에 가기 전에 제거 하는 것을 배울 수 있다.

위조루관은 장관영양을 위한 좀더 영구적인 시술 방법이다. 삽입은 내시경을 이용한 간단한 수술적 방법이 필요하다. 일반적으로 합병증은 국소적인 자극 증상과 주로 전신항생제 투여보다는 국소항생제로 치료가 되는 감염이 있다. 아주 드물게 삽입된 관이 파열되어 복막염이 발생할 수 있다. 시술 시 혈소판이 매우 낮은 경우 식도출혈의 위험이 있다. 불행하게도 FA 환자가 호중구 감소되면 심각한 국소 감염이 위조루관에서 생길 위험성이 증가하고 관의 유지가 어려울 수 있다.

일상생활 중의 식욕에 미치는 영향을 가능한 줄이기 위해 고칼로리의 유동식을 야간에 8~10시간 이상에 걸쳐 투여할 수 있다. 환자는 아침 식사는 거부할 수도 있지만, 일반적으로 점심에는 배고픔을 느낀다. 일단 적절한 키대비체중에 도달하면, 주간에 보충식이를 하는 날을 줄일 수 있다. 특히, 연장아동들은 친구집에서 자거나 그룹 활동을 하는 동안 보충식이를 하지 않아도 되어서 행복해 한다. 아이가 낮 동안 먹을 수 있으면 보통 짧은 휴가 기간동안에는 부모들이 식이장비를 준비하지 않아도 된다.

일부 환자에서는 특히 야간 식이의 경우 장관보충식을 시작한 후 속쓰림을 경험한다. 구토도 생길 수 있는데 특히 아침에 더 그렇다. 밤에는 설사가 문제될 수 있다. 대개 영양사 또는 의사들이 이러한 증상을 완화되도록 간단한 조절을 할 수 있다. 고칼로리 식이 시에는 정기적으로 혈당 수치를 모니터링 하여야 한다.

장관영양 방법의 선택은 너무 쉽게보일 수도 있지만, 환자와 그 가족은 그 방법에 대해 잘 교육받고 잘 시행할 수 있도록 준비되어 있어야 한다. 특히, 이 선택이 아이의 사회적 활동을 제한해서는 안 된다. 예를 들어 식이가 몇 달 더 시간이 걸리더라도 이미지에 민감한 십대라면 위조루관이 비위관 보다 더 나은 선택이다.

식욕촉진제

몇 가지 약물들이 식욕촉진제로 제시되고 있지만 판코니빈혈 집단에서 시험된 바는 없다; 관련 약물에 대한 정보는 암, 후천면역결핍증후군(HIV/AIDS), 남성성유증에서 사용한 경험에서 나온 것이다.^{7,8} 이 장에서 이런 약물을 다룬다고 해서 약물 사용을 권장하는 것으로 이해하면 안된다. 약물을 사용하기 전에 성장장애와 식욕부진의 진단 가능한 원인을 먼저 확인하여야 하고 원인에 대한 적절한 관리가 선행되어야 한다. 식욕촉진제는 위마비(gastroparesis), 우울증, 만성 염증 또는 치료 가능한 다른 성장장애에 원인을 치료해주는 약물이 아니다. 식욕촉진을 위해 연구되었던 약물들 중 megestrol acetate, cyproheptadine과 비정형 항정신병 약물인 olanzapine과 mirtazapine 의 사용근거를 간단히 소개한다.

Megestrol acetate (MA)는 식욕을 촉진시키고 체중을 증가시키려고 사용하는 황체호르몬제제이다. 최근 여러 무작위전향적 연구들에서 MA를 투여 받은 대상자들의 절반 정도가 완만하게 체중이 증가된다고 보고하였다. 그러나 MA가 위약대조군이나 다른 약물군들과 비교하여 체중증가가 2배정도 더 많은것으로 보고하고 있으나 대부분 체중증가는 적은 정도였다. 부작용으로는 가역적인 부신기능부전, 포도당불내성, 발기부전, 그리고 장기적으로 사용할 때 혈전색전증의 위험이 있다.^{7,9}

Cyproheptadine (CH)은 부작용(일시적 졸림)이 적어 많이 사용한다. 세로토닌 길항효과를 갖는 항히스타민제이다. 암이나 남성성유증 환자 대상으로 시행한 무작위 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 체중증가가 없거나 있어도 많지는 않았지만 약물 순응도는 좋았다.^{8,10}

비정형 항정신병제제인 olanzapine 과 mirtazapine은 체중 증가와 연관이 있다. 암과 남성성유증 에서의 두개의 작은 연구가 보고되었다.^{7,8} 체중 증가가 대단하지는 않았고 혈당과 지질 조절장애 및 간 효소 상승을 포함한 주요 부작용들이 있었다.

기술한 약물들의 치료를 중지한 후 증가된 체중이 유지되는지에 대해 입증된 내용은 없다. 현재까지 보편적으로 안전하고 식욕을 촉진하며 체중증가가 효과적인 약물은 없다. 이러한 약물들은 임상시험을 통해서 제한적으로 사용해야 한다.

판코니빈혈에서 과체중과 비만

일반인과 마찬가지로, FA 환자에서도 비만이 있다. 한 연구에서 대상 환자의 27%가 과체중 또는 비만이었고, 과체중과 비만이 당뇨병과 연관이 있었다.¹¹ 과체중은 연령대비 BMI 가 85 백분위수 초과부터 95 백분위수 미만으로 정의된다. 비만은 연령대비 BMI > 95 백분위수로 정의된다. 두 진단은 반드시 신체 검사로 확진 해야 한다. 과체중과 비만의 주요 합병증은 고지혈증, 당뇨병, 폐쇄성 수면장애 및 대사증후군 등이 있다. 비알코올성 지방간 또는 간 질환이 조혈모세포 이식 시 어떤 영향을 미치는지는 아직 모른다. 저체중과 관련된 문제로 고민하다가 이와 같은 비만 문제에 직면하는 일부 가족들은 놀랄 수도 있다. 그러나 생활 양식의 수정이 매우 중요하다.

비만 관리 에 대한 자세한 논의는 이 장에서 다룰 범위를 넘어서는 것이지만(리뷰를 위해 참고 문헌 12번 참조), 몇 가지 유용한 출발점을 제공 할 수 있다. 저자들은 '6일간의 식이 일기'와 일상생활의 활동성 검토로 시작하는 것을 제안한다. 이것은 가족 변화에 관한 상담을 위한 초석을 제공한다. 대부분의 가족은 적정 체중 달성을 확실하게 하기 위하여 매달 상담이 필요하다. 정신과적 상담은 섭식장애가 의심되는 경우 특히 도움이 될 수 있다.

비만 아동에서 비만이 초래하는 일차적인 변화에 대한 검사는 반드시 시행하여야 한다. 적어도 다음과 같은 검사를 시행하여야 한다. 우선 적정 크기의 커프를 사용하여 혈압을 측정하고, 공복 시 지질(lipid profile) 검사를 한다. 그리고 인슐린 수준검사와 함께 경구 포도당불내성검사를 시행하고 AST, ALT 검사도 시행하여야 한다.

수면장애가 있거나 코골이를 하는 아이들은 수면검사를 해야할 필요가 있고 심초음파 검사도 필요할 수 있다.

과체중과 비만의 관리는 장기적인 과정이며 성공을 위해서는 온 가족이 함께 해야한다. 환자는 유행하는 다이어트와 체중감량을 위한 일반의약품을 피하고 건강한 생활 양식으로서의 수정에 초점을 맞추어야 한다.

간 질환

FA 에서의 간 질환은 일반적으로 치료의 합병증으로 생긴다. 주로 간 질환에 경험 많은 소아 소화기전문의가 진료를 하는 것이 좋다. 다음에 기술한 것은 가장 흔하게 볼 수 있는 문제들에 대한 개요이다. 철분 과다에 대한 검사와 치료는 제3장에 설명하였었다 .

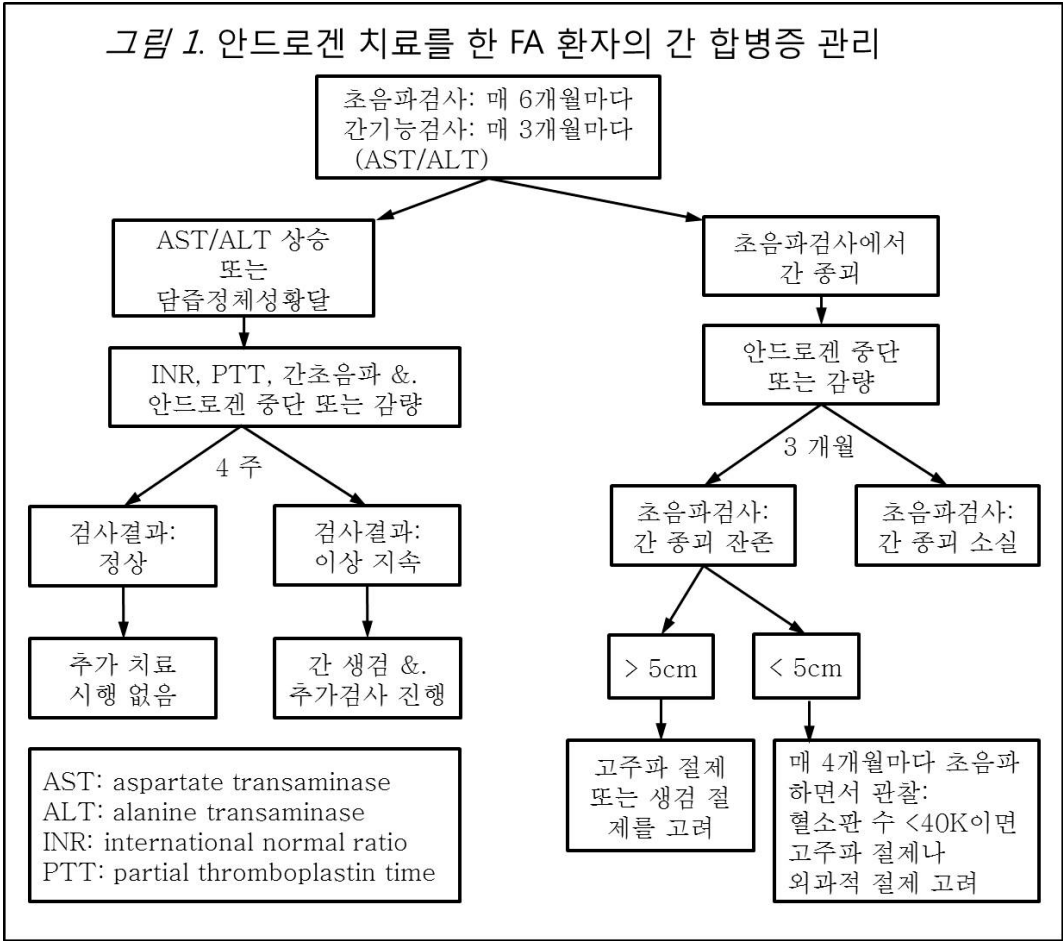
안드로겐에 의한 간 합병증

FA에서 낮은 혈구수를 치료하는 데 사용하는 안드로겐 스테로이드는 간자색반병(peliosis hepatitis, PH), 간세포의 세포이하 변화(subcellular change), 간세포샘종(hepatocellular adenoma) 등 여러가지 간 합병증 발생과 관련이 있다.¹³ 그림 1은 안드로겐으로 인한 간 합병증 제안이다.

간자색반병(PH)은 간 굴맥관(sinusoid)의 낭성확장(cystic dilatation)이다. PH 는 안드로겐의 치료 용량에 비례하여 생기는 것이 아니어서 치료 중 언제든지 발생할 수 있다. 확장된 부분은 혈액

으로 차있다. 많은 경우 임상적으로 증상이 없다. 간비대 및 우상복부의 통증과 압통이 증상으로 나타난다. 간효소, 빌리루빈 및 간 기능 검사는 정상이다. PH로 간 굴맥관이 파열되면 생명이 위태롭다. 병변이 큰 경우에는 영상검사(초음파, 혈관조영술, 컴퓨터단층촬영)로도 확인이 가능하지만 가장 좋은 진단 방법은 간생검이다. 이 병변은 안드로겐을 중단하면 호전될 수 있다.^{13,14}

안드로겐은 비특이적으로 간세포를 손상 시킨다. 간세포 손상은 담즙정체황달 또는 hypertransaminasemia(주, 간효소수치 상승)로 나타날 수 있다. 일반적으로 안드로겐 치료를 중단하면 완전히 회복된다. 장기간 안드로겐 치료를 받은 환자들에게 발생한 간경변에 대한 보고가 있다.¹³ 안드로겐 중단 후 상승된 간효소가 정상화 되지 않으면 간생검의 적응증이 된다.



간세포섬종은 안드로겐 치료와 관련이 있다. 섬유종은 주변 조직을 침범하지 않는 양성종양 이다. 그러나, 생명을 위협하는 출혈을 일으키는 파열을 일으킬 수 있다. FA 환자들에게는 이 종양이 빨리 생길 수도 있다(안드로겐 치료를 시작하고 나서 3 개월 이내)¹⁴⁻¹⁶ 혈소판감소증이 있으면 간섬종에 의한 출혈 위험성이 증가한다. 종양은 안드로겐을 중단하면 위축될 수도 있다. 지속되는 경우 수술적 적출이나 고주파 절제가 필요할 수 있다 (특히 조혈모세포이식 전에). 진단은 일반적으로 초음파로 한다. 가돌리늄(gadolinium)을 조영제로 사용한 MRI와 조영제를 투여하여 활

영한 컴퓨터단층촬영(CT)는 초음파 보다 더 민감하게 진단할 수 있다. 방사선 노출 위험에도 불구하고, 이전에 안드로겐 치료를 받았던 환자들은 HSCT 전에 CT 와 MRI 둘 다 검사하기를 강력히 권고한다.

안드로겐 사용으로 인한 간세포암(HCC)들이 보고되어왔다. 산발적으로 발생하는데 일부 연구에서는 FA 환자의 안드로겐 사용으로 간세포암이 발생할 위험성이 증가될 수 있음을 제시하고 있다. 안드로겐과 관련된 HCC에서는 특징적으로 혈청에 α -fetoprotein 증가가 없어 안드로겐과 관련 없는 HCC와 구분된다.¹³ 간세포암이 생기면 안드로겐 치료는 중단해야 한다.

간질환의 예방과 관리

간 질환 발생 위험이 있는 소아의 일반적인 예방법은 선별검사, 예방접종, 그리고 간독성 물질의 회피가 있다. 간 질환에 대한 선별검사는 혈청 간세포효소(ALT 와 AST) 및 담도효소[알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase), GGT 및 5'-뉴클레오티드분해효소(5'- nucleotidase)] 가 포함되어 있다. 소아에서는 골(뼈)의 손상이나 골 성장으로 알칼리인산분해효소가 상승할 수 있어서 담도세포 손상의 선별검사로는 GGT 및 5'-뉴클레오티드분해효소를 더 선호한다. 결합빌리루빈 수준이 상승한 것은 담도폐쇄 또는 상당한 정도의 간세포 손상을 의미한다. 응고검사(INR, PTT) 및 알부민은 간세포의 기능을 확인하기 위해 시행한다. 도플러초음파로 간의 에코결(지방 침윤이나 섬유화), 혈관 손상, 그리고 담도폐쇄 상태를 알아볼 수 있다.

간효소 수치가 증가한 환자는 소아 간 전문의의 진료를 받아야 한다. 간질환의 일반적인 원인뿐 아니라 철분 과부하, 간 질환의 중증도 평가 등에 대한 검사도 시행한다. 일부에서는 간 생검이 필요한 경우도 있다.

환자들은 A형 간염과 B형 간염에 대한 예방접종을 해야 한다. 면역획득 여부를 확인하기 위한 역가 확인을 시행하여야 한다. 술을 포함한 모든 간독성 약물은 가능한 피해야 한다. 대부분의 간 질환에서는 매년 지용성 비타민 수준에 대한 모니터링이 필요하다.

조혈모세포이식에 따른 위장관 및 간 합병증

조혈모세포이식 시행 전에 환자는 전체 위장관, 간 및 영양에 대한 평가를 해야 한다. 만성 복통의 원인을 모르는 경우, 잠재적인 출혈과 감염 여부를 확인하기 위해 내시경검사가 필요할 수도 있다. 위조루관 삽입이 필요한 환자는 수술 부위가 전처치 전에 완전히 회복되어야 하므로 적어도 조혈모세포이식 3개월 이전에 시행해야 한다. 관 삽입부위 감염이나 자극(irritation)은 조혈모세포 이식 전에 치유시켜야 한다. 설사를 하는 경우 반드시 검사를 해야 하며 특히 기회 감염균을 확인하여야 한다. 조혈모세포이식을 하게 되면 영양상태가 개선될 것이라고 기대가 되나 적절한 영양상태를 조혈모세포이식 전에 얻어야 한다. 이식 전 간 세포손상의 유무와 간기능을 평가하여야 한다(앞의 기술된 내용 참조). 이전에 안드로겐 치료를 받았던 환자는 초음파 및 CT 와 MRI로 샘종(adenoma)가 있는지 확인해야 한다.

조혈모세포이식 후 발생 가능한 간 및 위장관 합병증에 대한 모든 내용을 이 책에서 다루지는 않았다. 저자들은 이식 후 100일 후(일반적으로 환자가 이식센터에서 퇴원한 이후)에 발생하는 합병증과 FA 환자에게만 발생하는 합병증에 대한 문제들에 대해서만 강조하여 다룰 것이다.

조혈모세포이식을 받은 FA 환자는 정도 II - IV의 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GvHD) 발생 위험성이 증가한다.¹⁷ 장과 간은 모두 GvHD가 발생하는 장기이다. 만성이식편대숙주병은 조혈모세포이식을 한 FA 환자의 상당수에서 발생할 수 있다. 만성 장 GvHD로 흡수장애와 설사가 생겨 체중 유지가 어려울 수 있다. 간혹 장협착이 생기고 통증도 유발할 수 있다. 췌장부전은 드물지만, 지방흡수장애가 있는 경우 감별진단 해야 한다.

FA 환자에서 만성 GvHD가 발생하면 편평세포암종의 발생위험이 증가한다.¹⁸ 이식한 FA 환자를 장기적으로 돌보는 의사는 이러한 위험을 알고 있어야 한다.

만성 간 GvHD은 일반적으로 담즙정체 생기는 것이 특징이지만 면역억제제를 줄이면서 아미노전달효소(transaminase)가 빠르게 증가할 수도 있다. 만성 바이러스성간염도 조혈모세포이식 후 드물게 발생할 수 있다. 진단이 어려운 경우 간생검도 필요하다. 만성 간 GvHD은 면역억제제 및 우루소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, 20mg/kg/일)로 치료한다. 담즙정체는 지용성 비타민의 흡수 장애로 이어질 수 있기 때문에 적절한 공급을 위해 비타민 A, E, D, K (일반적으로 INR로 모니터링)에 대한 모니터링이 필요하다.¹⁹

치료로써의 영양

보완요법(complementary therapy)은 근거중심 임상연구에 의한 치료가 아니면서 의학적인 표준요법과 *함께* 하는 치료이다. 대체요법(alternative therapy)은 근거중심 임상연구에 의한 것이 아니면서 의학적 표준치료를 *대신*해서 사용하는 치료이다. 많은 가족들이 음식들, 좀더 넓은 의미로 식이 보조품, 비타민, 미세영양소 등을 “자연”적인 것으로 생각하고 안전하다고 판단한다. 보완/대체 영양제품과 보조제품들은 효용성과는 관계없지만 규제 없이 수십억 달러의 이윤을 추구하면서 생산되고 있다. 상당수 보완/대체 영양제품들은 직접적으로도 유해하고 의학적 표준치료를 대신한다는 면에서 간접적으로도 유해하다.

FA 환자는 메가비타민 요법과 항산화제 또는 미량원소 보충을 고려할 수 있다. 환자는 FA 에서 산화제 스트레스에 관한 연구가 진행되고 있다는 것을 알고 있을 수도 있다.²⁰ 우려스러운 것은 이러한 제제들 중 어떤 보충제들은 독성을 일으킬 가능성이 있으며 어떤 보충제는 종양을 유발할 수도 있다는 것이다. 특히, 비타민 A, D, C, 니아신(niacin)은 과잉 공급 시에 독성이 있을 수 있다. 항산화제, 메가비타민, 또는 미량원소를 이용한 어떠한 치료도 근거중심 의학의 기준에서 효과적인 치료는 없다. 보충제재들은 효능과 독성 위험한계를 입증하기 위한 대조군 임상시험이 필요하다.

철분, 비타민 A, C, E, 그리고 오메가-3 지방산을 포함하는 보충제재들은 특히 위험하다. 철분을 포함하는 제재들은 간이나 다른 조직들에서 철분 축적을 악화시키지 않도록 피해야 한다. 비타민 C 는 철분 흡수를 촉진한다. 비타민 C 가 들어있는 음식은 제한하지 않지만, 비타민 C를 포함하는 제품들(종합비타민제 또는 강화 과일주스/음료들)은 피해야 한다. 많은 연구들에서 비타민 E, 비타민 A 보충제재들은 일부 암 발생의 위험성 증가와 관련이 있다. 추가 연구가 없더라도 이 제재들은 회피해야 한다. 오메가-3 지방산(생선 기름)은 대량 복용하면 혈소판의 활성을 억제하여 출혈위험이 증가할 수 있다. 혈소판이 감소되어 있는 FA 환자들은 혈소판 기능을 저해하는 제품은 피해야 한다.

FA 소아들을 진료하는 의사들도 보완/대체요법에 대해 잘 알고 있어야 하고 환자와 부모에게 이러한 요법들의 사용 여부에 대해 질문하여야 한다. 환자와 가족들은 흔히 치료 과정에서 자신들이 할 수 있는 무언가를 찾는다; 식이는 해롭지 않은 선택으로 보인다. 특히, FA 소아들이 갖는 심각한 영양 문제가 종종 간과되고 있기 때문에 자신들의 주치의가 반대하지 않는다면 그러한 식이를 해도 괜찮다. 보완/대체 요법에 대해 단정적이지는 않고 솔직하게 정보를 제공하는 논의를 하는 것은 부모들의 선택에 대해 주치의사가 교육을 하는 기회가 된다. 의사와 가족들은 신뢰할 수 있는 대체/보완 영양요법에 대한 정보를 NIH의 웹사이트에 접속하여 얻을 수 있다. Office of Complementary and Alternative Medicine of the National Institutes of Health, [<http://www.cancer.gov/occam>] 이곳에 링크하면 신뢰할 수 있는 여러 가지 정보를 얻을 수 있다.

참고문헌

1. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: Harcourt Health Sciences; 2003.
2. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004; **126**(3): 915-925.
3. Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld J, et al. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; **39**(6): 867-71.
4. Pena A, Hong A. Advances in the management of anorectal malformations. *American Journal of Surgery* 2000; **180**(5): 370-376.
5. Levitt MA, Pena A. Outcomes from the correction of anorectal malformations. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; **17**(3): 394-401.
6. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; **107**(4): 744-754.
7. Mattox TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutrition in Clinical*

Practice 2005; **20**(4): 400-410.

8. Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2008; **43**(3): 209-219.
9. Pascual Lopez A, Roque i Figuls M, Urrutia Cuchi G, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; **27**(4): 360-369.
10. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990; **65**(12): 2657-2662.
11. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**(7): 2624-2631.
12. Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 2005; **352**(20): 2100-2109.
13. Soe KL, Soe M, Glud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992; **12**(2): 73-79.
14. Westaby D, Portmann B, Williams R. Androgen related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients. *Cancer* 1983; **51**(10): 1947-1952.
15. Touraine RL, Bertrand Y, Foray P, Gilly J, Philippe N. Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia. *European Journal of Pediatrics* 1993; **152**(8): 691-693.
16. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *American Journal of Hematology* 2004; **77**(3): 257-267.
17. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004; **103**(1): 73-77.
18. Gluckman E, Wagner JE. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2008; **41**: 127-132.
19. McDonald GB. Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; **24**(3): 441-452.
20. Pagano G, Korkina LG. Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia. *Cancer Causes and Control* 2000; **11**(10): 881-889.

제 5 장

판코니빈혈에 있어 손과 팔의 다른 점들

Scott H. Kozin, MD

서론

판코니빈혈(이하 FA)소아들은 팔의 이상(차이)이 있다. FA 소아의 50% 정도 골격이상(osteopathy)이 있고, 그 중 약 70%상지의 이상이다. 엄지손가락과 아래팔 요골측 주위가 가장 흔히 이상이 생기는 부위이다. 이 장에서는 FA소아에서 팔에 생기는 문제점들과 이 문제들의 진단, 관리, 치료결과 등에 대해 기술하고자 한다. 각각의 소아와 가족들에 개개인의 차이에 따라 특수한 치료를 할 수 있다. 의사 결정에는 다양한 요인들을 고려해야 하고 가족, 의사 물리치료사가 함께 치료에 참여해야 한다

초기 평가

선천적으로 팔다리에 차이가 있는 소아는 초기(처음 몇 달 이내)팔 전문의의 진료를 받을 것을 권유한다. 평가를 하는 의사는 선천사지이상의 진단과 관리에 능숙한 전문가여야 하며 여러 전문가들이 서로 협조하여 치료를 잘 할 수 있도록 조정하는 중요한 역할을 해야 한다. 성인의 팔다리아상을 치료하는 의사들은 소아를 치료할 때 불편함을 느낄 수 있다. 정형외과 중에서도 소아의 손 수술의 전문가에게 진료를 받는 것을 권장한다.

조기 의뢰하고 평가하는 것은 환아와 가족들과 의사-환자 상호관계를 정립하는데 도움이 된다. 게다가 진단 후 논의는 부모가 팔다리의 이상에 대한 원인, 치료, 예후 등에 대해 가질 수 있는 많은 의문에 답변을 줄 수 있다. 부모들은 종종 인터넷을 통해 정보를 찾는데 잘못된 정보가 전달될 수 있다. 게다가, 팔의 이상이 있는 소아들은 상당수 조기치료가 필요하므로 초기 평가 이후 치료 방법의 결정도 필요하다

팔다리 이상에 대한 진료는 종종 판코니빈혈의 진단 이전에 받는다. 팔다리 이상이 있는 소아에서 FA 진단을 위한 염색체파손검사나 다른 진단적 검사를 필요로 하는 정확한 기준은 계속 발전하고 있다. 외딴 엄지나 손의 이상이 있는 모든 아이들을 검사해야 한다. 엄지손가락과 아래팔의 요골경계부 결함을 가진 모든 소아에 대한 염색체 파손 검사를 권장한다. 비정상적인 피부 착색(담갈색반점, café au lait spot), 성장 지연 및 소두증 등의 소견은 FA를 의심 할 수 있는 소견들이다.

표 1. 엄지 형성 부전의 분류		
유형	소견	치료
I	경도의전반적저형성증	확대술(Augmentation)
II	A. 내인성엄지두덩근의 결핍	A. 대립근성형술(Opponensplasty)

	B. 첫번째손살의 협착 C. 척골측부인대 부전	B. 첫번째손살복구술(First-web release) C. 척골 측부인대재건술(UCL reconstruction)
III	II 형에 외인성 근육(extrinsic muscle)과 인대의 기형이 더해진 것 골격 결여(Skeletal deficiency) A. 안정적손목손허리관절(stable carpometacarpal joint) B. 불안정손목손허리관절(unstable carpometacarpal joint)	A. 재건술(Reconstruction) B. 엄지형성술(Pollicization)
IV	부유엄지(floating thumb)	엄지형성술(Pollicization)
V	엄지결여(Absence)	엄지형성술(Pollicization)

Adapted from James et al.

기형(차이)

판코니빈혈 환아에서 아래팔의 요골경계부가엄지손가락에 영향을 미친 것이 가장 흔하다. 엄지손가락은 작거나(형성부전) 없을 수 있다. 마찬가지로, 요골은 짧거나(형성부전 또는 결여) 없을 수 있다.

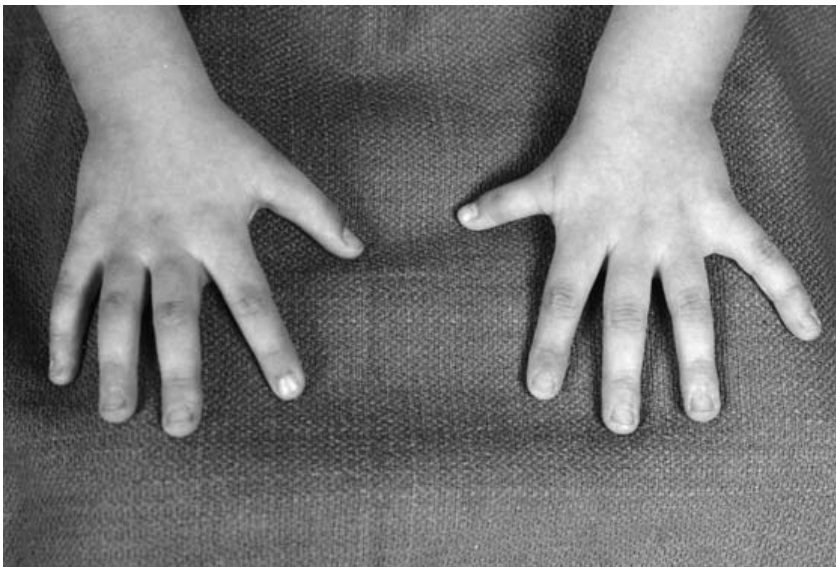


그림 1A and 1B: 6세, 좌측 엄지의 형성 부전. A II형 결여는 엄지와 검지 사이의 공간이 좁고 엄지두덩근이 결여되어있다.



엄지

발달이 저하된 엄지손가락은 다양한 결여양상이 있고 다섯 가지 유형으로 분류한다. 이러한 분류를 통해 치료 방법(표 1)을 결정한다.

발육저하와 결여의 정도는 판코니빈혈 소아에서 다양하며 그 정도의 차이에 따라 여러 치료 알고리즘이 있다.

유형 I 결핍은 구조의 개별적인 결여는 없는 경한 엄지 형성저하증이다. 이 경한저하증은 잘 모르고 지낼 수 있다. 유형 II 결핍은 더 심하여 엄지-검지 사이 공간이 좁고, 엄지두덩근이 없으며, 손허리손가락관절이 불안정하다(그림 1A, B).

유형 III 저형성증은 유형 II 변형과 유사한 기형을 포함하고 골격과 근힘줄의 이상이 있다. 유형 III 이상은 손목손허리관절의 안정성 여부에 따라 III-A와 III-B로 나눈다.

유형 IV 결핍은 심한 부전이고 부유엄지(*pouceflottant*)나 잔여 손가락(residual digit)을 보인다(그림 2).

유형 V 는 엄지의 완전한 결여이다(그림 3).



그림 2: 1세 환아. 우측 IV 형 엄지 결핍. 부유무지(Pouceflouissant). (Courtesy of Shriners Hospital for children, Philadelphia)



그림 3: 6세 환아. 우측 엄지의 완전결여 혹은 유형 V 결여. (Courtesy of Shriners Hospital for children, Philadelphia)

엄지손가락저형성증, 부유, 결여

재건할 수 있는 엄지와 절제(즉, 제거)를 필요로 하는 엄지손가락 사이의 주요 차이점은 손목손허리관절의 유무 이다. 불안정한 손목손허리관절인 경우에는 엄지재건술을 해도 효과가 없을 수 있고 절제와 엄지형성술을 해야 한다. 유형 III-A 와 III-B 사이의 임상적 구분은 어려울 수 있다. 아이가 자주 손을 사용하는 패턴이 유형을 구분하는데 도움이 된다. 불안정한 엄지(III-B)는 집게로 잡기와 움켜잡기에 사용하지 않는다. 잡기나 집기는 검지와 다른 손가락을 사용해 발달하고,

검지는 엄지처럼 손바닥에서 바깥쪽 엄지 위치로 돌아나간다. 모호한 경우에 결정은 더 어려울 수 있는데, 이는 4-6세까지는 단단해지지 않는 엄지 밑의 뼈들의(큰마름뼈, 작은마름뼈) 연골골화 지연에 의해 복잡해진다. 기반이 없는 저형성 엄지의 제거를 결정하는 것은 어려운 일이다. 정형외과전문의와의 논의나 비슷한 결정을 한 가족과 상담하는 것이 도움이 된다.

정상보다 약간 작은 엄지(유형 I, II, 및 III -A)는 인대 이식에 의해 움직임과 사용이 개선될 수 있다. 유형 II 및 III -A 의 재건은 모든 결여된 것들을 해결해야 한다. 공간이 좁은 것은 엄지와 검지 사이의 공간을 터서 교정한다. 손허리손가락관절 불안정성은 척골 측부인대재건술로 교정한다. 엄지두덩근의 결여는 4번째나 5번째 손가락(약지)의 힘줄이나 근육의 이식으로 대체 한다. 이러한 건 이식으로 자발적 움직임과 기능을 향상시킨다. 공여를 한 수지에 대한 영향은 미미하다.



그림 4: 저형성 엄지의 움직임과 엄지두덩근 결여를 보완하기 위한 4번째 손가락으로부터 건이식.

안정적인 기저가 없는 손가락은(유형 III-B, IV, V) 제거하며 검지를 엄지 위치로 이동시킨다. 검지는 신경, 동맥, 인대, 근육과 함께 이동시킨다. 이 수술은 엄지형성술(pollicization)로 알려져 있다. 엄지형성술을 하는 시기는 의견이 분분하나 정상적인 맞잡기나 미세집기 운동이 발달되는 시기(대개 15개월)보다 일찍(6개월~1세) 시행하는 것이 추세이다. 조기수술은 뇌발달과 새로운 엄지에 적응하는데 유리하다. 게다가 주변손가락을 이용해 옆으로 잡는 보완적인 집기양상이 생기는 것을 막을 수 있다. 현재 이러한 수술은 6개월~2세 사이에 이루어지고 있는데 그 시기는 아이의 건강상태와 아래팔 결여의 정도와 정형외과전문의의 선호도에 따라 다르다.

동반된 아래팔이상은 일반적으로 치료적으로 우선순위를 가지는데 이는 검지의 엄지형성술을 지연시킬 수 있기 때문이다. 엄지형성술은 검지가 엄지의 모양과 기능을 하도록 길이가 짧아져야 하고, 위치가 엄지 위치로 돌아가야 하고, 주변 근육과 함께 재구성되어야 하기 섬세한 수술

을 필요로 한다. (그림 5) 정형외과전문의를 이런 수술에 경험이 많아야 한다.



그림 5: 엄지형성술은 엄지의 모양과 기능을 갖도록 하기 위한 섬세한 수술방법을 요한다. (Courtesy of Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

엄지형성술 결과는 수술 전의 검지의 상태와 직접적인 연관이 있다. 경직된 검지는 큰움켜잡기 운동시에는 안정적인 엄지가 되지만, 섬세한 집기에는 좋지 않을 수 있다. 반면에 엄지가 된 부드러운 검지는 안정적이고 섬세하게 잡을 수 있다(그림 6). 엄지형성술초기의 좋은 결과는 성인 까지 지속되는 것으로 알려졌다.



그림 6: 큰 물체의 잡기와 작은 물체의 잡기를 포함한 기능과 모양에 만족스러운 결과를 보이는 오른손 검지의 엄지형성술을 받은 3세 아이

다른 엄지 손가락 이상

저형성이 FA 소아에서 가장 흔한 엄지의 기형이기는 하지만, 다른 이상들에 대한 보고들이 있다. 엄지가 추가마디뼈(일명 삼지절엄지, triphalangeal thumb)를 가지거나 중복 될 수 있다. 이러한 이상의 정확한 유병률은 알려져 있지 않다.

삼지절 엄지(Triphalangeal thumb)

삼지절엄지는 크기와 모양이 다양하다. 정상적으로 생긴 작은 추가적 마디는 수술 없이 교정할 수 있다(그림 7).



그림7: 양손에 약간 각이 지고 정상 손가락 보다 긴 삼지절엄지손가락을 가진 9세 아이.

엄지는 골이 성숙될 때까지 정렬상태 및 길이를 관찰해야 한다. 뺨기 모양의 추가마디는 엄지의 변형을 초래할 수 있어, 치료해야 한다. 작은 뼈는 절제하고 인접한 인대는 재건한다. 큰 뺨기 모양의 추가마디는 변형되거나 과도하게 길수 있다. 단순 절제는 수술 후 불안정을 초래할 수 있기 때문에 추천되지 않는다. 비정상적 손가락은 뺨기뼈를 제거하면서 인접 마디를 붙여야 한다. 이러한 수술로 추가관절은 제거 하고, 손가락을 짧게 하고 엄지를 재정렬한다.

중복 엄지

엄지의 중복(pre-axial 다지증)은 부분적으로나 완전히 생길 수 있으며 골 복제의 정도에 따라 여러 타입으로 분류된다(그림 8, 표2). 이 분류에서 중복의 범위는 근위부 부착(bifid)인지 완전히 분리(duplicated)되어 있는지 그 정도에 따라 분류한다.

엄지의 중복은 뼈뿐 아니라 손톱, 힘줄, 인대, 관절 및 신경혈관 구조 등 공유하는 요소가 많다. 치료는 각각의 구조물을 잘 정렬하고 엄지로써의 기능을 할 수 있도록 하는 것이다. 이 수술은 간단하지 않아 주의 깊게 검사해야 한다. 측부인대와 근육 등의 제거된 엄지의 남은 연부조직은

엄지를 강화하는데 사용된다. 절골술이나 관절재건술을 통한 관절면의 개선과 힘줄 재정렬은 엄지 손가락 기능을 최적화하기 위해 필요하다. 치료와 관계없이 대부분 재건된 엄지는 정상엄지보다 작고 어떤 기능이 부족할 수 있다.



그림 8: 오른손 중복 엄지를 가진 수술 전의 1세 아이 (Courtesy of Shriners Hospital for Childre, Philadelphia)

표 2. 중복 엄지의 분류	
유형	중복 요소(Duplicated Elements)
I	이중 끝마디뼈(Bifid distal phalanx)
II	중복 끝마디뼈(Duplicated distal phalanx)
III	이중 첫마디뼈(Bifid proximal phalanx)
IV	중복 첫마디뼈(Duplicated proximal phalanx)*
V	이중 중수(손허리) 마디뼈(Bifid metacarpal phalanx)
VI	중복 중수(손허리) 마디뼈(Duplicated metacarpal phalanx)
VII	삼지절(Triphalangeal component)

*가장 흔한 유형, Wassel et al.로부터 인용

요골 결여(Radial Deficiency)

요골은 약간 작을 수 있고, 상당히 작을 수 있고, 없을 수도 있다. 요골 결핍은 X-선 해석에 따라 I~IV 단계로 나뉜다(표3). 요골 결핍에서 연골골화는 지연되고, 전체적 또는 부분적 결핍(type III and IV)의 구분은 3살 정도 되기 전까지는 할 수 없다. 요골이 완전히 없는 것이 가장 흔한 이상(type IV)이며, 손은 아래팔과 수직으로 발달한다(그림 9A 와 B).FA 소아에서 완전한 요골의

결여는 대개 엄지의 결여와 함께 나타난다.



그림 9A 9B: 왼쪽 요골의 완전한 결여와 손과 아래팔의 수직적 관계를 보이는 8세 아이의 X-ray 와 임상 사진 (Courtesy of Shriners Hospital for Children, Philadelphia)



유형	방사선학적 소견	임상 소견
I 짧은 요골	요골의 원위골단이 늦게 나타남 요골의 근위골단은 정상척골의 힘없이 살짝 요골이 짧아짐	약간 요골측으로 힘엄지 의저형성이 치료를 요 하는 뚜렷한 임상증상 임.
II 저형성	원위골단과근위골단이 있음. 양 골단의 성장이 비정상척골이 굵고, 짧고, 휨.	작은 요골 손이 중등도로 요골측 으로 휨.
III 부분 결여	요골의 부분 결여.(원위, 중간, 근위) 원위 1/3~2/3 이 결여된 것이 가장 흔함. 척골이 굵고 짧고, 휨.	손이 심하게 요골측으 로 휨.
IV 완전 결여	요골이 없음. 척골이 굵고 짧고, 휨.	가장 흔함. 손이 심하게 요골측으 로 휨.

요골 결여에서 요골의 연골골화가 지연되기 때문에 완전과 부분적 결여의 차이점은 3살까지는 알 수 없다. 중심화(centralization)가 II, III, IV 유형에서는 적응증이 된다. Bayne and Klug 에서 인용

유형 I 결여는 가장 경미한 표현형이며 척골이 활모양으로 변하지 않고 요골이 약간 짧은 것이다. 요골이 약간 틀어진 경우라도 엄지의 형성부전은 심할 수 있다. II 형 결여는 성장판의 이상과 중간 정도의 손목변형을 보인다. III 형 결여는 요골이 부분적으로 결여된 것이며 흔히 말단부에 생기고 손목이 심하게 요골쪽으로 휨 변형을 보인다. 요골이 완전히 없는 IV 형 기형은 가장 흔한 이상이다.

요골의 완전한 결여(IV형)에 있어서, 팔꿈치를 구부리는 운동을 할 때상완골(위팔뼈, humerus)이 예상보다 짧거나 그렇지 않거나 간에 흔히 운동 제한이 있다. 척골이 출생 시부터 정상의 대략 60% 정도 길이기 때문에 아래팔은 항상 짧다. 이 차이는 성장 하는 동안 지속된다. 척골은 두꺼워지고 종종 요골이 결여된 쪽으로 휘어진다. 손목은 약간 회전이 되지만 요골이 부분적으로나 완전하게 형성부전된 경우아래팔은 회전되지 않는다. 손목의 요골측으로 편향되는 위치는 다양하다. 손목뼈들은 주상골(scaphoid)과 큰마름뼈(trapezium)에서 연골골화가 늦고 종종 없거나 형성이 덜 된다. 검지와 긴 손가락들은 뾰뚱하고 가늘어서 운동이 제한되는 관절이 될 수 있다. 네 번째와 다섯 번째 손가락들은 영향을 덜 받고 움직임은 좀더 나은 것이 일반적이다.

신경혈관 구조는 종종 요골동맥과 신경이 없어 비정상적이다. 척골신경과 동맥은 정상이다. 커

진 정중신경은 없어진 요골신경을 대체하고 손의 요골 쪽 감각을 위해 큰 손등 분지를 제공한다. 이 분지는 손목과 아래팔의 접히는 곳에 위치하고 이 피하위치에 대한 파악은 손목의 요골 측 수술을 할 때 중요하다.

치료의 목표, 적응증, 금기증

치료의 기본 목표:

- 1) 손목의 요골 쪽편향 교정;
- 2) 아래팔과 손목의 균형;
- 3) 손목과 손가락 운동의 유지;
- 4) 아래팔의 성장 촉진;
- 5) 사지의 기능의 호전.

요골이 약간 짧아진 상태(I 형 결핍)는 꾸준한 스트레칭이 필요하고 손목의 재균형을 위해서 인대의 이식이 필요할 수도 있다. 이 치료는 비교적 간단하다. 부분적 혹은 완전결여(II, III, IV 형)는 더 흔하지만 치료하기는 더 어렵다. 손목은 이미 작은 아래팔을 가지고 심하게 요골 측으로 굽을 것이고, 외부 굴곡근(flexor)과 신전근(extensor)들이 나쁜 각도를 유지하는 곳에 위치하게 될 것이고 기능적 이상을 가져올 것이다. 기능적 장애는 한쪽인 경우보다 양측인 경우 훨씬 클 것이다. 손가락의 이상들은 치료방법을 설계할 때 고려 해야 할 것이다. 손가락이 뺏뺏하고 엄지가 결여된 경우에는 잡기운동이 잘 안되고 추가적인 기능장애를 가져올 것이다



그림 10: 손목을 곧게 유지 하기 위한 양측 상지의 부목.

요골편위 기형은 생후 즉시 시작하는 비수술적/수술적 방법의 조합으로 치료된다. 요골 결여의 초기 치료는 치료사와 보호자에 의한 스트레칭이다. 스트레칭은 기저귀 교환할 때에 매번 해야

하며 치료에서 가장 중요하다. 부목의 제조는 짧은 아래팔을 가진 신생아에서는 어렵고 보통 아래팔이 부목을 댈 수 있을 정도로 길어져야 할 수 있다(그림 10). 부목은 손이 곧게 유지 되기 위해 사용된다. 만약 어떠한 치료도 시행하지 않는다면 손은 아래팔에 직각 형태로 고정될 것이다.

유형 II, III, IV 형 결여에 대한 수술적 치료는 손목을 아래팔에서 유일하게 단단한 뼈인 척골에 위치 시키는 것이다. 이 시술은 "centralization(중심화)" 혹은 "radialization(요측화)"로 알려져 있다. 중심화는 손목뼈를 척골 말단에 다시 위치 시키는 주요한 시술이다. 수술의 금기는 손이 지지를 적절히 받는 경증 기형(유형I)과 손이 입에 닿지 않는 팔꿈치 신전구축(extension contracture)일 경우이다. 이런 아이들에게는 손목의 요골 편위가 손을 입으로 가져가게 할 수 있는 기능을 하게 하므로 신전구축을 펴는 것은 이와 같은 기능의 장애를 초래하게 된다. 다른 금기는 자신들의 이상상태에 적응한 성인이다.

이러한 시술은 대개만 1세 정도에 실시되는데 초기 교정이 중요하다. 불행하게도 교정을 유지하고 재발을 막는 방법은 아직까지 완전하지 않다. 중심화 수술은 조여지고 이상한 요골측 근건 단위를 늘려주는 것이고 비정상적으로 수축된 섬유성 밴드를 척골의 끝 너머로 수동적인 교정을 가능하게 하는 것이다(그림 11A 와 B).



그림 11A, 11B: 손목(Carpus)을 척골 말단부에 위치시키는 중심화 수술(Centralization) 후의 X-선 사진과 임상 사진 (Courtesy of Shriners Hospital for Children, Philadelphia)



손목뼈는 중심화되어 말단 척골 위로 교정된다. 심한 경우에는 적절한 정복이 되지 않고, 다른 방법이 필요할 수 있다. 수술 후 골연장이나 정상적인 중심화가 지연되는 경우 수술적으로는 수근골절제술(carpectomy), 말단 척골의 끝부분의 부분 절삭이나 외부 고정기를 적용하는 방법들이 있다. 실제로 단단한 기형을 가진 요골 결핍의 많은 경우에 있어서 조여진 요골 구조물의 스트레칭과 손목의 정복을 위한 중심화술 이전에 연부 조직의 견인으로 치료된다(예, 외부 고정기).

손목뼈가 척골의 끝에 위치한 다음에 연부 조직은 관절낭과 편향교정을 위해 이식된 인대의 팽팽한 정도에 의해 조절된다. 손목은 키르쉬너강선(Kirschner wire)으로 고정한다. 30도 이상의 척골 휨 각도 교정을 위해 뼈기뼈자름술이 동시에 필요하다. 키르쉬너 강선은 수술 8-12달 후 정도에 제거한다. 부목은 운동을 위해 서서히 점진적으로 떼도록 한다. 야간에 부목을 대는 것은 골이 성숙될 때까지 추천한다.



그림 12: 왼손목의 수근골을 척골의 끝에 놓고, 아래팔을 펴기 위한 중심화 수술을 받은 8세 소아.

손목의 위치를 유지하기 위해 많은 방법들이 고안되었다(그림. 12). 손목의 과도한 교정, 부가적인 건이식, 그리고 키르쉬너강선 고정의 연장 등이 있다. 심지어 미세혈관 구조가 없는 발가락

을 손목이 성장하는 요골측을 지지하기 위해 이식하는 방법도 있었다. 발가락의 근위마디뼈를 두번째중수골의기저부에 붙이고, 근위부중족골은 척골 말단부위에 고정한다.

불행히도 어떠한 방법도 믿을 만하고 영구적으로 요골 편위를 교정하거나, 손목을 안정시키거나 그리고 아래팔의 성장이 지속되도록 하는 것은 없다. 현재는 손목뼈를 손목의 움직임에 희생하지 않고 아래팔의 성장을 방해하지 않으면서 척골의 끝에 고정시켜 유지하는 것도 벅찬 일이다. 중심화수술 후에 재발이 실패의 가장 많은 원인이고, 그 원인은 여러가지이다. 수술로 완전히 교정할 수 없는 경우, 요골측 연부조직 이완의 부적절, 그리고 요골의 힘의 균형 조절에 실패하는 것 등이 수술적인 요인이다. 수술 후에는 키르쉬너강선의 너무 이른 제거, 수술 후 부적절한 부목의 사용, 그리고 짧아진 아래팔과 손으로 인해 입으로 가져오는 손의 방향이 요골측으로 치우치게 되는 경향과 같은 것들이 실패의 요인이 된다.

재발된 기형에 대한 치료는 각각의 환자와 그들의 특별한 기형에 따라 개별적으로 맞춰져야 한다. 재교정술의 적응증은 명확하지 않다. 선천적인 단축을 극복하기 위한 아래팔연장술의 지침 역시 아직 명확하지 않다. 수술은 이상의 교정에 관심이 있고 수술 후의 고된 과정에 잘 따를 수 있는 환자와 가족에게 시행한다. 연장술(lengthening)이나 외부 교정기(예, Ilizarov device)를 통한 골연장은 치료의 한 방법이며 수술전의 교육이 매우 중요하다(그림13).

이 복잡한 치료는 핀 감염, 재생 골의 골절, 그리고 손가락 뺏뺏해짐 등의 추가적인 합병증이 생길 수 있어서 수술 전논의가 필요하다. 간혹 짧은 아래팔을 가진 사춘기 아이들은 모양과 기능이 향상되도록 길이가 늘어나는 것을 원한다. 척골의 연장은 외부고정기와 점진적인 견인에 의해 이루어진다. 그러나, 이 아래팔연장술은 힘들고 골의 경화를 기다리는데 긴 시간이 필요하다(그림 14).

결국척수근관절(ulnocarpal joint)의 유합술의 시행은 손목을 펴야 하는 어떠한 경우라도 심사숙고하여 결정하여야 한다. 손목 유합술로 손목 운동은 영구적으로 소실된다. 이 수술 전에 손의 사용과 보상적 운동이 이루어진 경우에는 주의 깊게 접근해야 한다. 치료전문가에 의해 수술전 믿을 만한 평가 기구로 기능적 평가를 한다. 손목 유합술이 기능을 상실하지 않도록 철저한 방법으로 시행하여야 한다.



그림 13: 연부구조물을 늘이는 일리자로브기구(Ilizarov device)를 사용해서 왼쪽 손목의 반복적인 이상을 치료하는 4세 소아



그림 14: 동시에 양팔의 길이를 늘이기 위한 치료를 받는 청소년.(Courtesy of Shriners Hospital for Children, Philadelphia)

정서적 문제들

선천적 이상을 가진 아이를 가진 부모들은 놀림감이 되는 것과 또래집단의 압박에 대해 많이 걱정한다. 의사는 이러한 가능성에 대해 알고 있어야 하고 부모들을 격려해야 한다. 부모들과의

상이가 질환을 이해하는 주요한 방법이겠지만 문헌들도 아이와 가족들에게 팔다리이상을 이해 하는데 도움이 된다. 학동기의 놀이 친구들은 선천적 팔다리차이에 예민하여 논란거리나 놀림의 대상이 될 수도 있다. 선천적으로 차이가 있는 아이들이 자라면, 안팎으로 그들 자신의 기형을 다루는 대응기제가 생긴다. 의사들은 아이들의 팔다리이상에 대한 친구들의 질문들을 포함해서 터놓고 대화하며 지지적 역할이 하는 데 있어서 적극적이어야 한다. 이러한 대화는 종종 의사와 가족들 모두에게 아이가 어려움을 털어 놓을 수 있게 하고 아이에 대하여 통찰 할 수 있게 한다. 또래집단의 압박감에 대한 어려움은 정서발달을 위한 상담이 필요할 수 있다.

아동FA에서 성인FA 환자로의 이행

다행스럽게 많은 FA 아이들이 생존하고 어른으로 성장하고 있다. 보통 모든 손 수술은 끝나고 나서 정기적인 후속 조치가 필요하지 않다. 그러나, 어떠한 문제가 생겼을 때 가끔 검사는 필요하다. 많은 소아 기관들은 성인을 치료하지 않기 때문에, 성인치료로의 전환이 필요하다. 환자들은 그들의 소아수부전문의에게 추천을 요구해서 손을 세부 전공한 수부전문을 추천 받도록 한다.

참고문헌

Hypoplastic thumb

Clark DI, Chell J, Davis TR. Pollicization of the index finger. A 27-year follow-up study. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1998; **80B**: 631-635.

Graham TJ, Louis DS. A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb. *Journal of Hand Surgery* 1998; **23A**: 3-13.

Lister G. Reconstruction of the hypoplastic thumb. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985; **195**: 52-65.

Kozin SH, Weiss AA, Weber JB, Betz RR, Clancy M, Steel H. Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb. *Journal of Hand Surgery* 1992; **17A**: 880-884.

Manske PR, McCarroll HR Jr, James MA. Type III-A hypoplastic thumb. *Journal of Hand Surgery* 1995; **20A**: 246-253.

Thumb duplication

Cohen MS. Thumb duplication. *Hand Clinics* 1998; **14**:17-27.

Dobyns JH, Lipscomb PR, Cooney WP. Management of thumb duplication. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985; **195**: 26-44.

Ezaki MB. Radial polydactyly. *Hand Clinics* 1990; **6**: 577-588.

Wassel HD. The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1969; **125**: 175-193.

Radial deficiency

Bayne LG, Klug MS. Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies. *Journal of*

Hand Surgery 1987; **12**: 169-179.

Bora FW Jr, Osterman AL, Kaneda RR, Esterhai J. Radial club-hand deformity. Long-term follow-up. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1981; **63A**: 741-745.

Damore E, Kozin SH, Thoder JJ, Porter S. The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand. *Journal of Hand Surgery* 2000; **25A**: 745-751.

Goldfarb CA, Klepps SJ, Daily LA, Manske PR. Functional outcome after centralization for radius dysplasia. *Journal of Hand Surgery* 2002; **27A**: 27: 118-124.

Goldfarb CA, Murtha YM, Gordon JE, Manske PR. Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency. *Journal of Hand Surgery* 2006; **31**: 952-959.

Goldfarb CA, Wall L, Manske PR. Radial longitudinal deficiency: the incidence of associated medical and musculoskeletal conditions. *Journal of Hand Surgery* 2006; **31**: 1176-1182.

Heikel HV. Aplasia and hypoplasia of the radius. Studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect. *Acta Orthopaedica Scandinavica, Supplementum* 1959; **39**: 1-155.

James MA, McCarroll HR, Manske PR. The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification. *Journal of Hand Surgery* 1999; **24A**: 1145-1155.

Lourie GM, Lins RE. Radial longitudinal deficiency. A review and update. *Hand Clinics* 1998; **14**: 85-99.

McCarroll HR. Congenital anomalies: a 25-year overview. *Journal of Hand Surgery* 2000; **25A**: 1007-1037.

Nanchahal J, Tonkin MA. Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency. *Journal of Hand Surgery* 1996; **21B**: 103-107.

Taghinia AH, Al-Sheikh AA, Upton J. Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2007; **120**: 1305-1312.

Vilkki SK. Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial clubhand. *Journal of Hand Surgery* 1998; **23B**: 445-452.

Psychological issues

Bradbury E. Psychological issues for children and their parents. Buck-Gramcko D, ed. *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*. London: Churchill Livingstone; 1998; 48-56.

제 6 장

여성 판코니빈혈 환자에서 부인과적 문제와 가임능력(fertility)

Pamela Stratton, MD, RahelGhebre, MD, and Jill Huppert, MD, MPH

선천성 생식관 기형(Congenital Genital Tract Anomalies)

판코니빈혈 환자에서 선천성 생식관 기형 발생률이 증가하는지에 대해서는 충분히 알려져 있지 않다. 태아발달단계에서, 생식관과 신장기관은 서로 연관되어 있다. 판코니빈혈 환자의 동반 신장기관 기형은 보고가 있으며¹, 신장 또는 하부 위장관계의 기형을 가진 판코니빈혈 환자는 외 별 또는 쌍각자궁 또는 난소무형성 등과 같은 생식기의 선천성 기형에 대한 선별검사를 시행해야 한다. 일반적으로 생식기 기형이 있는 경우 신장 기형이 동반될 확률은 30%정도로 알려져 있다.²

월경과 생식능력

판코니빈혈 여성은 가임기간이 단축되며, 건강인에 비해 임신가능성이 떨어진다. 대부분 사춘기 중기까지 월경이 시작되지 않으며, 드물고 불규칙한 월경주기를 가질 수 있고, 30대의 나이에 조기 폐경이 올 수 있다.³ 이러한 특징은 판코니빈혈 동물 모델에서 생식선저하증과 생식능력 감소를 보이는 것으로 볼 때 판코니빈혈 원인유전자의 돌연변이와 연관이 있을 수 있다.⁴ 그 밖에 저체중 또는 만성질환과 연관이 있을 가능성도 있다.⁵ 갑상선 기능이상과 시상하부 기능저하와 같은 내분비계의 문제도 월경주기에 영향을 미칠 수 있다(제7장 참조). 판코니빈혈 환자의 조혈 기능을 증진시키기 위해 복용하는 안드로겐의 영향에 의해서도 월경주기가 멀어질 수 있다.

사춘기 지연

보통13세까지, 환자가 저체중인 경우는 14세까지 유방봉우리가 생기지 않을 때 사춘기 지연을 고려해보아야 한다. 일반적으로, 90%의 여성들에서 16세까지 또는 유방봉우리 발생 후 3년 이내에 월경을 시작하는 것으로 알려져 있다.⁶ 사춘기 지연은 저체질량 지수 또는 만성 질환 때문에 발생할 수도 있지만, 늦은 초경을 보이는 젊은 여성은 시상하부 기능장애에 대해 검사를 고려해 보아야 한다.^{5,6} 만일 사춘기가 지연되거나 시작되지 않는 경우, 적절한 성장과 이차 성징 발달을 위한 호르몬 치료를 고려해보는 것이 필요하다 (제7장 참조).

부인과적 검진

일반적 부인과 검사

판코니빈혈 환자는 외음부암, 자궁경부암과 항문암의 발생위험이 높기 때문에 모든 환자는 13세부터 외부생식기 관찰을 위해 판코니빈혈에 대해 잘 알면서 하부 생식기 종양을 치료한 경험이 있는 부인과 의사에게 매년 검진을 받는 것이 좋다.

성경험이 없는 여성에서는, 일반여성보다 3년 정도 빠른 18세경부터 종합적인 골반 검진을 시행

하는 것이 좋다.

성경험이 있는 여성에서는, 자궁경부암 검사와 질경을 이용한 질과 자궁경부의 주의 깊은 관찰을 포함한 종합적인 부인과적 검진을 시행하여야 한다. 비정상적 세포나 편평상피세포병변이 보일 경우 질확대경을 이용하여 이 부위를 확인해야 하며, 육안적으로 이상이 보이는 부위는 형성 이상이나 암을 감별하기 위해 조직검사를 시행해야 한다.

판코니빈혈 환자는 성매개질환과 사람유두종바이러스 예방에 대해 상담 하고, 가다실등과 같은 사람유두종바이러스 예방접종을 하도록 권고해야 한다.⁷ 가다실은 현재자궁경부암의 70% 유발하는 두 가지 유형, 90%의 생식기 사마귀를 유발하는 두 가지 이상의 유형을 포함한 4가지 사람유두종바이러스를 예방하는데 유용한 백신이다.

호르몬 피임법

판코니빈혈 환자에서 호르몬 피임법이 금기는 아니다. 의료진은 환자들에게 피임법과 안전한 성관계에 대해 설명하고 성매개질환에 대한 선별검사를 고려해야 한다.⁸ 월경주기를 조절하기 위해 피임약을 복용하거나 골수기능을 촉진하기 위해 안드로겐을 복용하는 환자들은 정상적 월경주기를 보일 수 있다.

안드로겐 사용의 예상 효과

정기적인 안드로겐 사용은 피임효과가 있을 수 있으나, 만일 임신이 되는 경우 여성 태아에서 남성화를 일으킬 수 있으므로 곧바로 사용을 중단해야 한다.

비정상적 자궁출혈에 대한 검사와 치료

판코니빈혈 여성에서 대량출혈이 있는 경우 전체 혈구수와 혈액학적 상태 평가를 포함한 검사를 시행하여야 한다. 임신여부도 확인해야 한다. 대량 월경 또는 지속된 월경은 혈소판감소증으로도 발생할 수 있고, 배란빈도가 드문 것도 지속적 자궁출혈의 원인이 될 수 있다. 혈액학적 상태를 호전시키기 위한 치료로 혈소판 수혈과 적혈구 수혈, 그리고 호르몬 치료 등을 고려해 보아야 한다.

혈소판감소와 부인과적 문제와 관련된 과도한 월경출혈은 호르몬 요법으로 치료할 수 있다.^{9,10} 에스트로겐과 프로제스틴 용량이 동일하게 포함되어 있는 단상성 경구피임약을 쉬는 기간 없이 (2일-7일) 지속적으로 복용하는 방법이 있는데 약을 복용하지 않는 기간 동안 출혈이 일어날 수 있기 때문에 지속적으로 복용하는 것이다. 에스트로겐이 일정농도 이상 높은 경우파탄성 출혈의 위험을 낮출 수 있기 때문에, 에티닐에스트라디올 농도가 최소한 30 mcg 이상 포함된 경구피임약을 사용해야 한다. 급성기출혈 기간 동안, 매일 2알 또는 3알의 경구피임약을 복용하고 그 후 매일 1알씩으로 빠르게 감량하는 것이 좋다. 메게스테롤 아세테이트(Megestrolacetate), 메드록시프로제스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate) 또는 다른 종류의 경구 프로제스틴제재를 사용할 수 있으며, 장기간 작용하는 프로제스틴도 효과적일 수 있다. 혈소판감소증이 있는

환자군에서 생식샘자극호르몬방출호르몬작용제(GnRH agonist)인 루프로라이드 아세테이트(Leuprolide acetate)를 매달 3.75 mg (또는 11.25 mg 을 3개월에 한번) 주사할 수 있다. 판코니빈혈 여성에서는 호르몬 사용과 관계없이 골소실 위험이 높는데, 특히 6개월 이상 생식샘자극호르몬방출호르몬작용제를 사용하는 경우 골소실의 위험이 증가된다 (제7장 참조).[3,11]그러므로, 장기간 GnRH를 사용하는 경우 골소실을 최소화하기 위해 추가적인 에스트로겐과 프로세스틴 치료를 병행하는 것이 도움이 된다.

이러한 치료가 잘 듣지 않는 경우에는, 과다월경의 원인이 혈액학적인 것이 아니라 다른 데에서 기인한 것일 수도 있다. 질식초음파는 자궁내막의 두께, 자궁내막안의용종 또는 섬유종과 난소 상태를 확인하는데 도움이 된다. 자궁내막 증식증과 같은 자궁내막에 이상이 있는 경우 자궁내막 조직검사가 필요하며, 자궁내막 또는 자궁에 이상이 있을 때 수술적 치료가 필요할 수 있다.

암발생 위험

하부 생식기 편평세포암종 위험도 증가

판코니빈혈 여성 환자에서 자궁경부, 질, 외음부와 항문암을 포함하는 하부 생식기 편평세포암종의 발생률이 높은 것으로 알려져 있다. 일반 인구 (자궁경부암 47세, 외음부암 72세)와 비교하여 판코니빈혈 여성 환자에서는 자궁경부암 25세, 외음부암 27세로 더 어린 나이에 질환이 발생하는 것으로 보고되었다.^{12,13} 판코니빈혈 환자에서 이러한 암종의 젊은 연령에서의 발생률을 일반 인구와 비교했을 때, 외음부암은 4,000배, 자궁경부암은 200배 증가하는 것으로 보고되었다.^{12,14}

조기 외음부암의 발생위험이 높기 때문에 젊은 여성에서 부인과적 검진이 반드시 필요하다. 세포 검사와 외음부, 질의 육안적 검사를 포함한 생식기 종양에 대한 선별검사가 판코니빈혈 환자의 일반적 부인과적 검진에 포함되어야 한다. 육안적 검사나 자궁경부 세포검사상 이상소견을 보이는 경우 질확대경 검사를 시행해야 하며, 의심이 되는 부위는 조직검사를 해야 한다. 형성 이상 또는 편평상피 이상을 보인 병력이 있는 여성은 재발 여부를 평가하기 위해 1년에 두 번 부인과적 검진이 권고된다.

항암요법 또는 방사선 치료를 받게 되면 판코니빈혈 환자는 심각한 부작용이 발생할 수 있어서 형성이상 부위에 대해서는 수술적 치료가 선호된다. DNA 회복에 장애가 있기 때문에 항암치료 후 골수기능저하의 위험이 증가되며, 방사선 치료에 의한 독성이 증가할 수 있다.¹⁵ 판코니빈혈 환자의 암에 대한 치료는 복합적이기 때문에, 병변에 대한 수술적 치료가 선호되며, 방사선치료와 항암치료 계획을 세우기전에 판코니빈혈 환자에 대한 충분한 경험이 있는 혈액학 전문의와 상의하여야 한다.

사람유두종바이러스 예방접종

최근 두 연구에서 판코니빈혈 환자에서 생긴 외음부 편평세포암에서 사람유두종바이러스(HPV)

가 원인으로 발견되었다.^{16,17} 판코니빈혈 여성에서는 외음부암, 남성과 여성에서는 두경부암 발생이 증가되기 때문에, 9세 이상의 남녀 환자 모두에서 사람유두종바이러스 예방접종을 고려해야 한다. 판코니빈혈 환자에서 예방접종에 따른 면역반응이 증가되는지 여부는 확실하지 않다. 백신이 이미 존재하는 사람유두종바이러스 질환을 치료하지는 않지만, 다른 몇 가지 아형의 감염을 예방하는데 도움이 될 수 있다. 사람유두종바이러스 백신이 모든 생식기 종양을 예방하지는 않으며, 판코니빈혈 환자에서 백신의 효과가 확실히 밝혀져 있지 않기 때문에, 예방접종을 받은 환자는 규칙적으로 선별검사를 받아야 한다.

유방암 검사

유방암 검사는 20대 초반에 시작하고 매년 유방검진을 시행해야 한다. 25세 이상 또는 종괴가 발견되었을 때에는 유방촬영선별검사를 시행해야 한다. 몇몇 증례 보고가 있었으나 판코니빈혈 환자에서 유방암의 위험이 아주 많이 높지는 않다.[18]일반 인구에서 유방암의 발생 연령의 중앙값은 61세인 반면, 판코니빈혈 환자에서는 37세로 알려져 있다(제2장 참조). 방사선노출을 피하기 위해 자기공명영상검사를 고려할 수 있다. 유방 자기공명영상검사는 매우 민감도가 높지만 특이도가 높지 않고 위양성율이 높아 일반적으로 유방촬영검사도 보조적으로 시행한다.¹⁹

조혈모세포 이식과 관련된 부인과적 문제

많은 판코니빈혈 환자들이 아동기 또는 사춘기 시기에 조혈모세포이식을 받게 되며, 그 결과 부인과적 문제가 발생할 수 있다. 전신방사선조사여부, 복용했던 약제들, 나이, 이식시 나이와 사춘기 연관성 등이 이식 후 가임능력과 난소기능에 영향을 주는 요소들이다.[18]사춘기 이전에 이식을 받은 경우 난소기능은 보존될 수 있으나, 초경 후에 이식했을 경우는 난소 부전을 일으킬 수 있다.¹⁸

사춘기 이후에 이식을 시행해야 하는 경우에, 환자들이 난소기능 보존을 원할 수도 있으나, 이 시기에 이식 과정이 진행되는 동안 난소기능을 보존할 수 있는 확실한 방법은 없다. 다른 질환군들에서 루프린(leuprolide acetate)과 같은 생식샘자극호르몬방출호르몬작용제를 난소기능 보존을 위해 사용하여 일부 효과가 있었으며,^{20,21} 이러한 약제를 이용한 임상 연구들이 진행 중이다.

월경을 하는 여성에서, 월경억제를 시행하면 빈혈, 혈액손실과 수혈의 위험을 감소시킬 수 있다. 이러한 효과는 복합 경구피임약, 데포메드록시프로제스테론 또는 루프린 등을 지속적으로 사용하여 얻을 수 있다.^{9,10}

산부인과 전문의는 조혈모세포이식 전에 청소년 및 젊은 환자와 불임 가능성에 대해 상의해야 한다. 그러나 청소년기 환자들은 미래에 발생할 임신 가능성에 대해 대부분 생각하고 있지 않기 때문에 주의 깊게 다루어야 할 부분이다. 젊은 여성에서 이식 이후 임신을 원하고 또 이러한 문제에 대해 상의할 수 있는 경우라면, 이식 전에 보조생식술을 고려해 볼 수 있다.^{22,23} 배아

냉동보존은 난자 냉동보존에 비해 높은 생존능력과 성공률을 보이는 것으로 알려져 있다. 난자 또는 난소조직의 냉동보존은 아직 실험단계이고, 좀더 연구가 필요하다. 이미 이식을 시행한 판코니빈혈 여성이 임신을 원하는 경우공여 난자를 이용하는 방법을 고려해볼 수 있다. 방사선 치료를 한 경우에는 자궁 혈관의 손상에 의해 착상과 태반 형성에 이상이 있을 수 있기 때문에, 방사선치료 후 자궁이 임신을 유지할 수 있는지에 대해서도 추가적으로 고려해보아야 한다.²⁴⁻²⁶

조혈모세포 이식 후 추가적인 호르몬 치료나 보조생식술을 시행 받지 않은 여성에서도 임신이 되었다는 보고가 있다.²⁷

가임능력 (Fertility)

판코니빈혈이 있는 젊은 여성에서 일반인에 비해 가임능력이 감소되어 있기는 하지만, 임신이 불가능한 것은 아니다. 생식선저하증과 불규칙한 월경 때문에 판코니빈혈 환자들은 배란이 매달 일어나지 않을 수도 있으며, 임신이 가능한 기간을 예측하기 어려울 수도 있다. 또한, 판코니빈혈 환자에서 동반할 수 있는 자궁기형과 난소기능저하는 임신을 하거나 또는 만삭까지 임신을 유지하는데 영향을 줄 수 있으므로, 실제 정확한 가임률을 평가하기는 어렵다. 분만을 한 여성의 증례들을 살펴보면, 대부분이 20대의 여성이었고 30세 이후는 거의 없었다. Alter등의 보고에 따르면 안드로겐 복용을 하지 않는 16세 이상의 여성의 경우 29%에서 임신이 되었는데 이는 안드로겐이 가임능력을 감소시킨다는 것을 시사하는 소견이다.²⁸ 안드로겐을 복용하는 여성을 포함한 경우 전체 임신율은 15%로 알려져 있다.

임신과 관련된 합병증

임신한 판코니빈혈 여성은 고위험군으로 간주하여 임신 합병증과 혈액학적 상태 악화를 관찰하여야 하며 이를 위해 모체태아의학 그리고 혈액학 전문의가 협진하여야 한다. Alter의 보고에 따르면, 판코니빈혈 환자에서 전자간증, 자간증, 자연유산 등과 같은 임신과 관련된 합병증의 위험이 증가하게 된다. 작은 체구의 환자들은 골반이 작으며 분만진행 실패율이 높기 때문에 제왕절개수술의 비율은 약 25%정도로 알려져 있다.[28]

판코니빈혈이 있는 여성에서 임신이 생명을 위협하지는 않는다. 비록 후천 재생불량성빈혈을 가진 여성에서는 모성사망률이 50%에 이르지만, 판코니빈혈 환자에서 모성사망이 발생한 보고는 없다.²⁸ 하지만, 50% 이상의 환자에서 빈혈과 혈소판감소가 진행되어 수혈이 필요하게 된다.

폐경

판코니빈혈 환자에서는 40세 이전에 조기폐경이 흔하게 일어난다. 골다공증, 심혈관계 질환, 유방암, 열성홍조와 같은 폐경 후 질환에 대한 관리가 필요하다. Women's Health Initiative Study 연구 결과에서는 일반인에서의 호르몬 대체요법은 골소실을 예방해 주지만, 유방암의 발생 위험을 약간 증가시키고, 심장질환, 뇌졸중과 혈전색전 질환의 위험을 증가시키는 것으로 보고하였다.²⁹

판코니빈혈 환자에서, 호르몬 대체요법에 대한 보고는 없다. 아주 젊은 나이에 폐경이 된 환자에서 50세까지 에스트로겐과 프로제스틴의 호르몬 대체 요법(단상성 경구피임약 또는 0.625 mg premarin+2.5mg provera가 포함된 prempo 또는 유사한 호르몬제제)을 고려해 볼 수 있다. 에스트로겐은 열성홍조를 예방하고 전반적인 편안감을 준다.

골다공증

골다공증은 폐경 후 판코니빈혈 여성에게 흔히 발생하므로 골소실을 예방하는 것이 특히 중요하다.[3]골다공증 치료 방법은 골소실을 예방하는 비포스포네이트제제(포사맥스 또는 악토넬), 골생성을 도와주는 호르몬제제(에스트로겐 또는 람록시펜)등 다양한 방법이 있다. 폐경기인 판코니빈혈 여성에게 매일 1,500 mg 칼슘 + 비타민 D +비포스포네이트 제제인 포사맥스 (주당 70 mg 1알) 또는 악토넬 (주당 35 mg 1알)을 복합투여하면 골다공증 치료와 예방에 도움이 된다. 골다공증에 대한 치료를 하고 있더라도 판코니빈혈 환자에서는 2년마다 한번 또는 골다공증이 임상적으로 의심이 되는 경우 DXA (dual energy X-ray absorptiometry, 이중에너지 X-ray 흡수기)를 이용하여 골다공증을 모니터 해야 한다. (제 7장 참조).

심혈관계 질병 위험

판코니빈혈 환자에서 심혈관계 질병의 위험은 높지 않으나, 주치의는 각 환자의 가족력을 고려해야 한다. 심혈관계 위험을 평가하기 위해 지질, 인슐린저항성 (제7장 참조), 혈압을 측정하고 특히 지질에 대한 안드로겐의 영향에 대해서 주의를 기울여야 한다. 심혈관계 질병의 위험요소가 있는 경우, 호르몬 대체요법이 금기가 될 수도 있다.

향후 연구 방향

1. 판코니빈혈 여성에서 골다공증 위험의 규명
2. 판코니빈혈 여성에서 선천성 생식기 기형의 위험도 확인
3. 조혈모세포이식 환자들의 가임능력 보존
4. 판코니빈혈 남녀에서 사람유두종바이러스 예방접종의 안전성과 면역원성
5. 종양 발생 전 생식관 형성이상(dysplasias)의 진단과 치료의 향상

참고문헌

1. Faivre L, Portnoi MF, Pals G, et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *American Journal of Medical Genetics* 2005; 137(1): 55-58.
2. Oppelt P, von Have M, Paulsen M, et al. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertility and Sterility* 2007; 87(2): 335-342.
3. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(7): 2624-2631.
4. Koomen M, Cheng NC, van de Vrugt HJ, et al. Reduced fertility and hypersensitivity to mitomycin C characterize Fancg/Xrcc9 null mice. *Human Molecular Genetics* 2002; 11(3): 273-281.
5. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1092: 103-113.
6. Hoffman B, Bradshaw KD. Delayed puberty and amenorrhea. *Seminars in Reproductive Medicine* 2003; 21(4): 353-362.
7. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(19): 1928-1943.
8. ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 108(6): 1615-1622.
9. Levens ED, Scheinberg P, DeCherney AH. Severe menorrhagia associated with thrombocytopenia. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110(4): 913-917.
10. Meiorow D, Rabinovici J, Katz D, Or R, Shufaro Y, Ben-Yehuda D. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006; 107(7): 1634-1641.
11. Scialli AR, Jestila KJ, Simon JA. Leuprolide acetate and bone mineral density measured by quantitative digitized radiography. *Fertility and Sterility* 1993; 59(3): 674-676.
12. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; 101(3): 822-826.
13. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; 97(2): 425-440.
14. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008; 93(4): 511-517.
15. Alter BP. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 62(3): 345-347.
16. Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95(22): 1718-1721.

17. Van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Wu T, et al. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(22): 1649-1653.
18. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(5): 1723-1728.
19. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357(2): 154-162.
20. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1987; 19(2): 159-162.
21. Pereyra Pacheco B, Mendez Ribas JM, Milone G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecologic Oncology* 2001; 81(3): 391-397.
22. Davis M. Fertility considerations for female adolescent and young adult patients following cancer therapy: a guide for counseling patients and their families. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2006; 10(2): 213-219.
23. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1461-1469.
24. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus — review of the effects of treatment of childhood cancer. *Human Fertility (Cambridge, England)* 2002; 5(2): 61-66.
25. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs* 2005; (34): 64-68.
26. Edgar AB, Wallace WH. Pregnancy in women who had cancer in childhood. *European Journal of Cancer* 2007; 43(13): 1890-1894.
27. Goi K, Sugita K, Nakamura M, et al. Natural pregnancy and delivery after allogeneic bone marrow transplantation in a Fanconianaemia patient. *British Journal of Haematology* 2006; 135(3): 410-411.
28. Alter BP, Frizzera CL, Halperin DS, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. *British Journal of Haematology* 1991; 77(3): 410-418.
29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288(3): 321-333.

제 7 장

판코니빈혈의 내분비질환

Susan R. Rose, MD, Anna Petryk, MD, and Constantine A. Stratakis, MD

서론

많은 판코니빈혈 환자에서 저성장, 성장 호르몬 결핍, 갑상선 기능 저하증, 사춘기 지연 그리고 관련 질환들인 골감소증 또는 골다공증, 그리고 비정상적인 당수치 또는 인슐린 대사 (내당능장애와 당뇨병)등의 내분비 질환이 진단된다. 질환자체와 질환의 치료과정 (조혈모세포 이식 [HSCT])은 판코니빈혈 환자의 내분비 계통에 영향을 줄 수 있다. 판코니빈혈로 진단된 모든 환자는 영양사, 성장과 사춘기 진료에 경험이 있는 소아 내분비 전문의, 그리고 아동 및 생식 진료에 경험이 있는 생식 내분비전문의 또는 소아-부인과 의사로 구성된 내분비 임상 치료 팀의 철저한 내분비 평가를 매년 받아야 한다.

최근까지, 판코니빈혈 환자의 내분비 기능에 관한 의학연구 보고는 단 하나였다(뉴욕 그룹 [NY]¹). 하지만 지금은 세 개의 센터에서 이 주제에 관하여 논문을 발표하였다 (건강 국립 연구소 [NIH]²; Cincinnati Children's Hospital Medical Center [CCHMC]³⁻⁶; (the University of Minnesota [U. of M.]^{7,8}). 이들은 판코니빈혈 환자의 80 %에서 적어도 하나 이상의 비정상적인 내분비 이상을 가지고 있다고 보고하였다(표 3과 4).

신장(키)

판코니빈혈 환자의 최종 신장에 관한 문제는 환자 자신, 부모, 그리고 소아내분비학자들의 주된 관심사이다. 판코니빈혈 환자의 평균 신장은 -2.1 표준 편차 단위 (SD)이다. SD 단위는 평균의 차이를 표현하는 방법이다. 판코니빈혈 환자의 평균 신장은 여자에서 -2.1 SD인 약 150cm(4 feet) 이고, 남자에서는 약 161cm(5 feet)이다 (표 1). 약 절반에서 -2 SD 혹은 2.5 퍼센타일보다 작지만,¹⁻⁶ 나머지 절반의 신장은 정상으로 이러한 경우 키와 관련된 문제는 없다. 즉, 일부 판코니빈혈 환자는 정상 신장을 보이며, 약 10%는 평균보다 키가 클 수 있다.

호르몬 결핍이 신장에 미치는 영향

판코니빈혈 환자에서 다른 호르몬 결핍이 동반된 경우는 키가 더 작다. 성장호르몬 부족을 동반한 환자들의 경우 평균키는 -2.7 SD이고, 갑상선 기능 저하를 동반한 경우는 -3.0 SD 이며, 특별히 내분비 병증이 없는 경우는 평균 -2.0 SD이다¹. 이렇듯 성장 호르몬 결핍이나 갑상선기능저하 치료를 받지 않은 판코니빈혈 환자는 저신장을 보이기는 하지만, 이를 온전히 내분비호르몬 결핍에 의한 것이라고 할 수 없다. 때때로 호르몬 결핍이 없는 판코니빈혈 환자가 아주 작은 신장을 보이기도 하며, 호르몬 대체 요법을 해도, 성장이 완전히 정상화되지는 않는다.

판코니빈혈 돌연변이가 신장에 미치는 영향

판코니빈혈 환자에서 특정 돌연변이가 있는 경우 저신장을 강하게 예측할 수 있다. 이는 판코니빈혈 환자의 신장에 호르몬뿐 아니라 유전적인 부분이 중요한 영향을 준다는 증거가 된다. FANCC의 IVS4 유전자가 있는 환자 집단의 신장은 -4.3 SD로 그렇지 않은 판코니빈혈 환자에 비하여 뚜렷하게 작다 ($P=0.002$).¹

표 1. 판코니빈혈 환자의 신장						
	전체 집단		저신장 집단		정상 신장 집단	
	표준편차 (수)*	범위	표준편차 (수)	범위	표준편차 (수)	범위
NY ¹	-2.4 (54)	-6.3 ~ +0.8	-3.5 (31)		-0.8 (23)	
NIH ²	-1.9 (45)	-7.8 ~ +0.8	-3.8 (23)		-0.1 (22)	
CCHMC ³⁻⁶	-2.0 (63)	-4.8 ~ +0.8	-2.9 (31)		-0.6 (32)	
최종	-2.1 (162)	-7.8 ~ +0.8	-3.4 (85)	-7.8 ~ -2.0	-0.5 (77)	-1.9 ~ +0.8
예측성인신장						
여자				115 ~ 151 cm		151.5 ~ 170 cm
남자				121 ~ 162 cm		162.5 ~ 183 cm

부모의 신장

판코니빈혈 환자의 부모의 평균 신장은 정상 범위의 중간 정도이다. 부모 신장 백분위 신장이 목표 신장이 될 수 있다.

신장에 미치는 출생체중의 효과

판코니빈혈 환자의 평균 출생체중은 대략 -1.8SD이다. 약 40%의 판코니빈혈 환자는 저출생 체중아이다. 일반인구에서, 저출생 체중아의 90%가 따라잡기 성장을 통하여 정상범위의 최종신장에 도달한다. 하지만 저출생 체중아로 태어난 판코니빈혈 소아환자의 약 20%만이 정상신장에 도달하며, 80%가 -2SD미만의 신장을 보인다.

성장속도에 대한 임상 경과

판코니빈혈 환자의 성장은 꼭 추적해야 한다. 성장그래프에 신장계측기로 신장을 정확하게 측정하여 기록한다. 모든 판코니빈혈 환자가 성장부진을 보이는 것은 아니지만, 환자의 성장속도가 예측치보다 작은 경우, 적절한 내분비병증에 대한 점검이 필요하다. 특히 아이들에서 저신장을 초래하는 영양적인 측면과 내과적인 원인에 대한 질환을 감별한다(표 2).

판코니빈혈 환자의 골연령을 기반으로 한 성인신장의 예측은 다소 크게 예측 될 수 있다. 하지만, 안드로겐과 스테로이드의 사용은 성장속도를 변화시키고, 골연령을 촉진시키며 성인신장에 이르지 못할 수 있다. 예측성인신장은 성장속도의 감소, 안드로겐 치료 혹은 조혈모세포 이식 후에는 다시 평가해야 한다. ^{9, 10}

골성숙

예측성인신장을 위하여 골성숙의 지연 정도를 확인한다. 저신장의 판코니빈혈 소아는 적어도 2년에 한번 신장을 측정하고, 왼쪽 손과 손목의 방사선사진으로 골연령을 확인해야 하며, 안드로겐 치료를 받는 아이들은 매년 평가해야 한다.

표 2. 판코니빈혈 환자의 내분비 스크리닝검사(본문 참조)		
	매년 점검	자세한 검사들
갑상선 호르몬	키, 몸무게 0800h TSH, FT4	환아가 저신장이거나 사춘기가 늦어질 경우 2년마다 x-ray로 골연령 평가.
성장호르몬	키, 몸무게, IGF-I (4세 이상인 경우), 성장속도가 늦을 경우 IGFBP3	아르기닌, 클로니딘 자극 검사, GH <10이면 MRI pituitary 2년마다 x-ray로 골연령 평가.
당과 인슐린	한시간 식후 당, 인슐린검사; HSCT후 HgbA1c가 유용	2년마다 2시간 경구 당검사와 인슐린 측정(비정상이면 매년)
사춘기와 성선기능	사춘기 평가 (단계)	12세 DXA이후에 2년마다 LH, FSH, estradiol 또는 testosterone
골밀도	14세 시작해서 5년마다 또는 BMT후 매년 DXA, Z-score가 -1 SD이하 인 경우 매년 반복	
코티솔	0800h cortisol	AM cortisol이 18미만인 경우 ACTH 자극검사

만약 골연령이 단순히 지금 나이보다 어리게 측정되었다면, 예측성인신장은 정상성인신장과 같을 수 있다. 이런 예측은 지속적인 건강한 성장, 적절한 영양상태, 그리고 정상적인 호르몬의 분비와 적합한 시기에 사춘기가 진행된다는 가정에 근거한다. 하지만 판코니빈혈 환자에서 이러한 가정이 항상 적용되지는 않는다. 판코니빈혈 청소년에서는 성장호르몬의 분비능력이 사춘기 진행과 동시에 감소하며, 예측성인신장을 감소시키며, 골연령은 성장보다 더 빠르게 진행한다. 안드로겐 치료를 하는 경우에도 약에 의한 골연령의 빠른 진행을 감안하여 예측성인신장을 다시

평가해야 한다. 마지막으로 조혈모세포치료 자체가 성장부전에 영향을 줄 수 있다. 성장속도를 정확하게 추적하는 것이 중요하며, 저신장에 대한 적절한 치료를 할 수 있다.

기관 (참고문 헌 참조)	수	몸무게	갑상 선기 능 저 하 %	성장호르몬 결핍 %	비정상 혈당/ 인슐린 %	비정상 사춘기 %	골밀도 저하 %
NY ¹	47	-1.3±0.2 표준편차	36%	44%	25% 고혈당 고인슐린 72%	알려지지 않음	알려지지 않음
NIH ²	19	22% 사망 27% 신장에 비해 과체중	38%	38% (N=8) MRI: 중심선 결함 17% (N=24)	27% 고혈당; 고인슐린 20%; 지질이상 29%	남성: 64% 작은 생식선 여성 사춘기 지연 28% (N=7)	알려지지 않음
CCHMC ³⁻⁶	58	24% 신체용적 지 수 (BMI)≤ - 2SD; 33% BMI ≥ +2SD	62%	33% (N=30); 작은 뇌하수 체 45% (N=11)			알려지지 않음
U of M ⁷⁻⁸	12						골밀도 저 하 조혈모세 포 이식 후 소아 49명 중 52%

체중과 영양

판코니빈혈 영아의 평균 출생 체중은 -1.8 SD로, 정상범위의 하단에 위치하고 있다. 판코니빈혈 소아의 약 40 %가 저출생 체중으로 태어난다. 판코니빈혈 환자의 25%가 영양 및 소화기 문제를 가지고 있으며, 이는 성장부전의 원인이 될 수 있다. 판코니빈혈 소아의 체중은 일반인구의 평균 체중보다 낮지만 (-1.5 SD), 저신장 문제만큼 심각하지는 않으며, 저신장이 영양결핍에 의해서만 발생한다고 설명되지는 않는다. 25%의 판코니빈혈 소아가 신장에 비해 체중이 적게 나가며, 반대로 25~33%는 신장에 비해 과체중이다(표 3).¹⁻⁶ 이러한 상대적인 비만은 일반인구에서 관찰되는 정도와 흡사하다.

판코니빈혈 환자의 영양 및 소화기 문제에는 식욕부진, 흡수장애 또는 칼로리의 요구량과 대사 요구량의 증가가 있을 수 있다. 인슐린 부족을 동반한 판코니빈혈 소아는 먹는 음식을 제대로 흡수하지 못하며, 대부분이 고혈당을 보이며, 소변으로 혈당이 배설된다. 그러므로, 인슐린 결핍은 소아에서 체중증가 부진을 유발할 수 있다.

반대로, 판코니빈혈 환자에서 과도한 체중증가 혹은 조혈모세포 이식 시에 사용되는 스테로이드 치료는 손상된 췌장에서 신체의 과도한 인슐린 요구량을 충족시키지 못하여, 당내성을 악화시킨다. 이에 결과적으로 판코니빈혈 환자에서 현성 당뇨병이 발현한다. 혈당을 안정적으로 유지하고, 성장과 골밀도를 증가시키기 위하여 충분한 칼슘과 비타민 D를 포함하고, 당분이 많이 들어 있지 않은 건강한 식이가 요구된다.

갑상선기능저하증

다수의 판코니빈혈 환자가 T4 혹은 free T4농도가 낮거나, 갑상선자극호르몬 수치가 약간 높은, 정상을 벗어난 갑상선 농도를 보인다 (표 3, 4).^{1,2,5} 이는 불현성 갑상선기능저하증과 일치한다. 이러한 가벼운 갑상선기능저하는 갑상선샘에서 갑상선호르몬 분비가 제한되거나 (원발성), 혹은 뇌하수체에서 갑상선자극호르몬 생성이 제한되기 때문이다 (중추성). 판코니빈혈 환자의 원발성 갑상선 기능의 40~63%에 합당한 경계성 갑상선 기능저하를 보인다.

판코니빈혈 환자에서 갑상선호르몬의 부착능이 감소함을 보고한 연구도 있다¹. 이는 임상적으로 뚜렷한 의미를 가지는 것이 아니라 하더라도, 전체 T4 농도가 낮은 것으로 보이게 할 수 있으며, 갑상선 기능저하로 잘못 진단할 수 있다. TBG(갑상선 호르몬 결합 글로불린)와 부착된 T4농도는 안드로겐 치료를 받는 경우 가장 낮은 것으로 알려져 있다.¹

TSH가 3mIU/L 이상이거나 또는 freeT4가 정상범주의 하위 삼분위인 저신장 판코니빈혈 환자에서 갑상선 치료제와 위약 치료의 효과를 연구한 보고가 있다. 판코니빈혈 환자 중 8명이 7개월간 갑상선 호르몬제로 치료를 받았고, 다른 환자들은 7개월간 위약을 제공받았다. 갑상선 호르몬제로 치료하는 동안 뚜렷한 성장의 호전을 보였으며, 부모들은 갑상선호르몬 치료 중 환자들의 행동 및 태도가 좋아졌다고 느꼈다.⁵ 그러므로, 판코니빈혈 환자에서 갑상선호르몬 치료가 그들의 성장을 호전시킬 가능성이 높다.

TSH가 3mIU/L 이상일 때 불현성 갑상선 기능저하로 진단하는 것은 논란의 여지가 있다. 성인 내분비외과사들은 이 기준이 건강한 성인의 정상 상한치 일뿐이며, TSH가 10mIU/L 이상으로 지속될 때 치료여부를 권고한다.¹¹⁻¹³ 소아내분비외과사들 중 일부는 비슷한 견해를 가지고 치료를 결정하는 반면, 다른 의사들은 불현성 갑상선 기능저하를 동반한 저신장환자는 갑상선 치료를 하는 것이 신장에 도움이 될 것으로 생각한다.¹⁴ 비록 갑상선호르몬 치료가 소수의 판코니빈혈 소아에서 이루어졌다 하더라도, 이러한 환자들은 갑상선호르몬 치료를 통하여 성장에 도움이 될

수 있다.⁵

갑상선 기능의 평가와 치료

갑상선 기능을 평가하기 위하여 아침 8시에 free T4와 TSH를 검사 한다. 모든 판코니빈혈 환자들은 6~12개월에 한번은 갑상선 기능을 점검 받아야 한다. 비정상적인 갑상선호르몬 부착증이 흔하며, 전체 T4농도가 낮은 것으로 오인될 수 있다. TSH가 3mIU/L 이상일 때 불현성 갑상선 기능저하를 시사한다.

갑상선 기능 저하는 즉시 치료해야 한다. 갑상선호르몬 치료는 성장 속도를 향상시킬 수 있다. 갑상선 기능저하의 치료에 사용되는 갑상선호르몬 용량은 나이에 따라서 다르다. 갑상선호르몬 대체 용법의 치료는 TSH가 3mIU/L 이상이거나 free T4가 1ng/dL 미만일 때에 한다. 4~13세 사이의 소아에서 초기 치료용량은 치료 목표에 도달할 때까지 일 3mcg/kg로 시작한다. 성인에서의 초기 치료 용량은 1.5 mcg/kg 또는 100 mcg/m²이다. 원발성 갑상선 기능저하증에서 치료목표는 TSH가 0.5~2mIU/L 정도로 한다. 만약 뇌하수체나 시상하부의 문제로 인한 갑상선 기능저하인 경우에는 치료의 목표를 free T4가 정상범위의 중간이상으로 한다.

성장호르몬 결핍증

판코니빈혈 환자의 일부에서 성장호르몬 결핍이 관찰된다.¹⁵⁻¹⁹ 20세 미만 판코니빈혈 환자에서 성장호르몬 자극검사를 받은 환자들 중, 54%가 클로니딘 자극에, 72%가 아르기닌 자극에 성장호르몬 결핍으로 반응한다¹. 판코니빈혈 환자의 성장호르몬 분비는 종종 비정상이다. 일부에서는 성장호르몬 자극 이후 최고 성장호르몬 분비가 지연되는 소견을 보인다. 이러한 결과들은 종합해 보면, "활성이 저하된 시상하부", "부분적인 성장호르몬 결핍", 또는 "성장호르몬 결핍의 신경분비 이상"등으로 생각할 수 있다. 저신장에 비하여 성장호르몬 농도나 인슐린 흡사 성장인자-1은 심하게 낮지는 않다.

저신장-판코니빈혈 환자의 뇌와 뇌하수체를 자기공명영상 (MRI)으로 확인하면 비슷한 연령의 소아에 비하여 그 크기가 작다.³ 또한 성장호르몬 결핍증으로 진단된 판코니빈혈 환자 7명을 연구한 국립보건연구소는 그 중 4명에서 MRI에서 정중선 뇌 이상을 가지고 있으며, 1명은 뇌하수체 중단증후군 (PSIS)을 보고하였다². 이러한 결과들은 PSIS가 성장호르몬 결핍증과 심각한 성장부전의 진단 표지자로 작용함을 시사한다.¹⁸

갑상선 치료 도중, 만약 성장 속도가 지속적으로 낮으면서 혈당조절이 호전되는 경우, 추가적인 내분비적 점검이 필요하며, 성장속도는 시간이 지나면서 더욱 느려지므로 지속적인 관찰이 필요하다. IGF-I과 IGFBP3 값을 포함한 혈액검사를 통해 정기적인 점검이 필요하다. 만약 IGF-I과 IGFBP3의 값이 정상이라면, 성장호르몬 자극검사는 필요하지 않다. 하지만 이 값이 -1 SDS 아래의 경우, 성장호르몬 자극검사와 갑상선 검사를 비롯한 추가적인 점검이 필요하다. 성장이 느린 소아에서는 클로니딘(150 mcg/m², 최대 용량 300 mcg)과 아르기닌(0.5 gm/kg, 최대 용량 20 gm)을 이용한 성장호르몬 분비능 점검이 필요하다. 만약 최대 성장호르몬 농도가 10mcg/L이상

이면 정상이다. 성장호르몬 분비가 정상인 경우에는, 저체중 출생아 혹은 특발성 저신장의 경우라도 조혈모세포 이식을 하기 전에는, 성장호르몬 치료는 하지 않는다.

성장호르몬 결핍의 치료

성장호르몬 결핍증은 갑상선 기능저하증과 성장부진을 유발하며, 외인성 성장호르몬으로 치료할 수 있다. 의사들은 성장호르몬 치료의 위험과 혜택에 관해서 조언을 해야 한다. 성장호르몬 치료는 일상적인 혈액 검사에서 클론성 조혈줄기세포의 증식이 확인되면 즉시 중단해야 한다.

성장호르몬 결핍이 명백하게 확인된 경우, 저신장의 판코니빈혈 환자는 성장호르몬 치료를 해야 한다. 하지만 조혈모세포 이식 전에 치료를 시행하거나, 성장호르몬 결핍이 없는 경우에 치료를 하는 것은 논란의 여지가 있다. 판코니빈혈 환자에서 조혈모세포 이식 전에 성장호르몬 치료를 할지 여부에 대한 결론은 아직 알려져 있지 않으나, 스테로이드 치료를 사용하기 전에 성장호르몬 치료를 하는 것이 성장에 좀더 도움이 될 수 있다. 판코니빈혈 환자에서 성장호르몬 치료를 하는 경우, IGF-I 농도를 연령 대비하여 정상치의 중간 정상범위로 유지해야 한다. 만약 심한 단계인 경우에는 일시적으로 성장호르몬 치료를 중단하는 것을 권고하고 있다.²⁰

판코니빈혈 환자에서 성장호르몬 치료를 하는 것은 논쟁의 여지가 있으며, 판코니빈혈 환자에게 머리와 목 및 부인과 암 등 악성 종양이 발생할 위험이 있고, 급성골수성백혈병 (AML)이 발생할 위험은 정상인에 비하여 800배 높기 때문이다.²¹⁻²³ 그러므로 판코니빈혈 환자는 조혈모세포 이식으로 치료가 되었다 하더라도, 평생 암 발생의 위험을 가지고 있으며, 성장호르몬 치료가 이러한 위험을 증가시킬 수 있는지 여부는 아직까지 알려진 바가 없다.

유발위험인자가 없는 성장호르몬 치료 환자에서는 일반인구와 비교하여 백혈병의 발생율은 비슷하다.²⁴⁻²⁷ 일부 연구에서는 성장호르몬 치료 이후 백혈병이 발병한 환자가, 특별한 다른 이상이 없는 판코니빈혈 환자였음을 진단한 보고도 있다.²³ 제한된 데이터에서, 성장호르몬의 치료를 받은 판코니빈혈 환자가 성장호르몬 치료를 받지 않은 환자에 비하여 AML 발병의 위험이 높지 않다고 보고하고 있다.

환자 레지스트리는 일반인구에서 그리고 암생존자 중에서 성장호르몬 치료가 안전하다는 정보를 제공하지만, 판코니빈혈 환자에서의 경우는 일부만이 보고되어 있다.²⁸⁻³⁴ 판코니빈혈 환자에서 성장호르몬 치료를 하면 성장속도의 개선을 보이지만, 판코니빈혈 환자가 아닌 경우보다는 그 정도가 약하다. 가족들은 환자의 예측 가능한 신장에 대한 상담을 받고, 가능한 치료 방법에 따른 성장속도의 효과 및 성장호르몬 치료의 위험과 혜택에 대한 설명을 들어야 한다. 또한 최근까지 판코니빈혈 환자에서 성장호르몬 치료를 한 장기간의 관찰연구가 부족하다는 것에 대한 설명도 들어야 한다.

혈당 이상과 인슐린 대사

혈당의 상승과 인슐린 분비의 지연

당뇨의 발병은 일반인에 비하여 판코니빈혈 환자에서 더 흔하다.³⁵ 일반적으로 소아당뇨환자는 인슐린결핍을 보이지만 판코니빈혈 소아에서 발생하는 당뇨에서 인슐린 농도는 보통 상승되어 있다. 인슐린의 상승은 인슐린의 저항에 의하여 또는 인슐린의 분비 지연에 의하여 발생한다. 판코니빈혈 환자에서 내당능장애, 상승된 인슐린 농도, 또는 인슐린 분비의 지연 혹은 현성 당뇨병의 발생률이 비교적 높으며, 안드로겐 치료와 조혈모세포 이식 모두 인슐린 저항성과 연관이 있다.^{30,37} 그러나, 당 불내성과 음식에 대한 제한된 인슐린 반응 등은 판코니빈혈 환자의 유전적 특징과 관련이 있다.⁴

세계보건기구 (WHO) 기준에 따르면, 판코니빈혈 환자의 약 8%에서 당뇨병이, 27~46%이 내당능 장애가 발생하며(표 3, 4),^{1,2,4} 약 72%에서 식사 후 1~2시간에 인슐린이 상승하였다. 경구 혈당투여 이후 첫 10-45분에서 인슐린의 농도가 낮은 것은 초기 인슐린 분비가 느리다는 것을 시사하며, 반면에 60~120분에 인슐린 농도가 증가하는 것을 확인할 수 있다. 미네소타 대학에서는 조혈모세포 이식을 시행한 판코니빈혈 환자에서 비슷한 느린 초기 인슐린 분비를 보고하였다.⁷ 인슐린 농도의 상승은 인슐린 저항성을 시사하지만, 여러 연구 결과는 췌장베타 세포의 부전이나 인슐린 분비 지연에 의한 것으로 보고하고 있다.⁴

당과 인슐린 대사이상에 대한 검사

판코니빈혈 환자는 적어도 매년 당과 인슐린 대사이상에 대한 검사를 해야 한다. 내당능에 대한 검사는 식후 혈당과 인슐린 농도를 확인하여 알 수 있다. 단지 혈당 수치만을 확인하거나, 공복시 혈당수치에 의해 결정하는 것은 피해야 한다. 단지 혈당 농도만을 구하는 것은 “초기의 당뇨병 전단계”에 있는 환자를 발견하지 못함으로 인슐린 농도를 측정해야 한다. 식후의 공복 혈당과 인슐린 농도가 상승하여도, 공복시 검사는 정상일 수 있으며, 혈당과 인슐린 농도 이상을 식별하는 목적은 적절한 치료를 하기 위해서이다. 조혈모세포를 이식하기 전에 판코니빈혈 환자에서 당화혈색소 (HbA1c)와 fructosamine 농도를 확인하는 것은 별로 유용하지 않으며, HbA1c는 조혈모세포 이식 이후에 당뇨 선별검사로 더 유용하다.

더 자세한 매년 검사는 두 시간 경구 혈당부하 검사 (OGTT, 1.75 gm/kg, 최고 75 gm)와 매 30분마다 혈당과 인슐린 농도를 확인하는 것이다. 경구혈당 부하 검사에서 정상이긴 하지만 약간 비정상이라면, 이 환자는 2년에 한번 평가를 받아야 한다. 판코니빈혈 환자의 당뇨병의 발생은 나이와 질병의 진행 정도에 의존적이며, 대부분의 판코니빈혈 환자는 위험군이다. 판코니빈혈 환자는 항산화 효소의 mRNA, 단백질, 과산화물 dismutases의 활동, 카탈라제 및 글루타티온 peroxidase의 농도가 낮기 때문에 β-세포가 활성 산소 종 (reactive oxygen species, ROS)에 취약하게 되며, 판코니빈혈 환자의 β-세포의 손상은 과도한 ROS에 의한 것으로 알려져 있다.^{38,39} 판코니빈혈 단백질은 세포의 기계적인 방어와 산화스트레스의 조절을 담당하는데,⁴⁰ 판코니빈혈

환자에서 손상된 초기 인슐린 분비의 손상은 아마도 과도한 ROS에 의한 것으로 생각된다.

판코니빈혈 치료 중 당대사변화를 유도하는 약제

판코니빈혈 치료제 중 안드로겐과 스테로이드는 당대사를 변화시킨다. 안드로겐의 치료는 당과 인슐린 농도를 의미있게 증가시키며,¹ 스테로이드도 역시 당조절을 변화시킨다. 판코니빈혈 환자에서 스테로이드를 사용하는 원칙은 다른 질병에서와 같이 최소한 필요한 만큼 쓰는 것이며, 조혈모세포 이식 환자에서 보통 사용되는 스테로이드의 용량은 인슐린 치료가 필요한 정도의 고혈당을 유발한다.

당뇨의 치료: 인슐린과 혈당

경구혈당 부하검사 이후 저인슐린증과 30분 이후 혈당이 200이상인 판코니빈혈 환자는 치료를 해야 하며, 지속형과 속효성 인슐린을 포함한 적절한 인슐린 요법이 필요하다. 경구혈당 부하검사에서 혈중 인슐린 농도 44mcIU/mL 이하는 정상인에서도 2SD 미만이다. 정상공복검사를 보이거나 경구혈당 부하검사는 비정상이거나 (내당능 장애), 초기 인슐린 분비가 부족한 환자들은 식사 때마다 속효성 인슐린을 사용하는 것이 metformin을 사용하는 것보다 좋다. 대부분의 판코니빈혈 환아들은 정상 공복시 혈당을 보이므로, 지속형 인슐린을 사용할 필요는 없다.

만약 식후 혈당이 지속적으로 180 mg/dL 이상인 경우 식사 때마다 속효성 인슐린으로 치료하며, 속효성 인슐린의 권장 시작 용량은 탄수화물 15g당 0.5단위이다. 초기에는 식후 두시간 혈당을 확인해야 한다. 식후 혈당이 계속 180 mg/dL 이상인 경우 인슐린 용량을 탄수화물 25g당 1단위로 올리고, 또 20g당 1단위로 곧 올린다. 인슐린 치료의 목표는 저혈당 증상 없이, 90에서 150 mg/dL이다. 미국당뇨협회의 1형 당뇨 치료의 안내 지침에서는 학동기 이전에는 식전 100-180mg/dL, 취침 전 110-200mg/dL를 유지하고, 학동기에는(6-12 years) 식전 90-180mg/dL, 취침전 100-180mg/dL를 유지하며, 청소년기에는(13-19 years) 식전 90-130mg/dL, 취침전 90-150mg/dL를 유지하는 것을 권장한다.

조혈모세포 이식 동안의 인슐린 치료

조혈모세포 이식 동안, 판코니빈혈 환자는 대부분 인슐린 치료가 필요하다. 환자가 먹을 수 있다면 치료요법은 위에 설명한 것과 유사하다. 기초 인슐린은 24시간 유지형 인슐린을 사용하며, 용량은 0.3Unit/kg을 하루 용량으로 한다. 만약 환자가 먹지 못한다면, 24시간 유지형 인슐린만 단독으로 사용하던지 혹은, 정맥주사용으로 속효성 인슐린을 사용하는 것을 권하고 있다.

단독 고인슐린증

어떤 의사들은 단독 고인슐린증을 보이는 경우 (당손상은 없는 경우), 경구용 혈당강하제 metformin을 처방한다. 판코니 빈혈환자가 과체중인 경우, metformin은 좀더 나은 선택이 될 수 있으며, 이러한 치료에는 아직 밝혀지지 않은 부작용 등에 대한 조사가 병행되어야 할 것이다.

식이

판코니빈혈로 진단된 모든 환자의 경우 경구혈당 부하검사 결과에 상관없이, 고농축당과 과도한 당의 섭취는 피하고, 미국당뇨협회의 지침에 따른 건강식이를 한다. 이런 지침은 단지 주스, 사탕, 탄산음료에 국한된 것이지, 모든 형태의 탄수화물식이에 적용이 되는 것은 아니다. 규칙적인 운동을 하고 적당한 칼로리를 소모하는 것은 매우 중요하다.

이상지질혈증, 비만과 대사증후군

29명의 판코니빈혈 환자 중 55%에서 지질이상을 보였다. 21%에서 LDL이 상승했고, 31%에서 HDL이 낮았으며, 10%에서 중성지방수치가 높았다.² 비정상적인 지질수치는 당불내성과 연관이 있으며, 40%의 환자들이 고혈당이거나 인슐린 저항성을 보인다. 당뇨환자들 중 75%가 과체중이거나 비만이며, 판코니빈혈 환자의 21%가 대사증후군으로 진단되었다. 또한 24명의 판코니빈혈 소아를 대상으로 검사하였을 때 12명에서 적어도 하나의 대사이상을 보였으며, 4명은 인슐린저항성, 1명은 당뇨, 그리고 7명은 지질 이상증 이었다.

코티솔 보충

판코니빈혈 소아에서 성장부진을 보이거나 큰 수술을 해야 하는 경우에는, 비록 중추신경성 손상이 없다 할지라도, 중추성 시상하부의 기능 이상의 가능성이 있으므로 코티솔이 충분히 분비되고 있는지를 점검해보아야 한다.^{3,15} 만약 코티솔과 ACTH분비가 잘 측정되지 않는다면 큰 수술 시에는 hydrocortisone을 스트레스 용량으로 주는 것을 권장한다 (50- 100 mg/m² 정맥주사 또는 근육주사).

대부분의 판코니빈혈 환자는 정상적인 코티솔 농도의 일중변동을 보이며, ACTH자극검사에서 정상이다.

복합호르몬 결핍증

만약 복합호르몬 결핍증이 발견되고, 시상하부성 또는 다른 중추성 원인이 의심된다면, 뇌하수체와 시상하부부위를 강조하여 머리 MRI를 확인해야 한다.

사춘기

조발 사춘기

판코니빈혈 소아청소년들은 사춘기발달에 자주 문제가 발생한다. 만약 사춘기가 너무 빨리 시작되면 이는 신장발달이 되는 시기를 제한하게 된다. 저신장인 판코니빈혈 남아 혹은 여아에서 너무 빠른 사춘기를 보인다면, 사춘기 지연치료가 신장발달을 위한 시간을 확보해준다. 4~5년간의 루프린 데포 치료를 하게 되면 평균 4~5cm의 성인신장 증가를 기대할 수 있다.⁴¹

사춘기 지연

판코니빈혈 소아청소년은 자주 사춘기가 지연된다. 사춘기 지연의 정의는 여아에서 12~13세까지 또는 남아에서 13~14세까지 사춘기 징후가 없거나, 가슴발달이 된 여아에서 14~16세에 생리가 없는 경우이다. 사춘기 지연 징후가 있을 때 사춘기 축에 대한 검사를 하는 것이 필요하다. 사춘기 지연은 임상적으로는 진단이 쉬운 반면, 이러한 지연의 원인은 잘 알려져 있지 않다. 아마도 시상하부 뇌하수체의 조절이상을 시사하는 지속적이거나 둔화된 성선자극호르몬에 의한 것으로 생각된다.

사춘기의 지연이나 진행을 확인하기 위하여 매년, 사춘기 단계의 점검을 위한 신체계측이 필요하다. 정상적인 사춘기 진행 상태를 보이지 않는 소아청소년에서 사춘기 호르몬 농도(LH, FSH, E or T)를 확인하는 것은 유용하다.

남아에서 사춘기 지연 치료

14세가 되어도 사춘기 징후가 나타나지 않는 남아에서, 최종신장과 성장가능성을 염두에 두면서 저용량으로 테스토스테론 치료를 할 수 있는데, 사춘기 진행발달을 6개월간 추적하면서 테스토스테론 45mg/m²을 매달 3~6개월간 주사할 수 있다.

성선기능부전으로 진단된 저신장 소아청소년에서 장기간의 저용량치료를 위하여, 주사제의 대용품으로 경피용 테스토스테론 겔이 하루 1.25g 용량으로 시작될 수 있다. 이 치료의 초기 치료 목표는 사춘기 초기 남아의 테스토스테론 혈중 농도인 50ng/dL을 유지하는 것이다.

사춘기 중간단계의 남자에서는 혈중 농도 100~200 ng/dL정도가, 사춘기 후반기에는 300~350 ng/dL정도가 적절하다. 성인에서는 450~800ng/dL정도가 적합하다. 저용량의 테스토스테론 치료를 소년이 크는 동안에 수년간 유지할 수 있다.

만약 남아가 연령 대비 작은 편이라면, 테스토스테론 용량을 빠르게 늘리는 것은 피해야 한다. 적절한 성인 키에 도달하였을 때, 성인 테스토스테론 용량으로 성호르몬 보충치료를 한다.

모든 판코니빈혈 성인남자가 테스토스테론치료를 하는 것은 아니다. 사춘기의 발달 정도, 에너지, 신체검진, 그리고 실험실검사(testosterone, LH, FSH)에 근거하여 치료 결정을 해야 한다. 성인환자에서 테스토스테론치료를 하는 것은 골밀도 개선뿐 아니라, 에너지, 스테미나, 근육발달, 자존감 그리고 적절성에도 영향을 준다.

여아에서 사춘기 지연 치료

13세가 되도록 사춘기 징후가 없는 판코니빈혈 여아에서, 소아내분비 의사 혹은 청소년 부인과 의사의 감독하에 성인 신장과 성장능을 감안하여, 저용량 에스트로겐 치료를 한다(제 6장 참조).⁴² 에스트로겐 치료를 하면 심혈관계 질환 발병의 위험이 감소하며, 골밀도 증가, 성장속도의

적절성, 적절한 가슴발달 등의 이득이 있다. 저용량 에스트로겐 치료를 위하여 합성 에스트로겐 (premarin, 0.3mg/매일)을 1/2 T 복용하는 것을 추천한다.

적절한 성인신장에 도달할 것으로 기대되는 판코니빈혈 여아에서, 에스트로겐 용량은 6개월 간격으로 천천히 증량해야 하며, 최종적으로 1.25mg을 매일 복용하는 것이 좋다. 에스트로겐 보충 치료를 한지 2년이 되었거나, 파탄성 출혈이 보이는 경우, 프로그스테론 (provera, 경구 10mg을 10일 동안) 치료를 추가한다.

연령에 비하여 작은 판코니빈혈 여아에서 에스트로겐 용량을 너무 빨리 증량 시키는 것은 좋지 않다. 여아가 충분히 성장을 할 때까지 저용량 에스트로겐 치료는 수년간 지속되어야 한다. 질 출혈이 생기면, 경구용 프로그스테론을 10일간 사용하게 되며, 이어 저용량 에스트로겐을 다시 시작한다. 적절한 성인 키에 도달하면, 에스트로겐과 프로그스테론의 보충을 위하여 경구 피임제를 사용한다. 에스트로겐과 프로그스테론의 보충에 매달 경구 피임제를 사용하는 것이 가장 손쉬운 방법이며 매일 사용되는 에스트로겐 용량은 20~50 mcg 이다. 특히 저신장 성인에서 20mcg/일의 용량이 피임과 더불어 의학적 이득을 위하여 적합하며, 난소부전의 증거가 없으면서 정상 생리를 하고 사춘기 발달이 순조로운 경우 치료는 필요 없다.

생식기 이상

일반인구에 비하여 판코니빈혈 환자에서는 생식기의 발달이상이 흔하다. 남아들은 잠복고환이나 요도하열이 많다. 다수의 판코니빈혈 남아들은 연령과 사춘기 발달 정도에 비하여 고환크기가 작으며, 이는 정자형성과 세르톨리 세포의 수가 적음을 시사한다. 판코니빈혈 여아들은 단각 자궁이나, 절반자궁일 가능성이 높다.⁴³ 조혈모세포 이식 전에 사용하는 화학치료와 방사선치료는 성선부전을 유발할 수 있다.

수정능력

판코니빈혈 환자 중 남성에서는 불임, 여성에서는 조기 폐경에 의하여 가임 능력이 자주 저하된다. 판코니빈혈 남성은 정자수의 감소에 의하여 불임이 유발되는 것으로 알려져 있지만, 적은 수에서 가임 능력이 있다고 보고되어 있다.⁴³ 조혈모세포 이식 후를 제외하고 가임 능력의 감소에 대한 내분비학적 지식은 아직까지 알려져 있지 않으며, 이는 화학치료나 방사선 치료에 의해 유발될 수 있다.

배아 또는 정자의 냉동보존

정자와 배아의 냉동보존이 생식 능력 보존을 위하여 연구 중에 있다. 임신을 원하지 않은 경우, 피임요법이 항상 고려되어야 한다.

골밀도

판코니빈혈 환자에서 골밀도(bone mineral density, BMD)에 대한 두 개의 연구보고가 있다. 13명의 판코니빈혈 환자 중 1명을 제외하고는 성별과 나이를 보정하였을 때, 모두 골감소증이나 골다공증이 있었다.² 조혈모세포 이식 1년 이후에 49명의 소아 중 (12명이 판코니빈혈 환자), 52%가 골밀도의 감소를 보였다.⁸ 판코니빈혈 환자에서 조혈모세포 이식이 골밀도에 미치는 영향은 일반 소아와 같다. 조혈모세포 이식 6개월 후, 평균 골밀도 Z-score는 0.5SD 감소한다.⁸ 오랜 시간이 지난 뒤 골밀도가 회복하는 지 혹은 더 감소하는지에 대한 장기간의 추적연구가 필요하다. 이런 결과들은 칼슘과 비타민D의 적절한 복용이 얼마나 중요한지를 알려준다.

이중에너지 X선 촬영술 (DXA) 검사

판코니빈혈 환자에서 조혈모세포 이식을 한 경우에는 골밀도의 이중에너지 X선 촬영술 검사를 5년마다 시행하고 조혈모세포 이식을 하지 않은 경우에는 14세 이후부터 시작한다. 연령대비 골밀도가 낮은 경우에는 매년 이중에너지 X선 촬영술을 시행할 것을 권유한다.

이중에너지 X선 촬영술 결과의 해석

이중에너지 X선 촬영술 결과를 해석할 때 신장이 작은 경우에는 골밀도가 과평가 되는 경우가 있다. 이중에너지 X선 촬영술은 골밀도를 2차원적으로 측정하며, 골두께는 신장과 골크기에 의하여 영향을 받게 된다. 결과의 해석은 골크기로 보정된다. 결과는 연령별 Z-score로 기재한다 (젊은 성인에서는 이중에너지 X선 촬영술 결과와 비교해 놓은 T-score를 사용하지는 않는다.)

골치료

여러 식이요법 권고사항 중, 정상적인 성장과 뼈의 무기화를 위해 칼슘과 비타민 D의 적절한 식이 섭취가 중요하다.

- 필수 칼슘으로 소아에서는 하루 500mg, 청소년에서 1,000~1,500mg 그리고 성인에서는 1,500mg이 필요하다.
- 비타민 D 권고사항: 소아에서는 400unit, 청소년과 성인에서는 800-1,000units이 필요하다.

만약 칼슘과 비타민 D섭취에도 골밀도가 연령대비 낮으면 좀더 적극적인 치료가 필요하다.

불완전골생성증이 있거나 골절이 동반된 골감소증이 있는 성장기 소아에서 경구용 혹은 정맥주 사용 비스포스포네이트 제제는 안전하게 치료제로 사용할 수 있다. 비스포스포네이트 제제치료는 두 군데 이상의 골절이 있으면서, 신장과 연령으로 보정한 골밀도가 -1.5SD이하인 경우에 고려된다. 지연된 사춘기치료를 위해 사용하는 호르몬 치료는 뼈의 무기질화에 도움이 될 수 있다. 경구용 비스포스포네이트 제제는 위식도 역류를 악화시킬 수 있다.

성인 판코니빈혈

성인 판코니빈혈 환자에서는 성선기능저하, 갑상선 기능 이상, 당뇨, 고지질 혈증, 가임능력감소, 골밀도 감소 등과 같은 다양한 내분비 질환들에 대해 관찰이 필요하다.

내분비적 기능

성인 판코니빈혈 환자에서 내분비 기능에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만 일부 환자들에서 동반된 내분비 질환에 대해 기술된 바가 있다(표 4). 내분비 질환이 동반된 성인 판코니빈혈 환자는 그 수가 적지만^{1,2,4,5} 조기 발견과 치료가 삶의 질을 개선시킬 수 있기 때문에 담당하는 내분비 전문의가 갑상선 기능, 내당증, 지질이상, 성선기능, 골밀도 등에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

Center (참고)	N(명)	성인 키	갑상선 기능 저하 %	성장호르몬 저하 %	비정상 혈당/인슐린 %	성선기능이상 %	골밀도 감소 %
NY ¹	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NIH ²	26	42% -2SD 보다 작음	57%	57% (N=7)	38%고혈당: 고인슐린혈증27%; 대사증후군21%	남자: 43% 성선기능저하 (N=7) 여자: 77% 조기난소부전 (N=13)	92% (N=13) 골무 기질 감소
CCHM C ³	5	60% -2SD 보다 작음	80%	33% (N=3)	2명 당뇨	남자: 80% 성선기능저하	NA

내분비 기능에 영향을 미치는 약물과 치료

안드로겐 치료

안드로겐 치료는 혈구 수치를 개선시켜 성장 속도를 향상시킬 수 있지만 골성숙을 촉진시켜 성장기를 단축시킬 수 있다. 판코니빈혈 환자에서 남성 호르몬 치료를 하는 기준은 혈액학을 전공한 전문의에 의해 결정되어야 하는데, 안드로겐 치료가 추후 조혈모세포 이식에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 안드로겐은 남아와 여아 모두에서 남성화를 유발할 수 있으며, 성장 속도가 빨라질 수 있지만 골 성숙도 빨라진다. 따라서 남성 호르몬 치료를 받는 소아는 잘 자라는 것처럼 보이지만 성인 키는 작을 수 있다. 남성 호르몬 치료를 하기 전에는 골연령을 꼭 확인해야 한다.

남성호르몬 치료가 키와 골성숙에 미치는 영향에 대해서는 가족들과 상의가 필요하다. 남성호르몬 치료를 하는 동안에는 매 6개월마다 골연령을 재평가 해야 한다.

대량 수혈

대량 수혈은 철 과부하로 인해 내분비 기능에 영향을 미칠 수 있다. 내분비 샘에 철이 축적되면 고환 기능에 영향을 미칠 수도 있으며 당뇨병, 일차성 갑상선 기능 저하증, 부갑상선 기능 저하증, 뇌하수체 기능 이상 등이 발생 할 수 있다.

조혈모세포 이식

이식은 질병의 상태와 관련이 있다. 질병이 있는 상태에서 갑상선 호르몬이나 성선 기능, 영양 상태, 당 조절 능력을 평가하는 것은 적절하지 않다. (9장과 10장 참고)

- Cytoxan은 남성과 여성의 성선 기능에 영향을 미치는데 그 정도는 용량에 비례한다.
- Glucocorticoid는 식욕을 증가시키고 체중증가, 인슐린 저항성, 고혈당을 유발하며 심한 경우 인슐린 치료가 필요한 경우도 있다.
- Metaclopromide는 프로락틴을 증가시켜 유두에서 유즙이나 체액 분비가 있을 수 있고 갑상선 기능이나 사춘기 발달에 영향을 미치기도 한다.
- 항경련제 치료는 갑상선 기능을 변화시킬 수 있고 특히 valproate와 같은 일부 항경련제는 체중 증가와 난소 기능의 변화를 일으키기도 한다.

조혈모세포 이식 후에는 여러 호르몬의 변화가 오게 된다. 일시적이거나 지속적인 성장호르몬 결핍에 의한 성장 장애, 일차성 갑상선 기능 저하증, 성선기능 부전이나 다른 호르몬 결핍증이 생길 수 있다. 조혈모세포 이식에 의한 가장 흔한 후기 합병증은 일차성 갑상선 기능 저하증, 부분 성선기능 부전, 골감소증이다. 고혈당을 포함한 이러한 여러 내분비 질환들에 대한 위험인자는 조혈모세포 이식 전부터 있을 것으로 생각된다.

요약

판코니빈혈 환자들은 일반 인구나 부모로부터 예측할 수 있는 성인 키보다 대개 작아서 평균적으로 3 퍼센트 미만이지만, 많은 판코니빈혈 환자들은 키가 그렇게 작지 않다. 판코니빈혈 환자는 성장 호르몬 분비의 감소, 갑상선 기능 저하증, 췌장 베타 세포의 인슐린 분비 능력 감소와 인슐린 저항성에 의한 비정상적인 당 대사로 인해 성장 장애가 동반된다. 더불어 사춘기 발달과 생식 능력도 정상적이지 않을 수 있고 뼈의 무기질화도 제대로 이루지지 않을 수 있다.

판코니빈혈에서 내분비 질환이 생기는 원인은 명확하지 않다. 갑상선 기능 저하는 대개 갑상선 자극 호르몬의 증가가 동반되어 일차성 갑상선 기능 저하로 생각되는 경우가 많지만 시상하부-뇌하수체 조절 이상으로 뇌하수체에서 갑상선 자극 호르몬 분비에 이상이 있을 수도 있다. 고혈당/고인슐린혈증은 췌장베타세포의 기능 이상과 관련 있을 것으로 생각된다. 반면 성장 호르몬 부족은 시상하부나 뇌하수체 문제에 기인한 것으로 보인다. 따라서 이러한 내분비 질환을 일으

키는 공통된 원인은 아직 없는 것으로 생각된다. 아마도 판코니빈혈 환자에서 부적절한 손상 복구 과정을 거치면서 만들어진 과도한 활성 산소에 의해 호르몬 분비 세포들이 손상을 받아 생기는 것이 아닌가 추측된다.

최근 판코니빈혈 환자에서 동반된 혈액학적 문제들이 조혈모세포 이식의 성공률이 높아지면서 완치되는 경우가 늘어나 장기적 합병증의 중요성이 대두되고 있다. 예상 수명이 증가함에 따라서 예전에는 이차적인 문제로 생각했던 혈액학적 이외의 합병증과 성인 키에 대한 것과 같은 삶의 질을 개선시킬 수 있는 방법들에 대한 대비가 필요하다. 따라서 내분비 전문의가 내분비 질환에 대한 치료 과정의 처음부터 개입하고 감독해야 한다. 치료 방법은 개개인에 맞추어 결정해야 한다. 판코니빈혈 환자에서 흔하게 동반되는 내분비 질환인 성장장애, 인슐린 부족/고인슐린혈증/당불능증, 갑상선 기능 저하에 대해 추적 관찰 해야 한다.

이러한 내분비 질환에 대한 주의 깊은 관찰이 판코니빈혈 환자들이 한층 더 즐겁게 살아가고 그들의 삶의 질을 개선시키는데 큰 역할을 할 것이며 전인 치료야말로 최적의 삶의 질을 보장하는 것이다.

참고문헌

1. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; 107: 744-754.
2. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 2624-2631.
3. Sherafat-Kazemzadeh R, Mehta SN, Care MM, Kim MO, Williams DA, Rose SR. Small pituitary size in children with Fanconi anemia. *Pediatric Blood and Cancer* 2007; 49: 166-170.
4. Elder D, D'Alessio DA, Eyal O, et al. Abnormalities in glucose tolerance are common in children with Fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatric Blood and Cancer* 2008; 51: 256-260
5. Eyal O, Blum S, Mueller R, Smith F, Rose SR. Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia who have borderline thyroid function. *Pediatric Blood and Cancer* 2008; 51: 652-656.
6. Wadwa RP, Rose SR, Eaton ME, and the Fanconi Anemia Comprehensive Care Center. Endocrine effects of Fanconi anemia. *Pediatric Research* 2003; 52: 437A.
7. Polgreen LE, MacMillan ML, Wagner JE, Moran A, Petryk A. Impaired first-phase insulin secretion in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. 2008; (submitted).
8. Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical*

Endocrinology and Metabolism 2006; 91: 899-905.

9. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; 86: 2856-2862.
10. Wagner JE, Davies SM, Auerbach AD. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of Fanconi anemia. Forman SJ, Thomas, ED, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Malden, MA: Blackwell Science, Inc: 1998.
11. Spencer CA, Hollowell JG, Kararosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 4236-4240.
12. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
13. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 5483-5488.
14. Rose SR. TSH above 3 is not usually normal. *The Endocrinologist* 2006; 16: July-August.
15. Aynsley-Green A, Zachmann M, Werder EA, Illig R, Prader A. Endocrine studies in Fanconi's anemia. *Archives of Disease in Childhood* 1978; 53: 126-131.
16. Zachmann M, Illig R, Prader A. Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency. *Journal of Pediatrics* 1972; 80: 159-160.
17. Nordon UZ, Humbert JR, MacGillivray MH, Fitzpatrick JE. Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *American Journal of Diseases of Children* 1979; 133: 291-293.
18. Dupuis-Girod S, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 129-133.
19. Potchedly C, Collipp PJ, Wolman SR, Suwansirikul S, Rezvani I. Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *Journal of Pediatrics* 1971; 79: 93-96.
20. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *Journal of Pediatrics* 2003; 143: 415-421.
21. Swift M. Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia. *Nature* 1971; 230: 370.
22. Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients: a review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1991; 51: 1-12.
23. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994; 84: 1650-1655.
24. Stahnke N. Leukemia in growth-hormone-treated patients: an update, 1992. *Hormone Research* 1992; 38: 56-62.

25. Blethen SL, Allen DB, Graves D, et al. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study Experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 1704-1710.
26. Taback SP, Dean HJ. Mortality in Canadian children with growth hormone (GH) deficiency receiving GH therapy 1967-1992. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 1693-1696.
27. MacGillivray MH, Blethen SL, Buchlis JG, et al. Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic? *Pediatrics* 1998; 102: 527-530.
28. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Hormone Research* 2007; 68 Suppl 5: 41-47.
29. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 5247-5253.
30. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 5188-5196.
31. Bowlby DA, Rapaport R. Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2004; 2 Suppl 1: 68-77.
32. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatric Drugs* 2004; 6: 93-106.
33. Gibney J, Johannsson G. Safety of growth hormone replacement therapy in adults. *Expert Opinion on Drug Safety* 2004; 3: 305-316.
34. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 3494-3498.
35. Morrell D, Chase CL, Kupper LL, Swift M. Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes* 1986; 35: 143-147.
36. Woodard TL, Burghen GA, Kitabchi AE, Wilimas JA. Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1981; 53: 905-908.
37. Wilson DM, Frane JW, Sherman B, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone and a combination of both. *Journal of Pediatrics* 1988; 112: 210-217.
38. Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine* 1996; 20:

463-466.

39. Sigfrid LA, Cunningham JM, Beeharry N, et al. Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)* 2004; 82: 325-335.

40. Pagano G, Youssoufian H. Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage. *Bioessays* 2003; 25: 589-595.

41. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 908-17.

42. Rose SR. Induction of puberty in female hypogonadism. *The Endocrinologist* 1996; 6: 439-442.

43. Alter BP, Frissora CL, Halpérin DS, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. *British Journal of Haematology* 1991; 77: 410-418.

제 8 장

판코니빈혈에서 청력과 귀의 기형

H. Jeffrey Kim, MD, FACS, Christopher Zalewski, MA, and Carmen C. Brewer, PhD

서론

1927년 의사인 Guido Fanconi가 귀 기형 과 판코니빈혈과의 관계를 발견했다. 그는 370여명의 판코니빈혈 환자들 중 11.3%에서 난청이, 14.9%에서 귀 기형이 있음을 1993년에 보고하였다.¹ 그러나 판코니빈혈에서 귀에 관련된 증상에 대한 자세한 설명은 보고하지 않았다. 이 장에서는 귀의 정상적 구조와 기능, 난청의 종류와 정도, 판코니빈혈 환자에서 흔히 관찰되는 신체적, 청각적소견, 그리고 난청의 치료 방법과 가능한 재활 치료에 대해 기술하고자 한다.

귀의 구조와 기능

귀는 세 개의 주요한 구역이 있다: 외이, 중이, 내이(그림 1). 외이에서 두개의 주요 부분은 귓바퀴와 외이도이다. 중이는 고막과 청소골이라 불리는 세 개의 작은 뼈: 추골(malleus), 침골(incus), 등골(stapes)로 이루어져 있다. 추골은 고막에 부착되어 고막으로부터 다른 두 개의 청소골과 내이를 연결해주는 다리 역할을 한다. 내이의 청력 담당 부분은 달팽이관으로, 유체가 들어 있는 여러 개의 관들로 채워져 있다.

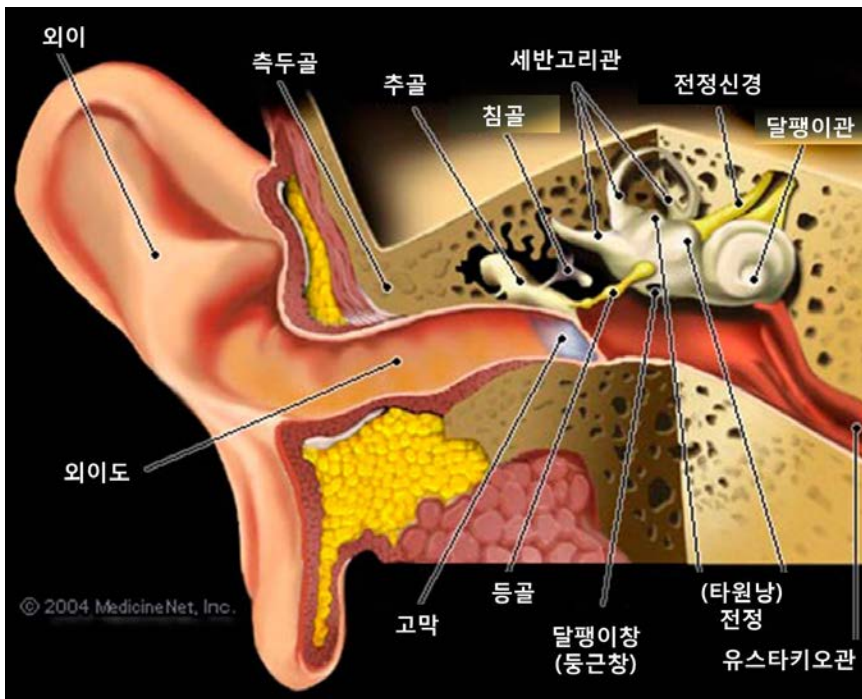


그림 1. 귀의 구조

출처; MedicineNet.com

음파는 외이도를 통해 들어가 실제로 드럼을 두드리듯이 고막을 진동시킨다. 이 진동은 세 개의 작은 청소골에 도달하여 소리를 증폭시킨다. 음파가 내이에 도달하면, 달팽이관 안의 유체가 움직이면서 수천 개의 작은 유모세포(hair cells)를 자극한다. 이 유모세포들은 소리의 진동을 전기적 신호로 변화시켜 청신경을 따라 달팽이관에서 뇌로 전달시킨다. 그러면 뇌는 그 신호를 우리가 이해할 수 있는 언어와 주변 소리로 바꿔준다.

난청의 유형과 정도

일반적으로 주요한 세 가지 유형의 난청이 있다: 전음난청(전도난청), 감각신경난청, 혼합난청(전음난청과 감각신경난청이 혼합된 형태). 전음난청은 대부분 외이나 중이의 문제로 인해 소리가 내이에 도달하지 못하여 발생한다. 전음난청은 대부분 중이의 감염, 과도한 귀지의 축적, 고막천공으로 인해 생긴다. 드물게 중이청소골의 기형이나 비정상적인 반흔조직의 생성으로 인해 중이청소골의 움직임이 제한되어 발생 할 수 도 있다.

감각신경난청은 내이의 유모세포가 손상되어 음파를 전기적 신호로 변형시키지 못해 발생한다. 이러한 유형의 난청은 대부분 노화, 과도한 소음에 노출, 특정한 항암제나 정맥용 항생제와 같은 특정 약물에 의해 초래된다. 만약 내이의 청각신경이 손상되거나 소실되면 소리가 뇌로 전달 되지 못한다.

소리의 크고 작음과 높고 낮음으로 묘사될 수 있다. 따라서 난청은 수시로 변화하는 소리의 강도와 다양한 음의 높낮이를 얼마나 인지하지 못하느냐에 따라 구분할 수 있다. 청력학자는 난청의 유형, 종류, 정도를 검사한다. 행동청력검사(behavior audiologic tests), 이음향방사검사(otoacoustic emission tests), 뇌간유발반응검사(brainstem-evoked auditory response tests (BAER))를 포함하는 몇몇 종류의 측정법이 있다. 환자의 나이와 협조 여부에 따라 어떤 측정법이 적당한 지 결정한다. 아주 어린 소아들의 경우, 대부분 정확한 진단을 위해 2-3가지의 검사가 필요하다.

들을 수 있는 데시벨의 높이에 따라 난청이 분류된다. (데시벨: 소리의 강도를 재는 단위): 경도 난청 (> 25-40 dB HL); 중등도 난청 (> 40-70 dB HL); 중증 난청 (> 70-90 dB HL); 고도 난청 (> 90 dB HL). 경도에서 중등도 사이 난청인 경우 일상적인 대화를 이해하기 어려우며, 특히 주변에 소음이 있는 경우 더더욱 그렇다. 중등도에서 중증 난청인 경우, 말소리가 매우 커야만 대화를 이해할 수 있다. 고도 난청인 경우, 보청기를 착용해도 대화하기 힘들다.

판코니빈혈에서 귀와 청력

판코니빈혈에 대한 의학논문에서 귀에 관련된 증상에 대해 기술한 케이스는 드물다. 이러한 판코니 빈혈에서의 귀 증상에 대해 체계적으로 조사해 밝히기 위해, 메릴랜드베데스다의 국립보건원(National Institutes of Health, Bethesda, MD)은 20명의 판코니빈혈환자에 대한 전향적 연구를 시행했는데,² 이는 선천골수부전증후군에 대한 전향적 연구의 일환으로 진행되었다. 환자들의 나

이는 5세에서 41세 사이였다. 4명의 환자가 청력검사표(audiogram)와/이나 측두골전산화단층촬영이 불가능하여 제외되었다. 16명 환자의 32개 귀 중 4명의 판코니빈혈 환자의 5개 귀는 수술적 치료로 선천적 상태가 변경되어 제외되었다. 따라서 연구 결과는 27개의 귀(16명 환자)에 대한 결과만 반영하였다. 모든 환자들은 종합적인 청력과 현미경학적 귀 평가를 포함한 이비인후과적 평가를 시행하였다.

현미경학적 검사를 하고막 27개 중 17개(63%)의 기형을 관찰하였고, 1례에서는 외이도가 발달되지 않아 소실(외이도 폐쇄증)되었음을 관찰하였다. 기형은 작은 고막, 짧고 비정상적으로 위치해 있는 추골, 고막 아래에 비정상 골 섬(bony islands) 등을 포함하였다(그림 2). 난청은 27개의 귀 중 14개(53%)에 있었으며, 13개의 귀는 정상 청력 상태였다.

대부분이 경도 난청이었고, 전음난청(9례, 65%)이 가장 흔하였다. 그 다음으로 감각신경난청(3례, 21%), 혼합난청(2 케이스, 14%)를 확인하였다. 이러한 결과는 판코니빈혈 환자의 절반 이상이 고막 기형 또는 중이의청소골 기형에 의한 경도의 전음난청이 있음을 시사한다.

그림 2.

정상 고막



판코니빈혈 환자의 비정상 고막



요약하면, 대부분의 전음난청이 판코니빈혈 환자들에서 50%이상에서 확인하였다. 고막의 선천적 기형과 중이의청소골 기형은 67%의 귀에서 발견되었다. 난청과 선천적 귀 기형의 발병률은 이전 보고 보다 훨씬 더 높았다.이 연구는 청력이 정상이거나 약간 감소했을 때도 보일 수 있는 판코니빈혈의 특징적인 소견임을 시사한다.

청력소실의 결과

아이들은 듣기를 통해 언어구사능력과 의사소통능력을 발달시키고 학습을 촉진한다. 경도 청력장애(25-40 dB HL) 아동은 작은 소리나 먼 소리를 듣기 어렵다. 이들은 모음은 명확하게 들을 수 있으나 영어의 "s", "f", "th"와 같은 무성음(성대를 울리지 않는) 자음을 듣기 어렵다. 경도 청력장애가 있는 학동기 아이들은 보통수준의 소음이 존재하는 일반적인 교실에서 생활하는데 어려움을 겪는다.³ 중증도(41-55 dB HL) 청력장애가 있는 아동들은 일상적인 대화의 상당부분을 놓친다. 이 아이들은 단어, 문법, 언어적인 대화의 부분들에서도 어려움을 겪을 수 있다. 한 쪽 장

애가 있는 아이(한쪽 귀는 정상, 다른 쪽 귀는 적어도 경도 청력장애가 있는)들도 어려움을 겪는다. 만약 이런 아이들의 계속적으로 소음이 존재하는 장소에서 들어야 한다면, 학업적인 성취와 사회적 상호작용 형성에 문제가 생길 수 있다.

아동의 청력손상 조기 발견과 중재

아동에서 청력소실 발견되거나 의심된다면 귀와 청력에 대한의학적 평가를 종합적으로 받는 것이 중요하다. 청력소실을 빨리 발견하여 빨리 치료할수록 영구적으로 남는 후유증이 심하지 않게 된다. 청력장애 아동들은 다음과 같은 특수 교육과 서비스를 받는 것이 필요하다.

교실 내에서 좋은 조건의 자리;

소리 증폭 시스템;

청력소실 개선을 위한 수술적 중재;

전문가와와의 정기적인 대화 및 언어 치료.

“장애우 교육 조례(Individuals with Disabilities Education Act (IDEA), 미국)”에 따르면 청력장애 아이들은 출생부터 3세, 그리고 학동기(3세-21세) 동안 적절한 조기 중재 프로그램에 참여하여야 한다.⁴ IDEA가 정의한 바에 의하면 청력장애는 “영구적이거나 간헐적으로 아동의 교육적 성취에 영향을 주는 듣기 장애”이다. 그러한 아동들을 위한 조기 중재는 보통 가족을 중심으로하는 다학제적인 서비스이다.

소리 증폭

보청기

청력학자와 조기 중재팀은 청력 장애가 있는 아동들이 소리 증폭이 필요한 지 여부를 평가해야 한다. 생후 4개월 정도로 어린 영아들은 보청기(hearing aids)와 청각보조장치(assistive listening devices, ALD)와 같은 증폭기를 사용 할 수 있다. 보청기는 모든 종류의 난청(전음, 감각신경, 혼합난청)에서 유용하다.

보청기에는 여러 종류가 있다. 디자인(아날로그 또는 디지털), 크기(외이도 만큼 작은 크기 또는 큰 귀걸이형), 소리 증폭의 정도, 기타 추가 장치의 여부에 따라서 달라진다. 그러면서도 모두 다음과 같은 공통적인 부품을 포함한다:

- 1) 소리를 감지하기 위한 마이크;
- 2) 소리를 크게 만들기 위한 장치;
- 3) 증폭된 소리를 귀로 전달하는 수신기.

귀걸이형 보청기는 아동에게 가장 많이 쓰이는 종류의 보청기이다. 이것은 다양한 종류의 난청에 적용할 수 있고 소리 증폭의 정도를 서로 다른 정도로 조절할 수 있다. 이 보청기는 다루기가 쉽고 아이들과 보호자가 모니터 할 수 있다. 플라스틱으로 만들어진 귀 꽃이(ear mold)는 보청기를 귀에 고정시키도록 귀 크기에 알맞게 제작하며, 아동이 자라면 분리할 수 있고, 쉽게 다

시 제작할 수도 있다. 보청기는 대부분 다른 청취 기기와 함께 사용 할 수 있도록 직접 오디오 입력이 가능하게 설계되어있다.

청각보조장치

청각보조장치는 청각 장애가 있는 이들이 일상적인 대화를 보다 잘 할 수 있도록 탁월한 도움을 준다. 청각보조장치만 사용하거나 보청기를 함께 사용할 수도 있다. 청각보조장치는 주위 소음이 심한 곳(학교 교실, 식당, 극장, 회의실)에서 추가적인 도움을 제공한다. 가장 흔히 사용하는 청각보조장치는 라디오와 같이 주파수변조(frequency modulation, FM) 시스템을 이용한다. 개인용 주파수변조 시스템은 말하는 사람의 전송마이크와 듣는 사람이 사용하는 수신기로 구성된다. 예를 들어, 이 장치는 주파수변조 수신기를 이용하여 교실에서 마이크를 사용하는 선생님의 목소리를 주위 소음이 있더라도 더 또렷하게 들리도록 해준다.

판코니빈혈 환자 난청의 수술적 치료

중이 수술

중이의 뼈가 잘못 형성되어 정상적으로 진동하지 못하는 경우에는 음파를 증폭할 수 없으며 달팽이관으로 전달할 수 없다; 따라서 전음난청을 유발한다. 판코니빈혈의 경우, 이소골을 통하는 비효율적인 소리 전달의 원인으로 생각하는 두 가지는 등골 주위에 흉터를 남기는 추골과 고막 아래 골섬(bony island)의 결합과 외이도의 부재이다. 때때로 이소골의 일부가 내이로 음파 전달을 못할 수도 있다. 이러한 요인으로 인한 전음난청은 수술로 교정할 수 있는 경우도 있다. 내이 나 청각 신경의 손상으로 인한 감각신경난청은 수술로 교정할 수 없다.

정상적인 음파 전달을 회복시키는 중이골 수술(이소골 연쇄 재건술 이라고 불리기도 한다)에서는, 이소골의 움직임을 제한하는 뼈와 섬유조직을 교정하거나, 움직이지 않는 이소골이 인공 중이골로 대체된다. 인공뼈는 대개 인조 뼈 (수산화인회석), 티타늄, 그 외 생체에 적합한 물질로 만든다. 중이골 수술은 국소진정마취나 전신마취하에 이루어지며, 일반적으로 한 시간에서 세 시간 정도 소요된다.

중이 수술을 하기 전에, 귀 전문가(이비인후과), 환자와 환자 보호자는 반드시 보청기와 같은 다른 다양한 치료 방법 등도 함께 고려하여 시행하여야 한다. 심장질환, 출혈성질환, 골수부전으로 인한 감염의 위험 등 심각한 질환이 있는 환자들은 시험적으로 보청기를 먼저 사용해 보는 것이 좋다. 중이골 수술은 보통 환자가 7살 이후에 그리고 빈번한 감염의 위험이 낮을 때 시행하는 것을 추천한다.

판코니빈혈이 아니더라도 중이골 수술을 통해서 75%에서 90%환자에서 전음난청이 호전된다.⁵ 흔하지 않지만, 수술의 다음과 같은 부작용이 생길 수 있다:

- 1) 더 심각한 난청 또는 수술 후 청력 증진 효과 없음(10%에서 20% 미만의 레에서 발생). 완전한 청력 소실은 극소수이다;

- 2) 귀에 있는 얼굴신경의 손상으로 인한 안면마비. 이 경우는 극소수이고, 보통 귀 수술 중 모니터를 사용하여 최대한 얼굴신경 손상의 위험을 줄인다;
- 3) 몇 개월간 지속될 수 있는 혀의 미각 변화;
- 4) 수술 후 계속되는 어지러움과 귀에서 울리는 듯한 느낌. 둘 다 흔하지 않다.

이식형 BAHA 청각장치

뼈고정보청기(bone-anchored hearing aids, BAHA)는 이소골연쇄 또는 외이도 발달 문제로 인한 전음난청에서 일반적인 보청기 사용을 할 수 없는 경우이거나 전통적인 중이골 수술을 할 수 없는 경우 매우 유용하다.⁶ BAHA는 소리의 진동을 외이도나 중이를 건너뛰고 두개골(머리뼈)로 전달하여 내이로 직접 전달하는 방식으로 작동한다. 이 BAHA 시스템은 1977년 유럽에서 사용하였으며 1996년에 미국에서 전음청력장애나 혼합청력장애의 치료로서 인정을 받았다.

BAHA시스템에서 티타늄이식물을 잠깐의 수술과정을 통해 심고 석 달 동안 두개골과 융합시킨다. 티타늄이식물에 부착된 음파장치가 두개골을 통해 내이에 소리의 진동을 전하면 이것이 내이의 신경섬유를 자극한다.

판코니빈혈 환자 가족에 대한 청력과 귀 선별검사

판코니빈혈로 진단되면, 형제 자매들도 판코니빈혈 여부를 감별하기 위한 검사를 해야 한다. 50% 이상의 판코니빈혈 환자들이 청력소실과 고막과 중이골 이상을 가지고 있다. 만약 환자의 형제 자매가 판코니빈혈에 특징적인 염색체 절단 검사에서 양성은 아니지만, 판코니빈혈과 연관된 귀와 청력검사결과를 보이면, '섬유모세포에 염색체이상유발제(clastogen)를 이용한 염색체파손검사'와 같은 추가 유전자검사를 시행하여 판코니빈혈을 감별해야 한다. 체세포섞임증(somatic mosaicism)이 있는 판코니빈혈 환자 중 대략 10-20%에서는 말초혈액의 염색체파손검사서 정상이다.⁷ 염지가 없거나 재생불량빈혈과 같은 임상증상이 없는 경우에는 판코니빈혈의 진단이 종종 늦어진다. 판코니빈혈의 조기발견과 진단은 신속한 조기검진을 통한 적절한 시점의 치료를 의미하며, 결국 전체적인 예후를 향상시키는 것이다.

주기적인 청력감시

판코니빈혈 환자들은 백혈구감소증, 중증빈혈에 의한 다수의 수혈, 고형암과 혈액악성질환을 경험하기가 쉽다. 결과적으로 귀에 부작용을 갖는 주사용 항생제(예, aminoglycoside), 철 킬레이트제제(예, desferoxamine)들, 항암제(예, cisplatin)들을 투약 받을 확률이 높다. 이러한 환자들이 귀의 독성 약제에 노출되는 동안, 정기적으로 청각 기능에 대한 철저한 감시가 이루어져야 한다.

결론

선천적 청력 손실과 고막과 중이 변형은 이전에 보고되었던 것보다 더 흔하게 판코니빈혈과 연관이 있다.

판코니빈혈 환자들은 이 질환을 잘 아는 이비인후과 전문의와 청각학자(audiologist)에게 포괄적인 귀 검사를 하고 청력에 대해서도 평가 받아야 한다.

판코니빈혈과 관련된 청력문제는 적절한 증폭 또는 수술적 교정을 통해 성공적으로 치료할 수 있다.

참고문헌

1. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, et al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia. *Pediatrics* 1993; **91**: 1116-1120.
2. Kim HJ, Brewer CC, Zalewski C. Otologic manifestations in Fanconi anemia. The Triologic Society Meeting. Combined Oto-laryngology Spring Meeting. Chicago, IL, 2006.
3. Roberts JE, Wallace IF, Brackett D. *Pediatric Otolaryngology and Neurotology*. Lalwani AK, Grundfast KM, eds, Philadelphia, PA, Lippincott-Raven Publishers; 1998.
4. The Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) 1997. http://www.ed.gov/offices/OSERS/Policy/IDEA/the_law.html
5. Krueger WW, Feghali JG, Shelton C, et al. Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prosthesis. *Otolaryngology and Neurotology* 2002; **23**: 836-839.
6. Tjellstrom A, Hankansson B, Granstrom G. Bone-anchored hearing aids: current status in adults and children. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2001; **34**: 337-364.
7. Soulier J, Leblanc TL, Larghero J, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005; **105**: 1329-1336.

제 9 장

형제간 일치 공여자 조혈모세포이식

Farid Boulad, MD

판코니빈혈에서 형제간 일치(matched sibling donor, MSD) 이식은 골수의 무형성증이 있는 환자들에서 골수형성이상증후군이나 백혈병으로 진행을 예방하거나 또는 이미 골수형성이상증후군이나 백혈병으로 진행된 환자들의 완치를 위한 치료로 현재까지 가장 좋은 방법이다.

개요

1980년대 초에 판코니빈혈 환자들에게 형제간 일치 공여자 이식 시 전처치로 사용하였던 고용량 시클로포스파미드(cyclophosphamide)와 방사선조사는 종종 이식 후 조기에 장기독성이나 사망을 초래하였다. 파리의 성루이스 병원의 글루크만(Eliane Gluckman, MD)은 판코니빈혈 환자들이 질환의 특성상 고용량 알킬화제제 치료나 방사선조사에 매우 민감하다는 것을 발표하였다.¹ 시클로포스파미드의 저용량(20-40mg/kg)과 함께 400-600 cGy의 흉복부 또는 전신 방사선조사를 전처치로 사용하면서 독성을 줄일 수 있었고 HLA 가 일치하는 형제간 이식의 결과가 매우 향상되었다. 이에 따라 형제간 일치 공여자 이식에서 세포감퇴요법이 표준치료가 되었다.

지난 20년간 판코니빈혈 연구재단(Fanconi Anemia Research Fund)과 IBMTR/ABMTR²의 공동후원을 통하여 많은 병원들의 판코니빈혈 치료 전문가들이 표준항암화학요법과 방사선 전처치 요법의 독성을 줄임과 동시에 생착을 증진시키고 이식편대숙주병을 감소시킬 수 있는 프로토콜을 개발 중이다. 이식을 하는 판코니빈혈 환자는 적은 숫자이므로 공동연구가 필수적이다.

형제간 일치 조혈모세포이식의 결과

판코니빈혈 환자에서 가장 효과적인 형제간 조혈모세포이식의 프로토콜에 대한 연구가 진행 중이다. 성루이스병원(프랑스); IRCCS Gaslini and IRCCS Policlinico, San Pavia (이탈리아); University of Parana (브라질); Hadassah Hospital (이스라엘); Charite Hospital (독일); Tokai University (일본); University of Minnesota (미국); Cincinnati Children's Hospital Medical Center(미국); Hackensack University(미국); Memorial Sloan-Kettering(미국)를 포함하는 전세계의 여러 센터에서 판코니빈혈 환자들의 이식을 적극적으로 시행하고 있다. 판코니빈혈 환자들의 형제간 일치 이식의 결과는 매우 고무적이다(표 1 과 2).

형제간 일치 이식을 시행한 많은 수의 판코니빈혈 환자들의 결과를 보고한 연구들이 있으며 전체적으로 250명의 환자들이 포함되어 있다. 초기 연구에서는 무병생존율이 64%였다. 최근 여러 센터로부터의 자료들은 81-93%의 매우 고무적인 무병생존율을 보고하고 있다. 이러한 결과는 판코니빈혈이 아닌 HLA-일치 형제간 이식이 표준치료로 정립되어 있는 중증재생불량빈혈 또는 혈색소병증(지중해빈혈과 겸상적혈구빈혈)과 같은 비악성 혈액질환의 이식 결과와 비슷한 것이다.

표 1. 판코니빈혈에서 혈연간 일치 조혈모세포이식 - 전신방사선조사 포함 전처치요법

저자 년도	Socie, Gluckman; 프랑 스 2007	Ayas; 사우디아라비아 2001	Dufour; 이탈리아 2001	Harris; 신시내티 2007
환자 수	50	19	27	35
나이	11 (4-26)	9 (3-15)	6 (2.4-13)	7.6 (3-23)
진단	재생불량빈혈 43 MDS 7	재생불량빈혈	재생불량빈혈 25 MDS 2	재생불량빈혈 30 MDS/AML 5
전처치	CY 20-40 TAI 500 hATG 120	CY 20 TAI 400 hATG 160	22명은 TBI/TAI 500 CY 20; 5명은 CY 120	CY 20 TAI 400 hATG 120
GvHD 예방약제	CSA	CSA 13; CSA/MTX 6; hATG 120 19	CSA/MTX (26); MTX (1)	CSA/ 스테로이 드 ATG 120
이식 공여원	골수 46 제대혈 4	골수	골수 26 제대혈 1	골수 32 제대혈 3
생착 실패	4/49	2/19 (후기)	8%	2/35
사망률	18: 1 거부반응; 7 GvHD; 4 이차 종양; 6 기타원인	5: 1 패혈증; 1 출혈; 2 CMV; 1 AML	18.5% (전체 사망 및 치료연관 사망 률)	11% 2 치료연관사망; 1 백혈병; 1 이차종양
무병생존	64% 32/50	74% 14/19	81.5%	89% 29/35

약어; MDS, 골수형성이상증후군; GvHD, 이식편대숙주병, CY, 시클로포스파미드(mg/kg); TAI, 흉복부방사선조사(Gy); TBI, 전신방사선조사(Gy); hATG, (말 유래)항흉선글로불린; CSA, 싸이클로스포린; MTX, 메토틱렉세이트; CMV, 거대세포바이러스; AML, 급성골수성백혈병

발표된 연구결과에서 사용되었던 전처치 요법은 주로 다음과 같은 것을 포함한다.

- 전신림프절방사선조사, 시클로포스파미드(CY), 항흉선글로불린(ATG) (프랑스, 이탈리아, 신시내티)
- 플루다라빈(Fludarabine, Flu), 시클로포스파미드, ATG (이스라엘, 일본, 이탈리아와 미네소타)
- 시클로포스파미드 단독 (브라질)

저자 년도	Bonfim, Pasquini; 브 라질 2007	Bitan, Slavin; 이스라엘 2007	Yabe, M, Yabe, H; 일 본 2008	Ebell; 독일 직접연 락	Gillio; 뉴저지; 직접연락	Wagner, MacMillan; 미네소타 2006
환자 수	43	5	5	2	3	11
나이	9 (5-29)	12 (9-31)	8 (6-17)	?	?	9.5 (4-22)
진단	AA	AA 3 AML 2	AA	AA	AA	AA 10 MDS 1
전처치	CY 60	CY 10 Flu 180 fATG 40	CY 40 Flu 150 rATG 5	Bu 2 Flu 180 fATG 60	CY Flu ATG	CY 20 Flu 175 ATG 150
GvHD 예방약제	CSA/ MTX	ATG/ Campath CSA	CSA 또는 CSA/MTX	OKT3/ CSA	CSA/ 스테로이드 ATG	CSA/ 스테로이드
이식 공여원	골수	골수 3 제대혈 1 말초혈 1	골수	골수 말초혈	골수	골수 8 제대혈 3
T-세포제거	없음	없음	없음	없음	없음	8(+)/11
생착 실패	5/43	0	0	0	0	1/11
급성 GvHD >정도 2 만성 GvHD	급성 17%; 만성 28%	급성 1; 만성 1	없음	?	없음	만성 1
사망률	6% 2 거부반응; 1 치료연관 사망	0%	0%	1/2	0%	2 of 11: 1 백혈병; 1 GvHD
무병생존	40/43	5/5	5/5	1/2	3/3	9/11

약어; MDS, 골수형성이상증후군; GvHD, 이식편대숙주병, CY, 시클로포스파미드(mg/kg);
Flu, 플루다라빈(mg/m²); Bu, 부셀판; ATG, 항흉선글로불린; AA, 재생불량빈혈
CSA, 싸이클로스포린; MTX, 메토틱렉세이트; AML, 급성골수성백혈병

대부분의 센터에서 이러한 전처치 제제들을 조합하여 사용한 후 변형되지 않은 골수를 사용하는데 일차 또는 이차적인 이식편의 생착실패 위험도는 5-10%이다. 이식편대숙주병의 예방을 위한 치료는 대부분 사이클로스포린(cyclosporine, CSA)을 사용하며 스테로이드와 병용하기도 한다. 일부 센터에서는 메토트렉세이트, 항흉선글로불린(ATG), OKT3 또는 Campath와 같은 다른 제제를 사용한다. 이와 같은 예방요법을 통한 광범위한 연구에서는 급성이식편대숙주병의 위험도가 적게는 8% (CSA/MTX 사용)에서부터 높게는 55% (CSA 단독사용)까지 다양하다.

미네소타 대학의 센터에서는 CY/Flu/ATG 전처치와 T-세포를 제거한 골수를 이식하여 생착부전과 이식편대숙주병의 발생을 최소화하였다.

판코니빈혈 환자들에게 이식을 시행하는 의사들은 좀더 효과적인 이식방법을 찾기 위하여 지속적으로 연구 프로토콜을 시험한다. 이 책의 부록에 수록된 판코니빈혈 전문가들에게 그들의 최신 프로토콜에 대해 문의해보도록 권유한다.

이들 지침을 제정하기 위하여 참여한 의사들의 일치된 의견은 다음과 같다: 만약 이식센터가 판코니빈혈의 이식을 5례 미만으로 한다면 판코니빈혈의 경험이 많은 좀더 큰 센터로 의뢰를 하는 것을 추천한다. 판코니빈혈 환자들은 종종 다른 이식에서는 흔히 발생하지 않는 장기독성(점막염, 위장관계 독성, 출혈성방광염), 감염, 이식편 생착부전, 이식편대숙주병, 인슐린 치료가 필요한 포도당 불내성과 같은 합병증의 발생 위험이 높다.

이식의 진행

확진(Definitive diagnosis)

형제간 일차 골수이식을 시행하려고 하는 판코니빈혈 환자에서는 우선적으로 판코니빈혈의 확진 되어야 한다(제2장 참조).

조직적합항원 일치 형제가 있는 판코니빈혈 확진 환자들은 모두 이식을 진행할 수 있는 후보이다. 이식의 적응증과 시기는 때때로 논란이 있으며 다음과 같은 여러 가지 요인에 의해 좌우된다.

1. 환자의 혈액학적 상태
2. 환자의 나이와 전체적인 임상적 상태
3. 이식센터의 경험과 이식센터 의사의 추천
4. 환자 또는 성인 환자의 결정

이식 시기를 결정하는 과정은 매우 어렵고 여러 요인들을 고려해야 한다.

- 대다수의 환자들이 이식을 하지 않으면 재생불량빈혈, 골수형성이상증후군, 급성골수성 백혈병으로 진행한다;
- 판코니빈혈-특화 이식 센터에서 판코니빈혈 환자에게 형제간 일차 이식을 하였을 때 성

공할 확률이 85-90%로 매우 높다;

- 그렇지만 이식 시기 전후로 이식연관사망률이 10-15% 정도로 발생할 수 있는 위험성이 있고 만성이식편대숙주병의 위험도도 최소 12% 이다(변형하지 않은 골수이식);
- 일반적으로 MDS/AML 에 비하여 재생불량빈혈을 갖는 환자의 이식 결과가 더 좋다.
- 일반적으로 환자가 어릴수록 이식의 결과가 좋은데 아마도 이식편대숙주병의 위험도가 낮기 때문; 그리고
- 신장 기능 또는 간 기능과 같은 환자의 전체적인 생체 장기의 상태가 이식 결과에 영향을 미친다.

판코니빈혈 환자의 이식을 위한 이상과 같은 요인들에 더하여 환자들의 혈액학적 상태와 나이에 근거한 다음과 같은 상대적 그리고 절대적인 적응증이 있다.

절대적 적응증(Absolute indications)

- 수혈의존성 중증재생불량빈혈. 이러한 경우에는 골수이식 전에 안드로겐 치료를 선행하지 않는다.
- 고위험 골수형성이상증후군; 예를 들면 고위험 염색체 이상이 있는 불응성빈혈 (염색체 3번과 7번 이상) 또는 골수 내 모세포가 5% 초과 시
- 급성골수성백혈병

상대적 적응증(Relative indications)

- 수혈의존성으로 진행하는 증거가 있는 중등도의 단일계열 혈구감소증 또는 중등도 재생불량빈혈
- 저위험 골수형성이상증후군; 예를 들면, 염색체 이상이 없거나 저위험 염색체 이상이 있는 불응성빈혈

이식 적응증의 정의

심각한 혈구감소증(Significant cytopenia)

혈소판 수 < 50,000, 또는 혈색소 <8g/dL, 또는 수혈의존성, 또는 호중구 수 <1,000 은 심한 혈구감소증이다. 형제간 일치 공여자가 있는 경우에는 단일계열 혈구감소증이 있는 경우 그 자체만으로도 이식을 진행할 수 있는 충분한 근거가 된다. 호중구 수 >1,000 이더라도 빈번한 중증 감염이 있다면 조기 이식의 적응이 된다.

열 살이 넘은 경우(Age over ten years)

단일변수 통계자료에 의하면 판코니빈혈 환자들의 이식 성적은 일반적으로 10세가 넘는 경우 나쁘다. 그렇지만 판코니빈혈의 특성상 나이가 들어가면서 좀더 진행되고 위험도가 높아지는 혈구감소증의 중증도, 그 사이에 발생하는 중증 감염, 이식 전의 수혈 횟수, 이전 안드로겐의 사용, 그리고 클론성 이상이나 이형성증의 존재 등이 좀더 중요한 요인일 것이다. 그러므로 10세 이상

이 즉각적으로 형제간 일치 골수이식을 시행하여야 하는 절대적인 적응증은 아니지만 최종 결정에는 고려해야할 것이다. 환자가 안드로겐을 포함한 약제를 복용하지 않고 있는 상태에서 건강하고 혈구수도 괜찮은 정도라면 이식을 안전하게 미룰 수 있다.

클론, 골수형성이상증후군 또는 백혈병의 증거(Evidence of a clone, MDS or leukemia)

판코니빈혈 환자들에서 세포유전학적 클론이 발생할 수 있다. 이들 클론들은 수개월 후에 다시 골수검사를 하였을 때 없어질 수도 있고 다른 클론들에 의해 대치가 될 수도 있다. 이식을 해야만 하는 위험 징후는 클론들의 비율이 점차 증가하거나 7번 염색체 연관 이상 또는 3번 염색체 (3q26q29 분절)의 획득이 있는 경우이다. 이러한 환자들은 골수형성이상증후군이나 급성골수성 백혈병으로 진행할 위험이 높다고 한다.

골수형성이상증후군은 판코니빈혈 환자에서 재생불량빈혈과 같은 골수에서는 감별하기 어렵다. 경한 이형성은 종종 볼 수 있지만 여러 계열 세포의 이형성증이 있으면 즉각적으로 이식을 고려해보아야 한다. 골수검사 도말 표본은 판코니빈혈 환자들을 많이 경험한 센터에 있는 의사를 통해 확인하는 것이 추천된다. 진행된 골수형성이상증후군이나 백혈병이 발생한 경우에는 즉시 이식을 할 수 있는 기관으로 의뢰를 하여야 한다. 이식을 진행하는 목표는 진행된 골수형성이상증후군이나 백혈병이 발생하기 전에 이식을 하는 것이다.

간혹 환자들 이 빠른 속도로 진행된 골수형성이상증후군이나 백혈병으로 진행하는 경우가 있는데 즉시 이식을 하여야 한다. 이러한 경우는 매우 어려운 상황으로 판코니빈혈에 대한 경험이 많은 센터에 맡기는 것이 좋다. 일부 센터에서는 이식을 하기 전 판코니빈혈 환자에게 맞도록 수정한 프로토콜로 관해치료를 한다. 환자들은 우선 완전관해를 획득하기 위하여 약한 항암치료를 시행한다. 2주 내지 3주 후에 이식을 위한 전처치를 시작한다. 또 다른 센터들은 전신방사선 조사나 부셀판을 기본으로 하는 전처치를 이용한 이식을 직접 시행한다.

장기기능 변수(Organ Function Parameters)

환자들은 적절한 신기능(사구체여과율 $>50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), 심장기능(shortening fraction $>27\%$), 간기능(빌리루빈 $<2\text{mg}/\text{dL}$, AST/ALT $<5\times$ 정상상한선)을 유지하여야 한다. 폐기능검사를 시행할 수 있다면 DLCO (일산화탄소 확산능)이 정상의 50% 미만, 또는 FEV1 (1초 강제 호기량)이 정상 수준의 60% 미만인 경우 이식 후 폐기능 부전이 될 위험이 높다. 이 지침은 환자들 이 저강도 전처치를 하는 것으로 추정하였을 때를 기준으로 한 것이다.

이식 전 안드로겐 및 시토카인 치료(Androgen and Cytokine Therapy Prior to Transplant)

판코니빈혈 환자들은 안드로겐으로 치료를 받기도 한다(제3장 참조). 이 치료는 간기능에 나쁜 영향을 줄 수 있고 다른 심각한 부작용들과도 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 전문가들은 환자들 이 조직적합항원 일치 형제간 공여자가 있으면 안드로겐 치료를 하지 말라고 권유한다.

판코니빈혈 환자에게 안드로겐치료를 시작하기 전에 조직적합항원이 일치하는 형제가 있는지 먼저 확인해야한다. 그리고 의사들은 이식센터에 판코니빈혈 이식 전문가에게 안드로겐과 이 치료로 나중에 이식결과에 미치는 악영향에 대한 최신 지침에 대한 견해를 확인하여야 한다.

G-CSF와 같은 시토카인의 사용에 대해서 이 책에서 논의하였었다(제3장 참조) 이식 전 시토카인의 사용이 이식의 위험성을 높인다는 증거는 없다. 그러므로 치료 전 골수검사에서 클론질환이나 이형성증이 없었다면 호중구가 낮은 경우에 사용하는 시토카인, 특히 G-CSF는 사용할 수 있다. 그러나 시토카인에 반응하지 않는 환자는 이식 쪽으로 진행해야 한다. 현재 소아 판코니빈혈 환자에게 사용할 수 있을 정도의 적은 독성으로 쉽게 사용이 가능한 혈소판 생성촉진 시토카인은 없다.

이식(The Transplant)

일치 형제 공여자의 정의(Definition of matched sibling donor)

판코니빈혈 환자에서 유전형이 완전히 일치하는 형제만이 일반적으로 저강도 전처치로 형제간 일치 골수이식이 가능하다. 그러므로, 조직적합항원이 6/6, 8/8, 10/10 일치하지만 유전자형으로 일치하지 않는 경우에는 형제간 일치에서 시행하는 프로토콜로 치료하기보다는 비혈연간 공여자로부터의 이식에 적합한 프로토콜로 치료해야 한다. 이러한 지침은 이와 같이 표현형이 일치하지만 유전형이 일치하지 않는 공여자-수여자 조합에서는 이식편대숙주병과 이식편의 거부반응이 생길 위험이 높기 때문이다.

공여자가 판코니빈혈이 아니라는 것을 확인하기 위하여 공여자의 말초혈 림프구로 염색체 취약성검사(DEB, MMC 검사)를 해보아야 한다. 일부 의사들은 판코니빈혈이 아니라는 것을 확인하기 위하여 공여자에게 유전자변이 검사 또는 피부의 섬유모세포로 염색체취약성검사(DEB, MMC 검사)를 시행하는 것을 권장하기도 한다. 이는 판코니빈혈로 진단되지 않은 공여자에게서 말초혈 림프구 섞임증(mosaicism)이 있어서 염색체 취약성검사에 음성으로 나올 수도 있기 때문이다. 즉, 말초혈 림프구들 다수가 상호재조합으로 원상회복되어 있어서 알킬화제에 대한 민감도가 음성으로 정상처럼 보일 수 있기 때문이다. 이와 같이 진단되지 못한 대다수 환자들의 경우 판코니빈혈 골수기능 이상의 초기 징후인 전체혈구계산(CBC)에서의 높은 MCV를 보이게 된다. 따라서 많은 임상적사들은 HLA 가 일치하는 형제가 확실히 염색체 취약성검사에서 음성이고 CBC에서 정상 MCV를 보이는 경우에 가능한 공여자로 생각한다. 유전자변이 분석에서 가능한 공여자가 판코니빈혈의 유전자를 가지고 있는 보인자(즉 한 유전자는 정상, 대립 유전자는 판코니빈혈 유전자 이상)인 경우 형제간 일치 공여자 이식의 공여자로 가능하다. 현재까지 보인자에서 골수부전, 백혈병, 또는 다른 암의 발생 위험이 증가한다는 증거는 없다. 이러한 위험에 대해서는 현재 NIH 와 The Rockefeller University에서 연구를 진행하고 있는 중이다.

이식전 평가(Pre-transplant Evaluation)

환자(Patient)

이식 전 조직적합항원(HLA)검사는 조혈모세포이식을 행하는 센터에서 이용하는 검사실을 통해 고해상도로 클래스 I 과 클래스 II 의 일치여부를 공여자과 수여자 모두에서 확인하여야 한다.

환자는 이식 전에 골수검사를 시행하여야 하며 골수 흡인 및 조직검사, 세포유전검사, 7번 염색체 및 3q27에 대한 형광제자리부합법(FISH)검사 [또는 비교유전체부합법(comparative genomic hybridization, CGH)으로 3q26q29 획득을 감별], 그리고 필요한 경우 유세포분석까지도 이용하여 골수형성이상증후군 또는 백혈병을 감별진단 하여야 한다.

혈액검사는 전체혈구계산과 감별계산, 그리고 전체적인 대사 패널을 포함하여야 한다. 페리틴 수준을 확인하여야 하며 만일 증가되어 있다면(특히 >2,000) 헤모시데린증에 대한 정량검사(간자기공명영상 또는 간 생검)를 고려해야 한다. 페리틴 수준이 증가되어 있는 환자들은 가능하면 이식 전 간내 철분 침착을 감소시키기 위하여 철 킬레이트 치료를 해야 한다.

환자들은 활동성 감염의 증거가 있는지 면밀하게 평가하여야 한다. 표준 검사로 거대세포바이러스(CMV), 엡스타인-바바이러스(EBV), 단순헤르페스바이러스(HSV), 수두대상포진바이러스(VZV), 그리고 간염바이러스들에 대한 혈청검사를 포함한다. 대부분의 센터에서는 혈액을 통해 CMV 또는 EBV에 대한 중합효소연쇄반응(PCR)검사를 시행한다. 판코니빈혈 골수이식 수여자에서 아스페르길루스증이 흔한 사망원인의 하나이므로 잠재해 있는 진균(곰팡이) 감염을 찾기 위하여 일부 센터에서는 머리, 부비동, 흉부, 복부, 그리고 골반에 대한 컴퓨터단층촬영(CT)을 시행하기도 한다.

공여자(Donor)

이식을 하기 전에 모든 일치 형제 공여자들은 판코니빈혈에 대한 검사를 하여야 한다. 병력과 키 백분위수(percentile)를 포함한 진찰, 피부진찰, 그리고 사지에 대한 세밀한 진찰이 포함된다. 혈액검사는 전체혈구계산과 MCV를 포함하여야 한다. 판코니빈혈의 검사는 앞서 설명하였다(제2장 참조).

조혈모세포 이식편 (Stem Cell Grafts)

형제간이식에서 조혈모세포의 공여원으로서 일반적으로 인정되고 있는 것은 골수이다. 대부분의 보고된 의학보고에서는 골수를 이식편으로 사용하였다.

형제간에서 제대혈도 동일하게 효과적이기는 하나 이식 후 보고등록된 형제 공여자 제대혈이식의 숫자는 적다. 제대혈 이식을 시행한 환자들의 생착률, 이식편대숙주병의 발생률, 그리고 전체 생존율은 양호하다.

말초혈조혈모세포(PBSC)는 일반적으로 판코니빈혈 형제간 일치 이식에서는 두 가지 이유로 시행하지 않는다; 첫 번째 이유는 대부분의 공여자가 소아이고 이렇게 어린 공여자에게 성분채집술을 시행하는 것은 어렵기도하고 성인에서보다 위험하기도 하기 때문이다. 그리고 종종 성분채집을 위한 카테터를 삽입해야 할 수도 있다; 두 번째 이유는 말초혈조혈모세포이식을 시행하는 경우 T 세포를 제거하지 않고 이식하는 센터의 경우 만성이식편대숙증의 발생 위험성이 높기 때문이다. 공여자의 나이와 이식센터에서 이식편의 T 세포 제거 여부에 따라서 말초혈조혈모세포 채집과 이식이 조혈모세포의 공여원으로 좋은 대안이 될 수 있다. 그렇지만 이러한 이식의 시행은 임상시험의 한 부분이어야 한다.

전처치(Cytoreduction)

닥터 Eliane Gluckman을 필두로 한 판코니빈혈에서의 형제간 일치 공여자 이식 전처치는 저용량 싸이토산 (20-40mg/kg)와 400-600 cGy의 흉-복부 또는 전신방사선조사가 표준치료 방법이다. 판코니빈혈의 이식을 시행한 주요 세 기관들의 거의 절반이 이와 같은 전처치로 이식을 시행하였으며 논문으로 보고하였다. Paris그룹, 이탈리아의 AIEOP/GITMO 그룹, 그리고 신시내티 그룹이 흉-복부 또는 전신방사선조사(400cGy 또는 500cGy)와 싸이토산 (재생불량빈혈 20mg/kg 또는 MDS/AML 40mg/kg)을 전처치로 사용하였다. 이 세 그룹은 변형시키지 않은 이식편을 사용하였다. 전체적으로 볼때 이식편의 거부반응과 급성독성의 위험도는 수용할 만한 정도였다.

그렇지만, 최근에는 다수의 연구자들이 이차종양(특히 두경부 또는 비뇨기계의 편평세포암종)의 발생을 우려하여 판코니빈혈환자의 전처치에서 방사선조사를 없앴다. 판코니빈혈 환자들은 이 질환이 아닌 군에 비하여 더 어린 나이에 더 다빈도로 편평세포암종이 발생하는 위험도가 아주 높다. 방사선조사는 이러한 위험도를 높이거나 가속화 시킬 수 있다. 더욱이 방사선조사는 내분비 기능이상, 성장장애, 갑상선기능저하증, 생식샘 기능이상과 같은 후기효과와도 연관이 있다.

판코니빈혈 환자의 형제간 일치 공여자 이식에서 전신방사선조사를 이용하지 않는 치료방법이 세 가지 종류가 사용되고 있다. 수년 동안 Curitiba (브라질) 그룹이 싸이토산 단독 전처치를 시작하였고 용량을 단계적으로 줄이는 임상연구를 구축하였다. 가장 최근(2007년)의 결과보고는 43명의 환자들이 싸이토산 15mg/kg/일×4일, 총용량 60mg/kg으로 전처치하고 변형되지 않는 골수 이식편을 주입하였다. 여기에서도 이식편의 거부반응과 급성독성정도는 수용가능한 범위 이내였다.

판코니빈혈 이식을 하는 여러 그룹에서 싸이토산/플루다라빈/ATG 전처치 후 처리하지 않은 골수를 이식편으로 사용하고 있다. 여기에는 약간 변형된 전처치인 부셀판/플루다라빈/ATG조합을 포함한다. 이와 같은 이식은 환자군이 적으나(15명/5개 센터) 수용할만한 정도의 이식편의 거부반응과 독성을 보여주고 있다. 마지막으로 미네소타 그룹이 싸이토산/플루다라빈/ATG 전처치 후 T 세포 제거 이식편을 이식하여 매우 좋은 결과를 보여주고 있다.

최근 튀니지의 한 이식그룹에서 저용량 부셀판/싸이톡산/ATG 전처치와 이식편대숙주병 예방으로 싸이클로스포린/메토트렉세이트를 시행하였다. 이 요법으로는 이식편의 거부반응이 18% 발생하여 판코니빈혈 환자의 전처치로 권장되기는 어렵다.

이식편대숙주병과 이식편의 거부반응의 예방과 치료

골수이식을 받은 판코니빈혈 환자는 이식을 받지 않은 환자들에 비해 편평세포암종이 발생할 위험이 높다. 위험도가 높아지는 요인 중 한 가지는 급성 그리고/또는 만성 이식편대숙주병의 발생으로 특히 젊은 연령의 환자에서 위험도가 높다. 방사선조사는 이 암발생의 이차적인 요인으로 보인다. 그러므로 최근에 일차적으로 강조하는 것은 급성, 만성이식편대숙주병의 예방이다.

Paris 그룹에서 초기 표준요법은 싸이클로스포린(CSA) 단독 사용과 처리하지 않은 골수 이식편의 사용이었다. 급, 만성이식편대숙주병 예방의 다른 접근방법은 CSA와 메토트렉세이트(MTX) 또는 CSA와 스테로이드를 사용하고 전처치의 ATG추가 여부에 따라 서로 다른 조합이 되는 방법들을 포함한다. 마찬가지로 처리하지 않는 이식편으로 이식을 한다. 이러한 요법들을 통해 규모가 큰 조사에서는 급성이식편대숙주병의 위험도를 55% (CSA 단독); 36%(CSA 또는 CSA/MTX); 23% (CSA/스테로이드/ATG); 17% (CSA/MTX)로 보고하고 있다. 그러므로 좀더 공격적인 이식편대숙주병 발생의 표준예방법으로 CSA/MTX 조합이 급성이식편대숙주병의 발생을 억제 또는 수용할만한 정도로 예방하는 효과가 있는 것으로 보인다. 그렇지만 각기 다른 조합에 대한 찬반 양론의 의견이 있다. 메토트렉세이트의 추가는 생착을 느리게 하고 점막염이 발생 위험도를 높이며 간 기능 이상의 가능성을 높인다. 메토트렉세이트는 제대혈 이식에서는 사용하여서는 안된다. 반면 ATG 그리고/또는 스테로이드의 추가는 감염의 위험을 증가시킬 수 있다.

위와 같은 방법으로 치료하였을 때 만성이식편대숙주병의 위험도를 12%에서 70%까지로 여러 임상연구에서 다르게 보고하고 있다.

그렇지만 만성이식편대숙주병의 경우 이식편대숙주병을 억제하는 조합의 치료요법이 좀더 우월한 결과를 나타내지는 않았다.

공여자 조혈모세포 공여원으로부터 T 세포 제거를 시행하는 방법은 비혈연간 공여자로부터 판코니빈혈 환자에게 이식을 하는 경우 좀더 표준적인 치료방법으로 자리 잡고 있으며 이식편대숙주병의 발생이 낮은 것으로 되어 있다. 이 방법은 판코니빈혈이 아닌 환자들에서도 일반적으로 이식편대숙주병 발생 위험성이 낮은 것과 연관이 있다. 그러므로 이식편대숙주병의 위험을 낮추고, 이에 따라 증가하는 이차종양의 위험성을 낮추기 위한 방법으로 판코니빈혈 환자에서 형제간 HLA 일치 조혈모세포이식을 시행할 때 T 세포 제거 이식법을 판코니빈혈 전문 조혈모세포이식 센터에서 임상시험의 한 부분으로 지속적으로 연구하여야 한다.

이식 후 평가

이식 합병증(Transplant Complications)

조기 합병증(Early complications)

이식 후 조기 합병증은 다음과 같은 것들을 포함하며, (1) 이식편의 거부, (2) 이식편대숙주병, (3) 기관 독성, (4) 감염이 해당된다. 판코니빈혈 환자들에서는 이러한 합병증 발생이 판코니빈혈이 아닌 환자들에 비해 좀더 위험하다. 판코니빈혈 환자들의 이식 후 경과관찰은 세밀하게 그리고 적극적으로 다음과 같은 항목에 대해서 하여야 한다. (1) 임상 상태(발진, 설사, 간 효소수치); (2) 혈구계산; (3) 바이러스에 대한 항원혈증이나 PCR 또는 진균(갈락토만산과 b-D-Glucan), 그리고 적절한 항생제 수준 측정(voriconazole, ganciclovir 등)으로 적극적인 감염 모니터링을 시행한다.

후기 합병증(Late complication)

판코니빈혈 환자들은 혈구계산검사를 통해 이차 백혈병의 발생을 모니터링 해야 하고 구강이나 비뇨기계 암 발생에 대한 검진을 정기적으로 해야 한다. 또한 장기기관들의 독성(심장, 폐, 신장)이나 내분비 장애(당뇨, 갑상선기능저하증, 성선 기능부전)와 같은 이식 후 후기효과와 만성이식편대숙주병에 대한 모니터링을 해야 한다.

혼합키메리즘 상태(Mixed chimerism status)

환자들은 이식 후 키메리즘 상태에 대하여 추적 검사를 해야 한다. 드물게 수여자(환자)의 혈액 세포들이 일정 비율로 같이 공존하는 혼합키메리즘 상태가 있을 수 있다. 대개 혼합키메리즘 상태는 특별한 문제를 일으키지 않는다. 드물게 이 상태에서 혈구수가 감소할 수 있으므로 세심한 주의를 기울여야 한다. 혈구수와 관계없이 혼합키메리즘의 존재는 수여자 세포 유래의 백혈병과 골수형성이상증후군의 위험을 증가 시킬 수 있다.

착상전 유전자 진단과 체외수정 (PGD and IVF)

착상전 유전자 진단과 체외수정은 일치 공여자 형제가 없는 가족을 위한 하나의 선택사항이다. 엄마가 임신가능하다면 판코니빈혈 환아를 위해 판코니빈혈은 음성이고 HLA는 일치하는 수정란을 선택하는 PGD/IVF를 고려할 수 있다. 분만하는 시기에 제대혈을 채집하여 형제간일치 이식에 사용할 수 있다. 좀더 자세한 내용은 유전자상담에 대한 장에서 다를 것이다.

감사의 글

많은 분들이 이 장을 완성하기 위하여 토의를 하여 주셨습니다. Eva Guinan, MD, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Alfred Gillio, MD, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ; Jeff Lipton, MD, PhD, Schneider Children's Hospital, New Hyde Park, NY; Margaret MacMillan, MD, and John Wagner, MD, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN; and Akiko Shimamura, MD, PhD, University of Washington Medical School.

참고문헌

1. Berger R, Bernheim A, Gluckman E, et al. In vitro effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *British Journal of Haematology* 1980; 45: 565-568.
2. International Bone Marrow Transplant Registry/Autologous Blood and Marrow Transplant Registry.
3. Neto JZ, de Medeiros CR, Bitencourt MA, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia, decreasing the cyclophosphamide dose without irradiation. Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium 2003; 35.
4. MacMillan ML, Tan PL, Auerbach AD, et al. Uniform engraftment and survival after fludarabine-based regimen without radiation in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. Program, Fifteenth Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium 2003; 33.
5. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; 86(7): 2856-2862.
6. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otolaryngology-Head Neck Surgery* 2003; 129: 106-112.
7. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004; 103(1): 73-77.
8. Tonnes H, Huber S, Kuhl JS, et al. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 2003; 101: 3872-3874.
9. Socie G, Devergie A, Girinski T, et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *British Journal of Haematology* 1998; 103: 249-255
10. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, et al. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on

behalf of Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)-Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *British Journal of Haematology* 2001; 112: 796-805.

11. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, Defor TE, Slungaard A, Macmillan ML. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatric Blood Cancer* 2006; 46: 630-636.

12. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, et al. HLA-matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13: 1455-1460.

13. Farzin A, Davies SM, Smith FO, et al. Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *British Journal of Haematology* 2007; 136(4): 633-640.

14. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NK, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA genotypically-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004; 103(3): 1147-1151.

제 10 장

비혈연 공여자 조혈모세포 이식

John E. Wagner, MD, Jakub Tolar, MD, K. Scott Baker, MD, and Margaret L. MacMillan, MD

서론

2008년 6월부터 동종조혈모세포이식(HSCT)이 판코니빈혈 환자에서 대부분의 혈액학적 부작용을 치료할 수 있는 유일한 치료법이 되었다. 조직적합성항원이 일치하는 형제 공여자에서의 동종조혈모세포이식은 좋은 성적을 보인다 (10세 미만에서 생존율은 85% 를 넘으며 소아와 성인을 합하면 65% 정도이다).^{1,2} 조직적합성항원이 일치하지 않는 가족 또는 타인간 동종조혈모세포이식은 상대적으로 복잡하고 도전적이어서 합병증이 생길 위험이 크다. 비록 5년 전 보다는 나아졌지만 조직적합성항원이 일치하는 형제간 이식에서의 생존율 보다는 낮다. 이러한 이유 때문에, 대체공여자 이식은 판코니빈혈 환자 치료나 이식을 위한 대체공여자의 사용, 그리고 치료제와 연관된 독성과 이들 환자군에서의 특수한 감염 위험에 대처할 수 있는 임상 경험이 있는 이식 센터에서 하는 것을 추천한다.

개요

판코니빈혈의 치료를 위한 대체공여자 이식에 대한 일반적인 내용은 여러 기관에서 연구되었다.¹⁻⁹ 이러한 기관들의 연구를 통해, 다음과 같은 4가지 중요한 결과가 밝혀졌다.

- 1) 대체 공여자 이식의 3년 생존율은 40-75% 이다.
- 2) 치료제 관련 독성과 감염은 치료 실패의 1차적 이유이다.
- 3) 대체 공여자 이식에서 최선의 결과를 얻기 위한 요소로는: 10세 미만의 연령, CMV 음성, 혈액성분제에 대한 20개 미만의 노출력, 전처치 중 플루다라빈(fludarabine)의 사용이 있다.
- 4) HLA 5-6/6 일치 비혈연 공여자 제대혈은 골수이식과 유사한 성적을 보인다.

이 핸드북의 2003년판과 비교해 볼 때 이식 후 생존율은 월등히 향상되었다.

그 이유로는,

- 1) 안전하고 보다 효과적인 이식 전 세포사멸 처치
- 2) 보다 개선된 지지적 치료 방법
- 3) 환자와 공여자간의 조직적합성항원 적합성 판정 기술의 발전
- 4) 전신감염이 동반되거나 그렇지 않은 경우라도 골수형성증후군 또는 급성백혈병으로 진행하기 전 조기에 이식 의뢰.

대체공여자 조혈모세포 이식의 적응증

이식 성적이 좋아짐에 따라, 대체공여자 이식의 적응증은 형제간 이식과 비슷하게 증가하는 추세이다. (Chapters 3과 9). 심한 장기 기능부전, 35세 이상, 기저 악성질환이나 전신감염과 같이

이식관련 사망률의 위험이 특별히 높다고 판단되는 일부 환자에서는 조혈성장인자 치료나 안드로겐 같은 대체 치료법을 고려해야 할 수 있겠다

환자가 지속적인 중증 혈구감소증이 있거나(혈색소 < 8 g/dL, 호중구수 < 500/mm³; 혈소판수 < 20,000/mm³) 골수형성이상증후군 또는 백혈병의 증거가 있는 경우에는, 장기 기능을 보존하고 감염 관리를 위하여 대체 공여자 이식을 고려해보아야 한다. (표 2). 특히 골수형성이상증후군이 나 백혈병으로의 빠른 진행에 대한 고위험군이거나 생존율이 낮은 것으로 알려진 특정 유전자 변이(e.g., 유방암 유전자 변이 BRCA)를 가진 환자에게는 조기에 이식할 것을 고려해야 한다.¹⁰⁻¹¹

<p>표 1. 2003년 이후 새로이 밝혀진 내용</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 조직적합성항원이 일치하지 않는 혈연 또는 조직적합성항원 일치/비일치 타인 공여자 이식의 경우, 매년 5개 이상의 이러한 종류의 이식을 하는 판코니빈혈 이식을 위한 특화된 센터에서 이루어져야 한다. ● HLA 8/8 일치 골수가 없다면 제대혈이식으로 대체 가능하다. ● 이식은 혈액제재의 투여 전에 고려 되어야 한다. 연구자료에 의하면 20개 이상의 혈액제재 사용시에 생존율이 감소한다. ● 타인공여자이식 후 생존율에 좋지 않은 영향을 미치는 요소로는 조직적합성항원 불일치, 이전의 안드로겐사용, 그리고 3개 이상의 선천성 기형이 있다. ● 싸이클로포스파마이드 및 전신방사선 조사와 함께 사용하는 플루다라빈은 타인공여자 조혈모세포이식에 새로운 기준이 되고 있다. 이는 제대혈, 말초혈, 골수의 생착과 생존율 증가와 T세포 모자이시즘에 의한 위험성을 제거할 수 있다.
--

<p>표 2. 대체 공여자 이식의 고려</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 중증 혈구감소증 (혈색소 < 8 g/dL, 호중구수 < 500/mm³, 혈소판 수 < 20,000/mm³) ● 골수형성이상증후군 또는 백혈병 ● 고위험도 유전자변이 (예, BRCA2)
--

이식센터로의 의뢰

다양한 전문가들로 구성된 이식센터가 여러 나라에 설립되어 있다. 어떤 센터는 성인 이식에만 제한되어 있거나 자가이식(환자 본인의 골수) 또는 자가와 타인(다른 사람의 골수) 이식에만 제한된 경험을 가지고 있을 수 있다. 또한 백혈병 치료 경험이 있는 대부분의 이식 센터에서도 판코니빈혈을 다루어본 경험이 있는 센터는 많지 않다. 이식센터를 고려하기 위해서 의사나 환자

는 표 3 에 나온 질문들을 해보아야 한다.

<p>표 3. 이식 센터 인터뷰 질문들</p> <ul style="list-style-type: none">● 이 센터에서는 얼마나 많은 동종 이식을 판코니빈혈 환자에서 경험해보았나? 소아의 수는? 성인의 수는? 1년 후에는 얼마나 생존했나?● 작년에 얼마나 많이 판코니빈혈 환자의 타인공여자 이식을 했나?● 어떠한 전처치를 하는지? (각치료의 용량 포함)● 판코니빈혈 환자 이식 후의 장기 추적관찰 계획은 무엇인가? (예, 성장과 발달에 미치는 장기적 영향)

평가

판코니빈혈 이식 센터의 평가는 다음의 내용을 포함한다 (표 4).

과거력

판코니빈혈은 유전형, 표현형이 다양한 질환군으로 여러 가지 선천성 기형, 성장 부전, 학습장애 등을 나타낼 수 있고, 선천성 기형은 경미하거나 관찰되지 않는 경우에서부터 몇 가지 다발성 이상을 보이는 경우까지 다양하며 주요 장기를 침범할 수도 있다.

<p>표 4. 이식센터로 가기 전에 준비해야 할 과거 자료</p> <ul style="list-style-type: none">● 판코니빈혈 검사를 받은 이유● 진단일● 체성 모자이시즘의 결과를 포함한 염색체 불안정성 검사 결과 (i.e., DEB/MMC 내성 세포의 존재 여부)● 상보성 그룹과 유전자 변이 분석 결과 (6세 미만에 조기 백혈병 발생을 보이는 <i>BRCA2</i> 검사 혹은 음성 상보성 그룹 분석 결과)● 선천성 기형과 치료 목록 (e.g., 신장, 위장관, 간, 방광, 심장, 폐, 사지)● 부인과적 경력(여성) 성경험 경력(남녀 모두)● 만성 통증과 관리● 영양상태● 내분비상태에 대한 자료들, 전신 방사선 조사나 스테로이드와 같이 후기의 치료에 영향을 줄 수 있는 방법을 적용하기 전에 성장호르몬의 사용을 고려하라.● 사용한 약물과 치료 반응 목록 (예, 안드로겐, 스테로이드, 조혈성장인자, 화학치료, 방사선치료, 호르몬 대체요법) 그리고 대체치료 (보완 의학).● 수혈 (예, 적혈구 나 혈소판 수혈의 수)● 알려진 동종면역 상태● 이전 감염에 대한 상세 기술(병원체, 항생제 감수성, 감염소, 치료반응, 예방치료력)● 암 과거력 (위치, 치료)
--

일부 기형과 치료는 조혈모세포이식에 영향을 줄 수 있으므로 의사는 기형에 대한 평가와 이전에 행해졌던 치료 등의 과거력을 완전히 알아야 한다. 모든 감염성 질환 부작용들, 안드로겐을 이전에 사용했는지, 간의 선종이나 암이 있는지, 이러한 것은 이식을 위한 계획을 하는 데 영향을 미친다. 과거 수술(기관식도 누공, 십이지장 폐쇄, 방광역류 등), 의학적 과거력(위식도역류로 메토클로프라미드와 라니티딘등을 먹었는지, 방광역류로 박트림 예방요법을 받았는지); 그리고 일반적인 사항(예방접종, 알레르기, 비타민 사용, 철분 복용, 그리고 약초)등을 자세히 알아야 한다.

가족력

가족의 의학력은 아주 중요하다. 형제들은 표현형이나 조직적합성항원 일치 여부에 관계없이, 모두 판코니빈혈에 대한 검사를 받아야 한다. 판코니빈혈과 관계된 증상이 없고 완전히 건강해 보이는 형제도 판코니빈혈이 있을 수 있다는 근거가 있다. 공여자 검토를 위해 가족과 함께 살지 않는 형제가 있는지, 판코니빈혈 환자가 입양되었는지 여부를 아는 것이 중요하다.

사회력

학교나 업무능력에 대한 것들도 검토해야 한다. 암 발병 위험과 이식 초기 감염의 위험성 평가를 위해 음주력과 흡연력도 필요하다. 그리고, 의사는 이식 시에 사용되는 약물의 대사를 방해할 수 있는 다른 약의 사용여부나 약물 대사 속도에 대한 정보를 가지고 있어야 한다.

복용 중 약물

보조요법제제의 사용여부가 이식 팀에 의해 확인되어야 한다. 에키네이사(Echinacea, 미국산 약초) 같은 어떤 물질은 면역력을 높여주고 감기, 독감을 예방한다고 믿어지는데 이는 이식편대숙주반응의 증상과 유사한 증세인 발진과 설사를 일으킬 수 있다. 은행은 천식과 기관지염을 치료하고 기억을 증진시킨다고 믿어지는데 출혈 문제를 일으킬 수 있다. 성요한초(St. John's-wort, 고추나물)는 불안과 우울을 치료한다고 믿어지는데 이식 초기에 중요한 약물로 쓰이는 싸이클로스포린 A 의 대사를 방해한다. 공인된 여러 가지 보조요법제제의 효과의 부작용은 <http://nccam.nih.gov> 에서 확인해 볼 수 있다.

이학적 검사

조혈모세포이식 전, 의사는 이식치료의 위험과 계획을 바꿀 수 있는 잠재적 요소에 대해 검토해야 할 것이다. 특히 다음에 대해 주의 깊은 관찰이 필요하다; 구강(전암 병변, 감염, 구강 건강); 귀(청력); 코와 부비동 (감염); 호흡기 (감염, 반응성 호흡기 질환); 그리고 비뇨기 (감염, 방광 기형, 자궁경부/음순의 전암/암성 병변). 이미 존재하는 피부병변에 대한 일반적인 검사가 주의 깊게 시행되어야 한다; (카페오레 반점, 과다/과소 색소침착, 손톱 기형, 점, 그리고 상피세포암이나 색소암의 특징을 지닌 병변), 심음/심잡음, 간과 비장의 크기, 그리고 이전 수술의 흉터.

공여자 찾기: HLA typing and donor search process

공여자 찾는 원칙

의사는 심한 골수부전이나 수혈의존성, 골수형성이상증후군이나 급성골수성백혈병이 발생하기 전에 가족 전체와 타인 이식 공여자를 찾는 노력을 해야 한다. 필요한 시기에 조혈모세포 이식이 이루어지고 지체되지 않도록 해야 한다. 미국 국립골수공여자프로그램에서는 공여자를 찾기 시작해서부터 조혈모세포 이식까지 대략 3-4 개월이 걸린다¹²; 그러므로, 공여자를 찾는 것은 수혈이나 백혈병 발병이 시작되기 전에 시작되어야 한다. 일반적으로 미국에서는 이식센터가 골수 채취나 말초혈 수집일까지 몇 달간 공여자를 “보류”하는 것을 허락한다. 그 시간 이후는, 이식 절차를 수행할 시기를 정하기 위한 부가적인 정보를 요청한다. 예외적인 경우 특정한 날짜를 정하지 않고 보류되는 것을 허락하기도 하나 이것은 개별적으로 결정된다. 흔치는 않지만 보류 중인 공여자가 다른 환자와 일치할 수 있고 응급이식을 필요로 하는 환자가 그 공여자를 찾을 수도 있다. 그런 경우에는 합당한 해결책을 찾아야 하겠다. 미래에 완벽한 공여자가 나타날 거라는 믿음으로 검색된 공여자를 보류해서는 안 된다. 그리고 나중을 위해 골수를 채집하고 보관하는 것도 일반적으로는 불가능하다.

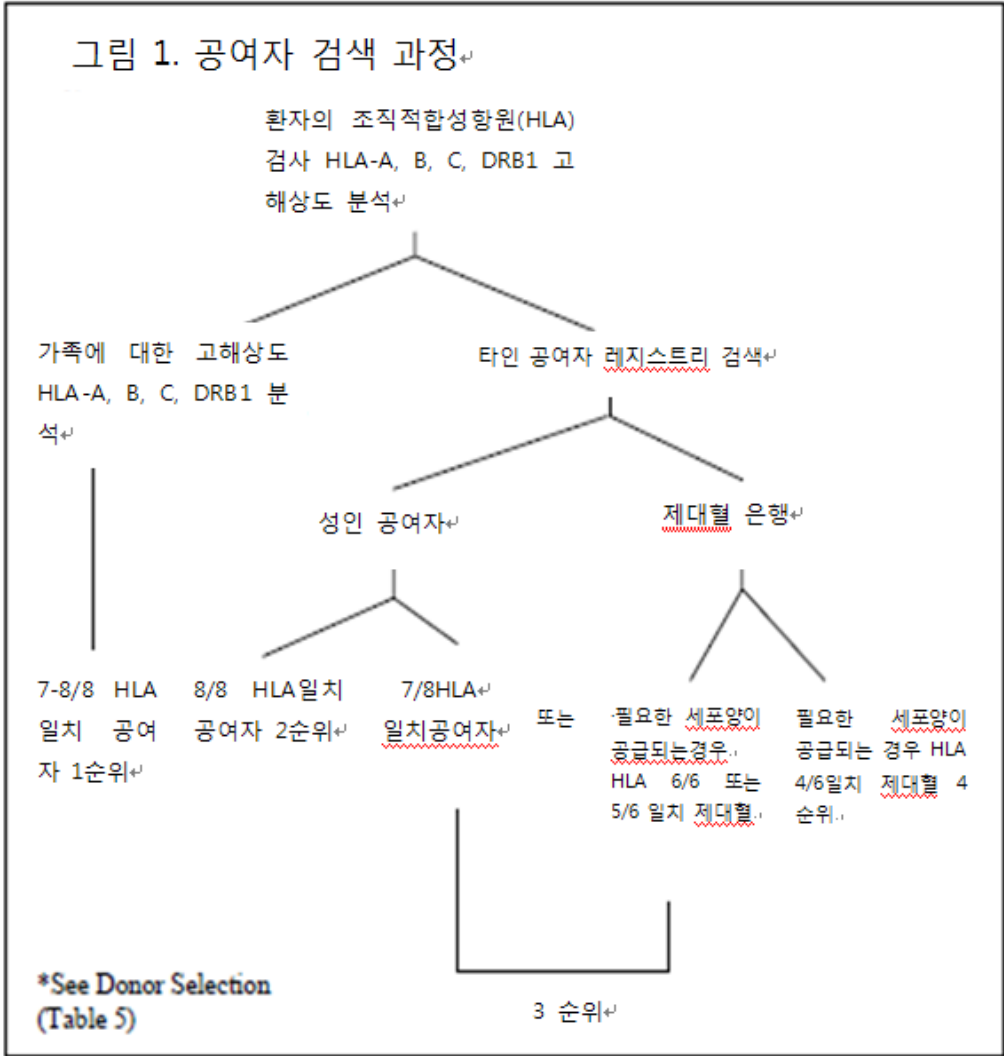
환자의 골수부전이 진행되는 상태여서 주기적으로 수혈이나 조혈성장인자 치료가 필요하거나 또는 골수형성이상증후군이나 급성백혈병의 조짐을 보이면 공여자 검색은 응급으로 이루어져야 한다. 검색은 성인 공여자와 제대혈은행 모두를 포함해야 한다. 일반적으로는 성인 공여자를 추천하지만, 조직적합성항원이 일치하는 성인 공여자가 부족하므로 판코니빈혈에서도 제대혈 이용이 늘어나는 추세이다.

대체공여자(조직적합성항원 일치 형제 외)에 대해서는 HLA-A, B, C DR-B1 에 대해 고해상도 분석이 필요하다. 다른 곳에서 조직적합성항원 일치 여부를 검사했다라도 대부분의 이식센터에서 다시 확정검사를 원한다. 조직적합성항원형 검사는 일반적으로 7에서 10일 내에 가능하다.

골수와 제대혈 검색은 환자의 조직적합성항원형 정보 제출을 해야 하고 제대혈의 경우에는 환자의 몸무게도 제출해야 한다. 미국에서는 예비 검색은 모든 의사에 의해서도 무료로 진행될 수 있으나, 환자의 공여자를 찾기 위한 정식 검색은 이식센터에서 이루어져야 하고, 18세 이상에서는 환자의 동의가 있어야 하고 18세 미만에서는 보호자/법적 양육자의 동의가 있어야 한다. 정식검색은 비용이 들기 때문에 환자는 검색 이전에 보험 승인을 받아야 한다. 비용은 검색 후 검사하는 공여자의 수에 따라 다르다.

Note: 정식 검색이 어떤 이식센터에서 시작되었다 하더라도, 환자는 그 센터에서만 이식을 해야 하는 것은 아니고, 또한 반드시 이식을 해야 하는 것은 아니다. 검색의 결과는 미국국립공여자 프로그램이나 다른 코디네이팅 센터 (국가에 따라 다르지만)의 공지와 새로이 작성된 환자나 가족의 동의가 있으면 된다.

검색 과정은 그림 1 에 요약되어 있다.



공여자 선택

판코니빈혈 환자가 아닌 경우는 조직적합성항원 비일치 혈연 공여자를 조직적합성항원이 일치하는 타인 공여자 보다 더 추천한다. 판코니빈혈이 아닌 환아에서의 일반적인 경험에 기초한 주요 이식센터의 공여자 우선 순위는 표 5와 같다.

표 5. 공여자 선택: 조혈모세포 대체공여자의 우선 순위

골수 / 말초혈 조혈모세포

- HLA-A,B,C 와 DRB1 대립형질의 8/8 일치 혈연(형제 제외)
- HLA-A,B,C 와 DRB1 대립형질의 7/8 일치 혈연(형제 포함)
- HLA-A,B,C 와 DRB1 대립형질의 8/8 일치 비혈연 성인공여자
- HLA-A,B 와 DRB1 대립형질의 6/6 일치 비혈연 제대혈, 유핵세포양이 수여자 몸무게의 2.5×10^7 cells/kg 이상.

제대혈 / 비혈연 성인 공여자

- HLA-A,B 와 DRB1 대립형질의 5/6 일치 비혈연 제대혈, 유핵세포양이 수여자 몸무게의 3.0×10^7 cells/kg 이상이거나 HLA-A,B,C 와 DRB1 대립형질의 7/8 일치하는 비혈연 성인 공여자

비혈연제대혈 / 반 일치 혈연

- HLA-A,B 와 DRB1 대립형질의 4/6 일치 비혈연 제대혈, 유핵세포양이 수여자 몸무게의 4.0×10^7 cells/kg 이상이거나 4-6/8 반일치 공여자 이거나 2가지 부분적으로 맞는 HLA 일치 제대혈 동시 주입

어떤 경우에는 불일치가 커도 이식을 고려할 수 있다. 이식센터의 I-II 단계 임상시험에서는 2-3 개의 불일치 혈연 공여자와 3개 불일치 비혈연 제대혈이 이식의 조혈모세포 이식에 사용되었다.

조혈모세포 이식의 성과가 검증되었기 때문에 그 밖의 요인들, 예를 들면 공여자의 나이나 혈청 CMV나, 여성에서 출산력 (예, 임신의 횟수), 그리고 성별 일치 같은 것을 대체 공여자 선택에서 고려해볼 수 있다. 공여자의 나이가 이식의 결과에 미치는 영향은 연구 중이고 새로운 데이터는 서로 관련이 없는 것으로 나타났다. 제대혈 선정에 포함되는 요소로는 제대혈은행의 추적 기록과 제대혈의 성분을 확인할 능력이 있다.

8/8 골수 vs 8/8 말초혈 vs 6/6 혹은 5/6 제대혈중 어떠한 조혈모세포가 다른 것보다 낫다거나 나쁘다거나 할 수는 없다. 백혈병 환자에서는 골수와 비교했을 때 제대혈이 생착실패나 회복이 늦어지는 위험이 있고, 조작하지 않은 말초혈은 만성 이식편대숙주병의 위험이 있다. 최근의 데이터는 6/6 이나 5/6 HLA 일치 제대혈은 8/8 일치 골수이식환자의 성적과 같았다. 현재 대다수의 판코니빈혈 환자들은 골수이식을 받고 있으며 상대적으로 제대혈이나 말초혈을 이용한 이식 경험은 적기 때문에 아직까지 가장 좋은 조혈모세포 원천을 결론 지을 수는 없다.

제대혈이 8/8 HLA 일치 성인 공여자가 없는 이들에게 조혈모이식으로 많이 쓰이기는 하지만 6/6 일치 제대혈이 더 낫다는 증거는 없다. 지금까지 6/6 일치 제대혈이 보다 나은 결과를 보여 주긴 하지만 권고안을 만들기 위해서는 더 많은 환자에 대한 경험이 필요하다.

배제 기준

조혈모세포이식의 대체 공여자는 모든 환자에게 적절한 치료가 되는 것은 아니다. 이식센터마다 다를 수는 있지만, 이식 절차 중에 환자가 다음과 같은 것에 해당된다면 이식이 불가하다.

- 진행중인 감염
- HIV 양성
- 활동성인 골수 외 백혈병
- 조혈모세포이식 후 2년 내에 상피 악성 고형 종양 발병의 과거력
- 심한 장기 부전 (변경가능)
- Karnofsky performance status 점수가 70% 미만 or lansky status 50% 미만
- 임신

표 6. 대체 공여자 선정을 위한 검사

진단 DEB, MMC 염색체 취약성 검사

상보성 그룹 과 유전형

상보성그룹과 유전형의 결정 (권고사항)

혈액학 CBC

세포학적 검사를 동반한 골수 흡인과 조직검사

간 간효소, 총 빌리루빈

신 요로 혈청 전해질과 크레아티닌

24시간 크레아티닌청소율 과 GFR 사구체여과율

초음파 (신장이형성증, 수신증, 방광기형 여부의 검사)

심장 심전도

좌심실구출율을 포함한 심초음파

감염 흉부 X-ray

고해상도 흉부 CT,

잠재감염을 찾기 위해 일부 센터에서 이루어지는 흡기/호기 사진

감염을 보기위한 부비동 CT

주요 치아 문제를 보기위한 panorex 사진.

암 검사 (BRCA2 의 이중 대립형질 돌연변이)

복부 CT (신장암의 배제)

뇌 MRI (대뇌종양의 배제)

이식치료

환자와 공여자가 이식 적응증에 해당되면 이식 날짜를 정하게 된다. 정확한 시기 선정과 치료 계획수립은 조혈모세포 기원(골수or 말초혈 or 제대혈), HLA 일치 정도, 환자의 나이, 특정 장기 기능 부전, 질병의 정도(재생불량성빈혈 vs 골수형성이상증후군 vs 급성백혈병), 보험, 그리고 다른 개인적 요소 (학교, 고용 등등) 에 따라 다르게 적용된다.

이식 전처치

2008년 미국에서 사용된 전처치는 플루다라빈 (FLU), 싸이클로포스파마이드 (CY), 그리고 전신방사선 조사이다. 전처치의 목적은 병든 골수를 제거하고 환자의 면역체계를 억제시켜 공여자의 조혈모세포가 거부될 수 있는 기회를 최소화 하는 것이다. 판코니빈혈 환자의 전처치는 다른 질병에 비해 확연히 감량해야 하는데 판코니빈혈 환자는 알킬화 체제와 방사선조사에 특이한 과민반응을 보이기 때문이다. 적은 양의 전처치가 혈연 공여자이식에는 성공적인 반면, 대체공여자이식에 있어서는 생착 실패의 위험을 높인다. FLU, CY 전신방사선조사 의 부작용은 표 7 에 있다.

<p>표 7. 전처치의 부작용</p> <p>전신 방사선 조사</p> <ul style="list-style-type: none">불임체액 저류일시적인 이하선의 동통성 종창 (볼거리 처럼)폐 손상탈모구강 통증구역/구토 설사열피부건조와 색소 침착백내장호르몬 결핍 (저 갑상선 혈증)암 <p>싸이클로포스파마이드</p> <ul style="list-style-type: none">출혈성 방광염, 정맥 수액과 Mesna 의 사용으로 예방할 수 있음심근 손상구역/구토 설사체액 저류구강 동통탈모피부 발진불임 <p>플루다라빈</p> <ul style="list-style-type: none">감염구역/구토 설사혼돈, 코마, 급격한 뇌손상신장 부전구강 동통

이식편대숙주병(GvHD)의 예방

GvHD 는 공여자의 면역계가 환자를 “외부”로 인식하고 외부 조직을 거부하려는 결과이다. 조혈 모세포가 골수의 재생과 혈구의 재생을 위해 이식되는 것과 더불어 공여자의 면역 체계도 같이 이식되기 때문에 GvHD가 일어난다. GvHD가 동종 조혈모세포이식을 시행한 모든 환아에서 일어나지만 대체 공여자이식에서 특별히 더 흔하고 증상도 심한데 이는 HLA 차이가 크기 때문이다. 급/만성 GvHD 징후와 증상은 표 8 과 같다.

표 8. GvHD의 증상

급성 GvHD

피부(반점구진성 발진 홍반에서 전신적 홍피증에서 피부탈락과 수포)
간(고빌리루빈혈증)
위장관 (분비성 설사, 복통, 장마비, 출혈, 구역/구토)
전혈구 감소증
눈(광선공포증, 출혈성 결막염, 위막형성, 토끼눈증)
발열

만성 GvHD

피부(편평 태선, 경화증, 반구진성 발진, 과각화증, 모발/손톱 탈락)
간(담즙정체, 무담도 증후군, 간경화, 간문맥고혈압, 간부전)
위장관(삼킴곤란, 성장 부진, 무연동증, 흡수장애 신드롬)
폐색성세기관염 (제한성/폐쇄성 기도 장애)
Sicca 증후군 (건성각결막염, 광선공포증, 작열감, 동통
; 구강 건조, 동통, 태선모양 병변, 잇몸 위축, 충치)
질염, 질 건조증/질 협착
전혈구감소증 ; 과호산구증
장막염 (폐막, 심막, 관절막 물고임)
근막염

대체공여자 이식을 받는 판코니빈혈 환아에서 전처치도 다르지만 GvHD 예방법도 특수하다. 오늘날, T-세포 감소를 통해 대체공여자 이식 후의 급/만성 GvHD의 발생위험을 줄이고 판코니빈혈 환자의 무병생존율을 증가시킨 것으로 생각된다.

조혈모세포 기원의 종류와 무관하게 대부분의 환아는 GvHD의 위험을 낮추기 위해 싸이클로스포린 A 나 타크로리무스를 6-12개월간 복용한다. GvHD 예방법의 부작용은 표 9 와 같다.

예방법을 사용해도 GvHD를 완전히 막을 수는 없다. GvHD가 심할수록 사망률이 높아지는데 이는 대부분 기회 감염 때문이다. GvHD가 발생한 경우 유지치료에는 메칠프레드리솔론을 사용한다. 급/만성 GvHD의 치료에 항흉선세포글로불린, 마이코페놀레이트 캡슐, 탈리도마이드, 자외선 치료와 소랄렌병합요법이 성공적으로 사용되어왔다. 그러나 판코니빈혈 환아에서 자외선 치료와

소랄렌병합요법은 특별한 독성 때문에 추천되지 않는다.

표 9. GvHD 예방 치료의 부작용

T-세포 고갈

- 이식 실패
- 늦은 면역 회복과 감염

Cyclosporine A / Tacrolimus

- 신장기능 저하와 부전 (투석)
- 체액 불균형 (저 칼륨과 저마그네슘)
- 잇몸 부종
- 체모 과다
- 출혈 경향
- 신경학적 부작용 (경련, 코마, 혼돈, 따끔거림/작열감, 불수의적 사지 수축)
- 감염

Methyprednisolone

- 감염
- 기분 변화
- 고혈당 (인슐린 필요)
- 고혈압
- 장골의 허혈성 괴사 (골반, 무릎, 어깨 뼈에 흔하다.)

감염질환 예방

대체 공여자 이식 후의 감염문제는 판코니빈혈에서도 판코니빈혈이 아닌 경우와 마찬가지로 큰 문제이다. 그러나 판코니빈혈 환자에서 위험성이 더 크다.

- 1) 항암치료에 대한 판코니빈혈 고유의 감수성 증가
- 2) 치료 후의 점막방어체계의 파괴
- 3) 호중구 감소 상태의 지속
- 4) 이식 전 상당한 양의 수혈과 종합적인 감염원への 노출

이러한 이유 때문에 대체공여자 이식 후 조기에 감염을 방지하고 면역력이 빠르게 회복되게 하기 위한 계획이 필요하다. 이식 후에 흔히 쓰이는 예방적 항생제가 표 10에 나열되어 있다.

표 10. 일반적 감염 예방법

효모/진균

- 플루코나졸 (전신 효모감염)
- 니스타틴 (구강 효모감염)
- 보리코나졸 (효모와 진균 감염)
- 암포테리신 기반 약제 (효모와 진균 감염)

바이러스

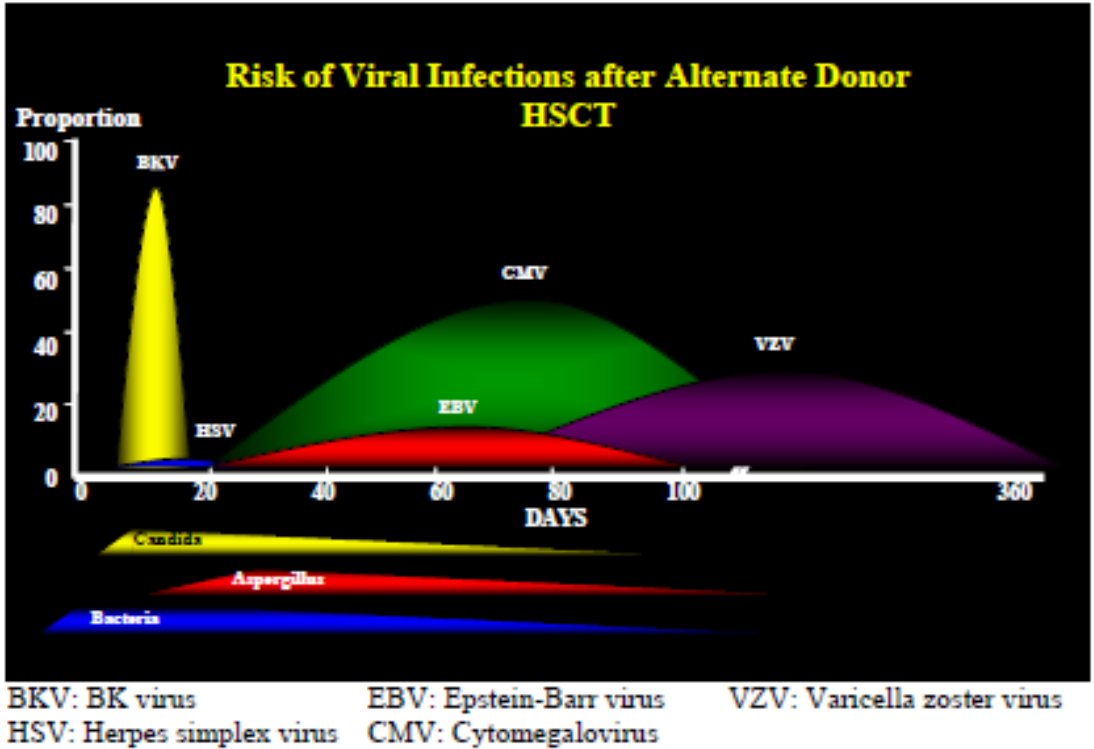
- 아시클로비어 (헤르페스 심플렉스)
- 간사이클로비어 (거대세포바이러스)

원충감염

- 박트림/셉트라 (뉴모시스티스)

감염에 대한 예방적 치료의 기간은 면역 억제 상태, 절대 CD4 양성 T-세포 수치와 급/만성 GvHD 의 발병과, 감염 합병증 여부에 달려있다. 그림 2에는 흔한 바이러스성, 세균성 그리고 진균성 감염이 생기는 시기가 나와있다.

그림 2. 대체 공여자 조혈모세포 이식 후 바이러스 감염의 위험



후기 영향들

항암치료와 동종 조혈모세포이식을 받은 모든 사람들에게 후기에 여러 가지 영향을 받게 되며 그 영향은 판코니빈혈 환자에게만 특별하게 발생하는 것은 아니다. 후기 이식 부전, 재발성 급/만성 GvHD, 그리고 오래된 스테로이드 치료의 영향들이 포함된다. 그 예로, 고혈압, 고지혈증, 그리고 무균성골괴사등이 생길 수 있다. 후기 영향 중 성장지연과 불임 등은 판코니빈혈 환자 대부분에서 이미 존재하는 문제이기 때문에 공식적으로 연구되지 않았다. 이식 후 판코니빈혈 환자의 생존율이 향상되고 있기 때문에 악성종양이나 불임, 내분비문제 같은 후기 영향에 대한 삶의 질을 높이기 위한 연구가 집중적으로 이루어지고 있다.

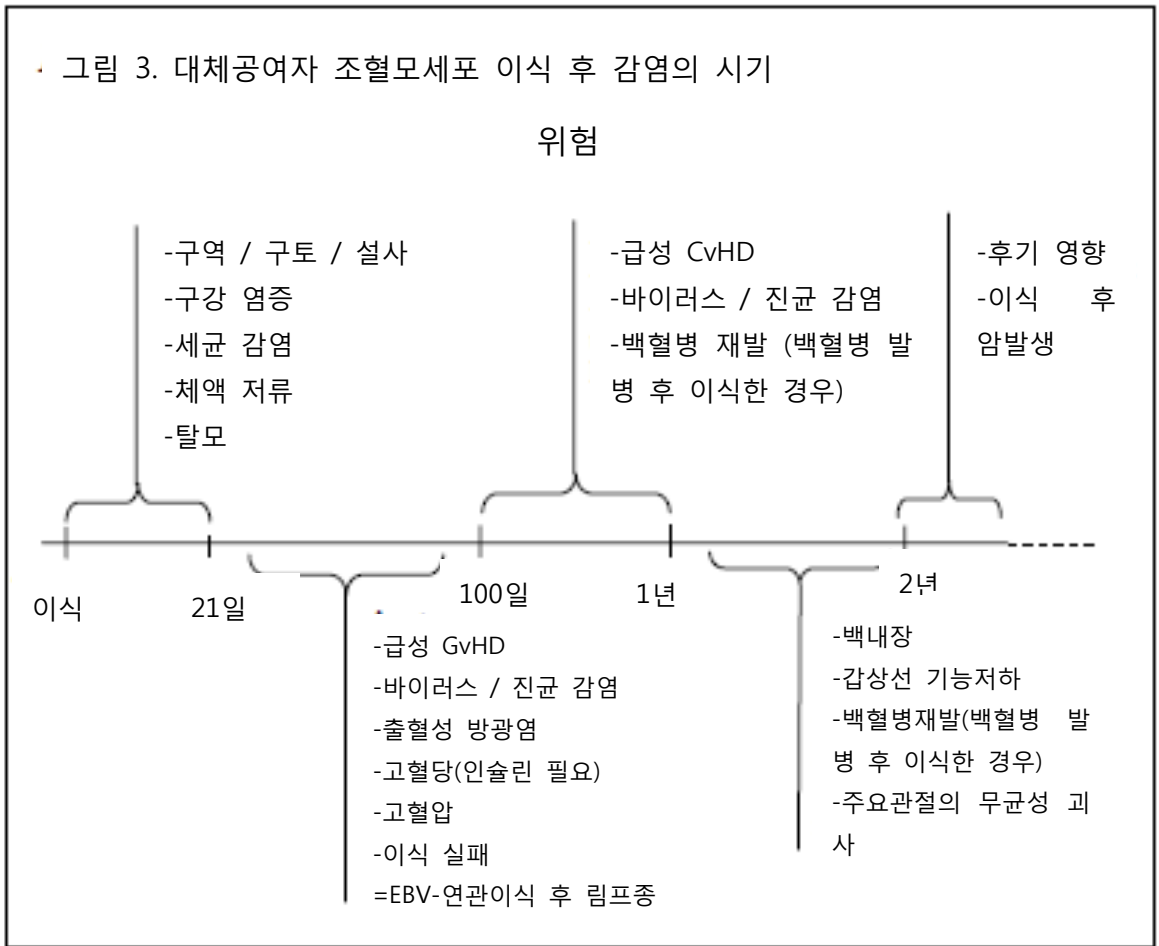
판코니빈혈 환자들은 특히 상피세포암의 발생 빈도가 높다.¹³⁻¹⁷ 어떤 연구에서는 이식을 시행한 후에(형제간 혹은 비혈연간) 상피세포암 발생의 위험이 더 높아진다고 보고하고 있으나 이에 영향을 미치는 요소는 아직 뚜렷하지 않다. 만성 GvHD의 발병이나 치료(azathioprine)가 상대적인 위험인자로 대두되고 있다. 암과 GvHD와의 관련성 때문에 GvHD 발병위험을 줄이는데 가장 효과적인 방법인 T-세포가 제거된 제제를 사용하는 것을 지침에 포함하고 있다. 또한, 방사선조사가 일반적인 암발병 위험인자로 알려졌기 때문에 방사선 전처치를 없애거나 조사량을 줄이는 것이 시도되고 있다. 비록 판코니빈혈에서 암발병을 예방할 수 있는 입증된 방법은 없지만 문제를 인지하고 두경부를 면밀히 진찰하는 것이 (구강과 이비인후과적 검사를 자주 하는 것) 이러한 후가 합병증과 관련된 사망률을 줄이는 데 중요한 방법이다. 두경부암과 사람유두종바이러스와의 관련성이 알려져 있으므로 판코니빈혈을 가진 남녀 환자는 사람유두종바이러스 백신을 맞아야 한다(가다실). 대체공여자 이식을 받은 후의 주요 감염의 시기는 그림 3에 있다.

그 밖의 문제들

자가 조혈모세포의 수집

일률적으로 시행되지는 않지만, 비혈연공여자 이식 후의 이식 부전의 위험이 높은 환자들에서는 이식 전에 자가 조혈모세포를 수집해 놓는 것을 추천한다. 대부분의 경우에, 판코니빈혈 환자들은 아주 낮은 골수 충실도를 보이기 때문에 이러한 선택을 할 수 없다. 그러나 이런 환자들이 앞으로의 이식을 준비하기 위해 보다 더 일찍 상담을 하면 환자의 골수 세포충실도가 높을 때 이를 고려하는 것이 가능할 수 있게 된다.

· 그림 3. 대체공여자 조혈모세포 이식 후 감염의 시기



미리 채집한 자가조혈모세포의 이식이 환자에게 득이 될 수 있을지, 이식거부 후의 구제 요법이나 미래의 유전자 치료 또는 골수 외 다른 장기에 대한 치료에 자료로써 쓰일 수 있을지는 아직은 모른다. 이식 팀은 자가 조혈모세포의 채집의 필요를 고려하는 것이 필요하다.

이식 후 감염원예의 노출

대부분의 이식센터는 최소 100일까지는 가까운 곳에 환자가 있기를 바란다. 이 시기에 심각한 합병증이 발병할 수 있기 때문에, 첫 100일은 이식거부, GvHD, 기회감염과 같은 대체공여자 이식과 관련된 면역학적 합병증이 발병할 고위험 기간으로 간주된다. 이식을 위해 입원한 초기단계부터 모든 환자들은 감염원에 노출되는 것을 줄이기 위해 고효율 공기필터시스템이 된 일인실을 쓰게 된다. 골수가 충분히 회복되면, 특별한 문제가 없는 한 병실을 나와도 된다. 퇴원 후에는 붐비고 밀폐된 공간을 피해야 하고, 바이러스성, 세균성 그리고 진균성 병원체들에 노출되는 것을 피하기 위해 마스크를 써야 한다.

대체 비혈연 공여자 이식

최근의 판코니빈혈 유전자의 클로닝을 통해 판코니빈혈의 새로운 분자유전학적 기초에 대해 이해하게 되었고 판코니빈혈 환자에서 더 나은 새로운 치료의 기회를 만들었다. 예를 들어, 상보

성그룹이나 돌연변이에 대한 정보를 통해 질환의 경과를 예측할 수 있게 한다거나,¹ 유전자 치료나 착상 전 유전자진단(PGD)의 가능성을 높이게 되었다. 줄기세포의 유전자 교정은 임상적으로 아직 실현가능성은 없지만, 착상전유전진단과 시험관 아기는 판코니빈혈 환아를 가진 고위험군의 부부에게 질환이 없는 다른 아이들을 가질 수 있게 했다. 부가적으로 착상전유전진단을 통해 질환에 이환된 아이와 조직적합성항원이 맞는 배아를 선택할 수도 있다.¹⁸⁻²⁰ 착상전유전진단과 배아 선택은 윤리적 문제가 있긴 하지만, 그럼에도 불구하고 많은 부부에게 고려되고 있는 방법이다.

남아있는 과제들

대체공여자이식 방법은 판코니빈혈 환자의 생존률을 실제로 높여주었지만 아직까지 다음과 같은 여러 과제와 문제들이 남아있다.

- 1) 대체공여자 이식의 적절한 시기
- 2) 이식 후의 생존에 미치는 안드로겐의 영향
- 3) 줄기세포의 선택 (골수 vs 말초혈 vs 제대혈)
- 4) 적절한 전처치과 GvHD 치료
- 5) 질병의 자연경과에 모자이크 표현형의 영향
- 6) 방사선조사와 만성 GvHD가 후기에 생길 수 있는 암 발생 위험에 미치는 영향

참고문헌

1. Wagner JE, MacMillan M, Auerbach AD. Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds., *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2008.
2. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; **86**: 2856-2862.
3. Ebell W. Transplant results and observations from our transplant expert in Germany. *FA Family Newsletter* 2002; **32**: 5.
4. de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an alternative stem cell source in Fanconi anemia patients: analysis of 47 patients from a single institution. *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research* 2006; **39**: 1297-1304.
5. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogeneic cell transplantations in patients for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000; **95**: 422-429.
6. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies SM, et al. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation

- trial. *British Journal of Haematology* 2000; **109**: 121-129.
7. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 2007; **109**: 2256-2262.
 8. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: risk of analysis for engraftment and survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007; **13**: 1073-1082.
 9. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, et al. Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell depleted grafts from alternative donors for the treatment of high risk patients with Fanconi anemia. *British Journal of Haematology* 2008; **140**: 644-655.
 10. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective of the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **101**: 1249-1256.
 11. Wagner JE, Tolar J, Levrn O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood* 2004; **103**: 3226-3229.
 12. Dodson KL, Coppo PA, Confer DL, The National Marrow Donor Program: improving access to hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Transplants* 1999; 121-127.
 13. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology* 2007; 29-39.
 14. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otolaryngology* 2003; **129**: 106-112.
 15. Rosenberg, PS, Green MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi's anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.
 16. Deeg JH, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996; **87**: 386-392.
 17. Socie G, Devergie A, Girinski T, et al. Transplantation of Fanconi's anemia: a long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *British Journal of Haematology* 1998; **103**: 249-255.
 18. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *Journal of the American Medical Association* 2001; **285**: 3130-3133.
 19. Verlinsky Y, Kuliev A, eds. *An Atlas of Pre-implantation Genetic Diagnosis*, New York: Parthenon; 2000: 92.
 20. Grewal SS, MacMillan ML, Kahn JP, Ramsay NKC, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA genotypically-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004; **103**: 1147-1151.

제 11 장

판코니빈혈 환자의 이식 후기합병증

Margaret L. MacMillan, MD, K. Scott Baker, MD, and John E. Wagner, MD

서론

조혈모이식에서 공여자 선택, 전처치, 이식편대숙주반응 (GvHD) 예방과 보존적 치료 같은 분야가 크게 발전하여 많은 판코니빈혈 환아들이 성인까지 생존하고 있다. 의학계는 이제 초기 치료에서부터 후기 합병증의 예방에 이르기까지 장기적으로 적절한 치료를 수행 해야 하는 문제에 직면하고 있다. 조기 치료계획은 앞으로 발생할 수 있는 문제들을 이해할 수 있도록 체계적으로 평가하는 것을 포함해야 한다.

개요

판코니빈혈 환자의 후기 영향에 대해 특별히 언급한 연구자료는 없다. 그러나, 암치료 후 또는, 이식을 받은 환자들 같은 환자군에 대해 시행된 연구자료가 이용될 수 있다. 소아암생존자들을 추적하는 지침이 소아 암그룹에서 발표되었고 이를 이식 후 판코니빈혈 환아에 대해 항암치료와 방사선조사를 바탕으로 한 장기 추적계획을 세우는 기초자료로 삼을 수 있을 것으로 생각된다. 그 밖의 여러 그룹에서 최근 합동 권고안을 만들었고, 이는 성인 이식 생존자들을 위한 선별검사와 예방책을 담고 있다. 여기의 많은 권고안은 이식 후의 판코니빈혈 소아에 대해서도 적용이 된다.¹

판코니빈혈 환자의 장기 추적은 삶의 후기에 질환이 생긴 다른 환자들에 비해 상당히 복잡하다. 판코니빈혈 환자는 전 생애에 걸쳐 추적이 필요하고 이에는 신체적 및 정신적 건강, 삶의 질, 성장, 발달, 교육 그리고 고용적인 측면에서 받는 다양한 영향을 포함한다.

표 1 에 나열된 것처럼, 후기 합병증의 원인은 환자 개개인이 받는 치료뿐 아니라 기저 진단에 따라서도 차이가 있다.

장기추적의 목표는 해로운 후기 합병증을 예방하기 위한 계획을 세우는 것이다. 그러므로, 치료 프로토콜은 가능하면 이식 후의 후기 합병증의 발생에 중요한 역할을 하는 방사선 노출과 GvHD 를 없애는 방향으로 수정되어야 한다. 환자의 가능한 후기 영향을 평가하기 위해, 의사는 환자의 나이, 가족력, 유전자형, 중복 이환 (특히 만성 GvHD), 과거 치료, 그리고 환경적 요소들 같은 조절하고 교정 가능한 요소들을 고려해야 하고 후기 합병증을 조기 발견하기 위해 주의 깊게 선별검사를 해야 한다. 환자는 건강한 생활습관을 유지하도록 해야 하고, 여기에는 건강한 식생활, 규칙적인 운동, 금주, 금연 및 간접흡연도 금하고 태양광에 노출되는 것을 제한하고 자외선을 차단하는 것 등이 있겠다. 의사는 환자를 주로 돌보는 사람과 가족들에게 후기 영향에 대한 위험과 예방법들은 교육해야 한다.

표 1. 후기 영향들의 원인

판코니빈혈 관련 인자

선천적 이상: 위장관, 심장, 신장, 비뇨기, 치아
내분비 이상: 당뇨, 성장호르몬 결핍, 갑상선저하증
생식 문제: 불임, 고위험 임신, 조기 폐경
영양 문제: 위장관 기형, 적은 구강 섭취
근골격 문제: 손과 발의 기형, 골반 이형성증
암의 고위험
유전형/표현형 연관성 (BRCA2)
만성 질환의 심리사회적 영향

치료 관련

다수의 수혈: 철분 과다
안드로겐: 간독성, 남성화 현상
골수 이식 (BMT): 화학요법과 방사선 독성, 급/만성 GvHD

장기 추적 검사

판코니빈혈 환자의 장기 추적에 대한 지침이 표 2에 있다. 이식 후 최소 1년이 지난 환자를 위한 내용이며 의료진을 위한 내용이 주로 포함되어 있다. 이 내용은 판코니빈혈 환자 개개인에 맞추어 적용해야 한다. 판코니빈혈 환자의 주치의는 계획적인 추적을 위해 환자 치료에 포함된 혈액학전문의, 이식센터 전문의 그리고 다른 모든 세부전문의들을 포함한 의사들과 의견을 나누어야 한다.

부가적으로, 이식을 아직 받지 않은 환자에서도 수많은 잠재된 건강문제를 추적하기 위해 본 지침을 적용할 수 있다.

과거력과 이학적 진찰

장기추적치료의 중요한 측면은 최소 1년에 한번씩 문진과 이학적 검사를 시행하는 것이다. 각각 환자들은 주치의가 환자의 포괄적인 치료계획을 조율하고 필요하면 자문을 구하는 등, 적절한 치료와 추적을 하는 것을 필요로 한다.

혈액학적 평가

이식 후에, 환자의 이식담당의사는 얼마나 자주 골수 검사를 할지 정할 것이다. 골수 흡인 및 생검은 이식 후 첫 해에 여러 번 하고, 이식 후 2년째에 다시 하게 된다. 추가적인 골수 검사는 환자가 복합 키메리즘을 보이거나 지속적인 수혈 요구가 있거나 또는 낮은 말초혈액 수치가 관찰될 때에 고려하게 된다.

철분 과부하

대부분의 환자들이 많은 적혈구 이식을 받기 때문에, 총 체내 철분에 대한 평가가 이식 1년 후에는 이루어져야 한다. 반복적인 혈청 페리틴(ferritin) 측정이 철분 부하 정도의 추세를 보는 데는 유용하나 철분 축적량 평가에는 부정확한 방법이다. 간조직검사나 새로운 비침습적인 MRI 검사가 더 예민하고 정확하고 특이적인 방법이다. 연구 결과에 따르면, 매달 정맥절개술 또는 철분 제거가 필요할 수 있다. 철분 과다에 대한 내용은 3장에 있다.

내분비계

내분비적 문제는 판코니빈혈 환자에 흔하고, 평생 동안 내분비 검사와 추적관찰을 필요로 한다.² 이식 후에는, 갑상선저하증, 성장호르몬 결핍, 성호르몬 부전, 골다공증 그리고 불임 같은 추가적인 내분비 문제가 발생할 수 있다. 이식 후 모든 환자들은 내분비 검사를 받아야 하고 평생동안 연 1회 내분비 검사가 필요하다. 나이에 대한 주의 깊은 인지와, 사춘기 발달의 단계, 그리고 성장평가는 개개인의 내분비 검사의 시기와 범위를 정하는데 중요하다.

조혈모세포 이식에 의해 골다공증, 골감소증 그리고 무혈성괴사가 일어날 수 있으며 이는 글루코코르티코이드의 누적 사용 양에 따라 가속화 된다. Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) 스캔은 이식 1년 후에는 반드시 행해야 한다. 5세 미만의 아동에 대한 정상 수치가 있지는 않지만 DXA 스캔을 통해 변화를 관찰할 수 있다. 초기 스캔소견이 비정상이라면 치료여부를 고려해야 하고 (비타민 D, 칼슘, 비스포스네이트 또는 기타 약제) 환자의 내분비사와 상의하여 추가적 DXA 스캔을 어느 시기에 시행할지 결정해야 한다.

성장과 발달

성장과 발달은 매년 검사할 필요가 있다. 특히 3세 이전에 이식한 환아에는 신경정신과 검사가 필요하다.^{1,4} 진단된 문제를 도와주기 위한 조기 치료는 적절한 환아의 발달을 위해서 반드시 필요하다. 대부분의 판코니빈혈 환아들이 작고 상대적으로 식성이 까다롭지만 비정상적 성장저하를 보이는 경우, 내분비적 그리고 영양학적 평가를 잠재적인 원인을 찾기 위해 행해야 한다. 어떤 환아는 성장호르몬 치료의 적응증이 될 수 있다.

장기 부전

판코니빈혈 환자들은 이식에 사용된 전처치 약제를 포함한 치료에 의해서 선천적 기형으로 인해서 장기 부전이 동반될 수 있다. 만성 GvHD, 감염, 면역결핍 그리고 이들을 치료하기 위한 약제에 의해서 이식 후에 추가적인 후기 합병증이 생길 수 있다.⁴⁻⁶ 따라서, 모든 환자들이 이식 1년 후에는 여러가지 평가가 필요하지만, 환자의 세부전문의와의 협력하여 장기 부전의 중증도와 기간을 추적하게 된다. 참고 문헌에 특별한 장기 부전에 대한 세부사항이 나온다.^{1,4,5}

대사증후군

대사증후군은 중심성 비만, 인슐린 저항성, 당불내성, 지질이상증과 고혈압등으로 구성되어 있으

며 2형 당뇨와 죽상동맥경화의 심혈관 질환의 위험성 증가와 관련이 있다. 골수이식 후 생존자들은 당뇨와 고혈압의 위험이 있는 높은 나이-체질량지수를 가지며, 잠재적으로 나이에 비해 심혈관 질환의 발병률이 높다.^{7,8} 비록 판코니빈혈 환자에서 대사증후군의 위험을 결정하는 정확한 자료는 없지만, 판코니빈혈 환자는 선천적으로 당뇨 발생 위험이 높다. 그러므로, 판코니빈혈 환자는 대사증후군에 대해 매년 검진이 필요하고 건강한 식생활과 운동을 하도록 해야 한다.

면역

감염은 판코니빈혈 환자의 이식 후 질병률과 사망률의 주요 원인이다. 면역 재건은 이식 후의 점진적으로 일어나는데 대부분의 환자는 이식 후 1-2년의 면역회복 기간을 가진다. 그러나, GvHD 나 면역치료를 받는 환아에서는 상당히 느린 회복기간을 가지게 된다.

이식 1년 후에는 T 세포 아형 분석과 면역글로불린 측정하는 것을 포함한 면역 재건에 대한 선별검사를 해야 한다. 주치의는 환자의 이식담당의사와 예방접종을 시작할 적절한 시기에 대해 상의해야 한다. 환자가 활성 GvHD 가 없고, 모든 면역억제제를 끊은 상태라면 이식 1년 후부터 사백신 접종을 시작해도 되나 생백신은 이식 2년 이후에 접종 가능하다. 모든 환자와 가족들은 매년 독감백신을 맞아야 한다. 근육주사로 접종해야 하며 비강 내 접종하는 독감백신은 생바이러스를 포함하기 때문에 질병을 일으킬 수 있다. 사람유두종바이러스 백신은 9살 이후의 모든 판코니빈혈 환자에 접종해야 한다.

악성종양추적관찰

판코니빈혈 환자들은 조기에 암이 생길 위험이 크기 때문에 이식여부와 무관하게 일생동안 이를 추적관찰을 해야 한다.⁹⁻¹¹ BRCA2 변이¹² 나 이식 후에 GvHD^{13,14} 가 생긴 환자들은 암발병의 고위험군이다.

구강인후부의 검진은 이식 후 매 6개월마다 나이에 관계없이 해야 한다. (13장) 환자는 이식 후 1년까지는 패혈증의 위험이 높기 때문에 치아 세척, 발치 나 침습적 시술을 해서는 안 된다. 13세 이후의 여자환자는 매년 부인과적 검진과 악성종양에 대한 선별검사를 해야 한다 (6장). 유방암 선별검사는 최소 25세부터는 시작해야 한다.

환자나 주치의의 판단에 따라 조기에 그리고 보다 더 빈번한 악성종양 선별검사를 시행할 수도 있다. 위에서도 기술한 것처럼 9세 이후의 모든 환자들은 사람유두종바이러스 백신을 접종해야 한다. 모든 판코니빈혈 환자들은 피부암이나 피부의 만성 GvHD 를 예방하기 위해 자외선차단제를 사용해야 한다. 의심되는 점이 생겼거나 기타 특이한 피부 병변이 생기면 피부과 진료를 받아야 한다.

BRCA2 이종대립형질 변이가 있는 환아는 최소 1년에 한번은 수모세포종의 발병여부를 진단하기 위해 뇌MRI 를 시행해야 한다. 콩팥 초음파는 율름 증양의 진단을 위해 최소 매년 시행해야 한다.¹²

다른 의학적 고려사항

이식 후의 안과적 문제점은, 백내장, GvHD와 관련된 각결막염 시카 증후군과 허혈성 미세혈관 망막증이다.¹ 모든 환자는 증상에 기초해서 이식 1년 후에는 안과 진료를 받아야 한다. 만성 GvHD 의 증상과 징후가 있는 환아들은 눈물생성의 감소를 보기 위해 쉬르머 검사(Schirmers' test) 를 받아야한다. 시력변화가 생겼을 경우에는 즉시 확인이 필요하다.

상당수의 판코니빈혈 환자들은 선천적인 신경감각적 청력 장애가 있다. 모든 환아들은 이독성 약물들에 노출이 되는 경우 분명히 청력에 영향이 있으므로 이식 후에 청력검사를 고려해야 한다.

삶의 질

후기 영향들에는 의학적 처치와 더불어 신경인지 장애, 불안, 우울, 사회적 후퇴, 사회나 학교로의 복귀에 대한 영향, 그리고 보험문제까지의 전반적인 보살핌을 포함한다. 이러한 삶의 질 문제는 나이나 어떤 치료를 받았는지와 관계없이, 모든 판코니빈혈 환자의 장기적 건강유지에 대한 평가에 중요한 요소이다. 미네소타대학 그룹에서 시행한 연구에서는 부모들은 이식을 받은 후에 정상적인 조혈과정이 확보되어 외래진료 빈도가 줄고 출혈이나 감염에 대한 걱정이 줄어들어 삶의 질이 좋아졌다고 보고했다.

결론

운이 좋게도, 판코니빈혈 환자의 치료분야의 발전을 통해 이식 후 수년간 더 많은 수의 환자들이 생존할 수 있게 되었다. 이제부터의 목표는 그들이 연령이 높아지면서 마주치게 될 후기 영향에 대해 관찰하고 이해하며 연관된 인자들을 분석하는 것이고 이러한 후기 영향들을 예방하는 치료를 개발하는 것이다.

표 2. 판코니빈혈의 장기 추적 임상 평가							
이식 후 추적 시기	1년	2년	3년	4년	5년	매년	5년마다
병력, 검사, 활력 징후	X	X	X	X	X	X	X
혈액학							
혈액세포 수 측정 및 감별계수	X	X	X	X	X		X
골수 흡인/생검과 키 메리즘, 세포유전검사 ^a	X	X					
페리틴과 총 체내 철 평가 ^b	X	R	R	R	R		X
내분비 기능							
경구 당 내성 검사 (OGTT)	X	X	X	X	X	X	X
갑상선호르몬(Free T4), 갑상선자극호르몬(TSH)	X	X	X	X	X	X	X
LH/FSH(여성 ≥10 세, 남성 ≥11 세) ^c	X	X	X	X	X		C
초민감 에스트라디올 (Ultrasensitive Estradiol) (여성 ≥10 yr) ^c	X	X	X	X	X		C
테스토스테론 (Testosterone) ^f (남성 ≥11 yr) ^c	X	X	X	X	X		C
IGF-1, IGFBP-3(<18 세)	X	X	X	X	X		C
25-OH vitamin D, 칼 슘	X	X	X	X	X	X	X
골연령(5-18yr)	X	X	X	X	X	X	
DXA Scan(≥5년)	X	R	R	R	R	R	X ^d
성장과 발달							
신장과 체중	X	X	X	X	X	X	X
성장표 (<18 세)	X	X	X	X	X	X	X
신경정신학적 평가	X	C	C	C	C		C
심장							
지질프로필 (금식 후)	X				X		X
심초음파	X	R	R	R	X		X
심전도	X	R	R	R	X		
일산화탄소 폐 확산을 포함한 폐기능평가 (일산화탄소 확산능)	X	R	R	R	X		C
간기능							
ALT, AST, 빌리루빈, Alkaline Phosphatase, 알부민	X	X	X	X	X		
B형간염 항원, 항체, C	X				C		

형간염 항체							
신장기능							
BUN, Cr, 요분석	X	X	X	X	X		X
면역학							
T세포 분석	X						
면역글로블린 G, A, M, E	X	R	R	R	R		R
자궁경부암 백신을 포함한 예방접종	X	X					
이비인후과	X	X	X	X	X	X	
치과검진 6개월마다	X	X	X	X	X	X	
부인학 (여성≥13 yr)	X	X	X	X	X	X	
피부과	C	C				C	
청력	C	C			C		C
안과	C	C			C		C
BRCA2양성인 경우, 뇌 MRI, 신장 초음파	X	X	X	X	X	X	
삶의 질 평가	X	X			X		X

X = 시행, C = 고려, R = 이상이 있을 경우 재검, †성적 성숙이 완전히 이루어진 후 매년, ‡mixed chimerism으로 나온 경우 골수와 말초혈액 키메리즘 분석을 2년내 진행, †본문 참조, ‡사춘기 평가, †18세 이후, ‡고위험군 (예, 조혈모세포 이식 후 36개월 이내), †각 이식센터별로

참고문헌

1. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; **12**: 138-151.
2. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; **92**: 2624-2631.
3. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *British Journal of Haematology* 2002; **118**: 58-66.
4. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part I. *British Journal of Haematology* 2002; **118**: 3-22.
5. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part II. *British Journal of Haematology* 2002; **118**: 23-43.
6. Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; **101**: 3373-3385.

7. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; **109**: 1765-1772.
8. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008.
9. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.
10. Rosenberg PS, Huang Y, Alter BP. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. *Blood* 2004; **104**(2): 350-355.
11. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005; **105**: 67-73.
12. Wagner JE, Tolar J, Levrn O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004; **103**: 3226-3229.
13. Guardiola P, Socie G, Li X, et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004; **103**: 73-77.
14. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2008; **113**: 3315-3322.

제 12 장

연구가 진행중인 새로운 치료법

Jakub Tolar, MD, PhD

기회와 도전

지난 십 년 동안 의사들은 조혈모세포이식 분야에서 놀라운 발전을 이루었고 그 결과, 이식이 필요한 판코니빈혈 환자의 치료성적은 눈부시게 향상되었다. 그러나 소수의 환자들은 의학적 상태 때문에 이식을 받을 수 없으며, 이식 중 혹은 이식 후에 질병이 악화되기도 한다. 이 장에서는 판코니빈혈 환자의 치료를 개선할 가능성이 있는 치료법들에 대해 모두 알아보려고 한다.

현재 연구가 진행중인 주요한 치료법에는 유전자치료, 줄기세포치료, 그리고 줄기세포유전자치료가 있다.

유전자 치료

유전자 치료 매개체 (Vector)

세포 내로 치료용 유전자를 전달하는 것은 쉽지 않다. 연구자들은 오래전부터 이러한 문제점을 인식하고 있었으며 유전자 전달을 위하여 바이러스를 매개체로 사용하여왔다. 바이러스는 자신의 유전자를 세포 내로 운반하는 방법을 진화시켜 왔으며 과학자들은 바이러스의 이러한 특징을 이용하여 특정한 유전자들을 세포의 유전체에 삽입하는 방법을 개발, 이용하고 있다.

가장 전통적인 바이러스 종류는 레트로바이러스이며 최근에는 이보다 개선된 성능을 갖춘 렌티바이러스가 사용되고 있다. 이는 미분열 세포에도 형질도입이 가능한 장점을 갖추고 있다. 또한 아데노바이러스와 아데노연관바이러스를 포함하는 파이로바이러스라고 불리는 작은 DNA 바이러스들을 이용한 전임상단계의 유전자 치료 연구가 많이 진행되어 있다.

이들의 장점은 세포의 유전체와 융합되지 않는다는 점이며, 단점은 수여자에서 바이러스에 대한 면역반응을 매우 쉽게 유발한다는 점이다.¹

바이러스를 사용하는 방법 외에도 유전자 운반을 위해 다른 방법을 사용하기도 하여 가장 대표적으로는 트랜스포손(전위유전단위)이라고 불리는 “점핑 유전자”로, 잠자는 숲속의 미녀 트랜스포손(Sleeping Beauty transposon)²이 그 예이다.

세포의 유전자조작은 환자의 체외에서 유도하기도 하고(*ex vivo*) 또는 매개체를 직접 환자의 몸 안으로 주입하는 방법(*in vivo*)으로 시행된다.

유전자 치료의 기전

유전자 치료는 크게 두 가지 기전을 이용한다. 첫 번째는 돌연변이가 생긴 유전자를 수리하지 않고 해당되는 정상 유전자를 수여자의 유전체에 삽입하는 것으로 이 경우는 특정 유전자가 수여자 유전체에 사실상 임의적인 위치에 삽입되는 것이다. 이는 예측 가능한 합병증 (예를 들면 새로운 유전체부위로 운반된 유전자 발현의 조절 장애뿐 아니라 삽입된 위치의 유전자들의 분

열)³을 유발할 수 있다. 두 번째는 유전자 수정으로, 상동 재조합이라고 불리는 과정을 통해 돌연변이가 발생한 유전자를 돌연변이가 발생한 부분만 수정하는 방법이다. 이와 같은 상동 재조합의 결과로 이상이 있는 유전자는 그 위치에서 수정된다. 이 방법은 유전자조절에 영향을 미치지 않으며 원래 위치 이외의 다른 유전체 부위도 영향을 받지 않는다.⁴

유전자 치료의 부작용

유전자 치료의 가장 중요한 부작용은 삽입돌연변이유발로써,^{3,5-9} 유전자치환기법을 사용할 경우 피할 수 없는 부작용이다. 그러나 유전체내에서 중요한 유전자가 적거나 없는 곳인 “피난처 (safe heaven)”라고 불리는 위치로 유전자 삽입을 시도할 수도 있다. 삽입돌연변이유발을 평가하는데 있어서 환자마다 유전자독성에 차이가 있을 수 있음을 반드시 고려해야 한다. 초기 유전자 치료 시도에서 경험한 것처럼 부작용이 나타나기까지의 잠복기는 상당히 길 수 있다. 그 밖의 부작용으로는 바이러스에 대한 면역반응과 유전체내 삽입 위치나 세포의 분화 상태와 관련된 유전자의 부적절한 발현 등이 있다.¹ 이론적으로는 유전자 생식선전이도 가능할 것으로 생각되나, 현재까지 보고된 적은 없다.

줄기세포치료

사용 가능한 줄기세포의 종류

전통적인 줄기세포치료 매개체는 골수 유래 세포로, 지난 50여 년간 수천 회의 골수이식이 성공적으로 수행되어 실험적으로 또 임상적으로 확립이 되었다.¹⁰ 조혈모세포 이식은 세포 치료의 원형이 되며 줄기세포가 한 개체로부터 다른 개체로(공여자에서 수여자로) 이식될 수 있고 상대적으로 적은 수의 세포를 이용하여 완전한 기능을 갖춘 림프조혈계를 재구성할 수 있다는 놀라운 사실을 증명하는 근거이기도 하다.

배아줄기세포는 줄기세포의 작용 기전을 더 깊이 이해할 수 있는 기회를 제공하나 생물학적 (예, 수여자에서의 기형종 발생) 그리고 법적인 제한점이 있어 현재 사용하기에 유용한 전략은 아니다.¹¹

간질줄기세포는(예, 중간엽간질세포) 비조혈세포로 골수 및 그 외의 다른 장기에 분포한다.^{12,13} 이들은 혈관벽에도 분포되어 있어, 골수 내 조혈모세포를 지지하고 면역제어기능을 수행하여 이식편대숙주병의 치료에서 임상적으로 중요한 역할을 하고 있는 것으로 추정되고 있다.^{14,15}

줄기세포치료의 기전

전통적인 조혈모세포이식의 주요한 기전은 수여자의 림프조혈계 전체가 공여자의 것으로 대체되는 것이다.

두 번째 기전은 면역제어 기능으로 예를 들면, 중간엽줄기세포를 사용하여 생착을 돕거나 스테로이드에 반응하지 않는 이식편대숙주병을 치료하는 것이다¹⁶

추가적인 기전으로 줄기세포, 특히 중간엽줄기세포의 조직 손상 후 조직 복원과 상처 치유역할이 있다.¹⁷ 이는 골수 이식 환경에서 발생하며 화학요법으로 인한 조직 손상과 이식편대숙주병 같은 면역반응에 기인한다. 중간엽줄기세포는 손상 부위로 찾아 가는 특성이 있는 것으로 알려져 있다. 판코니빈혈 환자의 이식 환경에서는 DNA 복구 결손으로 인해 조직 손상이 더 증폭되는데, 그러므로 이식이 필요한 판코니빈혈 환자들에게서 더 적합한 치료법으로 사용될 수 있다.

줄기세포치료의 부작용

줄기세포치료가 유발할 수 있는 부작용은 양성 및 악성 종양 발생이다. 대부분의 종양은 소위 종양줄기세포라고 불리는 세포에서 유래하는데 이 세포들은 많은 과정과 대사경로가 정상줄기세포와 유사하다. 그러므로 일부 공여자 유래 줄기세포는 수여자에서 악성 종양을 유발할 수 있다. 조혈모세포이식수여자에서 공여자-유래 백혈병이 발생한 사례들을 통해 이를 확인할 수 있다.¹⁸ 이러한 현상은 동물모델에서도 확인할 수 있는데 여러 연구자들이 개체간 중간엽줄기세포 이식 후 암이 발생한 것을 관찰하여 보고한 바 있다.¹⁹ 그 외의 추가적인 부작용은 이들 세포들의 특수한 기능과 관련이 있는데 예를 들면, 중간엽줄기세포의 면역제거기능에 의해 수여자의 면역억제를 유발할 수 있고, 이는 결과적으로 잠복 감염, 특히 DNA 바이러스 감염의 재활성이나 종양세포 성장 촉진을 유도하여 백혈병세포의 증식을 허용하게 될 수 있다.²⁰

줄기세포유전자치료

줄기세포 유전자 치료법은 위에 설명한 유전자 치료와 줄기세포 치료법을 융합한 방법으로서 수여자에서 분리한 줄기세포의 유전자 이상을 생체 외에서 교정한 후 유전자 이상이 복구된 줄기세포를 다시 수여자에게 주입하는 것을 말한다.

판코니빈혈의 줄기세포 유전자 치료법 개발은 판코니빈혈 이외의 일반적인 줄기세포유전자 치료법 개발을 위한 좋은 모델로 이용될 수 있다. 예를 들면, DNA 손상 복구에 문제가 있는 질환이기 때문에 판코니빈혈 환자의 줄기세포는 다른 정상 줄기세포들에 비하여 몇몇 항암제에 더 민감하다.²¹⁻²³ 판코니빈혈 세포는 clastogen(유전체 손상을 일으키는 물질)에 민감하기 때문에, 교정된 세포와 교정되지 않은 세포가 섞인 이식편을 수여받은 환자에서 저용량 화학요법을 통해 교정된 세포만을 선택할 수도 있다.

추가적인 판코니빈혈 환자의 특징은 줄기세포, 특히 골수 내 조혈모세포의 양적인 부족이다. 판코니빈혈 환자들은 정상인 보다 CD34 양성 세포들이 약 여섯 배 적다. 다시 말해 판코니빈혈 환자에서 채취한 골수로부터 생성되는 집락형성세포들은 약 10배 적는데, 이는 이 세포들의 집락형성 능력이 떨어져 있음을 의미한다.²⁴⁻²⁶

마지막으로, 판코니빈혈환자의 약 25%에서 섞임증(mosaicism: 돌연변이된 환자의 유전자가 알려지지 않은 기전에 의해 다시 정상 유전자로 복구된 세포와 아직 돌연변이된 유전자를 가지고

있는 세포들이 섞여 있는 현상)이 관찰되는데 이러한 현상을 이용하여 자체적으로 발생하는 “유전자 치료”(자연적으로 정상으로 돌아온 세포들을 그렇지 못한 세포들보다 더욱 잘 자라게 함으로써 돌연변이가 남아 있는 세포의 수를 줄여나가도록 하는 방법) 이용하여 임상적인 치료에 적용할 수 있는 가능성을 제시한다.²⁷⁻³²

판코니빈혈에서의 줄기세포유전자치료의 시도

현재까지 3개의 판코니빈혈 임상시험이 진행되었고, 이를 위해 판코니빈혈 A 또는 판코니빈혈 C 유전자를 운반하는데 레트로바이러스를 사용하였다. 그러나 바이러스를 이용한 형질도입은 조혈세포를 전혀 교정하지 못하거나 일시적인 교정을 했을 뿐이었다. 이러한 결과는 기능적 상보성이 짧은 기간 동안만 관찰된 것을 통해서도 확인할 수 있다.³³⁻⁴⁰

이러한 실험을 통해 알게 된 점은 판코니빈혈 환자들에서 채취한 세포들은 극도로 민감하며 그 수가 매우 적다는 것이다. 이를 근거로 스페인 임상시험 연구자들은 연구 준비단계에서 성장인자를 이용한 조혈세포 전자극은 전혀 필요하지 않으며(이와 같은 전자극을 통해 세포들이 세포사멸을 일으키므로), 또한 세포의 수가 적은 만큼 레트로바이러스에 단기간 노출시킬 것을 권장하기도 한다.^{41,42}

다른 질환에 대한 줄기세포유전자치료의 시도

다른 유전질환을 치료하기 위해 유전자치료가 시도되었고 그 결과 많은 경우에서 질환의 표현형을 교정하는 결과를 보였으나 또한 심각한 부작용을 유발하기도 하였다.¹ 첫째, 오르니틴 트랜스카바밀레이즈 효소결핍증과 제 XI 인자결핍증에 대한 아데노바이러스-기반 시도들은 바이러스에 대한 숙주의 면역반응에 의해 환자들의 증상을 교정하는데 성공적이지 못했고 한 환자가 사망하기도 하였다.

둘째, 중증복합면역결핍증, 아데닌탈아미노효소결핍증, 만성육아종병 등의 면역결핍질환에 대한 레트로바이러스-기반 유전자치료시도는, 한 명의 환자를 제외하고 전원에서 면역결핍이 교정되었다. 그러나, 중증복합면역결핍증 임상 시험에서는 4명에서 백혈병이 발생하였고(이 중 한 명은 사망), 만성육아종병 임상 시험에서는 클론성 골수증식증후군이 두 명에서 발생하였다(이 중 한 명은 사망). 이 환자들에서 결손이 있는 세포계에서 즉, 중증복합면역결핍증 환자들에서는 T 세포, 그리고 만성육아종병 환자들에서는 골수계 세포들에서 클론성 질환이 발생했다는 사실은 주목할 만하다. 아데닌탈아미노효소결핍증으로 치료받은 두 명의 환자들에서는 지금까지 부작용이 관찰되지 않았다.

셋째로, 이들 부작용이 발생하기까지의 잠복기간이 예상한 것보다 더 길다는 점이다. 이를 볼 때, 현재 사용되고 있는 암 위험도 평가 테스트 시스템은 유전자 치료 후 수 년 후에 발생할 수 있는 변화를 평가하기에 부적절하다. 그러므로, 동물 시험, 특히 설치류모델에서 훨씬 단기간 내에 종양이 발생하도록 생쥐를 민감하게 만들고, 이렇게 암에 걸리기 쉬운 동물에서 가능성 있는

유전자 치료 물질을 평가하여 인간에 비해 짧은 쥐의 수명이 미치는 영향을 줄이도록 해야 한다. 유전자 치료 물질이 잠재적으로 가질 수 있는 형질전환의 발생 가능성을 규명하기 위해 세포 실험을 할 때 세포 배양을 민감하게 만드는 방법을 적용하는 것이다.¹

판코니빈혈에 대한 줄기세포유전자치료에 대한 사고의 변화

유전자 치료와 줄기세포치료에 관한 데이터들은 앞으로 판코니빈혈에서의 줄기세포유전자치료를 보다 성공적으로 수행할 수 있는 여러 가지의 세부사항들을 제시해 주었다.

첫째, 우리는 판코니빈혈 표현형적 특징인 줄기세포 소진과 줄기세포 스트레스에 대해 주의를 기울여야 한다. 판코니빈혈에서 조혈줄기세포 가동화의 어려움, 클론원성 및 재증식의 손상은 줄기세포 유전자치료의 조작과정에서 무시할 수 없는 특징들이다. 판코니빈혈 유전자들은 그 자체가 항-세포자멸성을 띠고 있기 때문에, DNA 복구 결함이 있는 이들 세포의 세포 주기가 증가되고 수와 기능이 쉽게 소진된다는 것은 전혀 놀랍지 않다. 이것은 생착의 결함이 아니라 복제에 결함이 있는 것임을 인지하는 것이 중요하다. 즉, 줄기세포 이식편의 귀소능력을 증가시켜 보다 완전하면서도 오랜 기간 지속적으로 질병의 표현을 교정할 수 있을 것이라는 희망을 갖게 하는 것이다.⁴³

둘째, 바이러스 감염을 이용한 유전자 치료는 형질도입된 세포의 증식과 연관이 있기 때문에, 빠른 세포 주기를 갖는 적은 수의 판코니빈혈 세포들이 악성종양으로 형질전환할 가능성을 증가시키거나 혹은 자동으로 세포자멸을 일으켜 이식편의 기능상실을 초래할 수 있게 된다.

셋째, 유전자 이식치료 과정에서 통상적으로 시행되고 있는 형질도입 이전에 세포를 증식시키는 과정을 통해 판코니빈혈 유전자 시도에서 역효과를 낼 가능성이 있다. 판코니빈혈 세포는 활성산소와 염증반응을 촉진하는 사이토카인에 민감한 것으로 알려져 있으므로, 적절한 성장인자를 선택하여 세포들이 미리 자극되는 것을 억제하고 생체 외에서의 조작 시간을 단축함으로써 전처리 과정중 세포자멸을 억제하는 것이 타당하다. 반대로, 면역결핍 유전자 치료 시도에서 관찰된 것처럼 교정된 판코니빈혈 세포들의 경쟁 우위를 이용하거나, 유전자 교정된 자가 줄기세포를 환자에 주입한 후 저농도의 알킬화약물을 투여함으로써 이 선택 효과를 더 높일 수도 있겠다.

마지막으로, 유일하게 성공적이면서 부작용이 없었던 아데닌탈아미노효소결핍증 치료를 위한 유전자 치료 시도에서 사용된 기법인 줄기세포 주입 전 세포 수 감소는 앞으로 판코니빈혈 유전자 치료 시도에도 일부 적용시켜 볼 수 있다. 또 다른 가능성은 감마인터페론 같은 염증성 사이토카인을 이용하여 무유전자독성 조건화를 유도하는 방법으로, 이는 유전 공학 기법을 이용하여 판코니빈혈 단백결핍상태를 유발시킨 생쥐 모델에서 일부 호전되는 결과를 보인 바 있다.⁴⁴

앞으로의 도전

판코니빈혈을 치료하기 위한 줄기세포유전자 치료에 기울이는 노력의 최종적인 목표는 판코니빈혈 유전자 치료의 부작용을 줄이고 유전자의 발현을 미세한 수준까지 조절하는 것이다. 위에 기술한 방법들에 더하여, 매개체 디자인과 세포에 대한 치료를 통하여 부작용을 크게 줄일 수 있다. 이를 위해 약한 프로모터 유전자, 강한 insulator, 그리고 강한 폴리아데닐화 염기서열이 필요할 것이다. 마이크로 RNA는 새로운 유전자 치료 도구로 원하는 세포 집단에서 유전자를 발현 시키고 유전자 치료 매개체에 의해 표적이 (가령, 매개체에 즉각적인 면역반응을 일으킬 수 있는 항원제시세포들) 되어서는 안 되는 세포에서는 발현되지 않도록 보다 정확히 표적을 하는데 있어 매우 중요한 역할을 할 수 있다.⁴⁵ 앞서 언급한 것처럼, 앞으로 세포의 산화스트레스를 최소화하는데 노력을 기울여야 할 필요가 있다. 또한 이들의 병용요법도 활발하게 연구될 전망이다. 예를 들어 같은 환자에서 조혈모세포와 중간엽줄기세포를 모두 교정하고 같이 주입하여 유전자 교정된 조혈모세포들의 생착을 위해 보다 나은 환경을 제공할 수 있다.

요약

유전자 치료, 줄기세포 치료, 그리고 줄기세포 유전자 치료는 미래의 판코니빈혈 환자의 치료를 개선시킬 강력한 수단들이다. 우리는 판코니빈혈 유전자 치료 시도를 통해 이들 치료법이 개선되지 않는 한 성공할 수 없다는 사실을 배웠다. 이들 치료법들의 제한점은 교정을 위해 사용 가능한 조혈모세포의 민감도와 그 수의 부족과 연관되어 있다.

통합적인 지식과 판코니빈혈 연구자 및임상의학자의고유한 열정이, 좋은 아이디어와 잘 설계된 실험과 성공적인 조합을 이루어, 가까운 미래에 판코니빈혈 이식 환자들의 치료를 보다 개선할 수 있을 것이라는 낙관을 해 본다.

참고문헌

1. Porteus MH, Connelly JP, Pruett SM. A look to future directions in gene therapy research for monogenic diseases. *Public Library of Science Genetics* 2006; **2**: e133.
2. Ivics Z, Kaufman CD, Zayed H, Miskey C, Walisko O, Izsvak Z. The Sleeping Beauty transposable element: evolution, regulation and genetic applications. *Current Issues in Molecular Biology* 2004; **6**: 43-55.
3. Baum C, Dullmann J, Li Z, et al. Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. *Blood* 2003; **101**: 2099-2114.
4. Porteus MH, Baltimore D. Chimeric nucleases stimulate gene targeting in human cells. *Science* 2003; **300**: 763.
5. Fischer A, Abina SH, Thrasher A, von Kalle C, Cavazzana-Calvo M. LMO2 and gene therapy for severe combined immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 2004; **350**: 2526-2527;

author reply 2526-2527.

6. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**: 255-256.
 7. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003; **302**: 415-419.
 8. McCormack MP, Forster A, Drynan L, Pannell R, Rabbitts TH. The LMO2 T-cell oncogene is activated via chromosomal translocations or retroviral insertion during gene therapy but has no mandatory role in normal T-cell development. *Molecular and Cellular Biology* 2003; **23**: 9003-9013.
 9. von Kalle C, Fehse B, Layh-Schmitt G, Schmidt M, Kelly P, Baum C. Stem cell clonality and genotoxicity in hematopoietic cells: gene activation side effects should be avoidable. *Seminars in Hematology* 2004; **41**: 303-318.
 10. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**: 1813-1826.
 11. Daley GQ. Missed opportunities in embryonic stem-cell research. *New England Journal of Medicine* 2004; **351**: 627-628.
 12. Prockop DJ. "Stemness" does not explain the repair of many tissues by mesenchymal stem/multipotent stromal cells. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007; **82**: 241-243.
 13. Prockop DJ, Olson SD. Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: let's not overlook some essential precautions. *Blood* 2007; **109**: 3147-3151.
 14. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *The Lancet* 2004; **363**: 1439-1441.
 15. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005; **11**: 321-334.
 16. Le Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2007; **21**: 1733-1738.
- Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Manag 246*
17. Tolar J, Wang X, Braunlin E, et al. The host immune response is essential for the beneficial effect of adult stem cells after myocardial ischemia. *Experimental Hematology* 2007; **35**: 682-690.
 18. Brunstein CG, Hirsch BA, Hammerschmidt D, McGlennen RC, Nguyen PL, Verfaillie CM. Leukemia in donor cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2002; **29**: 999-1003.
 19. Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, et al. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2007; **25**: 371-379.

20. Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia* 2008; **22**: 593-599.
21. D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nature Reviews Cancer* 2003; **3**: 23-34.
22. Grompe M, D'Andrea A. Fanconi anemia and DNA repair. *Human Molecular Genetics* 2001; **10**: 2253-2259.
23. D'Andrea AD, Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. *Blood* 1997; **90**: 1725-1736.
24. Kelly PF, Radtke S, von Kalle C, et al. Stem cell collection and gene transfer in Fanconi anemia. *Molecular Therapy* 2007; **15**: 211-219.
25. Williams DA, Croop J, Kelly P. Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome. *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 2005; **7**: 461-466.
26. Croop JM, Cooper R, Fernandez C, et al. Mobilization and collection of peripheral blood CD34⁺ cells from patients with Fanconi anemia. *Blood* 2001; **98**: 2917-2921.
27. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2005; **131**: 635-639.
28. Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005; **105**: 1329-1336.
29. Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, et al. Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenetic and Genome Research* 2002; **98**: 126-135.
30. Gregory JJ, Jr., Wagner JE, Verlander PC, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001; **98**: 2532-2537.
31. Waisfisz Q, Morgan NV, Savino M, et al. Spontaneous functional correction of homozygous Fanconi anaemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. *Nature Genetics* 1999; **22**: 379-383.
32. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *European Journal of Human Genetics*. 1997; **5**: 137-148.
33. Yamada K, Ramezani A, Hawley RG, et al. Phenotype correction of Fanconi anemia group A hematopoietic stem cells using lentiviral vector. *Molecular Therapy* 2003; **8**: 600-610.
34. Yamada K, Olsen JC, Patel M, Rao KW, Walsh CE. Functional correction of Fanconi anemia group C hematopoietic cells by the use of a novel lentiviral vector. *Molecular Therapy* 2001; **3**: 485-490.
35. Liu JM, Kim S, Read EJ, et al. Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC). *Human Gene Therapy* 1999; **10**: 2337-2346.

36. Fu KL, Thuss PC, Fujino T, Digweed M, Liu JM, Walsh CE. Retroviral gene transfer for the assignment of Fanconi anemia patients to a FA complementation group. *Human Genetics* 1998; **102**: 166-169.
37. Fu KL, Foe JR, Joenje H, Rao KW, Liu JM, Walsh CE. Functional correction of Fanconi anemia group A hematopoietic cells by retroviral gene transfer. *Blood* 1997; **90**: 3296-3303.
38. Liu JM, Young NS, Walsh CE, et al. Retroviral mediated gene transfer of the Fanconi anemia complementation group C gene to hematopoietic progenitors of group C patients. *Human Gene Therapy* 1997; **8**: 1715-1730.
39. Walsh CE, Grompe M, Vanin E, et al. A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. *Blood* 1994; **84**: 453-459.
40. Muller LU, Milsom MD, Kim MO, Schambach A, Schuesler T, Williams DA. Rapid lentiviral transduction preserves the engraftment potential of Fanca(-/-) hematopoietic stem cells. *Molecular Therapy* 2008; **16**: 1154-1160.
41. Antonio Casado J, Callen E, Jacome A, et al. A comprehensive strategy for the subtyping of patients with Fanconi anaemia: conclusions from the Spanish Fanconi Anemia Research Network. *Journal of Medical Genetics* 2007; **44**: 241-249.
42. Jacome A, Navarro S, Casado JA, et al. A simplified approach to improve the efficiency and safety of ex vivo hematopoietic gene therapy in Fanconi anemia patients. *Human Gene Therapy* 2006; **17**: 245-250.
43. Skinner AM, O'Neill SL, Grompe M, Kurre P. CXCR4 induction in hematopoietic progenitor cells from Fanca(-/-), -c(-/-), and -d2(-/-) mice. *Experimental Hematology* 2008; **36**: 273-282.
44. Si Y, Ciccone S, Yang FC, et al. Continuous in vivo infusion of interferon-gamma (IFN-gamma) enhances engraftment of syngeneic wild-type cells in Fanca-/- and Fancg-/- mice. *Blood* 2006; **108**: 4283-4287.
45. Brown BD, Gentner B, Cantore A, et al. Endogenous microRNA can be broadly exploited to regulate transgene expression according to tissue, lineage and differentiation state. *Nature Biotechnology* 2007; **25**: 1457-1467.

제 13 장

판코니빈혈 환자의 두경부 편평상피세포암

Bhuvanesh Singh, MD, PhD

서론

두경부암은 판코니빈혈 환자에서 가장 흔히 발생하는 종양 중 하나이다.^{1,2} 판코니빈혈 환자에서 발생하는 두경부암은 판코니빈혈이 아닌 환자들에서 발생하는 종양과 조직병리학적으로 유사하지만, 빈도, 분포, 그리고 임상적 경과가 상당히 다르며 판코니빈혈 환자의 종양 관리에서 반드시 고려해야 할 점이다(표 1). 제 13장에서는 일반인과 판코니빈혈 환자에서 발생하는 두경부 편평상피세포암을 비교하고, 판코니빈혈 환자의 두경부암에 대한 예방, 치료, 감시에 대해 설명하고자 한다.

일반인에서의 두경부암

두경부암은 조직병리학적으로는 편평세포암이라는 공통된 특징을 보이는 질환군이다. 이들 질환은 구강과 코인두에서 시작하여 입인두, 후두 또는 하후두에 이르는 상부 호흡소화관의 점막 내층의 어느부위에서든 발생할 수 있다. 미국에서는 매년 약 3만 명의 두경부암 환자들이 새로 발생하고 그 중 약 30%는 이로 인해 사망한다. 전세계적으로, 두경부암은 가장 유병률이 높은 5가지 악성종양 중 하나로 중요한 건강문제로 생각되고 있다.³

두경부 편평상피세포암의 발생은 흡연 및 음주와 밀접한 연관이 있다.^{4,5} 동남아시아에서 흔한 습관인 빈랑나무 열매를 씹는 것도 두경부암의 발병기전과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.⁶ 최근에는 사람유두종바이러스(HPV)와 엡스타인-바바이러스(EBV)와 같은 종양유발 바이러스가 이들 종양의 발병기전에 기여하는 것으로 보고되었다.^{7,8} 이 장에서의 두경부암에 대해 모두 자세하게 고찰하기는 어렵기 때문에, 다음의 참고 문헌을 추천한다. (Shah, Jatin P, and Snehal G. Patel, 2003. *Head & neck Surgery & Oncology*, 3rd Edition. Edinburgh: Mosby; and Harrison, Louis, et al., 1999. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1990)

판코니빈혈환자에서의 두경부암

세 개의 서로다른 연구 결과 판코니빈혈 환자의 경우 두경부암의 발생률이 일반인에 비해 500에서 700배 증가하는 것으로 알려져 있다.^{1,2,9,10} 40세 까지 살고 있는 판코니빈혈 환자의 경우 두경부암의 누적 발생 위험률은 약 14%이다.² 하지만 많은 판코니빈혈 환자들이 20살 이전에 다른 질병으로 인해 사망하며 나이에 따른 상대위험도는 증가하므로 이 위험도는 실제 두경부암 발생률에 비하여 과소평가된 것일 수 있다. 골수 이식으로 인한 생존기간 증가가 판코니빈혈 환자에서 두경부암의 발생률에 미친 영향은 아직 알려져 있지 않다. 특히 두경부암 진단을 받은 환자가 판코니빈혈 질환을 갖고 있는 경우도 있으므로, 40세 미만의 젊은 편평세포암 환자들에서

특히 비전형적인 소견을 보이거나(예를 들어 경계성 빈혈)또는 세포독성 치료에 비전형적인 반응을 보이는 경우에는, 판코니빈혈 검사를 고려해야한다.

두경부암의 소견, 분포, 경과는 일반인에 비하여 판코니빈혈 환자에서 독특한 양상을 보인다. 판코니빈혈 환자들에서는두경부암이 보다 어린 나이에 발생하고, 구강 내 종양의 빈도가높다. 일반적으로 판코니빈혈 환자들은 두경부 편평세포암 위험인자가 없는 경우에도 높은 비율로 발생한다. 판코니빈혈 환자의 두경부 편평세포암은 침습적인 양상을 보여 조기 림프구 전이와 연부 조직 침범을 하고 전반적으로 나쁜 예후와 연관이 있다(표 1).

표 1. 판코니빈혈 환자들에서 두경부 편평세포암의 특성		
	판코니빈혈에서의 두경부 편평세포암	판코니빈혈과 무관한 두경부 편평세포암
40세 누적 발생 위험률	14%*	0.038%
발생 연령(중앙값)	31 세	53 세
흡연과 음주	16%	>85%
종양원발부위	구강: 65% 입인두: 10% 하인두: 10% 후두: 10% 기타: 5%	구강: 27% 입인두: 24% 하인두: 8% 후두: 41%
2차 종양 발생	63%	15%
2년 생존율	49%	70%
표준 치료법	수술	수술, 방사선, 화학요법

*많은 판코니빈혈 환자들이 20살 이전에 다른 질병들로 사망하며 나이에 따른 상대위험도는 증가하므로 이 판코니빈혈 환자의 두경부암 발생 위험도는 과소평가된 것일 수 있다.

발견 당시 두경부암 증상은 다양한데 가장 흔한 증상은 병변 자체의 발견이다(표 2). 이들 환자들은 전암성 및 침습성병변을 포함하는 다양한 병변을 갖고 내원하는 경우가 많다. 병기는 두 가지 다른 정점 분포를 보이는데 약 반수에서는 조기암을, 나머지 반수에서는 진행암의 소견을 보인다. 이들 종양은 꽤 침습적인 양상을 보이며 2년 생존율은 50% 미만이다. 또한 대부분의 환자에서 원발 종양을 효과적으로 치료한 후에도 2차 종양이 발생한다. 판코니빈혈 환자에서 두경부암의 치료 계획 수립시에 이러한 부분들을 반드시 고려해야 한다.

표 2. 판코니빈혈 환자들에서 두경부 편평세포암의 초기 증상 및 빈도	
초기 증상	빈도
구강내 병변	37%
통증	17%
연하곤란	14%
연하통	14%
치열 이완(loose dentition)	14%
궤양	7%
경부 종괴	3%
구강내 출혈	3%
쉰목소리	3%

두경부암의 예방

판코니빈혈 환자들에서 두경부암의 위험률이 증가하는 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았지만, 사람유두종바이러스(HPV)의 감염 또는 발암성에 대한 감수성이 증가되어 있는 것에 기인할 가능성이 있다. Kutler 등의 연구에 의하면 판코니빈혈과 무관한 두경부암 환자들에서는 사람유두종 바이러스 DNA가 20~30%에서 검출되었으나 판코니빈혈 환자 중 두경부 편평상피세포암이 발생한 환자들은 83%에서 검출되었다.¹¹ 그러나 다른 연구에서는 반대의 결과를 보였다. 따라서 판코니빈혈 환자들에서 사람유두종바이러스와 편평상피암 발생 간의 인과관계를 밝히기 위한 추가적인 연구가 필요하며, 이는 환자들에서 예방에 대한 기전을 연구하는데 도움이 될 수 있다. *The New England Journal of Medicine*에 발표된 연구결과에 따르면 두경부암에 발생에 있어 가장 흔한 원인인 사람유두종바이러스 16번에 대한 예방접종이 일반인에서뿐 아니라 판코니빈혈 환자들 중 일부에서도 종양 발생을 효과적으로 예방할 수 있었다고 보고하였다.¹² 예방적 약제들과 예방접종의 효과에 대해서 현재 연구가 진행 중이며 이는 전체적인 치료의 일부분으로 포함되어 있어야 한다. 여기에는 사람유두종바이러스에 대한 예방접종도 포함된다.

현재 판코니빈혈 환자들에서 가장 신중하게 적용할 수 있는 예방법에는 다음과 같은 것이 있다.

1. **금연 및 금주:** 흡연과 음주, 특히 이 둘을 동시에 하는 것은 판코니빈혈 환자가 아닌 일반인에서도 두경부암 발생의 가장 중요한 위험 인자이다. 두경부암이 발생한 판코니빈혈 환자의 20% 미만에서 음주 또는 흡연의 과거력이 있었으며 이는 두경부암이 발생하지 않은 판코니빈혈 환자에 비하여 상당히 높은 빈도이다. 따라서 판코니빈혈 환자들은 간접 흡연을 포함하여 흡연과 음주를 중단해야 한다. 아울러 알코올이 포함된 구강 청결제도 사용하지 않는 것이 좋다.
2. **구강 위생:** 비록 흡연이나 음주와 같이 명백한 근거는 없으나 몇몇 보고에 의하면 나쁜 구강 위생과 외상의 반복은 두경부암 발생을 촉진한다고 알려져 있다. 따라서 적절한

구강 위생 유지와 규칙적인 치과 검진이 필요하다.

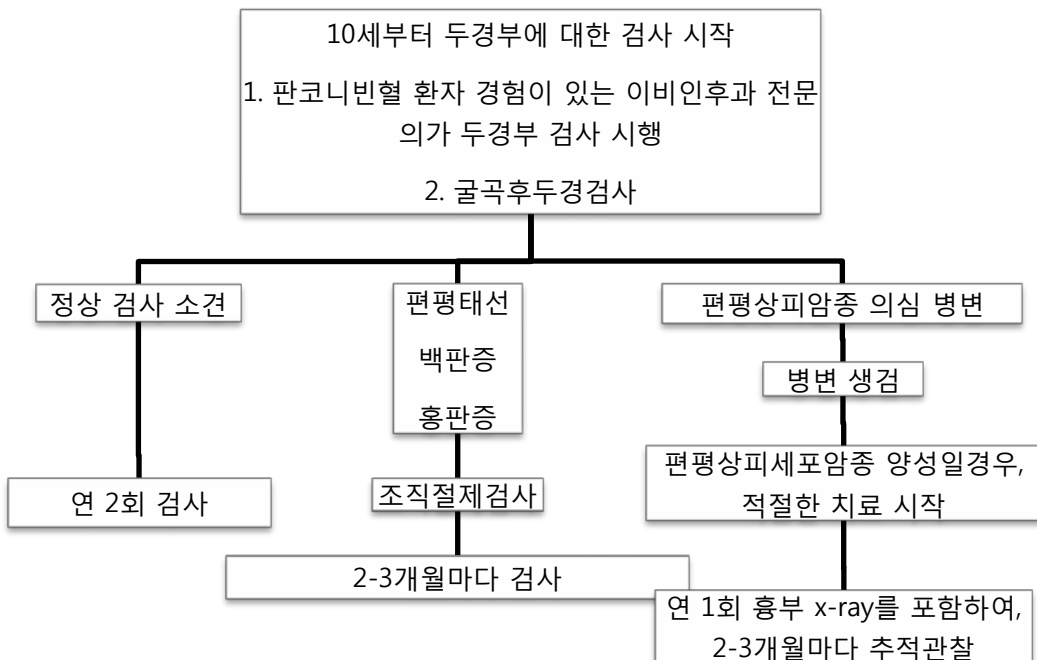
3. **구강 내 장치:** 두경부암의 발생에 미치는 영향에 대한 객관적 자료가 없으므로, 판코니빈혈 환자에서 치아 교정기를 포함한 구강 내 장치의 사용을 금지할 필요는 없다.

두경부암의 감시

판코니빈혈 환자에서는 두경부암의 발생률이 높고 치료가 어렵기 때문에 적극적인 감시가 더욱 중요하다. 두경부암 발생의 최저 연령이 10~12세로 보고되어 있으므로 이 질환에 대한 감시는 이때 시작하는 것이 좋다. 이비인후과 전문의, 구강외과전문의 또는 두경부암 진단과 치료에 경험이 있는 전문가에 의해 일년에 2번 정도 검진을 받아야 한다(그림 1).

판코니빈혈 환자에서 두경부암은 흔히 구강에 발생하기 때문에, 이 부위에 대한 감시가 집중적으로 시행되어야 한다. 이 외에도 굴곡후두경으로 코 인두, 입 인두, 하 인두 그리고 후두를 관찰하는 통상적인 선별검사도 시행해야 한다. 일반적으로 식도경 검사가 반드시 필요하지는 않으나 연하통, 연하 곤란 혹은 식도에 국한된 증상이 있을 경우 식도경 검사를 고려해야 한다. 이러한 경우, 내시경이나 바륨조영법을 사용할 수 있으며 특이 소견이 있는 경우에는 추가 검사나 치료를 진행 할 수도 있다. 이 때 경부 식도를 집중적으로 감시해야 하는데, 이 부위가 판코니빈혈 환자에서 편평상피세포암의 발생 위험률이 가장 높은 부위이기 때문이다.

그림 1: 아래의 흐름도는 판코니빈혈 환자의 두경부병변에 적절한 검사, 감시 그리고 진단을 설명하고 있다. 병변 내부의 이형성 정도가 치료방향을 결정하는데 영향을 미쳐서는 안된다. 예를 들어, 경도의 이형성도 가능한 한 절제해야 한다.



두경부암의 검사는 악성종양뿐만 아니라 전암성병변에 대한 확인도 포함해야 한다. 편평태선, 백판증, 그리고 흉판증도 선별검사를 통해 확인해야 한다. 이러한 병변이 발견되면 병변의 크기에 따라 절제 생검을 시행한다. 절제 생검을 할 수 없는 경우에는 전형적인 부위 혹은 가장 의심되는 부위를 생검해야 한다. 이 환자들에서, 이형성정도가 치료방향을 결정하는데 영향을 미쳐서는 안 된다. 예를 들어, 경미한 이형성의 경우도 침습 암으로의 진행을 예방하기 위해 가능한 한 절제해야 한다. 이러한 환자들에게 솔(Brush)생검을 시행하는 것은 적당하지 않은데 이는 전형적인 종양 조직을 얻기에 적당하지 않은 방법으로 거짓음성 빈도가 높아지기 때문이다.

전(前)암성 혹은 악성병변이 발견되면, 이러한 병변은 차후 전암성 또는 침습성 암 병변으로 발전할 수 있기 때문에 감시 주기를 매 2-3개월로 변경해야 한다. 두경부암이 성공적으로 치료된 환자들의 경우, 매년 흉부 엑스레이 검사를 선별검사에 추가해야 한다.

판코니빈혈 환자에서 두경부암의 치료

일반인에서 두경부암 환자의 치료에 사용되는 주요 방법은 수술, 방사선 치료 그리고 항암화학요법이다. 판코니빈혈이 아닌 진행성 두경부암 환자들은 병합요법 치료가 필요하다. 그러나, 판코니빈혈 환자에서는 방사선 치료나 항암화학요법으로 인하여 심각한 후유증이 생길 수 있다. 그러므로 이러한 치료 방법은 반드시 필요한 경우에 각 개인에 맞추어 시행해야 한다. 판코니빈혈 환자는 두경부암의 수술적 치료는 잘 견디는 것으로 알려져 있다. 창상 감염 또는 수술 반흔과 관련된 장기적인 후유증 및 합병증의 발생률이 높지는 않다. 따라서 판코니빈혈 환자의 두경부암의 치료로 수술적 치료가 주된 치료법으로 사용되어야 한다는 것에는 모두가 의견 일치를 보이고 있다.

수술

판코니빈혈 환자군에서의 수술은 일반인 두경부암 환자에서 시행되는 방법을 약간 수정하여 시행하여야 한다. 일반적으로 충분한 경계부위를 포함하여 원발 종양에 대한 광범위 절제술을 시행하여야 하며, 정확한 수술적 절제술의 종류는 원발 부위와 크기, 종양의 확장 정도에 따라 달라지게 된다. 일반적으로 구강암과 인두암은 최소 1cm의 경계를 포함하여 절제하여야 한다. 후두암의 경우에는 후두의 해부학적 특성상 넓은 경계를 두고 절제할 필요는 없다.¹³ 원발 부위에 대한 재건은 일반적인 두경부암 환자에 대한 재건술을 따르면 되고, 판코니빈혈 환자라고 해서 특별히 차이를 둘 필요는 없다. 재건을 위한 유리 피판의 사용도 특별한 제한 없이 필요에 따라 사용을 고려할 수 있다.

임상적으로 확인되는 경부 림프절병은 일반인에서와 같은 절차대로 따르면 된다. 림프절이 3cm 이상 커지거나, 경부의 같은 쪽에 다수의 림프절병이 있는 경우 혹은 경부의 반대편에 림프절병이 있는 경우에는 변형된 근치적경부절제술을 시행해야 한다. 변형된 근치적경부절제술이 불가능한 경우에는 근치적경부절제술을 고려해야 한다.

임상적으로 확인이 되지 않는 림프절병으로 내원한 환자들에 대해서는, 잠재적 림프절 전이의 위험도가 높은 경우 선택적 림프절 절제를 고려해야 한다. 고위험 부위로는 구강암, 입인두암, 하인두암이 있다. 구강암의 경우 표준화된 경부절제 예정수술법은 제 4림프군을 포함하는 동측 견갑설골근상부 경부절제술이며 대부분의 환자에서 이 방법으로 수술이 시행되어야 한다. 중앙부 종양의 경우 양측 림프절 전이의 위험도가 높기 때문에 선택적 양측 경부절제술을 시행해야 한다. 인두암의 경우 제 2-4 림프군을 포함하는 양측성 경부정맥 림프절 박리를 시행해야 한다. 경부절제예정수술도중 의심되는 림프절이 발견 될 경우 동결절편검사를 시행하고 림프절 내부에 전이성병변이 확인될 경우 보다 광범위한 경부 림프관 박리를 시행해야 한다.

외부 방사선 조사

판코니빈혈 환자들에서 보조요법으로 방사선치료가 필요할 수 있는데 특히 진행성 질환 환자들의 경우가 여기에 해당된다. 일반인의 두경부암 환자에서 진행성 T-병기와 림프절 전이가 발견된 경우 방사선치료가 필요하다. 판코니빈혈 환자에서 동일한 기준을 적용할 수 있으나 이 경우 방사선 치료 후유증을 최소화하기 위해 충분한 고려를 해야 한다. Kutler 등의 연구에 의하면 방사선 치료를 받은 6명중 4명의환자에서 치료 관련후유증이 발생하였으며, 이 중 두 명은 방사능 치료 후유증으로 사망하였다.¹⁴

그러므로 방사선 치료는 판코니빈혈 환자들에게서는 방법을 변경하여 적용해야 한다.¹⁵ 부피가 큰 림프절 전이 혹은 병변의 절제가 완전하게 이루어지지 못한 경우가 방사선 치료를 보조적으로 수행해야 하는 대표적인 경우가 된다. 만일 방사선 보조 요법이 필요한 경우라면, 모든 단계의 방사선 치료를 시행해야 한다. 이는 판코니빈혈 환자의 종양세포가 비 종양세포와 같은 방사선 민감도를 갖고 있지 않기 때문이다.

판코니빈혈 환자들에서 방사선 치료를 할 때 고려해야 할 사항이 몇 가지 있다. 첫째, 비암성조직에 미치는 독성영향을 줄이기 위해 강도 변경 방사선 치료가 추천된다. 둘째, 이들 환자들에서는 국소 부위의 문제뿐 아니라 골수 부전 같은 전신적 후유증에 관한 면밀한 추적관찰을 해야 한다. 국소부위 문제의 위험도를 낮추기 위해서 방사선 치료를 받는 모든 환자에게 적극적인 구강위생관리가 실시되어야 하는데, 여기에는 통상적인 양치질을 포함하여 소금물과 베이킹소다 혼합액을 이용한 입/인두 세척이 포함된다. 이 혼합액은 끓는 물 1쿼트(약 1.14리터)에 소금과 베이킹소다를 각각 1 티스푼씩 첨가하면 된다. 매일 매 3-4시간마다 세척을 해야 한다. 셋째, 진균 감염 발생을 적극적으로 감시해야 하며 감염이 의심될 경우 전신성 항진균제 치료를 시작해야 한다. 중대한 혹은 생명을 위협하는 부작용이 나타날 경우 치료 연기나 중단을 고려해야 한다. 치아에 관해서도 단기 및 장기적인 관리를 받아야 한다. 모든 환자에서 불소 치료를 고려해야 한다. 꾸준히 치과 진료를 받아야 하며 치아 우식에 대한 예방도 시작해야 한다.

항암화학요법

방사능치료와 마찬가지로 항암화학요법도 주의가 필요하다. 일반적으로 두경부암의 항암화학요법에는 cisplatin과 5-FU를 같이 사용하는데 이러한 약제들은 판코니빈혈 환자들에서 중대한 부

작용을 유발할 수 있다. 특히 골수 부전과 같은 부작용을 지속적으로 감시해야 한다. 이 환자들에서 cisplatin에 의한 감각신경성난청이 유발되는지를 지속적으로 관찰하는 것도 반드시 필요하다. Cisplatin 치료의 부작용으로 청각 장애가 발생한다면 cisplatin과 유사한 효능을 보이나 내이 독성의 위험도가 낮은 carboplatin으로 약제를 변경해야 한다. 최근 연구에 따르면 판코니빈혈 환자가 아닌 두경부암 환자들에게 방사선 치료를 할 때 cetuximab을 병용 사용하여 국소적 암 종 조절에 도움을 줄 수 있는 것으로 보고되었다.¹⁶ 더욱 중요한 것은 이 환자들에서 방사선 관련 독성이 증가하지 않았다는 것이다. 두경부암을 가진 판코니빈혈 환자들에서의 cetuximab의 사용은 유용할 수 있으며, 이 약물은 DNA 손상을 일으키지 않는 장점이 있다. 그러나 판코니빈혈 환자의 치료에서 cetuximab의 역할은 아직 연구 단계로 경험이 많은 종양전문의 권고와 관리 하에서 사용하는 것이 바람직하다.

결론

판코니빈혈 환자들은 진행성 두경부암, 특히 구강내 암 발생 위험도가 높다. 새로운 치료법과 예방법이 나올 때까지는, 금연과 금주를 시행하고 간접 흡연을 피하며, 구강위생관리를 철저히 하고, 통상적인 선별검사를 적극적으로 실시하는 것이 두경부암의 발생률과 이환율을 줄이는 가장 직접적인 방법이다. 구강 검진과 굴곡후두경검사를 포함하여 두경부 부위에 대해 일찍부터 자주 면밀한 검진을 시행하는 것이 두경부암을 예방하는 중요한 방법이다. 판코니빈혈 환자들은 방사선 치료와 항암화학요법을 견디기 어려우므로 적절한 수술적 절제가 가장 주된 치료법이다. 진행성 암으로 방사선 치료와 항암화학요법이 필요할 경우, 주의를 기울여 시행해야 하며, 부작용의 감별, 예방 그리고 치료 경험이 있는 임상외에 의해 시행되어야 한다.

참고문헌

1. Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS. Cancer in Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**(5): 2072-2073.
2. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan JH, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2003; **129**(1): 106-112.
3. Ries, LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
4. Maier H, Sennewald E, Heller GFWD, Weidauer H. Chronic alcohol consumption-the key risk factor for pharyngeal cancer. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1994; **110**(2): 168-173.
5. Blot WJ, Mclaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and

- pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; **48**(11): 3282-3287.
6. Sanghvi LD, Rao DN, Joshi S. Epidemiology of head and neck cancers. *Seminars in Surgical Oncology* 1989; **5**(5): 305-309.
7. Gillison JL, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Current Opinion in Oncology* 2001; **13**(3): 183-188.
8. Hording U, Daugaard S, Bock JE. Human papillomavirus, Epstein-Barr-virus, and cervical-carcinoma in Greenland. *International Journal of Gynecological Cancer* 1992; **2**(6): 314-317.
9. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003; **97**(2): 425-440.
10. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**(3): 822-826.
11. Kutler DI, Wreesmann VG, Goberdhan A, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Journal of National Cancer Institute*, 2003, **95**(22): 1718-1721.
12. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2002; **347**(21): 1645-1651.
13. Kirchner JA. Spread and barriers to spread of cancer within the larynx. In: Silver CE, ed. *Laryngeal Cancer*. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 1991:7.
14. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **15**(101(4)): 1249-1256.
15. Alter BP. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiotherapy and Oncology* 2002; **62**(3): 345-347.
16. Booner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**(6): 567-578.

제 14 장

성인 판코니빈혈 환자

Alfred Gillio, MD and Eva guinan, MD

소개

18세 이상의 성인 판코니빈혈 환자의 비중이 전체 판코니빈혈 집단에서 높아지는 추세이다. 여 기에는 소아시기에 진단을 받고 치료중인 군과 성인이 된 후 진단을 받은 군이 포함된다. 조혈 모세포 이식 성적이 좋아지고 보존적 치료가 향상되면서 판코니빈혈에 대한 인식이 높아지고 검사법이 늘어나서 소아시기에 진단받고 생존하여 성인이 된 군이 점차 증가하고 있다. 성인이 된 후 진단된 판코니빈혈 환자는 기존 환자들의 가족 구성원에게 추가적으로 검사를 시행하여 진단하기도 하며 평균 발병 연령에 비해 조기에 나타나는 두경부암 환자 등에서 판코니빈혈의 진단이 늘어남에 따라 점점 증가하는 추세이다. 이 두 군 간에는 공통적으로 그리고 개별적으로 다루어져야 할 필요성과 논의점이 있다. 어떤 성인 판코니빈혈 환자들은 이식 후 생존한 상태이며 다른 환자들은 이식대상이 아니거나 이식이 거부된 경우에 해당되므로 성인 판코니빈혈 환자들에서 환자별 다양성을 중요하게 고려해야 하겠다.

성인 판코니빈혈 집단에서 주요 의료적 논의점은 국제 판코니빈혈세포주은행(International Fanconi Anemia Registry, IFAR)과 NIH를 기반을 둔 북아메리카 연구조사 (North American survey, NAS)를 통해 얻은 자료로 구성되어 있다.¹⁻³ 이 중 어떤 논의점들은 성인 판코니빈혈 집단에서만 특이적으로 나타나는 것으로 밝혀졌다. 그러나 현재까지 성인 집단에서의 전향적 연구는 없는 실정이다.

이 장에서, 우리는 치료 팀의 다각적인 접근의 필요성을 강조하면서 성인 판코니빈혈 환자에서 특별히 요구되는 사항들을 검토하고자 한다. 현재까지 충분한 자료가 확보되지 못하여 성인 판코니빈혈에 특이적인 의학적 측면에 포괄적인 접근을 할 수는 없으나 비교적 충분한 정보가 있는 분야와 적절한 이 책의 다른 부분을 참고하여 작성하였다.

일반적 고려사항

소아시기에 진단을 받았거나 새로 진단받은 환자의 적절관리계획을 마련하기 위해서 새로운 환자가 추가로 등록될 때 환자의 나이에 적합한 방식으로 의학적 문제에 대한 완전한 조사가 우선적으로 시행되어야 한다. 의학적 문제는 이전의 평가와 치료 정도, 현재의 복합적 증상 그리고 이 환자군에서 새로이 발전하는 임상 데이터에 의해 좌우된다. 추가로 등록되는 환자의 나이에 따른 특이적인 문제들(예를 들면 고혈압, 지질 농도, 게임 능력, 성기능)뿐만 아니라 판코니빈혈과 연관되어있는 문제들(예, 악성종양 위험도 증가)과 치료와 연관된 문제들(예를 들면 이식 후 백내장 발생의 위험, 수혈에 의한 철 과잉), 그리고 이 세 가지 분야간에 일어날 수 있는 상호작용 들을 고려할 필요가 있다. 성인 환자에서 기대치의 조절, 가족 내 상호관계와 직장과 사회 환경 같은 외부적 요인은 치료에서 중요한 구성 요소가 된다. 소아시기에 진단받고 부모의

의사 결정에 따라 관리를 받아온 환자들에서는, 치료팀과 환자 각각의 역할과 책임을 명확히 규정하는 것이 특히 중요하다.⁴ 반면 성인이 된 후 새로 진단된 판코니빈혈 환자의 경우 그와는 다른 측면 즉 교육, 직장, 사회, 그리고 가족관계의 변화에 동반되는 상당히 다른 내용의 도움이 요구된다.

성인 판코니빈혈 환자에서 발생하는 의학적 문제들에 대한 내용은 거의 알려져 있지 않으며, 이는 소아시기에 진단되어 치료를 하고 생존한 성인에서도 마찬가지이다. 이러한 지식의 부족은 최적의 치료 계획을 수립하는데 영향을 줄 뿐만 아니라 환자가 성인시기의 어느 시점에서 어떤 일이 생길 것인지를 명확히 설명할 수도 없게 한다. 더욱이 현재까지의 자료만으로는 성인 질환에서 일반적으로 적용되는 의학적 치료가 성인 판코니빈혈 환자에게도 괜찮고 효과가 있는지 거의 알 수가 없다. 이러한 정보는 아래에 문제점들을 나열하면서 또한 중요하게 고려될 것이며, 추가적인 요구 사항과 문제점들도 정리하고자 한다.

성인 판코니빈혈 환자에서 혈액학적 문제점

현재까지 알려진 바로는 이식 받지 않은 성인 판코니빈혈 환자의 수는 적다. 비록 이들 환자 중 소수에서 골수형성부전이나 혈액종양이 발생하지 않고 또, 일부는 일생 동안 그러한 상태가 발생하지 않을 수도 있으나 계획된 혈액학적 평가가 모든 환자를 대상으로 시행되어야 한다. 골수형성부전이 발생한 이식 받지 않은 성인 판코니빈혈 환자에게는 치료 및 수혈이 필요하며 혈액종양으로 진행되는지 자주 평가해야 한다. 철 과잉의 위험이 높기 때문에 철분제거 치료가 필요하기도 하며 또한 지속되는 철분제거 치료로 인한 부작용에 대한 관리도 필요하게 된다. (3장 참고). 특히 비 혈연 공여자로부터의 이식 성적이 향상됨에 따라 다수의 환자에게 이식의 기회가 남아있다는 점은 매우 중요하다. 이식으로 진행할지에 대한 결정을 고려하기 위한 상담에는 현재 성인 환자에서의 이식 성적에 대한 정보제공이 포함되어야 하며 이들 환자들에 대한 지속적인 교육과 상담이 필요하겠다.

이식을 받은 환자들에게도 혈액학적 문제가 생길 수 있다. 이 환자들에서 혈액학적으로 재발되는 빈도는 상당히 낮지만, 지속적인 혈액학적 평가가 필요하다. 장기간의 복약과 만성이식편대숙주병도 조혈기능에 영향을 줄 수 있다. 이식 후 키메리즘에 대한 평가가 필요할 수도 있다.

성인 판코니빈혈 환자에서의 고형 종양

이내용은 6장과 13장에서 자세히 논의되었고 성인 판코니빈혈 환자에게 직면한 가장 중요한 건강문제일 것이다. 특히, 두경부 편평세포암과 여성에서의 자궁경부암과 외부생식기 암은 현저하게 높은 빈도로 일반적인 발병 연령보다 조기에 발생한다. 판코니빈혈의 약 3분의 1정도의 환자에서 48세까지, 주로는 30대에서 40대 사이에 고형종양이 발생한다.³ 이러한 악성 종양은 이식한 환자에서 더욱 일찍 발생할 수도 있다.⁵ 환자들은 이러한 합병증에 관해 지속적으로 반복된 재교육을 받아야 하고, 교육받은 전문가에 의해 선별검사가 시행되어야 한다. 악성 종양이 진단되었을 때, 치료는 판코니빈혈이 아닌 환자에서 발생한 동일한 악성 종양에서와는 다른 치료 방침이

필요하므로 판코니빈혈 전문의료진에게 의뢰해야 한다. 흡연과 음주 등의 악성 종양의 위험도를 증가시키는 행동들은 우선적인 계획 수립에 포함되어 논의되어야 한다.

판코니빈혈 환자에서 이러한 악성 종양의 발생 기전에서 사람유두종바이러스(Human papillomavirus, HPV)의 역할은 아직 확실히 규명되어 있지 않지만 앞으로 수 년 내에 정립될 것으로 판단된다. 결론적으로, 환자들은 자궁경부와 구강인두의 사람유두종바이러스 감염과 이에 따른 악성종양의 발생을 예방하기 위해 사람유두종바이러스 예방접종 사용가능성에 대해 적절한 상담을 받아야 한다. 아직까지 모든 사람에서 이러한 예방접종이 최종적으로 악성 종양을 예방하는 효과에 관한 자료는 부족하지만, 그 효과는 일반인에서와 비슷하거나 또는 더 좋을 것으로 생각된다. 부가적으로, 특히 위장관계종양과 유방암을 포함한 기타 종양의 발병률은 더 높을 수 있다. 방사선 노출 및 치료와 연관된 독성을 최소화하기 위한 고려와 함께 적절한 추적방법과 치료 전략을 발전시키기 위한 주의 깊은 노력이 필요하겠다.

성인 판코니빈혈 환자에서 부인과적 그리고 생식능력에 관한 문제점

가임능력과 예상 수명에 대한 기대는 부모를 포함한 소아 환자와 성인 환자에서 분명히 다르게 논의된다. 성인 판코니빈혈 여성은 조기 폐경이 일어나고 임신 중에도 고위험군으로 관리해야 하며, 부인과 분야의 악성 종양 위험도가 높아진다. (6장 참고). 성인 판코니빈혈 남성은 일반적으로 무정자증이나 불임인 경우가 많다. 최근 보조적인 생식 기술의 발전을 통해 불임의 예방과 치료에 새로운 가능성을 열게 되었다. 불임 클리닉에 조기 방문하는 것이 권장된다. 이러한 사항들은 특히 새로이 진단받은 환자를 대할 때 시도해 볼 필요가 있다.

당뇨와 혈관계 건강

소아 판코니빈혈에서의 내당능장애에 관한 자료는 점점 더 많이 발표되고 있는 반면 (7장 참고), 성인 판코니빈혈에서의 자연 경과에 아직 잘 알려져 있지 않다. 추가적으로, 일반인을 위해 개발된 경구 혈당 강하제의 효과를 판코니빈혈 환자군에서도 평가할 필요가 있겠다.

판코니빈혈과 노화에 따른 혈관계 질환과의 관계는 잘 알려져 있지 않다. 이식 후 또는 다른 악성 종양 치료 후 생존한 소아에서의 장기간 추적 관찰 연구에서는 심혈관 질환의 유병률이 증가할 것이라고 제시한바 있다. 하지만 이들에 대한 최적의 추적 및 관리 방법이 잘 정해져 있지 않기 때문에 다양한 전문가 간의 상호 협력을 통해 확립할 필요가 있다. 이 분야의 향후 과제는 예전 그리고 현재 진행되는 치료에 따른 부작용과 이에 대한 관리, 그리고 정상 노화 과정을 통합하여 제공해야 할 것이다.

치료의 전환

소아로부터 성인 의료형태로의 치료 전환은 복합적인 만성 질환을 가진 젊은 성인에게 중요한 주제이다.^{4,6,7} 이 책의 저자들이 젊은 성인 판코니빈혈 환자들을 위한 특별한 전환 프로그램을 파악하지 못하고 있으나 미리 대책을 세워 예측하는 협력 관계의 전환 과정이 유익하다는 증거

는 많이 있다.^{4,7,8} 효과적인 전환 프로그램은 낭포성섬유화증, 당뇨, 소아 류마티스관절염, 그리고 겸상적혈구빈혈과 같은 다른 만성 질환에 대해서 개발되어 왔다. 유럽 국가들은 포괄적인 주에서 지원하는 건강 관리 체계를 이러한 전환 체계의 개발에 주도적인 역할을 담당하고 있다.

건강 관리의 전환은 다음의 두 가지 이유 때문에 중요하다.

1. 대다수의 기관에서, 소아에 대한 서비스는 나이에 따라 대상을 정하고, 성인은 소아 전문가나 소아 환자 시설에서 치료받지 못할 수 있다. 이것은 지역에 따라 매우 다양하다.
2. 젊은 성인 환자는 독립성을 가져야 하고, 스스로 건강 관리를 책임질 수 있어야 한다.

전환이 이루어지는 시기는 중요하고, 특히 급작스런 서비스의 전환이 아닌 일련의 과정 중 하나로 보아야 한다. 가장 성공적인 전환이 되기 위해서는 앞으로 건강관리의 주체가 전환 된다는 것을 감안하고 있는 가족 구성원들과 환자에 대한 전향적인 교육을 매우 초기단계에서부터 시행하는 것에서 시작된다.^{4,8} 이러한 과정을 진행하면서 청소년들이 더욱 건강관리에 책임감을 가지게 되고 교육과 의사결정단계에 포함된다. 전환 시기는 나이에 의해서만 결정되지 않고 각 개인에 따라 다르며 반대로 질환이 빠르게 진행하거나 삶의 마지막 시기에 도달한 경우는 적합하지 않으므로 상황에 매우 의존적이다.

점점 더 많은 판코니빈혈 환자가 성인기에 도달함에 따라, 건강 관리 체계의 전환에 대한 관리와 발전의 중요성이 점점 더 커지고 있으며 이는 국가적 차원에서 수행되어야 한다. 집중적인 집단과 이에 대한 조사를 통하여 이러한 전환과정에 생길 수 있는 어려움이 알려지고 있고^{4,7,8-11}, 다음과 같은 내용을 포함한다.

- 환자와 가족이 신뢰하는 건강 관리 담당자와 익숙한 임상적 환경을 떠나게 된 것에 대해 마음이 내키지 않음
- 소아 담당자와 성인 담당자들 간의 만성 질환에 대한 태도의 차이; 예를 들면 전향적이고 다각도의 지원을 포함한 가정의학적 접근과 성인적인 독립성과 자기 신뢰를 기반으로 하는 좀더 집중적으로 요구되는 지원의 차이
- 소아시기에 발병한 질환에 대해 성인 의료분야에서 전문가에게 받는 경험, 기본 지식과 치유의 질에 관한 염려
- 의료진이 이러한 전환 과정을 꺼려하는 점
- 젊은 성인에 대한 지속적인 건강 보험의 부족
- 환자와 가족에 대한 적절한 교육과 준비 부족

성공적인 전환에서 중요한 요소는 성인 의료 단계에서 환자와 가족의 꾸준한 준비와 의지를 확인하고 건강 관리에 중요한 문제들에 대한 기본적인 도움을 줄 수 있는 적절한 전문가를 찾는 것이다. 새로운 팀과 이전의 팀은 판코니빈혈에 대한 경험이 있거나 또는 이들에 대해 필요한

교육을 받을 의도가 있는 필요한 전문가를 규정해주어야 한다. 판코니빈혈이 매우 드물기 때문에, 때로는 위에 열거한 내용들이 현실적으로 가능하지 않다. 이 경우에는 특히, 이차적 악성 종양 선별검사와 치료 또는 성인 판코니빈혈 환자에서 새로 알려진 문제점과 연관된 부분에 대해 판코니빈혈 전문가가 환자 치료 결정에 포함되도록 남겨두고 의뢰할 수 있도록 해야 한다. 이식을 받은 판코니빈혈 환자들은 더 큰 기관에서 건강 관리에 필요한 많은 부분을 지원 받을 수 있는 장기생존 클리닉에서 추적 관찰하는 것도 가능한 선택이 될 수 있다.

성인 판코니빈혈 환자에서의 사회심리학적 문제점

소아기에서 청소년기를 거쳐 성인기로의 성장과 발달에 관여하는 일차적인 사회심리학적 인자들은 만성 질환이 있는 경우 매우 복잡해진다. 모든 소아 질환에서와 같이 대리 의사 결정은 부모와 보호자에게 많은 요구를 부가한다. 필수적으로 안전에 대해 주의를 기울이게 되므로 부모가 과잉 보호할 위험이 잠재하며 청소년 시기에 나이에 맞는 독립성을 추구하는 모습은 부모에게 특히 어려움을 줄 수 있다. 학교, 운동, 그리고 여가와 같은 아동기 활동에 충분히 참여하지 못하는 것은 판코니빈혈 아동을 고립시킬 수 있고 친구 관계의 발달을 늦출 수 있다.

최근 소아 급성림프모구백혈병의 성인 생존자에서의 추적 관찰 결과, 환자들은 건강한 형제 자매와 비교하여 정신 건강의 기능적 장애와 활동 제한이 있는 것으로 나타났다.¹² 추가적으로, 결혼, 대학 졸업, 취업, 그리고 건강 보험 가입 비율이 모두 건강한 형제 자매들에 비해 낮았다. 우리는 판코니빈혈 성인에서도 같은 문제점들을 경험하게 될 것이라고 예상한다. 현재까지의 연구는 성인기의 이러한 문제점들이 많은 소아 건강 관리측면에서 부적절하게 다루어져서 이후 과도한 스트레스를 부모와 가족에게 주게 된다는 것을 보여준다.^{4,8}

이러한 이유 때문에, 소아시기에 진단 받은 성인 판코니빈혈 환자는 직업적, 교육적, 그리고 사회심리학적으로 포괄적인 지원과 안내가 필요하다. 음주와 약물 남용 같은 고위험 행동은 일반인에서와 마찬가지로 만성질환 환자에서도 흔하며, 판코니빈혈 성인에서 주요 문제가 되고 있다 (Gillio personal communication). 의학적 순응도는 특히 청소년기와 성인기로 전환되는 시점에 문제가 될 수 있다. 성인시기에 새로 진단받은 환자들에게는 배우자, 연인, 고용인 등과 같이 이미 확립된 관계의 영향이 극대화될 수 있다. 이러한 사회심리학적 문제점들의 규모가 성인 판코니빈혈 환자에서 평가되지 않았고, 향후에 동시대에 살고 있는 환자군 내에서 분석되어야 한다.

요약

성인 판코니빈혈 환자는 증가추세를 보이며 판코니빈혈 치료 담당자 및 단체에 특별한 숙제를 부여하고 있다. 지식기반은 아직 최적의 실행을 이해하는데 충분하지 않고 성인 환자를 치료하는 의료인들이 제공할 수 있는 인력은 이 질환의 자연 경과나 환자에게 필요한 사항에 대한 교육이 충분히 이루어지지 않은 상태이다. 이는 판코니빈혈 전문가들이 환자와 다른 담당자들을 교육하고 치료 전환 시점에서 협동하며 환자에게 최상의 결과를 줄 수 있는 정보를 발전시키는 데 필요한 연구를 수행할 중대한 책임이 있음을 의미한다.

참고문헌

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994; **84**: 1650-1655.
2. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **101**: 1249-1256.
3. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003; **101**: 822-826.
4. McLaughlin SE, Diener-West M, Indurkha A, Rubin H, Heckmann R, Boyle MP. Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. *Pediatrics* 2008; **121**: e1160-1166.
5. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005; **105**: 67-73.
6. McDonagh JE, Kelly DA. Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatric Clinics of North America* 2003; **50**: 1561-1583, xi-xii.
7. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics* 2005; **115**: 112-120.
8. Boyle MP, Farukhi Z, Nosky ML. Strategies for improving transition to adult cystic fibrosis care, based on patient and parent views. *Pediatric Pulmonology* 2001; **32**: 428-436.
9. Scal P, Evans T, Blozis S, Okinow N, Blum R. Trends in transition from pediatric to adult health care services for young adults with chronic conditions. *Journal of Adolescent Health* 1999; **24**: 259-264.
10. Flume PA, Anderson DL, Hardy KK, Gray S. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of pediatric and adult program directors. *Pediatric Pulmonology* 2001; **31**: 443-450.
11. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatric Pulmonology* 2004; **37**: 4-7.
12. Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008; **111**: 5515-5523.

제 15 장

유전 상담

Heather Zierhut, MS, CGC, and edited by ANN Garrity Carr, MS, CGC

서론

유전 상담은 질환에의 유전적인 원인이 의학적, 심리적, 가족으로 미치는 영향을 이해하는 것을 돕는 과정이다.¹ 판코니빈혈 환자와 가족은 진단 시와 이후 전 인생의 다양한 시점에서 판코니빈혈을 잘 알고 있는 유전상담가에게 유전 상담을 받아야 한다. 유전 상담 내용에는 건강, 가족, 그리고 임신력이 포함되고 판코니빈혈의 유전 양상을 명확히 해야 하며, 유전자 검사 과정을 설명해야 한다. 추가적으로, 상담은 현재 참여할 수 있는 연구 기회, 지원 단체, 향후의 임신 가능성, 가족에 미치는 영향을 포함해야 한다.

가족력

유전상담가는 판코니빈혈 환자의 부모 또는 젊은 성인 환자에게 자세한 가족력을 얻어야 한다. 이 가족력은 유전 양상뿐 아니라 질환의 유전적 기초(genetic base)를 결정하는데 도움을 줄 수 있다. 가족력을 얻는데 있어, 유전상담가는 판코니빈혈과 연관된 임상적 증상과 악성 종양, 그리고 유산과 불임에도 주의를 기울여야 한다.

유전양상

판코니빈혈은 대부분 상염색체 열성 양식으로 유전된다. 1% 미만, 극소수에서 *FANCB* 유전자 돌연변이를 가지며, 이 경우는 X염색체 연관 열성유전 양식을 보인다.

악성종양의 배경

유전상담가는 특별히 유방암, 난소암, 전립선암에 주의를 가지고 가족성 암에 대한 자세한 조사를 해야 한다. 각각의 가족력은 판코니빈혈 환자의 부모가 *BRCA2*, *FANCI*, 또는 *FANCN* 유전자 돌연변이를 가지고 있는지를 결정하는 위험도 모델을 사용해서 평가해야 한다. 유전성 암 증후군은 암을 가진 다수의 가까운 가족 구성원, 상염색체 우성 유전 양상을 보이는 암, 조기 암, 양측성 유방암, 하나 이상의 원발성 암, 그리고 남성 유방암을 포함한다. 암 진단은 가능한 경우는 의료 기록으로 입증되어야 한다.²

인종적 배경

개인의 인종적 배경을 확인하는 것은 판코니빈혈을 일으키는 가능한 상보성 그룹 및 특정한 유전자 돌연변이를 정하는데 중요하다. 판코니빈혈 환자에서 발견되는 대부분의 돌연변이는 한 가지 인종 집단에서만 우세하게 일어나지는 않지만, 일부 인종 집단에서는 흔하게 발생하는 돌연변이가 있다. 판코니빈혈의 창시자(founder) 돌연변이가 있는 특정한 인종 배경을 가진 환자는 해당되는 돌연변이를 표적으로 한 분석이 시행되어야 한다. 만약, 어떤 사람의 인종적 배경이

특정한 돌연변이와 연관이 없다면 돌연변이 분석을 시행하기 전에 판코니빈혈 상보성 그룹을 먼저 결정해야 한다.

근친(Consanguinity)

창시자 집단에 속하지 않은 경우, 판코니빈혈의 유병률은 매우 낮고, 보인자 빈도도 낮다. 미국의 일반 인구 중에서 판코니빈혈 돌연변이의 보인자일 확률은 300분의 1 미만이다. 드문 상염색체 열성 질환의 경우는 근친 결혼 가족 내에서 보인자 빈도가 증가한다.

표 1. 인구 집단에 따른 판코니빈혈 창시자 (founder) 돌연변이의 예 ³⁻¹⁰				
인종	유전자	돌연변이	보인자 빈도	참고문헌
아프리카스어를 사용하는 남아프리카인	<i>FANCA</i>	엑손 12-31 결손(~60%) 엑손 11-17 결손(13%) 3398delA (6%)	~1/80	(Rosendorff et al., 1987) (Tipping et al., 2001)
유대인	<i>FANCC</i>	c.465+4A>T (IVS4+4A>T)	1/90	(Whitney et al., 1993) and (Verlander et al., 1995)
남아프리카 흑인 (사하라 사막 이남의 아프리카에 반투어를 사용하는 인구)	<i>FANCG</i>	결손 (c.637_643delTACCGCC)	1/100	(Morgan et al., 2005)
프랑스계 아카디아인	<i>FANCG</i>	c.1480+1G>C (IVS11+1G>A)	알려지지 않음	(Auerbach et al., 2003)
일본인	<i>FANCG</i>	c.307+1G>A (IVS3+1>G)	알려지지 않음	(Yagasaki et al., 2003)
포르투갈계 브라질인	<i>FANCG</i>	c.1077-2A>G (IVS8-2A>G)	알려지지 않음	(Auerbach et al., 2003)

유전 검사

유전 검사 결과를 통하여 우리는 의학적 관리, 예측, 그리고 유전 양상을 결정하고, 질병 진단 시 비슷한 증상을 나타내는 다른 질환을 배제할 수 있다. 그렇기 때문에, 유전 검사는 지연되지 않도록 해야 하며, 단계적으로 진행하여 완성해야 한다. 일반적으로 전문가는 진단적 염색체 절단 검사를 일차적으로 시행하고, 이후에 상보성 그룹 분석, 마지막으로 해당되는 판코니빈혈

유전자 돌연변이에 대한 분석을 시행한다. 대체할 수 있는 검사전략에는 인종을 기반으로한 유전적 세부 집단 분류와 종합적인 돌연변이 선별검사가 포함될 수 있다.¹¹

판코니빈혈 상보성 그룹 검사

상보성 그룹 검사는 염색체 불안정성을 유발하는 특정 유전자 이상에 따라 판코니빈혈 환자를 분류하기 위해 사용된다. 레트로바이러스를 이용한 상보성 그룹 검사를 위해서는 환자로부터 공여 받은 세포가 필요하며, 일반적으로 판코니빈혈 환자의 세포가 두 가닥의 DNA를 결합시키는 약제에 민감하다는 원리를 이용하게 된다.¹² 일부 환자에서는 여러 개의 혈액검체 및 조직 검체가 필요할 수도 있고 일부에서는 검체의 제한성 때문에 상보성 그룹 검사가 불가능할 수도 있다. 더욱이, 상보성 그룹 검사는 현재까지 알려진 13개의 그룹 중 8개를 구분할 수 있다. 현재 분류 가능한 그룹은 A, B, C, G, E, F, J, 그리고 L을 포함한다. 아직까지 상보성 그룹 검사로 확인하지 못하는 그룹은 D1, D2, I, M, 그리고 N이다. 돌연변이 분석은 이 다섯 가지 그룹의 환자를 분류하기 위해 필요하다. 약 2~3%의 환자에서는 상보성 그룹으로 확인되지 않고, 유전자 돌연변이 분석에서도 기존에 알려진 13개 유전자의 변이가 발견되지 않을 수 있다 (Rockefeller 대학의 Arleen Auerbach 박사와의 개인 서신).

돌연변이 분석

돌연변이 분석은 판코니빈혈을 일으키는 특정 유전자의 변화를 확인한다. 돌연변이 분석은 일차적으로 시행한 상보성 그룹 결과를 확인하기 위해, 그밖에 보인자 검사, 산전 검사, 그리고 착상 전 유전적 진단과 같은 유전적 검사를 위해 시행되며, 일부 환자에서는 의학적 치료에 직접 적용하기 위해 또는 특별한 연구에 등록하기 위해 시행된다. 2008년 9월, *FANCA*, *FANCC*, *FANCD1*, *FANCE*, *FANCF*, 그리고 *FANCG* 유전자 돌연변이 분석이 미국에서 임상 수준에서 가능해졌다. 다른 유전자에 대한 돌연변이 분석은 연구 기반에서 완성될 수 있을 것이다.

표 2. 유전 검사의 이익, 위험, 제한점의 예		
이익	위험	제한점
유전 검사는 의학적 관리 방법을 변경하는 중요한 정보를 제공할 수 있다 (예, 보다 자주 골수생검을 시행).	유전 검사 정보는 개인의 의무기록의 일부가 되어 의료보험, 생명보험 담당자에 의해 검토될 수 있다.	유전 검사 결과는 의학적 관리에 영향을 주는 추가적 정보를 제시하지 못할 수도 있다.
유전 검사 결과는 보인자 검사, 산전검사, 착상 전 유전적 진단에 이용될 수 있다.	유전 검사는 알려지지 않은 가족관계를 노출시킬 수 있다. (예, 친부모여부)	유전 검사 결과 결론을 내지 못하거나 돌연변이를 찾지 못할 수도 있다.

유전 검사 정보는 가족구성원에게 도움이 될 수 있다. (예, 구성원 중 판코니빈혈 자식을 가지거나 암 위험도가 높은 사람을 구별).	가족구성원들은 유전 검사를 통해 얻은 정보를 알고 싶어 하지 않을 수도 있다. 유전 정보는 가족 관계를 변화시킬 수도 있다.	
유전 검사는 불안을 줄여 줄 가능성이 있다	유전 검사 결과는 불안, 정신적 고통, 죄책감을 유발할 수도 있다.	
유전 검사 결과는 어떤 연구 주제나 임상시험에 포함될 때 사용될 가능성이 있다		

돌연변이 분석의 진행여부는 판코니빈혈 소아의 부모 또는 성인 판코니빈혈 환자의 결정에 맡겨야 한다. 유전 검사는 많은 이익, 위험, 그리고 제한점을 가지고 있고 그것은 개인적인 결정에 속한다. 판코니빈혈 환자에게 일부 판코니빈혈 유전자 돌연변이를 가진 보인자는 악성 종양 위험도가 높기 때문에 다른 유전 질환보다 가족에 미치는 영향이 훨씬 더 클 수도 있다. 부모는 자녀의 유전 검사 결과가 부모들 자신의 건강에 영향을 줄 수도 있다는 것을 미리 알아야 한다. 돌연변이 분석 시행 전에 자세한 대화와 환자 및 법적 보호자에 의한 사전 동의가 우선적으로 시행되어야 한다.

유전형-표현형 연관성

판코니빈혈은 유전적으로 그리고 임상적으로 다양하기 때문에 대부분의 환자에서 임상적 경과를 예측하기 어렵다. 유전형-표현형간의 관계는 똑같은 유전자 돌연변이를 가지는 형제자매가 완전히 다른 표현형을 보이는 것으로 보아 연관성이 낮을 것으로 생각되고 있다. 대부분의 환자에서의 의학적 관리는 현재의 문제에 따라 선택되지만, 상보성 그룹 FA-D1과 FA-N에서 적절한 악성 종양에 대한 조사와 의학적 관리를 위해 필수적이다. FA-A, FA-C, FA-G와 같은 그룹에서 유전형 정보는 예후를 예측하는 목적에 도움이 된다.

FANCD1

FA-D1 상보성 그룹의 판코니빈혈 환자는 *BRCA2* 유전자의 양쪽 대립유전자 돌연변이를 가지고¹³ 자발적인 염색체 이상을 동반하는 경우가 많다.¹⁴ 이들은 다른 판코니빈혈 상보성 그룹에서는 드문 수모세포종, 성상세포종, 그리고 율름즈종양 같은 고형 종양이 흔하게 발생된다. 백혈병도 다른 판코니빈혈 세부 그룹에서 보다 이른 나이에 발생한다. 만약 *BRCA2*-연관성 가족력이나 임상 증상이 의심되거나, D1 상보성 그룹으로 밝혀지면, 뇌 자기공명영상과 신장 초음파와 같은 추가적인 검사를 통하여 다른 종양이 있는지 알아보아야 한다. *BRCA2*검사는 상보성 그룹이 알

려지지 않은 경우 및 5세 또는 그 이전에 백혈병이 생긴 모든 판코니빈혈 환자에서 고려되어야 한다.¹⁵

FANCN

*BRCA2*의 파트너이자 로컬라이저인 *FANCN/PALB2*는 더욱 심한 임상 양상과 연관이 있는 또 다른 유전자이다. FA-N 상보성 그룹에 속한 환자들은 FA-D1 상보성 그룹과 유사하게 조기에 고형 종양과 백혈병이 발생한다.¹⁶ 양측 대립유전자 *FANCD1* 돌연변이를 가지는 환자에 대한 것과 비슷한 악성종양 항목에 대해 FA-N 상보성 그룹의 환자들에게 조사가 필요하다.

FANCA/FANCC/FANCG

상보성 그룹과 특정 유전자 돌연변이 간에 특징적인 임상 증상을 파악하기 위한 시도가 유럽 판코니빈혈 연구 그룹 (European FA Research Group)과¹⁷ 국제 판코니빈혈세포주은행 (International Fanconi Anemia Registry, IFAR)에 의해 이루어졌다.¹⁸ 이 연구들을 통하여 몇 가지 연관성이 밝혀졌다. *FANCA* 유전자의 돌연변이 종류에 따라 어떤 경우에는 *FANCA* 단백질이 전혀 발현되지 않는 경우도 있고 *FANCA*가 발현은 되지만 기능을 상실하는 경우도 있는데, 단백질이 전혀 생성되지 못하는 돌연변이를 갖고 있는 환자는 변형된 단백질을 가지는 환자들 보다 이른 나이에 빈혈이 생기며 백혈병의 발생 빈도가 높았다. 유럽 판코니빈혈 연구 그룹에서는 FA-G 상보성 그룹의 환자들이 더욱 심각한 범혈구감소증과 높은 백혈병 빈도를 보인다고 보고 하였지만, 이것이 IFAR 연구에서는 나타나지 않았다. Kutler 등은 상보성 그룹 C에 속하는 환자들은 상보성 그룹 A와 G에 비하여 어린 나이에 골수 부전을 보인다고 보고하였다.¹⁸ 또한, 이 연구에서는 *FANCC* IVS4와 엑손 14번의 돌연변이는 엑손 1번의 돌연변이에 비해 조기에 혈액학적 이상이 나타나며 나쁜 예후를 보인다고 보고하였다.^{18,19} 이 발표 후에 일본 판코니빈혈 환자의 연구에서는 *FANCC* IVS4+4A>T 돌연변이는 심한 표현형과 연관되지 않는다고 하였다.²⁰ 혈액전문 의는 특정 유전자 돌연변이나 고위험 그룹의 환자들을 더욱 자주 추적하고 보다 빠른 중재를 고려해야 할 수도 있다.

판코니빈혈보인자의 악성종양 위험도

지금까지 국제 판코니빈혈세포주은행을 통해 수집된 자료는 대부분의 보인자에서 악성종양의 위험도가 증가되지 않는다는 것으로 보이나 몇 가지 특정한 유전자 또는 특정 돌연변이는 악성종양의 위험도에 영향을 준다.²¹ 세 가지 판코니빈혈 유전자, *FANCD1*, *FANCN*, 그리고 *FANCI* 유전자는 유방암 유전자 *BRCA2*, *PALB2*, 그리고 *BRIP1*과 각각 동일한 유전자임이 밝혀졌다. 사례 조절 연구들은 *FANCD1* 유전자는 고위험 유방암에 감수성이 높은 유전자인 반면^{22,23}, *FANCI*, *FANCN* 유전자는 저위험유방암에 감수성을 보이는 대립유전자라는 것을 증명하였다.

FANCD1/BRCA2 보인자

BRCA2 유전자의 양측대립유전자 돌연변이를 갖는 남녀 가족 구성원은 일부 악성종양의 위험도가 증가하게 된다. *BRCA2* 유전자 돌연변이를 가지는 판코니빈혈 환자의 가족들 대부분은 유전

성 유방암과 난소암의 전형적인 양상을 나타낼 것이다. 그러나 판코니빈혈 진단과 연관된 많은 BRCA2 대립유전자는 전형적인 BRCA2유전자 돌연변이 가족에게서와 같은 악성종양의 위험도를 나타내지 않을 수도 있다.²⁴ 여성 BRCA2유전자 보인자는 80세까지는 40%정도 그리고 평생 동안 80%정도 까지 유방암 위험도를 가진다. 난소암의 위험도는 70세까지 10-20%정도이다. 남성 BRCA2유전자 보인자에서 유방암 발생위험도는 7% 정도까지 이다.²⁵ BRCA2 유전자 보인자에서 80세 이전에 전립선암이 생길 확률은 약 20%이내이고²⁶ 일생 동안 췌장암에 걸릴 확률은 약 5% 정도이다.²⁶ 흑색종 발병위험도 높아진다. 이러한 특정한 악성종양의 위험도 증가 때문에 미국통합 종양 네트워크 (National Comprehensive Cancer Network)는 아래와 같은 적절한 선별검사와 외과적 처치를 추천하고 있다.²⁷ 환자들이 직접 현재 선별검사 권장 항목에 포함되지 않은 악성종양의 검출율을 높이기 위한 연구에 참여하기를 원하기도 한다.

표 3. 추천되는 BRCA2-연관 악성종양 선별검사

여성에서의 선별검사	추천
유방 자가 검사 임상적 유방 검사 유방 촬영 유방 MRI	매월, 18세부터 연 2회, 25세부터 매년, 25세부터 또는 진단된 연령에 기초하여 매년, 25세부터 또는 가족내 최초 발병 연령에 기초하여
난소 골반 검사 질식 초음파와 CA-125 혈액검사	매 6-12개월 마다, 25세부터 매 6개월마다, 35세부터 또는 가족내 최초 난소암 발병 연령보다 5-10세 먼저 시작
예방	특이사항
유방 약물예방법 예방적 수술	개인별로 각자 고려 예방적 수준, 재건, 위험도를 상의
난소 예방적 수술	35-40세 또는 출산이 종료되었을 때 추천. 가족계획, 폐경기증상, 유방암과 난소암 예방에 대한 충분한 토의 필요
남성에서의 선별검사	추천
전립선 전립선특이항원 (PSA) 직장수기검사	매년, 40세에 시작 매년, 40세에 시작

유방 자가 검사	추천되는 표준화된 선별 방법은 없음 자가 검사를 추천.
임상적 유방 검사	유방종괴, 통증 또는 변화가 있으면 병원을 방문.
유방 촬영	여성형유방과 같은 다른 위험요소가 없는 경우 일반적으로 추천하지 않음.

악성종양의 선별검사와 함께, 악성종양의 위험도를 감소시키기 위한 약물예방법과 수술이 시도되고 있다. 유방암의 약물예방법은 타목시펜 약제를 사용하여 매우 성공적인 결과를 보이고 있다. 5년 동안의 타목시펜의 사용은 유방암 발생 위험도가 높은 여성에서 발병을 43%까지 낮춘다고 알려졌다.²⁸ 난관-난소 절제술과 유방절제와 같은 외과적 중재는 악성종양의 발병률을 현저하게 낮춘다.²⁹ 임상이나 유전 상담가는 *BRCA2* 유전자 보인자일 가능성이 있는 사람에서 약물 예방법과 수술의 위험도와 효과에 대해 상의하여야 한다.

FANCN유전자 보인자

FA-N과 FA-D1환자가 비슷한 표현형을 나타낸다 하더라도, *FANCN* 돌연변이 보인자는 *BRCA2* 유전자 보인자보다 낮은 악성종양 위험도를 가진다. *FANCN (PALB2)*에서의 한쪽대립유전자의 단백질 절단성 돌연변이는 유방암발생 위험도를 약 2배 증가 시킨다.²³ Erkkonen 등은 핀란드인 창시자 돌연변이인 c.1592delT의 악성종양 발병 누적 위험도를 분석했고, 70세의 누적 위험도가 40%임을 밝혔다.³⁰

여성 *FANCN* 유전자 보인자는 이러한 위험도에 대해서 그들의 건강 관리 담당자와 논의해야 하고 임상적 유방 검사, 유방촬영 또는 유방 MRI 검사를 보다 자주 시행하는 유방암 선별검사 계획을 세우는 것이 권장된다. *FANCN* 유전자 보인자에 대해서만 특별히 추천되는 선별방법은 아직 없다.

FANCF유전자 보인자

FANCF (BRIPI) 보인자 위험도는 *BRCA1*이나 *BRCA2* 유전자 돌연변이를 갖지 않은 유전성 유방암 환자들에서 처음 연구되었다. 연구자들은 *FANCF* 유전자의 단백질 절단성 돌연변이가 상대적 위험도 2.0의 의미를 갖는다고 하였다.²²

그러나 몇몇 단백질의 아미노산을 변경시키는 돌연변이는 다른 것과 달리 유방암 위험도에 영향을 미친다. 유방암 위험도 증가에 기여하는 것으로 알려진 돌연변이를 가진 보인자는 이를 인지하고 *FANCN* 유전자 보인자와 비슷한 선별검사를 고려해야 한다.

FANCC유전자 보인자

FANCC 유전자 돌연변이는 유방암 위험도를 증가시킬 수 있다. Berwick 등은 *FANCC* 돌연변이를

가진 할머니는 보인자가 아닌 사람보다 유방암이 생길 확률이 2.5배 높았다는 것을 보여주었다.²¹ 이러한 위험도 증가의 분자적 기초는 잘 알려지지 않았고, 따라서 추가적 연구가 필요하다. 보인자는 이러한 잠재적인 악성종양발생 위험도 증가에 대한 정보를 제공받아야 하고 이러한 점에 대해 건강 관리 담당자와 상의할 것을 추천한다.

생식(Reproductive) 문제점

생식에 관한 상담은 유전 상담 과정의 한 부분이다. 판코니빈혈 환자들은 불임에 대한 보조적 치료를 위한 생식에 대한 상담과 그들의 자녀에서의 질병 위험에 대한 정보를 요구할 수도 있다. 판코니빈혈 환자의 부모는 판코니빈혈을 가진 그들의 자녀가 미래의 임신에 대해 결정을 할 기회가 있다는 것을 인지해야 한다. 생식 선택에는 자연 임신, 입양, 출산 조절, 산전 검사, 그리고 착상 전 유전 검사와 같은 생식 기술이 포함된다.

착상 전 유전 진단

착상 전 유전 진단은 체외수정 시 시행하는 유전자 검사로서 이를 통하여 환아의 부모가 판코니빈혈을 가지지 않았거나 형제 자매와 HLA가 일치하는 배아를 선택할 수 있는 기회를 제공할 수 있다. 선택된 배아는 선택한 유전적 구성으로 임신이 될 수 있다는 희망을 가지고 엄마의 자궁에 이식된다. 착상 전 유전 진단은 한 가족 내에 판코니빈혈 아이가 생기는 경향을 낮추고 HLA가 일치할 수 있는 기회를 증가시키지만, 아기가 판코니빈혈이 아니라는 것과 HLA가 일치하는 것을 확실히 보장하지는 못한다. 잘못된 진단을 유발하는 오류는 검사 과정에서 또는 발생학적 단계에서 일어날 수 있다. 그러므로 용모막생검이나 양수 천자 등을 이용한 산전 검사를 통하여 착상 전 유전진단의 결과를 확실히 할 수 있도록 하기를 권장한다.

착상 전 유전 진단을 고려하는 사람들은 다음과 같은 요소들을 고려해야 한다. 이론적으로 태어날 판코니빈혈 환자의 형제 자매가 HLA가 일치할 확률은, 태아가 판코니빈혈이 아닐 가능성 4분의 3, HLA가 일치할 가능성 4분의 1을 포함하여 계산되며 그러므로 예상되는 확률은 16분의 3, 즉 18.75%이다. 실제로 정상적인 출생으로 이어지는 임상적 수준의 임신이 되기 위해 많은 횟수의 체외 수정과 착상 전 임신 진단을 필요로 한다. 각각의 체외 수정과 착상 전 유전 검사 기관은 이러한 경험에 대한 자료를 갖고 있게 되며, 이 방법을 고려하는 커플은 이러한 자료를 참고해야 한다.

착상 전 유전 검사에서부터 착상까지의 주요 단계를 다음과 같다.

- 착상을 담당할 전문의와 유전 상담가로 의뢰하는 단계
- 상보성 그룹과 돌연변이 분석 결과를 확보
- 판코니빈혈 환자 및 부모의 HLA형 검사결과를 확보
- 착상 전 유전 진단 기관 책임자와 연계된 체외 수정 기관 책임자로 의뢰하는 단계
- 착상 전 유전 진단 검사, 생식능력평가검사, 그리고 필요한 의무 기록 서류 완성

- 착상 전 유전 진단과 착상을 위한 배아 선택, 그리고 가능한 경우 배아 보존 수행
- 착상 전 유전 진단 결과를 확인 할 수 있는 용모막생검 또는 양수 천자 같은 임신 검사와 유전 검사 시행
- 제대혈의 수집과 수확과정 준비
- 제대혈 및 신생아에 대한 확진 검사
- 형제 자매로부터 얻은 HLA-일치 제대혈 이식 진행

착상 전 유전 진단은 아직 논란의 여지가 있다. 이는 이 과정을 수행하는 커플에게 육체적, 심리적, 재정적으로 매우 스트레스를 주는 일이 될 수 있다. 착상 전 유전 진단은 수많은 의사와의 진료예약, 의학적 치료, 힘든 결정, 윤리적 종교적 질문들 그리고 가족에게 새로운 구성원이 추가되는 것을 필요로 한다. 가족들은 같은 과정을 겪고 이에 대해 실제로 이야기할 수 있는 다른 가족들과 착상 전 유전 진단에 대해 상의하는 것이 도움이 될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling as a profession. Available at: <http://www.nsgc.org/about/definition.cfm>. Accessed 9/8/2008.
2. Berliner JL, Fay AM. Practice issues subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2007; **16**: 241-260.
3. Auerbach AD, Greenbaum J, Pujara K, et al. Spectrum of sequence variation in the *FANCG* gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) Study. *Human Mutation* 2003; **21**: 158-168.
4. Morgan NV, Essop F, Demuth I, et al. A common Fanconi anemia mutation in black populations of Sub-Saharan Africa. *Blood* 2005; **105**: 3542-3544.
5. Rosendorff J, Bernstein R, Macdougall L, Jenkins T. Fanconi anemia: another disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa. *American Journal of Medical Genetics* 1987; **27**: 793-797.
6. Tipping AJ, Pearson T, Morgan NV, et al. Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *The Proceeding of the National Academy of Sciences USA* 2001; **98**: 5734-5739.
7. Verlander PC, Kaporis A, Liu Q, Zhang Q, Seligsohn U, Auerbach AD. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A→T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. *Blood* 1995; **86**: 4034-4038.
8. Whitney MA, Jakobs P, Kaback M, Moses RE, Grompe M. The Ashkenazi Jewish Fanconi anemia mutation: incidence among patients and carrier frequency in the at-risk population. *Human*

Mutation 1994; **3**: 339-341.

9. Whitney MA, Saito H, Jakobs PM, Gibson RA, Moses RE, Grompe M. A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews. *Nature Genetics* 1993; **4**: 202-205.
10. Yagasaki H, Oda T, Adachi D, et al. Two common founder mutations of the Fanconi anemia group G gene *FANCG/XRCC9* in the Japanese population. *Human Mutation* 2003; **21**: 555.
11. Ameziane N, Errami A, Leveille F, et al. Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. *Human Mutation* 2008; **29**: 159-166.
12. Chandra S, Levran O, Jurickova I, et al. A rapid method for retrovirus-mediated identification of complementation groups in Fanconi anemia patients. *Molecular Therapy* 2005; **12**: 976-984.
13. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, et al. Biallelic inactivation of *BRCA2* in Fanconi anemia. *Science* 2002; **297**: 606-609.
14. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, et al. Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 2004; **103**: 2554-2559.
15. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in *BRCA2*: Shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004; **103**: 3226-3229.
16. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. Biallelic mutations in *PALB2* cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nature Genetics* 2007; **39**: 162-164.
17. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 2000; **96**: 4064-4070.
18. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; **101**: 1249-1256.
19. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood* 1997; **90**: 105-110.
20. Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, et al. The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene *FANCC* is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood* 2000; **95**: 1493-1498.
21. Berwick M, Satagopan JM, Ben-Porat L, et al. Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Research* 2007; **67**: 9591-9596.
22. Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nature Genetics* 2006; **38**: 1239-1241.
23. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. *PALB2*, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature Genetics* 2007; **39**: 165-167.

24. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in *FANCD1/BRCA2*. *Journal of Medical Genetics* 2007; **44**: 1-9.
25. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; **98**: 1675-1677.
26. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. The breast cancer linkage consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; **91**: 1310-1316.
27. Daly M. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high risk assessment of breast and ovarian cancer. Available at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. Accessed 9/22/08.
28. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; **97**: 1652-1662.
29. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2007; **357**: 154-162.
30. Erkkö H, Dowty JG, Nikkila J, et al. Penetrance analysis of the *PALB2* c.1592delT founder mutation. *Clinical Cancer Research* 2008; **14**: 4667-4671.

제 16 장

심리사회적 문제

Nancy F. Cincotta, MSW, CCLS

서론

판코니빈혈 진단을 받게되면, 환자의 가족들은이 복잡한 질환에 대하여깊이 이해한 후에치료 방법의 선택을 포함한 몇몇 중요한 결정을 내려야 한다. 소아 중증질환은 질환의 종류에 관계없이 환아의가족을 주변으로부터 멀어지게 하는 경우가 있는데, 판코니빈혈같은 희귀한 질환에서는 더 그러하다. 하지만, 이들을 위한 사회적 지원은 많지 않다. 판코니빈혈 환자의 가족들은 슬픔, 상실감, 불확실함이 뒤섞인 복잡한 감정을 매순간 느끼게 된다. 판코니빈혈의 진단은 가족 체계에도 변화를 일으킨다. 부모는 당장은 상실과 슬픔을 느끼게 되지만, 동시에 아이의 치료를 위하여 노력하며 희망을 주고 또 정상적인 가족 생활을 유지해야하는 어려움이 있다. 판코니빈혈은 처음 진단 받았을 때에는 충격적일 수 있지만, 질병의 경과에 변화의 가능성이 높은 질환이므로 생각보다는 희망적일 수 있다.

병의 경과

판코니빈혈 환아의 가족들은 아이의 성장 단계와 개개인의 질병의 단계에 따라서, 서로 다른 문제를 겪게 된다. 처음에 판코니빈혈로 확진되기 전에는 가족들은 진단이 잘못되었기를 바라게 된다. 확실하게 진단이 되기 전까지는 항상 환자가 아닐 희망을 가질 수 있다.

진단이 내려지는 순간은 그 자체가 부모에게 감정적인 위기의 시간이며, 진단의 충격과 슬픔에서 벗어나 대책을 세우기까지는 시간이 필요하다. 가족 중 환아의 수, 환자가 아닌 형제의 수, 그리고 아이들의 나이가 가족의 정서 프로파일과 그 가족에게 필요한 사항에 영향을 준다. 또한 아이들을 위하여 좋은 결정을 내릴 만큼 질병에 대하여 충분히 알지 못하는 것에 대한 불안감도 존재한다.

진단시 부모의 나이가 가족들에게 큰 영향을 미친다. 부모들이 더 많은 자녀를 가질 수 있는 육체적, 감정적인 힘이나 희망 그리고 재산을 가지고 있는지, 또 다음 임신에서 산전 검사 혹은 HLA검사를 할 것인지 등을 고려해야한다.

판코니빈혈 환아의 부모는 나이에 상관 없이 약물 치료를 비롯한 다른 치료 방법을 선택하는데 있어 어려움을 느낀다. 환아의 부모가 결정한 것에 따라 어떤 영향이 생길 것인지 미리 알려줄 필요가 있고, 부모가 현재 가진 지식을 바탕으로 최선의 선택을 할 수 있도록 도와야한다.

판코니빈혈 환아는 안정된 상태 혹은 증상이 없는 채로 오랫동안 지낼 수도 있고, 감정적으로도 안정된 시기와 불안한 시기가 번갈아 나타날 수 있다. *Damocles*증후군에서 언급했던 것처럼¹, 부모는 다음에 생길 안 좋은 일을 항상 기다리는 상태에 있을 수도 있다. 가족들이 최대한 질환

과 상관없는 활동에 집중할 수 있게 돕는 것이 하루하루를 견디는데 매우 중요한 부분이다. 환자가 안정된 상태에 있는 시간은 특히 가족들이 핵심적인 치료 방향을 숙지하고 따라가면서 미래에 대해 준비할 수 있는 시간이다. 한치 앞을 알 수 없는 미래, 복잡해질 수 있는 미래를 대비하면서, 또 한 편으로는 아이가 생활에 적응하고 꿈과 비전, 미래에 대한 계획을 세울 수 있도록 돕는 것이 판코니빈혈 환자의 부모들이 해야하는 특별하면서 어려운 일이다.

아이의 상태가 악화되어 다른 치료를 고려해야 하는 경우, 힘든 시간을 보내는 가족들이 희망을 잃고 다시 일어날 힘을 상실할 수도 있다. 적절한 조치를 취할 수 있도록 준비하고, 질병에 대한 이해를 높이고 도움을 받는다는 느낌을 가지게 하여 가족 구성원들이 이 시기에 필요한 임무들을 수행하며 앞으로 나아갈 수 있게 된다.

부모가 아이들을 위해서, 그리고 아이들과 함께 되돌릴 수 없는 매우 어려운 선택을 해야할 순간이 올 수 있다. 따라서 중대한 결정을 내릴 때, 가족들과 어느 정도 나이가 있는 성인 환자들은 모든 내용을 파악하고 정보를 통합해서 생각하여 그들의 선택을 받아들이는 것이 좋다. 어떤 경우에는 다른 환자에게 많이 사용하지 않았던 실험적인 치료 방법과 프로토콜을 사용하는 결정을 내려야만 하는데 가족들은 아무도 가지 않았던 길을 걸어야 하는 것에 대한 위험성과 불안감을 경험할 수 있다.

부모의 여정

환아의 부모들은 판코니빈혈에 대하여 매우 다양하게 대처한다. 어떤 부모는 알아야 할 모든 것을 배우고 전략적으로 미래를 계획하고, 또 다른 부모는 현재에 집중하는 것을 선택하기도 한다. 울면서 하소연 하는 부모도 있지만, 그렇지 않은 부모도 있다. 환아 부모들의 대처 방식은 성별과 문화에 따라 영향을 받기 때문에 부모의 강점과 통찰력, 능력에 따라 서로다른 지원이 필요하다.

진단 이전부터 부부 관계에 문제가 있었다면, 질병으로 인해 관계가 더 악화될 수 있다. 반면에 어떤 부부는 그들이 직면한 상황의 어려움에 의해 오히려 부부가 함께 강해지는 것을 느끼기도 한다.

이 질환으로 인하여 부모들은 우울증과 불안을 느낄 수 있다. 많은 부모는 발병 시점부터 불확실한 미래에 대해 불안하거나 우울해한다. 불안과 우울한 감정을 다스리고, 정확한 결정을 내릴 수 있으며 일상 생활을 즐기고 잘 유지 할 수 있도록 노력해야 한다.

판코니빈혈에 대해 현재 진행되고 있는 연구에 대해 그리고 축적되는 지식에 대하여 많이 알고, 가능성 있는 치료에 대한 정보를 얻는것이 부모가 안정된 마음으로 집중할 수 있게 하며, 현실 감각을 유지하도록 도와준다. 다른 부모들과 대화하며 그들의 결정 과정을 이해하고 지지하는 것이 균형을 유지하는 데에 도움이 된다. 판코니빈혈 연구재단으로부터 상담과 정보 그리고 도

움을 받고, 온라인 모임과 전문가와 상담하는 것은 판코니빈혈환아와 가족이 지속적으로 적응하도록 돕는데 효과적이다. 이러한 지원그룹을 통해 부모들은 진정한 부모가 되는 기회를 얻고 다른 아이들과 자신의 아이를 비교 하며, 비슷한 상황에 처한 다른 부모와 동질감을 느끼며 생각을 모으고 정보를 공유함으로써 병을 극복하기 위해 노력할 수 있다.

가족들이 환아의 입장을 대변하는 경우 자칫하면 다른 사람들에게 공격적으로 보일 수도 있다. 가족과 의사들이 치료 선택과 대안(예, 조혈모세포이식)에 동의하지 않는 경우도 있을 수 있다. 관련된 전문가들은 가족을 위해서가 아니라, 가족과 함께 최선의 결정을 내릴 수 있도록 해야한다. 이렇게 함으로써 가족과 전문가들이 나중에 느낄 수 있는 후회를 최소화할 수 있다.

의사와의 관계는 판코니빈혈 환아의 가족들에게 매우 중요하다. 이 관계는 질병에 대한 가족 전체의 경험에 영향을 미친다. 병이 진행되면서, 좋은 방향을 설정하고 심사숙고하여 결정하도록 도와주는 것이 이 희귀질환으로 인해 그들이 느낄 수 있는 고립감을 훨씬 줄여준다.

가족들은 판코니빈혈에 대하여 어떤 방식으로든지 전문가가 된다. 가족들은 환아의 병을 간호하면서 다른 가족 구성원의 모든 활동을 관리하는 것과 동시에 판코니빈혈에 대한 수많은 정보를 종합해야 한다. 판코니빈혈 환아의 부모들에게 아이가 진단 받은 후에 부모 자신 혹은 아이들에 대하여 무엇을 배웠냐는 질문을 받았을 때, 많은 부모들이 자신과 아이들이 얼마나 강해질 수 있는지에 대하여 알았다고 대답한다. 부모들은 아이와 함께 하는 일들에 대해 더 큰 감사를 느끼고 하루하루를 충만하게 보내는 방법을 배운다고 말한다.

현재 발전하고 있는 기술과 착상 전 유전 진단의 발달을 통하여 일부 가족들은 판코니빈혈 환아에게 조혈모세포 이식이 가능한 아이를 낳는 방법을 시도하고 있다. 이 과정은 경제적, 정신적, 육체적으로 매우 힘든 일이며 심지어는 모든 것을 잃을 수도 있다. 착상 전 유전 진단이 성공적이지 못하면 아이를 가지는 것이 늦어질 수도 있고 가족간에 또 다른 다툼을 일으킬 수도 있다. 판코니빈혈의 치료를 위해서 또 다른 아이를 낳아야 하는지를 결정하는 것도 어려운 일이다. 성공적인 착상 전 유전 진단은 조혈모세포 이식과 임신을 동시에 기대하는 특이한 이중적 상황을 만들게 된다.

가족들은 같은 상황에 처했던 다른 사람들과 이야기함으로써 이 기간동안 생길 수 있는 복잡한 감정을 해결할 수 있다. 나이가 많은 부모나 착상전 유전 진단을 이용할 수 없는 부모들은 이 기술이 좀 더 빨리 도입되지 않았던 것에 대해 아쉬움을 느낀다.

판코니빈혈 환아

질병에 대한 부모들의 태도가 판코니빈혈환아가 성장하고 적응하는 방법에 영향을 줄 수 있다. 부모가 아이들이 질문하고 토론하며 감정을 표현할 수 있는 환경을 만들어주면, 아이들이 자신의 질병이나 치료 방법에 대하여 부모에게 자유롭게 묻고 질병 관리에 적극적으로 참여하게 된

다.

때때로, 아이들은 어른들이 생각하는 것보다 무슨 일이 일어나고 있는지에 대하여 더 많은 것을 알고 있다. 전해듣는 것 외에도, 주변의 대화에서 정보를 주워듣고 전문가와 따로 이야기하며 주위의 분위기를 통해 상황을 추측한다. 아이들은 본인이 알고 싶을 때 질문 하고 대답하고 싶지 않은 질문은 피한다. 아이들은 스스로 지식을 잘 조절할 수 있으며, 모든 상황에서 주위 어른들에게 단서를 제공한다.

저신장 또는 엄지손가락이 없는 것과 같은 눈에 보이는 흔한 기형을 보고 주변에서 판코니빈혈임을 알아차릴 수 있다. 모든 연령대의 환아들이 신체적 또는 그 밖의 차이점들로 인해 또래로부터 분리되고, 고립감, 외로움, 우울감을 느낄 수 있으며 자신감을 잃고 어떤 일을 하는데 또래 다른 아이들만큼의 집중하지 못할 수도 있다. 이 시기에는 상담이 큰 도움이 될 수 있다. 아이들이 판코니빈혈로 인한 육체적 또는 사회적 한계를 느낄 때 부모와 다른 사람들에게 털어놓을 수 있게 해야 한다.

아이에게 판코니빈혈에 대하여 어떻게 설명해야하는지는 부모에게 큰 고민이 될 수 있다. 각 성장과정에서 아이들은 자신의 질병의 진단과 치료에 대해 나이에 맞게 설명을 들어야 한다. 아이가 성장함에 따라 더욱 구체적인 설명이 필요하다. 아이들에게 주기적으로 자신의 질병에 대한 정보를 제공함으로써, 질병을 이해하고 신뢰 관계를 구축하는 능력을 기를 수 있다. 아이들이 성장해 나가면서 새로운 의학적인 문제들이 나타날 때 이러한 어릴 때의 준비작업이 환자가 의료를 신뢰하도록 한다.

학교는 판코니빈혈 환아들의 독특한 문제점을 드러나게 한다. 일부는 특별한 주의가 필요한 인지장애가 있을 수도 있고, 어떤 경우는 아무런 문제가 없을 수도 있지만 때로 질병과 관련된 결석으로 인해 추가적인 지원이 필요할 수도 있다. 병원에 가야해서 자주 결석하거나 아파서 출석을 할 수 없거나 다양한 활동을 참여하지 못하거나 친구들과 다르다고 인식하는 경우에 환아들은 학교에서 나는 다른 아이들과 다르다고 느낀다. 또한 친구들과 사귀고 적응하고 소통하는 데에 도움이 필요할 수도 있다. 아동의 교육적 사회적 필요성과 교육 프로그램, 가정에서 무엇이 효과가 있는지를 분명히 평가함으로써 이러한 문제에 대해 토론의 장을 열게 해주고 가장 최적의 학습 및 사회 계획을 세울 수 있게 한다.

학령기 아이들은 가족과 서서히 분리되면서 또래들과 더욱 긴밀한 관계를 발전시킨다. 육체적 활동이 제한되므로 사회적 활동성도 제한 받을 수 있다. 각각의 자녀와 가족은 독립과 의존, 보살핌과 차별간에 조화를 이루면서 사회적 관계와 가족 관계에서 균형을 찾아야 한다.

여러 번의 입원 및 치료를 받아야하는 판코니빈혈 환아는 다른 환아 또는 형제의 죽음과 같은 특별한 경험을 가질 수 있다. 따라서 그들은 어른들이 불편하게 느낄 수 있는 문제들을 이해하

고 다룰 수 있게 된다. 비록 부모가 아이들의 생활을 "정상화"하기 위해 노력하지만, 환자들은 특수한 경험을 하고 다른 아이들보다 어린 나이에, 나이에 맞지 않는 죽음에 관련된 문제를 다루도록 강요받는다. 따라서 아이들은 실제 연령보다 더 성숙해 보일 수도 있고 또래보다 질병이나 죽음의 문제에 대하여 더 많은 생각을 하게 될 수 있다. 환아들은 어른들보다 더 삶에 대해 감사하고, 삶의 의미에 대해 보다 더 이해할 수도 있다.

청소년의 경우 규범에 도전하는 것은 정서적 성장을 위한 시기에 있어 나이에 맞고 정상적인 행동이다. 이를 통하여 하나의 인격체로서 자신을 주장하고 자신의 행동에 대해 책임지는 것을 배우기 시작한다. 그러나, 청소년기의 판코니빈혈 환자에게는 질병의 "규칙"에 대한 반항의 시간이 시작되기도 한다. 청소년들은 약을 끊고, 일광욕을 하고, 술을 마시고, 담배를 피우기도 하는데 이러한 위험한 행동들이 상태를 훨씬 더 안 좋게 할 수 있기 때문에 약을 잘 복용하도록 하고 특별한 주의를 기울여야 한다.

아이들이 성장하면서, 치료에 대한 의사 결정에 직접 찬성하고 동의하며, 참여하게 할 필요가 있다. 아이들이 더 적극적인 의사 결정을 하게 될수록, 부모는 아이들을 위해서라기보다는 아이들과 함께 결정을 내리고 있다는 사실을 알고 안도감을 느낄 수 있다. 그러나, 부모들은 아이들이 청소년기에 가까워지면 아이들이 어떻게 스스로 복잡하고 세심한 결정을 내릴지에 대하여 걱정한다. 일부 청소년들의 경우는, 부모와 함께 의논하여 결정을 내리고 어떤 청소년들은 자신이 모든 책임을 지기를 원할 수 있다. 이러한 경우, 부모는 성장하는 아이의 선택을 신뢰해야 한다. 판코니빈혈 환자의 성장의 시간은 또한 부모를 위한 성장의 시간이 되며, 때로는 부모와 자식간의 의견 충돌이 생길 수도 있다. 어떤 경우에는 인지능력에 따라 아이의 결정력이 제한될 수도 있다.

판코니빈혈 환자로 산다는 것은 아이들에게 길고 힘든 일이다. 그러나 비슷한 상황에 처해 있는 어른들에 비해 아이들은 상황에 긍정적으로 대처하며, 더 활달한 모습을 보인다. 모든 연령의 아이들은 그들의 의학적인 건강 상태에 상관없이 지속적으로 성장할 수 있어야 한다. 모든 가족 구성원들은 판코니빈혈 환자의 능력을 극대화시킴으로써 아이들이 잃은 것에 초점을 맞추지 말고 아이들이 얻은 것에 대해 기쁨을 느낄 수 있도록 해야한다. 성취감은 크던지 작던지, 부모와 아이 모두를 성장시키고 만족감을 키워준다. 아이들은 판코니빈혈에만 집중할 것이 아니라 성공적이고 의욕을 가진 삶의 살 준비를 해야 한다. 판코니빈혈이라는 질병은 환자의 삶의 한 부분일 뿐이며 그 질병으로 그들을 정의할 수 없다.

형제

형제들은 드러나거나 드러나지 않는 몇 가지 자신만의 고유한 문제를 가지고 있다. 자신이 아니라 다른 형제에게만 병이 생긴 것에 대하여 죄책감을 느낄 수도 있고, 많은 관심을 받고 있지 못하기 때문에 자신이 덜 중요하다고 느낄 수도 있다. 형제들은 서로에 대하여 상당히 걱정한다. 많은 경우에 사람들의 형제 또는 자매로서의 역할이 세상 전체를 의미하기도 한다. 생명을 위협

하거나 치명적인 병에 걸린 아이의 형제들은 병에 대하여 아픈 아이와 같은 감정적인 반응을 보이는 경우가 있다.

개방적인 의사 소통, 표현의 기회 및 다양한 경험을 처리하는 능력이 환아의 형제들로 하여금 자신의 자리를 찾을 수 있도록 도와준다. 가족들은 가능한대로 판코니빈혈환아의 활동에 참여하면서 아프지 않은 아이들의 감정과 문제에도 관심을 가지는 것이 중요하다. 형제들은 부모와 함께하는 그들만의 시간이 필요하고 나이에 맞는 수준의 의학적 지식을 습득하고 가족의 중요한 구성원임을 느낄 필요가 있다. 형제들은 불안과 질투, 죄책감의 느낌을 가질 수 있다.

가족 구성원 내에 두 명 이상의 판코니빈혈 환아가 있을 때에는 이미 복잡한 형제들의 관계가 더욱 복잡해진다. 형제는 살아가면서, 서로를 참고하게 되는 순간을 많이 경험한다. 이러한 관계는 항상 드러나지는 않지만 매우 힘이된다. 환아와 아프지 않은 형제들은 서로서로 그리고 부모와 대화하는 시간을 가지는 것이 중요하다. 이는 삶에서 가장 중요한 관계이며 삶의 여정의 기간동안 지속적으로 키워가야할 관계이다.

청소년과 성인 판코니빈혈환자

청소년이 되면 질환에 대해 보다 포괄적으로 이해하게 되며 판코니빈혈에 대해 새로운 방식의 감정적 대응을 시작하며 다른 성장 단계에서는 잠재되어 드러나지 않았던 중요한 문제를 다룰 수 있게 된다. 증상이 심각한 청소년 환자들은 당연히 다른 가족들에게 육체적, 정서적으로 더 많이 의존하는채로 지낼 수도 있다. 반면에, 건강한 또래들에 비해 가족간 유대는 아주 깊게 유지된다. 각 단계에서, 의존성과 독립성은 서로 조율이 필요하다.

청소년 환자 그룹 모임에서 나온 부모에 대한 조언은 다음과 같다.

- 앞으로 일어날 일에 대하여 걱정하지 마십시오. 어떻게든 일어날 일이므로, 시간을 낭비하지 마십시오.
- 병에 대하여 죄책감 혹은 책임감을 가지지 마십시오.
- 과잉보호하지 마십시오.
- 형제들을 잊지 마십시오.

자신의 목소리를 찾고 스스로 질병 관리에 책임을 지고, 중요한 사항을 결정하고, 부모를 파트너 또는 자문가로 대하면서 진정으로 독립하는 것이 청소년기의 판코니빈혈 환자에게 적합한 매우 중요한 단계이다. 개인이 독립성을 가지도록 도와주면서도 여전히 가족들로부터 지원과 도움을 받을 수 있다는 것을 인지하도록 해주는 것이 중요하다. 부모와의 파트너쉽은 장기간에 걸쳐 잘 확립되어 있어야 한다. 가족 구성원들은 최선의 결정을 내리기 위하여 서로 도움 필요가 있다. 판코니빈혈은 어린 시절 처음 진단 받았을 때뿐만 아니라, 투병 기간 내내 모든 가족 구성원들에게 영향을 준다. 판코니빈혈은 현 세대와 다음 세대에도 영향을 준다. 일부 진단에서

임상적으로 심각한 상황은 환자가 청소년기나 성인이 될 때까지 뚜렷하지 않을 수 있다.

청소년기의 판코니빈혈 환자도 또한 정상적인 발달 단계를 경험하며 이는 더 큰 영향을 미칠 수 있다. 사람들과의 관계, 또래의 압박, 마약(drugs)과 음주 경험, 성관계등은 그 자체가 모두 심리적, 육체적 도전이 된다. 이러한 행위 중 일부는 악성 종양의 발생 위험을 높이기 때문에, 판코니빈혈이 있는 청소년들은 스스로를 관리해야 한다는 생각과 또래들 사이에 끼고자하는 욕구 사이에서 갈등하게 된다. 판코니빈혈을 가진 청소년들은 그들 자신을 돌보면서 병을 계속 가지고 살아야 하는 매우 특별한 상황에 처해 있으면서도 동시에 다른 사람처럼 평범한 삶을 누리고 싶은 두가지 감정과 불안감에 지속적으로 시달린다. 판코니빈혈 환자들에서 질환과 관련된 다양한 요소들이 매일매일의 감정적인 안녕과 자아정체성에 어떤 영향을 주는지를 이해하기란 쉽지 않은 일이다.

질병에 대한 개인적은 측면 외에도, 판코니빈혈 환자들은 다른 판코니빈혈 환자들이나 부모, 의사들, 전문가들에게 빚진 듯한 감정을 느끼게 된다. 이런 인간관계는 청년들이 "올바른 일"을 할 수 있도록 자극한다. 청소년 환자들은 항상 소외감을 느낄 수 있고, 성인 판코니빈혈 환자들 역시 항상 건강한 사람들과 거리감을 느낄 수 있다.

마음에 드는 이성 친구에게 판코니빈혈에 대해 언제 이야기를 할 지 - 간단하게 우선 설명하고 나중에 더 길고 자세하게 - 결정하는 것이 판코니빈혈 환자들에게 있어 데이트 과정의 일부가 된다. 누구에게, 언제, 무엇을 이야기 할 지에 대한 고민은 앞으로 누구를 믿을 것인지 또 누가 어떤 내용을 왜 알아야 하는지에 대해 지속적으로 판단하는 것과 연관이 있다. 이러한 문제는 룸메이트나 연인과의 관계에서 초기 단계의 틀을 짤 수 있게 한다.

관계가 성숙해짐에 따라 자연스럽게 미래를 생각하게 된다. 질병이 있는 현재 상태에서 미래를 위한 과제를 풀어나가기 위해 노력해야 하는 판코니빈혈 환자들의 사고 과정은 다를 수 있다. 이 모든 것들이 친구, 유대관계, 직업, 결혼, 부모역할을 선택하는데 영향을 미친다.

판코니빈혈 청소년의 파트너는 질병에 대해 그리고 질병이 두사람의 관계에 미치는 영향을 이해하고 다른 가족 구성원들의 역할도 알 수 있어야 한다. 파트너는 또한 판코니빈혈을 가진 상대방이 상태가 좋지 않을 때 또는 삶에서 중대한 결정을 해야하는 순간에 지식과 감정 그리고 도움이 필요하다. 많은 사람들이 머리로는 질병을 이해하지만 환자의 상태가 나빠져서야 그들 자신들의 문제가 될 수 있다는 것을 이해한다. 파트너로서의 역할을 아이들을 수십년간 길러온 부모와 조율하는 것은 쉽지 않은 일이다. 정보와 지지, 그리고 상담이 중요하다.

성인 판코니빈혈 환자의 경우, 미래의 불안감을 안은 채 성장하기, 인생의 목표를 만들고 터득하기, 평생동안의 약속/목표/목적 만들기, 파트너와의 관계, 성, 결혼, 아이, 계속된 암 발생의 위험, 재정 및 보험 문제, 그 외 무수한 다른 문제들이 이들에게 모두 도전 과제가 될 수 있다.

이러한 성인 판코니빈혈 환자들이 다른 사람들에게 자극이 될 수는 있겠지만 환자 자신의 요구와 열망, 투쟁도 인정받아야 한다. 많은 소아 판코니빈혈 환자들이 청소년기를 거쳐 성인이 되고 있다. 초기의 치료법 개발 단계에서는, 어린이들과 청소년들에 대한 것이 우선시가 되었다면 이제는 어른들의 정서적, 육체적 후유증에 대해 보다 많은 것을 이해할 수 있게 되었다. 이 그룹에서 정서적 유대는 청소년기 환자들에게서, 또한 성인시기까지 생존한 다른 희귀질환 환자들에게서도 찾을 수 있다.

아이의 죽음

환자가 죽음에 가까워지게 되면, 환자와 가족은 심리적인 지원, 명확한 생각, 구체적인 도움과 지대한 이해력을 필요로 한다. 이 시기까지 가족은 질병과 관련하여 수많은 어려움을 겪었고 다른 사람이 생각하는 것보다 더 오랫동안 계속해서 질병과 싸우기도 한다. 가족들은 질병에 대처하기 위해, 병마와 싸우고, 그 다음 치료를 시도하고, 실험단계의 치료법을 기대하기도 한다. 어떤 사람들에게는 이런 식으로 최대한 길게 지속하는 것이 의미가 있을 수 있다. 어느 누구도 가족이 언제 희망의 끈을 놓아야 하는지 결정할 수는 없다. 이 단계에서는 충분한 논의를 위해 정보와 기회를 제공하고, 가족들이 결정을 내리는 것을 도와주며, 그들의 선택을 지원하고, 평안케 하고 잊지 않고 기억하며 남아서 필요할 때 있어주는 것이 가족들에게 매우 도움이 될 수 있다.

아이의 죽음 이후 도움이 필요하지만 이러한 손길을 찾기는 힘들다. 아이의 죽음에 대해 쉽게 이해하고 받아들이는 유가족은 거의 없기 때문에 비슷한 처지의 사람들에게서가 아니라면 도움을 받아들이려 하지 않는다. 그들이 겪고 있는 것을 이해하기는 힘들고 부모의 슬픔은 사라지지 않는다. 다만, 시간에 따라 변할 뿐이다. 가족들의 슬픔을 복잡하게 하는 요인으로는 망자와의 지나친 의존적 관계, 이전의 잊지 못한 죽음과 스트레스, 도움이 부족했다는 느낌, 장기간 고통 후의 죽음, 질병을 방지하지 못했다는 의식 등이 있다². 판코니빈혈로 아이를 잃은 가족에게서 앞에서 언급한 많은 요인들을 발견할 수 있다. 그렇게 열심히 투병한 후 아이의 죽음을 막지 못했다는 일종의 죄책감도 있을 수 있다.

이 시기는 가족들에게 가장 힘든 단계이기 때문에 가족들과의 관계는 사별 기간 동안 갑작스럽게 끝내서는 안된다. 이 기간 동안 자연스럽게 생길 수 있는 격한 감정의 표현(분노, 후회, 외로움, 우울)을 가족이 이해하도록 도와주는 것이 좋다. 아이의 일생을 반추할 수 있도록 끊임없는 대화를 하고상담사나 관련 지원 단체를 추천해 주거나 가족의 어려움을 돌보아 주는 것이 중요하다. 아이의 나이에 상관없이 자녀의 죽음은 비참하며 평생 동안 가족에게 영향을 줄 수 있다. 앞으로오는 세대에도 계속해서 문제가 되는 유전 질환이 가진 복잡성 때문에 아이가 죽은 후 발생한 마음의 상처를 치유하기가 특히 어렵다. 판코니빈혈은 질환이 있는 가족에게 계속해서 문제가 될 것이다.

의사를 위한 권고 사항

- 진단시 아이와 가족에게 초기 사회 심리적 평가 기회를 제공한다.
- 판코니빈혈 환자의 일생 동안 가족에게 적절한 상담과 기타 자료들을 제공한다.
- 적절한 의사소통을 통해 환자가 판코니빈혈에 대한 이해도를 높이고 병에 익숙해지도록 한다. 판코니빈혈, 다른 골수부전증후군 또는 생명을 위협하는 질병을 앓고 있는 어린이와 대화를 권장한다.
- 판코니빈혈 연구재단(Fanconi Anemia Research Fund)과 연계된 활동에 참여하여 가족들이 최신의 지식을 유지하며 도움도 얻도록 한다. 또한 아이들을 돕기 위한 연구를 지원하기 위해 가족들이 적극적인 역할을 할 수 있도록 한다.
- 가족들에게 의사와 가족간의 동반자 관계를 조성하여 특정 상황에서 각각 무엇을 해 줄 수 있는지 상호 신뢰를 쌓도록 한다.

환자들이 성숙함에 따라 환자들로 하여금 좀 더 책임감을 갖고 주도적으로 건강 관리를 할 수 있도록 한다. (부모들로 이루어진 포커스 그룹에서 추천한 권장사항)

참고문헌

1. Koocher GP, O'Malley JE. *The Damocles Syndrome: Psychosocial Consequences of Surviving Childhood Cancer*. New York, NY: McGraw-Hill; 1981.
2. Rando TA. The increasing prevalence of complicated mourning: the onslaught is just the beginning. *Omega* 1992-93; 26: 43-45.

제 17 장

모성의 관점: 애도하는 과정과 의료진의 역할

Lynn Frohnmayer, MSW

(주, Lynn Frohnmayer는 남편 David Frohnmayer와 함께 1985년 미국에서 처음으로 판코니 빈혈 가족 모임을 시작하였고, 1989년에는 국제적인 판코니빈혈 연구재단을 설립하여 질병의 이해와 새로운 치료법 개발에 공헌하고 있다. Lynn Frohnmayer의 세 자녀를 두고 있었는데, 그 중 두명이 판코니빈혈로 진단받았고 결국 세상을 떠나게 되었다.)

애도하는 과정

아이 또는 배우자가 생명의 위협을 받을 정도의 병으로 고통 받는다는 사실은 사람을 비탄에 빠지게 한다. 아이가 출생하는 순간에 아기의 신체적 기형이 심각한 질환이 내재한다는 의미일 수도 있다는 것을 깨달으면서 이러한 과정이 시작될 수 있다. 이러한 애도과정은 당황스러운 신체 증상들이 최종적으로 판코니빈혈로 진단된 후에 나타날 수도 있다.

소중한 아이 또는 사랑스런 배우자가 일찍 사망에 이르게 되는 질환으로 고통 받는다는 것을 아는 것도 끔찍한 고통을 준다. 예상되는 단계로 진행하면서 슬픔을 겪으며 감정변화가 진행되게 되고 가혹한 현실에 대처하는데 어려움을 겪게 된다. 이 질환은 서서히 진행되므로 환자는 진단을 받은 후 수년 또는 수십 년 이상 생존하며, 이에 따라 가족들은 만성적 슬픔으로 고통스럽게 된다. 질병의 급성기 위기 때마다, 사랑하는 사람들은 애도의 과정 중에서 가장 고통스러운 단계를 반복적으로 경험하게 된다.

애도의 단계를 연구한 전문가들은 이를 4단계로 구분하고 있지만, 모든 단계가 순서대로 발생하는 것은 아니며, 동시에 나타나기도 한다. 단지 스스로 이런 감정을 느끼는 것을 발견하기도 하고 때로는 초기 단계의 행동양식으로 나타나기도 하는 등 개인에 따라 매우 다양하다.

애도 과정의 단계

충격 또는 거부

애도의 첫 단계는 충격 또는 거부의 과정으로 무감각과, 진단을 받아들일 수 없음으로 나타난다. 말이 없어지기도 하지만 일상생활은 정상적으로 할 수 있으며, 일상생활을 유지하면서 적절한 질문을 할 수 있지만, 사실은 “무의식적 파일럿”이 작동한 것으로, 종종 정보에 대해 정확히 듣지도 기억하지도 못할 수 있다. 이 단계는 몇 시간부터 수개월간 지속될 수 있으며 두 번째 애도단계와 겹칠 수 있다.

저항

충격과 거부는 없어지고 저항으로 대체되며, 이 단계는 감정적으로 롤러코스터를 타는 것과 같

다. 흔히게는 슬픔, 화남, 죄책감, 불안, 좌절, 공포와 조절할 수 없는 감정을 경험한다. 갑작스런 비통함과 감정의 폭발이 흔하다. 누군가를 상실한다는 것은 종종 어느 정도의 죄책감을 느끼게 한다. 부모가 인지하지 못하는 치명적인 유전자를 아이에게 전달했을 때, 감정적으로 죄책감이 매우 강하게 들 수 있다. 저항 단계는 수개월 지속될 수 있으며, 나중이라도 환자의 건강이 안정상태에서 위태로운 상태가 될 때마다 이 기간 동안 격렬한 감정적 변화는 반복해서 일어난다.

혼란(Disorganization)

애도과정의 세 번째 단계는 혼란의 기간이다. 점차적으로 격렬한 감정이 저하되며, 두 번째 단계의 감정이 지속되지만, 슬픔, 분노, 불안과 무능력해지는 감정의 강도는 약해진다. 이 기간 동안에 자존감의 저하, 미래에 대한 두려움과 신체적 정신적 피곤함이 특징적으로 나타난다. 대부분의 부모들은 아이들을 위험과 불행한 경험으로부터 보호하는 것이 그들의 역할이라고 느끼며, 때때로 생명을 위협하는 상황에서 소중한 아이들을 보호할 수 없다는 사실에 직면할 때 속수무책이 됨을 느낀다. 소외되고 외로운 느낌이 많이 들며, 다른 사람들은 이러한 문제들을 그렇게 중요하게 여기지 않는다고 느낄 수 있다. 많은 부모들이 이 시기에 만성적 우울을 경험하게 된다.

생명을 위협하는 또는 만성적인 질환을 갖고 수년 또는 수십 년 살고 있는 부모들은 애도 과정의 여러 단계에 빠져 있을 수 있다. 많은 이들이 생산적 삶을 살기 위해 노력하지만, 새로운 증상과 두렵고 예기치 못한 임상 증상들의 발현은 또다시 고통스런 애도의 과정을 겪으면서 함께 헤쳐나가야 한다.

재건(Reorganization)

사랑하는 사람의 사망과 같은 상실을 경험한 사람들은 초기 애도과정을 다시 한번 경험하며 마지막 애도 단계가 형성되는데, 이를 재건 또는 복원과정이라고 한다. 결국은 상실에 대해 안정을 찾고 슬픔을 간직한 채 살아가는 법을 배운다. 많은 사람들이 다른 사람들과 관계를 형성하고 새로운 목표와 일을 할 수 있는 힘이 생기게 된다. 상실에 대한 고통은 수년간 또는 평생 지속될 수도 있지만, 대부분은 비교적 정상적인 삶을 유지하게 된다. 하지만 안타깝게도, 어떤 이들에게는 이것이 어려울 수 있어서, 알코올 중독 또는 자살과 같은 스스로를 파괴시키는 행동이 일어날 수 있다.

애도과정에서 생기는 그 밖의 문제들

애도과정의 행동적, 감정적 특징들은 위에 언급한 바와 같다. 슬픔에 빠진 부모나 배우자는 인지 능력이나 신체적인 변화를 경험할 수 있다. 건망증, 단기기억상실, 느린 사고, 혼동, 짧은 주의 지속 시간, 결정을 하거나 문제를 해결하는데 어려움으로 인해 고통을 겪을 수 있다. 흔한 신체적 증상으로는 불면증, 두통, 호흡곤란, 고혈압, 위장장애, 체중의 변화 등이 있을 수 있다. 만성적 슬픔을 경험하는 사람들은 심각한 건강 문제에 노출이 되어 있다.

배우자들은 종종 자신의 자녀가 아픈 것에 대해 다른 방식으로 반응하는데, 일부는 자주 울기도 하며, 이들은 그들의 감정을 계속 표현할 필요가 있다. 또한 그들은 자신의 슬픔을 분리시켜서 밖으로 그들의 좌절을 노출시키지 않도록 하기도 한다. 그들의 감정을 표현하는 것을 불편해하며, 가족이나 친구들에게 강한 것처럼 보이도록 행동해야 한다고 믿는다. 대처하는 방식에 있어서 이러한 차이는 배우자가 상대에게 이해 받지 못하고, 인정받지 못하며 상대에게 화를 내는 것으로 인식되어 부부의 갈등을 유도하며, 배우자가 서로에게 충분한 감정적 지지를 할 수 없거나 할 의지가 없다고 느낄 수 있다. 애도하는 과정은 이전에는 건강했던 결혼 관계를 위협할 수 있다. 결혼 상담이 극단적으로 고통스러운 시간 동안 서로를 이해하고, 인내하고 지지하는데 도움이 될 수 있다.

장기간 만성적 질병에 대처하는데 영향을 주는 여러 요소들이 있는데, 과거에 겪은 상실에 대한 경험은 이 과정을 더욱 어렵게 할 수 있다. 이들 가족들을 지원하는 인간관계(가족, 친구, 동료와 치료담당자들)가 많은 도움을 줄 수 있으며, 종교적 믿음이 많은 도움이 된다는 것을 많은 가족 구성원들에 의해 확인되어왔다.

의사의 역할: 도움과 상처

의료진이 어떻게 도울 것인가

의료진은 부모와 배우자들을 적절한 지지그룹(예: 판코니빈혈 연구 재단), 애도상담가 또는 적당한 다른 전문가에게 연결해 줄 수는 있지만, 환자와 가족들은 대부분 의사가 그들의 감정적 고통을 치유할 수 있을 것으로 생각하지는 않는다. 그럼에도 불구하고 의사가 환자를 돌보는 사람에게 주는 감정적 영향의 힘은 매우 크다. 의사는 가족들이 좌절과 분노, 자기 비하로부터 벗어나서 질병을 이해하고, 치료 계획을 세우는데 참여하고 희망을 유지하도록 하는데 중요한 역할을 할 수 있다.

의료진이 도울 수 있는 일

대부분의 소아과 또는 가정주치의와 많은 혈액학자들은 판코니빈혈 환자에 대해 경험이 없다. 치료를 담당하는 의사는 최근 문헌을 검색하고 공부하며 전문가에게 자문을 구하고 새로운 치료적 접근법에 대해 배우기 위한 시간을 투자할 수도 있다. 의료진이 주의깊고 따뜻한 성품을 가지고 환자의 상태를 돌보며 당면한 가족의 스트레스를 돌봐준다면 매우 도움이 될 수 있다.

치료하는 의사는 적절히 설명하고 참을성을 갖고 잘 들어주어야 하며, 가족들이 이해할 수 있는 말로 소통해야 한다. 공포와 걱정에 대해 들어주고 쉬운 용어로 질문에 답해 줄 필요가 있으며, 의사가 모든 것을 알 수는 없지만 알아내기 위해 노력해야 할 것이다.

희망을 유지하는 것

치료하는 의사는 판코니빈혈을 진단하고 논의하는데에 있어 솔직하고, 확실하며 숨김이 없어야 한다. 가족들은 이 질환이 매우 심각하고 생명을 위협하는 질환임을 알 필요가 있으며, 잘못된

안심은 도움이 되지 않는다. 그러면서도 동시에 의사들은 가족들을 격려해서 희망적이 되도록 해야 한다. 현재 볼 수 있는 판코니빈혈에 대한 문헌과 나쁜 치료성적을 보이는 통계자료들은 과거에 시도했던 치료법에 대한 성적이다. 통계는 골수이식성적이 지속적으로 좋아지고 있고 유전자 치료와 같은 새로운 방법들이 예상수명을 연장시키며 미래의 연구를 통해 전체 생존율을 증가시킬 수 있을 거라는 내용은 포함되어 있지 않다. 가족들은 이러한 희귀질환에 대한 과학적 발견이 과거 몇 년 동안 매우 빠른 속도로 발전되어 왔고 많은 연구실에서 새롭고 희망적인 접근을 위해 열심히 노력하고 있음을 알 필요가 있다. 적절한 때에, 새로운 치료법이 그들의 아이 또는 배우자의 예후를 호전시킬 수 있다는 것을 알 필요가 있다.

우울증에 빠진 부모들은 훌륭한 부모가 되기 위해 대부분의 부모보다 더 열심히 노력해야 한다. 그들은 무의식적으로 매일 엄청난 슬픔과 걱정이 생길 수 있으며, 그 결과로 환자들이 보내는 대부분의 시간이 힘들 수 있다. 치료방법이 발전하고 있음을 강조하고 지속적으로 희망을 가지도록 도와줌으로써 의사들은 환자의 삶의 질을 호전시키는데 크게 도움을 줄 수 있다.

가족과의 협력관계 형성

가족 구성원들은 질병에 대해 스스로 공부하고 치료계획을 세우는데 적극적으로 참여하도록 격려해야 한다. 의사결정단계에 참여하는 것이 그들이 경험하게 되는 불안, 우울, 통제불능 상태를 직면하는데 도움이 된다. 의사와 가족간의 관계는 서로 존중하며 정보를 교환하고, 같이 의사결정을 하는데 있다. 환자를 돌보는 사람은 환자를 잘 알아야 하며 환자 상태에 미묘한 또는 급격한 변화가 생겼을 때 이를 잘 인지하고 귀중한 정보를 줄 수 있어야 한다.

가족 구성원들은 그들의 요구사항과 반대하는 것에 대해 말할 수 있어야 한다. 일부는 의학적 권위에 겁먹을 수도 있으며, 부적당한 질문을 물어봄으로써 바보처럼 보이는 것을 두려워 할 수 있다. 하지만 부모와 배우자는 의학적 치료의 결과를 떠안고 살아야 하는 사람들이기 때문에, 결정을 이해하고 동의할 수 있어야 한다. 종종, 이러한 결정은 분명하지 않으며, 결과를 예측할 수 없고 위험이 클 수 있다. 부모는 그 시점에서 주어진 것들을 바탕으로 한 최적의 결정을 했다고 믿어야 한다. 부모가 잘 알지 못하고 그들이 궁금한 것이나 걱정되는 점에 대해 제대로 목소리를 내지 못한 상태에서, 치료 후 결과가 좋지 않았을 때에는 영원히 죄책감을 느끼게 된다.

환자의 필요에 응답하기

환자에 대한 의사의 응답과 공감은 다른 가족 구성원들과 좋은 관계를 맺는데 도움이 된다. 의사가 환자, 부모에 대해 따뜻하고, 잘 보살피며 관심을 줄 때 부모들은 좀더 긍정적으로 느낀다. 환자는 통증, 구역, 공포와 치료의 부작용에 대해 걱정할 수 있으며 이러한 것들을 돌봐주는 방법에 대해 다루어지는 것이 좋다. 부모들은 아이들이 조절되지 않는 통증을 경험했을 때 공포감을 경험한다. 통증관리를 최우선시하면 대부분의 통증을 경감시킬 수 있다고 저자는 생각한다. 골수이식센터에서는 매년 정기적으로 이러한 기술을 시행한다. 하지만 외래 클리닉에서도

이러한 중요성을 인식한다면 같은 수준의 서비스를 제공할 수 있다. 전신마취는 비용이 들긴 하지만 적절한 마취과 의사의 도움을 받을 수 있다면 정기적으로 이러한 시술을 필요로 하는 어린이에게 불필요한 통증을 경험하지 않도록 해줄 수 있다. 드문 경우에는 환자의 임상적 상태가 전신마취를 하기 위험할 수 있으나 대부분의 경우는 전신마취를 제안하거나 권하지 않아서 전신마취를 받지 못하는 경우가 더 많다.

시기 적절한 방법으로 진단결과에 대한 의사소통하기

가족 구성원들이 검사 결과를 기다리는 동안 많이 걱정하게 된다. 부모 또는 배우자는 단순한 혈액검사에서부터 전신 CAT 스캔 또는 MRI 검사 후에 그들이 사랑하는 사람이 곧 죽게 된다고거나 끔찍한 진단을 받았다는 결과를 들을 수도 있다는 고통스러운 불안 속에서 기다려야 한다. 많은 사람들에게 그 결과에 대처하는 것보다 기다리는 과정이 더 고통스럽다. 일단 발생한 문제의 범위를 안다면 그 일에 대처를 시작할 수 있다. 치료를 담당하는 의사는 가족 구성원들이 중요한 정보를 가능한 빨리 알 수 있도록 해주어야 한다. 만약 좋지 않은 소식이라면, 환자의 담당 의사가 내용을 전달할 수 있도록 하는 것이 중요하다.

정상적 생활을 격려하면서 이상한 증상에 대한 주의를 기울일 것

적절하고 분명한 가이드라인이 있을 때, 의사들은 환자들이 가능한 한 정상적으로 지내도록 격려해야 한다. 때로는 신체적 활동을 줄일 필요가 있지만 헬멧과 같은 보호장구를 사용하여 정상적인 활동이 가능하게 할 수도 있다. 환자의 삶의 질을 최대한 좋은 상태로 유지할 수 있게 해주는 것을 항상 고려해야 한다.

또한, 의사는 드물게 나타날 수 있는 다양한 증상에 대해 주의를 기울이고 정확한 진단을 위해 좀 더 적극적인 태도를 보여야 한다. 예를 들면 의사는 환자와 그들의 가족에게 악성이 의심되는 변화에 대해 알려주고 환자의 상태에 대해 함께 모니터링 해야 한다.

환자의 상태가 악화되었을 때 가족과 함께 있기

환자의 상태가 갑자기 안 좋아지거나, 죽음에 임박했을 때, 의사는 갑자기 가족에게서 멀어지면 안 된다. 많은 가족들이 이 과정이 주기적으로 발생함을 알고 있으며, 의사들이 가족의 감정적 반응과 그들 자신의 슬픔으로부터 스스로를 방어할 필요가 있다고 생각한다. 하지만 가족들은 이 시점에서 절실하게 지지가 필요하며, 의사들이 힘든 시기 동안 그들에게 공감해 줄 때 매우 고마워 한다.

도움이 되지 않는 태도와 행동

가족 구성원들은 그들에게 도움이 되지 않는 의료진의 행동에 대해 잘 알고 있다. 판코니빈혈에 대해 거의 알지 못하거나 설명해 줄 시간이 없는 의사는 도움이 되지 않는다. 냉담하고, 거리감을 두며 공감대가 없는 의사들은 가족들의 신뢰를 얻을 수 없다. 복잡한 의학용어를 써서 말하고, 질문에 대답할 시간을 내지 않고 가족들을 대하는데 있어 서두르고 인내심이 없는, 가족들

을 고려하지 않는 의료진들도 도움이 되지 않는다.

많은 부모들이 그들의 아이들이 특정 연령에 도달하기 전 또는 언제까지 생존할지에 대해 말한 의사에 대해 이야기 한다. 이러한 의사의 언급은 부모를 황폐화시키며 종종 사실이 아닌 것으로 확인될 수 있다. 질병이 어떻게 진행될지에 대해서는 너무나 많은 것들이 불확실하고, 미래의 새로운 치료법을 통해 좋은 성과가 나올지도 확실히 예측하기는 어려우므로 오늘날 의료지식으로 그 예후를 알 수는 없다.

좋지 않은 진단적 정보를 전하지 못했거나 또는 죽어가는 환자를 보러 가지 않는 의사는 슬픔에 빠진 가족들에게 추가적인 고통을 줄 수 있다.

희귀질환을 연구하고 환자에게 이상적인 치료를 제공하는데 끝없는 시간을 들여야 하는 의사들은, 과도한 업무와 건강관리기관(HMO)에서의 직무 그리고 양질의 치료를 원하는 다른 환자들에 대한 압박 때문에 시간을 내기가 쉽지 않다. 하지만 저자는 20년 넘게 이러한 질환을 치료하면서, 여러 의사들을 통해 생명을 위협하는 만성적인 질환으로 힘들어하는 가족들과 같이 일하는 능력에 대해 매우 다양한 경험을 갖게 되었다. 가족들은 환자의 신체적, 감정적 요구에 가장 잘 맞는 의사를 만나도록 노력해야 하며, 의사들은 이러한 특수한 상황에 있는 가족들의 요구를 잘 알고 대응해 주어야 한다.