

골수형성이상증후군

Myelodysplastic Syndrome

정준원 · 민유홍

연세의대 내과

June Won Cheong, MD · Yoo Hong Min, MD

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

E-mail : jwcheong70@yumc.yonsei.ac.kr · minbrmmd@yumc.yonsei.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(10): 897 - 907

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal stem cell disorder characterized by ineffective hematopoiesis, multilineage dysplasia, peripheral cytopenias with normocellular or hypercellular marrow, and susceptibility to leukemic transformation. MDS represents a heterogenous group of disorders with a wide spectrum of clinical, morphological, biologic, and genetic characteristics. MDS is classified according to the World Health Organization criteria and the International Prognostic Scoring System. Risk-adapted treatment strategies have been developed in consideration of the advanced age of patients and to improve the clinical course of the disease. The pathophysiology, cytogenetic/molecular profiles, clinical characteristics and treatment modalities according to the prognostic groups will be described. In the future, a combination of treatment modalities to increase gene reactivation and to take advantage of increased expression of target genes may be critical to improve clinical outcomes. Multiple pathways may be involved in the MDS phenotype, and combination therapies, including novel agents, may be required to make further progresses in the treatment of this disease.

Keywords : Myelodysplastic syndrome; Pathophysiology; Diagnosis; Classification; Treatment

핵심용어 : 골수형성이상증후군; 병태생리학; 진단; 분류; 치료

서론

골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS)은 말초혈액 내에 범혈구감소증이 관찰되거나 골수세포충실도는 정상이거나 증가된 소견을 보이는 무효조혈(ineffective hematopoiesis)과 여러 조혈계의 형성이상이 특징인 클론성 조혈모세포질환으로 급성 백혈병으로 전환될 수 있는 질환이다. 골수형성이상증후군은 하나의 질환이라기 보다는 다양한 임상적, 형태학적, 생물학적, 그리고 유전적인 특징을 가지는 질환군이며, 따라서 각각의 특성을 종합적으로 고려하여 진단과 분류를 하고, 예후예측지표 체계를 통하여 각 환자에 맞는 치료방침을 결정하는 것이 매우 중요하다.

원인 및 병리기전

MDS의 원인 및 그 병태기전은 아

직 확실히 규명되지 않았으나, 원능(pluripotent) 내지는 다능(multipotent) 조혈모세포의 클론성 돌연변이 효과로 MDS의 표현형(phenotype) 및 질병 경과가 결정되는 것으로 생각되고 있다. MDS는 다단계 병리기전을 통해 발병하게 되는데, 초기에는 유전자 손상으로 말미암아 형태학적 형성이상, 세포기능이상을 보이는 비정상적인 클론이 생겨나며 DNA 복구 결손, 비정상적인 세포신호전달 체계 등이 동반된다. 클론 결손은 유전체의 불안정성을 증가시키고 추가적인 유전자 이상이 동반되기도 한다. 이후 점차적으로 세포의 기능 이상이 증폭되고 세포사멸 증가로 인한 비효율적인 조혈작용이 뒤따르게 되는데, 비정상적인 세포분화 및 성숙, 세포사멸은 결과적으로 말초혈액의 혈구감소증을 초래한다. 비정상적인 클론의 무한증식으로 인한 암성 변화는 급성 백혈병으로의 전환을 유발한다.

1. 염색체 이상

다양한 염색체 이상은 MDS의 가장 중요한 특징 중 하나이며, 원발성 MDS에서는 약 30%~50%, 치료-연관 MDS(t-MDS)에서는 80% 이상 관찰된다. 염색체 전위가 주로 관찰되는 급성골수성백혈병(AML)과는 달리 MDS에서는 불균형 염색체 변화가 흔히 관찰된다. 염색체 이상은 MDS의 가장 중요한 예후인자 중 하나로 International prognosis scoring system(IPSS)의 중요한 부분이며, 생존기간과 급성 백혈병으로의 전환을 예측할 수 있게 한다. MDS에서 흔한 염색체 이상은 염색체 결손이나 홀염색체로, del(5q), -7/del(7q) 등이 가장 자주 관찰되는 염색체 이상이다. 그 외 del(20q), del(11q), del(17q) 등도 관찰되며 trisomy 8, trisomy 21, inversion 3(q21q26) 등도 드물지 않다. 보다 복합적인 염색체 이상일수록 질병의 진행이나 치료-연관 MDS와 높은 상관성을 보인다.

2. 분자생물학적 이상

다양한 암유전자, 암억제유전자 및 정상 조혈기전을 조절하는 유전자들의 변이가 MDS의 분자생물학 병리기전에 관여하는 것으로 알려져 있다. 그러나 대부분은 질병의 진행과 연관되어 있으며, 직접적으로 MDS 발병에 관여하는 유전자는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 따라서 MDS 발병에 직접적으로 관련된 유전자 이상을 규명하는 것이 앞으로의 치료제 개발에 매우 중요할 것으로 생각한다.

RAS 유전자군의 12, 13, 61번째 유전부호(codon)의 점 돌연변이는 MDS에서 가장 흔히 관찰되는 분자생물학적 이상 소견의 하나이다. 이러한 변이는 Ras-GTP 가수분해를 차단하여 Ras의 체질적 활성화를 유도한다. MDS에서 N-Ras 돌연변이는 일반적으로 10~40% 정도의 환자에서 관찰되는데, 보고에 따라 차이는 있으나 불량한 예후와 관련성이 높은 것으로 알려져 있다. p53 종양억제유전자는 세포주기 조절, 세포사멸 및 게놈 안정성 유지에 관여하는데, p53 유전자 변이는 MDS의 5~10%에서 관찰된다. p53 변이 역시 고위험군 FAB 아형에서 주로 관찰되며, p53 돌연변이가 있는 MDS는 일반적으로 복합적 핵형을 동반한다. AML과 달리 MDS에서는 FLT3-internal tandem duplication(ITD)이 5% 정도의 환자에서 관찰되나 AML로의 이행과 관련성이 높은 것으로 알려져 있다. 조혈기전에 중요한 전사인자로 작용하는 AML1/RUNX1의 돌연변이는 MDS에서 비교적 흔히 관찰되며, 특히 진행된 MDS에서는 10~60%까지 관찰된다. AML/RUNX1 변이는 7번 염색체 이상과 연관성이 깊으며 백혈병으로의 이행률이 높다.

유전자표현의 개체신생적 변성(epigenetic alteration)을 초래하는 주요 기전 중 하나는 DNA 메틸화 및 히스톤 비아세틸화이다. 염색질 구조, DNA 메틸화를 조

Table 1. The French—American—British Classification of Myelodysplastic Syndromes (MDSs)

Morphologic Subtype	Peripheral Blood	Bone Marrow	MDS Diagnoses, %
Refractory anemia	≤1% blasts	<5% blasts <15% ringed sideroblasts	10~40
Refractory anemia with ringed sideroblasts	≤1% blasts	<5% blasts ≥15% ringed sideroblasts	10~35
Refractory anemia with excess blasts	<5% blasts	5%~19% blasts	25~30
Refractory anemia with excess blasts in transformation	≥5% blasts OR present Auer rods	20%~29% OR present Auerrods	10~30
Chronic myelomonocytic leukemia	<5% blasts >1×10 ⁹ /L monocytes	≤20% blasts	10~20

절하는 유전자의 변이는 암억제유전자, DNA 복구 유전자 및 기타 다른 세포의 증식 및 분화에 연관된 유전자의 전사 억제제를 유도하고, 궁극적으로는 종양발생을 유도하게 된다. 촉진자 위치의 CpG 섬의 과메틸화가 혈액암을 비롯한 다양한 악성 종양에서 관찰되고 있다. E-cadherin, calcitonin, estrogen receptor, cyclin-dependent kinase inhibitor genes p15, p16, p21, p57 등의 과메틸화가 혈액암에서 흔히 관찰되는 것들이다. MDS에서는 calcitonin 과 p14^{NK4B} 유전자의 비정상적인 DNA 메틸화가 흔히 관찰되는데, 특히 p15^{NK4B} 과메틸화는 MDS 진행 및 백혈병 진행과 연관성이 깊다. p15 감소 및 p15^{NK4B} CpG islands의 과메틸화는 진행된 MDS, 즉 French—American—British(FAB) 분류상 모세포증가불응성빈혈(RAEB) 전환성 모세포증가불응성빈혈(RAEB-t)과 연관이 깊다.

진단 및 분류

피로감이나 어지러움과 같은 빈혈증상, 감염 증상, 혹은 출혈을 동반한 혈구 감소시, 특히 노년층 환자에서 혈액세포 감소와 연관된 증상을 보이는 경우 MDS를 한번쯤 의심해 볼 수 있다. 그러나 이러한 증상은 혈액세포 감

소를 초래하는 모든 질환에서 나타날 수 있으므로 정확한 진단을 위해서는 말초혈액 도말검사와 골수흡입 도말검사 및 생검, 그리고 세포유전학 검사가 필요하다.

골수흡입 도말검사에서 확인해야 하는 가장 중요한 두 가지 소견은 골수세포들의 형성이상 소견의 유무와 모세포의 백분율이다. 이러한 소견을 확인하기 위해서 가능한 항응고제가 첨가되지 않고 채취 후 2시간 이내에 만든 골수슬라이드 표본을 이용하는 것이 바람직 하며 림프구와 형질세포를 제외하고 최소 500개 이상의 골수세포를 확인하여야 한다. 총 관찰세포의 10% 이상에서 형성이상 이 관찰될 경우 의미있는 형성이상으로 생각할 수 있는데 대표적인 형성이상 소견으로는 다핵세포나 핵분절의 존재, 거대적혈모구양 변화, 세포질이상, 공포 함유, PAS 양성소견, 환상철적모세포의 존재, 적혈모구의 증가, 소형거대핵세포 또는 대형단일핵거대핵세포의 존재 등이다. 모세포의 백분율을 측정할 때 5% 미만, 5~9%, 및 10~19%의 세 군으로 나누게 되는데, 만일 적혈구계 전구세포가 전체 골수세포의 50% 이상을 차지하고 있는 경우에는 적혈구계 전구세포를 제외한 나머지 골수세포 중에서 모세포의 백분율을 계산해야 한다.

염색체 이상을 확인하기 위해 세포유전학적 검사를 시

Table 2. The World Health Organization (WHO) Classification and Criteria for Myelodysplastic Syndromes (MDSs)*

MDS Subtype(WHO)	Peripheral Blood	Bone Marrow	FAB Subtype †
RA	Anemia Absent/rare blasts	Isolated erythroid dysplasia <5% blasts <15% ringed sideroblasts	RA
RARS	Anemia Absent blasts	Isolated erythroid dysplasia <5% blasts ≥15% ringed sideroblasts	RARS
MDS with (del)5q	Anemia <5% blasts Normal to increased platelets	Normal to increased megakaryocytes with hypolobulated nuclei <5% blasts Absent Auer rods Isolated (del)5q	RA
RCMD	Cytopenias (≥2 lines) Absent/rare blasts Absent Auer rods Monocytes, <1000/μL	≥10% dysplasia in ≥myeloid cell lines <5% blasts Absent Auer rods <15% ringed sideroblasts	RA
RCMD—RS	Cytopenias (≥2 lines) Absent/rare blasts Absent Auer rods Monocytes, <1000/μL	≥10% dysplasia in ≥myeloid cell lines <5% blasts Absent Auer rods ≥15% ringed sideroblasts	RARS
RAEB—1	Cytopenias <5% blasts Absent Auer rods Monocytes, <1000/μL	Unilineage or multilineage dysplasia 5~9% blasts Absent Auer rods	RAEB
RAEB—2	Cytopenias 5%-19% blasts Present or absent Auer rods Monocytes, <1000/μL	Unilineage or multilineage dysplasia 10~19% blasts Present or absent Auer rods	RAEB
MDS unclassified‡	Cytopenias Absent/rare blasts Absent Auer rods	Unilineage dysplasia in granulocytes of megakaryocytes ≥5% blasts Absent Auer rods	—

행하여야 하는데, 진단시 뿐만 아니라 진단 후에 말초혈액소견의 변화로 인해 골수검사를 재시행할 때마다 반복 시행하여 염색체 이상의 변화 유무를 확인하여야 한다. 특정 염색체 이상은 예후에 영향을 주며 특별한 형태학적 이상과 연관되어 있기도 한다. 5q 결손시에는 거대핵세포의 분엽수가 적어지며 17q 결손시에는 저엽성 호중구가 출현하는 것이 좋은 예이다.

MDS의 감별진단으로는 비타민 B₁₂나 엽산결핍 등의 영양결핍, 비소 등의 중금속 중독, 선천성적혈구형성이상 빈혈, parvovirus B₁₉ 감염, 항암제 등 약제 투여 등에 의한 골수형성이상 소견 등이다. 이들과 클론성 골수이형성 증후군의 감별은 매우 중요하므로 세심한 병력채취가 필요하며 특히 모세포 증가가 없는 형태에서는 더욱 주의해야 한다.

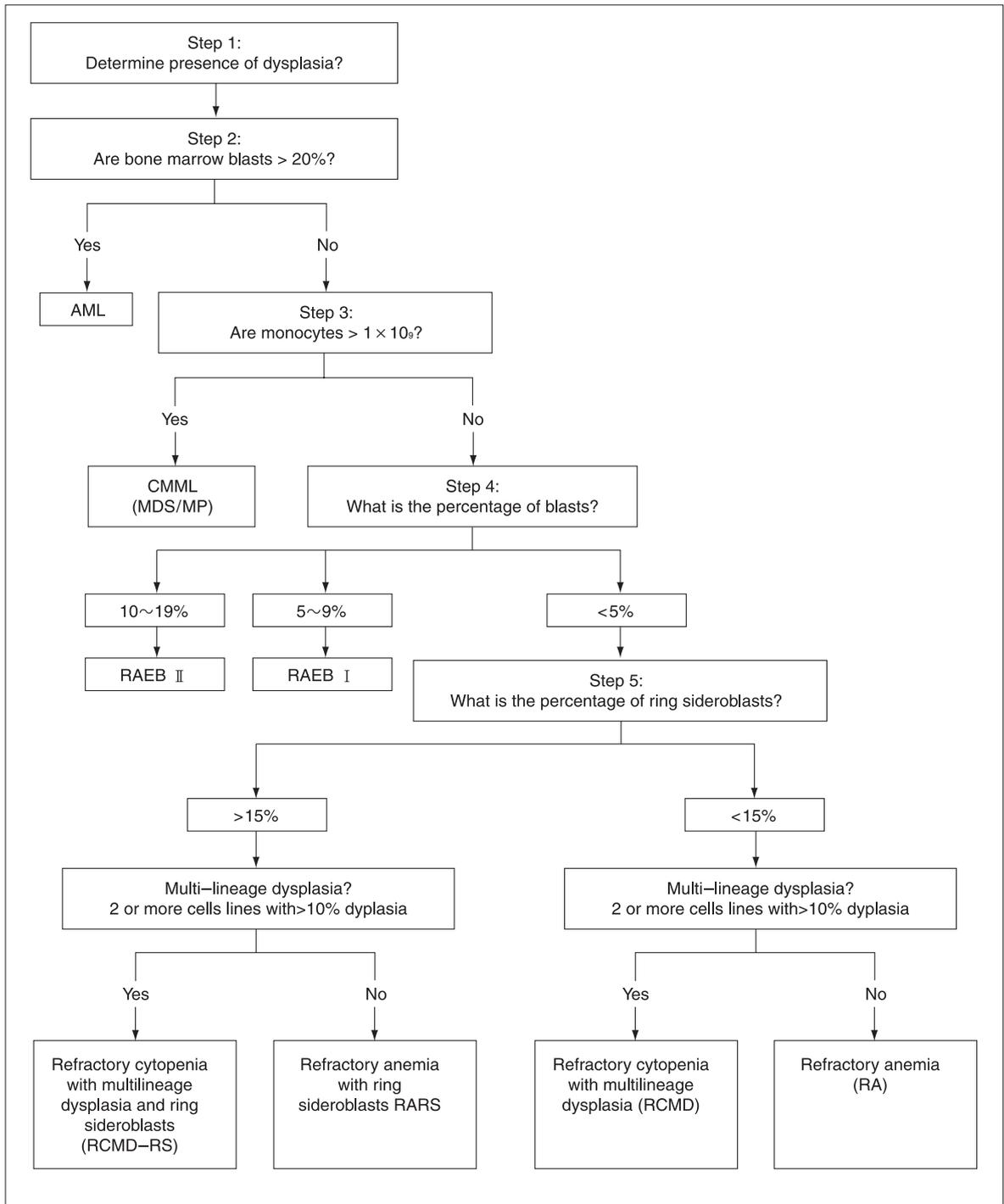


Figure 1. Algorithm for diagnosis and classification of MDS according to the WHO classification

Table 3. International Prognostic Scoring System (IPSS)

Prognosis	Score					Risk Group	Total Score
	0	0.5	1.0	1.5	2.0		
BM blast	< 5	5~10	-	11~20	21~30	Low	0
Karyo Type*	Good	Intermediate	-	Poor	-	Intermediate-1	0.5~1.0
PB cytopenia †	0/1	2/3	-	-	-	Intermediate-2	1.5~2.0
						High	≥ 2.5

* Good = normal, -Y, del(5q), del(20q), Poor = complex (≥ 3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies
Intermediate = other abnormalities

† Neutrophils < 1,800/mm³, hemoglobin < 10 g/dl, platelets < 100,000/mm³

골수형성이상증후군의 분류

과거 FAB 분류법에서 5가지 형태(Table 1)로 분류되었던 골수형성이상증후군은 1999년 세계보건기구(WHO) 분류법에서 8가지 형태(Table 2)로 분류되었다.

1. 불응성 빈혈(RA)

이형성 소견이 적혈구계만을 침범하는 경우로 말초혈액 내 모세포가 1% 미만, 단세포는 1,000/uI 미만인면서 골수 내 모세포 5% 미만, 환상철적모세포 15% 미만인 경우이다. 전체 MDS의 약 5~10% 정도를 차지하며 중앙생존기간은 약 5년 정도이고 급성 백혈병으로 전환되는 비율은 6% 정도이다.

2. 환상철적모구 불응성 빈혈(RARS)

불응성 빈혈에 해당하면서 환상철적모구가 15% 이상인 경우로 전체 MDS 중 약 10~12% 정도를 차지하며 중앙생존기간은 약 6년, 급성 백혈병 전환율은 1~2% 정도이다.

3. 다계열형성이상불응성혈구 감소증(RCMD)

말초혈액에서 범혈구감소증이나 이혈구감소증이 관찰되고 골수 내 두 세포계열 이상에서 형성이상 관찰되는

경우로 모세포의 분율 기준은 불응성 빈혈과 동일하다. 전체 MDS의 약 24%를 차지하며 중앙생존기간은 33개월 정도이며 급성 백혈병 전환율은 11% 정도이다.

4. 환상철적모구 다계열형성이상불응성혈구 감소증(RCMD-RS)

다계열형성이상불응성혈구 감소증에 해당하면서 환상철적모구가 15% 이상인 경우이다.

5. 모세포증가불응성빈혈(RAEB)

골수 내 모세포가 5~19%에 해당하는 MDS로 더 세분하여 5~9%인 경우를 RAEB-1, 10~19%인 경우를 RAEB-2로 분류한다. 전체 MDS의 약 40% 정도를 차지하며 다양한 염색체 이상이 동반되는 경우가 많다. 중앙생존기간은 RAEB-1이 18개월, RAEB-2가 10개월 정도이며, 급성 백혈구 전환율은 RAEB-1이 25%, RAEB-2이 33% 정도이다.

6. 미분류 골수형성이상증후군(MDS Unclassified)

말초혈액이나 골수에서 모세포의 증가는 관찰되지 않으면서 상기한 어떤 형태의 기준에도 부적당한 경우이다.

Table 4. Survival and probability of leukemic transformation of MDS according to the IPSS risk group

	IPSS risk group			
	Low	Intermediate-1	Intermediate-2	High
IPSS score	0	0.5~1.0	1.5~2.0	≥ 2.5
Progression to leukemia(%)	19%	30%	33%	45%
Median LFS(yrs)	9.4	3.3	1.1	0.2
Median Survival(yrs)	5.7	3.5	1.2	0.4

7. 5q 단독결손 골수형성이상증후군(MDS with (del)5q)

염색체 검사상 5q 결손이 확인된 경우로 모세포는 일반적으로 5% 미만이며 빈혈이 있으나 호중구 감소는 경미하며 혈소판 감소는 없는 경우가 많다. 예후는 타 형태에 비해 좋은 편이다.

골수형성이상증후군의 임상소견과 예후

1. 임상소견

MDS는 수 년간 별 문제없이 무통성인 임상양상을 보이는 경우부터 수 개월 내 급성 백혈병으로 전환되는 경우까지 다양한 임상소견을 보인다. MDS의 임상증상은 골수부전증 및 이에 따른 혈구감소증(빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증)의 정도에 따라 다양하게 나타난다.

약 절반 정도의 환자에서는 서서히 진행된 피로감, 전신쇠약감, 호흡곤란, 창백함, 감염과 연관된 증상, 점상반점 등의 증상이 나타나게 되지만 나머지 절반 정도의 환자는 무증상인 상태에서 우연히 혈액검사를 통하여 질병을 진단받게 된다. 상세한 문진을 시행하여야 하며, 특히 이전에 시행받은 항암제 또는 방사선 치료 여부를 반드시 확인하여야 한다. 진찰 소견에서는 빈혈에 의한 소견이 많으며, 약 20%의 환자에서 비장종대

가 관찰된다. Sweet 증후군과 같은 피부 병변이 관찰되기도 하며 다양한 자가면역증후군들이 드물지 않게 동반한다.

2. 예 후

MDS 환자들의 생존기간은 다양하나 FAB 분류에서 사용한 MDS의 형태학적 분류는 주로 모세포의 비율을 기준으로 나누었는데, 이것만으로는 질환의 경과를 예측하고 치료의 목표 및 방법을 결정하는 데 있어서 부족하다. 또한 대부분의 환자가 백혈병으로의 진행보다는 혈구감소증의 합병증 때문에 사망하게 되며, 약 1/3의 환자는 MDS와 관계없는 다른 질환으로 사망하게 된다. 이에 따라 MDS의 임상경과를 예측할 수 있는 독립적인 예후인자들을 이용한 여러가지 예후적 점수 체계들이 개발되어 왔으며 그 중에서 지금까지 가장 널리 사용되고 있는 것은 IPSS이다. IPSS는 International MDS Risk Analysis Workshop을 통하여 개발되었는데, 보존적인 치료만을 시행받은 800명 이상의 1차성 MDS 환자들의 자료로부터 도출되었다. 단, 백혈구 수가 12,000/ul 이상인 만성 골수단핵구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia)은 제외하였다. IPSS로부터 예측되는 생존기간과 백혈병의 발생률은 질환의 자연경과를 반영하기 때문에 치료방침의 결정에 있어서 중요한 지표로 이용될 수

있다. IPSS는 강력하면서 독립적인 3가지 예후 인자(골수 모세포 비율, 세포유전학 검사 결과, 혈구감소증의 수)를 가지고 점수를 매기게 된다(Table 3). 이 점수를 토대로 하여 Low, Intermediate-1, Intermediate-2, High 등 4가지의 위험군으로 분류하게 되는데, 위험군에 따라 예측되는 생존기간과 백혈병의 발생률에 있어서 유의한 차이가 있다(Table 4). 연령에 따라 저위험군 환자(Low 또는 Intermediate-1)에서 생존기간에 따른 분류를 세분화 할 수 있지만, 이것은 질환 자체와 연관된 것이 아니기 때문에 IPSS 예후 모델에 포함되지 않았다. IPSS는 WHO 분류법의 등장 이후에도 여전히 임상에서 널리 사용되고 있는데, 이는 형태학적인 분류 이외에도 불량한 예후를 가지는 세포유전학적 변화나 혈구감소증과 같이 예후적 가치를 가지는 생물학적, 임상적 인자들을 함께 고려하기 때문에 좀 더 나은 예후 예측이 가능하기 때문이다. 또한 IPSS가 서양 환자들의 자료로부터 개발된 모델이지만, 우리나라 환자들에게 적용하였을 때에도 유의한 예후적 가치를 지닌다.

WHO 분류에서 사용된 5q 단독결손 MDS는 5번 염색체에 장완의 소실이 특징이며 매우 낮은 백혈병의 발생률(5~16%)과 장기생존율을 보인다. 항암치료나 방사선치료 이후 발생하는 치료 관련 MDS는 예후가 나쁘며 대부분 수 개월 내에 AML으로 진행하고 항암제 치료에 잘 반응하지 않는다. 그러나 최근 보고에 의하면 치료 관련 MDS도 2개의 군으로 나눌 수 있는데 알킬화 제제와 연관된 경우 사용 이후 오랜 기간 이후(5~7년 이상) 발생하고 염색체 5q나 7q의 소실을 동반하게 되는데 불량한 예후를 보인다. 그러나 topoisomerase II 억제제와 연관된 경우에는 사용 이후 짧은 기간 이후 발생하며, 주로 처음부터 MDS-AML의 형태로 발생하고 11q23이나 21q22의 염색체 전위를 동반하게 되는데 예후가 알킬화

제제의 사용과 연관된 MDS처럼 불량하지 않은 것으로 보고되고 있다.

골수형성이상증후군의 치료

MDS는 발병기전 및 임상양상이 다양하고 대부분의 환자가 고령이라는 점 때문에 치료방침을 결정하는 데 있어서 어려움이 많다. 동종조혈모세포 이식이 유일한 완치의 방법이지만, 이는 나이가 젊고 전신 상태가 양호한 일부 환자들에만 국한하여 시행할 수 있다. MDS 환자에서 어떠한 치료를 선택할 것인가는 환자의 나이, 전신상태 및 위험도에 근거하여 예측되는 예후 등 이상적 요소들에 따라 정해지게 되는데 최근에 사용되고 있는 WHO 분류법과 앞서 설명한 IPSS는 실제로 환자의 예후를 예측하고 치료방침을 결정하는 데 있어서 매우 중요한 근거를 마련해 주고 있다. MDS 환자의 치료 목표는 예후 인자를 바탕으로 예측되는 자연 경과와 환자의 선호도에 따라 결정되어야 한다. IPSS에서 Low 또는 Intermediate-1 위험군에 속하는 환자들은 비교적 긴 생존기간이 예상되므로 혈구감소증의 호전에 치료 목표를 두는 것이 합당하며, Intermediate-2 또는 High 위험군에 속하는 환자들은 병리학적, 세포학적 관해를 유도함으로써 생존기간을 증가시키는 데 치료의 목표를 두어야 한다.

1. 수혈요법

대다수의 MDS 환자들은 적혈구 수혈이 필요하게 된다. 수혈은 절대적인 혈색소 수치보다는 환자의 증상에 따라 고려해야 하며, 대부분의 수혈요법은 증상을 느끼게 되는 7~8g/dL 이하에서 시행하게 되지만, 그 이상인 경우에도 험심증이나 호흡곤란 등이 있는 경우에는 수혈을

고려할 수 있다. 수혈시에는 백혈구여과 혈액 제제를 사용하여 수혈반응 및 동종면역반응을 최소화해야 한다. 철킬레이트제제(iron chelating agents)를 사용하는 시점에 대해 정해진 바는 없지만, IPSS에 근거해 환자의 여명이 1년 이상 예측될 경우에는 약 25~30단위의 적혈구 수혈을 한 이후부터는 철의 축적으로 인한 장기 손상을 일으킬 수 있기 때문에 킬레이트 제제를 사용하는 것이 도움이 된다. 만일 진단시에 페리틴이 높고 병의 진행이 느릴 것으로 예측되는 환자에서는 조기에 사용하는 것도 고려할 수 있다.

2. 조혈성장인자(Hematopoietic Growth Factor)

MDS 환자는 대부분 빈혈을 동반하기 때문에 적혈구 생성을 개선시키는 것이 치료에서 중요한 역할을 차지한다. Erythropoietin(EPO)을 사용하는 경우 적혈구생성 기능이 호전되고, 혈색소가 증가하고 수혈요구량이 감소한다. IPSS가 Low 또는 Intermediate-1인 경우에 EPO에 더 잘 반응하며, 6~12주 후에도 혈색소가 증가하지 않는 경우에는 G-CSF(fligrastim 0.3~3.0 μ g/kg/d)또는 GM-CSF(sargramostim)을 사용하면 도움이 된다.

3. 복합항암화학요법

High-risk 또는 골수 모세포의 비율이 높은 경우에는 AML에 준해 항암화학요법을 시행한다. 일반적으로 항암제에 잘 반응하지 않으며, 심각한 독성의 발생이 문제가 되는 것으로 알려져 있다. 아직까지 정립된 항암화학요법은 없으며, 기존의 cytarabine-anthracycline 치료법 외에도 고용량 cytarabine, topotecan, fludarabine 등의 병합요법이 시도되고 있다. 고령이거나 전신상태가 불량한 경우에는 저용량의 항암제가 악성세포의 분화 유도를 위하여 시도되기도 한다.

4. 에피제네틱(Epigenetic) 요법

에피제네틱스는 DNA 이외 부위의 변화에 의하여 한 시적으로 유전되는 염색체 이상을 말한다. MDS의 발생에는 종양억제유전자의 메틸화 등의 에피제네틱 변화가 중요한 기전으로 작용하는 것으로 밝혀졌으며, DNA메틸화 억제제(DNA methylation inhibitors)가 치료에 효과적임이 알려지고 있다. DNA메틸화 억제제에는 5-azacytidine(AZA)과 5-aza-2-deoxycytidine(DAC)이 있다.

AZA와 DAC는 모두 지지요법과의 무작위 비교 3상 연구들에서 17~23%의 반응률을 보였고, 백혈병 발생까지의 기간과 생존기간이 지지요법군에 비하여 유의하게 연장되었다. 현재 AZA는 미국 식품의약안전청(FDA)으로부터 허가가 되었다. 메틸화 억제제의 효과를 높이기 위하여 valproic acid, arsenic trioxide 등의 histone deacetylase(HDAC) 억제제와의 병합요법이 시도되고 있다.

5. 분화유도 치료

급성 전골수성 백혈병의 치료에 사용되는 ATRA(all-trans-retinoic acid)와 같이 MDS에서도 인테페론, 비타민 A 등 retinoids 등의 사용이 시도되고 있으나 명백하게 효과가 입증된 것은 없는 실정이다.

6. 항세포자멸사 치료

과도한 세포자멸이 조혈효과를 감소시킨다고 알려지면서 세포자멸을 방지하여 말초혈액의 혈구수치를 개선하기 위해 etanercept, infliximab 등 항-TNF(tumor necrosis factor) 치료제의 사용도 고려하고 있으며, anifostine, pentoxifylline, ciprofloxacin, dexamethasone 등과의 병합요법도 시도되고 있다.

7. 면역억제 및 면역조절치료

재생불량성 빈혈과 비슷하게 MDS에서 관찰되는 혈구 감소증도 T세포의 면역기전에 기인한다는 것이 알려지면서 antithymocyte globulin과 antilymphocyte globulin, cyclosporine을 이용한 면역억제요법이 시도되었고, 약 20~30%에서 반응이 있는 것으로 알려졌다. Thalidomide 및 이의 유도체인 lenalidomide 사용 후 약 50% 이상에서 빈혈이 교정되었고, 일부에서는 세포유전학적인 변화까지도 기대할 수 있다.

8. 기 타

환상철적모구 불응성 빈혈에서는 피리독신(vitamin B₆)이 빈혈 치료에 도움이 된다는 보고가 있으며, 테스토스테론, 다니졸 등의 합성 안드로겐이 조혈작용을 개선시킨다는 보고도 있지만 명백한 효과가 입증된 것은 아니다. 부신피질호르몬이 말초 혈구수를 개선시키지만 이는 혈구의 합성이 증가하는 것이 아니기 때문에 효과가 없으며, 오히려 감염의 위험을 높일 수 있기 때문에 추천되지는 않지만 ATG 및 thalidomide와의 병합요법은 고려해 볼 수 있다. 이 외에도 Gemtuzumab ozogamicin, Arsenic trioxide 등 다른 치료에 쓰이던 약제들도 새로이 시도되고 있다.

골수형성이상증후군에서의 동종조혈모세포이식

현재까지 알려진 치료 가운데 MDS의 자연 경과를 바꿀 수 있는 유일한 치료는 동종조혈모세포이식이다. 하지만 이식 과정에서의 부작용으로 인한 사망률이 높으며 나이나 공여자 여부, 전신 상태를 고려하였을 때 이식에 부적합한 경우가 많아 실제로 이식이 많이 행하여지고 있지는 않다. 최근까지 발표된 결과에 따르면 MDS에서 동종

조혈모세포이식의 성적은 장기 무병 생존율이 30~40%이며 이식 관련 사망률 역시 30~40% 이상으로 보고되고 있다. 대규모 환자를 대상으로 후향적인 연구를 시행한 유럽의 보고에 따르면 질환의 병기가 무병 생존율, 재발, 이식관련 사망률에 있어서 가장 유의한 예후인자였으며 RA/RARS의 경우는 3년 무병 생존율과 재발률이 각각 55%, 13%인 데 비해 이보다 진행된 병기의 환자에서는 각각 28%, 43%였다.

최근에 진단된 젊은 환자가 HLA가 일치하는 형제간 이식을 받았을 때 가장 성적이 좋은 것으로 보이며 이런 경우는 무병 생존율이 60~70%까지 보고되고 있다. 그 외 고령의 환자에서는 대개 이식의 과정을 견디기 어려우므로 선별적으로 비골수제거 동종조혈모세포이식을 시도하고 있다. 미국의 Fred Hutchinson Cancer Research center에서 50명의 55세에서 66세의 고령 환자를 대상으로 골수제거 동종조혈모세포이식을 시행하였을 때 3년 무병 생존율이 병기에 따라 차이가 있으나 대략 33~53%로 보고하였다. 이 때 재발률은 질병의 단계와 상관 없이 나이가 많을수록 증가되는 양상을 보였으며 특히 비혈연성 골수이식일 경우에는 2년 무병 생존율이 29%로 낮으며 치료관련 사망률이 54%로 높게 보고되고 있다. 아직까지 적절한 전치치 요법이 무엇인지에 대해서는 논란이 있으나 최근 들어 경감된 강도의 전치치 요법을 이용하였을 때 비교적 생존율을 높일 수 있는 것으로 보고되고 있다.

MDS에서 동종조혈모세포이식의 적절한 시기에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 일부에서는 이른 시기에 이식을 진행하는 것이 장기 생존에 이득이 있다고 주장하지만 병 자체가 수년 내로 빠르게 진행되지 않는 상태에서 치료관련 사망률이 높은 이식을 시행하기로 결정하기는 매우 어려운 상황이다.

유럽을 중심으로 일부에서 자가골수이식을 시도하고 있으며 비교적 성적이 좋은 것으로 보고하고 있으나 아직 까지 MDS에서의 자가이식의 역할에 대해 의견이 분분한 상태로 대규모의 임상시험이 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 MDS에 있어서 초기 진단시 임상상, 염색체 이상, 분자생물학적 지표 등 다각적인 예후인자 분석이 환자에 적합한 맞춤 치료법을 선정하는데 매우 중요하며, 아울러 면밀한 추적관찰이 절대적이라 하겠다. 치료 방침을 결정할 때 삶의 질을 고려하는 것이 매우 중요하며, 고위험군 MDS의 경우 독성이 적은 조혈모세포이식법을 시행하여 완치율을 높이도록 하되 최근 표적치료법이 개발되고 있는 바, 단독 치료는 물론 기존의 치료법과의 효과적인 병용 치료법을 모색하는 것이 매우 중요하다고 하겠다. 

참 고 문 헌

1. Steensam DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 104 - 30
2. List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 297 - 317
3. Noel P, Solberg LA Jr. Myelodysplastic syndromes. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992; 12: 193 - 215
4. Nishino HT, Chang CC. Myelodysplastic syndromes: clinicopathologic features, pathobiology, and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1299 - 310
5. Bennet JM, Komrokji RS. The myelodysplastic syndrome: diagnosis, molecular biology and risk assessment. *Hematology* 2005; 10(suppl 1): 258 - 69
6. Brunning RD, Head D, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Jaffe S, Harris NL, et al. eds. *World Health Organization Classification of Tumors; Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC press, 2001: 61 - 74
7. Korean Society of Hematology. *Hematology* 1st ed. Seoul: E- Public, 2006: 265 - 75



Peer Reviewer Commentary

김 형 준 (전남의대 내과)

본 논문은 최근 그 관심이 재조명되고 있는 골수형성이상증후군에 관한 진단 및 분류, DNA methyltransferase 등의 새로운 치료약제의 적용에 대해서도 기술하고 있다. 또한 필자가 밝힌 대로 골수흡입 천자에 대한 고도의 세포학적 처치 및 염색체 분석이 형태학적 검사를 위해 필요하며, 분류체계(IPSS)의 정확한 적용이 진단의 정확성 및 적합한 치료의 선택에 도움이 된다. 이 질환은 이질적이기에 치료는 개개의 환자에 따라 개별화 되어야만 된다. Azacytidine에 이어 두번째 약제로서 decitabine의 적용이 IPSS Intermediate 1, 2, 혹은 고위험군에서, Revlimid는 염색체의 결손 del(5q) 등이 관찰되는 IPSS Low 혹은 Intermediate 1 위험도군에서 병의 자연 경과를 변화시킬 수 있음이 인정되어 2005년 5월, 12월에 미국식품의약안전청(FDA)으로부터 각각 허가가 되었다. 이러한 연구약제가 골수형성이상증후군 환자에서 골수기능을 개선시키고, 급성 백혈병으로의 이행을 저지하는가에 대한 보다 많은 연구가 병태생리, 분자생물학적 분석, 적합한 용량, 병합처치 등의 측면에서 이루어져야 하겠다.