

일란성 쌍생아에서 혈액 및 종양 질환 치료 후 성장 및 정신신경학적 발달에 대한 비교연구

전남대 화순전남대병원 소아과학교실, 정신과학교실[†], 순천성가톨릭로병원 소아과*

김기환* · 국 훈 · 백희조 · 한동균 · 송은송 · 조영국 · 최익선
김영옥 · 김찬종 · 우영종 · 양수진[†] · 황태주

Comparison of growth and neuropsychological function after treatment for hematologic and oncologic diseases in monozygotic twins

Gi Hwan Kim, M.D.* , Hoon Kook, M.D., Hee Jo Baek, M.D., Dong Kyun Han, M.D.
Eun Song Song, M.D., Young Kook Jo, M.D., Ic Sun Choi, M.D., Young Ok Kim, M.D.
Chan Jong Kim, M.D., Young Jong Woo, M.D., Soo Jin Yang, M.D.[†] and Tai Ju Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics and Psychiatry[†], Chonnam National University Hwasun Hospital
Chonnam National University Medical School, Hwasun
Department of Pediatrics*, St. Carollos Hospital, Suncheon, Korea

Purpose : The primary purpose of this study was to evaluate the growth and neuropsychologic function following treatments for pediatric hematologic and oncologic diseases. Healthy monozygotic twins served as ideal controls for comparison to exclude possible confounding factors.

Methods : Seven children treated with various hematologic and oncologic diseases were included in the study: acute lymphoblastic leukemia (ALL; n=2), Diamond-Blackfan anemia twins (n=2), and aplastic anemia (n=3). The median age at the diagnosis was 5.2 (0.3-15) years. The median duration of follow-up was 7.2 (4.9-10) years. Controls were healthy monozygotic twins. Growth was measured and the percentile channels were evaluated sequentially for patients. The K-WISC III was applied and compared in 5 pairs of patients and controls.

Results : Similar growth profiles were noted for the twins. The percentiles at diagnosis was 3-10 in 3, 25-50 in 2, and 50-75 in 2 cases. All patients stayed in their growth percentiles through follow-up, except for 1 patient who became obese. For IQ tests, the mean behavioral, verbal and full scale IQ scores of patients were 88.0, 93.8, and 89.8, respectively, and those from their corresponding controls were 92.2, 97.0, and 91.7 ($P>0.05$). However, 2 children who were treated for ALL had lower IQ scores.

Conclusion : Similar growth profiles were observed in the monozygotic twins in terms of height and weight. The IQ scores of patients were similar to those of monozygotic twins. However, prophylactic CNS-directed therapy for leukemia might adversely affect the IQ scores. A further prospective study on larger number of twins is warranted. (Korean J Pediatr 2007;50:182-189)

Key Words : Monozygotic twin, Growth, Neuropsychologic function, Stem cell transplantation

서 론

소아에서 백혈병 및 각종 혈액질환 치료성적에서 효과적인 항

암제의 개발, 지지요법의 발달, 그리고 조혈모세포이식의 발달로 지난 20-30년간 장기무병생존률(event free survival, EFS) 및 완치율이 높아졌다. 백혈병 환자에서는 강력한 화학요법이나, 두 개 방사선조사, 척수강내 화학요법 등 중추신경계 예방요법을 시행 받은 생존아가 증가하고 있으며, 최근에는 조혈모세포이식을 시행 받은 생존아도 증가하는 추세이다. 혈액 및 악성 질환 치료 후 생존아가 증가하면서 이들의 성장 및 정신신경학적 발달에 관련된 예후에 관심이 집중되고 있고 전신 고용량 화학요법,

접수 : 2006년 9월 15일, 승인 : 2006년 10월 30일
책임저자 : 국 훈, 전남대 화순전남대병원 소아과학교실
Correspondence : Hoon Kook, M.D.
Tel : 061)379-7693 Fax : 061)379-7697
E-mail : hoonkook@chonnam.ac.kr

두개 방사선조사, 척수강내 화학요법 등의 치료가 이러한 예후에 미치는 영향에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다¹⁻⁶⁾.

이러한 치료 후 성장에 관한 연구들을 보면 백혈병 치료 후 비만 또는 과체중이 40-60%에서 발생하는데 치료 후 최종 신장이 작아서 정상적 체중 증가에도 불구하고 과체중으로 나타난다고 주장하기도 하며⁷⁾ 혹은 치료 시 glucocorticoid의 영향이나 렘턴에 대한 저항성이 발생하여 뼈에 무기물 함량이 감소하여 신장이 작아지며 동시에 과체중도 일어난다고 하였다⁸⁾. 또한 급성 림프구성 백혈병 치료 후 체내 지방 성분의 비율이 증가하고 체질량 지수도 높아진다고 보고하였다⁹⁾. 소아 백혈병 치료 후 성장에 대한 남녀의 차이를 발표한 논문도 있었는데 남녀 모두 신장이 작아지나 남자에서 그 정도가 훨씬 크며 체중은 많이 증가하지는 않는데 비해 여자의 경우는 신장에 비해 과체중이 된다고 하였다¹⁰⁾.

특히 백혈병에 대한 중추신경계 예방요법 후에 정신신경학적 발달에 대한 연구들이 많은데 두개 방사선조사와 척수강내 화학요법 두 치료를 모두 시행한 경우는 인지장애가 발생하였다¹⁻³⁾. 그러나, 두개 방사선조사를 시행한 경우와 척수강내 화학요법을 비교한 경우에는 정신신경학적 발달에 미치는 영향에 유의한 차이가 없었다^{4, 5)}. 방사선조사에 의한 영향을 고용량(2,400 cGy)과 저용량(1,800 cGy)으로 나누어 비교한 연구에서는 고용량 예방요법을 시행하였을 때 정신신경학적 장애가 많다고 알려졌으나, 일부 연구에서는 유의한 차이를 밝히지 못한 경우도 있다^{3, 6)}. 따라서 현재는 소아 급성 림프구성 백혈병 환자 중 고위험군 환자에서만 중추신경계 예방요법으로 방사선조사를 1,800 cGy의

저용량으로 사용하는 것을 대부분의 연구에서 추천하고 있다.

그러나 이러한 성장 및 정신신경학적 발달 연구들의 문제점으로는 질환에 따른 학습중단, 부모의 사회경제적 상태나 교육 정도, 유전적 소인, 만성 질환의 영향 등 다양한 변수가 전혀 고려되지 못한 점들이 있다. 이 문제의 해결을 위해서는 일란성 쌍생아를 대조군으로 한 연구가 필요하겠으나 우리나라의 경우 현재 쌍생아의 빈도가 1/52 이고, 일란성일 경우는 1,000 출생 중 3.7명이므로¹¹⁾ 이러한 대조군에 대한 연구는 많지 않다. 이에 본 연구에서는 소아 백혈병 및 혈액질환으로 치료를 받은 일란성 쌍생아 환자들에서 건강한 쌍생아 형제를 대조군으로 하여 다양한 변수의 영향을 최소화 한 상태에서 혈액질환 치료가 성장 및 정신신경학적 발달에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 2005년 6월까지 전남대학교병원 소아과에서 혈액 및 종양 질환으로 치료를 받은 일란성 쌍생아는 7명이 있었다. 이들은 급성 림프구성 백혈병으로 진단받고 항암치료를 시행한 2례, 중증 재생불량성 빈혈로 진단 받고 조혈모세포이식을 시행 받은 3례, 그리고 Diamond-Blackfan 빈혈(DBA)로 진단 받은 일란성쌍생아 2례이다. 이들의 진단 시 나이는 평균 5.2 (0.3-15)세 이었고, 2006년 8월말 현재 평균 추적 기간은 7.2 (4.9-10)년이였다(Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients and Therapeutic Modalities

	Diagnosis	Age at diagnosis	Sex	Follow-up duration	Other anomalies	Treatment	
						Radiation	IT-MTX
Case 1	ALL(L1) precursor B	3Y 3M	Female	6Y 7M	-	CCG 1881	14 x
Case 2	ALL(L2) T cell	6Y 10M	Male	5Y 5M	-	CCG 1891	1,800 cGy (cranial)
Case 3	SAA	7Y	Male	4Y 9M	-	ATG+CyA Syngenic BMT	
Case 4	SAA	3Y 8M	Female	5Y	-	1st Syngenic PB SCT 2nd Syngenic PB SCT engraftment failure	
Case 5	SAA	15Y	Male	8Y 9M	-	1st Syngenic PB SCT 2nd Syngenic BMT 3rd Syngenic PB SCT CyA	750 cGy
Case 6	DBA	3M	Female	10Y	MVP with severe MR	Prednisolone	
Case 7	DBA	3M	Female	10Y	ASD Polydactyly	Prednisolone	

Abbreviations : ALL, acute lymphoblastic leukemia; SAA, severe aplastic anemia; DBA, Diamond-Blackfan anemia; MVP, mitral valve prolapse; MR, mitral regurgitation; ASD, atrial septal defect; ATG, antithymocyte globulin; CyA, cyclosporine A; BMT, bone marrow transplantation; PB SCT, peripheral blood stem cell transplantation; IT-MTX, intrathecal methotrexate

대조군으로는 일관성 쌍생아가 각각 환자의 대조군이 되었고, 조혈모세포이식을 받은 중증 재생불량성빈혈 환자에서는 3명 모두 일관성 쌍생아 형제가 조혈모세포 공여자가 되었다. DBA를 가진 일관성쌍생아 2례는 동일한 성별의 1살 어린 동생을 대조군으로 하여 비교하였다.

일관성 쌍생아의 여부는 성별, 혈액형 및 생김새가 동일하였고, 분만 시 단일태반이었으며, 이식을 고려하였던 경우에는 조직적합항원 일치와 short tandem repeats의 동일한 다형성 소견으로 확인하였다.

2. 각 환자에 대한 치료 및 경과

Case 1 여아 환자는 생후 3세경에 진단된 급성 림프구성 백혈병 환자로 표준 위험군 치료인 CCG 1881 항암치료를 27개월 간 받았다. 환자는 중추신경계 예방요법으로 방사선조사는 시행하지 않았고, 척수강내 methotrexate 투여를 총 14회 투여 받았다. Case 2 남아 환자는 7세에 T 세포형 급성 림프구성 백혈병으로 진단받고 고위험군 치료인 CCG 1882 항암치료를 39개월 간 받았다. 중추신경계 예방요법으로 1800 cGy의 두개내 방사선 조사를 하였으며 척수강내 methotrexate 투여를 14회 시행하였다. Case 1, 2 환자는 관해 유도, 중추 방사선 예방요법, 그리고 후기 강화 요법 등 초기 항암치료기간과 발열이 있을 때 입원 치료하였는데, 총 입원 기간은 각각 3개월, 6개월로 학교는 휴학하지 않고 다녔으며, 현재 각각 치료종료 5년 7개월, 그리고 3년 5개월째 재발없이 외래 추적 관찰 중이다.

Case 3 환자는 7세에 중등도 재생 불량성 빈혈로 진단받고 antithymocyte globulin(ATG)과 cyclosporine(CyA)에 반응을 보이지 않아 일관성 쌍생아로부터 동종 골수이식을 받았는데, 전처치로는 cyclophosphamide(CPM)만 투여하였고 이식 후 5년 4개월째 질병 없이 외래추적관찰중이다. Case 4 환자는 4세경 중등도 재생 불량성 빈혈로 진단되어 추적 관찰 중 수혈 의존성 중증 재생 불량성 빈혈로 진행하여 CPM으로 전처치하고 일관성 쌍생아로부터 말초혈액 조혈모세포 이식을 하였다. 1차 이식에 생착실패를 보여 이식 후 99일째 CPM과 antilymphocyte globulin(ALG)로 전처치를 시행하고 2차 말초혈액 조혈모세포 이식을 하였다. 2차 이식 후에도 혈소판이 낮아 CyA를 복용하였으나 호전 보이지 않아 3차 이식 예정이었으나 보호자 원하여 타병원으로 전원되었다. Case 5 환자는 15세 때 풍진 감염 후 재생 불량성 빈혈이 발생하여 일관성 쌍생아로부터 가동화한 말초혈액 조혈모세포를 전처치 없이 이식하였으나 생착되지 않아 2개월 후 전처치로 CPM과 ATG를 사용하여 2차 동계 골수이식을 하였다²⁾. 이식 후 생착이 되어 추적 관찰 중 5년 경과 후 후기 생착 실패가 나타나 CPM과 전신 림프절 조사(750 cGy)로 전처치를 하고 3차 말초혈액 조혈모세포 이식을 시행하여 생착되었으나 3차 이식 후 44개월 쯤 다시 혈소판감소를 보여 현재 CyA를 복용중이다.

다지증과 심한빈혈로 생후 3개월에 DBA로 진단된 case 6 환

자는 울혈성 심부전으로 3회 입원 치료하였고, 심한 승모판 역류를 동반한 승모판 탈출증이 있어 2세 경에 판막성형술을 시행하였다. Case 6과 쌍생아인 Case 7 환자도 다지증과 심한빈혈로 3개월째 DBA로 진단받았으며, 진단 시 존재하였던 심방중격 결손은 자연 폐쇄되었다. 두 환자 모두 현재 소량의 prednisolone (5일에 한번씩 5 mg)을 투여하여 혈색소를 유지하고 있으며, 현재 10년 쯤 외래 추적관찰 중이다(Table 1).

3. 성장에 대한 검사

환아의 진단 시 체중과 신장을 알아보았고, 이들의 백분위수를 한국 소아 발육 표준표¹³⁾에 근거하여 구하였고, 치료 도중 및 가장 최근 추적 시 관찰하였던 체중과 신장을 비교하여 치료 후 이들의 백분위수에 변화가 있는지를 알아보았고, 또한 건강한 쌍생이 형제의 체중과 신장을 측정하여 성장을 비교하였다.

4. 정신신경학적 발달 검사

정신신경학적 발달은 한국 아동용 지능테스트 K-WISC III¹⁴⁾로 측정하여 전체 지능, 언어성 지능, 동작성 지능을 비교하였다. 진단 시에는 정신신경학적 검사는 이루어지지 않았고, 최근에 대조군과 함께 정신신경학적 발달 검사를 시행하였다. 정신신경학적 발달 검사는 case 4와 5에서 시행되지 못하여 총 5례에서 시행되었다.

5. 성장 및 정신신경발달에 영향을 주는 인자

각 질환에 따라 전신 화학요법, 두개 방사선조사, 전신 방사선조사, 척수강내 화학요법 및 조혈모세포이식 등의 여부를 조사하여 이러한 치료들이 성장 및 발달에 미친 영향을 비교 분석하였다. 자료 처리는 SPSS version 13.0을 이용하여 Chi square test와 t-test로 분석하였고 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 성 장

1) 환자의 진단 시와 최근의 백분위수 차이

진단 시 대부분의 환자는 신장과 체중 모두 25-75 백분위수로 정상적인 성장을 보이고 있었으나 중증 재생불량성 빈혈로 진단된 case 5 환자만 신장은 3-10 백분위수, 체중은 3 백분위수 미만으로 성장장애를 보였다. 생후 3개월에 DBA로 진단된 쌍생아의 경우도 신장 체중 모두 10 백분위수 미만이었지만 출생 체중 2.3 kg과 1.9 kg인 저출생 체중아였다. 환자 대부분이 진단 시와 비교하였을 때 최근의 신장 및 체중의 백분위수에 큰 변화는 없었으나 중증 재생불량성 빈혈로 치료한 case 3 환자에서는 비만을 나타내었다. DBA 환자에서는 진단 시 신장 및 체중이 10 백분위수 미만이었으나 최근 측정된 신장과 체중은 모

Table 2. Comparison of Growth between Patients and Healthy Monozygotic Twins

	Height at diagnosis (P)	Weight at diagnosis (P)	Recent height (P)	Recent weight (P)
Case 1	95.6 (50-75)-3Y 3M	14 (25-50)-3Y 3M	135 (25-50)-9Y 10M	30 (25-50)-9Y 10M
Twin 1			135 (25-50)-9Y 10M	30 (25-50)-9Y 10M
Case 2	118 (25-50)-6Y 10M	26.3 (50-75)-6Y 10M	144.6 (25-50)-12Y 3M	39.4 (25-50)-12Y 3M
Twin 2			145 (25-50)-12Y 3M	37 (25-50)-12Y 3M
Case 3	127.4 (75-90)-7Y	26.8 (75-90)-7Y	146.8 (25-50)-11Y 9M	51.3 (75-90)-11Y 9M
Twin 3			145 (10-25)-11Y 9M	37.2 (25-50)-11Y 9M
Case 4	97.3 (25-50)-3Y 8M	15.5 (50-75)-3Y 8M	138.3 (50-75)-8Y 8M	30.7 (50-75)-8Y 8M
Twin 4			139.2 (50-75)-8Y 8M	28 (25-50)-8Y 8M
Case 5	156 (3-10)-15Y	44 (<3)-15Y	163 (3-10)-19Y	59 (3-10)-19Y
Twin 5			159.8 (<3)-19Y	61.5 (3-10)-19Y
Case 6	58 (10)-3M	4.9 (3)-3M	147.5 (50-75)-10Y 4M	38.2 (50-75)-10Y 4M
Case 7	54.9 (3-10)-3M	3.9 (<3)-3M	140.1 (25-50)-10Y 4M	35.6 (25-50)-10Y 4M
Sister			152.8 (>97P)-9Y 1M	39.2 (90-97)-9Y 1M

Abbreviation : P, percentile

두 25-75 백분위수로 정상적인 성장 발달을 하였다(Table 2).

성별에 따라 신장 및 체중에 대한 성장 곡선을 정상 소아의 성장 곡선과 비교하였는데 대부분의 환자에서 정상적인 성장을 하고 있었다(Fig. 1-4). 그러나 case 3 환자의 경우에는 체중 성장 곡선이 치료를 시작한 이 후부터 2 표준편차 범위를 벗어나 급격한 체중 증가가 이루어졌으며 case 5 환자의 경우에는 정상 성장 곡선과 같은 성장 곡선을 보였으나 진단 시부터 최종 성인 신장에 도달할 때까지 신장 체중 모두 2 표준편차 아래였으며 유전적 저신장에서 쉽게 볼 수 있는 성장 곡선의 형태였다. Case 6, 7 환자의 경우는 6개월 까지 신장과 체중이 2 표준편차 미만이었으나 이 후 정상 성장을 보이고 있다.

2) 성장 발달의 쌍생아와 비교

급성 림프구성 백혈병 환자들에서는 쌍생아와 비교시 신장과 체중 모두 거의 똑같은 결과를 보였다. 증중 재생 불량성 빈혈로 치료한 case 3 환자의 경우는 신장은 비슷하였으나 비만을 보였다. Case 5 환자에서는 신장 체중이 작은 성장장애를 나타내고는 있었으나 대조군인 쌍생아도 신장은 3 백분위수 미만이며 체중도 3-10 백분위수를 보여 질환이나 치료에 의한 장애보다는 유전적 저신장을 더 의심할 수 있었다. DBA 환자들에서는 대조군인 동일성별의 1살 어린 동생과 비교시 신장과 체중이 작았으나 동일 연령에 비해 25-75 백분위수를 보였으며, 동생의 성장 발달이 동일 연령의 90% 이상이므로 성장장애를 생각할 수는 없었다(Table 2).

2. 정신신경학적 발달

전체 환자의 언어성, 동작성, 전체 지능 지수의 평균치(범위)는 각각 88.0(83-97), 93.8(76-105), 89.8(84-91)으로 대조군의 평균치 92.2(91-94), 97.0(85-107), 91.7(88-100)과 비교하였을 때 언어성 4.2점, 동작성 3.2점, 전체지능지수 1.9점 낮았으나, 의미있게 낮은 정도는 아니었다(Table 3). 또 각 환자별로 대조군인 일란성 쌍생아나 동일 성별의 1살 어린 동생과 비교해서 보

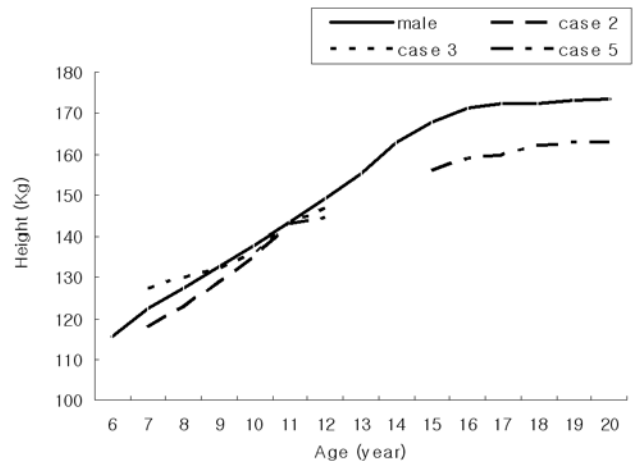


Fig. 1. Growth curve for height in male patients.

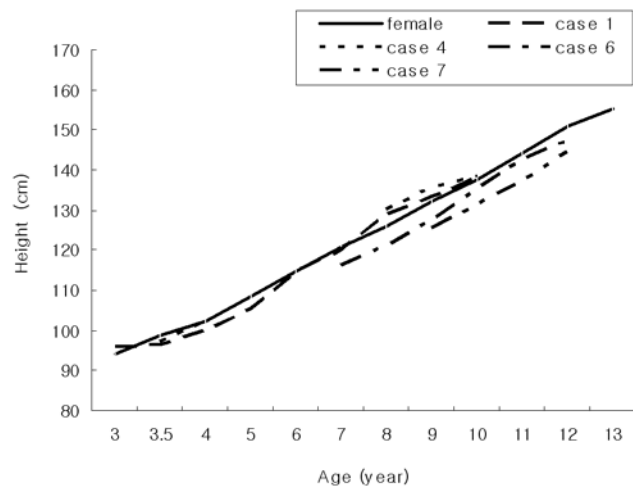


Fig. 2. Growth curve for height in female patients.

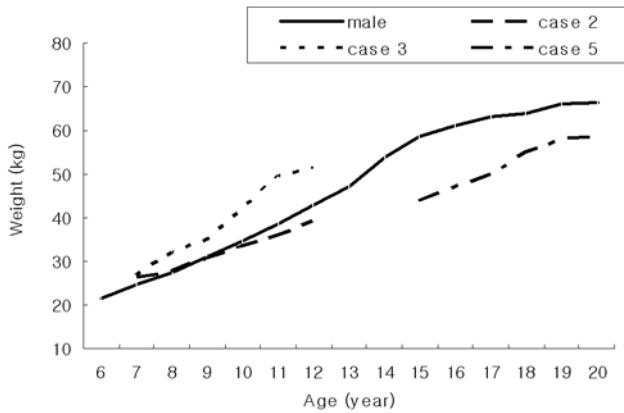


Fig. 3. Growth curve for weight in male patients.

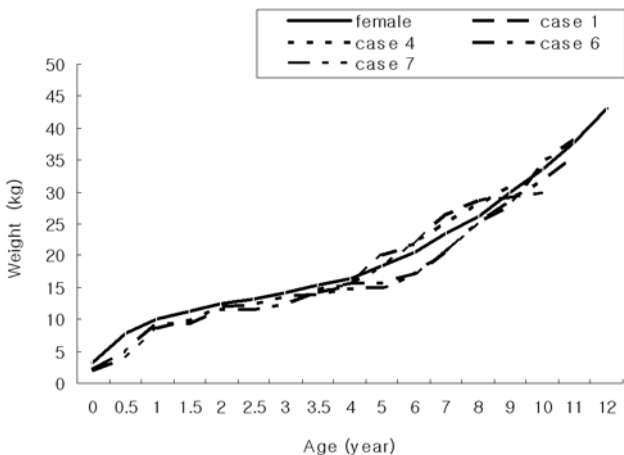


Fig. 4. Growth curve for weight in female patients.

Table 3. Comparison of Intelligence between Cases and Controls by K-WISC III Test

	Verbal IQ	Performance IQ	Full scale IQ
Case 1	99	83	90
Twin 1	107	92	100
Case 2	76	97	84
Twin 2	85	94	88
Case 3	97	86	91
Twin 3	95	91	91
Case 6	105	83	94
Case 7	92	91	90
Sister	104	92	88

면 중증 재생 불량성 빈혈로 진단되어 전처치로 CPM만 사용한 후 동계 조혈모세포 이식을 받은 case 3 환자와 DBA로 prednisolone 복용 중인 환자는 지능 검사상 정상 소견을 보였으며 대조군과 차이가 없었다. 그러나 백혈병 치료를 받았던 case 1 환자에서는 동작성 지능이 대조군에 비해 9점, case 2에서 언어

성 지능이 9점 낮아 평균하 수준으로 저하되었고, 전체 지능 지수도 대조군에 비해 각각 10점과 4점 낮았다. 그 외에도 방사선 조사를 받은 case 2 환자에서는 주의력결핍 과잉행동 증후군의 소견을 보였다.

중증 재생불량성 빈혈로 진단되어 3차 이식까지 시행하였으며 20세 때 전처치로 전신 림프절 조사를 받은 case 5 환자의 경우는 K-WISC III를 통한 인지 기능 평가가 이루어지는 않았지만 정신신경학적 발달 장애가 나타나지 않았으며 성인으로 성장하여 정상적인 사회활동을 하고 있다.

고찰

종양을 치료하는 동안 환자의 성장 저하는 흔히 일어나는 문제이므로, 혈액질환 및 종양이 성장에 미치는 영향과 치료 후 성장에 대한 평가는 매우 중요한 문제이다. 일부에서는 치료 종료 후 따라잡기 성장을 하여 정상 성장을 얻기도 하지만 다른 경우에는 저신장이 회복되지 못하고 지속되거나 오히려 더 심해지기도 한다. 뇌종양 환자의 경우는 30-35%에서 신장이 5 백분위수 미만이 될 만큼 성장 저하가 심하지만 급성 림프구성 백혈병의 경우는 5 백분위수 미만이 되는 경우는 거의 없다. 그러나 급성 림프구성 백혈병 환자에서도 진단 시의 신장에 비해서는 성장이 많이 감소함을 볼 수 있으며 완치 후 성인이 된 경우에는 최종 성인키가 예상키에 비해 훨씬 작을 수 있다^{15,16}. 종양 치료 시 저신장의 가장 주된 원인은 두개 방사선 조사이며 특히 1,800 cGy 이상의 조사 시 많은 영향을 초래 한다. 물론 뇌종양과는 달리 급성 림프구성 백혈병의 경우 2,400 cGy의 조사에도 저신장이 그리 흔하지는 않으나 평균 신장은 5-10 cm 감소한다¹⁶. 8세 이하에서 두개 방사선 조사 시 신장이 3 백분위수 미만이 되는 경우가 많으며, 특히 어린 여아가 위험성이 더 높는데 이는 성장 호르몬의 결핍이 관련될 것으로 보고 있으며, 여아의 경우는 방사선 조사에 의해 발생하는 성조숙증이 최종 성인키를 작게 만드는 하나의 요인으로 생각한다. 그러나 방사선 조사를 하지 않고 화학요법만 시행한 경우에도 저신장이 발생하는데 고용량의 prednisolone이나 methotrexate 같은 항암제가 직접 뼈의 성장을 억제하여 발생할 수 있다.

신장 외에 체중에 관한 연구들도 있는데 치료 중 체중 감소는 장관내 흡수장애 때문이며, 반대로 체질량 지수의 증가와 비만이 일어나는 경우도 있는데 아직 특별한 원인을 밝히지는 못하였으나 2,000 cGy 이상의 방사선 조사를 한 경우 형제와 비교 시 여아는 비만이 3배 정도 많이 발생하였으며 4세 이하의 연령에서는 4배, 남아에서는 2배 증가하였다¹⁷. 2,000 cGy 미만의 방사선 조사는 비만을 증가시키지는 않았으나 최근의 연구에서 1,500-1,800 cGy의 방사선 조사를 할 경우 체내 지방이 증가한다는 결과가 나왔는데 치료 후 비만의 원인은 과립틴증에 의한 과도한 인슐린 분비 때문이다¹⁸. 이처럼 종양 치료와 관련된 비만은 성인이 되어 심혈관계 질환의 위험성도 증가시키며

당뇨, 고혈압 등의 질환이 사춘기에 발생할 수 있으므로 지속적인 관리가 필요하다.

이번 연구에서 급성 림프구성 백혈병 환자의 경우 두 환자 모두 정상 성장을 보이고 있었지만 아직 최종 성인키에 도달한 상황이 아니므로 지속적인 성장에 대한 관찰이 필요하겠다. 또 성장장애의 가장 주된 원인이 방사선 조사이므로 case 2 환자의 경우 8세 미만에 방사선 조사를 하였으므로 현재 정상 성장을 보이나 최종 성인 신장에 도달할 때까지 지속적인 체중 관리와 함께 체내 지방 축정도 필요하겠다. DBA로 진단된 쌍생아의 경우는 신장 및 체중이 정상적인 성장을 보이고 있으며 방사선 조사도 시행하지 않았고 고용량의 prednisolone이나 methotrexate를 복용하지 않았으므로 치료에 의한 성장장애는 나타나지 않을 것으로 사료되었다. 중증 재생 불량성 빈혈로 진단 받고 조혈모세포 이식을 받은 환자들에서도 위에 언급된 저신장이나 체중 감소를 일으킬 원인들이 없었으며 비만의 원인이 될만한 치료도 없었으나 1례에서 비만이 보여 다른 원인에 대한 조사가 필요하겠다. 전신 림프절 방사선 조사를 시행한 1례가 있었으나 750 cGy로 성장에 영향을 받을 조사량이 아니었으며, 또한 최종 성인키에 도달한 이 후 방사선 조사를 받았으므로 치료가 성장에 영향을 미치지 않았던 것으로 보인다.

성장 외에 종양 치료의 장기적 예후에 정신신경학적 발달이 중요한데 소아 종양 치료 후 발생하는 신경학적 후유증은 두개 방사선 조사, 고용량의 항암제(methotrexate, cytarabine) 투여 그리고 척수강내 화학요법에 의하여 발생한다. 특히 그 위험성은 방사선 조사량이 많거나 치료 시 연령이 어린 경우, 두개 방사선 조사와 전신 또는 척수강내 화학요법을 같이 시행했을 때 증가하며 남아에 비해 여아에서 높다¹⁹⁾. 특히 뇌종양의 경우가 훨씬 정신신경학적 발달 장애를 많이 일으키며 같은 량의 방사선 조사를 하더라도 급성 림프구성 백혈병 보다 심한 장애를 일으키는데 이는 종양 자체의 원인이나 종양 치료 시 수술에 의한 영향으로 생각된다.

급성 림프구성 백혈병의 경우는 치료 시 2,400 cGy의 방사선 조사를 했을 경우 뇌종양처럼 심각한 인지장애가 발생하지는 않으나 전체 지능지수가 10점 낮아지는 인지기능에 문제가 발생하며 부분적 인지 기능 손상이 일어날 경우에는 언어성 지능이 동작성 지능보다 더 손상 받는 경우가 많다²⁰⁾. 급성 림프구성 백혈병으로 치료한 환자와 그 형제간에 학교 교육 정도를 비교한 연구가 있었는데 환자 중 2,400 cGy의 방사선 조사를 받은 경우에 형제들과 비교시 학습 장애가 훨씬 많았으며 2,400 cGy의 방사선 조사를 하거나 6세 이전에 치료를 시작한 경우에는 상급 학교로의 진학률이 낮았다.²¹⁾ 급성 림프구성 백혈병의 치료 시 두개 방사선 조사를 2,400 cGy와 1,800 cGy의 경우를 비교하여 1,800 cGy에서 신경 독성이 훨씬 낮았으나 치료 효과는 차이가 없었다²²⁾. 이와 같은 이유로 최근에는 표준위험군에서는 중추신경계 예방을 위해 척수강내 화학요법이나 전신 고용량 화학요법을 사용하고, 고위험군에서만 1,800 cGy의 방사선 조사를 하는

경향이다²³⁾. 신경학적 후유증은 방사선 조사 후 1-2년 이내에 가장 많이 발생하며 후유증이 발생한 경우는 진행하는 특성이 있으므로 두개 방사선 조사를 시행한 경우에는 추적 관찰시 주의 깊게 신경학적 검사를 시행 하여야 하며 임상적으로 필요하다면 뇌 자기공명영상 검사 등을 통해 뇌실질의 병변도 주기적으로 확인할 필요가 있다.

과거 이번 연구와 같이 일관성 쌍생아를 대조군으로 하여 두개 방사선 조사 없이 중추 신경계 예방요법으로 척수강내 화학요법만 시행한 연구가 있었는데 환자에서 언어성 인지 장애를 보였으며 대조군과 비교했을 때에도 언어성 지능 지수가 낮았다²⁴⁾. 본 연구에서는 급성 림프구성 백혈병으로 진단 받고 중추신경계 예방요법으로 척수강내 화학요법만 시행한 1례가 있었는데 동작성 인지 장애를 보이며 일관성 쌍생아 형제와도 지능지수의 차이를 보여 이 전 연구결과와 동일한 소견은 아니었으나 정신신경학적 후유증이 발생했다는 점에서 일치하였다. 또한 척수강내 화학요법과 방사선조사를 함께 시행한 1례에서는 언어성 지능 지수가 낮았으며 대조군과도 차이를 보였고 특히 인지 기능 저하 외에도 주의력결핍 과다행동 증후군이라는 심리적 장애를 보여 방사선 조사와 척수강내 화학요법을 같이 시행한 경우 정신신경학적 후유증이 더 심하게 나타남을 확인할 수 있었다. 그리고 이러한 결과는 척수강내 화학요법만 시행한 경우보다는 방사선조사와 척수강내 화학요법을 함께 시행한 군에서 지능 저하가 많았다는⁶⁾ 예전의 연구결과와 일치된다. 방사선조사의 경우가 척수강내 화학요법에 비해 인지장애를 더 심하게 일으킨다는 연구결과들이 있는데^{20, 25-27)} 본 연구의 작은 증례로는 두 가지 치료 중 어떤 것이 정신신경학적 장애에 더 많은 영향을 주는지는 알 수 없었다.

다른 질환으로 선천성 순적혈구 빈혈 환아인 쌍생아의 경우에 정신신경학적 발달에 대하여 평가해 보았는데 두 환자는 모두 소량의 prednisolone만 복용하고 있었다. 두 환자 모두 지능 검사상 정상으로 정신신경학적 발달 장애를 보이지 않고 있었는데 이 경우는 직접적으로 중추신경계 치료를 하지 않았으며 전신 고용량 항암제 투여도 하지 않았다. 그래서 백혈병으로 치료한 두 환자와는 달리 만성 질환에 의한 영향 외에는 성장이나 발달에 장애를 일으킬 치료를 하지 않았다. 이는 과거 백혈병 환아와 만성질환인 천식을 앓고 있는 환아, 그리고 건강한 대조군에서 인지 기능 검사를 하여 지능을 비교한 결과 중추신경계 예방요법을 시행한 백혈병 환자에서는 유의한 지능저하가 나타났고 천식 환아들에서는 인지기능 저하가 있었으나 그 정도가 통계적으로 유의하지 않았다고 하는 연구²⁸⁾와 일치하는 결과이다.

마지막으로 동계 조혈모세포 이식을 받은 중증 재생불량성 빈혈 환자의 경우 대조군인 쌍생아와 정신신경학적 발달에 유의할 만한 차이가 없었는데, 기존 보고에서는 조혈모세포 이식 후 인지기능은 정상이었다는 결과²⁹⁻³³⁾와 이와 반대로 인지장애를 일으킨다는 보고들도 있었다³⁴⁻⁴⁰⁾. 한 연구에서는 이식 전 전처치로 방사선조사 시행 유무와 무관하게 조혈모세포 이식 후 인지장애

가 발생한다고 하였으며 예후에 가장 큰 영향을 주는 인자로는 조혈모세포 이식 시 연령이라고 보고하였다⁴⁰⁾. 본 연구에서 평가된 1례에서는 조혈모세포 이식 후 지능저하를 보이지 않았는데, 이식을 받은 나이가 8세로 매우 어린 나이가 아니었고, 방사선 조사를 하지 않았으므로 유의한 발달 장애를 나타내지 않았을 것으로 생각되었다. 또한 전치치로 전신 림프절 방사선 조사를 시행한 1례가 있었으나 이 경우는 K-WISC III를 시행하지는 않았으나 명백한 정신 신경학적 발달 장애를 보이지 않았는데 이는 방사선 조사 시의 연령이 20세이었으며 두부를 포함하지 않은 방사선 조사를 하였기 때문으로 여겨졌다.

이번 연구 결과 백혈병의 중추신경계 예방요법은 재발방지를 위해 필수적이지만 척수강내 화학요법만 시행한 경우에서도 인지기능 저하가 나타난다는 점에서 저위험군이나 표준위험군에는 신중한 판단 하에 중추신경계 예방요법 시행을 결정해야 한다는 것을 알 수 있었다. 특히 방사선조사는 인지기능 저하 외에도 심리학적 장애를 일으킬 수 있으며 뇌실질에 병변도 일으킬 수 있는 만큼 고위험군에도 방사선 조사 시 많은 주의가 필요하겠다. 본 연구에서는 고위험군인 6세 미만의 저연령 환자나 고용량의 방사선조사를 시행한 경우는 없었으며, 이식 시 연령이 어리지 않다면 조혈모세포 이식을 시행하여도 정신신경학적 발달 장애를 일으키지 않을 수도 있음을 보여주었다.

본 연구에서는 다양한 변수를 최소화하여 치료가 성장 및 발달에 미치는 영향을 연구한다는 목적으로 쌍생아 연구를 시행하였으나, 대상 환자의 수가 적었으며 그 결과 대조군과의 통계적 평가를 하기가 힘들었다. 또한 질환의 이질성으로 각 질환별로 질병과 그에 대한 치료의 영향을 평가하기에 어려움이 있었다. 이에 대해서는 더 많은 일란성 쌍생아에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

요 약

목적 : 소아에서 혈액 및 종양질환 치료가 성장 및 신경정신 기능에 미치는 영향을 알아보기로 본 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 대조군을 일란성 쌍생아로 하여 여기에 영향을 주는 많은 인자들은 배제하였다.

방법 : 1995년 1월부터 2005년 6월까지 전남대학교병원 소아과에서 혈액 및 종양질환으로 치료받은 일란성 쌍생아 7명을 대상으로 하였다[급성 림프구성 백혈병, n=2; DBA, n=2; 중증 재생불량성 빈혈, n=3]. 이들의 진단 시 정중 연령은 5.2세(0.3-15세)이었고, 정중 관찰기간은 7.2년(4.9-10년)이었다. 대조군은 건강한 일란성 쌍생아 형제이었고, DBA를 가진 쌍생아는 1살 어린 동성의 동생을 대조군으로 사용하였다. 환자에게서 신장, 체중을 반복적으로 측정하여, 백분위수 통로를 평가하였다. 인지능은 K-WISC III를 이용하였는데, 5쌍에서 비교가 가능하였다.

결과 : 성장은 환자와 건강한 쌍생아 간에 비슷한 양상을 보였다. 진단 시 3명의 환자에서 3-10 백분위수, 2명에서 25-50

백분위수, 그리고 나머지 2명에서는 50-75 백분위수를 보였다. 비만아가 된 1명을 제외하고 나머지 환자들은 추적관찰기간 동안 자신의 백분위수 통로를 유지하였다. IQ 검사 결과를 보면 행동성, 언어성, 전체 지능 지수의 평균치는 각각 88.0, 93.8과 89.8이었고, 대조군에서는 각각 92.2, 97.0과 91.8로 차이가 없었다. 하지만 급성 림프구성 백혈병으로 치료받은 두 명의 환아는 부분적 인지기능 저하가 나타났으며 그 중 방사선조사를 받은 환아에서는 인지기능 저하 외에도 심리적 장애인 주의력결핍 과다행동증후군이 나타났다.

결론 : 신장과 체중으로 본 성장은 환자나 일란성 쌍생아 형제나 비슷한 조건을 보였다. 환자의 IQ 지수는 쌍생아 대조군과 비슷하였다. 하지만 중추신경계 예방요법을 시행한 백혈병 환자에서는 IQ 지수가 낮아 질 수 있었다. 이러한 치료가 성장 및 정신신경 기능에 미치는 연관성을 정확히 알기 위해서는 더 많은 쌍생아에서의 전향적 연구가 필요할 것이다.

References

- 1) Twaddle V, Britton PG, Craft AC, Noble TC, Kernahan J. Intellectual function after treatment for leukaemia or solid tumors. Arch Dis Child 1983;58:949-52.
- 2) Jannoun L, Chessells JM. Long-term psychological effects of childhood leukemia and its treatment. Pediatr Hematol Oncol 1987;4:293-308.
- 3) Rubenstein CL, Varni JW, Katz ER. Cognitive functioning in long-term survivors of childhood leukemia: a prospective analysis. J Dev Behav Pediatr 1990;11:301-5.
- 4) Mulhern RK, Wasserman AL, Fairclough D, Ochs J. Memory function in disease-free survivors of childhood acute lymphocytic leukemia given CNS prophylaxis with or without 1,800 cGy cranial irradiation. J Clin Oncol 1988;6:315-20.
- 5) Whitt JK, Wells RJ, Lauria MM, Wilhelm CL, McMillan CW. Cranial radiation in childhood acute lymphocytic leukemia. Neuropsychologic sequelae. Am J Dis Child 1984;138:730-6.
- 6) Chessells JM, Cox TC, Kendall B, Cavanagh NP, Jannoun L, Richards S. Neurotoxicity in lymphoblastic leukemia: comparison of oral and intramuscular methotrexate and two doses of radiation. Arch Dis Child 1990;65:416-22.
- 7) Dalton VK, Rue M, Silverman LB, Gelber RD, Asselin BL, Barr RD, et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. J Clin Oncol 2003;21:2953-60.
- 8) Davies JH, Evans BA, Jones E, Evans WD, Jenney ME, Gregory JW. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinaemia during 2 years of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. Clin Endocrinol 2004;60:358-65.
- 9) Murphy AJ, Wells JC, Williams JE, Fewtrell MS, Davies PS, Webb DK. Body composition in children in remission from acute lymphoblastic leukemia. Am J Clin Nutr 2006; 83:70-4.
- 10) Jaruratanasirikul S, Owasith K, Wongchanchailert M, La-

- osombat V, Sriplung H. Growth patterns and final height of survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:719-26.
- 11) Hur YM, Kwon JS. Changes in twinning in South Korea: 1981-2002. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:76-9.
 - 12) Kook H, Kim HJ, Kim CJ, Yoon WS, Hwang TJ. Rubella-associated aplastic anemia treated by syngeneic stem cell transplantations. *Am J Hematol* 2000;64:303-5.
 - 13) Lee KH. Growth assessment and diagnosis of growth disorders in childhood. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1171-7.
 - 14) Shin MS, Hong KE, Kim ZS, Cho SC. A standardization study of the Korean version of learning disability evaluation scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:784-93.
 - 15) Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphocytic leukemia. *Arch Dis Child* 1998;79:161-4.
 - 16) Schriock EA, Shell MJ, Carter M, Hustu O, Ochs JJ. Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:400-5.
 - 17) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-65.
 - 18) Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, Velsquez-Mieyer P, Broome DC, Smith K, et al. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr* 1999;135:162-8.
 - 19) Brown RT, Sawyer MB, Antoniou G, Toogood I, Rice M, Thompson N, et al. A 3-year follow up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system prophylactic chemotherapy for leukemia. *J Dev Behav Pediatr* 1996;17:392-8.
 - 20) Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M. Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29:839-52.
 - 21) Haupt R, Fears TR, Robinson LL, Mills JL, Nicholson HS, Zeltzer LK, et al. Educational attainment in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the NIH and the CCG. *JAMA* 1994;272:1427-32.
 - 22) Waber DP, Tarbell N, Fairclough D, Atmore K, Castro R, Isquith P, et al. Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial irradiation requires an accomplice. *J Clin Oncol* 1995;13:2490-6.
 - 23) Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994;84:355-66.
 - 24) Williams J, Berry DH, Caldwell D, Zolten AJ, Spence GT. A comparison of neuropsychological and psychosocial functioning after prophylactic treatment for childhood leukemia in monozygotic twins. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:289-96.
 - 25) Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:320-8.
 - 26) Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, Littman P, Fergusson J, Moss K. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukemia treated with children with cranial irradiation. *Lancet* 1981;7:1015-8.
 - 27) Butler RW, Hill JM, Steinherz PG, Meyers PA, Finlay JL. Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2621-9.
 - 28) Raymond-Speden E, Tripp G, Lawrence B, Holdaway D. Intellectual, neuropsychological, and academic functioning in long-term survivors of leukemia. *J Pediatr Psychol* 2000;25:59-68.
 - 29) Kaleita TA, Shields WD, Tesler A, Feiq SA. Normal neurodevelopment in four young children treated with bone marrow transplantation for acute leukemia or aplastic anemia. *Pediatrics* 1989;83:753-7.
 - 30) Halberg FE, Wara WM, Weaver KE, Wara DW, Ablin AR, Matthay KK, et al. Total body irradiation and bone marrow transplantation for immunodeficiency disorders in young children. *Radiother Oncol* 1990;18:114-7.
 - 31) Kramer JH, Crittenden MR, Halberg FE, Wara WM, Cowan MJ. A prospective study of cognitive functioning following low dose cranial radiation for bone marrow transplantation. *Pediatrics* 1992;90:447-50.
 - 32) Phipps S, Brenner M, Heslop H, Krance R, Jayawardene D, Mulhern R. Psychological effects of bone marrow transplantation on children and adolescents: preliminary report of a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:829-35.
 - 33) Simms S, Kazak AE, Gannon T, Galdwein J, Bunin N. Neuropsychological outcome of children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:181-4.
 - 34) Smedler AC, Ringden K, Bergman H, Bolme P. Sensory-motor and cognitive functioning in children who have undergone bone marrow transplantation. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:613-21.
 - 35) Smedler AC, Bolme P. Neuropsychological deficits in very young bone marrow transplant recipients. *Acta Paediatr* 1995;84:429-33.
 - 36) Cool VA. Long-term neuropsychological risks in pediatric bone marrow transplant: what do we know? *Bone Marrow Transplant* 1996;18:45-9.
 - 37) Chou RH, Wong GB, Kramer JH, Wara DW, Matthay KK, Crittenden MR, et al. Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:843-51.
 - 38) Kramer JH, Crittenden MR, DeSantes K, Cowan MJ. Cognitive and adaptive behavior 1 and 3 years following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:607-13.
 - 39) Arvidson J, Kihlgren M, Hall C, Lonnerholm G. Neuropsychological functioning after treatment for hematological malignancies in childhood, including autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:9-21.
 - 40) Phipps S, Dunavant M, Srivastava DK, Bowman L, Mulhern RK. Cognitive and academic functioning in survivors of pediatric bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2000;18:1004-11.