

소아 말초 조혈모세포 가동화에 있어서 G-CSF 용량과 CD34 양성세포 수득률과의 관계

아주대학교 의과대학 소아과학교실

이지숙 · 정현주 · 박준은

The Correlation between G-CSF Dosage and the Number of Collected CD34+ Cells in Pediatric Patients Undergoing Peripheral Blood Stem Cell Mobilization

Ji Sook Lee, M.D., Hyun Joo Jung, M.D. and Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatric Hematology-Oncology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Background: In high risk malignancies of pediatric patients, many investigators have explored the use of stronger myeloablative regimens with autologous peripheral blood stem cell rescue such as the Tandem protocol. As the collection of peripheral blood stem cells in children have many risks, it is important to achieve the maximum number of CD34+ cells per leukapheresis. We analyzed the use of different doses of granulocyte-colony stimulating factor during a mobilization for an increased number of CD34+ cells.

Methods: A retrospective chart review was performed for 31 patients undergoing autologous peripheral blood stem cell mobilization. All patients had received specific chemotherapies. At the nadir, each patient was injected with 5 $\mu\text{g/kg/day}$ G-CSF. When the level of white blood cells reached more than 1,000/ μL , patients were divided according to the different dose of G-CSF that was given per day: Group I, 5 $\mu\text{g/kg}$, Group II, 10 $\mu\text{g/kg}$, Group III, 15 $\mu\text{g/kg}$. After 2~3 days, leukapheresis was performed, and then the number of CD34+ cells and other cells were counted.

Results: In group III, the number of collected CD34+ cells was $19.86 \pm 14.45 \times 10^6/\text{kg}$ and significantly higher than in the other two groups. Also, group III had significantly higher numbers of total nucleated cell, mononucleated cells, white blood cells, though the absolute neutrophil count compared with the other groups. There were no serious adverse effects associated with the higher G-CSF doses employed.

Conclusion: At nadir, a pediatric patient received 5 $\mu\text{g/kg}$ G-CSF daily until the WBC count reached more than 1,000/ μL . If the patient is injected with 15 $\mu\text{g/kg/day}$ of G-CSF, we can achieve a more sufficient CD34+ cell yield with one leukapheresis, safely. (*Korean J Hematol 2006;41:243-249.*)

Key Words: Peripheral blood stem cell transplantation, Mobilization, G-CSF, CD34+ cell

접수 : 2006년 8월 21일, 수정 : 2006년 10월 10일

승인 : 2006년 10월 10일

교신저자 : 박준은, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

☎ 443-721, 아주대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 031-219-5160, Fax: 031-219-5169

E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

Correspondence to : Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatric Hematology-Oncology, School of Medicine, Ajou University

San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea

Tel: +82-31-219-5160, Fax: +82-31-219-5169

E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

서 론

고위험군의 고형암을 치료하는 데 있어서 고용량의 항암제를 사용함으로써 치료성적을 향상시킬 수 있다는 사실이 대두됨에 따라 고위험 신경모세포종 환자와 예후가 불량한 중추신경계 소아암 환자들을 대상으로 고용량 항암제의 골수절제식 화학요법으로 치료 후자가 조혈모세포 구제법을 반복하여 치료성적을 높인 바 있다.¹⁻³⁾ 1980년대 중반부터 1990년대 초반에 이르러 말초혈액 내 조혈모세포가 조혈기능에 대단한 잠재능력을 가지고 있다는 사실이 알려지면서 혈액 모세포의 공급원으로 골수만족이나 말초혈액 내 조혈모세포도 많이 사용되고 있다. 자가이식에서 골수보다 말초혈액 조혈모세포가 더 선호되는 이유는 조혈모세포 채취 시 골수 채취처럼 전신마취가 필요 없으며 통증이 적고 마취와 관련된 부작용이 없어 더 안전하고, 종양세포의 오염이 적으며, 이식 후 골수 생착이 빠르고, 이식편대 숙주반응의 위험도가 적기 때문이다.^{4,5)}

최근 고용량의 항암요법과 자가 말초 조혈모세포 이식을 여러 차례 반복적으로 시행하는 Tandem protocol이 대두되면서 이식을 위한 충분한 CD34 양성세포가 필요하게 되었으며, 여러 번 사용할 양을 얻기 위해서는 최소한의 백혈구 분반술을 통해 되도록 많은 양의 조혈모세포를 얻을 수 있어야 한다. 골수로부터 말초 혈액 내로 CD34 양성세포를 이동시키는 가동화 과정에 있어 사용하는 G-CSF와 GM-CSF의 주입 용량, 병용 방법과 주입 방법 등이 아직도 표준화되어있지 않은 실정이다.^{3,4,6,8)} 대부분 고용량의 항암화학요법 후 가동화를 위해 하루 체중당 5~10 μg 의 G-CSF를 사용하고 있으나,^{1,3,4,6,7)} 이러한 환자들의 약 20~30%는 이식에 충분한 양의 조혈모세포를 얻지 못한다.⁶⁾ 그래서 더 많은 CD34 양성 세포를 얻기 위하여 가장 적절한 G-CSF 용량이 얼마인지를 밝히고자 연구가 이루어지고 있다.^{6,8-10)} 특히 소아에서 백혈구 분반술은 항응고제에 의한 출혈, 갑작스런 혈액량 증가 또는 유출에 의한 불안정한 혈압이 초래될 가능성이 높고 정맥혈전의 형성 등 합병증의 위험이 높으므로 가동화를 통해 되도록 한번에 많은 양의 CD34 양성세포를 수득할 필요가 있다.

저자들은 세 그룹의 소아 환자들을 대상으로 가동화 시기에 다른 G-CSF 용량을 주입 후 G-CSF 용량과 CD34 양성세포 수득률 간의 관계를 알아봄으로써 한번의 백혈구 분반술을 통해 충분한 양의 CD34 양성세

포를 얻을 수 있는 방법을 알아내고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 가동화 방법

1996년 3월부터 2006년 6월까지 아주대학교병원 소아과에서 말초 조혈모세포 채집을 시행한 고형암 및 혈액종양 환자 31명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 모든 환자들은 각각의 종양에 맞추어 항암 화학요법을 시행하였으며 질병에 따라 방사선 요법이나 수술적인 치료를 시행하였다. 말초 조혈모세포 가동화를 위하여, 항암 화학요법 시행한 후 환자의 말초혈액 절대중성구수가 천저에 이른 시기부터 모든 환자들에게 하루 체중당 G-CSF 5 μg 을 정맥 내 또는 피하 주사하였다. 매일 말초혈액 백혈구수를 측정하여 백혈구수가 1,000/ μL 을 넘는 날부터 (Day 0) 투여한 G-CSF의 용량이 해당 연도에 따라 달랐다. 1996년부터 2001년까지는 계속해서 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 이 투여되어 이들을 그룹 I으로 하였고 1999년부터 2004년까지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 으로 증량 투여한 군을 그룹 II로, 2003년부터 2006년까지 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 으로 증량 투여한 이들을 그룹 III로 하였으며 각 그룹은 2~3일간 다른 용량의 G-CSF를 투여받은 후 백혈구 성분 채집술을 시행하였다. 모든 환자들을 대상으로 가동화 기간과 백혈구 성분 채집술 당일까지 말초혈액 내 백혈구수, 절대중성구수를 측정하였으며 백혈구 성분 채집술 후 채집된 bag에서 총 백혈구수, 총 단핵구수 및 총 CD34 양성세포수를 분석하였다.

2. 방법

1) 말초 조혈모세포 채집과 CD34 양성세포수 분석:

각 그룹마다 다른 용량의 G-CSF를 2~3일 투여한 후 COBE Spectra (Version 5.1, Quedgeley, United Kingdom)를 이용하여 백혈구 성분 채집술을 시행하였다. 모든 환자는 double lumen 중심정맥도관을 통하여 채집술을 시행하였으며 3~4시간 동안 30~50mL/분의 속도로 총 8~10리터의 혈액을 조작하여 평균 150~200mL를 수집하였다. 항응고제로 acid citrate dextrose를 혈액과 1:18~1:22mL의 비율로 주입하였으며 저칼슘혈증을 예방하기 위하여 분반술 동안 calcium gluconate를 50cc/hr로 지속 주입하였다. 25kg 미만의 환아들은 시술 전에 체외 도관들을 생리식염수로 관류시킨 후 백혈구를 제거한 혈액 150~200mL로 다시 도

관을 관류시켜 채우도록 하였다. 채집된 조혈모세포 bag에서 유세포분석기(FACScan, Becton Dickinson, USA)를 사용하여 CD34 양성세포수, 총 백혈구수와 총 단핵구수를 분석하였다.

2) 통계 및 분석: 통계는 SPSS (version 12.5)를 이용하여 각 그룹 간 CD34 양성세포수, 총 백혈구수, 총 단핵구수 및 백혈구 분반율 당일 말초혈액 내 백혈구수와 절대중성구수의 평균치를 ANOVA 분산분석(Kruskal Wallis test)으로 비교 분석해 보았으며, 사후검정을 실시하여 *P*-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 분석하였다.

결 과

1. 각 그룹 간 환자군의 특성(Table 1)

총 31명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며 각 그룹 간에 환자의 나이, 성별, 다른 용량의 G-CSF를 주입한 날 수를 비교한 결과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않아 그룹 간의 선택 편견은 없

었다. 그룹 I은 2명의 혈액종양 환자와 8명의 고형암 환자가 포함되었고 그룹 II는 혈액종양 환자 3명, 고형암 3명이, 그룹 III은 고형암 환자 15명이 포함되었다. 본 연구가 후향적 의무기록분석이라는 특성상 Day 0 부터(매일 말초혈액 내 백혈구수를 측정하여 백혈구수가 1,000/ μ L을 넘는 날) 채집술 당일까지 다른 용량의 G-CSF 투여한 일수에 있어 약간의 차이가 있으나 통계적인 의미는 없었다(*P*=0.833).

2. 다른 용량의 G-CSF 가동화에 따른 말초혈액 내의 각 수치와 채집산물 내의 검사 결과 (Table 2, 3)

각 그룹마다 첫 번째 백혈구 분반율을 통해 채집된 CD34 양성세포수를 분석한 결과 그룹 I은 $6.33 \pm 5.09 \times 10^6/\text{kg}$ (range $0.35 \sim 14.50 \times 10^6/\text{kg}$), 그룹 II는 $5.42 \pm 3.05 \times 10^6/\text{kg}$ (range $2.77 \sim 11.31 \times 10^6/\text{kg}$), 그룹 III은 $19.86 \pm 14.45 \times 10^6/\text{kg}$ (range $3.71 \sim 53.97 \times 10^6/\text{kg}$)로 그룹 III에서 채집된 CD34 양성세포수가 다른 두 그룹에 비해 통계학적으로 의미 있게 높았다. 또한 백혈구

Table 1. The characteristics of each patients injected with different dose of G-CSF*

| | Group 1 (n=10) | Group 2 (n=6) | Group 3 (n=15) | <i>P</i> -value |
|---|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Injected dosage of G-CSF from D0 [†] | 5 μ g/kg/day | 10 μ g/kg/day | 15 μ g/kg/day | |
| Age (yrs) | 7.08 \pm 4.81 | 6.15 \pm 4.59 | 4.64 \pm 2.32 | 0.280 |
| Sex (M : F) | 5 : 5 | 3 : 3 | 6 : 9 | 0.855 |
| Diagnosis | | | | |
| Acute myeloid leukemia | 2 | 3 | 0 | |
| Neuroblastoma | 7 | 2 | 9 | |
| CNS tumor [‡] | 0 | 1 | 5 | |
| Ewing sarcoma | 1 | 0 | 0 | |
| Rhabdomyosarcoma | 0 | 0 | 1 | |
| Days to inject a different dosage of G-CSF (days) | 2.10 \pm 1.45 | 2.33 \pm 1.21 | 2.00 \pm 0.85 | 0.833 |

*Granulocyte colony stimulating factor; [†]The day which total white blood cell (WBC) count reached more than 1,000/ μ L;

[‡]Central nervous system tumor.

Table 2. The comparison of median cell yields between the groups

| | Group I | Group II | Group III |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| CD34+ ($\times 10^6/\text{kg}$) | 6.33 \pm 5.09 | 5.42 \pm 3.05 | 19.86 \pm 14.45 |
| TNC ($\times 10^8/\text{kg}$) | 4.10 \pm 2.01 | 4.20 \pm 2.35 | 10.50 \pm 4.85 |
| MNC ($\times 10^8/\text{kg}$) | 2.51 \pm 1.31 | 2.62 \pm 1.31 | 7.34 \pm 4.09 |
| WBC (/ μ L)* | 4,454.55 \pm 3,154.48 | 10,347.14 \pm 17,282.54 | 34,425.38 \pm 19,017.55 |
| ANC (/ μ L) [†] | 2,244.45 \pm 1,785.10 | 8,785.29 \pm 16,443.70 | 29,412.31 \pm 18,215.21 |

*White blood cell in peripheral blood on the harvest day; [†]Absolute neutrophil count in peripheral blood on the harvest day. Abbreviations: TNC, total nucleated cell; MNC, mononuclear cell.

Table 3. The test of significance (*P*-value) of median cell yields between the groups

| Variables | Compared groups | <i>P</i> -value |
|-----------|-----------------|-----------------|
| CD34+ | I : II | 0.986 |
| | III : I | 0.016* |
| | III : II | 0.032* |
| TNC | I : II | 0.983 |
| | III : I | 0.000* |
| | III : II | 0.032* |
| MNC | I : II | 1.000 |
| | III : I | 0.001* |
| | III : II | 0.003* |
| WBC | I : II | 0.764 |
| | III : I | 0.000* |
| | III : II | 0.018* |
| ANC | I : II | 0.709 |
| | III : I | 0.001* |
| | III : II | 0.034* |

**P*-value < 0.05.

Abbreviations: TNC, total nucleated cell; MNC, mononuclear cell; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count.

분반술로 채집된 총 백혈구수와 총 단핵구수도 그룹 III에서 다른 두 그룹에 비해 통계학적으로 의미 있게 높았다. 백혈구 분반술 당일 말초혈액 내 백혈구수와 절대중성구수를 비교한 결과 그룹 III에서 의미 있게 증가되어 있었으며 나머지 그룹 I과 그룹 II 간에는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

3. G-CSF 투여와 관련된 부작용

말초조혈모세포 가동화 과정 중 대부분의 환자들에게서 G-CSF 투여와 관련된 부작용은 관찰되지 않았다. 그룹 I의 3명, 그룹 II의 2명에서 G-CSF 주입 후 6시간 내에 발열이 있었으나 모두 한 차례 해열제를 투여 후 더 이상의 발열은 없었다. 그룹 II와 그룹 III에서 각각 1명씩 복통을 호소하였으나 특별한 처치 없이 곧 증상이 소실되었으며 그룹 III의 1명이 2차례 구토 증상이 있었으나 설사가 동반되었고 이후 다른 처치 없이 점차 증상 호전을 보여 급성 위장관염에 의한 것으로 생각되었다. 그룹 II의 1명의 환자가 다리 통증을 호소하였고 그룹 I의 1명이 경미한 두통은 호소하였으나 이들 모두 별다른 처치 없이 증상이 소실되었으며 다시 같은 증상이 발생하지 않았다. 이를 토대로 본 연구에서는 G-CSF 용량이 증가됨에 따라 이와 관련하여

의미 있는 심각한 부작용이 더 발생하지는 않는 것으로 생각되었다.

고 찰

최근 많은 연구자들이 고위험군의 신경모세포종이나 예후가 좋지 않은 중추 신경계 종양의 소아암 환자들을 대상으로 고용량 항암요법과 자가 조혈모세포 구제요법을 반복하여 치료하는 방법들을 연구하고 있다.^{2,3)} Tandem protocol처럼, 여러 번 고용량 항암요법 후 자가 조혈모세포이식을 하려면 백혈구 분반술로 한 번 이상에서 사용할 양의 조혈모세포를 채집하는 것이 필요하며, 특히 소아에서는 어른에 비해 총 혈액량이 적기 때문에 갑작스런 혈액유출로 인한 저혈압과 저체온증이 초래될 수 있고, 항응고제로 인한 부작용이 생기기 쉬우며, 혈관의 크기가 작아 다량의 혈액을 처리하기 위한 중심 혈관 확보가 어려운 점 등 백혈구 분반술 시행에 특별한 주의를 필요로 한다.^{4,11)} 따라서 소아에서는 백혈구 분반술의 횟수를 줄여서 되도록이면 한 번의 백혈구 분반술로도 여러 번 이식에 쓸 수 있는 충분한 양의 CD34 양성세포를 수득하는 것이 무엇보다 중요하다.

말초조혈모세포 이식 후 빠른 혈액학적 회복을 위하여 최소한 $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ 의 CD34 양성세포가 필요한 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 충분한 양의 CD34 양성세포를 얻기 위해 여러 집단에서 화학요법 후 G-CSF 투여 용량과 세포 수득률과의 관계가 연구되고 있다. 대부분의 경우 항암화학요법 시행 후 1~2주가 지나 말초혈액 내 백혈구수치가 천저에 이르면 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 의 G-CSF를 4~5일간 투여하고 백혈구 분반술을 시행하는 것으로 되어있다.^{3,4)}

일부 연구자들이 말초 조혈모세포 가동화 과정 동안 하루 투여하는 G-CSF 용량을 여러 가지로 달리하여 CD34 양성세포의 수득률을 비교한 바 있다.⁸⁻¹⁰⁾ Nade-manee 등⁸⁾은 성인 림프선종 환자들을 대상으로 가동화 과정에서 G-CSF를 사용하지 않은 그룹과 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 와 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 로 다르게 투여하였는데, 총 95명 중에서 30명은 G-CSF를 투여하지 않았고 26명은 G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 를 투여하였으며 39명은 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 를 투여하였다. G-CSF를 투여한 지 5일째부터 백혈구 분반술을 시행하였으며 $10 \times 10^8/\text{kg}$ 의 단핵구가 수집될 때까지 백혈구 분반술을 매일 연속적으로 시행한 결과, G-CSF를 투여하지 않은 군의 CD34 양성세포 수는 $1.2 \times 10^6/\text{kg}$, G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 를 투여한 그룹은

$3.4 \times 10^6/\text{kg}$, G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 을 투여한 그룹은 $6.2 \times 10^6/\text{kg}$ 였으며 G-CSF를 사용한 그룹이 사용하지 않은 그룹에 비하여 CD34 양성세포 수득률이 의미 있게 높았으며($P=0.0001$), G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 를 투여한 그룹이 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 를 투여한 그룹에 비하여 통계학적으로 높은 수득률을 보였다($P=0.04$). Weaver 등⁹⁾은 성인 유방암 환자 63명을 대상으로 화학요법 후 총 8일간 G-CSF를 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 와 $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 로 투여하여 G-CSF 투여를 시작한 지 5일째부터 연속 4일간 CD34 양성세포를 수집하여 그 수를 비교하였는데 G-CSF $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여한 군의 CD34 양성세포수는 $1.2 \times 10^6/\text{kg}$ 로 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군의 $0.7 \times 10^6/\text{kg}$ 보다 의미 있게 높았다($P=0.04$). Demirer 등¹⁰⁾은 가동화를 위하여 항암화학요법이 끝난 날부터 G-CSF 용량을 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 와 $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 다르게 투여하고 이들 두 그룹의 CD34 양성세포 수득률을 1999년부터 2001년까지 연구 분석한 결과를 보고한 바 있다. 50명의 혈액암 또는 고형암으로 진단된 성인 환자를 대상으로 하였고 CD34 양성세포수는 G-CSF $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군은 $2.36 \times 10^6/\text{kg}$, G-CSF $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군은 $7.99 \times 10^6/\text{kg}$ 로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 지금까지 다른 G-CSF 용량에 따른 연구들을 살펴볼 때 대부분 $5 \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량을 비교한 것으로 G-CSF 용량이 증가할수록 CD34 양성세포 수득률이 높았는데, 백혈구 분반술의 횟수가 3~10회까지 다양하였고 단 한번의 백혈구 분반술을 시행하여 CD34 양성세포 수득률을 비교한 연구는 없었다.

충분한 조혈모세포를 얻지 못한 환자들의 경우에도, 다음 번 화학요법 기간 후 가동화 시 증량한 G-CSF를 투여함으로써 처음 번보다 더 많은 CD34 양성세포를 획득한 연구보고들도 있다.^{6,13,14)} Lie 등⁶⁾은 첫 번째 가동화에서 실패한 환자들을 대상으로 두 번째 가동화 시에 G-CSF 용량을 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 증량한 결과 CD34 양성세포 수득률에 유의한 증가가 있음을 보고하였다. Majado 등¹³⁾은 두 번째 가동화 과정에서 G-CSF를 하루 한번 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여한 군과 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 씩 하루 2번 투여한 군의 CD34 양성세포 수득률을 비교한 결과 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 씩 하루 2번씩 G-CSF를 투여한 군의 세포 수득률이 의미 있게 높았다. 정상공혈자를 대상으로 한 몇몇 연구의 경우 가동화 시 고용량의 G-CSF를 투여했을 때 말초조혈모세포 수득률이 더 높았다고 보고하였다.¹⁵⁻¹⁷⁾

본 연구에서는 소아환자들을 대상으로 말초 자가조혈모세포 가동화 시 절대중성구수가 천저에 이른 시기부터 하루 G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 정맥 내 또는 피하 주사하

여 말초 백혈구 수치가 $1,000/\mu\text{L}$ 에 이르러 다른 용량의 G-CSF를 2~3일간 투여한 후 각 그룹의 CD34 양성세포 수득률을 비교한 결과 이전의 보고들과는 달리 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ G-CSF로 증량 투여한 경우는 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여한 군과 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 G-CSF를 $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 고용량으로 증량 투여한 경우에는 CD34 양성세포수가 $19.86 \pm 14.45 \times 10^6/\text{kg}$ 이었으며, 이는 G-CSF 용량을 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 으로 지속 투여하거나 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 으로 증량 투여한 군보다 의미 있게 높아서 단 한번의 백혈구 분반술로도 2번 이상의 말초 자가조혈모세포 구제법이 가능한 만큼 충분한 수의 CD34 양성세포를 얻을 수 있었다.

본 연구가 가지고 있는 한계점은 각 그룹의 환자들은 질환군에 맞춰 Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin 등 다양한 항암화학요법을 시행 받았으며 본 연구에서 진단명과 이전 항암치료에 상관없이 환자군을 무작위로 나누었다는 점이다. 그러므로 향후 이전에 사용한 항암제가 말초 조혈모세포 수득률에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 분반술 실시 당일 말초혈액 내 백혈구수와 절대중성구수를 비교한 결과 그룹 III에서 그룹 I과 II보다 의미 있게 증가되어 있었으나 그룹 I과 II의 평균치 비교는 통계학적으로 의미가 없었다. 이는 그룹 I과 II 사이에 모집단의 크기가 작고 분산이 커서 그룹 I과 II 간의 평균치 비교가 통계학적으로 의미가 없는 것으로 향후 더 많은 수의 모집단을 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 위와 같은 분석결과를 통해 소아 환자를 대상으로 말초 자가조혈모세포 가동화를 위해 항암치료 후 말초 백혈구수가 천저에 이른 후 하루 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 의 G-CSF를 투여하기 시작하여 말초 백혈구수가 $1,000/\mu\text{L}$ 에 이를 때 G-CSF 용량을 하루 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 로 2~3일간 증량 투여하면, G-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 지속 투여하거나 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 증량 투여한 군보다 고용량 G-CSF 투여에 따른 심각한 부작용 없이 CD34 양성세포 수득률이 의미 있게 높음을 알 수 있었다.

요 약

배경: 최근 고위험군의 신경모세포종과 같은 소아 고형암을 치료하는 데 있어서 고용량 항암제의 골수절제식 화학요법으로 치료한 후 자가조혈모세포 구제법을 반복하여 시행하는 치료에 대한 연구가 진행되고 있다. 이를 위해 충분한 양의 CD34 양성세포를 획득

것이 중요하며 소아의 경우 성인에 비하여 말초 조혈 모세포 채집술을 시행하는 데 따른 어려운 점이 많기 때문에 단 한번의 백혈구 분반술을 통해 최대한의 CD34 양성세포를 수득하는 것이 무엇보다도 중요하다. 본 연구를 통하여 세 그룹의 소아 중앙 환자들을 대상으로 가동화 시기에 각각 다른 G-CSF 용량을 투여 후 그룹 간의 CD34 양성세포 수득률을 비교하여 G-CSF 용량과 CD34 양성세포 수득률 간의 관계를 알아보고자 하였다.

방법: 1996년 3월부터 2006년 6월까지 아주대학교 병원 소아과에서 말초 조혈모세포 채집술을 시행한 고형암 및 혈액종양 환자 31명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 모든 환자들은 질병에 따른 항암 화학요법을 시행한 후 말초혈액 내 절대중성구수가 천제에 이른 시기부터 하루 체중당 G-CSF 5 μ g을 주사하였고 백혈구수가 1,000/mL을 넘는 날부터 환자를 세 그룹으로 나누어 그룹 I은 5 μ g/kg/day, 그룹 2는 10 μ g/kg/day, 그룹 III은 15 μ g/kg/day으로 G-CSF 용량을 달리하여 투여하였다. 다른 용량의 G-CSF를 2~3일 투여한 후 백혈구 분반술을 시행한 후 채집된 CD34 양성세포수, 총 백혈구수와 총 단핵구수를 분석하였고 채집 당일 말초혈액 내 백혈구수와 절대중성구수를 측정하여 각각의 그룹 간의 세포수를 비교하였다.

결과: CD34 양성세포수를 분석한 결과 그룹 III이 $19.86 \pm 14.45 \times 10^6$ /kg로 다른 두 그룹에 비하여 유의하게 높았으나 그룹 I과 그룹 II 간에는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 또한 백혈구 분반술로 채집된 총 백혈구수와 총 단핵구수 및 채집 당일 말초혈액 내 백혈구수와 절대중성구수도 그룹 III에서만 의미 있게 증가되어 있었으며 그룹 I과 II 사이에는 유의한 차이가 없었다. 가동화 과정 동안 고용량의 G-CSF를 사용한 후 심각한 부작용이 관찰되지는 않았다.

결론: 본 연구를 통하여 소아환자를 대상으로 말초 자가조혈모세포 가동화를 위해 항암치료 후 말초 백혈구수가 천제에 이른 후 5 μ g/kg의 G-CSF를 투여하기 시작하여 말초백혈구수가 1,000/ μ L에 이를 때 G-CSF 용량을 15 μ g/kg로 증량 투여하면, G-CSF 5 μ g/kg을 지속 투여하거나 10 μ g/kg으로 증량 투여한 군보다, 고용량 G-CSF 투여에 따른 심각한 부작용 없이 CD34 양성세포 수득률이 의미 있게 높음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Grupp SA, Stern JW, Bunin N, et al. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2567-75.
- 2) Kletzel M, Katzenstein HM, Haut PR, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J Clin Oncol* 2002;20:2284-92.
- 3) Kunihiro T, Hitoshi O. PBSC mobilization. *Transfus Apher Sci* 2004;31:233-43.
- 4) Ramakrishna LR. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfus Apher Sci* 2005;32:63-72.
- 5) Lee MA, Lee S, Seong CM, Chung WS. The absolute number of CD34+ cells predicts optimal timing of progenitor cell collection and posttransplant hematopoietic recovery. *Korean J Clin Pathol* 2000;20:103-9.
- 6) Lie AK, Hui CH, Rawling T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) dose-dependent efficacy in peripheral blood stem cell mobilization in patients who had failed initial mobilization with chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:853-57.
- 7) Haut PR, Cohn S, Morgan E, et al. Efficacy of autologous peripheral blood stem cell (PBSC) harvest and engraftment after ablative chemotherapy in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:38-42.
- 8) Nademanee A, Sniecinski I, Schmidt GM, et al. High-dose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1994;12:2176-86.
- 9) Weaver CH, Birch R, Greco FA, et al. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: randomized evaluations of different doses of filgrastim. *Br J Haematol* 1998;100:338-47.
- 10) Demirel T, Ayli M, Ozcan M, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF. *Br J Haematol* 2002;116:468-74.
- 11) Ham TY, Kim JH, Won SC, Lyu CJ. Predictive parameters for mobilized peripheral blood CD34+ progenitor cell collection in pediatric patients. *Korean J Hematol* 2003;8:31-6.
- 12) Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995;13:2547-55.

- 13) Majado MJ, Gonzalez C, Marin L, Morales A, Moya MR, Candel R. Second mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with poor first mobilization. *Transplant Proc* 2003;35:2027-8.
 - 14) Lefrere F, Levy V, Makke J, Audat F, Cavazzana-Calvo M, Miclea JM. Successful peripheral blood stem cell harvesting with granulocyte colony-stimulating factor alone after previous mobilization failure. *Haematologica* 2004;89:1532-4.
 - 15) Kroger N, Renges H, Sonnenberg S, et al. Stem cell mobilisation with 16 $\mu\text{g/kg}$ vs 10 $\mu\text{g/kg}$ of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:727-30.
 - 16) Engelhardt M, Bertz H, Afting M, Waller CF, Finke J. High-versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34(+) immunoselection. *J Clin Oncol* 1999;17:2160-72.
 - 17) Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, et al. Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulation factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. *Blood* 1995;86:4437-45.
-