

성인 급성골수성백혈병에서 저강도 동종 제대혈이식 4예

포천중문의과대학교 ¹내과학교실, ²진단검사의학교실, 차병원 ³제대혈은행 아이코드, ⁴방사선종양학과

정소영¹ · 장문주¹ · 강명서² · 백진영^{2,3} · 장세경⁴ · 최영길¹ · 오도연¹

Reduced-intensity Umbilical Cord Blood Transplantation in Adult Acute Myeloid Leukemia: Report of Four Cases

So Young Chong, M.D.¹, Moon Ju Jang, M.D.¹, Myung Seo Kang, M.D.², Jin Young Baek, M.D.^{2,3}, Sei Kyung Chang, M.D.⁴, Young Kil Choi, M.D.¹ and Doyeon Oh, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, ³cord Cord Blood Bank, ⁴Radiation Oncology, Pochon CHA University College of Medicine, Seongnam, Korea

The outcome after unrelated cord blood transplantation (CBT) is similar to that of matched unrelated bone marrow transplantation in children, and the results of CBT in adult patients has recently shown improvement. In addition, the use of reduced-intensity conditioning regimens for CBT has shown stable engraftment and reduced treatment-related mortality (TRM). From May 2005 to Jan 2006, four adult patients with acute myelogenous leukemia were treated with CBT after reduced-intensity conditioning at our hospital. The mean age of patients was 53.8 yrs, and all patients received 2 HLA antigen mismatched single unit cord blood. The infused mean cell dose was $2.85 \times 10^7/\text{kg}$ for total nucleated cells and $0.72 \times 10^5/\text{kg}$ for CD34+ cells. All patients had engraftment. The mean number of days to WBC and platelet engraftment was D+20.3 and D+60.3, respectively. There was no TRM within 100 days after transplantation. At the last follow up, three of the four patients were alive. One patient transplanted in first complete remission is alive in remission at day 413, but the other patients transplanted in advanced disease all relapsed. Reduced-intensity CBT is a feasible approach in selected adult patients with acute myeloid leukemia. (*Korean J Hematol* 2006;41:208-214.)

Key Words: Cord blood transplantation, Reduced-intensity conditioning, Acute myelogenous leukemia

서 론

동종 조혈모세포이식은 백혈병의 완치를 기대할 수 있는 효과적인 치료방법이나 사람 백혈구항원(Human leukocyte antigen, HLA)이 일치하는 형제공여자가 있는 경우는 약 30% 정도밖에 되지 않으며, 형제공여자가 없는 환자에서 HLA 일치 비혈연 골수 및 말초혈공

여자도 없거나 공여자 검색에서 이식까지 걸리는 시간이 길다는 문제점이 있다.¹⁾ 1988년 Gluckman 등²⁾이 Fanconi 빈혈 소아에서 형제간 동종 제대혈이식을 처음으로 성공한 이래 현재까지 전 세계적으로 6,000예 이상이 시술되었으며, 점차 더 이식 건수가 증가하고 있다. 우리나라에서는 1998년 채발된 급성림프모구백혈병 소아에서 첫번째 성공적인 제대혈이식이 이루어졌으며 소아환자에서 이식 건수가 급격하게 증가하고

접수 : 2006년 6월 29일, 수정 : 2006년 7월 24일

승인 : 2006년 8월 23일

교신저자 : 오도연, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351번지

☎ 463-712, 포천중문의과대학교 내과학교실

Tel: 031-780-5217, Fax: 031-780-5219

E-mail: doh@cha.ac.kr

본 연구는 포천중문의과대학교의 연구비 지원을 받아 수행되었음.

Correspondence to : Doyeon Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, Pochon CHA University College of Medicine

351, Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5217, Fax: +82-31-780-5219

E-mail: doh@cha.ac.kr

Table 1. Characteristics of patients with acute myelogenous leukemia

Case	Age/Sex	Body weight (kg)	Cytogenetic abnormality	Disease status at transplantation
1	56/F	60	—	1st CR
2	49/F	56	t (15;17)	3rd CR
3	44/F	51	7p (del)	1st relapse
4	66/M	61	Complex	2nd relapse

Abbreviation: CR, complete remission.

있다.³⁾ 제대혈이식은 제대혈은행을 통한 빠른 검색 및 이식이 가능하며, 골수나 말초혈조혈모세포에 비하여 동종면역반응을 적게 유발하므로 HLA가 1~2개 불일치하더라도 이식할 수 있는 장점이 있다.^{4,5)} 그러나, 조혈모세포 수가 적은 한계가 있어 주로 체중이 적은 소아환자를 대상으로 이식이 시행되어 왔으며, 현재 소아에서는 제대혈이식이 보편화된 조혈모세포이식 방법의 하나로 자리를 잡았다.⁶⁾ 성인에서의 제대혈이식은 1990년대 후반부터 본격적으로 시도되기 시작하여, 세포수가 적절한 제대혈을 이식한 경우 안정적인 생착을 얻을 수 있다는 것이 보고되었으며, 최근에는 타인 골수이식 성적과 비슷한 성적이 발표되고 있다.⁷⁻⁹⁾ 나이가 많거나, 장기 기능의 이상 등으로 골수제거 동종이식의 대상이 되지 못하는 환자들에서 이식연관 부작용을 줄이고 이식편대백혈병효과에 의한 치료 효과를 이용하는 저강도 비골수제거 동종이식이 많이 시도되고 있으며, 제대혈이식에서도 저강도 전처치로 신속하고 완전한 공여자 키메라즘을 얻을 수 있다는 것이 보고되고 있다.¹⁰⁾

저자들은 형제나 타인 골수 및 말초혈 공여자가 없는 성인 급성골수성백혈병 환자에서 저강도 비골수제거 제대혈이식의 가능성을 평가해보고자 하였으며, 환자 모두 생착에 성공하였고, 초기 사망 환자는 없었다. 우리나라에서 성인에서의 제대혈이식은 아직 초기 단계로 이에 대한 보고가 없어 저자들의 성인 급성골수성백혈병 환자에서 저강도 제대혈이식의 경험을 보고하고자 한다.

증례

2005년 5월부터 2006년 1월까지 본원 조혈모세포이식센터에서 형제 혹은 타인의 골수 및 말초혈 공여자가 없고, 제대혈이식 동의서에 동의한 4명의 성인 급성골수성백혈병 환자에서 저강도 비골수제거 제대혈이식을 시행하였다. 대상 환자들은 나이가 많거나, 이전

에 치료를 많이 받았거나, 이전의 항암치료 시 부작용이 많았던 환자들이어서 저강도 비골수제거 이식의 대상에 포함되었다. 환자들의 연령은 평균 53.8세(범위, 44~66세)였으며, 체중은 평균 57.0kg (범위, 51~61 kg)이었다. 이식 당시 질병의 상태는 1차 관해 1예, 1차 조기재발 의심 1예, 2차 재발 1예, 그리고 3차 관해 1예였다(Table 1).

제대혈의 선택은 환자체중 kg당 총 유핵세포수(total nucleated cell count, TNC)와 HLA 적합성 정도를 기준으로 선택되었으며, 4예의 이식된 제대혈 모두 환자의 HLA 항원과 2개가 불일치하였다. 환자들은 모두 저강도 전처치요법으로 fludarabine (40mg/m², D-6~D-2, 5일간), cyclophosphamide (50mg/kg, D-6) 및 전신방사선조사(total body irradiation, TBI) (2Gy, D-1)를 받았으며 급성 이식편대숙주반응(acute graft versus host disease, aGVHD) 예방을 위해 cyclosporine과 mycophenolate mofetil (MMF)을 사용하였다. 감염예방을 위하여 levofloxacin, fluconazole, acyclovir를 투여하였으며, 정주용 면역글로불린을 이식 전 7일째부터 격주로 투여하였다.

Cytomegalovirus (CMV) 감염을 감시하기 위하여 CMV pp 65 항원 검사를 시행하여 양성인 경우 ganciclovir 선제요법을 시행하였다. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)는 D+1일째부터 백혈구 수치가 안정될 때까지 투여하였다. 백혈구 생착일은 절대호중구 수가 3일 연속 500/ μ L 이상인 첫날로 정의하였으며, 혈소판 생착일은 혈소판 수혈 없이 3일 연속 20,000/ μ L 이상인 첫날로 정의하였다. 백혈구가 생착되면 variable number of tandem repeats (VNTR) 검사법을 통해 키메라즘 정도를 평가하였다. 전체 증례에서 주입된 제대혈의 특성 및 이식 결과는 Table 2에, 임상경과는 Fig. 1에 요약하였다.

1. 증례 1

56세 여자 환자로 2004년 11월 식욕저하를 주소로

Table 2. Characteristics of infused cord bloods and transplantation outcomes

Case	HLA compatibility	Infused cell dose		Days to neutrophil engraftment	Days to platelet engraftment	Donora chimerism	GVHD grade	Relapse	Overall survival (days)
		TNC ($\times 10^7/\text{kg}$)	CD34+ ($\times 10^5/\text{kg}$)						
1	4/6	1.67	0.27	D+40	D+136	93.7% (D+30) 99.2% (D+72)	I	—	413+
2	4/6	2.50	0.92	D+14 (?)*	D+32	96.8% (D+22) 99.3% (D+37)	II	D+123	144
3	4/6	4.70	1.05	D+19	D+33	92.5% (D+39) 98.4% (D+65)	0	D+153	214+
4	4/6	2.53	0.62	D+8	D+40	98.4% (D+28) 98.4% (D+42)	0	D+69	79+

*The ANC $<500/\mu\text{L}$ after conditioning: therapy was not achieved.

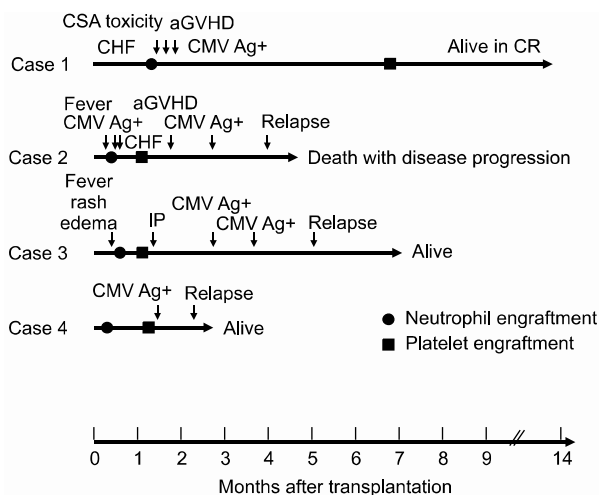


Fig. 1. Clinical courses of 4 patients with AML who received cord blood stem cell transplantation. Abbreviations: CSA, cyclosporine; CHF, congestive heart failure; CMV Ag+, CMV antigenemia; CR, complete remission; IP, interstitial pneumonitis.

내원해 급성골수성백혈병(정상핵형)으로 진단되어 관해유도항암요법 후 완전 관해가 되었다. 이후, 1차례의 공고요법을 시행하였으며 2005년 5월 저강도 비골수 제거 제대혈이식을 시행하였다. 이식된 제대혈의 TNC는 $1.67 \times 10^7/\text{kg}$, CD34+ 세포수는 $0.27 \times 10^5/\text{kg}$ 이었다. 이식 40일째 백혈구 생착과 이식 136일째 혈소판 생착이 확인되었다. VNTR 검사상 이식 30일째 혼합 키메리즘(93.7%)과 이식 72일째 완전 키메리즘(99.2%)이 확인되었다. 이식연관 합병증으로 이식 44일째 심부전과 cyclosporine 독성이 발생해 중환자실에서 치료를 받았으며 보존적인 치료로 회복되었다. 이식 47일 1도의 aGVHD가 동반되었으며 치료 없이 호전되었다. 이

식 57일째 CMV 항원검사에서 양성으로 나타나 gancicovir 선제치료를 시행하였다. 현재 완전관해 상태로 이식 413일째 생존 중이다.

2. 증례 2

49세의 만성 B형 간염보균자인 여자 환자로 2002년 2월 급성전골수구성백혈병이 진단되어 관해유도항암요법 후 1차 완전 관해가 되었다. 이후 2차례의 공고요법을 시행하였으며 2003년 10월 중추신경계에 재발하여 구제항암요법 후 2차 관해 상태에서 자가말초혈조혈모세포이식을 시행하였다. 2005년 3월 2차 재발하여 2차 구제 항암요법 후 3차 관해 상태에서 2005년 6월 저강도 비골수 제거 제대혈이식을 시행하였다. 이식된 제대혈의 TNC는 $2.50 \times 10^7/\text{kg}$, CD34+ 세포수는 $0.92 \times 10^5/\text{kg}$ 이었다. 이식 8일째 38.3°C 로 발열이 있었으며, 이식 13일째 체중증가, 폐부종 등 증상이 발생하고 이식 18일째 빈맥, 저산소증이 발생하여 solumedrol 60mg을 2일간 투여하였고, 심부전에 대한 보존적 치료로 호전되었다. 이식 후 절대호중구수는 $500/\mu\text{L}$ 이하로 감소되지 않아 생착일을 알기 어려웠으나(Fig. 2) G-CSF의 일시적인 효과 이후에 백혈구의 증가가 D+14일째 다시 있었던 것으로 미루어 백혈구 생착일을 D+14 전후로 추정하였다. 이식 32일째 혈소판 생착이 확인되었고 이식 37일째 퇴원하였다. 이식 22일째 혼합 키메리즘(96.8%)과 이식 37일째 완전 키메리즘(99.3%)이 확인되었다. 환자는 D+53일에 2도의 aGVHD가 발생하였으며, 피부 증상이 심해져서 이식 70일째부터 부신 피질호르몬으로 치료하여 호전되었다. CMV 항원검사는 이식 15일째 및 aGVHD 치료 중 있었던 이식 82일째 양성으로 나왔으며 gancicovir 선제치료를 시행하여

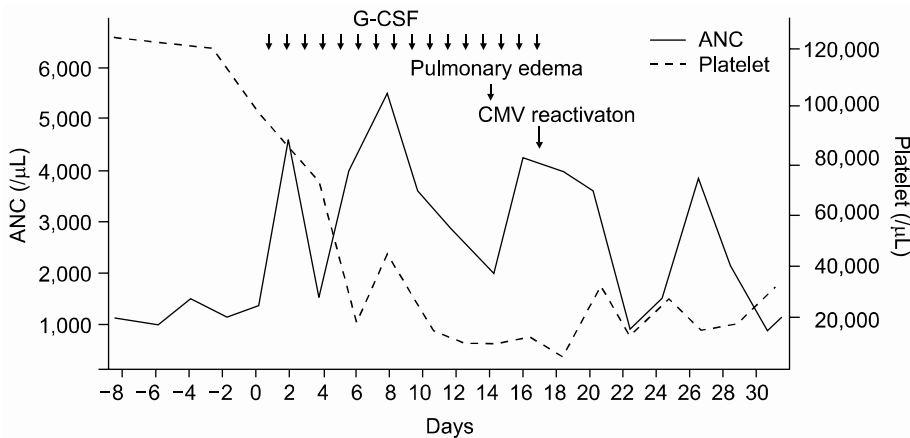


Fig. 2. Changing profiles of absolute neutrophil count (ANC) and platelet count in patient (case 2) with AML who received cord blood stem cell transplantation.

음성으로 전환되었다. 경과 관찰 중 이식 123일째 재발하여 이식 144일째 사망하였다.

3. 증례 3

44세 여자 환자로 내원 2주 전부터 발생한 열감과 쉽게 멍드는 증상을 주소로 내원해 2004년 10월 급성골수성백혈병(46XX, del(7p))이 진단되어 관해유도 항암치료 후 1차 관해가 되었으며, 이후 2차례의 공고요법을 받았다. 이식 3주 전 시행한 골수검사에서는 완전관해 상태였으며, 이식을 위해 입원 시 말초혈액에서 모세포는 관찰되지 않았으나 혈소판감소증이 발생하여 조기 재발이 의심되었다. 이식된 제대혈의 TNC는 $4.70 \times 10^7/\text{kg}$, CD34+ 세포수는 $1.05 \times 10^5/\text{kg}$ 이었다. 이식 19일째 백혈구 생착과 이식 33일째 혈소판 생착이 확인되었다. 이식 11일째부터 23일째까지 39°C 까지 발열 및 피부발진, 말초 부종 등이 관찰되었으며, 발열 시 시행한 배양검사서 동정된 균은 없었다. 이식 31일째 퇴원하였으며, 이식 40일째 고열 및 기침증상으로 다시 입원하여, 원인 미상의 간질성 폐렴으로 진단되었으며, 저산소증이 발생하여 고용량 스테로이드 치료 후 호전되어 스테로이드 감량하여 퇴원하였다. VNTR 검사상 이식 39일째 혼합 키메라즘(92.5%)이 확인되었고, 이식 65일째에도 혼합 키메라즘(98.4%) 상태였다. CMV는 항원검사상 이식 82일 및 112일에 낮은 수치로 나타났으나 저절로 소실되었다. 이식 30일째 시행한 골수검사서 완전관해가 확인되었으나, 이식 153일째 백혈병이 재발하였으며, 현재 이식 214일째 생존 중이다.

4. 증례 4

66세 남자 환자로 2005년 4월 타병원에서 급성골수

성백혈병(정상핵형)이 진단되어 관해유도 항암치료 후 1차 관해 상태에서 2차례의 공고요법을 받았다. 2005년 9월 1차 재발되어 구제 항암요법 후 2차 관해되었으나, 2005년 12월 본원에 내원하여 시행한 검사상 2차 재발(복합 핵형)로 진단되어 저강도 제대혈이식을 시행하였다. 이식된 제대혈의 TNC는 $2.53 \times 10^7/\text{kg}$, CD34+ 세포수는 $0.62 \times 10^5/\text{kg}$ 이었다. 이식 30일째 백혈구 생착과 이식 40일째 혈소판 생착이 확인되었다. VNTR 검사상 이식 28일째(98.4%)와 42일째(98.4%)에 혼합 키메라즘이 확인되었다. CMV는 이식 41일에 양성으로 나와 ganciclovir 선제치료를 시행하였으며, 이식 기간 중 심각한 이식연관 합병증은 발생하지 않았다. 이식 28일째 골수검사서 완전관해가 확인되었으나 이식 63일째 재발하여 마지막 추적 관찰일인 79일째까지 생존 상태였다.

고 찰

1988년 소아에서의 성공적인 제대혈이식이 보고된 후 세계적으로 제대혈이식이 활발히 이루어지고 있으나 대부분은 소아환자에서 시행되어 왔다. 성인에서의 제대혈이식은 제대혈 조혈모세포수가 적은 한계를 가지고 있어 제한적으로 이루어져 왔으며,^{1,2)} 최근 들어서 성인 제대혈이식의 대규모 후향적 연구들이 보고되고 있다.^{11,12)} 국내에서의 제대혈이식도 주로 소아환자를 대상으로 시행되고 있으며, 아직까지 성인에서의 제대혈이식은 기관에 따라 제한적으로 시행되고 있는 실정이다.

제대혈 조혈모세포는 보다 미숙하여 증식과 자가복제능이 뛰어나 적은 양의 조혈모세포만으로도 생착이 가능하다. 그러나, 제대혈의 조혈모세포수는 골수나

말초혈에서 수집할 수 있는 수에 비해 1/10 정도로 적어서 성인에서 제대혈이식의 가장 큰 장애물은 역시 생착실패와 혈액학적 회복의 지연 및 면역재건의 지연에 대한 우려이다. 2001년 Laughlin 등⁷⁾은 성인 환자 68명에서 시행한 타인 제대혈이식의 성적을 발표하였는데, 90%의 환자에서 백혈구가 생착되었으며, 이식 후 100일 내 사망률이 50%로 높았으나, 이식 40개월에 26%의 무병생존율을 보였다. 주입된 TNC가 높은 경우 호중구의 회복이 빨랐고, CD34+ 세포가 높은 군이 무사건생존율이 높은 것으로 나타났다. 많은 환자가 이식 시 불응성 또는 재발 상태였다는 것을 고려하면, HLA 일치 공여자가 없고, 급히 이식이 필요한 성인 환자에서 제대혈이 조혈모세포이식에 이용될 수 있음을 제시하였다. 이후 2004년 미국과 유럽에서 두 개의 대규모의 임상연구 성적이 보고되었다.

Rocha 등¹¹⁾은 제대혈이식군(n=98)과 비혈연 HLA 완전 일치 골수이식군(n=584)을 후향적으로 비교 분석하였다. 이 연구에서 이식된 제대혈의 중앙 TNC는 $2.3 \times 10^7/\text{kg}$ 였으며 골수이식군과 비교해 만성 GVHD, 이식연관 사망률, 재발률, 그리고 생존기간 등에서 차이를 보이지 않았다. Laughlin 등¹²⁾이 발표한 미국에서 시행된 연구에서는 HLA 완전일치 골수이식 환자군의 치료연관 사망률과 전체 사망률이 가장 낮았으나, 1개월 일치 비혈연 골수이식 환자군과 비혈연 제대혈이식 환자군 사이에는 치료연관 사망률, 치료 실패율, 전체 사망률, 그리고 재발률에서 차이를 보이지 않았다. 2004년 Takahashi 등⁹⁾은 성인 혈액종양 환자에서 제대혈이식과 타인골수이식을 후향적으로 분석하여, 제대혈이식이 혈액학적 회복이 느리지만, HLA가 1~2개 일치되지 않아도 급성이식편대숙주반응이 타인골수이식에 비하여 적게 발생하여 이식 1년 내 치료연관사망률이 낮으며, 만성이식편대숙주반응이나 재발률에는 차이가 없었다고 발표하였다. 2년 무병생존율은 제대혈이식에서 74%, 타인골수이식에서 44%로 유의한 차이가 있었으며, 성인환자에서 제대혈이식이 안전하고 효과적으로 이용될 수 있다고 제시하였다. 본 증례들에서 이식된 제대혈도 모두 HLA 항원이 2개 불일치하는 상태였으나, 4예 모두에서 안정적인 백혈구와 혈소판 생착을 확인하였으며, 급성이식편대숙주반응은 2명에서 발생하였으나 중증의 이식편대숙주반응은 발생하지 않았다.

골수제거 제대혈이식의 경우 생착률은 약 90%이지만 백혈구 생착의 중앙값은 24~26일이며, 혈액학적 회복의 지연에 의한 감염 등 합병증의 우려가 있다.⁷⁾

따라서 이식 부작용을 줄이고 고령의 환자나 장기기능에 이상이 있는 환자로 대상을 확대하기 위하여 제대혈이식에 있어서도 저장도 이식이 시도되어, 신속하고 완전한 공여자 키메라즘을 얻을 수 있는 것으로 보고되고 있다. Barker 등¹⁰⁾은 cyclophosphamide (50mg/kg), fludarabine 200 (mg/kg), TBI (2Gy)의 저장도 전처치를 이용하였으며, 환자의 68%에서 2단위의 제대혈이 주입되어 94%에서 지속적인 생착이 되었다. 백혈구 생착일의 중앙값은 9.5일(범위, 5~28일)이었고 중증 GVHD는 9%로 낮았으며, 94%에서 이식 후 60일에 완전 키메라즘 상태를 보였다. Miyakoshi 등¹³⁾은 저장도 제대혈이식을 시행한 30명의 후향적 임상성적을 발표하였다. 전처치는 fludarabine ($125\text{mg}/\text{m}^2$), melphalan ($80\text{mg}/\text{m}^2$), TBI (4Gy)를 사용하였으며 aGVHD 예방으로 cyclosporine 단독요법을 사용하였다. 30명 중 26명에서 백혈구가 생착되었고 중앙 생착일은 17.5일이었었다. 이식연관합병증으로 2명이 이식 30일 내 사망하였으며 이식 후 100일 내 사망률은 27%였다. 2도에서 4도의 aGVHD가 27%에서 발생하였다. 이 연구들은 제대혈이식에서도 저장도 이식으로 생착이 빨라지고 합병증이 감소될 수 있다는 것을 보여주었다.

백혈구 생착에 대한 예측인자로 TNC, CD34+ 세포수, HLA 일치율 등이 알려져 있으며, 이 중에서 생착에 가장 큰 영향을 미치는 인자는 이식된 조혈모세포수이지만 아직까지 안정적인 생착을 위한 적절한 조혈모세포의 수에 대해서는 보고마다 차이를 보이고 있다. 최근 연구에서 일반적으로 $2 \sim 3 \times 10^7/\text{kg}$ 이상의 TNC를 이식하는 경우 생착 기간이 단축되고 이식 연관 사망률이 낮다고 보고하고 있다.⁵⁾

본 연구에서는 Barker 등¹⁰⁾과 같은 저장도 전처치를 사용하여, 모두에서 생착되었으며, 이식 100일 내 치료연관사망은 없었다. 투여된 세포수가 TNC 1.67×10^7 로 적었던 1명에서는 백혈구 및 혈소판 생착이 지연되었으나, $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 이상을 받았던 3예 중 1예에서는 호중구수가 $500/\mu\text{L}$ 이하로 감소된 적이 없었고, 2예는 D+8일, D+19일에 생착되어 이전의 저장도 이식 연구들과 비슷한 결과를 보였으며, 충분한 수의 세포를 투여하는 것이 중요하다는 것을 다시 한번 확인하였다. 4예 모두에서 CMV의 활성화가 관찰되었으나 ganciclovir 선제요법으로 조절되었으며, CMV 질환으로 이행된 예는 없었다. 2예에서 이식 8일과 11일째부터 발열, 피부발진, 체중증가, 말초부종 등의 증상이 발생하였으며, 이 중 한 예에서는 울혈성심부전으로 진행하여 폐부종이 발생하였으나 적절한 보존적인 치료

로 호전되었다. 이러한 증상들은 감염증이나 이식편대숙주반응과의 감별이 필요하였으나, 생착전증후군으로 생각되었다.¹³⁾ 국내에서는 이 등¹⁴⁾이 골수제거 제대혈이식을 시행한 13명 소아 중 3명에서 이식 7일에서 9일의 생착 전 시기에 발열, 피부발진, 체액축적, 폐부종 등이 발생하여 초기염증증후군(early inflammatory syndrome)으로 보고한 바 있다. 생착 전후시기에는 수액균형, 활력징후 관찰 등에 더 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다. 4예 중 이식 시 진행성 질환이었던 3예에서 백혈병이 재발하였으며, 1차 완전관해에서 이식을 받은 환자는 현재까지 완전관해 상태이다. 제대혈 이식은 이식 후 공여자림프구 주입 등의 추가 치료가 불가능하므로 저강도 이식의 경우 완전관해 상태에서 이식을 시행하는 것이 더욱 중요할 것으로 생각된다.

최근에는 제대혈이식 성적의 향상을 위해 CD34+ 세포수가 충분한 제대혈을 이용하고, HLA 불일치가 2개가 넘는 이식은 시행하지 않는 것으로 권고되고 있으며,⁵⁾ 제한된 조혈모세포 수를 극복하기 위해 제대혈의 체외증폭과 2단위 제대혈 동시이식이 활발히 연구되고 있다. 제대혈은 골수에 비해 증식능이 큰 장점이 있으나 아직까지 임상에서, 증폭된 제대혈이 생착 기간을 앞 당기지는 못하고 있다.¹⁵⁾ 2단위 제대혈 동시이식은 Barker 등¹⁶⁾이 23명의 고위험 혈액암 환자를 대상으로 한 골수제거 이식 성적을 발표하면서 안전성과 가능성을 인정받았다. 이 연구에서 평가 가능하였던 21명 중 모든 환자에서 생착을 확인하였고 중앙 생착일은 23일(범위, 15~41일)이었다. 3~4도의 중증 aGVHD는 12%에서 발생하였고, 1년 무병 생존율은 전체적으로 57%였으며, 관해 시 이식을 받은 환자에선 72%였다.¹⁶⁾

본 연구는 적은 수의 환자를 대상으로 하였고, 대부분 진행성 질환인 환자여서 재발률이 높은 단점이 있다. 그러나, 환자의 연령이나 질병상태 등을 고려하면, 모두에서 백혈구 생착이 되었고, 100일 이내 치료연관사망률이 발생하지 않은 점에서, 급성골수성백혈병에서 저강도 제대혈 이식이 혈연간 또는 비혈연간 골수 및 말초혈조혈모세포 공여자가 없으며, 이식연관합병증 발생 가능성이 높은 환자에서 안전하게 적용할 수 있는 이식방법으로 생각된다.

요 약

소아에서의 타인 제대혈이식은 타인 골수이식과 성적이 비슷한 것으로 보고되고 있으며, 성인에서의 제

대혈이식 성적도 향상되고 있다. 저강도 전처치를 이용한 이식은 제대혈이식에서도 안정된 생착을 얻을 수 있고, 치료연관사망률을 감소시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다. 2005년 5월부터 2006년 4월까지 성인 급성골수성백혈병 환자 4명을 fludarabine, cyclophosphamide 및 전신방사선조사 2Gy로 저강도 전처치 후 제대혈이식을 시행하였다. 환자의 평균 나이는 53.8세였으며, 4예 모두 HLA 항원이 2개 불일치 하는 1단위의 제대혈을 이식받았다. 주입된 평균 세포수는 총유핵세포수가 $2.85 \times 10^7/\text{kg}$, CD34 양성 세포수가 $0.72 \times 10^5/\text{kg}$ 이었다. 4예 모두 생착되었으며, 백혈구 및 혈소판의 평균 생착일은 각각 D+20.4, D+60.3이었다. 이식 100일 치료연관사망률은 없었으며, 마지막 추적관찰 시 4예 중 3예가 생존 상태였다. 1차 완전관해 시 이식을 받았던 1예는 이식 413일에 완전관해 상태로 생존 중이며, 진행성 질환에서 이식을 시행한 3예는 모두 재발하였다. 저강도 제대혈이식은 성인 급성골수성백혈병에서 안전하게 적용할 수 있는 이식방법임을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Davies SM, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for hematological malignancies-current status. *Leuk Lymphoma* 1996;23:221-6.
- 2) Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-8.
- 3) Koo HH, Yoo KH, Sung KW, et al. Clinical results of cord blood stem cell transplantation in Korea. The Proceedings of The 3rd Annual meeting of Asian Hematology Association 2005;46.
- 4) Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2005;66: 431-46.
- 5) Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplant: strategy of alternative donor search. *Semin Immunol* 2004; 26:143-54.
- 6) Lane TA. Umbilical cord blood grafts for hematopoietic transplantation in adults: a cup half empty or half full? *Transfusion* 2005;45:1027-34.
- 7) Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1815-22.

- 8) Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:489-91.
- 9) Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* 2004;104:3813-20.
- 10) Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2003;102:1915-9.
- 11) Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276-85.
- 12) Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2265-75.
- 13) Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10:3586-92.
- 14) Lee YH, Lee SW, Noh KT, Lee YS, Lee YA. Early inflammatory syndrome following cord blood stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 2004;39:66-70.
- 15) Shpall EJ, Quinones R, Giller R, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:368-76.
- 16) Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343-47.