

제대혈 - 현황과 전망

한양대학교 의과대학 소아과학교실

이 영 호

Cord Blood - Current Status and Perspective

Young-Ho Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Umbilical cord blood (CB) is increasingly used as a source of stem cells to repopulate bone marrow in the treatment of life-threatening diseases in children and adults. I review the relationship between the placenta and circulating CB stem cells for hematopoiesis, the clinical results of cord blood stem cell transplantation, and I particularly emphasize the criteria of CB donor choice. The scientific progress for the use of CB has resulted in the organization of CB banks all over the world. I also review the status of CB banks and networking systems worldwide as recipients of government-based political support. (*Korean J Hematol* 2007;42:181-196.)

Key Words: Cord blood, Stem cell transplantation, Cord blood bank, Policy

서 론

서양에서는 고대 그리스의 히포크라테스가 태반을 치료에 이용했다고 전해지며, 이집트의 여왕 클레오파트라나 프랑스의 마리 앙투아네트 왕비도 젊음과 미용 목적으로 태반을 이용했다고 한다. 우리나라의 동의보감에는 ‘자하거(紫河車)’라는 이름으로 등장하고 있으며, “기운과 영양이 부족하여 몹시 야윈 것과 허약하고 과로로 몸이 상한 것과 기미가 돋고 피부가 검게 되는 것을 치료하고, 혈약과 함께 넣으면 양기가 세지고 아이를 낳게 되며, 풍약과 함께 넣으면 정신 잃는 증상을 낫게 하며, 남자에게는 정(精)을 보강하고 여자에게는 혈(血)을 보충하며, 아무리 병이 위중해도 한 번만 먹으면 하루, 이틀은 더 살 수 있다”고 했다. 자하거를 넣는 처방이 동의보감에 많이 실려 있으나 가장 대표적인 것이 대조환(大造丸)이다. 재미있게도 ‘크게 창조한다’

는 뜻이다. 복용하면 무언가 크고 새로운 것이 만들어져 음기 양기를 모두 보강하고 수명을 연장하는 성스러운 약이라고 했다. 우리 선조들은 현대의학에서의 재생의학의 중요한 자원으로 제대혈이나 태반이 사용될 수 있다는 것을 미리 알았던 것일까?

현대의학에서는 태반이나 탯줄 자체를 다방면으로 활용하고 나아가 질병치료 기술개발에 많은 노력을 하고 있다. 그러나 최근까지 가장 과학적인 근거를 가지고 질병치료에 이용되고 있는 분야는 태반이나 탯줄 자체를 이용하기보다는 그 속의 혈액을 이용한 제대혈 분야일 것이다. 제대혈에 조혈모세포가 다량 포함되어 있어 임상에 적용이 가능하다는 연구결과가 처음 발표¹⁾된 이래로 1988년 Fanconi 빈혈 환자에게 냉동보관되어 있던 동생의 제대혈로서 세계 최초의 성공적 제대혈 조혈모세포이식(이하 제대혈이식)이 이루어질 수 있었다.²⁾ 이후 여러 난치성 혈액질환이나 유전성 질환의 치료에 제대혈이식이 성공적으로 이루어지고 있으

접수 : 2007년 9월 17일, 수정 : 2007년 9월 19일

승인 : 2007년 9월 20일

교신저자 : 이영호, 서울시 성동구 산 17

☎ 133-792, 한양대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-2290-8383, Fax: 02-2297-2380

E-mail: cord@hanyang.ac.kr

Correspondence to : Young-Ho Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine # 17, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8383, Fax: +82-2-2297-2380

E-mail: cord@hanyang.ac.kr

며, 지금까지 버려지던 제대혈의 보관에 관심을 가지고 전 세계적으로 제대혈은행들이 활발하게 설립 운영되기 시작하였다. 그러나 이러한 제대혈은행의 설립 운영에 있어서 기증제대혈(공여제대혈, 아무런 대가없이 기증보관한 제대혈)과 위탁보관용 제대혈(가족제대혈, 제대혈 제공자나 가족에 한정하여 사용 가능하도록 일정비용을 부담하고 위탁보관한 제대혈)의 활용도 및 비용효과 측면에 있어서 아직까지 많은 논란이 제기되고 있다. 더욱이 제대혈에는 조혈모세포뿐만 아니라 다양한 줄기세포가 포함되어 있으며 이를 임상에 적용하기 위한 여러 연구결과들이 발표되면서 세포치료제 개발의 중요한 자원으로 떠오르고 있다. 따라서 이러한 제대혈을 효율적으로 보관, 관리 및 사용하기 위한 정책적 뒷받침이 요구되고 있는 현실이다.

이에 저자는 세포치료 분야를 제외한 제대혈이식의 전반적인 현황과 제대혈은행의 실태 및 문제점, 그리고 제대혈 관련 정책 등의 국내외 실정을 비교해 보고 향후 발전방향을 제시하고자 한다.

태반과 제대혈

제대혈이란 태반과 탯줄을 포함하여 태아의 순환계를 돌고 있던 혈액으로, 신생아 분만 이후에 태반과 탯줄에 남아 있는 혈액을 말하며, 이를 채취하여 임상에 이용하고 있다. 이러한 제대혈은 태아-태반 순환(feto-placental circulation)을 하면서 해부학적으로 태반의 영향을 받을 수 있는 위치에 있으므로, 제대혈의 특성이 태반조직과 어떤 상관 관계가 있는지 알아보기로 한다.

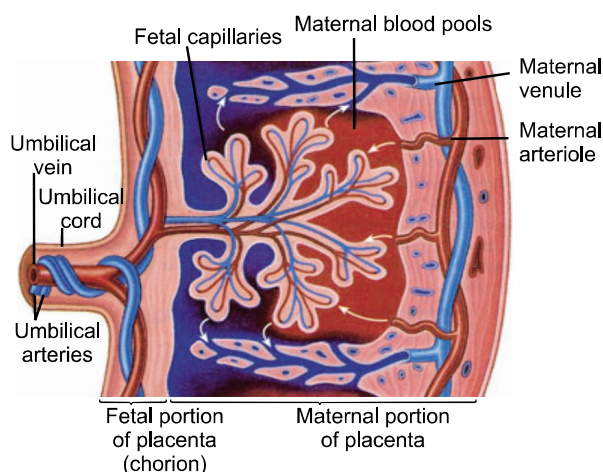


Fig. 1. Feto-placental circulation (from Biology in Cornell University, Fall 2007).

1. 태아-태반 순환계

태반은 아주 많은 혈관으로 이루어진 조직으로서 산모측의 자궁혈관에서 나온 혈관조직들과 태아측 제대혈관의 혈관조직들이 서로 독립적으로 위치하면서 그 사이의 용모간강(intervillous space)을 통하여 여러 생리현상이 일어나고 있다(Fig. 1). 즉, 태아-태반 순환을 통하여 태아에게 필수영양물질, 수분과 산소를 공급하고 태아의 배설물을 제거하는 기능을 가진다. 뿐만 아니라 태반조직에서 다양한 단백질과 호르몬들을 분비하고 있다. 따라서 제대혈이란 태아측 순환혈액을 말하는 것이며, 산모의 혈액순환과는 해부학적으로 독립되어 있다.³⁾

2. 태반의 조혈기능

Caprioli 등은 태반조직에서 조혈기능을 가진 세포군들을 발견함으로써 태반이 태아의 발생과정 동안에도 일시적인 조혈기관으로서 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다.^{4,5)}

또한 태반조직에서는 분만과 관련되어 염증반응을 일으키는 cytokine인 interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1 β 뿐만 아니라⁶⁾ 조혈기능과 관련된 많은 cytokine들도 분비되고 있다(Fig. 2). Kauma 등⁷⁾은 태반조직에서 stem cell factor (SCF)와 c-kit의 발현을 증명하였으며, 이들에 의해 조혈세포의 이동, 증식, 생존에 영향을 미친다고 하였다. SCF와 이것의 수용체인 c-kit는 조혈모세포의 증식과 생존을 조절하고 있는데, 특히 SCF는 CD34 양성세포 표면의 CD49d 등을 활성화시켜서 CD34 양성세포가 기질세포에 유착되도록 하는 기능을 가지고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ Coulomb-L'Hermine 등¹¹⁾은 태반세포에서 조혈모세포의 이동에 주된 역할을 하는 stromal cell-de-

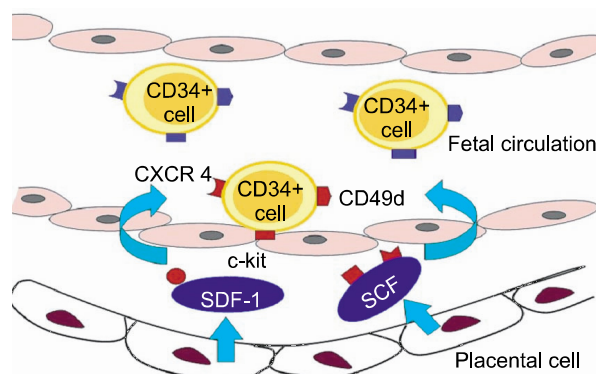


Fig. 2. Cytokine production from placenta and interaction with hematopoietic stem cells in fetal circulation.

rived factor (SDF)-1을 분비한다고 하였으며, 이것의 수용체인 CXCR4는 CD34 양성세포에 발현되기 때문에¹²⁾ CD34 양성세포가 태반조직에 강하게 결합할 수 있다고 하였다. 이러한 태반의 조혈기능으로 인하여, 태반 순환 내에 남아 있는 제대혈의 CD34 양성세포와 태아 순환을 하는 신생아 말초혈의 CD34 양성세포 사이에는 수적인 차이와 기능적 차이가 있다고 하였다.¹³⁾

3. 제대혈의 특성

제대혈에는 조혈모세포의 대표적 표면항원인 CD34 항원 양성인 세포의 빈도가 유핵세포의 1~2%로 보고되고 있으며, 이는 성인의 골수와 비슷하지만 말초혈보다는 높은 비율이다.^{14,15)} 특히 재태기간이 짧을수록 CD34 양성세포수는 더욱 많이 발견된다.¹⁶⁾ 제대혈은 CD34항원의 아형분포에서도 말초혈이나 골수와 다른 양상을 보이는데, 특히 보다 미성숙한 세포인 CD34+CD38⁺ 세포의 분획이 골수나 말초혈보다는 제대혈에 좀 더 많다고 한다.¹⁷⁻²⁰⁾ 한편, 기능적으로는 제대혈 속의 전체 CD34 양성세포 수보다는 CD34 양성세포의 아형 중에서 CD34+HLA-DR⁺ 세포수가 오히려 colony forming unit-granulocyte/macrophage (CFU-GM)와 상관관계가 높기 때문에 제대혈이식의 생착지표로서의 활용도가 높다는 보고도 있다.²¹⁾

제대혈에는 집락군을 형성할 수 있는 세포(colony-forming cells, CFC)들의 수가 골수에 비하여 많으며, 미숙아일수록 더욱 더 많은 CFC를 가지고 있다.^{18,22,23)} 또한 제대혈에는 아주 원시적인 조혈기능을 유발시키기도 하면서 스스로 복제가 가능한 세포인 long-term culture-initiating cell (LTC-IC)의 수도 골수와 비슷한 비율로 존재하는데, 골수 조혈모세포보다 스스로 수적인 팽창을 할 수 있는 능력은 더 우수한 것으로 알려져 있다.²⁴⁾

한편, 태아-태반 혈액순환을 고려한다면 제대혈이나 출생 직후의 신생아 말초혈은 같은 조건이어야 하겠지만, CD34 양성세포의 경우 신생아 말초혈보다는 제대혈에 많이 포함되어 있으면서 출생 이후 점차 감소하는 경향을 보인다. 이러한 변화는 출생 후 수 일 동안의 세포사멸과 함께 CD34 양성세포의 cytokine receptor, cell adhesion molecule 등의 발현 정도의 차이와도 일부 관련성이 있는 것으로 생각하고 있다.¹³⁾ 또한 제대혈에는 CD34+CXCR4⁺ 세포가 골수나 말초혈보다 풍부하며, CD34+CD49d⁺ 세포는 골수나 말초혈보다 수적으로 적다. 이런 특성 때문에 골수나 말초혈로

조혈모세포이식을 하는 경우보다 제대혈로 조혈모세포이식을 하는 경우에 생착에 필요한 세포수가 상대적으로 적으며, 생착되는 데 많은 시간이 소요되는 한 원인이라고도 한다.²⁵⁾

한편 제대혈의 림프구는 성인 말초혈액의 림프구와는 질적, 양적으로 상당한 차이가 있다고 한다.²⁶⁻²⁹⁾ 세포독성을 가지는 제대혈의 CD3 양성세포가 성인 말초혈액의 CD3 양성세포보다 미성숙하고, 동종항원반응을 일으킬 수 있는 CD54/CD58 항원을 가지는 세포의 수가 적기 때문에 제대혈의 동종항원에 대한 거부반응이 약하게 일어난다.³⁰⁾ 또 조직적합항원이 일치하지 않는 성인의 림프구보다는 혼합 림프구 배양검사에서도 그 반응도가 저하되어 있어서 제대혈이식 시에 이식편대숙주병(graft versus host disease, GVHD)의 빈도가 낮다는 장점을 가지고 있다.

제대혈이식

1. 제대혈이식 현황

1988년 최초의 성공적인 제대혈이식 이후로 세계 최대의 제대혈 네트워크인 NetCORD에 정식으로 등록된 기증제대혈은 2007년 6월 현재 148,679단위이며 이로 부터 제대혈이식이 이루어진 경우는 5,887예에 달한다(Table 1).³¹⁾ 이 기관을 통하지 않고 시행된 제대혈이식까지 포함한다면 전 세계적으로 8,000예 이상의 비혈연 제대혈이식이 이루어진 것으로 추정된다. NetCORD의 자료에 따르면 비혈연 제대혈이식을 받았던 환자 중에서 54%가 소아이며, 46%가 성인이었다.

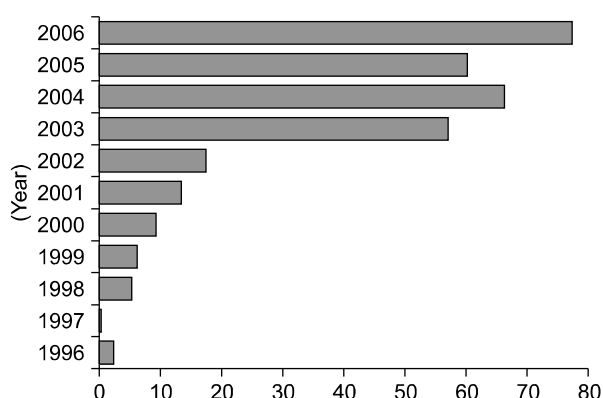
제대혈이식의 제한점인 세포수의 부족을 극복하기 위하여 2단위 제대혈이식이 2005년 Barker 등에 의해 처음으로 보고된 이후 2006년까지 세계적으로 약 200예의 2단위 제대혈이식이 보고되고 있다.³²⁾

국내에서는 이 등³³⁾이 1999년 재발된 급성혼합형백혈병 환자에게 동생의 냉동보관 제대혈을 이식하여 처음으로 성공하였으며, 이후 약 8년 이상 백혈병의 재발 없이 건강한 상태이다. 그 이후부터 국내에서도 제대혈이식이 간헐적으로 이루어졌으나 2003년 1월부터 제대혈이식이 소아에서 의료보험 급여 인정을 받게 되면서부터 급속하게 증가하는 추세이다. 2006년 12월말까지 전체 313예의 제대혈이식이 이루어졌으며(Fig. 3), 최근 2년간은 국내 전체 조혈모세포이식의 5~6%, 동종 조혈모세포이식의 9~10%, 타인 조혈모세포이식의 20% 정도를 차지하고 있다.³⁴⁾

국내에서 2단위 제대혈이식은 2006년 2월까지 31예

Table 1. NetCORD inventory and use on June, 2007

CB bank	Inventory	Transplanted	Children	Adults
Athens	450	5	4	1
AusCord	17,547	293	168	105
Barcelona	7,328	331	160	167
Dusseldorf	11,957	416	219	183
France Cord	5,927	565	214	351
Gauting	2,029	27	14	13
Helsinki	2,723	14	8	6
Houston	2,581	20	14	6
Jerusalem	723	12	12	0
Leiden	3,389	54	24	30
Leuven	7,811	99	58	41
Leige	5,013	179	72	107
London	8,406	168	100	68
Malaga	6,800	54	16	38
Mannhelm	1,628	25	15	10
Mexico-CNTS	942	50	29	21
Milan (Grace)	12,344	480	264	216
New York	33,242	2,371	1,540	831
Prague	2,677	14	8	6
Santiago de Compostela	4,792	33	20	13
Seoul	4,135	8	0	8
Tel Hashmer	1,320	4	4	1
Tokyo	4,915	665	193	472
Total	148,679	5,887	3,156	2,694

**Fig. 3.** Number of cord blood stem cell transplantation in Korea.

가 시행이 되었으며,³⁵⁾ 이후로 꾸준히 증가하고 있는 추세이다. 그러나 아직까지 우리나라 성인에서의 제대혈이식은 의료보험 급여기준에 인정되지 않기 때문에, 외국에 비하여 건수가 아주 미미한 실정이다.

2. 제대혈이식 치료성적

1) 소아: 소아에서 조직적합항원(human leukocyte antigen, HLA)이 1~2개까지 틀린 제대혈을 이식받은 경우에 골수이식을 받은 경우보다 생착이 느리지만 대부분의 환자에서 완전한 조혈기능을 회복하게 된다.³⁶⁻³⁸⁾ 호중구 생착의 경우 이식 후 22~24일(중앙값)이 소요되며, 혈소판 생착 역시 느려서 혈소판 50,000/uL 이상으로서 수혈이 필요 없는 경우는 이식 후 1년이 경과된 시점에 약 2/3의 환자에서 관찰할 수 있다.³⁹⁻⁴⁴⁾ 생착 실패율은 다른 조혈모세포이식의 경우와 비슷하지만, 특히 비악성질환 환자의 경우 생착실패율이 더 높은 것으로 보고되며, 이는 비악성질환 환자들이 이식 전에 항암제를 투여받지 않아서 면역시스템이 보다 안정화되어 있기 때문으로 설명한다.^{40,45)}

163명의 제대혈이식 환자를 대상으로 하였던 구 등⁴⁶⁾의 국내 보고에서도 절대호중구수가 500/uL 이상 되는

데는 19일(10~62일), 혈소판 20,000/uL 이상 되는 데는 45일(14~394)이 소요되었다.

제대혈이식의 경우 호중구 생착이 느리므로 감염의 빈도 또한 다른 종류의 조혈모세포이식에 비하여 증가할 수 있다. 그러나 소아 제대혈이식 이후의 감염에 대한 통계적 보고는 많지 않은 편이나, Barker 등⁴⁷⁾의 보고에 의하면 골수이식의 경우보다 제대혈이식을 받은 소아에서 중증감염의 빈도는 더 높지 않았다. 또한 Rocha 등⁴⁸⁾의 보고에 의하면 제대혈이식 이후 사망환자의 1/3 가량이 감염에 의한 것이었다. 감염에 의한 사망률은 제대혈이식이나 골수이식의 경우 차이가 없었으나 제대혈이식 100일 이전에는 골수이식의 경우보다 바이러스 감염에 의한 사망률이 의미 있게 높은 것이 차이점이다.

임 등⁴⁹⁾의 국내보고에서도 제대혈이식을 받았던 소아 환자 중에서 호중구 생착이 늦었던 경우에 감염의 빈도가 의미 있게 높았으며, 감염이 이식 후 사망의 직접적 원인이 된 경우는 18.4%였다. 감염의 빈도는 이식 후 경과기간, 주입한 세포수, HLA 일치정도, GVHD 유무에 따라서는 차이가 없었다. 특히, 이식 전 수혜자의 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 항체 양성인 환자에서 CMV병으로의 진행률이 25.7%로서 CMV항체 음성인 환자의 진행률 6.7%보다 높았으나 통계적 의미는 없었다.

대부분의 연구에서 제대혈이식의 경우에 골수이식의 경우보다 GVHD의 빈도가 낮은 것으로 보고하고 있으며, Rocha 등⁵⁰⁾은 HLA 일치 제대혈이식 환자와 골수이식 환자사이에서 급성 이식편대숙주병(acute GVHD, aGVHD)과 만성 이식편대숙주병(chronic GVHD, cGVHD)의 발병빈도 차이를 확인하였다. Hwang 등⁵¹⁾은 메타분석에서 HLA가 1~2개 틀린 제대혈을 이식 받은 경우와 HLA 완전일치 골수를 이식받은 환자 사이에서 3등급 이상의 aGVHD 발병빈도의 차이가 없는 것을 확인하였다. 이렇게 제대혈이식의 경우에 GVHD의 발병빈도가 낮은 이유는 제대혈에 포함되어 있는 T 림프구의 면역학적 특성 때문으로 생각되지만,^{26,27,29,52)} 임상연구에서는 제대혈의 CD3 양성세포수와 GVHD 빈도와는 통계적 의미가 없었다.^{42,43)} 또한 몇몇 연구에서 HLA가 일치하는 형제간 제대혈이식의 경우에는 골수보다 cGVHD의 빈도가 적게 일어나지만 비혈연 제대혈이식의 경우에는 cGVHD 빈도가 골수이식 이후와 비슷하다고 보고하였다.^{41-44,53,54)} 그러나 Hwang 등은 메타분석을 통해 비혈연 제대혈이식의 경우에 cGVHD의 빈도도 비혈연 골수이식에 비하여 낮다는

것을 입증하였다.⁵¹⁾

HLA가 0~3개 불일치하는 제대혈이식을 받았던 국내 환자들의 경우에도 2등급 이상의 aGVHD 빈도는 40%, 3등급 이상의 경우는 12.6%에 불과하였으며, cGVHD의 경우도 각각 11.1%, 10%였다.⁴⁶⁾

동종항원에 대한 제대혈의 낮은 반응성을 고려한다면, 제대혈이식 이후에 재발률이 높으리라 추측할 수 있다. 그러나 실질적으로 제대혈이식 이후의 재발률이 골수이식 이후의 재발률과 비슷한 것으로 볼 때, 이식 편대백혈병반응은 정상적으로 일어난 것으로 생각한다.^{42,53)}

2) 성인: 소아에서의 제대혈이식 성적이 고무적인 관례로 성인에 있어서도 많은 임상결과들이 보고되고 있지만,⁵⁴⁻⁶²⁾ 이식에 필요한 총유효세포수의 상대적 부족으로 인하여 많은 환자들에게 적용되지 못하고 있다.

소아에서와 마찬가지로 호중구 생착일은 22~32일로 나타나지만, 생착실패율은 35%까지 높게 보고되고 있는 것이 특징이다.⁵⁴⁻⁶⁰⁾ 이것은 아마도 총유효세포수가 상대적으로 적고, HLA가 2개 불일치하는 경우가 많았기 때문으로 해석하고 있다.

소아의 경우에는 제대혈이식의 경우라도 골수이식에 비하여 중증감염의 빈도가 높지 않았으나,⁴⁷⁾ 성인에 있어서는 비혈연 골수이식을 받았던 환자들보다 비혈연 제대혈이식을 받았던 환자들에서 중증감염의 빈도가 높았다. 특히 이식 100일 이전에는 중증감염의 55%가 세균성이었으며, 100일 이후에는 55%가 바이러스성이었다.⁶³⁾

aGVHD의 빈도는 성인 제대혈이식의 경우에도 HLA 완전일치 골수이식과 비슷하였으나,^{55,56)} cGVHD의 빈도는 80%까지 높게 나타났으며 확대병기(extensive type)도 46%에 달했다.⁵⁶⁾

3) 2단위 제대혈이식: 1단위의 제대혈로는 세포수가 부족하여 제대혈이식이 불가능한 환자의 경우에 2단위 제대혈이식이 비교적 안전하고 효과적인 방법으로 추천되고 있다.^{32,35,64-71)} Wagner 등⁷²⁾은 1단위 제대혈이식과 2단위 제대혈이식의 치료성적을 비교해 보았을 때, 치료관련 사망률, aGVHD, 호중구 및 혈소판 생착률, 무질병생존율 그리고 전체생존율의 차이는 없었다고 하였다. 특히 재미있는 사실은 2단위 제대혈이식 이후에 결국에는 1단위의 제대혈만 살아남아서 지속적인 조혈기능을 유지하는 것인데, 그 이전에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않다.

국내에서 31명의 소아에게 시행하였던 2단위 제대혈이식의 경우에 호중구 생착일은 21일(11~86일), 혈

소판 생착일은 45일(23~137일)이었으며, aGVHD는 2등급 이상이 31%, 3등급 이상이 3.4%였다. 또한, 대상 환자 수와 추적관찰 기간의 한계가 있기는 하지만, 전체 생존율도 약 50%로서 국내에서 시행되었던 1단위 제대혈이식의 7년 추정 생존율인 50.9%와 큰 차이는 없었다.^{35,46)}

3. 이식용 제대혈 선택기준(Donor selection criteria)

효과적인 비혈연 조혈모세포이식을 위해서는 검색된 조혈모세포 중에서 어떤 조혈모세포를 선택하느냐 하는 것이 가장 중요하다. 비혈연 골수이식의 경우에는 골수기증자의 혈액형이나 체중, 성별과는 무관하며, 나이가 어릴수록 이식성적의 향상을 가져올 수 있다고 알려져 있다.⁷³⁾ 그러나 제대혈이식의 경우에는 이와 같은 연구결과들이 아직까지는 제한적이다. 특히 비혈연 조혈모세포이식을 위한 골수와 제대혈이 동시에 검색되는 경우에는 더욱 더 조혈모세포 선택에 있어서 어려움이 따른다. 지금까지의 임상결과들을 배경으로 이에 대한 도움을 얻고자 한다.

1) 총유헤세포수 및 CD34 양성 세포수: 제대혈이식의 치료성적을 좌우하는 데는 주입되는 세포수가 가장 중요한 인자이며, 세포수가 많게 되면 HLA 불일치를 일부 극복할 수도 있다. 많은 연구자들이 성공적인 제대혈이식을 위한 최소한의 주입세포수로서 $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ 을 추천하고 있지만,^{40,43,74,75)} 최근의 Eurocord 연구 결과에서는 악성질환 환자의 경우에는 $2 \times 10^7/\text{kg}$, 비악성질환 환자의 경우에는 $3.5 \times 10^7/\text{kg}$ 를 추천하고 있다.⁷⁶⁾ 그래서 이들은 전체적으로 $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ 이하의 제대혈은 사용하지 않는 것이 좋으며, 가장 좋은 제대혈의 선택기준으로서 다음과 같이 추천하고 있다. 즉, HLA 일치 제대혈의 경우에는 $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ 이상, HLA 1개 불일치의 경우에는 $4.0 \times 10^7/\text{kg}$ 이상, HLA 2개 불일치의 경우에는 $5.0 \times 10^7/\text{kg}$ 이상의 유헤세포를 포함한 제대혈을 추천한다. CD34 양성세포수도 제대혈이식에 중요한 지표로 사용되고 있으며, 최소한 $1 \times 10^5/\text{kg}$ 의 CD34 양성세포수가 필요하며, 몇몇 연구자들은 $2 \times 10^5/\text{kg}$ 이상이 적당하다고 주장한다.^{40,43)}

Minnesota 그룹에서는 총유헤세포수가 $3.0 \times 10^7/\text{kg}$ 이상 되지 않는 경우에는 2단위 제대혈이식을 시행하고 있으며, 각각의 제대혈당 $1.5 \times 10^7/\text{kg}$ 이상의 유헤세포수가 포함되어 있는 것을 추천하고 있다. 2단위 제대혈이식을 시행하였을 때 결국에는 1단위 제대혈만 지속적인 조혈기능을 유지하고 있는데, 제대혈 간의

세포수 차이, HLA 불일치 위치, 주입순서, ABO 혈액형 및 성별 차이 등과 같이 지금까지는 어떠한 인자가 지속적인 생착에 관여하는지는 잘 알려져 있지 않다.

2) 조직적합항원: 다른 조혈모세포이식과 마찬가지로 공여자와 수혜자 사이의 HLA 일치 여부가 중요한 인자로 알려지고 있다. 제대혈에 포함되어 있는 T 림프구의 면역학적 특성상 골수나 말초혈 공여자에 비하여 HLA가 일부 틀리더라도 이에 따른 면역학적인 부작용을 비롯한 치료성적에는 큰 영향을 주지 않고 있다.^{26-29,51)} 하지만 제대혈이식의 경우 HLA 불일치 정도가 0~2개인 경우가 3개 이상인 경우보다는 의미 있는 생존율 향상을 보이고 있다. 악성질환 환자에서는 HLA 불일치 정도가 높을수록 생착실패율이 높아지지만 재발의 위험성은 줄어들기 때문에 무병생존율에는 영향을 미치지 않고 있다. 반면에 비악성질환 환자의 경우에는 HLA 불일치 정도가 높을수록 전체생존율이 감소하게 된다.⁷⁶⁾

한편, 최근의 보고에서는 HLA 불일치 방향에 따라서 예후에 영향을 미칠 수도 있다고도 한다. 즉, 이식편 대숙주방향으로 HLA 불일치가 있는 경우(이식편: heterozygote, 숙주: homozygote)에는 재발 이외의 사망률이나 2년 생존율에는 영향이 없지만, GVHD의 빈도가 증가할 수 있으며, 숙주편대이식편 방향으로 HLA 불일치가 높을수록(숙주: heterozygote, 이식편: homozygote) 생착실패율과 재발 이외의 사망률이 증가하고 2년 생존율이 감소하였다.⁷⁷⁾

Eapen 등은 16세 이하의 소아에서는 HLA가 일치하는 골수이식을 하는 경우보다 HLA가 일치하는 제대혈이식을 하는 경우에 5년 무백혈병 생존율이 더 높았으며, HLA 1~2개가 불일치하는 제대혈이식을 하는 경우라도 골수이식과 생존율이 비슷하였으므로 급성 백혈병의 경우에 HLA 일치하는 골수공여자가 있더라도 적절한 세포수를 가지는 HLA 일치 혹은 불일치 제대혈이식을 우선 시행하는 것을 권장하였다.⁷⁸⁾

3) 냉동보관 기간(Donor age): 제대혈은행의 저변 확대에 의하여 기증제대혈의 보관 건수가 전 세계적으로 늘어나고 있는 상태에서 비혈연제대혈이식을 하는 경우에 보관기간이 오래 된 제대혈의 사용이 불가피한 경우가 있을 것이다. 오랜 기간 보관했다가 제대혈이식을 하는 경우에는 세포생존율의 감소를 예상할 수는 있을 것이다. 특히 5년 이상 경과된 제대혈의 경우에는 세포사멸로 인하여 제대혈이식의 치료성적에 영향을 줄 수 있다는 우려적인 동물실험 결과도 있다.⁷⁹⁾ 하지만 최근까지 실제 임상연구결과인 Eurocord-Netcord

의 자료분석에 따르면 소아 1,176명과 성인 590명을 대상으로 조사한 결과 평균 2.49년의 냉동보관기간을 기준으로 무질병생존율의 차이는 없었다.⁸⁰⁾

국내에서도 기증제대혈이 보관되기 시작한 것은 1997년부터이며, 2007년 9월 현재까지 국내에서 가장 많은 기증제대혈을 공급하여 제대혈이식이 이루어진 제대혈은행을 대상으로 조사한 결과 65단위의 기증제대혈의 냉동보관기간은 중앙값 1.43년(0.14~4.1년)이었으며, 냉동보관 기간의 차이에 따른 제대혈이식 환자의 생착율, 생존율 등과는 관계가 없었다(이영호, unpublished data).

4) 기타: 골수이식의 경우와는 달리 제대혈이식의 경우에는 제대혈과 수혜자의 ABO 혈액형이 다르면, 치료관련 사망률, 전체생존율, 무질병생존율의 차이를 보이고 있다.⁸⁰⁾ 제대혈에 포함되어 있는 CFU-GM 수도 제대혈이식의 결과에 영향을 준다는 보고가 있으나, 측정 기관마다 다양한 결과들을 보고하고 있기 때문에 대규모의 연구가 필요하다.^{40,43)}

4. 제대혈이식의 미래

제대혈이식은 다른 종류의 조혈모세포이식에 비하여 여러 가지 장점을 가지고 있으나, 해결해야 할 가장 큰 장벽은 세포수의 부족과 생착의 지연을 들 수 있다. 이와 같은 문제점을 극복하기 위하여 여러 가지 연구가 진행되고 있다.

제대혈에 포함된 유핵세포수의 부족을 해결하기 위하여 현재는 2단위 제대혈이식이 시행되고 있다. 2단위 제대혈이식 이외에도 부족한 세포수를 극복하기 위한 방법으로는 제대혈의 체외증폭이다. 지금까지 체외증폭을 통하여 조혈모세포수를 늘려보기 위한 실험 연구들⁸¹⁻⁸⁴⁾이 진행되고 있을 뿐만 아니라 임상적으로도 시도가 되었다.⁸⁵⁾ 실험연구에서는 조혈모세포의 수적인 증식이나 귀소능과 관련된 조혈모세포의 표면항원의 발현증가 등⁸⁶⁾과 같은 긍정적인 결과들도 보고되고 있지만, 아직까지는 미성숙세포의 증식보다는 비교적 성숙한 세포의 증식과 함께 세포사멸의 증가, 골수로의 귀소능 저하 등이 한계점으로 지적되며, 실제 임상에서도 바람직한 결과들이 많지 않은 실정이다.

또 다른 시도로는 중간엽줄기세포의 동시 주입을 통하여 생착을 촉진시킨다든지^{87,88)} 제대혈 조혈모세포를 골수에 직접 주사함으로써 세포의 손실을 최소화함과 동시에 골수로의 귀소능을 최대화하는 연구도 이루어지고 있다.⁸⁹⁾ 특히 최근에는 줄기세포 적소(stem cell niche)의 기능을 변화시켜 조혈기능을 촉진하고자 부

갑상선호르몬으로 골모세포(osteoblast)를 자극하는 방법도 제대혈이식의 치료성적 향상에 밝은 전망을 제시하고 있다.⁹⁰⁻⁹²⁾

제대혈은행

제대혈이 난치성 혈액질환이나 유전성질환 치료를 위한 조혈모세포이식의 중요한 자원으로 활용되고 있다. 이러한 과학적인 발전으로 제대혈은행의 필요성은 꾸준히 제기되고 있는 반면에, 제대혈이 세포치료제의 중요한 자원으로 활용될 수 있다는 이론적 배경을 근거로 해서 가족제대혈은행과 기증제대혈은행의 역할이나 필요성에 관한 논쟁이 계속되고 있는 것도 사실이다. 제대혈을 채취하여 보관될 때까지의 과정과 제대혈은행의 운영형태 및 발전방향을 살펴본다.

1. 제대혈의 채취 및 보관과정

제대혈을 채취하기 위해서는 태반과 탯줄이 완전히 만출된 이후에 분만과정과 무관하게 제3자에 의하여 채취되기도 하지만, 신생아 출산이 이루어지고 탯줄을 절단한 다음 태반이 만출되기 이전에 탯줄정맥에 주사하여 채혈백에 채취하는 방법이 가장 널리 사용되고 있다.⁹³⁾ 이렇게 채취하더라도 산모나 태아의 건강에는 아무런 영향이 없으며, 채취되는 제대혈의 양은 평균 100mL 정도 된다. 제왕절개 산모의 경우에도 채취과정이나 원칙은 동일하게 적용하고 있다. 그러나 채취량에 있어서는 제왕절개의 경우보다 정상 분만의 경우에 더 많이 채취할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁹⁴⁾

제대혈을 채취한 다음에는 적혈구와 혈장 부분을 제거하고 유핵세포만 분리하기 위한 제대혈 농축과정이 필요하다. 이는 최소한의 용적으로 장기간 냉동보관 가능하게 하기 위함이다. 제대혈농축을 위해서는 채취한 제대혈에 Ficoll-Hypaque, Percoll, starch, methylcellulose, gelatin 등(주로 hydroxyethyl starch)을 첨가하고 원심분리를 해서 적혈구와 혈장을 제거한 다음 단핵구 부분만 농축하는 방법을 주로 사용하고 있다.⁹⁵⁾ 제대혈 처리과정은 주로 수동으로 이루어져 왔으나, 최근 제대혈 보관량이 많은 제대혈은행에서는 간편하고 안전한 자동화 시스템을 이용하기도 한다.⁹⁶⁾

제대혈 농축과정이 끝나고 나면 섭씨 영하 196도의 질소탱크에 보관하면서 장기간 조혈모세포의 생존율을 보존하기 위한 과정이 이루어진다. 즉, 냉동백에 농축된 제대혈과 알부민이나 혈장을 섞고 25mL 정도의 용량을 유지한 다음 냉동보호제인 dimethylsulfoxide

(DMSO)를 첨가한다. DMSO 첨가 이후에는 냉동백을 프로그램화 냉동기에 넣어서 단계적으로 온도를 낮추어 준 다음, 질소탱크에 장기간 보관하게 된다.⁹⁷⁾

2. 제대혈은행 현황 및 관리 시스템

제대혈은행에는 아무런 대가 없이 순수하게 기증된 제대혈을 보관하는 기증제대혈은행(공여제대혈은행)과 보관하는 제대혈 제공자나 그의 가족들에게만 한정적으로 사용할 수 있도록 계약에 의해서 위탁보관을 하고 있는 가족제대혈은행의 두 가지 형태가 세계적으로 운영되고 있다. 제대혈은행은 처음에는 주로 기증제대혈은행의 형태로 운영되기 시작하였으나, 일부 국가들에서는 영리목적의 가족제대혈은행이 운영되기 시작하면서 보관제대혈의 활용도 및 비용효과적인 측면에서 논란이 지속되고 있다. 이러한 제대혈은행들의 국내외 운영형태와 관리 시스템에 관하여 알아본다.

1) 기증 제대혈은행: 제대혈은행은 여러 난치성 질환 환자의 치료목적으로 프랑스, 독일 등 서유럽에서 시작이 되었으며, 아무런 대가 없이 순수하게 기증받은 건강한 산모로부터의 기증제대혈을 냉동보관하고 있다. 유럽에서의 첫 제대혈은행은 1995년 Milan (Italy)과 Dusseldorf (Germany)에 설립되었고 이어서 Group for the Collection and Expansion of Hematopoietic Cells (GRACE)을 만들었다. 이들은 1997년 3월 NetCORD라는 시스템을 만들어서 Milan과 Dusseldorf 제대혈은행이 같은 시스템에서 보관된 제대혈을 찾는 시도를 하였다. 이러한 새로운 시도로 1997, 1998년도에 중복된 검색비율이 2,953명 중 16%로 감소하였다고 한다. 이렇게 시작된 NetCORD 시스템에는 2007년 현재 전 세계적으로 23개 도시 제대혈은행들의 데이터를 중앙 관리하는 네트워크 시스템을 갖추고 있으며, 여기에는 엄격한 품질기준에 부합되는 기증제대혈만 2007년 6월 현재 148,679개가 등록되어 있다(Table 1).³¹⁾

미국에서도 첫 제대혈이식이 성공한 이래 Cord Blood Transplantation Study (COBLT)의 계획에 따라 제대혈 보관이 이루어지기 시작하였다. 미국의 기증제대혈은행은 1993년에 세계에서 최초로 설립되어 가장 큰 규모로 운영하고 있는 뉴욕제대혈은행이 대표적이며, NetCORD 시스템에 가입하여 가장 중추적인 역할을 담당하고 있다. 다른 기증제대혈은행들은 National Marrow Donor Program (NMDP)에 참여하는 군(12여개)과 참여하지 않는 군(10여개)으로 나누어져 일종의 경쟁체제를 유지하고 있다. 하지만 이들 제대혈은행들은 필요한 환자들에게 신속하고 편리하게 제대혈

을 검색 및 공급해 주기 위해 Cord Blood Donor Foundation에서 제대혈 데이터를 중앙화하여 관리하고 있다.

일본에서의 기증제대혈은행은 1999년 8월 전국 각 지역의 독립된 9개의 기증제대혈은행이 일본 제대혈은행네트워크(Japan cord blood bank network, JCBBN)를 설립하였으며 후생성에서 재정지원을 받고 있다. JCBBN은 전국 각지의 제대혈 은행이 공동으로 5년간 2만 단위의 기증제대혈을 보관하는 것을 목표로 하고, 제대혈이식에 필요한 HLA 정보의 관리 및 적합한 제대혈의 공개 검색 등 이식이 공평하고 안전하게 행해지기 위한 사업을 실시하고 있다. 또한, 제대혈의 채취, 보관 방법에 대한 표준화 및 감염에 관한 대책 등 보다 안전한 제대혈의 보관과 제공에 대한 사업도 같이 수행을 하고 있다. JCBBN에는 2006년 3월까지 약 20,000 단위의 제대혈을 보유하고 2,300여 건에 달하는 제대혈이식이 시행되었다. 그러나 미국과 유사하게 일본에서도 동경대학교 소재의 동경제대혈은행만이 NetCORD에 가입하여 국제적인 활동을 하고 있다.

한편, 아시아권에서는 한국, 일본, 중국, 대만, 태국, 베트남 등이 2000년 AsiaCORD를 구성하였다. 현재로서는 AsiaCORD라는 조직이 만들어지고 사무소가 동경에 있지만 NetCORD와 달리 제대혈 데이터가 서로 공유되어 있지 않기 때문에, AsiaCORD에 제대혈 검색 의뢰를 하게 되면 동경 제대혈은행에서 먼저 검색을 한 뒤, 각 참가 제대혈은행에 재 검색의뢰를 하여 결과를 의료기관에 통보해주는 방식을 취하고 있다. 따라서 아직까지는 참가 제대혈은행들끼리만 정보를 교환하며, 실질적으로 환자들의 치료에 도움을 주는 시스템은 갖추지 못하고 있다.

우리나라는 1997년 삼성서울병원과 가톨릭대학교에 기증제대혈은행이 설립된 이래, 2007년 현재 순수한 기증제대혈은행 사업만을 하고 있는 곳은 네 군데이다. 2002년에는 부산경남제대혈은행이 설립되어 부산광역시 지원 받고 운영 중이며, 2005년에는 서울특별시립 보라매병원 제대혈은행이 서울특별시의 지원을, 2007년에는 대구파티마병원 제대혈은행이 대구광역시의 지원을 받기 시작하였다. 그 이외에도 대학병원 등과 같은 의료기관을 중심으로 자체적인 예산으로 운영되고 있는 기증제대혈은행이 다섯 곳, 기타 민간 제대혈은행에서 회사의 이미지 개선 혹은 기업이익의 사회 환원 등의 이유로 가족제대혈은행 프로그램과 함께 기증제대혈은행 사업을 운영해오고 있다.

우리나라에서도 각 제대혈은행들의 정보 공유와 환

자 및 의료기관의 제대혈활용의 효율성을 위하여 2001년 6월에 한국조혈모세포은행협회(Korea Marrow Donor Program, KMDP)를 중심으로 3개 제대혈은행이 중앙제대혈데이터센터를 설립하였다. 2005년 8월 보건복지부에서 제대혈은행 표준업무지침을 발표한 이후부터는 표준업무지침의 기준에 적합한 기증제대혈만을 대상으로 2006년 11월에 7개 제대혈은행과 협약을 맺어 KMDP에 한국제대혈네트워크(KoreaCORD)를 구성하여 운영해오고 있다. KoreaCORD에서는 2007년 9월 현재 10,704단위의 제대혈 데이터가 등록되어 있으며, 2001년부터 210례의 비혈연 제대혈이식이 이루어졌다. 또한 가톨릭조혈모세포은행과 대구파티마병원 제대혈은행이 자료를 공유하면서 2007년 9월 현재 900여 단위를 보관하고 있으며, 1례의 비혈연 제대혈이식이 이루어졌다.

2) 가족 제대혈은행: 난치성 환자들의 치료목적으로 시작된 제대혈은행은 기증제대혈을 보관하는 목적으로 시작이 되었으나, 상업적 목적으로 민간 제대혈은행들이 미국에서부터 생겨나기 시작하였다. 미국의 민간 제대혈은행(Private Bank)은 1995년 Boston에 New England Cord Blood Bank가 설립되기 시작하면서 최근 2007년까지 20여 기관이 존재한다. 제대혈의 채취 및 처리를 위한 비용과 매년 저장을 위한 비용을 부담하는 대신 제대혈의 소유가 아기의 부모에게 있으며, 가족 구성원을 위해 이용된다는 의미로 가족제대혈은행(Family Bank)이라고 부르기도 한다. 채취비용은 \$1,000~\$1,500, 보관비용은 매년 \$100을 부담하고 있다.⁹⁸⁾ 한편, 대부분의 민간 제대혈은행은 American Association of Blood Bank (AABB)나 American Association of Tissue Bank (AATB)에서 인증을 받고 있다.

전 세계적으로 현재 운영 중인 가족 제대혈은행은 북미에 36기관, 유럽에 14기관, 일본에 3기관 등인데, 국내에만도 13기관이 있다. 특히, 우리나라의 경우에는 외국과 달리 민간제대혈은행에서 기증제대혈보다는 상업적인 목적으로 가족제대혈의 홍보를 많이 하였던 관계로 일반국민들은 제대혈을 보관하려면 당연히 가족제대혈 용도로 보관하는 것으로 알고 있을 정도이다. 이렇게 보관된 가족제대혈은 2007년 9월 현재 약 200,000단위에 달하고 있다. 물론 기증제대혈의 필요성에 대한 홍보 부족의 원인도 있겠지만, 홍보이전에 국가적인 차원의 기증제대혈 보관시스템이 준비가 되어야 한다는 선결 문제 때문에 자연스럽게 가족제대혈은행이 급속 신장하게 되었다.

이러한 가족제대혈은행에 보관된 제대혈이 다시 활용되는 경우를 보면, 최근 미국의 한 민간 제대혈은행에서는 250,000단위의 가족제대혈을 보관하고 있으며, 34명(0.01%)의 환자에게 치료로 이용이 되었다고 하였다. 대부분은 제대혈 제공자의 형제를 위한 치료로 사용이 되었다.⁹⁸⁾ 국내의 경우를 보면 2006년 3월 현재까지 6개 제대혈은행에 보관되어 있는 가족제대혈 총 138,548단위 중에서 조혈모세포이식용으로 불출된 제대혈은 9례(0.0006%)에 불과하였다.⁹⁹⁾ 실제로 가족제대혈은행에 보관된 제대혈의 경우에는 신생아 자신이 백혈병이나 유전성질환에 걸린 경우에는 사용할 수 없으며, 향후 세포치료 용도로 사용될 이론적 잠재성은 충분히 있지만 아직까지 임상적인 결론을 내릴 수 없는 실정이다. 뉴욕제대혈은행의 Rubinstein 박사에 따르면 기증제대혈의 이용률은 30%, 가족제대혈의 사용가능성은 3% 미만이므로 가족제대혈은행 무용론까지 주장하고 있다(personal communication).

최근 영국에서는 민간 제대혈은행에서 가족제대혈 프로그램의 수익금 전체로 기증제대혈 프로그램을 운영하는 새로운 형태의 기증-가족 제대혈은행(Public-Private Cord Blood Bank)을 세계 최초로 설립하였다고 보고하고 있다.¹⁰⁰⁾

제대혈 관련 정책

최근 의학의 발전으로 제대혈을 이용한 난치병 치료에 많은 진전을 보이고 있다. 이와 같은 과학의 발전으로 말미암아 얼마 전까지만 해도 버려지고 있던 제대혈을 냉동보관했다가 실제 치료에 이용하는 제대혈은행들이 생겨나기 시작하였다. 이와 같은 제대혈이 질병치료에 효과적으로 사용되기 위해서는 냉동보관되는 제대혈에 대한 품질관리가 우선 되어야 할 것이며, 보다 신속하고 효율적으로 이용하기 위한 제대혈 정보 네트워크 구축이 필수적이다.

또한, 제대혈을 연구와 임상에 효율적으로 사용하기 위해서는 인프라구축을 위한 국가적인 차원에서의 정책적인 뒷받침이 선행되어야 할 것이다. 이에 대한 대비책으로 현재 외국뿐만 아니라 우리나라에서는 제대혈관리를 위한 국가적인 차원의 노력들이 어디까지 진행되어 있는지 알아보기로 한다.

1. 품질관리 체계

1) 외국: 유럽이나 미국 등 외국의 경우에는 제대혈은행들이 자체적인 품질관리 프로그램을 운영하기도

하지만, 객관적인 품질관리 인증을 위하여 자발적 단체인 Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT)에서 이를 담당하고 있다. 1996년에 제대혈 관련 전문학회인 American Society of Blood and Marrow Transplant (ASBMT)와 International Society for Cellular therapy (ISCT)가 공동으로 Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy (FAHCT)를 설립하여 1998년부터 인증심사를 시작하였다. FAHCT는 2000년에 NetCORD와 함께 제대혈보관을 위한 국제 표준지침을 제정하였으며, 2002년에는 FACT로 그 명칭을 바꾸게 되었다. 2006년에는 Joint Accreditation Committee ISCT & EBMT (JACIE)를 구성하여 FACT-JACIE 표준지침을 발표하였다. 즉, FACT는 이와 같은 발전을 해오면서 미국과 유럽의 제대혈이식 전문학회, 국제적 세포치료학회와 같은 전문 의료인들의 동참을 이끌어냄과 동시에 세계 최대의 제대혈은행 네트워크와 연계 시스템을 구축함으로써 명실상부한 세계적 품질관리 인증기관으로서 자리 잡게 되었다. FACT는 Fig. 4와 같은 직제하에서 운영되고 있으며, FACT의 운영위원회에는 ASBMT, ISCT, JACIE, NMDP가 참여하고 있으며, 표준지침의 엄격한 기준에 의거하여 제대혈의 관리 및 인증심사를 시행하고 있다. 표준지침의 내용으로는 제대혈은행의 질관리, 운영지침, 제대혈 제공자 관리 및 채취기준, 제대혈의 농축, 냉동보관 및 공급 등에 관한 지침을 제시하고 있다. 2007년 5월 현재 FACT에 이미 인증심사를 받은 제대혈은행은 14기관, 심사 신청을 해놓은 곳은 54기관에 달하고 있다.¹⁰¹⁾

2) 국내: 국내에서도 제대혈의 품질관리와 제대혈은행의 네트워크 구축을 위하여 약 10년 전부터 일부 대학병원들을 중심으로 제대혈의 채취 및 분리방법의 표준화,¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ 냉동보관법,¹⁰⁵⁾ 제대혈은행의 운영방안¹⁰⁶⁾ 등 한국 제대혈은행 설립을 위한 많은 연구들을 진행

하였으며, 제대혈은행 네트워크 구축을 위한 정책 용역연구도⁹⁹⁾ 시행하였다. 한편 2002년에는 대한조혈모세포이식학회에서 제대혈위원회를 구성하여 FACT, AABB, 일본 등의 제대혈은행 업무지침을 근거로 한 제대혈은행 표준업무지침을 제정하고 2005년 8월에 보건복지부를 통하여 공포하였다.

그러나 국내에서는 보건복지부의 업무지침에 의거하여 각 제대혈은행들이 자체적으로 제대혈의 품질관리를 하도록 권유하고 있는 상태이며, 아직까지 이에 대한 인증심사제도가 정착되어 있지 않다. 그래서 2007년부터 대한조혈모세포이식학회를 중심으로 국내 제대혈은행들에 대한 객관적인 인증심사 제도를 준비하고 있는 상태이다.

2. 기증제대혈은행 운영을 위한 국가 정책

1) 외국: 미국의 경우에는 2004년도에 제대혈에 관한 법안을 의회에서 통과시키면서 국가적인 차원의 기증제대혈은행 운영을 위하여 \$10,000,000 (약 100억원)의 예산을 집행하기로 결정을 하였다. 또한 기증제대혈은행의 관리는 연방정부 및 주정부의 법안에 의거하여 담당하고 있으나, 국가 전체적으로 표준화되어 있지 않기 때문에 이를 표준화된 지침으로 관리하기 위한 미국 의학원의 정책개발 보고서를 2005년에 발표하였다.¹⁰⁷⁾ 그중에서 중요한 내용을 살펴보면 다음과 같다. 즉, 국가적인 기증제대혈은행의 규모는 일단 100,000 단위 확보를 목표로 한다. 그리고, 제대혈이식의 치료성적에 대한 임상결과들을 지속적으로 분석하면서, 제대혈위원회에서 논의하여 보관규모를 점차 늘려간다. 기증제대혈의 관리를 위하여 정부차원의 제대혈위원회를 설치하고, 전국적인 기증제대혈 관리센터를 설립하여 제대혈이식의 치료결과에 대한 데이터베이스를 개발한다. 또한, 기증제대혈 관리센터나 제대혈위원회 등의 운영뿐만 아니라 기증제대혈을 늘리기 위한 예산은 국가에서 지원한다.

일본에서도 제대혈관리를 위한 관계 법령이 아직까지는 정비되지 않았으므로 후생성 산하에 제대혈관리위원회와 같은 조직이 없다. 그러나, 현재 후생성에서는 기증제대혈의 채취, 검사, 보관 및 장비와 인력 등에 관한 일부의 예산(약 60~70%)을 지원해 주고 있으며, 제대혈이식을 시행하는 경우 수혜자로부터 제대혈 제공에 관한 비용을 받지 않고 전액 정부에서 부담하고 있다.

2) 국내: 우리나라에서는 기증제대혈은행의 운영을 위해서 광역 지방자치단체에서 일부 지원을 해주고 있

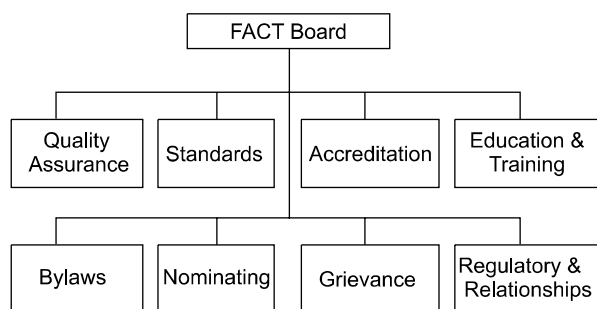


Fig. 4. The structure of organization of FACT.

는 것이 전부이다. 이러한 지원도 일관성 있는 장기 계획하에서 이루어지는 것이 아니므로, 국가적인 차원의 정책을 근거로 해서 전국적인 제대혈은행의 관리가 이루어져야 할 것이다. 제대혈은행의 지원과 관리 근거를 마련하기 위해서 우선 제대혈 관련 법안 연구^{108,109)}를 근거로 2005년에 제대혈 관리법안을 국회에 제출해 놓은 상태이다. 제대혈 관련 법안에는 제대혈의 엄격한 품질관리를 위한 법적 근거와 함께, 기증제대혈은행의 국가관리 및 재정적 지원에 대한 내용을 주로 담고 있다.¹¹⁰⁾

이러한 법적 근거를 마련함과 동시에, 제대혈관리에 관한 정책보고서⁹⁹⁾를 바탕으로 정부차원의 제대혈관리 종합대책을 마련하였다. 2006년 마련한 보건복지부의 제대혈관리 종합대책(안)은 다음과 같다. 우선, 중앙정부 차원의 제대혈관리 위원회를 신설해서 제대혈 관련 제반 문제를 심의한다. 기증제대혈은행은 채취 지역을 고려하여 3개 권역별로 구분하되, 수도권, 영남권, 충청·호남권역으로 설정하는 것이 바람직하며, 막대한 예산이 소요되는 신규 기증제대혈은행의 설립은 최소화하고, 기존 제대혈은행들 중에서 심사를 통해 지정하는 방안을 모색한다. 지정된 기증제대혈은행에 대해서는 제대혈 보관을 위한 인프라 지원 및 보관 비용을 지원하되 데이터 및 기증제대혈의 사용권리는 국가 소유로 한다. 일차적으로 보관해야 할 전체 기증제대혈의 수는 향후 5년간 5만 단위를 확보를 목표로 연도별로 예산 확보를 추진하되 수요와 공급을 바탕으로 재평가하기로 한다. 제대혈 정보관리체계 측면에서는 골수와 제대혈의 데이터관리는 통합관리하는 것이 바람직하며, 보건복지부의 생명지원팀, 암관리팀과 KONOS, 식품의약품안전청, KMDP 등 관련기관간의 역할에 대한 재설정과 검토가 필요하다.

결 론

제대혈은 난치성 혈액질환, 유전성질환 등의 치료에 유용한 자원으로 활용되고 있지만, 임상에서 보다 널리 사용되기 위해서는 세포수의 부족과 생착지연 등의 문제점이 해결되어야 하며, 제대혈이식의 보험급여 기준 확대나 기증제대혈은행의 활성화 또한 필수적이다. 기증제대혈은행의 활성화를 위해서는 제대혈관리법이나 제대혈 관리 시스템 등 국가차원의 정책을 하루 빨리 입안하고 시행하는 것이 우선되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Knudtson S. In vitro growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood* 1974;43:357-61.
- 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) Blackburn S. Placental, fetal, and transitional circulation revisited. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006;20:290-4.
- 4) Caprioli A, Jaffredo T, Gautier R, Dubourg C, Dieterlen-Lièvre F. Blood-borne seeding by hematopoietic endothelial precursors from the allantois. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1641-6.
- 5) Caprioli A, Minko K, Drevon C, Eichmann A, Dieterlen-Lièvre F, Jaffredo T. Hemangioblast commitment in the avian allantois: cellular and molecular aspects. *Dev Biol* 2001;238:64-78.
- 6) Keelan JA, Marvin KW, Sato TA, Coleman M, McCowan LM, Mitchell MD. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1530-6.
- 7) Kauma S, Huff T, Krystal G, Ryan J, Takacs P, Turner T. The expression of stem cell factor and its receptor, c-kit in human endometrium and placental tissues during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1261-6.
- 8) Kovach NL, Lin N, Yednock T, Harlan JM, Broudy VC. Stem cell factor modulates avidity of alpha 4 beta 1 and alpha 5 beta 1 integrins expressed on hematopoietic cell lines. *Blood* 1995;85:159-67.
- 9) Lévesque JP, Leavesley DI, Niutta S, Vadas M, Simmons PJ. Cytokines increase human hemopoietic cell adhesiveness by activation of very late antigen (VLA)-4 and VLA-5 integrins. *J Exp Med* 1995;181:1805-15.
- 10) Lévesque JP, Haylock DN, Simmons PJ. Cytokine regulations of proliferation and cell adhesion are correlated events in human CD34+ hemopoietic progenitors. *Blood* 1996;88:1168-76.
- 11) Coulomb-L'Hermine A, Emilie D, Durand-Gasselin I, Galanaud P, Chaouat G. SDF-1 production by placental cells: a potent mechanism of inhibition of mother-to-fetus HIV transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:1097-8.

- 12) Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, Springer T, Gutierrez-Ramos JC. The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood. *J Exp Med* 1997;185:111-20.
- 13) Kim JP, Lee YH, Lee YA, Kim YD. A comparison of the kinetics of nucleated cells and CD34+ cells in neonatal peripheral blood and cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:478-85.
- 14) Sutherland DR, Keating A, Nayar R, Anania S, Stewart AK. Sensitive detection and enumeration of CD34+ cells in peripheral and cord blood by flow cytometry. *Exp Hematol* 1994;22:1003-10.
- 15) Wu AG, Michejda M, Mazumder A, et al. Analysis and characterization of hematopoietic progenitor cells from fetal bone marrow, adult bone marrow, peripheral blood, and cord blood. *Pediatr Res* 1999; 46:163-9.
- 16) Thilaganathan B, Nicolaides KH, Morgan G. Subpopulations of CD34-positive haemopoietic progenitors in fetal blood. *Br J Haematol* 1994;22:634-6.
- 17) Fritsch G, Stimpfl M, Kurz M, et al. The composition of CD34 subpopulations differs between bone marrow, blood and cord blood. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:169-78.
- 18) Hows JM, Bradley BA, Marsh JC, et al. Growth of human umbilical-cord blood in long term haemopoietic cultures. *Lancet* 1992;340:73-6.
- 19) Sutherland HJ, Eaves CJ, Eaves AC, Dragowska W, Lansdorp PM. Characterization and partial purification of human marrow cells capable of initiating long-term hematopoiesis in vitro. *Blood* 1989;74: 1563-70.
- 20) Verfaillie C, Blakolmer K, McGlave P. Purified primitive human hematopoietic progenitor cells with long-term in vitro repopulating capacity adhere selectively to irradiated bone marrow stroma. *J Exp Med* 1990;172:509-2.
- 21) Lee YH, Bae KL, Park SS, et al. CD34+HLA-DR+ cells in cord blood have better correlations than CD34+ cells with CFU-GM. *Cancer Res Ther Control* 1999;7:267-71.
- 22) Mayani H, Lansdorp PM. Thy-1 expression is linked to functional properties of primitive hematopoietic progenitor cells from human umbilical cord blood. *Blood* 1994;83:2410-7.
- 23) Steen R, Tjønnfjord GE, Egeland T. Comparison of the phenotype and clonogenicity of normal CD34+ cells from umbilical cord blood, granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood, and adult human bone marrow. *J Hematother* 1994;93: 253-62.
- 24) Pettengell R, Luft T, Henschler R, et al. Direct comparison by limiting dilution analysis of long-term culture initiating cells in human bone marrow, umbilical cord blood and blood stem cells. *Blood* 1994;84:3653-9.
- 25) Lee YH, Lee YA, Noh KT, et al. Homing-associated cell adhesion molecules and cell cycle status on the nucleated cells in the bone marrow, mobilized peripheral blood and cord blood. *J Korean Med Sci* 2004;19:523-8.
- 26) Harris DT, Schumacher MJ, Locascio J, et al. Phenotypic and functional immaturity of human umbilical cord blood T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10006-10.
- 27) Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyère M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today* 1992; 13:215-8.
- 28) Clement LT, Vink PE, Bradley GE. Novel immunoregulatory functions of phenotypically distinct subpopulations of CD4+ cells in the human neonate. *J Immunol* 1990;145:102-8.
- 29) Deacock SJ, Schwarzer AP, Brige J, Batchelor JR, Goldman JM, Lechler RI. Evidence that umbilical cord blood contains a higher frequency of HLA Class II-specific alloreactive T cells than adult peripheral blood. A limiting dilution analysis. *Transplantation* 1992;53:1128-34.
- 30) Carcia-Vela J, Delgado I, Auray MC, Alvarez S, Bornstein R, Gilsanz F. Analysis of cord blood lymphocytes. Fourth International Cord Blood Congress: Processing, Banking, Biology & Transplants 1997:72.
- 31) NetCORD inventory and use on June, 2007. (Accessed September 15, 2007, at <https://www.netcord.org/inventory.html>.)
- 32) 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;105:1343-7.
- 33) Lee YH, Cho NC, Je KH, et al. Successful sibling cord blood stem cell transplantation for relapsed acute mixed lineage leukemia. *Korean J Hematol* 1999;34:471-6.
- 34) Kim KS. Report from Nursing Group of The Korean Society of Blood and Marrow Transplantation 2007.
- 35) Koo HH, Yoo KH, Sung KW, et al. Double unit

- cord blood transplantation in Korean children. The Proceedings of the 11th Congress of Asia Pacific Bone Marrow Transplantation 2006:64.
- 36) Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996;335:157-66.
 - 37) Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802.
 - 38) Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical cord blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995;346:214-9.
 - 39) Michel G, Rocha V, Chevret S, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. *Blood* 2003;102:4290-7.
 - 40) Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002;100:1611-8.
 - 41) Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;337:373-81.
 - 42) Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
 - 43) Barker JN, Davies SM, DeFor T, et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001;97:2957-61.
 - 44) Locatelli F, Rocha V, Chastang C, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. *Blood* 1999;93:3662-71.
 - 45) Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-43.
 - 46) Koo HH, Yoo KH, Sung KW, et al. Clinical results of cord blood transplantation in Korea. The Proceedings of the 3rd Annual Meeting of Asian Hematology Association 2005:46.
 - 47) Barker JN, Hough RE, van Burik JA, et al. Serious infections after unrelated donor transplantation in 136 children: impact of stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:362-70.
 - 48) Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
 - 49) Lim YJ, Lee YH, Koo HH, et al. Korean experience of infectious complications following cord blood stem cell transplantation in children. *ASH annual abstracts* 2007 (in press).
 - 50) Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000;342: 1846-54.
 - 51) Hwang WY, Samuel M, Tan D, Koh LP, Lim W, Linn YC. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:444-53.
 - 52) Madrigal JA, Cohen SB, Gluckman E, Charron DJ. Does cord blood transplantation result in lower graft-versus-host disease? It takes more than two to tango. *Hum Immunol* 1997;56:1-5.
 - 53) Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, Seshadri R, Duerst R, Kletzel M. Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:901-7.
 - 54) Rocha V, Arcese W, Sanz G, et al. Prognostic factors of outcome after unrelated cord blood transplant (UCBT) in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2000;96(Abstr):587a.
 - 55) Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276-85.
 - 56) 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.
 - 57) Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hemato-

- poietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1815-22.
- 58) Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2001;98:2332-8.
 - 59) Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. *Blood* 2004;104:3813-20.
 - 60) Cornetta K, Laughlin M, Carter S, et al. Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective Cord Blood Transplantation (COBLT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:149-60.
 - 61) 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.
 - 62) Long GD, Laughlin M, Madan B, et al. Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:772-80.
 - 63) Parody R, Martino R, Rovira M, et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:734-48.
 - 64) Kai S, Misawa M, Iseki T, et al. Double-unit cord transplantation in Japan. *ASH Annual meeting abstracts* 2004;104(Abstr):5166a.
 - 65) Barker JN, Weisdorf DJ, Wagner JE. Creation of a double chimera after transplantation of umbilical-cord blood from two partially matched unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1870-1.
 - 66) Brunstein CG, Barker J, DeFor T, French K, Weisdorf DJ, Wagner JE. Non-myeloablative umbilical cord blood transplantation: promising disease-free survival in 95 consecutive patients. *ASH Annual meeting abstracts* 2005;106(Abstr):559a.
 - 67) 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.
 - 68) Majhail NS, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Brunstein CG, Burns LJ. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:3804-7.
 - 69) Verneris MR, Brunstein CG, DeFor T, et al. Risk of relapse after umbilical cord blood transplantation in patients with acute leukemia: marked reduction in recipients of two units. *ASH Annual meeting abstracts* 2005;106(Abstr):305a.
 - 70) Ballen KK, Spitzer TR, Yeap B, et al. Excellent disease free survival after double cord blood transplantation using a reduced intensity chemotherapy only conditioning regimen in a diverse adult population. *ASH Annual meeting abstracts* 2005;106(Abstr):2048a.
 - 71) Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Brunstein CG, Wagner JE. Umbilical cord blood (UCB) transplantation after non-myeloablative (NMA) conditioning for advanced follicular leukemia: low transplant-related mortality and high progression-free survival. *ASH Annual meeting abstracts* 2005;106(Abstr):2900a.
 - 72) Majhail NS, Brunstein CG, Wagner JE. Double umbilical cord blood transplantation. *Curr Opinion Immunol* 2006;18:571-5.
 - 73) Kollman C, Howe CW, Anasetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001;98:2043-51.
 - 74) Hurley CK, Wagner JE, Setterholm MI, Confer DL. Advances in HLA: practical implications for selecting adult donors and cord blood units. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(S1):28-33.
 - 75) Wall DA, Carter SL, Kernan NA, et al. Busulfan/melphalan/antithymocyte globulin followed by unrelated donor cord blood transplantation for treatment of infant leukemia and leukemia in young children: the cord blood transplantation study (COLBT) experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:637-46.
 - 76) Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Curr Opinion Immunol* 2006;18:565-70.
 - 77) de Lima M, Patah PA, Saliba R, et al. Donor-recipient host-versus-graft human leukocyte antigen mismatches and outcome of cord blood transplants. The Proceedings of the 5th Annual International Umbilical Cord Blood Transplantation Symposium 2007.
 - 78) Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-54.

- 79) Shim JS, Cho B, Kim M, et al. Early apoptosis in CD34+ cells as a potential heterogeneity in quality of cryopreserved umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2006;135:210-3.
- 80) Rocha V, Gluckman E on behalf of the Eurocord-Netcord registry. Analysis of risk factors affecting survival after UCBT in children and adults with haematological malignancy. The Proceedings of the 5th Annual International Umbilical Cord Blood Transplantation Symposium 2007.
- 81) Briddell RA, Kern BP, Zilm KL, Stoney GB, McNiece IK. Purification of CD34+ cells is essential for optimal ex vivo expansion of umbilical cord blood cells. *J Hematother* 1997;6:145-50.
- 82) Piacibello W, Sanavio F, Garetto L, et al. Differential growth factor requirement of primitive cord blood hematopoietic stem cell for self-renewal and amplification vs proliferation and differentiation. *Leukemia* 1998;12:718-27.
- 83) Rice AM, Wood JA, Milross CG, et al. Prior cryopreservation of ex vivo expanded cord blood cells is not detrimental to engraftment as measured in the NOD-SCID mouse model. *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10:157-65.
- 84) Lazzari L, Lucchi S, Montemurro T, et al. Evaluation of the effect of cryopreservation on ex vivo expansion of hematopoietic progenitors from cord blood. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:693-8.
- 85) McNiece I, Shapall E. Ex vivo expansion of hematopoietic progenitor cells from cord blood-clinical experience. Third International Indianapolis Conference/Workshop 2001.
- 86) Lee YH, Han JY, Seo SY, et al. Stem cell expressing homing receptors could be expanded from cryopreserved and unselected cord blood. *J Korean Med Sci* 2004;19:635-9.
- 87) Park SK, Won JH, Kim HJ, et al. Co-transplantation of human mesenchymal stem cells promotes human CD34+ cells engraftment in a dose-dependent fashion in NOD/SCID mice. *J Korean Med Sci* 2007; 22:412-9.
- 88) Le Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2007;21:1733-8.
- 89) Castello S, Podestà M, Menditto VG, et al. Intra-bone marrow injection of bone marrow and cord blood cells: an alternative way of transplantation associated with a higher seeding efficiency. *Exp Hematol* 2004;32:782-7.
- 90) El-Badri NS, Wang BY, Cherry, Good RA. Osteoblasts promote engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells. *Exp Hematol* 1998;26:110-6.
- 91) Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, et al. Osteoblastic cells regulate the hematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003;425:841-6.
- 92) Calvi LM, Sims NA, Hunzelman JL, et al. Activated parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblastic cells differentially affects cortical and trabecular bone. *J Clin Invest* 2001;107:277-86.
- 93) Wong A, Yuen PM, Li K, Yu AL, Tsoi WC. Cord blood collection before and after placental delivery: levels of nucleated cells, hematopoietic progenitor cells, leukocyte subpopulations and macroscopic clots. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:133-8.
- 94) Pafumi C, Farina M, Bandiera S, et al. Differences in umbilical cord blood units collected during cesarean section, before or after the delivery of the placenta. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:73-7.
- 95) Harris DT, Schumacher MJ, Rychlik S, et al. Collection, separation and cryopreservation of umbilical cord blood for use in transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:135-43.
- 96) Zingsem J, Strasser E, Weisbach V, et al. Cord blood processing with an automated and functionally closed system. *Transfusion* 2003;43:806-13.
- 97) Berz D, McCormack EM, Winer ES, Colvin GA, Quesenberry PJ. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. *Am J Hematol* 2007;82:463-72.
- 98) Steinbrook R. The cord-blood-bank controversies. *N Engl J Med* 2004;351:2255-7.
- 99) Lee YH. Establishment of development and managing system for public cord blood bank. Report for The Ministry of Health and Welfare 2006.
- 100) Mayor S. World's first public-private cord blood bank launched in UK. *BMJ* 2007;334:277.
- 101) Warkentin PI. Accreditation process and cord blood bank standards. FACT cord blood bank inspection and accreditation workshop 2007.
- 102) Lee YH, Kim HS, Lee KS, et al. Standardization of cord blood separation method for establishment of Korean cord blood bank. *Korean J Hematol* 1999;34:235-40.
- 103) Lee YH, Bae KL, Park SS, et al. The effect of time interval and temperature between cord blood collection and processing on mononuclear cells and CD34+ cells. *Korean J Hematopoietic Stem Cell Transplant* 1997;1:47-53.
- 104) Lee YH, Park HW, Han H, Han JY, Kim JS, Kim HJ. An optimal condition for red cell depletion of cord blood with pentastarch. *Korean J Pediatr*

Hematol-Oncol 1999;6:124-30.

- 105) Lee KS. Long-term cryopreservation of hematopoietic stem cells by deep freezing method for umbilical cord blood stem cell transplantation. Korean J Pediatr Hematol-Oncol 1997;4:167-80.
 - 106) Choi YM. Umbilical cord blood stem cell transplantation. J Korean Med Assoc 1998;41:849-54.
 - 107) Meyer EA, Hanna K, Gebbie K. Cord blood-establishing a national hematopoietic stem cell bank program. WA: Institute of Medicine, The National Academies Press, 2005;1-314.
 - 108) Lee YH. Legal management of cord blood. Report for The Ministry of Health and Welfare 2004.
 - 109) Lee YH, Song YM. The private plan on management of umbilical cord blood. Korean J Med Law 2005;13:41-62.
 - 110) Lee YH, Kook H, Koo HH, et al. The guideline and statute for cord blood banks in Korea. The proceedings of the 3rd Annual meeting of Asian Hematology Association 2005:51-3.
-