

자가말초혈액 조혈모세포이식환자에서 생착과 관련된 인자들에 관한 연구

순천향대학교 의과대학 내과학교실, ¹종양혈액내과학교실

정기주 · 강명수 · 권기두 · 김경하 · 이종찬 · 이상철¹ · 김현정¹ · 배상병¹
김찬규¹ · 이남수¹ · 이규택¹ · 박성규¹ · 원종호¹ · 홍대식¹ · 박희숙¹

Influential Factors for Engraftment in Autologous Peripheral Hematopoietic Stem Cell Transplantation (APBSCT)

Ki Ju Jeung, Myung Soo Kang, Ki Du Kwon, Kyoung Ha Kim, Jong Chan Lee, Sang Chul Lee¹, Hyun Jung Kim¹, Sang Byung Bae¹, Chan Kyu Kim¹, Nam Su Lee¹, Kyu Taeg Lee¹, Sung Kyu Park¹, Jong Ho Won¹, Dae Sik Hong¹ and Hee Sook Park¹

Department of Internal Medicine and ¹Division of Hematology and Oncology, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Background: Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (APBSCT) has been widely used to treat various types of hematological disorders, metabolic diseases and congenital immunodeficiency. Hematopoietic recovery is important because prolonged duration of neutropenia and thrombocytopenia is associated with a higher risk of infection, bleeding and treatment related mortality. Many investigators have studied the factors that affect hematopoietic recovery after stem cell transplantation.

Methods: We retrospectively investigated the factors influencing hematopoietic engraftment in 112 patients with hematological malignancies and solid tumors who received APBSCT. We evaluated the gender, age, CD34⁺ cell number, conditioning regimens, and the type of tumor and their association with neutrophil and platelet engraftment.

Results: Post-transplant neutrophil engraftment ($>500/\mu\text{L}$) required a median of 11 days (range 6~50) and platelet engraftment 12 (range 1~78) days ($>20,000/\mu\text{L}$). The univariate analysis showed that the factors that positively affected hematopoietic recovery were: the type of conditioning regimens such as BEAM (BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan) and BEAC (BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, cyclophosphamide) versus BC (busulfan, cyclophosphamide), the CD34⁺ cell number and the disease diagnosis such as multiple myeloma versus acute myelogenous leukemia. The multivariate analysis showed only the CD34⁺ cell number ($5\sim10\times10^6/\text{kg}$) to be significantly associated with early neutrophil and platelet engraftment ($P<.001$).

Conclusion: These findings suggest that measurement of the CD34⁺ cell count may be sufficient to predict the time to engraftment after APBSCT. (*Korean J Hematol* 2007;42:301-308.)

Key Words: Engraftment, Autologous, Stem cell transplantation

접수 : 2007년 5월 9일, 수정 : 2007년 10월 22일

승인 : 2007년 10월 30일

교신저자 : 홍대식, 부천시 원미구 중동 1174

☎ 420-767, 순천향대학교 의과대학부속

부천병원 혈액종양내과

Tel: 032-621-5184, Fax: 032-621-5016

E-mail: dshong@schbc.ac.kr

Correspondence to : Dae Sik Hong, M.D.

Division of Hematology and Oncology, Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine

1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

Tel: +82-32-621-5184, Fax: +82-32-621-5016

E-mail: dshong@schbc.ac.kr

서 론

자가말초혈액 조혈모세포이식은 혈액종양질환, 고형암, 선천성 대사이상장애, 면역결핍, 자가면역질환 등의 다양한 분야에서 효과적인 치료방법으로 환자의 생존기간 및 사망률을 줄이고 일부에서는 완치까지 이룰 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 최근 이식방법과 지지치료의 발전으로 이식관련 사망률은 줄어들고 있으나 비교적 높은 편이며, 특히 조혈기능의 늦은 회복은 세균, 바이러스, 진균 감염 및 출혈의 위험성을 높여 이식관련 사망률을 높이는 요인으로 작용한다.

조혈기능의 회복과 관련되어 이를 예측할 수 있는 인자로 CD34 양성세포수, 항암요법의 기간 및 횟수, 감염, 전치치 약물독성, 조혈모세포의 근원(stem cell source) 등에 대한 많은 연구들이 활발히 진행되고 있다.²⁻⁴⁾ 특히 이식 시 주입되는 조혈모세포의 양은 이식의 성적을 좌우하는 중요한 인자로 알려져 있다.^{5,6)} 골수나 말초혈액 내의 조혈모세포에서 발현되는 CD 34 양성세포수는 조혈모세포의 양과 관련되어 가장 좋은 지표로 이용되고 있으며, 최근 생존율과 치료관련 사망률을 예측할 수 있는 주요 인자로 알려져 많은 연구들이 진행 중이다.^{7,8)}

이에 저자들은 자가말초혈액 조혈모세포이식치료를 받은 악성 혈액질환과 진행된 고형암환자를 대상으로 조혈기능 회복과 연관된 다양한 인자들에 관하여 분석하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1996년 1월부터 2006년 8월까지 자가말초혈액 조혈모세포이식술을 시행받은 112명의 악성혈액질환과 진행된 고형암 환자를 대상으로 하였다. 악성혈액질환은 81명으로 비호지킨림프종 39명, 다발성골수종 26명, 급성 골수구성백혈병 12명, 급성림프구성백혈병 4명이었으며 진행된 고형암환자는 31명으로 유방암 12명, 육종 7명, 난소암 5명, 생식세포종 3명, 소세포암 2명, 기타 2명이 포함되었다.

2. 자가말초혈액 조혈모세포의 가동화, 채집, 전치치 및 이식

대상 환자 모두 고용량 항암화학요법 종료 후 절대 호중구수가 $500/\mu\text{L}$ 미만 시부터 과립구 집락자극인

자(G-CSF) $5\sim 10\mu\text{g/kg/day}$ 를 피하 주사하여 가동화하였으며 조혈모세포 채집이 끝나는 전날까지 투여하였다. 골수회복시기(백혈구가 $2,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복하는 시기)에 말초혈액으로부터 가동화된 조혈모세포를 채집하였다. 1회의 대용량 성분채집술을 원칙으로 하여 4시간 동안 15L 정도의 전혈을 대용량 백혈구 분리반출법으로 200~240mL를 채집하였다. 최소 $2\times 10^6/\text{kg}$ 이상의 CD34 양성 세포를 채집하는 것을 목표로 하여 경우에 따라 추가로 1~2회의 채집술을 시행하거나 1개월 후 다시 항암치료를 하고 채집술을 시행하였다. 채집된 조혈모세포는 주입 직전까지 냉동 보관하였고 냉동 보관 시 dimethylsulfoxide (DMSO)를 첨가하였다.

전치치 과정에서 악성 림프종의 경우 BEAM (BCNU $300\text{mg}/\text{m}^2$, etoposide $200\text{mg}/\text{m}^2\times 4\text{일}$, ara-c $200\text{mg}/\text{m}^2\times 4\text{일}$, melphalan $140\text{mg}/\text{m}^2$)를 사용하였으며 급성 백혈병의 경우 busulfan ($0.8\text{mg}/\text{kg}$ q 6 hr $\times 4\text{일}$ +cyclophosphamide $60\text{mg}/\text{kg}\times 2\text{일}$), 유방암의 경우 TMJ (thiotepa $750\text{mg}/\text{m}^2$ +mitoxantrone $40\text{mg}/\text{m}^2$ +carboplatin $1,000\text{mg}/\text{m}^2$), 다발성 골수종의 경우 melphalan $200\text{mg}/\text{m}^2$, 난소암과 폐암 및 그 외의 경우 ICE (ifosfamide $3,300\text{mg}/\text{m}^2$ +carboplatin $500\text{mg}/\text{m}^2$ +etoposide $700\text{mg}/\text{m}^2\times 3\text{일}$)를 사용하였으며 이식 후 3일째부터 중성구가 연속 3일 $500/\mu\text{L}$ 이상으로 유지될 때까지 조혈성장인자인 G-CSF $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ 를 피하주사로 투여하였다.

3. CD34 양성세포의 측정

채집된 말초혈액 조혈모세포로부터 단핵구의 분리는 비중 1.077의 Ficoll-Hypaque 용액 위에 중침시킨 후에 400g에서 25분간 원심분리시켜 단핵구를 분리하였다. 분리된 단핵구는 Ca^{++} , Mg^{++} 이 없는 인산 완충식염수로 2회 세척한 후에 RPMI (Sigma, St. Louis, MO) 배지에 부유시켰다. 분리된 단핵구(1×10^6) $100\mu\text{L}$ 에 PE가 부착된 항CD34 단클론 항체(anti-HPCA-2, Becton-Dickson, Mountain View, CA) $20\mu\text{L}$ 과 FITC가 부착된 CD45 단클론 항체(anti-HLe-1) $20\mu\text{L}$ 을 첨가한 후에 4°C 에서 25분간 반응시켰다. 이를 0.1% sodium azide (Sigma, St. Louis, MO)와 2% 우태아 혈청이 함유된 세척액으로 300g에서 7분씩 2회 원심세척한 후 1mL의 1% paraformaldehyde 용액에 부유시켜 FACScan (Beckman coulter, EPCS XL View, CA)를 이용하여 CD34 양성세포 함유 정도를 측정하였다. 이때 음성 대조군으로 anti-mouse Ig G1 PE와 FITC를 동일한 조건으로 반응시킨 부유액을 사용하였다.

4. 지지치료 및 정의

모든 환자는 전처치 시작 후 절대 호중구 수가 500/ μ L 이상이 될 때까지 공기여과시설이 갖추어진 무균실(laminar flow room)에 입원치료 하였다. 수혈은 혈액색소가 8g/dL 미만, 혈소판이 20,000/ μ L 미만 시 방사선 조사 후 백혈구 제거 필터를 사용하여 시행하였다. 말초혈액 조혈모세포를 이식한 날부터 3일 연속으로 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)가 500/ μ L 이상 지속되는 경우 그 첫째 날을 백혈구 생착일로 정의하였으며, 수혈 없이 이식일로부터 혈소판이

20,000/ μ L 이상 3일 연속 유지되는 첫째 날을 혈소판 생착일로 정의하였다.

5. 통계분석

채집산물과 조혈기능의 회복 간의 연관성은 Pearson's correlation test를 이용하여 분석하였으며 백혈구와 혈소판의 생착에 연관을 미치는 여러 가지 인자들에 대해서 Kaplan-Meier 생존분석과 log-rank법을 사용하여 단변량분석을, Cox 비례위험모형법을 사용하여 다변량분석을 시행하였고, 양측검정으로 $P < .05$ 인 경우 의미 있는 것으로 간주하였다.

Table 1. Patient characteristics

Patients (n)	112
Age*	47 (12~67)
Interval to APBSCT (month)*	9 (1~120)
ECOG status	0~2
Sex (male/female)	44/68
MNC count, $\times 10^6/\text{kg}^*$	7.48 (1.68~20.81)
CD34 ⁺ cell, $\times 10^6/\text{kg}^*$	5.31 (0.71~77.1)
G-CSF duration (day)*	12 (4~45)
RBC transfusion, n*	3 (0~22)
Platelet transfusion, n*	6 (0~28)
Diagnosis (n)	
ALL	4
NHL	39
AML	12
Ovarian cancer	5
Breast cancer	12
Sarcoma	7
Germ cell tumor	3
SCLC	2
MM	26
Others	2

*Values are represented as median value (range).

Abbreviations: ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MM, multiple myeloma; MNC, mononuclear cell; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; SCLC, small cell lung cancer.

결 과

1. 대상환자의 특성

악성 혈액종양 및 진행된 고형암 환자 112명을 대상으로 하였으며 이식 시 환자의 나이는 중앙값 42 (12~67)세였으며 성별 분포는 여성이 68명, 남성이 44명이었다. 질병의 진단일로부터 이식치료 시작일까지 9개월(1~120)이 걸렸으며 환자들의 전신 상태의 정도(ECOG scale)는 1 (0~2)였다. 백혈구와 혈소판의 생착일수는 각각 중앙값 11일(6~50)과 12 (1~78)이었으며 이식 시 적혈구와 혈소판 수혈의 횟수는 각각 3 (0~22)과 6 (0~28)회였고, 이식 시 사용된 G-CSF의 사용기간은 10일(1~45일)이었다(Table 1).

2. 이식된 채집산물(단핵구 및 CD34 양성세포)에 따른 조혈기능의 회복

조혈모세포 채집 횟수는 4회(1~8)였고 단핵구수는 7.48 (1.68~20.81) $\times 10^6/\text{kg}$, CD34 양성세포수는 5.31 (0.71~77.1) $\times 10^6/\text{kg}$ 였으며 채집산물과 생착일과의 상

Table 2. Correlations between progenitor cell dose and hematopoietic engraftment time

Hematopoietic engraftment	Progenitor cell dose	r	P value
Time to ANC $> 500/\mu\text{L}$ 11 (6~50) days	MNC/kg	-0.167	0.98
Time to ANC $> 500/\mu\text{L}$ 11 (6~50) days	CD34 ⁺ cells/kg	-0.219	0.03*
Time to platelet $> 20,000/\mu\text{L}$ 12 (1~78) days	MNC/kg	-0.153	0.13
Time to platelet $> 20,000/\mu\text{L}$ 12 (1~78) days	CD34 ⁺ cells/kg	-0.278	0.005*

*Statistical significance test done by Pearson's correlation test P value < 0.05 .

Abbreviation: ANC, absolute neutrophil count.

관관계 분석에서 단핵구수는 백혈구와 혈소판 모두 생착일수와 상관관계가 없었으며(Table 2), CD34 양성세포수는 백혈구($r=-0.219$, $P=.03$), 혈소판의 생착일수($r=-0.278$, $P=.005$) 모두에서 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 1).

3. 전처치 약물과 관련된 조혈기능의 회복

전처치 약물의 종류와 조혈기능의 회복 간의 관련성에 대해 분석한 결과 전처치 약물로 melphalan을 사용하는 군에서 백혈구 생착일이 12일(7~26)로 BUCY를 사용한 군 10일(6~14)보다 백혈구의 지연된 생착을 보였고($P=0.021$), melphalan을 전처치로 사용한 군에서 백혈구 생착일수가 12일(7~26)로 BEAC와 BEAM

을 사용한 군 10일(8~22)보다 백혈구의 지연된 생착을 보였다($P=0.038$). 그 이외에 전처치 약물의 종류에 따른 혈소판 생착일수는 차이가 없는 것으로 분석되었다(Table 3).

4. 질환별 조혈기능의 회복

자가말초혈액 조혈모세포 이식을 받은 112명의 환자 중 질환별로 비호지킨림프종 39명, 다발성골수종 26명, 급성 골수구성백혈병 12명, 유방암 12명, 육종 7명, 급성림프구성백혈병 4명, 난소암 5명, 생식세포종(germ cell tumor) 3명, 소세포암 2명, 기타 2명 중 대상군이 많은 다발성골수종, 골수구성 백혈병, 비호지킨림프종을 대상으로 분석한 결과 다발성골수종환자

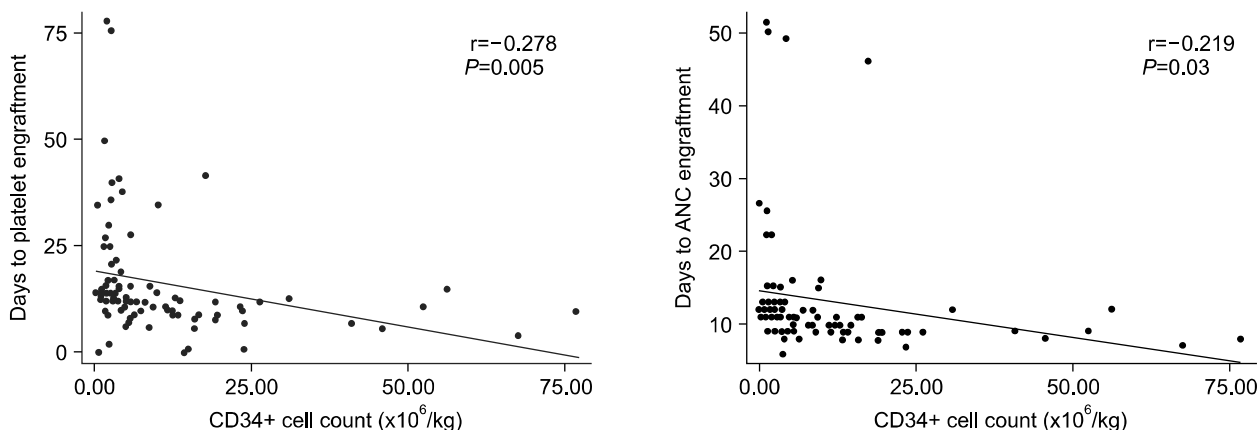


Fig. 1. Analysis of the correlation between CD34+ cell dose and engraftment in Auto PBSCT illustrate that infused CD34+ cell/kg is significantly correlated with the time to neutrophil and platelet engraftment.

Table 3. Conditioning regimens and hematopoietic engraftment

Conditioning regimens (n)	Time to ANC > 500/ μ L Median day (range)	Time to platelet > 20,000/ μ L Median day (range)
Melphalan (26)	12 (7~26)	14 (1~35)
BUCY (16)	10 (6~14)	11 (4~78)
BEAM+BEAC (28)	10 (8~22)	12 (2~76)
ICE (4)	11 (9~14)	12 (6~17)
TMJ (5)	9 (8~16)	11 (1~28)
Others (14)	13 (10~50)	18 (1~50)
Melphalan/BUCY	12 (7~26)/10 (6~14) $P=0.021^*$	14 (1~35)/11 (4~78) $P=0.46$
Melphalan/BEAM+BEAC	12 (7~26)/10 (8~22) $P=0.037^*$	14 (1~35)/12 (2~76) $P=0.23$
BUCY/BEAM+BEAC	10 (6~14)/10 (8~22) $P=0.317$	11 (4~78)/12 (2~76) $P=0.37$

*Statistical significance test done by log rank test P value < 0.05.

Abbreviations: BEAM, BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan; BEAC, BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, cyclophosphamide; BUCY, busulfan, cyclophosphamide; ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; TMJ, thiotepa, mitoxantrone, carboplatin.

에서 골수구성 백혈병환자보다 혈소판의 생착일수가 14일(1~35), 17일(9~78)일로 혈소판의 생착이 빠른 것으로 분석되었으며($P=0.012$), 그 이외에 질환별로 백혈구와 혈소판의 생착일수에는 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 4).

5. 연령, 기타 조혈기능의 회복과 연관된 인자들

CD34 양성세포수의 경우 중앙값을 기준으로 나눈 5.0×10^6 이상인 군에서 5.0×10^6 미만인 군보다 백혈구의 생착일수 10일(7~45), 13일(6~50)과 혈소판의 생착일수 10일(0~56), 17일(0~78)로 CD34 양성세포수 5.0×10^6 이상인 군이 조기에 백혈구와 혈소판생착이 이루어지는 것으로 분석되었다($P=0.001$). 이외에 연령이나 진단시기부터 이식까지 시간, 남녀의 차이, 그리고 악성혈액질환과 고형암간에는 생착일수에 의미 있는 차이는 없는 것으로 나타났다(Table 5).

이상의 단변량 분석결과 자가말초혈액 조혈모세포이식 이후 조혈기능 회복과 관련 되어 있는 인자로 CD34

양성세포수가 $5 \times 10^6/\text{kg}$ 이상 시 백혈구와 혈소판 모두에서 생착이 빨랐으며, 전처치 약물로는 melphalan을 사용한 군에서 BEAM와 BEAC나 BUCY를 사용한 군보다 백혈구의 생착이 빨랐다. 또한 다발성골수종 환자군에서 골수구성백혈병환자보다 빠른 혈소판생착을 보였다. 다변량 통계로 분석한 결과 각 질환 및 전처치 약물 등에 따른 차이는 조혈기능의 회복에 통계적으로 의미가 없었으며 CD34 양성세포수 $5 \times 10^6/\text{kg}$ 이상 시 백혈구와 혈소판의 생착이 빠른 것으로 분석되었다(Fig. 2).

고 찰

조혈모세포이식은 골수 억제 기간 중 발생하는 감염이나 거부반응, 약제독성, 수혈부작용 등의 합병증으로 치료와 관련된 사망률이 비교적 높은 편이며 골수 억제 기간이 길어질수록 그 위험성은 더욱 증가된다. 따라서 이식 후 빠른 조혈기능 회복은 질병의 이완을,

Table 4. Diseases and hematopoietic engraftment

Diagnosis (n)	Time to ANC >500/ μL Median day (range)		Time to platelet >20,000/ μL Median day (range)	
ALL (4)	9 (7~11)		9 (7~11)	
AML (12)	13 (6~50)		17 (9~78)	
NHL (39)	11 (8~49)		12 (2~76)	
MM (26)	12 (7~26)		14 (1~35)	
AML/MM	13 (6~50)/12 (7~26)	$P=0.94$	17 (9~78)/14 (1~35)	$P=0.012^*$
NHL/MM	11 (8~49)/12 (7~26)	$P=0.32$	12 (2~76)/14 (1~35)	$P=0.76$
AML/NHL	13 (6~50)/11 (8~49)	$P=0.62$	17 (9~78)/12 (2~76)	$P=0.06$

*Statistical significance test done by log rank test P value <0.05.

Abbreviations: ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; MM, multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma.

Table 5. Other influential factors for hematopoietic engraftment

	Time to ANC >500/ μL			Time to platelet >20,000/ μL		
	Median day (range)		P	Median day (range)		P
Age ($40 > / \leq 40$)	12 (7~50)	11 (6~49)	0.583	13 (1~78)	14 (1~76)	0.493
Sex (female/male)	11 (6~49)	11 (7~40)	0.543	14 (1~78)	13 (1~56)	0.994
Interval to ABPSCT (1 year > / ≤ 1)	11 (7~50)	13 (9~49)	0.258	14 (1~78)	15 (1~76)	0.322
Hematologic/solid tumor	11 (6~50)	11 (8~48)	0.346	12 (1~78)	12 (1~42)	0.087
CD34+cell $5 < / 5 \sim 10 \times 10^6/\text{kg}$	13 (6~50)	11 (8~16)	0.0016	17 (1~78)	12 (6~28)	0.001
$5 \sim 10 \times 10^6/\text{kg} / 10 \times 10^6/\text{kg}$	11 (8~16)	9 (7~45)	0.906	12 (6~28)	9 (1~42)	0.23

*Statistical significance test done by log rank test P value <0.05.

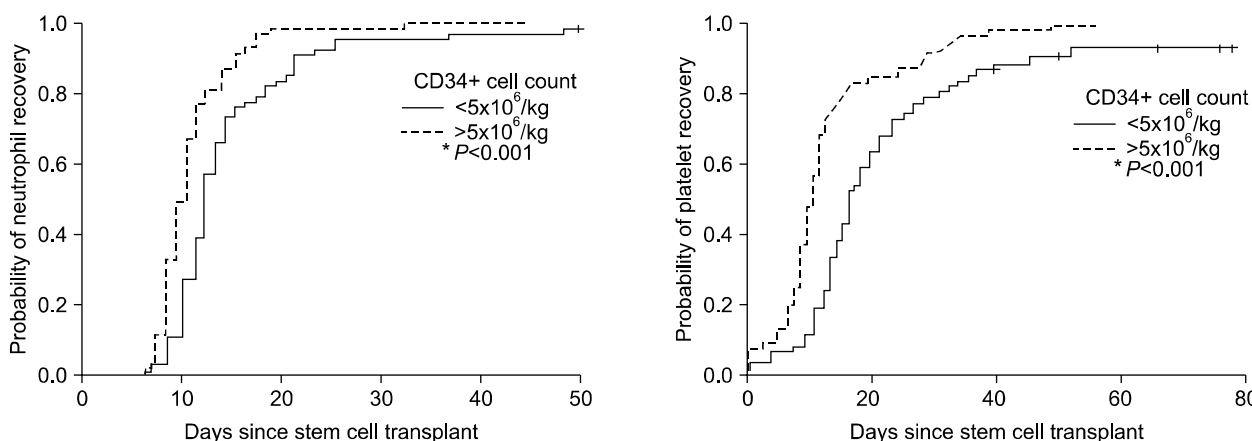


Fig. 2. Kaplan-Meier cumulative probability curves illustrate CD34+ cell number ($>5.0 \times 10^6/\text{kg}$) is significantly associated with neutrophil and platelet engraftment in APBSCT ($P < .001$).

사망률, 재원일수를 줄일 수 있어 이에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다. 본 연구에서 자가말초혈액 조혈모세포이식환자를 대상으로 조혈기능의 회복과 연관된 인자들에 관해서 분석하였다.

환자의 항암치료 경력 및 전처치 항암제의 종류는 조혈기능의 회복에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며 일부 연구에서는 carmustine (BCNU)이나 busulfan이 조혈모세포에 명백히 독성작용이 있으며 cytosine arabinoside은 비교적 독성이 작은 것으로 알려져 있다. 이는 BCNU나 cyclophosphamide와 같은 alkylating agent의 경우 조혈모세포의 분화과정보다는 재생능력에 큰 영향을 주어 조혈모세포의 손상을 초래하는 것으로 여겨진다.⁹⁾ 본 연구에서는 자가말초혈액 조혈모세포이식 전처치로 사용되는 BEAM와 BEAC 혹은 BUCY의 경우 melphalan을 전처치 약물로 사용하는 군보다 단변량 분석에서 백혈구의 생착속도가 빠른 것으로 분석되었으나 다변량 분석으로는 전처치 약물의 종류에 따라서는 차이가 없는 것으로 나타났다. 이는 melphalan을 전처치 약물로 사용했던 군에서 평균 이식 나이가 60세로 다른 군보다 많았으며, 주입된 CD34 양성세포수의 값이 $4 \times 10^6/\text{kg}$ 으로 다른 군보다 낮아 다변량 분석 시에는 통계적인 의미를 상실한 것으로 여겨진다.

소수의 연구에서는 질환에 따라 조혈기능의 회복이 차이가 있으며 급성골수구성백혈병에서 조혈기능의 회복이 느린 것으로 알려져 있으며 특히 혈소판생착의 지연을 보였으며 이는 질환의 재발과 관련이 있고 골수에 남아있는 악성백혈병 세포가 골수의 미세환경에 영향을 주어 조혈기능회복을 방해하는 것으로 알려져 있다.^{10,11)} 본 연구에서도 단변량 분석결과 급성골수구

성 백혈병환자에서 다발성골수종환자보다 혈소판의 생착일수가 17일(9~78), 14일(1~35)일로 혈소판의 생착이 늦게 나타나 이를 확인할 수 있었으나 다변량 분석에서는 의미가 없는 것으로 나타났다.

조혈모세포이식은 그 공급원에 따라 크게 가동화된 말초조혈모세포와 골수세포를 이용한 조혈모세포이식으로 나뉘며 말초조혈모세포의 경우 전신마취의 위험성을 줄일 수 있고 많은 조혈모세포를 함유하여 빠른 생착의 이점이 있어 자가이식의 경우 대부분이 말초혈액 조혈모세포 이식을 이용하고 있으며 본원에서 시행된 자가 조혈모세포 이식의 경우는 112명 모두에서 말초혈액 조혈모세포를 이용하여 시행되었다.¹²⁾

조혈기능회복과 연관된 인자 중 CD34 양성세포수는 많은 연구에서 조혈기능의 회복을 잘 반영할 수 있음이 확인되어 일반적으로 골수회복을 반영하는 지표로 이용되고 있으나 이상적인 CD34 양성세포수에 대해서는 논란이 많은 편이다.

자가말초혈액 조혈모세포이식의 경우 이식 후 초기에 안정된 백혈구 및 혈소판 생착을 기대할 수 있는 최소 조혈모세포의 수는 CD34 양성세포수가 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 정도로 대부분 이식기관에서 통용되고 있으나 일부 연구에서는 0.75×10^6 이상의 CD34 양성세포수를 이식하여도 적절한 생착속도를 보인다는 보고와 1.2×10^6 미만 시 적절한 조혈기능의 회복을 이룰 수 없다는 보고도 있어 생착에 필요한 최소 조혈모세포 양은 아직 확정적이지 못한 실정이다.¹³⁻¹⁶⁾ 연구에 포함된 환자 중 다발성골수종 환자에서 주입된 CD34 양성세포수가 $0.71 \times 10^6/\text{kg}$ 으로 성공적인 생착을 이루었으나 백혈구와 혈소판의 생착일수가 26일, 34일로 늦은 조혈기능의 회복을 보였다. 최근 일부 연구에서는 CD34 양성세

포수 $10 \times 10^6/\text{kg}$ 이상 다량의 말초혈액 조혈모세포를 이식함으로써 조혈기능의 빠른 회복을 기대하고 안정성을 높이며 입원기간을 단축시키고 보존치료가 요구되는 상황을 감소시켜 의료비를 절감할 수 있다는 보고도 있으나, 많은 수의 CD34 양성세포 주입 시 생착증후군(engraftment syndrome), 발열 반응 등의 부작용, 감염 등에 관한 불필요한 검사 및 치료로 항생제의 사용이 많아지고 입원기간이 연장될 수 있다는 보고들도 있으며, CD34 양성세포의 확보를 위해서 여러 번의 채집이 이루어져야 하기 때문에 암세포 오염의 가능성 및 채집 시 발생하는 감염, 혈전증, 저칼슘혈증 등의 합병증이 발생할 수 있어 이상적인 CD34 양성세포수에 관해서는 아직도 논란이 많은 편이다.^{17,18)} 본 연구에서는 자가말초혈액 조혈모세포 이식환자 112명을 대상으로 다변량 분석결과 CD34 양성세포수가 $5 \times 10^6/\text{kg}$ 이상 시 백혈구, 혈소판 모두에서 $5 \times 10^6/\text{kg}$ 미만인 군보다 조기생착을 보여 빠른 조혈기능의 회복을 기대하는 수치로 여겨지나 다양한 질환군을 대상으로 시행된 분석의 한계와 실제 치료와 관련된 질환의 예후나 치료효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

CD34 양성세포의 최소 수나 이상적인 수치에 관한 논란의 원인 중 하나는 CD34 양성세포의 측정에 있어 표준화가 되지 않아 연구기관에 따라 결과의 차이가 나타나는 것으로 알려졌다.¹⁹⁾ 또한 CD34 양성세포는 광범위한 영역의 세포를 나타내고 있으며 세포마다 서로 다른 성숙도를 보여 이 중 다기능 조혈모세포는 극히 일부분으로 알려져 있어 이와 연관된 조혈모세포의 표지자에 대한 연구들이 활발히 진행되고 이를 이용한 조혈기능의 회복을 평가하는 연구도 진행 중이다. 예로 CD34 양성세포에서 발현되는 부착수용체에 관한 연구에서 이식 후 초기에 조혈기능을 예측할 수 있는 인자로 PECAM-1, P-selectin, ICAM1 등이 관련되어 연관되어 있음이 알려졌고 CD34 양성, CD33 음성세포가 전체 CD34 양성세포보다 조혈기능의 회복을 잘 반영하는 것으로 나타나 이와 연관된 다양한 표지자들에 대한 연구가 진행 중이다.^{20,21)}

이상의 연구결과를 통해서 조혈모세포이식 시 CD34 양성세포수가 자가말초혈액 조혈모세포이식 환자에서 백혈구와 혈소판의 생착일과 유의한 상관관계가 있으며 CD34 양성세포수가 $5 \times 10^6/\text{kg}$ 이상 시 자가말초혈액 조혈모세포이식에서 백혈구와 혈소판의 조기생착을 기대할 수 있는 수치로 판단되며, 향후 조혈기능의 회복과 관련되어 질병의 예후, 치료 효과, 생존율에 관

한 추가적인 연구와 CD34 양성세포수 이외에 조혈기능의 회복을 반영할 수 있는 간편하고 정확한 인자의 개발이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

배경: 자가말초혈액 조혈모세포이식은 혈액종양질환의 표준 치료뿐만 아니라 고형암, 선천성 대사이상장애, 면역결핍, 자가 면역질환 등의 다양한 분야에서 효과적인 치료방법으로 이용되고 있으나 이식치료 중 발생하는 골수의 기능저하는 질병의 이환율, 사망률, 재원일수 등과 관련이 있어 본 연구에서는 자가말초혈액 조혈모세포이식을 받은 악성 혈액질환과 진행된 고형암 환자를 대상으로 조혈기능의 회복과 연관된 인자들에 대해서 분석하였다.

방법: 순천향대학교 의과대학 부속 서울병원과 부천병원에서 1996년부터 2006년까지 자가말초혈액 조혈모세포이식을 받은 환자 112명의 환자를 대상으로 성별, 나이, CD34 양성세포수, 전처치 항암제, 이식 시까지의 시간, 감염 등에 따른 이식 후 백혈구와 혈소판의 생착에 관해서 분석하였다.

결과: CD34 양성세포의 수는 자가말초혈액 조혈모세포를 이식한 환자에서 백혈구($r=-0.219$, $P=.003$), 혈소판의 생착일수($r=-0.278$, $P=.005$) 모두에서 유의한 상관관계가 있었으며, 단변량 분석에서 전처치 약물로 melphalan을 사용하는 군에서 백혈구 생착일이 12일(7~26)로 BUCY를 사용한 군 10일(6~14)과 BEAC와 BEAM을 사용한 군 10일(8~22)보다 백혈구의 지연된 생착을 보였다($P<0.05$). 또한 CD34 양성세포수가 $5 \sim 10 \times 10^6$ 인 군에서 5×10^6 미만인 군보다 백혈구의 생착일수 11일(8~16), 13일(6~50)과 혈소판의 생착일수 12일(6~28), 17일(1~78)로 CD34 양성세포수 $5 \sim 10 \times 10^6$ 인 군이 초기에 백혈구와 혈소판생착이 이루어지는 것으로 분석되었다($P=0.001$). 다변량 분석결과 질환 및 전처치 약물에 따른 백혈구 혈소판의 생착속도는 차이가 없었으며, 유일하게 CD34 양성세포수 $5 \sim 10 \times 10^6/\text{kg}$ 이상인 군에서 백혈구생착과 혈소판생착 모두에서 빠른 것으로 분석되었다.

결론: 이상의 연구결과를 통해서 조혈모세포이식 시 CD34 양성세포수가 조혈모세포이식 환자에서 백혈구와 혈소판의 생착일과 유의한 상관관계가 있으며, CD34 양성세포수 $5 \sim 10 \times 10^6/\text{kg}$ 의 경우 조혈모세포이식에서 백혈구와 혈소판의 조기생착을 기대할 수 있으

며, 향후 조혈기능의 회복과 관련되어 질병의 예후, 치료효과, 생존율에 관한 추가적인 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-26.
- 2) Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6: 1562-8.
- 3) Singhal S, Powles R, Kulkarni S, et al. Comparison of marrow and blood cell yields from the same donors in a double-blind, randomized study of allogeneic marrow vs. blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:501-5.
- 4) Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA, et al. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:84-92.
- 5) Siena S, Bregni M, Brando B, et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* 1991;77:400-9.
- 6) Lee J, Lee MH, Park KW, et al. Influential factors for the collection of peripheral blood stem cells and engraftment in acute myeloid leukemia patients in first complete remission. *Int J Hematol* 2005;81: 258-63.
- 7) Chae YS, Jeon SB, Sung WJ, et al. Clinical outcomes according to transplanted CD34+ cell dose in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 2003;38:24-31.
- 8) Woo HY, Kim HR, Seong KW, et al. Correlation between progenitor cell dose and the rate of engraftment in autologous peripheral blood. *Korean J Blood Transfus* 2000;11:35-47.
- 9) Neben S, Hellman S, Montgomery M, Ferrara J, Mauch P. Hematopoietic stem cell deficit of transplanted bone marrow previously exposed to cytotoxic agents. *Exp Hematol* 1993;21:156-62.
- 10) Carral A, de la Rubia J, Martin G, et al. Factors influencing hematopoietic recovery after autologous blood stem cell transplantation in patients with acute myeloblastic leukemia and with non-myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:825-32.
- 11) Ergene U, Cagircan S, Pehlivan M, Yilmaz M, Tombuloglu M. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transfus Apher Sci* 2007;36: 23-9.
- 12) Trenchel R, Bernier M, Delforge A, et al. Myeloid and lymphoid recovery following bone marrow transplantation: A comparative study between related, unrelated bone marrow and allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 1998;30:325-52.
- 13) Singhal S, Powles R, Treleaven J, et al. A low CD34+ cell dose results in higher mortality and poorer survival after blood or marrow stem cell transplantation from HLA-identical siblings: should 2×10^6 CD34+ cells/kg be considered the minimum threshold? *Bone Marrow Transplant* 2000;26:489-96.
- 14) Perez-Simon JA, Caballero MD, Corral M, et al. Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 1998;38:385-91.
- 15) Zubair AC, Zahrieh D, Daley H, et al. Engraftment of autologous and allogeneic marrow HPCs after myeloablative therapy. *Transfusion* 2004;44:253-61.
- 16) Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34+ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1360-77.
- 17) Weaver CH, Hazelton B, Birch R, et al. Analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34+ content of peripheral blood progenitor cell collection in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood* 1995;86:3961-9.
- 18) Edenfield WJ, Moores LK, Goodwin G, Lee N. An engraftment syndrome in autologous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:405-9.
- 19) Chen CH, Lin W, Shye S, Kibler R, et al. Automated enumeration of CD34+ cells in peripheral blood and bone marrow. *J Hematother* 1994;3:3-13.
- 20) Gold J, Valinski HM, Hanks AN, Ballen KK, Hsieh CC, Becker PS. Adhesion receptor expression by CD34+ cells from peripheral blood or bone marrow grafts: correlation with time to engraftment. *Exp Hematol* 2006;34:680-7.
- 21) Dercksen MW, Gerritsen WR, Rodenhuis S, et al. Expression of adhesion molecules on CD34+ cells: CD34+ L-selectin+ cells predict a rapid platelet recovery after peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1995;85:3313-9.