

혈액종양질환 환자에서 자가말초혈액 조혈모세포이식 시 가동화

Mobilization of Peripheral Blood Stem Cells for Autologous Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies

김민지¹ · 김상경¹ · 이아진¹ · 장해봉¹ · 배성화² · 류현모²

Min Ji Kim, M.D.,¹ Sang-Gyung Kim, M.D.,¹ A-Jin Lee, M.D.,¹ Hae Bong Jang, M.D.,¹ Seong Hwa Bae, M.D.,² Hyun Mo Ryu, M.D.²

대구가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학과¹ · 혈액종양내과²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Division of Hematology-Oncology², Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Autologous peripheral blood-stem cell transplantation (autoPBSCT) is the treatment of choice for hematologic malignancy, because the technique requires neither general anesthesia nor surgical intervention, amongst many other advantages. Despite these benefits, the risk of hematologic malignancy, as well as the effect of patient age and sex on the prediction of successful collection of autoPBSCT are still unclear. The purpose of this study was to examine whether the hematologic diagnosis of the disease, and age or sex affect the mobilization of CD34⁺ cells and mononuclear cells.

Methods: We retrospectively investigated 30 (6 multiple myeloma, 11 diffuse large B-cell lymphoma, 8 acute myeloid leukemia, 2 acute lymphoid leukemia, and 3 T-cell lymphoma) patients who underwent autoPBSCT between 2008 and 2011 at Daegu Catholic University Hospital.

Results: Patients with multiple myeloma had the highest average of both mononuclear cell (MNC) ($2.07 \pm 0.67 \times 10^8$ cells/kg) and CD34⁺ cell ($1.28 \pm 0.58 \times 10^6$ cells/kg) counts. Patients with T-cell lymphoma had both the lowest MNC ($1.23 \pm 0.49 \times 10^8$ cells/kg) and CD34⁺ cell ($0.20 \pm 0.6 \times 10^6$ cells/kg) counts. Male patients showed greater collected CD34⁺ cell counts ($0.96 \pm 1.38 \times 10^6$ cells/kg) and MNC counts ($1.71 \pm 0.76 \times 10^8$ cells/kg) than the female patients. Patients under the age of 44 had higher collected CD34⁺ cell counts ($0.96 \pm 1.37 \times 10^6$ cells/kg) but lower counts of MNC ($1.49 \pm 0.74 \times 10^8$ cells/kg).

Conclusions: The collected MNC and CD34⁺ cell counts varied between the types of malignancies, and with respect to sex and age. However, only collected MNC counts were significantly different ($P < 0.05$) among the different types of malignancies.

Key Words: Hematologic malignancy, Autologous peripheral blood-stem cell transplantation (autoPBSCT), Mononuclear cells, CD34⁺ cells, Mobilization

서론

자가말초혈액 조혈모세포 이식은 골수이식에 비하여 많은 장점

을 가진 이식방법으로 혈액종양질환, 고형암, 선천대사장애, 면역 결핍, 자가면역질환 등에서 사용된다. 자가말초혈액조혈모세포 이식을 통하여 혈액종양환자들의 생존기간의 연장, 사망률의 감소 그리고 일부 환자들에서는 완치까지 가능한 치료방법으로 알려져 있다[1, 2].

말초조혈모세포이식을 위해서는 혈액성분채집기를 이용하여 단핵세포층을 모으는 백혈구성분채집이라는 기술이 필요하다. 이 때 가장 효과적으로 백혈구성분채집술을 시행하기 위해서는 말초혈액의 CD34양성세포 수를 측정하여 백혈구성분채집술의 시작 시점을 정하는 방법이 사용되고 있다. 또한 자가말초혈액조혈모세포이식의 성공여부는 이식 시 주입되는 조혈모세포의 양에 의해서 민감하게 작용하기 때문에 조혈모세포의 가동화의 적절성 평가, 이식의 성공여부와 회복의 예측을 위하여 CD34양성세포와 단핵세포 수치를 측정하고 있다[3, 4].

Corresponding author: Sang Gyung Kim

Department of Laboratory Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4145, Fax: +82-53-653-8672, E-mail: sgkim@cu.ac.kr

Received: December 31, 2012

Revision received: July 23, 2013

Accepted: July 23, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2014, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

현재 말초혈액조혈모세포이식을 위한 채집 시 조혈모세포가동화에 영향을 미치는 요소들에는 CD34양성세포 수, 단핵세포 수, 항암요법의 기간 및 횟수, 전처치약물의 독성, 환자의 진단, 치료방법, 환자의 전반적인 상태 등[8, 9]이 알려져 있으나 아직 연구가 시행되고 있으며, 특히 예측인자로 현재 흔히 사용되고 있는 CD34양성세포 및 단핵세포 수치의 정확한 참고기준에는 논란이 존재한다[5-7]. 환자의 질환의 종류가 말초혈액조혈모세포의 가동화에 미치는 영향에 대해서는 아직 여러 의견이 보고되고 있다[8-13].

본 연구를 통하여 저자들은 자가말초혈액조혈모세포 가동화를 위한 치료받은 악성 혈액질환 환자들을 대상으로 자가말초혈액조혈모세포채집술(autologous peripheral blood stem cell collection, autoPBSCC) 후 채집산물 내에 존재하는 CD34양성세포 수와 단핵세포 수가 환자의 진단명, 성별 및 나이에 따라 어떠한 차이를 보이는가에 대하여 평가해보았다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2008년부터 2011년까지 대구가톨릭대학병원에서 자가말초혈액조혈모세포이식술을 시행 받은 30명의 악성혈액질환 환자를 대상으로 하였다. 악성혈액질환에는 급성림프구성백혈병(acute lymphoid leukemia, ALL) 환자 2명, 급성골수구성백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 환자 8명, 미만성 큰B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBL) 환자 8명, 다발성 골수종(multiple myeloma, MM) 환자 6명과 T세포 림프종(T-cell lymphoma) 환자 3명이 포함되었다. 악성혈액종양 환자 30명을 대상으로 말초혈액조혈모세포 가동화 및 autoPBSCC를 시행하였다. 가동화 및 autoPBSCC 시 환자의 평균나이는 44세(18-66), 질병의 진단일로부터 가동화 및 autoPBSCC 시작일까지 10개월(4-94)이 걸렸으며, 환자들의 전신상태의 정도는 ECOG scale 1 (0-2)로 측정되었다. AutoPBSCC의 평균 시행횟수는 3.58회(1-7)였고, 가동화 시 사용된 과립구집락자극인자(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)의 평균 사용기간은 8.6일(4-15)이었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the patients

	ALL	AML	DLBL	MM	T cell lymphoma
No. of Patients	2	8	11	6	3
Mean age in years (range)	26 (18-33)	46 (25-61)	40 (28-66)	47 (32-59)	46 (23-57)
Sex (male/female)	1/1	6/2	3/8	4/2	3/0
Mean pretransplant ECOG status (range)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Mean interval to APBSCC in months (range)	6 (4-8)	6.25 (4-12)	15 (6-94)	7.5 (5-16)	10.6 (0-12)
Mean G-CSF duration in days (range)	9 (8-10)	11.38 (5-17)	7.36 (4-12)	7.83 (4-12)	7.8 (6-9)
Mean Number of APBSCC (range)	5 (3-7)	3.57 (2-5)	3.55 (2-5)	3.17 (1-6)	3.6 (2-5)

Abbreviations: ALL, acute lymphoid leukemia; AML, acute myeloid leukemia; DLBL, diffuse large B-cell lymphoma; MM, multiple myeloma; ECOG, eastern co-operative oncology group; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; APBSCC, autologous peripheral blood stem cell collection.

2. 자가말초혈액조혈모세포이식의 가동화 및 조혈모세포채집술

대상 환자들은 전처치 과정으로 각 질환별로 해당하는 항암화학요법을 시행하였다. 모든 환자들은 동일하게 고용량 항암화학요법 종료 후 최소 24시간 이후에 G-CSF (10 µg/kg)를 피하주사하거나 정맥주사하는 방법으로 투여받았다. 환자들이 받은 가동화 방법을 Table 2에 요약하였다. G-CSF 사용 후 백혈구가 3,000/µL 이상으로 회복하는 골수회복시기에 말초혈액으로부터 조혈모세포를 채집하였다. 1회의 저용량 autoPBSCC를 시행하여 60 mL을 채집하였다. 최소 2×10^6 cells/kg 이상의 CD34양성세포 및 3×10^8 cells/kg 이상의 단핵세포를 채집하는 것을 목표로 autoPBSCC를 시행하였다. 목표치 달성을 위하여 2-3회의 추가 채집술을 시행하거나 다시 항암치료 시행 후 채집술을 시행하는 경우도 있었다. 채집된 조혈모세포는 냉동보관을 위하여 dimethyl sulfoxide (DMSO)로 처리 후 이식 전까지 -196°C 액화질소탱크에 냉동보관 하였다.

3. CD34양성세포 수의 측정

채집된 말초혈액조혈모세포 채집산물 안에 존재하는 CD34양성세포의 측정은 상용화된 조혈모세포 측정 도구인 Stem-Kit (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA)을 이용하는 방법으로 시행하였다. 측정방법으로 먼저 말초혈액조혈모세포 채집산물 100 µL에 FITC가 부착된 항CD45 단클론항체 20 µL과 PE가 부착된 항CD34 단클론항체 20 µL를 첨가하였다. 항단클론항체를 첨가한 후에 실온(18-20°C)에서 빛 차단 후 20분간 반응시켰다. 20분간의 반응 후에 1x NH₄Cl lysing solution 2 mL를 첨가하여 실온에서 빛을 차단 후 10분간 더 반응시켰다. 이렇게 반응시킨 채집산물을 Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA)를 이용하여 10^5 개 이상의 세포를 수집하여 CD34 양성세포 수를 측정하였다.

4. 단핵세포 수의 측정

채집된 말초혈액조혈모세포 채집산물을 자동혈구계산기인 Uni-Cel DxH 800 (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA)를 이용하여 총백혈구세포 수를 측정하고, 동일한 채집산물의 도말 슬라이드를

Table 2. Mobilization protocols of the patients

Diagnosis	Chemotherapy	Hematopoietic stem cell growth factor
ALL	Cyclophosphamide 300 mg/m ² IV×3d	G-CSF 10 µg/kg SC×5d
	Mesna 600 mg/m ² CIV×3d	Or
	Vincristine 2 mg IV×8d	10 µg/kg IV×5d
	Doxorubicin 50 mg/m ² IV×1d	
	Dexamethasone 40 mg/d oral×8d	
AML	Or	
	40 mg/d IV×8d	
	Ara-C 100 mg/m ² CIV×7d	G-CSF 10 µg/kg SC×5d
	Idarubicin 12 mg/m ² IV×3d	Or
	Or	10 µg/kg IV×5d
DLBL	Daunorubicin 45-60 mg/m ² IV×3d	
	Cytosar 750 mg/m ² IV×1d	G-CSF 10 µg/kg SC×5d
	Doxorubicin 50 mg/m ² IV×1d	Or
	Vincristine 1.4 mg/m ² IV×1d	10 µg/kg IV×5d
	Prednisolone 40 mg/m ² oral×5d	
MM	Rituximab 375 mg/m ² IV×1d	
	Vincristine 0.25 mg/m ² CIV×4d	G-CSF 10 µg/kg SC×5d
	Adriamycin 9 mg/m ² CIV×4d	Or
	Dexamethasone 40 mg/day IV×12d	10 µg/kg IV×5d
	Or	
T cell Lymphoma	Velcade 1.3 mg/m ² IV×4d	
	Adriamycin 4.5 mg/m ² CIV×4d	
	Dexamethasone 40 mg IV×4d	
	Ifosfamide 5,000 mg/m ² IV×3d	G-CSF 10 µg/kg SC×5d
	Carboplatin (mg dose=5 AUC) IV×1d	Or
Lymphoma	Or	10 µg/kg IV×5d
	Etoposide 100 mg/m ² IV×3d	

Abbreviations: ALL, acute lymphoid leukemia; AML, acute myeloid leukemia; DLBL, diffuse large B-cell lymphoma; MM, multiple myeloma; IV, intravenous; CIV, continuous intravenous; d, days; SC, subcutaneous; AUC, area under curve.

만든 후 염색하여 수기감별계산을 시행하였다. 자동혈구계산기인 UniCel DxH 800 (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA)으로부터 얻은 총백혈구 수에 수기감별계산 중 단핵세포의 백분율을 곱하여 최종 단핵세포 수를 얻는 방법으로 단핵세포 수를 측정하였다.

5. 통계분석

채집된 말초혈액 조혈모세포 안에 존재하는 CD34양성세포 수, 단핵세포 수와 그에 영향을 주는 각각의 인자들 사이의 통계적 유의성을 검정하기 위하여 SPSS소프트웨어, 버전19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 *t*-검정, 일원배치 분산분석 및 사후검정을 시행하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의의가 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 진단명에 따른 채집된 단핵세포 수

말초혈액 조혈모세포 autoPBSC를 시행한 결과 MM 환자들이

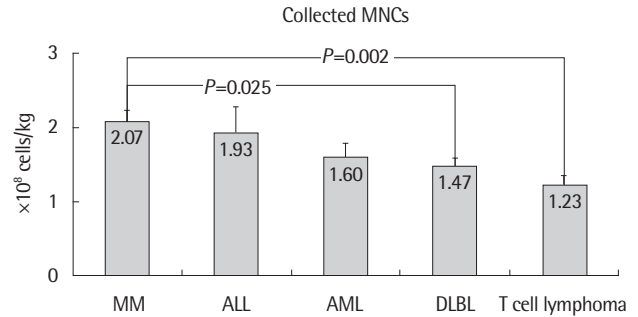


Fig. 1. Collected number of MNCs in each diagnosis. Collected MNC count showed statistically significant differences among the groups ($P<0.05$). MM group showed significant difference compared with DLBL group and T cell lymphoma group ($P<0.05$), but not with other groups.

Abbreviations: MM, multiple myeloma; ALL, acute lymphoid leukemia; AML, acute myeloid leukemia; DLBL, diffuse large B-cell lymphoma.

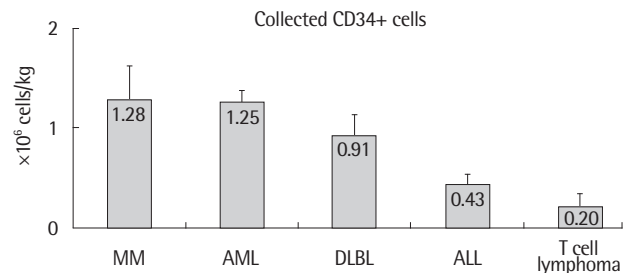


Fig. 2. Collected number of CD34+ cells in each diagnosis. Collected CD34+ cell count did not show statistically significant differences among the groups ($P>0.05$).

Abbreviations: MM, multiple myeloma; ALL, acute lymphoid leukemia; AML, acute myeloid leukemia; DLBL, diffuse large B-cell lymphoma.

가장 높은 평균 단핵세포 수를 나타내었고 ALL, AML, DLBL, T cell lymphoma 순으로 단핵세포가 수집되었다. 이들 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의하였으며($P<0.05$) 특히, MM 그룹이 DLBL 그룹과 T cell lymphoma 그룹에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 평균 단핵세포 수를 가지는 것으로 분석되었다($P<0.05$).

2. 진단명에 따른 채집된 CD34양성세포 수치

말초혈액 조혈모세포 autoPBSC를 시행한 결과 MM 환자들이 가장 높은 평균 CD34양성세포 수치를 나타내었고 AML, DLBL, ALL, T cell lymphoma 순으로 CD34 양성세포가 수집되었다. 이들 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P>0.05$) (Fig. 1).

3. 성별에 따른 단핵세포와 CD34양성세포 수

말초혈액조혈모세포 autoPBSC를 시행한 결과 남성 환자들이 여성 환자에 비하여 높은 평균 단핵세포 수를 나타내었으나 이들 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P>0.05$). CD34 양성세포 수치 역시 남성 환자들이 여성 환자에 비하여 높은 평

Table 3. PBSCs yield by sex and age

	No. of patients	Collected MNCs ($\times 10^6$ cells/kg)	Collected CD34+ cells ($\times 10^6$ cells/kg)
Male	14	1.71 \pm 0.76	0.96 \pm 1.38
Female	16	1.54 \pm 0.79	0.58 \pm 0.63
Below 40 yr old	14	1.49 \pm 0.74	0.96 \pm 1.37
Above 40 yr old	16	1.74 \pm 0.81	0.59 \pm 0.65

Values are means \pm SD. Collected CD34+ cell counts and MNC counts did not show statistically significant differences among the groups ($P > 0.05$).

군 CD34양성세포 수를 나타내었으나 이들 그룹 간의 차이 또한 통계적으로 유의하지 않았다($P > 0.05$) (Fig. 2).

4. 나이에 따른 단핵세포와 CD34양성세포 수

나이에 따른 영향을 분석하기 위해서 본 연구에 포함된 환자군의 평균나이인 44세를 기준으로 두 그룹으로 나누어 단핵세포와 CD34양성세포 수를 평가하였다. 말초혈액조혈모세포 autoPBSC를 시행한 결과 44세 이하 환자군에서 44세 이상 환자군에 비하여 높은 평균 CD34양성세포 수가 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다($P > 0.05$). 또한 단핵세포 수는 44세 이상 환자군에서 44세 이하 환자군에 비하여 평균단핵세포 수가 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다($P > 0.05$) (Table 3).

고 찰

혈액종양질환, 고형암, 선천대사장애, 면역결핍, 자가면역질환 등의 치료에 사용되는 자가말초혈액조혈모세포이식은 골수이식과 달리 환자들에게 거부감이 적고, 전신마취, 수술적 접근, 장기간의 입원 등이 필요하지 않은 장점을 가진 치료방법이다[1, 2]. 또한 골수이식에 비하여 자가말초혈액조혈모세포이식의 경우 조혈기능 및 면역기능이 빠르게 회복되며 자가말초혈액조혈모세포를 통하여 이식이 시행되므로 면역억제제사용의 불필요성과 동종의 수혈 제제에 대한 노출이 줄어드는 장점이 존재한다[1]. 이러한 자가말초혈액조혈모세포이식을 통하여 환자들의 생존기간 연장과 사망률의 감소 및 완치 또한 가능하다고 알려져 있다[2]. 자가말초혈액조혈모세포이식을 시행하기 위해서는 먼저 고용량의 항암치료 후, G-CSF 등의 조혈모세포 성장인자를 사용하여 조혈모세포 가동화 후 백혈구성분채집술을 통한 말초혈액조혈모세포 채집을 시행하는 방법이 현재 널리 이용되고 있다. 이러한 방법으로 자가말초혈액조혈모세포이식이 시행되면서 이식에 따른 합병증과 사망률을 감소시켰다[5, 14-16].

자가말초혈액조혈모세포이식 시 조혈모세포의 가동화는 이식의 성공여부를 좌우하는 중요한 요소이다. 가동화의 적절성평가, 이식의 성공여부 및 회복의 평가를 위하여 CD34양성세포와 단핵

세포 수의 측정이 현재 이용되고 있다[3, 4].

단핵세포 수를 측정하는 이유는 대부분의 조혈모세포가 단핵세포 집단 안에 속해있으며, 단핵세포 수가 조혈모세포 채집의 중단 인자가 될 수 있으므로 현재 사용 중이다. 말초혈액조혈모세포 채집의 시행 시 단핵세포의 총 목표 수치는 $6.0-6.5 \times 10^8$ cells/kg로 사용되고 있으며 이 목표량은 빠른 조혈모세포의 생착 예측을 의미하는 것으로도 알려져 있다[1]. CD34양성세포 수를 측정하는 이유는 CD34양성세포의 수가 과립구대식세포집락형성단위(colony forming unit-granulocyte macrophage, CFU-GM)와의 연관성이 알려져 있기 때문이고, 또한 현재 CD34양성세포 수를 측정하는 방법들이 제조사들에 의하여 시중에 많이 개발되어 있어 쉽게 측정할 수 있다는 장점 때문에 널리 사용되고 있다. 말초혈액 조혈모세포 채집의 시행 시 CD34양성세포의 경우 목표 수치는 2.5×10^6 cells/kg로 이용되고 있다[1]. 그러나 현재까지도 예측인자로 사용되는 CD34양성세포 수 및 단핵세포 수의 정확한 참고기준에는 논란이 존재하지만[5-7] 대부분의 조혈모세포이식 기관들은 CD34양성세포 수가 $2-2.5 \times 10^6$ cells/kg 이상인 경우 적절한 조혈모세포의 가동화 및 채집을 의미하는 지표로 사용 중이고 또한 단핵세포 수의 경우 $6.0-6.5 \times 10^8$ cells/kg 이상을 적절한 조혈모세포의 가동화 및 채집을 예측하는 지표로 사용하고 있다[1, 5-7].

말초혈액 조혈모세포 이식의 성공률과 회복에 관련하여 현재 여러 연구가 진행되고 있으며, 특히 CD34양성세포 수, 단핵세포 수, 항암요법의 기간 및 횟수, 전처치약물의 독성, 감염 등의 시술부작용 등에 대한 연구가 시행되고 있다[17, 18]. 특히 CD34양성세포 수는 조혈모세포 양의 예측과 생존률 및 치료관련 사망률을 예측하는데 가장 좋은 지표로 사용되고 있으며 이에 관련된 연구 또한 진행되고 있다[19, 20].

본 연구를 통하여 저자들은 악성혈액질환 환자들의 진단명, 성별 및 나이가 말초조혈모세포 채집산물에 존재하는 CD34양성세포 수와 단핵세포 수에 어떠한 영향을 미치는가에 대하여 알아보 고자 하였다.

조혈모세포를 골수로부터 말초혈액으로 유리하기 위해서는 여러 가지 방법이 사용될 수 있다. 특히 여러 종류의 외인성 조혈 시토카인들이 조혈모세포 가동화에 사용되고 있다[21]. 가장 흔하게 사용되는 시토카인 종류에는 G-CSF, GM-CSF가 있고, 그 외로는 thrombopoietin (TPO), FLT ligand (FLT-3L), stem cell factor, IL-8 등이 알려져 있다[22]. 이들 중 G-CSF가 GM-CSF에 비하여 우수한 가동화를 가능하게 하도록 한다고 알려져 있다[23]. 이전의 보고된 연구에 따르면 조혈모세포 가동화를 위하여 항암치료 후 G-CSF와 거핵세포를 자극하는 RhIL-11를 동시에 사용한 환자 군에서 항암치료 후 G-CSF를 단독으로 사용한 환자 군에 비하여 높은 CD34양성세포 및 단핵세포를 얻었다고 보고하고 있다[24]. 이러한

연구결과를 통하여 가동화 시 사용되는 방법이 각각 채집산물에 존재하는 CD34양성세포 수와 단핵세포 수에 영향을 주었을 것이라 생각된다. 본 연구에서는 가동화 시에 사용한 방법이 질환별로 사용된 항암제 종류만 다를 뿐 G-CSF의 사용은 모든 환자에게서 공통으로 적용되었기 때문에 본 연구에서는 사용된 가동화의 방법에 따른 차이는 평가하지 못하였다.

환자의 질환 종류와 환자들이 투여받는 전처치 약물의 차이가 말초혈액 조혈모세포의 가동화에 미치는 영향에 대해서는 아직 여러 의견이 보고되고 있다. 이전의 연구에 따르면 AML의 경우 골수에 남아 있는 악성백혈병세포에 의하여 골수가 영향을 받아 조혈기능회복이 느리므로 다른 질환에 비하여 조혈기능의 회복이 더디고 또한 질병의 재발에도 관여한다고 알려져 있다[25, 26]. 그렇기 때문에 자가말초혈액조혈모세포 가동화 시에 AML의 경우 다른 질환에 비하여 적은 CD34양성세포의 채집이 이루어 진다고 알려져 있으나[8, 9] 다른 연구에서는 AML 환자들이 다른 질환에 비해 가장 많은 CD34양성세포를 얻었다고 보고하였다[10-13]. 본 연구에서는 MM 환자의 자가말초혈액 조혈모세포 가동화가 다른 질환에 비하여 가장 높은 CD34양성세포를 얻은 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 나타내었다. 따라서 혈액학적 진단명에 따른 조혈모세포 가동화의 차이는 환자 개개인이 가진 질병의 특성에 의해 영향을 받는 것으로 생각된다. 전처치 약물로 melphalan을 사용하는 군에서 BUCY (Busulfan, Cyclophosphamide), BEAC (Carmustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide) 및 BEAM (Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan)을 사용한 군보다 더 늦은 백혈구의 생착이 나타나는 것을 확인할 수 있었다[27]. 또한 Carmustine (BCNU)이나 busulfan이나 cyclophosphamide의 경우 조혈모세포의 재생능력에 영향을 주어서 손상을 초래하므로 조혈모세포에 독성작용이 존재한다는 보고도 있다[28]. 따라서 혈액학적 진단뿐만 아니라 환자들에게 투여되는 약제의 종류가 골수 및 조혈모세포에 어떤 기전으로 작용하고 효과 및 독성을 나타내는가에 따라 자가말초혈액조혈모세포의 가동화에도 영향을 주는 것으로 생각된다.

성별에 따른 가동화 차이 또한 보고되고 있다. 한 연구에 따르면 남성 환자들이 여성 환자들에 비하여 높은 단핵세포와 CD34양성세포를 채집하였다고 보고를 하였고, 이 연구에서 채집된 CD34양성세포 수는 남성과 여성간에 통계적으로 유의한 차이가 존재하는 것으로 나타났으나 채집된 단핵세포의 경우 남성과 여성 간에 통계적으로 유의한 차이가 존재하지 않은 것으로 나타났다[24]. 본 연구에서도 동일하게 남성 환자들에게서 여성 환자들에 비하여 높은 단핵세포와 CD34양성세포가 채집되었으나 두 그룹 간의 통계적 유의성은 없는 것으로 분석되었다.

환자들의 나이에 따라서도 채집된 CD34양성세포 수와 단핵세포

포 수가 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 환자의 나이가 증가할수록 채집되는 CD34양성세포 수가 감소하여 가동화와 채집술의 질이 떨어지는 것으로 보고되었다[29, 30]. Zhang 등[24]의 연구에서도 18세 이하 환자군 및 60세 이상 환자군에 비하여 18세와 59세 사이의 환자군에서 가장 높은 CD34양성세포 및 단핵세포의 채집이 이루어진 것을 확인할 수 있었다. 또한 60세 이상의 환자군에서 가장 낮은 CD34 및 단핵세포의 채집을 보였기 때문에 환자군의 나이가 CD34양성세포 수를 예측하는 하나의 인자로 작용할 수 있는 것으로 분석하였다. 본 연구에서도 44세 이하의 환자군에서 높은 CD34양성세포 채집이 이루어졌으나 이는 통계적으로 유의한 결과는 보이지는 않았다.

본 연구를 통하여 여러 가지 인자들이 자가말초혈액조혈모세포 가동화에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다. 특히, 자가말초혈액조혈모세포 가동화는 질병자체의 다양성과 각기 다른 치료방법에 의한 차이가 존재하며 나이 및 성별에 의한 차이도 존재함을 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구의 제한점으로는 다른 규모의 보고에 비하여 대상 질환군과 환자군 수가 적으므로 통계적으로 유의한 결과를 보였다 하여도 이를 일반화하여 임상적으로 적용시키기에는 아직 무리가 있다고 판단된다. 그러므로 추후에 더 많은 환자와 질환을 대상으로 한 장기간의 연구의 필요성이 있다. 또한 앞으로 시행될 자가말초혈액조혈모세포의 가동화 및 이식 성공률을 높이기 위하여 각 진단별, 성별, 나이별로 시행할 수 있는 환자 맞춤형 가동화 프로토콜과 조혈모세포 채집기술에 대한 연구가 필요함을 확인할 수 있었다.

요 약

배경: 자가말초혈액조혈모세포이식은 전신마취, 수술적 접근, 장기기간의 입원 등이 필요하지 않은 많은 장점을 가진 치료방법으로 알려짐에도 불구하고 악성혈액질환 환자들의 상태가 말초조혈모세포 채집산물에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서는 아직 논란이 존재한다. 따라서 본 연구를 통하여 저자들은 악성혈액질환 환자들의 진단명, 성별 및 나이가 말초조혈모세포 채집산물에 존재하는 CD34양성세포 수와 단핵세포 수에 어떠한 영향을 미치는가에 대하여 알아보고자 하였다.

방법: 2008년부터 2011년까지 대구가톨릭대학병원에서 자가말초혈액조혈모세포이식술을 시행 받은 30명의 악성혈액질환 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 악성혈액질환에는 급성림프구성백혈병(acute lymphoid leukemia, ALL) 환자 2명, 급성골수구성백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 환자 8명, 미만성큰B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBL) 환자 11명, 다발골수종(multiple myeloma, MM) 환자 6명과 T세포림프종(T-cell lym-

phoma) 환자 3명이 포함되었다.

결과: 말초혈액조혈모세포채집술을 시행한 결과 MM 환자들이 가장 높은 평균 단핵세포 수($2.07 \pm 0.67 \times 10^8$ cells/kg)와 CD34양성세포 수($1.28 \pm 0.58 \times 10^6$ cells/kg)를 나타내었고, T cell lymphoma 환자들이 가장 낮은 평균단핵세포 수($1.23 \pm 0.49 \times 10^8$ cells/kg)와 CD34양성세포 수($0.20 \pm 0.6 \times 10^6$ cells/kg)를 나타내었다. 남성 환자들이 여성 환자에 비하여 높은 평균단핵세포 수($1.71 \pm 0.76 \times 10^8$ cells/kg)와 CD34양성세포 수($0.96 \pm 1.38 \times 10^6$ cells/kg)를 나타내었다. 44세 이하 환자군에서 44세 이상 환자군에 비하여 높은 평균 CD34양성세포 수($0.96 \pm 1.37 \times 10^6$ cells/kg)를 나타내었으나 낮은 평균의 단핵세포 수($1.49 \pm 0.74 \times 10^8$ cells/kg)를 나타내었다.

결론: 본 연구를 통하여 악성혈액질환 환자들의 진단명, 성별 및 나이별에 따라 말초조혈모세포 채집산물에 존재하는 CD34양성세포 수와 단핵세포 수가 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 통계적으로 유의한 차이를 보이는 유일한 항목은 진단에 따른 단핵세포 수로 분석되었다($P < 0.05$).

감사의 글

2012 보건복지부 통합의료 진료지침개발과 연구사업의 지원 과제 고유번호 2012-3033-320 (말초조혈모세포 이식에서 통합 의료 개념의 조혈모세포 가동화 [pilot study])으로 수행되었음.

REFERENCES

- Winters JL. Hemapheresis. In: Henry JB, ed. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011:746-73.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 2006;354:1813-26.
- Siena S, Bregni M, Brando B, Belli N, Ravnani F, Gandola L, et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. Blood 1991; 77:400-9.
- Lee J, Lee MH, Park KW, Kang JH, Im DH, Kim K, 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.
- Beutler E, Lichtman MA, et al. eds. Principle of hematopoietic cell transplantation. 7th ed. William Hematol: McGraw-Hill, 2006:301-22.
- Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. J Clin Oncol 1995;13:2547-55.
- Schwartzberg L, Birch R, Blanco R, Wittlin F, Muscato J, Tauer K, et al. Rapid and sustained hematopoietic reconstitution by peripheral blood stem cell infusion alone following high-dose chemotherapy. Bone Marrow Transplant 1993;11:369-74.
- Stewart DA, Guo D, Morris D, Poon MC, Ruether BA, Jones AR, et al. Superior autologous blood stem cell mobilization from dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin plus G-CSF than from less intensive chemotherapy regimens. Bone Marrow Transplant 1999;23:111-7.
- Jowitt SN, Chang J, Morgenstern GR, Howe T, Ryder WD, Testa NG, et al. Factors which affect the CFU-GM content of the peripheral blood haemopoietic progenitor cell harvests in patients with acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1998;100:688-94.
- Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, Maslak P, Reich L, Gucciardo A, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. Clin Cancer Res 1998;4:311-6.
- Linker CA, Ries CA, Damon LE, Sayre P, Navarro W, Rugo HS, et al. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission. Biol Blood Marrow Transplant 2000;6:50-7.
- Watts MJ, Sullivan AM, Jamieson E, Pearce R, Fielding A, Devereux S, et al. Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor: an analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. J Clin Oncol 1997; 15:535-46.
- McQuaker IG, Haynes AP, Stainer C, Anderson S, Russell NH. Stem cell mobilization in resistant or relapsed lymphoma: superior yield of progenitor cells following a salvage regimen comprising ifosfamide, etoposide and epirubicin compared to intermediate-dose cyclophosphamide. Br J Haematol 1997;98:228-33.
- Lee RG, Foerster J, et al. eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Hematol Malignancies: Mass Publishing Co, 1999:1993-2725.
- Craig W, Kay R, Cutler RL, Lansdorp PM. Expression of Thy-1 on human hematopoietic progenitor cells. J Exp Med 1993;177:1331-42.
- Uchida N, Combs J, Chen S, Zanjani E, Hoffman R, Tsukamoto A. Primitive human hematopoietic cells displaying differential efflux of the rhodamine 123 dye have distinct biological activities. Blood 1996; 88:1297-305.
- Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1988;6:1562-8.
- Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood

- progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:84-92.
19. Chae YS, Jeon SB, Sung WJ, Lim JW, Kim DH, Kim JG, et al. Clinical outcomes according to transplanted CD34+ cell dose in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 2003;38:24-31.
20. Woo HY, Kim HR, Seong KW, Lee HK, Oh WI, Kim DW. Correlation between progenitor cell dose and the rate of engraftment in autologous peripheral blood and allogeneic bone marrow transplantation. *Korean J Blood Transfus* 2000;11:35-47.
21. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfus Apher Sci* 2005;32:63-72.
22. Filshie RJ. Cytokines in haemopoietic progenitor mobilisation for peripheral blood stem cell transplantation. *Curr Pharm Des* 2002;8:379-394.
23. Nowrousian MR, Waschke S, Bojko P, Welt A, Schuett P, Ebeling P, et al. Impact of chemotherapy regimen and hematopoietic growth factor on mobilization and collection of peripheral blood stem cells in cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14(S1):i29-36.
24. Zhang C, Chen X, Zhang X, Gao L, Kong P, Wang Q, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplantation patients with hematological malignancies: Influence of disease, mobilization method, age and sex. *Transfus Apher Sci* 2008;39:21-8.
25. Carral A, de la Rubia J, Martín G, Martínez J, Sanz G, Jarque I, 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.
26. Ergene U, Çağırkan S, Pehlivan M, Yilmaz M, Tombuloğlu M. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transfus Apher Sci* 2007;36:23-9.
27. Jeung KJ, Kang MS, Kwon KD, Kim KH, Lee JC, Lee SC, et al. Influential factors for engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (APBSCT). *Korean J Hematol* 2007;42:301-8.
28. 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.
29. Morris CL, Siegel E, Barlogie B, Cottler-Fox M, Lin P, Fassas A, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br J Haematol* 2003;120:413-23.
30. de la Rubia J, Arbona C, de Arriba F, del Cañizo C, Brunet S, Zamora C, et al. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors. *Transfusion* 2002;42:4-9.