

## 조혈모세포이식 후 재발한 환자에서 구제치료로 시행한 공여자 림프구 주입(Donor Lymphocyte Infusion)의 효능

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 암연구소, <sup>3</sup>서울대학교병원 임상의학연구소,  
<sup>4</sup>시립보라매병원 내과, <sup>5</sup>분당서울대학교병원 내과

김진원<sup>1</sup> · 김병수<sup>4</sup> · 김대영<sup>1</sup> · 김기환<sup>1</sup> · 이지영<sup>1</sup> · 방수미<sup>5</sup>  
김인호<sup>1,2,3</sup> · 윤성수<sup>1,2,3</sup> · 이종석<sup>5</sup> · 박선양<sup>1,2,3</sup> · 김병국<sup>1,2,3</sup>

### Donor Lymphocyte Infusions for Patients with Relapsed Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a 10-year Experience of Seoul National University Hospital

Jin Won Kim<sup>1</sup>, Byung-Su Kim<sup>4</sup>, Dae-Young Kim<sup>1</sup>, Ki Hwan Kim<sup>1</sup>, Ji Young Rhee<sup>1</sup>, Soo-Mee Bang<sup>5</sup>,  
Inho Kim<sup>1,2,3</sup>, Sung-Soo Yoon<sup>1,2,3</sup>, Jong-Seok Lee<sup>5</sup>, Seonyang Park<sup>1,2,3</sup> and Byoung Kook Kim<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, <sup>2</sup>Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, <sup>3</sup>Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Seoul Municipal Boramae Hospital, Seoul, <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

**Background:** Donor lymphocyte infusion (DLI) has been established as a salvage therapy for patients with relapsed leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, its benefit can be limited by the development of graft-versus-host disease (GVHD) or marrow aplasia.

**Methods:** We retrospectively analyzed the data from 39 patients that received DLI for relapsed leukemia after HLA-matched, related HSCT between 1995 and 2005 at Seoul National University Hospital.

**Results:** The diagnoses were CML (n=8), AML (n=19) and ALL (n=12). Ten patients had received non-myeloablative HSCT (AML=9, ALL=1). Complete remission after DLI was achieved in 6 (75%) cases with CML, 5 cases (29%) with AML and 5 cases (41%) with ALL. The two-year progression-free survival was 60% in CML patients, but 8.1% in non-CML patients ( $P=0.01$ ). In addition, better overall survival (OS) was shown in CML patients than in non-CML patients (2-year OS, 68% in CML; 10% in non-CML,  $P=0.01$ ). The durable remission for more than three years after DLI was confirmed in five patients (one AML patient for 88 months, one ALL patient for 54 months, three CML patients for 38, 47 and 53 months). Acute GVHD ( $\geq$  Grade II) developed in 14 patients (35.9%). Prolonged marrow aplasia (neutrophil count  $<500/\mu\text{L}$ , platelet count  $<20,000/\mu\text{L}$ ) developed in four patients (10.3%).

**Conclusion:** DLI was the effective salvage therapy for relapsed CML after allogeneic HSCT, whereas limited effects were shown for AML and ALL with durable remission in only a few patients. (*Korean J Hematol* 2007;42:233-240.)

**Key Words:** Donor lymphocyte infusion, Hematopoietic stem cell transplantation, CML, AML, ALL

접수 : 2007년 7월 5일, 수정 : 2007년 9월 17일  
승인 : 2007년 9월 20일  
교신저자 : 윤성수, 서울시 종로구 연건동 28번지  
☎ 110-744, 서울대학교병원 내과  
Tel: 02-2072-3079, Fax: 02-762-9662  
E-mail: ssysmc@snu.ac.kr

This work was supported by a grant no.800-20070121 from Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine.

Correspondence to : Sung-Soo Yoon, M.D., Ph.D.  
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital  
28 Yeongseon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-3079, Fax: +82-2-762-9662  
E-mail: ssysmc@snu.ac.kr

## 서론

백혈병치료에 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)이 도입되면서 백혈병 환자들의 장기생존이 가능하게 되었다.<sup>1,2)</sup> 조혈모세포이식의 기전으로 이식 시 시행되는 항암화학요법에 의한 백혈병세포 제거 효과뿐만 아니라 이식편대백혈병효과(graft versus leukemia effect, GVL) 또한 그 기전으로 정립되어 있다.<sup>3,4)</sup> 그러나 이러한 조혈모세포이식 시행 이후에도 이식 시의 상태나 질병에 따라 차이는 있지만 다수의 환자에서 재발이 문제가 된다.<sup>5,6)</sup> 이식 후 재발된 환자들에서 구제요법으로 재관해 유도 항암화학요법 및 2차 동종 조혈모세포이식 등이 시도되었으나 짧은 관해 지속기간과 치료에 따른 높은 사망률로 치료 성적이 좋지 못하였다.<sup>7,8)</sup> 이에 반해 공여자림프구주입(donor lymphocyte infusion, DLI)은 이식 후 재발한 환자들의 구제요법으로 시행 시, 재관해 유도 및 장기간의 무병생존이 가능하다는 보고가 있어 그 효과가 기대되고 있다.<sup>9-11)</sup>

공여자림프구주입은 조혈모세포이식 후 재발한 만성골수성백혈병에서 먼저 효과가 입증되었으며,<sup>9)</sup> 현재는 다발성골수종, 급성백혈병, 림프종에서 그 효과가 증명되고 있다.<sup>11,12)</sup> 더욱이 최근에는 고령이나 다른 동반 질환으로 조혈모세포이식이 어려운 경우 골수비제거성이식(non-myeloablative stem cell transplantation, NST)이 많이 시행되어 mixed chimerism 상태에서 예방적 공여자림프구주입에 대한 연구가 진행되고 있다.<sup>13,14)</sup>

국내에서도 이러한 공여자림프구주입이 많이 시행되고 있으나 다수의 환자들을 대상으로 시행한 연구결과가 드물다.<sup>15)</sup> 이에 단일 기관의 치료 성적을 바탕으로 공여자림프구주입의 효과를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

1995년에서 2005년까지 서울대학교병원에서 조혈모세포이식을 받은 후 재발하여 공여자림프구주입을 시행받은 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병 또는 만성골수성백혈병 환자 39명을 대상으로 분석하였다.

### 2. 질병상태와 치료반응평가 기준

혈액학적 재발(hematologic relapse)과 세포유전학적/

분자생물학적 재발(cytogenetic/molecular relapse)을 구분하여 분류하였다. 만성골수성백혈병의 경우 혈액학적 또는 임상적으로 재발의 증거 없이 Philadelphia 염색체나 BCR-ABL transcript가 재검출되었을 때를 세포유전학적 재발로 정의하였다. 혈액학적 재발은 말초혈액이나 골수에서 백혈병세포의 구성비로 판단하였고 백혈병세포의 비율이 유헤세포의 5% 이상일 경우로 정의하였다.

공여자림프구주입 후 완전관해는 혈액학적 및 세포유전학적으로 질병의 증거가 없는 경우로 정의하였으며 공여자림프구주입 이후에도 반응 없이 질병이 지속될 경우를 불응으로 정의하였다. 이식편대백혈병효과는 공여자림프구주입 전 항암화학요법의 유무에 따라 구분하여 완전 관해율로 평가하였다.

이식편대숙주반응은 피부, 간, 소화기로 나누어 평가하였으며 피부발진이 25% 이하인 경우를 stage 1, 25%~50%을 stage 2, 50% 이상을 stage 3, 수포나 피부가 벗겨지는 경우를 stage 4로 정의하였다. 간의 숙주반응은 bilirubin을 기준으로 하였으며 2~3mg/dL는 stage 1, 3~6mg/dL는 stage 2, 6~15mg/dL는 stage 3, 15mg/dL 이상은 stage 4로 정의하였다. 소화기의 이식편대 숙주 반응은 설사의 양으로 평가하였으며 하루 500mL 이상인 경우 stage 1, 1,000mL 이상이면 stage 2, 1,500mL 이상은 stage 3, 심한 복통을 동반하는 경우는 stage 4로 정의하였다. 이를 종합하여 피부 반응이 stage 1~2이면서 간이나 위장에 반응이 없는 경우를 grade I으로 분류하였으며 피부반응이 stage 1~3이고 위장이나 간이 stage 1인 경우를 grade II로 정의하였고 피부반응이 stage 2~3이고 위장이나 간의 반응이 stage 2~3인 경우를 grade III로 하였다. 그리고 stage 2~4 정도의 장기 침범이 있는 경우를 grade IV로 분류하였다.<sup>16)</sup> 골수 무형성증은 골수 내 총실도 감소와 함께 말초혈액검사에서 과립구수 500/ $\mu$ L 이하 혹은 혈소판수 20,000/ $\mu$ L 이하로 하였다.

### 3. 공여자림프구주입(Donor lymphocyte infusion)

급성기로 재발한 만성골수성백혈병 환자와 혈액학적 재발을 보인 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병 환자들의 경우 공여자림프구주입 전 항암화학요법이 허용되었으며, 2002년 이후에는 급성기로 재발한 만성골수성백혈병 환자들에게 공여자림프구주입 전 imatinib의 투여가 허용되었다. 만성골수성백혈병의 세포유전학적 재발인 경우 목표 CD3 양성 림프구 수는  $1 \times 10^7$ /kg이었으며, 만성골수성백혈병의 혈액학적 또

**Table 1.** Baseline characteristics and donor lymphocyte infusion

	CML	AML	ALL	Ph+ ALL	Total
Sex (Male/Female)	6/2	9/10	5/4	2/1	22/17
Age, median (range)	33 (21~48)	43 (28~58)	25 (18~38)	42 (37~50)	36 (18~58)
Disease status					
Chronic myelocytic leukemia, chronic/acute	7/1	—	—	—	7/1
1st complete remission (CR)/ 1st relapse/2nd CR/refractory	—	4/4/3/8	4/3/1/1	0/0/3/0	8/7/7/9
DLI indication					
Relapse from complete chimerism	7	13	7	2	29
Mixed chimerism	1	3	2	1	7
Refractory	0	3	0	0	3
Pre-DLI treatment					
None	3	6	1	1	11
Ara-C+Idarubicin	1	12	0	0	13
VPD (vincristine Pd daunorubicin)±L-asparaginase	0	0	8	1	9
Imatinib/ATRA	4/0	0/1	0	1/0	5/1
Total	8	19	9	3	39

Abbreviations: CML, chronic myelocytic leukemia; AML, acute myelocytic leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; Ph+ ALL, Philadelphia chromosome positive ALL; ATRA, all-trans retinoic acid; DLI, donor lymphocyte infusion.

는 급성기 재발, 급성백혈병의 혈액학적 재발의 경우 목표 CD3 양성 림프구 수는  $1 \times 10^8/\text{kg}$ 이었다.

#### 4. 통계적 분석

Kaplan-Meier 방법을 이용하여 생존 분석을 시행하였으며 log-rank test를 통하여 통계적 유의성을 확인하였다. 전체 생존기간은 공여자림프구주입 시작한 날부터 마지막 추적 관찰한 날이나 어떤 이유로든지 사망한 날까지로 계산하였으며, 무진행생존율(progression-free survival)은 공여자림프구주입 시작한 날부터 관해 이후 재발하거나 병이 진행되는 경우와 어떠한 이유로든지 사망한 날까지로 정의하였다.

### 결 과

#### 1. 환자 특성

기본적인 환자의 특성에 대하여 Table 1에 정리하였다. 모든 환자는 조직적합항원이 일치하는 혈연간 이식을 시행받았으며 10명이 골수비제거성이식을 시행받았다. 12명의 환자는 말초혈액에서 조혈모세포를 채집하였으며 나머지 환자는 골수로부터 얻었다. 29명의 환자는 이식 후 complete chimerism 상태에서 재발하였으나 10명의 환자는 mixed chimerism 상태에서 질병이

진행하여 공여자림프구주입을 시행하였다. 공여자림프구주입 전 항암화학요법이 시행되었으나 일부 mixed chimerism 상태의 환자와 전신상태가 불량하여 항암화학요법이 힘든 경우는 공여자림프구주입 전 항암화학요법을 시행하지 않았다. 1명의 만성골수성백혈병 환자와 12명의 급성골수성백혈병 환자에서 cytarabine과 idarubicin병합요법으로 공여자림프구주입 전 항암화학요법이 시행되었으며 9명의 급성림프구성백혈병 환자에서 vincristine, prednisolone, daunorubicin을 기본으로 하는 항암화학요법이 공여자림프구주입 전에 구제요법으로 시행되었다(Table 1).

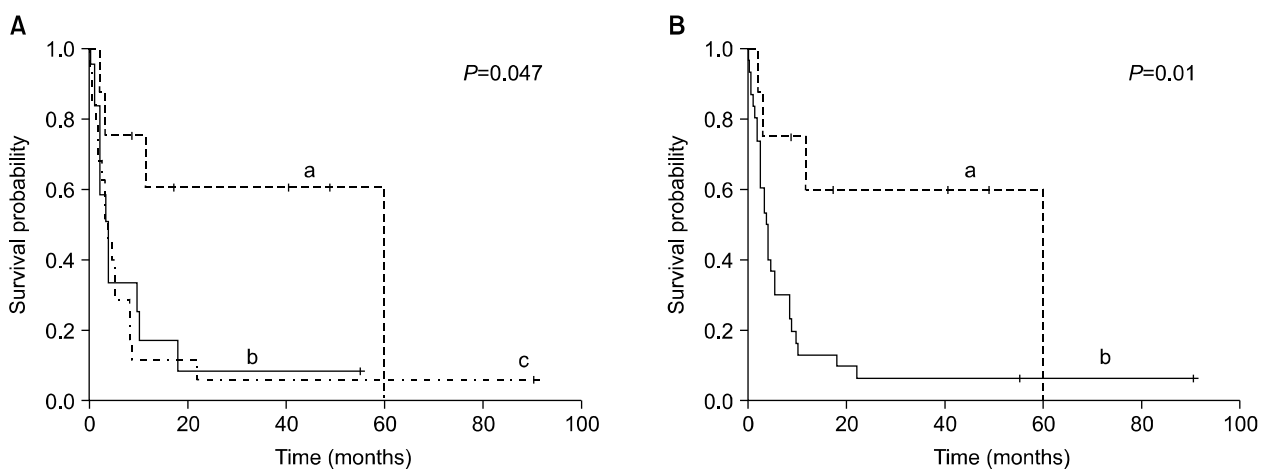
#### 2. 공여자림프구주입의 효과

각 환자에게 실제 주입된 CD3 양성 림프구수는  $0.2 \times 10^8/\text{kg}$ 에서  $3.3 \times 10^8/\text{kg}$ 이었으며 중간값은  $1.3 \times 10^8/\text{kg}$ 이었고 질환에 따른 차이는 없었다(Table 2). 총 16명에서 완전관해가 유도되었으며 이 중에 12명은 1회의 공여자림프구주입 후에 완전관해가 이루어졌으며 3명은 2회의 공여자림프구주입, 1명은 3회의 공여자림프구주입 후에 완전관해가 유도되었다. 그중 1명만 용량을 2배로 증가시켜 공여자림프구주입을 시행하였다. 만성골수성백혈병 환자 8명 중 6명에서(75%) 완전관해가 유도되었으나 급성골수성백혈병과 급성림

**Table 2.** Response after DLI and cell dose

	CML	AML	ALL	Ph+ ALL	Total
CD3 ( $\times 10^8$ /kg)	1.4 (0.6~2.3)	1.0 (0.2~3.2)	1.7 (0.6~3.3)	1.2 (0.5~1.6)	1.3 (0.2~3.3)
The number of DLI till CR					
1st/2nd/3rd	3/2/1	5/0/0	2/1/0	2/0/0	12/3/1
Complete Remission rate	6/8=75%	5/19=26%	3/9=33.3%	2/3=66.7%	16/39=41.0%
Total	8	19	9	3	39

Abbreviations: See Table 1.

**Fig. 1.** Progression free survival after donor lymphocyte infusion. (A) a. Chronic myelocytic leukemia. b. Acute lymphocytic leukemia. c. Acute myelocytic leukemia. (B) a. Chronic myelocytic leukemia. b. non-Chronic myelocytic leukemia.

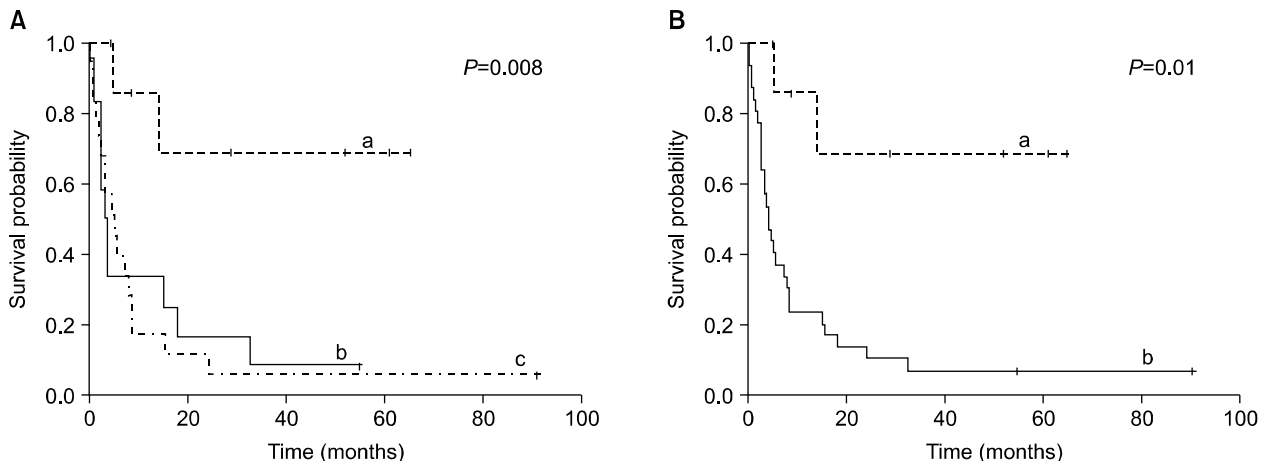
프구성백혈병에서는 관해율이 각각 26%, 41%로 효과가 적었다(AML 5/19, ALL 5/12). 만성골수성백혈병 중 세포유전학적 재발이 확인된 3명은 모두 완전 관해되었으며 급성기로 재발한(acute phase) 3명 중 2명, 만성기로 재발한 환자 2명 중 1명에서 완전관해가 유도되었다. 그리고 Philadelphia 염색체 양성인 급성림프구성백혈병 환자 3명 중 2명에서 완전 관해가 유도되었다. 이식 후 mixed chimerism이었던 환자 중 공여자림프구주입 후 완전관해를 얻은 환자는 만성골수성백혈병 환자 1명이 유일하였으나 7.5개월 후 재발하였다.

최초 조혈모세포이식으로부터 재발하여 공여자림프구주입을 시행할 때까지 기간의 중간 값은 6.8개월이었으며 최단 0.9개월부터 최장 85.4개월까지 다양하였다. 만성골수성백혈병에서는 모두 조혈모세포이식 시행 후 6개월 이상 지나서 재발하였으나 급성백혈병에서는 13예(41.9%)만이 조혈모세포이식 후 6개월 이상의 무병기간을 가졌다. 조혈모세포이식 후부터 재발한 시기까지 6개월 이상이 되는 경우는 21예 중 11예(52.4%)에서 완전관해가 이루어졌으나 6개월 미만인

경우는 18예 중 5예(27.8%)에서만 완전관해가 유도되었다( $P=0.192$ ). 급성백혈병만을 대상으로 하였을 때 이식 이후 재발까지의 기간이 6개월 이상일 경우는 50% (5/10)에서 완전관해를 얻었고 6개월 미만인 경우는 38.1% (8/21)에서 완전관해가 유도되어 이식 후 재발까지의 기간이 길수록 공여자림프구주입의 효과가 우월하였으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.701$ ).

### 3. 공여자림프구주입 후 장기 생존

전체 환자의 중간 무진행생존기간(median progression-free survival)은 4개월이었으며 2년 무진행생존율(2-year progression-free survival)은 16%였고 전체 환자의 중간생존기간(median overall survival)은 5.4개월이었으며 2년 전체생존율(2-year overall survival)은 21%였다. 2년 무진행생존율은 만성골수성백혈병에서는 60%였으나 만성골수성백혈병이 아닌 경우는 8.1%로 낮았다( $P=0.01$ , Fig. 1). 또한 2년 전체생존율도 만성골수성백혈병의 경우가 68%였으나 만성골수성백혈



**Fig. 2.** Overall survival after donor lymphocyte infusion. (A) a. Chronic myelocytic leukemia. b. Acute lymphocytic leukemia. c. Acute myelocytic leukemia. (B) a. Chronic myelocytic leukemia. b. non-Chronic myelocytic leukemia.

병이 아닌 경우는 10%에 그쳤다( $P=0.01$ , Fig. 2). 그러나 관해가 유도된 급성골수성백혈병 환자 중 1명은 88개월 동안 무병 상태에서 추적관찰하고 있으며 급성림프구성백혈병 환자 중 54개월을 무병상태로 추적관찰하고 있는 환자가 있었다. 만성골수성백혈병의 경우는 3명의 환자가 3년 이상 무병생존을 보였으며(38, 47, 53개월) 이 중 1명은 53개월만에 재발이 확인되었다.

#### 4. 공여자림프구주입의 부작용과 효과

전체 환자 중 35.9%(14/39)에서 2등급 이상의 급성 이식편대 숙주반응이 발생하였으며 골수 무형성증이 지속되는 경우도 4명(10.3%)이었다. 이식편대 숙주 반응은 피부에서 28%, 간에서 41%, 위장에서 23%로 나타났다(Table 3). 이 중 4명의 환자가 급성 이식편대 숙주반응의 합병증으로 사망하였으며 고용량의 스테로이드와 cyclosporine을 사용하였으나 호전이 없는 경우가 있었고 이로 인한 감염증이 사망의 이유였다. 급성 이식편대 숙주반응이나 골수 무형성증과 이식편대 백혈병효과의 관계를 보았을 때 공여자림프구주입 전 항암화학요법을 하지 않았던 11명 중에서는 2명이 급성 이식편대 숙주 반응이나 골수 무형성증이 있었고 이 중 아무도 완전관해에 도달하지 못하였으며 공여자림프구주입 전 항암화학요법을 시행한 28명 중에서는 급성 이식편대 숙주반응이나 골수 무형성증이 있는 경우는 16명이고 이 중 7명이 완전관해가 되어 이식편대 숙주반응과 항백혈병효과와는 관계가 없었다. 또한 6명의 환자에서 만성 이식편대 숙주반응을 관찰할 수 있었으나 이들 중 2명의 환자에서만(AML-1, ALL-1) 각각 90개월과 40개월의 장기 생존을 확인할 수 있었다.

**Table 3.** Acute graft-versus-host-disease according to sites

	Skin	Liver	Gastrointestinal
Stage 1	6	3	8
Stage 2	4	4	1
Stage 3	1	3	0
Stage 4	0	6	0

#### 고 찰

조혈모세포이식 시 주입되는 공여자 림프구가 이식편대 백혈병 효과가 있음은 이미 많은 연구에 의하여 밝혀졌다. 최근에는 그동안 골수제거성이식의 대상이 되지 않았던 고령의 환자나 다른 질환을 동반하고 있는 환자들을 이식편대 백혈병 효과를 주 기전으로 하는 골수비제거성이식으로 치료하고 있다.<sup>17-19)</sup> 조혈모세포이식 후 재발한 백혈병의 경우 공여자림프구주입을 통하여 이식편대 백혈병 효과를 일으켜 재관해 및 장기 무병생존을 유도할 수 있음이 밝혀졌다.<sup>11,20)</sup> 또한 그 적용 범위가 넓어져 다발성골수종이나 림프종으로 동종 조혈모세포 이식을 받은 후 재발한 경우에도 이용되고 있다.<sup>10)</sup>

만성골수성백혈병에서 이식 후 재발 시 구체 요법으로 공여자림프구주입의 효과가 다른 백혈병에 비하여 좋다는 보고가 있었다.<sup>9)</sup> 본 연구에서도 만성골수성백혈병의 경우 완전 관해율이 75%로 다른 백혈병과 비교하였을 때 유의하게 높았다( $P=0.045$ ). 그러나 일부 급

성백혈병의 경우에서도 장기 생존을 확인할 수 있었다. 또한 만성골수성백혈병에서 조혈모세포이식 후 재발 시 공여자림프구주입과 imatinib를 병행하는 것이 성적이 보다 좋다고 보고되고 있으며 imatinib 단독과 공여자림프구주입을 비교하는 연구도 보고되었다.<sup>21,22)</sup> 본 연구에서도 imatinib이 사용되었으며 공여자림프구주입 전 질병의 상태와 치료 반응에 따라 하루 400mg에서 800mg까지 사용하였고 imatinib을 사용한 만성골수성백혈병 환자 4명 중에서 2명에서만 완전관해가 유도되었다. 또한, 공여자림프구주입 전 항암화학요법은 환자의 전신상태와 질병에 따라 시행되었다.

완전관해율로 정의한 이식편대 백혈병 효과는 이식편대 숙주 반응 및 골수 무형성증과는 관련이 없었다. 일부 연구에서는 공여자림프구주입 시 효과가 이식편대 숙주반응이나 골수 무형성증과 같은 부작용과 관련이 있다고 보고하였으며 그 기전이 비슷할 것으로 생각되고 있다.<sup>11,23)</sup> 그러나 본 연구에서는 이러한 관계가 보이지 않았으며 그 이유로는 대상 환자 수가 적어서 일 것으로 보인다. 한편, 일부 연구에서는 이러한 상관관계가 보이지 않기도 한다.<sup>24)</sup> 또한 조혈모세포 이식 후 재발까지의 기간이 길수록 공여자림프구주입의 효과가 더 크다고 보고하고 있다.<sup>10,11)</sup> 본 연구에서도 이식 후 재발까지의 기간이 6개월 이상인 경우 완전관해율이 52.4%로 6개월 미만인 경우 27.8%보다 높았으나 통계학적으로 의미가 있지는 않았다. 이러한 결과도 역시 적은 대상 환자 수 때문에 발생한 것으로 보인다.

본 연구의 대상 환자들에게 주입된 중간값 CD3 림프구 수는  $1.3 \times 10^8/\text{kg}$ 이었다. 이는 다른 연구에 비하여 주입된 CD3 림프구 수가 많은 편이며 이에 반하여 2등급 이상의 이식편대 숙주 반응을 보인 경우는 35.9%로 이전의 서양에서 보고된 연구에 비하여 이식편대 숙주 반응의 비율이 낮았다. 이러한 결과는 동양에서 이식편대 숙주 반응의 비율이 낮다는 이전의 연구 결과들과 일치한다.<sup>10,11,25)</sup>

본 연구결과는 단일 병원의 결과이며 국내에서 보고되는 공여자림프구주입에 대한 연구 중 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 하였다. 만성골수성백혈병일 경우 이식 후 재발 시 공여자림프구주입을 시행하였을 때 완전관해가 유도되고 장기 생존이 가능하였다. 또한 일부 급성백혈병의 환자들에서도 장기 생존을 확인할 수 있었다. 본 연구를 바탕으로 보다 많은 환자 수를 대상으로 한 연구가 필요하며 이식편대 숙주 반응을 줄이고 이식편대 백혈병의 효과를 증가시키는 방법에 대한 연구가 필요하다.

## 요 약

**배경:** 공여자림프구주입(donor lymphocyte infusion)은 조혈모세포이식 후 재발된 백혈병 환자에서 재관해를 유도하고 장기간의 무병생존을 얻을 수 있는 구제요법으로 정립되고 있으나 그에 따른 이식편대 숙주반응으로 그 효과가 감소되고 있다.

**방법:** 1995년부터 2005년까지 서울대학교병원에서 급성백혈병(AML, ALL) 또는 만성골수성백혈병(CML)으로 조혈모세포이식을 받은 후 재발하여 공여자림프구주입을 시행한 39명을 대상으로 하였다.

**결과:** 총 39명의 환자가 포함되었으며 만성골수성백혈병이 8명, 급성골수성백혈병이 19명, 급성림프구성백혈병이 12명이었다(Ph+ ALL 3명 포함). 29명의 환자는 이식 후 complete chimerism을 얻은 후 재발하였으나 10명의 환자는 mixed chimerism 상태에서 질병이 진행하여 공여자림프구주입을 시행하였다. 공여자림프구주입 후 16명(AML 5명, ALL 5명, CML 6명)이 완전관해를 얻었다. 만성골수성백혈병에서 2년 무진행생존율이 60%였으며, 급성백혈병의 경우는 8.1%였다( $P=0.01$ ). 만성골수성백혈병에서 2년 전체생존율 또한 68%로 만성골수성백혈병이 아닌 경우의 10%보다 의미 있게 높았다( $P=0.01$ ). 공여자림프구주입 후 3년 이상 완전관해를 유지한 환자는 5명(AML 1 : 88개월, ALL 1 : 54개월, CML 3 : 38, 47, 53개월)이었다. 정도가 2등급 이상의 급성 이식편대 숙주반응은 14명에서 있었으며(35.9%) 과립구수  $500/\mu\text{L}$  이하 혹은 혈소판수  $20,000/\mu\text{L}$  이하의 골수 무형성증은 4명에서 있었다(10.3%).

**결론:** 공여자림프구주입은 조혈모세포이식 후 재발한 만성골수성백혈병에 대해서는 효과적인 구제요법이었으나, 급성골수성백혈병이나 급성림프구성백혈병에 대해서는 제한적인 효과만을 보였다. 그러나, 급성백혈병 환자 중 일부에서는 장기생존이 가능하였다. 향후 많은 수의 환자를 대상으로 공여자림프구주입의 효과와 부작용에 대한 체계적인 연구가 필요할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Mathe G, Schwarzenberg L. Bone marrow transplantation (1958-1978): conditioning and graft-versus-host disease, indications in aplasias and leuke-

- mias. *Pathol Biol (Paris)* 1979;27:337-43.
- 2) Storb R, Santos GW. Application of bone marrow transplantation in leukaemia and aplastic anaemia. *Clin Haematol* 1983;12:721-37.
- 3) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62.
- 4) Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-33.
- 5) Transplant or chemotherapy in acute myelogenous leukaemia. International Bone Marrow Transplant Registry. *Lancet* 1989;1:1119-22.
- 6) Kumar L. Leukemia: management of relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1994;12:1710-7.
- 7) Mrcic M, Horowitz MM, Atkinson K, et al. Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. *Bone marrow transplant* 1992;9:269-75.
- 8) Mortimer J, Blinder MA, Schulman S, et al. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: natural history and results of subsequent therapy. *J Clin Oncol* 1989;7:50-7.
- 9) Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-5.
- 10) Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86:2041-50.
- 11) Collins RH Jr, Shpilberg O, Drobyski WR, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15:433-44.
- 12) Zeiser R, Bertz H, Spyridonidis A, Houet L, Finke J. Donor lymphocyte infusions for multiple myeloma: clinical results and novel perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:923-8.
- 13) Dey BR, McAfee S, Colby C, et al. Impact of prophylactic donor leukocyte infusions on mixed chimerism, graft-versus-host disease, and antitumor response in patients with advanced hematologic malignancies treated with nonmyeloablative conditioning and allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:320-9.
- 14) Bethge WA, Hegenbart U, Stuart MJ, et al. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004;103:790-5.
- 15) Lee S, Park S, Kim BK, et al. Donor leukocyte infusion as treatment for relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: graft-versus-leukemia effect. *Korean J Hematol* 1999;34:252-62.
- 16) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
- 17) Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;102:2021-30.
- 18) McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-400.
- 19) Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 2003;101:1620-9.
- 20) Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86:2041-50.
- 21) Weisser M, Tischer J, Schnittger S, Schoch C, Ledderose G, Kolb HJ. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:663-6.
- 22) Savani BN, Montero A, Kurlander R, Childs R, Hensel N, Barrett AJ. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:1009-15.
- 23) Keil F, Haas OA, Fritsch G, et al. Donor leukocyte infusion for leukemic relapse after allogeneic marrow transplantation: lack of residual donor hematopoiesis predicts aplasia. *Blood* 1997;89:3113-7.
- 24) Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, et al.

Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:1261-8.

25) Shiobara S, Nakao S, Ueda M, et al. Donor leukocyte

infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: lower incidence of acute graft-versus-host disease and improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:769-74.

---