

국내 조혈모세포이식 현황 - 소아 환아를 대상으로 -

¹가톨릭대학교 의과대학, ²서울대학교 의과대학, ³성균관대학교 의과대학, ⁴전남대학교 의과대학,
⁵충남대학교 의과대학, ⁶인하대학교 의과대학, ⁷국립암센터, ⁸연세대학교 원주의과대학,
⁹울산대학교 의과대학, ¹⁰이화여자대학교 의과대학, ¹¹연세대학교 의과대학, ¹²고려대학교 의과대학,
¹³인제대학교 의과대학, ¹⁴동아대학교 의과대학, ¹⁵부산대학교 의과대학, ¹⁶경상대학교 의과대학,
¹⁷가천의과학대학교, ¹⁸영남대학교 의과대학, ¹⁹전북대학교 의과대학 소아과학교실

정대철¹ · 강형진² · 구홍희³ · 국 훈⁴ · 김선영⁵ · 김순기⁶ · 김태형⁷ · 김학기¹
 김황민⁸ · 문형남⁹ · 박경덕⁵ · 박병규⁷ · 박상규⁹ · 박영실¹ · 박현진⁷ · 서종진⁹
 성기웅³ · 신희영² · 안효섭² · 유건희³ · 유경하¹⁰ · 유은선¹⁰ · 유철주¹¹ · 이광철¹²
 이순용¹³ · 이영호¹⁴ · 임영탁¹⁵ · 임재영¹⁶ · 장필상¹ · 전인상¹⁷ · 정낙균¹
 조 빈¹ · 하정옥¹⁸ · 황평한¹⁹ · 황태주⁴; 대한조혈모세포이식학회 학술위원회

Current Status of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Korean Children

Dae Chul Jeong, M.D.¹, Hyung Jin Kang, M.D.², Hong Hoe Koo, M.D.³, Hoon Kook, M.D.⁴,
 Sun Young Kim, M.D.⁵, Soon Ki Kim, M.D.⁶, Thad Ghim, M.D.⁷, Hack Ki Kim, M.D.¹, Hwang Min Kim, M.D.⁸,
 Hyung Nam Moon, M.D.⁹, Kyung Duk Park, M.D.⁵, Byung Kiu Park, M.D.⁷, Sang Gyu Park, M.D.⁹,
 Young Sil Park, M.D.¹, Hyeon Jin Park, M.D.⁷, Jong Jin Seo, M.D.⁹, Ki Woong Sung, M.D.³,
 Hee-Young Shin, M.D.², Hyo-Sup Ahn, M.D.², Kun Hee Ryu, M.D.³, Kyung-Ha Ryu, M.D.¹⁰, Eun Sun Yoo, M.D.¹⁰,
 Chuhl Joo Lyu, M.D.¹¹, Kwang Chul Lee, M.D.¹², Soon Yong Lee, M.D.¹³, Young Ho Lee, M.D.¹⁴,
 Young Tak Lim, M.D.¹⁵, Jae Young Lim, M.D.¹⁶, Pil-Sang Jang, M.D.¹, In Sang Jeon, M.D.¹⁷,
 Nak Gyun Chung, M.D.¹, Bin Cho, M.D.¹, Jeong Ok Hah, M.D.¹⁸, Pyung Han Hwang, M.D.¹⁹, Tai Ju Hwang,
 M.D.⁴; Scientific Committee of Korean Society of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (KSHSCT)

Department of Pediatrics, College of Medicine, ¹The Catholic University of Korea, ²Seoul National University, ³Sungkyunkwan University,
⁴Chonnam National University, ⁵Chungnam National University, ⁶Inha University, ⁷National Cancer Center,
⁸Yonsei University Wonju College of Medicine, ⁹Ulsan University, ¹⁰Ewha Women's University, ¹¹Yonsei University,
¹²Korea University, ¹³Inje University, ¹⁴Dong-A University, ¹⁵Pusan National University, ¹⁶Gyeongsang National University,
¹⁷Gachon University of Medicine and Science, ¹⁸Yeungnam University, ¹⁹Chonbuk National University

Background: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most important armamentarium against various hematologic malignancies or some solid tumors. We investigated the number of patients who might need transplants and compared with that of actual transplants to conceptualize current status and circumstances of HSCTs in Korean children.

Methods: Questionnaires were sent to Korean Society of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (KSHSCT) members who were taking care of children with malignancies or hematologic diseases. Almost all of the newly diagnosed patients between Jan, 1st and Dec, 31st, 2003 were enrolled in the study.

Results: Seven hundred forty eight children (male to female ratio = 1.4 : 1) were enrolled. The median age was 6.1 years old (8 days ~ 28.8 years old). Malignant diseases consisted of 695 cases (92.9%), and among them almost half were hematologic malignancies. The participating members speculated that

접수 : 2006년 7월 11일, 수정 : 2006년 8월 3일

승인 : 2006년 11월 10일

교신저자 : 황태주, 전남 화순군 화순읍 일심리 160

⑨ 519-809, 화순전남대학교병원 소아과

Tel: 061-379-7696, Fax: 061-379-7697

E-mail: tjhwang@chonnam.ac.kr

Correspondence to : Tai Ju Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Hwasun Hospital

160, Ilshim-ri, Hwasun-eup, Hwasun-gun, Chonnam 519-809, Korea

Tel: +82-61-379-7696, Fax: +82-61-379-7697

E-mail: tjhwang@chonnam.ac.kr

HSCTs should be indicated in 285 children (38.1%) which included 209 allogeneic, and 76 autologous transplants. In reality, however, allogeneic HSCTs were performed only in 140 children (67.0%) with the median interval of 5.9 month, and autologous transplants in 44 children (57.9%) with 8.3 month. In autologous setting, all the patients received peripheral blood stem cells (PBSCs), whereas bone marrow (61%), cord blood (34%), and PBSC (5%) were used in allogeneic HSCTs. Donor types were as follows: unrelated donor (37%), cord blood (34%), sibling donor (25%), and family (4%). The reasons for not performing HSCTs were unfavorable disease status or death, no availability of suitable donor, economical situation, and refusal by parental preferences. Under the strict insurance regulations, many transplants were not covered by insurance. More autologous transplants were performed without insurance coverage than allogeneic HSCTs ($P=0.013$). Those cases were advanced cases and HLA mismatch transplants for allogeneic setting, and relatively rare diseases still awaiting favorable results of transplants for autologous setting.

Conclusion: HSCTs are essential part of treatment strategies for children with various diseases. Unfortunately, however, a third of patients who were in need of transplants did not receive HSCTs due to various reasons. It is necessary to expand unrelated donor pool or cord blood banks for the cases lacking HLA-identical sibling donors. Also medical insurances should cover HSCTs for rare diseases as well as for less favorable but novel situations where there are no suitable alternatives. (*Korean J Hematol 2006;41:235-242.*)

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Children, Allogeneic, Autologous

서 론

선천성 면역결핍증에 대한 동종조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)이 성공한 이래¹⁾ 전 세계적으로 다양한 난치성 질환에 대한 조혈모세포이식이 중요한 치료방법으로서 자리를 잡고 있다.^{2,3)} 성인과 달리 소아에서는 백혈병이나 골수부전과 같은 질환 이외에 선천성 면역결핍 질환이나 대사성질환에 대해서도 조혈모세포이식이 완치할 수 있는 치료법이다.⁴⁾ 면역학의 발달과 함께 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)에 대한 이해가 증대되고 이식 후 발생할 수 있는 이식편대숙주병(graft versus host disease, GVHD)이나 이식편의 거부반응을 극복하는 다양한 면역억제제의 개발로 Allo-HSCT의 성공률은 점차 증가하고 있다.^{5,6)} 또한, 이식 후 면역결핍상태로 인한 기회감염에 대한 이해가 증가하면서 항생제와 항진균제, 항바이러스제의 적절한 사용과 다양한 조혈성장인자의 개발은 HSCT의 성공률 향상에 크게 기여하고 있다.^{7,8)}

혈액분반 기술과 세포냉동기술의 발전, 그리고 말초혈액에서의 조혈모세포 채취 기법의 개발로 자가조혈모세포이식(autologous hematopoietic stem cell transplantation, Auto-HSCT)이 가능하게 되었으며,^{9,10)} 현재

항암화학요법이나 방사선치료에 민감한 종양을 비롯한 다양한 질환에서 Auto-HSCT이 시도되고 있다. 한편, 1980년대부터 제대혈의 조혈기능이 알려지면서 제대혈이 새로운 조혈모세포 이식원으로 자리를 잡아가고 있다.^{11,12)} 또한, 선택적인 세포의 제거 및 추출을 이용한 새로운 이식기법 등을 통하여 조혈모세포이식의 범위가 보다 넓어지고 있다.^{13,14)}

다양한 이식 기법의 발전, 새로운 면역억제제의 개발 및 지지요법의 향상 등으로 조혈모세포이식은 이제는 새로운 치료법으로서 국내에서도 확고하게 자리를 잡게 되었다. 특히, 1992년 조혈모세포이식을 국민건강보험에서 인정하면서 보다 많은 환자들에게 조혈모세포이식이 적용되게 되었다.

이에 대한조혈모세포이식학회에서는 국내 소아 환아들에서 조혈모세포이식의 현황을 파악하여 문제점을 인식하고 미래를 위한 계획을 세우고자 본 조사 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대한조혈모세포이식학회가 학문적 발전과 회원 간의 교류를 시작한 지 10년에 이르는 2006년을 맞이하여 소아에 대한 조혈모세포이식현황을 알아보고자 본 연구를 시행하였다. 2003년 1월 1일부터 동년 12월 31

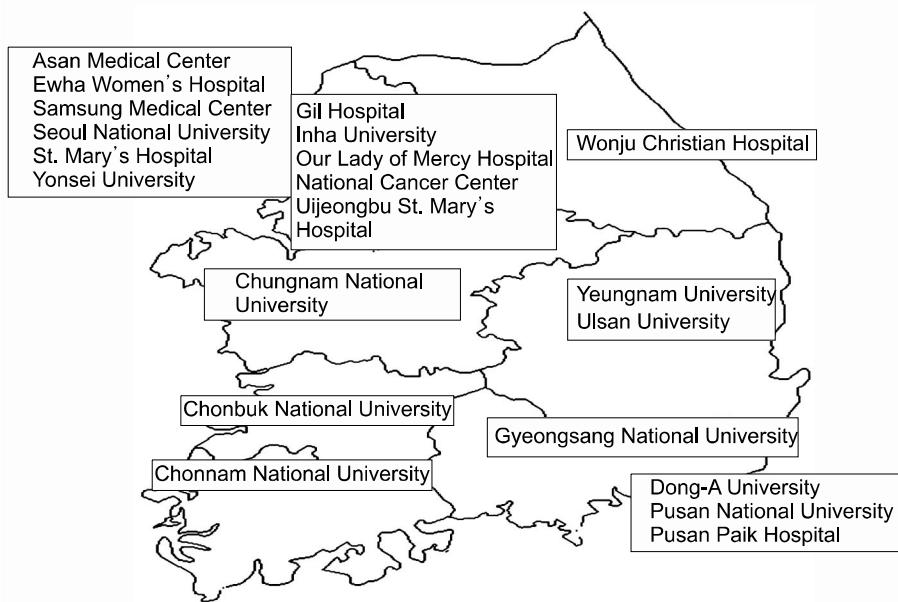


Fig. 1. Geographic distribution of hospitals participating in this study.

일 사이에 재생불량성빈혈과 같은 난치성 혈액질환이나 다양한 종양성 질환으로 처음 진단된 소아를 대상으로 하였으며 조혈모세포이식을 받은 환아들에 관한 자료를 전국 21개 병원에서 설문조사를 통해 수집하였다 (Fig. 1).

설문 내용에는 조사기간 사이에 진단된 환아들의 진단명과 진단 일시, 회원들이 진단된 환아에 대하여 조혈모세포이식의 필요 유무와 이식의 종류에 대하여 문의하였다. 또한, 환아가 이식을 시행하였을 경우 질환 상태를 확인하였는데 급성백혈병의 경우에는 관해 상태의 유무, 만성백혈병인 경우는 만성기 상태 등과 같은 질환의 상태에 대하여 회원들이 판단할 때 이식에 따른 위험성이 낮다고 생각되는 경우를 표준위험군으로 하였으며 표준 위험군에 해당하지 않는 경우를 고위험군으로 분류하였다. 또한 이식받은 환아들은 조혈모세포원이나 공여자 및 비혈연이식에서의 공여자 검색과 공여받은 기관에 대하여 문의하였다. 보험급여 및 비급여 시 그 사유를 기재하게 하였으며 이식을 시행하지 못하였던 경우는 그 이유를 질의하였다.

자료분석은 진단부터 이식까지의 기간에 대하여 Mann-Whitney t-test로 분석하였으며, 이식환아들에 대한 이식유무 및 보험 적용에 관련하여 χ^2 검증법으로 분석하였고, $P \leq 0.05$ 이하인 경우 유의한 차이로 인정하였다.

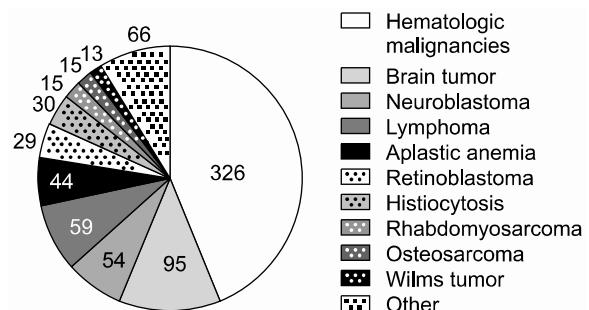


Fig. 2. Distribution of Korean pediatric patients diagnosed with hemato-oncologic diseases in 2003. The hematologic malignancies are most common malignancies in childhood.

결과

1. 대상 환아들의 질환

대상 환아는 766예였으나 분석 가능한 경우는 748명이었다. 대상 환아들의 중앙 연령은 6.1세(8일~28.8세)이었고, 남아가 442명, 여아가 306명으로 남녀 간의 비율은 1.4 : 1로서 남아가 여아보다 많았다. 진단된 환아들은 악성질환이 695명(92.9%), 비악성질환이 53명(7.1%)이었다. 환아들의 질환을 살펴보면 악성혈액질환이 326예로서 가장 많았으며 뇌종양이 95예, 호지킨 림프종을 포함한 악성림프종이 59예, 신경모세포종이 54예였고, 비악성질환으로는 재생불량성빈혈이 44예로 가장 많았다. 또한, 랑거한스씨 질환을 포함한 조직

구증식증후군이 30명이었으며 망막모세포종이 29명, 횡문근육종이 15예, 골육종이 15예, 월름스 종양이 13예, 그리고 Wiskott-Aldrich 증후군과 같은 선천성 면역결핍증을 포함한 기타 질환이 66예였다(Fig. 2).

2. 조혈모세포이식을 받은 환아들에 대한 분석

조사 대상 환아 748명 중 이식대상이라고 판단되는 환아는 285명으로 38.1%였다. 이들 중 Allo-HSCT이 필요한 경우는 209명, Auto-HSCT이 필요한 경우는 76명이었으나 실제로 이식을 받은 경우는 184명(64.2%)이었다. Allo-HSCT이 필요한 환아들 중 140명(67.0%)이 이식을 시행 받았으며, Auto-HSCT은 76명 중 44명(57.9%)에서 시행되었다(Table 1). Allo-HSCT는 진단된 후 이식까지 기간의 중앙값이 5.9개월(0.4~25.4개월)이었다. Allo-HSCT에서 조혈모세포이식원에 따른 진단부터 이식까지의 기간을 살펴보면 HLA가 일치하는 혈연간 이식(4.2개월, 0.4~23.8개월)이 비혈연간 이식(7.2개월, 3.6~25.4개월)에 비하여 유의하게 빨리 이식이 가능하였고($P<0.01$), 제대혈이식(6.9개월, 2.0~18.3개월)은 비혈연간 이식이나 자가이식에 비하여 유의하게 짧았으나($P<0.01$) 혈연간 이식과 약간의 차이가 있었다($P=0.052$). Auto-HSCT는 이식까지 걸린 기간의 중앙값이 8.3개월(3.9~18.4개월)로서 유

의하게 Allo-HSCT보다 늦게 이식을 받았다($P<0.05$) (Table 2).

Allo-HSCT을 받은 환아들 중 악성 혈액질환인 급성 림프구성백혈병에서 51명 중 38명(74.5%), 급성비림프구성백혈병에서 86명 중 63명(73.3%), 만성콜수성백혈병에서 13명 중 11명(84.6%), 연소형콜수단핵구백혈병은 3명, 골수이형성증후군으로 진단된 환아 9명 중 3명에서 이식을 받아 악성혈액질환의 이식이 전체 동종이식에서 84.3%를 차지하였다. 비악성혈액질환으로는 중증재생불량성빈혈로 진단된 33명 중 18명(54.5%)에서 Allo-HSCT이 시행되었다. 이외에 비호지킨림프종, 조직구증식증후군, 선천성면역결핍질환 및 대사성질환 등의 빈도로 이식이 이루어졌다.

Auto-HSCT은 신경모세포종이 35명 중 22명(62.9%)에서, 뇌종양 환아 14명 중 4명(28.6%)에서, 비호지킨림프종 8명 중 6명(75.0%)에서 Auto-HSCT이 이루어졌다.

이식 당시의 환아들의 상태에 대해서 Allo-HSCT에서는 표준위험군이 119명이었고, Auto-HSCT에서는 21명이었다. 고위험군에서 이식을 시행한 경우가 Allo-HSCT에서 19명, Auto-HSCT에서 12명으로서 Auto-HSCT에서 고위험군 상태로 판단되는 경우에서 이식을 시행한 예가 많았다($P<0.01$).

3. 조혈모세포이식의 형태

Allo-HSCT의 조혈모세포의 이식원으로 골수가 61%이었고, 제대혈이 34%이었으며 5%에서 말초조혈모세포로 이식을 시행하였으며, Auto-HSCT에서 모든 환아들은 말초조혈모세포로 조혈모세포이식을 하였다. Allo-HSCT에서 HLA가 일치하는 비혈연간 이식이 37%로 가장 많았으며 제대혈 이식이 34%, HLA 일치하는 형제, 자매간의 이식이 25%였고, 가족내 이식이 4%였다(Fig. 3).

Table 1. Number of children who actually received HSCT among those requiring HSCT

HSCT	Allogeneic (209)	Autologous (76)	285/748 (38.1%)
Done	140 (67.9%)	44 (57.9%)	184 (64.2%)
Not done	69 (33.0%)	32 (42.1%)	101 (35.8%)

Table 2. Time interval from diagnosis to HSCT according to type of stem cell transplantation

HLA-identical sibling	Allogeneic		Autologous	Total
	UBMT	CB		
4.2* (0.4~23.8)	7.2 (3.6~25.4)	6.9 (2.0~18.3)	8.3 (3.9~18.4)	6.6 (0.4~25.4)

Median interval and range (months) from diagnosis to HSCT.

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; UBMT, unrelated bone marrow transplantation; CB, cord blood transplantation.

* $P<0.01$.

형제나 자매 사이에 HLA가 일치하지 않아 다른 조혈모세포원을 찾고자 하여 HLA가 일치하는 비혈연 공여자나 제대혈을 여러 기관에 의뢰하였다. 가장 많이 의뢰한 기관으로는 한국조혈모세포은행협회(Korean Marrow Donor Program, KMDP), 가톨릭조혈모세포은행, 메디포스트의 순이었다. 이식에 적합한 비혈연 공여자나 제대혈을 확인하여 이식하기까지는 4개월(1.0~24개월)의 시간이 소요되었다. 비혈연간 이식은 한국조혈모세포은행협회를 통하여 가장 많이 이루어졌으며 검색요청부터 이식까지 걸린 중앙값은 4개월(1~24개월)이었다. 제대혈이식은 서울랫줄은행, 메디포스트를 통하여 시행되었는데 이식까지 걸린 기간은 4개월(1~12개월)로 비혈연간 이식보다는 이식이 가능한 조혈모세포원을 빨리 확보할 수 있었다($P < 0.05$). 국외에서 조혈모세포를 얻어 이식한 경우는 대

만과 일본에서 HLA가 일치하는 조혈모세포원을 찾아 이식하였다(Fig. 4).

4. 조혈모세포이식을 시행하지 않았던 환아들에 대한 분석

조혈모세포이식이 필요하지만 이식을 시행하지 못하였던 환아들의 원인은 다양하였다. Allo-HSCT에서는 환아가 이식상태에 이르지 못하였다고 판단되는 경우가 18예로 가장 많았으며 적절한 공여자가 없었던 경우가 16예, 경제적인 어려움 때문에 이식을 시행하지 않은 경우도 7예가 있었다. 기타 원인으로 치료 거절이 10예, 추적 불능인 경우가 11예이었으며, 재생불량성빈혈 환아 중 일부에서는 이식 전 치료에 대한 반응이 있어 이식을 시행하지 않은 경우가 6예이었다.

Auto-HSCT에서는 질환 상태로 인하여 이식을 못한

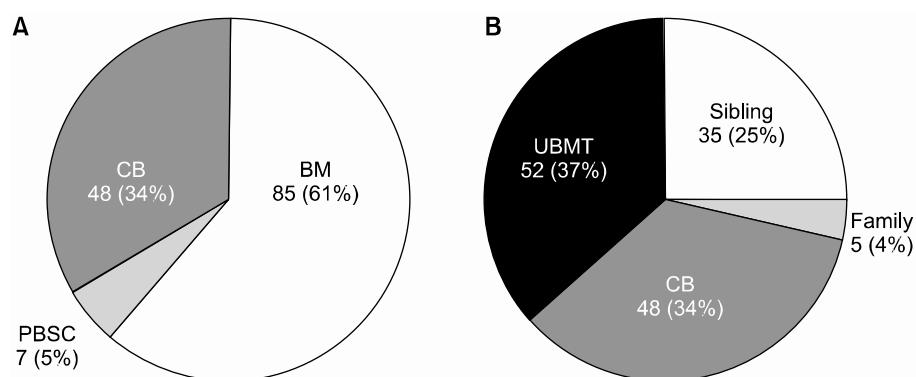


Fig. 3. Distribution of hematopoietic stem cells source (A) and donor type (B). Bone marrow and cord blood were the main source of hematopoietic stem cells used for transplant (A). Seventy percent of HSCT was unrelated HSCT including UBMT and CB transplantation (B).

Abbreviations: CB, cord blood; PBSC, peripheral blood stem cell; BM, bone marrow; UBMT, unrelated bone marrow transplantation.

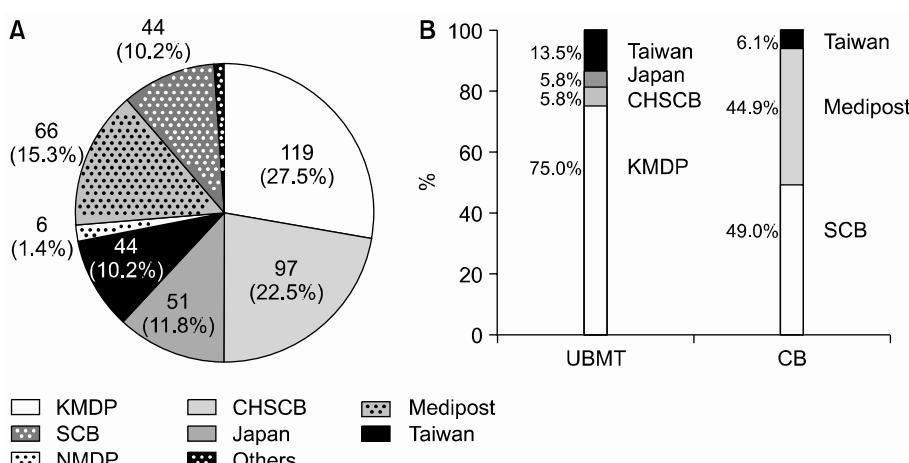


Fig. 4. Distribution of organizations which were requested for donor search (A), and those actually facilitated unrelated HSCT including cord blood transplantation (B) available hematopoietic stem cells according to type of unrelated HSCT.

Abbreviations: KMDP, Korean Marrow Donor Program; CHSCB, Catholic Hematopoietic Stem Cell Bank; SCB, Seoul Cord Bank; NMDP, National Marrow Donor Program.

경우가 15예로 가장 많았으며 대상질환이 보험에 해당되지 않아 이식을 시행하지 못한 경우가 9예 있었으며 치료를 거절한 경우가 10예이었다.

5. 의료보험 혜택을 받지 못한 조혈모세포이식

Allo-HSCT에서는 12예(8.6%)에서, Auto-HSCT에서는 10예(22.7%)에서 의료보험의 혜택을 받지 못하여 Auto-HSCT에서 보험혜택을 받지 못한 이식이 많았다 ($P<0.01$). Allo-HSCT에서는 혜택을 받지 못한 경우는 대상 질환이 고위험군이라는 이유가 6예이었고, 제대혈이식에서 HLA 2좌 이상의 불일치로 인하여 보험혜택을 받지 못하였다. 또한, Auto-HSCT에서는 모든 대상 환아들이 의료보험에 해당되는 질환이 아니라는 이유에서 의료보험 혜택을 받지 못하였다.

고찰

조혈모세포이식은 백혈병이나 재생불량성빈혈과 같은 혈액질환, 선천성면역결핍증, 선천성 대사질환이나 일부 고형종양에서 근본적인 치료이다.²⁻⁴⁾ 2003년에 새로이 진단된 환아들을 대상으로 하였던 이번 조사에서 우리나라 소아 환자에 대한 조혈모세포이식의 필요성을 확인하고자 하였다.

진단된 악성 질환의 분포를 보면 백혈병, 뇌종양, 악성림프종, 신경모세포종과 망막모세포종의 순으로 진단되었다. 이러한 결과는 소아의 악성질환에 대한 연구와 큰 차이가 없지만, 망막세포종 환아가 많아 다른 나라의 소아 악성질환의 분포에서 윌름스 종양이 5번째로 많다는 결과와는 차이가 있었다. 본 연구가 국내 모든 소아 악성질환에 대한 조사라고 할 수 없지만, 아직 국내의 정확한 소아 악성질환 빈도에 대한 정확한 역학 연구를 통하여 확인할 필요가 있다고 생각된다.

조사 대상 환아들 중 38.1%에서 조혈모세포이식이 필요하다고 판단되었으며 Allo-HSCT 중에서 백혈병과 같은 악성 혈액질환의 이식이 84.4%를 차지하였는데 이는 IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry)에서 보고한 74%에 비하여 월등하게 많은 환아들에서 Allo-HSCT가 이루어졌다.¹⁵⁾ 또한, Allo-HSCT 중 10%가 비호지킨림프종과 같은 다른 고형종양에서 시행되었으나¹⁵⁾ 본 연구에서는 일부의 종양에서만 이루어졌다. 국내 소아에서 혈액질환을 제외한 악성종양에 대한 동종이식이 적은 이유는 이식대상에 대한 제한으로 인한 것으로 생각된다. 한편, 비악성혈액질환인 재생불량성빈혈은 전체 Allo-HSCT 중 12.8%에서

이루어졌는데 이는 IBMTR의 10%와 거의 유사하지만 외국에 비하여 재생불량성빈혈의 빈도가 높은 국내의 자료에 비추어 보면 많은 환자에서 Allo-HSCT가 이루어졌다고 할 수 없다.¹⁶⁾ 재생불량성빈혈의 경우는 공여자의 한계로 인하여 면역억제요법을 먼저 시행하는 경우가 많아 동종이식이 상대적으로 적었다고 생각된다.

Auto-HSCT에서는 신경모세포종이 50%를 차지하였는데 EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)에서도 소아의 자가 이식 중 많은 부분을 차지한다는 보고와 일치한다고 할 수 있다.¹⁷⁾ 성인과 함께 비호지킨림프종에 대한 Auto-HSCT에 대한 IBMTR의 보고와 비교하면¹⁵⁾ 소아에서 림프종의 발생이 성인에 비하여 적지만 국내소아의 림프종에 대한 Auto-HSCT도 적다고 할 수 있다. 항암제 등에 반응을 잘하는 소아의 악성종양에 대한 보다 폭넓은 Auto-HSCT의 적용으로 보다 성공적인 치료가 가능할 것으로 생각되며, 항암화학요법에 감수성이 좋은 다양한 악성종양에 대하여 새로운 이식 기법의 개발로서 많은 환아들이 완치될 수 있을 것으로 생각된다.

국내 소아에서 자가이식은 모두 말초조혈모세포이식으로 시행되었으며 EBMT에서도 많은 환아들이 PBSC를 이용하여 이식을 시행하였다는 결과와 유사하다고 할 수 있다.¹⁷⁾ Allo-HSCT의 조혈모세포원으로 HLA가 일치하는 혈연 내 이식이 25%만을 차지하며 많은 경우에서 제대혈이나 비혈연간 이식을 시행하였다. 이러한 사실은 국내의 출생률 감소로 인하여 HLA가 일치하는 형제나 자매가 없어 적절한 공여자를 찾기가 힘들다고 할 수 있다. 본 연구에서 많은 조혈모세포이식 기관에서 공여자를 찾기 위해 국내 및 외국의 조혈모세포은행에 HLA가 일치하는 공여자를 의뢰하여 Allo-HSCT를 시행할 수 있었다. 그렇지만, 국내에서는 37.9%만이 한국조혈모세포은행협회(KMDP)에서 적절한 골수를 찾았으며 약 40% 정도를 제대혈을 이용하여 이식을 하였다. 이러한 결과로서 적절한 공여자 골수의 확보가 시급한 문제로 생각되며 보다 적극적인 홍보를 통하여 국내 조혈모세포은행을 통한 공여자의 수급이 필요할 것으로 생각된다.

성공적인 제대혈이식으로 인하여 소아에서 골수와 말초조혈모세포 등과 함께 조혈모세포원으로서 많은 질환에서 적용할 수 있다.¹⁸⁾ 제대혈이식에서는 이식 후 발생할 수 있는 치명적인 GVHD의 빈도가 낮아 HLA의 일부 불일치한 경우에서도 적용할 수 있고¹⁹⁾ 최근에는 서로 다른 제대혈을 이용한 이식 기법(dou-

ble unit cord transplantation)이 시도되고 있다.²⁰⁾ 이러한 제대혈의 장점을 이용하여 이식 성적을 향상시킬 것으로 생각된다. 그러나, 아직도 많은 환아들이 공여자를 찾지 못하여 이식을 하지 못하는 현실에서는 대중제대혈은행(public cord blood banking)의 필요성이 절실하다.^{21,22)} 또한, 2좌 이상의 HLA 불일치로 인하여 보험을 적용받지 못하였던 제대혈 이식은 환아의 상태를 고려한 의료진의 선택에 대하여 행정적 뒷받침이 있어야 한다고 생각한다.

이식을 시행하지 못하였던 경우를 살펴보면 적절한 공여자에 대한 문제와 사회보장성 강화라는 측면에서 경제적 어려움으로 인하여 이식을 시행하지 못하는 경우가 없어야 할 것으로 생각된다. 또한, 월름스 종양, 횡문근육종이나 유잉씨 육종 등과 같은 질환에 대한 자가이식의 성공적인 보고에 비추어 보면,^{23,24)} 향후 국내에서 이러한 질환에 대한 이식의 유용성을 검증하기 위해 보험기준을 넓혀 환아들에게 치료의 기회가 제공되어야 하며 학문적인 자료를 제시할 수 있을 것으로 생각된다. 2005년 9월 국내에서도 일부 악성고형종양에 대한 조혈모세포이식의 보험적용이 확대되었다는 결과는 매우 고무적이라고 할 수 있으나,²⁵⁾ 아직도 의료보험의 혜택을 받지 못하였던 이식이 동종이식보다 자가이식에서 많았고 이들의 원인이 대상질환이 아니라는 이유에서 적용이 되지 않았다는 본 연구 결과로 비추어 볼 때 보다 적극적인 치료의 기회가 필요하다고 할 수 있다.

이상에서 살펴보았듯이 2003년에 새로이 진단된 환아들을 대상으로 한 본 연구에서 이식대상에 비하여 조혈모세포이식의 적용이 예상하였던 결과보다는 낮다고 할 수 있으며 저출생률과 골수기증에 대한 사회적 인식으로 인하여 이식원을 찾기가 어려운 상황을 알 수 있었다. 또한, 보다 다양한 질환에서의 조혈모세포이식에 대한 보험 적용이 확대되어 많은 환아들과 가족들에게 치료의 다양성을 제공하여야 할 것으로 생각된다. 이번 연구로서 앞으로 국내 조혈모세포이식에 대한 연구에 기초 자료로서 활용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 이번 연구가 국내 소아 조혈모세포이식에 대한 행정적 계획이나 예산 등에 대한 기초 자료로서 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경: 조혈모세포이식은 다양한 혈액질환이나 일부 고형종양에서 중요한 치료방법이다. 저자들은 국내 소

아 환자들의 조혈모세포이식 현황을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 소아 환자들을 진단하고 치료하는 대한조혈모세포이식학회 회원들에게 설문지를 통하여 조사를 하였으며 환자들은 2003년 1월 1일부터 12월 31일까지 종양성 질환이나 혈액질환으로 새로이 진단된 환아들을 대상으로 하였다.

결과: 전국 21개 병원에서 수집된 자료는 748명이었고 대상 환아의 남녀 비율은 1.4 : 1이었다. 이들의 중앙연령은 6.1세(8일~28.8세)이었다. 악성질환이 695명(92.9%)으로서 가장 많았고 이 중 약 1/2 정도가 악성 혈액질환이었다. 조사 대상 환아들 중 조혈모세포이식이 필요하다고 판단된 경우는 285명(38.1%)이었고 209명이 동종이식을, 76명은 자가이식을 필요로 하였다. 그러나 동종이식대상 환아 중 140명(67.0%)만이, 자가이식은 44명(57.9%)에서 이식이 시행되었다. 동종이식에서는 골수가 61%, 제대혈이 34%, 말초조혈모세포가 5%에서 이루어졌다. 공여자는 비혈연간 이식이 37%, 제대혈 이식이 34%, 혈연간의 이식이 25%였다. 혈연간에 공여자가 없을 경우 여러 기관에 사람백혈구항원이 일치하는 공여자 검색을 의뢰하였고 검색의뢰부터 이식까지 4개월(1.0~24개월)의 기간이 걸렸다. 이식을 하지 않은 환아들은 동종이식에서 질환의 상태, 적절한 공여자가 없는 경우, 경제적인 문제, 치료 거부의 이유로 이식을 시행하지 못하였고, 자가이식에서는 질환상태와 보험적용이 안 되는 질환으로 인한 것이었다. 보험 혜택을 못 받은 이식의 경우 자가이식이 동종이식보다 유의하게 많았다. 동종이식에서는 고위험군이라는 이유와 2좌 이상의 사람백혈구항원의 불일치로 인하여 자가이식에서는 질환이 보험적용증이 아니라는 이유로 보험혜택을 받지 못하였다.

결론: 조혈모세포이식은 다양한 질환에서 중요한 치료방법이지만 여러 가지 이유로 인하여 이식이 필요한 환아의 1/3에서 이식을 시행하지 못하였다. 사람백혈구항원이 일치하는 혈연간의 이식이 불가능한 경우가 점차 늘어남에 따라 비혈연간이식이나 제대혈이식을 위한 공여자 확보가 중요하며 의료보험의 기준의 확대를 통하여 조혈모세포이식이 새로운 치료법으로서 접근할 수 있는 다양한 질환에서 폭넓게 적용되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin

- MM. Bone-marrow transplantation in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-6.
- 2) Santos GW. Bone marrow transplantation in hematologic malignancies: current status. *Cancer* 1990; 65:786-91.
 - 3) Bortin MM, Horowitz MM, Rimm AA. Increasing utilization of allogeneic bone marrow transplantation: results of the 1988~1990 survey. *Ann Intern Med* 1992;116:505-12.
 - 4) Steward CG, Jarisch A. Hematopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child* 2005;90:1259-63.
 - 5) Petersdorf EW, Malkki M. Human leukocyte antigen matching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol* 2005;42:76-84.
 - 6) Iwasaki T. Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease. *Clin Med Res* 2004;2:243-52.
 - 7) Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62(suppl 1):1-15.
 - 8) Lam HH, Althaus BL. Antifungal prophylaxis in bone marrow transplant. *Ann Pharmacother* 1995; 29:921-4.
 - 9) McFarland W, Granville NB, Dameshek W. Autologous bone marrow infusion as an adjunct in the therapy of malignant disease. *Blood* 1959;14:503-21.
 - 10) To LB, Haylock DN, Kimber RJ, Juttner CA. High levels of circulating haematopoietic stem cells in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia and their collection and cryopreservation. *Br J Haematol* 1984;58:399-410.
 - 11) 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.
 - 12) Gluckman E, Rocha V, Chevret S. Results of unrelated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplant. *Transfus Clin Biol* 2001;8:146-54.
 - 13) Diez-Campelo M, Perez-Simon JA, Ocio EM, et al. CD34+ cell dose and outcome of patients undergoing reduced-intensity-conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2005;46:177-83.
 - 14) Mielke S, Solomon SR, Barrett AJ. Selective depletion strategies in allogeneic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 2005;7:109-15.
 - 15) Horowitz MM, Rowlings PA. An update from the international bone marrow transplant registry and the autologous blood and marrow transplant registry on current activity in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 1997;4:395-400.
 - 16) Jeong DC, Kang IJ, Koo HH, et al. Epidemiology and clinical outcomes in children with aplastic anemia in Korea: retrospective study. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2004;11:137-52.
 - 17) Rosti G, Ferrante P, Ledermann J, et al. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:129-40.
 - 18) 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.
 - 19) Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66:431-46.
 - 20) Hung GY, Chiou TJ, Chang CY, Teng HW, Chen PM, Hwang B. Double-unit unrelated cord blood transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol* 2005;82:159-61.
 - 21) Sugarman J, Kaalund V, Kodish E, et al. Ethical issues in umbilical cord blood banking. Working Group on Ethical Issues in Umbilical Cord Blood Banking. *JAMA* 1997;278:938-43.
 - 22) Warwick R, Armitage S. Cord blood banking. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:995-1011.
 - 23) Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004;16:120-5.
 - 24) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, et al. Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. *J Clin Oncol* 2004;22:2885-90.
 - 25) Revision of criteria of insurance coverage for hematopoietic stem cell transplantation. Korean Ministry of Health & Welfare. Notice No. 2005-65.