

HLA 부적합 동종 조혈모세포이식

가톨릭대학교 의과대학부속 성모병원, 가톨릭조혈모세포이식센터, 혈액내과

김 희 제

HLA Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Hee-Je Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Catholic Hemopoietic Stem Cell Transplantation Center, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Much of the success of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been due to the ability to overcome posttransplant complications, by performing HLA genotypically matched or even mismatched sibling donor HSCT or unrelated donor HSCT. Based on the promising results with using vigorously T-cell-depleted high-dose peripheral blood stem cell transplants by the Perugia University group, several methods to eradicate refractory leukemic cells have been employed worldwide. However, there are limitations of the existing data regarding haploidentical HSCT, that is, the small numbers of patients and the heterogeneous patient populations in most of the published series. Also, researchers have not exactly demonstrated the effect of natural killer (NK) cell alloreactivity in various settings of allogeneic HSCT. In reality, haploidentical HSCT is possible without T-cell depletion. However, it isn't clear whether reduced-intensity HSCT from a haploidentical related donor or a mismatched unrelated donor is feasible. Anyhow, successfully overcoming the major histocompatibility barriers with using related or unrelated donors means that virtually all patients would have an immediately available donor for desperately needed HSCT. The full potential of haploidentical HSCT may be ultimately achieved through a better understanding of the transplant immunology, including the Korean specificity of killer cell immunoglobulin-like receptor polymorphism. Further study and better support from Korean government insurance coverage that would offer HSCT to more patients in need of transplant and cultivating an optimal NK alloreaction without detrimental complications is urgently required. (*Korean J Hematol* 2007;42:1-14.)

Key Words: HLA mismatch, Haploidentical, Hematopoietic stem cell transplantation, Natural killer cell alloreactivity, Killer cell immunoglobulin-like receptor

서 론

1960년대 말 첫 동종 조혈모세포이식이 성공적으로

시행된 이후 골수부전, 백혈병 등 악성 림프혈액 환자
들의 치료는 원칙적으로 사람의 백혈구항원(human
leukocyte antigen, HLA)이 주조직 적합복합체(major
histocompatibility complex, MHC) 수준에서 최소한 A,

접수 : 2007년 3월 19일, 수정 : 2007년 3월 20일

승인 : 2007년 3월 21일

교신저자 : 김희제, 서울시 영등포구 여의도동 62

☎ 150-713, 가톨릭대학교 의과대학 성모병원,

가톨릭조혈모세포이식센터, 혈액내과

Tel: 02-3779-1096, Fax: 02-780-3132

E-mail: cumckim@catholic.ac.kr

본 연구는 2003-2006년도 보건복지부 암정복추진연구개발사업
일부 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호: 0320100-3).

Correspondence to : Hee-Je Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine,
Catholic Hemopoietic Stem Cell Transplantation Center, St.
Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of
Medicine

62, Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1096, Fax: +82-2-780-3132

E-mail: cumckim@catholic.ac.kr

B, DR 항원은 완전 일치해야 가능하였다.¹⁻⁵⁾ 형제 사이에서 MHC가 완전 일치하는 공여자를 찾을 수 있는 확률은 약 30%에 불과하고 오늘날과 같은 핵가족 사회에서는 저출산으로 인해 아예 형제자매가 없는 경우가 대부분이므로 비혈연(타인) 이식 공여자에 더욱 의존하게 되는 추세이다.^{6,7)} 하지만 현재 국내외를 포함한 전세계적 비혈연 공여자 검색 네트워크를 전부 이용하더라도 이식이 절실하게 필요한 환자들 중 약 25~50%에 이르는 상당수의 환자들은 검색에 실패하며 또한 이 과정에서 환자들은 일단 관해가 유도되었던 경우에도 장시간의 공여자 검색 과정 중에 원 질환이 진행하여 재발하거나 다양한 질환관련 합병증의 발생으로 사망하는 등 심각한 문제점이 발생한다. 심지어 어렵게 찾은 비혈연 공여자가 환자의 치료 적기에 이식 공여가 어렵거나 아예 거부하는 경우도 있어 이식의 90년대 말 국내 코디네이션 성공률은 겨우 39%에 불과하였고(국내의 경우 정확한 통계가 부족하지만 최근 가톨릭조혈모세포이식센터의 분석에 의하면 대략 60%에 이름)⁸⁾ 이러한 부분에 대한 사회적인 계몽과 제도의 개선이 요구되는 실정이다. 한편으로 제대혈을 이용한 동종이식이 소아 환자들을 주 대상으로 시도되고 있으나 여러 가지 제대혈의 이점에도 불구하고 아직은 성인 환자처럼 체구가 크고 다양한 임상조건에 적합한 수준에 안전하게 적용하기에는 이중 제대혈을 이용하더라도 여전히 생착지연 혹은 부전의 과제가 해결되어야 하며 악성 질환에서의 항종양면역 특이성에 대한 확신 역시 부족하여 향후 보다 수행성이 높고 명확한 임상 연구가 요구된다. 더욱이 최근 부 조직적합 항원(minor histocompatibility antigen) 체계가 조혈모세포이식에 미치는 영향에 대한 연구가 시작되고 있으며^{9,10)} HLA class II의 HLA-DQ, -DP 유전자좌 수준에서의 차이와 이식 성적과의 연관성에 대한 보고들이 속속 제시되고 있어^{11,12)} 이 분야에서의 연구를 더욱 필요로 하고 있다.

1994년 이후 이탈리아 Perugia 대학 연구진들은 급성 백혈병 환자를 대상으로 주 조직적합항원이 완전 일배체만 일치(a full haplotype mismatch)하는 동종 조혈모세포이식을 실시하여 초기 97%의 안정된 생착률과 양호한 장기 무사고 생존율을 보고하여 전 세계적인 관심을 고조시켰다.^{13,14)} 이러한 치료는 동종 조혈모세포이식이 꼭 필요하지만 주 조직적합항원 일치 형제자매 혹은 비혈연 이식 공여자를 찾을 수 없었던 상당수의 예후 불량 급성 백혈병, 골수 이형성증 환자들을 위한 중요한 치료방법으로 제시되었다. 하지만 고식적

동종 조혈모세포이식과 달리 예상되는 높은 면역학적 장벽을 극복하기 위해서 훨씬 잘 고안된 이식 전 처치요법과 고도의 공여자 T-세포제거와 다양한 감염원에 대한 철저한 예방 및 정확한 조기 진단기술의 확립이 필요하였으며 이렇게 강력하게 억제된 면역기능의 조기 재구축을 위한 새로운 개념의 제반 면역기능 강화요법 등의 보완이 필요하다는 사실이 이러한 이식법의 확대에 큰 장애가 되었다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 환자의 부모자식 혹은 형제자매 사이의 HLA 완전 일배체 부적합 이식을 8예의 고위험군 급성 골수성 백혈병 환자들을 대상으로 시행된 국내에서의 첫 예비연구 결과 역시 1차 생착은 성공하였으나 100일 이후 발생한 다양한 원인의 급성 감염증이 주요 이식 실패의 원인이었다.¹⁶⁾ 요즈음과 같은 핵가족 시대에 형제자매 사이의 공여자 이용이 갈수록 어려운 실정에서 동종 조혈모세포이식이 절대 치료법인 환자의 경우 이상과 같은 면역학적 문제점을 잘 극복할 수만 있다면 결국 환자들이 필요로 하는 자신의 이식 공여자는 대부분 환자의 가족 내에서 찾을 수 있다. 즉, 정상적인 가족 구성원으로써 부모, 자녀 혹은 형제자매 중에서는 주 조직적합이식항원의 표현형과 유전자형이 일치하는 일배체(절반 일치 혹은 절반 부적합의 의미; haplotype)를 공유하면서 나머지 다른 쪽의 비공유 일배체에서는 1~3개의 HLA 항원이 일치하지 않는 정도의 혈연 공여자는 거의 100% 찾을 수 있다. 따라서 HLA가 일치하는 이식 공여자를 찾지 못하는 많은 중증 질환자들이 완치에 이르기 위한 방법으로 HLA 부분 일치 혹은 완전 일배체 부적합 혈연 공여자의 이용이 가능하다.

한편으로 최근 타인으로부터의 비혈연 공여자 이식이 증가되며 이들 중 HLA 부적합 동종 조혈모세포이식이 일부 제한된 범위에서 가능하게 되었다. 다만 형제자매 사이의 이식에 비해 보다 정밀한 수준에서의 분자생물학적 HLA 유형 연구가 뒷받침되어야 하며 다양한 종족차이에 따른 인구유전학적 정보가 필요한 분야이지만¹⁷⁾ 유전 형질의 다형성(polymorphism)과 연관 불균형(linkage disequilibrium)을 고려한 포괄적 공여자 검색과정이 아직까지 완벽하지 않다.¹⁸⁻²⁰⁾ 비혈연 사이에서의 유전자 부적합 동종 이식은 어떤 HLA 유전자좌의 부적합이냐에 따라 생착 실패,²¹⁾ 이식편대숙주병의 증가,^{22,23)} 생존율의 저하²⁴⁾ 등 이식 성적을 불량하게 하는 중요한 원인이 됨을 알았으며 따라서 매우 제한된 범위에서 보다 신중하게 시행되고 있다.²⁵⁾ 혈연 사이 HLA 부적합 이식의 임상적용이 확대되어온 것에 비해서는 아직까지 발전이 더디지만 최근

대립유전자 수준에서의 부적합이 염기서열분석으로 확인 가능하게 된 고정도 HLA형별 분류법이 활성화된 이후에는 일부 HLA-C 좌에서의 1 항원 부적합을 포함하는 1~3개까지의 대립유전자 부적합 비혈연 공여자로부터의 이식도 국내외에서 시행되고 있다.²⁵⁻²⁸⁾

향후 이상과 같은 동종 조혈모세포이식 공여자의 전향적 확대이용을 위해서는 관련 분야에서의 연구자들이 참여하여 한국인의 인구유전학-종족 특이성과 더불어 생물유전학적 특성의 심도 있는 파악에 기초한 공여자의 신중한 선택과 이식 후 예상되는 이식 관련 합병증에 대한 신뢰도 높은 대책이 수립되어야 하는 등 조심스러운 치료 접근이 필요하다. 본 연구를 통하여 HLA 부적합 동종 조혈모세포이식의 현재까지의 국내외 임상 동향을 정리하고 이 분야에서의 과거와 현재를 냉정하게 검토하여 향후 국내 여건에 맞는 안정성과 성공률이 높은 대안 이식법의 개발을 기대한다.

HLA 검사와 공여자의 선택

1. 주 조직적합복합체(major histocompatibility complex, MHC)

고식적인 HLA형별 분석은 혈청학적 방법인 사람의 동종 혈청을 이용한 보체 의존성 미세세포독성 분석법이지만 혈연 그리고 비혈연 사이의 HLA 부적합 동종 조혈모세포이식을 성공적으로 진행하기 위해 공여자-수혜자의 모든 유전자의 다형성을 이해하기에는 현재의 기술로는 역부족이다. 한 예로 Hurley 등의 보고에 의하면 혈청학적 HLA 일치 타인 공여자-환자 1,250쌍에서 단지 9.4%만이 HLA-DR, -DQ, -DP 수준에서 검사 항목 7개의 대립유전자가 전부 일치할 뿐이었다.²⁹⁾ 무엇보다도 이러한 공여자-수혜자 사이의 HLA 부적합은 종족-지정학적으로 특이하며^{25,27)} 결국 이러한 미세한 유전자 수준에서의 차이가 이식 후 발생하는 거부반응이나 이식편대 숙주반응의 발생과 생존율에 매우 큰 영향을 주기 때문에 더욱 중요하다. 혈연 혹은 비혈연 HLA 부적합 공여자로부터 이식할 경우 이러한 고정도의 분자생물학적 검사법을 이용하여 일치 여부를 확인하여야만 하고 필요한 경우에는 반복 확인 검사를 시행하거나 염기 서열을 분석하여야만 한다. 최근 고정도의 DNA형별 분석이 직접 염기서열분석까지 정확하게 이용됨으로 인해 인체 주 조직적합복합체의 분석을 포함한 이식면역학 검사법의 뛰어난 발달이 가능하게 되었으며 좀 더 세분화되고 복잡한 사람의

조직적합복합체의 체계에 대한 연구가 활발하여 혈연 및 비혈연 HLA일치 공여자로부터의 이식뿐 아니라 고정도의 HLA 부적합 동종 조혈모세포이식에 걸쳐 전반적인 치료성적의 향상에 크게 기여하고 있다. 이러한 이식의 성공을 이해하는 과정에서 흥미로운 점은 Perugia 연구진에 의해 널리 소개된 자연살해세포 동종면역반응이며 이들은 HLA-C 유전자좌에 따라 구별되는 리간드가 자연 살해 세포(natural killer cell, NK cells)의 특수 수용체와 반응하여 이들 세포의 활성화 혹은 억제 여부를 결정하는 것이 알려졌다(Table 1, Fig. 1) 특히 생착, 이식편대 숙주병과 항백혈병 효과를 포함한 대부분의 동종 조혈모세포이식의 임상성적에 지대한 영향이 있음이 속속 밝혀지고 있어 향후 다양한 임상 조건에 대한 관련 연구가 필요하다.³⁰⁻³²⁾

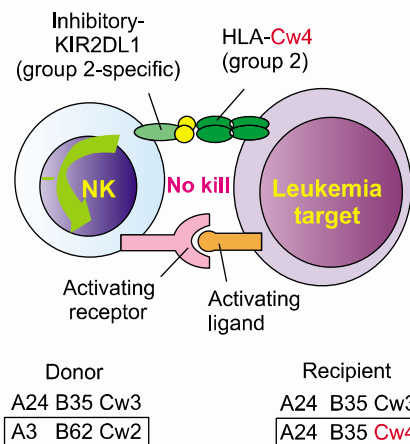
2. 적절한 HLA 부적합 혈연 혹은 비혈연 공여자의 선택

동종 조혈모세포이식에서 공여자와 환자 사이의 HLA 유전자좌의 일치 여부와 이식 성적과는 매우 밀접한 상관 관계가 있으며 최근 들어 HLA-A, -B, -DRB1뿐만 아니라 -C, 그리고 -DQB1, -DPB1까지도 연관성이 있는 것으로 확인되고 있다.^{11,12,33)} 하지만 혈연 사이의 부적합 특히 비혈연 이식에서의 class I과 class II 유전자

Table 1. Donor versus recipient natural killer cell alloreactivity in HLA mismatched transplants is determined by the presence or absence of disparity between HLA class I alleles and specific killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR). For example, donor natural killer cell expresses KIR 2DL1 and is blocked by HLA-C group 2 alleles, -Cw2 on donor cells and -Cw4 on recipient cells, as shown in the Fig. 1.³²⁾

KIR	Genotype	HLA group
Inhibitory receptors	2DL1	"Group 2" HLA-C alleles: Asn77, Lys80 (HLA-Cw2, -Cw4, -Cw5, -Cw6 etc)
	2DL2/3	"Group 1" HLA-C alleles: Ser77, Asn80 (HLA-Cw1, -Cw3, -Cw7, -Cw8 etc)
	3DL1	HLA-Bw4 alleles (HLA-B27, -51 etc)
Activating receptors	3DL2	HLA-A3, -A11 alleles
	2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1, 3DS2	Not specified exactly

Haplo-mismatch KIR epitope match: no lysis



Haplo-mismatch KIR epitope mismatch: lysis

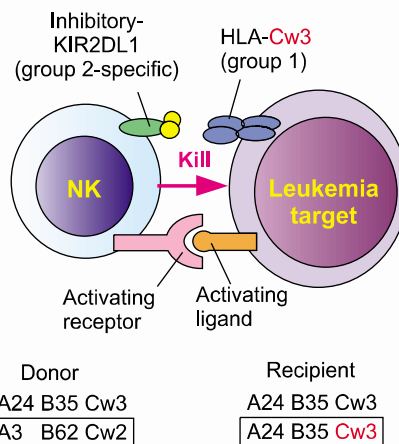


Fig. 1. Mechanism for the activation of natural killer cells against target leukemic cells.

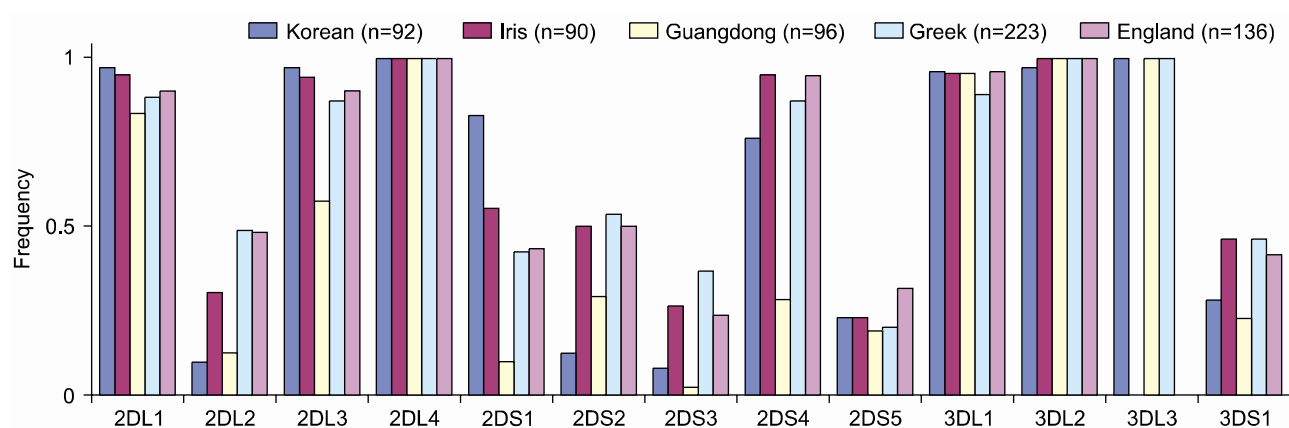


Fig. 2. Gene frequencies of killer cell immunoglobulin-like receptors in different races.³⁷⁻⁴¹⁾

좌의 부적합 유무와 정도에 따른 이식편대 숙주병, 거부반응, 재발, 이식관련 사망률과의 상관성에 대해서는 많은 연구들에서 상당히 대비되는 결과들이 보고되어^{27,34-36)} 어느 쪽이 보다 임상적으로 해로운 인자로 작용하는지에 대한 결론을 맺기가 힘들며 따라서 이는 사람의 유전면역학 체계가 결코 단순하지 않음을 반영하는 것이고 또한 다른 한편으로는 HLA 혹은 이외의 다수의 미확인 조직적합 항원/유전자들이 복합적으로 상호 연계된다는 점을 시사한다. 물론 HLA의 일치 정도 이외에도 이식 후 미칠 수 있는 중요한 영향인자에 대하여 다각도로 분석하여 이를 공여자 선택 과정에 반영하여야만 이식 성공률을 높일 수 있다. 혈연 사이의 완전 일배체 부적합 이식(full haplotype mismatch transplantation)의 경우 자연살해세포 동종면역반응의 존재와 정도를 판별하기 위한 대상 공여자별 세포능

비교 분석이 필요할 것으로 생각되나 아직까지 학문적 배경이 되는 인구유전학적 관점에서의 종족별 차이를 고려한 연구가 매우 부족하여 이에 대한 관심이 절실하다. 급성골수성백혈병 환자와 그들의 동종이식 공여자를 대상으로 국내에서 진행된 연구에 따르면 특정 한국인 자연살해세포 수용체(살해세포 면역글로부린 양 수용체, KIR) 유전형이 특히 질환 특이적으로 정상인 공여자와 대비되었으며 특히 한국인에서 발현 빈도가 낮은 활성화 KIR의 2DS2 유전자에 대한 주목이 필요함을 제기하였다(Fig. 2). 이들 몇 가지 KIR 유전자들은 서양인들의 기본 유전형별 보고와도 상당한 차이를 보였으며 이는 동서양인 사이의 대표적인 인구유전학적 종족 변이성을 제시하는 보고라 생각되며 향후 임상성적과의 연관성에 초점을 맞춘 추가연구가 기대된다.³⁷⁻⁴¹⁾ 특히 비혈연 공여자 이식에서 이들 자연살해

세포의 동종 면역반응과 임상성적의 연관성에 대해서는 HLA-C 유전자좌의 KIR 수용체-리간드 부적합에 따른 서로 상충되는 연구결과가 있으므로^{24,42-45)} 향후 집중 보완 연구가 요구된다. 비혈연 공여자의 경우 향후 이식을 위한 기증자의 수가 보다 증가하고 전 세계적인 정보은행을 추구하여 임상 편이적인 국제 공여자원의 이용이 가능하다면 1~2개의 대립유전자 수준에서의 부적합 공여자가 다수 있는 경우에는 최종 공여 적합자는 종족 특이성, HLA-C, DQB1, 그리고 DPB1의 일치, 젊은 공여자, 성별, ABO 혈액형 부적합 여부, 체중 차이 등이 중요한 선택사항이 될 것이다. 현재까지 혈연 혹은 비혈연 공여자 이식 시 정확하게 어느 특정

HLA 항원 수준에서의 부적합이 임상성적의 우열을 좌우하는지에 대한 연구는 매우 부족하다.⁴⁶⁻⁴⁸⁾ 이 경우 개개의 HLA 좌의 대립유전자의 영향력뿐 아니라 숫적, 질적 복합 유전자 상호연관성에 대한 보다 전향적인 대규모 연구가 필요하다.

HLA 부적합 동종조혈모세포이식의 실제

동종 조혈모세포이식이 강력하게 요구되는 고위험군 급성 백혈병, 골수이형성증 환자가 적절한 시간 내에 HLA 일치 공여자를 찾을 수 없는 경우에 질환이 진행하기 전에 가능한 빠른 시간 내에 이식을 시행하

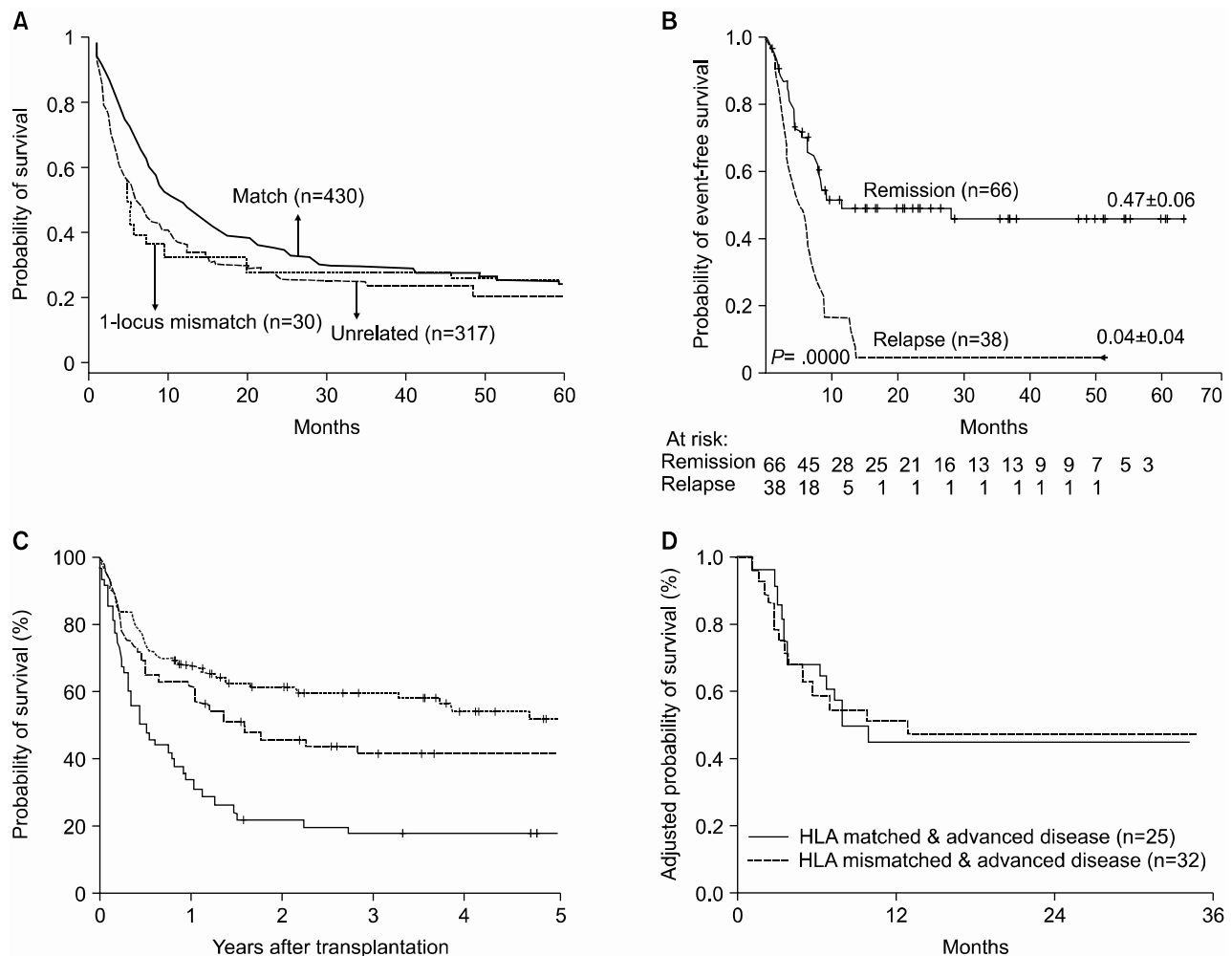


Fig. 3. Comparison of international reports after HLA mismatched donor hematopoietic stem cell transplantation. (A) Overall survival using HLA matched sibling, 1-locus mismatched sibling, and HLA matched unrelated donors in Japan.⁵⁰⁾ (B) Probability of event-free survival in patients with acute leukemia, either in remission or in relapse from Perugia university, Italy.⁵¹⁾ (C) Probability of survival in recipients of matched unrelated (dotted line), mismatched unrelated (dashed line), and haploidentical (solid line) marrow grafts from USA.⁵²⁾ (D) Probability of overall survival HLA-identical or -mismatched related transplantation for patients diagnosed with advanced disease in China.⁵⁵⁾

고자 할 때 HLA 부적합 이식이 시행될 수 있으며 최근에는 HLA-A, -B, -DR 수준에서 부모자식, 형제자매 사이의 혈연 공여자로부터의 HLA 3/6 완전 일배체 부적합까지의 고난도 이식이 일부 환자에서 시행되고 있다.^{13-16,49)} 이러한 이식의 배경은 혈연 공여자 이식의 경우 주 조직적합항원 일부가 일치하지 않더라도 부조직적합 항원이나 기타 이식면역 항원의 일부가 상대적으로 비혈연 공여자에 비해 일치할 가능성이 높기 때문에 일정 수준까지의 HLA 유전자 부적합은 이식에 심각한 장애 요인이 되지 않을 수 있다는 것이며 실제 1개 유전자와 항원 부적합을 가진 혈연 사이의 동종 이식은 6/6 항원 일치를 보이는 비혈연 공여자 이식 성적과 비슷하며 마찬가지로 혈연 사이에서 4/6 항원 부적합은 비 혈연 사이에서의 5/6 항원 부적합 이식 결과와 유사한 장기 생존율이 보고되고 있다.^{34,50)} 물론 아직까지 혈연 사이 HLA 3/6 부적합 수준에서의 신뢰할 만한 전향적인 대규모의 임상 연구는 세계적으로 매우 제한적인 몇몇 보고가 있을 뿐이며(Fig. 3A) 특히 급성 골수성 백혈병 특이적인 자연살해세포 동종면역 반응의 이점을 밝힌 강화된 이식 전 처치법과 T-세포 제거를 기반으로 하는 고용량의 CD34 양성 말초조혈 모세포를 이식하는 Perugia의 연구가 가장 대표적이지 만(Fig. 3B)^{13-15,51)} 일부 서양에서의 또 다른 보고는 HLA 일치 비혈연 공여자로부터의 이식이 상대적으로 HLA 부적합 비혈연 및 혈연 공여자 이식 성적보다 양호하며 면역학적 회복 속도면에서도 장점이 있음을 강조하였다(Fig. 3C).⁵²⁾ 이와는 달리 상대적으로 T-세포의 제거를 동반하지 않고 고식적 이식 전 처치법을 기반으로 골수 혹은 말초혈액 조혈모세포의 고용량의 CD34 양성세포를 구분 없이 이식하는 일본, 중국 등에서의 최근 연구가 대비되고 있다(Fig. 3D).^{49,50,53-57)} 특히 중국에서의 혈연 공여자를 이용한 HLA-일치 대 - 부적합 이식 사이의 비교분석 결과는 이식 성적의 모

든 면에서 거의 차이가 없이 양호한 결과를 제시하여 다소 믿기 어려운 성적을 발표하였고 비록 HLA 분석법의 신뢰도와 이식 전 질환 상태의 불확실성, 그리고 추적기간이 더 필요하다는 문제점이 있으나 항암제 위주의 이식 전 처치법, 고용량이 아닌 T-세포 비제거 골수/말초혈액이용, 고식적 이식편대 숙주병 예방법, 급만성 백혈병과 골수이형성증을 포함한 보다 확대된 이식 적응증 등에서 Perugia의 연구와 모든 면에서 가장 대비되는 동양인에 적절한 이식법의 모범이 되었으며 이를 바탕으로 향후 국내 연구 결과가 도출된다면 우리에게 알맞은 고유 치료법을 상호보완적으로 발전시킬 수 있을 것이다. 비혈연 사이에서의 HLA 부적합 이식은 아직 HLA-C 좌를 포함하는 일부 제한적인 유전자좌에 국한된 소수의 대립 유전자 부적합 수준에서의 이식이므로 향후 보다 많은 임상연구가 필요하다.

1. 이식 전 처치법과 이식편대 숙주병 예방(Table 2)

Perugia의 연구에서는 HLA 완전 일배체 부적합 혈연 사이 이식의 경우 850cGy의 비분할 전신 방사선 조사, thiopeta, fludarabine, 항흉선 글로부린(anti-thymocyte globulin)을 이용한 4제 병합 전 처치법과 ClinMACS를 이용한 기계적 말초혈액 T-세포제거 고용량 CD34 양성세포 이식이 골격을 이루고 있다.^{14,51)} 소아의 경우 방사선 조사를 하지 않는 OKT3와 다제 병합 약제만을 이용한 전 처치법이 독일에서 발표되었으며 치료 성적은 성인과 거의 유사하다.⁵⁸⁾ 이들은 이러한 이식법의 근거로서 공여자 기원의 숙주를 향한 강력한 자연살해세포 동종면역반응의 작용을 주장하였고 역할능의 주체인 이들 면역세포 클론의 존재를 실험실적으로도 증명하였다.^{30,31)} 이식편대 숙주병의 예방은 공여자로부터의 T-세포 제거가 충분할 경우 별다른 고식적 이식편대 숙주병 예방제와 이식 후 G-CSF가 전혀 투여되지 않았으며 오히려 이들의 사용이 생착편 기원

Table 2. Different methods of HLA-mismatched related donor hematopoietic stem cell transplantation

	Conditioning: myeloablative or RIST	Regimens	GvHD prophylaxis	Stem cells: PB or BM	T-cells: depleted or repleted	G-CSF post-transplant
Perugia ^{13,14)}	Myeloablative	TBI, TT, Flud, ATG	No	PB	Depleted	No
Korea ^{16,72)}	Myeloablative	TBI, Bu(TT), Flud(Cy), ATG	No	PB	Depleted	No
China ^{55,56)}	Myeloablative	Bu, Cy, Me-CCNU, AraC, ATG	Yes	BM/PB	Repleted	Yes
Japan ⁵⁷⁾	RIST	Variable	Yes	PB	Repleted	Yes
Tübingen ⁵⁸⁾	Myeloablative	Bu, TT, Cy, ATG, OKT3	No	PB	Depleted	No

의 성장 T-세포를 Th2형으로 극성화하여 면역능의 상당한 저하를 유발함을 근거로 하였다. 이후 다양한 이식센터에 특이적인 완전 일배체 부적합 이식 전 처치법이 동서양에서 상이하게 소개되었으며 이는 크게 ‘골수제거’ 대 ‘비제거’법으로 나눌 수 있겠다. 비록 일본의 보고에서는 HLA 고도 부적합 혈연 이식에서 도입된 골수 ‘비제거’ 전 처치법의 이용에 따른 성적이 기대에 못 미쳤지만⁵⁹⁾ 국내외의 여러 이식센터에서 최근 고식적 이식법에 의한 심각한 면역능의 지연을 극복할 수 있는 좋은 대안으로 골수 ‘제거’ 혹은 ‘비제거’ 전 처치법과 잘 융합된 변형된 이식 후 이식편대 숙주병 예방법이 고안되어 임상연구가 진행 중에 있으며 현재까지의 대표적인 범례가 최근 국외 학술지에서 소개되었다.⁶⁰⁾ 비혈연 사이의 이식에서는 고식적 형제자매 사이 이식법과 거의 유사한 이식 전 처치법을 사용하며 이식편대 숙주병의 예방은 대체로 tacrolimus와 단기간의 표준 methotrexate요법을 이용하고 있고 이식 후 G-CSF의 사용도 거의 유사하다. 최근 혈연 및 비혈연 말초혈액 조혈모세포이식의 경우 혹은 대립 유전자 수준에서의 부적합 공여자를 이용하는 경우 기존의 전 처치법에 항홍선 글로부린의 부가요법이 급성 이식편대 숙주병의 예방책이 되며 보다 양호한 임상성적을 얻을 수 있음이 제시되었다.⁶¹⁻⁶⁴⁾

흥미로운 점은 John van Rood와 Shimazaki에 의해 주장된 모자 사이의 생리학적 ‘태아-모태 미세키메라현상(feto-maternal microchimerism)’의 존재와 이를 이용한 HLA 부적합 모자의 공여자-환자 사이의 면역학적 관용의 태생기적 발생과 그 임상 이용에 대한 시도인데,^{57,65)} 1990년 초부터 시도된 서양의 그것과 달리 실제 아시아권에서의 HLA 완전 일배체 부적합 이식을 일부에서 저장도 이식 전 처치법이라는 보다 특수한 개념의 전 처치법의 고안과 T-세포를 제거하지 않고 고식적 조혈모세포수와 이식편대 숙주병의 예방책, G-CSF의 이식 후 적용에 의한 성공적 고도 HLA 부적합 혈연 이식이 새로운 가능성으로 발전되고 있다.⁵³⁻⁵⁷⁾ 물론 아직까지 이러한 면역관용의 핵심이 되는 ‘비유전 모체 항원(noninherited maternal antigen, NIMA) 부적합’ 혹은 ‘태아-모체 미세 키메라현상’에 대한 분자세포유전학적 실체는 기존의 중합효소연쇄반응법에 의한 분석의 오류가 제시되는 등 과학적으로 논란이 있으나⁶⁶⁾ 특히 전술한 일본, 중국에서의 최근 임상시도들을 검토할 때 이들의 치료 결과는 상대적으로 아직 규명이 필요한 ‘조절 T-세포(regulatory T-cell)’와 같은 HLA 체계 이외의 미확인 기전에 의한 특수 면역 관용

능의 존재를 적시하고 있어 향후 인구유전학적 동양인의 특성까지 포함한 보다 면밀하고 잘 계획된 전향적 연구가 반드시 필요하다.

2. 생착

혈연 공여자를 이용한 2~3 유전자와 이상의 고도 HLA 부적합 이식을 시행할 때 가장 문제가 되리라 예상되는 점은 첫째, 조절되지 않는 중등도-중증 급성 이식편대 숙주반응, 둘째, 이식초기의 거부반응에 의한 생착부전(graft failure), 셋째, 생착 후 발생할 면역체계의 심각한 회복 지연에 따른 중증 감염 발생이다. 생착부전은 Perugia 연구에서도 1995년 이전에는 1차 생착률이 80% 정도에 불과하여 상당수의 환자들이 조혈모세포의 추가이식이 필요하였다.¹³⁾ 기술적으로 초기에는 T-세포제거와 다량의 CD34 양성세포를 이식하기 위한 몇 단계의 발전을 거쳐 1998년 이후에는 현재와 같은 Clini-MACS 단독 CD34 양성세포 채취법이 임상에 널리 이용되게 되었으며^{14,67)} 예상되는 높은 HLA 장벽을 극복하기 위해서는 Reisner 등의 연구가 밝혀낸 것처럼 초 대량의 CD34 양성세포 이식 시 포함되는 veto 세포들의 역할에 대한 관심이 집중되었다.⁶⁸⁾ 이들은 결과적으로 통상적인 형제 사이 동종 이식 시 요구되는 CD34 양성세포 양보다 10배 이상의 세포가 필요하다고 하였으며 동시에 철저한 이식편대 숙주반응의 예방을 위해 최저 $1 \times 10^4/\text{kg}$ 이하 T-세포 수준까지의 제거를 주장하였다.^{13,14,51,58,67,69)} 이후 최근까지 이들의 이식 방법에 의한 1차 생착 성공률은 97%를 기록하였다. 국내에서도 유사하게 G-CSF로 자극되어 가동된 공여자의 말초혈액 CD34 양성세포를 중앙치 $16.5 \times 10^6/\text{kg}$ 정도로 대량 이식이 가능하였고 결과적으로 모든 이식 환자에서 안정된 1차 생착에 성공하였다.^{16,70,71)} HLA 유전자좌의 부분 부적합을 보이는 경우 생착을 증진시키기 위하여 적절한 양의 공여자 T-세포가 필요하지만 반대로 과량의 T-세포가 주입되는 경우 우려되는 치명적인 급성 이식편대 숙주병의 발생은 주입되는 CD3 양성 T-세포의 양을 $3 \times 10^4/\text{kg}$ 이하로 제한하는 주장의 근거가 되었다.^{14,67)} 그러나 이 경우 공여자의 HLA 부적합 정도에 따라 심한 이식편의 생착부전이 발생할 확률이 높아지며 최소 $10 \times 10^6/\text{kg}$ 이상의 초 대량 CD34 양성세포를 주입하더라도 조기 말초혈액 중 성구와 혈소판의 회복과 1차 생착률의 증강이라는 성과에도 불구하고 장기적으로 지연된 개체 면역능의 회복이 결국 치명적인 감염 합병증의 증가와 전체 생존율의 저하라는 커다란 숙제를 남겼다. 국내에서도 일

부 센터에서 소수의 말기 혹은 진행성 급성 백혈병 환자들을 대상으로 국내 여건에 따라 고안된 골수 제거 이식 전 처치법을 이용한 대량 말초혈액 조혈모세포의 이식이 시행되었으나 매우 실망스러운 결과를 보였으며, 상대적으로 관해상태 혹은 비교적 관해에 가까운 골수 소견을 보였던 환자들에서 시행되어 보다 양호한 장기 무병 생존율을 관찰할 수 있었고 이 중 1예에서는 실험실 배양된 기질 줄기세포(stromal stem cell)를 주입한 경험에 있다.^{16,71,72)} 국내에서는 일부 소수의 환자를 대상으로 한 예비 연구의 성격이지만 서양인에서 주장한 자연살해세포 동종면역반응의 존재와 이식 성적의 비례상관관계는 발견할 수 없었다.^{16,71)} 따라서 우리는 한국인에서의 독특한 KIR 유전형의 특징을 고려하여야 하며 이는 가장 최근 보고된 Perugia의 임상경험에서도 이전의 분석과 달리 뚜렷한 급성 골수성 백혈병 치료에서의 자연살해세포 동종면역반응의 효과를 관찰할 수 없어 다소 애매한 분석결과만을 제시하였음에 비추어 볼 때 시사하는 바 크다.^{37,48,73)} 국내에서 최근 발표된 HLA 부적합 비혈연 공여자를 이용한 이식의 경우 HLA 일치 비혈연 공여자 이식의 경우와 비교하여 불량한 생착은 없었다.^{8,26)}

3. 이식편대 숙주병

Perugia 대학 연구진의 방법을 포함한 대부분의 고식적 이식 전 처치법은 서양인들의 복잡한 다 인종 기원의 집단 유전학적 특징을 고려한 것이며 따라서 강력한 T-세포의 제거가 필요하였고 결과적으로 급성 및 만성 이식편대 숙주병의 발생률을 현저히 낮추었다. 2도 이상의 급성 이식편대 숙주병의 발생률도 단지 10% 내외에 그쳤고 만성 이식편대 숙주병 역시 비슷한 빈도였다.^{14,51,55,67)} 따라서 우리는 고위험군 급성 백혈병의 경우 오히려 이식편대 숙주병의 예방이 지나쳐 이식편대 백혈병 효과의 약화를 초래하지는 않는지 고려하여야 한다. 서양에서와 유사한 골수 제거 이식 전 처치법을 이용한 결과 김 등의 보고에 의하면^{16,71)} 2~3개 유전자좌 부적합 이식을 시행한 모든 환자에서 급성 이식편대 숙주병이 전혀 발생하지 않았고 현재 이식 후 5년 여 장기 무병 생존한 환자의 경우에서도 급, 만성 이식편대 숙주병이 전혀 발생하지 않았다는 점에서 서양인과 구별되는 한국인의 종족유전학적, 면역생물학적 특이성을 고려한 한국인에 보다 적절한 이식법의 전향적 재검토가 필요하다.

혈연 사이의 HLA 1개 유전자좌 부적합 이식은 대부분의 고식적 동종 이식 전 처치법과 이식편대 숙주병

예방법만으로 유사하게 양호한 임상 결과를 얻을 수 있으며 국내 보고에 의하면 부분적 T-세포 제거와 고식적 이식 시보다 많은 양의 다량 CD34 양성세포(중양값 $7.0 \times 10^6/\text{kg}$) 이식과 FK-506을 cyclosporine 대신 이식편대 숙주병의 예방 목적으로 사용하였으며 이식과정과 이식 후 현재까지 최장 60개월 이상의 추적기간 동안 안정된 임상상태와 치료 가능한 만성 이식편대 숙주병의 발생만을 보여 수용할 만한 방법으로 생각되나 보다 많은 다양한 질환에서의 임상 경험이 요구된다.^{16,71)}

국내 여건을 고려할 때 비혈연 공여자로부터의 대립유전자 부적합 이식 성적의 비교 분석은 어려움이 있어 향후 상당 기간 추시가 필요하다. 알려진 것처럼 HLA 부적합 비혈연 공여자로부터의 이식은 상대적으로 HLA 일치 비혈연 그리고 혈연 공여자를 이용한 이식에 비해 특히 유전자좌 부적합 정도가 클수록 비례하여 뚜렷이 높은 급, 만성 이식편대 숙주병의 발생과 생착부전을 보인다.^{22,25,74)} 국내에서의 전향적 연구는 없으나 국외의 경우 항홍선 면역글로부린의 이식 전 투여가 효과적인 이식편대 숙주병의 예방과 더불어 항백혈병 효과의 유지에 효과적인 것으로 보고되었으며,⁶¹⁻⁶⁴⁾ 최근 국내 전문학술대회에서의 한 보고는 HLA-C 항원을 포함한 다양한 유전자좌에서의 대립유전자 수준에서의 HLA 부적합 비혈연 공여자를 이용하거나 동시에 그들의 말초혈액 조혈모세포를 이용하는 경우 이식 전 소량의 항홍선 면역글로부린의 투여가 장기 무사고 생존율을 현저히 향상시켰다는 보고가 있다.²⁶⁾

4. 감염 및 기타 이식 관련 합병증

공여자로부터 T-세포를 대량 제거하여 이식하는 고식적인 HLA 완전 일배체 부적합 혈연이식의 경우 이식 후 환자의 면역 회복(immune reconstitution)이 심각하게 지연되거나 불가능한 단점이 있다.^{13,14,75)} 이식 초기의 면역능은 주로 공여자로부터 넘어온 성숙 T 세포에 의존하게 되므로 적절한 면역기전의 회복까지 최소 수개월에서 최대 수년 동안은 새로 생성된 미성숙(naïve) T-세포만이 존재한다. 상대적으로 소아의 경우 말초혈액 CD4 양성세포의 수가 이식 후 약 3~4개월 사이에 200/uL 이상으로 양적 회복과 양호한 성숙 T-세포의 성장을 이루지만 성인은 특히 2개, 3개 유전자좌 부적합이식을 시행 받은 환자들 대부분이 중성구의 이식 후 초기 회복과는 달리 6개월 이상 심지어는 1년 이상의 장기 숫적 T-세포 회복부전과 함께 지나치게

지연된 T-세포 면역기능의 부전증을 보여 이러한 이식을 시행할 때 면역학적 회복능을 조절하기 위한 대책이 필수적이다. 또 다른 문제점은 강화된 T-세포 제거와 면역기능의 회복지연에 따른 이식 후 B-세포의 이상 증식성 질환 합병증의 발생이며 매우 드물지만 발생 시 치명률을 고려하여 국외의 경우 특히 소아 연령에서는 예방을 위해 특이 단 클론 항체를 추가하여 B-세포의 제거를 시도하는 센터도 있다(저자의 개인적 정보교환에 의함). HLA 완전 일배체 부적합 혈연 공여자 이식을 시행한 후 국내에서 전 세계적으로 드문 gamma/delta T-세포 유형의 환자가 1예 발생하였으며 T-세포의 제거와 대량 CD34 양성세포의 주입, 이식 후 이식편대 숙주병 예방제와 G-CSF 무투여의 고식적 방법으로 초기 성공적 이식이 이루어졌으나, 이식 후 4개월 후 급속도로 진행되는 림프질의 종창을 동반하였고 동시에 Epstein-Barr 바이러스와의 연관성을 시사하였다.⁷⁶⁾ 따라서 고식적 동종 조혈모세포이식 후 재발 시 이식 공여자의 말초혈액 성숙 T-세포를 주입하여 면역반응을 기대하는 것처럼 HLA 부적합 혈연 이식에서도 유사한 방법이 소개되었으므로^{77,78)} 지나치게 지연된 면역기능의 조기 회복을 이루기 위하여 고려할 수 있는 방법은 생착 후 혼합 키메라 상태에서의 극도로 제한된 숫자의 조심스런 공여자 T-세포 주입법이지만 이에 따른 예상되는 심각한 이식편대 숙주병의 발생에 대한 대책 역시 필요하다. 따라서 성인의 경우 공여자의 T-세포를 최대한 제거하는 이식의 경우 이식 후 장기간 심각한 면역 결핍을 가져올 수 있으므로 고도의 HLA 부적합 이식을 시행하는 경우 최소 6개월~1년 이상의 감염 예방책과 면역 증강 계획이 수반되어야 한다. Perugia 대학 연구진 역시 이식 후 초기 10개월 내의 사망률이 전체 치료 실패의 대부분이었으며 이들 중 반 정도는 중증의 진균 혹은 거대세포 바이러스 감염 합병증에 의한 사망이었다. 성인에서의 흉선능에 대해서는 일부 긍정적 관찰도 있으나⁷⁹⁾ 소아에 비해 저하된 흉선 면역능의 조기 회복을 촉진시키기 위한 방법들이 연구되어왔으며 향후 인터류킨-7,^{80,81)} 각질 세포 성장 인자(keratinocyte growth factor)^{82,83)}의 임상 적용이 기대된다.

그러므로 이러한 이식법의 정확한 배경을 이해하고 향후 보다 잘 고안된 치료법이 필요하겠으나 최근 아시아권에서 소개되어 임상경험이 축적되고 있는 저강도의 이식 전 처치법 이용과 더불어 골수/말초혈액세포의 T-세포 비제거와 고식적 조혈모세포수 주입, 그리고 강화된 이식편대 숙주병 예방제의 사용 등 동양

인의 집단 면역유전학적 특성을 고려한 새롭고 신중한 시도가 보다 유용할 것으로 생각되며 국내에서도 이에 대한 전향적 비교 임상시도가 필요하다.

5. 재발과 자연살해세포 동종면역반응

이러한 HLA 부적합 혈연 이식에서 기대할 수 있는 공여자 기원의 항백혈병 효과(graft-versus-leukemia effect)는 동종이식 공여자에서 기원하는 자연살해세포의 killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)의 공여자-수혜자 세포 수용체-리간드의 상호 부적합 여부에 달려 있다.^{30,31)} 하지만 가장 최근에 추가 발표된 동일 연구자들의 치료결과는 다소 회의적이다. 그들이 이전까지 주장하였던 자연살해세포 동종면역반응의 역할이 이식 후 장기 추적과 질환의 임상상태에 따른 세분화된 분석 결과에서는 확인되지 않았다.⁵¹⁾ 국내 보고에서도 이러한 이식 공여자로부터 기원한 자연살해세포의 동종면역반응을 이용하고자 하였으며 비록 소수의 증례 보고이기는 하지만 이론적으로 명확한 자연살해세포 양성 면역반응이 기대되었음에도 불구하고 궁극적으로 불응성 급성 골수성 백혈병 세포의 클론을 제거하지는 못하여 이식 후 21일째 생착 확인 골수검사 상으로는 완전 관해 상태를 확인하였으나 이후 조기 재발하는 등 불응성 혹은 재발 급성 골수성 백혈병 환자들에서의 성적은 Perugia 대학의 연구와 상당한 차이를 보였다.^{16,71,72)} KIR 수용체 유전자 수준에서의 유전형과 표현형 분석에 대한 일부 보고는 기술적으로 수용체 유전자의 발현 빈도와 유전자의 실제 기능적 표현 사이에서의 차이를 증명하고 있으며, 따라서 복잡한 생리학적 세포면역기계의 항상성을 임상치료에 도입하려는 시도 자체를 매우 어렵게 하며 실제 이러한 특수 면역세포의 동종면역 반응을 신뢰도 높게 임상에 적용하기가 쉽지 않다는 것을 시사하고 있다. 결국 이러한 자연살해세포 동종면역반응의 항백혈병능에 대하여 보다 명확한 기전이 확인되고 실제 임상 적용이 가능할 때까지는, 특히 국내의 의료 현실여건상 보험 혜택의 수혜가 어려움을 감안할 때 동종 조혈모세포이식이 꼭 필요한 고위험군 급성 백혈병 환자들의 경우에도 가능한 관해상태에 국한된 제한적인 이식법으로 활용되어야 할 것이다. 다른 한편으로 백혈병 이외의 재생불량성 빈혈 등 골수부전증 질환자들에게는 향후 보다 안전하고 신뢰도 높은 이식법으로 개선, 발전된다면(예를 들면, 저강도의 한국인 맞춤형 이식법의 임상적용 확대) HLA 일치 형제자매, 비혈연 사이의 동종 조혈모세포이식과 마찬가지로 양호한 치료성

적을 기대하여 조혈모세포이식 역사에 또 다른 큰 획을 그을 수 있는 지대한 공헌이 될 것이다.

이들 자연살해세포 면역 글로부린양 수용체(KIR) 유전자는 사람의 경우 19번 염색체의 백혈구 수용체군의 일부로 6번 염색체상에 존재하는 HLA 유전자와는 독립적으로 유전되나 발생 중에 HLA 유전자가 숙주에 개체 특이적으로 작용하여 HLA에 대한 억제 및 활성화 수용체로서 KIR 유전자 산물을 이용하게 된다. 두 개의 HLA-C 분자의 대립유전자 군은 KIR 유전자의 염기 차이에 의해 구분되며 이식 생존율과 밀접한 연관성이 속속 밝혀지고 있다.^{37,84)} 이들의 특성은 HLA 완전 일배체 부적합 이식의 경우 공여자 기원의 자연살해세포가 환자의 잔여 항원 제시세포, 자연 살해세포, 세포독성 T-전구세포 등을 효과적으로 제거하여 거부반응, 이식편대 숙주병, 각종 감염 위험성의 저하, 이식편대 백혈병 효과 등의 임상 효과를 얻게 되는 것으로 소개되었으나^{14,30,31)} 향후 KIR 이외에 NKG2, 자연 세포독성 수용체(natural cytotoxicity receptor)를 포함하는 광범위한 자연살해세포 수용체 유전자 군의 이해와 이들의 개체 면역 회피기전과 연관된 항백혈병 효과에 대한 깊은 면역생물학적 이해가 병행되어야 한다.^{85,86)} 이러한 관점에서 전술한 것처럼 HLA 부적합 혈연, 비혈연 사이의 이식에서 KIR 상관관계와 임상성적을 분석한 여러 보고들에서 서로 극명하게 대비되는 임상 결과들은 시사하는 바 크다. 특히 부 조직적합 항원체계에 대한 심도 있는 이해 역시 필수조건이다.

결 론

나날이 발전하는 현대 의학에 발맞추어 비혈연 사이의 일부 대립유전자의 부적합이 허용되는 수준까지의 동종 조혈모세포 이식을 고려하더라도 적절한 이식 공여자를 찾기 위한 준비 기간과 검색 비용, 공여자 검색 과정에 소요되는 시간 동안 질환의 진행 혹은 불필요한 공고 화학요법의 필요성 등을 고려할 때 고위험군 급성백혈병과 같이 관해 후 조속한 이식이 필요한 환자의 경우 적절한 HLA 일치 혈연 공여자가 없는 경우에는 '비혈연-제대혈-혈연 부적합 공여자 이식' 중에서 신중한 최종 치료법의 선택이 요구된다. 과거 HLA 부적합의 높은 면역학적 장벽을 극복하기 위해 사용된 고식적인 고강도 이식 전 처치법, 강력한 T-세포 제거 조혈모세포이식에 따른 몇 가지 중요한 단점, 특히 심각한 지연 면역기능의 회복에 대한 전향적 대책을 공고하게 발전시킬 수 있고 자연살해세포 동종면

역반응을 한국인 고유 집단유전학적 특이성에 맞게 이용할 수 있다면 갈수록 핵가족화하는 사회에서 향후 이러한 고도의 주 조직적합항원 부적합 이식의 임상적용 가능성은 무궁무진하다. 더불어 최근 아시아권에서 시도되고 있는 저장도 이식 전처치법과 T-세포 비제거 조혈모세포이식법을 이러한 이식이 반드시 필요하지만 공여자의 확보가 절실한 국내 환자들에게 적절하게 적용하기 위해서는 국가적 관심과 의료보험지원이 필요하며 향후 다양한 임상경험이 축적되면 HLA 부적합을 보이는 부모자식, 형제자매 사이의 혈연 이식이 보다 합목적적인 대안으로써 고 위험군 급성 골수성 백혈병뿐 아니라 더 많은 적응 질환의 확대와 다양한 임상상태에 따른 적절한 이식 등으로 확대 제고될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Gatti RA, Meuwisen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2: 1366-9.
- 2) Buckner CD, Epstein RB, Rudolph RH, Clift RA, Storb R, Thomas ED. Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. *Blood* 1970;35:741-50.
- 3) Thomas ED, Storb R, Fefer A, et al. Aplastic anemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1972;1: 284-9.
- 4) Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292:895-902.
- 5) Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. Marrow transplantation for the treatment of acute leukemia using HL-A-identical siblings. *Transplant Proc* 1974;6:365-6.
- 6) Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 1980;303:565-7.
- 7) Sierra J, Storer B, Hansen JA, et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. *Blood* 1997;89:4226-35.
- 8) Kim DW, Min CK, Lee S, et al. Analysis of the process for unrelated stem cell donor search. *Korean J Hematol* 2001;36:18-24.
- 9) Tseng LH, Lin MT, Hansen JA, et al. Correlation between disparity for the minor histocompatibility

- antigen HA-1 and the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1999;94:2911-4.
- 10) Akatsuka Y, Warren EH, Gooley TA, et al. Disparity for a newly identified minor histocompatibility antigen, HA-8, correlates with acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling. *Br J Haematol* 2003;123:671-5.
- 11) Davies SM, Shu XO, Blazar BR, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation: influence of HLA-A and -B incompatibility on outcome. *Blood* 1995;86:1636-42.
- 12) Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;112:988-94.
- 13) Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "Three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 1994;84:3948-55.
- 14) Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from relapsed donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;339:1186-93.
- 15) Henslee-Downey PJ, Abhyankar SH, Parrish RS, et al. Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood* 1997;89:3864-72.
- 16) Kim HJ, Min WS, Kim YJ, Kim DW, Lee JW, Kim CC. Haplotype mismatch transplantation using high doses of peripheral blood CD34+ cells together with stratified conditioning regimens for high-risk adult acute myeloid leukemia patients: a pilot study in a single Korean institution. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:959-64.
- 17) Beatty PG, Mori M, Milford E, et al. Impact of racial genetic polymorphism on the probability of finding an HLA-matched donor. *Transplantation* 1995;60:778-83.
- 18) Tiercy JM, Villard J, Roosnek E. Selection of unrelated bone marrow donors by serology, molecular typing and cellular assays. *Transplant Immunol* 2002;10:215-21.
- 19) Begovich AB, McClure GR, Suraj VC, et al. Polymorphism, recombination, and linkage disequilibrium within the HLA class II region. *J Immunol* 1992;148:249-58.
- 20) Elsner HA, Blasczyk R. Sequence similarity matching: proposal of a structure-based rating system for bone marrow transplantation. *Eur J Immunogenet* 2002;29:229-36.
- 21) Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, et al. Association of HLA-C disparity with graft failure after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 1997;89:1818-23.
- 22) Anasetti C, Hansen JA. Effect of HLA incompatibility in marrow transplantation from unrelated and HLA-mismatched related donors. *Transfus Sci* 1994;15:221-30.
- 23) Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. Impact of HLA-class I and class II high resolution matching on outcomes of unrelated donor BMT. *Blood* 2001;98:813a.
- 24) Ho VT, Ki HT, Liney D, et al. HLA-C mismatch is associated with inferior survival after unrelated donor non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:845-50.
- 25) Petersdorf EW, Gooley TA, Anasetti C, et al. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. *Blood* 1998;92:3515-20.
- 26) Kim HJ, Min WS, Eom KS, et al. ATG for GvHD prophylaxis after unrelated peripheral blood stem cell transplantation for AML. *Korean J Hematol* 2007;42:102.
- 27) Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. *N Engl J Med* 1998;339:1177-85.
- 28) Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* 2002;99:4200-6.
- 29) Hurley CK, Baxter-Lowe LA, Begovich AB, et al. The extent of HLA class II allele level disparity in unrelated bone marrow transplantation: analysis of 1259 National Marrow Donor Program donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:385-93.
- 30) Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1999;94:333-9.

- 31) Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002; 295:2097-100.
- 32) Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2002;100:1935-47.
- 33) Varney MD, Lester S, McCluskey J, Gao X, Tait BD. Matching for HLA DPA1 and DPB1 alleles in unrelated bone marrow transplantation. *Hum Immunol* 1999;60:532-8.
- 34) Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320:197-204.
- 35) Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997;15:1767-77.
- 36) McGlave PB, Shu XO, Wen W, et al. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000;95:2219-25.
- 37) Kim HJ, Choi Y, Jeong HY, Min WS, Kim CC, Kim TG. Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) analysis in adult Korean patients with acute myeloid leukemia. *Korean J Hematol* 2006;41:139-48.
- 38) Norman PJ, Stephens HA, Verity DH, Chandanayingyong D, Vaughan RW. Distribution of natural killer cell immunoglobulin-like receptor sequences in three ethnic groups. *Immunogenetics* 2001;52:195-205.
- 39) Crum KA, Logue SE, Curran MD, Middleton D. Development of a PCR-SSOP approach capable of defining the natural killer cell inhibitory receptor (KIR) gene sequence repertoires. *Tissue Antigens* 2000;56:313-26.
- 40) Niokou D, Spyropoulou-Vlachou M, Darlamitsou A, Stavropoulos-Giokas C. Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptors in the Greek population. *Hum Immunol* 2003;64:1167-76.
- 41) Yin XL, Guo KY, Ma HJ, et al. Killer immunoglobulin-like receptor gene distribution in Guangdong Han population. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004;24:1416-8.
- 42) Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T, et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood* 2003;102:814-9.
- 43) Malmberg KJ, Schaffer M, Ringden O, Remberger M, Ljunggren HG. KIR-ligand mismatch in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Immunol* 2005;42:531-4.
- 44) De Santis D, Bishara A, Witt CS, et al. Natural killer cell HLA-C epitopes and killer cell immunoglobulin-like receptors both influence outcome of mismatched unrelated donor bone marrow transplants. *Tissue Antigens* 2005;65:519-28.
- 45) Davies SM, Ruggeri L, DeFor T, et al. Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. Killer immunoglobulin-like receptor. *Blood* 2002;100:3825-7.
- 46) Storb R, Prentice RL, Hansen JA, Thomas ED. Association between HLA-B antigens and acute graft-versus-host disease. *Lancet* 1983;2:816-9.
- 47) Pawelec G, Muller CA, Haen M, Ehninger G. Chronic graft-versus-host disease and HLA-DR4 in the southern German population. *Br J Haematol* 1990; 75:295-6.
- 48) Kim HJ, Park SJ, Im HW, et al. The association of HLA antigen and GVHD in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with histocompatible sibling donor: a single-center experience in Korea. *Int J Hematol* 2002;76:267-71.
- 49) Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two- or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:279-89.
- 50) Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* 2003;102:1541-7.
- 51) Franco A, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23:3447-54.
- 52) Drobyski WR, Klein J, Flomenberg N, et al. Superior survival associated with transplantation of matched unrelated versus one-antigen-mismatched unrelated or highly human leukocyte antigen-disparate haploidentical family donor marrow grafts for the treatment of hematologic malignancies: establishing a treatment algorithm for recipients of alternative donor grafts. *Blood* 2002;99:806-14.
- 53) Ji SQ, Chen HR, Wang HX, et al. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:861-6.

- 54) Ji SQ, Chen HR, Yan HM, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody (basiliximab) for prevention of graft-versus-host disease after haploidentical bone marrow transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:349-54.
- 55) Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006;107:3065-73.
- 56) X-J Huang, D-H Liu, K-Y Liu, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38:291-7.
- 57) Shimazaki C, Ochiai N, Uchida R, et al. Non-T-cell-depleted HLA haploidentical stem cell transplantation in advanced hematologic malignancies based on the fetomaternal microchimerism. *Blood* 2003; 101:3334-6.
- 58) Handgretinger R, Schumm M, Lang P, et al. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999;872:351-61.
- 59) Teshima T, Matsuo K, Matsue K, et al. Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. *Br J Haematol* 2005;130:575-87.
- 60) Dey BR, Spitzer TR. Current status of haploidentical stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006;135: 423-37.
- 61) Kröger N, Zabelina T, Krüger W, et al. In vivo T cell depletion with pretransplant anti-thymocyte globulin reduces graft-versus-host disease without increasing relapse in good risk myeloid leukemia patients after stem cell transplantation from matched related donors. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:683-9.
- 62) Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001;98:2942-7.
- 63) Deeg HJ, Storer BE, Boeckh M, et al. Reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease with the addition of thymoglobulin to a targeted busulfan/cyclophosphamide regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:573-84.
- 64) Sedlacek P, Formankova R, Keslova P, et al. Low mortality of children undergoing hematopoietic stem cell transplantation from 7 to 8/10 human leukocyte antigen allele-matched unrelated donors with the use of antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:745-50.
- 65) van Rood JJ, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood* 2002;99:1572-7.
- 66) Cho BS, Choi HB, Kim HJ, Min WS, Kim CC, Kim TG. Typing by nested PCR-SSP approach raises a question about the feasibility of using this technique for detecting fetomaternal microchimerism. *Leukemia* 2006;20:896-8.
- 67) Aversa F, Terenzi A, Carotti A, et al. Improved outcome with T-cell-depleted bone marrow transplantation for acute leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17: 1545-50.
- 68) Rachamim N, Gan J, Segall H, et al. Tolerance induction by "Megadose" hematopoietic transplants. *Transplantation* 1998;65:1386-93.
- 69) Martelli MF, Reisner Y. Haploidentical 'megadose' CD34+ cell transplants for patients with acute leukemia. *Leukemia* 2002;16:404-5.
- 70) Kim HJ, Min WS, Park YH, et al. Megadose CD34+ hematopoietic stem cell transplantation for patients with high risk acute myeloid leukemia who have no HLA matched donor-A pilot study of a full haplotype mismatch transplantation. *Korean J Med* 2003; 65:81-9.
- 71) Kim HJ, Min WS, Choi SM, et al. Haplotype mismatch transplantation using high-dose CD34+ cells with stratified new conditioning regimens in patients with acute myeloid leukemia. *Korean J Hematol* 2003;38:221-7.
- 72) Lee ST, Jang JH, Cheong JW, et al. Treatment of high-risk acute myelogenous leukaemia by myeloablative chemoradiotherapy followed by co-infusion of T cell-depleted haematopoietic stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells from a related donor with one fully mismatched human leucocyte antigen haplotype. *Br J Haematol* 2002;118:1128-31.
- 73) Whang DH, Park H, Yoon JA, Park MH. Haplotype analysis of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in 77 Korean families. *Hum Immunol* 2005; 66:146-54.
- 74) Petersdorf EW, Kollman C, Hurley CK, et al. Effect of HLA class II gene disparity on ethical outcome in unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: the US National

- Marrow Donor Program Experience. *Blood* 2001;98:2922-9.
- 75) Albi N, Ruggeri L, Aversa F, et al. Natural killer (NK) cell function and antileukemic activity of a large population of CD3+/CD8+ T-cells expressing NK receptors for major histocompatibility complex class I after "three-loci" HLA-incompatible bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3993-4000.
 - 76) Rhee CK, Rhee JH, Kim HJ, et al. T-cell lymphoproliferative disorder following a full haplotype-mismatched haematopoietic stem cell transplant in a patient with acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:461-3.
 - 77) Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W. Donor lymphocyte infusion for the treatment of leukemia relapse after HLA-mismatched/haploidentical T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2007;92:414-7.
 - 78) Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, Bader P, Niethammer D. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood Rev* 2004;18:181-92.
 - 79) Douek DC, Vescio RA, Betts MR, et al. Assessment of thymic output in adults after haematopoietic stem-cell transplantation and prediction of T-cell reconstitution. *Lancet* 2000;355:1875-81.
 - 80) Fry TJ, Mackall CL. Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood* 2002;99:3892-904.
 - 81) Andre-Schmutz I, Bonhomme D, Yates F, et al. IL-7 effect on immunological reconstitution after HSCT depends on MHC incompatibility. *Br J Haematol* 2004;126:844-51.
 - 82) Min D, Taylor PA, Panoskaltis-Mortari A, et al. Protection from thymic epithelial cell injury by keratinocyte growth factor: a new approach to improve thymic and peripheral T-cell reconstitution after bone marrow transplantation. *Blood* 2002;99:4592-600.
 - 83) Alpdogan O, Hubbard VM, Smith OM, et al. Keratinocyte growth factor (KGF) is required for post-natal thymic regeneration. *Blood* 2006;107:2453-60.
 - 84) Fichtner JC, Ottinger H, Ferencik S, et al. Relevance of C1 and C2 Epitopes for Hemopoietic Stem Cell Transplantation: role for sequential acquisition of HLA-C-Specific inhibitory killer ig-like receptor. *J Immunol* 2007;178:3918-23.
 - 85) Verheyden S, Bernier M, Demanet C. Identification of natural killer cell receptor phenotypes associated with leukemia. *Leukemia* 2004;18:2002-7.
 - 86) Costello RT, Sivori S, Marcenaro E, et al. Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:3661-7.