

급성 골수구성 백혈병 환아에서 비혈연간 주조직 적합 항원 3부위 불일치 제대혈 조혈모세포 이식 성공 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*

권병철 · 신경미 · 원성철 · 유철주 · 양창현 · 김현옥*

A Successful Transplant of HLA-3 Loci Mismatched Umbilical Cord Blood into a Patient with Acute Myeloid Leukemia from an Unrelated Donor

Byoung Chul Kwon, M.D., Kyung Mi Shin, M.D., Sung Chul Won, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D., Chang Hyun Yang, M.D. and Hyun Ok Kim, M.D.*

Department of Pediatrics, Department of Clinical Pathology*, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Cord blood is a useful source of allogeneic hematopoietic stem cells for bone marrow reconstitution. The number of umbilical cord blood transplants is increasing worldwide. In this a case 15-month-old boy with acute myeloid leukemia was treated with umbilical cord blood transplant from an HLA-3 loci mismatched unrelated donor. Granulocyte recovery greater than 500/mm³ occurred at day 49, and the platelet recovered greater than 20,000/mm³ independent of transfusion at day 81 after stem cell infusion. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:912-916)

Key Words : Cord blood transplantation, HLA-3 loci mismatching, Unrelated donor

서 론

제대혈 조혈모세포 이식의 시작은 1970년대 초반 몇몇 연구자들에 의해 제대혈 내에 다기능 조혈모세포 (multipotential stem cell)가 존재하며, 골수 이식에 이용할 수 있으리라는 가능성을 제시한 이후, 1988년 프랑스의 Gluckman 등에 의해 Fanconi 빈혈 환아에서 최초로 제대혈 이식이 성공적으로 시행되었다¹⁾. 이후 제대혈 조혈모세포 이식은 동종 골수를 대체하는 조혈모세포 이식원으로서의 사용이 비약적으로 급증하여 1999년 말까지 전 세계적으로 2,000례 이상의 이식이 보고되고 있다.

제대혈 조혈모세포 이식의 장점으로는 이식 편대 숙주 반응이 동종 골수 이식에 비해 약하게 나타나며, 이미 주조직 적합 항원(histocompatibility leukocyte antigen, HLA)을 포함하여 이식에 필요한 여러 검사가 모두 완료된 상태에서 냉동 보관되어 있으므로 이식까지 소요되는 시간이 짧고 공여 과정에 있어서 공여자에 대한 위험성이 전혀 없다는 것이다²⁻⁴⁾. 그러나 단점으로는 이식 편대 숙주 반응이 약하기 때문에 항백혈병 작용이 불충분하여 재발의 위험성이 높아질 수 있으며 제대혈 공여자의 성장과 발달을 관찰할 수 없으므로 유전성 질환의 전파가 가능한 점 등을 들 수 있다³⁾. 국내의 경우, 1996년 중증 재생 불량성 환아를 대상으로 제대혈 이식이 시도되었고, 1998년 최초로 생착된 예가 보고된 이래⁵⁾, 2000년 9월까지 소아를 대상으로 총 22례의 제대혈 이식이 시행되었다. 총 22례 중 혈연간 제대혈 이식이 6례였고, 비혈연간 제대혈

접수 : 2002년 2월 4일, 승인 : 2002년 4월 11일
책임저자 : 유철주, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)361-5528 Fax : 02)393-9118
E-mail : cj@yumc.yonsei.ac.kr

이식이 16례였다. 또한 HLA-일치 제대혈 이식은 4례, 1부위의 항원이 불일치하는 경우가 4례, 2부위가 불일치하는 경우가 11례, 3부위가 불일치하는 경우가 3례였다. 이들 중 비혈연간 HLA-3부위 불일치 제대혈 이식이 시행된 경우가 1례 있었으나 재발되었다⁴⁾.

이에 저자들은 혈연간 공여자가 없고 한국 및 일본 골수은행에서 마땅한 공여자를 찾을 수 없었던 급성 골수구성 백혈병 환아에서 HLA-3부위 불일치 비혈연간 제대혈 조혈모세포 이식을 시행하여 좋은 결과를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 장○○, 1년 3개월, 남아
주 소 : 내원 4일 전부터 발생한 안면 창백
과거력과 가족력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 환아는 출생후 별문제 없이 지내던 중, 내원 4일 전부터의 안면 창백을 주소로 입원하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 체온은 37.2℃, 심박동수 140회/분, 호흡수 38회/분이었으며, 체중은 5.5 kg이었다(진단 당시 환아의 나이는 2개월임). 급성 병색을 띄었으며, 안면이 창백하였고, 만져지는 림프절은 없었으며 복부 진찰상 간비종대가 관찰되었다.

검사 소견 : 말초 혈액 소견상 총 백혈구수 17,400/mm³(모세포 45%), 혈색소 3.7 g/dL, 혈소판수 22,000/mm³, 생화학적 검사에서 칼슘 8.2 mg/dL, 인 4.3 mg/dL, 혈액 중 요소 질소 9.4 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 요산 4.7 mg/dL, LDH 7,130 U/L이었으며, 소변 검사에서 pH 6.0, 비중 1.005 이하였다. 골수 천자 도말과 세포 화학 염색 및 면역 조직 화학 염색을 시행하여 급성 골수구성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML, M0)으로 진단되었다. 면역학적 검사상 면역 표현형은 CD10, CD13, CD14, CD19, CD22, CD33, CD34, cIg, sIg, TdT는 음성 소견을 보였고, CD3, CD45, 항-MPO 항체는 양성 소견을 보였다. 염색체 검사상 47,XY,+8/46,XY의 결과를 보였다.

치료 및 경과 : 환아는 급성 골수구성 백혈병으로 진단되어 cytosine arabinoside, daunomycin, etoposide를 이용한 Acute Myeloid Leukemia Berlin-Frankfrut-Münster(AML-BFM) 87 치료 지침의 관해 요법으로 치료하였으나 치료 시작 후 4주째 시행

한 골수 검사상 부분 관해 되었으며, 이후 두차례의 재관해 요법 및 cyclophosphamide, cytosine arabinoside, 6-thioguanine을 이용한 공고 요법(consolidation chemotherapy), 고용량의 cytosine arabinoside, etoposide를 이용한 네 차례의 강화 요법(intensification chemotherapy)을 받은 후 진단일로부터 52주째 완전 관해에 도달하였다.

저자들은 환아에 대한 조혈모세포 이식을 계획하였으며, HLA가 일치하는 골수 공여자가 없어 제대혈을 이용한 조혈모세포 이식을 계획하였다. 세브란스병원 제대혈 은행에 보관되어 있는 제대혈 중 가장 합당한 것으로 HLA 6부위 중 3부위가 일치하는 것을 사용하였다. 공여자의 HLA는 A, B, DR이 각각 (11, 24), (13, 46), (9, 12)였고, 환자의 HLA는 각각 (2, 24), (13, 61), (-, 12)였다. 이식 전 혈액 검사상 거대 세포 바이러스(cytomegalovirus) IgG 양성 결과를 보였다. 이식 당시 체중은 12.5 kg이었다. 이식은 무균실에서 시행되었다.

환아는 busulfan과 cyclophosphamide, etoposide를 기초로 한 전치치를 시행하였다. Busulfan 4.5 mg/kg를 경구로 하루에 4번에 나누어서 이식 전 8일부터 5일까지 투여하였고, cyclophosphamide 60 mg/kg을 이식 전 3일과 2일에 정맥 투여하였고, etoposide 60 mg/kg을 이식 전 4일에 정맥 투여하였다. 이식 편대 숙주병의 예방을 위해 cyclosporin 3 mg/kg을 이식 전 1일부터 정맥 투여하였고, methotrexate 15 mg/m²을 이식 후 1일, 10 mg/m²을 이식 후 3일, 6일, 11일에 정맥 투여하였다.

이식 당일 주입된 양은 55 mL였으며, 총 유핵 세포수는 5.4×10⁷/kg, 총 단핵구수는 4.58×10⁷/kg, CD34 양성 세포는 0.032×10⁶/kg였다. 과립구 집락 자극 인자는 이식 후 5일부터 55일까지 5 μg/kg의 용량으로 매일 정맥으로 투여하였으며, 정맥용 글로블린을 이식 전 9일, 3일 및 이식 후 2주 간격으로 투여하였다.

환아는 이식 후 49일째부터 과립구 집락 자극 인자 투여 없이 중성구가 500/mm³ 이상으로 유지되었으며, 이식 후 81일째 혈소판 수혈 없이 혈소판이 20,000/mm³ 이상 유지되었다(Fig. 1). 이식 후 45일에 시행한 염색체 검사상 46,XX로 공여자의 염색체로 전환되어 있는 것을 확인하였다.

이식 후 9일에 피부에 홍반성 구진이 관찰되어 시

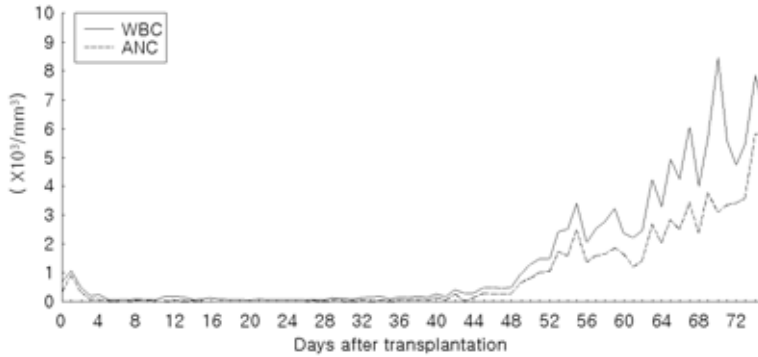


Fig. 1. Total white blood cell(WBC) and absolute neutrophil count(ANC) of the patient.

행한 피부 조직 검사상 림프구성 염증 반응으로 판명되었고, 이식 후 19일에 저나트륨혈증에 의한 전신성 강직-간대성 양상의 경련과 함께 의식 소실을 보였으나, 나트륨 교정 후 회복되었다.

환아는 이식 후 75일째 퇴원하였으며, 현재 이식 후 250일 이상 경과하였고, 재발되지 않은 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

조혈모세포 이식은 재생불량성 빈혈, 악성 종양 및 혈액 질환의 치료에 있어서 중요한 치료법 중의 하나이며 최근 제대혈 조혈모세포 이식이 보편화되어 있는 실정이다^{6,7)}. 제대혈 조혈모세포 이식의 시작은 1970년대 초반 몇몇 연구자들에 의해 제대혈 내에 다기능 조혈모세포가 존재하며, 골수 이식에 이용할 수 있으리라는 가능성을 제시한 이후, 1988년 프랑스의 Gluckman 등에 의해 Fanconi 빈혈 환아에서 최초로 제대혈 이식이 성공적으로 시행되었다¹⁾.

제대혈 조혈모세포 이식의 가장 큰 장점으로는 심각한 이식 편대 숙주병의 발생이 적고 필요한 경우 신속하게 제대혈을 이용할 수 있다는 것이다²⁻⁴⁾. 면역학적으로 제대혈의 림프구는 성인의 림프구에 비해 미숙하며, CD8 양성 T 림프구가 적고, CD4/CD8의 비율이 높아 이식시 이식 편대 숙주병이 동종 골수 이식에 비해 적고 약하게 나타나서 비혈연간 관계 또는 HLA가 일치하지 않은 혈연 관계에서도 이식에 따르는 위험성이 낮은 것으로 보고되고 있다^{8,9)}. 또한 골수 이식의 경우, 골수 은행을 통한 공여자의 검색과 이후 이식에 필요한 여러 가지 검사와 골수 채취 등

이식에게까지 걸리는 기간이 최소 약 3개월 정도 소요된다고 하지만, 제대혈의 경우 이미 HLA 등의 이식에 필요한 검사가 완료된 상태에서 냉동 보관되어 있으므로 보다 짧은 기간에 이식을 할 수 있다는 장점이 있다³⁾. 이밖에도 제대혈이 분만 과정에서 버려지는 적출물이기 때문에 쉽게 구할 수 있다는 점, 골수 공여자에게 올 수 있는 마취에 의한 합병증이나 통증 등이 없다는 점, CMV나 Epstein-Barr virus와 같은 감염성 질환이 전파될 가능성이 낮다는 장점이 있다³⁾.

반면 제대혈 조혈모세포 이식의 단점으로는 이식 편대 숙주 반응이 약하기 때문에 항백혈병 작용이 불충분하여 재발의 위험성이 높아질 수 있고^{10,11)}, 제대혈 공여자의 성장과 발달을 관찰할 수 없으므로 유전성 질환의 전파가 가능하다는 점이다³⁾. 또한 제대혈을 채취하는 과정에서 제대혈을 수집할 수 있는 양이 제한적이기 때문에 체중이 많거나 성인 환자의 경우 제대혈 조혈모세포수가 불충분하여 이식 대상이 소아 환자로 국한될 수 있다는 점 등이 있다³⁾.

Gluckman 등이 1997년에 65명의 비혈연간 제대혈 이식 결과를 보고한 바에 따르면, HLA 일치 9례, 1부위 불일치 43례, 2부위 불일치 11례, 3부위 불일치 2례였으며, 중성구와 혈소판의 생착율은 각각 69%(45/65), 40%(26/65)였으며, HLA 3부위 불일치 2례 중 1례에서 혈소판 생착이 이루어지지 않았으며, 주입된 유핵 세포수가 생착에 영향을 미쳤다¹²⁾. 미국의 Duke 대학과 Minnesota 대학에서 1993년 8월에서 1997년 8월까지 시행한 비혈연간 제대혈 조혈모세포 이식 144례를 살펴보면 중성구와 혈소판 정중 생착 시기는 각각 23일과 72일이었으며 질환 및 질환의 위험도, HLA 불일치 정도는 생착과 중성구 회복율에

영향이 없었으나 주입된 유핵 세포수가 생착에 영향을 미쳤다¹³⁾.

Locatelli 등¹⁴⁾이 1999년 급성 백혈병 환아에서의 제대혈 조혈모세포 이식에 관한 보고에 의하면, 중성구 생착과 생존율에 미치는 가장 중요한 인자는 각각 주입된 유핵 세포수($>3.7 \times 10^7/\text{kg}$)와 이식 당시의 질병 상태였다. Rubinstein 등¹⁵⁾의 1992년 8월부터 1998년 1월까지 비혈연간 제대혈 조혈모세포 이식을 시행받은 환자 562명에 대한 보고에 따르면, HLA 일치 40례, 1부위 불일치 218례, 2부위 불일치 261례, 3부위 불일치 37례, 4부위 불일치 3례였으며, 중성구와 혈소판의 정중 생착 기간은 각각 28일과 90일이었으며 생존율은 54%였다. 그리고 생착은 주입된 유핵 세포수와 관련되었다. 2000년 Kato 등¹⁶⁾이 발표한 바에 따르면, 일본의 제대혈 조혈모세포 이식의 경우, 혈연간 17례, 비혈연간 131례가 시행되었으며, HLA 불일치는 급성 이식 편대 숙주병과 생존율에 영향을 미치지 않았다.

본 증례에서는 환자의 형제가 없었으며, 한국 및 일본 골수은행회를 통해 비혈연간 HLA 일치자를 찾아보려 하였으나 마땅한 공여자가 없어, HLA-3부위 불일치 제대혈 조혈모세포 이식을 시행할 수밖에 없었다.

국내의 경우, 1996년 중증 재생 불량성 환아를 대상으로 제대혈 이식이 시도되었고, 1998년 최초로 생착된 예가 보고된 이래, 2000년 9월까지 소아를 대상으로 총 22례의 제대혈 이식이 시행되었다. 총 22례 중 혈연간 제대혈 이식이 6례였고, 비혈연간 제대혈 이식이 16례였다. 또한 HLA-일치 제대혈 이식은 4례, 1부위의 항원이 불일치하는 경우가 4례, 2부위가 불일치하는 경우가 11례, 3부위가 불일치하는 경우가 3례였다. 이들 중 비혈연간 HLA-3부위 불일치 제대혈 이식이 시행된 경우가 1례 있었으나 재발되었다⁴⁾.

Gluckman 등¹⁷⁾이 동종 골수 이식과 제대혈 조혈모세포 이식의 결과를 비교한 보고에 의하면, 제대혈 조혈모세포 이식의 경우 생착 시기가 길었으나 이식 편대 숙주병의 발생빈도가 적었으며(HLA-불일치인 경우 포함), 생존율은 통계학적으로 차이가 없었다.

결론적으로 본 증례에서는 생착이 좀 늦어지기는 했지만 주입된 세포수가 비교적 충분했기 때문에 예상했던 대로 이식편대 숙주반응 없이 성공적으로 공여자 키메라(donor chimerism)로 전환된 것을 확인

할 수 있었다.

요 약

제대혈 조혈모세포 이식은 악성 종양 및 혈액 질환의 치료에 있어 중요한 치료법인 조혈모세포 이식의 하나로 이식 편대 숙주병의 발생이 적어 비혈연간 환아에서의 제대혈 이식이 활발히 이루어지고 있다. 이에 저자들은 급성 골수구성 백혈병인 환아에서 성공적으로 호중구 및 혈소판 생착을 보인 비혈연간, 주조직 적합 항원-3개 불일치 제대혈 조혈모세포 이식을 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, 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.
- 2) Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors; an analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1994;88:795-802.
- 3) 신희영. Umbilical cord blood stem cell transplantation. *대한소아혈액종양학회지* 1998;5:245-9.
- 4) 김학기, 조 빈, 한 훈, 정대철, 정낙균, 이현정 등. Umbilical cord blood stem cell transplantation in Korea; Jul. 1996-Jan. 1999. *대한소아혈액종양학회지* 1999;6:95-104.
- 5) 조 빈, 김학기, 김춘추, 한 훈. Successful Engraftment of HLA-mismatched unrelated transplantation using banked cord blood in Korea. *대한조혈모세포이식학회지* 1998;3:125-8
- 6) Broxmeyer HE. Cord blood as an alternative source for stem and progenitor cells transplantation. *Current Opin Pediatr* 1995;7:47-55.
- 7) Broxmeyer HE, Kurtzberg J, Gluckman E, Auerbach AD, Douglas G, Cooper S, et al. Umbilical cord blood hematopoietic stem and repopulating cells in human clinical transplantation. *Blood Cells* 1991;17:313-9.
- 8) Yeoman H, Gress RE, Bare CV, Leary AG, Boyse EA, Bard J, et al. Human bone marrow and umbilical cord blood cells generate CD4+ and CD8+ single positive T cells in murine fetal

- thymus organ culture. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:10778-82.
- 9) 유철주, 박송희, 조현상, 김현옥, 임종백, 박세명 등. Method of RBC depletion from human umbilical cord blood. 대한소아혈액종양학회지 1998;5:163-70.
 - 10) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Golgman JM, Kersey J, Kolb JH, et al. Graft-versus-leukemia after bone marrow transplantation. Blood 1990;75:555-62.
 - 11) Risdon G, Gaddy J, Broxmeyer HE. Allogeneic responses of human umbilical cord blood. Blood Cells 1994;20:566-72.
 - 12) Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasqini R, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. N Engl J Med 1997;337:373-81.
 - 13) John EW, Joann K. Placental and umbilical cord blood transplantation. In : Ronald H, Edward JB, Sanford JS, Bruce F, Harvey JC, Leslie ES. Hematology. 3rd ed. :Churchill Livingstone, 2000: 1616-27.
 - 14) Locatelli F, Rocha V, Chastang C, Arcese W, Michel G, Abecasis M, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. Blood 1999;93:3662-71.
 - 15) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. N Engl J Med 1998;339:1565-77.
 - 16) Kato S, Nishihira H, Hara H, Kato K, Takahashi T, Sato N, et al. Cord blood transplantation and cord blood bank in Japan. Bone Marrow Transplant 2000;26(2 Suppl):68S-70S.
 - 17) Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. Exp Hematol 2000;28:1197-205.
-