조혈모세포이식

전남대학교 의과대학 소아과학교실

황 태 주

Hematopoietic stem cell transplantation : overview for general pediatrician

Tai Ju Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Chonnam National University, Gwangju, Korea

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has expanded and evolved substantially in the last decades to treat various malignant and nonmalignant diseases. However, the conditioning regimen can lead to transplantation related death by major organ dysfunction, severe infection and bleeding. In the allogeneic setting, graft versus host disease may also develop, making post-transplant management complex. To overcome these problems, new stem cell sources, stem cell mobilizing agents and new skills, nonmyeloablative stem cell transplantation including reduced intensity stem cell transplantation has been introduced in clinical practice, but problems remained so far. Recipients of stem cell transplant may be severely immunocompromised for many months after transplantation. Furthermore, long-term complications (endocrine, metabolic, relapse, second malignancies, etc) can develop. Pediatrician is open called on to participate in the evaluation and consideration of patients for possible transplant and long-term follow-up of HSCT patients. This review is intended as a basic overview of HSCT relevant to general pediatrician. **(Korean J Pediatr 2007;50:613-621)**

Key Words : Hematopoietic stem cell transplantation, General pediatrician

서 론

1957년 미국의 Thomas[1)]가 사람의 골수세포를 백혈병 환자에게 처음 투여한 이래 지난 반세기 동안 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)은 많은 발전을 거듭하여 왔다. 최근 HSCT는 조혈기질환 뿐만이 아니고 악성종양이나 자가면역질환과 선천성대사이상증까지 그 적응증이 확대되고 있는 보편적 치료방법이 되었다. HSCT는 혈연이나 비혈연(동종이식) 공여자의 세포 혹은 환자 본인으로부터 미리 채집된 세포(자가이식)로 시행한다. 어떤 방법을 선택할 것인지는 환자의 나이, 대상 질환, 공여자의 존재 여부 그리고 이식센터의 선호에 따라 달라진다. 자가이식은 이식할 세포에 종양세포가 오염되어 있을 수 있고 이식편대 종양효과(graft versus tumour effect)가 없다. 동종이식은 주조직적합항원(MHA)의 일치가 필요하고 따라서 가장 좋은 공여자는 HLA 일치 형제이다. 그러나 형제간에 HLA가 일치할 확률은 30% 내외이기 때문에 비혈연 이식을 위해 골수은행이나 제대혈은행이 활성화 되고 있다. 우리나라는 골수은행은 공용화되어 있으나 제대혈은행은 아직 사설뿐이다.

HSCT는 혈액학, 분자생물학, 면역학의 새로운 지견이 임상에 응용된 비교적 새로운 학문의 분야이다. 그러나 비교적 새로운 치료법이기 때문에 아직 표준적인 방법이나 체계가 잡혀있지 않다. 이식 전후 면역 저하에 따른 여러 가지 감염증, 이식편대숙주병(graft versus host disease, GVHD), 생착 실패(graft failure), 재발 등의 예방과 치료를 위한 이식방법의 선택과 관리가 중요한 이슈이다. 따라서 이식을 요하는 환자가 있을 시는 반드시 다른 치료법과 비교하여 적절성을 검토하고 언제나 다른 전문가의 의견을 청취한 후 시행해야 한다. 고도로 숙련된 진료팀이 필요하기 때문에 특화된 센터에서만이 시행된다. 골수에서(주로 장골능, Fig. 1) 직접 흡인하여 조혈모세포를 채취해야함으로 공여자에게는 마취가 필요하다. 적응증이 다소 제한되어 있기는 하지만 마취 등 여러 가지 이유에서 최근에는 말초혈로부터 채취하기도 한다. 공여자에게 미리 조혈세포성장인자를 투여하면 모세포(stem cell; 조혈모세포이식학회에서는 줄기세포란 말보다 모세포란 말을 선호한다)가 증식하여 더 많이 말초혈로

접수 : 2007년 6월 2일, 승인 : 2007년 6월 20일

책임저자 : 황태주, 전남대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Tai Ju Hwang, M.D.
Tel : 062)220-6640 Fax : 062)222-6103
E-mail : tjhwang@jnu.ac.kr

Fig. 1. Bone marrow harvest from iliac crest.

순환되며 이를 백혈구분반술을 이용하여 채취한다. 말초 혈액 모세포의 이용은(blood stem cell transplants) 골수모세포보다(marrow stem cell transplants) 이식 후 중성구와 혈소판의 회복이 빠르다[2, 3]. 제대혈을 출산 시 채취하여 같은 목적으로 사용하기도 한다[4, 5].

채취된 모세포는 액체 상태로 중심정맥도관을 통하여 1-2시간에 걸쳐 정맥내로 투여하는 비교적 간단한 방법이다. 투여된 모세포는 골수강 내에 들어가(homing) 2주 정도 지나면 조혈을 시작한다. 실제로 이식 후의 환자 관리가 훨씬 더 복잡하고 그리고 중요하다.

이 종설에서는 소아과의사가 알아야 할 조혈모세포이식의 기본지식과 이식 후 발생 가능한 장단기 문제점에 대해서 논하고자 한다.

조혈모세포 이식의 발전 과정

골수를 치료 목적으로 사용한 기록은 1891 Brown과 Sequard로부터 시작하여 골수를 여러 가지 방법으로 환자에게 투여를 시도한 기록들이 있으나 모두 실패할 수밖에 없었다[6]. 골수이식에 대한 기초적 연구는 1951년 미국의 Jacobsen과 Lorenz[7, 8]가 쥐의 실험에서 골수나 비장의 세포 중에 조혈모세포가 존재하고 이들이 방사선 조사 쥐에서 골수를 재건한다는 것을 증명한 뒤이다. 임상적으로 의의 있게 백혈병 환자에게 골수이식을 최초로 시행했던 것은 1957년 Seatle의 Thomas[1]이며 1958년 France의 Mathe[9]가 원자력 사고로 방사선에 피폭된 사람에게 타인의 골수를 수혈하였다.

1968년 치명적인 선천성 면역결핍증의 치료로 동종골수이식[10]이 처음 성공적으로 시도된 이래, 1970년대에 들어서 골수이식술은 조혈계를 침범하는 난치성 질환의 치료 방법으로 각광을 받기 시작하였다. 이와 같은 성공의 첫째 이유는 HLA 검사법이 확립되어 HLA가 적합한 가족으로부터 골수를 공여 받을 수 있었을 뿐만 아니라 이식과 동반된 거부반응과 GVHD를 어느 정도 조절할 수 있게 되었기 때문이다. 둘째는 보조요법인 성분수혈과 무균 치료의 발달과 병든 골수를 제거할 수 있는 화학요법의 발달 덕이다.

세포를 초 저온에 보관할 수 있는 냉동제(DMSO)의 개발로 말미암아 말초혈 조혈모세포 이식(peripheral blood stem cell transplantation, 최근 들어 blood stem cell transplantation으로 많이 쓰인다)은 1979년 만성골수성백혈병에서 처음 시도된 이후 자가골수이식이나 말초혈조혈모세포이식에 의한 골수재건을 전제로 대량 화학요법(high-dose chemotherapy)이 적극적으로 응용되고 있다[11, 12].

1990년대에 들어서는 분만 후 제대혈에 들어있는 혈액 50-100 mL을 채취하여 조혈모세포원으로 사용하는 이식이 시도되었다[5]. 제대혈이식 특징의 하나는 GVHD의 발생빈도가 낮아 HLA-A, B, DR의 하나나 두개의 좌가 부적합하더라도 이식원으로 이용할 수 있다는 것이다. 그러나 골수이식에 비해 이식 후 이식편 거부반응과 혈액학적 회복이 늦는 경향이 있고 백혈병 재발에 대한 graft versus leukemia(GVL) 효과가 낮다는 단점이 있다. 면역요법으로서 세포이식(cell therapy)요법 또한 주목되고 있다. GVL 효과에 기초를 둔 것으로 재발 증례에 공여자백혈구 수혈(donor leukocyte infusion, DLI)을 시행하여 관해를 유도하는 방법도 이용되고 있다[13]. 또 종양 특이적 종양면역을 유도하는 방법으로 자가이식 후 잔존종양세포를 근절시키는 방법도 연구중이며 종양특이적인 펩타이드나 수지상세포(dendritic cell)를 백신으로 사용하거나 종양 특이 T세포를 유도하는 방법도 연구중이다.

우리나라에서의 조혈모세포수이식은 1981년 일란성쌍생아에서 재생불량빈혈에 동계 골수이식을 하였고(연세논총 1985 P 45), 같은 해 6세 여아의 재생불량빈혈 환아에서 HLA 일치 형제간 동종골수이식(소아과 24(9) supl p14, 1981). 또 1982년 성인 재생불량빈혈에 대한 일란성 쌍생아에 대한 골수이식(대한혈액학회지 1982 17권 p191). 1983년에는 국내 최초로 성인 급성 림프구성 백혈병 환자에서 HLA 일치 형제간 동종골수이식(내과 학회지 27호 P 379, 1984)에 성공하였다[14, 15]. 1980년대 말 시행예가 증가하였으며 특히 1990년 이후 골수이식이 보험이 되면서 조혈모세포이식 시행 병원과 치험 예가 급속히 팽창하였다[14, 15]. 현재 전국적으로 38개의 조혈모이식센터가 있다.

조혈모세포이식의 종류와 적응증

조혈모세포이식의 종류는 공여자가 누구냐에 따라 크게 동종과 자가로 나눌 수 있다. 동종이식의 경우 공여자가 일란성 쌍둥이면 동계(syngeneic), 가족이면 혈연(familial), 남이면 비혈연으로 구분한다. 이식원에 따라서는 골수, 말초혈, 제대혈로 나누고 만일 남으로부터 말초조혈모세포를 채취하여 이식하였다면 비혈연 말초혈조혈모세포이식이라 부를 수 있겠다. 동종의 경우 HLA가 일치하는 이식원을 사용하나 최근에는 공여자를 구할

수 없어 2개의 좌(locus)가 불일치하여도 이식을 하는 경우가 드물지 않으며 제대혈의 경우 2개의 좌가 불일치해도 예후가 좋으므로 우리나라에서는 보험을 인정하고 있다. 자가의 경우도 골수와 말초혈 이식이 있다.

최근 들어서는 저 강도 조혈모세포이식(reduced intensity HSCT, minitransplants)과 같이 전처치를 최소화하고 이식을 실시하거나 이식 후 이차적으로 단순히 공여자의 림프구만 주입하여(DLI) 이식을 촉진하고 이식편대 종양효과를 기대하는 방법도 시행한다.

일반적인 조혈모세포이식의 적응증은 Table 1과 같다. 즉, 동종골수이식의 적응증에는 1) 급성골수성백혈병, 2)만성기의 만성골수성백혈병, 3) 급성림프구성백혈병, 4) 골수부전 증후군; 중증재생불량빈혈 등, 5)골수이형성증후군, 6) 몇가지 대사장애질환, 7) 골석회화증, 8) 다발성 골수종, 9) 제한된 예의 고형종양, 10) 중증면역결핍증, 12) 혈색소이상증 등이며 자가조혈모세포이식의 적응증은 1) 고위험 악성림프종, 2) 급성골수성백혈병, 3) 급성림프구성백혈병, 4) 다발성골수종, 5) 몇가지 고위험 고형암 즉, 유방암, 신경모세포종. Ewing's 육종, 배아세포종. 윌름스 종양 등의 제한된 예의 제한된 병기이다. 그러나 최근 들어서는 적응증이 점차 확대되고 있으며 이식의 방법도 점차 확대되고 있다. 우리나라에서 보험으로 인정하는 적응증은 www.hira.or.kr에서 →알림마당→고시→행위 번호 25를 클릭하면 알 수 있다. 제대혈의 경우 아직 18세까지만 보험을 인정하고 있으나 제대혈 은행이 활성화되어 충분히 공여 제대혈을 구할 수 있으면 성인에서도 보험이 인정되어야 할 것이다. 이식술이 발전하여 HLA 벽을 극복할 수 있다면 공여자는 큰 문제가 되지 않을 수도 있을 것이다.

Table 1. Common Indication for Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

Allogeneic
Acute leukemia
Myelodysplastic and myeloproliferative disorders
Chronic myeloid leukemia
Severe aplastic anemia and related diseases (eg. Fanconi anemia)
Lymphoma
Chronic lymphocytic leukemia
Severe immunodeficiency syndromes
Storage diseases (Adrenoleukodystrophy, Gaucher disease type I, III, Metachromatic leukodystrophy, Globold cell leukodystrophy, Hurler syndrome, etc)
Hemoglubinopathies
Hemophgocytic lymhohystiocytosis, Langerhans cell histiocytosis
Autologous
Lymphoma
Hodgkin's disease
Multiple myeloma
Relapsed germ cell tumour
Neuroblastoma, Wilms' tumor, Brain tumor, Other solid tumors

*Some limitation and critical indication also exist in each disease

동종조혈모세포이식

동종조혈모세포 이식의 과정은 일주일 정도의 전처치를 하고, 이식 당일 공여자로부터 이식세포를 채취 후 침전과 필터를 통하여 세포용액 상태로 만든 후 환자에게 중심정맥을 통하여 주입하는 간단한 과정이다.

1. 전처치(conditioning)란 무엇인가?

전처치 요법의 목적은 크게 3가지로 요약할 수 있다[16]. 1) 골수강 내에 영역 마련(space making): 골수 기질 내에 조혈모세포가 살 영역이 필요하므로 기존의 골수를 제거하고자 하는 것이다. 2) 면역억제: 이식한 세포의 거부를 예방하기 위한 것이며 이는 이식편대숙주병의 예방 강도를 낮추고, 이식세포수를 높이고 투여 T 세포수를 높이면 거부할 확률이 줄어든다. 자가이식에서는 필요하지 않다. 3) 질병의 제거(disease eradication): 전처지를 하는 주 목적이며 특히 혈액질환인 경우 중요하다. 그러나 질병의 제거와 독성에 의한 사망은 서로 동전의 양면과 같다. 실제로 HSCT 후 100일 이내 사망의 주 원인은 전처치에 의한 독성관련이 50%나 된다[17]. 따라서 환자의 상태나 질병의 종류에 따라 그 방법이 달라진다. 그 외 HSCT의 주된 사망원인은 재발, 이식편대숙주병과 감염이다. 특히 면역 억제는 중요한데 환자의 면역을 억제하여 이식거부를 막고 공여자의 림프구를 억제하여 GVHD의 발생을 최소화하는 한편 감염을 줄이고 이식편대백혈병 효과를 극대화시켜야 하기 때문이다. 이 두가지 효과를 동시에 얻는 것은 어려운 일이지만 최근에 많이 쓰이는 면역제제로는 methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, corticosteroids, ATG, anti-CD33, anti-CD20, thalidomide 등이다.

전처치 방법이 개발된 것은 고용량 cyclophosphamide와 전신방사선조사(TBI) 이며 아직도 유용하게 쓰이고 있다[18]. 그 후

Table 2. Nonhematologic Toxic Effects of Conditioning

Early (≤100 days)
Alopeica, Nausea and vomiting, Diarrhea
Oropharyngeal mucositis, Seizure, Parotitis
Hepatic veno-occlusive disease
Percarditis, Cardiomyopathy
Interstitial pneumonitis, Hemorrhagic cystitis
Rash or hyperpigmentation
Late (>100 days)
Hypothyroidism
Sterility or premature menopause
Growth impairment
Dry eyes or mouth
Cataracts
Osteopenia or osteoporosis
Second malignant disease

여러 가지 TBI 방법이 개발되었으며 TBI를 포함하지 않는 약물의 병용요법도 많이 개발되어 사용되고 있으며[19] 앞으로 끝임없이 개발이 요구된다. 전처치는 약 1주일에 걸쳐(Fig. 2) 하며 여러 가지 혈액학적 비혈액학적 합병증이 발생한다(Table 2).

2. 이식과 그 과정에서 일어나는 문제[20]

1) 이식 시작일 day 0

실제로 조혈모세포를 투입하는 날, 즉 이식하는 날을 day 0로 칭하고 그전 전처치 하는 기간은 예를 들어 day-7-day-1로 기로하고 이식 후부터는 day+1 식으로 기록하는 것이 세계적으로 암묵적으로 인정되고 있다. Day 0부터는 호중구가 거의 없고 점막염과 중심정맥도관의 설치 등에 의해 피부점막 등의 방어벽도 약해져 저항력이 극도로 약해져 있다. 따라서 모든 환자에게 예방적 항진균제와 항바이러스제를 투여하며 발열이 있으면 광범위 항생제를 투여해야 한다[21]. 호중구감소가 있는 동안에는 HEPA 필터가 설치된 무균실에 격리하며 따라서 신체적으로나 정서적으로 불편하여 심한 불안감을 가질 수 있다[22].

2) 생착(engraftment)

공여자의 조혈모세포가 환자의 골수 강 내에서 새로운 혈구를 생산하는 과정을 말한다. 실제로 절대 중성구 수가(absolute neutrophil count) 지속적으로 0.5×10^9/L로 되는 날을 생착으로 말하며 곧 이어 혈소판과 혈색소의 생착이 뒤따른다. 충분한 혈구생산이 이루어질 때까지 성분수혈을 하는 것이 필수적이다. 일반적으로 생착은 day+10-day+20에 이루어지며 골수세포이식 때보다 말초혈액세포 이식 때는 더 빠르고 제대혈 이식 때는 더 늦다. 생착 실패(primary graft failure 혹은 graft rejection) 나 혈구 생산이 되다가 다시 감소하는(secondary graft failure) 일은 5% 내외에서 일어나나 형제간 이식에서는 흔치 않다[23].

3) 면역 재구성(immunoreconstitution)과 이식편대숙주병(GVHD)

이식 후 적어도 1년은 지나야 T세포와 B세포의 회복이 일어난다. 이러한 공여자의 면역체계가 환자에게서 형성되어야 기회감염이 줄어든다. 그러나 공여자의 T체포는 환자에게 이식편대숙주병을 일으킨다(GVHD)[24]. GVHD는 급성과 만성이 있다.

급성 GVHD (aGVHD)는 이식 후 100일 이내에 발생하는 것을 말하며 경우에 따라(Table 3) 그 발생빈도가 다르나 우리나라는 서양에 비해 낮게 발생한다. aGVHD는 특징적으로 피부, 장관, 간 등을 침범하여 피부발진, 설사, 구토, 황달 등의 증상을

Table 3. Risk Factors for Acute Graft-versus-host Disease (GVHD)

HLA mismatch between donor and recipient
Use of an unrelated donor
Older age of recipient or donor (or both)
Donor allosensitization by pregnancy or transfusion
Sex mismatch between donor and recipient
Use of T-cell-replete graft
Severe regimen-related toxicity
Compromised delivery of GVHD prophylaxis*

Note: HLA, human leukocyte antigen. *If the patient has renal or liver dysfunction or severe mucositis, the dose of medication may be reduced to minimize any toxic effects

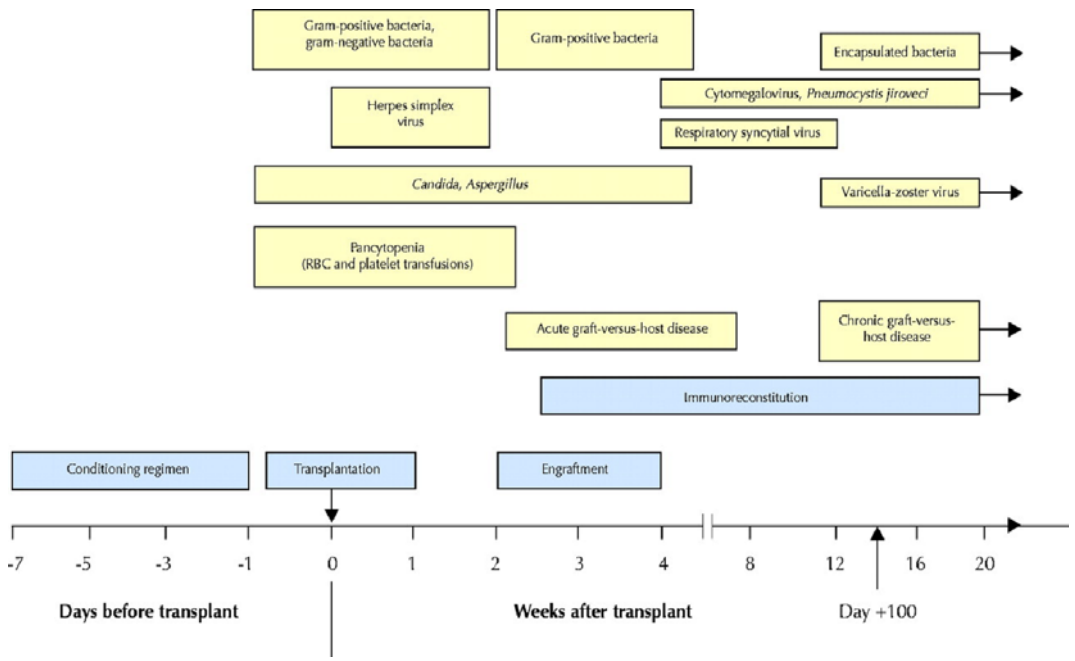

Fig. 2. Course of events and risks associated with allogeneic transplantation. Blue boxes represent the 4 components of transplantation as outlined in the text; yellow boxes represent the various risks at different stages. Abbreviation : red blood cells.

보인다(Fig. 3). Grade III-IV의 aGVHD가 있으면 사망률이 증가하며(80%)[25] 이는 GVHD 자체의 면역억제와 이를 치료하기 위한 약물(prednisolone, cyclosporine, ATG 등) 때문에 감염의 병발에 의한다[26]. GVHD의 예방에 흔히 쓰이는 약물은 methotrexate와 cyclosporine이다. 또 T세포 수를 줄여 이식하면 GVHD는 감소하나 생착실패, 재발 그리고 감염의 빈도가 증가하는 단점이 있다[27, 28].

3. 퇴원 후 관리

동종이식의 입원기간은 합병증이 없으면 대개 4-5주이다. 퇴원 후 재입원하는 경우도 25%정도 된다. 퇴원 후에는 정기적으로 외래에서 혈액검사 및 합병증이나 병발증의 발생을 관찰하고 일정기간 동안 수혈과 예방적 항생제 투여해야 한다.

퇴원 후에도 첫 12개월에는 치료관련 사망률이 높기 때문에 면밀한 추적관찰이 필요하며 특히 2년간은 재발에 유의해야 한다[29]. 급성백혈병의 경우 재발률은 보고자에 다르나 최고 25%에 이른다[30].

자가이식

자가이식은 골수가 치사할 만큼 억제할 고용량화학과 방사선 치료를 한 후 냉동된 환자 자신의 모세포를 주입하는 방법이다. 동종이식과 과정이 비슷하나 면역억제가 낮고 회복이 빠르며 GVHD가 없다. 따라서 동종이식과 달리 이식관련 사망률은 낮으나 재발이 흔하다. 입원 기간은 약 3주 정도이며 동종이식처럼 완벽한 격리가 필요하지 않다.

자가 조혈모세포를 채집하기 전 강력한 항암제로 종양세포를 죽이고 다음 치료 기간에 항암제와 세포성장인자(G-CSF, GM-CSF)를 사용하여 골수의 조혈모세포가 말초혈로 이입하는 것을 촉진한다(가동화라고 부른다). 이 시가에 세포분리반출기를 이용하여 10-20 L의 말초혈액을 처리하여(1-3회의 세포분반술을 실시) 말초혈을 조혈모세포를 얻고 냉동한 후 day 0에 환자에게 주입한다. 이식관련 사망률이 높을 환자, 공여자가 없어 동종이식을 할 수 없는 환자에게 시행하며 림프종, 고형암 등에서도 광범위하게 시도되고 있다.

제대혈이식

제대혈에 조혈전구세포가 풍부하게 존재한다는 사실[31]이 알려진 이후 제대혈 이식은 적합한 골수 공여자를 구할 수 없는 경우 새로운 이식원으로 대두되었다. 88년 첫 시행[5] 후 점차 시행례가 증가하여 전세계적으로 6,000례 이상, 우리나라에서는 200례 정도가 시행되었다. 현재는 체중이 큰 소아나 성인에게 한 단위의 제대혈로 충분한 조혈존구세포가 부족하다고 생각되는 경우 각기 다른 공여자의 두 단위 이식도 성공적으로 이루어지고 있으며 HLA 2좌 불일치의 이식도 전체 일치이식과 비슷한 성적을 내고 있다.

제대혈 이식의 장점은 그 외에도 공여자에게 전혀 해가 없고 얻기가 쉬우며 즉시 사용할 수 있고 급성 GVHD의 발생률과 중증도가 낮다는 것이다. 그러나 단점으로 이식되는 세포수가 제한되어 있고, 이식 당시 알 수 없는 공여자의 질환이 이식자에게 발생할 수 있으며, 생착이 늦어 입원기간이 길고, 이식 실패시 공여자의 조혈모세포를 다시 사용할 수 없다는 것이다. 적응증과 다른 조건은 동종이식과 대동소이 하다.

비골수제거 조혈모세포이식 (Nonmyeloablative HSCT, Minitransplants)

기존 조혈모세포이식의 가장 큰 문제점이 고용량항암제와 TBI 등, 골수제거 전처치에 의한 합병증이었다. 따라서 이러한 치료를 감당할 수 없는 환자들에게 시행하고자 개발된 새로운 동종 조혈모세포이식 기법이다. 따라서 전처치는 28일 내에 스스로 조혈기능을 회복할 수 있고 비혈액학적 독성이 낮으나 환자에서 혼합키메라 현상을 초래할 수 있는 정도로 시행한다. 전처치로 가장 많이 사용되는 약물은 fludarabine를 포함한 알킬화약물의 조합이다.

주로 이식편대종양효과가 큰 만성골수성백혈병, 저도 림프종 등에 많이 이용된다. 특히 70세 이상의 노인 환자에 이용 될 수 있겠다[32].

Fig. 3. Mucosal and skin manifestations in acute graft versus host disease.

외래에서의 추적 관찰

첫 3개월 동안은 1주일에 최소 1회 진료한다. 그 후는 한달에 일회 관찰하다가 1년이 넘으면 특별한 합병증이 없이 장기 생존자의 경우 3-6개월에 왜에서 진료한다. 이 기간 동안에는 특별한 문제가 없으면 집에서 가까운 병의원에서 진료해도 좋은데 후기 합병증의 발생이나 기회 감염에 주의해야 한다. 다른 정상인에 비해 아직 면역력이 약하고 특히 동종이식의 경우 장기간 면역억제제를 투여 받음으로 이의 위험성을 관찰해야 한다(Table 4). 이런 환자들은 Table 5에서 보이는 문제점들의 추적이 필요하다[20].

1. 만성이식편대숙주병

만성이식편대숙주병(cGVHD)은 동종이식때 발생하는 특징적인 증후군으로 마치 자가면역질환과 유사한 증상을 보인다[33] (Table 6, Fig. 4). 증상 외에도 cGVHD가 발생하면 감염에 대한 위험이 증가한다[34]. 치료는 면역억제제(prednisolone, cyclosporine 등)를 적어도 6개월은 투여해야 한다. 반응이 없으면 다른 면역억제제를 이용하며 여러 가지 제제가 나와 있다.

2. 안전한 생활환경

이식 후 5년까지도 저감마글로부린혈증, 세포면역 장애, 비장기능 감소가 지속될 수 있음으로 특히 감염에 노출되지 않도록 세심한 생활이 필요하다. 음식은 특히 주의가 필요한데 조리사든 환자든 음식을 다루기 전후 반드시 손을 잘 씻고 냉장음식일지라도 주의를 기울여야 한다. 처리되지 않은 물을 마셔서도 안되며 불결한 성생활도 해서는 안 된다. 저개발국가로의 여행도 2년간은 주의를 요한다. 가능하면 애원동물도 피하는 게 좋다[35].

Table 4. Potential Medical Complications of Long-term Immunosuppressive Therapy

Osteopenia or osteoporosis
Avascular necrosis
Hips
Shoulders
Knees
Hypertension
Diabetes mellitus
Hypertension
Accelerated atherosclerotic vascular disease
Renal insufficiency
Predisposition to infection
Bacterial
Viral
Opportunistic
Renal insufficiency
Myopathy
Second malignant disease
Lymphoma
Other
Depression
Cosmetic changes
Obesity
Hirsutism
Acne
Skin striae

Table 5. Recommendations for Follow-up Care of Stem Cell Transplant Recipients

Assess for chronic GVHD (see Table 6) every 3 months*
Complete dental examination every 6 months
Complete annual physical examination
Prostate examination
(may include-determination of PSA level) (from age 30)
Breast examination and mammography (from age 30)
Pelvic examination and Papanicolaou smear
Thyroid examination
Skin examination for premalignant or maligant change
Screening for colorectal cancer†
Ophthalmologic examination
Complete and differential blood count, creatinine level, liver function, TSH level, cholesterol level
Serum immunoglobulin levels*, ‡
Chest radiography
Bone densitometry
Assess for menopausal symptoms (may include determination of FSH and LH levels)
Assess for cardiac risk factors
(may include exercise treadmill test, as needed)

Abbreviations : PSA, prostatic-specific antigen; TSH, thyroid-stimulating homonc; FSH, follicle-stimulating hormonc; LH, lutenizing homone
*For allogeneic transplant recipients
†At a minimum, to include digital rectal examination and stool examination for occult blood
‡Discontinue when patient has been off immunosuppressive drugs fo 12 months

Table 6. Manifestations of Chronic GVHD

Skin changes
Scleroderma
Lichenoid rash
Lichenoid mucosal reaction
Oral
Genital
Sicca syndrome
Keratoconjunctivitis sicca
Periodontal disease
Esophageal dysmotility
Hepatic dysfunction
Obstructive lung disese (bronchiolitis obliterans)
Recurrent infections
Malabsorption
Weight loss
Myositis

3. 생식(fertility)

TBI를 시행한 환자에서는 남녀를 불구하고 불임이 될 가능성이 높다. 아직 연구가 많지는 않지만 그러나 정상적으로 임신이 된 경우도 적지 않다. TBI를 하지 않은 경우는 cyclophosphamide를 사용했더라도 불임이 될 가능성은 낮다[36]. 임신 시 이식을 하게 되면 조산이나 저출생체중아를 낳을 가능성이 있으므로 피해야 한다. 주기적으로 성선호르몬과 정액분석을 하는 게 좋다[37].

4. 감염과 예방접종

이식 후 2년 내에는 부비동염을 포함한 호흡기 감염에 주의가 필요하다. 특히 6-12개월에는 대상포진의 발생이 높아 약 50%에 달하며, 거대세포 바이러스의 재발도 흔하다[38]. 대상포진에는 즉각적인 acyclovir의 투여가 신경통과 악화를 예방하며 거대세포 바이러스는 ganciclovir가 예방에 효과적이다[39]. Pneumocystis jiroveci의 예방은 자가이식의 경우 3개월까지 동종의 경우 면역억제제제 종료 때까지 trimethoprim-sulfamethoxazole이나 pentamidine을 투여한다[40].

이식 전 예방접종의 효과는 이식 후 4년 동안 서서히 감소하나 약 2년 후에는 예방능력이 없을 정도로 낮아진다. 따라서 이식 후 1년 후에는 재 예방접종을 하는 것이 좋다[41, 42]. 그러나 생백신에 의한 예방접종은 안된다. 여러 가지로 아직 정립되지는 않았으나 가이드라인은 Table 7과 같다.

Fig. 4. Obstructive lung disease due to bronchiolitis obliterans in cGVHD.

5. 이차 종양의 발생

특히 고형종양의 발생이 전체 인구에 비해 높다. 자가이식을 받으면 AML/MDS, 림프증식성질환, 고형종양의 발생률이 높고 동종이식 후에는 AML/MDS의 발생률은 낮으나 고형종양의 발생률이 더 높다. 골, 구인두, 결체조직, 중추신경, 간, 갑상선암이 전체 인구보다 10년에 관찰 기대비(observer-to-expected ratio)가 6-14배이며 악성 흑색종이 잘 발생한다[43].

6. 성장과 내분비 장애

특히 TBI를 포함한 전처치를 한 경우 성장 호르몬 결핍을 가져올 수 있고 최종 키가 일반인에 비해 1-3SD 낮을 수 있다. corticosteroids와 같은 면역억제제가 성장을 저해하기도 한다. TBI의 사용은 성호르몬 장애에 외에 갑상선호르몬 장애를 초래할 수도 있다.

7. 기 타

후기 이식 거절, 재발, 성생활, 임신 등에 대한 걱정이 모든 생존자들을 불안하게 만든다. 이에 대한 적절한 상담이 중요하다.

Table 7. Vaccination Schedule for Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants

Vaccine	Time after transplantation		
	12 mo	14 mo	24 mo
Inactivated vaccine or toxoid			
Tetanus-diphtheria toxoid*	v	v	v
Hemophilus influenzae b	v	v	v
Hepatitis B†	v	v	v
Poly-valent pneumococcal polysaccharide	v	NA	v
Influenza†	Seasonal	Seasonal	Seaonal
Inactivated polio	v	v	v
Hepatitis A	NI	NI	NI
Meningococcus	NI	NI	NI
Live-attenuated vaccine			
Measles-mumps-rubella§	CI	CI	CI
Varicella vaccine¶	CI	CI	CI

Abbreviations : NI, not indicated; NA, not applicable; CI, contraindicated
*After the first 2 years, recipients should be revaccinated with tetanus-diphtheria toxoid every 10 years
†Recommended because patients may require transfusion support in the future
‡Lifelong, seasonal administration is recommended, beginning before transplantation and resuming at some point more than 6 months after transplantation
§Use of live vaccines indicated only for immunocompetent patients, The first of MMR vaccine is given at 24 months, and the second dose is recommended 6-12 months later
¶To protect the transplant recipient from varicella exposure, all varicella-susceptible close contract of the recipient should be vaccinated against varicella

전 망(Future trends)

10년 전까지만 해도 조혈모세포이식(HSCT)의 표준은 골수이식이었다. 그러나 공여자를 구하는데 어려움이 있고 공여자가 있더라도 전신마취, 채취부위의 통증문제 등으로 새로운 시술법에 대한 연구가 지속되어 왔다. 실제로 자가말초혈이식, 동종말초혈이식, 비혈연이식 특히 제대혈이식 등이 그동안 꾸준하게 증가되고 있다. 보다 최근에는 NST가 시도되고 있고 미래에는 보다 강력하고 귀중한 치료방법이 될 것으로 예측된다. 또한 골수에 조혈모세포 이외에 다른 모세포(stem cell)의 존재가 알려져 mesenchimal stem cell 등의 동시 이식술 뿐 만이 아니고 재생의학(regenerative medicine)분야도 새로운 지평이 열리고 있다. 그러나 과거 state of the art라고 할 수 있는 고식적 골수이식을 제외하고는 아직도 적정한 이식세포수의 가이드라인, poor mobilizer의 문제, 공여자의 안전 문제, 이식세포수의 한계(제대혈), 의학적 근거, rationale 등이 극복할 과제로 남아 있다. 이러한 문제들은 외국의 데이터를 근거로 하여 우리 민족의 적정한 protocol이 확립되어야 할 것으로 본다.

또 조혈모세포의 purification, 증폭, T세포의 추가/제거 등 세포 처리 문제, 유전자 치료, 암 백신 등이 이후 우리의 정복을 기다리고 있다. 동물시험에서 더 많은 양의 조혈모세포가 생착에 더 유효할 뿐만 아니라 아주 많은 양의 조혈모세포 이식은 방사선 방어 기능을 증가시키고 oligolineage progenitors들이 생명을 살리는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

따라서 현재 HSCT의 제한점인 공여자의 부족, 면역형성의 지연에 의한 감염이나 GVHD문제, 질병의 제발과 지속 등을 극복하는데 ex vivo expansion, T세포의 적정한 이용이 어떤 역할을 할 것으로 기대하고 있다. 이를 위해서는 1) 적정배양조건 2) 충폭에 적절한 세포군의 발견 3) long-term repopulating cell의 발견과 증폭 4) 증폭에 의해 세포가 조기 사망하거나 기능이 감소하는 문제들을 해결해야 한다.

References

1) Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients recieving radiation and chemotherapy. N Eng J Med 1957;257:491-96.
2) Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 2001;344:175-81.
3) Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, et al. Canadian Bone Marrow Transplant Group. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. Blood 2002;100:1525-31.
4) Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, et al.. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. N Engl J Med 1996;335:157-66.
5) Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD. Hematopoietic reconstitution in a patients with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from a HLA-identical sibling. N Engl J Med 1989;321:1174-8.
6) Storb R, Thomas ED. The scientific foundation of marrow transplantation based on animal studies. In Forma SJ, Blume KG, Thomas ED, editors. Bone Marrow transplantation. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1994:1-11.
7) Jacobson LO, Marks,EK, Robson NJ, Gaston EO, Zirkle RE. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. J Lab Clin Med 1949;34:1538-43.
8) Lorenz E, Uphoff DE, Reid TR, Shelton E. Modification of acute irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J Natl Cancer Inst 1951;12:197-201.
9) Mathe G, Amiel JL,Schwarzenberg L, Catton A, Schnelder M. Adoptive immunotherapy of acute leukemia; experimental and clinical results. Cancer Res 1965;25:1523-31.
10) Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. Blood 1970;36:507-15.
11) Goldman JM, CatovskyD, Hows J, SpiersAS, Galton DA, Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation. Br Med J 1979;19::1310-3.
12) Korbling M, Dorken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. Blood 1986;67:529-32.
13) Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Recontitution of cellular immunity against CMV in recipient of allogeneic bonw marrow by transfer of T-cell clones from the donor. N Eng J Med 333:1038-44 1995.
14) Hwang TJ. Bone marrow transplantation in the patients with Pediatric hematology and oncology fields. JKMA 1996;39:541-48.
15) Hematopoietic stem cell transplatation. In Korean Society of Hematology, edit. Hematology. Seoul: E-Public 1996:398-401.
16) Gratwort A. Principles of conditioning regimes. Hematopoietic stem cell transplantation (The EBMT handbook). 2004:91-104.
17) Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1988;6:1562-8.
18) Fefer A, Einstein AB, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Glucksberg H, et al. Bone marrow transplantation for hematologic neoplasia in 16 patients with dentical twins. N Eng J Med 1974;290:1389-93.
19) Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bensinger WI, Bowden R, Bryant E, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. Blood 1994;84:2036-43.
20) Supportive care of children and adolescent with cancer. In

Korean Society of Pediatric hematology and oncology, edit. Seoul: E-public 2007:227-44.
21) Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2000;6:659-734.
22) Andrykowski MA. Psychosocial factors in bone marrow transplantation: a review and recommendations for research. Bone Marrow Transplant 1994;13:357-75.
23) Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantationfor the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;29: 545-52.
24) Korngold R, Sprent J. T cellsubsets in graft-versus-host disease. In: Burakoff SJ, Deeg HJ, Ferrara J, Atkinson K, editors. Graft-versus-host disease: immunology, pathophysiology, and treatment. New York: Marcel Dekker 1996;31-50.
25) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. Consensus conference on acute GVHD grading. Bone Marrow Transplant 1995;15:825-8.
26) Chao NJ, Deeg HF. In vivo prevention and treatment of graft-versus-host disease. In: Burakoff SJ, Deeg HJ, Ferrara J, Atkinson K, editors. Graft-versus-host disease: immunology, pathophysiology, and treatment. New York: Marcel Dekker 1996;639-66.
27) Martin PJ, Hansen JA, Torok-Storb B, Durnam D, Przepiorka D, O'Quigley J, et al. Graft failure in patients receiving T cell-depleted HLA-identical allogeneic marrow transplants. Bone Marrow Transplant 1988;3:445-56.
28) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood 1990;75:555-62.
29) Nevill TJ, Shepherd JD, Nantel SH, Toze CL, Hogge DE, Sutherland HG, et al. Stem cell transplant-related mortality (TRM) 1985-96: the Vancouver experience [abstract]. Blood 1997;90(Suppl 1):373b.
30) Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. N Engl J Med 1995;332:217-23.
31) Nakahata T, Ogawa M, Hemopoietic colony forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono-and multipotential hemopoitic progenitors. J Clin Invest 1982;70:1324-8.
32) Hematopoietic stem cell transplatation. In Korean Society of Hematology, edit. Hematology. Seoul:E-Public 1996:424-7.
33) Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. Am J Med 1980;69:204-17.
34) Roy V, Ochs L, Weisdorf D. Late infections following allogeneic bone marrow transplantation: suggested strategies for prophylaxis. Leuk Lymphoma 1997;26:1-15.
35) Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant2000;6:659-734.
36) Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counseling. Bone Marrow Transplant 2002;30:447-51.
37) Grigg AP, McLachlan R, Zaja J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). Bone Marrow Transplant 2000;26:1089-95.
38) Ormrod D, Goa K. Valacyclovir: a review of its use in the management of herpes zoster. Drugs 2000;59:1317-40.
39) Meyers JD, Fluornoy N, Thomas ED. Cytomegalovirus infection and specific cell-mediated immunity after marrow transplant. J Infect Dis 1980;142:816-24.
40) Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. Pneumocystis cariniipneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992;10:267-72.
41) Pauksen K, Hammarstrom V, Ljungman P, Sjolin J, Oberg G, Lonnerholm G, et al. Immunity to poliovirus and immunization with inactivated poliovirus vaccine after autologous bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 1994; 18:547-52.
42) Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, Hammarstrom L, Lonnqvist B, Paulin T, et al. Responses to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. J Infect Dis 1990;162:496-500.
43) Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. N Eng J Med 1997;336:897-904.