

소아 급성 백혈병 환자에서 주조직적합항원 일치 부모자식간 조혈모세포 이식 후 임상경과

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 한림대학교 의과대학 소아과학교실*, 경희대학교 의과대학 소아과학교실†

차은영 · 이문희 · 이재욱 · 권영주 · 이대형* · 박영실† · 정낙균 · 정대철 · 조 빈 · 김학기

Clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched parental donor in childhood acute leukemia

Eun Young Cha, M.D., Moon Hee Lee, M.D., Jae Wook Lee, M.D.

Young Joo Kwon, M.D., Dae Hyung Lee, M.D.*, Young-Shil Park, M.D.†

Nak Gyun Chung, M.D., Dae Chul Jeong, M.D., Bin Cho, M.D. and Hack Ki Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul

Department of Pediatrics*, College of Medicine, Hallym University, Seoul

Department of Pediatrics†, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose : In this study, we retrospectively analyzed the clinical outcomes of patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) grafted from HLA-matched parents.

Methods : Seven children with acute leukemia (4 acute lymphoblastic leukemia, 3 acute myeloid leukemia) in first complete remission received allogeneic HSCT from their respective parents at the St. Marys Hospital between April, 1999 and October, 2005. The median age of patients at transplantation was 5 years (range, 1-11 years; 2 male, 5 female) and the median age of donors was 35 years (range, 30-41 years; 5 male, 2 female). We investigated the clinical outcomes such as engraftment, acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD), transplant-related morbidity and mortality, relapse and survival.

Results : Median time from transplantation to last follow-up was 69.5 months (range, 18.8-96.5 months). All patients were successfully engrafted, with a median time of 11 days (range, 10-16 days) and 26 days (range, 13-39 days) for neutrophil and platelet recovery, respectively. Grade II acute GVHD occurred in 3, and grade III acute GVHD in 1 of 7 recipients. Extensive chronic GVHD developed in 2, and limited chronic GVHD in 1 of 7 recipients. Death from transplant-related complications occurred in 1, and relapse occurred in 1 of 7 recipients. Estimated 5-year overall survival was 83±15%.

Conclusion : The clinical outcomes of recipients who underwent HSCT from HLA-matched parents were comparable to those of patients who received HSCT grafted from HLA-matched sibling donors in childhood leukemia. HLA typing of parents, as well as siblings will increase the likelihood of finding an HLA-matched family donor for patients who need HSCT. (Korean J Pediatr 2008;51:67-72)

Key Words : Acute leukemia, Hematopoietic stem cell transplantation, HLA-matched parent

서 론

동종 조혈모세포이식은 난치성 악성혈액질환의 치료에 가장 효과적인 방법 중 하나이다¹⁻⁷⁾. 동종 조혈모세포이식의 성패에 영향을 주는 중요한 요소는 이식편대숙주병, 거부반응, 감염 등

과 같은 이식관련 합병증으로²⁻⁵⁾, 주조직적합항원(major histocompatibility complex, MHC; human leukocyte antigen, HLA)이 일치하는 형제간 이식은 이식관련 합병증의 빈도가 상대적으로 낮아 동종 조혈모세포이식에서 우선적으로 고려된다. 조혈모세포이식이 필요한 환자의 25-30%에서 형제 중 일치하는 공여자가 존재할 확률이 있으나 최근 출생률 감소로 인하여 실제적으로 이식이 가능한 경우는 점차 줄어들고 있다. 이식이 필요한 악성 혈액 질환에서 HLA가 일치하는 형제가 없는 경우 자가골수이식, 비혈연간 이식, 화학요법 등이 차선적인 치료 방법이 된다. 질환의 종류, 재발의 위험도에 따라서 치료결과의 차

접수 : 2007년 9월 10일, 승인 : 2007년 10월 10일
책임저자 : 조빈, 가톨릭대학교 성모병원 소아청소년과
Correspondence : Bin Cho, M.D.
Tel : 02)3779-2237 Fax : 02)783-2589
E-mail : chobinkr@catholic.ac.kr

이가 있으나 일반적으로 비혈연간 이식, 자가골수이식, 화학요법 등을 통한 질환의 완치율은 형제간 이식보다 낮다¹⁻⁵⁾. 또한 환자와 하나의 일배체(haplotype)가 일치하는 부모도 조혈모세포이식의 공여자가 될 수 있는데^{3,8)}, 이러한 HLA-부분일치 이식 방법은 거부반응과 중증 이식편대숙주병의 발생률이 높고 이식과정이 정규과정과 상이하여 이식관련 위험도가 높다⁹⁻¹¹⁾. 그러나,

부모와 환자의 HLA가 일치하는 경우에는 통상적인 조혈모세포 이식의 경우와 방법이 같다. 본원에서 시행된 가족 내 HLA연구에서 HLA가 일치하는 형제가 없는 환자의 가족들 중 5.7%에서 부모 중 한 사람이 환자의 HLA와 일치하였으며(unpublished data), 따라서 형제뿐만 아니라 부모의 HLA를 검사하면 가족에서 HLA가 일치되는 공여자를 찾을 가능성이 증가한다.

본 연구에서는 급성 백혈병 1차관해 후 HLA가 일치하는 부모로부터 조혈모세포이식을 시행받은 환자 7명의 임상적 결과를 알아보고자 하였다.

Table 2. Family Study of HLA

Patient No.	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1	
1	P*	2 33	44 46	1	8 13
	M*	2 33	44 46	1	8 13
	F	2 24	59 46	1	8 13
	S	2 24	59 46	1	8 13
2	P*	2 30	13 51	6	4 7
	M	33 30	13 58	6 3	3 7
	F*	2 30	13 51	6	4 7
	S	33 30	13 58	6 3	3 7
3	P*	3 24	7 51	7	1 13
	M	24	7 54	7 1	1 8
	F*	3 24	7 51	7	1 13
	S	24	7 54	7	1 13
4	P*	24	7 54	1 7	1 4
	M	11 24	7 59	1 7	1 9
	F*	24	7 54	1 7	1 4
	S	11 24	7 59	1 7	1 9
5	P*	2 31	46 61	1 3	9 14
	M	33 31	54 61	1 3	9 14
	F*	2 31	46 61	1 3	9 14
	S	2 33	46 54	1	9 14
6	P*	30 31	13 51	6	7 14
	M	30 24	13 7	6 7	7 1
	F*	30 31	13 51	6	7 14
	S	30 24	13 7	6 7	7 1
7	P*	11 24	13 35	3 7	4 12
	M*	11 24	13 35	3 7	4 12
	F	24	7 35	3 7	4 1
	S	24	35	3	4 4

*Bold and Italic type characters indicate patient and HLA-matched parent. Abbreviations : HLA, human leukocyte antigen; No, number; P, patient; M, mother; F, father; S, sibling

대상 및 방법

1. 대 상

1999년 4월부터 2005년 10월까지 성모병원 소아과에서 급성 백혈병으로 1차 관해 후 HLA가 일치하는 부모로부터 조혈모세포를 이식받은 7명의 환아를 대상으로 하였다. 대상 환아들의 이식 시 중앙연령은 5세(범위, 1-11세; 남아 2명, 여아 5명), 공여자의 중앙연령은 35세(범위, 30-41세; 남자 5명, 여자 2명)이었다. 대상 질환은 급성 림프모구성백혈병 4례, 급성 골수성백혈병 3례이었다. 진단부터 이식까지 기간의 중앙값은 5.3개월(범위, 3.7-6.9개월)이었다. 대상 환아 및 공여자들의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

2. 방 법

1) 주조직적합항원(HLA) 검사와 공여자 선정

환자와 가족 구성원의 HLA-A, -B, -C는 혈청학적 분석을 하였으며 lymphotype HLA plate(Biotest AG, Dreieich, Germany)를 이용하였다. HLA-DRB1의 분석에는 PCR-sequence specific oligonucleotide probes hybridization방법으로 INNO LiPA(Murex Biotech, Dartford, UK)를 이용하였다. 부모 중에서 HLA-A, -B, -C, -DRB1이 모두 일치하면 공여자로 선정하였다. 대상 환아와 가족의 HLA결과는 Table 2와 같다.

Table 1. Patient and Donor Characteristics

Patient No.	Diagnosis, status	Age (years)/Sex D→R	Blood type D→R	Time to transplantation (months)	CMV-Ig G (D/R)
1	ALL, CR1	30/F→3/F	O ⁺ →B ⁺	5.3	+/+
2	AML, CR1	41/M→11/M	O ⁺ →O ⁺	5	+/+
3	ALL, CR1	34/M→5/F	B ⁺ →AB ⁺	6.9	+/+
4	AML, CR1	37/M→5/F	B ⁺ →B ⁺	6	+/+
5	ALL, CR1	35/M→1/M	B ⁺ →A ⁺	5.8	+/+
6	ALL, CR1	35/M→2.6/F	A ⁺ →A ⁺	3.8	+/+
7	AML, CR1	37/F→9/F	A ⁺ →A ⁺	3.7	+/+

Abbreviations : No, number; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CR1, first complete remission; D, donor; R, recipient; M, male; F, female; CMV, cytomegalovirus

2) 이식 과정

전치치로 분할 전신방사선조사(1200 cGy)와 cyclophosphamide를 사용한 경우가 4례, busulfan과 cyclophosphamide를 사용한 경우가 2례이었다. 1례(영아형 급성 림프모구성백혈병, 이식 시 연령 11개월)는 thiotepa, cytosine arabinoside, melphalan을 전치치 제제로 사용하였다. 전치치 종료 1일 후 공여자의 조혈모세포(골수 6명, 말초혈 1명)를 환아에게 주입하였다. 전례 모두 이식편대의 T-세포 제거는 시행하지 않았다. 주입된 유핵세포수의 중앙값은 3.4×10^8 /kg(범위, $1.4-23.2 \times 10^8$ /kg), CD34+ 세포수의 중앙값은 7.0×10^6 /kg(범위, $3.5-19.0 \times 10^6$ /kg)이었다. 이식편대숙주병의 예방을 위하여 cyclosporin A와 단기간 methotrexate를 투여하였다(Table 3).

3) 임상적 결과들의 정의

호중구 생착은 이식 후 호중구가 0.5×10^9 /L 이상 3일 연속으로 유지되는 첫날로 정의하였고 혈소판 생착은 수혈 없이 7일 동안 50×10^9 /L 이상 유지되는 첫날로 정의하였다. 생착 실패는 적어도 이식 후 28일 까지 관해상태로 살아있는 환자에서 골수 계열의 회복이 없는 경우로 정의하였다. 이식편대숙주병의 진단과 정도판정은 Seattle 기준에 의하여 결정하였다¹²⁾. 재발은 골수나 골수외에서 급성 백혈병이 병리학적인 경우나 임상적으로 확인된 경우로 정의하였다. 무사건 생존(Event-free survival, EFS)은 조혈모세포이식 후부터 첫번째 사건(재발, 모든 원인에 의한 사망)일까지 기간으로 정의하였다. 전체 생존(overall survival, OS)은 조혈모세포이식 후부터 모든 원인에 의한 사망일까지 기간으로 정의하였다.

4) 통계

이 연구의 결과 분석은 2007년 5월 15일에 시행하였다. 무사건 생존율과 전체 생존율은 연구 결과 분석 전까지 마지막 추적하였던 날짜를 기준으로 Kaplan-Meier 방법으로 계산하였다.

이식을 받은 7명의 환아 중 생착이 실패한 환아는 없었다. 호중구 생착일의 중앙값은 이식 후 11일(범위, 10-16일)이었고 혈소판 생착일의 중앙값은 이식 후 26일(범위, 13-39일)이었다(Table 4).

2. 급성 이식편대숙주병과 만성 이식편대숙주병

7명의 환아 중 3명에서 grade I의 급성이식편대숙주병이 발생하였다. Grade II의 급성 이식편대숙주병은 3명의 환아에서 있었으나 스테로이드치료로 조절할 수 있었다. 1명의 환아(UPN 2)에서 grade III의 중증 급성이식편대숙주병이 발생하였다. 이 환아는 스테로이드와 mycophenolate mofetil로 치료하여 급성이식편대숙주병은 호전되었으나, 이식 10개월에 광범위 만성이식편대숙주병이 발생하였다.

만성이식편대숙주병은 7명의 환아 중 3명에서 발생하였다. 2명(UPN 2, 6)에서 광범위 만성이식편대숙주병이 발생하였고 1명(UPN 7)에서 제한적 만성 이식편대숙주병이 발생하였다(Table 4).

3. 이식관련 합병증, 재발, 이식관련 사망

전체 환아 7명중 6명이 추적관찰 기간 동안 생존하였다. 1명(UPN 3)에서 경도의 간경맥폐쇄병과 출혈성 방광염이 발생하였으나 보존적 치료로 회복되었다.

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 항원혈증은 3명의 환아(UPN 3, 4, 5)에서 있었으나 CMV 질환은 발생하지 않았다. CMV 항원혈증이 발생한 3명의 환아에게 ganciclovir로 선제치료(preemptive therapy)를 하였고 각각 3주, 5주, 7주 후 CMV 항원혈증은 음전되었다.

전체 환아 7명중 영아형 급성 림프모구성백혈병으로 이식을 받은 1명(UPN 5)의 환아에서 이식 후 12.8개월에 급성 림프모구성백혈병이 재발하였다. 이 환아는 진단시 나이가 5개월이었고 진단 시 백혈구 수는 205.5×10^9 /L이었으며 세포유전학 검사에서 MLL(mixed lineage leukemia)재배열을 가지고 있었다. 환아는 화학요법 후 2차 관해에 도달하여, 동일한 공여자의 가동화된 말초혈 조혈모세포를 이용하여 1차 조혈모세포이식 16개월

결 과

1. 생착(Engraftment)

Table 3. Transplantation Characteristics

Patient No.	Conditioning	GVHD prophylaxis	Graft type	Nucleated cell dose ($\times 10^8$ /kg)	CD34+ cell dose ($\times 10^6$ /kg)
1	TBI, Cy	CsA/MTX	BM	3.4	7.9
2	Bu, Cy	CsA/MTX	BM	3.0	7.0
3	TBI, Cy	CsA/MTX	BM	3.2	4.7
4	TBI, Cy	CsA/MTX	BM	4.5	19.0
5	Thiotepa, Ara-C, Melphalan	CsA/MTX	BM	3.6	3.6
6	TBI, Cy	CsA/MTX	BM	1.4	3.5
7	Bu, Cy	CsA/MTX	PBSC	23.2	11.4

Abbreviations: No, number; TBI, total body irradiation; Cy, cyclophosphamide; Bu, busulfan; Ara-C, cytosine arabinoside; GVHD, graft-versus-host disease; CsA, cyclosporin A; MTX, methotrexate; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cell

Table 4. Outcomes of Matched Parent Donor Recipients

Patient No.	Engraftment (days) neutrophil/PLT	Acute GVHD	Chronic GVHD	Other transplant-related complications	Event (months)	Last follow up (months)
1	11/26	Grade II	No	No	No	Alive (96.5)
2	12/31	Grade III	Extensive	No	Chronic GVHD (18.0)	Dead (18.9)
3	10/17	Grade II	No	Hemorrhagic cystitis, mild VOD, CMV antigenemia	No	Alive (89.3)
4	10/18	Grade II	No	CMV antigenemia	No	Alive (69.8)
5	16/39	Grade I	No	CMV antigenemia	Relapse (12.8)	Alive (69.2)
6	13/29	Grade I	Extensive	Hemolytic anemia	No	Alive (41.4)
7	10/13	Grade I	Limited	No	No	Alive (18.8)

Abbreviations: No, number; PLT, platelet; GVHD, graft-versus-host disease; VOD, veno-occlusive disease; CMV, cytomegalovirus

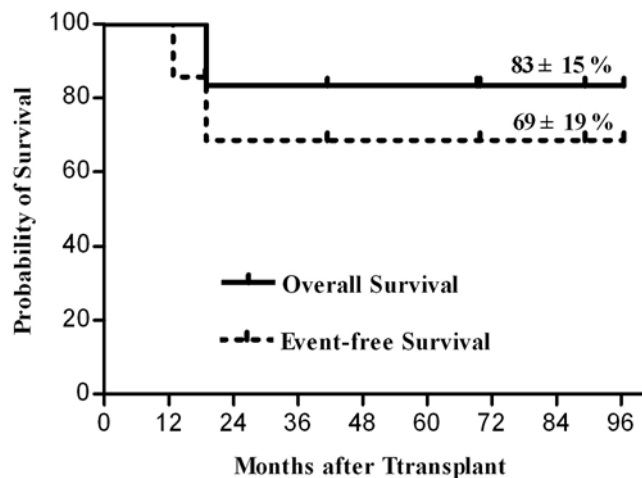


Fig. 1. Probabilities of event-free survival (broken line) and overall survival (solid line) of recipients grafted from HLA-matched parent donors.

후에 2차 조혈모세포이식을 시행하였다. 2차 이식 후 grade II의 급성이식편대숙주병과 제한적 만성이식편대숙주병이 발생하였다. 2차 이식 후 20개월에 2차 재발되어 FLAG-IDA(fludarabine, cytosine arabinoside, G-CSF, idarubicin) 화학요법 후 동일한 공여자의 가동화된 말초 조혈모세포를 주입하였다. 3차 이식 후 grade III의 급성이식편대숙주병과 제한적 만성이식편대숙주병이 발생하였으나 조절되었고 3차 이식 후 현재까지 33개월째 무병 생존하고 있다.

이식 후 100일 및 1년 내의 조기 이식관련 사망은 없었다. 1명의 환자(UPN 2)는 광범위 만성이식편대숙주병이 조절되지 않아 18.9개월에 사망하였다(Table 4).

4. 생존

이식부터 마지막 추적관찰까지 중앙기간은 69.5개월(범위, 18.8-96.5개월)이었다. 대상 환자의 이식 후 5년 무사건 생존율은 69 ± 19%였으며 5년 전체 생존율은 83 ± 15%이었다(Fig. 1).

고 찰

본 연구의 목적은 소아기 급성 백혈병에서 HLA가 일치된 부모로부터 조혈모세포를 이식받은 환자의 임상적 결과를 알아보고자 하였다. 급성 백혈병에서 일차 관해 후 HLA-일치 부모자식간 조혈모세포이식은 5년 전체 생존율이 83%로서 HLA-일치 형제간 이식과 비견할만한 성적을 보였다⁶⁾.

조혈모세포이식 후 비혈연간 이식의 호중구와 혈소판의 회복은 HLA-일치 형제간 이식보다 늦다고 알려져 있으나 본 부모자식간 이식에서 호중구와 혈소판의 생착일이 이미 보고된 HLA-일치 형제간 이식과 큰 차이가 없었다¹³⁻¹⁵⁾. Grade III 이상의 중증 급성이식편대숙주병은 1명의 환자(14%)에서 발생하였는데 형제간 이식과 HLA-일치 비혈연간 이식의 중증 급성이식편대숙주병의 발생률이 각각 13%와 30%로 보고되는 점을 고려하면 급성이식편대숙주병의 발생률은 형제간 이식과 비슷하다고 할 수있다^{3, 13)}. 만성이식편대숙주병의 빈도는 42%로 형제간의 이식에 비해 발생이 많은 것으로 생각된다. 본 연구의 경우 CMV 재활성화의 빈도가 42%이었는데 타 연구에서는 약 30% 정도의 빈도를 보이고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 하지만 이는 본 연구에서 공여자 및 환자의 CMV 혈청학적 상태가 모두 양성인 것과 타 연구에서 공여자의 혈청학적 양성률이 약 24%정도임을 감안하면 본 연구의 CMV 재활성화의 빈도가 그리 높은 빈도는 아닌 것으로 생각된다. 또한 ganciclovir 선제치료를 시행한 결과 CMV 질환으로 진행된 환자는 없었다.

일반적으로 동종 조혈모세포이식의 공여자 선정에 HLA-일치 형제가 우선 고려되고 HLA-일치 형제가 없으면 HLA-일치 혹은 HLA-부분일치 가족 공여자나 비혈연 공여자가 고려된다. 하나의 일배체(haplotype)가 일치하는 혈연간이식(haploidentical familial transplantation)은 비혈연이식의 경우와 같이 HLA의 일치 정도가 이식결과에 큰 영향을 준다. HLA 불일치가 증가할수록 이식거부, 급성 혹은 만성 이식편대숙주병의 발생이 증가하여 이식관련 사망률이 증가한다¹⁹⁻²¹⁾. HLA-부분일치 가족간 이식에서 이식관련 사망률을 감소시키기 위해서 이식편대 T세포

를 제거하거나 다량의 조혈모세포를 주입하는 방법이 사용되거나 형제간 이식만큼 이식관련 사망률을 감소시키지는 못한다. 반면에 HLA가 일치하는 부모로부터 조혈모세포를 공급받은 본 연구의 경우 이식 100일 및 1년 이내의 이식관련 사망이 없었던 점은 주목할 만 하다.

HLA는 매우 다양한 형태의 다형성(polymorphism)을 보이므로 많은 수의 주조직적합항원 조합이 가능하지만 민족에 따라 빈도가 높은 대립유전자(allele)와 일배체가 존재한다^{8, 22)}. 부모사이의 일배체중 하나가 서로 일치하는 경우에는 자식이 부모중 한 사람과 HLA가 일치할 확률은 50%로 높아진다. Lee 등²³⁾의 보고에 의하면 한국인에서의 가장 흔한 일배체는 HLA-A33, -B44, -C14, -DR13으로 4.2%의 빈도를 보이나 본 연구에서는 1례도 없었고 반면에 4번째로 흔한 일배체(2.9%)라고 기술된 HLA-A24, -B7, -C7, -DR01은 7례중 2례이었다. 부모자식간 이식에 있어서 HLA의 표현형이 같을 경우에도 HLA의 유전자형은 일치하지 않을 수 있다는 점을 반드시 고려하여야 한다. 비혈연 조혈모세포이식의 경우 환자와 공여자 간의 4-digit 대립유전자 수준의 고해상 HLA 일치도가 이식 결과에 큰 영향을 주는 것으로 알려지고 있으나²³⁻²⁶⁾ 부모-자식간의 조혈모세포이식의 경우 표현형의 일치와 유전자형의 일치에 따른 이식결과와의 차이에 관하여는 알려진 바가 없다. 본 연구에서는 고해상 HLA 검사를 시행하지 않아 4-digit 대립유전자 수준의 HLA 일치도를 확인할 수 없었지만 혈청학적 수준의 HLA가 일치된 부모자식간이식도 매우 우수한 결과를 보였다. 특히 부모자식간 조혈모세포이식은 비혈연간 이식보다 부모와 환자의 정서적인 안정감이 상대적으로 큰 장점이 있다. 또한 환자 부모에 대한 HLA검사는 공여자 선정을 위해서만이 아니라 드문 HLA를 분석하는데 도움이 된다.

결론적으로 급성 백혈병 환자가 동종조혈모세포이식을 시행하는 경우에 형제뿐만이 아니라 부모의 HLA를 검사하면 가족 내에서 공여자 선정의 가능성을 높일 수 있으며, HLA가 일치하는 부모자식간 조혈모세포이식은 HLA-일치 형제간 조혈모세포이식에 비견할 결과를 보였다.

요 약

목적 : 본 연구는 HLA가 일치하는 부모로부터 동종조혈모세포이식을 시행받은 소아의 이식 결과를 분석하고자 하였다.

방법 : 1999년 4월부터 2005년 10월까지 성모병원 조혈모세포이식센터에서 급성 백혈병으로 1차 관해 후 HLA가 일치된 부모로부터 조혈모세포이식을 시행받은 환자 7명(급성 림프모구성백혈병 4명, 급성 골수성백혈병 3명)을 대상으로 하였다. 이식시 중앙연령은 5세(범위, 1-11세; 남아 2명, 여아 5명), 공여자의 중앙연령은 35세(범위, 30-41세; 남자 5명, 여자 2명)이었다. 이식 후 대상 환자의 생착, 급성이식편대속주병, 만성이식편대속주병, 이식관련 사망, 재발, 이식관련 합병증과 생존율 등을 분석

하였다.

결과 : 이식부터 마지막 추적관찰까지 중앙기간이 69.5개월(범위, 18.8-96.5개월)이었다. 이식을 받은 7명의 환아들은 모두 생착이 되었고 호중구와 혈소판의 생착은 이식 후 각각 11일(범위, 10-16일)과 26일(범위, 13-39일)이었다. Grade II의 급성 이식편대속주병은 3명(43%), grade III의 급성 이식편대속주병은 1명(14%)에서 발생하였다. 광범위 만성이식편대속주병은 2명(28%), 제한적 만성이식편대속주병은 1명(14%)에서 발생하였다. 이식 후 재발은 1명(14%)이었고 이식관련 사망은 1명(14%)이었다. 대상 환자의 이식 후 5년 전체 생존율은 83±15%이었다.

결론 : 소아 급성 백혈병에서 HLA가 일치하는 부모자식간 동종조혈모세포이식의 결과는 HLA가 일치하는 형제간 조혈모세포이식의 결과와 비견할 수 있으며 동종조혈모세포이식이 필요한 환아에서 형제뿐만이 아니라 부모의 HLA를 검사하면 조혈모세포 공여자 선정의 가능성이 높아진다.

References

- 1) Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the childrens cancer group experience in the transplant era. *Leukemia* 2005;19:965-70.
- 2) Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97:56-62.
- 3) Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997;15:1767-77.
- 4) Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, Zhang MJ, Bortin MM, Buchanan GR, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 1994;331:1253-8.
- 5) Uderzo C, Rondelli R, Dini G, Dallorso S, Messina C, Mini-ero R, et al. High-dose vincristine, fractionated total-body irradiation and cyclophosphamide as conditioning regimen in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission: a 7-year Italian multicentre study. *Br J Haematol* 1995;89:790-7.
- 6) Kim HK, Cho B, Chung NG, Jeong DC, Kim SY, Lee HJ, et al. One hundred cases of HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation in children : Single center study. *J Korean Pediatr Soc* 1999;43:402-10.
- 7) Kim HK, Cho B, Chung NG, Jeong DC, Jang PS, Kim SY, et al. Two hundred cases of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: single center study. *Korean J Hemato Stem Cell Trans* 2002;7:63-71.
- 8) Oudshoorn M, Lie JLWT, Bakker JNA, Van Der Zanden HGM, Claas FHJ. Finding the most suitable allogeneic he-

- matopoietic stem cell donor. In : Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe WE, Ljungman P, Brenner ML, editors. *Clinical Bone Marrow And Blood Stem Cell Transplantation*. 3rd ed. Cambridge : Cambridge University Press, 2004:369-82.
- 9) Marks DI, Khattry N, Cummins M, Goulden N, Green A, Harvey J, et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leukaemia. *Br J Haematol* 2006;134:196-201.
 - 10) Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, Bader P, Niethammer D. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood Rev* 2004;18:181-92.
 - 11) Mehta J, Singhal S, Gee AP, Chiang KY, Godder K, Rhee Fv F, et al. Bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched family donors for acute leukemia: single-center experience of 201 patients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:389-96.
 - 12) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
 - 13) Zecca M, Pession A, Messina C, Bonetti F, Favre C, Prete A, et al. Total body irradiation, thiotepa, and cyclophosphamide as a conditioning regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission undergoing bone marrow transplantation with HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1999;17:1838-46.
 - 14) Hongeng S, Krance RA, Bowman LC, Srivastava DK, Cunningham JM, Horwitz EM, et al. Outcomes of transplantation with matched-sibling and unrelated-donor bone marrow in children with leukaemia. *Lancet* 1997;350:767-71.
 - 15) Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Camitta BM, Stevens C, Cairo MS, et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 2006;24:145-51.
 - 16) Meyers JD. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:95-104.
 - 17) Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH Jr, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;67:1162-7.
 - 18) Cho EY, Park YS, Lee DH, Park JK, Choi SR, Kim SY, et al. CMV antigenemia following pediatric hematopoietic stem cell transplantation : risk factors and outcomes. *Korean J Pediatr* 2006;49:173-80.
 - 19) Mrtelli MF, Aversa F, Velardi A, Reisner Y. HLA-mismatched family member hematopoietic stem cell transplantation. In : Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe WE, Ljungman P, Brenner ML, editors. *Clinical Bone Marrow And Blood Stem Cell Transplantation*. 3rd ed. Cambridge : Cambridge University Press, 2004:1011-26.
 - 20) Keever-Taylor CA, Bredeson C, Loberiza FR, Casper JT, Lawton C, Rizzo D, et al. Analysis of risk factors for the development of GVHD after T celldepleted allogeneic BMT: effect of HLA disparity, ABO incompatibility, and method of T-cell depletion. *Biol Blood Marrow transplant* 2001;7:620-30.
 - 21) Henslee-Downey PJ, Parrish RS, MacDonald JS, Romond EH, Marciniak E, Coffey C, et al. Combined in vitro and in vivo T lymphocyte depletion for the control of graft-versus-host disease following haploidentical marrow transplant. *Transplantation* 1996;61:738-45.
 - 22) Petersdorf EW. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: histocompatibility. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:155-70.
 - 23) Lee KW, Oh DH, Lee C, Yang SY. Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 genes in the Korean population. *Tissue Antigens* 2005;65:437-47.
 - 24) Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104:1923-30.
 - 25) Greinix HT, Fae I, Schneider B, Rosenmayr A, Mitterschiffthaler A, Pelzmann B, et al. Impact of HLA class I high-resolution mismatches on chronic graft-versus-host disease and survival of patients given hematopoietic stem cell grafts from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:57-62.
 - 26) Chalandon Y, Tiercy JM, Schanz U, Gungor T, Seger R, Halter J, et al. Impact of high-resolution matching in allogeneic unrelated donor stem cell transplantation in Switzerland. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:909-16.