

자가 말초혈액 조혈모세포 채집에 영향을 주는 관련요인

최용숙¹, 김광성², 김연순³, 황미정³, 조형숙³, 김수미³

¹가톨릭대학교 성모병원 성분헌혈실 수간호사, ²가톨릭대학교 성모병원 간호팀장, ³가톨릭대학교 성모병원 성분헌혈실 간호사

Factors Influencing Peripheral Blood Stem Cell Collection

Choi, Yong Suk¹ · Kim, Kwang Sung² · Kim, Youn Soon³ · Hwang, Mee Jung³ · Cho, Hyung Suk³ · Kim, Su Mi³

¹Unit Manager, The Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital Apheresis Unit, Seoul; ²Nursing Team Leader, The Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital, Seoul; ³Registered Nurse, The Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) has been widely used. The optimal time for collection is a critical factor to obtain proper counts of CD34 cell by peripheral blood stem cell collection (PBSC). The purpose of this study was to identify the factors influencing peripheral blood stem cell collection in order to figure out the more effective timing for PBSC. **Method:** The subjects of this study were 189 patients undergoing 3 leukapheresis from January 28, 2005 to December 31, 2006. Group's characteristics, checkup opinion of pre-peripheral blood on the day of harvest & outcome of PBSC were analyzed and evaluated using SAS statistics program after grouping patients as below; group 1-CD34 cell counts <2 × 10⁶/kg (n=97); group 2-2 × 10⁶/kg ≤ CD34 cell counts <4 × 10⁶/kg (n=26); group 3-CD34 cell counts ≥ 4 × 10⁶/kg (n=63). **Results:** Based on outcome of peripheral blood stem cell according to diagnosis, acute myelocytic leukemia (AML) was 65.5% at Group 1, Lymphoma was 21.7% at Group 2 and multiple myeloma (MM) was 70.8% at Group 3. There were significant differences in CD34 cell counts according to diagnosis (p=0.00004). Type of cytokine mobilization according to diagnosis, Lenograsim was using 62.5% of MM & 38.2% of AML and filgrastim is using 22.0% of AML only. Circular peripheral blood CD34 cell counts prior to harvest was 258.1/μL at Group 3 which was much higher comparing to Group 1 (10.5/μL) and Group 2 (39.9/μL) (p<0.001). TNC counts of collected peripheral blood stem cell was 15.36 × 10⁶/kg at Group 3 and it's much higher than Group 2 (13.16 × 10⁶/kg) and Group 1 (12.36 × 10⁶/kg) (p=0.083). There was no significant difference in MNC counts inbetween 3 groups. **Conclusions:** Circular peripheral blood CD34+ cell counts prior to harvest was much higher at Group 3 than Group 1 and Group 2. Therefore, the number of CD34+ cells on the day of harvest can be used as an accurate predictor for peripheral blood stem cell.

Key Words: PBSC, CD34+ cell

서 론

1. 연구의 필요성

말초혈액 조혈모세포(Peripheral blood stem cell, PBSC) 이식은 혈액질환, 비 혈액질환과 악성질환, 비 악성질환에서 고용량 항암치료 후 빠르고 지속적인 혈액학적 재건을 위하여 광범위하게 시행되고 있다¹. 이식에서 말초혈액 조혈모세포의 사용은 채집된 골수를 대체하는 것이었다. 그러나 골수에 비해 말초혈액 조혈모세포는 전신마취나 여러 번의 골수천자의 불편감 없

이 얻을 수 있으며, 이식 후 빠른 생착 가능성을 높이고 혈액학적 소견과 면역기능 회복이 보다 빠르다는 장점을 지니고 있다²⁾. 또한, 골수와 비교하여 말초혈액 조혈모세포 이식은 감염률이 낮고 적혈구와 혈소판 수혈 횟수가 적으며, 입원 기간을 감소시킬 수 있어 비용 절감의 효과가 있는 것으로 보고되고 있다³⁾.

최근 자가 말초혈액 조혈모세포 이식은 이식편대 숙주 반응이 없고 이식 후 과립 백혈구 및 혈소판 회복이 빠르고 이식 성적도 양호한 것으로 나타나 그 사용이 증가하고 있는 추세이다⁴⁾. 따라서 성공적인 말초혈액 조혈모세포 이식술을 위해서는 충분한 양의 조혈모세포를 말초혈액으로 이동시키는 가동화의 과정이 필요하다.

조혈모세포는 평상시 매우 작은 양이 말초혈액에 순환하지만 항암화학요법 후 과립구 대식구 집락촉진인자(Granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)나 과립

주요어 : 자가 말초혈액 조혈모세포 이식

Address reprint requests to : Choi, Yong Suk
Apheresis Unit, St. Mary's Hospital, 62 Yeouido-dong,
Yongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: 82-2-3779-1949 Fax: 82-2-3279-2042 E-mail: cyss@catholic.ac.kr

부고일 : 2007년 10월 9일 심사완료일 : 2008년 1월 21일

구 집락촉진인자(Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 혹은 interleukin-3 (IL3)와 같은 조혈촉진인자 투여 후 일시적으로 많은 양의 조혈모세포가 말초혈액 내로 가동화된¹⁶⁾. 이렇게 가동화된 조혈모세포들은 백혈구분반술(leukapheresis)에 의해 채집된다. 말초혈액 조혈모세포 채집술로 얻을 수 있는 조혈모세포 수는 가동화 기간이 짧고 시간이 경과함에 따라 말초혈액에서 사라지기 때문에 말초혈액 내로 조혈모세포가 최대한 가동화 되는 시기를 포착하여 채집하는 것이 필수적이다.

그러나 자가 말초혈액 조혈모세포 이식을 위한 CD34+ 세포 수의 최적 용량은 논쟁의 여지가 있는데, 2×10^6 /kg에서 8×10^6 /kg까지 다양하다. CD34+ 세포 수가 최소한 2×10^6 /kg가 필요하다는 의견이 일반적이거나¹⁷⁾ 최근 연구에서는 성공적인 이식을 위하여는 $4-5 \times 10^6$ /kg 또는 5×10^6 CFU-GMs/kg가 필요하다는 의견이 일반적이다^{15,17)}.

화학치료 후 회복기 동안의 말초혈액 CD34+ 세포농도에 대한 역학은 화학치료와 환자상태에 따라 매우 다양하고 예측이 어려워^{7,10)} 이에 영향을 미치는 요인들을 탐구하고자 많은 노력이 있었다. 채집 당일 말초혈액 leukocyte 수^{3,9)}, MNC 수¹⁸⁾, 혈소판 수⁹⁾, CD34+ 세포 수^{5,11)}를 포함한 다양한 변수들이 질에 대한 예측인자로서 평가되어 왔고 채집 당일의 말초혈액 CD34+ 세포농도가 일반적으로 선택적 대리표식인자로서 고려되어 왔다.

또한 순환 말초혈액 CD34+ 세포농도가 말초혈액 CD34+ 세포 산출량을 예측하는 것으로 고려되어 왔으나, 그렇지 않다는 보고가^{5,11)} 존재하기도 한다. Moog¹²⁾은 immature myeloid cells와 erythroblast의 증가가 말초혈액 조혈모세포 산출량과 상관관계가 있음을 보고하였으며, 이 밖에도 WBC 회복률과 percentage of immature granulocytes including myeloblasts, promyelocytes, myelocytes, and metamyelocytes (이하 LSI)¹⁰⁾, circulating immature cell (CIC)⁷⁾, immature information (IMI)¹³⁾ 등의 보고도 있어 빠르고 좀 더 신뢰할 만한 말초혈액 조혈모세포 표식인자를 찾기 위한 노력이 이루어지고 있다.

말초 조혈모세포 이식 후 빠른 생착을 위해서는 말초혈액 조혈모세포의 산출량이 매우 중요하므로 가동화와 관계된 요인들과 산출량에 영향을 미치는 인자들을 확인하고⁴⁾ 이를 발전시키고자 하는 노력은 필요하나 이에 대한 연구는 미비한 실정이다.

이에 본 연구에서는 국내외적으로 효과적인 자가 말초혈액 조혈모세포 이식술을 시행하기 위해 말초혈액 조혈모세포 채집술을 시행한 환자를 대상으로 채집된 말초혈액 조혈모세포 산출량을 비교 분석하여 말초혈액 조혈모세포 채집에 영향을 주는 관련요인을 알아보고 기초자료로 삼고자 본 연구를 시도하였다.

2. 연구의 목적

본 연구의 목적은 혈액종양 환자들에서 시행한 자가 말초혈액 조혈모세포 채집술에서, 1cycle 3회 분반술을 시행한 환자들을 대상으로 말초혈액 조혈모세포 채집술 결과와 사전 말초혈액 검사소견 및 환자별 특성을 비교 분석하여 말초혈액 조혈모세포 채집에 영향을 주는 관련요인을 알아보고 보다 효과적인 말초혈액 조혈모세포 채집을 위한 기초자료로 삼고자 하였다.

이 연구의 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 대상자 특성에 따른 말초혈액 조혈모세포 산출량을 비교한다.

둘째, 진단명에 따른 cytokine의 종류를 비교한다.

셋째, 말초혈액 소견에 따른 말초혈액 조혈모세포 산출량을 비교한다.

3. 용어 정의

1) 말초혈액 조혈모세포 산출량

말초혈액 조혈모세포 산출량은 총 유핵세포 수(Total nucleated cells, TNC), 단핵세포 수(Mononuclear cells, MNC)와 CD34+ 세포값을 의미한다.

2) 말초혈액 소견

말초혈액 소견이란 각각의 백혈구 분반술마다 시행 직전 말초혈액 백혈구 수(Whole blood cell count, WBC), MNC와 과립구(Granulocyte) 수, 그리고 말초혈액에서 관찰된 CD34+ 세포를 계측한 값을 의미한다.

4. 연구의 제한점

서울시 내 1개 대학병원 환자에만 국한된 자료이며 환자구성도 혈액종양환자 중심이므로 일반화하기 어렵다.

연구 방법

1. 연구 대상

C 대학교 S 병원 성분헌혈실에서 2005년 1월 28일부터 2006년 12월 31일까지 자가 말초혈액 조혈모세포 이식을 위해, 말초혈액 조혈모세포를 채집한 환자 중 3차례 분반술을 시행한 환자 189명을 대상으로 하였다. 연구 대상자는 말초혈액 조혈모세포 산출량 즉, 채집된 CD34+ 세포 수가 총 2×10^6 /kg 미만인 집단(n=97), 2×10^6 /kg 이상에서 4×10^6 /kg 미만인 집단(n=26)과 4×10^6 /kg 이상인 집단(n=63)의 환자를 나누었다^{14,17)}.

2. 방법

1) 가동화

환자들에게 화학치료 혹은 cytokine 치료 후에 말초혈액에 조혈모세포를 채집할 수 있도록 옮기는 과정인 가동화는 질환 선택적 표준 관해유도 요법을 시행 후 2회 공고요법을 하고 매번 공고요법 투여 후 2일째부터 G-CSF 혹은 GM-CSF를 피하주사하였다. 말초혈액 백혈구 수치와 말초혈액 CD34+ 세포 수를 관찰하여 Gambro[®] Spectra Apheresis system (Version 7.0)으로 3일간 연속하여 말초혈액 조혈모세포 채집술을 시행하였다.

2) 말초혈액 조혈모세포 채집술

화학요법이나 방사선요법을 먼저 시행하여 종양의 크기를 줄이고 조혈촉진제를 투여하여 말초혈액 내의 조혈모세포를 증가시킨 후 혈구반출기를 이용하여 말초혈관에서 조혈모세포를 수집하는 것이다.

말초혈액 조혈모세포 채집술은 Total blood volume의 4배 이상의 고용량 백혈구 분반술(large volume leukapheresis)로서, Gambro[®] Spectra Apheresis system (Version 7.0)을 이용하여 혈액 20 L를 평균 5시간에 걸쳐 MNC층을 분리하였다. 항응고제로 구연산(acid citrate dextrose-adenine, ACD-A)과 헤파린을 혼합 사용하였고, 전혈과 항응고제 비율을 24:1로 진행하였고 적혈구 혼합을 최소화하고자 수동으로 colorgram을 보면서 밸브와 펌프를 조절하여 분당 1 mL씩 채집하였다. 채집술은 일반적으로 시작 후 연속하여 3일간 시행하였다.

3) 말초혈액 소견 및 말초혈액 조혈모세포 분석 방법

말초혈액소견은 채집술 전 말초혈액 총 백혈구와 MNC, granulocyte 수는 말초혈액 3 μ L를 채취하여 EDTA 항응고처리 한 후 자동 혈구분석기(Coulter AC* T, Miami, Florida, USA)를 이용하여 Complete blood count (CBC)로 산출한 값을 말한다.

채집된 말초혈액 조혈모세포의 TNC, MNC 수 역시 자동혈구분석기를 이용하여 분석하였다.

채집 전 말초혈액 CD34+ 세포, 채집된 말초혈액 조혈모세포의 CD34+ 세포 수는 FACScan (FACS Caliber: Becton Dickinson)을 이용하여 계측하였다.

3. 자료 분석

본 연구에서 수집된 자료는 SAS 프로그램을 이용하여 분석하였다. 대상자의 특성은 실수와 백분율, 평균과 표준편차로 나타냈다. 대상자의 일반적 특성 및 질병관련 특성에 따른 채집

된 조혈모세포 수(CD34+)의 차이는 Chi-square test, Fisher's exact test, ANOVA로 분석하였다.

연구 결과

1. 대상자의 일반적 및 임상관련 특성

대상자는 남자가 55.6%, 여자가 44.4%였으며, 평균연령은 38.9 ± 15.2 세였다. 진단명은 급성골수성백혈병(Acute myelocytic leukemia, AML)이 62.4%, 급성림파구성백혈병(Acute lymphocytic leukemia, ALL)이 9.0%, 다발성골수종(Multiple myeloma, MM) 12.7%였다.

말초혈액 조혈모세포 채집술을 시행한 환자는 모두 화학치료 후 가동화를 위한 cytokine을 투여받았는데, Lenograstim 45%, Filgrastim 36.5%, Sargramostim이 4.7%의 환자에게서 투여되었고, 평균 몸무게는 64.5 ± 13 kg였다(Table 1).

2. 대상자 특성에 따른 말초혈액 조혈모세포 산출량

말초혈액 조혈모세포 산출량 즉, 채집된 CD34+ 세포 수가 2×10^6 /kg 미만인 집단(Group 1)과 2×10^6 /kg 이상에서 4×10^6 /kg 미만인 집단(Group 2), 4×10^6 /kg 이상인 집단(Group 3)를 비교해 본 결과 나이, 성별, 체중, mobilization의 종류에 따라 유의한 차가 없었다.

진단명에 따른 말초혈액 조혈모세포 산출량은 채집된 CD34+ 세포 수가 2×10^6 /kg 미만인 집단(Group 1)에서는 AML이 65.5%, Lymphoma가 43.5%로 가장 많았으며, 4×10^6 /kg 이상인 집단(Group 3)에서는 MM이 70.8%, ALL이 52.9%로 가장 많아 진단명에 따라 말초혈액 조혈모세포 산출량에 유의한 차가 있었다($p=0.00004$) (Table 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics (N=189)

Characteristics	Categories	N (%) or mean \pm SD
Gender	Male	105 (55.6)
	Female	84 (44.4)
Age (yr)		38.9 ± 15.2
Diagnosis	AML	118 (62.4)
	ALL	17 (9.0)
	MM	24 (12.7)
	Lymphoma	24 (12.7)
	Others	6 (3.2)
Type of cytokine mobilization	Filgrastim	69 (36.5)
	Sargramostim	9 (4.7)
	Lenograstim	85 (45.0)
	Study filgrastim	26 (13.8)
Body weight (kg)		64.5 ± 13.0

AML, acute myelocytic leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; MM, multiple myeloma.

3. 진단명에 따른 cytokine 종류

진단명에 따른 mobilization을 위한 cytokine 종류를 보면, Lenograsim은 MM이 62.5%, AML은 38.2% 사용하였으며, Study-filgrastim은 AML만 22.0% 사용하여 유의한 차가 있었다(p=0.013) (Table 3).

4. 말초혈액 소견과 말초혈액 조혈모세포 산출량의 비교

채집 전 순환말초혈액 CD34± 세포 수는 Group 3에서 258.1

±447.4/μL로 Group 1의 10.5±14.4/μL과 Group 2의 39.9±45.8/μL보다 유의하게 높았다(p<0.0001). 그러나 채집 당일, 채집 전 CBC로 산출된 말초혈액의 WBC, MNC, Granulocyte 수는 세 군 간 유의한 차는 없었다.

채집된 조혈모세포의 TNC 수는 Group 3이 15.36±7.5×10⁶/kg으로 Group 2의 13.16±5.6×10⁶/kg와 Group 1의 12.36±4.7×10⁶/kg보다 유의하게 높았으나(p=0.0083) MNC 수는 세 군 간 유의한 차는 없었다(Table 4).

Table 2. Comparison of data of PBSC among 3 Groups according to general and clinical characteristics

Characteristics	Categories	Group 1 (N=97)	Group 2 (N=26)	Group 3 (N=63)	χ ² or F	p
		N (%) or mean±SD	N (%) or mean±SD	N (%) or mean±SD		
Sex	Male	58 (55.8)	12 (11.5)	34 (32.7)	1.69	0.4287
	Female	39 (47.5)	14 (17.1)	29 (35.4)		
Age (yr)		37.2±13.2	41.4±19.7	40.5±15.9	1.30	0.2744
Diagnosis	AML	76 (65.5)	13 (11.2)	27 (23.3)		0.00004
	ALL	5 (29.4)	3 (17.7)	9 (52.9)		
	MM	4 (16.7)	3 (12.5)	17 (70.8)		
	Lymphoma	10 (43.5)	5 (21.7)	8 (34.8)		
	Others	2 (33.4)	2 (33.3)	2 (33.3)		
Type of cytokine for mobilization	Filgrastim	39 (56.5)	6 (8.7)	24 (34.8)		0.4444
	Sargramostim	3 (33.4)	3 (33.3)	3 (33.3)		
	Lenograstim	40 (48.8)	13 (15.9)	29 (35.3)		
	Study-filgrastim	15 (57.7)	4 (15.4)	7 (26.9)		
Body weight (kg)		66.7±12.7	63.8±16.4	61.8±10.7	2.97	0.0541

*, Fisher's exact test. Group 1, collected product CD34+ cells <2×10⁶/kg; Group 2, 2×10⁶/kg≤ collected product CD34+ cells <4×10⁶/kg; Group 3, collected product CD34+ cells ≥4×10⁶/kg. PBSC, peripheral blood stell cell; AML, acute myelocytic leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; MM, multiple myeloma.

Table 3. Comparison of types of cytokine for mobilization according to diagnosis

Diagnosis	Types of cytokine for mobilization				χ ² or F	p
	Filgrastim N (%)	Sargramostim N (%)	Lenograstim N (%)	Study-filgrastim N (%)		
AML	44 (37.3)	3 (2.5)	45 (38.2)	26 (22.0)	1.727	0.0138
MM	8 (33.3)	1 (4.2)	15 (62.5)	0 (0.0)		

*, Fisher's exact test. AML, acute myelotic leukemia; MM, multiple myeloma.

Table 4. Comparison of data between Peripheral blood and PBSC among 3 Groups

Variables	Group 1	Group 2	Group 3	F	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD		
Peripheral blood					
WBC (/μL)	4122.8±4935.6	2914.8±3365.0	5350.9±5893.0	2.33	0.1002
MNC (/μL)	957.9±1047.0	635.7±759.4	984.7±990.3	1.17	0.3113
Granulocyte (/μL)	3199.5±4028.5	2450.2±2863.5	4334.2±5173.6	2.05	0.1314
CD34+cell (/μL)	10.5±14.4	39.9±45.8	258.1±447.4	17.63	<0.0001
PBSC					
TNC (×10 ⁶ /kg)	12.36±4.7	13.16±5.6	15.36±7.5	4.93	0.0083
MNC (×10 ⁶ /kg)	6.5±3.1	6.3±3.6	7.5±4.7	1.49	0.2285

Group 1, collected product CD34+ cells <2×10⁶/kg; Group 2, 2≤ collected product CD34+ cells <4×10⁶/kg; Group 3, collected product CD34+ cells ≥4×10⁶/kg. PBSC, peripheral blood stell cell; WBC, whole blood cell count; MNC, mononuclear cells; TNC, total nucleated cells.

논 의

말초혈액 조혈모세포 채집은 그 시기가 매우 중요하다. 일반적으로 자가 말초혈액 조혈모세포 채집에서 화학치료 후 회복기 동안 순환 말초혈액 CD34+ 세포 수는 증가한다. 그러나 순환말초혈액 CD34+ 세포 수의 kinetics는 화학치료요법의 종류와 환자상태에 따라 다양하다. 채집 당일 말초혈액의 WBC 수, MNC 수, 혈소판 수, CD34+ 세포 수를 포함한 다양한 변수들이 최종 채집된 조혈모세포의 질에 대한 예측인자로서 평가되어 왔고, 여러 연구에서 채집당일의 순환 말초혈액 CD34+ 세포 수가 일반적으로 선택적 대리 표식인자로서 고려되어 왔다.

보통 동종이나 타인 말초혈액 조혈모세포 채집 시는 대부분 촉진제 투여 4-5일째 CD34+ 세포 수가 최고점에 이른 시기에 채집을 시작한다. 자가 말초혈액 조혈모세포 채집 시는 CD34+ 세포 수의 최고점에 이르는 시기가 다양하므로 채집일은 말초혈액 WBC 수와 순환 CD34+ 세포 수와 환자상태에 따라 결정하고 있다. Sohn 등¹¹⁾의 연구에서 동종 조혈모세포 이식의 CD34+ cell 채집 산출량(yield)의 중요한 인자가 말초혈액 순환 CD34+ 세포 수임을 증명해왔다. 채집 전에 측정 가능한 변수들이 CD-34+ 세포 수의 분반술 산출량을 예측할 수 있다는 것은 매우 흥미로운 일이다.

Autologous setting에 대한 대부분 이전 연구들은 PBSC yield 산출량이 분반술 전 말초순환혈액 CD34+ 세포 수에 의해 예측된다고 주장한다. 그러나 Benjamin 등¹²⁾은 분반술 전 말초혈액순환 CD34+ 세포 수와 채집된 CD34+ 세포 수 사이에 상관관계가 미약하거나 보통인 것으로도 보고되어왔다. 그러나 최근 연구에서 분반술 전 WBC와 CD34+ 세포 수가 채집된 CD34+ 세포 수의 강력한 예측인자로 발견되었다. 또한 Moog¹²⁾의 immature myeloid cells와 erythroblast의 증가가 말초혈액 조혈모세포 산출량과 상관관계가 있음을 보고하였다.

본 연구에서도 채집된 CD34+ 세포 수가 총 2×10^6 /kg 미만인 집단(n=97)과 2×10^6 /kg 이상에서 4×10^6 /kg 미만인 집단(n=26), 4×10^6 /kg 이상인 집단(n=63)의 환자별 특성과 채집당일 사전 말초혈액 검사소견 및 말초혈액 조혈모세포 채집술 결과를 비교분석하였는데 채집 전 말초혈액 CBC로 산출된 WBC, MNC, Granulocyte 수는 세 집단 간에 유의한 차이는 없었지만 채집 전 순환말초혈액 CD34+ 세포 수는 Group 3에서 $258.1 \pm 447.4/\mu\text{L}$ 로 Group 1의 $10.5 \pm 14.4/\mu\text{L}$ 과 Group 2의 $39.9 \pm 45.8/\mu\text{L}$ 보다 월등히 높아 결론적으로 채집 시의 CD34+ 세포 수 측정이 말초 조혈모세포 수집을 위한 예측지표로 가장 정확하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다. 이는 Park 등¹³⁾과, Gaso-

va 등⁶⁾의 연구에서 빠른 생착을 위해서는 투여된 말초혈액 조혈모세포 즉, 투여된 CD34+ 세포량이 매우 중요함을 강조하는 것과 일치한다고 할 수 있다.

일반적 특성과 관련된 본 연구의 결과에서 진단명은 급성골수성백혈병이 118명, 급성임파구성백혈병이 17명, 다발성골수종과 임파종이 각각 24명이었는데 이는 자가 조혈모세포 이식이 처음에는 백혈병치료에서 주로 시행되었으나 점차 림프종이나 기타 고형암의 치료에서 이식의 시행이 점차 활발히 시행되고 있음을 잘 나타낸 것이다.

채집된 CD34+ 세포 수에 따른 각 그룹의 동질성 검증에서 나이, 성별, 체중에 따라서는 세 군 간에 유의한 차가 없었다. 그러나 채집된 CD34 세포 수가 2×10^6 /kg 미만인 집단(Group 1)의 경우 AML 76명, Lymphoma 10명이었고 CD34 세포 수가 2×10^6 /kg 이상에서 4×10^6 /kg 미만인 집단(Group 2)은 AML 13명, Lymphoma 5명이었고 CD34 세포 수가 4×10^6 /kg 이상인 집단(Group 3)에서는 AML 27명, MM 17명이었다(p=0.0001). 진단명 중 AML과 MM를 비교한 결과 AML 환자의 65.5%가 CD34+ 세포 수가 2×10^6 /kg 미만이었으며 MM 환자의 70.8%가 CD34+ 세포 수가 4×10^6 /kg 이상으로 유의한 차를 보였다(p<0.0001). AML 환자의 대부분이 채집된 CD34 세포 수가 2×10^6 /kg 미만인 집단(Group 1)인 것은 화학요법으로 인한 chemo intensity로 인한 결과로 해석되며 자가 조혈모산출량에 영향을 줄 수 있는 화학요법과 cytokines에 관련된 추후 연구가 필요하다고 생각된다.

Cytokine의 mobilization에 대한 최적의 조건에 관한 수많은 연구가 진행중이며 G-CSF와 GM-CSF가 최근 많이 인정을 받고 있다. G-CSF는 골수에 있는 호중구(neutrophil) 전구세포에 비교적 특이하게 작용하여 호중구의 기능을 강화시키는 성장인자로 골수의 monocyte, fibroblast, endothelia cell에서 생산되는 조혈성장인자(hemato poietic growth factor)로서 골수의 조혈모세포(stem cell)로부터 8가지의 각종 혈구가 만들어지는 경로(lineage) 중 granulocyte-neutrophil lineage로 연결되는 전구세포(progenitor cell)의 증식분열을 촉진하여 성숙된 neutrophil을 증강시키며 말초혈관계로 방출되도록 자극한다²⁾. G-CSF가 전세계적으로 널리 공통적으로 사용되는 반면 GM-CSF의 경우 주로 미국에서만 사용되고 있는데 GM-CSF는 조혈작용에 광범위하게 작용, myeloid progenitor cell을 자극, neutrophil, monocyte, macrophage, eosinophil의 증식을 촉진하는 작용이 있는 것으로 알려져 있다⁸⁾. Cytokine의 사용, 용량, 스케줄과 적절한 조절은 많은 논쟁거리가 되고 있다. 최근까지는 G-CSF가 다른 cytokine에

비해 독성이 적고 말초혈액 조혈모세포에 의미있는 mobilization을 보여주어 말초혈액 조혈모세포에 가장 좋은 cytokine으로 인정받고 있다¹⁷⁾. 한편 자가이식을 위한 bone marrow와 말초조혈모세포와 관련된 mobilization에 G-CSF와 GM-CSF를 비교한 저널에서는 둘 다 효과적인 것으로 보고되기도 하였다¹⁹⁾.

본 연구에서도 말초혈액 조혈모세포채집술을 시행한 환자들 모두 화학치료 후 가동화를 위한 cytokine을 투여 받았는데, Lenograstim 45%, Filgrastim 36.5%, Sargramostim이 4.7%의 환자에게서 투여되었고, 특히 진단명에 따른 mobilization 종류에 따라 유의한 차이가 있었는데 AML 환자의 경우 Lenograstim (G-CSF) 38%, Filgrastim (G-CSF) 37%였고 MM의 경우 Lenograstim (G-CSF) 62%, Filgrastim (G-CSF) 33%였다($p=0.013$). 하지만 본 연구에서는 G-CSF를 GM-CSF보다 20배 정도 많이 사용하여 비교하기는 어려움이 있다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 채집 전 순환말초혈액의 CD34+ 세포 수가 자가 말초혈액 조혈모세포 산출량에 가장 중요한 요인이 되며, 성공적인 자가 말초혈액 조혈모세포 이식술에 필요한 충분한 조혈모세포의 수집을 위해서는 말초혈액 내로 조혈모세포를 이동시키는 가동화가 극대화 되어야하고 가동화의 정도 및 시기를 정확히 예측하여 채집하는 것이 필요하다. 이와 관련된 구체적인 요인들에 대한 좀더 심도있는 추후 연구가 필요하다고 사료된다. 또한 국내에서는 자가 말초혈액 조혈모세포 산출량에 영향을 미치는 관련요인에 대한 연구가 없어 예비적인 연구 결과로 제시하였으므로 앞으로 반복적인 연구가 필요하리라 생각된다.

결론 및 제언

본 연구는 혈액종양 환자들에서 시행한 자가 말초혈액 조혈모세포 채집술 결과를 분석하여 말초혈액 조혈모세포 채집에 영향을 주는 관련 요인을 알아보고, 보다 효과적인 말초혈액 조혈모세포 채집을 위한 기초자료로 삼고자 시도하였다. 연구 대상은 C 대학교 S 병원 성분현혈실에서 2005년 1월 28일부터 2006년 12월 31일까지 자가 말초혈액 조혈모세포 이식을 위해, 말초혈액 조혈모세포를 채집한 환자 중 3차례 분반술을 시행한 환자 189명의 말초혈액 조혈모세포 산출량 즉, 채집된 CD34+ 세포 수가 총 2×10^6 /kg 미만인 집단($n=97$)과 2×10^6 /kg에서 4×10^6 /kg 미만인 집단($n=26$), 4×10^6 /kg 이상인 집단($n=63$)의 환자별 특성과 채집 당일 사전 말초혈액 검사조건 및 말초혈

액 조혈모세포 채집술 결과를 비교 분석하였다.

수집된 자료는 SAS 프로그램을 이용하여 분석하였다. 대상자의 특성은 실수와 백분율, 평균과 표준편차로 나타났다. 대상자의 일반적 특성 및 질병관련 특성에 따른 채집된 조혈모세포 수(CD34+)의 차이는 Chi-square test, Fisher's exact test, ANOVA로 분석하였다.

본 연구 결과는 다음과 같다.

첫째, 진단명에 따른 말초혈액 조혈모세포 산출량은 채집된 CD34+ 세포 수가 2×10^6 /kg 미만인 집단(Group 1)에서는 AML이 65.5%, Lymphoma가 43.5%로 가장 많았으며, 4×10^6 /kg 이상인 집단(Group 3)에서는 MM이 70.8%, ALL이 52.9%로 가장 많아 진단명에 따라 말초혈액 조혈모세포 산출량에 유의한 차가 있었다($p=0.00004$).

둘째, 진단명에 따른 mobilization 종류에 따라 AML 환자의 경우 Lenograstim (G-CSF) 38%, Filgrastim (G-CSF) 37%였고, MM의 경우 Lenograstim (G-CSF) 62%, Filgrastim (G-CSF) 33%로 유의한 차가 있었다($p=0.013$).

셋째, 채집 전 순환말초혈액 CD34+ 세포 수는 Group 3에서 $258.1 \pm 447.4/\mu\text{L}$ 로 Group 1의 $10.5 \pm 14.4/\mu\text{L}$ 과 Group 2의 $39.9 \pm 45.8/\mu\text{L}$ 보다 유의하게 높았다($p<0.0001$).

넷째, 채집된 조혈모세포의 TNC 수는 Group 3이 $15.36 \pm 7.5 \times 10^6$ /kg으로 Group 2의 $13.16 \pm 5.6 \times 10^6$ /kg와 Group 1의 $12.36 \pm 4.7 \times 10^6$ /kg보다 유의하게 높았다($p=0.0083$).

이상의 결과를 토대로 다음과 같은 제언을 하고자 한다.

첫째, 채집 전 순환말초혈액의 CD34+ 세포 수가 자가 말초혈액 조혈모세포 산출량에 가장 중요한 요인이 되며 이와 관련된 구체적인 요인들에 대한 추후 연구가 필요하다.

둘째, 화학치료 및 가동화를 위한 cytokine의 종류에 따른 말초혈액 조혈모세포 채집술 결과를 분석해보는 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Kim BD, Lee EY, Jung HJ, Choi JH, Lee SY, Ryu HM, et al. Parameters to predict the adequate collection of peripheral blood progenitor cells. Korean J Hematol 1999;4:29-39.
2. Kim IH, Oh JM, Park SK, Kim JT. The comparison of lenograstim and filgrastim on hematologic recovery after autologous peripheral blood stem cell transplantation. J Korean Soc Health-syst Pharm 2000;117:225-35.
3. Benjamin RJ, Linsley L, Axelrod JD, Churchill WH, Sieff C, Shulman LN, et al. The collection and evaluation of peripheral blood progenitor cells sufficient for respective cycles of high-dose chemotherapy support. Transfusion 1995;35:837-44.
4. Elliott C, Samson DM, Armitage S, Lyttelton MP, McGuigan D,

- Hargreaves R, et al. When to harvest peripheral-blood stem cells after mobilization therapy: prediction of CD34-positive cell yield by preceding day CD34-positive concentration in peripheral blood. *J Clin Oncol* 1996;14:970-3.
5. Ford CD, Chan KJ, Reilly WF, Petersen FB. An evaluation of predictive factors for CD34+ cell harvest yields from patients mobilized with chemotherapy and growth factors. *Transfusion* 2003;43:622-5.
 6. Gasová Z, Marinov I, Vodvářková S, Böhmová M, Bhuyian-Ludviková Z. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and patients. *Transfus Apheresis Sci* 2005;32:167-76.
 7. Ikeda K, Kozuka T, Harada M. Factors for PBPC collection efficiency and Collection predictors. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31:245-59.
 8. Hamilton JA, Anderson GP. Growth factors. *GM-CSF Biology* 2004;22:225-31.
 9. Kreiger MS, Schiller G, Berenson JR, Stewart K, Noga SJ, Ballester O, et al. Collection of peripheral Blood progenitor cell (PBPC) based on a rising WBC and platelet count significantly increases the number of CD34+ cells. *Bone Marrow Transplant* 1999;36:160-7.
 10. Endo-Matsubara M, Ogawa S, Sasaki K, Takahashi T, Chiba S, Hirai H. Immature granulocyte fraction in the peripheral blood is a practical indicator for mobilization of CD34(+) cells. *Am J Hematol* 2004;77:223-8.
 11. Moncada V, Bolan C, Yau YY, Leitman SF. Analysis of PBPC cell yields during large-volume leukapheresis of subjects with a poor mobilization response to filgrastim. *Transfusion* 2003;43:495-501.
 12. Moog R. Apheresis techniques for collection of peripheral blood progenitor cells. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31:207-20.
 13. Park KU, Kim SH, Suh C, Kim S, Lee SJ, Park JS, et al. Correlation of hematopoietic progenitor cell count determined by the SE-9000™ automated hematology analyzer with CD34+ cell count by flow cytometry in leukapheresis products. *Am J Hematol* 2001;67:42-7.
 14. Sohn SK, Kim JG, Chae YS, Kim DH, Lee NY, Suh JS, et al. Large-volume leukapheresis using femoral venous access for harvesting peripheral blood stem cells with the fenwal CS 3000 plus from normal healthy donors: predictors of CD34+ cell yield and collection efficiency. *J Clin Apheresis* 2003a;18:10-5.
 15. Sohn SK, Kim JG, Chae YS, Kim DH, Lee NY, Suh JS, et al. Harvesting peripheral stem cell from healthy donors on 4th day of cytokine mobilization. *J Clin Apheresis* 2003b;18:186-9.
 16. Sutherland HJ, Eavas CJ, Landsdrop PM, Philips GL, Hogge DE. Kinetics of committed and primitive blood progenitor mobilization after chemotherapy and growth factor treatment and their use in autotransplants. *Blood* 1994;83:3803-14.
 17. Takeyama K, Ohto H. PBSC mobilization. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31:233-43.
 18. Webb I, Eicjkhoff CE, Elias AD, Ayash LJ, Wheeler CA, Schwartz GN, et al. Kinetics of peripheral blood mononuclear cell mobilization with chemotherapy and/or granulocyte-colony-stimulating factor: implications for yield of hematopoietic progenitor cell collection. *Transfusion* 1996;36:160-7.
 19. Weisdorf D, Miller J, Verfaillie C, Burns L, Wagner J, Blazar B, et al. Cytokine-primed bone marrow stem cells for autologous transplantation: a randomized comparison of GM-CSF vs. G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1997;3:217-23.