

골수이식의 근황

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실
김 상 희

=Abstract=

Current Issue In Bone Marrow Transplantation

Sang-Hee Kim

Department of Medicine, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center

Early clinical attempts of allogeneic bone marrow transplantation(BMT) were generally successful, mostly due to a lack of knowledge of histocompatibility antigen and appropriate supportive care. During 1970's these area developed rather rapidly, and for almost two decades, clinical allogeneic BMT has been carried out with increasing success and has expanded quickly to incorporate HLA identical siblings, HLA nonidentical related donors and recently marrow from unrelated volunteer donors. Allogeneic BMT have been included in the treatment of stem cell disorders such as acute and chronic leukemia, aplastic anemia, severe combined immune deficiency, Wiskott Aldrich syndrome, Fanconi's anemia, thalassemia, and sickle cell anemia, etc.

In early 1970's there was growing interest in using patient's own(autologous) bone marrow and peripheral blood stem cells in the management of malignant diseases. Now with the improvement of supportive care and technique of cryopreservation of stem cells, autologous BMT and peripheral blood stem cell transplantation(PBSCT) can be done after high dose chemotherapy in patients with chemosensitive tumors such as acute leukemia, breast cancer, testicular tumor, Ewing's sarcoma, lymphoma, neuroblastoma, ovarian cancer and small cell lung cancer. These autologous BMT and PBSCT have advantage of lack of rejection and GVHD, no need of sibling donor, and no need of anesthesia in case of PBSCT, and these approach has increased the cure rate of malignant hematologic and solid tumors.

질병치료의 근본적인 목적은 질환으로 인하여 파괴된 또는 어떠한 원인에서든지 기능을 못하는 세포, 조직, 장기가 기능을 회복하도록 하여 주는 것이라고 할 때 장기이식은 질병치료의 목적을 달성하는 가장 좋은 방법 중의 하나이며 장기이식은 의학분야

에 커다란 변화를 가져왔다고 할 수 있다.

골수이식은 1970년대부터 실시되어 왔으며, 동종 골수이식과 자가골수이식으로 대별된다. 골수이식은 최근 급속하게 발전 보급되어 이제는 조혈모세포 질환의 새로운 치료법으로 확립되어 임상에서 보편화

되고 있다. 동종골수이식의 원리로 조직적합성 항원이 일치하는 형제자매의 골수를 채취하여 이식시키고 생착을 유도하여 골수기능이 불가능한 재생불량성빈혈 또는 중증 복합면역부전증에서와 같이 조혈모세포 기능에 이상이 있는 환자의 골수기능을 복구시키는 것이다. 또한 백혈병 등에서도 같이 대량의 방사선 조사나 화학요법으로 악성세포를 말살시킨 후 이로 인해 황폐해진 골수를 골수공여자의 정상 조혈모세포로 생착을 유도하여 치유시키는 것이 목적이다.^{1, 3, 4-6}

초창기인 1970년대에는 백혈병이 진행된 환자에서 고식적인 치료에 반응하지 않는 불응성 백혈병을 주 대상으로 하였고 대량의 화학 및 방사선 요법으로 악성 세포를 제거하는 동시에 조직적합성 항원이 일치하는 형제자매의 골수로부터 유래된 정상 조혈모세포의 생착을 유도하였으나 그 치료 성적은 좋지 않았다. 근래에는 이러한 치료 대상이 되는 환자가 있어서 백혈병 치료 초기부터 골수이식을 치료 계획에 넣어 고려하게 되었고 치료 성적도 향상되었다.⁴

동종골수이식의 치료 대상이 점차 확대되어 백혈병과 같은 악성 종양 질환, 중증 재생불량성빈혈, 중증복합면역부전증을 위시하여 Wiskott Aldrich 증후군, Fanconi's anemia, Thalassemia, Sickle cell anemia, 대리석 골병, 선천대사이상증 등에서도 동종골수이식을 성공적으로 시행할 수 있다.¹ 이렇게 동종골수이식이 활발히 실시될 수 있게 된 이유는 크게 두가지로 요약할 수 있다. 첫째, 골수이식 후 Cyclosporin과 같은 강력한 면역억제제의 사용으로 이식 후 발생될 수 있는 거부반응과 이식편대숙주반응을 조절할 수 있게 되었다는 것과 둘째로 면역유전학의 발달로 장기 공여자와 환자간의 유전적인 적합성 여부를 보다 정확하게 확인할 수 있게 되었기 때문이다.⁴ 환자와 환자 가족들의 조직적합성 검사결과 HLA A, B, C 및 D/DR의 조직적합성 항원이 일치하는 형제자매를 선택하여 그 중에서도 환자와 공여자 간의 입과구 배양 검사상 음성 반응인 경우 공여자로 택한다.⁴ 형제자매 중 HLA 완전일치의 공여자를 얻을 수 있는 가능성은 25% 이하이다. 외국에서는 HLA 불일치의 친척 및 비혈연자로부터 골수 공여자를 택하는 방법이 행해지고 있다.⁴

자가골수이식

급성 백혈병 및 일부 고형암 치료에서 어느정도의 치료 효과를 얻고 있으나 종양치료의 궁극적인 목적은 완치에 있으며, 이를 얻기 위하여 부단한 노력이 계속되어 왔다. 1960년대 초반 고식적인 용량의 화학요법보다 고용량의 화학요법이 고형암 치료보다 효과적이라는 개념이 도입되었다. 그 당시 고용량의 화학요법으로 인하여 초래되는 골수 부전증을 극복하는 방법이 없어 치료상 많은 문제점이 있었다. 그러나 무균실 등 치료 보조시설의 개선과 골수를 생체 외에서 배양 및 저장하는 방법이 발전하면서 자가골수이식에 관한 관심이 점차 증대 되었다. 특히 조혈모세포 질환에서 동종과 자가골수이식이 최초로 성공하면서 여러 고형암 치료에서 자가골수이식에 관한 많은 연구가 이루어지고 있다. 일부 악성 종양은 약제에 대한 용량과 반응 정도에는 비례관계(dose response relationship)가 있다.²

이와같은 관계는 유방암, 고환암, 악성육종, 호지킨씨병, 악성임파선종, 신경아세포종, 난소암 및 소세포 폐암과 같은 화학요법제에 반응하는 종양에서 잘 관찰되고있다. 이들 종양 환자에서 최고의 생존율은 완전 반응과 완치를 얻은 환자에서 볼 수 있으며, 만약 골수세포를 구출(marrow rescue)할 수 있다면 이들 화학요법제로 인한 골수 부전증을 극복할 수 있어 항암제의 용량 증가의 효과를 최대로 얻을 수 있는 용량까지 증가시킬 수 있게 되어 환자의 생존율을 증가시키고 완치를 기대할 수 있다.²

백혈병의 경우에도 마찬가지로 고식적인 용량의 화학요법으로 완전 관해(complete remission)를 얻은 후 관해를 유지하고 더 나아가서 완치를 얻기 위하여 고용량의 항암제 병합요법으로 치료 효과를 증진시킨다는 많은 연구 결과가 있으며, 이를 근거로 각종 종양에서 자가골수이식이 활발히 시행되고 있다. 즉 관해 상태 또는 완전 반응 상태에 이른 백혈병 환자나 고형암 환자에서 고용량의 병합 화학요법 및 방사선 조사를 하여 미세 잔류 병소를 제거하고, 이에 기인하는 전신 부작용 특히 골수부전증을 관해 상태의 자기골수를 이용하여 극복하여 주는 방법을 자가골수이식이라고 한다.

지금까지 대부분의 자가골수이식은 전신 마취 후

환자로부터 골수를 얻어 사용하는 방법에 중점을 두고 있었으나 말초혈액에도 조혈모세포가 존재한다는 것이 증명되면서 기계를 이용하여 말초혈액 내 단핵구 적출로 조혈모세포를 채취하여 냉동 보관하였다가 관해 상태에 이른 백혈병 및 고형암 환자에서 관해를 유지하고 더 나아가서는 완치를 목적으로 하는 치료에 이용한다. 대량의 항암제 및 방사선 조사로 미세잔류 악성세포를 말살시키고 대량의 항암제 치료로 치명적인 골수부전 상태에 이르렀을 때 냉동 보관해 두었던 자기 조혈모세포를 이식하여 골수를 회복 재건 시키는 방법이다.³

자가골수이식의 장점은 동종골수이식에서 문제되는 거부반응, 이식편대숙주반응 등 면역학적 장벽이 없는 것이 장점이고 근래에는 소수의 형제자매로 인한 골수공여자의 결여로 자가골수이식이 활발하게 진행되고 있다. 이러한 적극적인 치료 방법으로 과거에는 불치의 병으로 인식하고 포기할 수 밖에 없었던 각종 악성 질환의 완치율을 현격히 높여가고 있다.

참고문헌

1. Deeg HJ, Klingemann H-G, Phillips GL:A Guide to Bone Marrow Transplantation. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1988;7-17.
2. 김동집: 조혈모세포 질환과 골수이식, 여문각, 1993;82-88.
3. Areman EM, Deeg HJ, Sacher RA:Bone Marrow and Stem Cell Processing:A Manual of Current Techniques. FA Davis Company. Philadelphia, 1992;68-94.
4. Treleaven J, Barrett J, Gale RP:Bone Marrow Transplantation in Practice. Churchill Livingstone Edinburg, 1992;3-9, 187-206.
5. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, et al.:Recommended Guidelines for the Management of Autologous and Allogeneic Bone Marrow Transplantation. A Report from the Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG). Ann Intern Med, 1994;120:143-158.
6. Armitage JO:Bone Marrow Transplantation NEJM, 1994;330:827-838.