

혈액질환환자에서  
국내기증자조혈모세포이식과  
해외기증자조혈모세포이식의  
성적비교



# 혈액질환환자에서 국내기증자조혈모세포이식과 해외기증자조혈모세포이식의 성적비교

2016. 9. 30.



## 주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회의 승인 (NECA IRB15-014, NECA IRB15-014-4)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2015-16년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NC15-005, NC16-001)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의 위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

## 연구진

### 연구책임자

고영일 서울대학교 의과대학 혈액종양내과 조교수

한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 전문연구위원

신상진 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구위원

### 참여연구원

이자연 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 주임연구원

강민주 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구사

신민경 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구원

문준호 경북대학교 의과대학 혈액종양내과 조교수

이혜원 국립암센터 혈액암연구과 주임연구원

장준호 성균관대학교 의과대학 혈액종양내과 교수

정준원 연세대학교 의과대학 혈액종양내과 부교수

육정환 KAIST 의과학대학원 박사과정

## 차 례

요약문 .....	i
Executive Summary .....	v
I 서론 .....	1
1. 연구배경 및 필요성 .....	1
2. 연구 목적 .....	1
II 선행연구 및 현황 .....	3
1. 조혈모세포이식 국내현황 .....	3
2. 국내 조혈모세포이식 관련 급여사항 .....	5
3. 국내외 연구현황 .....	6
III 조혈모세포이식 국내시술현황 .....	14
1. 자료원 .....	14
2. 시술현황 분석대상자 정의 .....	18
3. 국내 시술현황 .....	20
IV 조혈모세포이식시 이식 관련 의사선호도 설문조사 .....	27
1. 조사개요 .....	27
2. 조사결과 .....	29
V 국내/해외 기증자 이식의 조혈모세포이식 성적비교 .....	38
1. 후향적 의무기록자료조사 개요 .....	38
2. 후향적 의무기록조사 연구결과 .....	41
3. 의무기록자료와 청구자료 연계를 통한 분석 .....	60
VI 고찰 및 결론 .....	64
1. 연구결과 요약 .....	64
2. 연구의 의의 및 한계 .....	65
3. 정책제언 및 후속연구 제안 .....	66
4. 결론 .....	67
VII 참고문헌 .....	68
VIII 부록 .....	73
1. 설문지 .....	73
2. 조혈모세포이식의 영양급여기준 .....	81

## 표 차례

표 2-1 209-13년도 진단명별 골수 이식 현황	4
표 2-2 2012-13년도 이식형태별 제대혈 이식 현황	5
표 3-1 건강보험 청구자료 내역	14
표 3-2 조혈모세포이식 관련 행위코드	15
표 3-3 조혈모세포이식 행위코드	16
표 3-4 질환 정의 및 분류	16
표 3-5 연도별 수가조정률	18
표 3-6 연도별 조혈모세포이식 현황	22
표 3-7 질환별 조혈모세포이식 현황	23
표 3-8 성, 연령에 따른 조혈모세포이식 현황	24
표 3-9 질환별 동종조혈모세포이식과 자가조혈모세포이식 관련 치료비용	26
표 3-10 이식원에 따른 조혈모세포이식관련 치료비용	26
표 4-1 설문지 구성	28
표 4-2 응답자 기본 특성	29
표 4-3 급성 골수성 백혈병 이식원 선택	30
표 4-4 급성 골수성 백혈병 이식원 선택요인	31
표 4-5 급성 림프구성 백혈병 이식원 선택	32
표 4-6 급성 림프구성 백혈병 이식원 선택요인	32
표 4-7 만성 골수성 백혈병 이식원 선택	33
표 4-8 만성 골수성 백혈병 이식원 선택요인	34
표 4-9 재생불량성 빈혈 이식원 선택	35
표 4-10 재생불량성 빈혈 이식원 선택요인	35
표 4-11 이식원 선택 결정요인(중복응답 허용)	36
표 4-12 이식원 선택시 참고기준	36
표 4-13 국내 임상가이드라인 필요 정도	37
표 5-1 연구대상자	38
표 5-2 결과변수 정의	39
표 5-3 후향적 의무기록조사 항목	39
표 5-4 1차 CRF 조사 완료대상자	40
표 5-5 매칭결과(2차 CRF 수집대상)	41
표 5-6 후향적 의무기록조사 대상자 기본특성(성향점수 매칭 전)	42
표 5-7 후향적 의무기록조사 대상자 기본특성(성향점수 매칭 후)	43

표 5-8 해외 기증자와 국내 기증자의 생존율 비교 .....	47
표 5-9 사망에 대한 콕스비례위험모형 결과 .....	47
표 5-10 급성 백혈병에서의 사망에 대한 콕스비례위험모형 결과 .....	49
표 5-11 해외 기증자와 국내 기증자 치료성적 비교(사망) .....	50
표 5-12 해외 기증자와 국내 기증자 치료성적 비교(GvHD, infection) .....	52
표 5-13 국내 혈연 반일치 이식대상자의 기본특성 .....	54
표 5-14 국내 혈연 반일치 이식 치료성적 .....	55
표 5-15 국내 혈연 반일치 치료성적(GvHD, infection) .....	58
표 5-16 각 국가별 조혈모세포이식 기증자 이용시 환자부담 산정 .....	61
표 5-17 국내 및 해외 기증자 조혈모세포이식의 치료비용 .....	62

## 그림 차례

그림 2-1 조혈모세포(골수) 이식 실적 .....	3
그림 2-2 국내 기증자와 해외 기증자의 생존율 비교(독일) .....	6
그림 2-3 국내 기증자와 해외 기증자의 생존율 비교(한국) .....	7
그림 2-4 비혈연 조혈모세포이식 결과(김희제 등, 2007) .....	8
그림 3-1 국내 조혈모세포이식 현황 분석 대상자 선정 흐름도 .....	19
그림 3-2 연도별 조혈모세포이식 현황 .....	20
그림 3-3 질환별 조혈모세포 이식 현황 .....	21
그림 3-4 질환별 동종조혈모세포이식과 자가조혈모세포이식 청구금액 .....	25
그림 3-5 이식원에 따른 조혈모세포이식관련 청구금액(중앙값) .....	25
그림 5-1 해외 기증자 조혈모세포이식 치료성적(생존) .....	44
그림 5-2 해외 기증자 조혈모세포이식 치료성적(RFS) .....	45
그림 5-3 해외 기증자와 국내 기증자간 치료성적 비교(생존, RFS) .....	46
그림 5-4 급성 백혈병에서의 해외 기증자와 국내 기증자간 치료성적 비교 (생존, RFS) .....	48
그림 5-5 해외 기증자와 국내 기증자간 GvHD 발생 비교 .....	51
그림 5-6 국내 혈연 반일치 치료성적(생존, RFS) .....	56
그림 5-7 국내 혈연 반일치 치료성적: 급성 백혈병(생존, RFS) .....	57
그림 5-8 국내 혈연 반일치 치료성적(만성 GvHD) .....	59
그림 5-9 치료비용 항목별 국내기증자 및 해외기증자 비용 차이 .....	63

## 요 약 문

### □ 연구 배경

혈액질환을 진단받은 환자들의 완치를 위하여 조혈모세포이식이 필요한 경우가 많다. 이식이 필요한 혈액질환 환자가 국내에 완전일치 기증자가 존재하지 않는 경우, 전통적으로는 해외 기증자로부터의 이식이 시행되어 왔으며, 최근 들어서는 반일치 형제를 이용한 조혈모세포이식이 활발히 행해지고 있다. 반일치 이식이 증가하는 현 추세에서 해외 기증자로부터의 이식을 얼마나 적극적으로 추진해야 하는지에 대한 근거 창출이 필요하다.

### □ 연구 목적

동종 조혈모세포이식 주요 질환별로 국내 기증자, 해외 기증자 조혈모세포이식 임상적 효과 및 경제적 성과 비교한다. 이를 통하여 국내 기증자 조혈모세포이식과 해외 기증자 조혈모세포이식의 임상적 효과 및 경제적 성과에 대한 국내 근거를 생성한다.

### □ 연구 방법

#### I. 조혈모세포이식원에 대한 의사선호도 조사

국내 혈액전문의를 대상으로 동종조혈모세포이식시 이식원에 대한 의료인들의 선호를 조사하기 위해 설문조사를 실시하였다. 조혈모세포이식이 필요한 대상 질환 중 국내에서 빈도가 높은 4개 질환(급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 재생불량성 빈혈)에 대해 가상의 시나리오를 구축하고 각 시나리오별로 응답자가 생각하는 최적의 이식원과 그 선정사유에 대해 조사하였다. 해당 설문조사는 2015년 5월 29일 -30일 개최된 대한혈액학회 춘계학술대회 참석자를 대상으로 시행되었다.

#### II. 후향적 의무기록조사를 통한 조혈모세포이식원에 대한 성적비교

국내 기증자로부터 조혈모세포이식을 받은 환자군과 해외 기증자로부터 조혈모세포이식을 받은 환자군 간의 치료성적을 비교하기 위하여 다기관 후향적 의무기록조사를 수행하였다. 2005년 1월 1일부터 2015년 4월 30일까지 국내 5개 의료기관(서울대병원, 신촌세브란스병원, 삼성서울병원, 경북대병원, 국립암센터)에서 조혈모세포이식을 받은 환자 661명을 선택하였다. 1차 CRF조사를 통해 이식자 정보, 기증자 정보, 이식시 상태에 대한 정보를 수집하여 이를 이용한 성향점수 매칭(성별, 연령, HLA 일치정도, CD34)을 시행하였다.

매칭된 환자 269명에 대해 이식치료결과(Overall survival, Relapse free survival, GvHD, infection)를 조사하였다. 조혈모세포이식 기증자 국가(국내, 해외)에 따른 사망, 재발 발생위험은 콕스비례위험모형과 카플란마이어 생존곡선을 통해 확인하였다.

### Ⅲ. 건강보험 청구자료를 활용한 조혈모세포이식원별 치료비용 비교

후향적 의무기록조사에서 수집된 환자 중 국·공립의료기관(서울대병원, 경북대병원, 국립암센터)에서 조혈모세포이식을 받은 환자 159명을 대상으로 국민건강보험공단 건강보험 청구자료(NHIS-2016-1-053)와 연계하여 이식원별 치료비용의 차이가 있는지를 확인하였다. 건강보험에 청구되지 않은 이식원 획득을 위한 환자본인부담금은 각 국가별 조혈모세포이식협회 자료를 기준으로 비용을 산정하여 포함하였다. 기증자 이용시 환자부담금을 포함한 청구금액이 두 군에서 유의한 차이가 있는지는 윌콕슨 순위합 검정을 통해 확인하였다.

## □ 연구 결과

- 현재까지 국내 혈액전문의들 사이에서는 임상적 효과성을 이유로 완전일치 해외 기증자로부터의 이식을 더 선호하고 있음
- 해외 기증자와 국내 기증자로부터의 동종조혈모세포이식 성적의 비교 결과 이식성적(생존율, 부작용 등)이 유사한 것을 확인함
- 급성 골수성 백혈병에서 반일치 이식과 해외 기증자로부터의 이식을 비교한 결과 이식성적이 유사한 것으로 확인함
- 동종조혈모세포이식시 이식원별 치료비용을 비교한 결과, 이식원을 찾지 못하여 해외 기증자를 찾아 이식을 받을 경우 약 5,159만원을 더 지불해야 하는 것으로 나타남

### I. 조혈모세포이식원에 대한 의사선호도 조사

설문조사 결과, 모든 증례에서 과반 수 이상의 응답자가 HLA(Human Leukocyte Antigen)타입이 완전일치 하는 해외 기증자를 선호하는 것을 알 수 있었으며, 이러한 선택 요인 역시, 완전 일치 기증자로부터 이식 시 임상적 효과가 가장 좋을 것으로 예상되기 때문인 것으로 파악되었다. 이는 반일치 이식의 좋은 성적을 보고하는 데이터가 계속 발표되고 있으나 국내 임상 의사들은 아직 완전일치 해외 기증자로부터의 이식을 더 선호함을 보여준다.

## II. 후향적 의무기록조사를 통한 조혈모세포이식원에 대한 성적비교

해외 기증자와 국내 기증자로부터의 동종조혈모세포이식 성적의 비교 결과, 질환과 이식조건에 대한 매칭을 시킨 두 군 간의 비교에서 1) 해외 기증자로부터의 동종조혈모세포이식은 한국조혈모세포은행협회(Korea Marrow Donor Program, KMDP)의 기증자로부터의 이식과 유사한 성적을 보였으며, 이 성적은 급성 백혈병뿐만 아니라, 양성혈액질환인 재생불량성 빈혈에서도 유사하게 나타났다. 2) 인종간의 차이에서 발생할 가능성이 있다고 우려했던 숙주반응 역시 유의하게 증가하지 않았으며, 30일 이내의 이식관련사망 역시 유의하게 증가하지 아니하였다.

반일치 이식과 해외 기증자로부터의 이식을 분석한 후향적 연구에서는, 해외 기증자로부터의 동종조혈모세포이식은 반일치 이식과 전체 생존율에 있어서 유사한 성적을 보였으며, 급성 백혈병 환자군에서도 역시 유사한 성적을 보였다. 이식 후 합병증인 급성 거부반응, 감염 또한 두 군에서 큰 차이가 없었다. 급성 백혈병 환자군에서는 만성 이식편대숙주반응의 발생률도 두 군 간의 큰 차이는 없었다.

## III. 건강보험 청구자료를 활용한 조혈모세포이식원별 의료비용 비교

이식비용을 포함하여 이식 이후 1년 내 발생하는 의료비용을 산정한 결과 국내 기증자로부터 이식을 받은 환자는 환자 당 3,808만원, 해외 기증자로부터 이식을 받은 환자는 8,967만원으로 국내 기증자로부터 이식원을 찾지 못하여 해외 기증자를 찾아 이식을 받을 경우 약 5,159만원을 더 지불해야 하는 것으로 나타났다. 이는 이식 이후 전체 추적 기간 동안은 약 5,929만원으로 두 군의 차이가 더 커지는 것이 관찰되었다.

## □ 결론 및 정책적 제언

국내에 적절한 일치형제기증자, KMDP 기증자가 존재하지 않는 경우, 임상적 효과의 측면에서 해외 기증자로부터의 이식은 6,000만원 가량의 추가적인 비용발생이 있으나, 30-40%의 장기생존을 유도할 수 있는 유용한 방법임이 확인되었다. 반일치 이식의 성적 역시 해외 기증자로부터의 이식 성적에 비하여 크게 뒤지지 않는 것으로 생각되나, 반일치 이식과 해외 기증자로부터의 이식 중 어떤 것이 임상적 효과, 비용효과적인 측면에서 유리한지에 대한 결론은 추가적인 연구를 통해서 도출할 수 있겠다. 이를 위하여 반일치 이식의 비용조사와 KBMTR(Korean Blood and Marrow Transplant Registry)과의 공동연구를 통한 후속 연구가 필요하다.

## □ 주요어

: 해외 기증자 , 동종조혈모세포이식, 비교-효과

## Executive Summary

### Comparing outcome of unrelated allogeneic transplantation according to donor's nationality

Youngil Koh<sup>1,2</sup>, Sangjin Shin<sup>1</sup>, Jayoun Lee<sup>1</sup>, Minjoo Kang<sup>1</sup>, Minkyung Shin<sup>1</sup>, Junho Moon<sup>3</sup>, Hyewon Lee<sup>4</sup>, Junho Jang<sup>5</sup>, Junwon Jung<sup>6</sup>, Jeonghwan Youk<sup>7</sup>

1 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

2 Department of Internal Medicine, Seoul National University

3 Department of Hemato-Oncology, Kyungpook National University Hospital

4 Hematologic Malignancy Branch, National Cancer Center

5 Hemato-Oncology, School of Medicine, Sungkyunkwan University

6 Hemato-Oncology, School of Medicine, Yonsei University

7 KAIST Graduate School of Medical Science and Engineering

#### Background

There are many occasions wherein stem cell transplantations are required for complete remission in patients diagnosed with blood disorders. When there is no domestic donor with a full match for a patient with a blood disorder, transplantation has been traditionally performed from an overseas donor. Recently, haploidentical stem cell transplantations have been actively performed. As the current trend shows that number of haploidentical stem cell transplantations is continuously increasing, it becomes necessary to create evidence of how actively transplantations need to be performed from overseas donors.

#### Objective

The objective of this study is to compare the clinical efficacy and economical result of allogeneic stem cell transplantations from domestic donors with those from overseas donors in each major blood disorder.

Through this study, a domestic evidence on the clinical efficacy and economical result of allogeneic stem cell transplantations from domestic and overseas donors could be created.

## □ Methods

### I. Survey on preferred donor for stem cell transplantation

A survey was conducted to investigate the preference of domestic hematologists on donors. For the four blood disorders (acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic myeloid leukemia, and aplastic anemia) that frequently require stem cell transplantations, hypothetical scenarios were given, and the respondents were asked to choose the best donor and the reason of their choice for each scenario. This survey was conducted on participants during the spring meeting of the Korean Society of Hematology (29th to 30th May 2015).

### II. Clinical result of comparison between stem cell transplantation donors through a retrospective medical record study

To compare a patient group that has received stem cell transplantations from domestic donors with a patient group that has received stem cell transplantations from overseas donors, a multicenter retrospective chart review was conducted. Six hundred and sixty-one patients who received stem cell transplantations in five domestic medical centers (Seoul National University Hospital, Severance Hospital, Samsung Medical Center, Kyungpook National University Hospital, and National Cancer Center) from 1st January 2005 to 30th April 2015 were selected. Through the 1st CRF investigation, the information of recipients and donors and the conditions during the transplantations were collected. Based on these data, a tendency score matching (sex, age, HLA matching, and CD34) was conducted. For the 269 patients who have been matched, the results of transplantation treatments (overall survival, relapse-free survival, GvHD, and infection) were investigated. The risk of death or recurrence due to nationality (domestic or overseas) of the stem cell transplantation donors was confirmed using the Cox's proportional hazards model and Kaplan-Meier survival curve.

### III. Treatment cost comparison between stem cell transplantation donors through health insurance claims data

Among the patients collected through the retrospective chart review, we identify the treatment cost differences among donors linked with the National Health Insurance Service claims data (NHIS-2016-1-053) in 159 patients who have received stem cell transplantations from national and public medical centers (Seoul National University Hospital, Kyungpook National University Hospital, and National Cancer Center). The cost that patients had to pay to find donors, which was not claimed as part of their health insurance, was included through a calculation based on the data of the stem cell transplantation society of each country. When a donor was available, the Wilcoxon rank-sum test was used to see whether the total cost, which included the cost that patients had to pay, was significantly different between two groups.

#### Results

- So far, domestic hematologists prefer overseas donors with full match due to the clinical efficacy.
- The clinical comparison between stem cell transplantations from domestic and overseas donors shows that the transplantation results are similar in terms of survival rate, adverse effect, etc.
- In acute myeloid leukemia, the comparison between haploidentical transplantations and transplantations from overseas donors confirms that the transplantation results are similar.
- The medical cost comparison between donors for allogeneic stem cell transplantations shows that receiving a transplantation from an overseas donor due to donor unavailability costs approximately KRW 51,590,000.

## **I. Survey on preferred donor for stem cell transplantation**

The survey result shows that more than half of the respondents in each case prefer overseas donors whose human leukocyte antigen (HLA) types are fully matched. The reason is that it is expected to have the best clinical efficacy when a transplantation is performed from a donor with a full match. Although the reports that show the haploidentical transplantations have good results are continually produced, domestic hematologists still prefer overseas donors with a full match.

## **II. Clinical result of the comparison between stem cell transplantation donors through a retrospective medical record study**

The comparison between stem cell transplantations from domestic and overseas donors while the disease and transplantation condition are matched shows that: 1) the results of the allogeneic stem cell transplantations from overseas donors are similar to the transplantations from the Korea Marrow Donor Program (KMDP). The results are not only similar in acute leukemia, but also in aplastic anemia, which is a benign blood disorder. 2) The number of the graft-versus-host disease (GvHD) occurrences that were thought to possibly occur between races did not increase significantly, and the number of deaths related to the transplantations in 30 days did not also increase significantly.

The retrospective study that analyzed the haploidentical transplantations and transplantations from overseas donors shows that they have similar results in the overall survival rate and patient groups with acute leukemia. There was no significant difference in rejection and infection, which are complications after a transplantation. In patient groups with acute leukemia, there was no significant difference in occurrences of chronic GvHD.

## **III. Medical cost comparison between stem cell transplantation donors through health insurance claims**

The medical cost, including the transplantation for one year, was calculated and it was found that a patient who received a transplantation

from a domestic donor paid KRW 38,080,000, while a patient who received a transplantation from an overseas donor paid KRW 89,670,000. Therefore, a patient who received a transplantation due to the unavailability of a domestic donor paid approximately KRW 51,590,000. For the entire follow-up period, the cost was approximately KRW 59,290,000 so that the difference between the two groups became larger.

## Conclusions

When there was no domestic donor with a full match or a KMDP donor, a transplantation from an overseas donor caused an additional cost of about KRW 60 million, but it was a useful method that induced a long-term survival of 30-40% in terms of the clinical efficacy. It is thought that the result of the haploidentical transplantations is not too behind compared with the transplantations from overseas donors. However, the conclusion of which transplantation is advantageous in terms of clinical efficacy and cost can be determined by additional studies. Therefore, a survey of the haploidentical transplantation cost and joint study with the Korean Blood and Marrow Transplant Registry (KBMTR) are necessary as a follow-up study.

## Acknowledgement

This research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) funded by the Ministry of Health and welfare (grant number: NC15-005, NC16-001).

## **Key words**

: overseas donor, allogeneic stem cell transplantation, comparative-effectiveness





# 서론

## 1. 연구배경 및 필요성

한 해에 이루어지는 동종조혈모세포이식의 건수는 500건에 달한다. 다양한 혈액질환을 가진 환자들이 완치를 위하여 동종조혈모세포이식을 필요로 한다. 동종조혈모세포이식은 통상적으로 적절한 국내 기증자(면역형이 일치하는 형제 혹은 타인 국내기증자)가 존재하는 경우에는, 어렵지 않게 이식을 시행 받을 수 있으나, 적절한 국내 기증자가 없는 경우에 있어서는 기증자의 선택이 쉽지 않은 것이 사실이다.

이렇게 적절한 국내 기증자가 없는 경우 선택할 수 있는 대안으로는, 첫째, 해외의 면역형이 일치하는 기증자, 둘째, 반일치 혈연이식(자식/부모/형제), 셋째, 제대혈이식 등이 있다. 동종조혈모세포이식은 그 특성상 많은 비용이 소모되고, 성공여부에 따라 생사가 결정되는 치료인데, 이 세 대안 중에서 어떤 기증자를 선택하는 것이 가장 좋은지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

반일치 혈연이식과 제대혈이식 각각은 국내에서 많이 시행되지 아니하여, 세 이식대안을 직접적으로 비교하기 어려운 상황이므로, 본 연구에서는 해외의 면역형이 일치하는 기증자와 면역형이 일치하는 타인 국내기증자로부터의 이식 성적을 후향적으로 분석하여, 해외의 면역형이 일치하는 기증자로부터 이식을 받는 것이 반일치 혈연이식이나 제대혈이식보다 좋은 선택인지에 대한 간접적인 근거를 제시하고자 한다. 한국인의 단일민족이라는 특성에 따라, 예상보다 해외의 면역형이 일치하는 기증자로부터의 이식 성적이 좋지 못할 가능성이 있어 이에 대한 연구가 필요하다.

## 2. 연구 목적

국내 기증자 조혈모세포이식과 해외 기증자 조혈모세포이식의 임상적 성적을 비교하는 것이 본 연구의 목표이다. 이를 통하여, 일치하는 형제 혹은 한국조혈모세포은행협회(Korean Marrow Donor Program, 이하 KMDP) 기증자가 없는 경우에, 동종조혈모세포이식에 관한 의사결정을 합리적으로 할 수 있는 근거를 제시하고자 한다.

이를 위해 본 연구에서는 아래와 같은 세부연구내용을 수행하고자 한다.

첫째, 설문조사를 통하여 해외 기증자 조혈모세포이식과 국내 기증자 조혈모세포이식에 대한 관련 임상전문가들의 선호도 및 인식을 조사한다.

둘째, 건강보험 청구자료 분석을 통하여 국내 조혈모세포이식(동종·자가 포함)의 현황을 살펴본다.

셋째, 후향적 의무기록조사를 통하여 해외 기증자 조혈모세포이식과 국내 기증자 조혈모세포이식의 임상적 성과를 조사한다. 이를 위해 해외 기증자 조혈모세포이식을 받은 코호트(코호트 A)와, 이와 임상적으로 중요한 요소들이 매칭되는 KMDP로부터 조혈모세포이식을 받은 코호트(코호트 B)를 수립한다. 코호트 A와 코호트 B사이의, 생존율, 이식편대숙주반응 발병여부, 질병의 재발여부, 의료비 소요내역 사이에 차이가 있는지를 분석하여, 해외 기증자 조혈모세포이식의 효용성을 정의한다.

넷째, 후속연구를 위해 해외 면역형 일치하는 이식의 대체치료법으로 반일치 혈연이식(자식/부모/형제)의 성적을 살펴보고자 한다.

# II

## 선행연구 및 현황

### 1. 조혈모세포이식 국내현황

한국조혈모세포은행협회(KMDP)의 보고에 따르면, 2005년부터 2015년 4월까지 최근 10여 년간 타인으로부터의 조혈모세포이식은 2,843건이 이루어졌는데, 이 중에서 국외기증자로부터 조혈모세포이식을 시행 받는 환자는 10.3%(293명) 차지한다(그림 2-1)<sup>1)</sup>.

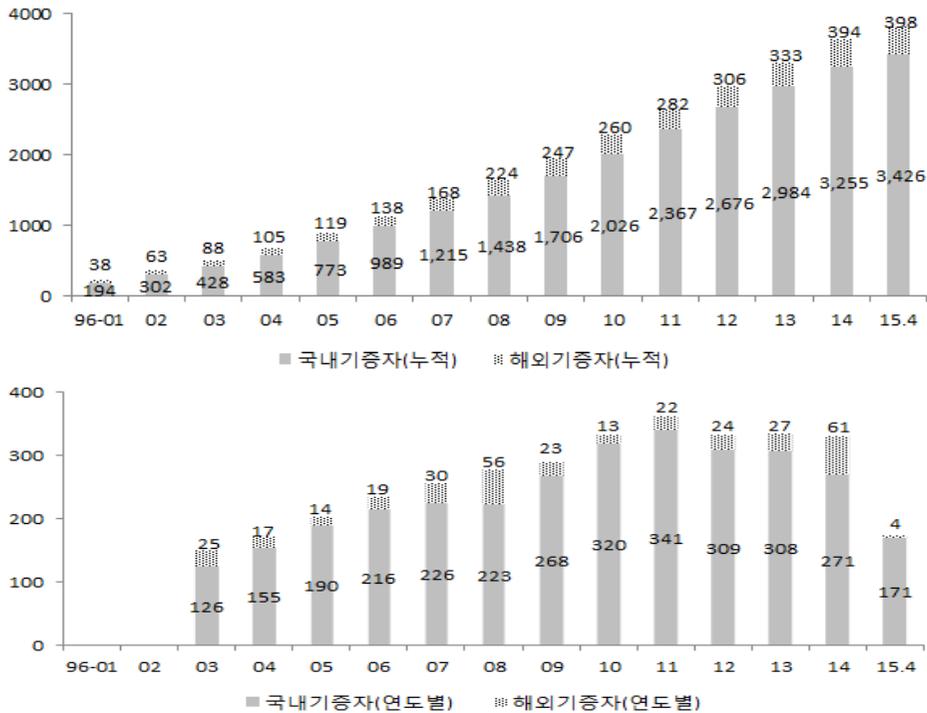


그림 2-1 조혈모세포(골수) 이식 실적

1) 한국조혈모세포은행 <http://www.kmdp.or.kr/> (2015.06.09)

출처: 가톨릭조혈모세포은행, 한국조혈모세포은행협회

또한 매년 500여명의 조혈모세포이식 대기자가 발생하며 그 중 40% 정도만 조혈모세포 기증(비혈연)을 통해 이식 받는 것으로 나타났다.<sup>2)</sup> 기증자 및 이식기관 추이는 2014년 한 해 해외 기증자로부터 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 31명, 국내 기증자로부터 이식받은 환자는 498명이며<sup>3)</sup> 서울성모병원, 서울아산병원, 서울대학교병원, 삼성서울병원, 세브란스병원 등 대부분 상급종합병원에서 시술이 이루어진다.<sup>4)</sup> 최근 5년간 진단명별 누적 골수 이식 현황을 살펴보면, 급성 골수성 백혈병(241건), 중증 재생불량성 빈혈(189건), 급성 림프구성 백혈병(134건) 순으로 골수 이식이 빈번히 시행되고 있으며, 급성 골수성 백혈병의 경우 2011년부터 감소하는 추이를 보이며 만성 골수성 백혈병은 연간 3-4건으로 꾸준히 시행되고 있다(표 2-1).

표 2-1 2009-13년도 진단명별 골수 이식 현황

(단위: 건)

구분	2009	2010	2011	2012	2013	질환별 소계
연도별 소계	155	158	141	103	86	648
골수이형성증후군	7	3	6	-	3	19
급성골수성백혈병	63	63	52	37	26	241
급성림프구성백혈병	31	33	17	32	21	134
급성 백혈병성기타(미분화, 혼합형)	2	-	-	-	-	2
다발성골수증	-	1	-	-	2	3
만성골수성백혈병	3	3	4	3	3	16
만성림프구성백혈병	-	-	1	-	-	1
생식세포증	-	-	1	-	-	1
신경아세포증	1	1	1	-	-	3
악성림프증	2	-	-	1	2	5
중증재생불량성 빈혈	39	51	49	25	25	189
기타	7	3	10	5	4	29

자료원: 질병관리본부 장기이식관리센터. 2013년도 장기이식 통계연보. 2014

한편, 최근 들어서는 반일치 이식과 제대혈을 이용한 조혈모세포이식이 새로운 이식원을 이용한 조혈모세포이식 방법으로 각광받고 있다(표 2-2)<sup>5)</sup>. 일부 보고에서는, 반일치 이식<sup>6)</sup>과 제대혈<sup>7)</sup>을 이용한 조혈모세포이식이 각각 일치하는 타인 기증자로부터의 조혈모세포이식과 성적이 크게 다르지 않다는 보고를 하였다.

2) 대한적십자사 혈액관리본부 [http://www.bloodinfo.net/stemcelldonation\\_intro.do](http://www.bloodinfo.net/stemcelldonation_intro.do) (2015.06.09)

3) 대한적십자사 혈액관리본부 [http://www.bloodinfo.net/stemcelldonation\\_intro.do](http://www.bloodinfo.net/stemcelldonation_intro.do) (2015.06.09)

4) 질병관리본부 장기이식관리센터. 2013년도 장기이식 통계연보. 2014

5) Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. Blood. 2014 Jul 17;124(3):334-43

6) Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives, Blood. 2011 Dec 1;118(23):6006-17

7) Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts, Blood. 2011 Jul 14;118(2):282-8

표 2-2 2012-13년도 이식형태별 제대혈 이식 현황

(단위: 건/Unit)

연도	계		기증제대혈				가족제대혈	
	이식	공급량	기증제대혈		국외반출		이식	공급량
			이식	공급량	이식	공급량		
2012	60	84	32	55	3	4	25	25
2013	67	92	36	61	-	-	31	31

자료원: 질병관리본부 장기이식관리센터. 2013년도 장기이식 통계연보. 2014

## 2. 국내 조혈모세포이식 관련 급여사항

보건복지부에서 고시하는 국내 조혈모세포이식의 영양급여에 관한 기준을 살펴보면 2015년 4월 1일 이후부터 4대 중증질환 보장성 강화에 따른 급여 기준 개선을 위하여 제대혈조혈모세포이식시 총유헤세포수 또는 CD34+양성세포수 기준을 삭제하였다. 또한 비혈연관계에 있는 경우가 신설되는 등 조혈모세포 기증자와의 조직형 일치 정도가 변경되었으며 조혈모세포 2차 이식 인정 상병에 중증재생불량성빈혈에서 이식 후 생착에 실패한 경우가 추가되었다(보건복지부 고시 제2015-44호).

급성 및 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 등 16개 질병을 기준으로 동종 또는 제대혈 조혈모세포이식에 대한 영양급여가 인정되고 있으며 2014년 9월 30일 이후부터 연소기 골수단구성 백혈병, 일차 골수섬유증, 혈구포식림프조직구증, 랑게르한스세포조직구증, 선천성 빈혈, 유전성골수부전증후군, 1차 면역결핍질환, 만성육아종증, 혈액소이 상증이 추가되었다(보건복지부 고시 제2014-171호). 또한 유방암, 골육종, 난소암 등 14개 질병을 기준으로 자가조혈모세포이식에 대한 영양급여가 인정되고 있으며 2014년 9월 30일 이후부터 망막모세포종과 간모세포종이 추가되었다(부록).

### 3. 국내외 연구현황

#### 3.1. 국외 임상연구

독일의 연구자들은, 국내 기증자와 해외 기증자 간의 차이를 보고자 하는 연구를 수행하였고<sup>8)</sup>, 매칭된 환자-대조군 연구형태는 아니었으나, 해외 기증자로부터의 성적이 열등함을 보고하였다. 다만 이 연구는 우리나라의 현황에 비추어 아래와 같은 이유로 적용하기는 어려워 보인다.

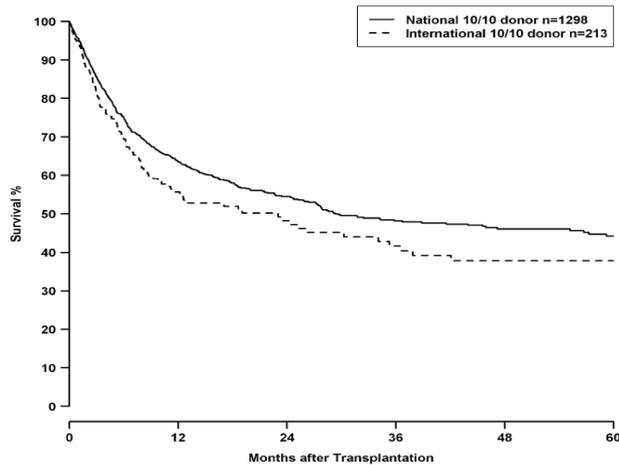


그림 2-2 국내 기증자와 해외 기증자의 생존율 비교(독일)

1) 독일보다 우리나라는 비교적 인종적으로 이질적이라, 해외 기증자와 국내 기증자 간에 존재하는 인종적인 장벽이 한국과 동일하다고 볼 수 없다.

2) 본 연구에서, 독일인들은 인접 유럽 국가들의 골수기증협회로부터 이식을 받은 경우가 많을 것으로 추정되고 실제로 백인에게서 받은 경우가 213명 중 211명이었다. 따라서 우리나라 국민에서의 결과가 이와 같을 것이라 추정할 수가 없다.

3) 결정적으로 해외 기증자로부터 이식을 받아야 하는 환자들은, 이식이 매우 절박한 환자들인 바, 이에 대한 비뮴림이 제거되어야 분석을 제대로 할 수 있음에도 불구하고, 본 연구는 이러한 매칭된 환자-대조군 연구의 디자인을 가지고 있지 않아 결과의 해석에 어려움이 있다.

8) High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis, Blood. 2013 Oct 31;122(18):3220-9. doi: 10.1182/blood-2013-02-482547. Epub 2013 Sep 17.

### 3.2. 국내 임상연구

본 연구진은 서울대학교병원에서 해외 기증자로부터 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 43명의 명단을 확보하고(Cohort A), 이와 매칭되는 KMDP로부터 조혈모세포이식을 시행 받은 환자 43명의 코호트를 추출하였다(Cohort B).

코호트 A의 기증자의 국가는 아래와 같았다: 호주(N=1), 대만(N=4), 중국(N=3), 일본(N=28), 미국(N=9), 독일(N=1). 한편, 이들 환자들의 질환은 급성 백혈병이 22명, 만성백혈병이 5명, 골수이형성증이 5명, 골수섬유화증 및 기타 질환이 11명이었다. 코호트 B는 환자의 질병명, 이식당시의 상태, 조혈모세포이식을 위한 전처치가 코호트 A와 적절히 매칭 되도록 구성되었다.

코호트 A와 코호트 B의 임상데이터를 분석해 본 결과, 10년 생존율은 코호트 A가 36.6%, 코호트 B가 50.0%이었으나, 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.373$ ). 본 연구는 86명으로 구성된 연구로, 대규모 연구로 확장이 필요하다.<sup>9)</sup>

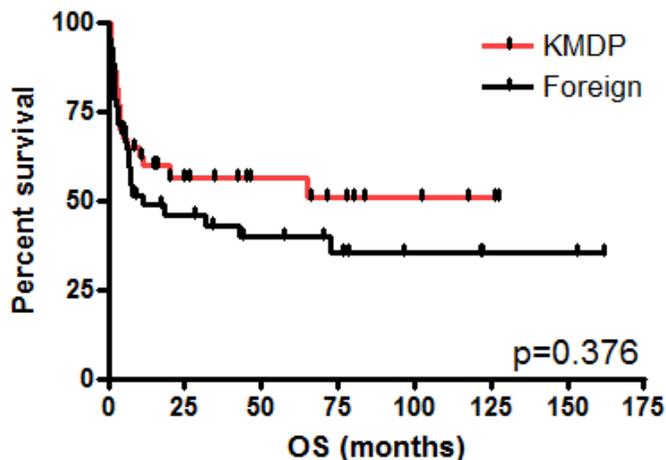


그림 2-3 국내 기증자와 해외 기증자의 생존율 비교(한국)

김희제 등(2007)은 한국, 일본, 대만, 서양의 골수공여프로그램을 포함하는 다국적 공여은행을 이용한 35명의 급성 골수성 백혈병 환자들의 비혈연 조혈모세포이식 결과를 보고하였다.<sup>10)</sup> 대상 환자들의 중앙연령은 36세(범위: 16-53세)이며 추적 중앙값은 21개월

9) 최연주 등, 2014년 대한혈액학회 추계학술대회에서 포스터로 발표

10) Hee Je Kim, Woo Sung Min, Ki Seong Eom, Byung Sik Cho, Sung Yong Kim, Ji Na Bok, Kwang Sung Kim, Chang Ki Min, Seok Lee, Seok Goo Cho, Dong Wook Kim, Jong Wook Lee and Chun Choo Kim. Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Using Multinational Unrelated Donors for Acute Myelogenous Leukemia. Korean J Hematol 2007;42:98-105.

(범위: 5-60개월)이었으며, 35명 모든 환자에서 생착이 이루어졌다. 급성 이식편대숙주질환의 발생률은 42%, 만성은 56%였다. 이식 후 2년 동안의 비재발 이식관련 사망률은 26%이며, 5년 추정 무병생존율과 무사고생존율은 각각 80%와 53%였다.

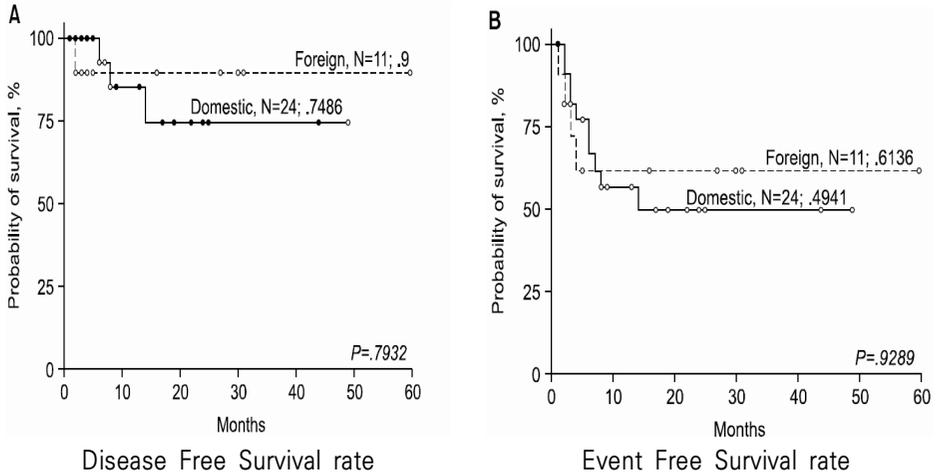


그림 2-4 비혈연 조혈모세포이식 결과 (김희제 등, 2007)

### 3.3. 경제성 평가 선행연구

Khera 등(2012)<sup>11)</sup>은 혈액관련 질환을 대상으로 다빈도로 시행되는 조혈모세포이식술의 비용 및 비용효과성에 대한 연구들을 대상으로 비교분석하였다. 감염, 이식편대숙주질환(graft-versus-host disease, GvHD)과 같이 이식 후 흔히 나타나는 합병증들이 비용에 중요한 영향을 미치는 변수로 나타났으며 대상인구집단, 비용확인 방법, 추적기간의 차이로 인해 연구간 비교에 제한이 있었다.

#### 가) 조혈모세포이식 비용

자가이식(Autologous transplantation)을 위한 초기입원 비용은 2012년 기준 USD 36,000-88,000으로 보고되었고, 동종이식(Allogeneic transplantation)은 USD 96,000-204,000으로 비용 산출 방식에 다소 차이가 있었으나 전체적으로 동종이식을 위한 초기 입원비용이 더 높았다. 대부분의 연구에서 보건의료체계관점에서 초기 100일간의 비용을 보고하였고 기증자 식별, 조혈모세포 조달 비용, 이식술 자격에 대한 환자 평가 비용은 대부분의 연구에서 제외하였다.

11) Khera N, Zeliadt SB, Lee SJ, et al. Economics of hematopoietic cell transplantation. Blood 2012;120(8):1545-1551

## 나) 조혈모세포이식 비용 관련변수

### ① 환자특성

Griffiths 등(1993)<sup>12)</sup>, Lee 등(2000)<sup>13)</sup>은 조혈모세포이식비용과 환자 나이, 성별, 질병의 위험도, 이식받는 사람의 기저상태간의 유효한 상관관계를 찾지 못하였으나, 최신 연구 결과에 따르면 심화된 질병 위험도가 높은 비용에 유의한 예측인자가 될 수 있음을 보였다<sup>14)15)16)17)</sup>.

### ② 이식요인

#### ▪ 이식센터의 역량

조혈모세포이식 프로그램이 수립되어있고, 이식기관의 경험이 풍부할수록 비용이 절감되지만, 치료한 환자의 합병증이 증가하거나 보다 적극적인 지지요법이 시행될 때 이러한 비용 절감은 상쇄된다<sup>18)19)</sup>. Svahn 등(2006)<sup>20)</sup>의 연구결과에 따르면 1977년부터 2004년까지 중증 또는 치명적<sup>21)</sup>인 급성 이식편대숙주질환(acute graft-versus-host disease,

12) Griffiths RI, Bass EB, Powe NR, Anderson GF, Goodman S, Wingard JR. Factors influencing third party payer costs for allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 1993;12(1):43-48.

13) Lee SJ, Zahrieh D, Aleya EP, et al. Comparison of T-cell-depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic diseases: clinical outcomes, quality of life, and costs. Blood. 2002;100(8):2697-2702.

14) Cordonnier C, Maury S, Esperou H, et al. Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2005;36(7):649-654.

15) Griffiths RI, Bass EB, Powe NR, Anderson GF, Goodman S, Wingard JR. Factors influencing third party payer costs for allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 1993;12(1):43-48.

16) Lin YF, Lairson DR, Chan W, et al. The costs and cost-effectiveness of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation versus bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(9):1272-1281.

17) Couban S, Dranitsaris G, Andreou P, et al. Clinical and economic analysis of allogeneic peripheral blood progenitor cell transplants: a Canadian perspective. Bone Marrow Transplant. 1998;22(12):1199-1205.

18) Bennett CL, Armitage JL, Armitage GO, et al. Costs of care and outcomes for high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancies: results from the University of Nebraska 1987 through 1991. J Clin Oncol. 1995;13(4):969-973.

19) van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, et al. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. Bone Marrow Transplant. 2002;30(4):243-251.

20) Svahn BM, Ringden O, Remberger M. Treatment costs and survival in patients with grades III-IV acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during three decades. Transplantation. 2006;81(11):1600-1603.

21) aGvHD 임상적 등급: 0 없음/ I 경증/II 중등증/III 중증/ IV 치명적

aGvHD) 환자의 치료패턴, 비용, 생존율을 분석한 결과 생존과 치료비용 모두 시간이 흐름에 따라 증가함을 확인하였다.

#### ▪ 전처치

Saito 등(2007)<sup>22)</sup>은 이식후 초기 1년 동안 저강도 전처치법(reduced intensity conditioning, RIC)환자와 고용량 화학요법(high-dose regimens)을 받은 환자를 비교한 결과 비용(중앙값)은 각각 \$80,499, \$128,253(2004년 기준)으로, 입원일수(중앙값)도 각각 21일, 39일로 나타났으며 대부분의 연구에서도 이와 유사한 결과를 보였다.

#### ▪ 이식종류

다기관 무작위배정임상연구 결과 림프종 치료를 위해 자가조혈모세포이식시 짧은 입원일수, 낮은 이식수집 비용, 지지요법의 낮은 필요성으로 인하여 조혈모세포이식 이식원 중 말초혈액 사용이 비용절감을 보였다<sup>23)</sup>. 동종조혈모세포이식의 경우 고용량 화학요법(high-dose regimen) 또는 저강도 전처치법(reduced intensity conditioning, RIC)을 사용시 조혈모세포의 출처가 비용에 유의한 예측인자는 아니었다<sup>24)25)26)</sup>. 하지만 표준위험 급성 백혈병(standard-risk acute leukemia) 소아환자에서는 골수 이식술이 말초혈액 조혈모세포(peripheral blood stem cells)보다 비용 효과적으로 나타났다.<sup>27)</sup>

#### ▪ 비혈연 기증자와 T세포제거

비혈연 기증자(unrelated donor, URD)가 비용에 영향을 주는 주요 인자로 보고되고 있다<sup>28)29)30)</sup>. 비혈연기증자 관련 연구들 간에 T세포제거(T-cell depletion, TCD)가 전

---

22) Saito AM, Cutler C, Zahrieh D, et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(2):197-207.

23) Kline RM, Meiman S, Tarantino MD, Herzig RH, Bertolone SJ Jr. A detailed analysis of charges for hematopoietic stem cell transplantation at a children's hospital. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(2):195-203.

24) Couban S, Dranitsaris G, Andreou P, et al. Clinical and economic analysis of allogeneic peripheral blood progenitor cell transplants: a Canadian perspective. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(12):1199-1205.

25) Saito AM, Cutler C, Zahrieh D, et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(2):197-207.

26) Majhail NS, Mothukuri JM, Brunstein CG, Weisdorf DJ. Costs of hematopoietic cell transplantation: comparison of umbilical cord blood and matched related donor transplantation and the impact of posttransplant complications. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(5):564-573.

27) Bennett CL, Armitage JL, Armitage GO, et al. Costs of care and outcomes for high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancies: results from the University of Nebraska 1987 through 1991. *J Clin Oncol.* 1995;13(4):969-973.

28) Saito AM, Cutler C, Zahrieh D, et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation

체비용을 낮추는 것에 대해서는 상충되는 결과가 도출되었다. Lee 등(2002)은 단일기관에서 비교분석 연구결과 T세포제거 이식의 비용이 유효하게 낮았으나(\$113,000 vs \$155,000, 2000년 기준,  $P < 0.001$ ), 미국 국립심장, 폐, 혈액연구소(National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)에서 진행한 무작위 T세포제거 경제성 연구결과 T세포제거와 조작되지 않은 기증자군 간의 대등한 비용이 발생함을 확인하였다(\$145,115 vs \$141,981, 2001년 기준,  $P = 0.63$ )<sup>31)32)</sup>. NHLBI는 이식 시 T세포제거가 단기적 비용을 감소시키긴 하지만, 잦은 입원과 이식 후 초기 6개월간 감염성 합병증으로 인한 높은 평균 입원일수가 초기 이식 후 발생하는 비용절감을 상쇄시킨다고 보고하였다. Majhail 등(2010)은 성인에서 완전일치 기증자(Matched related donor, MRD)이식과 제대혈이식(Umbilical cord blood, UCB)후 첫 100일간의 비용을 비교하였다<sup>33)</sup>. 1일 생존비용 증양값은 골수 제대혈 수여자(myeloablative UCB) \$2,082, 비골수 제대혈 수여자(nonmyeloablative UCB) \$1,156, 골수 완전일치 기증자(myeloablative MRD) \$1,016, 비골수 완전일치 기증자(non myeloablative MRD) \$612 순으로 높았다( $P < 0.001$ ). 완전일치 기증자(MRD)의 100일간 비용 후속 분석으로 소아에서의 HLA-매칭 비혈연 기증자(URD)와 제대혈(UCB)이식의 비용을 보았을 때 동등하게 나왔으며 완전일치 기증자(MRD)보다는 유효하게 낮은 비용이 도출되었다(Rizzo 등, 1999)<sup>34)</sup>.

### ③ 이식후 요인

#### ▪ 입원일수

HCT 비용 연구에서 입원기간은 상관계수가 0.39-0.9로 단기 비용에 좋은 대리 지표

---

with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(2):197-207.

29) Majhail NS, Mothukuri JM, Brunstein CG, Weisdorf DJ. Costs of hematopoietic cell transplantation: comparison of umbilical cord blood and matched related donor transplantation and the impact of posttransplant complications. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(5):564-573.

30) Majhail NS, Mothukuri JM, Macmillan ML, et al. Costs of pediatric allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *Pediatric Blood Cancer.* 2010;54(1):138-143.

31) Cordonnier C, Maury S, Esperou H, et al. Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7):649-654.

32) Svahn BM, Alvin O, Ringden O, Gardulf A, Remberger M. Costs of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2006;82(2):147-153.

33) Majhail NS, Mothukuri JM, Macmillan ML, et al. Costs of pediatric allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *Pediatric Blood Cancer.* 2010;54(1):138-143.

34) Rizzo JD, Vogelsang GB, Krumm S, Frink B, Mock V, Bass EB. Outpatient-based bone marrow transplantation for hematologic malignancies: cost saving or cost shifting? *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2811-2818.

이다<sup>35)36)37)38)</sup>. Bennett 등(1995)은 1987년부터 1991년 까지 시행된 악성림프종을 위한 자가이식 비용절감은 1일 비용의 변화 때문이 아니라 입원기간의 감소에 기인한 것임을 보여주었다<sup>39)</sup>. 스웨덴 연구그룹에서 입원비용을 절감하기 위하여 HCT 치료 환자의 pancytopenic phase때에 적극적인 자택요양 환자-대조군 연구를 진행하였다. 연구 결과 2년 생존율이 좋아졌고(70% vs 57%;  $P < 0.03$ ) 대조군 대비 자택요양군의 비용이 더 낮아짐( $RR=37$ ;  $P < 0.05$ )을 확인할 수 있었다<sup>40)</sup>.

#### ▪ 이식후 합병증

이식후 합병증은 자가이식 및 동종조혈모세포이식 모두에서 비용에 큰 영향을 미치는 요소로 많은 연구결과에서 보고하고 있다. 다국적 사전(pilot) 연구에서는 구강점막염이나쁜 임상적 결과 및 경제적 결과와 관련 있다는 결과가 보고되었고<sup>41)</sup>, Majhail 등(2009)의 연구에서는 투석, 이식실패, 기계 환기(mechanical ventilation)가 높은 비용 발생의 요소이며, Lee 등(2000)은 감염, 정맥폐쇄증, 급성 GvHD, 사망이 동종조혈모세포이식비용으로 \$15,300과 \$28,100사이로 합산되었다. 이와 유사한 연구결과로 Esperou 등(2004)은 GvHD 및 감염 발생으로 인한 €20,000의 추가 발생비용을 확인하였다<sup>42)</sup>. Svahn 등(2006)은 초기이식 기간, 이식 후 첫 1년, 이식 후 5년까지의 기간에 따라 이식 비용을 나누어 보았고, 균혈증 및 정맥폐쇄증이 세 개 그룹의 높은 비용과 관

---

35) Lee SJ, Klar N, Weeks JC, Antin JH. Predicting costs of stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):64-71.

36) van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, et al. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(4):243-251.

37) Cordonnier C, Maury S, Esperou H, et al. Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7):649-654.

38) Saito AM, Cutler C, Zahrieh D, et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(2):197-207.

39) Bennett CL, Armitage JL, Armitage GO, et al. Costs of care and outcomes for high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancies: results from the University of Nebraska 1987 through 1991. *J Clin Oncol.* 1995;13(4):969-973.

40) Svahn BM, Remberger M, Myrback KE, et al. Home care during the pancytopenic phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care. *Blood.* 2002;100(13):4317-4324.

41) Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2201-2205.

42) Espe ´rou H, Brunot A, Roudot-Thoraval F, et al. Predicting the costs of allogeneic sibling stem-cell transplantation: results from a prospective, multicenter, French study. *Transplantation.* 2004;77(12):1854-1858.

련된 유효한 예측인자로 작용하는 것을 확인할 수 있었다. 합병증 예방과 관리는 임상적 효과의 개선뿐만 아니라 비용과 사용되는 자원 또한 절감할 수 있음을 해당 연구결과로 확인할 수 있었다.

#### 다) 약물비용이 조혈모세포이식에 미치는 영향

거의 모든 연구에서 조혈모세포이식 후 첫 100일 또는 1년간 병원비 산출을 위한 약제비가 포함되며 이는 조혈모세포이식 총 비용에서 8%-39%를 차지한다<sup>43)44)45)</sup>. 약제 비용 항목 중 집락자극인자(colony-stimulating factors)와 항생제가 가장 많이 차지하는 것으로 Kline 등(1998)연구결과 확인할 수 있었다<sup>46)</sup>. 하지만 최근에는 조혈모 세포 수집에 말초혈액사용이 늘었고 새로운 면역억제제와 항감염 제제의 발전으로 약제비 비용 항목에 대한 연구가 새로 이루어져야 한다. 또한 장기 약제비용으로 인한 경제적 부담에 대한 부분은 잘 알려져 있지 않다. HCT는 면역억제제를 평생 사용하지 않아 장기 이식과는 차이가 있지만 만성 GvHD 환자의 지속적인 면역억제제 치료비용으로 인한 평가는 필요하다<sup>47)</sup>. 여러 연구결과 HCT 환자의 지지적 치료(supportive care)시 진균감염에 대한 치료비용의 경제적 부담 또한 고려하였다. 최근 연구결과에 따르면 혈액종양 환자의 항진균 예방 시 플루코나졸(Fluconazole)보다 새로 출시된 항진균제가 더 비용 효과적으로 나왔지만 환자간의 다양한 이질성, 기저질환, 병원 시설, 약제간의 비교(head-to-head trial)가 부족하여 완전한 권고를 내리기 힘든 실정이다<sup>48)</sup>.

43) Barr R, Furlong W, Henwood J, et al. Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: a rudimentary model to generate estimates for the timely formulation of clinical policy. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1413-1420.

44) Bennett C, Waters T, Stinson T, et al. Valuing clinical strategies early in development: a cost analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(5):555-560.

45) Dufoir T, Saux MC, Terraza B, et al. Comparative cost of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(4):323-329.

46) Kline RM, Meiman S, Tarantino MD, Herzig RH, Bertolone SJ Jr. A detailed analysis of charges for hematopoietic stem cell transplantation at a children's hospital. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(2):195-203.

47) Stewart BL, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2004;104(12):3501-3506.

48) Pechlivanoglou P, De Vries R, Daenen SM, Postma MJ. Cost benefit and cost effectiveness of antifungal prophylaxis in immunocompromised patients treated for haematological malignancies: reviewing the available evidence. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(9):737-751.



## 조혈모세포이식

### 국내시술현황

#### 1. 자료원

국내 조혈모세포이식 시술현황을 살펴보기 위하여 국민건강보험공단(이하 공단)의 건강보험 청구자료에서 진료일 기준으로 2002년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 전국 의료기관에서 조혈모세포이식 관련 시술을 받은 환자의 전체 의료이용 청구자료 (NHIS-2016-1-053)와 자격자료를 이용하였다.

표 3-1 건강보험 청구자료 내역

진료기간	2002.1.1.~2014.12.31. (13개년도)	
요양기관 종별	종합병원, 일반병원, 요양병원, 의원, 보건소	
보험자 종별	건강보험, 의료급여	
대상자	조혈모세포이식 관련 시술을 받은 대상자	
청구자료 상세내역	테이블	내용
	T200	명세서 요약정보
	T300	세부처치 및 원내 처방내역(진료내역)
	T400	상병내역
	T600	처방전 교부 상세내역
	자격자료	보험 자격자료

공단의 건강보험 청구자료에서 조혈모세포이식 관련 시술을 받은 대상자를 정의하기 위해서 다음 행위코드를 정의하였다. 조혈모세포이식 관련 행위코드는 2008년에 변경되어, 2008년 이전과 이후로 나누어 코드를 정의하였으며, 자세한 내용은 다음 <표 3-2>에 제시하였다.

표 3-2 조혈모세포이식 관련 행위코드

연도	수가코드	설명
2004~ 2007	X5011	마105가(1) 동종골수조혈모세포이식-동종골수세포 수집
	X5012	마105가(1) <sup>주1</sup> 동종골수조혈모세포이식-동종골수세포 수집(만6세미만)
	X5013	마105가(2) 동종골수조혈모세포이식-동종골수의 생체외 처리 및 주입
	X5014	마105가(2) <sup>주1</sup> 동종골수조혈모세포이식-동종골수의 생체외 처리 및 주입(만6세미만)
	X5020	마105나 <sup>주2</sup> 자가조혈모세포이식-냉동처리료 및 보관료
	X5021	마105나(1) 자가골수조혈모세포이식
	X5022	마105나(1) <sup>주1</sup> 자가골수조혈모세포이식(만6세미만)
	X5023	마105나(2) 자가말초혈액조혈모세포이식
	X5024	마105나(2) <sup>주1</sup> 자가말초혈액조혈모세포이식(만6세미만)
	X5031	마105다(1) 제대혈조혈모세포이식-제대혈수집
	X5032	마105다(2) 제대혈조혈모세포이식-제대혈 조혈모세포 주입
	X5033	마105다(2) 제대혈조혈모세포이식-제대혈 조혈모세포 주입(만6세미만)
	X5041	마105라 동종말초혈액조혈모세포이식
	X5042	마105라 <sup>주1</sup> 동종말초혈액조혈모세포이식(만6세미만)
2008~ 2014	X5020	마105다(1) 조혈모세포이식-조혈모세포의 이식 준비(냉동처리 및 보관)
	X5031	마105가(3) 제대혈조혈모세포이식-조혈모세포의 수집(제대혈)
	X5051	마105-1 동종 기증자 림프구 주입(채집료 포함)
	X5061	마105가(1) 조혈모세포이식-조혈모세포수집(골수-동종)
	X5062	마105가(1) 조혈모세포이식-조혈모세포수집(골수-자가)
	X5063	마105가(2)(가) 조혈모세포이식-조혈모세포수집(말초혈액-동종)
	X5064	마105가(2)(나) 조혈모세포이식-조혈모세포수집(말초혈액-자가)
	X5111	마105나(1) 조혈모세포이식-조혈모세포의생체외처리(골수, 말초혈액)(T-세포제거)
	X5112	마105나(2) 조혈모세포이식-조혈모세포의생체외처리(골수, 말초혈액)(적혈구제거)
	X5113	마105나(3) 조혈모세포이식-조혈모세포의생체외처리(골수, 말초혈액)(혈장제거)
	X5114	마105나(4) 조혈모세포이식-조혈모세포의생체외처리(골수, 말초혈액)(종양세포제거)
	X5115	마105나(5) 조혈모세포이식-조혈모세포의생체외처리(골수, 말초혈액)(단핵구농축)
	X5120	마105다(2) 조혈모세포이식-조혈모세포의이식준비(냉동된 조혈모세포의 해동)
	X5131	마105라(1)(가) 조혈모세포이식-조혈모세포의주입(골수-동종)
	X5132	마105라(1)(나) 조혈모세포이식-조혈모세포의주입(골수-자가)
	X5133	마105라(2)(가) 조혈모세포이식-조혈모세포의주입(말초혈액-동종)
X5134	마105라(2)(나) 조혈모세포이식-조혈모세포의주입(말초혈액-자가)	
X5135	마105라(3)(가) 조혈모세포이식-조혈모세포의주입(제대혈-동종)	
X5136	마105라(3)(나) 조혈모세포이식-조혈모세포의주입(제대혈-자가)	

주1: 만6세미만의 소아에 대하여는 소정점수의 10%를 가산

주2: 냉동처리료 및 보관료로 6.263.54점을 산정

본 연구에서는 조혈모세포이식 관련 행위코드 중 조혈모세포 주입코드가 청구된 경우를 조혈모세포이식 건으로 정의하였으며, 행위코드에 따라 동종조혈모세포이식 또는 자가조혈모세포이식 및 골수이식, 말초혈액이식, 제대혈이식 여부를 분류하였다.

표 3-3 조혈모세포이식 행위코드

연도	수가코드	설명	분류1	분류2
2004~ 2007	X5013	동종골수조혈모세포이식-동종골수의 생체외 처리 및 주입	동종	골수
	X5014	동종골수조혈모세포이식-동종골수의 생체외 처리 및 주입(만6세미만)	동종	골수
	X5021	자가골수조혈모세포이식	자가	골수
	X5022	자가골수조혈모세포이식(만6세미만)	자가	골수
	X5023	자가말초혈액조혈모세포이식	자가	말초혈액
	X5024	자가말초혈액조혈모세포이식(만6세미만)	자가	말초혈액
	X5032	제대혈조혈모세포이식-제대혈 조혈모세포 주입		제대혈
	X5033	제대혈조혈모세포이식-제대혈 조혈모세포 주입(만6세미만)		제대혈
	X5041	동종말초혈액조혈모세포이식	동종	말초혈액
	X5042	동종말초혈액조혈모세포이식(만6세미만)	동종	말초혈액
2008~ 2014	X5131	조혈모세포이식-조혈모세포의 주입(골수-동종)	동종	골수
	X5132	조혈모세포이식-조혈모세포의 주입(골수-자가)	자가	골수
	X5133	조혈모세포이식-조혈모세포의 주입(말초혈액-동종)	동종	말초혈액
	X5134	조혈모세포이식-조혈모세포의 주입(말초혈액-자가)	자가	말초혈액
	X5135	조혈모세포이식-조혈모세포의 주입(제대혈-동종)	동종	제대혈
	X5136	조혈모세포이식-조혈모세포의 주입(제대혈-자가)	자가	제대혈

질환별 조혈모세포이식 현황 및 성적을 비교하기 위하여 조혈모세포이식을 시행한 대상자들의 주상병을 6개 범주로 분류하였으며, 이식성적 비교 시 고형종양(solid tumor) 및 기타(others), 일부 질환을 추가로 제외하였다. 이식편대숙주질환(Graft versus host disease, GvHD)은 ICD-10기준 상병코드 T860(골수이식거부, 이식편대숙주 반응 또는 병)으로 정의하였다.

표 3-4 질환 정의 및 분류

분류	상병코드	명칭	비고*
고형종양 (solid tumors)	C17	소장의 악성 신생물	제외
	C18	결장의 악성 신생물	
	C22	간 및 간내 담관의 악성 신생물	
	C26	기타 및 부위불명 소화기관의 악성 신생물	
	C34	기관지 및 폐의 악성 신생물	
	C38	심장, 종격 및 흉막의 악성 신생물	
	C40	사지의 뼈 및 관절연골의 악성 신생물	
	C41	기타 및 상세불명 부위의 뼈 및 관절연골의 악성 신생물	
	C44	기타 피부의 악성 신생물	
	C47	말초신경 및 자율신경계의 악성 신생물	
	C48	후복막 및 복막의 악성 신생물	
C49	기타 결합 및 연 조직의 악성 신생물		

분류	상병코드	명칭	비고*
	C50	유방의 악성 신생물	
	C54	자궁체부의 악성 신생물	
	C56	난소의 악성 신생물	
	C62	고환의 악성 신생물	
	C64	신우를 제외한 신장의 악성 신생물	
	C65	신우의 악성 신생물	
	C68	기타 및 상세불명의 비뇨기관의 악성 신생물	
	C69	눈 및 눈부속기의 악성 신생물	
	C70	수막의 악성 신생물	
	C71	뇌의 악성 신생물	
	C72	척수, 뇌신경 및 중추 신경계통의 기타 부위의 악성 신생물	
	C74	부신의 악성 신생물	
	C75	기타 내분비선 및 관련구조물의 악성 신생물	
	C76	기타 및 부위불명의 악성 신생물	
	C79	기타 및 상세불명 부위의 이차성 악성 신생물	
C80	부위의 명시가 없는 악성 신생물		
림프증식성질환 (lymphoproliferative disorders)	C81	호지킨림프종	
	C82	소포성 림프종	
	C83	비소포성 림프종	
	C84	성숙 T/NK-세포림프종	
	C85	기타 및 상세불명 유형의 비호지킨림프종	
	C86	T/NK-세포 림프종의 기타 명시된 형태	
	C88	악성면역증식질환	제외
C96	림프, 조혈 및 관련 조직의 기타 및 상세불명의 악성 신생물		
백혈병 (leukemias)	D46	골수형성이상증후군	
	C91	림프성 백혈병	
	C92	골수성 백혈병	
	C93	단핵구성 백혈병	
	C94	명시된 세포형의 기타 백혈병	
	C95	상세불명 세포형의 백혈병	
비악성 장애 (nonmalignant disorders)	D56	지중해빈혈	
	D58	기타 유전성 용혈성 빈혈	
	D59	후천성 용혈성 빈혈	
	D60	후천성 순수적혈구 무형성[적모구감소증]	
	D61	기타 무형성 빈혈	
	D64	기타 빈혈	
	D69	자반 및 기타 출혈성 병태	제외
	D70	무과립구증	
	D71	다형핵호중구의 기능장애	
	D81	복합 면역결핍증	
	D82	기타 주요 결손과 관련된 면역결핍	
D84	기타 면역결핍		
림프종 골수종 (lymphoma myeloma malignant disorder)	C90	다발성 골수종 및 악성 형질세포신생물	
	E85	아밀로이드증	
기타(others)	D65	파종성 혈관내 응고 [탈피브린증후군]	
	D75	혈액 및 조혈기관의 기타 질환	제외
	D76	림프세망 및 세망조직구 조직의 참여를 동반한 기타 명시된 질환	

분류	상병코드	명칭	비고*
	E71	축쇄아미노산 및 지방산 대사장애	
	E75	스핑고지질대사장애 및 기타 지질축적장애	
	G62	기타 다발신경병증	
	I10	본태성(일차성)고혈압	
	J80	성인호흡곤란증후군	
	J81	폐부종	
	M17	무릎관절증	
	M32	전신성 홍반루푸스	
	N17	급성 신부전	
	Q78	기타 골연골형성이상	
	T86	이식된 기관 및 조직의 실패 및 거부	
	Z51	기타의료	
	Z52	기관 및 조직의 기증자	
	Z94	이식된 기관 및 조직의 상태	
	D33	뇌 및 기타 중추신경계통의 기타 부분의 양성 신생물	
	D43	뇌 및 중추 신경계의 행동양식 불명 또는 미상의 신생물	
	D45	진성 적혈구증가증	
	D47	림프, 조혈 및 관련조직의 행동양식 불명 및 미상의 기타 신생물	
	B02	대상포진, 성글스, 조나	
	B25	거대세포바이러스병	
	S72	대퇴골의 골절	

\* 국내 조혈모세포 이식 성적 비교 시 대상자 제외

조혈모세포이식 관련 비용 분석 시 연도별 전체기관의 수가조정률을 반영하여 2014년 기준 비용으로 산출하였으며, 반영된 수가조정률은 다음과 같다.

표 3-5 연도별 수가조정률

연도	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
조정률(%)	2.3	1.94	2.22	2.05	1.64	2.20	2.36	2.36

## 2. 시술현황 분석대상자 정의

조혈모세포이식의 국내시술현황을 파악하기 위해서 2002년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 조혈모세포이식 관련 행위코드가 청구된 16,069명(명세서 3,308,837건) 중에서 명세서 중복 청구로 심결요양급여비용이 0원으로 수정된 명세서 5,193건을 제외한 16,069명(명세서 3,303,644건)을 대상으로 하였다.

조혈모세포이식 관련 시술 중 조혈모세포를 주입받은 대상자 12,477명을 선정하였고 이 중 자격자료가 누락된 36명, 2008년 이전에 이식받은 1,597명을 제외한 10,993명을 대상으로 2008년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 조혈모세포이식 국내시술현황을

살펴보았다. 국내시술현황 파악이 목적이므로, 2008년 이전과 이후에 모두 시술을 받은 대상자의 경우, 2008년 이후 시술만 분석에 포함되었다.

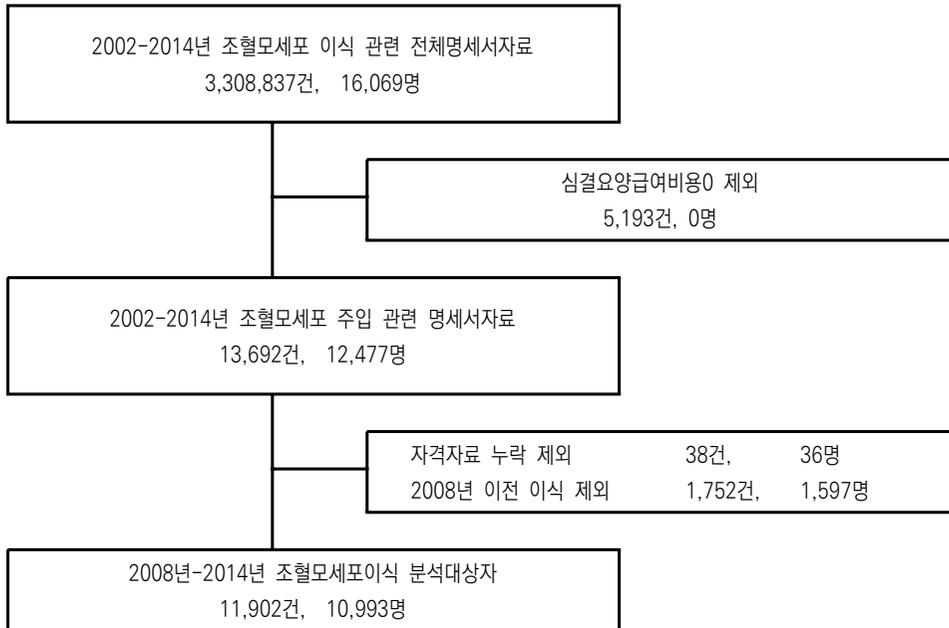


그림 3-1 국내 조혈모세포이식 현황 분석 대상자 선정 흐름도

### 3. 국내 시술현황

#### 3.1. 연도별 시술현황

연도별 조혈모세포이식 현황을 살펴본 결과, 시간이 지남에 따라 전체적인 조혈모세포 이식이 증가함을 확인할 수 있었다(그림 3-2).

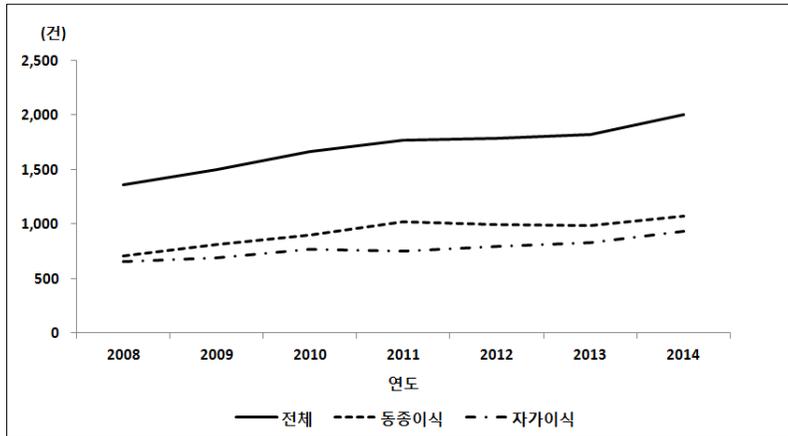


그림 3-2 연도별 조혈모세포이식 현황

이식원(골수, 말초혈액, 제대혈)에 따라 연도별 이식현황을 살펴본 결과, 동종이식에서 말초혈액인 경우가 2008년 70.2%인 반면, 2014년 86.8%로 연도가 지남에 따라 말초혈액 이식이 차지하는 비율이 증가하는 것을 확인할 수 있었고, 골수이식의 경우, 2008년 26.0%에서 2014년 8.7%로 연도가 지남에 따라 감소하는 것으로 나타났다(표 3-6). 자가이식에서는 연도별 경향은 뚜렷하게 나타나지 않았고, 90%이상에서 말초혈액으로 이식을 하는 것으로 나타났다.

#### 3.2. 질환별 시술현황

질환별로 이식현황을 살펴본 결과, 백혈병이 5,384명(45.2%)로 가장 많았고, 다음으로 림프종 골수종, 림프증식성 질환이 각각 18.6%, 18.3%로 많은 것으로 나타났다(표 3-7). 자가이식은 고형종양, 림프종 골수종, 림프증식성 질환일 때 각각 98.9%, 95.6%, 89% 시행하였고, 동종이식은 비약성 장애, 백혈병일 때 각각 99.6%, 92.7% 시행한 것으로 나타났다.

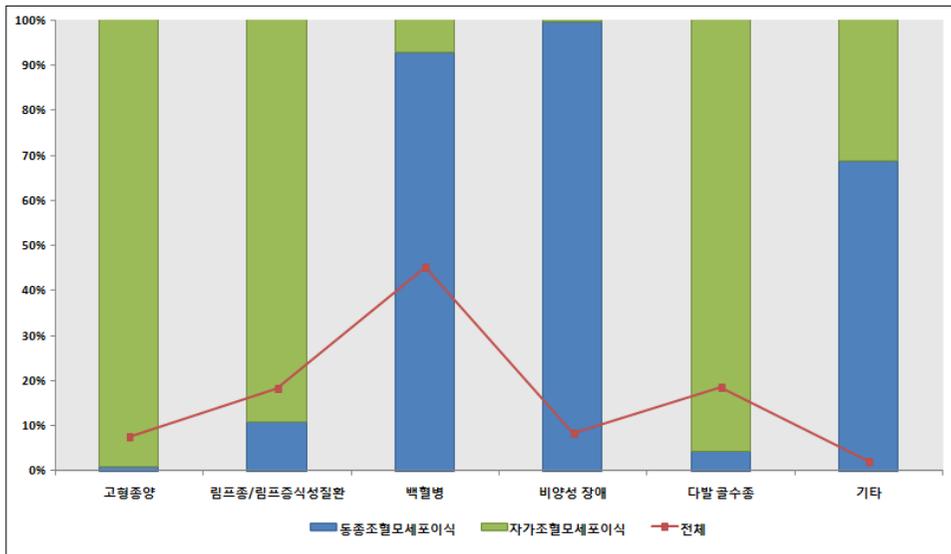


그림 3-3 질환별 조혈모세포 이식 현황

### 3.3. 성별, 연령에 따른 조혈모세포이식 현황

성별에 따라 동종조혈모세포이식과 자가조혈모세포이식 현황을 확인한 결과 남성이 각각 56.5%, 58.9%로 여성보다 많은 것으로 나타났고, 연령별로 동종조혈모세포이식은 50세 이상에서 26.4%, 18세 미만과 40대가 각각 20.7%, 20.3%로 연령대가 고르게 퍼져있었던 반면, 자가조혈모세포이식은 50세 이상이 50.5%로 절반을 차지하는 것으로 나타났다(표 3-8).

표 3-6 연도별 조혈모세포이식 현황

연도	전체 N=11,902	동종조혈모세포이식				자기조혈모세포이식			
		전체 N=6,481 n(%)	결수 N=1,021 n(%)	말초혈액 N=5,228 n(%)	제대혈 N=232 n(%)	전체 N=5,421 n(%)	결수 N=98 n(%)	말초혈액 N=5,315 n(%)	제대혈 N=8 n(%)
2008	1,358	707(52.1)	184(26.0)	496(70.2)	27(3.8)	651(47.9)	38(5.8)	610(93.7)	3(0.5)
2009	1,502	809(53.9)	179(22.1)	601(74.3)	29(3.6)	693(46.1)	10(1.4)	682(98.4)	1(0.1)
2010	1,660	896(54.0)	182(20.3)	675(75.3)	39(4.4)	764(46.0)	10(1.3)	752(98.4)	2(0.3)
2011	1,768	1,022(57.8)	170(16.6)	831(81.3)	21(2.1)	746(42.2)	11(1.5)	735(98.5)	0(0.0)
2012	1,789	991(55.4)	110(11.1)	849(85.7)	32(3.2)	798(44.6)	6(0.8)	792(99.2)	0(0.0)
2013	1,817	985(54.2)	103(10.5)	846(85.9)	36(3.7)	832(45.8)	16(1.9)	814(97.8)	2(0.2)
2014	2,008	1,071(53.3)	93(8.7)	930(86.8)	48(4.5)	937(46.7)	7(0.7)	930(99.3)	0(0.0)

(건, %)

표 3-7 질환별 조혈모세포이식 현황

질환	전체 N=11,902	동종조혈모세포이식				자기조혈모세포이식			
		전체 N=6,481	골수 N=1,021	말초혈액 N=5,228	제대혈 N=232	전체 N=5,421	골수 N=98	말초혈액 N=5,315	제대혈 N=8
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
고형종양 (solid tumors)	904	10(1.1)	0(0.0)	9(90.0)	1(10.0)	17(1.9)	874(97.8)	3(0.3)	
림프종/림프증식성질환 (lymphoma)	2,172	238(11.0)	16(6.7)	216(90.8)	6(2.5)	33(1.7)	1899(98.2)	2(0.1)	
백혈병 (leukemias)	5,384	4,992(92.7)	686(13.7)	4120(82.5)	186(3.7)	14(3.6)	377(96.2)	1(0.3)	
비악성 장애 (nonmalignant disorders)	980	976(99.6)	293(30.0)	651(66.7)	32(3.3)	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	
다발 골수종 (multiple myeloma)	2,218	97(4.4)	5(5.2)	92(94.8)	0(0.0)	32(1.5)	2088(98.4)	1(0.0)	
기타 (others)	244	168(68.9)	21(12.5)	140(83.3)	7(4.2)	1(1.3)	75(98.7)	0(0.0)	

(건)

표 3-8 성, 연령에 따른 조혈모세포이식 현황

질환	전체 N=11,902	동종조혈모세포이식				자기조혈모세포이식				제대혈 N=8 n(%)	
		전체 N=6,481 n(%)	골수 N=1,021 n(%)	말초혈액 N=5,228 n(%)	제대혈 N=232 n(%)	전체 N=5,421 n(%)	골수 N=98 n(%)	말초혈액 N=5,315 n(%)			
<b>성별</b>											
남자	6,856	3,661(56.5)	535(52.4)	3,001(57.4)	125(53.9)	3,195(58.9)	51(52.0)	3,138(59.0)	6(75.0)		
여자	5,046	2,820(43.5)	486(47.6)	2,227(42.6)	107(46.1)	2,226(41.1)	47(48.0)	2,177(41.0)	2(25.0)		
<b>연령</b>											
mean±sd	38.5±18.9	35.2±17.8	32±16.5	36.6±17.5	16.5±16.6	42.4±19.5	39.8±19.9	42.5±19.4	15.1±19.2		
18세 미만	2,301	1,340(20.7)	250(24.5)	933(17.8)	157(67.7)	961(17.7)	17(17.3)	938(17.6)	6(75.0)		
18~29	1,485	1,084(16.7)	179(17.5)	879(16.8)	26(11.2)	401(7.4)	12(12.2)	389(7.3)	0(0.0)		
30~39	1,443	1,027(15.8)	195(19.1)	811(15.5)	21(9.1)	416(7.7)	9(9.2)	406(7.6)	1(12.5)		
40~49	2,224	1,317(20.3)	227(22.2)	1,080(20.7)	10(4.3)	907(16.7)	20(20.4)	887(16.7)	0(0.0)		
50세 이상	4,449	1,713(26.4)	170(16.7)	1,525(29.2)	18(7.8)	2,736(50.5)	40(40.8)	2,695(50.7)	1(12.5)		

(건)

### 3.4. 조혈모세포이식 관련 청구금액

조혈모세포이식비용을 확인한 결과 동종조혈모세포이식관련 평균 청구금액이 약 3,844만원으로 자가조혈모세포이식 관련 평균비용 2,402만원보다 높은 것으로 나타났다. 질환별로 살펴보면, 동종조혈모세포이식의 경우 림프종/림프증식성질환일 때 약 4,420만원으로 가장 높았던 반면, 자가조혈모세포이식의 경우 고형종양일 때 평균비용이 약 2,915만원으로 가장 높게 나타났다.

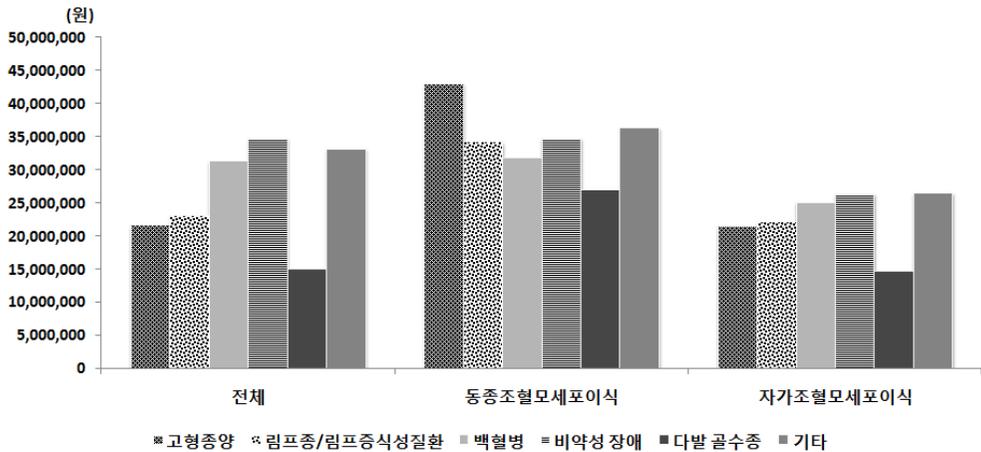


그림 3-4 질환별 동종조혈모세포이식과 자가조혈모세포이식 청구금액(중앙값)

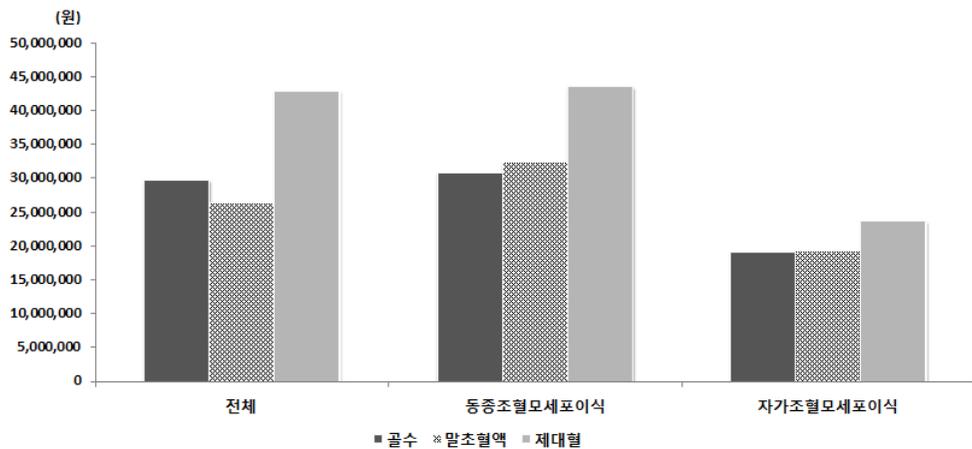


그림 3-5 이식원에 따른 조혈모세포이식관련 청구금액(중앙값)

표 3-9 질환별 동종조혈모세포이식과 자기조혈모세포이식 관련 치료비용

	전체			동종조혈모세포이식			자기조혈모세포이식		
	환자수(명)	평균	표준편차	환자수(명)	평균	표준편차	환자수(명)	평균	표준편차
전체	11,901	31,872,578	20,798,884	6,481	38,440,446	21,688,821	5,420	24,019,008	16,542,651
고형종양	904	29,311,565	21,291,309	10	43,385,765	23,804,726	884	29,154,136	21,223,622
림프종/ 림프구성성질환	2,171	28,610,483	19,139,731	238	44,198,037	30,391,409	1,933	26,691,271	16,264,589
백혈병	5,384	37,110,774	20,851,417	4,992	37,754,177	21,064,770	392	28,917,239	15,784,431
비약성 장애	980	39,663,123	20,706,973	976	39,722,636	20,717,043	4	25,142,139	12,402,975
다발 골수종	2,218	19,291,250	14,765,088	97	40,361,184	32,801,600	2,121	18,327,666	12,570,547
기타	244	37,878,189	20,680,612	168	41,823,577	21,371,702	76	29,156,807	16,022,927

(원)

표 3-10 이식원에 따른 조혈모세포이식관련 치료비용

	전체			동종조혈모세포이식			자기조혈모세포이식		
	환자수(명)	평균	표준편차	환자수(명)	평균	표준편차	환자수(명)	평균	표준편차
전체	11,901	31,872,578	20,798,884	6,481	38,440,446	21,688,821	5,420	24,019,008	16,542,651
골수	1,119	34,138,319	18,093,023	1,021	35,273,199	18,205,994	98	22,314,726	11,524,590
말초혈액	10,542	31,201,344	20,617,502	5,228	38,474,183	21,707,702	5,314	24,046,206	16,628,644
제대혈	240	50,792,522	29,264,988	232	51,618,811	29,374,399	8	26,830,167	9,392,313

(원)

## IV

# 조혈모세포이식시 이식 관련 의사선호도 설문조사

## 1. 조사개요

### 1.1. 설문지 개발

앞 장에서 살펴본 2008년-2014년 국내 동종조혈모세포이식은 약 6,480여건 시행되고 있으며 점차 증가하고 있는 경향을 보였다. 국내 관련 임상전문가들이 동종 조혈모세포이식시 이식원 선정기준 및 선호에 대한 검토가 이루어진 바 없다. 따라서 본 연구에서 동종 조혈모세포이식에 대한 의료인들의 인식을 조사하기 위하여 혈액전문의를 대상으로 설문조사를 실시하였다. 이는 국내 동종조혈모세포이식의 현황을 설명하기 위한 중요한 참고자료가 될 수 있다.

관련 선행연구가 부족한 관계로, 연구진 내부 회의를 통하여, 설문지 초안은 의학 전문서적 및 선행 연구문헌을 바탕으로 작성하였으며, 혈액전문의의 검토 및 의견 수렴과정을 통해 설문지 문항이 수정·보완되었다. 설문조사의 문항은 1) 응답자의 기본 특성, 2) 대상 질환 및 환자의 상태별 이식원 선호도, 3) 이식원 결정요인 등을 알아보기 위하여 구성하였으며 세부구성은 아래 <표 4-1>와 같다. 질환별로 응답이 달라질 수 있는 점을 고려하여, 조혈모세포이식이 필요한 대상 질환 중, 국내에서 이식 빈도가 높은 질환 4개(급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 재생불량성 빈혈)를 최종 선정하여 증례 및 설문 문항을 구성하였다. 또한 설문조사에서는 응답자의 이식원 선호도를 알아보기 위하여, 선택된 4개 질환별로 가상의 시나리오를 구축하고, 각 시나리오별로 응답자가 생각하는 최적의 이식원과 그 선정사유를 응답하도록 하였다. 마지막으로 조혈모세포 이식 시 전반적인 고려사항 및 근거기준과 함께 국내 임상 가이드라인의 필요성에 대해서도 질문하였다.

표 4-1 설문지 구성

1. 응답자 기본특성	
- 성별, 경력(전문의 자격 취득 이후 기간), 근무병원, 근무지역	
2. 이식원 선호도	
- 급성골수성백혈병	a. 반일치 혈연 b. 부분일치 비혈연 국내 기증자(HLA 6/8) c. 완전일치 대만 기증자(HLA 8/8)
- 급성림프구성백혈병	a. 반일치 혈연 b. 부분일치 일본 기증자(HLA 7/8) c. 완전일치 미국 기증자(HLA 8/8) d. 부분일치 비혈연 국내 기증자(HLA 6/8)
- 만성골수성백혈병	a. 반일치 혈연 b. 부분일치 비혈연 국내 기증자(HLA 6/8) c. 완전일치 대만 기증자(HLA 8/8)
- 재생불량성빈혈	a. 반일치 혈연 b. 부분일치 일본 기증자(HLA 7/8) c. 완전일치 미국 기증자(HLA 8/8) d. 부분일치 비혈연 국내 기증자(HLA 6/8)
3. (질환별/단일응답) 이식원 선택요인	
a. 임상적 효과, b. 시간, c. 비용, d. 합병증, e. 기타	
4. (일반/복수응답 가능) 이식 결정시 가장 결정적으로 영향을 미치는 요인	
a. 환자의 건강상태, b. 치료효과, c. 이식 합병증, d. 환자의 경제적 부담, e. 국내 건강보험 급여기준, f. 기타	
5. 기증자 선택 시 우선 기준	
a. 임상교과서나 저널, b. 임상가이드라인, c. 국내 건강보험 급여기준, d. 과거 임상적 경험, e. 기타	
6. 임상가이드라인 필요성 유무	
a. 매우 필요함, b. 필요함, c. 보통, d. 필요하지 않음, e. 전혀 필요하지 않음	
7. (자유기술) 조혈모세포 이식과 관련한 국내 근거생성이 필요하다고 생각하는 분야	

## 1.2. 설문 조사대상 선정

설문은 5월 29, 30일 양일간 대한혈액학회 춘계학술대회에 참여한 혈액전문을 대상으로 대면설문을 시행하였다. 설문조사 한국보건의료연구원 소속 연구원 1인과 서울대학교병원 소속 연구 간호사 2인에 의해 이루어졌으며, 개인정보보호를 위하여 응답자들로부터 개인정보 수집·이용·제공 동의 및 연구 참여에 대한 동의를 받은 이후에 설문이 이루어졌다.

## 2. 조사결과

### 2.1. 응답자 기본 특성

응답자는 총 55명으로 이는 2015년 대한혈액학회 춘계학술대회 등록자 195명 중 28%에 해당하는 수치이다. 응답자들의 기본 특성을 분석한 결과, 남성 응답자가 여성 응답자에 비해 약 2배 많았으며(남성 37명, 여성 18명), 임상경력은 10-19년이 가장 많은 것으로 조사되었다. 전체 응답자 중 경력 10년 이상의 응답자는 65.5%에 달하였다. 설문 대상의 52.7%가 사립대학병원에 종사하고 있었으며, 서울 지역에서 근무하는 대상자의 비율이 76%로 다수를 차지하였는데 이는 설문이 서울 지역에서 개최하는 혈액학회 참석자를 대상으로 이루어졌기 때문인 것으로 보인다.

표 4-2 응답자 기본 특성

	빈도(%)
<b>전체</b>	55(100.0%)
<b>성별</b>	
남성	37(67.3%)
여성	18(32.7%)
<b>임상경력</b>	
3년 미만	5(9.1%)
3-9년	14(25.4%)
10년-19년	21(38.2%)
20년 이상	15(27.3%)
<b>종사의료기관</b>	
국립대학병원	17(30.9%)
사립대학병원	29(52.7%)
종합병원	4(7.3%)
기타	5(9.1%)
<b>지역</b>	
서울/경기	42(76.4%)
충청	1(1.8%)
경상	6(10.9%)
호남	4(7.3%)
강원	2(3.6%)

### 2.2. 질환별 이식원 선호도 및 선호요인

#### 가) 급성 골수성 백혈병

설문 응답자를 대상으로 조혈모세포 이식을 필요로 하는 급성 골수성 백혈병의 환자증례는 아래와 같이 제시되었으며, 이와 같은 증례에서 응답자가 생각하는 최적의 이식원 선택 및 선택요인을 설문한 결과는 <표 4-3>, <표 4-4>과 같다.

연령: 49세 남성 환자  
 질병: 급성 골수성 백혈병  
 진단시점: 2013년 4월  
 특이사항: 항암치료 후 10개월 만에 재발, 관해유도 항암 재치료 후 관해상태  
 기증자 선택

- 혈연: 반일치
- 비혈연: HLA 6/8 일치 국내 기증자, HLA 8/8 일치 대만 기증자
- 제대혈: 부적합

급성 골수성 백혈병의 이식원 선택 시, 반일치 혈연 및 국내 부분일치 비혈연(HLA 6/8 matched) 대비 HLA 타입이 완전 일치하는 해외 기증자를 선호하는 비율이 약 3배 더 높게 나타났으며, 혈연 기증자로부터의 반일치 시술 또한 비혈연 부분일치 기증자에 비해 선호되는 것으로 조사되었다.

표 4-3 급성 골수성 백혈병 이식원 선택

	반일치 혈연	(국내) 부분일치 비혈연	(해외) 완전일치	전체
<b>전체</b>	15(27.3%)	3(5.4%)	37(67.3%)	55(100.0%)
<b>임상경력</b>				
10년 미만	4(21.1%)	1(5.3%)	14(73.7%)	19(100.0%)
10-19년	8(38.1%)	0(0.0%)	13(61.9%)	21(100.0%)
20년 이상	3(20.0%)	2(13.3%)	10(66.7%)	15(100.0%)
<b>의료기관</b>				
국립대학병원	6(35.3%)	2(11.8%)	9(52.9%)	17(100.0%)
사립대학병원	8(27.6%)	1(3.5%)	20(69.0%)	29(100.0%)
종합병원	0(0.0%)	0(0.0%)	4(100.0%)	4(100.0%)
기타	1(20.0%)	0(0.0%)	4(80.0%)	5(100.0%)

이식원 선택의 요인으로는 임상적 효과를 가장 중요하게 생각하는 것으로 나타났으며, 환자의 상태가 중증이고 이식이 빨리 이루어져야 하는 만큼, 타 질환 대비 시간을 고려하는 비율이 높았다(14.6%). 또한, 낮은 수치이나 환자가 부담하는 비용에 대해 고려한다는 응답자(2명, 6.9%)는 모두 사립대학병원에 근무하는 전문의인 것으로 나타났다.

표 4-4 급성 골수성 백혈병 이식원 선택요인

	임상적 효과	시간	비용	합병증	전체
<b>전체</b>	38(69.1%)	8(14.6%)	2(3.6%)	7(12.7%)	55(100.0%)
<b>임상경력</b>					
10년 미만	12(63.2%)	2(10.5%)	1(5.3%)	4(21.1%)	19(100.0%)
10-19년	15(71.4%)	4(19.1%)	0(0.0%)	2(9.5%)	21(100.0%)
20년 이상	11(73.3%)	2(13.3%)	1(6.7%)	1(6.7%)	15(100.0%)
<b>의료기관</b>					
국립대학병원	10(58.8%)	5(29.4%)	0(0.0%)	2(11.8%)	17(100.0%)
사립대학병원	21(72.4%)	3(10.3%)	2(6.9%)	3(10.3%)	29(100.0%)
종합병원	3(75.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(25.0%)	4(100.0%)
기타	4(80.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(20.0%)	5(100.0%)

#### 나) 급성 림프구성 백혈병

설문 응답자를 대상으로 조혈모세포 이식을 필요로 하는 급성 림프구성 백혈병의 환자 증례는 아래와 같이 제시되었으며, 이와 같은 증례에서 응답자가 생각하는 최적의 이식원 선택 및 선택요인을 설문한 결과는 <표 4-5>, <표 4-6>와 같다.

연령: 40세 여성 환자  
 질병: 급성 림프구성 백혈병  
 진단시점: 2015년 4월  
 특이사항: Philadelphia 염색체 이상을 동반한 고위험군 환자  
 기증자 선택

- 혈연: 반일치
- 비혈연: HLA 6/8 일치 국내 기증자, HLA 7/8 일치 일본 기증자  
 HLA 8/8 일치 미국 기증자 (백인)
- 제대혈: 부적합

급성 림프구성 백혈병 환자에서는 HLA 타입이 완전일치(8/8) 하는 기증자를 더 선호(60%)하는 것으로 나타났으며, 혈연 기증자의 반일치 시술을 선택한 응답자 비율이 두 번째로 높았다(16.4%). HLA 타입이 7/8 일치하는 해외 기증자와 HLA 타입이 6/8 일치하는 국내 비혈연 기증자 간의 선호도에는 큰 차이가 없었다.

표 4-5 급성 림프구성 백혈병 이식원 선택

	반일치 혈연	(일본) 부분일치 HLA 7/8	(미국) 완전일치	(국내) 부분일치 비혈연 HLA 6/8	전체
<b>전체</b>	9(16.4%)	6(10.9%)	33(60.0%)	7(12.7%)	55(100.0%)
<b>임상경력</b>					
10년 미만	4(21.1%)	4(21.1%)	9(47.4%)	2(10.5%)	19(100.0%)
10-19년	3(14.3%)	1(4.8%)	14(66.7%)	3(14.3%)	21(100.0%)
20년 이상	2(13.3%)	1(6.7%)	10(66.7%)	2(13.3%)	15(100.0%)
<b>의료기관</b>					
국립대학병원	1(5.9%)	3(17.6%)	10(58.8%)	3(17.7%)	17(100.0%)
사립대학병원	8(27.6%)	2(6.9%)	16(55.2%)	3(10.3%)	29(100.0%)
종합병원	0(0.0%)	0(0.0%)	4(100.0%)	0(0.0%)	4(100.0%)
기타	0(0.0%)	1(20.0%)	3(60.0%)	1(20.0%)	5(100.0%)

HLA: human leukocyte antigen

급성 림프구성 백혈병에서 이식원 선택요인으로는 임상적 효과가 가장 높았으며 (69.6%), 시간을 가장 우선적으로 고려하는 비율도 10.7%인 것으로 나타났다. 기타의견으로는 완전일치 기증자가 기증을 동의하지 않을 경우에는 TKI 약제를 장기적으로 사용하며 경과를 관찰 할 것이라는 의견이 있었다. 비용을 고려한다는 응답에서는 사립대학병원에서 근무하는 응답자의 비율이 더 높은 것으로 나타났다.

표 4-6 급성 림프구성 백혈병 이식원 선택요인

	임상적 효과	시간	비용	합병증	기타	전체
<b>전체</b>	39(69.6%)	6(10.7%)	4(7.1%)	6(10.7%)	1(1.8%)	56(100.0%)
<b>경력</b>						
10년 미만	13(68.4%)	1(5.3%)	2(10.5%)	3(15.8%)	0(0.0%)	19(100.0%)
10-19년	14(66.7%)	4(19.1%)	1(4.8%)	1(4.8%)	1(4.8%)	21(100.0%)
20년 이상	12(75.0%)	1(6.3%)	1(6.3%)	2(12.5%)	0(0.0%)	16(100.0%)
<b>의료기관</b>						
국립대학병원	12(70.6%)	1(5.9%)	1(5.9%)	2(11.8%)	1(5.9%)	17(100.0%)
사립대학병원	20(66.7%)	5(16.7%)	3(10.0%)	2(6.7%)	0(0.0%)	30(100.0%)
종합병원	2(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(50.0%)	0(0.0%)	4(100.0%)
기타	5(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(100.0%)

#### 다) 만성 골수성 백혈병

설문 응답자를 대상으로 조혈모세포 이식을 필요로 하는 만성 골수성 백혈병의 환자증례는 아래와 같이 제시되었으며, 이와 같은 증례에서 응답자가 생각하는 최적의 이식원 선택 및 선택요인을 설문한 결과는 <표 4-7>, <표 4-8>과 같다.

연령: 30세 남성 환자  
 질병: 만성 골수성 백혈병  
 진단시점: 2014년 3월  
 특이사항: (TKI치료제 비반응) 가속기 또는 급성 발증의 소견이 아닌 만성기 상태  
 기증자 선택  
 • 혈연: 반일치  
 • 비혈연: HLA 7/8 일치 국내 기증자, HLA 8/8 일치 대만 기증자  
 • 제대혈: 부적합

만성 골수성 백혈병 환자에서 완전일치를 선택한 비율은 74.6%로 가장 높았으며 부분 일치 국내 비혈연 기증자(14.6%)와 반일치 혈연(10.9%) 순으로 높게 나타났다. 또한 경력 20년 이상인 응답자 군에서 반일치 혈연 이식을 선호하지 않는 것으로 나타났다.

표 4-7 만성 골수성 백혈병 이식원 선택

	반일치 혈연	(국내) 부분일치 비혈연 HLA 7/8	(대만) 완전일치	전체
<b>전체</b>	6(10.9%)	8(14.6%)	41(74.6%)	55(100.0%)
<b>경력</b>				
10년 미만	2(10.5%)	5(26.3%)	12(63.2%)	19(100.0%)
10-19년	4(19.1%)	1(4.8%)	16(76.2%)	21(100.0%)
20년 이상	0(0.0%)	2(13.3%)	13(86.7%)	15(100.0%)
<b>의료기관</b>				
국립대학병원	2(11.8%)	1(5.9%)	14(82.4%)	17(100.0%)
사립대학병원	4(13.8%)	5(17.2%)	20(69.0%)	29(100.0%)
종합병원	0(0.0%)	0(0.0%)	4(100.0%)	4(100.0%)
기타	0(0.0%)	2(40.0%)	3(60.0%)	5(100.0%)

HLA: human leukocyte antigen

만성 골수성 백혈병 환자의 이식원 선택시, 임상적 효과(69.6%)를 가장 중요한 요인으로 고려하였으며 시간에 대해 고려하는 비율(1.8%)은 급성 질환 대비 비교적 낮게 나타났다. 합병증을 고려하는 비율은 21.4%로 조사되었다. 기타 의견으로는 만성 골수성 백혈병 환자의 경우, 효과 있는 TKI 신약이 개발될 때까지 이식을 유보한다는 응답이 있었다.

표 4-8 만성 골수성 백혈병 이식원 선택요인

	임상적 효과	시간	비용	합병증	기타	전체
<b>전체</b>	39(69.6%)	1(1.8%)	3(5.4%)	12(21.4%)	1(1.8%)	56(100.0%)
<b>경력</b>						
10년 미만	14(73.7%)	0(0.0%)	1(5.3%)	4(21.01%)	0(0.0%)	19(100.0%)
10-19년	14(66.7%)	1(4.8%)	1(4.8%)	5(23.8%)	0(0.0%)	21(100.0%)
20년 이상	11(68.8%)	0(0.0%)	1(6.3%)	3(18.8%)	1(6.3%)	16(100.0%)
<b>의료기관</b>						
국립대학병원	12(70.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(29.4%)	0(0.0%)	17(100.0%)
사립대학병원	21(70.0%)	1(3.3%)	2(6.7%)	5(16.7%)	1(3.3%)	30(100.0%)
종합병원	2(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(50.0%)	0(0.0%)	4(100.0%)
기타	4(80.0%)	0(0.0%)	1(20.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(100.0%)

### 라) 재생불량성 빈혈

설문 응답자를 대상으로 조혈모세포 이식을 필요로 하는 재생 불량성 빈혈의 환자증례는 아래와 같이 제시되었으며, 이와 같은 증례에서 응답자가 생각하는 최적의 이식원 선택 및 선택요인을 설문한 결과는 <표 4-9>, <표 4-10>와 같다.

연령: 22세 남성 환자 질병: 재생불량성 빈혈 진단시점: 2015년 1월 특이사항: 중증환자 기증자 선택 • 혈연: 반일치 • 비혈연: HLA 6/8 일치 국내 기증자, HLA 7/8 일치 일본 기증자 HLA 8/8 일치 미국 기증자 (백인) • 제대혈: 부적합
---

재생불량성 빈혈 환자의 이식 시 HLA 타입이 완전 일치하는 해외 기증자를 선호하는 비율(65.5%)이 가장 높았으며, 국내 기증자의 HLA 타입 일치도가 낮음에도 불구하고, HLA 타입 7/8 매칭 해외(일본) 기증자에 비해 국내 기증자에 대한 선호도가 높은 것으로 나타났다(국내 10.9%, 일본 9.1%). 특히 경력 10년 이상 20년 미만의 응답자들의 반일치 혈연에 대한 선호도가 다른 응답자군에 비해 높게 나타났다.

표 4-9 재생불량성 빈혈 이식원 선택

	반일치 혈연	(일본) 부분일치 HLA 7/8	(미국) 완전일치 백인	(국내) 부분일치 HLA 6/8	전체
<b>전체</b>	8(14.6%)	5(9.1%)	36(65.5%)	6(10.9%)	55(100.0%)
<b>경력</b>					
10년 미만	2(10.5%)	3(15.8%)	11(57.9%)	3(15.8%)	19(100.0%)
10-19년	4(19.1%)	0(0.0%)	16(76.2%)	1(4.8%)	21(100.0%)
20년 이상	2(13.3%)	2(13.3%)	9(60.0%)	2(13.3%)	15(100.0%)
<b>의료기관</b>					
국립대학병원	1(5.9%)	2(11.8%)	12(70.6%)	2(11.8%)	17(100.0%)
사립대학병원	5(17.2%)	2(6.9%)	19(65.5%)	3(10.3%)	29(100.0%)
종합병원	0(0.0%)	0(0.0%)	3(75.0%)	1(25.0%)	4(100.0%)
기타	2(40.0%)	1(20.0%)	2(40.0%)	0(0.0%)	5(100.0%)

HLA: human leukocyte antigen

이식원 선택에서는 임상적 효과를 가장 우선적으로 고려하였으나(60%), 합병증을 고려하는 비율(27.3%)도 타 질환 대비 높게 나타났다. 기타의견으로 이식 시 나타나는 부작용의 하나인 이식편대숙주질환(graft-versus-host disease, GvHD)이 적을 것으로 예상될 시, 환자가 비용에 대한 부담을 못 느낀다면 해외 기증자로부터 이식을 진행한다는 의견이 있었다.

표 4-10 재생불량성 빈혈 이식원 선택요인

	임상적 효과	시간	비용	합병증	기타	전체
<b>전체</b>	33(60.0%)	4(7.3%)	2(3.6%)	15(27.3%)	1(1.8%)	55(100.0%)
<b>경력</b>						
10년 미만	10(52.6%)	1(5.3%)	1(5.3%)	7(36.8%)	0(0.0%)	19(100.0%)
10-19년	12(57.1%)	3(14.3%)	1(4.8%)	4(19.1%)	1(4.8%)	21(100.0%)
20년 이상	11(73.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(26.7%)	0(0.0%)	15(100.0%)
<b>의료기관</b>						
국립대학병원	10(58.8%)	2(11.8%)	1(5.9%)	4(23.5%)	0(0.0%)	17(100.0%)
사립대학병원	18(62.1%)	2(6.9%)	1(3.5%)	7(24.1%)	1(3.5%)	29(100.0%)
종합병원	2(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(50.0%)	0(0.0%)	4(100.0%)
기타	3(60.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(40.0%)	0(0.0%)	5(100.0%)

### 2.3. 이식시 고려요인 및 기준

설문조사 결과, 이식원을 선택할 때 치료효과(40.5%), 합병증 위험(23.4%), 이식 당시 환자의 건강상태(18.9%)를 우선적으로 고려하는 것으로 나타났으며 기타 의견으로는 이식 진행까지 걸리는 시간을 고려한다는 응답이 있었다. 특이한 점은 임상경력이 10년 미만의

전문자들은 환자의 건강상태보다는, 치료효과를 더 우선적으로 고려하는 것으로 조사되었으나 통계적 유의성은 검증된 바 없다.

표 4-11 이식원 선택 결정요인(중복응답 허용)

	전체	임상경력		
		10년 미만	10-19년	20년 이상
환자의 건강상태	21(18.9%)	0(0.0%)	7(18.4%)	2(7.7%)
치료효과(생존율 등)	45(40.5%)	18(51.4%)	16(42.1%)	11(42.3%)
합병증(이식거부 반응 등)	26(23.4%)	12(34.3%)	6(15.8%)	8(30.8%)
환자의 경제적 부담	6(5.4%)	3(8.6%)	1(2.6%)	2(7.7%)
국내 건강보험 급여기준	12(10.8%)	2(5.7%)	7(18.4%)	3(11.5%)
기타	1(0.9%)	0(0.0%)	1(2.6%)	0(0.0%)
전체	111(100.0%)	35(100.0%)	38(100.0%)	26(100.0%)

이식원 선택 시 참고기준을 조사한 결과, 국내 건강보험 급여기준을 참고한다는 응답률(40.4%)이 가장 높았으며, 이러한 경향은 경력 10-20년의 응답자군에서 가장 높게 나타났다. 이외에도 임상 가이드라인 또는 교과서/저널을 참고하는 비율은 각 33.3%, 12.3%이었으며 임상경력이 증가할수록 임상 가이드라인을 참고한다는 응답이 낮게 나타났다.

표 4-12 이식원 선택시 참고기준

	전체	임상경력		
		10년 미만	10-19년	20년 이상
임상 교과서/저널	7(12.3%)	2(10.0%)	2(9.5%)	3(18.8%)
임상 가이드라인	19(33.3%)	9(45.0%)	7(33.3%)	3(18.8%)
국내 건강보험 급여기준	23(40.4%)	6(30.0%)	10(47.6%)	7(43.8%)
과거 임상적 경험	8(14.0%)	3(15.0%)	2(9.5%)	3(18.8%)
전체	57(100.0%)	20(100.0%)	21(100.0%)	16(100.0%)

국내 임상가이드라인이 필요하다는 응답은 전체의 80%(매우 필요함 34.6%, 필요함 45.5%)로 대부분의 응답자가 국내 임상가이드라인 마련에 긍정적 태도를 보였다.

표 4-13 국내 임상가이드라인 필요 정도

	전체	임상경력		
		10년 미만	10-19년	20년 이상
매우 필요함	19(34.6%)	2(10.5%)	2(9.5%)	3(20.0%)
필요함	25(45.5%)	9(47.4%)	7(33.3%)	3(20.0%)
보통	6(10.9%)	6(31.6%)	10(47.6%)	6(40.0%)
필요하지 않음	5(9.1%)	2(10.5%)	2(9.5%)	3(20.0%)
전체	55(100.0%)	19(100.0%)	21(100.0%)	15(100.0%)

기타, 조혈모세포 이식과 관련한 국내 근거생성이 필요하다고 생각하는 분야를 자유롭게 기술하는 항목에서는 1) 반일치 혈연간 이식, 2) 제대혈 이식, 3) 국내/해외 기증자 선택 알고리즘에 대한 국내의 근거생성이 필요한 것으로 응답하였으며, 특히 반일치 혈연 시술이 급여가 되고 있지 않는 특정질환(예. 림프종)에서의 반일치 이식 성적에 대한 국내 근거 생성이 필요하다고 응답하였다.



# 국내/해외 기증자이식의 조혈모세포이식 성적비교

## 1. 후향적 의무기록자료조사 개요

### 1.1. 연구대상자

혈액질환으로 조혈모세포이식을 필요로 하는 환자에서 국내 기증자로부터 조혈모세포이식을 받은 환자군과 해외 기증자로부터 조혈모세포이식을 받은 환자군 간의 치료성적을 비교하기 위하여 다기관 후향적 의무기록조사를 수행하였다. 2005년 1월 1일부터 2015년 4월 30일까지 서울대학병원, 신촌세브란스병원, 삼성서울병원, 경북대병원, 국립암센터에서 조혈모세포이식을 받은 환자를 선택하였다. 환자 명단은 한국조혈모세포은행협회(KMDP)로부터 연구참여병원(서울대병원, 세브란스병원, 삼성의료원, 경북대병원, 국립암센터)에서 해당 기간 동안 해외, 국내로부터 조혈모세포기증을 받은 환자의 전수 명단을 확보하였다. 각 기관별로 해당기간동안 조혈모세포이식을 받은 환자는 <표 5-1>과 같다.

표 5-1 연구대상자

분류		국내	해외	전체
국공립	경북대	113	1	114
	국립암센터	29	10	39
	서울대	229	43	272
	소계	371	54	425
민간	삼성서울병원	301	35	336
	세브란스	183	28	211
	소계	484	63	547
전체		855	117	972

### 1.2. 임상적 효과지표

결과변수는 일차결과변수(primary outcome)와 이차결과변수(secondary outcome)로 구분하였다. 국내기증자이식대상자와 해외기증자이식대상자의 성적을 비교하기 위해 선행 연구 검토 및 임상전문가 자문에 따라 설정하였다.

표 5-2 결과변수 정의

1) 일차결과변수
· 사망(Overall survival)
2) 이차결과변수
· GvHD 발생여부
· Relapse free survival
· AlloSCT 이후 관해(Complete response)성공여부

### 1.3. 후향적 의무기록조사 항목

2005년부터 2015년 4월 30일까지 국내 기증자 혹은 해외 기증자로부터 조혈모세포이식을 받은 환자를 대상으로 후향적 의무기록조사를 수행하였다. 다기관으로부터 자료를 객관적으로 적절히 수집하기 위해 공통양식인 표준화된 임상정보수집기록지(Clinical Record Form, CRF)를 개발하였다. CRF는 두 군을 매칭하기 위한 정보를 수집하기 위한 1차 CRF, 매칭된 환자군의 치료성과를 비교하기 위한 2차 CRF 각각을 개발하였으며 각 CRF에 포함된 항목은 다음과 같다.

표 5-3 후향적 의무기록조사 항목

1차 CRF
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 이식자 정보: 성명, 생년월일, 성별, 이식받은 나이, 혈액형, 진단명</li> <li>■ 기증자 정보: 성별, 혈액형, 생년월일, 채취기관명</li> <li>■ 이식 정보: 이식일자, 이식원(BM/PB), HLA 일치여부(Full/Mis), CD34</li> <li>■ 의뢰기관 정보: 이식기관명, 이식기관분류(국공립/사립), 소속과(내과/소아과)</li> </ul>
2차 CRF
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 이식자 정보: 진단시 WBC, Hb, PLT, Chromosome, FISH, Induction일자, consolidation방법, conditioning regimen</li> <li>■ 치료결과 정보: 관해달성여부, 재발 일자, AlloSCT 이후 관해달성여부(Yes/No), AlloSCT 이후 Relapse, 최종상태(생존/사망), 사망일자, 최종추적관찰일자</li> <li>■ 부작용 정보: Transplantation engraftment (Yes/No), Transplantation related mortality (Yes/No), Complication related ASCT, GvHD development (Yes/No), GvHD grade, GvHD site</li> </ul>

자료수집을 위하여 한국보건의료연구원 및 모든 참여기관의 연구윤리심의위원회(IRB) 심의를 받았다. 의무기록자료 조사시에는 개인주민등록번호를 기재하지 않았지만, 사망시점 판별을 위한 청구자료 요청시에 IRB 기준에 의거하여 국공립병원에 한하여 주민등록번호를 수집하였고, 자료 연계 후에 즉각 폐기하였다. 의무기록 조사 시에는 환자식별을 위하여 환자병록번호를 수집하였다.

### 1.4. 1차 CRF 조사대상

서울대학병원, 신촌세브란스병원, 삼성서울병원, 경북대병원, 국립암센터에서 수집한 후향적 의무기록조사 결과, 2005년~2015년 4월 30일 조혈모세포이식을 받은 환자들 중 18세 이상 성인을 대상으로 관련 정보를 획득할 수 있는 환자를 1차 CRF 조사대상자로 선정하였다.

표 5-4 1차 CRF 조사 완료대상자

분류		국내	해외	전체
국공립	경북대병원	105	1	106
	국립암센터	24	6	30
	서울대병원	200	28	228
	소계	329	35	364
민간	삼성서울병원	152	32	184
	세브란스병원	107	6	113
	소계	259	38	297
전체		588	73	661

### 1.5. 성향점수를 활용한 국내/해외 기증자 이식대상자 매칭

1차 CRF를 통해 기증자 선택 시 영향을 미칠 수 있는 변수를 보정하고자 하였다. 즉 국내 조혈모세포이식군과 해외 조혈모세포이식군 간의 대상자 기저특성을 비슷하게 만들어주기 위해 성향점수를 이용한 매칭을 시행하여 2차 CRF 조사대상자를 선정하였다.

조혈모세포이식 시 진단명이 이식결과에 영향을 미치는 중요한 변수이므로 진단명을 층화변수로 고려하였으며, 각 층에서 성향점수 매칭을 하였다. 층화변수로 고려한 진단명은 다음과 같다.

- 재생불량빈혈(Aplastic Anemia, AA)
- 급성 백혈병(Acute leukemia, AML)
- 림프종(Lymphoma)
- 기타(만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML), 골수 형성이상 증후군(Myelodysplastic Syndromes, MDS), 골수섬유증(myelofibrosis, MF) 등)

성향점수는 성별, 연령, 이식원, HLA 일치정도, CD34를 포함한 로지스틱 회귀분석으로 추정하였고, 캘리퍼를 사용한 최근접이웃 1:3 매칭을 수행하였다. 이 때, 캘리퍼는 성향점수의 로짓함수의 표준오차에 0.2배로 정의하였다. 매칭 전후의 공변량 균형은 통계적 유의성 및 표준화 차이(standardized difference, STD)를 통해 확인하였다. 대상자가 많

지 않다는 한계점으로 매칭 후에 균형이 맞춰지지 않는 변수에 대해서는 2차 CRF 자료 수집 후 분석 시 추가로 보정하여 분석하였다.

## 1.6. 2차 CRF 조사결과

2차 CRF조사는 <표 5-5>의 1:3 매칭이 이루어진 총 270명의 환자에 대해 이루어졌다. 연구진이 직접 각 병원을 방문하여 각 병원의 공동연구자와 함께 진행하는 형식으로 조사하였다.

표 5-5 매칭결과(2차 CRF 수집대상)

	재생불량 빈혈	급성 백혈병	림프종	기타	Total
경북대병원	4	26	5	5	40
국립암센터	0	12	2	2	16
삼성서울병원	5	42	8	13	68
서울대병원	8	65	8	25	106
신촌세브란스병원	3	27	5	5	40
Total	20	172	28	50	270

## 1.7. 통계분석

조혈모세포이식 기증자 국가(국내, 해외)에 따른 사망, 재발 발생위험은 콕스비례위험모형과 카플란마이어 생존곡선을 통해 확인하였다. 조혈모세포이식의 경우 이식 후 초기에 사망할 확률이 높기 때문에 시점이 빠를수록 가중치를 많이 주는 Gehan wilcoxon test를 통해 생존곡선의 차이에 대한 검정을 시행하였다. 모든 통계분석은 SAS 프로그램 version 9.4 및 R 3.1.1을 사용하여 수행하였고, 통계적 유의성은 유의수준 5%로 판단하였다.

## 2. 후향적 의무기록조사 연구결과

### 2.1. 후향적 의무기록조사 대상자 기본특성

진단명에 따라 각 층에서 성향점수 매칭을 시행한 결과, 각 층에서 변수들이 매칭전에 유의한 차이를 보였으나 매칭 후 임상적 중요한 변수들이 균형을 이루었으며 각 층별 매칭된 대상자를 통합한 결과를 제시하였다. 전체 대상자를 기준으로 확인했을 때, 성향점수 매칭 전(표 5-6) 조혈모세포 이식원, CD34 등 임상적으로 중요한 변수들이 두 군에서 유의한 차이를 보였으나, 매칭 후 두 군(국내/해외) 간에 임상적으로 중요한 변수들은 잘 균형이 맞고 이루어졌다. 이식원, 이식당시의 질병상태, 이식대상 질환과 같은 변수가

<표 5-7>에서 보듯이 잘 균형이 맞고 있어, 표본추출이 적절하게 수행되었음을 알 수 있다. 예상한 바와 같이, 급성 백혈병에 대한 이식이 절반 이상을 차지하였고, 재생불량성 빈혈에 대한 이식이 10% 가량을 차지하였다.

표 5-6 후향적 의무기록조사 대상자 기본특성(성향점수 매칭 전)

	전체 n(%)	국내 n(%)	해외 n(%)	STD	p-value*
전체	661(100.0)	588(100.0)	73(100.0)		
성별					0.191
남자	397(60.06)	348(59.18)	49(67.12)	-16.5	
여자	264(39.94)	240(40.82)	24(32.88)	16.5	
연령, mean±sd[range]	38.6±13.3 [15, 69]	38.7±13.4 [15, 69]	37.5±13.0 [16, 66]	-13.9	0.478
Source					<.0001
BM	78(11.80)	58(9.86)	20(27.40)	-46.2	
PB	583(88.20)	530(90.14)	53(72.60)	46.2	
HLA					0.021
Full	506(76.55)	458(77.89)	48(65.75)	27.2	
Mis	155(23.45)	130(22.11)	25(34.25)	-27.2	
질환					0.108
AA	61(9.23)	56(9.52)	5(6.85)	9.8	
Acute leukemia	463(70.05)	418(71.09)	45(61.64)	20.1	
Lymphoma	38(5.75)	31(5.27)	7(9.59)	-16.5	
Other	99(14.98)	83(14.12)	16(21.92)	-20.4	
status_BMT					0.133
AA	61(9.23)	56(9.52)	5(6.85)		
Acute leukemia					
CR	395(59.76)	360(61.22)	35(47.95)		
Non-CR	68(10.29)	58(9.86)	10(13.70)		
Lymphoma					0.4375
CR	11(1.66)	8(1.36)	3(4.11)		
NR	14(2.12)	11(1.87)	3(4.11)		
PR	13(1.97)	12(2.04)	1(1.37)		
Other					0.720
CR	25(3.78)	22(3.74)	3(4.11)		
Non-CR	73(11.04)	60(10.20)	13(17.81)		
NA	1(0.15)	1(0.17)	0(0.00)		
CD34					0.001
4 미만	180(27.23)	147(25.00)	33(45.21)	-43.3	
4 이상	433(65.51)	397(67.52)	36(49.32)	37.6	
Unknown	48(7.26)	44(7.48)	4(5.48)	8.1	

BM: bone marrow; PB: peripheral blood; HLA: human leukocyte antigen; BMT: bone marrow transplantation; AA: aplastic anemia; CR: complete remission; non-CR: non complete remission(병이 있는 상황); NR: no response; PR: partial response; NA: not available; STD: standardized difference

\* 범주형: chi-square test(Fisher's exact test), 연속형: t-test

표 5-7 후향적 의무기록조사 대상자 기본특성(성향점수 매칭 후)

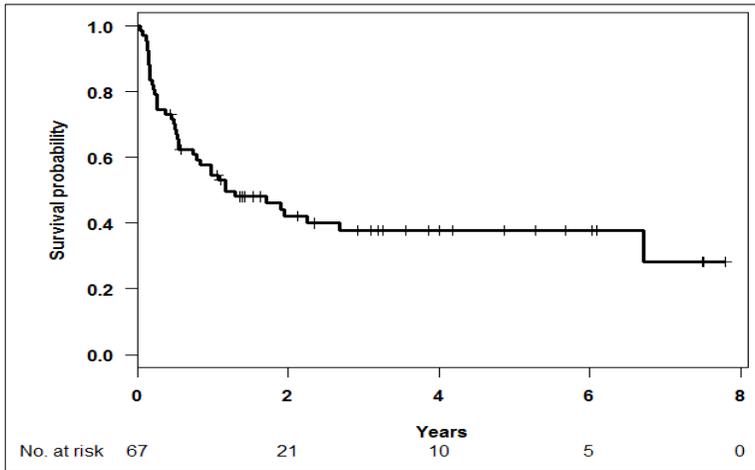
	전체 n(%)	국내 n(%)	해외 n(%)	STD	p-value*
전체	269(100.0)	202(100.0)	67(100.0)		
성별					0.521
남자	176(65.43)	130(64.36)	46(68.66)	-9.1	
여자	93(34.57)	72(35.64)	21(31.34)	9.1	
연령, mean±sd[range]	37.29±13.25 [15, 69]	37.24±13.37 [15, 69]	37.45±12.98 [16, 67]	-1.44	0.913
Source					0.641
BM	51(18.96)	37(18.32)	14(20.90)	-6.5	
PB	218(81.04)	165(81.68)	53(79.10)	6.5	
HLA					0.982
Full	189(70.26)	142(70.30)	47(70.15)	0.3	
Mis	80(29.74)	60(29.70)	20(29.85)	-0.3	
질환					0.998
AA	20(7.43)	15(7.43)	5(7.46)	-0.1	
AML	171(63.57)	129(63.86)	42(62.69)	2.4	
Lymphoma	28(10.41)	21(10.40)	7(10.45)	-0.2	
Other	50(18.59)	37(18.32)	13(19.40)	-2.8	
status_BMT					
AA	20(7.43)	15(7.43)	5(7.46)		
Acute leukemia					0.374
CR	142(52.79)	109(53.96)	33(49.25)		
non-CR	29(10.78)	20(9.90)	10(14.93)		
Lymphoma					0.744
CR	11(4.09)	8(3.96)	3(4.48)		
NR	10(3.72)	7(3.47)	3(4.48)		
PR	7(2.60)	6(2.97)	1(1.49)		
Other					0.261
CR	9(3.35)	8(3.96)	1(1.49)		
Non-CR	41(15.24)	29(14.36)	12(17.91)		
NA	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
CD34					
4 미만	93(34.57)	65(32.18)	28(41.79)	-20.0	0.339
4 이상	160(59.48)	124(61.39)	36(53.73)	15.3	
Unknown	16(5.95)	13(6.44)	3(4.48)	8.6	

BM: bone marrow; PB: peripheral blood; HLA: human leukocyte antigen; BMT: bone marrow transplantation; AA: aplastic anemia; CR: complete remission; non-CR: non complete remission(병이 있는 상황); NR: no response; PR: partial response; NA: not available; STD: standardized difference

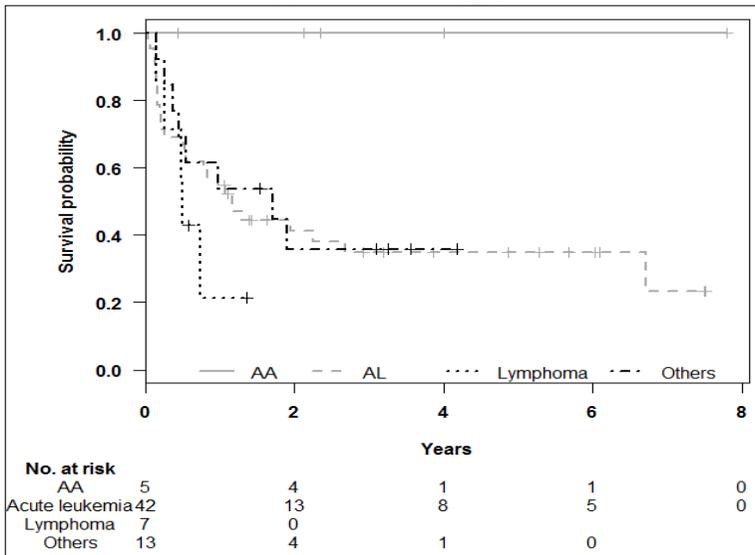
\* 범주형: chi-square test(Fisher's exact test), 연속형: t-test

## 2.2. 해외 기증자로부터 조혈모세포이식의 치료성적

현재까지 한국에서는 해외 기증자로부터의 조혈모세포 이식 성적이 보고되지 아니하였다. 이번 보고는 그 첫 보고인 바, 장기생존 분석에서 35% 이상의 환자들이 5년 이상의 생존 기간을 보이는 것으로 조사되었고, 질환별로는 가장 많은 환자수를 보이는 급성 백혈병이 전체 생존율과 비슷한 경향을 보였다. 림프종의 경우에는 환자수가 7명에 불과하기는 하지만 생존율이 떨어지는 경향성을 나타냈으며, 비악성질환인 재생불량성 빈혈에서는 연구에 포함된 5명의 환자가 모두 사망하지 않았다(그림 5-1).



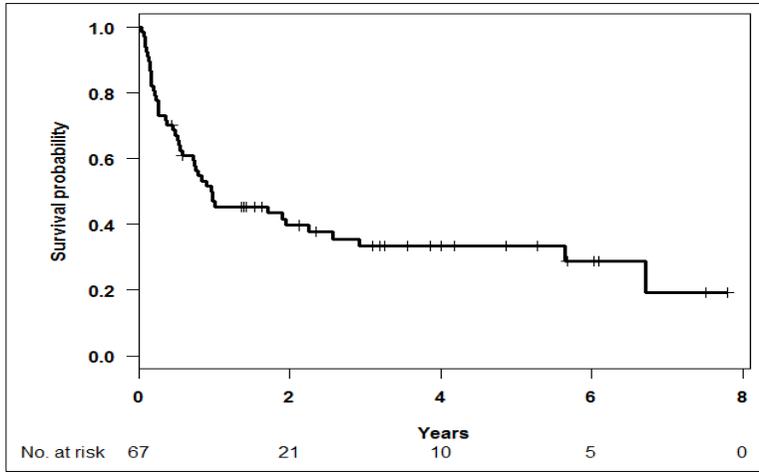
(a) Overall Survival (전체)



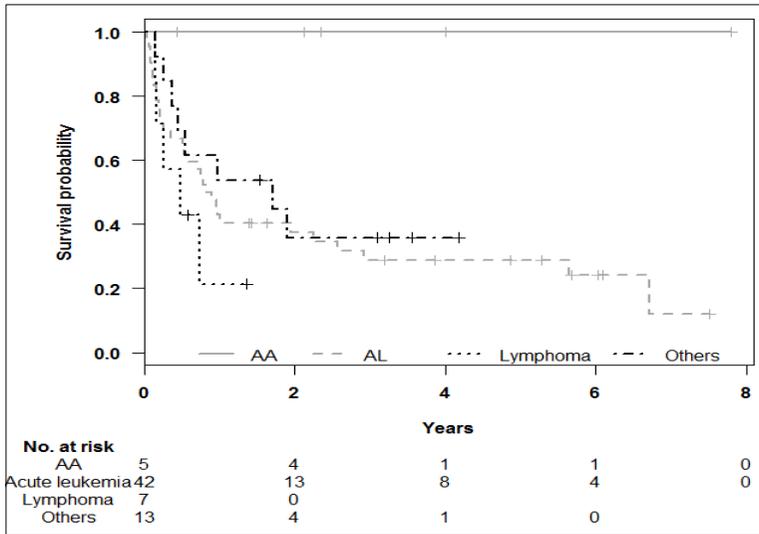
(b) Overall Survival (질환별)

그림 5-1 해외 기증자 조혈모세포이식 치료성적(생존)

무재발생존기간(Relapse free survival; RFS)을 살펴본 결과에서도 전체 환자 중에 30%이상의 환자들이 5년 이상 무재발생존기간을 보였으며, 전체 생존율과 비슷하게 절대적인 환자 수는 적어서 통계적으로 유의한 결과를 얻지는 못하였지만 재생불량성 빈혈에서는 재발이 없었고, 다른 질환들에 비하여 림프종에서 재발이 보다 많이 발생하는 경향을 보였다(그림 5-2).



(a) Relapse free survival (전체)

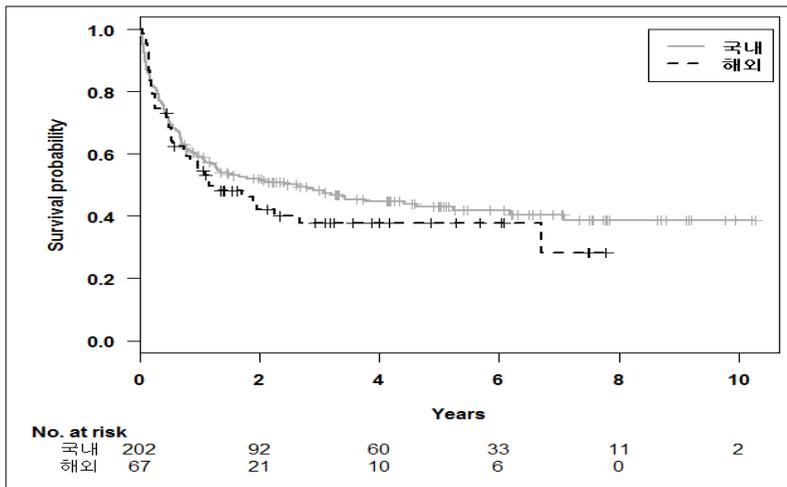


(b) Relapse free survival (RFS, 질환별)

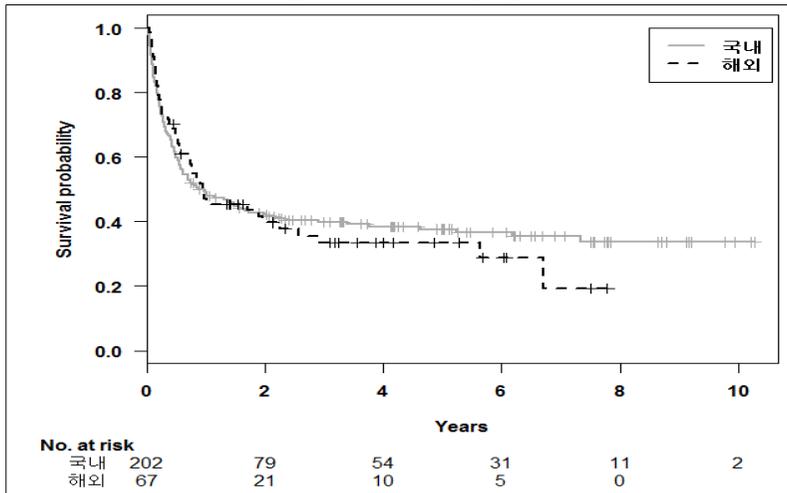
그림 5-2 해외 기증자 조혈모세포이식 치료성적(RFS)

### 2.3. 해외 기증자와 국내 기증자간 조혈모세포이식 치료성적비교

해외 기증자로부터의 조혈모세포이식은, 민족 간의 차이로 인한 minor histocompatibility complex의 차이에 기인하여 만성숙주반응 등으로 생존에 있어 불리한 점이 있을 가능성이 우려되었으나, 본 연구의 결과, 전체생존 및 무재발생존 모두에 있어 해외 기증자로부터의 조혈모세포이식은 국내 기증자로부터의 조혈모세포이식에 비하여 통계적으로 유의하게 차이가 나지 아니하였다(그림 5-3).



(a) Overall Survival (전체)



(b) Relapse Free Survival (RFS, 전체)

그림 5-3 해외 기증자와 국내 기증자간 치료성적 비교(생존, RFS)

〈그림 5-3〉에서, 이식 후 2-3년 무렵에 생존율이 양군에서 차이가 관찰되는 모습이 보여 이식 후 1년, 2년, 3년 시점에서 국내 기증자와 해외 기증자군 간의 생존율의 차이를 정확한 수치로 비교해보았다(표 5-8). 아래 표에서 관측되듯이 국내 기증자군에서 생존율이 다소 높은 수치로 관찰되기는 하지만, 양군 간에 통계적으로 유의미한 차이는 확인되지 않았다.

표 5-8 해외 기증자와 국내 기증자의 생존율 비교

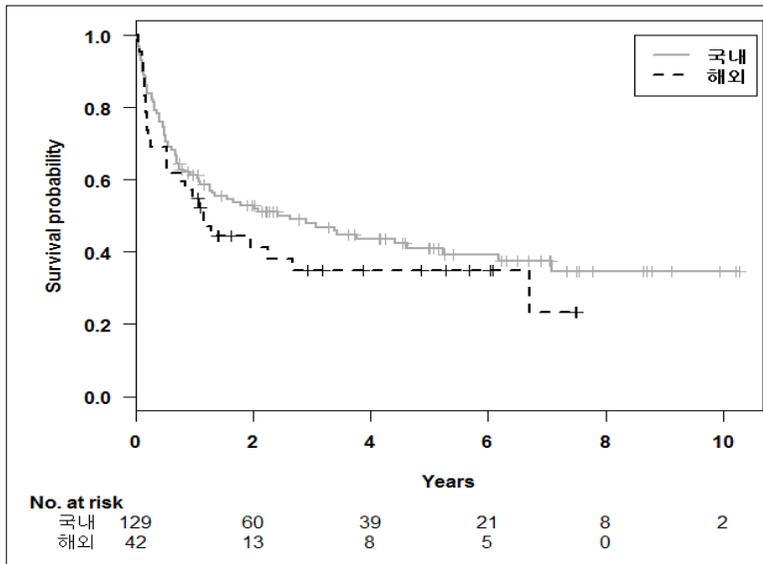
	국내 기증자		해외 기증자	
	survival rate	SE	survival rate	SE
Overall survival				
1년	0.593	0.035	0.547	0.061
2년	0.519	0.036	0.421	0.063
3년	0.482	0.036	0.378	0.064
Relapse free survival				
1년	0.495	0.035	0.469	0.062
2년	0.422	0.035	0.397	0.062
3년	0.399	0.035	0.335	0.062

한편, 전체 사망에 대하여 층화 분석 시 고려하였던 항목이외에 질환 위험지표(disease risk index, DRI) 및 이식 전처치 요법을 추가적으로 고려해보았을 때는 질환 위험지표의 최고위험군(DRI very high risk group)이 다른 군들에 비하여 유의하게 생존기간이 짧아지는 것을 볼 수 있었다. 다변수 분석에서도 국내 및 해외 이식에 따른 생존기간의 차이는 관찰되지 않았다(표 5-9).

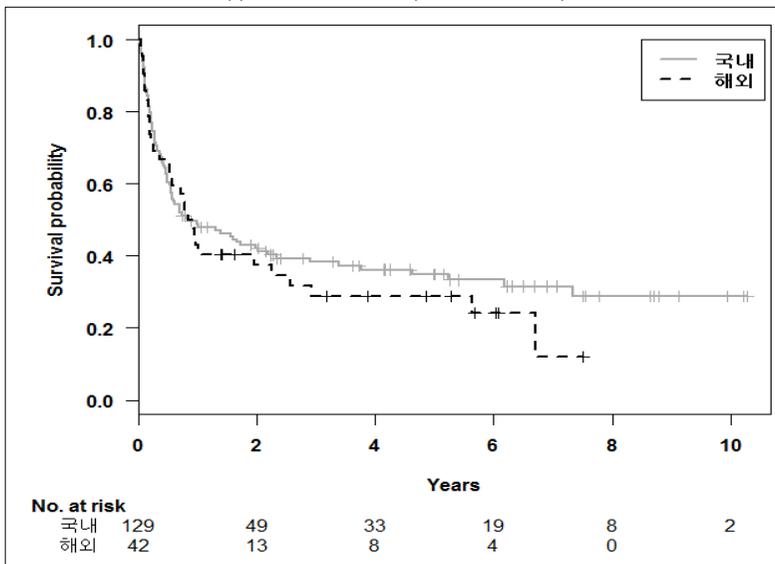
표 5-9 사망에 대한 콕스비례위험모형 결과

	HR	95% Hazard Ratio confidence limits		p-value
국내 기증자 여부				
국내(ref)	1			
해외	1.135	0.787	1.637	0.4995
DRI				
Low(ref)	1			
Intermediate	1.068	0.528	2.16	0.8549
High	1.955	0.912	4.19	0.0849
Very high	4.422	1.954	10.008	0.0004
Unknown	1.412	0.681	2.925	0.3535
Conditioning regimen				
Fludarabine 외(ref)	1			
Fludarabine	1.32	0.951	1.831	0.097

DRI: disease risk index



(a) Overall Survival (Acute leukemia)



(b) Relapse Free Survival (Acute leukemia)

그림 5-4 급성 백혈병에서의 해외 기증자와 국내 기증자간 치료성적 비교(생존, RFS)

한편, 조혈모세포이식의 최대 적응증인 급성 백혈병의 경우에 대해서만 따로 추출하여 분석을 진행하였지만, 매칭한 전체 질환 환자군의 결과와 마찬가지로 전체 생존 및 무재 발생존기간에 있어서 해외이식과 국내 이식간의 생존율 차이가 나타나지는 않았다(그림 5-4).

〈표 5-10〉와 같이 다변수 분석을 시행한 결과 역시 질환 위험지표의 최고위험군(DRI very high risk) 군 이외에는 기증자의 거주 국가 이외에 생존기간에 영향을 주는 요소를 찾기 어려웠다.

표 5-10 급성 백혈병에서의 사망에 대한 콕스비례위험모형 결과

	HR	95% Hazard Ratio confidence limits		p-value
국내 기증자 여부				
국내(ref)	1			
해외	1.114	0.711	1.747	0.6372
DRI				
Low(ref)	1			
Intermediate	1.104	0.436	2.799	0.8346
High	2.215	0.837	5.863	0.1092
Very high	7.914	2.807	22.311	<.0001
Unknown	1.98	0.718	5.463	0.1871
Conditioning regimen				
Fludarabine 외(ref)	1			
Fludarabine	1.312	0.844	2.041	0.228

DRI: disease risk index

해외 기증자와 국내 기증자간의 생존기간을 급성 백혈병을 포함한 질환 별, 그리고 이식 초기(30일 이내, 60일 이내) 치료관련 사망의 차이가 있는지를 〈표 5-11〉에서 제시하였다. 제시한 표에서 볼 수 있듯이 급성 백혈병 이외의 다른 질환에서도 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이를 찾을 수는 없었다. 이식 초기 사망률에서도 30일 이내, 60일 이내 시점에서 모두 양 군 간의 차이는 관찰되지 않았다.

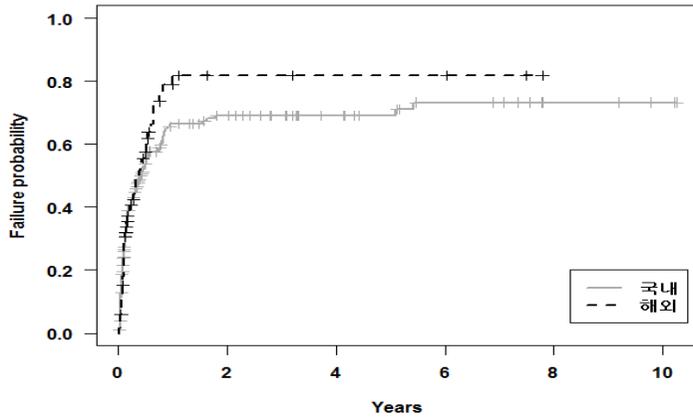
표 5-11 해외 기증자와 국내 기증자 치료성적 비교(사망)

	전체 N=269 n (%)	국내 N=202 n (%)	해외 N=67 n (%)	p-value*
사망	152 (56.51)	112 (55.45)	40 (59.70)	0.5426
사망까지의 기간(days)	333.2±464.2 [7, 2584]	344.5±479.6 [7, 2584]	301.8±421.9 [16, 2448]	0.6188
AA	6 (2.23)	6 (2.97)	0 (0.00)	
Acute leukemia	101 (37.55)	74 (36.63)	27 (40.30)	
Lymphoma	19 (7.06)	14 (6.93)	5 (7.46)	
Other	26 (9.67)	18 (8.91)	8 (11.94)	
30일 이내 사망	17 (6.32)	15 (7.43)	2 (2.99)	0.2553
AA	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Acute leukemia	9 (3.35)	7 (3.47)	2 (2.99)	
Lymphoma	6 (2.23)	6 (2.97)	0 (0.00)	
Other	2 (0.74)	2 (0.99)	0 (0.00)	
60일 이내 사망	38 (14.13)	29 (14.36)	9 (13.43)	0.8508
AA	1 (0.37)	1 (0.50)	0 (0.00)	
Acute leukemia	22 (8.18)	15 (7.43)	7 (10.45)	
Lymphoma	9 (3.35)	8 (3.96)	1 (1.49)	
Other	6 (2.23)	5 (2.48)	1 (1.49)	

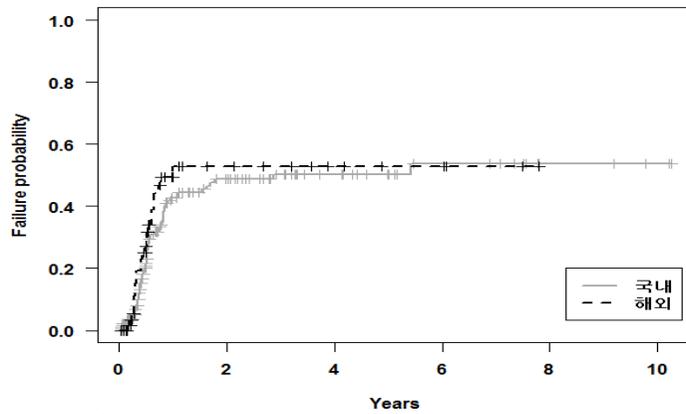
AA: aplastic anemia

\* 범주형: chi-square test, 연속형: t-test

전체적인 생존기간 이외에 발생하는 합병증에서도 양 군 간의 차이가 발생하는지 살펴 보았다. 살펴본 합병증은 이식 이후 발생한 감염증(이식 후 30일 이내, 이식 후 30일 이후), 급성 이식편대숙주질환, 만성 이식편대숙주질환의 발생률이었다. 급성 이식편대숙주질환 및 만성 이식편대숙주질환의 경우에는 해외 기증자에서 minor histocompatibility complex가 다를 수 있을 것이라는 우려와 달리 양 군 간에 유의미하게 다른 차이가 발생하지 않았다(그림 5-5).



(a) GvHD



(b) Chronic GvHD

그림 5-5 해외 기증자와 국내 기증자간 GvHD 발생 비교

다만, 감염병증의 경우는 양군간의 차이를 볼 수 있었다. 흥미로운 것은 이식 직후의 감염(이식 후 30일 이내)의 경우에는 국내 기증자에서 발생률이 유의미하게 높았지만, 30일 이후의 감염의 경우에는 해외 기증자군에서 발생률이 유의미하게 높았다(표 5-12). 해외 이식의 경우에는 기증자 선별 및 조혈모세포 이식 운반에 필요한 기간이 일반적으로 국내 기증자를 통한 이식에 비하여 길다. 이로 인하여 상대적으로 긴급한 환자들이 이식을 받기가 어려워 선택(selection)이 발생하게 되고, 국내 기증자로부터 이식을 받는 환자들이 비하여 급성 문제가 적은, 즉, 상대적으로 보다 전신상태가 좋은 환자들이 해외이식

을 끝까지 받을 가능성이 높고 그로 인하여 초기 감염률이 해외이식에서 적은 것처럼 나오는 비틀림(bias)이 발생하였다고 생각할 수 있다. 하지만, 30일 이후에 해외이식에서 감염의 비율이 높은 것은 이번 조사과정을 통해서 적절한 원인을 추론하기 어려웠다.

표 5-12 해외 기증자와 국내 기증자 치료성적 비교(GvHD, infection)

	전체 N=270 n (%)	국내 N=202 n (%)	해외 N=67 n (%)	p-value*
Acute GvHD	113 (42.01)	85 (42.08)	28 (41.79)	0.967
AA	7 (2.60)	6 (2.97)	1 (1.49)	
Acute leukemia	79 (29.37)	60 (29.70)	19 (28.36)	
Lymphoma	11 (4.09)	9 (4.46)	2 (2.99)	
Other	16 (5.95)	10 (4.95)	6 (8.96)	
Infection				
30일 이내	135 (50.19)	111 (54.95)	24 (35.82)	0.0067
30일 이후	91 (33.83)	58 (28.71)	33 (49.25)	0.0002

GvHD: graft-versus-host disease; AA: aplastic anemia

\* 범주형: chi-square test, 연속형: t-test

요약하면, 해외 기증자로부터의 동종조혈모세포이식은 KMDP의 국내 기증자로부터의 이식과 유사한 성적을 보였으며, 이 성적은 급성 백혈병뿐만 아니라, 양성혈액질환인 재생불량성 빈혈에서도 유사하게 나타났다. 인종간의 차이에서 발생할 가능성이 있다고 우려했던 숙주반응 역시 유의하게 증가하지 않았으며, 30일 이내의 이식관련사망 역시 유의하게 증가하지 아니하였다. 따라서 최소한 비용/효과적인 측면을 고려하지 않는다면, 해외 기증자로부터의 조혈모세포이식을 KMDP의 국내 기증자로부터의 조혈모세포이식과 차이를 두지 않고 추천할 수 있는 근거가 마련되었다. 비용효과적인 측면에 대한 분석을 추가하여, 현재 한국에서 해외조혈모세포이식의 사용에 관한 가이드를 적절히 도출해 낼 수 있게 되었다.

### 3.5. 국내 혈연 반일치의 임상성적

동종 조혈모세포이식이 반드시 요구되는 고위험군(급성 백혈병, 골수이형성증) 환자가 적절한 시간 내에 HLA 일치 기증자를 찾을 수 없는 경우에 질환이 진행하기 전에 가능한 빠른 시간 내에 이식을 시행하고자 할 때 HLA 부적합 이식이 시행될 수 있다. 아직까지 혈연 사이 HLA 부적합 이식에 대한 신뢰할 만한 임상연구가 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 혈연 반일치의 임상성적을 후향적으로 살펴보고 이를 제한적이지만 본 연구에서의 조사된 해외 완전일치에서의 임상적 성과를 비교하고자 한다. 이는 향후 적절한 시간 내에 HLA 일치 기증자를 찾기 힘든 경우 혈연 반일치 이식을 대안으로 선택할 수 있는지에 대한 추가 임상연구를 계획하기 위한 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 생각한다.

#### 가) 분석대상자

본 연구에서 후향적 의무기록자료조사에 참여한 서울대병원, 경북대병원, 국립암센터, 삼성서울병원에서 혈연 반일치 이식을 받은 환자 전수 136명 의무기록자료를 검토하였다.

환자들의 기본적 특성은 <표 5-13>과 같다. 질환은 중증 재생불량성 빈혈, 급성 백혈병, 림프종 및 그 외의 질환의 환자들이 포함되었으며 그 중 급성 백혈병(acute leukemia) 환자들이 국내혈연 반일치 이식, 해외완전일치에서 각각 72.06%, 62.86%로 가장 높은 비율을 차지하였다. 국내혈연 반일치 이식은 재생불량성 빈혈에 대해서는 행해지지 아니하였으며, 주로는 혈액암에 대하여 행하여졌다. 이는 현재까지 반일치 이식의 성적이 혈액암에서 양호하게 보고되는 해외의 문헌적 근거와 일치한다.

표 5-13 국내 혈연 반일치 이식대상자의 기본특성

	반일치 이식 n(%)	해외완전일치 이식 n(%)
전체	136(100.00)	70(100.00)
성별		
남자	87(63.97)	48(68.57)
여자	49(36.03)	22(31.43)
연령 mean±sd[range]	41.9±15.8[16, 66]	37.23±12.77[16, 66]
Source		
BM	2(1.47)	17(24.29)
PB	134(98.53)	53(75.71)
HLA		
full	0(0.00)	48(68.57)
mis	0(0.00)	22(31.43)
Haplo	136(100.00)	0(0.00)
질환		
AA	0(0.00)	5(7.14)
Acute leukemia	98(72.06)	44(62.86)
Lymphoma	0(0.00)	7(10.00)
Other	38(27.94)	14(20.00)
BMT시 상태		
AA	0(0.00)	5(7.14)
Acute leukemia	98(72.06)	44(62.86)
CR	69(50.74)	34(48.57)
PR	1(0.74)	0(0.00)
Non-CR	26(19.12)	10(14.29)
NA	1(0.74)	0(0.00)
Lymphoma	0(0.00)	7(10.00)
CR	0(0.00)	3(4.29)
NR	0(0.00)	3(4.29)
PR	0(0.00)	1(1.43)
Other	38(27.94)	14(20.00)
CR	6(4.41)	2(2.86)
Non-CR	22(16.18)	12(17.14)
PR	2(1.47)	0(0.00)
Others	3(2.21)	0(0.00)
NA	5(3.68)	0(0.00)
CD34		
4 미만	30(22.06)	30(42.86)
4 이상	82(60.29)	36(51.43)
Unknown	24(17.65)	4(5.71)

BM: bone marrow; PB: peripheral blood; HLA: human leukocyte antigen; AA: aplastic anemia; BMT: bone marrow transplantation; CR: complete remission; PR: partial response; non-CR: non complete remission(병이 있는 상황); NA: not available; NR: no response

\* 범주형: chi-square test, 연속형: t-test

## 나) 치료성적

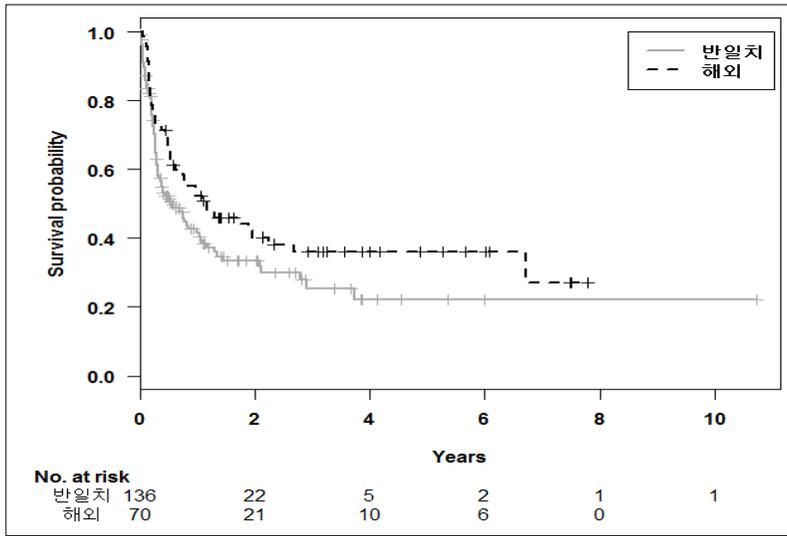
반일치 이식과 해외이식 환자들의 치료 성적은 <표 5-14>와 같다. 다만 이 성적은 환자군 모두를 포함한 것으로 해외 완전일치 이식에 상대적으로 비약성 장애가 포함되어 있음을 감안하여 해석되어야 한다. 반일치 이식 혹은 해외 기증자 이식에서의 사망 자료를 비교하였을 때 사망자수는 반일치 이식에서 153명 중 84명(61.76%), 해외 이식은 70명 중 43명(61.43%)으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이식 이후로부터 사망까지의 기간은 반일치 이식은 약 182.8일, 해외 이식은 289.2일로 역시 유의한 차이를 보이지 않았으며, 30일 이내의 사망은 반일치 이식군에서 더 많았으나( $p=0.0435$ )이었으나 60일 이내 사망은 큰 차이가 없었다.

표 5-14 국내 혈연 반일치 이식 치료성적

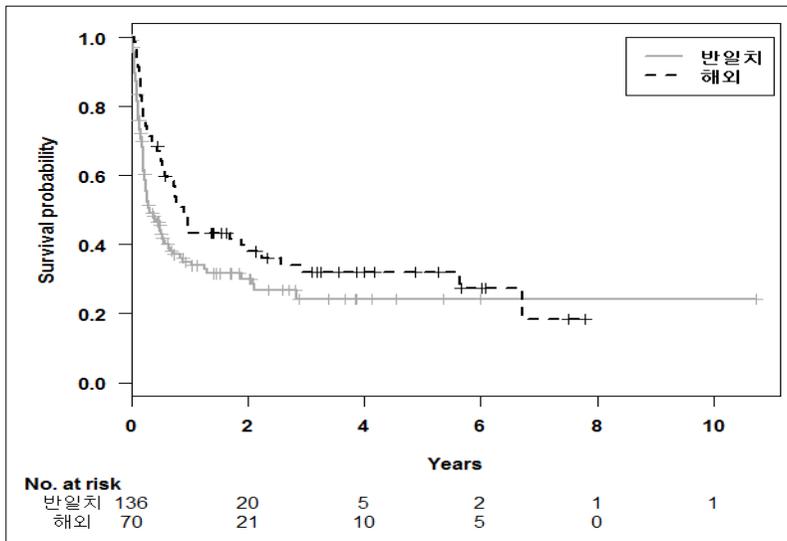
	반일치 이식 N=136 n(%)	해외 완전일치 이식 N=70 n(%)	p-value*
<b>사망</b>	84(61.76)	43(61.43)	0.9625
<b>사망까지의 기간(days)</b>	182.8±245.1[2, 1365]	289.2±409.7[16, 2448]	0.123
Acute leukemia	60(44.12)	29(41.43)	
Lymphoma	0(0.00)	5(7.14)	
Other	24(17.65)	9(12.86)	
<b>30일 이내 사망</b>	15(11.03)	2(2.86)	0.0435
Acute leukemia	11(8.09)	2(2.86)	
Other	4(2.94)	0(0.00)	
<b>60일 이내 사망</b>	25(18.38)	9(12.86)	0.3116
Acute leukemia	17(12.50)	7(10.00)	
Lymphoma	0(0.00)	1(1.43)	
Other	8(5.88)	1(1.43)	

\* p-value: 범주형 chi-square test, 연속형 t-test

반일치 이식과 해외 기증자 이식 환자들의 전체 생존율, 재발률은 <그림 5-6>과 같다. 3년 전체 생존율의 비교하였을 때 반일치 이식에서는 약 25.4%, 해외이식에서는 36.1%의 생존율을 보였다. 전체적으로 해외 기증자로부터의 이식이 우월한 경향성을 나타냈지만, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.0747$ ). 이식 후 3년 재발률은 반일치 이식에서 해외 이식보다 더 높은 재발률을 보였다( $p=0.0411$ ).

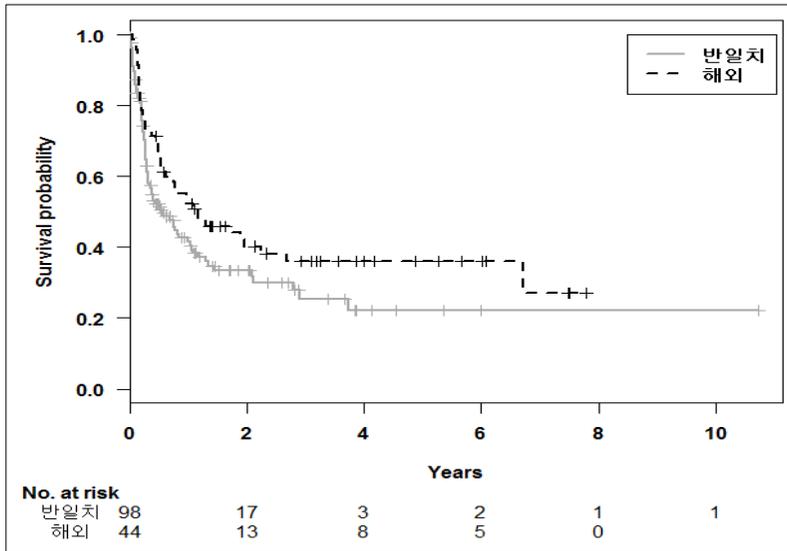


(a) Overall Survival (전체)

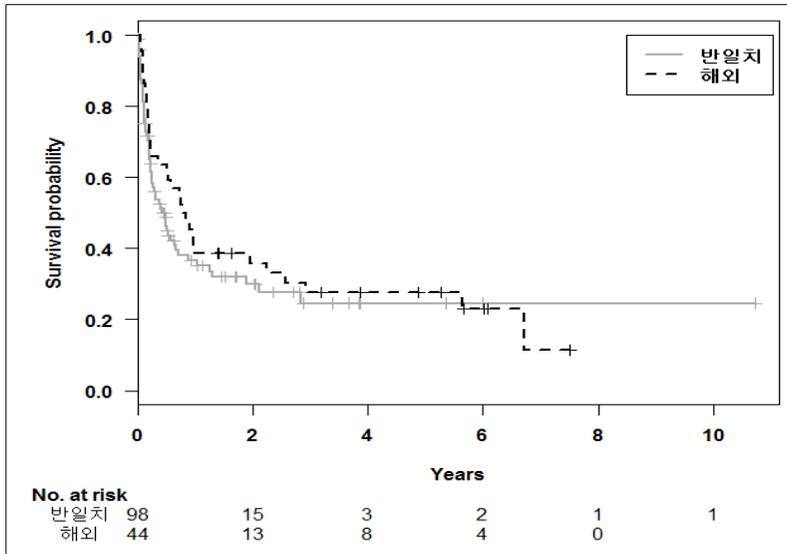


(b) Relapse Free Survival (RFS, 전체)

그림 5-6 국내 혈연 반일치 치료성적(생존, RFS)



(a) Overall Survival (Acute leukemia)



(b) Relapse Free Survival (RFS, Acute leukemia)

그림 5-7 국내 혈연 반일치 치료성적: 급성 백혈병(생존, RFS)

급성 백혈병 환자들을 대상으로 이식 성적을 비교하였을 때는 전체 생존(overall survival) 및 무재발생기간(relapse free survival, RFS)에서 두 군간의 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 5-7).

표 5-15 국내 혈연 반일치 치료성적(GvHD, infection)

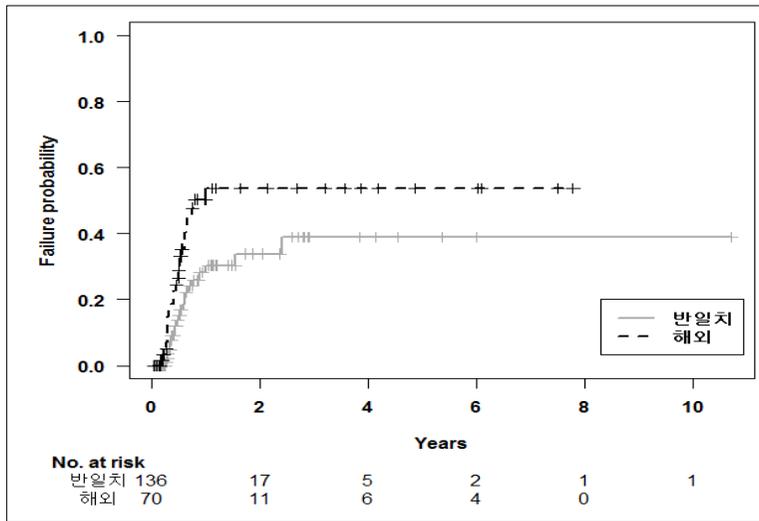
	반일치 이식 N=136 n(%)	해외완전 일치 이식 N=70 n(%)	p-value*
Acute GvHD	65(47.79)	29(41.43)	0.385
AA	0(0.00)	1(1.43)	
Acute leukemia	43(31.62)	19(27.14)	
Lymphoma	0(0.00)	2(2.86)	
Other	22(16.18)	7(10.00)	
Infection			
30일 이내	65(47.79)	25(35.71)	0.0978
30일 이후	56(41.18)	35(50.00)	0.2271

GvHD: graft-versus-host disease; AA: aplastic anemia

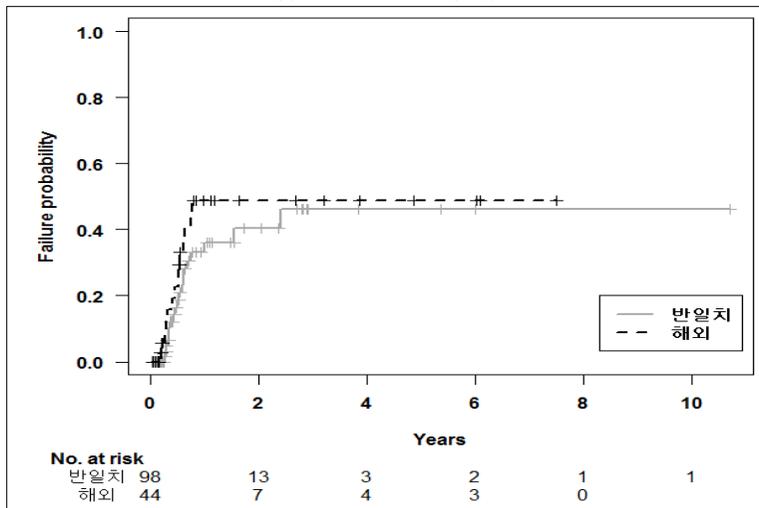
\* p-value: 범주형 chi-square test, 연속형 t-test

부작용의 측면에서 분석하였을 때, 급성 이식편대숙주 반응은 반일치 이식, 해외 기증자 이식에서 큰 차이는 없었다. 이식 후 감염은 각각 이식 후 30일 이내, 30일 이후로 나누어 비교하였고, 역시 두 군에서 유의한 차이는 없었다(표 5-15).

만성 이식편대숙주 반응은 전체 환자 군에서는 해외 기증자 이식보다는 반일치 이식에서 이식편대숙주 반응이 더 유의하게 높은 비율로 발생하였다(p=0.0164). 그러나 급성 백혈병 환자군만 비교하였을 때는 두 군 간의 큰 차이는 없었다(p=0.3417)(그림 5-8).



(a) Chronic GvHD (전체)



(b) Chronic GvHD (Acute leukemia)

그림 5-8 국내 혈연 반일치 치료성적(만성 GvHD)

요약하면, 해외 기증자로부터의 동종조혈모세포이식은 반일치 이식과 전체 생존율에 있어서 유사한 성적을 보였으며, 급성 백혈병 환자군만 따로 구분하여 비교 시에도 역시 유사한 성적을 보였다. 이식 후 합병증인 급성 거부반응, 감염 또한 두 군에서 큰 차이가 없었다. 그러나 만성 이식편대숙주 반응은 반일치 이식 환자군에서 통계적으로 유의하게 높은 비율로 발생하였으나 급성 백혈병 환자군만 비교하였을 때에는 두 군 간의 큰 차이는 없었다.

### 3. 의무기록자료와 청구자료 연계를 통한 분석

#### 3.1. 분석대상자

5개 의료기관에서 의무기록자료가 후향적으로 수집된 270명 중 국립·공공의료기관(서울대병원, 경북대병원, 국립암센터)에서 2005년 1월 1일부터 2015년 4월 30일까지 혈액질환으로 조혈모세포이식을 받은 환자 159명을 대상으로 각 이식방법에 따른 비용을 비교하고자 의무기록자료와 국민건강보험공단 건강보험 청구자료를 연계하여 분석하였다.

#### 3.2. 해외 기증자와 국내 기증자 간 조혈모세포이식 비용비교

##### 가) 이식비용 산정

해외 기증자로부터 조혈모세포를 이식받을 경우 해외에서 조혈모세포를 구득하는 과정에서 검사비, 운송비 등이 건강보험에서 급여되지 않는 환자본인부담금으로 별도로 발생하게 된다. 해당 비용을 국가별로 산정하기 위해 각 국가별 조혈모세포이식협회 자료를 기준으로 비용을 산정하였다. 국내 KMDP에서 일치하는 조혈모세포이식원을 구할 경우 약 900만원 소요되는 것과 달리 미국에서 이식원을 구하는 경우 환자가 약 5,000만원, 호주 3,700만원으로 4-5배에 달하는 비용을 지불하게 된다.

표 5-16 각 국가별 조혈모세포이식 기증자 이용시 환자부담 선정

	한국 KMDP	대만 BTCSCC	중국 CMDP	미국 NMMDP	독일 ZKRD	일본 JMMDP	호주 ABMDR
예비검색료					₩100,000		₩ 100,000
조정료	₩320,000	\$0				¥100,000	
혈액샘플채취료 및 혈액검사로	₩0	\$500	\$810	\$970	€ 705	¥87,000	\$ 600
HLA 검사비 및 혈액검사로		₩1,800,000	₩1,800,000	₩1,800,000		₩1,800,000	
			\$2,440				
조혈모세포 구득 제비용	₩1,800,000	\$500	\$2,440				
	₩6,900,000	\$11,300	\$22,050		€ 14,180	¥ 2,100,000	\$ 24,000
				\$36,640			
				\$34,880			
기증자 혈액 재검사로		\$150					
조혈모세포운송료		\$2,300	\$2,100	\$7,070	€ 3,000	¥230,000	\$ 5,960
합계	₩9,020,000	₩19,320,050	₩32,409,606		₩24,687,692	₩30,183,600	₩37,111,848
				₩56,023,070			
				₩53,932,542			

## 나) 치료비용 산정

앞서 산정한 이식비용을 포함하여 이식부터 1년 내 발생하는 치료비용을 산정한 결과 국내 기증자로부터 이식을 받은 환자는 환자 당 3,808만원, 해외 기증자로부터 이식을 받은 환자는 8,967만원으로 국내 기증자로부터 이식원을 찾지 못하여 해외 기증자를 찾아 이식을 받을 경우 약 5,159만원을 더 지불해야 하는 것으로 나타났다. 이는 이식 이후 전체 추적기간 동안은 약 5,929만원으로 두 군의 차이가 더 커지는 것이 관찰되었다.

표 5-17 국내 및 해외 기증자 조혈모세포이식의 치료비용

기간	구분	환자수	평균	표준편차	중앙값	p-value*
1년	국내	98	38,083,649	34,857,429	24,866,510	<0.0001
	해외	22	89,673,730	43,568,589	74,504,290	
	차이			51,590,081	-	
전체기간	국내	98	60,352,179	53,650,151	45,777,175	<0.0001
	해외	22	119,646,067	52,893,875	107,689,688	
	차이			59,293,888	-	

\* p-value: t-test for log transformed cost/wilcoxon rank sum test

치료비용 차이를 보다 세부적으로 살펴보기 위해 항목별로 두 군의 비용차이를 살펴보았다(그림 5-9). 입원료, 처치 및 수술료, 검사료 항목에서 해외 기증자로부터 조혈모세포 이식을 받은 환자군에서 더 많은 비용이 발생하는 것으로 나타났다. 이는 해외 기증자로부터 조혈모세포이식을 받은 경우 이식관련 합병증 발생빈도가 높거나 이식관련 합병증이 발생할 것을 더 우려하여 예방적 처치 등을 더 시행할 수 있으며, 이로 인한 검사료, 재원기간의 연장, 추가 처치로 인한 처치비용 등이 더 발생하는 것으로 추정될 수 있다.

5. 국내기증자조혈모세포이식과 해외기증자조혈모세포이식의 성적비교

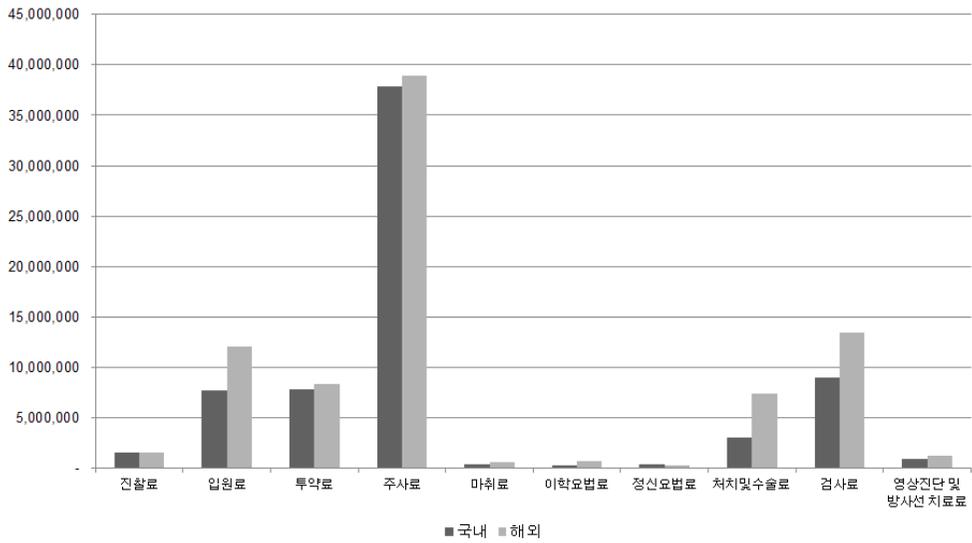


그림 5-9 치료비용 항목별 국내기증자 및 해외기증자 비용 차이

# VI

## 고찰 및 결론

### 1. 연구결과 요약

#### 1.1. 조혈모세포이식원에 대한 의사선호도 조사

설문조사 결과, 모든 증례에서 과반 수 이상의 응답자가 HLA 타입이 완전일치 하는 해외 기증자를 선호하는 것을 알 수 있었으며, 이러한 선택 요인 역시, 완전일치 기증자로부터 이식 시 임상적 효과가 가장 좋을 것으로 예상되기 때문인 것으로 파악되었다. 이는 반일치 이식의 좋은 성적을 보고하는 데이터가 계속 발표되고 있으나 국내 임상 의사들은 아직 완전일치 해외 기증자로부터의 이식을 더 선호함을 보여준다.

만성 환자에 비해, 이식이 빨리 이루어져야 하는 급성, 중증 환자의 경우 빠른 이식이 가능한 반일치 국내 기증자를 선호하였다. 그럼에도 불구하고, 과반 수 이상(급성 골수성 백혈병 67.3%, 급성 림프구성 백혈병 60%)의 응답자는 해외 완전일치 기증자를 선호하여, 급성/중증 환자의 경우에도 응답자는 해외 완전일치 기증자로부터의 이식을 가장 선호함을 알 수 있었다.

다만, 급성 림프구성 백혈병에서는 해외 기증자의 HLA 타입이 부분일치(HLA 7/8) 할 시에는, 국내 비혈연 기증자(HLA 6/8)에 비해 매칭 정도가 높음에도 불구하고, 국내 기증자를 더 선호하는 경향을 보였다(일본 기증자 10.9%, 국내 기증자 12.7%). 이러한 현상은 급성 림프구성 백혈병 환자의 경우 빠른 이식이 필요하므로, HLA 매칭 정도가 해외 기증자에 비해 낮더라도 국내 기증자로부터서 빠른 시간 내에 조혈모세포를 채취하여 이식하는 것이 중요하기 때문인 것으로 파악된다. 실제로 임상에서 국내 형제기증자로부터의 이식은 이식의 결정 후 1-2달 이내에 이루어질 수 있는 반면, 해외 기증자로부터의 이식은 이식조정, 기증자 건강검진 등에 시간이 소요되어 실질적으로 3-4달 이후에 이루어지게 됨을 반영한다고 하겠다.

또한 설문 결과, 급성 골수성, 림프구성 백혈병, 재생불량성 빈혈에서 국내 기증자 선택 시, 부분일치 비혈연 이식(HLA 6/8)에 비해 반일치 혈연 이식을 더 선호하는 경향을 보였으며 특히 임상경력 10년 이상, 20년 미만인 의사들의 반일치 혈연에 대한 선호가 높았다. 이와 달리, 만성 골수성 백혈병에서는 국내 부분일치 비혈연 기증자의 HLA 매칭 정도가 7/8로 증가하자, 반일치 혈연 기증자에 비해 국내 부분일치 비혈연 기증자를 더

선호하는 경향을 보였다(반일치 혈연 기증자 10.9%, 국내 부분일치 기증자 14.6%).

반일치 이식의 좋은 성적들이 향후 지속적으로 보고되고, 국내 임상들이 보다 많은 반일치 이식을 경험하게 됨에 따라 반일치 이식의 선호도는 다양한 적응증에서 증가할 것으로 기대되나, 2015년 현재의 상황에서는 여러 적응증에 대하여 일관되게 반일치 이식보다 완전일치 해외 기증자로부터의 이식이 선호됨을 알 수 있다.

## 1.2. 조혈모세포이식원에 따른 성적비교

해외 기증자와 국내 기증자로부터의 동종조혈모세포이식 성적의 비교로는 아래와 같이 요약할 수 있다. 질환과 이식조건에 대한 매칭을 시킨 두 군 간의 비교에서 1) 해외 기증자로부터의 동종조혈모세포이식은 KMDP의 국내 기증자로부터의 이식과 유사한 성적을 보였으며, 이 성적은 급성 백혈병뿐만 아니라, 양성혈액질환인 재생불량성 빈혈에서도 유사하게 나타났다. 2) 인종간의 차이에서 발생할 가능성이 있다고 우려했던 숙주반응 역시 유의하게 증가하지 않았으며, 30일 이내의 이식관련사망 역시 유의하게 증가하지 아니하였다. 따라서 최소한 비용/효과적인 측면을 고려하지 않는다면, 해외 기증자로부터의 조혈모세포이식으로부터 KMDP의 국내 기증자로부터의 조혈모세포이식에서 기대할 수 있는 정도의 임상결과를 얻을 수 있으므로, KMDP의 국내 기증자가 존재하지 아니하는 경우에는 해외 기증자로부터의 조혈모세포이식을 적극적으로 추천할 수 있다.

반일치 이식과 해외 기증자로부터의 이식을 분석한 후향적 연구 결과로부터는, 해외 기증자로부터의 동종조혈모세포이식은 반일치 이식과 전체 생존율에 있어서 유사한 성적을 보였으며, 급성 백혈병 환자군에서도 역시 유사한 성적을 보였다. 이식 후 합병증인 급성 거부반응, 감염 또한 두 군에서 큰 차이가 없었다. 급성 백혈병 환자군에서는 만성 이식편대숙주반응의 발생률도 두 군 간의 큰 차이는 없었다.

한편, 해외 기증자로부터의 이식과 KMDP의 국내 기증자로부터의 이식의 비용비교 분석에서는, 이식비용을 포함하여 이식부터 1년 내 발생하는 치료비용을 산정한 결과 국내 기증자로부터 이식을 받은 환자는 환자 당 3,808만원, 해외 기증자로부터 이식을 받은 환자는 8,967만원으로 국내 기증자로부터 이식원을 찾지 못하여 해외 기증자를 찾아 이식을 받을 경우 약 5,159만원을 더 지불해야 하는 것으로 나타났다. 이는 이식 이후 전체 추적기간 동안은 약 5,929만원으로 두 군의 차이가 더 커지는 것이 관찰되었다.

## 2. 연구의 의의 및 한계

본 연구는 일치하는 형제자매 기증자와 KMDP에서 완전일치 기증자가 없는 동종조혈모세포이식이 필요한 혈액질환 환자군에 있어서 어떤 기증자를 선택해야 하느냐에 대한

임상의의 질문에 답할 수 있는 최초의 근거를 창출하였다. 즉, 완전일치 해외 기증자로부터의 이식은 KMDP의 국내 기증자로부터의 이식과 동일한 수준의 임상결과를 얻을 수 있음을 확인하였으나, 동일한 임상결과를 얻기 위하여 지출되는 비용은 1인당 5,000만 원 이상으로 그 금액이 적지는 않음을 또한 확인하였다. 지금까지 KMDP의 국내 기증자 혹은 일치하는 형제기증자가 존재하지 않는 경우 해외 기증자로부터의 이식에 대한 결정은 근거에 의해서라기보다는 담당 임상의의 개인적 경험과 선호도에 의하여 영향을 받았다. 본 연구 결과는 실제 임상에서 근거에 바탕을 둔 해외 기증자로부터의 이식을 시행케 하는 자료로 활용될 것이다. 비용적인 측면에 대해서는 아래의 사항이 고려되어야 한다. 즉, 동종조혈모세포이식은 그 치료의 목표가 완치이며, 본 연구결과에서 보이듯 이식을 받는 환자군 중 30-40%의 환자군은 장기생존에 이르게 되므로, 본 연구에서 보이는 두 군 간의 총 6,000만 원가량의 비용 차이는, 통상적인 항암제의 비교에서 발생하는 비용 차이와는 달리 받아들여져야 한다.

한편, 비교성이 확보되지 않은 후향적 연구이기는 하나 반일치 이식의 성적 역시 해외 기증자로부터의 이식 성적에 비하여 크게 뒤지지 않는 것으로 나타나, 비용효과에 대한 추가적인 분석이 추가된다면 KMDP에 완전일치 기증자가 없는 경우에는 해외 기증자로부터의 이식과 반일치 이식 중 어떤 이식을 선택하는 것이 비용-효과적인 측면에서 적절할지 가이드해줄 수 있게 될 것으로 기대된다.

다만, 본 연구는 10년간 국내에서 행해진 KMDP의 국내 기증자로부터의 이식과 해외 기증자로부터의 이식 중 15% 정도에 해당하는 N수를 바탕으로 이루어진 것이기에 대표성을 충분히 확보하지 못한 측면이 존재한다. 또한 해외 기증자로부터의 이식의 절대 건수가 부족한 바(10년간 총 500건), 본 연구의 결과에는 통계적인 힘이 다소 부족함을 감안해야 한다. 비용 분석에 있어서는 본 연구에 참여한 5개 기관의 데이터 중에서 국립대 병원 3개 기관의 데이터만이 국민건강보험공단의 자료와 연계가 가능했던바 비용 분석에 사용된 환자의 숫자가 적어 비뚤림이 존재할 가능성이 있음을 염두에 두어야 하겠다.

### 3. 정책제언 및 후속연구 제안

국내에 적절한 일치형제기증자, KMDP에 기증자가 존재하지 않는 경우, 임상적 효과의 측면에서 해외 기증자로부터의 이식은 6,000만 원가량의 추가적인 비용발생이 있으나, 30-40%의 장기생존을 유도할 수 있는 방법임이 확인되었다. 총 6,000만 원가량의 비용 차이는, 통상적인 항암제의 비교에서 발생하는 비용 차이와는 달리 받아들여져야 하며, 현재 대한민국의 보건의료지출 현황을 감안할 때 이를 비용-효과적인 측면에서 추천할 만한 것인가에 대한 논의가 필요하다. 이후, 본 연구결과는 국내의 임상의들에게 널리 알려

지는 것이 근거중심의학의 구현 차원에서 필요하겠으며, 이를 위해서 조혈모세포이식학회 혹은 대한혈액학회에서 구연 형태로 발표되는 것과 논문의 출간이 필요하겠다.

한편, 본 연구를 통하여 반일치 이식과 해외 기증자로부터의 이식 중에서 어떤 것이 임상적 효과, 비용효과적인 측면에서 유리한지에 대한 결론은 도출하지 못하였다. 크지 않은 연구대상수를 이용한 후향적 분석에서는 반일치 이식의 성적이 해외 기증자로부터의 성적에 뒤지지 않는 것으로 보이지만, 임상적 효용성에 대한 두 군간의 비교결과는 향후 수년간의 반일치 이식에 대한 임상데이터가 국내에 누적된 뒤에 내려질 수 있을 것이다. 비용효과적인 측면에 대한 논의는 반일치 이식의 비용에 대한 자료가 부재한 바 이에 대한 자료 구축이 우선되어야 한다.

임상적 효과의 측면에서 보면, 국내에서는 조혈모세포이식학회를 중심으로 이식에 대한 레지스트리 사업(KBMTR - Korea Blood and Marrow Transplantation Registry)이 추진되고 있는 바, 향후 KBMTR과 협력을 통하여 두 군 간의 임상적 유용성 분석에 대한 결론을 도출함이 필요하겠다. 또한, KBMTR의 이러한 공익적 유용성을 고려할 때 KBMTR 설립 초반부터 비용-효과분석을 포함한 다양한 성과연구를 할 수 있는 인프라 구성에 협력 및 조언을 하는 것이 필요하다고 생각된다. 실제 미국과 유럽에서는 이러한 종류의 데이터는 CIBMTR(미국)나 EBMT(유럽) 등록자료를 이용하여 도출해 낼 수 있으며 향후 우리나라에서도 KBMTR을 통하여 임상적 유용성에 대한 데이터는 도출해 낼 수 있는 인프라를 갖추는 것이 바람직하다.

또한, 반일치 이식의 경제성은 검토되어야 할 필요가 있어, 반일치 이식과 해외 기증자로부터의 이식에 대한 경제성 비교는 다수의 기관 데이터를 건강보험 청구자료와 연계하여 시행함이 필요하다고 하겠다.

## 4. 결론

결론적으로, 국내에 적절한 일치형제 기증자, KMDP에 기증자가 존재하지 않는 경우, 임상적 효과의 측면에서 해외 기증자로부터의 이식은 적극적으로 고려되어야 하겠으며, 다만 이 경우 KMDP의 국내 기증자로부터의 이식에 비하여 6,000만 원가량의 추가적인 비용발생이 있음을 감안해야 한다. 반일치 이식의 성적 역시 해외 기증자로부터의 이식 성적에 비하여 크게 뒤지지 않는 것으로 생각되나, 반일치 이식과 해외 기증자로부터의 이식 중 어떤 것이 임상적 효과, 비용효과적인 측면에서 유리한지에 대한 결론은 추가적인 연구를 통해서 도출할 수 있겠다.

# VII

## 참고문헌

대한적십자사 혈액관리본부 [http://www.bloodinfo.net/stemcelldonation\\_intro.do](http://www.bloodinfo.net/stemcelldonation_intro.do)  
(2015.06.09.)

질병관리본부 장기이식관리센터. 2013년도 장기이식 통계연보. 2014

한국조혈모세포은행 <http://www.kmdp.or.kr/> (2015.06.09.)

최연주, 김률, 육정환, 박현경, 고영일, 김인호, 윤성수, 박선양. 해외기증자로부터의  
조혈모세포이식과 국내기증자로부터의 조혈모세포이식의 성적의 비교. 2014년  
대한혈액학회 추계학술대회(포스터)

Barr R, Furlong W, Henwood J, Feeny D, Wegener J, Walker I, Brain M.  
Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: a  
rudimentary model to generate estimates for the timely formulation of  
clinical policy. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1413-1420.

Bennett C, Waters T, Stinson T, Almagor O, Pavletic Z, Tarantolo S, Bishop M.  
Valuing clinical strategies early in development: a cost analysis of  
allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow  
Transplant.* 1999;24(5):555-560.

Bennett CL, Armitage JL, Armitage GO, Vose JM, Bierman PJ, Armitage  
JO, Anderson JR. Costs of care and outcomes for high-dose therapy and  
autologous transplantation for lymphoid malignancies: results from the  
University of Nebraska 1987 through 1991. *J Clin Oncol.*  
1995;13(4):969-973.

- Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, Devine SM, Wingard JR, Aljitawi OS, Cutler CS, Jagasia MH, Ballen KK, Eapen M, O'Donnell PV; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts, *Blood*. 2011;118(2):282-288.
- Cordonnier C, Maury S, Esperou H, Pautas C, Beaune J, Rodet M, Lagrange JL, Rouard H, Beaumont JL, Bassompierre F, Glückman E, Kuentz M, Durand-Zaleski I. Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(7):649-654.
- Couban S, Dranitsaris G, Andreou P, Price S, Tinker L, Foley R, Walker IR, Jamal S, Jamal N, Spaner D, Lipton J, Meharchand J, Messner HA. Clinical and economic analysis of allogeneic peripheral blood progenitor cell transplants: a Canadian perspective. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(12):1199-1205.
- Dufoir T, Saux MC, Terraza B, et al. Comparative cost of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(4):323-329.
- Espe ´rou H, Brunot A, Roudot-Thoraval F, Buzyn A, Dhedin N, Rio B, Chevret S, Bassompierre F, Gluckman E, Cordonnier C, Durand-Zaleski I. Predicting the costs of allogeneic sibling stem-cell transplantation: results from a prospective, multicenter, French study. *Transplantation*. 2004;77(12):1854-1858.
- Fürst D, Müller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, Schwerdtfeger R, Arnold R, Einsele H, Wulf G, Pfreundschuh M, Glass B, Schrezenmeier H, Schwarz K, Mytilineos J. High-resolution HLA matching in hematopoietic

- stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis, *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3220-3229.
- Griffiths RI, Bass EB, Powe NR, Anderson GF, Goodman S, Wingard JR. Factors influencing third party payer costs for allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12(1):43-48.
- Hee Je Kim, Woo Sung Min, Ki Seong Eom, Byung Sik Cho, Sung Yong Kim, Ji Na Bok, Kwang Sung Kim, Chang Ki Min, Seok Lee, Seok Goo Cho, Dong Wook Kim, Jong Wook Lee and Chun Choo Kim. Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Using Multinational Unrelated Donors for Acute Myelogenous Leukemia. *Korean J Hematol*. 2007;42:98-105.
- Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):334-343.
- Khera N, Zeliadt SB, Lee SJ. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;120(8):1545-1551.
- Kline RM, Meiman S, Tarantino MD, Herzig RH, Bertolone SJ Jr. A detailed analysis of charges for hematopoietic stem cell transplantation at a children's hospital. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(2):195-203.
- Lee SJ, Klar N, Weeks JC, Antin JH. Predicting costs of stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):64-71.
- Lee SJ, Zahrieh D, Alyea EP, Weller E, Ho VT, Antin JH, Soiffer RJ. Comparison of T-cell-depleted and non-T-cell-depleted unrelated donor transplantation for hematologic diseases: clinical outcomes, quality of life, and costs. *Blood*. 2002;100(8):2697-2702.
- Lin YF, Lairson DR, Chan W, Du XL, Leung KS, Kennedy-Nasser AA, Martinez CA, Gottschalk SM, Bollard CM, Heslop HE, Brenner MK, Krance RA. The costs and cost-effectiveness of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation versus bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1272-1281.

- Majhail NS, Mothukuri JM, Brunstein CG, Weisdorf DJ. Costs of hematopoietic cell transplantation: comparison of umbilical cord blood and matched related donor transplantation and the impact of posttransplant complications. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(5):564-573.
- Majhail NS, Mothukuri JM, Macmillan ML, Verneris MR, Orchard PJ, Wagner JE, Weisdorf DJ. Costs of pediatric allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *Pediatric Blood Cancer.* 2010;54(1):138-143.
- Pechlivanoglou P, De Vries R, Daenen SM, Postma MJ. Cost benefit and cost effectiveness of antifungal prophylaxis in immunocompromised patients treated for haematological malignancies: reviewing the available evidence. *Pharmacoeconomics.*2011;29(9):737-751.
- Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives, *Blood.* 2011 Dec 1;118(23):6006-6017.
- Rizzo JD, Vogelsang GB, Krumm S, Frink B, Mock V, Bass EB. Outpatient-based bone marrow transplantation for hematologic malignancies: cost saving or cost shifting? *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2811-2818.
- Saito AM, Cutler C, Zahrieh D, Soiffer RJ, Ho VT, Alyea EP, Koreth J, Antin JH, Lee SJ. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(2):197-207.
- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2201-2205.
- Stewart BL, Storer B, Storek J, Deeg HJ, Storb R, Hansen JA, Appelbaum FR, Carpenter PA, Sanders JE, Kiem HP, Nash RA, Petersdorf EW, Moravec C, Morton AJ, Anasetti C, Flowers ME, Martin PJ. Duration of

immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2004;104(12):3501-3506.

Svahn BM, Alvin O, Ringden O, Gardulf A, Remberger M. Costs of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2006;82(2):147-153.

Svahn BM, Remberger M, Myrback KE, Holmberg K, Eriksson B, Hentschke P, Aschan J, Barkholt L, Ringdén O. Home care during the pancytopenic phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care. *Blood*. 2002;100(13):4317-4324.

Svahn BM, Ringden O, Remberger M. Treatment costs and survival in patients with grades III-IV acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during three decades. *Transplantation*. 2006;81(11):1600-1603.

Van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Löwenberg B, Schattenberg AV, Oudshoorn M, Hagenbeek A, Cornelissen JJ, Uyl-de Groot CA, Willemze R. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(4):243-251.

## VIII

## 부록

## 1. 설문지

### 혈액질환환자에서 국내기증자조혈모세포이식과 해외기증자조혈모세포이식 성적비교

안녕하십니까?

한국보건의료연구원과 서울대학교 의과대학에서는 “혈액질환 환자에  
서 국내 기증자조혈모세포이식과 해외 기증자조혈모세포이식의 성적비교”  
연구를 수행하고 있습니다.

본 연구의 일환으로 국내 임상현장에서 종사하고 계신 대한혈액학회원분들께  
조혈모세포이식에서 기증자 선택 시 고려사항을 조사하고자 합니다. 조사결  
과는 연구 목적 이외에는 사용되지 않으며, 설문에 참여하시는 분들의 개인  
정보는 절대로 공개되지 않습니다. 바쁘시더라도 잠시만 시간을 내시어  
소중한 의견 주신다면 큰 도움이 되겠습니다.

이 조사에 대하여 문의사항이 있으시면 한국보건의료연구원 신상진  
연구책임자(02-2174-2750)에게 연락해주시시오. 설문에 참여하여 주  
셔서 감사합니다.

2015년 5월

**NECA**  
한국보건의료연구원



서울대학교의과대학  
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE

**<개인정보 수집·이용·제공 동의>**

개인정보 수집 및 제3자에 개인정보 제공: (동의함  동의하지 않음 )

수집되는 개인정보: 성별

※ 개인정보 제공자가 동의한 내용 외의 다른 목적으로 활용하지 않으며, 제공된 개인정보의 이용을 거부하고자 할 때에는 개인정보 관리책임자를 통해 열람, 정정, 삭제를 요구할 수 있음

「개인정보보호법」등 관련 법률에 의거하여 본인은 위와 같이 개인정보의 수집 및 제3자 정보 제공에 동의함

2015 년 5 월 일

성명 : (서명 또는 날인)

연구 참여 동의	확인
<p>본인은 연구의 일반적 목적 및 연구내용에 관하여 이해하였으며, 원치 않을 경우 언제든지 연구대상에서 빠질 수 있고, 아무런 불이익을 당하지 않는다는 점을 확인받았습니다. 본인은 자유로운 의사에 의해 이번 연구에 참여하는 것에 동의합니다.</p>	<input type="checkbox"/>
동의 취득 일시	2015 년 5 월 일
동의를 취득한 자	성명 : (서명)

## I. 기본정보

※ 다음 각 문항을 읽고 해당되는 보기□에 √ 표시를 해주십시오.

1. 귀하의 **성별**은 무엇입니까?

- ① 남성                       ② 여성

2. 귀하는 현재 **전문의 자격**을 취득하신 지 몇 년이 경과하셨습니다?

- ① 3년 미만  
 ② 3년-10년 미만  
 ③ 10년-20년 미만  
 ④ 20년 이상

3. 귀하의 현재 **근무병원**의 종류는 무엇입니까?

- ① 국립 대학병원  
 ② 사립 대학병원  
 ③ 종합병원  
 ④ 기타(국립암센터 등)

4. 귀하의 현재 **근무지역**은 어디입니까?

- ① 서울/경기권  
 ② 충청권  
 ③ 경상권  
 ④ 호남권  
 ⑤ 강원권  
 ⑥ 기타

## II. 기증자 선택

※ 국내에서 조혈모세포이식이 많이 이루어지는 질환을 대상으로 하는 가상의 증례들입니다. 각 문항을 읽고 해당되는 보기□에 √ 표시를 해주십시오.

1. 다음은 조혈모세포이식을 필요로 하는 '급성골수성백혈병' 환자증례입니다.

연령: 49세 남성 환자  
질병: 급성골수성백혈병  
진단시점: 2013년 4월  
특이사항: 항암치료 후 10개월 만에 재발, 관해유도 항암 재치료 후 관해상태  
기증자 선택  
• 혈연: 반일치  
• 비혈연: HLA 6/8 일치 국내 기증자, HLA 8/8 일치 대만 기증자  
• 제대혈: 부적합

1) 선생님께서는 상기 환자를 위한 조혈모세포이식에서 최적의 이식 기증자는 누구라고 생각하십니까?

- ① 반일치 혈연
- ② 부분일치 비혈연 국내 기증자 (HLA 6/8)
- ③ 완전일치 해외 기증자 (HLA 8/8)

2) 위와 같이 결정하신 가장 큰 이유가 무엇입니까?

- ① 이식의 결과가 가장 좋을 것으로 예상되기 때문에 (임상적 효과)
- ② 이식을 가장 빨리 할 수 있기 때문에 (시간)
- ③ 이식비용이 낮아 환자의 부담을 줄일 수 있기 때문에 (비용)
- ④ 거부반응과 같은 이식 합병증이 적을 것으로 예상되기 때문에 (합병증)
- ⑤ 기타 \_\_\_\_\_

2. 다음은 조혈모세포이식을 필요로 하는 '급성림프구성백혈병' 환자증례입니다.

연령: 40세 여성 환자  
 질병: 급성림프구성백혈병  
 진단시점: 2015년 4월  
 특이사항: Philadelphia 염색체 이상을 동반한 고위험군 환자  
 기증자 선택  
 • 혈연: 반일치  
 • 비혈연: HLA 6/8 일치 국내 기증자, HLA 7/8 일치 일본 기증자  
           HLA 8/8 일치 미국 기증자 (백인)  
 • 제대혈: 부적합

1) 선생님께서는 상기 환자를 위한 조혈모세포이식에서 최적의 이식 기증자는 누구라고 생각하십니까?

- ① 반일치 혈연  
 ② 부분일치 일본 기증자 (HLA 7/8)  
 ③ 완전일치 미국 기증자/백인 (HLA 8/8)  
 ④ 부분일치 비혈연 국내 기증자 (HLA 6/8)

2) 위와 같이 결정하신 가장 큰 이유가 무엇입니까?

- ① 이식의 결과가 가장 좋을 것으로 예상되기 때문에 (임상적 효과)  
 ② 이식을 가장 빨리 할 수 있기 때문에 (시간)  
 ③ 이식비용이 낮아 환자의 부담을 줄일 수 있기 때문에 (비용)  
 ④ 거부반응과 같은 이식 합병증이 적을 것으로 예상되기 때문에 (합병증)  
 ⑤ 기타 \_\_\_\_\_

3. 다음은 조혈모세포이식을 필요로 하는 '만성골수성백혈병' 환자증례입니다.

연령: 30세 남성 환자  
질병: 만성골수성백혈병  
진단시점: 2014년 3월  
특이사항: (TKI치료제 비반응) 가속기 또는 급성 발증의 소견이 아닌 만성기 상태  
기증자 선택  
• 혈연: 반일치  
• 비혈연: HLA 7/8 일치 국내 기증자, HLA 8/8 일치 대만 기증자  
• 제대혈: 부적합

1) 선생님께서는 상기 환자를 위한 조혈모세포이식에서 최적의 이식 기증자는 누구라고 생각하십니까?

- ① 반일치 혈연
- ② 부분일치 비혈연 국내 기증자 (HLA 7/8)
- ③ 완전일치 일본 기증자 (HLA 8/8)

2) 위와 같이 결정하신 가장 큰 이유가 무엇입니까?

- ① 이식의 결과가 가장 좋을 것으로 예상되기 때문에 (임상적 효과)
- ② 이식을 가장 빨리 할 수 있기 때문에 (시간)
- ③ 이식비용이 낮아 환자의 부담을 줄일 수 있기 때문에 (비용)
- ④ 거부반응과 같은 이식 합병증이 적을 것으로 예상되기 때문에 (합병증)
- ⑤ 기타 \_\_\_\_\_

4. 다음은 조혈모세포이식을 필요로 하는 '재생불량성빈혈' 환자증례입니다.

연령: 22세 남성 환자  
 질병: 재생불량성빈혈  
 진단시점: 2015년 1월  
 특이사항: 중증환자  
 기증자 선택  
 • 혈연: 반일치  
 • 비혈연: HLA 6/8 일치 국내 기증자, HLA 7/8 일치 일본 기증자  
           HLA 8/8 일치 미국 기증자 (백인)  
 • 제대혈: 부적합

1) 선생님께서는 상기 환자를 위한 조혈모세포이식에서 최적의 이식 기증자는 누구라고 생각하십니까?

- ① 국내 반일치 혈연  
 ② 부분일치 일본 기증자 (HLA 7/8)  
 ③ 완전일치 미국 기증자/백인 (HLA 8/8)  
 ④ 부분일치 비혈연 국내 기증자 (HLA 6/8)

2) 위와 같이 결정하신 가장 큰 이유가 무엇입니까?

- ① 이식의 결과가 가장 좋을 것으로 예상되기 때문에 (임상적 효과)  
 ② 이식을 가장 빨리 할 수 있기 때문에 (시간)  
 ③ 이식비용이 낮아 환자의 부담을 줄일 수 있기 때문에 (비용)  
 ④ 거부반응과 같은 이식 합병증이 적을 것으로 예상되기 때문에 (합병증)  
 ⑤ 기타 \_\_\_\_\_

5. 선생님께서 실제 조혈모세포이식에서 기증자를 선택하시는데 영향을 미친 결정적 요인을 두 개만 선택해주시시오.

- ① 환자의 건강상태
- ② 조혈모세포이식 치료효과 (생존율 등)
- ③ 조혈모세포이식 합병증 (이식 거부반응 등)
- ④ 환자의 경제적 부담
- ⑤ 국내 건강보험 급여기준
- ⑥ 기타 \_\_\_\_\_

6. 선생님께서 실제 조혈모세포이식에서 기증자를 선택하시는데 가장 우선시하는 기준은 무엇입니까?

- ① 임상교과서나 저널
- ② 임상가이드라인
- ③ 국내 건강보험 급여기준
- ④ 과거 임상적 경험
- ⑤ 기타 \_\_\_\_\_

7. 국내에 HLA 7/8 (8/10) 이상이 일치하는 조혈모세포이식 기증자가 존재하지 않는 경우에 관하여, 관련 국내 임상가이드라인이 필요하다고 생각하십니까?

- ① 매우 필요함
- ② 필요함
- ③ 보통
- ④ 필요하지 않음
- ⑤ 전혀 필요하지 않음

8. 조혈모세포이식과 관련한 국내 근거생성이 필요하다고 생각하시는 분야가 있으시면 자유롭게 기술해주시시오.

예) 국내 공여자 선택 알고리즘

※ 설문에 참여해주셔서 감사합니다.

## 2. 조혈모세포이식의 요양급여기준

표 조혈모세포이식의 요양급여에 관한 기준

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
<b>1. 일반기준</b>						
가. 시술자의 연령	<ul style="list-style-type: none"> <li>65세 미만</li> <li>제대혈조혈모세포이식: 총유핵세포수(TNC) 2.0x10<sup>7</sup>/kg 또는 CD34+양성세포수 1.7x10<sup>6</sup>/kg 이상인 경우로 함(삭제)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>자가조혈모세포이식을 받고자 하는 자는 시술일 현재 만65세 미만</li> <li>제대혈조혈모세포이식: 총유핵세포수(TNC) 2.0x10<sup>7</sup>/kg 또는 CD34+양성세포수 1.7x10<sup>6</sup>/kg 이상인 경우로 함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>자가조혈모세포이식 및 자가조혈모세포이식을 받고자 하는 자는 시술일 현재 만65세 미만</li> <li>제대혈조혈모세포이식을 받고자 하는 자는 시술일 현재 만 19세 미만이며 총유핵세포수(TNC) 2.0x10<sup>7</sup>/kg 또는 CD34+양성세포수 1.7x10<sup>6</sup>/kg 이상인 경우로 한다.</li> </ul>			
<b>나. 조직형 일치정도</b>						
(1) 혈연관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>HLA A, B, C, DR 형 일치</li> <li>제대혈이식: HLA A, B형의 locus와 DR형의 allele 중 2개(locus 혹은 allele) 불일치(4/6)까지 인정</li> <li>1 locus 불일치 까지 인정한다.</li> <li>2-4 loci 불일치(haploidentical)하는 경우: 혈연 또는 비혈연(국내외)에서 적합한 기증자가 없거나 적합한 제대혈(5/6)을 찾을 수 없는 경우에는 골수이형성증후군과 백혈병에서 인정함. 그 외 상병은 사례별로 심의하여 결정함.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>65호와 동일</li> <li>다만, 다음의 경우에도 실시할 수 있다. (1)혈연관계 (2)제대혈조혈모세포 (신설)</li> <li>(1) one locus mismatch인 경우</li> <li>(2) two 혹은 three locus mismatch 인 경우: 조직형 검사결과가 일치하는 기증자를 찾을 수 없거나, 공여거부로 인하여 이식을 시행할 수 없음이 확인된 경우에 한한다.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>조직형 일치하는 자가와 조혈모세포를 공여하고자 하는 자는 조직형 검사 결과 HLA A, B, C, DR 형이 일치.</li> <li>조직형 검사 결과 HLA A, B, C, DR 형이 일치.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>조직형 검사-결과 HLA A, B, DR 형이 일치(삭제)</li> </ul>		
(2) 비혈연관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>가족내에서 HLA가 일치하는 기증자를 찾을 수 없는 경우 1 allele를 일치까지 인정함</li> </ul>					
(3) 제대혈이식의	<ul style="list-style-type: none"> <li>HLA A, B형의 locus와 DR형의</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>one 혹은 two locus mismatch인</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>제대혈조혈모세포이식은 two locus mismatch인</li> </ul>			

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
경우	allele 중 2개(locus 혹은 allele)를 틀릴지(4/6)까지 인정한다.	경우	경우에도 실시할 수 있다	경우에도 실시할 수 있다	경우에도 실시할 수 있다	경우에도 실시할 수 있다
다. 조혈모세포 2차이식	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 금성 골수성 백혈병과 급성 림프구 백혈병의 경우에는 재발 후 다시 관해된 때에 인정함</li> <li>• 중증 재발·완성 빈혈에서 이식 후 생착에 실패한 경우에 인정함</li> </ul>	<p>조혈모세포이식을 시행한 후 재발하여 시행하는 동종조혈모세포이식의 경우 [조혈모세포이식요양금어에 관한 기준] 중 [별표]의 기준에 적합한 경우라면 요양금어대상자로 인정한다. 단, 급성 골수성 백혈병과 급성 림프구성 백혈병의 경우에는 재발 후 재관해 된 때 인정한다.</p>	<p>1차 모세포이식을 시행한 후 재발하여 시행하는 2차 동종조혈 모세포 이식의 경우 [조혈모세포이식요 양금어에 관한 기준] 중 [별표]의 기준에 적합한 경우라면 요양금어대상자로 인정한다.</p>			

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
2. 대상 질병별 기준						
가. 동종 또는 제대혈조혈모세포이식						
(1) 급성골수성백혈병	<p>(가) PML/RARA 양성인 AML-M3를 제외한 1차 혈액학적 완전관해된 경우</p> <p>(나) 재발된 급성골수성백혈병에서 2차 혈액학적 완전관해된 경우</p> <p>다만, PML/RARA 양성인 AML-M3는 사례별로 인정함.</p>		<p>골수 검사 결과 아세포(blast)의 비율이 5%이하이고 말초혈액검사 결과 정상 범위의 1차 완전관해된 때-다만, t(8;21), inv(16) 중 하나의 소견이 있거나 t(15;17) 소아의 경우에는 1차 또는 2차 완전관해된 때-(삭제)</p>	<p>급성골수성백혈병 : 골수 검사 결과 아세포(blast)의 비율이 5%이하이고 말초혈액검사 결과 정상 범위의 1차 완전관해된 때. 다만, t(8;21), inv(16) 중 하나의 소견이 있거나 t(15;17) 소아의 경우에는 1차 또는 2차 완전관해된 때.</p>	<p>골수 검사 결과 아세포(blast)의 비율이 5%이하이고 말초혈액검사 결과 정상 범위의 1차 완전관해된 때. 다만, t(8;21), inv(16), t(15;17) 소아의 경우에는 1차 또는 2차 완전관해된 때.</p>	
(2) 만성골수성백혈병	<p>다음 각호에 해당하는 가속기 또는 급성 발종의 소견이 아닌 만성기인 때</p> <p>(가) 빈혈정도가 심해짐</p> <p>(나) Cytogenic clonal evolution</p> <p>(다) Blood or marrow blast 15~30%</p> <p>(라) Blood or marrow promyelocyte 30% 이상</p> <p>(로) Blood or marrow basophil 20%이상</p> <p>(를) 혈소판 100,000/μl이하.</p>					
(3) 급성림프구성백혈병	<p>“급성림프구성백혈병”을 “급성림프모구백혈병”으로 하고 “1차 완전 관해된 때(15세 미만의 소아의 경우에는 다음 각 호의 1의 소견이 있는 고위험군) 또는 2차 완전 관해된 때”를 “완전관해된 때, 단, 15세 미만의 소아에서 1차 완전관해된 경우에는 다음 각 호의 1의 소견이 있는 고위험군에 한함”으로 한다.</p> <p>(가)-(나) 65호와 동일</p>		<p>골수 검사 결과 아세포(blast)의 비율이 5% 이하이고 말초혈액검사 결과 정상 범위의 1차 완전 관해된 때(15세 미만의 소아의 경우에는 다음 각 호의 1의 소견이 있는 고위험군) 또는 2차 완전 관해된 때</p> <p>(가) 염색체 검사에서 다음 하나 또는 그 이상의 소견이 있을 때</p> <p>① t(9;22) 혹은 bcr/abl 양성</p> <p>② t(4;11)</p>	<p>골수 검사 결과 아세포(blast)의 비율이 5% 이하이고 말초혈액검사 결과 정상 범위의 1차 완전 관해된 때(15세 미만의 소아의 경우에는 다음 각 호의 1의 소견이 있는 고위험군) 또는 2차 완전 관해된 때</p> <p>(가) 염색체 검사에서 다음 하나 또는 그 이상의 소견이 있을 때</p> <p>① t(9;22) 혹은 bcr/abl 양성</p> <p>② t(4;11)</p>		

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
(4) 증제생 불완성 중 빈혈	골수검사결과 세포총실도가 심하게 낮으면서(cellularity가 25%이하)이거나 25~50% 이더라도 조혈관련세포가 남아있는 세포의 30% 이하), 말초혈액검사 결과 다음 중 2개 이상의 조건이 확인되는 때 (1) 절대호중구 수(ANC)가 500/ $\mu$ l 이하 (2) 교정 망상적혈구 1.0% 이하 (3) 혈소판 20,000/ $\mu$ l 이하			<ul style="list-style-type: none"> <li>③ t(8:14)</li> <li>④ t(2:8)</li> <li>⑤ t(8:22)</li> <li>⑥ t(8:21)</li> <li>⑦ t(1:19)</li> <li>⑧ 염색체수 44이하</li> </ul> <p>(L) 1세미만 (C) 백혈구 수 100,000/<math>\mu</math>l 이상 (R) 관해 유도에 실패한 경우(28~35일째 골수내 아세포 5% 이상) (M) biphentotype 또는 mixed lineage (H) ALL L3 또는 SmIg 양성</p>		
(5) 급수이형성 증후 군	다만, Refractory anemia type은 다음중 하나이상의 소견이 확인되는 경우 (1) 말초혈액검사 결과 절대 호중구수(ANC) 500/ $\mu$ l이하 또는 혈소판20,000/ $\mu$ l 이하 (2) 혈색소6.0(소아8.0)g/dl 이상을 유지하기 위하여 한달에 1회 이상의 수혈이 필요할 때.					
(6) 다발성골수증	다음의 조건에 모두 부합되어야 함. (1) ECOG Scale 0-1 (2) HLA Matched-Sibling Donor가 있는 경우 (3) 표준항암화학요법에 부분관해 이상의 치료반응을 보이는 경우(식 제) (4) 부분관해 이상의 치료반응을 보인 경우 (부분관해란 M단백이 치료 전보다 50%이상 감소되는 것을 의미함) (5) 만성신부전이 아닌 경우					<p>다음의 조건에 모두 부합되어야 함.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) ECOG Scale 0-1</li> <li>(2) HLA Matched Sibling Donor가 있는 경우</li> <li>(3) 표준항암화학요법에 부분관해 이상의 치료반응을 보이는 경우(식 제)</li> <li>(4) 표준항암화학요법에 부분관해 이상의 치료반응을 보이는 경우(부분관해란 M단백이 치료 전보다 50%이상 감소되는 것을 의미함)</li> <li>(5) 만성신부전이 아닌 경우</li> </ul>

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
						감소되는 것을 의미함) (라) 만성신부전이 아닌 경우
(7) 악성 림프종	자가조혈모세포이식 후 재발된 경우로서 국제 항암화학요법에 부분반응 이상의 치료반응을 보이는 경우					
(8) 연소기골수단구성백혈병 (Juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)	WHO에서 제시한 연소기골수단구성백혈병의 진단기준을 만족하는 경우					
(9) 일차골수섬유증 (Primary myelofibrosis)	<p>임차골수섬유증의 예후지표인 DIPSS plus risk category 중 고위험도(High risk, 예후인자수 ≥ 5 항목)와 중등위험도-2(Intermediate-2, 예후인자 수 3 항목 또는 4 항목)에 해당하는 경우</p> <p>다만, 중등위험도-2에 해당하는 경우에는 질병의 중증도 등 환자상태를 고려하여 사례별로 인정함.</p> <p>※ DIPSS(Dynamic International Prognostic Scoring System) plus risk category                      : ① 진단시 나이 &gt; 65세, ② 진신증상 유무,                      ③ HB &lt; 10g/dl, ④ 백혈구수 &gt; 25,000/<math>\mu</math>l,                      ⑤ 말초혈액모세포 &gt; 1%, ⑥ 혈소판수 &lt; 100 * 109/<math>\mu</math>l,                      ⑦ 적혈구 수혈의존성, ⑧ 불량한 핵형                      (※조혈모세포이식 요양급여의 대상자 기준 시술예정자 연령 참조)</p>					
(10) 혈구 포식림프조직구증 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)	The Histiocyte Society에서 제시된 진단기준(2004년 제정)을 만족하는 혈구포식림프조직구증 환자 중 혈구 포식림프조직구증으로 확인된 경우					
(11) 랑게르한스세포 조직구증(Langerhans cell histiocytosis)	혈구 포식림프조직구증 중에서 호전된 경우는 사례별로 인정함. 1개 이상의 위험기관(특히 간, 폐, 비장, 조혈기관)을 포함하여 두 기관 이상을 침범하고 항암화학요법에 반응이 없는 경우 치료에 대한 반응을 고려하여 사례별로					

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
hans cell histiocytosis, LCH)	인정함.					
(12) 선천성빈혈 (Cong enital pure red cell anemia)	임상소견이나 유전적 검사로 진단된 선천성빈혈환자로서 다음의 경우 치료에 대한 반응을 고려하여 사례별로 인정함. - 다 음 - (가) Diamond-Blackfan anemia : 스테로이드에 불응성인 경우 (나) Congenital dyserythropoietic anemia(CDA) : 수혈의존성이 있는 경우					
(13) 유전성 골수부전 증후군 (Inherited BM failure syndrome, IBMFS)	(가) 판코니빈혈(Fanconi anemia, Constitutional aplastic anemia, Constitutional hypoplastic anemia) : 세포유전학검사나 분자유전학검사 등으로 판코니빈혈로 진단이 확인된 경우 (나) 선천성이상각화증(Dyskeratosis congenita) : 세포염색체 끝분절(telomere) 유지에 관련된 유전자에 이상 이 관찰되고 선천 이상각화증의 진단 기준에 적합한 경우 (다) Shwachman-Diamond syndrome : 리보솜 생성과 기능에 연관된 SBDS(Shwachman-Bodian Diamond syndrome) 유전자 돌연변이가 확인되고 Shwachman-Diamond syndrome의 진단 기준에 적합한 경우 (라) 중증선천호중구감소증(Severe Congenital Neutropenia, Kostmann syndrome, SCN) : 임상 양상, 유전자검사, 기타 질환의 특이검사 등으로 진단된 중선천 호중구감소증으로 G-CSF에 반응이 없는 경우(호중구수가 1,000/mm <sup>3</sup> 이상으로 상승하지 않는 경우) 또는 심각한 감염이 반복되는 경우					
(14) 1차 면역결핍 질환 (Primary Immunodeficiencies )	(가) Wiskott-Aldrich syndrome : 임상 양상 및 유전자 검사 또는 질환의 특이검사 등으로 진단된 경우 (나) 중증 복합면역결핍증(Severe Combined Immunodeficiencies, SCIDs) : 임상 양상 및 유전자 검사 또는 질환의 특이검사					

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
(15) 만성 육아종증 (Chronic granulomatous disease, CGD)	등으로 진단된 경우 사례별로 인정함. 임상 양상 및 유전자 검사 또는 진단의 특이검사 등으로 진단된 만성육아종증으로 중증감염이 반복되는 경우					
(16) 혈액 소이상증 (Hemoglobinopathy)	(가) Thalassemia major : β Thalassemia major로 수혈의존성이 있는 경우 사례별로 인정함. (나) 겸상적혈구병(Sickle cell disease) : Hydroxyurea 치료가 필요하거나 수혈의존성이 있는 경우 사례별로 인정함.					
<b>(나)자가조혈모세포이식</b>						
<b>(1)악성림프종</b>						
(가)비호지킨림프 종	다음 각 호의 1에 해당하는 1차 항암화학요법에 반응이 있는 고위험군 또는 재발 후 구제항암화학요법에 부분 반응(종양의 크기가 전체적으로 50% 이상 감소하고 2차적 병변의 악화가 없고 새로운 병변의 출현이 없는 상태가 4주 이상 지속되는 경우)이 있는 표준위험군의 경우 (가) LDH가 정상보다 높고 Ann Arbor Stage가 III 또는 IV인 경우 (나) High grade subtype 상병인 경우 ① Lymphoblastic Lymphoma ② Immunoblastic Lymphoma ③ Mantle cell Lymphoma ④ Small noncleaved cell Lymphoma ⑤ Bulky mass(종양의 크기가 10cm이상임) ⑥ Peripheral T-cell Lymphoma ⑦ Primary mediastinal diffuse large B cell Lymphoma ⑧ NK/T cell lymphoma ⑨ Lymphoma-associated hemophago cytic syndrome (다)표준항암화학요법에 반응을 보이지 않는 Refractory case salvage chemotherapy에 부분반응 이상을 보이는 경우					
(나)호지킨림프종	(가) 표준항암화학요법 후 완전관해에 도달하지 않는 경우 (나) 재발 후 구제항암화학요법에 부분 반응이상인 경우					
(2) 급성골수성백혈	아세포(blast)의 비율이 5%이하고 말초혈액검사 결과 정상 범위의인 1차 완전 관해 된 때, 4차 완전관해 된 때, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 48차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차, 59차, 60차, 61차, 62차, 63차, 64차, 65차, 66차, 67차, 68차, 69차, 70차, 71차, 72차, 73차, 74차, 75차, 76차, 77차, 78차, 79차, 80차, 81차, 82차, 83차, 84차, 85차, 86차, 87차, 88차, 89차, 90차, 91차, 92차, 93차, 94차, 95차, 96차, 97차, 98차, 99차, 100차, 101차, 102차, 103차, 104차, 105차, 106차, 107차, 108차, 109차, 110차, 111차, 112차, 113차, 114차, 115차, 116차, 117차, 118차, 119차, 120차, 121차, 122차, 123차, 124차, 125차, 126차, 127차, 128차, 129차, 130차, 131차, 132차, 133차, 134차, 135차, 136차, 137차, 138차, 139차, 140차, 141차, 142차, 143차, 144차, 145차, 146차, 147차, 148차, 149차, 150차, 151차, 152차, 153차, 154차, 155차, 156차, 157차, 158차, 159차, 160차, 161차, 162차, 163차, 164차, 165차, 166차, 167차, 168차, 169차, 170차, 171차, 172차, 173차, 174차, 175차, 176차, 177차, 178차, 179차, 180차, 181차, 182차, 183차, 184차, 185차, 186차, 187차, 188차, 189차, 190차, 191차, 192차, 193차, 194차, 195차, 196차, 197차, 198차, 199차, 200차, 201차, 202차, 203차, 204차, 205차, 206차, 207차, 208차, 209차, 210차, 211차, 212차, 213차, 214차, 215차, 216차, 217차, 218차, 219차, 220차, 221차, 222차, 223차, 224차, 225차, 226차, 227차, 228차, 229차, 230차, 231차, 232차, 233차, 234차, 235차, 236차, 237차, 238차, 239차, 240차, 241차, 242차, 243차, 244차, 245차, 246차, 247차, 248차, 249차, 250차, 251차, 252차, 253차, 254차, 255차, 256차, 257차, 258차, 259차, 260차, 261차, 262차, 263차, 264차, 265차, 266차, 267차, 268차, 269차, 270차, 271차, 272차, 273차, 274차, 275차, 276차, 277차, 278차, 279차, 280차, 281차, 282차, 283차, 284차, 285차, 286차, 287차, 288차, 289차, 290차, 291차, 292차, 293차, 294차, 295차, 296차, 297차, 298차, 299차, 300차, 301차, 302차, 303차, 304차, 305차, 306차, 307차, 308차, 309차, 310차, 311차, 312차, 313차, 314차, 315차, 316차, 317차, 318차, 319차, 320차, 321차, 322차, 323차, 324차, 325차, 326차, 327차, 328차, 329차, 330차, 331차, 332차, 333차, 334차, 335차, 336차, 337차, 338차, 339차, 340차, 341차, 342차, 343차, 344차, 345차, 346차, 347차, 348차, 349차, 350차, 351차, 352차, 353차, 354차, 355차, 356차, 357차, 358차, 359차, 360차, 361차, 362차, 363차, 364차, 365차, 366차, 367차, 368차, 369차, 370차, 371차, 372차, 373차, 374차, 375차, 376차, 377차, 378차, 379차, 380차, 381차, 382차, 383차, 384차, 385차, 386차, 387차, 388차, 389차, 390차, 391차, 392차, 393차, 394차, 395차, 396차, 397차, 398차, 399차, 400차, 401차, 402차, 403차, 404차, 405차, 406차, 407차, 408차, 409차, 410차, 411차, 412차, 413차, 414차, 415차, 416차, 417차, 418차, 419차, 420차, 421차, 422차, 423차, 424차, 425차, 426차, 427차, 428차, 429차, 430차, 431차, 432차, 433차, 434차, 435차, 436차, 437차, 438차, 439차, 440차, 441차, 442차, 443차, 444차, 445차, 446차, 447차, 448차, 449차, 450차, 451차, 452차, 453차, 454차, 455차, 456차, 457차, 458차, 459차, 460차, 461차, 462차, 463차, 464차, 465차, 466차, 467차, 468차, 469차, 470차, 471차, 472차, 473차, 474차, 475차, 476차, 477차, 478차, 479차, 480차, 481차, 482차, 483차, 484차, 485차, 486차, 487차, 488차, 489차, 490차, 491차, 492차, 493차, 494차, 495차, 496차, 497차, 498차, 499차, 500차, 501차, 502차, 503차, 504차, 505차, 506차, 507차, 508차, 509차, 510차, 511차, 512차, 513차, 514차, 515차, 516차, 517차, 518차, 519차, 520차, 521차, 522차, 523차, 524차, 525차, 526차, 527차, 528차, 529차, 530차, 531차, 532차, 533차, 534차, 535차, 536차, 537차, 538차, 539차, 540차, 541차, 542차, 543차, 544차, 545차, 546차, 547차, 548차, 549차, 550차, 551차, 552차, 553차, 554차, 555차, 556차, 557차, 558차, 559차, 560차, 561차, 562차, 563차, 564차, 565차, 566차, 567차, 568차, 569차, 570차, 571차, 572차, 573차, 574차, 575차, 576차, 577차, 578차, 579차, 580차, 581차, 582차, 583차, 584차, 585차, 586차, 587차, 588차, 589차, 590차, 591차, 592차, 593차, 594차, 595차, 596차, 597차, 598차, 599차, 600차, 601차, 602차, 603차, 604차, 605차, 606차, 607차, 608차, 609차, 610차, 611차, 612차, 613차, 614차, 615차, 616차, 617차, 618차, 619차, 620차, 621차, 622차, 623차, 624차, 625차, 626차, 627차, 628차, 629차, 630차, 631차, 632차, 633차, 634차, 635차, 636차, 637차, 638차, 639차, 640차, 641차, 642차, 643차, 644차, 645차, 646차, 647차, 648차, 649차, 650차, 651차, 652차, 653차, 654차, 655차, 656차, 657차, 658차, 659차, 660차, 661차, 662차, 663차, 664차, 665차, 666차, 667차, 668차, 669차, 670차, 671차, 672차, 673차, 674차, 675차, 676차, 677차, 678차, 679차, 680차, 681차, 682차, 683차, 684차, 685차, 686차, 687차, 688차, 689차, 690차, 691차, 692차, 693차, 694차, 695차, 696차, 697차, 698차, 699차, 700차, 701차, 702차, 703차, 704차, 705차, 706차, 707차, 708차, 709차, 710차, 711차, 712차, 713차, 714차, 715차, 716차, 717차, 718차, 719차, 720차, 721차, 722차, 723차, 724차, 725차, 726차, 727차, 728차, 729차, 730차, 731차, 732차, 733차, 734차, 735차, 736차, 737차, 738차, 739차, 740차, 741차, 742차, 743차, 744차, 745차, 746차, 747차, 748차, 749차, 750차, 751차, 752차, 753차, 754차, 755차, 756차, 757차, 758차, 759차, 760차, 761차, 762차, 763차, 764차, 765차, 766차, 767차, 768차, 769차, 770차, 771차, 772차, 773차, 774차, 775차, 776차, 777차, 778차, 779차, 780차, 781차, 782차, 783차, 784차, 785차, 786차, 787차, 788차, 789차, 790차, 791차, 792차, 793차, 794차, 795차, 796차, 797차, 798차, 799차, 800차, 801차, 802차, 803차, 804차, 805차, 806차, 807차, 808차, 809차, 810차, 811차, 812차, 813차, 814차, 815차, 816차, 817차, 818차, 819차, 820차, 821차, 822차, 823차, 824차, 825차, 826차, 827차, 828차, 829차, 830차, 831차, 832차, 833차, 834차, 835차, 836차, 837차, 838차, 839차, 840차, 841차, 842차, 843차, 844차, 845차, 846차, 847차, 848차, 849차, 850차, 851차, 852차, 853차, 854차, 855차, 856차, 857차, 858차, 859차, 860차, 861차, 862차, 863차, 864차, 865차, 866차, 867차, 868차, 869차, 870차, 871차, 872차, 873차, 874차, 875차, 876차, 877차, 878차, 879차, 880차, 881차, 882차, 883차, 884차, 885차, 886차, 887차, 888차, 889차, 890차, 891차, 892차, 893차, 894차, 895차, 896차, 897차, 898차, 899차, 900차, 901차, 902차, 903차, 904차, 905차, 906차, 907차, 908차, 909차, 910차, 911차, 912차, 913차, 914차, 915차, 916차, 917차, 918차, 919차, 920차, 921차, 922차, 923차, 924차, 925차, 926차, 927차, 928차, 929차, 930차, 931차, 932차, 933차, 934차, 935차, 936차, 937차, 938차, 939차, 940차, 941차, 942차, 943차, 944차, 945차, 946차, 947차, 948차, 949차, 950차, 951차, 952차, 953차, 954차, 955차, 956차, 957차, 958차, 959차, 960차, 961차, 962차, 963차, 964차, 965차, 966차, 967차, 968차, 969차, 970차, 971차, 972차, 973차, 974차, 975차, 976차, 977차, 978차, 979차, 980차, 981차, 982차, 983차, 984차, 985차, 986차, 987차, 988차, 989차, 990차, 991차, 992차, 993차, 994차, 995차, 996차, 997차, 998차, 999차, 1000차, 1001차, 1002차, 1003차, 1004차, 1005차, 1006차, 1007차, 1008차, 1009차, 1010차, 1011차, 1012차, 1013차, 1014차, 1015차, 1016차, 1017차, 1018차, 1019차, 1020차, 1021차, 1022차, 1023차, 1024차, 1025차, 1026차, 1027차, 1028차, 1029차, 1030차, 1031차, 1032차, 1033차, 1034차, 1035차, 1036차, 1037차, 1038차, 1039차, 1040차, 1041차, 1042차, 1043차, 1044차, 1045차, 1046차, 1047차, 1048차, 1049차, 1050차, 1051차, 1052차, 1053차, 1054차, 1055차, 1056차, 1057차, 1058차, 1059차, 1060차, 1061차, 1062차, 1063차, 1064차, 1065차, 1066차, 1067차, 1068차, 1069차, 1070차, 1071차, 1072차, 1073차, 1074차, 1075차, 1076차, 1077차, 1078차, 1079차, 1080차, 1081차, 1082차, 1083차, 1084차, 1085차, 1086차, 1087차, 1088차, 1089차, 1090차, 1091차, 1092차, 1093차, 1094차, 1095차, 1096차, 1097차, 1098차, 1099차, 1100차, 1101차, 1102차, 1103차, 1104차, 1105차, 1106차, 1107차, 1108차, 1109차, 1110차, 1111차, 1112차, 1113차, 1114차, 1115차, 1116차, 1117차, 1118차, 1119차, 1120차, 1121차, 1122차, 1123차, 1124차, 1125차, 1126차, 1127차, 1128차, 1129차, 1130차, 1131차, 1132차, 1133차, 1134차, 1135차, 1136차, 1137차, 1138차, 1139차, 1140차, 1141차, 1142차, 1143차, 1144차, 1145차, 1146차, 1147차, 1148차, 1149차, 1150차, 1151차, 1152차, 1153차, 1154차, 1155차, 1156차, 1157차, 1158차, 1159차, 1160차, 1161차, 1162차, 1163차, 1164차, 1165차, 1166차, 1167차, 1168차, 1169차, 1170차, 1171차, 1172차, 1173차, 1174차, 1175차, 1176차, 1177차, 1178차, 1179차, 1180차, 1181차, 1182차, 1183차, 1184차, 1185차, 1186차, 1187차, 1188차, 1189차, 1190차, 1191차, 1192차, 1193차, 1194차, 1195차, 1196차, 1197차, 1198차, 1199차, 1200차, 1201차, 1202차, 1203차, 1204차, 1205차, 1206차, 1207차, 1208차, 1209차, 1210차, 1211차, 1212차, 1213차, 1214차, 1215차, 1216차, 1217차, 1218차, 1219차, 1220차, 1221차, 1222차, 1223차, 1224차, 1225차, 1226차, 1227차, 1228차, 1229차, 1230차, 1231차, 1232차, 1233차, 1234차, 1235차, 1236차, 1237차, 1238차, 1239차, 1240차, 1241차, 1242차, 1243차, 1244차, 1245차, 1246차, 1247차, 1248차, 1249차, 1250차, 1251차, 1252차, 1253차, 1254차, 1255차, 1256차, 1257차, 1258차, 1259차, 1260차, 1261차, 1262차, 1263차, 1264차, 1265차, 1266차, 1267차, 1268차, 1269차, 1270차, 1271차, 1272차, 1273차, 1274차, 1275차, 1276차, 1277차, 1278차, 1279차, 1280차, 1281차, 1282차, 1283차, 1284차, 1285차, 1286차, 1287차, 1288차, 1289차, 1290차, 1291차, 1292차, 1293차, 1294차, 1295차, 1296차, 1297차, 1298차, 1299차, 1300차, 1301차, 1302차, 1303차, 1304차, 1305차, 1306차, 1307차, 1308차, 1309차, 1310차, 1311차, 1312차, 1313차, 1314차, 1315차, 1316차, 1317차, 1318차, 1319차, 1320차, 1321차, 1322차, 1323차, 1324차, 1325차, 1326차, 1327차, 1328차, 1329차, 1330차, 1331차, 1332차, 1333차, 1334차, 1335차, 1336차, 1337차, 1338차, 1339차, 1340차, 1341차, 1342차, 1343차, 1344차, 1345차, 1346차, 1347차, 1348차, 1349차, 1350차, 1351차, 1352차, 1353차, 1354차, 1355차, 1356차, 1357차, 1358차, 1359차, 1360차, 1361차, 1362차, 1363차, 1364차, 1365차, 1366차, 1367차, 1368차, 1369차, 1370차, 1371차, 1372차, 1373차, 1374차, 1375차, 1376차, 1377차, 1378차, 1379차, 1380차, 1381차, 1382차, 1383차, 1384차, 1385차, 1386차, 1387차, 1388차, 1389차, 1390차, 1391차, 1392차, 1393차, 1394차, 1395차, 1396차, 1397차, 1398차, 1399차, 1400차, 1401차, 1402차, 1403차, 1404차, 1405차, 1406차, 1407차, 1408차, 1409차, 1410차, 1411차, 1412차, 1413차, 1414차, 1415차, 1416차, 1417차, 1418차, 1419차, 1420차, 1421차, 1422차, 1423차, 1424차, 1425차, 1426차, 1427차, 1428차, 1429차, 1430차, 1431차, 1432차, 1433차, 1434차, 1435차, 1436차, 1437차, 1438차, 1439차, 1440차, 1441차, 1442차, 1443차, 1444차, 1445차, 1446차, 1447차, 1448차, 1449차, 1450차, 1451차, 1452차, 1453차, 1454차, 1455차, 1456차, 1457차, 1458차, 1459차, 1460차, 1461차, 1462차, 1463차, 1464차, 1465차, 1466차, 1467차, 1468차, 1469차, 1470차, 1471차, 1472차, 1473차, 1474차, 1475차, 1476차, 1477차, 1478차, 1479차, 1480차, 1481차, 1482차, 1483차, 1484차, 1485차, 1486차, 1487차, 1488차, 1489차, 1490차, 1491차, 1492차, 1493차, 1494차, 1495차, 1496차, 1497차, 1498차, 1499차, 1500차, 1501차, 1502차, 1503차, 1504차, 1505차, 1506차, 1507차, 1508차, 1509차, 1510차, 1511차, 1512차, 1513차, 1514차, 1515차, 1516차, 1517차, 1518차, 1519차, 1520차, 1521차, 1522차, 1523차, 1524차, 1525차, 1526차, 1527차, 1528차, 1529차, 1530차, 1531차, 1532차, 1533차, 1534차, 1535차, 1536차, 1537차, 1538차, 1539차, 1540차, 1541차, 1542차, 1543차, 1544차, 1545차, 1546차, 1547차, 1548차, 1549차, 1550차, 1551차, 1552차, 1553차, 1554차, 1555차, 1556차, 1557차, 1558차, 1559차, 1560차, 1561차, 1562차, 1563차, 1564차, 1565차, 1566차, 1567차, 1568차, 1569차, 1570차, 1571차, 1572차, 1573차, 1574차, 1575차, 1576차, 1577차, 1578차, 1579차, 1580차, 1581차, 1582차, 1583차, 1584차, 1585차, 1586차, 1587차, 1588차, 1589차, 1590차, 1591차, 1592차, 1593차, 1594차, 1595차, 1596차, 1597차, 1598차, 1599차, 1600차, 1601차, 1602차, 1603차, 1604차, 1605차, 1606차, 1607차, 1608차, 1609차, 1610차, 1611차, 1612차, 1613차, 1614차, 1615차, 1616차, 1617차, 1618차, 1619차, 1620차, 1621차, 1622차, 1623차, 1624차, 1625차, 1626차, 1627차, 1628차, 1629차, 1630차, 1631차, 1632차, 1633차, 1634차, 1635차, 1636차, 1637차, 1638차, 1639차, 1640차, 1641차, 1642차, 1643차, 1644차, 1645차, 1646차, 1647차, 1648차, 1649차, 1650차, 1651차, 1652차, 1653차, 1654차, 1655차, 1656차, 1657차, 1658차, 1659차, 1660차, 1661차, 1662차, 1663차, 1664차, 1665차, 1666차, 1667차, 1668차, 1669차, 1670차, 1671차, 1672차, 1673차, 1674차, 1675차, 1676차, 1677차, 1678차, 1679차, 1680차, 1681차, 1682차, 1683차, 1684차, 1685차, 1686차, 1687차, 1688차, 1689차, 1690차, 1691차, 1692차, 1693차, 1694차, 1695차, 1696차, 1697차, 1698차, 1699차, 1700차, 1701차, 1702차, 1703차, 1704차, 1705차, 1706차, 1707차, 1708차, 1709차, 1710차, 1711차, 1712차, 1713차, 1714차, 1715차, 1716차, 1717차, 1718차, 1719차, 1720차, 1721차, 1722차, 1723차, 1724차, 1725차, 1726차, 1727차, 1728차, 1729차, 1730차, 1731차, 1732차, 1733차, 1734차, 1735차, 1736차, 1737차, 1738차, 1739차, 1740차, 1741차, 1742차, 1743차, 1744차, 1745차, 1746차, 1747차, 1748차, 1749차, 1750차, 1751차, 1752차, 1753차, 1754차, 1755차, 1756차, 1757차, 1758차, 1759차, 1760차, 1761차, 1762차, 1763차, 1764차, 1765차, 1766차, 1767차, 1768차, 1769차, 1770차, 1771차, 1772차, 1773차, 1774차, 1775차, 1776차, 1777차, 1778차, 1779차, 1780차, 1781차, 1782차, 1783차, 1784차, 1785차, 1786차, 1787차, 1788차, 1789차, 1790차, 1791차, 1792차, 1793차, 1794차, 1					

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
병	1차 또는 2차 완전관해 된 때(삭제)					
(3) 급성림프구성백혈병	급성림프구성백혈병"을 "급성림프모구백혈병"으로 하고 "1차 완전 관해 된 때(15세 미만의 소아)의 경우에는 다음 각 호의 1의 소견이 있는 고위험군) 또는 2차 완전 관해 된 때"를 "완전 관해된 때, 단, 15세 미만의 소아에서 1차 완전관해된 경우에는 다음 각 호의 1의 소견이 있는 고위험군에 한함"으로 한다					
(4) 다발성골수종	<ul style="list-style-type: none"> <li>① t(9:22) 혹은 bcr/abl양성</li> <li>② t(4:11)</li> <li>③ t(8:14)</li> <li>④ t(2:8)</li> <li>⑤ t(8:22)</li> <li>⑥ t(8:21)</li> <li>⑦ t(1:19)</li> <li>⑧ 염색체수 44이하</li> <li>(나) 1세미만</li> <li>(다) 백혈구 수 100,000/μl 이상</li> <li>(라) 관해 유도에 실패한 경우(28~35일째 골수내 아세포 5% 이상)</li> <li>(리) bphenotype 또는 mixed lineage</li> <li>(비) ALL L3 또는 Smlg 양성</li> </ul>					
(5) 유방암	"수술후"를 "근지 수술후"로					
(6) 신경아세포종	"신경아세포종"을 "신경모세포종"					
(7) 유원 종양,	<ul style="list-style-type: none"> <li>(가) 진단 시 다음 각 호의 1에 해당하는 고위험군으로 수술이나 항암화학요법에 부분반응 이상인 경우</li> <li>(나) 수술 후 재발의 위험이 높은 다음 각 호의 1에 해당하는 경우                             <ul style="list-style-type: none"> <li>(가) 수술 후 병리 조직검사서 액와림프절 침범이 10개 이상</li> <li>(나) 직경이 10cm 이상인 Bulky mass</li> </ul> </li> <li>(다) 다음 각 호의 1에 해당하는 경우                             <ul style="list-style-type: none"> <li>(가) 1세이상이면서 수술 또는 항암제 등으로 부분반응이상을 보이는 StageIV 또는 원진절제기 불가능한 StageIII의 종양일 때</li> <li>(나) 국소적으로 재발한 경우 수술 또는 항암제 등으로 부분반응 이상을 보이는 때</li> </ul> </li> </ul>					

시행일 (고시번호)	2015.4.1 (2015-44호)	2014.9.30 (2014-171호)	2008.12.1 (2008-150호)	2007.8.24 (2007-74호)	2007.1.1 (2006-107호)	2005.10.1 (2005-65호)
말초원시성신경 외배엽종양 (Peripheral PNET)	① metastatic disease at diagnosis ② bulky primary tumor ( >100 ml ) ③ axial site (L) 재발후 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우	재발 후 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우 또는 표준항암화학요법에 반응하지 않는 refractory case로 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우				
(8) Germ Cell Tumor	재발후 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우 <b>구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우</b>	재발 후 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우 또는 표준항암화학요법에 반응하지 않는 refractory case로 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우				
(9) 율름씨종양	재발후 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우 <b>구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우</b>	재발 후 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우 또는 표준항암화학요법에 반응하지 않는 refractory case로 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우				
(10) 소아뇌종양	(가) 수모세포종(Medulloblastoma), 원시성신경외배엽종양(PNET) : 수술이나 항암화학요법에 부분반응이 있는 다음 각 호의 1에 해당하는 경우 ① 진단시 3세 이하 ② 수술후 잔여종괴가 1.5cm <sup>2</sup> 이상인 경우 ③ 두개강내 잔여종괴가 있는 경우 ④ 재발 후 추가 방사선치료가 불가능한 때 (L) 비정형기형/황문근증양(AT/RT) : 수술이나 항암화학요법에 부분반응 이상을 보이는 경우					
(11) 골육종(osteos arcoma)	다음 각호의 1에 해당된 때 (가) 수술 및 항암치료 후 완전 관해된 경우 (L) 재발 후 국소적 치료 및 구제 항암화학요법으로 2차 완전관해 된 때.					
(12) 난소암	(가) 2nd look operation에서 시행한 조직검사상 각 호의 1에 해당된 때 ① 조직학적 완전관해된 때(pathologic CR) ② 잔여 병소가 2 cm 미만인 경우(minimal residual disease) (L) 일차 치료 종결 6개월 이후에 재발 된 환자로서 구제항암화학요법에 부분반응 이상일 때					
(13) 망막모세포종 (Retinoblastoma)	수술이나 항암화학요법에 부분반응 이상을 보이는 다음 각 호에 해당하는 경우 (가) 재발 및 진단 시 전이가 있거나 안구 외(extraocular)에 침범된 편측성 망막모세포종 (L) 양측성 망막모세포종					
(14) 간모세포종 (Hepatoblastoma)	표준항암화학요법에 반응하지 않는 refractory case로 구제항암화학요법에 부분반응 이상이거나 재발되어 구제항암화학요법에 부분반응 이상인 경우 사례별로 인정함.					





**발행일** 2017. 1. 31.

**발행인** 이 영 성

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

**ISBN : 978-89-6834-314-8**

