

조혈모세포이식에서 다양한 이식원의 최적사용을 위한 근거마련 연구

조혈모세포이식에서 다양한 이식원의 최적사용을 위한 근거마련 연구

2020. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 기관생명윤리위원회로부터 인간 대상연구 여부 결정 요청서를 통해 인간대상연구에 해당하지 않음을 확인받은 연구사업(NECAIRB19-010-2)입니다.
2. 이 보고서는 2019-2020년 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NECA-A-19-001, NECA-A-20-002)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연 구 진

연구책임자

문준호 경북대학교병원 혈액종양내과 교수

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 연구위원

참여연구원

강형진 서울대학교병원 소아청소년과 혈액종양 교수

고영일 서울대학교병원 혈액종양내과 교수

김혜리 서울아산병원 소아청소년과 혈액종양 교수

박성규 순천향대부천병원 혈액종양내과 교수

박한승 서울아산병원 혈액내과 교수

백희조 화순전남대병원 소아청소년과 혈액종양 교수

양덕환 화순전남대학교병원 혈액종양내과 교수

양유진 양산부산대병원 소아청소년과 혈액종양 교수

이민영 순천향대학교병원 종양혈액내과 교수

이종욱 서울성모병원 혈액내과 교수

이지영 대한조혈모세포이식학회 이식등록위원회

이지원 삼성서울병원 소아청소년과 혈액종양 교수

이지현 동아대학교병원 혈액종양내과 교수

정성훈 화순전남대학교병원 혈액종양내과 교수

황성희 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 연구원

차 례

요약문	i
Executive Summary	iii
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	2
II. 선행연구 및 현황	3
1. 국내외 조혈모세포이식 이식현황 및 비용조사	3
2. 국내 의료진의 대안이식에 대한 선호도 조사	4
3. 해외 공여자 조혈모세포이식 치료성적연구	7
4. 반일치 이식 연구	10
5. 선행연구 종합	12
III. 연구방법	13
1. 추진전략 수립	13
2. KBMTR 레지스트리 데이터 파악 및 정비	14
3. 자료획득 및 보관	18
4. 자료분석	19
5. 연구결과 보고회	20
IV. 연구결과	21
1. 동종조혈모세포이식 이식등록건수	21
2. 전체 환자의 기본특성	23
3. 이식원별 치료성적	26
V. 고찰 및 결론	38
1. 연구요약	38
2. 고찰 및 제언	39
VI. 참고문헌	41

표차례

표 2-1. 급성골수성백혈병 이식원 선택)	5
표 2-2. 기관 별 조혈모세포이식환자 수	7
표 2-3. 총화변수 고려 진단명	8
표 2-4. 국내 공여자 이식과 해외 공여자 이식 치료성적 비교	9
표 2-5. 국내 공여자 이식과 해외 공여자 이식 치료성적 비교	10
표 2-6. 반일치 이식과 해외 공여자 이식 치료성적 비교	11
표 3-1. 이식등록사업 참여기관 목록	14
표 4-1. 기관별 동종조혈모세포 이식 등록건수	21
표 4-2. 이식원별 등록건수	22
표 4-3. 환자의 기본특성	23
표 4-4. 이식절차 및 치료성적	24
표 4-5. 이식원별 환자특성	26
표 4-6. 이식원별 치료성적	29

그림 차례

그림 2-1. 연도별 조혈모세포이식 현황	3
그림 2-2. 질환별 동종조혈모세포이식과 자가조혈모세포이식 청구금액 ..	4
그림 2-3. 이식원에 따른 조혈모세포이식관련 청구금액	5
그림 2-4. 실무경력에 따른 이식원 선택 참고기준	6
그림 2-5. 전체생존율 및 무재발 생존율	9
그림 2-6. 반일치 이식과 해외 공여자 이식의 전체생존	11
그림 3-1. KBMTR 레지스트리 구조	15
그림 4-1. 전체 환자의 생존율	25
그림 4-2. 이식원별 혈액질환 구성	27
그림 4-3. 이식원별 생존율	30
그림 4-4. 급성 이식편대숙주병	31
그림 4-5. 만성 이식편대숙주병	32
그림 4-6. Graft-free Relapse-free survival (GRFS)	33
그림 4-7. 전체생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석	34
그림 4-8. 무진행생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석	35
그림 4-9. 급성백혈병 환자의 생존율	36
그림 4-10. 급성백혈병에서 전체생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석	36
그림 4-11. 비악성혈액질환 및 만성백혈병 환자의 생존율	37
그림 4-12. 비악성혈액질환 및 만성백혈병 환자의 전체생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석	37

약어

AA: Aplastic Anemia,
ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia
Allo-HCT: Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation
AML: acute myeloid leukemia
ATG: anti-thymocyte globulin
BM: bone marrow
CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CML: chronic myeloid leukemia
CR: complete response
CRF: Case Report Form
EBMT: European society for Blood and Marrow Transplantation
GVHD: graft-versus-host disease
GRFS: GVHD-free Relapse-free Survival
HCT: hematopoietic cell transplantation
IM: internal medicine;
KBMTR: Korea Blood and Marrow Transplantation Registry
KMDP: Korea Marrow Donor Program
MAC: myeloablative conditioning
MDS: myelodysplastic syndrome
MF: Myelofibrosis
MNC: mononuclear cell
MPN: myeloproliferative neoplasms
NE: not evaluable
OS: overall survival
PBSC: peripheral blood stem cell
PCD: plasma cell disorders
PED: pediatrics
PR: partial response
QC: Quality control
Ref: refractory
Rel: relapse
RIC: reduced-intensity conditioning
SAA: severe aplastic anemia
STD: standardized difference
TCD: T cell depletion
Cy: cyclophosphamide

요약문

□ 연구배경 및 목적

본 연구는 국내 조직적합성 일치공여자가 존재하지 않는 경우 대안공여자의 사용에 대한 근거를 창출하기 위한 연구이다. 특히 해외 타인공여자와 반일치공여자 간의 이식성적을 비교하여 이식원간의 적절한 선택을 제안하기 위한 근거를 마련하고자 한다.

□ 연구방법

대한조혈모세포이식 레지스트리(KBMTR)에 등록된 환자 중 2015년 1월부터 2018년 6월까지 동종조혈모세포이식술을 시행한 환자의 자료를 검토하였다. 주요 선정기준은 혈액질환으로 진단된 환자, 동종조혈모세포이식술을 일차로 시행한 환자, 그리고 형제공여자와 국내 타인공여자는 조직적합성항원 일치 또는 하나의 대립유전자 불일치(one allele mismatch)로 한정하였다.

□ 연구결과

연구기간에 해당하는 환자 2945명의 자료를 검토하였으며, 667명의 환자는 자료미비(257명), 2차 이상 이식(369명), 타인공여자 중 조직적합성항원 불일치(41명)로 제외되어 2,278명의 자료가 분석에 포함되었다. 이식원별 환자 수는 형제공여자 780명(34.2%), 국내 타인공여자 773명(33.9%), 해외 타인공여자 50명(2.2%) 및 반일치공여자 675명(29.6%)이었다. 주요 진단은 급성골수성백혈병(854명, 37.5%), 급성림프구성백혈병(500명, 21.9%) 및 골수형이상증후군(357명, 15.7%) 순 이었다.

해외 타인공여자(3년 전체생존율 57.1%) 또는 반일치공여자 이식(57.0%)은 형제공여자(68.0%) 및 국내 타인공여자 이식(68.9%)에 비하여 전체생존율에서 열등함을 보였다($p < 0.001$). 그러나 해외 타인공여자와 반일치공여자 간의 전체생존율은 차이를 보이지 않았다($p = 0.864$). 이식 후 급성 이식편대숙주병의 발생이 형제공여자에 비하여 대안공여자에서 증가를 보이나, 대안공여자(국내 타인공여자, 해외공여자 및 반일치공여자) 사이에서는 누적발생률 차이는 보이지 않았다. 공여자간의 만성 이식편대숙주병의 누적발생률은 차이가 없었다.

최근 이식 후 성공적인 이식을 반영하는 GRFS (GVHD-free Relapse-free Survival) 측면에서 형제공여자 및 국내타인 공여자에 비하여 해외공여자 및 반일치공여자가 생존율 감소를 보였으나, 해외공여자 및 반일치공여자 사이에는 차이를 보이지 않았다.

□ 결론 및 제언

동종 조혈모세포이식의 대안공여자로서 해외 타인공여자와 반일치공여자 사이 이식성적의 차이를 보이지 않았다. 따라서 해외 타인공여자를 구하지 못하는 경우 반일치공여자도 대안공여자로서 제안이 될 수 있을 것으로 보인다.

주요어

동종 조혈모세포이식, 대안공여자, 해외 타인공여자, 반일치공여자

Executive Summary

☐ Background and objectives

The objective of this research is to provide the basis for the appropriate use of alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation when a HLA-matched domestic donor is not available. Especially, this study seeks to obtain data which will help to make a more appropriate choice between a matched international donor and a haploidentical domestic donor.

☐ Methods

The data of KBMTR who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) between 2015 January and 2018 June for hematologic diseases were reviewed. The major inclusion criteria were cases of first HCT and HLA full matched or one allele mismatched donors for cases with sibling and domestic unrelated donors.

☐ Results

During the study periods, 2,945 cases were reviewed and 626 cases were excluded for missing data (n=257), advanced line of HCT (n=369), and HLA mismatched donors for sibling and unrelated domestic donors (n=41). Therefore, the total of 2,278 cases were included in the analysis. According to the donor sources, sibling donor, unrelated domestic donor, unrelated international donor, and haploidentical donor were 780 cases (34.2%), 773 (33.9%), 50 (2.2%), and 675 (29.6%), respectively. The primary diseases were acute myeloid leukemia (n=854, 37.5%), acute lymphoblastic leukemia (n=500, 21.9%), and myelodysplastic syndrome (n=357, 15.7%).

With regards to the overall survival (OS), unrelated international (3-year OS 57.1%) or haploidentical donors (57.0%) were inferior to sibling (68.0%) or unrelated domestic donors (68.9%). However, survival outcomes did not differ between unrelated international and haploidentical donors. Acute

graft-versus-host disease (GVDH) were higher in alternative donors than in sibling donors, but the cumulative incidence of acute GVHD were similar among the alternative donors. The cumulative incidence of chronic GVHD did not differ among the donor sources.

The composite end-point of GVHD-free Relapse-free Survival (GRFS) were decreased in international or haploidentical donors compared to sibling or unrelated domestic donors. However, GRFS did not differ between international and haploidentical donors.

□ Conclusion and implication

The outcomes of unrelated international donor and haploidentical donor as alternative donor sources did not differ. Therefore when unrelated international donor is not available, haploidentical donor might be an alternative donor source for allo-HCT.

Keywords

Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation, Alternative donor, International donor, Haploidentical donor



1. 연구배경

동종조혈모세포이식은 최근 항암치료의 개선 및 많은 면역항암제의 적용에도 불구하고 혈액질환의 완치를 위하여 필요한 치료법이다. 성공적인 동종조혈모세포이식을 위해서는 조직적합성 일치공여자를 찾는 것이 가장 중요한 요소이다. 과거 조직형 일치 형제공여자가 공여자로 많이 이용되었으나, 최근 형제공여자를 찾는 것이 불가능한 경우 대안 공여자를 통한 이식을 진행하여야 한다. 국내 타인공여자의 등록이 지속적으로 증가함에도 불구하고, 조직형 일치공여자를 찾지 못하는 경우가 있을 수 있으며, 이 경우 해외 타인공여자 또는 반일치공여자를 통한 이식을 진행하여야 한다. 다만 해외 공여자의 경우 민족 간의 차이로 인한 부조직적합복합체(minor histocompatibility complex)의 차이 기인한 만성 이식편대숙주병 등으로 생존에 있어 불리한 점이 있을 가능성이 제시되고 있으며, 반일치공여자의 경우 조직형 불일치가 생존에 불리하게 작용할 가능성이 제시되고 있다.

선행연구에서 해외 공여자와 반일치공여자간의 통계적으로 유의한 생존율 차이를 보이지 않았으나, 크지 않은 연구대상자 수로 인하여 임상적 효용성에 대한 두 군간의 비교가 충분하지 않았다. 따라서 국내 대한조혈모세포이식학회를 중심으로 이식에 대한 레지스트리 사업(Korea Blood and Marrow Transplantation Registry, KBMTR)이 추진되고 있는 바, KBMTR 자료를 통한 대안공여자 간의 이식성적을 비교하고, 국내 조직적합성 일치공여자가 존재하지 않는 경우 대안공여자의 최적 이용에 대한 근거를 도출할 필요성이 제기되고 있다.

2. 연구목적

국내 조직적합성 일치공여자가 존재하지 않는 경우의 대안 조혈모세포이식 (alternative donor hematopoietic stem cell transplantation)의 최적 이용에 관한 근거를 도출하고자 하는 것이 본 연구의 목표이다. 이를 위하여 1) 당해 연도 결론 도출 가능한 완성도 높은 반일치 이식 데이터 입력의 완성 및 2) 반일치 이식의 질환, 연령 등 임상요소별 성적 분석을 하고자 한다.

II

선행연구 및 현황¹⁾

1. 국내외 조혈모세포이식 이식현황 및 비용조사

국내 조혈모세포이식 시술현황을 확인하기 위하여 국민건강보험공단의 건강보험 청구 자료에서 진료일 기준으로 2002년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 전국 의료기관에서 조혈모세포이식 관련 시술을 받은 환자의 전체 의료이용 청구자료(NHIS-2015-4-005)와 건강보험자격 자료를 이용하였다. 연도별 조혈모세포이식 현황을 살펴본 결과, 시간이 지남에 따라 전체적인 조혈모세포이식이 증가한다.

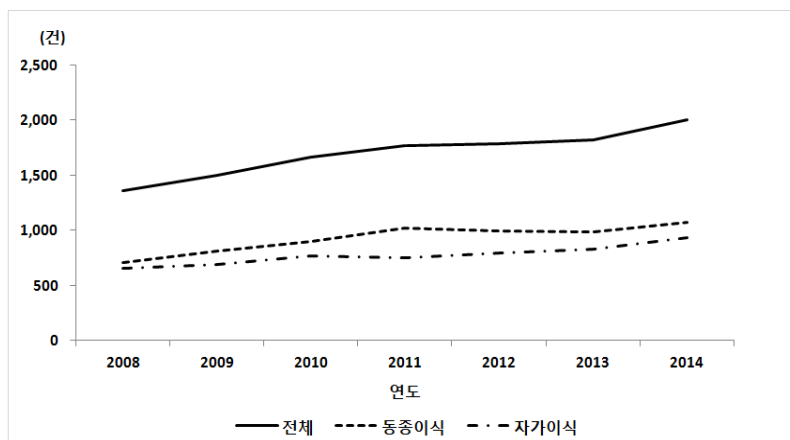


그림 2-1. 연도별 조혈모세포이식 현황

이식원(골수, 말초혈액, 제대혈)에 따라 연도별 이식현황을 살펴본 결과, 동종조혈모세포이식에서 말초혈액인 경우가 2008년 70.2%인 반면, 2014년 86.8%로 연도가 지남에

1) 고영일, 신상진, 이자연, 강민주, 신민경, 문준호 등. 혈액질환환자에서 국내기증자조혈모세포이식과 해외기증자조혈모세포이식의 성적비교. 한국보건의료연구원(2016)의 내용을 정리한 것임

따라 말초혈액 이식이 차지하는 비율이 증가하는 것을 확인할 수 있었고, 골수의 경우 2008년 26.0%에서 2014년 8.7%로 연도가 지남에 따라 감소하는 것으로 나타났다. 자가조혈모세포이식에서는 연도별 경향은 뚜렷하게 나타나지 않았고, 90%이상에서 말초혈액으로 이식을 하는 것으로 나타났다. 조혈모세포이식비용을 확인한 결과 동종조혈모세포이식관련 평균 청구금액이 약 3,844만원으로 자가조혈모세포이식 관련 평균비용 2,402만원보다 높은 것으로 나타났다. 질환별로는 동종조혈모세포이식의 경우 림프종, 림프증식성질환일 때 약 4,420만원으로 가장 높았던 반면, 자가조혈모세포이식의 경우 고형종양일 때 평균비용이 약 2,915만원으로 가장 높게 나타났다.

2. 국내 의료진의 대안이식에 대한 선호도 조사

연구진은 2016년 5월 29일, 30일 양일간 대한혈액학회가 주최한 춘계학술대회에 참여한 혈액전문의를 대상으로 직접대면설문을 시행하였다. 설문조사는 한국보건 의료연구원 소속 연구원 1인과 서울대학교병원 소속 연구간호사 2인에 의해 이루어졌으며, 개인정보 보호를 위하여 응답자들로부터 개인정보 수집·이용·제공 동의 및 연구 참여에 대한 동의를 받은 이후에 설문을 시행하였다. 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 등으로 구성되었다.

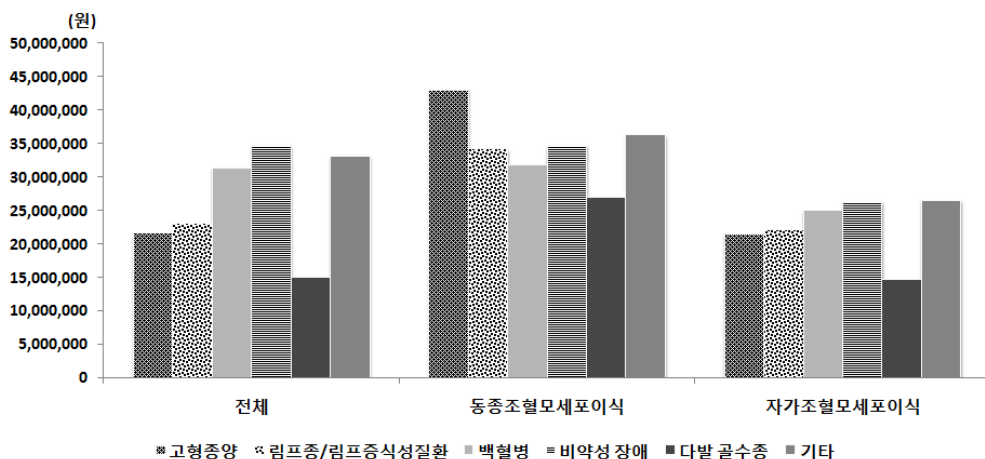


그림 2-2. 질환별 동종조혈모세포이식과 자가조혈모세포이식 청구금액(중앙값)

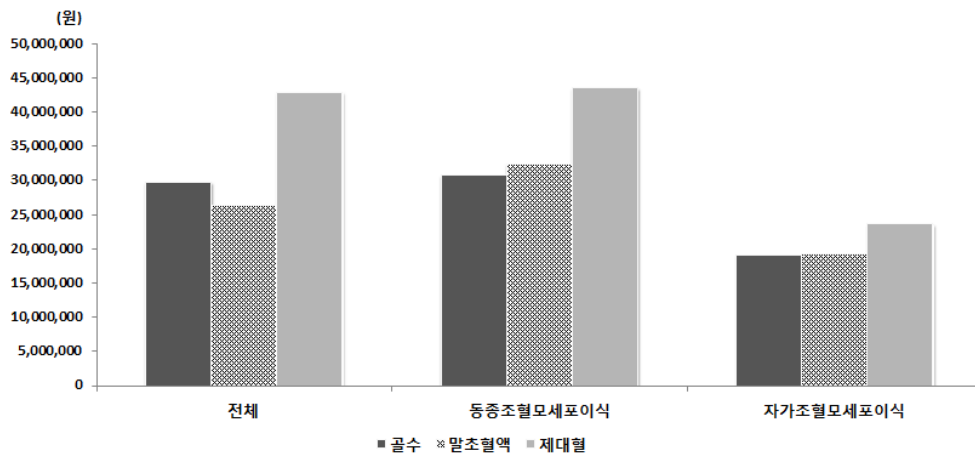


그림 2-3. 이식원에 따른 조혈모세포이식관련 청구금액(중앙값)

응답자는 총 55명으로 이는 2015년 대한혈액학회 춘계학술대회 등록자 195명 중 28%에 해당된다. 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 응답자가 65.5%였으며, 설문대상의 52.7%가 사립대학병원에 종사하고 있었다.

표 2-1. 급성골수성백혈병 이식원 선택 (*부분일치:조직적합성항원 6/8 일치)

	반일치 이식	국내 공여자 이식 (부분일치, 비혈연)	해외 공여자 이식 (완전일치)	전체
전체	15(27.3%)	3(5.4%)	37(67.3%)	55(100.0%)
임상경력				
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%)
의료기관				
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%)

급성골수성백혈병의 이식원 선택 시, 반일치 이식 및 국내 공여자 이식(부분일치, 비혈연) 대비 해외 공여자 이식을 선호하는 비율이 약 3배 더 높게 나타났으며, 반일치 이식이 국내 공여자 이식에 비해 선호되는 것으로 조사되었다. 이식원 선택의 요인으로서는 임

상적 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. 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 이하의 전문의들은 환자의 건강상태보다는 치료효과를 더 우선적으로 고려하는 것으로 조사되었으나 통계적 유의성은 검증된 바 없었다.

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

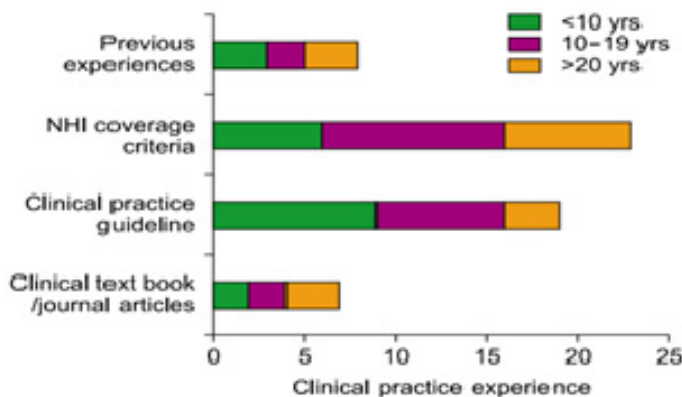


그림 2-4. 실무경력에 따른 이식원 선택 참고기준

3. 해외 공여자 조혈모세포이식 치료성적연구

3.1. 연구내용

혈액질환으로 조혈모세포이식을 필요로 하는 환자에서 국내 공여자 및 해외 공여자로 부터 조혈모세포이식을 받은 환자군 간의 치료성적을 비교하기 위하여 다기관 후향적 의무기록조사를 수행하였다. 2005년 1월 1일부터 2015년 4월 30일까지 서울대병원, 신촌세브란스병원, 삼성서울병원, 경북대병원, 국립암센터에서 조혈모세포이식을 받은 환자를 선택하였다. 환자 명단은 한국조혈모세포은행협회(Korea Marrow Donor Program, KMDP)로부터 연구참여병원(서울대병원, 신촌세브란스병원, 삼성서울병원, 경북대병원, 국립암센터)에서 해당 기간 동안 해외, 국내로부터 조혈모세포공여를 받은 환자의 전수 명단을 확보하였다. 각 기관별로 해당기간동안 조혈모세포이식을 받은 환자는 <표 2-2>과 같다.

표 2-2. 기관 별 조혈모세포이식환자 수

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

1차 증례기록지(Case Report Form, CRF)를 통해 공여자 선택 시 영향을 미칠 수 있는 변수를 보정하였다. 즉 국내 및 해외 공여자 이식 환자군 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 시행하였다. 층화변수로 고려한 진단명은 <표 2-3>과 같다.

표 2-3. 총화변수 고려 진단명

- 재생불량빈혈(Aplastic Anemia, AA)
- 급성백혈병(Acute leukemia)
- 림프종(Lymphoma)
- 기타: 만성골수성백혈병(Chronic myeloid leukemia, CML), 골수형성이상증후군(Myelodysplastic Syndromes, MDS), 골수섬유증(Myelofibrosis, MF) 등

성향점수는 성별, 연령, 이식원, 조직적합성 일치정도, CD34를 포함한 로지스틱 회귀 분석으로 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 많지 않다는 한계점으로 매칭 후에 균형이 맞춰지지 않는 변수에 대해서는 2차 CRF 자료 수집 후 분석 시 추가로 보정하여 분석하였다.

3.2. 결론

해외 공여자 이식은 민족 간의 차이로 인한 부조직적합복합체(minor histocompatibility complex)의 차이에 기인하여 만성 이식편대숙주병 등으로 생존에 있어 불리한 점이 있을 가능성이 우려되었으나, 본 연구의 결과 전체생존율 및 무재발 생존율 모두에 있어 해외 공여자 이식은 국내 공여자 이식에 비하여 통계적으로 유의하게 차이가 나지 않았다.

해외 및 국내 공여자 이식 치료성적 비교결과, 생존기간을 급성백혈병을 포함한 질환별 그리고 이식 초기(30일 이내, 60일 이내) 치료 연관 사망의 차이가 있는지를 <표 2-4>에서 제시하였다. 표에서 볼 수 있듯이 급성백혈병 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.

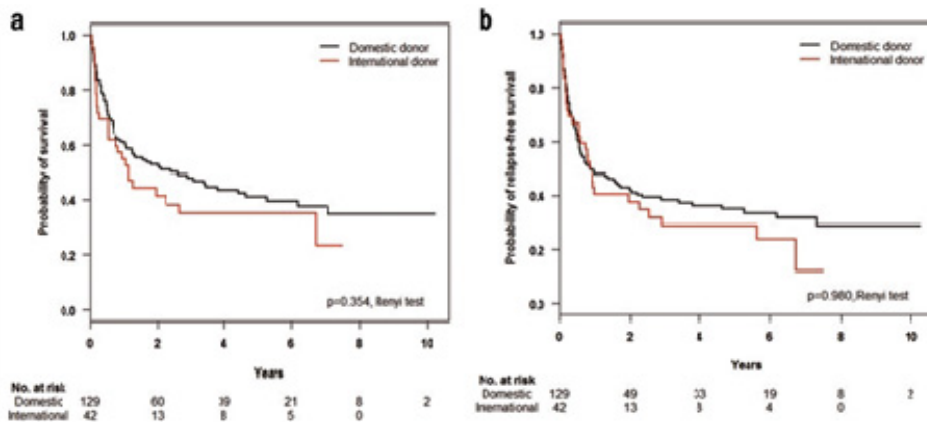


그림 2-5. 전체생존율 및 무재발 생존율

표 2-4. 국내 공여자 이식과 해외 공여자 이식 치료성적 비교

	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)	

* 범주형: chi-square test, 연속형: t-test

전체적인 생존기간 이외에 발생하는 합병증에서도 양 군 간의 차이가 발생하는지 살펴 보았다. 이식 이후 감염증(30일 이내, 30일 이후), 급성 이식편대숙주병, 만성 이식편대숙주병의 발생률에서 차이점이 나타났다. 급성 이식편대숙주병 및 만성 이식편대숙주병

의 경우에는 해외 공여자 이식에서 부조직적합복합체가 다를 수 있을 것이라는 우려와 달리 양 군 간에 유의미하게 다른 차이가 발생하지 않았다.

표 2-5. 국내 공여자 이식과 해외 공여자 이식 치료성적 비교

	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				0.0067
30일 이내	135 (50.19)	111 (54.95)	24 (35.82)	
30일 이후	91 (33.83)	58 (28.71)	33 (49.25)	
				0.0002

* 범주형: chi-square test, 연속형: t-test

요약하면 해외 공여자 이식은 국내 공여자 이식과 유사한 성적을 보였으며 이 성적은 급성백혈병 뿐만 아니라 양성혈액질환인 재생불량빈혈에서도 유사하게 나타났다. 인종간의 차이에서 발생할 가능성이 있다고 우려했던 급성 및 만성 이식편대숙주병 역시 유의하게 증가하지 않았으며, 30일 이내의 치료 연관 사망 역시 유의하게 증가하지 않았다.

4. 반일치 이식 연구

본 연구에서 후향적 의무기록자료조사에 참여한 서울대병원, 경북대병원, 국립암센터, 삼성서울병원에서 반일치 이식을 받은 환자 전수 136명에 대해 의무기록자료를 후향적으로 검토하였다. 질환은 중증 재생불량빈혈, 급성백혈병, 림프종 및 그 외의 질환의 환자들이 포함되었으며, 그 중 급성백혈병 환자들이 반일치 이식, 해외 공여자 이식에서 각각 72.06%, 62.86%로 가장 많은 비율을 차지하였다. 반일치 이식은 재생불량빈혈에 대해서는 행해지지 아니하였고 주로는 혈액암에 대하여 시행되었으며 이는 현재까지 반일치 이식의 성적이 혈액암에서 양호하게 보고되는 해외의 문헌적 근거와 일치한다.

반일치 이식 및 해외 공여자 이식을 받은 환자들의 전체 생존율은 <그림 2-6>과 같다. 3년 전체 생존율을 비교하였을 때 반일치 이식을 받은 환자들에서는 약 25.4%, 해외 공여자 이식을 받은 환자들에서는 36.1%의 생존율을 보인다. 전체적으로 해외 공여자 이식을 받은 환자들에서 우월한 경향성을 나타냈지만, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.0747$). 이식 후 3년 재발률은 반일치 이식을 받은 환자들에서 해외

공여자 이식을 받은 환자들보다 더 높은 재발률을 보였다($P=0.0411$). 급성백혈병 환자들을 대상으로 이식성적을 비교하였을 때는 전체 생존율(overall survival, OS) 및 무재발 생존기간(relapse free survival)에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

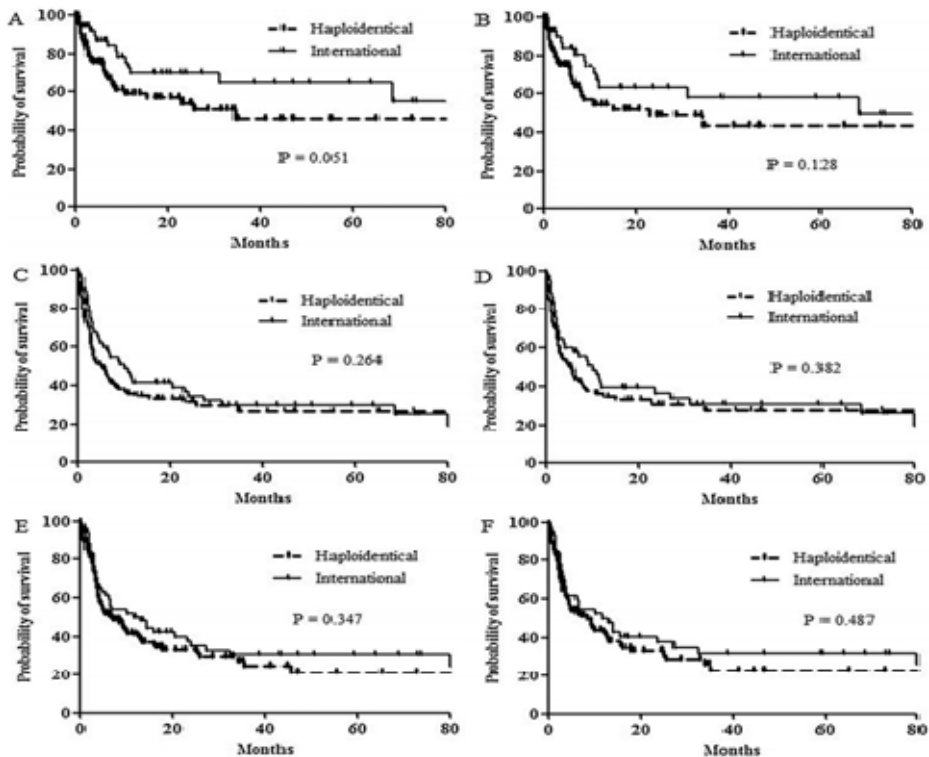


그림 2-6. 반일치 이식과 해외 공여자 이식의 전체생존

표 2-6. 반일치 이식과 해외 공여자 이식 치료성적 비교

	반일치 N= 136		해외 N= 70		P-value*
	n	(%)	n	(%)	
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					0.0978
30일 이내	65	(47.79)	25	(35.71)	
30일 이후	56	(41.18)	35	(50.00)	

부작용의 측면에서 분석하였을 때 급성이식편대숙주병은 반일치 이식을 받은 환자들과 해외 공여자 이식 환자들에서 큰 차이가 없었다. 이식 후 감염은 각각 이식 후 30일 이내, 30일 이후로 나누어 비교하였고, 역시 두 군에서 유의한 차이는 없었다. 전체 질환 군에서 만성 이식편대숙주병은 해외 공여자 이식을 받은 환자들보다 반일치 이식을 받은 환자들에서 더 유의하게 높은 비율로 발생하였다($P=0.0164$). 그러나 급성백혈병 환자군만 비교하였을 때는 반일치 이식 및 해외 공여자 이식을 받은 환자들에서 큰 차이가 없었다($P=0.3417$).

5. 선행연구 종합

본 연구를 통하여 반일치 이식과 해외 공여자 이식 중에서 어떤 것이 임상적 효과, 비용효과적인 측면에서 유리한지에 대한 결론은 도출하지 못하였다. 크지 않은 연구대상수를 이용한 후향적 분석에서는 반일치 이식의 성적이 해외 공여자 이식성적에 뒤지지 않는 것으로 보이지만, 임상적 효용성에 대한 두 군 간의 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 대한조혈모세포이식학회를 중심으로 이식에 대한 레지스트리 사업(Korea Blood and Marrow Transplantation Registry, KBMTR)이 추진되고 있는 바, KBMTR과 협력을 통하여 두 군 간의 임상적 유용성 분석에 대한 결론을 도출함이 필요하다. 실제 미국과 유럽에서는 이러한 종류의 데이터는 각각 CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research)나 EBMT (European society for Blood and Marrow Transplantation) 레지스트리를 이용하여 도출해 낼 수 있으며, 우리나라에서도 KBMTR을 통하여 임상적 유용성에 대한 데이터를 도출해 낼 수 있는 인프라를 갖추는 것이 바람직하다.

1. 추진전략 수립

본 연구에서는 국내 조직적합성 일치공여자가 존재하지 않는 경우의 대안 조혈모세포 이식(alternative donor hematopoietic stem cell transplantation)의 최적이용에 관한 근거를 효율적으로 도출하기 위해 아래와 같은 추진전략을 수립하였다.

1년차 (2019)	1. 대한조혈모세포이식학회 레지스트리(KBMTR) 데이터 파악 및 정비 (대한조혈모세포이식학회와 협력체계 마련)
1년차 (2019)	2. 반일치 및 타인 조혈모세포이식 데이터 입력 및 분석 (거점병원별 전담요원 및 각 병원별 입력요원간의 협력체계 마련)
2년차 (2020)	3. 반일치 이식 데이터 입력
2년차 (2020)	4. 해외/국내 공여자 이식 데이터 입력
2년차 (2020)	5. 이식간의 결과 비교 (생존율, 이식편대숙주반응, 질병재발여부 확인)

1차 년도 연구기간 중 자료입력에 관한 숙련된 전담 입력요원 확보하여 자료수집을 진행하였으며, 수집자료의 질적인 향상을 위하여 모든 입력된 자료에 관한 질 관리(Quality control, QC)를 통해 자료의 질적 향상에 노력하였다.

2. KBMTR 레지스트리 데이터 파악 및 정비

2.1. KBMTR 레지스트리 데이터 파악

가. KBMTR이란?

대한조혈모세포이식학회 이식등록위원회(Korean Blood and Marrow Transplantation Registry, KBMTR)은 대한조혈모세포이식학회의 산하 위원회로서 국내에서 조혈모세포이식을 시행한 환자의 치료와 관련된 의학 자료를 등록 및 관리하는 사업을 시행함으로써 조혈모세포이식 환자의 의학정보를 체계적으로 관리하고 정보를 교환하며, 공동연구의 조정, 활성화 업무를 통하여 대한조혈모세포이식학회의 발전에 기여하는 것을 목표로 하고 있다.

이식등록사업 참여기관은 아래 표와 같다.

표 3-1. 이식등록사업 참여기관 목록

가천대학교 길병원	경북대학교병원	고신대학교 복음병원
국립암센터	동아대학교병원	분당서울대병원
차의과대학교 분당차병원	삼성서울병원	서울대학교병원
가톨릭대학교 서울성모병원	서울아산병원	가톨릭대학교 성빈센트병원
순천향대학교 부천병원	순천향대학교병원	연세의료대 세브란스병원
아주대학교병원	부산대학교 양산병원	울산대학교병원
연세의료대 원주기독병원	이화여대부속 목동병원	인제대학교 해운대백병원
화순전남대학교병원		

나. KBMTR 레지스트리 구조

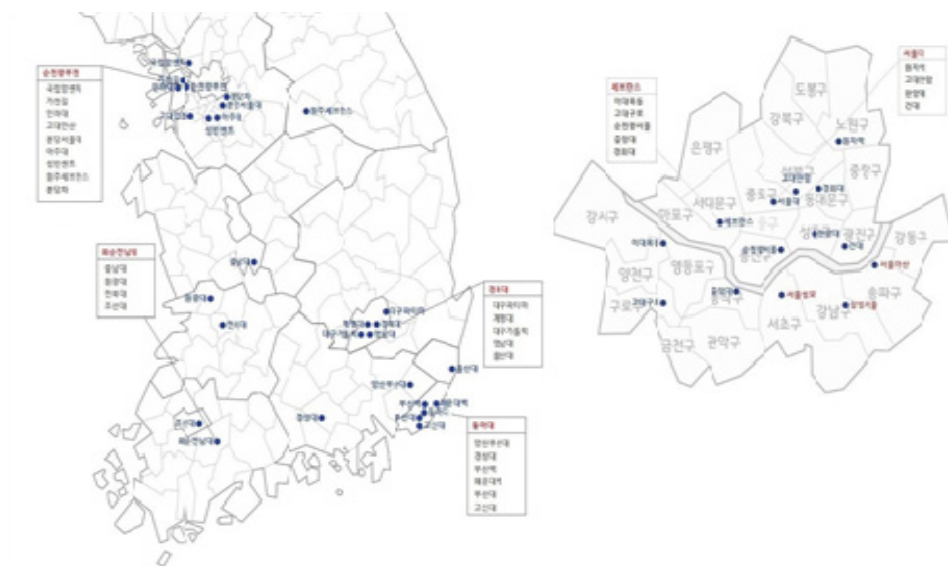
The figure displays three screenshots of the KBMTR (Korean Blood and Marrow Transplant Registry) interface. The first screenshot shows the main menu with options like '환자리스트' (Patient List), 'Excel Report', and '통계' (Statistics). The second screenshot shows a detailed patient record for a patient with UPN: SNJ.PED.19951113.20140625, including dates for diagnosis, transplant, and follow-up. The third screenshot shows the '2. Primary Disease' section with a dropdown menu for selecting the primary disease for HCT, listing various hematological conditions.

그림 3-1. KBMTR 레지스트리 구조

1년차 KBMTR 레지스트리 구조를 파악하고 현재 해당 레지스트리에 등록된 자료의 특성을 확인하였으며 더 나아가 본 연구에서 수집이 필요한 추가 변수를 파악하였다.

2.2. KBMTR 레지스트리 데이터 정비를 위한 대책마련

가. 각 병원 평균 이식 건수 파악 및 거점병원(9개) 지정



효율적인 자료수집을 위해 각 병원별 평균 이식건수를 파악하고 이를 기초로 대한조혈 모세포이식학회 이식등록위원회 중심으로 전국 9개의 거점병원을 지정하였다.

다. 연구 수행을 위해 필요한 데이터 입력 인력 채용

번호	담당자	담당 병원명	계약	근무시작일
1	한○림	분당서울대병원	전담	20190507
2	박○혜	신촌세브란스병원	전담	20190729
3	윤○혜	경북대학교병원	전담	20200120
4	정○진	화순전남대병원	전담	20190520
5	유○영	서울아산병원	단기	20190925
6	강○영	양산부산대학교병원	단기	20190901
7	김○미	아주대학교병원	단기	20190813
8	이○선	삼성서울병원(내과)	단기	20190901
9	최○니	원주세브란스기독병원	단기	20190528
10	유○희	삼성서울병원(소아과)	단기	-
11	이○영	화순전남대병원	단기	-
12	임○자	순천향서울병원	단기	-
13	이○욱	분당서울대병원	단기	-
14	주○인	신촌세브란스병원	퇴사	20190520
15	조○아	동아대학교병원	퇴사	20190624
16	최○림	경북대학교병원	퇴사	20190805

라. 연구 수행을 위해 각 병원 연구윤리위원회 연구계획서 접수 및 승인

1) NECA 후향적 연구 IRB 승인완료

본 연구와 관련하여 한국보건의료연구원 기관생명윤리위원회(IRB)승인을 득하였다(2019.6.4.).

2) 의료기관 IRB 진행현황

연구자는 환자의 의무기록을 바탕으로 기관의 임상연구심의위원회(IRB)로부터 승인 받은 한국조혈모세포이식 레지스트리 서식에 해당 내용을 기록하였다.

- 후향적 연구 승인: 전체 조혈모세포이식의료기관 총 42개 기관 중 29개 기관(가천길, 경북대, 고대안암, 고신대, 대구가톨릭, 동아대, 분당서울대, 삼성서울, 서울대, 서울성모, 서울아산, 성빈센트, 순천향서울, 순천향부천, 신촌세브란스, 아주대, 양산부산대, 울산대, 영남대, 원주세브란스, 이대목동, 인제대부산백, 충남대, 화순전남대, 국립암센터, 분당차, 인제대해운대백, 인하대, 전북대)

번호	담당	IRB	지역	지역상세	병원명 (총42개 기관)
1	이종욱	승인	서울	서초구	가톨릭대학교 서울성모병원
2	유철주	승인	서울	서대문구	연세대학교 세브란스병원
	문영철	승인	서울	양천구	이대목동병원
	원종호	승인	서울	용산구	순천향대학교 서울병원
3	강형진	승인	서울	종로구	서울대학교병원
	강가원	승인	서울	성북구	고려대학교 안암병원
4	이제환	승인	서울	송파구	서울아산병원
5	김석진	승인	서울	강남구	삼성서울병원
6	박성규	승인	경기	부천시	순천향대학교부속 부천병원
	이은영	승인	경기	고양시	국립암센터
	이재훈	승인	인천	남동구	가천대길병원
	조진현	승인	인천	중구	인하대학교병원
	방수미	승인	경기	성남시	분당서울대학교병원
	정소영	승인	경기	성남시	분당차병원
	박준성	승인	경기	수원시	아주대학교병원
	박영훈	승인	경기	수원시	가톨릭대학교 성빈센트병원
	현신영	승인	강원	원주시	연세대학교 원주세브란스기독병원
7	양덕환	승인	전남	화순	화순전남대학교병원
	송익찬	승인	대전	중구	충남대학교병원
	곽재용	승인	전북	전주	전북대학교병원
8	문준호	승인	대구	중구	경북대학교병원
	배성화	승인	대구	남구	대구가톨릭대학교병원
	김민경	승인	대구	남구	영남대학교병원
	최윤숙	승인	울산	동구	울산대학교병원
9	김성현	승인	부산	서구	동아대학교병원
	이호섭	승인	부산	서구	고신대학교복음병원
	이원식	승인	부산	부산진구	인제대학교부속 부산백병원
	박선양	승인	부산	해운대구	인제대학교부속 해운대백병원
	알유진	승인	경남	양산시	양산부산대학교병원

2.3. KMBTR 레지스트리 구조변경

조혈모세포이식은 환자 및 공여자 간 조직형(HLA)의 차이로 인하여 생존율 및 이식 후 숙주반응 등 합병증의 차이가 발생하였다. 따라서 본 연구의 결과 도출의 위하여 조직형(HLA)의 계산 및 자동출력 양식개발 과정을 진행하였다.

HLA Type	Recipient	Donor (1)
HLA-A	2digit: 11, 32 4digit: 1101, 3201	2digit: 02, 11 4digit: 0201, 1101
HLA-B	2digit: 44, 71 4digit: 1518, 4402	2digit: 39, 71 4digit: 1518, 3904
HLA-C	2digit: 05, 07 4digit: 0505, 0704	2digit: 07, 07 4digit: 0702, 0704
HLA-DR	2digit: 04, 12 4digit: 0403, 1201	2digit: 04, 04 4digit: 0403, 0403
HLA-DQ	2digit: 08, 08 4digit: 0302, 0302	2digit: 08, 08 4digit: 0302, 0302
HLA-DP	2digit: , 4digit: ,	2digit: , 4digit: ,

	A	B	C	DRB1	DQB1	DPB1
Antigenic	1	1	1	1	0	ND
Allelic	1	1	1	1	0	ND
Total Mismatch scores	Antigenic Mismatch = 4, Match = 3; Allelic Mismatch = 4, Match = 3					

3. 자료획득 및 보관

3.1. 자료 획득

연구자는 환자의 의무기록을 바탕으로 기관의 임상연구심의위원회(IRB)로부터 승인 받은 한국조혈모세포이식 레지스트리 서식에 해당 내용을 기록하였다. 이 레지스트리에는 관찰 자료만을 등록하였으며, 자료 등록 중 인적 사항은(이름, 병록번호 등) 입력하지 않으며 연구 대상자 번호(UPN)와 환자의 성(한글)을 표기하여 구분하였다. 그러나 각 기관에서는 UPN과 병록번호 매칭 자료를 가지고 있으므로 기관별 동의를 통하여 개인정보의 사용이 가능하다. 급성 및 만성 이식편대숙주병여부 등 자세한 의무기록 분석이 필요한 부분이다.

해외/국내 공여자 이식 데이터 입력 완성을 위하여 현재 데이터입력요원이 거점병원 자료를 중심으로 입력하였으며 전담 데이터 입력요원이 없이 각 병원 자체적으로 입력을 하고 있는 병원을 위하여 레지스트리 입력 교육을 진행하였다. 자료의 질적인 관리를 위한 QC 작업의 증진 및 효율화를 위하여 데이터 입력 전담요원 중 일부는 QC 작업에도 관여하여 자료의 정확성 확보를 위한 노력을 하였다.

3.2. 자료 보관

등록된 자료는 대한조혈모세포이식학회에서 주관하는 KBMTR의 일부로 전산화 데이터베이스내에 보관하였으며, 본 데이터베이스의 접근 권한은 대한조혈모세포이식학회 내 이식등록위원회 위원장 그리고 위원회 내 데이터베이스 관리를 책임진 위원으로 제한되어 있다.

4. 자료분석

4.1. 대상환자

대한조혈모세포이식 레지스트리(KBMTR)에 등록된 환자 중 2015년 1월부터 2018년 6월까지 동종조혈모세포이식술을 시행한 환자의 자료를 검토하였다. 선정기준은 혈액질환으로 진단된 환자, 동종조혈모세포이식술을 일차로 시행한 환자, 형제공여자 및 국내 타인공여자는 조직적합성항원(HLA-A, B, C, DRB1) 일치하거나 하나의 대립유전자 불일치(one allele mismatch)인 경우만 포함하였다. 자료분석 시점에 누락항목이 있는 자료는 제외하였으며, 이차이식을 시행한 경우 이차 이식일로 중도절단을 하였다.

4.2. 통계분석

환자의 기저질환의 특성 중 연속형 자료는 T검증 또는 ANOVA검증으로 분석하였으며, 범주형 자료는 카이검증으로 분석을 시행하였다. 무재발 기간은 이식시행일부터 재발, 사망 또는 마지막 추적관찰 일까지, 생존기간은 이식시행일부터 사망 또는 마지막 추적관찰 일까지로 산정하였다. 무재발 생존율 및 전체생존율은 카플란마이어(Kaplan-Meier) 방법으로 분석하였으며, 각 군 간의 비교는 log-rank test로 분석을 시행하였다. 이식편대숙주병의 누적발생률은 무재발 사망률(non-relapse mortality)을 경쟁위험요소(competing risk)로 간주하여 Gray 방법으로 분석을 시행하였다. 조혈모세포이식의 성공을 반영하는 composite end point인 GVHD-free and relapse-free survival (GRFS) 분석을 시행하였다.

생존율에 미치는 인자를 알아보기 위하여 Cox 비례위험모형을 이용하여 분석을 하였으며, 단변량분석에서 p값이 0.05보다 낮은 인자는 다변량분석에 포함하였다. p값 0.05 미만인 인자를 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 통계분석은 R로 분석을 하였다.

5. 연구결과 보고서

- 목적: 본 연구의 최종 결과 도출을 위한 의견 교환
- 참석대상: 대한조혈모세포이식학회 이식등록위원회 위원, 대한조혈모세포이식학회 윤위원회 위원, 데이터 등록 단기인력, 기타 레지스트리 관련 자문 위원 등 참석자 13명
- 기대효과:
 - 본 연구를 위해 입력될 자료는 국내 어느 연구보다도 대규모의 자료이며, 자료의 질적인 측면에서도 양질의 자료가 입력될 예정임
 - 연구결과가 다양한 질환을 포함하고 있어, 각 질환 전문가와 도출된 결과의 합당성에 관하여 토론 및 의견 수렴의 과정이 필요함
 - 이 결과를 국내외 연구자에게 보고함으로 인하여 실제적인 이식행위의 변화를 초래할 수 있기를 기대함
- 논의사항:
 - 선행연구에서는 국내 타인공여자와 비교시 해외 공여자이식에서 이식 결과에 차이가 없었으나, 이번 분석결과에는 차이를 보임. 따라서 대안공여자 선택에 대한 가이드를 제시하기 위하여 전체 대안공여자(국내 타인공여자, 반일치공여자, 및 해외 공여자)간의 비교가 필요할 것으로 보임
 - 본 연구의 결과를 국가의 정책에 도움이 되는 방향으로 제안하는 것이 중요함. COVID-19과 팬데믹상황에서 해외 이식원을 구하기 어려운 상황에서는 국내 반일치공여자이식이 대안으로 제시될 수 있을 것으로 해석할 수 있음
 - 또한, 최근 해외 공여자이식의 경우 비용이 과거에 비하여 많은 증가하여 시행이 어려운 상황에서 국내에서 새로운 공여자(예, 반일치공여자) 이식이 대안으로 적용될 수도 있을 것을 보임
 - 이러한 공여자 선택에는, 질환의 보험적용 여부도 포함하여 해석할 필요가 있음. 현 자료에서 급성림프구성백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)의 경우 연구기간 중에는 반일치 이식이 보험적용이 되지 않아서 상대적으로 해외 공여자를 선택하였을 가능성이 높으나, 최근 급성림프구성백혈병에서도 국내 반일치 이식이 보험적용이 되며, 또한 선별급여로 이식이 가능하여 최근에는 이 질환에서도 해외 공여자이식 건수가 감소를 보이고 있음. 따라서 공여자 선택에는 국내 건강보험 상황을 고려하여 판단할 필요가 있음

IV

연구결과

1. 동종조혈모세포이식 이식등록건수

1.1. 기관별 등록건수

이번 연구를 통해 KBMTR 레지스트리에 등록된 기관별 건수는 아래 표와 같다. 조혈모세포이식이 많이 이루어지는 대규모 병원 순(서울아산병원, 서울대병원, 신촌세브란스 병원 등)으로 자료가 많은 수로 수집되었다.

표 4-1. 기관별 동종조혈모세포 이식 등록건수

기관명	등록건수	검수여부
서울아산병원	491	C
아주대병원	19	C
분당차병원	16	C
서울성모병원	220	I
성빈센트병원	33	I
화순전남대병원	190	C
동아대병원	33	C
이대목동병원	33	C
가천길병원	50	C
인제대해운대백병원	54	C
경북대병원	123	I
고신대병원	30	I
국립암센터	108	C
양산부산대병원	85	C
순천향부천병원	56	C
순천향서울병원	19	I
삼성서울병원	311	C
서울대병원	416	C
분당서울대병원	185	C
울산대병원	98	I
원주세브란스기독병원	16	C
신촌세브란스병원	259	C
합계	2,945	C: 16, I: 17

*C: complete, I: incomplete

1.2. 이식원별 등록건수

연구기간동안에 해당하는 환자 중 대상환자 2,945명의 자료를 검토하였으며, 667명의 환자는 자료미비(257명), 2차 이상 이식(369명) 및 타인공여자 중 조직형 불일치(41명)로 제외되어 2,278명의 자료를 분석하였다. 이식원별 등록건수는 형제공여자 780명(34.2%), 국내타인공여자 773명(33.9%), 해외타인공여자 50명(2.2%) 및 반일치공여자 675명(29.6%)이었다.

표 4-2. 이식원별 등록건수

Donor	N (%)
Sibling	780 (34.2)
Unrelated, domestic	773 (33.9)
Unrelated, international	50 (2.2)
Haploidentical	675 (29.6)

2. 전체 환자의 기본특성

2.1. 환자의 기본특성

환자 2,319명의 연령은 중앙값 44세(범위: 1-72세)였으며 남성 환자가 57.9%를 차지하였다. 동종조혈모세포이식을 받은 환자들의 주요 진단은 급성골수성백혈병(854명, 37.5%), 급성림프구성백혈병(500명, 21.9%) 및 골수형성이상증후군(357명, 15.7%) 순이었다.

표 4-3. 환자의 기본특성

No(%)	N=2,278
Age, median (range) years	40(1-72)
< 20	430(18.9)
20-59	1,543(67.7)
≥ 60	305(13.4)
Sex	
Male	1,320(57.9)
Female	958(42.1)
Department	
Internal medicine	1,884(82.7)
Pediatrics	394(17.3)
Diagnosis	
AML	854(37.5)
ALL	500(21.9)
MDS	357(15.7)
SAA	213(9.4)
Lymphoma	107(4.7)
CML/MPN	72(3.2)
PCD	49(2.2)
Other leukemia	39(1.7)
Others	87(3.8)
Pre-HCT status	
CR first	1,180(51.8)
CR ≥ second	250(11.0)
PR	62(2.7)
Rel/Ref	370(16.2)
NE	416(18.3)

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphocytic leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; SAA: severe aplastic anemia; CML: chronic myeloid leukemia; MPN: myeloproliferative neoplasms; PCD: plasma cell disorders; HCT: hematopoietic cell transplantation; CR: complete response; PR: partial response; Rel: relapse; Ref: refractory; NE: not evaluable

2.2. 이식절차 및 치료성적

전체 환자 2,278명 중 추적관찰기간내 사망한 환자는 770명(33.8%)이었으며 급성 이식편대숙주병이 발생한 환자는 952명(41.2%), 만성 이식편대숙주병이 발생한 환자는 1,135명(49.8%)이었다.

표 4-4. 이식절차 및 치료성적

No (%)	N=2,278
Conditioning Intensity	
Myeloablative	933(41.0)
Reduced intensity	1,345(59.0)
GVHD prophylaxis	
Cyclosporine	1,319(59.0)
Tacrolimus	909(40.7)
Others	6(0.3)
In vivo T-cell depletion	1,905(83.6)
Anti-thymocyte globulin	1,836(80.6)
Post-cyclophosphamide	75(3.3)
Stem cell source	
Peripheral blood stem cell	2,238(98.2)
Bone marrow	40(1.8)
Stem cell infusion, median(range)	
MNC, $\times 10^8/\text{kg}$	7.86(0.0-431.53)
CD34+cells, $\times 10^6/\text{kg}$	5.58(0.6-52.6)
Graft failure	
Primary	72(3.2)
Secondary	61(2.7)
Acute GVHD grade	
No	1,326(58.2)
I	360(15.8)
II	368(16.2)
III	158(6.9)
IV	66(2.9)
Chronic GVHD, NIH severity	
No	1,143(50.2)
Mild	405(17.8)
Moderate	336(14.7)
Severe	170(7.5)
Events after HCT	891(39.1)
Death in remission	672(29.5)
Relapse or progression	219(9.6)
Death	770(33.8)

GVHD: graft-versus-host disease; MNC: mononuclear cell; HCT: hematopoietic cell transplantation

2.3. 전체 환자의 생존율

분석대상 환자의 중앙 추적기간은 34개월이었으며, 추적기간 범위는 0.4 ~ 64개월이었다. 전체 환자의 3년 전체생존율은 64.8% (62.7-66.9%) 및 3년 무재발 생존율은 58.8% (56.7-61.0%)이었으며, 3년 GRFS는 45.4% (43.2-47.6%)이었다.

본 분석에 이용된 자료 및 결과의 신뢰성을 확인하기 위하여 Ruggeri 등(2016)이 유럽조혈모세포학회 레지스트리자료 중 급성골수성백혈병 환자 20,937명을 대상으로 분석한 생존율과 비교하였다. 이 연구에서 3년 전체생존율 58.7% (57.9-59.4%), 3년 무재발 생존율 53.4% (52.7-54.2%) 및 3년 GRFS 40.1% (39.3-40.8%)로 보고하였다. 본 연구는 비악성혈액질환과 만성백혈병도 포함된 자료임을 고려하면 Ruggeri 등(2016)의 결과와 유사한 생존율을 보여주고 있어 수집된 자료의 신뢰성을 확인할 수 있었다.

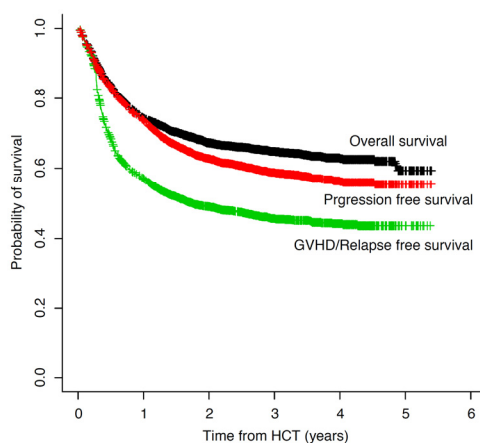


그림 4-1. 전체 환자의 생존율

3. 이식원별 치료성적

3.1. 이식원별 환자특성 및 치료성적

2,278명의 동종조혈모세포이식시 이식원별로 환자의 특성을 구분하면 아래와 같다.

표 4-5. 이식원별 환자특성

No (%)	Sibling (N=780)	Unrelated, domestic (N=773)	Unrelated, international (N = 50)	Haploidentical (N = 675)	P-value
Age, median (range)	44 (1-72)	42 (1-71)	28 (2-63)	49 (1-71)	0.055
Age group					<0.001
< 20	89 (11.4)	160 (20.7)	15 (30.0)	166 (24.6)	
20-59	611 (78.3)	495 (64.0)	32 (64.0)	405 (60.0)	
≥ 60	80 (10.3)	118 (15.3)	3 (6.0)	104 (15.4)	
Sex					0.081
Male	423 (54.2)	463 (59.9)	30 (60.0)	404 (59.9)	
Female	357 (45.8)	310 (40.1)	20 (40.0)	271 (40.1)	
Department					<0.001
IM	699 (89.6)	629 (81.4)	36 (72.0)	520 (77.0)	
PED	81 (10.4)	144 (18.6)	14 (28.0)	155 (23.0)	
Diagnosis					<0.001
AML	306 (39.2)	296 (38.3)	7 (14.0)	245 (36.3)	
ALL	166 (21.3)	180 (23.3)	16 (32.0)	138 (20.4)	
MDS	118 (15.1)	114 (14.7)	7 (14.0)	118 (17.5)	
SAA	54 (6.9)	78 (10.1)	10 (20.0)	71 (10.5)	
Lymphoma	39 (5.0)	32 (4.1)	8 (16.0)	28 (4.1)	
CML/MPN	31 (4.0)	23 (3.0)	1 (2.0)	17 (2.5)	
PCD	27 (3.5)	15 (1.9)	0 (0.0)	7 (1.0)	
Other leukemia	14 (1.8)	9 (1.2)	0 (0.0)	16 (2.4)	
Others	25 (3.2)	26 (3.4)	1 (2.0)	35 (5.2)	
Pre-HCT status					<0.001
CR first	456 (58.5)	407 (52.7)	20 (40.0)	297 (44.0)	
CR ≥ second	59 (7.6)	90 (11.6)	7 (14.0)	94 (13.9)	
PR	28 (3.6)	21 (2.7)	1 (2.0)	12 (1.8)	
Rel/Ref	119 (15.3)	106 (13.7)	13 (26.0)	13 (26.0)	
NE	118 (15.1)	149 (19.3)	9 (18.0)	140 (20.7)	
HLA disparity					<0.001
Full matched	731 (93.7)	574 (74.3)	26 (52.0)	0 (0.0)	
1 mismatch	49 (6.3)	199 (25.7)	17 (34.0)	3 (0.4)	
2 mismatch	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.0)	48 (7.1)	
3 mismatch	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	147 (21.8)	
4 mismatch	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	477 (70.7)	

IM: internal medicine; PED: pediatrics; AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphocytic leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; SAA: severe aplastic anemia; CML: chronic myeloid leukemia; MPN: myeloproliferative neoplasms; PCD: plasma cell disorders; HCT: hematopoietic cell transplantation; CR: complete response; PR: partial response; Rel: relapse; Ref: refractory

이식원별 연령·성별 및 이식 전 질환상태에는 유의한 차이가 없었다. 다른 이식원과 달리 해외 타인공여자 조혈모세포이식을 시행한 환자 중 급성림프구성백혈병 및 재생불량성빈혈의 빈도가 상대적으로 높았다. 해외공여자의 국적은 일본이 15명, 중국 10명, 미국 및 태국이 각각 9명, 독일이 7명이었다.

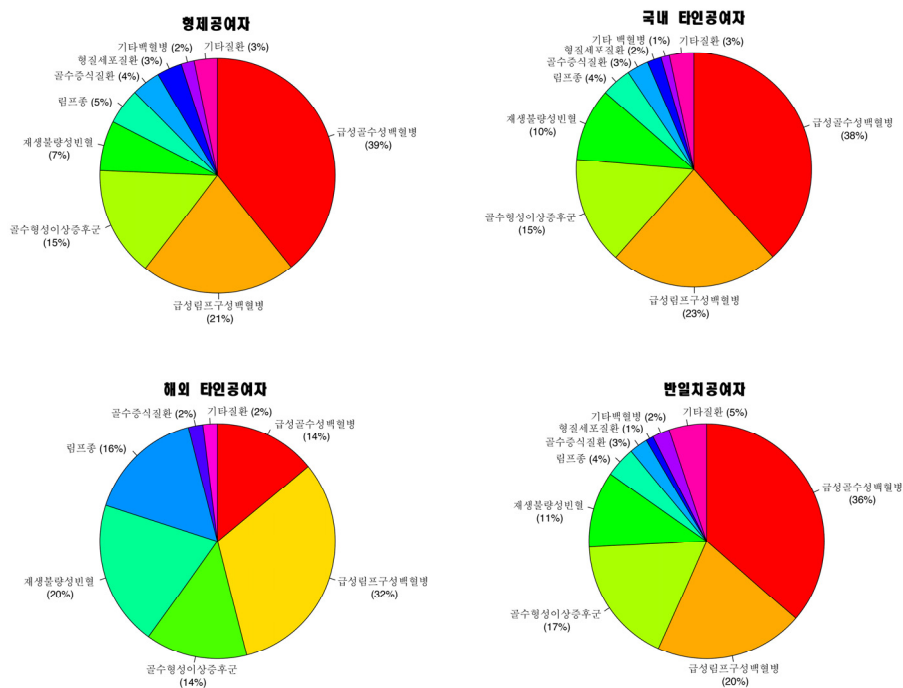


그림 4-2. 이식원별 혈액질환 구성

3.2. 이식원별 이식 전 처치의 차이 및 치료성적 비교

이식원별 이식 전 처치의 차이를 확인할 수 있었다. 반일치공여자 이식에서 저강도전 처치(reduced-intensity conditioning, RIC)가 많이 사용되었으며 생체 T세포 제거술(in vivo T cell depletion, TCD)가 다른 이식원에 비하여 좀 더 많이 사용이 되고 있었다. 모든 이식원에서 말초혈액이 주된 조혈모세포 공급원으로 사용되고 있었다. 국내 타인공여자 이식에서는 모든 환자가 말초혈액을 공급받았으나 해외 타인공여자 이식에서는 다른 이식원에 비하여 많은 환자가 골수로 조혈모세포를 공급 받았다. 이는 일부 국가에서는 조혈모세포이식시 골수 조혈모세포를 여전히 주된 공급원으로 사용하고 있어서 나온 결과로 볼 수 있다.

이식 후 생존율은 90%이상으로 이식원별 차이를 보이지 않았다, 2단계 이상의 급성 이식편대숙주병은 해외 타인공여자(38.0%) 및 반일치공여자(34.7%)에서 형제공여자(20.3%) 및 국내 타인공여자(26.5%)에 비하여 높은 발생률을 보였다. 중등도 이상의 만성 이식편대숙주병은 반일치공여자 이식에서 다른 이식원에 비하여 오히려 발생률이 낮았다.

표 4-6. 이식원별 치료성적

No (%)	Sibling (N=780)	Unrelated, domestic (N=773)	Unrelated, international (N=50)	Haploidentical (N=675)	P-value
Conditioning Intensity					<0.001
MAC	394 (50.5)	350 (45.3)	29 (58.0)	160 (23.7)	
RIC	386 (49.5)	423 (54.7)	21 (42.0)	515 (76.3)	
GVHD prophylaxis					<0.001
Cyclosporine	658 (84.9)	278 (36.2)	14 (28.0)	369 (57.5)	
Tacrolimus	114 (14.7)	488 (63.6)	36 (72.0)	271 (42.2)	
Others	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	
In vivo TCD	545 (69.9)	689 (89.1)	37 (74.0)	634 (93.9)	<0.001
ATG	542 (69.5)	688 (89.0)	37 (74.0)	569 (84.3)	
Post-Cy	7 (0.9)	2 (0.3)	0 (0.0)	66 (9.8)	
Stem cell source					<0.001
PBSC	758 (97.2)	773 (100.0)	43 (86.0)	664 (98.4)	
BM	22 (2.8)	0 (0.0)	7 (14.0)	11 (1.6)	
Stem cell infusion					
MNC, $\times 10^8/\text{kg}$	8.49 (0.17-29.1)	7.36 (0.01-74.4)	4.37 (0.22-17.13)	8.47 (0.50-431.5)	0.012
CD34+ cells, $\times 10^6/\text{kg}$	4.90 (0.60-30.6)	5.60 (0.46-52.6)	4.04 (0.38-17.6)	6.48 (0.94-48.9)	<0.001
Graft failure					<0.001
Engrafted	752 (96.4)	734 (95.0)	48 (96.0)	611 (90.5)	
Primary	14 (1.8)	22 (2.8)	0 (0.0)	36 (5.3)	
Secondary	14 (1.8)	17 (2.2)	2 (4.0)	28 (4.1)	
Acute GVHD, grade					<0.001
No	529 (67.8)	434 (56.1)	24 (48.0)	339 (50.2)	
I	93 (11.9)	134 (17.3)	7 (14.0)	126 (18.7)	
II	95 (12.2)	124 (16.0)	11 (22.0)	138 (20.4)	
III	43 (5.5)	60 (7.8)	4 (8.0)	51 (7.6)	
IV	20 (2.6)	21 (2.7)	4 (8.0)	21 (3.1)	
Chronic GVHD					0.019
No	371 (51.2)	387 (55.1)	25 (58.1)	360 (61.6)	
Mild	144 (19.9)	152 (21.7)	6 (14.0)	103 (17.6)	
Moderate	139 (19.2)	107 (15.2)	8 (18.6)	82 (14.0)	
Severe	71 (9.8)	56 (8.0)	4 (9.3)	39 (6.7)	
Events after HCT					<0.001
Death in remission	204 (26.2)	212 (27.4)	19 (38.0)	237 (35.1)	
Relapse/progression	83 (10.6)	58 (7.5)	1 (2.0)	77 (11.4)	
Death	240 (30.8)	234 (30.3)	20 (40.0)	276 (40.9)	<0.001

MAC: myeloablative conditioning; RIC: reduced intensity conditioning; GVHD: graft-versus-host disease; TCD: T-cell depletion; ATG: anti-thymocyte globulin; Cy: cyclophosphamide; PBSC: peripheral blood stem cell; BM: bone marrow; MNC: mononuclear cell; HCT: hematopoietic cell transplantation

3.3. 이식원별 생존율

형제공여자의 3년 전체생존율 68.0% (64.4-71.4%) 국내 타인공여자 68.9% (65.3-72.2%), 해외 타인공여자 57.1% (41.6-70.0%) 및 반일치공여자 57.0% (52.9-60.8%)이었으며, 해외 타인공여자와 반일치공여자가 형제공여자 및 국내 타인공여자에 비하여 낮은 생존율을 보였다($p < 0.001$). 그러나 해외 타인공여자와 반일치공여자 간에는 전체생존율의 차이가 없었다($p = 0.864$).

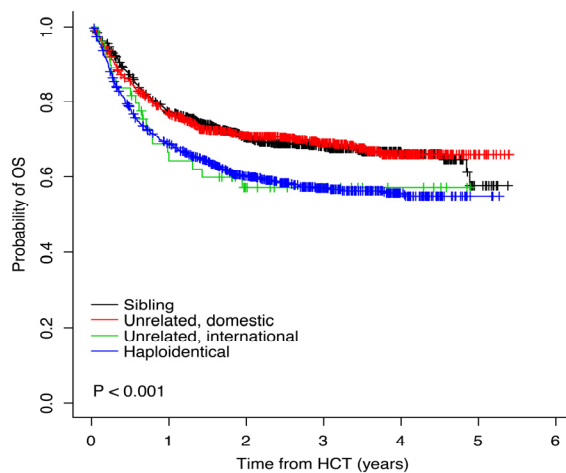


그림 4-3. 이식원별 생존율

3.4. 급성 이식편대숙주병

이식원 간의 급성 이식편대숙주병은 형제공여자가 31.8% (28.6-35.2%)로 가장 낮았으며, 해외 타인공여자 51.7% (38.5-66.3%) 및 반일치공여자 50.2% (46.4-54.2%)에서 누적발생률이 높았다($p < 0.001$). 2단계 이상의 급성 이식편대숙주병은 형제공여자 21.4% (18.6-24.6%), 국내 타인공여자 29.6% (26.3-33.2%), 해외 타인공여자 40.6% (27.7-56.7%) 및 반일치공여자 34.3% (30.5-38.4%)로 이식원간 의미있는 차이를 보였다($p < 0.001$). 그러나 해외 타인공여자와 반일치공여자 간의 급성 이식편대숙주병의 누적발생률은 차이가 없었다($p = 0.665$).

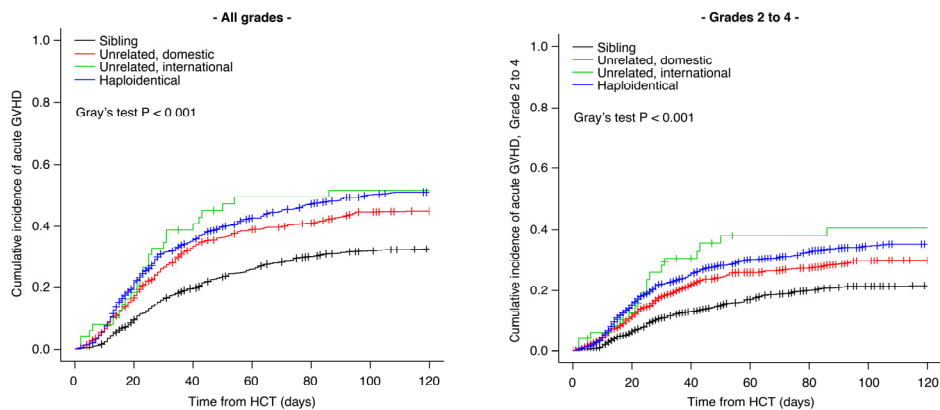


그림 4-4. 급성 이식편대숙주병

3.5. 만성 이식편대숙주병

이식원 간의 만성 이식편대숙주병은 1년 누적발생률이 형제공여자 47.5% (43.9-51.1%), 국내 타인공여자 42.9% (39.3-46.5%), 해외 타인공여자 33.1% (19.9-47.0%) 및 반일치공여자에서 35.7% (32.0-39.5%)이었다($p=0.002$). 중등도 이상의 만성 이식편대숙주병은 1년 누적발생률이 형제공여자 46.4% (42.8-50.0%), 국내 타인공여자 42.3% (38.7-45.9%), 해외 타인공여자 33.1% (19.9-47.0%), 및 반일치공여자에서 35.5% (31.7-39.2%)이었다($p=0.003$). 전체 및 중증의 이식편대숙주병 모두 반일치공여자 이식에서 낮은 발생을 보이고 있는데, 이식 전 골수비파괴성 저장도전처치(RIC) 및 생체 T 세포 제거술(in vivo TCD)이 많이 적용이 되어서 나온 결과일 수 있으나 이에 관해서는 추가적인 연구가 필요하다. 해외 타인공여자와 반일치공여가 간의 비교에서는 만성 이식편대숙주병의 전체($p=0.877$) 및 중등도 이상($p=0.409$)에서 발생률의 차이를 보이지 않았다.

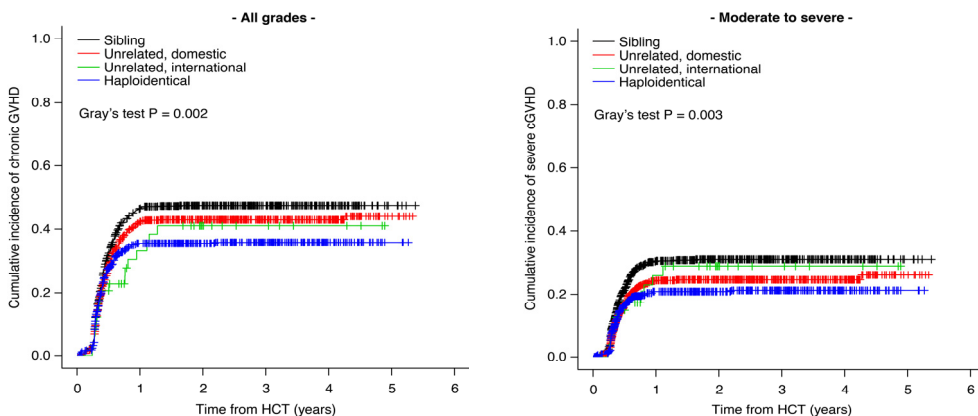


그림 4-5. 만성 이식편대숙주병

3.6. GVHD-free Relapse-free survival

이식 후 재발 및 심한 숙주반응이 없는 생존율을 반영하는 GRFS의 분석에서 이식원 간의 3년 GRFS는 형제공여자에서 44.8% (41.0-48.5%), 국내 타인공여자 49.9% (46.0-53.5%), 해외 타인공여자 40.0% (25.7-53.8%) 및 반일치공여자 41.6% (37.6-45.5%)로 국내 타인공여자에서 생존율이 가장 높은 것으로 나왔다($p=0.011$).

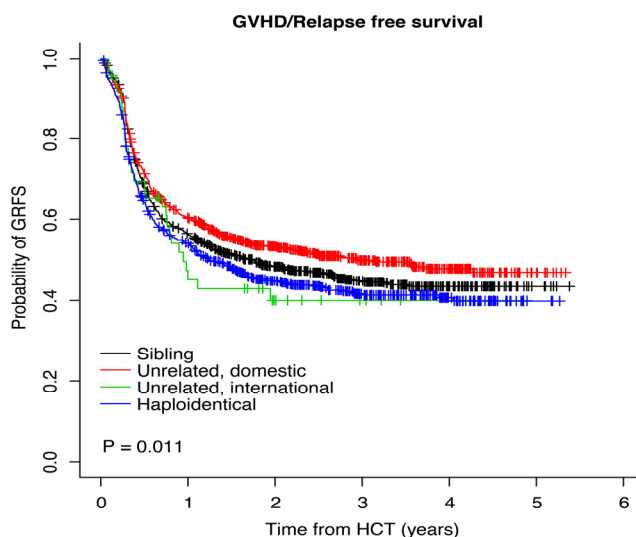


그림 4-6. Graft-free Relapse-free survival (GRFS)

3.7. 생존율에 영향을 주는 인자

전체생존율 및 무진행생존율에 영향을 주는 임상적 인자를 알아보았으며, 다변량 분석에서 환자 나이, 급성백혈병, 반일치공여자, 중증의 급성 및 만성 이식편대숙주병이 생존율에 나쁜 영향을 주는 것으로 분석이 되었다. 반일치공여자 이식이 조직형 일치공여자에 비하여 생존율에 불리하게 작용하지만, 해외 타인공여자와의 차이는 보이지는 않았다.

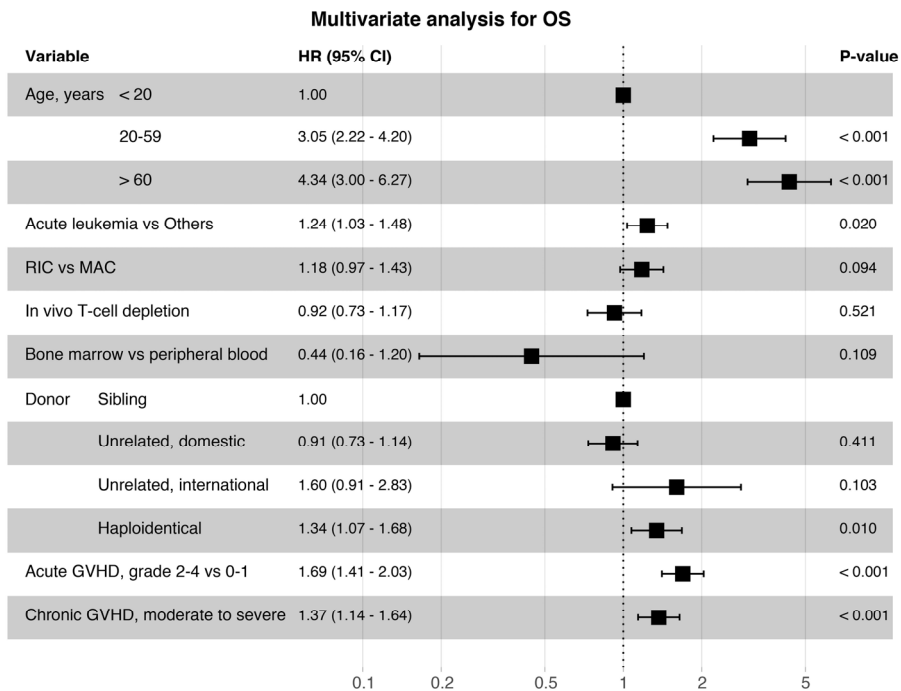


그림 4-7. 전체생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석

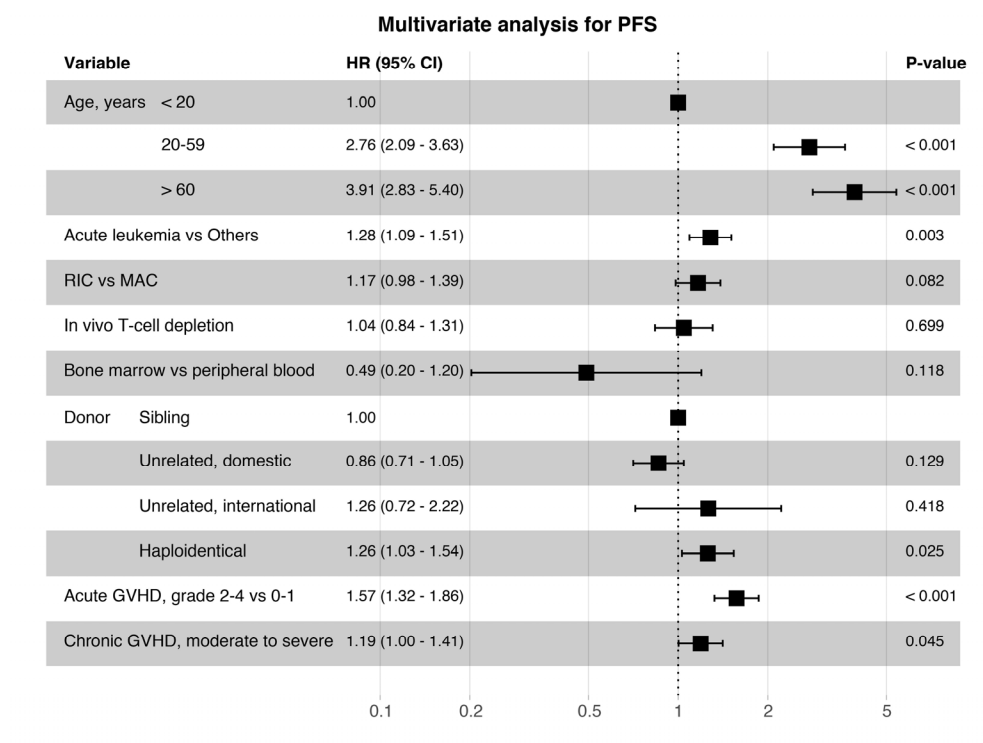


그림 4-8. 무진행생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석

3.8. 급성백혈병에서의 이식원별 이식성적의 차이

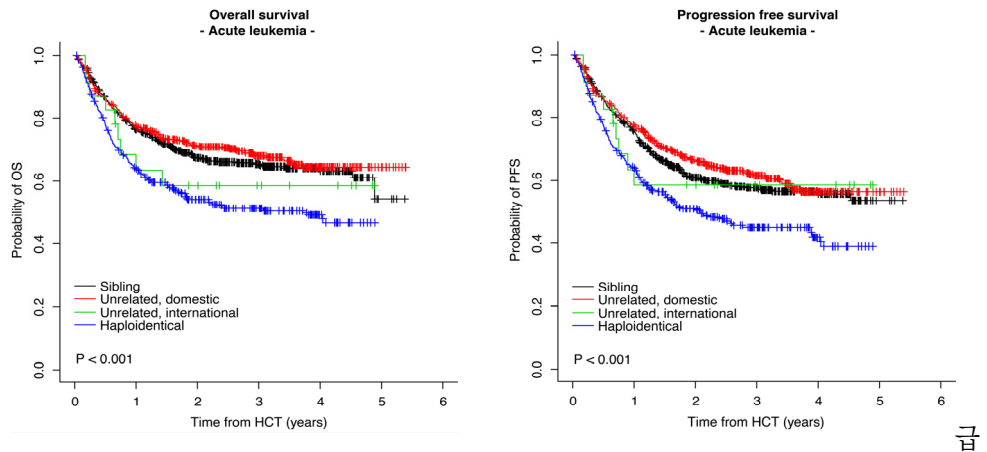


그림 4-9. 급성백혈병 환자의 생존율

성백혈병(급성골수성백혈병 및 급성림프구성백혈병) 환자에서 이식원에 따른 생존율 차이를 보이고 있으나, 반일치공여자와 해외 타인공여자 이식 간의 비교에서는 전체생존율($p=0.476$)과 무재발 생존율($p=0.290$)에서 차이가 없었으며, 다변량 분석에서도 두 이식원 사이에 의미있는 차이는 보이지 않았다.

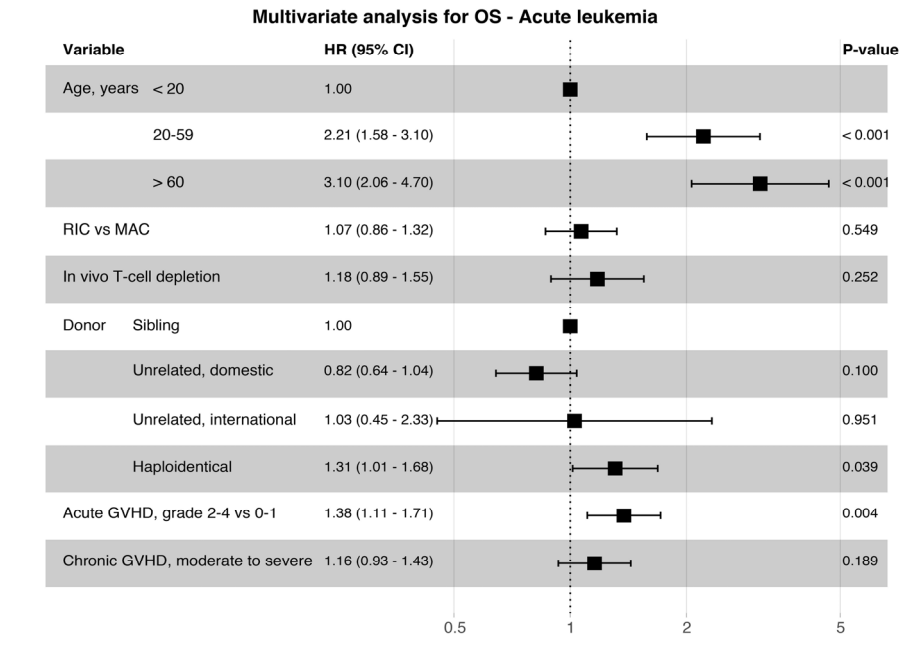


그림 4-10. 급성백혈병에서 전체생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석

3.9. 비악성혈액질환 및 만성백혈병에서 이식원별 이식성적의 차이

비악성혈액질환 및 만성백혈병 환자에서는 해외 타인공여자 및 반일치공여자 이식이 생존율이 낮게 보이고 있으나 다변량분석에서 두 이식원과 형제 및 국내 타인공여자와의 생존율 차이는 없었다.

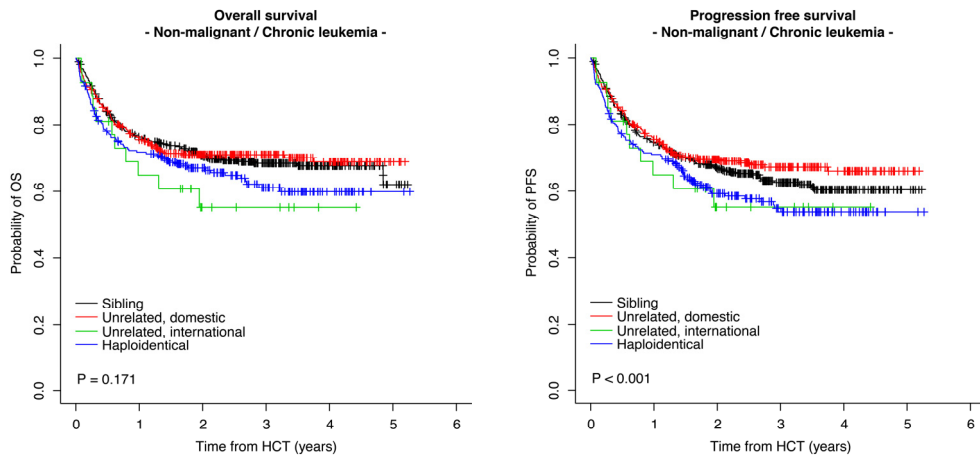


그림 4-11. 비악성혈액질환 및 만성백혈병 환자의 생존율

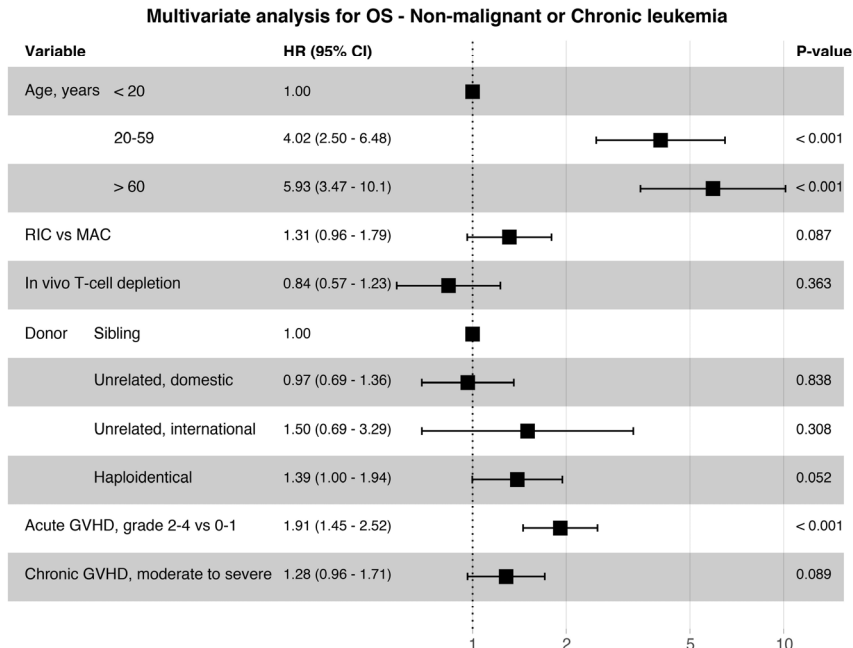


그림 4-12. 비악성혈액질환 및 만성백혈병 환자의 전체생존율에 영향을 주는 인자에 관한 다변량분석



고찰 및 결론

1. 연구요약

본 연구는 국내 조직적합성 일치공여자가 존재하지 않는 경우 대안공여자의 적절한 사용에 대한 근거를 창출하기 위한 연구이다. 특히 해외 타인공여자와 반일치공여자 간의 이식성적을 비교하여 이식원간의 적절한 선택을 제안하기 위한 근거를 마련하고자 한다.

본 연구기간동안 수집된 2,945명 중 2,278명의 환자자료를 분석하였다. 이식을 시행하게 되는 혈액질환의 분포는 형제공여자, 국내 타인공여자 및 반일치공여자 간에 비슷한 분포를 보여주었으나, 해외 타인공여자이식은 급성림프구성백혈병 및 재생불량성빈혈에서 상대적으로 많이 시행되었다. 생존율 측면에서 조직적합성 일치하는 형제공여자 및 국내 타인공여자 이식의 성적이 해외 타인공여자 이식 또는 반일치이식에 비하여 생존율 면에서 우월함을 보였다. 그러나 해외 타인공여자 및 반일치공여자 간에는 전체생존율 및 무진행생존율 면에서 차이를 보이지 않았다. 이식 후 급성 이식편대숙주병의 발생이 형제공여자에 비하여 대안공여자에서 증가를 보이나, 대안공여자(국내 타인공여자, 해외 타인공여자 및 반일치공여자) 사이에서의 발생률 차이는 없었다. 조혈모세포 이식의 성공적인 결과는 반영하는 GRFS 측면에서 조직적합성형 일치하는 국내 타인공여자에 비하여 해외공여자 및 반일치공여자에서 생존율 감소를 보였으나, 해외 타인공여자 및 반일치공여자 간에서는 차이를 보이지 않았다.

특히, 급성백혈병에서는 반일치공여자 이식이 해외 타인공여자 이식에 비하여 생존율이 감소하는 경향을 보여주었으나, 비악성혈액질환 및 만성백혈병 환자에서는 해외 타인공여자이식 및 반일치공여자 이식의 성적에 차이가 없었다.

2. 고찰 및 제언

대안공여자의 선택에는 질환의 상태 및 비용 등 여러 가지 요소가 영향을 미치고 있다. 혈액질환 중 급성백혈병은 항암치료 후 관해를 획득한 상태에서 이식을 가급적 빨리 진행하여야 하며, 비악성 혈액질환에서도 이식이 필요한 경우 이식을 미루는 것은 질환의 악화 및 혈구감소로 인한 상태의 악화 가능성이 높아진다. 공여자는 일차적으로 조직적합성이 일치하는 형제 또는 국내공여자가 대상이지만 빠른 시기에 공여자 확보가 필요한 경우도 있다. 이 경우 조직적합성 일치하는 국외공여자를 기다리는 것은 환자의 예후를 악화시킬 수 있어 반일치공여자를 이용하여 신속히 이식을 진행하여야 할 필요가 있다. 이러한 공여자의 선택에는 국내의 요양급여 기준도 영향을 미치게 된다. 특히 급성 림프구성백혈병과 재생불량성빈혈에서 해외 타인공여자 이식이 반일치공여자이식에 비하여 많았는데, 이는 조혈모세포이식의 요양급여가 인정되지 않는 상황으로 인한 결과로 해석이 될 수 있다. 반면 반일치이식이 요양급여 인정이 되는 급성골수성백혈병에서는 반일치이식의 상대적으로 많이 시행되었다. 그러나 2019년 9월 개정된 “조혈모세포이식의 요양급여에 관한 기준”에 따르면 기저질환에 관계없이 조직적합성 일치하는 형제공여자 및 국내 타인공여자(하나의 대립유전자 비일치는 인정)가 없는 경우에도 조혈모세포이식이 필요한 경우 반일치공여자 이식을 인정하고 있어 향후에는 대안공여자로서 이용이 증가할 것으로 보인다.

조직형 일치공여자에 비하여 반일치공여자의 이식성적이 불리하게 작용할 것이라는 것과는 다르게 최근의 국내외 자료 및 본 연구에서 해외 타인공여자와 반일치공여자 사이에 숙주반응의 발생 및 생존율 측면에서 이식성적에 차이를 보이고 있지 않으므로, 조혈모세포이식이 필요한 환자에서 상황에 맞게 적절한 공여자 선택이 가능할 것으로 보인다. 다만, 반일치공여자를 조혈모세포이식 공여자로 이용하기 위해서는 형제 및 타인공여자 검색 후 일치하는 공여자가 없는 경우로 한정하고 있어, 급성백혈병 또는 긴급한 이식이 필요한 경우는 이식대기 중 질환의 진행으로 인한 사망에 이를 수 있어서 이에 대한 고려가 되어야 할 것으로 보인다. 특히 COVID-19과 같은 세계적인 유행병과 같은 상황에서 대안공여자로 해외 타인공여자로부터 조혈모세포 공여를 받지 못하는 경우 반일치공여자도 대안공여자로 제안될 수 있을 것으로 보인다.

본 연구결과의 해석에 주의를 요하는 점은 해외 타인공여자 및 반일치공여자의 이식성적이 형제공여자 및 국내 타인공여자에 비하여 생존율 측면에서 불리한 것으로 보이고 있으나, 이는 대안공여자를 이식원으로 사용한 경우는 조혈모세포이식이 반드시 필요한 상황임을 고려하여야 할 것이다. 본 자료에서도 해외 타인공여자 및 반일치공여자를 통

하여 이식을 받은 환자들의 이식 전 질환 상태가 일차관해가 아닌 경우가 많았으며 조직 접합성도 불일치가 많았다. 따라서 본 결과를 이식원 간의 이식성적으로 확대하기에는 주의를 요한다.

본 연구결과를 바탕으로 이식원을 결정하는 순서를 제시한다면, 조혈모세포이식 대상자는 우선적으로 형제공여자 검사 및 국내타인공여자의 검색을 통하여 조직형 일치공여자가 확인이 된다면 이식을 진행하게 될 것이다. 그러나 형제 및 국내 타인공여자가 확보되지 않는 경우 또는 확보된 공여자가 적절한 시기에 공여하기 어려운 경우는 대안공여자인 반일치공여자 또는 해외공여자를 이용하여 이식을 진행하여야 할 것이다. 이 두 가지 대안공여자 사이에 이식 후 예후에서 차이를 보이고 있지 않으므로, 조혈모세포이식의 시급성과 이식관련 비용 등 경제적인 부분을 고려하여 공여자를 선택하여야 할 것이다. 이식이 빠른 시기에 진행이 되어야 하는 경우는 반일치이식이 선호될 것으로 보이며, 반일치이식의 초장기적인 예후가 아직 알려져 있지 않으므로 질환의 상태가 잘 조절이 되고, 이식 진행까지의 시간적인 여유가 있다면 해외 조직형 일치공여자를 통한 이식도 하나의 선택사항이 될 수 있을 것으로 보인다.

- 고영일, 신상진, 이자연, 강민주, 신민경, 문준호 등. 혈액질환환자에서 국내기증자조혈모세포이식과 해외기증자조혈모세포이식의 성적비교. 한국보건의료연구원 2016
- Holtan SG, DeFor TE, Lazatyan Aleksandr, Bejanyan Nellim, Arora M, Brunstein CG, Blazar BR, MacMillan ML, Weisdorf DJ. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2015;125:1333-1338
- Kim SA, Lee J, Moon JH, Lee H, Jang JH, Cheong JW, Youk J, Choi Y, Kang M, Shin M, Koh Y, Shin SJ. Utility of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using international donors in a homogenous ethnic population: question in the era of various alternative donors. *Ann Hematol*. 2019;98:501-510
- Park H, Lee YJ, Shin SJ, Lee J, Park S, Kim I, Moon JH, Lee H, Jang JH, Yoon SS, Koh Y. Which donor is better when a matched donor is not available domestically? Comparison of outcomes of allogeneic stem cell transplantation with haploidentical and international donors in a homogenous ethnic population. *Leuk Res*. 2018;69:31-38
- Shin MK, Shin S, Lee JY, Koh Y. Physicians' preferences and perceptions regarding donor selection in allogeneic stem cell transplantation in Korea when a matched domestic donor is not available. *Blood Res* 2017;52(1):31-36.
- Ruggeri A, Labopin M, Ciceri F, Mohty M, Nagler A. Definition of GvHD-free, relapse-free survival for registry-based studies: an ALWP-EBMT analysis on patients with AML in remission. *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51:610-611



발행일 2021. 5. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-761-0