말초혈액 조혈모세포 가동화시 골격통과 CD34 양성세포 채집량의 관계

서지원¹ · 최지선³ · 김양현² · 윤성수⁴ · 박선양⁴ · 한규섭²

국군대구병원 진단검사의학과¹, 서울대학교병원 진단검사의학과², 고려대학교안암병원 진단검사의학과³, 서울대학교병원 내과⁴

Correlation between the Severity of Bone Pain and the Amount of CD34+ Cells after Peripheral Blood Stem Cell Mobilization

Ji-Weon Seo¹, Ji Seon Choi³, Yang Hyun Kim², Sung Soo Yoon⁴, Seonyang Park⁴, Kyou Sup Han²

Department of Laboratory Medicine, Armed Forces Daegu Hospital¹, Gyeongsan, Seoul National University Hospital², Korea University Anam Hospital³, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital⁴, Seoul, Korea

Background: Peripheral blood stem cells (PBSCs) are mobilized by granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), which causes several side effects in allogeneic donors. We report on side effects of G-CSF administration and determine which side effects could be used in predicting the amount of harvested CD34+ cells.

Methods: Data from the first PBSC collections of 155 healthy donors between 2007 and 2010 were analyzed. Side effects were assessed using adverse event inventory, which was graded from 1 (mild) to 3 (severe) or 4 (disabling).

Results: G-CSF administration caused an elevation of WBC counts (mean 44,834/ μ L) and 86% of them were neutrophils. The mean mononuclear cells in apheresis products was 6.6×10^8 /kg and mean CD34+ cells was 6.0×10^6 /kg. Bone pain was reported by 151 healthy donors (97%) and severe bone pain was related to more CD34+ cells in apheresis products ($P=0.041$): 39 for grade 1 (5.1×10^6 CD34+ cells/kg), 86 for grade 2 (6.0×10^6), and 26 for grade 3 (7.1×10^6). In addition, the percentage of collecting more than 5.0×10^6 CD34+ cells/kg during the first leukapheresis showed correlation with the severity of bone pain.

Conclusion: Bone pain was the most common side effect of G-CSF mobilization and more CD34+ cells were harvested in cases of severe bone pain. (Korean J Blood Transfus 2015;26:123-131)

Key words: Peripheral blood stem cell, Bone pain, G-CSF, CD34 positive cell, Side effect

Received on February 28, 2015. Revised on June 21, 2015. Accepted on June 22, 2015

Correspondence to: Kyou Sup Han

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-3519, Fax: 82-2-762-9411, E-mail: kshanmd@snu.ac.kr

This study was supported by research grant from the Seoul National University Hospital research fund (Study No: 04-2007-041).

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

골수이식은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 골수형성이상질환 및 림프구계 종양 등의 악성종양 외에도 당뇨, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 같은 자가면역 질환 및 급성심근경색 등의 혈관질환의 치료에도 이용되고 있다.^{1,2)} 조혈모세포이식의 원리는 먼저 악성 세포를 항암제나 방사선을 이용하여 제거한 후 자가 혹은 동종 조혈모세포를 생착시켜 골수의 조혈 기능을 유지하는 것이다.³⁾ 이식되는 조혈모세포의 공급을 위해 처음에는 골수이식이 사용되었으나, 전신마취가 불필요하고 입원기간이 짧으며, 골수채취 시 흡인으로 인한 불편감이 없고, 악성종양이 골수를 침범한 경우에도 자가 이식이 가능하며, 혈액학적 및 면역학적 기능의 회복이 빠르다는 등의 장점들로 인해 말초혈액 조혈모세포이식(Peripheral Blood Stem Cell Transplantation, PBSCT)의 이용이 선호되고 있다.^{4,5)}

보통 말초혈액에는 CD34+ 세포가 전체 백혈구 중 0.05% 미만으로 존재하여 말초혈액에서 조혈모세포를 채집하는데 많은 시간이 걸리므로 골수에 있는 조혈모세포를 말초혈액으로 이동시켜야 CD34+ 세포 채집의 효율성을 높일 수 있다.³⁾ 골수에서 말초혈액으로의 방출을 촉진하는 이 과정을 가동화(mobilization)라 하며, 이 과정에서 사용되는 G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor)는 조혈모세포 이식에 필수적인 약제로 골수에서 골수성 분화를 팽창시키고 성숙시간을 단축시키며 말초에서 순환하는 조혈모세포를 증가시켜 백혈구성분채집술을 통해 충분한 수의 조혈모세포 채집을 가능하게 해준다. 항암치료와 성장인자의 조합으로 말초혈액 백혈구의 6%까지 CD34+ 세포를 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며,³⁾ 조혈모세포 가동화에 영향을 주는 인자

들로는 나이, 성별, 성장인자의 종류, 용량 및 투여방법 등이 있다.⁶⁻⁹⁾

골수 이식에 비해 많은 장점들로 인해 말초혈액 조혈모세포이식이 보편적으로 사용되고 있으나 이 방법에도 부작용이 관찰되고 있다. 이런 부작용에는 G-CSF 투약과 연관된 골격통(bone pain), 근육통, 두통, 피로감, 불편증, 발열 등이 있고, 성분채집술과 연관된 저림, 무감각, 혈종과 드물지만 비장파열의 사례도 보고되었다.^{10,11)} 이 중 골격통이 가장 흔한 부작용으로 나타나므로, 향후 G-CSF의 용량조절을 위한 지표로 사용될 수 있을 것이다. 이러한 단기적인 부작용 외에 장기적인 부작용의 가능성도 존재하며 G-CSF의 투여가 혈액종양의 원인이 되는 지가 가장 큰 쟁점사항이나, G-CSF 투여의 장기적인 안정성은 아직 논란의 중에 있다.¹¹⁻¹³⁾

본 연구에서는 말초혈액 동종조혈모세포 이식 공여자들에서 G-CSF 가동화로 인해 발생하는 이상반응(adverse event)의 종류와 빈도를 분석하고, 이중 가장 많은 비율을 차지하는 골격통의 정도와 CD34 양성 세포 채집량과의 상관성이 있는지를 확인하여 이를 통해 골격통 증상 정도가 채집되는 CD34 양성 세포 수를 예측하는 지표로서 사용될 수 있는지의 여부를 확인하고자 한다.

대상 및 방법

1. 공여자

서울대학교병원에서 2007년부터 2010년까지 동종 말초혈액 조혈모세포이식을 위한 G-CSF 투여와 성분채집술을 시행한 공여자 중 연구 방법을 설명하고 피험자의 동의서를 득한 후에 연구를 시행하였다. 피험자는 만 18세 이상 중 공여자 검사 결과 상에서 이상이 발견되지 않은 자로 선

정하였다.

2. 연구 방법

가동화를 위해 공여자에게 Grasin (Kyowa Hakko Kirin Co., Tokyo, Japan) 600 µg을 3~4일 연속적으로 투여하였으며 말초혈액 조혈모세포 채집은 Spectra (COBE BCT Inc., Lakewood, CO, USA)를 사용하여 1~2회의 백혈구성분채집술을 시행하였다. 가동화를 위한 G-CSF 투여 횟수 및 2차 백혈구성분채집술 전 G-CSF 추가투여 여부는 이식 받을 환자가 입원하는 병원의 스케줄에 따라 결정되었다. 본 연구에서는 첫번째 백혈구성분채집술의 결과만 분석하였다. 또한 이중 검사가 가능한 공여자들에 대하여 백혈구성분채집술 전후의 혈구수, 이온화 칼슘, 생화학검사 결과를 비교하였다. G-CSF 관련 약물 이상반응 조사는 자기기입식 설문 응답으로 시행하였다. 공여자의 일반 정보 및 투약 제제 및 용량, 가동화 전후 및 성분채집술 전후 검사 결과치 등의 자료는 의무기록

을 통해 수집하였다. 채집된 생산물 내의 CD34 양성 세포 수는 제조사의 지시에 따라 Stem-Kit (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA)를 사용하여 Navios (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) 유세포 분석기를 이용하여 single platform 방식으로 측정하였고, 골격통의 증상 정도와 채집되는 CD34 양성 세포 수와의 상관성을 평가하였다.

3. 이상반응 정도 평가

설문지를 사용하며 설문내용 및 형식은 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), Korean Brief Pain Inventory 및 Korean version of MDASI를 참고하여 본 연구에 보다 적절하게 변형하여 사용하였고 CTCAE에서 이상반응의 정도를 Grade 1 (mild)에서 Grade 5 (death)까지 나누어 평가하나, 본 연구에서는 Grade 5를 제외하고 이상반응의 종류에 따라 Grade 1 (mild)에서 Grade 3 (severe) 또는 Grade 4 (disabling)까지만 평가하였다(Fig. 1).

성명: 조사 대상: 분비 () / KMDP () 등록 번호: 조사 장소: 진단검사의학과 한림실 투여 약물 종류 및 용량: / µg/kg 약물 투여 일시: 20 년 월 일 ~ 월 일 (회) 증상 평가 일시: 20 년 월 일 의사 (의문) 기록하여 집기					설사 (Diarrhea) 하루 4회 이하의 설사 하루 4~6회 정도의 설사 하루 7~8회 정도의 설사 심혈관 영향(빈맥)으로 인한 소변의 감소 또는 중대한 저혈압				
이상반응 조사지 (Adverse Event Inventory) 이상반응 (Adverse Event)이란 의약품 등의 투여, 사용 중 발생한 의도되지 아니한 징후(sign), 예: 실험실적 검사치의 이상, 증상(symptom) 또는 질병을 말합니다. 말초혈액 조혈모세포 이식의 경우에는 채집되는 조혈모세포의 수를 늘리기 위하여 G-CSF와 같은 조혈성장인자를 투여하는 것이 상례이며, 이 약물 투여와 관련하여 대개는 경미한 편이나 여러 가지 증상을 느낍니다. 귀하께서 다음의 증상들에 대해 어떻게 느꼈는지 각각 항목에 대해 이 증상이 없음부터 심각한 증상까지 가장 심했을 때의 그 정도를 잘 나타내는 내용에 해당하는 아래의 등급(grade)을 채워 주십시오. 또한 어떤 이상반응을 경험하셨다면 그 증상 발생 시기도 표시해 주시기 바랍니다. * 항목에 대해 아래가 연필시거나 공갈한 점이 있으면, 주위에 계산 의사나 간호사 분의 도움을 받아서 신뢰성 있는 연구 자료가 될 수 있도록 함도 부탁드립니다. 감사합니다.					열 (Fever) 38 ~ 39 °C 39.1 ~ 40 °C 24시간 이상 지속되는 40 °C가 넘는 열 24시간 이상 지속되는 40 °C가 넘는 열				
오한 (Chills) 전신적 또는 국소적 인 발열에 지장을 주는 정도의 열 중간 정도의 열: 38.1 ~ 39 °C 심한 정도의 열: 39.1 ~ 40 °C					두통(Headache) 가벼운 두통 중간 정도의 두통: 3~4시간 동안 지속되는 두통 심한 정도의 두통: 5~6시간 동안 지속되는 두통				
수면장애 (Insomnia) 이면적의 약간의 수면 장애 수면 장애: 3~4시간 동안 지속되는 수면 장애 심한 수면 장애: 5~6시간 동안 지속되는 수면 장애					근육통 (Muscle pain, myalgia) 가벼운 근육통 중간 정도의 근육통: 3~4시간 동안 지속되는 근육통 심한 근육통: 5~6시간 동안 지속되는 근육통				
구역 (Nausea) 평소와 다른 구역 심한 구역: 3~4시간 동안 지속되는 구역 심한 구역: 5~6시간 동안 지속되는 구역					구토 (Vomiting) 24시간 내 1회의 구토 24시간 내 2~5회의 구토 24시간 내 6회 이상의 구토				
식욕부진 (Anorexia) 가벼운 식욕부진 중간 정도의 식욕부진 심한 식욕부진					골격통 (Bone pain) 가벼운 골격통 중간 정도의 골격통 심한 골격통				
변비 (Constipation) 변비 없음 가벼운 변비 심한 변비					기타 (Others) 기타 증상				

* 상기 표에서 열거한 것을 이외에 경험하신 증상은 무엇이 있었습니까?

Fig. 1. Sample of a sheet for adverse event inventory for the study.

4. 통계 분석

백혈구성분채집술 전후의 전혈구계산과 생화학검사의 비교는 대응표본 t 검정을 사용하였다. 골격통 정도에 따른 채집된 단핵구와 CD34 양성 세포 수의 비교는 일원배치 분산분석(One Way ANOVA)과 사후분석(Post Hoc)으로 Tukey의 다중 t 검정을 사용하였다. 모든 통계분석에서 P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

155명의 말초혈액 동종조혈모세포이식 공여자에 대해 성분채집술을 시행하였다. 성별은 남자 114명, 여자 41명이었다. 나이는 평균 28.6세이고 체중은 68.9 kg이었다. 3~4일간 하루 평균 8.9 µg/kg의 G-CSF 투여로 가동화를 시행하였다(Table 1).

말초혈액 조혈모세포 채집은 모두 말초정맥을 통해 성분채집술을 시행하였고 첫번째 백혈구성분채집술의 평균 시술혈액량은 15.2±2.1 L였다.

채집 전 공여자의 말초혈액 백혈구수는 평균 44,834±10,443/µL이었으며 이중호중구가 86%를 차지하였다. 성분채집술로 획득한 생산물의 단핵구수는 평균 6.6±11.9×10⁸/kg이었고, CD34+ 세포수는 6.0±3.3×10⁶/kg이었다. 한 번의 백혈구성분채집술로 2×10⁶/kg 이상의 CD34+ 세포를 채집한 경우는 95%이고, 3×10⁶/kg 이상인 경우는 82%이며, 5×10⁶/kg 이상인 경우도 55%이었다(Table 2).

G-CSF 투여 후 나타난 공여자의 증상으로는 골격통은 151명(97%)으로 가장 흔했으며, 골격통의 분포는 통증 정도가 가장 약한 grade 1이 39명(25%), grade 2가 86명(56%), grade 3은 26명(16%)이며 grade 4는 없었다.

골격통 이외의 부작용을 파악하기 위해 96명

의 공여자를 대상으로 발생하는 모든 증상을 확인하였다. 전신피로감 61명(64%), 두통(60명, 63%),

Table 1. Characteristics of 155 normal donors

Variable	No. (%)
Sex	
Male	114 (74)
Female	41 (26)
Age at donation, yr	
≤ 19	5 (3)
20 ~ 29	98 (63)
30 ~ 39	42 (27)
40 ≤	10 (7)
BMI, kg/m ²	
Underweight (<18.5)	4 (2)
Normal (18.5 ~ 24.9)	100 (65)
Overweight (25 ~ 29.9)	43 (28)
Obese (≥30)	7 (4)
Unknown	1 (1)
Dose of G-CSF administered, µg/kg/day	
≤ 6.9	16 (10)
7 ~ 7.9	35 (23)
8 ~ 8.9	40 (26)
9 ~ 9.9	28 (18)
10 ≤	36 (23)

Abbreviations: BMI, body mass index; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.

Table 2. Yields of first collection

	mean±SD (range)
WBC prior to first LP (×10 ³ /µL)	44.8±10.4 (23.6 ~ 68.6)
MNC (×10 ⁸ /kg)	6.6±1.8 (1.7 ~ 12.5)
CD34+ cells (×10 ⁶ /kg)	6.0±3.3 (0.8 ~ 18.2)
>2×10 ⁶ /kg CD34+ cells in first LP	147 (95%)
>3×10 ⁶ /kg CD34+ cells in first LP	127 (82%)
>5×10 ⁶ /kg CD34+ cells in first LP	85 (55%)

Abbreviations: LP, Leukapheresis; MNC, Mononuclear cells.

근육통(46명, 48%), 수면장애(40명, 42%), 발열(32명, 34%)의 순으로 관찰되었다(Fig. 2).

G-CSF 가동화 후 첫 번째 채집을 기준으로 전후의 전혈구계산 수치를 비교하였다(Table 3). 혈색소는 채집 이전 대비 6.9%인 1.0 g/dL가 감소하였고, 적혈구용적률은 6.3% (2.7%), 백혈구는 19.6% ($8.8 \times 10^3/\mu\text{L}$), 혈소판은 48.2% ($105 \times 10^3/\mu\text{L}$) 감소하였으며, 호중구의 비율은 4.1% (3.6%) 증가하였다. 이온화 칼슘은 성분채집술 후 감소(0.17 mmol/L)하였고 모두 통계적으로 유의하였다.

생화학검사가 시행된 일부 대상자(59명)에 대해서는 백혈구성분채집술의 전후를 비교하였다(Table 4). 총단백은 채집 이전 대비 6.7% (0.5 g/dL), 알부민은 10.6% (0.5 g/dL), 알라닌아미노전달효소

Fig. 2. Side effects of G-CSF mobilization other than bone pain.

Table 3. Result of complete blood cell counts and ionized calcium in donors at pre- and post-leukapheresis

	Overall (n=155)	No Bone Pain (n=4)	Bone Pain Grade 1 (n=39)	Bone Pain Grade 2 (n=86)	Bone Pain Grade 3 (n=26)
Hb (g/dL)					
Pre	14.5±1.3*	14.1±1.7 [†]	14.6±1.2*	14.3±1.4*	14.8±0.9*
Post	13.5±1.4	13.6±1.6	13.7±1.3	13.4±1.6	13.8±1.2
Hct (%)					
Pre	42.8±3.7*	42.6±5.6 [†]	43.2±3.6*	42.3±4.0*	43.5±2.7*
Post	40.1±4.1	41.2±5.2	40.4±3.9	39.7±4.3	40.6±3.2
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
Pre	44.8±10.4*	42.0±6.5 [†]	44.7±11.1*	44.7±9.8*	45.9±12.2*
Post	36.0±9.0	35.7±9.4	35.9±8.8	35.9±9.0	36.8±9.6
Neutrophil (%)					
Pre	86.4±6.0*	84.2±5.0 [†]	86.9±5.1 [†]	86.2±6.6*	86.5±5.5*
Post	90.0±6.0	92.5±2.6	89.5±5.7	89.7±6.7	91.4±4.0
Platelet (K/ μL)					
Pre	218±51*	260±73 [†]	217±51*	218±51*	211±46*
Post	113±28	123±19	113±27	113±30	111±25
Ionized Calcium (mmol/L)					
Pre	1.24±0.04*	1.22±0.02 [†]	1.25±0.04*	1.24±0.04*	1.24±0.04*
Post	1.07±0.11	1.07±0.08	1.08±0.07	1.07±0.13	1.08±0.08

* $P < 0.01$; [†] $P < 0.05$; [‡] not significant.

Table 4. Changes in serum biochemical markers

	Pre-leukapheresis	Post-leukapheresis	P value	N
Total protein (g/dL)	7.5±0.3	7.0±0.5	<0.01	59
Albumin (g/dL)	4.7±0.3	4.2±0.3	<0.01	59
AST (IU/L)	19.1±5.5	25.4±5.9	<0.01	59
ALT (IU/L)	20.4±12.3	20.2±14.5	0.87	59
ALP (IU/L)	68.1±19.1	140.1±38.3	<0.01	59
LDH (IU/L)	177±27	385±106	<0.01	51
Total bilirubin (mg/dL)	1.2±1.0	0.5±0.2	<0.01	59
BUN (mg/dL)	12.0±3.3	11.6±3.3	0.34	59
Creatinine (mg/dL)	1.1±0.1	1.1±0.1	<0.01	59
Uric acid (mg/dL)	5.4±1.3	6.1±1.4	<0.01	59
CRP (mg/dL)	0.1±0.1	0.8±0.7	<0.01	55
Sodium (mmol/L)	141±1.6	140±2.0	0.27	59
Potassium (mmol/L)	4.3±0.3	3.8±0.4	<0.01	59
Calcium (mg/dL)	9.5±0.3	9.3±0.3	<0.01	59
Chloride (mmol/L)	104±1.8	105±2.5	0.04	59
Phosphorus (mg/dL)	3.6±0.5	3.6±0.5	0.84	59

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; CRP, c-reactive protein.

Table 5. Yields of first peripheral blood stem cell collections according to bone pain

	Grade 1 (n=39)	Grade 2 (n=86)	Grade 3 (n=26)	P value
Total MNC ($\times 10^9$)	45.0±8.4	44.9±12.3	44.3±11.4	0.983
MNC ($\times 10^8$ /kg)	6.3±1.2	6.8±1.9	6.6±1.9	0.650
Total CD34+ cells ($\times 10^7$)	35.5±15.6	41.1±24.5	47.9±22.9	0.094
CD34+ cells ($\times 10^6$ /kg)	5.1±2.4	6.0±3.3	7.1±3.6	0.041*
>5 $\times 10^6$ /kg CD34+ cells from 1st LP	43%	54%	73%	-

*The post-hoc test showed significant difference between grade 1 and grade 3 ($P=0.031$).

Abbreviations: LP, Leukapheresis; MNC, Mononuclear cells.

는 1% (0.2 IU/L), 빌리루빈은 58% (0.7 mg/dL) 감소하였고, 아스파르테이트아미노전달효소는 33% (6.3 IU/L), 알칼리인산분해효소는 106% (72.0 IU/L), 젖산탈수소효소는 61% (108 IU/L), 요산은 13% (0.7 IU/L), C반응단백은 0.7 mg/dL이 증가하였으며, 혈중요소질소와 크레아티닌은 통계적으로 유

의한 변화가 없었다. 전해질 검사에서는 칼륨, 칼슘, 염소에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

골격통 증상의 정도와 채집량과의 연관성을 분석하였다(Table 5). 골격통 증상을 호소한 151명의 공여자 분석 시 골격통의 통증 정도 증가와 획득한 단핵세포의 수는 상관관계를 보이지 않았

으나, 획득되는 CD34 양성 세포의 수는 골격통 grade 3의 경우가 grade 1보다 유의하게 높았다 ($P=0.041$): grade 1 (5.1×10^6 CD34+ cells/kg), grade 2 (6.0×10^6), grade 3 (7.1×10^6). 첫 번째 채집으로 공여자 체중 당 5.0×10^6 개 이상의 CD34 양성 세포를 획득한 비율은 골격통이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였다: grade 1 (43%), grade 2 (54%), grade 3 (73%). 나이, 체중, BMI와 골격통의 상관관계는 통계적으로 유의하지 않았다.

고 찰

가동화를 위해 사용되는 G-CSF의 체중당 용량은 차이를 보이고 있다(Table 1). 이는 300 μ g 단위로 포장된 G-CSF를 공여자의 체중을 고려하지 않고 하루 600 μ g의 일정량을 주사하는 절차이기 때문이다. G-CSF를 투여받은 공여자를 분석한 다른 논문들에서도 일정량을 주사하여 체중당 G-CSF 용량은 차이가 있음을 보고하고 있다.^{10,14-17)}

첫번째 백혈구성분채집술로 획득한 CD34+ 세포수는 $6.0 \pm 3.3 \times 10^6$ /kg이었으며(Table 2), 이는 과거 동일기관에서 138명에 대해 백혈구성분채집술을 시행하여 획득한 CD34+ 세포수인 $2.7 \pm 5.4 \times 10^6$ /kg보다 다소 높다.¹⁸⁾ 당시 논문은 환자 126명의 자가 조혈모세포 채집의 결과였으므로 정상인 공여자만 분석한 본 연구와 차이를 보인 것으로 생각된다.

말초혈액 동종조혈모세포이식은 골수이식에 비해 공여자의 부담이 적어 많이 사용되고 있으나, 본 연구에서 확인된 바와 같이 공여자는 G-CSF 투여로 인해 골격통, 전신피로감, 두통, 근육통, 수면장애, 발열, 오심 등 다양한 종류의 불편감을 호소하며 이 중 골격통은 대부분의 인원(97%)이 느끼는 부작용이었다(Fig. 2). 독일에서 약 4,000명의 조혈모세포이식을 분석한 결과에서도 유사

하여 골격통이 가장 흔한 부작용으로 93.5%에서 보고되었다.¹⁴⁾

성분채집술은 CD34+ 세포를 채집하는 것이 목표이므로 채집된 양만큼 체외로 빠져나가 시술 이후 백혈구 등 혈구수가 감소하고 상대적으로 호중구 비율이 증가하게 된다(Table 3). 특히 혈소판의 경우 시술 후 약 50% 수준으로 감소되므로 심한 혈소판 감소로 인한 부작용 발생 유무에 주의 기울여야 하겠다.

생화학검사에서는 채집술 이후 각각 증가되거나 감소되는 결과를 볼 수 있으며(Table 4), 일본에서 정상인 공여자를 대상으로 분석한 결과와 일치된 소견을 보인다.¹⁵⁾ 특히 알칼리인산분해효소는 약 2배, 젖산탈수소효소는 1.6배로 큰 폭으로 증가하는데 골수 내 골수전구세포의 팽창에 따라 나타나는 소견이다.

조혈모세포이식에서 G-CSF는 충분한 양의 CD34+ 세포를 획득하기 위해서 사용되지만 또한 골격통 등의 다양한 부작용을 일으키는 원인이기도 하다. 골격통의 발생 원인을 정확히 확인하기는 어렵지만 이는 골수 내에서 골수전구세포가 증가하는 것과 연관이 되는 것으로 보인다. 채집술 전과 비교하여 채집술 이후에 알라닌아미노전달효소와 젖산탈수소효소는 모두 2배 이상 증가하였는데 일본의 정상인 공여자 부작용 분석에서도 동일한 결과를 보였으며 골격통이 골수 내 골수전구세포의 팽창과 연관된 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

155명의 대상자 중 골격통을 호소한 151명의 경우 통증의 정도가 증가함에 따라 획득한 CD34+ 세포수가 증가하였으며($P=0.041$), 한번의 채집술로 5×10^6 /kg 이상을 획득하는 비율도 증가하는 소견을 보이고 있다(Table 5). 일부 미국 기관에서는 조혈모세포 가동화로 인한 부작용이 발생하는 경우 사용되는 G-CSF의 용량을 줄여 부작용의 정

도를 완화시켜 공여자의 안전을 보장하는 절차를 사용하고 있다.¹⁰⁾ 본 연구를 통해 가동화 단계에서 공여자가 grade 3의 골격통을 호소하는 경우 G-CSF의 용량을 기존 600 µg에서 300 µg으로 줄인다면 공여자의 증상완화에 도움이 되며, 골격통이 심할 경우 더 많은 CD34+ 세포를 획득하므로 G-CSF의 용량을 조절하여도 최종 목표량에 도달할 수 있을 것으로 예상할 수 있다.

요 약

배경: 성분채집술을 시행한 말초혈액 동종조혈모세포이식 공여자에 대해 G-CSF 가동화로 인해 발생하는 부작용의 종류와 빈도를 분석하고 골격통을 포함한 이상반응 중 채집된 CD34+ 세포의 채집량을 예측할 수 있는 인자를 확인하고자 분석하였다.

방법: 2007년부터 2010년까지 서울대학교병원에서 동종말초혈액 조혈모세포이식을 위해 성분채집술을 시행한 공여자 중 연구에 동의한 155명을 대상으로 첫번째 백혈구성분채집술의 결과만 분석하였다. 이상반응 평가는 설문지를 이용하였으며 평가는 이상반응의 종류에 따라 grade 1 (경미)에서 grade 3 (심각) 혹은 4 (장애)까지 평가하였다.

결과: 채집 전 공여자의 말초혈액 백혈구수는 평균 44,834/µL이었으며 이중 호중구가 86%를 차지하였다. 성분채집술로 획득한 생산물의 단핵구수는 평균 $6.6 \times 10^8/\text{kg}$ 이었고, CD34+ 세포수는 $6.0 \times 10^6/\text{kg}$ 이었다. G-CSF 투여 후 나타난 공여자의 증상으로는 골격통이 151명(97%)으로 가장 흔했으며, 골격통의 정도(CD34 양성 세포의 수, CD34+cells/kg)는 grade 1 39명(5.1×10^6), grade 2 86명(6.0×10^6), grade 3 26명(7.1×10^6), grade 4는 0명으로 골격통이 큰 경우 획득된 CD34 양성 세포

의 수도 많았다($P=0.041$). 공여자 체중 당 5.0×10^6 개 이상의 CD34 양성 세포를 획득한 비율 역시 골격통이 증가함에 따라 증가하였다.

결론: 가동화 이후 골격통이 가장 흔한 부작용이었으며, 통증의 정도가 큰 경우 획득한 CD34+ 세포수가 증가하였다.

References

1. Soutar RL, King DJ. Bone marrow transplantation. BMJ 1995;310:31-6
2. Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, Craig R, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. JAMA 2008;299: 925-36
3. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. Transfus Apher Sci 2007; 37:179-85
4. Harada M. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to allogeneic bone marrow transplantation. Intern Med 1998;37:1001-2
5. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Smith DM, Weisenburger DD. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. Blood 1988;71:723-7
6. Martínez C, Urbano-Ispizua A, Marín P, Merino A, Rovira M, Carreras E, et al. Efficacy and toxicity of a high-dose G-CSF schedule for peripheral blood progenitor cell mobilization in healthy donors. Bone Marrow Transplant 1999;24:1273-8
7. Kröger N, Renges H, Sonnenberg S, Krüger W, Gutensohn K, Dielschneider T, et al. Stem cell mobilisation with 16 microg/kg vs 10 microg/kg of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. Bone Marrow Transplant 2002;

- 29:727-30
8. Kroschinsky F, Hölig K, Poppe-Thiede K, Zimmer K, Ordemann R, Blechschmidt M, et al. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica* 2005;90:1665-71
9. Pelus LM. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand. *Curr Opin Hematol* 2008;15:285-92
10. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2009;113:3604-11
11. de la Rubia J, de Arriba F, Arbona C, Pascual MJ, Zamora C, Insunza A, et al. Follow-up of healthy donors receiving granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry. *Haematologica* 2008;93:735-40
12. Bennett CL, Evens AM, Andritsos LA, Balasubramanian L, Mai M, Fisher MJ, et al. Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Br J Haematol* 2006;135:642-50
13. Makita K, Ohta K, Mugitani A, Hagihara K, Ohta T, Yamane T, et al. Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:661-5
14. Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F, Bornhäuser M, Mengling T, Schmidt AH, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood* 2009;114:3757-63
15. Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi S, Ogawa H, Okamoto S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1065-71
16. Brockmann F, Kramer M, Bornhäuser M, Ehninger G, Hölig K. Efficacy and side effects of granulocyte collection in healthy donors. *Transfus Med Hemother* 2013;40:258-64
17. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Shaw BE, Wingard JR, Lazarus HM, et al. Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2013;121:197-206
18. Whang DH, Hur M, Prak KU, Shin S, Kim YH, Shin HY, et al. Experience with 671 peripheral blood stem cell collection. *Korean J Blood Transfus* 2000;11:145-56