과립구 채집과 관련된 헌혈자 임상 지표 및 증상 평가

이세나¹ · 이혜원² · 엄현석^{2,4} · 손지연¹ · 공정희¹ · 공선영^{1,3,4}

국립암센터 부속병원 진단검사센터 진단검사의학과¹, 특수암센터 혈액종양클리닉², 국립암센터 연구소 임상역학연구과³,
국제암대학원대학교 시스템종양생물학과⁴

Evaluation of Clinical Parameters and Symptoms in Healthy Donors for Granulocyte Collection

Se-Na Lee¹, Hyewon Lee², Hyeon Seok Eom^{2,4}, Ji Yeon Sohn¹, Jung Hee Kong¹, Sun-Young Kong^{1,3,4}

Department of Laboratory Medicine, Center for Diagnostic Oncology¹, Hematology-Oncology Clinic, Center for Specific Organs²,
Translational Epidemiology Branch, Hospital and Research Institute³, Department of System Cancer Science, Graduate School of Cancer
Science and Policy⁴, National Cancer Center, Goyang, Korea

Background: Donor granulocyte transfusion has been used as a salvage treatment for neutropenic patients with severe infection who did not respond to antibiotics. Here we investigated hematological parameters of granulocyte collection to evaluate its efficacy and safety.

Methods: The clinical data for 92 procedures of granulocyte collection performed on 82 healthy donors from April 2007 to July 2014 at National Cancer Center were reviewed retrospectively. Healthy donors were pre-medicated 12 hours before apheresis with subcutaneous injection of 600 µg of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) with or without 8 mg of oral dexamethasone. Blood cell counts of donors at the time of pre- and post- granulocyte collection state of donors were investigated and any clinical symptoms and signs were monitored during the procedure.

Results: The median age was 29 years old (range, 18~52). The mean of collected granulocyte volume was 230 mL, and the granulocyte yield in apheresis products was 4.90×10^{10} ($1.46 \sim 7.86$). Granulocyte yields showed significant correlation with volume of granulocyte collection, total processing volume, pre-WBC count, and pre-ANC. Granulocyte yields of dexamethasone and G-CSF administration were greater than with G-CSF administration alone. Pain (low back, hip, knee, and whole body), insomnia, fatigue, abdominal discomfort, and/or headache occurred in 21% of donors during mobilization.

Conclusion: Granulocyte mobilization was safe and effective, and is well-tolerable in healthy donors because collection was possible in all donors without complications of G-CSF and dexamethasone administration and apheresis. (Korean J Blood Transfus 2015;26:132-141)

Key words: Granulocyte collection, Granulocyte-colony-stimulating factor, Parameter

Received on April 13, 2015. Revised on July 3, 2015. Accepted on July 3, 2015

Correspondence to: Sun-Young Kong

Department of Laboratory Medicine, Center for Diagnostic Oncology and Translational Epidemiology Research Branch, Hospital and Research Institute, Department of System Cancer Science, Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea.

Tel: 82-31-920-1735, Fax: 82-31-920-1268, E-mail: ksy@ncc.re.kr

© 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

호중구감소증은 과립구성 백혈구가 $500 \times 10^9/L$ 미만으로 장기간 지속되는 상태를 말하며, 세균 및 진균 등 각종 감염에 취약하게 하여, 항암화학요법 및 조혈모세포이식 등을 적용함에 있어 치료 성적, 특히 치료 관련 사망률에 심각한 영향을 미치는 위험 요인이 되고 있다.^{1,2)} 항암화학요법과 조혈모세포이식 등의 치료는 후천적 중증 호중구감소증을 초래하며, 일반적으로 일시적 호중구감소증은 수일 내에 회복될 수 있지만, 2~3주 이상 지속되면 이로 인한 세균 감염이나 골수 기능의 감소로 사망률과 유병률이 크게 증가하는 심각한 상황으로 이어질 수 있다.³⁾

호중구감소증에 대한 일반적 처치는 광범위 항생제 및 항진균제의 적절한 사용과 백혈구 조혈인자의 사용으로 감염 위험의 노출 기간을 줄이는 것이며, 한편 충분한 수의 과립구 수혈을 통하여 항생제나 항진균제에 반응을 보이지 않는 중증 감염을 치료할 수도 있다.^{1,2,4-7)} 중증 감염에 대한 과립구 수혈의 임상적 효능은 여러 전향적 연구 및 무작위 임상시험에서 그 효과가 확인된 바 있다.^{2,5,8)} 호중구감소증이 있는 환자에서 감염 초기에 적정수준의 과립구 수혈이 시행된 경우 치료에 더욱 효과적이나, 조기 치료가 어렵거나 하루에 수혈된 과립구수가 권장량보다 적었을 경우는 과립구 수혈의 효과가 미미하다는 것이 여러 선행 연구에서 보고되었다.^{9,10)} 과립구 수혈은 1970년대 초부터 임상에서 활발히 시행되어 왔으며, 일반적으로 정상 혈액 헌혈자에게 과립구 촉진 인자로 스테로이드(glucocorticoid)를 투여한 후 침강제인 hydroxyethyl starch (HES)를 이용하여 연속적인 백혈구분반술(leukapheresis)을 시행하는 방법으로 과립구를 채집하여 환자에게 수혈을 실시하였다.¹¹⁾ 그러나 이 기술의 합병증과 채

집된 과립구수 부족, 채집 방법 및 보관 상의 문제로 사용이 제한되었다가, 1990년대에 들어서면서 과립구 집락촉진인자(G-CSF)의 도입으로 대량의 과립구의 채집이 가능해지면서 과립구 수혈의 임상적 효능을 얻을 수 있었다. 최근에는 과립구 집락촉진인자(G-CSF)와 스테로이드의 병용으로 보다 효과적인 가동화가 가능해지면서 과립구의 회수율이 증가하였으나, 동시에 정상 헌혈자의 임상적인 안전성에 대한 관심이 증가하고 있다.^{9,12)}

American Association of Blood Banks (AABB)에서는 효과적인 과립구 수혈에 필요한 최소 과립구 수를 1×10^{10} granulocytes/days로 권장하고 있다.^{13,14)} 이를 위하여 과립구 집락촉진인자($5.0 \sim 10.0 \mu g/kg$)와 추가적 덱사메타손(dexamethasone)의 투여 등으로 헌혈자의 혈중 호중구수를 5~6배 정도로 증가시키고, 백혈구분반술 시 과립구수 4×10^{10} 이상을 채집하여야 환자에서 과립구 수혈의 효과를 얻을 수 있다고 한다.^{6,15,16)}

따라서, 본 연구에서는 과립구 집락촉진인자와 스테로이드로 가동화한 정상헌혈자의 임상적 특성과 채집술 전, 채집술 후의 혈액학적 지표 변화 및 가동화 약제에 따른 채집 과립구 수를 평가하였다. 또한 헌혈자에서 과립구 가동화 과정 및 과립구 채집 기술 과정에서의 안전성을 확인하여 헌혈자 모집 시 필요한 정보를 제공하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 4월부터 2014년 7월까지 국립암센터에서 과립구 성분채집술을 시행한 정상인 헌혈자 82명을 대상으로 하였다. 헌혈자는 과립구 수혈자와 ABO 혈액형이 일치하며 혈액관리법에 준

하여 적합한 자로 선정하였다. 과립구 가동화를 위하여 시술 12시간 전에 과립구 집락촉진인자를 600 µg 피하주사하였고, 덱사메타손 8 mg을 경구 투여하였다. 또한 과립구 집락촉진인자로 인한 증상을 최소화하기 위하여 모든 헌혈자에게 아세트아미노펜(acetaminophen) 650 mg 경구 투여하였다. 헌혈자 중 72명(88%)은 과립구 집락촉진인자와 덱사메타손을 동시에 투여하였고(이하 동시 투여군으로 약함) 10명(12%)은 과립구 집락촉진인자만(이하 단독 투여군으로 약함) 투여하였다(Table 1). 동일한 헌혈자의 반복 시술은 본원의 임상 의사와 진단검사의학과 전문의에 의해 결정된 기준에 따라 일주일 간격으로 동일한 가동화 방법에 따라 시행하였다. 과립구 집락촉진인자와 덱사메타손 투여 후 혈액 수치의 변화를 확인하기 위하여 선별검사 시점, 과립구 집락촉진인자 투여 후 성분채집 시술 직전, 시술 직후의 혈액 검사로 백혈구, 적혈구, 헤마토크릿, 혈색소, 혈소판, 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)를 XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japan)으로 측정하였고, 시술 직전 문진을 통하여 과립구 집락촉진인자 투여로 인한 부작용을 조사하였다.

2. 과립구 성분채집술

과립구 성분채집술은 연속적 성분채집기인 CS 3000 Plus (Fenwal Inc., Lake Zurich, IL, USA)과 COBE Spectra (Terumo, BCT, Lakewood, CO, USA)를 이용하였고, 1회 시술 총 순환 혈액량은 7000 mL 이하로 진행하였다. 시술 속도는 40~65 mL/min로 진행하였으며 사용된 항응고제는 적혈구 침강제인 10% Pentaspan Injection (Jeil Pharmaceutical CO., LTD, Korea) 500 mL와 원내 약제과에서 희석 제조한 46.7% trisodium citrate (Kukjeon Pharm. CO., LTD, Korea) 30 mL를 혼합하여 혈액과 1:13의 비율로 투여하였다. 과립구 가동화 관

련 증상에 대한 평가는 과립구채집술 직전에 담당 의료진이 직접 문진하여 기록하였으며 시술 과정 및 시술 후 혈액 지표 변화 및 증상 호소 여부를 시술기록지에 기록하였다.

3. 통계분석

통계 분석에 사용한 프로그램은 STATA 12.0

Table 1. Clinical characteristics and symptoms during granulocyte mobilization in the healthy donors (n=82)

Characteristics	Number (%) or median (range)
Age	29 years (range 18~52)
G-CSF+Dexamethasone	27 (18~52)
G-CSF	21 (19~27)
Gender	
Male	78 (95%)
G-CSF+Dexamethasone	68 (87%)
G-CSF	10 (13%)
Female	4 (5%)
G-CSF+Dexamethasone	4 (100%)
G-CSF	0 (0%)
Type of medication for mobilization	
G-CSF+Dexamethasone	72 (88%)
G-CSF	10 (12%)
Adverse events	
G-CSF+Dexamethasone	15/72 (21%)
G-CSF	0/10 (0%)
Pain	11 (60%)
Back pain	4 (22%)
Hip pain	3 (16%)
Whole body pain	3 (16%)
Knee pain	1 (6%)
Insomnia	4 (22%)
Fatigue	1 (6%)
Abdominal discomfort	1 (6%)
Headache	1 (6%)

Abbreviation: G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor.

for windows (StataCorp LP, College station TX 77845, USA)이었다. 헌혈자의 일반적인 특성 및 시술과 관련된 변수, 가동화 후 말초혈액에서의 호중구 수 및 회수된 과립구 수의 비교, 과립구 성분채집술 전후의 백혈구, 적혈구, 헤마토크릿, 혈색소, 혈소판, 절대호중구 수의 상관관계는 Spearman correlation으로 분석하였다. 가동화 약제에 따른 차이는 Wilcoxon-Mann-Whitney U-test로 검정하였고, 과립구 성분채집술 전후의 차이는 paired t-test로 검정하였다. *P* value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 헌혈자의 임상적 특성 및 과립구 가동화 관련 증상

과립구 성분채집술을 시행한 헌혈자 82명의 중앙 연령은 29세(18~52세)이었고, 성별 분포는 남자가 78명(95%), 여자가 4명(5%)이었다. 헌혈자의 체중은 남자 71 ± 9.4 kg, 여자 52 ± 3.7 kg이었다. 전체 82명의 헌혈자 중 단독 투여군 헌혈자 10명은 부작용이 없었으며, 동시 투여군 헌혈자 72명 중 15명(21%)에서 가동화에 따른 부작용이 발생하였다. 헌혈자부작용이 발생한 15명의 헌혈자 중 13명이 한가지 증상만을 호소했고 2명은 두 가지 이상의 증상을 호소했다. 나타난 부작용은 중복을 포함하여 총 18건으로 통증 11건(60%), 수면장애 4건(22%), 피로, 복부 불편감, 두통이 각 1건(6%)이었다. 통증 11건 중에서는 허리 통증이 4건, 고관절 통증 3건, 전신 통증 3건, 무릎 통증이 1건이었다(Table 1).

2. 과립구 성분 채집 관련 지표

과립구 성분채집술은 헌혈자 82명에서 총 92

건 시행되었다. 1회 시술만을 시행한 헌혈자는 72명(88%)이었고 2회를 시술한 헌혈자는 10명(12%)였다. 헌혈자의 총 혈액량은 평균 4803 ± 480 mL이었고, 시술 중 순환된 총 혈액량은 6489 ± 638 mL이었으며 헌혈자 일인당 총혈액량의 1.36 (0.9~1.7)배를 진행하였다. 채집된 총 과립구 수는 평균 $4.90 \pm 1.49 \times 10^{10}$ 개였으며, 채집 용적은 평균 230 ± 44 mL이었다. 채집된 총 과립구 수는 채집 용적($P=0.045$) 및 총 순환 혈액량($P=0.004$)과 각각 유의한 상관관계가 있었다. 가동화 약제 구성에 따라 분류하여 비교한 결과 동시 투여군 72명에서 채집된 과립구수 평균은 4.91 ($1.46 \sim 7.86$) $\times 10^{10}$ 개로 단독 투여군 10명의 평균 3.03 ($2.27 \sim 7.26$) $\times 10^{10}$ 개로 보다 유의하게 더 많은 과립구가 채집되었다($P=0.036$, Fig. 1).

동시 투여군과 단독 투여군에서 시술 전 절대호중구수(Pre-ANC)/순환된 총 혈액량(TPV)은 두 군간에는 유의한 차이가 없었으며($P=0.212$), 시술 전 절대호중구수(Pre-ANC)/채집 용적(Volume of granulocyte collection)에서도 유의한 차이는 없었다($P=0.860$).

또한 남자 헌혈자($N=78$)에서 채집된 총 과립구수는 평균 4.80 ($2.10 \sim 7.86$) $\times 10^{10}$ 개였고 여자 헌혈자($N=4$)에서 채집된 총 과립구수는 평균 3.89 ($1.46 \sim 6.48$) $\times 10^{10}$ 개로 유의한 차이는 없었다($P=0.143$). 1회차 시술을 시행한 82건에서 평균 채집 과립구수는 4.90 ($1.46 \sim 7.86$) $\times 10^{10}$ 개였고, 2회차 시술을 시행한 10건에서는 평균 채집 과립구수가 4.51 ($3.47 \sim 7.86$) $\times 10^{10}$ 개였다(Table 2).

3. 헌혈자 혈액 지표와 채집된 과립구수의 관계

헌혈자의 혈액지표 검사는 과립구 가동화 후 성분채집 시술 직전, 시술 직후의 혈액검사 수치 변화를 조사하였다. 선별 검사 시점의 헌혈자의

Fig. 1. Parameters associated with product granulocytes count. (A) Granulocyte yields of dexamethasone + G-CSF administration and G-CSF alone ($P=0.036$). (B) Correlation of pre-collection WBC with product granulocytes ($r=0.4854$, $P<0.001$). (C) Correlation of pre-collection ANC with product granulocytes ($r=0.4858$, $P<0.001$). Abbreviations: G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor; ANC, absolute neutrophil count; WBC, white blood cell.

평균 백혈구수는 $6.28 \pm 1.33 \times 10^3/\mu\text{L}$, 절대호중구수는 $3446 \pm 976/\mu\text{L}$, 혈색소는 $15.17 \pm 1.54 \text{ g/dL}$, 헤마토크릿은 $44.72 \pm 2.88\%$, 그리고 혈소판은 $241.41 \pm 39.71 \times 10^9/\text{L}$ 이었다. 과립구 집락촉진인자와 덱사메타손 투여 후 12시간이 지난 시점에서 과립구 성분채집술을 시행하였으며 시술 직전 헌혈자의 혈액검사 결과는 평균 백혈구수는 $35.35 \pm 7.66 \times 10^3/\mu\text{L}$, 절대호중구수는 $32774 \pm 7490/\mu\text{L}$, 혈색소는 $15.26 \pm 1.07 \text{ g/dL}$, 헤마토크릿은 $44.13 \pm$

4.46% , 그리고 혈소판은 $241.85 \pm 46.46 \times 10^9/\text{L}$ 이었다. 시술 직후 헌혈자의 혈액검사 결과, 백혈구수는 $22.51 \pm 5.25 \times 10^3/\mu\text{L}$, 절대호중구수는 $20401 \pm 4917/\mu\text{L}$, 혈색소는 $12.55 \pm 1.46 \text{ g/dL}$, 헤마토크릿은 $36.59 \pm 4.14\%$, 그리고 혈소판은 $169.05 \pm 45.55 \times 10^9/\text{L}$ 이었다. 시술 전, 후의 백혈구수, 절대호중구수, 혈색소, 헤마토크릿, 혈소판수를 비교한 결과 시술 후에 유의하게 감소하였다($P<0.001$, Table 3).

또한 채집 과립구수와 혈액검사 수치와의 상

Table 2. Parameters for granulocyte collection procedures (N=92) in 82 healthy donors

Characteristics	Mean±SD or Median (range)	P
TBV (mL)	4803±480	0.094*
TPV (mL)	6489±638	0.004*
Ratio of TPV to TBV	1.36±0.18	0.618*
Volume of granulocyte collection (mL)	230±44	0.045*
Granulocyte yield in products ($\times 10^{10}$ granulocytes)	4.90±1.49	
Type of medication for mobilization [†]		0.036[†]
G-CSF + Dexamethasone (N=72, 88%)	4.91 (1.46 ~ 7.86)	
G-CSF (N=10, 12%)	3.03 (2.27 ~ 7.26)	
Pre-ANC/TPV		0.212 [†]
G-CSF + Dexamethasone	4.53 (3.24 ~ 6.93)	
G-CSF	5.03 (2.64 ~ 9.52)	
Pre-ANC/Volume of granulocyte collection		0.860 [†]
G-CSF + Dexamethasone	142.74 (97.24 ~ 225.24)	
G-CSF	142.83 (79.02 ~ 256.72)	
Gender [‡]		0.143 [†]
Male (N=78, 95%)	4.80 (2.10 ~ 7.86)	
Female (N=4, 5%)	3.89 (1.46 ~ 6.48)	
Granulocyte yield of each cycle		0.585 [†]
1 st (N=82, 89%)	4.90 (1.46 ~ 7.86)	
2 nd (N=10, 11%)	4.51 (3.47 ~ 7.18)	

P values less than 0.05 were presented as bold.

*P values between those parameters and granulocyte yields were determined by Spearman's correlation test; [†]P values were determined by Mann-Whitney test; [‡]These parameters were analyzed in 82 donors.

Abbreviations: TBV, total blood volume; TPV, total processing volume; ANC, absolute neutrophil count.

Table 3. Blood cell counts at baseline, pre and post granulocyte collection procedures (n=92, mean± SD)

Parameter	Pre-procedure	Post-procedure	P*
WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	35.35±7.66	22.51±5.25	<0.001
ANC	32774±7490	20401±4917	<0.001
Hgb (g/dL)	15.26±1.07	12.55±1.46	<0.001
Hct (%)	44.13±4.46	36.59±4.14	<0.001
PLT ($10^9/\text{L}$)	241.85±46.46	169.05±45.55	<0.001

*P value was to analyze parameter of pre-procedure and post-procedure using paired t-test.

Abbreviations: WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit; PLT, platelet.

Table 4. Blood parameters in product according to device

Variable	Median (range)		P*
	CS3000PLUS (N=73, 79%)	COBE Spectra (N=19, 21%)	
Total WBC count ($\times 10^{10}$)	6.16 (2.29~9.08)	6.60 (4.19~9.40)	<0.001
Total granulocyte count ($\times 10^{10}$)	4.80 (1.46~7.86)	5.35 (3.50~7.53)	0.122
Hgb (g/dL)	3.4 (1.6~12.1)	1.4 (0.9~7)	0.002
Hct (%)	9.9 (4.2~34.3)	3.1 (1.4~19.2)	<0.001
PLT ($10^9/L$)	1627 (94~2650)	433 (258~640)	<0.001

*P values were determined by Mann-Whitney test.

Abbreviations: WBC, white blood cell; Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit; PLT, platelet.

관관계를 분석한 결과 채집 과립구수와 시술 전 백혈구수($r=0.4854$, $P<0.001$), 채집 과립구수와 시술 전 절대호중구수($r=0.4858$, $P<0.001$)가 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 1).

4. 성분채집기 종류에 따른 채집 세포 수 비교

시술에 사용된 성분채집기는 CS 3000 Plus가 73건(79%), COBE Spectra가 19건(21%)이었다. COBE Spectra 장비가 CS3000Plus보다 채집된 총 백혈구수가 유의하게 높았으며($P<0.001$), CS3000-PLUS는 혈색소($P=0.002$), 헤마토크릿($P<0.001$) 및 혈소판 수($P<0.001$)가 COBE Spectra보다 유의하게 높았다. 그러나 채집된 총 과립구수는 장비간에 유의한 차이가 없었다($P=0.122$) (Table 4).

고 찰

이 연구는 호중구감소증 환자에서의 과립구 수혈 시 과립구 정상헌혈자의 임상적 특성과 채집술 후의 혈액학적 지표 변화 및 과립구 채집술의 효과를 평가한 후향적 관찰연구이다. 과립구 가동화 시 헌혈자헌혈자동시 투여군은 단독 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 채집된 과립구수가 많았는데($P=0.036$) 이는 기존 연구들의 결과

와도 일치한다.^{1,17,18} 채집된 과립구수에 영향을 미치는 지표로는 과립구 채집 용적($P=0.045$), 총 순환 혈액량($P=0.004$), 채집 전 헌혈자의 절대호중구수($P<0.001$) 및 백혈구수($P<0.001$)가 통계적으로 유의한 상관관계를 보였으며(Table 1, Fig. 1), 이는 기존 연구 결과와도 일치한다.^{1,19}

본 연구에서 채집 과립구수는 남자 헌혈자(N=78, 95%)에서 $4.99 \pm 1.44 \times 10^{10}$ 개, 여자 헌혈자(N=4, 5%)에서 $3.78 \pm 1.92 \times 10^{10}$ 개로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.143$). Brockmann 등¹⁾의 연구에서는 성분채집 전 가동화된 말초혈액에서의 호중구 수는 성별에 차이가 없었으나 성분 채집술 후 채집 과립구수가 남자에서 유의하게 높았다, 이는 혈액처리량이 남자(2.32 혈액량)가 여자(1.93 혈액량)보다 높아서 나타난 결과로 분석하였다. 본 연구는 성별간 구분 없이 평균 7000 mL 이하의 총 순환 혈액량으로 시술을 진행하였으므로 성별 간 차이가 분명하게 드러나지 않은 것으로 판단된다.

Chatta 등¹⁹⁾은 가동화 시 낮은 연령(23 ± 1 , N=19)에서 높은 연령(74 ± 3 , N=19)보다 말초혈액의 혈중 호중구 수가 높았으나 회수율의 차이는 없는 것으로 보고하였다. 본 연구에서 헌혈자의 중앙연령은 29세이고 18~52세 분포를 보였으며, 연

령, 말초혈액 호중구수 및 채집된 과립구수 사이에는 유의한 상관관계는 없었다.

전체 헌혈자 82명 중 가동화 약제 단독 투여군 10명은 부작용이 없었으며, 동시 투여군 72명 중 15명(21%)에서 가동화에 따른 부작용이 발생하였다. 2013년 Brockmann 등¹⁾의 연구에서는 경증의 뼈통증(31.4%), 두통(19.6%), 피로(15.7%) 순으로 부작용을 보고하였고, 또 2004년 Moog 등²⁰⁾의 연구에서도 뼈통증(23.3%), 두통(20%), 피로(6.7%) 순으로 보고하여 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. 2012년 Ikemoto 등²¹⁾의 연구에서는 헌혈자의 9%에서 뼈통증, 수면장애, 실신, 간기능 이상 등의 순으로 부작용이 나타나 본 연구와 비교하여 낮은 부작용을 보였다. 반면 2003년 Bux 등¹⁰⁾의 다기관 연구에서는 뼈통증(41%), 두통(30%), 수면장애(30%) 등의 순으로 본 연구와 비교하여 다소 높은 부작용을 보고하였다. 이런 결과의 차이는 이 연구에서 과립구 가동화 전 아세트아미노펜을 투여함으로써 임상증상 발현 비율을 낮출 수 있었던 것으로 사료되나 반복적 시술로 인한, 가동화 약제 투여에 대한 임상적 안전성의 영향은 추가로 연구가 필요하다고 제시한다.²¹⁾ 또한 92건의 시술 중 과립구 성분채집 중 발생한 부작용으로 시술을 중단한 사례는 없었으며 타 연구에서도 안전하게 시술을 진행하였다고 보고하였다.^{1,9,21)} 한편 과립구 집락촉진인자의 투여 용량에 따른 채집된 과립구수의 차이를 비교한 선행 연구에서는 투여 용량의 증가 시, 회수율에는 유의한 차이 없었고 가동화와 관련된 헌혈자의 임상적 부작용의 증가를 보인다고 보고하였다.²²⁾ 본 연구에서는 AABB 표준 지침에서 제시한 과립구 자극인자 용량(600 µg)을 적용하였고 이 용량으로 인한 심각한 부작용 및 증상 없이 충분한 수의 과립구를 채집할 수 있는 것으로 확인되었다.

결론적으로 과립구 채집을 위한 가동화 시 과

립구 집락촉진인자 및 텍사메타손을 병용 투여하는 것이 부작용 발생빈도는 높았으나 과립구 가동화에 효과적이었으며, 과립구 채집술은 헌혈자의 치명적인 부작용 없이 안전한 시술임을 확인하였다.

요 약

배경: 정상 헌혈자를 대상으로 한 과립구 채집은 항생제 치료에도 반응을 보이지 않는 호중구 감소증과 연관된 중증 감염 환자의 수혈 치료이다. 본 연구는 헌혈자의 임상적 특성과 백혈구 채집술 전후의 혈액학적 지표들을 비교하여 과립구 채집술의 효과와 시술 안전성을 평가하였다.

방법: 2007년 4월부터 2014년 7월까지 국립암센터에서 과립구 채집을 시행한 정상 헌혈자 82명의 임상적 특성과 92건의 과립구 채집술의 시술기록을 조사하여, 시술 전후의 혈액학적 지표와 임상적 증상을 후향적으로 분석하였다. 과립구 가동화를 위하여 정상인 헌혈자는 시술 12시간 전에 과립구 집락촉진인자 600 µg을 투여하였고 일부를 제외하고 경구 텍사메타손 8 mg을 추가로 투여하였다. 헌혈자에서 시술 직전, 시술 직후에 시행한 혈액검사 결과와 가동화와 시술과정 중 발생한 임상증상 및 부작용을 조사하였다.

결과: 헌혈자 연령의 중앙값(범위)은 29세(18~52세)이었고, 채집된 과립구 평균 용적은 230 mL, 채집된 평균 과립구수는 4.90×10^{10} ($1.46 \sim 7.86$)이었다. 헌혈자의 채집된 과립구수와 과립구 채집 용적, 총 순환혈액량, 시술 전 백혈구수, 절대호중구수치가 각각 유의한 상관관계가 있었으며, 과립구 집락촉진인자와 텍사메타손 병행 투여 헌혈자(72명, 88%)가 과립구 집락촉진인자만 투여한 헌혈자(10명, 12%)보다 채집 과립구수가 유의하게 높았으나($P=0.036$), 병행 투여 헌혈자의

21%에서 통증(허리, 고관절, 전신), 수면장애, 피로, 복부 불편감, 또는 두통의 임상 증상을 보였다.

결론: 효율적인 백혈구 성분채집술을 위하여 과립구 집락촉진인자 및 텍사메타손을 이용한 가동화 및 기술은 헌혈자의 경미한 임상 증상 외에 치명적인 부작용 없이 안전한 기술임이 확인되었다.

References

1. 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
2. Price TH. Granulocyte transfusion therapy. *J Clin Apher* 2006;21:65-71
3. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 63-79
4. Burgstaler EA. Blood component collection by apheresis. *J Clin Apher* 2006;21:142-51
5. Kikuta A, Ohto H, Nemoto K, Mochizuki K, Sano H, Ito M, et al. Therapeutic transfusions of granulocytes collected by simple bag method for children with cancer and neutropenic infections: results of a single-centre pilot study. *Vox Sang* 2006;91:70-6
6. Leitner GC, Kolovratova V, Horvath M, Worel N. Granulocyte collection using a novel apheresis system eases the procedure and provides concentrates of high quality. *Transfusion* 2015;55:991-5
7. Axdorph Nygell U, Sollén-Nilsson A, Lundahl J. Eighteen years experience of granulocyte donations-acceptable donor safety? *J Clin Apher* 2014. doi: 10.1002/jca.21373 [Epub ahead of print]
8. Lee BH, Lee JJ, Kim YK, Cho SH, Shin DH, Cho D, et al. Granulocyte transfusions from G-CSF- and dexamethasone-stimulated healthy donors for treatment of patients with severe neutropenia-related infections. *Korean J Med* 2003;64:459-67
9. Park SK, Han CW, Kim DW, Lee JW, Kim SD, Song CS, et al. Effective collection of granulocytes from healthy donors pretreated by G-CSF using a centrifugal cell separator (Cobe Spectra Version 5.1) and 10% pentastarch solution an enhancer of erythrocyte sedimentation. *Korean J Hematop Stem Cell Transplantation* 1996;1:107-15
10. Bux J, Cassens U, Dielschneider T, Duchscherer M, Edel E, Eichler H, et al. Tolerance of granulocyte donors towards granulocyte colony-stimulating factor stimulation and of patients towards granulocyte transfusions: results of a multicentre study. *Vox Sang* 2003; 85:322-5
11. Price TH. The use of G-CSF in normal neutrophil donors. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151:115-22
12. Kessler K, Goudeva L, Heuft HG. Lenograstim with or without dexamethasone for neutrophil mobilization in healthy donors: short-term kinetics of white blood cells and effects of granulocyte apheresis. *J Clin Apher* 2011;26: 338-46
13. McLeod BC. Apheresis: principles and practice. 3rd ed. Bethesda, Md: AABB Press, 2010
14. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical Manual. 18th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2014:172-3
15. Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood* 1993;81:1675-8
16. Lee JJ, Chung IJ, Park MR, Kook H, Hwang TJ, Ryang DW, et al. Clinical efficacy of

- granulocyte transfusion therapy in patients with neutropenia-related infections. *Leukemia* 2001;15:203-7
17. Heuft HG, Goudeva L, Sel S, Blasczyk R. Equivalent mobilization and collection of granulocytes for transfusion after administration of glycosylated G-CSF (3 microg/kg) plus dexamethasone versus glycosylated G-CSF (12 microg/kg) alone. *Transfusion* 2002;42:928-34
18. Dale DC, Liles WC, Llewellyn C, Rodger E, Price TH. Neutrophil transfusions: kinetics and functions of neutrophils mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone. *Transfusion* 1998;38:713-21
19. Chatta GS, Price TH, Allen RC, Dale DC. Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood* 1994;84: 2923-9
20. Moog R. Donor tolerance and results of stimulation with G-CSF alone or in combination with dexamethasone for the collection of granulocytes. *J Clin Apher* 2004;19:115-8
21. Ikemoto J, Yoshihara S, Fujioka T, Ohtsuka Y, Fujita N, Kokubunji A, et al. Impact of the mobilization regimen and the harvesting technique on the granulocyte yield in healthy donors for granulocyte transfusion therapy. *Transfusion* 2012;52:2646-52
22. Heuft HG, Goudeva L, Pulver N, Grigull L, Schwella N, Blasczyk R. A dose-response analysis of lenograstim plus dexamethasone for neutrophil mobilization and collection. *Transfusion* 2005;45:604-12