호중구감소증 환자의 감염에서 과립구수혈치료 분석: 단일기관 경험

이세나^{1,*} · 허유미^{1,*} · 엄현석^{2,3} · 이해원² · 이은영² · 공선영^{1,3,4}

국립암센터 부속병원 진단검사센터 진단검사의학과¹, 혈액암센터², 국제암대학원대학교 시스템종양생물학과³, 국립암센터 연구소 임상역학연구과⁴

Analysis of Granulocyte Transfusions in Patients with Infections and Neutropenia: A Single Center Experience

Se-Na Lee^{1,*}, Youmi Hu^{1,*}, Hyeon Seok Eom^{2,3}, Hyewon Lee², Eunyoung Lee², Sun-Young Kong^{1,3,4}

Department of Laboratory Medicine, Center for Diagnostic Oncology¹, Center for Hematologic Malignancy², Department of System Cancer Science, Graduate School of Cancer Science and Policy³, Translational Epidemiology Branch, Hospital and Research Institute⁴, National Cancer Center, Goyang, Korea

Background: Granulocyte transfusion therapy has been used as supportive care for patients with prolonged neutropenia after intensive chemotherapy or peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Here, we investigated clinical factors of granulocyte transfusion therapy for neutropenic patients with infection to evaluate its efficacy and safety.

Methods: A retrospective analysis of 25 neutropenic patients treated with 99 granulocyte collection and granulocyte transfusion therapy from October 2011 to April 2016 at the National Cancer Center was conducted. Two groups, a count recovery group with a cut off of $>1,000/\mu\text{L}$ and a no recovery group were compared and symptoms related with granulocyte transfusion were analyzed.

Results: Granulocyte collection and transfusions were performed in 99 procedures. After granulocyte transfusion therapy, 21 patients (84%) showed count recovery, whereas 4 patients (16%) had no response. Significant differences in pre-absolute neutrophil count ($29/\mu\text{L}$ vs. $0/\mu\text{L}$, $P=0.048$), duration of neutropenia before granulocyte transfusion (11 days vs. 26 days, $P=0.011$), and total number of granulocyte transfusion (2 times vs. 11 times, $P=0.049$) were observed between groups. Temporary symptoms related granulocyte transfusion were observed in seven patients (28%); however, all patients showed clinical improvement. The median of the single transfusion volume was 220 mL (200 to 397 mL) and the mean total granulocyte content was 4.92×10^{10} .

Conclusion: Granulocyte transfusion therapy is safe and effective for patient with life threatening neutropenia and infection, also considerable for early onset trial for granulocyte transfusion. (Korean J Blood Transfus 2016;27:247-256)

Key words: Leukocyte transfusion, Neutropenia, Infection

Received on December 2, 2016. Revised on December 9, 2016. Accepted on December 9, 2016

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

*Se-Na Lee and Youmi Hu contributed equally as co-first authors.

This work was supported by National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korean government (MSIP) under Grant 2014R1A2A2A01002553.

© 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 ©2016 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

골수의 과립구 생산 기능 부전 또는 고용량 항암화학요법과 조혈모세포이식 치료과정 중에서 발생한 호중구감소증은 세균과 진균 감염의 주요 원인으로 감염의 치료를 위해 항생제와 조혈촉진 인자의 투여에도 불구하고 여전히 높은 유병율과 사망률을 보이고 있다.¹⁻³⁾

정상인으로부터 채집된 과립구를 이용한 수혈 치료는 고위험 호중구감소증 환자에서 감염을 치료할 수 있는 접근이 가능하고 유용한 방법으로 다양한 임상 연구를 통해 충분한 수의 과립구 수혈 치료가 감염 회복 및 환자의 골수에서 과립구 재생산능력이 있음을 보고하였다.⁴⁾

최근에는 헌혈자에게 효과적인 과립구 가동화를 위하여 과립구집락인자($5.0 \sim 10.0 \mu\text{g/kg}$)와 추가로 텍사메타손의 투여 등으로 혈중 호중구수치를 5~6배 정도로 증가시키고 과립구수 4×10^{10} 이상을 채집하여 환자에게 투여함으로써 과립구 수혈치료의 효과를 얻을 수 있었다.⁵⁻⁷⁾

하지만 임상현장에서는 환자의 과립구 수혈치료를 계획하기 위해서 헌혈자 모집, 과립구 수혈치료의 시작 시점과 치료기간을 결정하는데 충분한 임상적 근거가 부족한 실정이다.

따라서 본 연구의 목적은 호중구감소증 환자와 감염에서 효과적으로 과립구 수혈치료를 계획하기 위해 관련 임상적 요소를 확인하고 과립구 수혈치료의 안전성 및 발생 가능한 수혈부작용의 예방에 도움을 주고자 단일 기관의 연구자료를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 수혜자와 과립구 헌혈자

2011년 10월부터 2016년 4월까지 국립암센터에서 고용량 항암치료 또는 조혈모세포이식으로 호중구감소증과 감염이 발생하여 과립구 수혈치료를 받은 호중구감소증 환자 25명을 대상으로 하였으며, 수혜자들은 과립구성 백혈구가 $500 \times 10^9/\text{L}$ 미만으로 세균 및 진균 감염으로 항생제에 저항을 보였다. 수혜자의 일반적인 특성, 감염 관련 원인, 호중구감소증의 기간, 수혈된 과립구 수 및 수혈 결과 등 임상적인 특성을 조사하였다. 헌혈자는 과립구 수혈치료를 받는 수혜자와 ABO혈액형이 일치하며 국내 혈액관리법에 의거하여 헌혈 기준에 적합한 헌혈자로 선정하였다.⁸⁾ 과립구 가동화를 위하여 시술 12시간 전에 과립구집락인자를 $600 \mu\text{g}$ 피하주사하였고, 텍사메타손 8 mg을 경구 투여하였다. 또한 과립구집락인자 투여로 나타날 수 있는 진신 통증과 두통, 피로, 복부 불편감 등의 증상을 최소화하기 위하여 acetaminophen 650 mg을 경구 투여하였다.⁹⁾ 헌혈자의 반복 시술은 일주일 간격으로 동일한 가동화 방법으로 시행하였다.

2. 과립구성분채집술과 수혈

과립구성분채집술은 연속적 성분채집기인 CS 3000 Plus (Fenwal Inc., Lake Zurich, IL, USA)와 COBE Spectra (Terumo, BCT, Lakewood, CO, USA)를 사용하였다. 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. 시술 진행 속도는 40~60 mL/min

로 진행하였으며 1회 시술 총 순환 혈액량은 7,000 mL 이하였다. 채집된 과립구는 수혈과 연관된 이식편대숙주반응을 예방하기 위해 채집된 과립구에 25 Gy의 방사선을 조사하였고, 수혈 30분전 발열 예방을 위해 propacetamol 1,000 mg, 두드러기, 소양감 등 알러지증상 예방을 위해 chlorpheniramine maleate 4 mg, Hydrocortisone 500 mg를 정주하였다. 수혈 부작용 관찰을 위하여 수혈 시작 시, 수혈 15분 후, 수혈을 마친 후 활력증후와 수혈부작용을 관찰하여 기록하였고, 수혈 부작용 발생 시 수혈을 멈추고 임상적인 처치를 하였으며 증상이 개선된 후, 수혈을 진행하였다. 과립구 수혈부작용은 수혈시작시점에서부터 발열반응, 심각한 폐 합병증과 그와 관련된 저산소증, 혈압강하, HLA동종면역과 관련된 합병증 등을 포함한 증상들이 6시간 이내에 발생한 것으로 환자에게 발생한 임상적 증상으로 발열, 오한, 두드러기, 경미한 혈압강하 등을 “경미한 증상”, 저산소증, 빈맥, 중증 혈압변화, 흉통 등 알레르기 반응과 저혈압반응을 “중등도 증상” 및 수혈관련 급성폐손상, 급성용혈수혈반응을 “심각한 증상”으로 나누어 정의하였다.¹⁰⁾ 과립구 수혈 치료의 중단은 환자의 절대호중구수가 $>1,000/\mu\text{L}$ 이상으로 증가되거나 감염 및 임상 증상의 악화로 임상 의사의 판단 하에 치료를 중단하였다.

3. 통계

과립구 수혈치료 후 절대호중구수가 $>1,000/\mu\text{L}$ 이고 임상적 증상이 호전되어 과립구 수혈치료를 중단한 환자를 “회복군”으로 정의하였고 절대호중구수가 $<1,000/\mu\text{L}$ 이고 임상적 증상이 악화되어 의사의 판단 하에 과립구 수혈치료를 중단한 환자를 “비회복군”으로 정의하였다.¹⁰⁾ 통계 분석에 사용한 프로그램은 STATA 12.0 for windows (StataCorp LP, College station TX 77845, USA)이

었다. 헌혈자와 과립구성분채집술 관련 변수들 및 과립구 수혈치료를 받은 수혜자의 임상적 특성은 서술적 통계로 분석하였고, 과립구 수혈치료 과정 중에 나타난 수혈 부작용 및 임상적 증상 개선 과정을 기술하였다. 또한 과립구 수혈치료의 반응 유무에 따른 변수들의 차이는 Wilcoxon-Mann-Whitney U-test로 검정하였다. *P* value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특성

과립구 수혈치료를 받은 환자 25명의 평균 연령은 51세였고, 성별 분포는 남자가 15명(60%), 여자가 10명(40%)이었다. 환자들의 평균 체중은 59 kg이었다. 과립구 수혈치료를 받은 환자의 진단명은 급성골수성백혈병 15명(48%), 급성림프성백혈병 5명(20%), 만성골수성백혈병 4명(16%), 다발골수종 3명(12%), 악성림프종 1명(4%)이었다. 호중구감소증의 원인별 분류는 항암치료로 인한 환자는 22명(88%), 동종말초조혈모세포이식술로 인한 환자는 2명(8%), 자가말초조혈모세포이식술에 의한 환자는 1명(4%)이었다. 환자들의 감염 양상은 진균감염이 19명(76%), 박테리아 감염이 5명(20%)였으며 진균과 박테리아에 모두 감염된 환자는 1명(4%)이었다. 시행한 과립구 성분채집술의 총 건수는 99건으로 환자 한 명당 시행한 과립구 수혈치료 횟수의 중앙값은 2회(1~8회)이고 수혈치료 이전 호중구감소증이 나타난 기간은 평균 11일(1~51일)이었다(Table 1).

2. 과립구 성분채집과 헌혈자의 특성

CS 3000 Plus로 62건(63%), COBE Spectra로 37건(37%)을 시행하였다. 과립구 성분 채집의 헌혈

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristics	N (%), Mean±SD or median (range)
No. of patient	25
Age	51.1±10.8
Gender	
Male	15 (60%)
Female	10 (40%)
Body weight (kg)	59.3±8.6
Disease	
AML	12 (48%)
ALL	5 (20%)
CML	4 (16%)
MM	3 (12%)
Lymphoma	1 (4%)
Cause of neutropenia	
Chemotherapy	22 (88%)
Allogeneic PBSC transplantation	2 (8%)
Autologous PBSC transplantation	1 (4%)
Underlying infections	
Fungal	19 (76%)
Bacterial	5 (20%)
Fungal + Bacterial	1 (4%)
Number of GTXs/patient (range)	2 (1~18)
Duration of neutropenia before granulocyte transfusion (days)	11 (1~51)

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; MM, multiple myeloma; PBSC, peripheral blood stem cells; GTX, granulocyte transfusion.

자들은 모두 90명이었고, 평균 연령은 29세(18~52세)이었다. 헌혈자들의 성별 분포는 남자가 86명(96%), 여자가 4명(4%)이었다. 채집된 과립구의 용적의 중앙 값은 220 mL (200~397 mL)이었다. 순환된 총 혈액량의 중앙값(범위)은 6,700 mL (3,500~7,600 mL)이었고, 채집된 단위 혈액 당

Table 2. Summary of donors and granulocyte collection

Parameter	Mean±SD or median (range)
No. of donors	90
Age (years)	29 (18~52)
Gender (male/female)	86/4
No. of leukapheresis	99
Product volume (mL)	220 (200~397)
TPV (mL)	6,700 (3,500~7,600)
Total WBC content ($\times 10^{10}$)	6.32±1.71
Total granulocyte content ($\times 10^{10}$)	4.92±1.46
Total granulocyte content ($\times 10^8/\text{kg}$)	0.80±0.30

Abbreviations: TPV, total processing volume; WBC, white blood cells.

과립구의 수는 $6.32 \pm 1.71 (\times 10^{10}$ granulocytes)이었다(Table 2).

3. 과립구 수혈치료 효과와 임상지표 비교

과립구 수혈치료 후 절대호중구수가 $>1,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복되는 혈액학적 반응을 보인 환자군(회복군)과 혈액학적 반응을 보이지 않은 환자군(비회복군) 두 군으로 나누어 비교 분석하였다. 총 25명의 환자가 과립구 수혈 치료를 받았으며 치료받은 환자 중 21명(84%)의 환자에게 혈액학적 반응이 있었고, 4명(16%)의 환자는 혈액학적 반응을 보이지 않았다(Table 3).

두 군간에 환자 나이, 과립구 수혈치료 전 절대호중구수, 호중구 감소증의 기간, 과립구 수혈치료 전 G-CSF의 사용기간, 과립구 수혈치료 횟수, 평균 수혈된 백혈구수치와 과립구수치의 차이를 비교분석 하였다. 과립구 수혈치료 후 절대호중구수가 $1,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복하여 혈액학적 반응을 보인 환자 연령의 중앙값은 53세(22~71세)이었고, 수혈치료 전 절대호중구수의 중앙값은

Table 3. Clinical characteristics of patients and granulocyte transfusion

No.	Age (years)	Sex	Diagnosis	Duration of neutropenia before granulocyte transfusion (days)	Duration of G-CSF prior granulocyte transfusion (days)	Type of infection	WBC at start of granulocyte transfusion ($\times 10^9/L$)	WBC after 1hr of granulocyte transfusion ($\times 10^9/L$)	WBC after 1day of granulocyte transfusion ($\times 10^9/L$)	Total number of granulocyte transfusion (times)	Outcome
P1	61	Male	AML	78	51	Bacterial	0.04	1.37	0.51	14	No recovery
P2	65	Male	AML	42	30	Fungal	0.06	3.11	2.1	1	No recovery
P3	42	Female	AML	27	21	Fungal	0.03	1.48	0.4	8	No recovery
P4	39	Male	AML	2	21	Fungal	0.2	0.86	0.32	18	No recovery
P5	63	Male	CML	34	34	Fungal	0.09	0.68	0.35	7	Count recovery
P6	63	Male	CML	25	10	Fungal	0.01	0.18	0.03	1	Count recovery
P7	71	Male	AML	22	10	Fungal	0.21	3.7	3.89	3	Count recovery
P8	55	Female	MM	15	17	Fungal	0.09	4.49	2.09	1	Count recovery
P9	57	Male	ALL	14	1	Fungal, Bacterial	0.30	5.95	0.65	4	Count recovery
P10	47	Male	MM	13	4	Fungal	0.39	2.19	2.2	1	Count recovery
P11	22	Female	DLBL	12	12	Fungal	0.05	4.02	4.21	1	Count recovery
P12	60	Female	CML	11	10	Bacterial	0.1	0.45	0.49	1	Count recovery
P13	35	Female	AML	9	21	Fungal	0.22	2.38	1.8	12	Count recovery
P14	55	Male	ALL	9	14	Fungal	0.08	0.87	0.33	6	Count recovery
P15	44	Female	AML	9	11	Bacterial	0.08	5.46	4.48	2	Count recovery
P16	54	Male	ALL	9	9	Fungal	0.12	1.49	1.48	6	Count recovery
P17	53	Male	MM	8	7	Fungal	0.28	0.74	0.98	1	Count recovery
P18	57	Male	AML	7	11	Fungal	0.31	1.65	0.85	1	Count recovery
P19	53	Female	AML	7	11	Fungal	0.09	5.96	3.9	1	Count recovery
P20	53	Male	CML	6	4	Fungal	0.48	9.13	4.7	1	Count recovery
P21	47	Female	AML	4	21	Bacterial	0.08	2.37	1.18	5	Count recovery
P22	54	Female	AML	4	8	Fungal	0.13	0.3	0.19	2	Count recovery
P23	44	Female	ALL	4	7	Bacterial	0.04	2.44	1.93	1	Count recovery
P24	42	Male	ALL	3	4	Fungal	0.05	2.0	1.86	2	Count recovery
P25	42	Male	AML	0	20	Fungal	0.05	1.04	0.54	3	Count recovery

Abbreviations: See Table 1 for AML, ALL, CML, MM and DLBL, diffuse large B-cell lymphoma; hr, hour.

29/ μ L (0~374/ μ L)이었다. 호중구 감소증의 기간의 중앙값은 11일(1~50일)이고 과립구 수혈 전 G-CSF를 투여한 기간은 9일(0~34일)이었다. 과립구 수혈치료를 시행한 횟수는 2회(1~12회)이었고 수혈된 백혈구수의 중앙값은 6.30×10^{10} 이었다. 수혈된 과립구수의 중앙값은 4.86×10^{10} 이었다.

과립구 수혈치료 후의 절대호중구수의 회복 효과의 유무에 따라 환자 나이, 과립구 수혈치료 전 절대호중구수, 호중구감소증의 기간, 과립구 수혈치료 전 G-CSF의 사용기간, 과립구 수혈치료 횟수, 수혈된 백혈구수치와 과립구수치의 차이를 조사하였다. 과립구 수혈치료 전 절대호중구수는 회복군의 중앙값은 29일이고 비회복군의 중앙값은 0으로 유의하였다($P=0.048$). 호중구 감소증의 기간은 회복군의 중앙값은 11일, 비회복군의 중앙값은 26일로 유의하였다($P=0.011$). 과립구 수혈치료 횟수는 회복군의 중앙값이 2회, 비회복군의 중앙값은 11회로 유의한 차이가 있었다($P=0.049$). 환자의 나이($P=0.941$), 수혈된 평균 백혈구수($P=0.715$), 수혈된 평균 과립구수($P=0.340$)는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 과립구 수혈치료 시작 전 G-CSF를 투여한 기간은 회복군은 9일(0~34일), 비회복군은 34일(0~78)로 차이를

보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

4. 과립구 수혈 부작용

과립구 수혈치료 중 부작용을 경험한 환자는 25명 중 7명(28%)의 환자에게서 나타났고, 과립구 수혈 99건 중 7건(7%)에서 수혈부작용이 나타났다. 대부분의 환자는 수혈 시작 후 60분 이내에 수혈 부작용이 나타났고 2명의 환자가 각각 70분, 80분 후에 수혈부작용이 나타났다. 부작용을 경험한 환자 7명 중 혈압강하, 발열, 오심, 오한 등과 같은 비용혈성 수혈부작용을 보인 환자는 4명(16%)이었으며 호흡곤란, 가슴답답함, 빈맥 등과 같은 호흡기증상의 부작용을 경험한 환자는 3명(12%)이었다. 중등도 증상인 용혈성 수혈부작용 또는 수혈관련 급성폐손상을 보인 환자는 없었으며 수혈부작용으로 사망한 환자는 없었다. 수혈부작용을 경험한 7명의 환자는 체위변경, chlorpheniramine, propacetamol, lorazepam을 투여하거나 시간을 두고 관찰함으로 증상이 호전되었고 발생한 부작용으로 수혈을 중단한 사례는 없었다(Table 5).

Table 4. Variables associated with response to granulocyte transfusion

Variable	Response (N=21)	No Response (N=4)	<i>P</i> value
	Median (range)		
Age of patients	53 (22 ~ 71)	51.5 (39 ~ 65)	0.941
Pre-ANC of patients (/μL, range)	29 (0 ~ 374)	0 (0 ~ 6)	0.048
Duration of neutropenia before granulocyte transfusion (days)	11 (1 ~ 50)	26 (21 ~ 51)	0.011
Duration of G-CSF prior granulocyte transfusion (day)	9 (0 ~ 34)	34.5 (0 ~ 78)	0.127
Total number of granulocyte transfusions	2 (1 ~ 12)	11 (1 ~ 18)	0.049
Infused total WBC content/each transfusion (×10 ¹⁰)	6.30 (1.55 ~ 9.40)	6.29 (2.29 ~ 9.82)	0.715
Total granulocyte content/each transfusion (×10 ¹⁰)	4.86 (0.73 ~ 7.86)	4.71 (1.46 ~ 7.34)	0.340

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; WBC, white blood cells.

Table 5. Symptoms related to granulocyte transfusion

No.	Age (years)	Sex	Diagnosis	Symptoms	Remarkable vital sign	Onset time (after transfusion)	Treatment	Outcome
P9	57	Male	ALL	Tachypnea/ chest discomfort	PR:70 RR:40, SPO ₂ :95	45 min	Observation	Resolved
P10	47	Male	MM	Mild fever	BT:37.6	50 min	Propacetamol 2 g IVS	Resolved
P15	44	Female	AML	BP down	SBP:77, DBP:52	30 min	300 mL Normal Saline full dropping	Resolved
P17	53	Male	MM	BP down	SBP:88, DBP:52	70 min	Semi Fowler's position	Resolved
P19	53	Female	AML	Nausea/tachycardia	PR:128, RR:20, BT:37.0	20 min	Lorazepam 1 mg IVS	Resolved
P22	54	Female	AML	Chill/shivering	BT:37.8	80 min	Chlorpheniramine 4 mg IVS	Resolved
P25	42	Male	AML	Mild chest discomfort	PR:62, RR:22, SPO ₂ :96	At the start	Observation	Resolved

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; MM, multiple myeloma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; SBP, systolic blood pressure (mmHg); DBP, diastolic blood pressure (mmHg); PR, pulse rate (per min); RR, respiratory rate (per min); BT, body temperature (°C); SPO₂, saturation by pulse oximetry (%); IVS, intravenous side.

고 찰

일반적으로 과립구 수혈치료는 항생제와 항진균제에도 개선되지 않는 침습적인 진균 및 박테리아 감염과 같은 급성감염에서 시행되었다.³⁾ 최근의 몇몇 연구에서는 고용량 항암화학요법과 조혈모세포이식으로 인한 호중구감소증 환자의 감염을 예방하거나 항생제와 병행 치료를 하는 방법으로 과립구 수혈치료를 시도하고 있다.^{4,5)}

호중구감소증 환자에서 감염의 치료를 위한 과립구 수혈치료는 과립구 헌혈자와 수혜자에 대한 면밀한 처치를 요구한다. 과립구 헌혈자의 경우는 충분한 수의 과립구를 획득하기 위해서 모 집단계, 선발단계 및 백혈구성분채집술의 단계를 거친다.¹¹⁻¹³⁾ 헌혈자는 과립구집락촉진인자를 단독 또는 스테로이드의 동시 투여함으로 말초혈 내의 백혈구/과립구수를 증가시키게 되며 이 과정에서 헌혈자의 안정성에 대한 문제와 또한 백혈구성분채집술로 획득된 과립구의 시간경과에 따른 세포의 생존율에 대한 의견도 제기되어 왔다. 또한 수혜자인 호중구감소증 환자는 수혈 중 발생할 수 있는 수혈관련 급성폐손상의 문제 및 수혜자의 생존율에 대한 명확한 제시의 부족 등이 제기되었으나 무작위적 임상시험의 적용의 어려움으로 인해 명확하게 정의되지 못하였다.¹⁴⁻¹⁶⁾

본 연구는 후향적 방법으로 호중구감소증과 감염의 환자에서 과립구 수혈치료의 임상적 자료와 수혈치료 결과를 분석하였다. 과립구 헌혈자는 90명이었고 과립구성분채집술은 총 99건이었다. 헌혈자중 과립구성분채집술을 1회만 시행한 환자는 81명이었고 이들 중 9명의 헌혈자가 2회를 실시하였다. 본 연구에서는 과립구성분채집술 중 발생한 부작용으로 시술을 중단한 사례는 없었으며 타 연구에서도 안전하게 시술을 진행하였다고 보고하였다.^{6,9,17,18)} 호중구감소증과 감염으로 과

립구 수혈치료를 받은 환자는 25명이었고, 이들을 원인별로 분류를 해보면, 항암요법이 22명(80%), 동종조혈모세포이식이 2명(8%), 자가말초조혈모세포이식이 1명(4%)으로 항암요법으로 인한 호중구감소증 환자가 다수를 차지하였다. 이는 2015년 Price 등¹⁰⁾의 연구에서 항암요법이 36명(73%), 조혈모세포이식이 8명(16%), 그 밖의 다른 원인이 5명(10%)으로 보고된 것과 비슷한 결과를 보인다.

여러 연구들에서 과립구 수혈치료 후 절대호중구수와 임상증상의 회복율이 각각 68.2%,¹⁸⁾ 60%,¹⁹⁾ 50%,⁶⁾ 40%²⁰⁾로 다양한 결과를 보였고 이들의 수혈된 평균 과립구수는 $4 \sim 8 \times 10^{10}$ 이었다. 본 연구에서는 수혈된 과립구수는 $4.92 \pm 1.46 \times 10^{10}$ 이었고, 수혈을 받은 환자의 84%에서 절대호중구수가 $1,000/\mu\text{L}$ 이상으로 회복되어 본 연구가 다소 높은 회복율을 보였다.

본 연구에서는 과립구 수혈치료 후 절대호중구수치 회복의 반응 유무에 따라 과립구 수혈치료 전 호중구감소증의 기간($P=0.011$), 수혈치료 전 절대호중구수치($P=0.048$), 과립구 수혈치료를 받은 횟수($P=0.050$)에서 두군 간에 유의한 차이를 보였다. 국내의 Lee 등²¹⁾의 연구에서 수혈치료 전 호중구감소증의 기간($P=0.207$), 수혈치료 전 절대호중구수($P=0.273$), 과립구 수혈치료 횟수($P=0.482$)로 유의하지 않은 분석결과를 보였는데, 본 연구와 과립구 수혈치료를 시작하는 시점의 차이로 인한 요인이 다른 것이 차이가 관찰된 원인으로 생각되었다. 따라서, 향후 과립구 현혈의 효과 판정을 위한 연구에서 여러 임상적 요인 중 과립구 현혈자의 조기 확보 가능성 및 명확한 과립구 수혈치료의 시작 시점을 고려한 연구가 필요하다고 사료된다. 국외의 Rutella 등²²⁾의 연구에서는 과립구 수혈치료를 통하여 감염 치료 반응에 따른 예측인자를 단변량 분석으로 보았을 때, 과

립구 수혈치료 이전의 질병의 상태 유무($P=0.035$), 절대호중구수의 $500/\mu\text{L}$ 이상의 회복 유무($P<0.001$), 감염 범위와 정도($P=0.013$)가 통계적으로 유의하였다.

과립구 수혈부작용이 나타난 환자는 모두 7명(28%)이었고 경미한 수혈작용을 보인 환자는 4명(16%)이었으며 발열, 오심, 오한, 혈압강하 등의 증상으로 나타났다. 중등도의 수혈부작용을 보인 환자는 3명(12%)이었으며, 호흡곤란, 가슴답답함, 빈맥 등과 같은 호흡기와 관련된 증상으로 나타났다. 그 외에 심각한 부작용을 보인 환자는 없었으며 이는 2015년 Price 등¹⁰⁾의 연구에서 가벼운 과립구 수혈부작용을 경험한 환자가 전체의 28%, 중등도의 과립구 수혈부작용을 보인 환자가 <5%, 심각한 부작용인 저산소증을 경험한 환자가 <1%가 나타난 것과 비교해 보았을 때, 본 연구에서 더 낮은 과립구 수혈부작용 발생율을 나타냈다. 결론적으로 본 연구는 단일기관의 임상결과를 분석한 것으로 과립구 수혈치료는 호중구감소증 환자의 감염치료에 안전적이고 효과적이며 치료효과를 높이기 위해 조기의 과립구 수혈치료가 권장된다고 할 수 있다.

요 약

배경: 고용량 항암요법 또는 조혈모세포이식 후에 나타나는 호중구감소증 환자의 중증 감염치료를 위해 과립구 수혈치료를 하고 있다. 본 연구는 과립구 수혈치료를 받은 감염을 동반한 호중구감소증 환자의 임상적 특성과 지표를 조사하여 과립구 수혈치료 후의 효과와 안전성을 평가하고자 한다.

방법: 2011년 10월부터 2016년 4월까지 국립암센터에서 과립구 수혈치료를 받은 25명의 호중구감소증 환자의 자료를 후향적으로 분석하였다.

수혈 후 절대호중구수가 1,000/ μ L 이상인 회복군과 그렇지 못한 비회복군 두 군으로 나누어 비교 분석하였고, 수혈과 관련된 부작용도 분석하였다.

결과: 과립구성분채집술과 과립구 수혈치료는 총 99건에서 시행되었다. 21명(84%)의 환자에서 과립구 수혈치료 후 절대호중구 수치가 회복되었고, 반면 4명(16%)의 환자는 수혈 치료에 회복을 보이지 않았다. 이들 두군 간에 호중구 수치 회복과 관련된 변수를 분석한 결과, 과립구 수혈 전 절대호중구수(29/ μ L vs. 0/ μ L, $P=0.048$), 과립구 수혈치료 전 호중구감소증의 기간(11일 vs. 26일, $P=0.011$) 및 과립구 수혈치료 횟수(2회 vs. 11회, $P=0.049$)에서 두군 간에 유의한 차이를 보였다. 과립구 수혈치료 중 7명(28%)의 환자에서 일시적인 수혈과 관련된 임상 증상의 변화를 보였으나 처치 후 모든 환자가 임상적 개선을 보였다. 1회 수혈된 과립구 용적의 중앙값은 220 mL로 포함된 과립구수는 평균 4.92×10^{10} 개이었다.

결론: 과립구 수혈치료는 호중구감소증 환자의 감염치료에 안전적, 효과적이며 치료효과를 높이기 위해 조기의 과립구 수혈치료가 권장된다.

References

1. Dale DC, Boxer LA. Guidelines for pediatric management of severe chronic neutropenia. *Am J Hematol* 2012;87:133
2. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopheit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014;93:1083-95
3. Cancelas JA. Granulocyte transfusion: questions remain. *Blood* 2015;126:2082-3
4. Strauss RG. Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era. *Br J Haematol* 2012;158:299-306
5. Díaz R, Soundar E, Hartman SK, Dreyer Z, Teruya J, Hui SK. Granulocyte transfusions for children with infection and neutropenia or granulocyte dysfunction. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31:425-34
6. Ofra Y, Avivi I, Oliven A, Oren I, Zuckerman T, Bonstein L, et al. Granulocyte transfusions for neutropenic patients with life-threatening infections: a single centre experience in 47 patients, who received 348 granulocyte transfusions. *Vox Sang* 2007;93:363-9
7. Worel N, Kurz M, Peters C, Höcker P. Serial granulocytapheresis under daily administration of rHuG-CSF: effects on peripheral blood counts, collection efficiency, and yield. *Transfusion* 2001;41:390-5
8. Ministry of Health and Welfare. The administration law of blood management. Sejong: Ministry of Health and Welfare, 2016
9. 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
10. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, Ness PM, Strauss RG, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 2015;126:2153-61
11. 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
12. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with ne-

- utropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD005339
13. Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, Pötschger U, Witt V, Mann G, et al. Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol* 1999;106:689-96
 14. Price TH. Granulocyte transfusion therapy: it's time for an answer. *Transfusion* 2006;46:1-5
 15. Adkins DR, Goodnough LT, Shenoy S, Brown R, Moellering J, Khoury H, et al. Effect of leukocyte compatibility on neutrophil increment after transfusion of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized prophylactic granulocyte transfusions and on clinical outcomes after stem cell transplantation. *Blood* 2000;95:3605-12
 16. Altrichter J, Sauer M, Kaftan K, Birken T, Gloger D, Gloger M, et al. Extracorporeal cell therapy of septic shock patients with donor granulocytes: a pilot study. *Crit Care* 2011;15:R82
 17. 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
 18. Al-Tanbal H, Al Humaidan H, Al-Nounou R, Roberts G, Tesfamichael K, Owaidah T. The value and practicality of granulocyte transfusion: a single oncology centre experience. *Transfus Med* 2010;20:160-8
 19. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000;95:3302-9
 20. Cesaro S, Chinello P, De Silvestro G, Marson P, Picco G, Varotto S, et al. Granulocyte transfusions from G-CSF-stimulated donors for the treatment of severe infections in neutropenic pediatric patients with onco-hematological diseases. *Support Care Cancer* 2003;11:101-6
 21. 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
 22. Rutella S, Pierelli L, Sica S, Serafini R, Chiusolo P, Paladini U, et al. Efficacy of granulocyte transfusions for neutropenia-related infections: retrospective analysis of predictive factors. *Cytotherapy* 2003;5:19-30