대한수혈학회지 : 제24권 제2호, 2013

The Korean Journal of Blood Transfusion
Vol. 24, No. 2, 103-110, August 2013

ISSN 1226-9336
Review Article

국내 제대혈이식 및 기증제대혈은행 현황

신 수[1,2,3] · 노은연[1,2,3] · 윤종현[1,2,3]
서울대학교 의과대학 검사의학교실[1], 보라매병원 진단검사의학과[2], 서울특별시 제대혈은행[3]

Current Status for Cord Blood Transplantation and Public Cord Blood Bank in Korea

Sue Shin[1,2,3], Eun Youn Roh[1,2,3], Jong Hyun Yoon[1,2,3]
Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine[1], Department of Laboratory Medicine, Boramae Hospital[2], Seoul Metropolitan Government Public Cord Blood Bank (ALLCORD)[3], Seoul, Korea

Cord blood is one of the promising sources of hematopoietic stem cell and the public cord blood bank should cryopreserve only high quality, conforming cord blood units for transplantation. Cryopreserved cord blood units have several advantages over other hematopoietic stem cell sources such as bone marrow or mobilized peripheral stem cells; cord blood is in the ready-to-use state after the necessary testing and cause less graft-versus-host disease due to cellular immaturity. The limiting factor is the restricted cell number, which resulted in delayed engraftment and immunologic reconstitution. Selection of cord blood for patients is determined by two criteria: the number of total nucleated cell and the matching of human leukocyte antigen. The cord blood inventory required for any given ethnicity is determined by HLA diversity. In terms of growing interest of cord blood as a stem cell source, we reviewed the current status of cord blood related issues in Korea. **(Korean J Blood Transfus 2013;24:103-110)**

Key words: Cord blood, Public cord blood bank, Inventory, Hematopoietic stem cell transplantation

서 론

제대혈에는 조혈모세포가 풍부하여 비혈연간 조혈모세포의 공급원 중 하나로 인정되고 있다. 신생아 출생 시 얻어지는 제대혈은 제대혈은행에서 적절한 처리과정을 거쳐, 혈장과 적혈구 층을 제외한 유핵세포가 제대혈제제로 만들어져 액체질소탱크에 냉동보존 된다. 조혈모세포이식이 필요한 환자와 저장되어 있는 제대혈제제의 조직적합성항원(human leukocyte antigen, HLA)형이 일치하고, 세포수가 환자의 몸무게에 대비하여 적절하다면 냉동보존되던 제대혈제제는 해동되어 환자에게 이식된다.

이러한 조혈모세포이식에서 제대혈제제의 장

Received on July 22, 2013. Revised on August 7, 2013. Accepted on August 9, 2013

Correspondence to: Jong Hyun Yoon
Department of Laboratory Medicine, Boramae Hospital, Sindaebang-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: 82-2-870-2601, Fax: 82-2-870-2826, E-mail: slice@paran.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2013 The Korean Society of Blood Transfusion

점은, 모든 검사를 완료한 후 보관되어 있으므로 골수 기증자의 준비에 필요한 시간이나 기증거부가 없이 신속한 이식이 가능하다는 것; HLA 여러 유전자 좌 중 세 개(HLA-A, -B, -DR)의 일치, 그 중에서도 HLA-A, B의 경우는 항원형으로만 일치(HLA-DRB1은 대립유전자 수준 일치)하면 될 뿐 아니라, 전체 6개 일치 중에서도 4개 이상만 일치되는 경우에도 이식이 가능하다는 것; GVHD의 빈도와 중증도가 적다는 것이다.[1)]

이에, 서구에서는 조혈모세포이식의 약 20%를 제대혈이 차지하고 있고,[1)] 1997년부터 제대혈이식을 시작한 일본의 경우, 2013년 6월 30일 현재 이미 총 9,905예의 제대혈이식이 시행된 바 있다.[2)] 국내의 경우, 병원조혈모세포이식간호사회의 통계자료에 따르면, 2002년부터 2011년까지 496예의 제대혈이식이 이루어졌는데, 연도별 조혈모세포이식의 증가추세는 뚜렷하나 제대혈이식은 증가추세를 보이지 않고 있다(Fig. 1).[3)] 초기 제대혈이식에 대한 경험의 부족과 제대혈제제 선택지침의 부재 등이 국내 제대혈이식 증가를 저해하는 원인일 것이다.

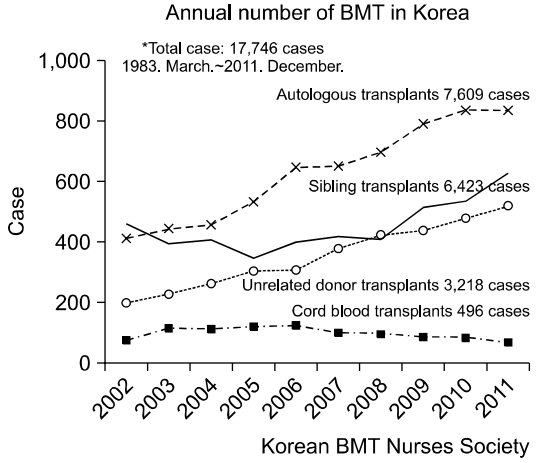

Fig. 1. Annual number of hematopoietic cell transplantation in Korea. ×-×, autologous transplants; —, sibling transplants; ○-○, unrelated donor transplants; ■-■, cord blood transplants (adopted from the web data on Korea stem cell transplantation nurses association http://bmtnurse.org/sc_resource.php?inc=transplant).

국내 이식의료기관에서의 제대혈이식이 크게 증가하지 않는 것과는 달리 일반 산모들에게서 제대혈에 대한 인식은 낮지 않은데, 이는 일부 가족제대혈은행의 부실운영이 소개되는 등 '제대혈'이 여러번 대중매체의 주요 소재가 되었기 때문이다(2007. 02. 10 SBS 그것이 알고 싶다-제대혈, 내 아이만을 위한 생명보험인가; 2007. 06. 26 KBS 생로병사의 비밀-세상에서 가장 아름다운 선물; 2008. 02. 03 MBC 시사매거진2580-위기의 제대혈). 이러한 영향으로 2006～2008년에 조사한 바에 따르면 산모의 86.2%가 제대혈에 대하여 들어본 적 있다고 답을 하였다.[4)] 그러나, 실제 기증/보관에 대한 질문에는 35.5%에서만이 보관(기증제대혈은행에 26.7%, 가족제대혈은행에 8.8%)하겠다고 응답 하였다. 산모 중 57.4%만이 현재 제대혈의 정확한 사용과 한계를 알고 있었는데, 현재 치료로 인정되지 않은 치매, 당뇨 간경화 등에서 제대혈이 사용된다고 제대혈의 가치를 과대평가하는 비율은 가족제대혈은행에 보관하겠다는 산모에서 기증하겠다는 산모보다 유의하게 높았다(44.2% vs. 36.8%, $P<0.01$).

이러한 제대혈에 대한 개인과 사회의 관심이 증가함에 따라, 제대혈은행을 운영하는 수혈학회 및 관련 회원들에게 필요한 제대혈의 특성, 선택기준, 이식의 장단점 및 국내실정에서의 제대혈의 필요성에 대하여 전문가 집단으로서 일반인 혹은 환자에게 정확한 정보를 제공할 수 있도록 제대혈 관련 현황을 기술하고자 한다.

본 론

1. 제대혈이식의 역사

첫 제대혈이식은 1988년 프랑스 의사인 Gluckman에 의해서 5살 판코니빈혈(Fanconi anemia) 환자에게 시행되었다.[5] 당시 Gluckman은 판코니 빈혈에 대하여 일상적으로 이루어지는 고용량의 항암제 대신 골수보존 전처치(nonmyeloablative conditioning)를 이용한 골수이식의 경험이 있었기 때문에, 뉴욕의 Broxmeyer가 Gluckman에게 조혈모세포원으로 제대혈을 제안을 한 것이 그 시초가 되었다.[6] Broxmeyer는 1988년 2월에 태어난 환아의(산전검사로 동일한 질병이 없고 HLA 일치가 확인된) 여동생 제대혈을 냉동보존하였다가, 그 해 10월에 냉동된 제대혈을 들고 프랑스로 건너가 Gluckman에 의해 이식치료를 받을 수 있게 하였다. 제대혈 연구분야의 선구자인 Broxmeyer는 2011년에 출간된 그의 책 서두에서 1988년 첫 제대혈이식에 쓰인 제대혈 운반에 쓰였던 액체질소 이동용기(dry shipper) 사진을 공개한 바 있다.[7] 환아는 이식 성공 후 미국 노스캐롤라이나에 정착하고 있으며 듀크대학병원 의사인 Kurtzburg는 2013년 6월 샌프란시스코에서 열린 11번째 국제제대혈심포지움에서, 25년이 지난 현재 한 가정을 이룬 환자의 건강함을 전한 바 있다. 이 첫 번째 혈연간 동종 제대혈이식이 성공을 거둠으로써, 제대혈이 조혈기능을 완벽히 대체할 수 있다는 사실이 증명되었으며, 골수 및 가동화 말초혈액과 더불어 제대혈은 주목 받는 조혈모세포원이 되었다.

2. 조혈모세포원의 종류와 이에 따른 장점과 단점

조혈모세포원으로는 골수, 가동화한 말초혈 및 제대혈이 있다. 기증자를 기준으로 분류하면 혈연간(형제) HLA-일치 기증자(matched related donor), 비혈연 HLA-일치 기증자(matched unrelated donor), 일배체형 일치 가족 기증자, HLA-불일치 비혈연 기증자(mismatched unrelated donor)로 나눌 수 있다. 조혈모세포이식에는, 환자상태(나이, 진단명, 질병상태, 동반질환 등), 환자와 기증자를 동시에 고려하여야 할 항목(CMV 혈청학, 성별, ABO 혈액형)뿐 아니라, 조혈모세포원의 선택도 중요하다.

제대혈의 조혈모세포원으로서의 장점은 첫째, 골수기증자나 말초혈기증자에 비하여 지연이나 기증거부라는 것이 존재하지 않아 예측 가능하다는 점이다. 둘째는 많은 제대혈제제를 보관하여 충분한 비축량(inventory)을 유지하는 경우 환자와 일치하는 HLA를 가진 제대혈을 찾을 가능성이 높고, 제대혈은행의 허가제를 통하여 제대혈의 체계적인 품질관리가 가능하다는 점이다. 셋째는, 이식의 측면에서 HLA 일치 면에서 덜 엄격하여, 이식편대 숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)이 적으면서도[8] graft-versus-leukemia effect (GVL)은 유지된다는 점, CMV에의 노출이 적다는 점이다. 또한 성체줄기세포 중 가장 어린 세포로써 노화의 측면[9]에서 볼 때 가장 좋은 세포이다. 반면에 단점으로는 단위당 세포수가 제한되어 있고, 생착에 골수보다 긴 시간이 필요하다는 것이 현재까지의 제한점이다.

실제로 Eapen 등이 2002년부터 2006년까지 급성백혈병으로 조혈모세포이식을 받은 16세 이상의 1,525명의 환자를 대상으로 비혈연간 제대혈이식(2.5×10^7/kg; 4-6/6 HLA-A, B 중간해상도 수준; DRB1 대립유전자수준 일치), 말초혈 조혈모세포이식(HLA-A, B, C, DRB1; 7/8, 8/8 대립유전자 수준 일치), 골수이식(7/8, 8/8 대립유전자수준 일치)을 비교하였을 때, 제대혈이식에서 6/6이

6%, 5/6이 24%, 4/6이 70%로 HLA 불일치의 비율이 높음에도 불구하고 8/8 골수이식과 비슷한 무백혈병생존률(leukemia free survival)을 보였다는 점은 제대혈이식의 HLA 일치의 관용을 잘 나타낸다 할 것이다.[10)]

3. 제대혈제제 선택기준

조혈모세포원으로써 제대혈을 선택할 때, HLA 일치와 세포 수, 이 두 가지를 고려해야 한다는 것에 대하여는 이견이 없다. 일반적으로 제대혈은 면역학적인 미성숙함을 그 특징으로 하기 때문에 HLA-A, B 유전자 좌는 항원수준으로, HLA-DRB1은 대립유전자 수준으로 선택되어 왔다. 세포 수와의 관계를 고려한 우선순위는 각 제대혈이식 그룹마다 약간씩 다른데, 미네소타대학 그룹의 경우 6/6 HLA 일치인 경우 3×10^7/ kg의 세포수, 5/6 HLA 일치인 경우 4×10^7/kg의 세포수, 4/6 HLA 일치인 경우 5×10^7/kg의 세포수를 기준으로 한다.[11)]

제대혈제제 선택에서의 HLA 일치는 이식성적 중 중성구의 생착과 관계가 있다.[12)] Kamani 등은, 많은 수의 제대혈이식 환자를 대상으로 한 연구 모두에서 5～6/6이 4/6 이하의 일치보다 성적이 좋음을 보고한 바를 들어 HLA 일치가 좋을수록 생착이 잘되며, 급성 이식편대숙주병이 적고 무백혈병생존률이 높음을 기술하였다.

1) HLA 검사 해상도

Kurtzberg는 COBLT (The Cord Blood Transplantation Study) 환자를 대상으로 HLA-DRB1은 물론 HLA-A, B를 고해상도수준으로 검사한 후 후향적으로 다시 분류하였을 때, 5/6 이상 일치하는 이식 빈도가 39.3%에서 31.2%로 줄어든다는 것을 보고하였다.[13)] 5/6 이상 일치 이식례와 비교하여 4/6 이하 일치 이식례를 보면, 급성 이식편대숙주병(중증도 III-IV)의 위험률(hazard ratio)이 본래의 분류에서는 1.88 (P=0.09)이었으나 후향적분석에서는 3.45 (P= 0.02)로 증가하였다. 이러한 사실은 제대혈에서도 향후 HLA-A, -B에 대한 검사 해상도를 높이는 것이 바람직하다는 것을 뒷받침한다고 하겠다.

2) HLA 유전자 좌

Eapen은 69%의 소아가 포함된 제대혈을 이식받은 803명의 환자를 대상으로, HLA-A, B, C는 항원수준으로, HLA-DRB1은 대립유전자수준으로 분석하여 비교하였다. HLA-A, B, DRB1이 5/6 이상 일치조건에서 HLA-C 유전자 좌가 불일치하는 경우 이식관련치명률(transplant-related mortality, TRM)이 HLA-C가 일치하는 경우보다 높음을 보고하였다. 또한 HLA 불일치 숫자가 증가함에 따라 이식관련치명률도 높아짐을 보고한 바 있다.[14)]

3) KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptor)

KIR 리간드의 이식편대 숙주방향으로의 불일치가 재발을 억제하여 이식결과에 도움이 된다는 가설에 대하여는 상반된 결과들이 보고된다. 중앙값 14개월의 추적기간 동안 재발을 억제하여 무백혈병생존률, 전체 생존률(overall survival, OS)을 높인다는 보고도 있으나,[15)] 저강도 전처치(reduced intensity conditioning)에서는 KIR 리간드 불일치이식이 3년 생존률에 있어서 불리하다는 보고도 있어,[16)] 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

4. 우리나라에서 필요한 제대혈

기증제대혈은 공공재로써, 의료비용으로 투입될 때 비용 효과측면을 고려해야 한다. 이를 위해서는 충분한 세포 수를 기본으로 하여, 한국인에 맞는 HLA 형별을 고려하여 제대혈 비축량을 추정하여 구성해야 한다. 물론 보관된 제대혈의 수가 많으면 많을수록 어떠한 HLA 형별이던, 몸무

게가 많이 나가던, 그 어떤 환자에도 적합한 제대혈을 찾을 수 있는 여지가 있는 것은 두말 할 나위가 없다. 그러나 제대혈 중 유핵세포를 분리 보관하는 '처리' 과정에서 필요한 인력, 시설 등 비용에는 제한이 있을 수 밖에 없으며, 이러한 이상과 현실의 균형을 맞추어 제대혈 비축량의 적정 규모를 산출하는 것이 공공보건정책을 수립하는데 중요하다. 환자에서 제대혈의 중요한 선택기준이 HLA 일치도와 단위 제대혈 당 세포수인 것과 마찬가지로 제대혈 비축량의 산출에도 HLA의 다양성과 제대혈제제의 세포수가 영향을 미친다.[17] HLA의 다양성은 인종 별로 차이를 보여 그 일배체형도 다르며,[17,18] 국가별로도 환자에 필요한 총유핵세포의 경험적 기준에는 차이가 있으나, 공통적으로는, 권고되는 최소 세포수를 훨씬 넘는다는 점($3.64 \sim 4.84 \times 10^7$/kg)은 주지할 만하다.[16,19] 국내의 경우 현재 제대혈이식은 소아환자(평균 몸무게 22.7 kg)를 중심으로 이루어지지만, 일본의 경우 2011년까지의 약 6,000예의 제대혈 이식 중 성인이식이 75%에 달한다.[20] 각종 인구지표 등에서 일본과 비슷한 노인인구증가양상을 보이리라 추측되는 우리나라의 경우에도 향후에는 몸무게가 많은 성인이식을 대비하여 높은 세포수의 제대혈을 확보할 필요가 있다.

17,508개의 서로 다른 가족에서 기원한 제대혈 제제의 HLA를 바탕으로 구성한 한국인의 최소 비축량을 보면 5/6 일치 시 51,000개의 제대혈이 필요하다고 추산되었다.[21] 물론, 제대혈의 경우 HLA 항원형으로 4/6까지 이식이 가능하다고 알려져 있다.[1] 그러나 실제로 한국에서의 제대혈이식에서 5/6 일치 제대혈을 이용하는 경우가 한 단위이식에서 68%, 두 단위 이식에서 61% 정도로 대부분을 차지하고 있다.[22] 또한 HLA 항원수준의 불일치는 실제 대립유전자수준에서는 불일치의 비율이 높아지는 바,[13] 우리나라는 5/6 일치를 최소 이식 기준으로 하는 것이 타당할 것이다.

5/6 일치 수준이라면, 10,000개의 제대혈을 가정하였을 때, 일본은 95%,[17] 한국은 50%만이 일치되는 제대혈을 찾을 수 있어, 인종 별 HLA 이질성에 따른 필요 제대혈의 차이도 확인할 수 있다.

제대혈제제당 세포수도 제대혈 비축량 산정 시 고려요소 중 하나이다. Takanashi는 세포수가 많은 제대혈($\geq 1.2 \times 10^9$/제제)은 전체 보관된 제대혈의 12%를 차지하였는데, 이러한 제대혈은 이미 78%가 환자의 이식에 사용되었음을 보고하였다. 즉, 세포수가 많은 고품질의 제대혈 확보는 HLA를 바탕으로 한 충분한 수의 제대혈 확보 이후에는 차후 고려사항이 되어야 할 것이다.[17]

5. 우리나라의 제대혈관리

한국의 제대혈 관련 업무는 2011년 7월 '제대혈관리 및 연구에 관한 법률'이 발효되면서 크게 세가지 면에서 효율화가 되었다고 볼 수 있는데, 그 첫째는 제대혈 정보를 국립장기이식센터에서 통합 관리함으로써 환자에 필요한 제대혈 검색을 용이하게 한 것이다. 둘째는 제대혈 세포수를 상향 조정하여 품질향상을 도모한 것인데, 2006년에는 표준업무지침으로 최소 세포수로 제대혈 제제당 5×10^8을 규정하였으나 제대혈 법령에서는 7×10^8로 상향 조정함으로써, 각 제대혈은행에서의 제대혈 처리 기준을 강화하였다. 셋째로는 제대혈이 공공의료 인프라라는 것에 생각을 같이하여 국가적 차원에서 기증제대혈은행을 활성화하는 예산지원이 가능해졌다는 것이다. 법령에 근거하여 현재 세 개의 국가 지정 제대혈은행이 운영되고 있으며, 더불어 보관 처리되지 못하는 낮은 세포수의 제대혈에 있어서는 연구용 처리절차를 확립하여 기초의학과 실용의학의 두 가지를 모두 지원할 수 있게 되었다.

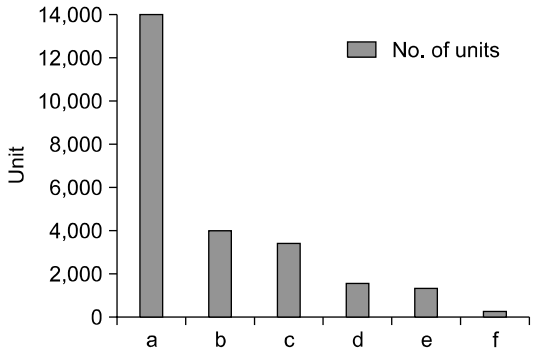

Fig. 2. The number of stored cord blood units at each public cord blood bank (a～f) with total nucleated cells $\geq 7\times10^8$ until June 2013 (from the datacenter of Korea Network for Organ Sharing, personal communication).

현재 국립장기이식센터의 자료에 의하면 2013년 6월 말 현재 최소 세포수 이상($\geq 7\times10^8$)의 제대혈제제가 25,048개 등록되어 있다. 제대혈을 HLA-A, B 및 DRB1에 대하여 핵산을 이용한 중간해상도 수준으로 검사하였을 때 필요한 51,000개의 약 반수가 저장되어 있는 것이다. 이 중 2011년부터 1개 이상의 제대혈을 출고하여 이식한 기증제대혈은행은 총 6개로, 이 중 한 은행에 전체 보관 개수의 56% 이상이 보관되어 있다(Fig. 2).

국립장기이식센터의 데이터 통합 관리에 대하여 아쉬운 점은, 제대혈제제에 대한 정보와 연구용 공급에 대하여는 충분히 관리되고 있으나, 이에 반해 이식의료기관의 이식결과 자료의 취합에 대한 고려가 활발하지 않다는 것이다. 미국이나 유럽은 조혈모세포이식에 있어 등록연구(registry)를 구성하여 양질의 데이터를 축적하고 있으며, 이용하여 실제적인 후속 보고서를 지속적으로 발표하고 있다.[23-25] 이러한 등록연구를 바탕으로 한 임상결과의 주기적인 보고는 근거중심의학의 기초가 될 뿐 아니라, 제대혈은행에서의 제대혈제제 품질관리 피드백의 기초가 된다. 그러므로 우리나라에서도 향후 이식의료기관의 데이터를 통합 관리하는 등록연구가 국가관리 하에 구성되어 활발히 운영되어야 제대혈제제의 품질도 더불어 높일 수 있을 것으로 기대한다.

결론 및 제언

제대혈이식의 가장 기초가 되는 것은 제대혈제제이므로, 국가 지정 제대혈은행이 주축이 되어, 고품질의 제대혈제제 확보에 노력해야 한다. 이를 위하여, 지방정부와 중앙정부가 함께 한국인에 필요한 최소한의 제대혈 비축량 달성을 위한 지원을 하고, 나아가서는 향후 재생의료의 시대를 대비하여 제대혈 적응증 확대도 고려되어야 할 것이다.

수혈학회 및 유관학회 회원은 학술자문집단으로서 제대혈을 통한 조혈모세포이식에서 요구되는 HLA 해상도에 따라 정확한 형별을 구분함은 물론, 일치하는 제대혈선택에 대하여 최신지견을 습득하여 이식의료진에게 조언할 수 있어야 한다. 또한, 제대혈은행의 관리자 및 종사자로서는 동종이식을 위한 제대혈제제의 품질관리에 전념하여야 한다. 제대혈은행은 법령에 근거하여 2년마다 시설, 인력, 장비는 물론 품질관리를 포함한 제대혈관리업무에 대하여 2년마다 정기 심사·평가를 받도록 되어있는 만큼, 전문학회 회원으로서 심사 평가자로 활동할 수 있도록 제대혈에 대한 관심을 지속적으로 가져주기를 기대한다.

요 약

제대혈은 조혈모세포이식원 중 하나이며, 기증제대혈은행은 비혈연이식에 쓰일 수 있도록 제대

혈을 기증받아 고품질의 유효 제대혈제제로 보관처리 하고 있다. 제대혈제제는 이미 모든 검사를 끝내고 준비된 상태로 보관되므로 신속한 이식이 가능하다는 것과, 제대혈에 포함된 유핵세포의 면역학적 미성숙성으로 인하여 이식편대숙주병의 빈도가 낮고 중증도가 낮음이 장점이다. 이에 반해 한 단위에 포함된 유핵세포가 이미 결정되어 있으므로 세포수의 제한이 있다는 것과, 생착되는 속도가 늦다는 것이 단점이다. 이식센터에서 환자에게 이식되는 제대혈의 선택기준은 두 가지인데, 한 단위 제대혈에 포함되어 있는 총 유핵세포와 조직적합성항원의 일치 정도이다. 인종에 따라 필요로 조직적합성항원이 다양하며, 이는 제대혈 비축량에도 영향을 준다. 근래에 줄기세포공급원으로서 제대혈에 대한 관심이 높아짐에 따라, 제대혈과 관련된 문헌과 국내의 최신동향을 리뷰하고자 한다.

References

1. Rubinstein P. Why cord blood? Hum Immunol 2006;67:398-404
2. JCBBN. Japan Cord Blood Bank Network websites. Current status on cord blood transplantation. http://www.j-cord.gr.jp/ja/status/result.html [Online] (last visited on 6 August 2013)
3. Korea Stem Cell Transplantation Nurses Association websites. Current status on cord blood transplantation. http://bmtnurse.org/sc_resource.php?inc=transplant [Online] (last visited on 6 August 2013)
4. Shin S, Yoon JH, Lee HR, Kim BJ, Roh EY. Perspectives of potential donors on cord blood and cord blood cryopreservation: a survey of highly educated, pregnant Korean women receiving active prenatal care. Transfusion 2011;51:277-83
5. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. N Engl J Med 1989;321:1174-8
6. Gluckman E. Cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:808-12
7. Broxmeyer HA. Preface. In: Broxmeyer HE. Cord blood: biology, transplantation, banking, and regulation. Bethesda, Maryland: AABB, 2011:xxiv
8. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, Cao Q, DeFor TE, Verneris MR, et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. Blood 2009;113:2410-5
9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell 2013;153:1194-217
10. Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al; Center for International Blood and Marrow Transplant Research Acute Leukemia Working Party Eurocord (the European Group for Blood Marrow Transplantation) National Cord Blood Program of the New York Blood Center. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2010;11:653-60
11. Brunstein CG, Wagner JE. Chapter 29. Double umbilical cord blood transplantation for malignant disorders. In: Broxmeyer HE. Cord blood: biology, transplantation, banking, and regulation. Bethesda, Maryland: AABB, 2011: 503-28
12. Kamani N, Spellman S, Hurley CK, Barker JN, Smith FO, Oudshoorn M, et al; National Marrow Donor Program. State of the art review: HLA matching and outcome of un-

related donor umbilical cord blood transplants. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14:1-6
13. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, Wagner JE, Baxter-Lowe LA, Wall D, et al; COBLT Steering Committee. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. Blood 2008; 112:4318-27
14. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, Spellman S, Ruggeri A, Anasetti C, et al; Eurocord-European Group for Blood and Marrow Transplantation Netcord Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011;12: 1214-21
15. Willemze R, Rodrigues CA, Labopin M, Sanz G, Michel G, Socié G, et al; Eurocord-Netcord and Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. Leukemia 2009;23:492-500
16. Brunstein CG, Wagner JE, Weisdorf DJ, Cooley S, Noreen H, Barker JN, et al. Negative effect of KIR alloreactivity in recipients of umbilical cord blood transplant depends on transplantation conditioning intensity. Blood 2009;113:5628-34
17. Takanashi M, Tanaka H, Kohsaki M, Nakajima K, Tadokoro K, Nakabayashi M. A suggested total size for the cord blood banks of Japan. Bone Marrow Transplant 2011;46:1014-5
18. Figueroa-Tentori D, Querol S, Dodi IA, Madrigal A, Duggleby R. High purity and yieldof natural Tregs from cord blood using a single step selection method. J Immunol Methods 2008;339:228-35
19. Yoo KH, Lee SH, Sung KW, Koo HH, Chung NG, Cho B, et al. Current status of pediatric umbilical cord blood transplantation in Korea: a multicenter retrospective analysis of 236 cases. Am J Hematol 2011;86:12-7
20. The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation web sites on Annual Report of Nationwide Survey 2012. http://www.jshct.com/report_recent/[Online] (last visited on 6 August 2013)
21. Yoon JH, Oh S, Shin S, Park JS, Roh EY, Song EY, et al. The minimum number of cord blood units needed for Koreans is 51,000. Transfusion 2013. [Epub ahead of print]
22. Lee YH, Kwon YH, Hwang K, Jun H, Lee MA, Jang HI, et al. Analysis of stored and transplanted cord blood units from KoreaCORD: reappraisal of banking guidelines and selection strategy. Transfusion 2013;53:123-7
23. Daikeler T, Labopin M, Ruggeri A, Crotta A, Abinun M, Hussein AA, et al. New autoimmune diseases after cord blood transplantation: a retrospective study of EUROCORD and the Autoimmune Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2013;121:1059-64
24. Dumas PY, Ruggeri A, Robin M, Crotta A, Abraham J, Forcade E, et al. Incidence and risk factors of EBV reactivation after unrelated cord blood transplantation: a Eurocord and Société Française de Greffe de Moelle-Therapie Cellulaire collaborative study. Bone Marrow Transplant 2013;48:253-6
25. Hale GA, Arora M, Ahn KW, He W, Camitta B, Bishop MR, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. Bone Marrow Transplant 2013;48:1056-64