

급성 임파구성 백혈병의 치유를 위한 동종골수이식

가톨릭의대 의학부 내과학교실

이종욱 · 김동욱 · 한처화 · 홍영선
박종원 · 김춘추 · 김동집

소아과학교실

김 학 기

임상병리학교실

한 경 자 · 김 원 일

서 론

대상 및 방법

급성 임파구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia, 이하 ALL로 약칭함)의 치료는 새로운 화학 요법제의 개발과 보조요법의 발달로 소아형의 "standard" 위험군은 적극적인 복합 화학 요법만으로도 약 반수는 완치가 된다고 하나¹⁻³⁾, 성인형에 있어서 화학 요법만으로는 백혈병의 재발율이 높아 그 장기 생존율이 낮다⁴⁻⁶⁾.

이와같이 백혈병의 완치가 어려운 이유로는 관해 후에도 계속 남아 있는 minimal residual disease (MRD)의 완전 제거가 어렵고⁴⁾, 또한 치료도중 약제에 대한 내성의 발현등을 들 수 있다⁷⁾.

1975년 Thomas등¹⁰⁾이 골수이식을 임상에 이용한 이후 백혈병 치료에 있어서 골수이식은 이미 보편화된 치료법으로 되어 있다.

저자들은 1983년 3월 성인형 ALL 환자의 동종 골수이식에 성공한 이래¹⁰⁾, 1988년 8월 현재까지 총 10명의 ALL 환자에게 동종 골수이식을 시행하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

1. 대상 환자

가톨릭의대 부속 성모병원에 입원하여 치료받고있던 ALL환자중 조직 적합성 항원이 일치된 골수 공여자가 있어 동종 골수이식이 가능하였던 환자 10명을 대상으로 하였다. 대상 환자 10명의 이식 당시 임상 상태는 성인형 1차 관해시 환자 2예, 2차 관해시 환자 4예, 부분관해시 환자 2예, 1차 관해후 고환에서 재발된 환자 1예, 항암요법에 반응하지 않았던 환자 1예등이었다. 성별로는 남자가 5예, 여자가 5예였고, 공여자와 환자간의 성별이 다른 경우가 4예였다. 대상 환자의 연령은 5세에서 34세 사이였다. 진단을 받고 골수이식까지의 기간은 중앙치가 12.5개월(3~75개월)이었다(Table 1).

2. 골수 공여자 선택

환자와 환자 가족들의 조직적합성 검사결과 환자와 조직 적합 항원이 일치된 형제, 자매를 공여자로 선택하였고, D좌위의 적합 여부를 가리기 위해 환자와 공여자간의 혼합 임파구 배양 검사를 실시하였다.

3. 전처치

모든 환자에게 고용량의 항암제와 방사선 요법을 병용하여 전처치하였다. 6명의 환자에서는 cyclophosphamide(60 mg/kg/day)를 2일간 투여하고, 증례 5와 6의 경우에는 cyclophosphamide(50 mg/kg/day)를 2

接 受 : 89年 1月 11日

*본 논문의 요지는 1988년 대한내과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

*본 논문은 1988년도 가톨릭중앙의료원 학술 연구조성비로 이루어 졌음.

Table 1. Pretransplant Characteristics of Patients

Case No.	Age/Sex		Diagnosis and disease status	Interval* (months)
	Recipient	Donor		
1	26/M	18/M	ALL, L ₁ , 2nd CR	16
2	8/M	6/M	ALL, L ₂ , 2nd CR	27
3	5/F	3/F	ALL, L ₁ , 2nd CR	17
4	34/M	24/M	ALL, L ₂ , PR	17
5	16/F	10/M	ALL, L ₂ , PR	3
6	28/F	22/M	ALL, L ₂ , refractory	5
7	9/M	6/M	ALL, testicular relapse	75
8	21/M	26/M	ALL, L ₂ , 1st CR	9
9	15/F	13/M	ALL, L ₃ , 2nd CR	6
10	21/F	17/M	ALL, L ₂ , 1st CR	4

* Interval from diagnosis to transplant (months)

CR, complete remission ; PR, partial remission

일간 투여함과 동시에, VP-16(500 mg/m²) 또는 cytosine arabinoside(1.0 gm/m²)를 추가로 투여하였다. 증례 3과 7의 경우에는 전신 방사선 조사와 함께 Barrett의 방법을 수정하여 4일간 cytosine arabinoside (300 mg/m²), VM-26(200 mg/m²)과 daunorubicin (40 mg/m²) 2일 간, vincristine (1.2 mg/m²) 1일 간, prednisolone(60 mg/m²) 6일간 전처치를 시행하였다. 전신 방사선 조사는 단일 조사법으로 6예(3예 800 rads, 3예 850 rads), 분할조사법(fractionated)으로 4예를 하였으며 또한 4예(증례 1~4)에서는 ⁶⁰Cobalt source를, 6예(증례 5~10)에서는 선형가속기(Siemens, Linear accelerator)를 이용하였다.

단일 조사법인 경우는 골수이식 1일전에 시행하였고, 분할 조사법인 경우에는 이식 7일전부터 이식 5일전까지 3일간 6회에 걸쳐 매회 200 rads 씩 10 cGy/min 속도로 총 1200 rads를 조사하였다(Table 2).

4. 골수이식 및 보조요법

이식적의 수혈요법, 감염의 예방과 치료, 그리고 골수 채취 및 주입등은 본 교실의 protocol에 의해 시행하였다¹⁸⁻²⁰. 환자의 공여자간의 ABO 부적합이 있는 경우, 그로인한 수혈 부작용의 발생을 막기 위하여 채취된 골수를 6% starch (Hespan®, Dupont)를 이용한 침전법으로 말초 적혈구를 제거한 후 환자에게 정맥 주입하였다. 투여된 골수 단핵구 세포수는 환자 체중 kg당, 0.17~4.5×10⁸(중앙치 1.44×10⁸)이었고, 세포수가 0.

17×10⁸/kg인 1예(증례 8)에서는 이식후 제17일에 1.73×10⁸/kg를 다시 투여하였다(Table 2).

5. 이식편대 숙주 반응의 예방

이식편대 숙주반응(Graft versus host disease: GV-HD)의 예방을 위하여 증례 1과 2의 경우 methotrexate를 골수 이식후 제1, 3, 6일에 각각 15 mg/m²를 정맥주사 하였고, 5명의 환자에서는 cyclosporin-A (5mg/kg/day)를 이식 24시간전부터 지속적으로 정맥 주사하여, 이식후 23일째부터는 6.25 mg/kg씩 1일 2회 경구 투여하였다. 3명의 환자에서는 methotrexate와 cyclosporin-A의 병합투여를 실시하였는데, 이때 methotrexate는 이식후 제 1, 3, 6, 11일에 10 mg/m²를 정맥주사하였다(Table 3).

Cyclosporin-A의 적정 투여량을 결정하기 위하여 매일 오전 일정한 시각에 혈액을 채취하여, 방사면역 분석법(Sandimmun Kit)으로 혈중 농도를 측정하였다.

6. 생착의 확인

이식된 골수의 생착을 확인하기 위해, 말초혈액 혈구수의 변동을 매일 관찰하고, 골수검사를 통하여 골수세포의 형태 및 구성을 확인하였으며, 공여자와 환자사이의 ABO 혈액형이 다른 경우에는 혈액형 검사, 성(sex)이 다른 경우에는 성 염색체 검사를 시행하여 생착의 증거로 삼았다.

Table 2. Marrow Transplant Data

Case No.	Conditioning regimen*		No. of mononuclear cells infused (x 10 ⁸ /kg)
	Chemotherapy	TBI	
1	CY	800 rads	1.2
2	CY	800 rads	1.4
3	VVRAPID	850 rads	4.5
4	CY	800 rads	1.15
5	CY + VP -16	1200 rads (fractionated)**	2.07
6	CY + Ara -C	850 rads	1.44
7	VVRAPID	850 rads	3.1
8	CY	1200 rads (fractionated)	0.17 + 1.73 (booster)
9	CY	1200 rads (fractionated)	1.44
10	CY	1200 rads (fractionated)	2.45

* CY, cyclophosphamide ; VVRAPID, vincristine, VM-26, Ara-c, daunorubicin, prednisolone ; Ara-C, cytosine arabinoside ; TBI, total body irradiation

** Fractionation ; Siemens, Linear Accelerator (10cGy/min)

Table 3. Graft Versus Host Disease

Case No.	GVHD prevention*	Acute GVHD	Chronic GVHD	GVHD treatment
1	MTX	grade I (skin)	no	steroid
2	MTX	no	extended (skin, sicca syndrome)	steroid
3	CsA	no	no	—
4	CsA	grade I (skin)	no	steroid + CsA
5	CsA	grade I (skin)	no	steroid + CsA
6	CsA	no	no	—
7	CsA	grade I (skin)	no	steroid + CsA
8	CsA + MTX	no	no	—
9	CsA + MTX	grade I (skin)	no	steroid + CsA
10	CsA + MTX	no	no	—

* MTX, methotrexate ; CsA, cyclosporin-A

7. 유지 요법

cyclosporin-A를 유지용량으로 6개월간 사용하였고, 감마 글로블린을 경구 투여하였으며, 장의 선택적 무균화를 위하여 amphotericin-B와 ofloxacin도 처방된 경우가 있었다.

결 과

1. 생 착

대상 환자 10명 모두 이식된 골수의 생착에 성공하였

고, 거부 반응을 일으킨 예는 없었다. 말초혈액에서 백혈구수가 1,000개/mm³이상으로 회복된 시기는 골수이식 후 제11일에서 27일 사이(중앙치 16일)였다.

2. GVHD

급성 GVHD는 5예에서 발생하였으며, 모두 경미한 피부 발진을 보였고(Grade I), 중례 2에서는 만성 GVHD가 피부에 진행된 상태(extended type)로 나타나 sicca syndrome의 형태로 발생하였다. GVHD가 발생한 전 예에서 조기에 GVHD의 진행을 막기 위해 단기 간의 고용량 부신피질 호르몬 혹은 cyclosporin-A의 병

합 투여후 소실되었으며, 이로인한 장애나 사망은 한 예도 없었다(Table 3).

3. 기타 합병증

이식과 관련된 합병증으로는 간질성 폐염 1예, 점막염 2예, 공피증과 백내장 1예, 뇌막염과 다발성 뇌경색증 1예, 우울증 1예, cyclosporin-A와 관련된 신부전 2예등

이 발생하였고 이중 1예는 사망원인이 되었다(Table 4). 중례 1에서 간질성 폐염이 발생하였는데 고용량의 부신피질 호르몬과 항생제의 병합투여로 회복되었다. 총 10명의 환자중 1명이 이식후 제14일에 급성 신부전으로 사망하였으나(중례 6), 당시의 골수 검사에서 골수의 생착은 확인되었다.

Table 4. The Results of Bone Marrow Transplantation

Case No.	Engraftment	Rejection	Relapse	Complications	Survival (months)	K.P.*
1	yes	no	no	interstitial pneumonia	68+	100%
2	yes	no	no	scleroderma, cataract	58+	100%
3	yes	no	no	mucositis	23+	100%
4	yes	no	no	oral candidiasis nephropathy (transient) meningitis multifocal cerebral infarction	14+	80%
5	yes	no	no	—	12+	100%
6	yes	no	no	multiorgan failure (esp, renal failure)	expired	0%
7	yes	no	no	—	8+	100%
8	yes	no	no	—	4+	100%
9	yes	no	no	major depression	3+	100%
10	yes	no	no	mucositis	3+	100%

* K.P., Karnofsky performance scale

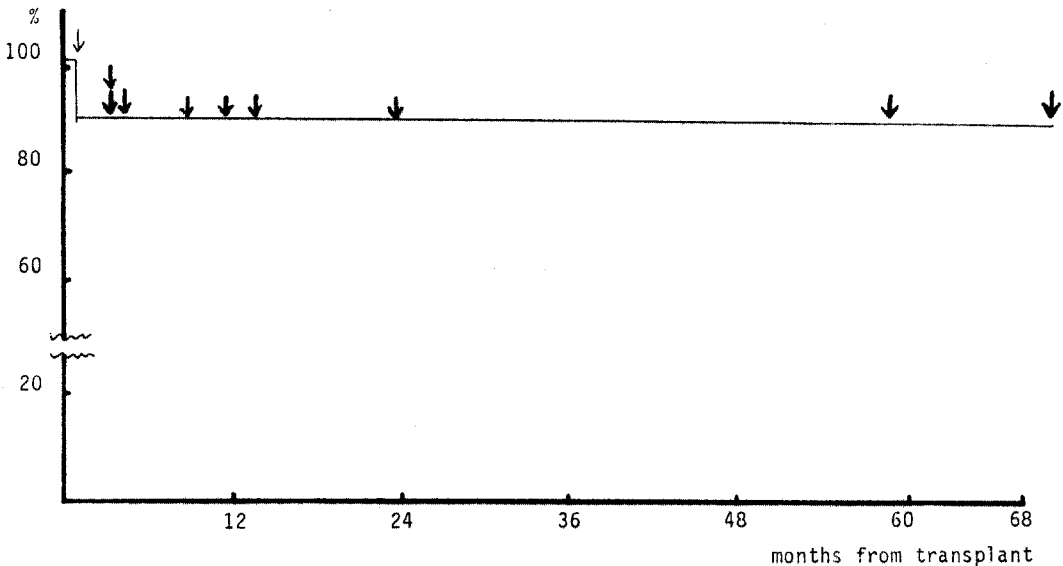


Fig. 1. Kaplan-Meier product limit estimate of the probability of being in remission for 10 patients. Living patients are represented by arrows.

4. 생존 기간

이식후 3개월에서 68개월 동안의 추적 관찰중 재발은 한 예도 발생하지 않았다. 조기 사망한 1예를 제외한 나머지 9예의 현재 생존 기간은 3개월에서 68개월 사이로서, Karnofsky performance scale 80~100%로 생존하고 있다. 전체 환자의 2년간 disease free survival은 90%이었다(Fig. 1).

고 찰

초창기의 급성 백혈병에서의 골수이식은 적절한 항암 요법에 실패한 환자들에게만 실시하여 장기 생존율이 0~15%, 백혈병 재발율이 70~100%에 달하는 저조한 성적을 보였다¹⁾. 이렇게 생존율이 낮은 것은 높은 재발율과 치료에 의한 합병증 때문이었으나, 점차 시술의 대상이 완전 관해 또는 질병의 초기 단계로 바뀌면서 장기 생존율의 성적이 높아졌다^{8,12~14)}. 관해시에 골수이식을 하는 이유로서는 첫째, 백혈병 세포의 "burden"이 관해시에 가장 적기 때문에, 강력한 전치치로 백혈병 세포들을 충분히 제거할 가능성이 높고 둘째, 관해시 환자의 전신 상태가 일반적으로 양호하므로 합병증이 적고 강력한 치료에 잘 견디며 셋째, 관해시의 백혈병 세포가 항암 요법에 내성에 낮은 것등을 들 수 있다^{1,2,8)}. 소아형과 성인형 ALL의 2차 관해시에 골수이식을 시행하여 27~63%의 장기 생존율을 보고하였으나^{1~3,8,11,13)}, 최근 Blume등¹⁵⁾은 고 위험군(poor risk group) ALL의 경우 1차 관해시 골수이식을 시행하여 63%의 높은 장기 생존율을 보고함으로써 앞으로 이들 군에 대한 골수이식 시기의 선택에 새로운 좌표를 제시하였다. 또한 Barrett등¹⁴⁾도 골수이식후의 가장 큰 문제인 재발을 최소한 줄이려는 시도로서 1차 관해시에 골수이식의 실시를 강조하고 있어 조기 이식의 타당성을 뒷받침해 주고 있다.

저자들의 경우 성인형 ALL 1차 관해시 2명을 포함한 총 10명의 환자를 대상으로 동종 골수이식을 시행하여 조기 사망한 1명을 제외하고 현재 9명이 생존하고 있으며 이중 2명은 각각 58, 68개월간 재발의 증거 없이 장기 생존하고 있다. 증례수가 그렇게 많지 않고 추적 관찰 기간이 비교적 짧지만(3~68개월), 90%의 생존율은 기타 다른 보고들보다 성적이 좋은 것으로 보이며, 이는 골수이식을 비교적 조기에 시행한 결과에 기인한 것으로

보인다. 따라서 골수이식후의 재발을 줄이고 장기 생존을 얻기 위한 이식의 가장 적절한 시기로는 소아형 ALL의 경우 "standard" 위험군은 복합 화학 요법만으로도 약 반수는 완치가 되므로 2차 관해시에 실시하며, 성인형 ALL에서는 1차 관해유도 치료후 완전 관해가 되고, 조직적합 항원이 일치된 형제, 자매가 있으면 조기에 골수이식을 시행하는 것이 바람직한 것으로 사료된다.

골수이식을 시행하기전에 환자의 면역 상태를 억제하고 잔류 백혈병 세포를 제거하기 위하여 전치치를 하는데 주로 cyclophosphamide와 전신 방사선 조사(total body irradiation, TBI)를 실시하며²⁾, 각각의 전치치에 따른 성적의 차이는 별로 없는 것으로 되어 있다¹²⁾. 저자들의 경우 항암제로는 6명에서 cyclophosphamide를, 2명에서는 cyclophosphamide에 VP-16 또는 cytosine arabinoside를 추가 하였고, 2명에서는 cytosine arabinoside, VM-26, daunorubicin, vincristine, prednisolone을 병합 투여하였다. 증례수는 많지 않으나, 본 연구에서도 각 전치치에 따른 성적의 차이는 관찰할 수 없었다. 그러나 불응성(refractory)ALL은 이식전에 백혈병 세포가 화학 요법 및 방사선 치료에 resistant하여 재발률이 높기 때문에⁷⁾, 앞으로 이러한 환자들에서는 약제에 내성이 생긴 세포들을 제거할 수 있는 방법의 개발이 필요하겠다.

TBI의 방법에 있어서 분할 조사법이 단일 조사법보다 더욱 좋은데^{13,21)}, 그 이유로서는 분할 조사법으로 하면 정상 세포가 방사선 손상으로부터 빨리 회복 할 수 있기 때문에 백혈병 세포들을 제거할 많은 양의 TBI에도 환자들이 잘 견디낼 수 있기 때문이다^{11,13)}. 저자들은 단일 전신 방사선 조사(800~850 rads)는 6명(⁶⁰Cobalt source 4명, 선형 가속기 2명)에서 이식 1일전 조사하였고, 분할 조사는 선형 가속기(Siemens, Linear accelerator)로 4명에서 조사하였는데 cyclophosphamide 투여전인 이식 7일전부터 5일전까지 3일간 6회에 걸쳐 매회 200 rads씩 10 cGy/min 속도로 총 1200 rads를 분할 조사한 결과, 단일 방사선 조사보다 환자들이 비교적 쉽게 견디는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 ⁶⁰Cobalt source로 조사한 군(4예)과 선형 가속기로 조사한 군(6예)사이의 재발율은 차이가 없으나, 이점은 앞으로 계속 관찰해야 할 것으로 사료된다.

골수이식에 따른 GVHD의 예방을 위하여 이식후 제 1일부터 methotrexate를 투여하는 방법이 시도되어 왔으

나 그 결과가 좋지 않은 것으로 보고되었다¹²⁾. Powles 등²³⁾이 ALL 환자에게 cyclosporin-A를 지속적으로 사용하여 중증의 급성 GVHD의 예방에 성공하였다고 보고한 바 있으며, 다른 group²⁴⁾에서는 cyclosporin-A와 methotrexate의 병합 투여가 cyclosporin-A 혹은 methotrexate의 단독 투여때보다 중증의 급성 GVHD와 만성 GVHD의 발생 빈도를 낮추어 결과적으로 생존율을 더 연장했다고 보고하고 있다. 저자들은 GVHD의 예방을 위해 지난 5년간 본 병원에서 실시해온 순서대로 2명에서 methotrexate를, 5명에서는 cyclosporin-A를 단독 투여하였고, 3명에서 methotrexate와 cyclosporin-A의 병합 투여를 실시하였다. 급성 GVHD는 5명에서 나타났으나 Grade I 정도였고, 만성 GVHD는 1명으로 피부에 진행된 상태(extended type)로 발생하였다(Table 3). 즉 methotrexate를 단독 투여한 2명에서는 각각 급성 GVHD 1명, 만성 GVHD 1명이 나타났고, cyclosporin-A를 사용한 5명에서는 급성 GVHD 3명이 발생하였으며, cyclosporin-A와 methotrexate의 병합 투여한 3명에서는 급성 GVHD 1명만이 나타났다. 증례 수가 적어 통계적 의의를 정확히 평가할 수는 없으나, cyclosporin-A와 methotrexate의 병합 투여가 GVHD의 예방에 다소 효과적인 것으로 여겨진다. 그러나 GVHD의 예방을 위한 약제의 선택은 전처치의 강도와 비례해서 적절히 조절되어야 함이 바람직할 것으로 사료된다.

Ruutu 등²⁷⁾은 cyclosporin-A를 지속적으로 투여하면서 급성 GVHD가 발생하였을 때, 고용량의 corticosteroid로 조기에 적극적으로 치료하여 중증의 급성 GVHD와 만성 GVHD로 진행되는 빈도를 감소시킬 수 있다고 보고하였다. 저자들도 GVHD가 발생한 전 예에서 GVHD의 진행을 막기위해 조기에 고용량의 corticosteroid로 단기간 치료하거나, cyclosporin-A의 병합 투여로 치료한 결과 모두 소실되었으며 이로 인한 장애나 사망은 한 예도 없었다. GVHD자체가 anti-leukemic effect가 있기 때문에²⁵⁾ GVHD발생 빈도가 낮을수록 백혈병 재발의 위험이 높은 것으로 보고되어 있으나^{1,26)}, 본 연구에서는 전 예를 이식후 3개월에서 68개월동안 추적 관찰한 결과 재발은 한 예도 없었다.

Cyclosporin-A를 지속적으로 사용함에 있어 가장 큰 문제는 신독성³⁰⁾으로서 본 연구에서도 2예에서 발생하였으며 1예는 혈중 cyclosporin-A 농도를 주기적으로

측정후 투여량을 조절함으로써 극복 할 수 있었으나, 1예(증례 6)에서는 사망원인이 되기도 하였다. 즉 사망한 1예는 항암 요법에 반응하지 않았던 불응성 백혈병의 경우로서, 이식후 제 14일째 급성 신부전으로 사망하였는데 이는 cyclosporin-A, amphotericin-B, aminoglycoside 등의 약제에 의한 신독성에 기인한 것으로 보인다. 따라서 cyclosporin-A가 지속적으로 투여되고 있는 이식후 환자들에게서는 신장기능과 혈중 cyclosporin-A 농도를 주기적으로 면밀히 관찰해야 하며, 항생제와 항진균제등의 약제를 사용할 때에는 신장기능에 따른 용량 조절을 철저히 해야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 대상환자 10명중 조기 사망한 1명을 제외한 9명은 현재 3개월에서 68개월 사이로 재발의 증거없이 생존중이며 2년간 관해 유지 확률은 90%였다. 이상의 결과로 ALL 환자의 치료에 있어 동종 골수이식은 보다 나은 장기 생존 및 완치를 얻기위한 효과적이고 적극적인 치료 방법임을 알았고, 향후 항암제에 반응하지 않은 불응성 백혈병 환자의 골수이식시 더욱 강력하고 효과적인 전처치의 개발과 조직적합성이 부분적으로 일치되는 공여자의 골수를 이식하는 방법, 백혈병의 치료후 minimal residual disease (MRD)를 알아내는 보다 효과적인 검사법의 개발, 그리고 약제에 대한 내성이 생긴 백혈병세포의 제거 방법등에 대한 계속적인 연구가 있어야 할 것으로 사료된다. 또한 CSF (colony-stimulating factor)의 임상 응용으로 이식후 범혈구 감소증 기간을 짧게하여 입원 기간을 단축 시키는 방법도 기대해 본다³³⁾.

결 론

저자들은 1983년 3월부터 1988년 8월까지 가톨릭의대 부속 성모병원에 입원하여 치료 받았던 ALL 환자중 총 10명의 환자에게 동종 골수이식을 시행하였다. 전 예에서 생착에 성공하였고, 거부 반응은 한 예도 없었다.

조기 사망한 1예를 제외한 나머지 9예의 현재 생존 기간은 3개월에서 68개월 사이(중앙치 12개월)로서, Karnofsky performance scale 80~100%로 생존하고 있다. 추적 관찰 기간동안 백혈병 재발은 한 예도 없었으며 전체 환자의 2년간 관해 유지 확률은 90%였다.

이상의 성적으로 미루어 보아, ALL 치료에 있어 동종 골수이식은 "standard" 위험군을 제외한 소아형

ALL의 “advanced state”와 성인형 ALL에서 보다 나은 장기 생존 및 완치를 얻기 위한 효과적이고 적극적인 치료 방법으로 사료된다.

— Abstract —

Allogeneic Bone Marrow Transplantation for the Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia

Jong Wook Lee, M.D., Dong Wook Kim, M.D.
Chi Hwa Han, M.D., Young Seon Hong, M.D.
Chong Won Park, M.D., Choon Choo Kim, M.D.
and Dong Jip Kim, M.D.

Department of Internal Medicine,
Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Hack Ki Kim, M.D.

Department of Pediatrics

Kyung Ja Han, M.D. and Won Il Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology

Although half of the cases of acute lymphocytic leukemia (ALL) in children have been cured by chemotherapy alone, a dilemma still remains as to the choice of the appropriate therapeutic regimens for childhood ALL in relapse and adult ALL.

Recently, 10 patients with ALL were given a supra-lethal dose of cytoreductive chemoradiotherapy followed by HLA-identical bone marrow transplantation. Among them, only one patient who had been refractory to conventional intensive chemotherapy died of acute renal failure, possibly due to toxicities of the drugs, including long term use of amphotericin-B as well as cyclosporin-A before complete recovery of pancytopenia. Nine patients are enjoying complete remission ranging from 3 to 68 months (median 12 months).

Even if the observation period seems to be limited, there were no deaths due to venoocclusive disease, graft failure, graft versus host reaction, interstitial pneumonia and/or relapse. The actuarial two year disease free survival is 90%. There is still controversy as to determination of the correct ‘Timing’ for allogeneic bone marrow transplantation in ALL. But we would like to recommend allogeneic bone marrow transplantation for patients with childhood ALL in the advanced state as well as for even minimal residual disease among poor

risk groups.

Key Words: Acute Lymphocytic Leukemia, Allogeneic Bone Marrow Transplantation

REFERENCES

- 1) Santos GW, Kaizer H: *Bone marrow transplantation in acute leukemia. Semin Hematol* 19:227-239, 1982
- 2) Kolb HJ: *Allogeneic bone marrow transplantation in leukemia. Recent Results Cancer Res* 93:269-289, 1984
- 3) Johnson FL, Thomas ED, Clark BS, Chard RL, Hartmann JR, Storb R: *A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second or subsequent remission. N Engl J Med* 305:846-851, 1981
- 4) Simone JV: *The treatment of acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol* 45:1-4, 1980
- 5) Gahrton G: *Treatment of acute leukemia-advanced in chemotherapy, immunotherapy, and bone marrow transplantation. Adv Cancer Res* 40:255-329, 1983
- 6) Clarkson BD, Dowling MD, Gee TS, Cunningham IB, Burchenal JH: *Treatment of acute leukemia in adults. Cancer* 36:775-795, 1975
- 7) Kersey JH, Weisdorf D, Nesbit ME, LeBien TW, Woods WG, McGlave PB, Kim T, Vallera DA, Goldman AI, Bostrom B, Hurd D, Ramsay NKC: *Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of High-risk refractory acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med* 317:461-467, 1987
- 8) Thomas ED, Sanders JE, Flournoy N, Johnson FL, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Goodell BW, Storb R, Weiden PL: *Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in remission. Blood* 54:468-476, 1979
- 9) Thomas ED: *The role of marrow transplantation in the eradication of malignant disease. Cancer* 49:1963-1969, 1982
- 10) Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD: *Bone-marrow transplantation. N Engl J Med* 292:832-843, 895-902, 1975
- 11) Brochstein JA, Kernan NA, Groshen S, Cirrincione C, Shank B, Emanuel D, Laver J, O'Reilly RJ: *Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total-body irradiation and cyclophosph-*

- phamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* 317:1618-1624, 1987
- 12) Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, Steves M, Storb R, Weiden PL: *One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood* 49:511-533, 1977
 - 13) Dinsmore R, Kirkpatrick D, Flomenberg N, Gulati S, Kapoor N, Shank B, Reid A, Groshen S, O'Reilly RJ: *Allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood* 62:381-388, 1983
 - 14) Barrett AJ, Kendra JR, Lucas CF, Joss DV, Joshi R, Desai M, Johes KH, Phillips RH, Rogers TR, Tabara Z, Williamson S, Hobbs JR: *Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol* 52:181-188, 1982
 - 15) Blume KG, Forman SJ, Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, Fahey JL, Krance RA, Sniecinski IJ, Stock AD, Findley DO, Lipsett JA, Schmidt GM, Nathwani MB, Hill LR, Metter GE: *Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. Transplantation* 43:389-392, 1987
 - 16) Blume KG, Bentler E, Bross KJ, Chillar RK, Ellington OB, Fahey JL, Farbstein MJ, Forman SJ, Schmidt GM, Scott EP, Spruce WE, Turner MA, Wolf JL: *Bone marrow ablation and allogeneic marrow transplantation in acute leukemia. N Engl J Med* 302:1041-1046, 1980
 - 17) Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Sanders JE, Stewart PS, McGuffin R, Hersman J, Sullivan KM, Sale GE, Storb R: *Allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission using fractionated total body irradiation. Leuk Res* 6:409-412, 1982
 - 18) 김관형, 한치화, 박종원, 박찬일, 김원일, 김춘추, 김동집, 정인숙, 김병기, 윤세철, 한훈, 이종훈: 실험적 동종골수이식 및 임상에서의 응용. *대한내과학회잡지* 27:379, 1984
 - 19) 김동집, 김춘추, 박종원, 김원일, 홍영선, 진종률, 강진형: 중증 재생불량성 빈혈환자에 동종골수이식 경험. *대한내과학회잡지* 30:719, 1986
 - 20) 김춘추, 한치화, 홍영선, 박종원, 김동집, 김학기, 한경자, 김원일, 박찬일: 급성백혈병의 치료를 위한 동종골수이식. *대한내과학회잡지* 32:712, 1987
 - 21) Thomas ED, Clift RA, Hersman J, et al: *Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:817, 1982
 - 22) Shank B, Chu FCH, Dismore R, et al: *Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Result in seventy leukemia patients with allogeneic transplants. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1607, 1983
 - 23) Powles RL, Clink HM, Spence D, Morgenstern G, Watson JG, Selby PJ, Woods M, Barrett A, Jameson B, Sloone J, Lawler SD, Kay HEM, Lawson D, McElwain TJ, Alexander P: *Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. Lancet* 1:327-329, 1980
 - 24) Tollemar J, Ringde'n O, Sundberg B, Bolme P, Brattström C, Gahrton G, Johansen L, Lönnquist B: *Decreased incidence of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation recipients treated with a combination of cyclosporine and methotrexate. Transplant Proc* 20:494-498, 1988
 - 25) Bacigalupo A, Vanlint MT, Frassoni F, Marmont A: *Graft-versus-leukemia effect following allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol* 61:749-751, 1985
 - 26) Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED: *Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. N Engl J Med* 304:1529-1533, 1981
 - 27) Ruutu T, Volin L, Elonen E: *Low incidence of severe acute and chronic graft-versus-host disease as a result of prolonged cyclosporine prophylaxis and early aggressive treatment with corticosteroids. Transplant proc* 20:491-493, 1988
 - 28) Yee GC, Self SG, McGuire TR, Carlin J, Sanders JE, Deeg HJ: *Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. N Engl J Med* 319:65-70, 1988
 - 29) 김동욱, 이종욱, 한치화, 박종원, 김춘추, 김동집, 김학기, 김원일, 한경자, 최일봉: 만성골수성 백혈병에서의 동종골수 이식. *대한혈액학회지* 23:163, 1988
 - 30) Shulman H, Striber G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R, Thomas ED: *Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation. Glomerular*

- thrombosis and tubular injury. N Engl J Med 305: 1392-1395, 1981*
- 31) Buckner CD, Clift RA, Thomas ED: *Bone marrow transplantation. leuk Res 6:381-382, 1982*
- 32) Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB, Schubert MM, Atkinson K, Thomas ED: *Chronic Graft-versus-Host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. Blood 57:267-276, 1981*
- 33) Antman KS, Griffin JD, Elias A, Socinski MA, Ryan L, Cannistra SA, Oette D, Whitley M, Frei E, Schnipper LE: *Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. N Engl J Med 319:593-598, 1988*
-