

중증 재생불량성 빈혈 환자의 동종 골수이식

아주대학교 의과대학 혈액-종양 내과학교실, 병리학교실* 및 임상병리과학교실**

박재후 · 임호영 · 김효철 · 박광화* · 곽연식**

Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia

Jae Hoo Park, Ho Young Lim, Hugh Chul Kim
Kwang Wha Park* and Yeun Sik Kwak**

Department of Hematology/Oncology, Department of Pathology*,
Department of Clinical Pathology**, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Allogeneic bone marrow transplantation(BMT) using HLA-identical siblings were carried out in 4 patients with severe aplastic anemia from 1990 to 1995. Patients were conditioned with cyclophosphamide and total lymphoid irradiation(TLI) or cyclophosphamide, antilymphocyte globulin(ALG) and procarbazine, which provided successful engraftment. In order to prevent mismatched transfusion reaction hemagglutinins in the recipient was removed by plasmapheresis and depletion of erythrocytes from donor marrow could be easily separated using starch sedimentation method. The engraftment was evident with the increase of the peripheral blood counts and increased cellularity in bone marrow biopsies at the fourth week.

In 2 cases, mild(Grade I) acute graft-versus-host disease(aGVHD) was developed, but the patients were recovered spontaneously. All of the recipients are now in complete hematologic recovery and in good health more than 48 months, 5 months and 2 months respectively.

Key Words: Allogeneic bone marrow transplantation, Severe aplastic anemia

서 론

재생 불량성 빈혈(Aplastic anemia; AA)은 주로 항암제 등의 약제, 화학물질, 바이러스 감염등 여러 원인으로 발생하며 골수부전에 따른 조혈모세포의 감소로 인해 말초혈액의 전혈구감소(pancytopenia)를 특징으로 하는 혈액질환으로^{1,2} 1888년 Ehrlich³에 의해서 처음으로 보고되었다. 병인론⁴은 아직 잘 밝혀져 있지 않으나, Knospe⁵은 조혈모세포의 결손내지는 결함과 골수의 미세환경의 이상을, Abdou⁶은 조절세포 또는 조절인자의 이상을, Torok-storb⁷⁻⁸은 면역계의 이상을 Boggs⁹은 잔존 조혈 모세포의 self-replication 장애등이 재생

불량성 빈혈의 발생기전에 중요한 역할을 한다고 하나, 규명이 안된 원인 불명의 특발성인 경우가 대부분이다. 재생 불량성 빈혈 환자의 치료는 부신피질 호르몬, androgen 제제, lithium, 비장절제술 등의 고식적인 치료법이 대부분이었으나 최근에는 항림프구 혈청(ALG, ATG)¹⁰⁻¹³에 의한 면역조절 치료법이 표준 치료법으로 되었으며, cyclosporin과 병용 투여시 50% 이상의 높은 반응을 보였다는 보고도 있다¹⁴. 그러나 이들 면역조절 치료법은 재발이 흔하고, 추적기간이 짧아 더 많은 관찰 기간등이 필요하여 현재로서는 여러가지 새로운 치료법의 발전에도 불구하고 중증 재생불량성 빈혈의 경우 1년 생존율이 30% 미만인 중증 질환으로, 골수이식이 시작된 이래 조직 적합성 항원이 일치하는 골수 공여자가 있는 경우, 중증 재생불량성 빈혈의 동종 골수 이식시 성적은 5년 이상 무병 생존율이 70~90%로 가장 좋은 치료법으로 되어 있다. 중증 재생불량성 빈혈

Reprint requests to: Dr JH Park, M.D., Department of Hematology-oncology, Ajou University School of Medicine, San 5, Wonchon-dong, Paldal-gu, Suwon 442-749, Korea (Tel) 0331-219-5990, (Fax) 0331-219-5109

의 최초의 성공적 골수이식은 일란성 쌍둥이 형제에서 실시 되었으며¹⁸, 국내에서는 1984년 가톨릭의대에서 최초로 실시됐다¹⁵. 저자들은 1989년 부터 1991년 까지 고신 대학병원에서 시행한 5예와 본 대학에서 1995년 8월 부터 12월 까지 시행한 2명의 환자 중 현재 추적이 가능한 4명의 환자에서 동종골수이식을 시행하여 만족할 만한 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1989년부터 1991년까지 고신대학병원 내과에 입원하여 골수이식을 시행한 5예 중 현재 추적이 가능한 2예(UPN-K3, UPN-K7)와, 1995년 8월 부터 12월까지 아주 대학 병원에서 시행한 2예(UPN-A2, UPN-A3)를 대상으로 하였다(Table 1). 이들 환자는 모두 나이가 30세 미만 이었고 조직적합성 항원이 일치하는 형제, 자매를 가진 환자에서, 골수이식에 대한 성적 및 합병증등에 대하여 설명을 듣고 충분히 이해하여 이에 동의한 환자를 대상으로 하였으며, 나이는 22세부터 27세까지 였다.

2. 골수 공여자

환자 가족중에서 환자와 조직적합성 항원(HLA-A, B, C 및 DR)이 일치하는 형제나 자매중 지원자를 선택하였고, 1990 년에 시행한 2예에서는 D 좌위의 적합여부를 알기위해 환자와 공여자의 혼합 림프구 배양검사(Mixed Lymphocytic Culture)를 시행하였으나 1995년에 시행한 2예에서는 MLC를 시행하지 않았다. 공여자는 HLA 검사 이외에 심전도검사, 흉부 X-선 검사, CBC, 생화학검사, HBsAg, HBeAg, IgM anti-HBc, HCV, HIV,

CMV, Herpes Simplex, Herpes Zoster, Varicella, Candida Ag등의 전염성 질환의 검사를 함께 실시 하였다.

3. 전처치(Preparative Regimen)

전처치는 1990년도에 시행한 2예에서는 cyclophosphamide를 50mg/Kg를 D-7일에서 D-4일까지, 전신임파선조사(total lymphoid irradiation:TLI)는 4 MeV 라이낙을 이용하여 250cGy씩 D-1에서 D-3까지 3일간 총 750cGy를 분당 5~10cGy로 조사하였다. 1995년에 시행한 2예에서는 D-8, -6, -4에 토끼에서 추출한 항임파구혈청(Thy-moglobin, Merieux, Pasteur Lab, France)을 1.5 mg/Kg로 스테로이드와 함께 투여 했으며 D-7, -5, -3에는 procarbazine을 12.5 mg/Kg을, D-5, -4, -3, -2에는 cyclophosphamide를 50 mg/Kg를 투여했다. 이 약제로 인한 출혈성 방광염을 예방하기위해 uroprotector인 Mesna를 투여 되는 cyclophosphamide 용량의 20%를 4시간 간격으로 4~6회 투여했으며, 1995년에 시행한 2예에서는 하루에 6 L~10 L의 방광관류도 시켰다.

4. 이식편 대 숙주병의 예방(Graft versus Host Disease: GVHD)

이식편 대 숙주병의 예방을 위해서 이식 1일전부터 이식후 3주째까지 매주 2~3회 cyclosporin의 trough level을 측정하여 전혈검사상 100~500 ng/uL이 유지 되도록 하였으며, 보통 주사량은 3 mg/Kg로 지속적으로 정맥주사 했으며, 구내염과, 오심,구토등이 회복되어 경구 투여가 용이 해지면 경구로 바꾸어 1~2주에 한번 씩 cyclosporin level을 측정하면서 3 mg/Kg를 1일 2회 분복하였으며 7개월째 부터 감량하면서 9개월 이상 투여하였다. 이식후 1일째, 3일째, 6일째, 11일째 총 4일간 methotrexate를 10 mg/m² 주사하였다. 이식편대 숙주병의 진단 및 분류는 Thomas 등의 보고에 따랐다.

Table 1. Patient characteristics

UPN*	Age/Sex	Disease status	Interval from Dx to BMT	Treatment before BMT	Transfusion frequency	Coexisting disease
K3	22/M	SAA**	9 month	No	No	No
K7	28/F	SAA	18 month	ALG!	65	Platelet R#
A2	26/F	SAA	16 month	ALG, ATG!!	68	No
A3	26/F	SAA	29 month	ALG	110	Platelet R#

*UPN: Unique Patient's Number, **SAA: Severe Aplastic Anemia, !ALG: Antilymphocyte globulin, !!ATG: Antithymocyte globulin. #R: Refractory

5. 골수 수확 및 이식(Bone Marrow Harvesting and Infusion)

공여자를 수술실에서 전신마취하 복와위 자세로 양측 후장골능을 다수 천자하여 골수를 채취한 후, 방부제가 없는 해파린이 들어있는 조직배양액(TC-199)으로 희석시킨후, 미세 여과기를 이용하여 골편이나 지방 덩어리를 제거하여 골수를 모아 총 유핵세포 수가 $3 \times 10^8/\text{kg}$ 이상이 되도록 했으며 보통 채취되는 골수량은 1,200~1,500 mL 정도이다. 1990년도에 비해 1995년에는 Collection bag(Baxter Co., Ltd)에 의해 보다 간편한 방법으로 골수를 모을 수 있게 되었다. 모여진 골수는 clean bench 내의 작업을 통해 혈액형이 다르거나, 적혈구 양이 많아 이들 volume을 줄이기 위해서 6% hydroxy ethyl starch액, 최근에는 10% pentostatin으로 처리 하거나, 원심분리 방법을 사용하였다. 골수를 Infusion하기 전에 감염여부 확인위해 골수의 세균배양검사, 총 유핵세포, 총 단핵세포, CFU-GM 배양후 바로 환자의 정맥으로 40~50 mL/분으로 서서히 주사하였다.

6. 보조 요법(Supportive Care)

1990년에 이식받은 2예의 환자는 무균실이 아닌 격리된 간이 clean booth에서, 1995년에는 무균실(laminar air flow with HEPA filtered room)에서 격리 시킨후, 멸균시킨 음식을 먹도록 하였다. 영양보충, 수액투여, 약물투여, 혈액제제의 수혈, 그리고 혈액 채혈 등을 위해 D-10일 전에 Hickman-broviac catheter를 삽입하였다. 골수이식 10일 전부터 선택적으로 장내세균을 제거(selective gut decontamination)하기 위하여 1990년에는 비흡수성 경구용 항생제인 vancomycin, gentamicin, colistine과 nystatin을, 1995년에는 ciprobay와 fluconazole을 투여하였고, pneumocystis carinii 감염의 예방을 위해 trimethoprim-sulfamethoxazole을, 우리나라에 흔한 결핵예방을 위하여 Isoniazid, Rifampin을 cytomegalovirus등의 바이러스 감염의 예방을 위해 acyclovir를 D-10일 부터 D-1일까지 이식후 3개월간 투여하였다. 환자가 무균실에 들어가기 전에 무균 병실내의 여러 부위와 환자의 신체 여러 부위에 상존하는 정상균총을 동정하기 위해서 무균실과 환자에 대한 surveillance culture를 하였다. 충분한 영양공급을 위하여 Hickman catheter로 총칼로리가 30 cal/Kg, 이중 아미노산이 1.5~2.0 mg/Kg 되도록 하였으며, 비타민 공급을 위하여 복합비타민 주사를 한 주에 2회씩, Vit-K1 10 mg을 한 주에 한 번씩 투여했다.

혈액제제의 수혈은 혈색소는 70~80 g/L가 되도록 했으며, 혈소판의 경우 열이 없을 경우는 20,000/uL 이상이 되도록 했고 고열이 있을때는 35,000/uL 이상 유지 되도록 했으며, 모든 혈액제제는 수혈 전에 반드시 2,000 cGy의 방사선 조사후 수혈했다. 고열이 발생된 경우는 1990년에 시행한 2예(UPN-K3, UPN-K7)로서 이식 3~4일째 부터 고열이 발생하여 혈액배양등 기본적인 검사후 원인균이 동정될 때 까지 경험적인 항생제 치료를 하였다. 경험적 항생제 치료시 1차 치료약제로 semisynthetic penicillin 또는 3세대 세파제인 ceftazidime 과 aminoglycoside를 먼저 투여하고, 3일이 지나도 고열이 계속되면, 2차로 MRSA와 혐기성균에 강한 vancomycin과 metronidazole을 추가하였으며, 치료시작 5일이 지나도 계속 열이 나타나면 항진균제인 amphotericin을 또 다시 추가 하였다. 1995년 시행한 2예(UPN-A2, UPN-A3)는 무균실에서 치료 했으며 골수처리 과정등 1990년과의 차이 때문인지 한 차례의 고열도 발생하지 않았다. 1990년에 비하여 1995년에는 조혈세포 성장인자인 G-CSF(5 ug/Kg)를 골수이식 다음날 부터 호중구가 500/uL 이상 될 때까지 사용하였다.

7. 생착의 확인(Proof of Engraftment)

이식후 생착의 여부를 확인하기 위하여 말초혈액 혈구수의 변동상태를 관찰하였고, 골수검사는 이식후 호중구의 수가 500/uL 이상 상태가 7일 이상 지속될때 시행했고, 그 이후는 3~6개월 간격으로 2~3회 더 검사하였다. 세포학적으로 공여자의 골수를 확인하기 위하여 환자의 혈액형, 성염색체 등의 검사를 주기적으로 시행하였다.

결 과

대상환자는 4명으로 남자가 2명, 여자가 2명 이었으며, 연령은 22세에서 28세로 중앙치는 25세였다. 재생불량성빈혈로 진단받아 골수이식까지의 기간은 9개월에서 29개월로 중앙치는 15.5개월이었고, 진단후 1년 이내에 골수이식을 받은 환자는 1명이었다. 환자들은 골수이식을 받기전까지 재생불량성 빈혈에 대한 치료로 Anabolic androgen, Lithium carbonate 등의 보존치료 이외에 2예(UPN K-7, UPN A-3)에선 항임파구혈청(ALG)을 4~5일간 30 mg/Kg로 투여했으며, 다른 1예에서는 ALG와 ATG를 6개월 간격으로 투여 했으나 전예에서 부분반응 조차도 보이지 않았다. 이식전 환자의 performance scale은 ECOG 0-I로 양호한 상태였다. 수혈

은 적혈구 및 혈소판 수혈을 모두 합하여 50단위~100 단위가 2예, 100단위 이상이 1예였으며, 한 예에서는 단 한차례의 수혈도 받지 않았다. 혈소판 불응증을 보인 2예 중 1예에서 혈장교환술을 시행하여 혈소판 불응을 치료했으며, 다른 1예에서는 일주일에 3회, 매회마다 2명 이상의 혈소판공여자의 분반술에 의해 걸러낸 혈소판 수혈을 하여 혈소판 불응증을 극복하였다. 재생 불량성 빈혈의 골수이식전의 말초혈액소견은 혈색소 2.8~5.6 g/dL(중양치 4.4 g/dL), 망상적혈구 0.3%~0.8%(중양치 0.5%), 백혈구 1,100~3,100/uL(중양치 1,460/uL), 호중구 325~1,200/uL(중양치 641/uL), 혈소판 3,000~12,000/uL(중양치 8,750/uL)이었고, 골수조직검사의 세포충실도는 5%~25%(중양치 16%)로 현저히 감소되어 있었다(Table 1). 골수공여자의 경우 남자가 1명, 여자가 3명이었으며, 연령은 19세에서 32세(중양치 26세)이었다. 공여자의 건강상태는 모두 양호했으며 혈청학적검사중 전 예에서 anti-CMV IgG 양성인 경우를 제

외한 다른 혈청학적 viral marker는 정상이었다. 전예에서 골수 공여자의 조직적합성 항원은 환자의 것과 모두 일치하였으며, 1990년의 2예에서는 MLC를 시행했으나 1995년의 2예에서는 MLC 검사를 하지 않았다. 4예 중 2예(UPN-K3, UPN-A3)에서 환자와 공여자의 성별이 달랐으며, 이 중 1예(UPN-K7)는 염색체 검사상 3개월 후 공여자의 염색체로 변했으며(XX→XY), 다른 1예(UPN-A2)는 이식후 관찰 중이다. 혈액형은 3예에서 환자와 공여자의 혈액형이 달랐으며 1예(UPN-K7)에서는 이식 3개월째 O형으로 바뀐후 다시 공여자의 혈액형으로 변했으며(A→O→B), 다른 2예에서는 공여자가 모두 O형, 환자의 혈액형은 A, B형으로 현재 추적관찰 중이다. 1990년에 시행한 2예에서는 cyclophosphamide와 TLI로 전처치 하였으며, 1995년에 시행한 2예의 경우는 cyclophosphamide, ATG와 procarbazine을 병용투여했다. 전처치시 전예에서 구내염, 오심, 구토 증상이 심했으나, 1995년에 시행한 2예의 경우는 항구토제인 ondanse-

Table 2. Clinical course and outcome

	UPN-K3	UPN-K7	UPN-A2	UPN-A3
Karyotype				
Donor	XY	XX	XX	XX
Recipient	XY	XY	XX	XY
Blood Group				
Donor	A+	A+	O+	O+
Recipient	A+	B+	A+	B+
Conditioning regimen*	CY+TLI	CY+TLI	CY+ATG+M	CY+ATG+M
Infused MNC(x10 ⁸ /Kg)**	3.21	2.85	3.45	1.92
AntiGVHD prophylaxis^	CsA+MTX	CsA+MTX	CsA+MTX	CsA+MTX
Hematologic recovery(days)				
ANC^^(uL)>500	22	24	14	27
Reculocyte(%)>1	22	29	16	20
Platelet(uL)>50,000	26	38	26	22
Acute GVHD^^^(Grade I-IV)	No	No	0-I	0-1
Infectious complication				
Site	unknown	unknown	No	No
Organism	unknown	unknown		
Day of onset	4	3		
Treatment	empirical	empirical		
Outcome	contolled	controlled		
Clinical Outcome(months)	alive(+48)	alive(+48)	alive(+4.5)	alive(+2.0)

*CY: Cyclophosphamide, TLI: Total lymphoid irradiation, ATG: Antithymocyte globulin,

M: Procarbazine, **MNC: Mononuclear cell, ^CsA: Cyclosporine, MTX; Methotrexate,

^^ANC: Absolute neutrophil count, ^^GVHD: Graft versus host disease

trone을 사용하여 구토증상은 1990년에 비하여 현저히 줄일 수 있었다. 반면에 cyclophosphamide의 부작용의 하나인 출혈성 방광염의 경우 1995년의 예에서만 심하게 나타나 mesna의 용량 및 투여횟수를 증가시키고 6 L~10 L 정도의 방광관류도 함께 시행하였다. 전예에서 cyclophosphamide의 심장독성을 우려하여 약제투여 도중에 계속해서 EKG monitoring을 하였다. 골수이식시 투여된 골수세포의 양은 총 유핵세포수가 $3.54-5.25 \times 10^8/\text{Kg}$ (중양치 $4.55 \times 10^8/\text{Kg}$), 단핵세포수가 $1.92-3.45 \times 10^8/\text{Kg}$ (중양치 2.96×10^8)였다. 3예에서 혈액형의 불일치로 인한 부작용을 줄이기위해 혈장이나 혈액을 6%~10% hydroxy ethyl starch solution을 골수와 1:8의 비율로 혼합하여 이들 적혈구세포와 적혈구항체를 제거후

정맥으로 주사하였다. 골수이식후 골수계는 모두회복되었으며 회복기까지의 기간은 과립구 성장인자를 끊고 호중구가 $500/\mu\text{L}$ 되는데까지의 기간은 14~27일(중양치 22일), 망상적혈구가 1% 이상으로 돌아 오는데까지의 기간은 16~29일(중양치 21일), 혈소판이 10만 이상으로 돌아오는데까지 걸리는 기간은 22~38일(중양치 28일)이었다(Fig. 1, 2). 말초혈액의 증가를 보임에 따라 시행한 골수검사는 모든 예에서 이식 4주경에 시행했으며 전예에서 정상적인 세포충실도를 보여주고 있었다(Fig. 3~6). 이식과 동반된 합병증은 전 예에서 정도의 차이는 있었으나 오심, 구토가 심하여 전처치 동안, 이식후 약 2주 동안은 거의 식사를 할 수 없어 영양보충을 위해 계속해서 TPN을 사용했다. 1995년에 시행한

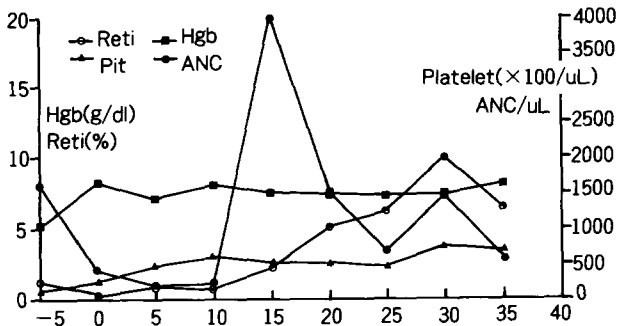


Fig. 1. The change of ANC, platelet, Hgb, reticulocyte count during bone marrow transplatation(UPN-A2).

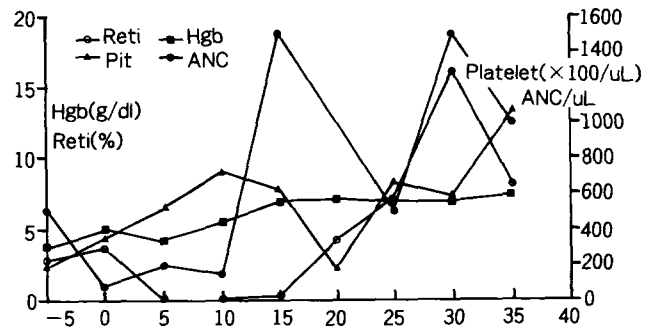


Fig. 2. The change of ANC, platelet, Hgb, reticulocyte count during bone marrow transplantation(UPN-A3).

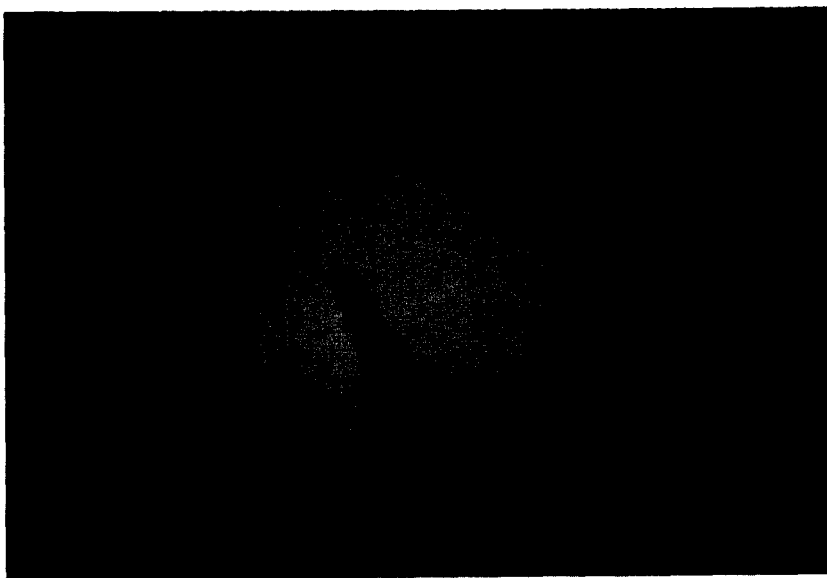


Fig. 3. Bone marrow of pre-BMT(UPN-A2). Bone marrow shows marked hypocellularity and mostly replaced with fat marrow($\times 400$).



Fig. 4. Bone Marrow of post-BMT 30 days(UPN-A2). Bone marrow cellularity is nearly normal and all elements of hematopoietic cells are noted($\times 100$).



Fig. 5. Bone marrow of pre-BMT(UPN-A3). Bone marrow shows marked hypocellularity and mostly replaced with fat marrow($\times 400$).

2예에서 cyclophosphamide의 부작용의 하나인 심한 출혈성 방광염을 볼 수 있었다. 1990년에 시행한 2예에서 이식후 3일째 고열이 발생하여 기본적인 혈액배양등의 검사 후에 경험적으로 항생제와 항진균제들을 투여하여 잘 조절되었으나, 발열부위와 원인균은 동정되지 못했다. 이식편대 숙주반응(graft versus host reaction)의 예방을 위해서 장기간의 cyclosporin과 단기간의 methotrexate¹⁶를 투여했으며 전 예에서 0~1 정도의 급성 GVHD를 관찰할 수 있었으며 특별한 조치없이 자연적

으로 소실되었다. 이식받은 4예 중 이식후 100일이 경과한 3예에서 만성 GVHD는 단 한 예도 없었다. 외래에서 3~6개월 간격으로 안과검사를 실시하여 백내장의 발생여부를 확인 했으나 TLI를 전처치로 사용한 2예에서는 발생하지 않았으며 TLI를 사용하지 않은 2예는 추적기간이 짧아 아직 백내장 발생여부를 관찰 중이다. 갑상선 및 생식 호르몬 검사는 2예에서만 시행됐으며 그 결과 역시 3개월 간격으로 추적조사 중이며, 이식후 면역기능 검사는 2예에서만 시행됐으며 B cell의 양적

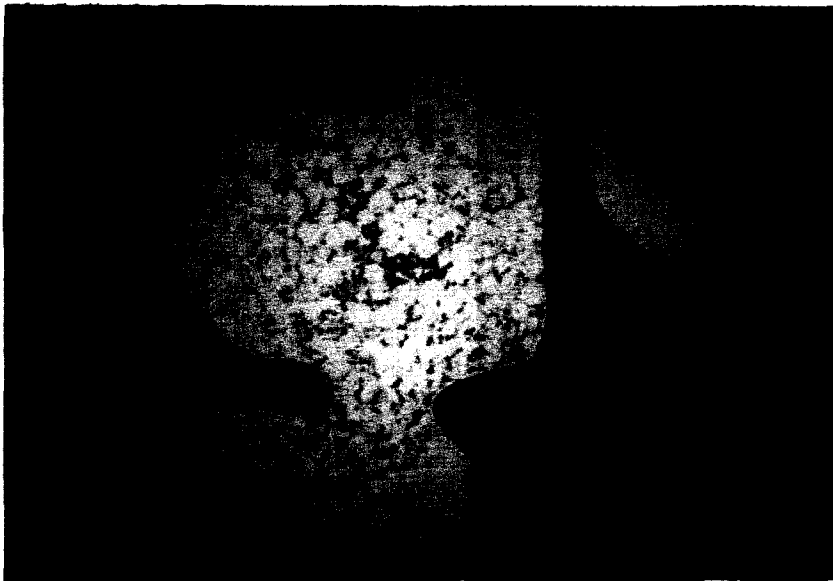


Fig. 6. Bone Marrow of post-BMT 35 days(UPN-A3). Bone marrow cellularity is nearly normal and all elements of hematopoietic cells are noted($\times 400$).

회복은 이식후 7개월째, T cell의 양적회복은 이식후 12개월째 관찰되었으며, 기능적 검사는 실시하지 못했다. cyclosporin의 장기투여로 인한 부작용은 간 효소(ALT/AST)의 증가가 1예, 고혈당으로 인해 인슐린을 투여한 경우가 3예였다. 최근까지 추적한 결과 추적중 양치는 25개월로 전 예에서 현재 생존해 있으며 1990년에 시행한 2예는 현재까지 별 이상없이 직장생활을 하고있으며, 1995년에 시행한 2예는 이식후 추적기간이 얼마되지 않으나 performance scale 0-1로 집에서 안정 가료 중이다.

고 찰

재생불량성빈혈은 여러원인(Table 3)으로 인하여 골수부전으로 인해 말초혈액의 전세포의 감소증을 초래하여 빈혈증, 감염, 출혈등의 증상을 나타내는 질환으로 심한경우, 즉 중증 재생불량성 빈혈의 경우는 정의상 말초혈액의 호중구 수가 500/uL 미만, 망상적혈구 수가 1% 미만, 혈소판 수가 20,000/uL 미만으로 이 중에서 2가지 사항만 일치되고 골수생검상 세포충실도가 25% 미만 일때로 정의하고 있으며, 이 경우는 1년 생존율이 20% 미만인 중증의 질환이다. 재생불량성빈혈의 원인으로는 최근에는 항암제등의 약제에 의한 골수부전증이 가장 많으며, 바이러스 감염등 그 원인을 찾을 수 있는 경우도 있으나, 그 원인이 불분명할 때는 대부분 특발성으로 생각하고 있다. 재생불량성 빈혈의

Table 3. Etiologic classification of aplastic anemia

(I) Idiopathic	
Constitutional	
Fanconi anemia	
Estren-Dameshek anemia	
Acquired	
(II) Secondary	
Chemical and physical agents	
Drugs	
Nonpharmacologic chemicals (e.g., benzene)	
Radiation	
Infectious	
Viral: hepatitis, Epstein-Barr	
Bacterial: miliary tuberculosis	
Metabolic	
Pancreatitis	
Pregnancy	
Immunologic	
Humoral	
Cellular	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	
Myelodysplastic syndrome (hypoplastic myelodysplasia)	

치료법은 모자라는 혈구세포를 보충해주는 수혈등의 대증요법과 androgen, lithium, 부신피질 호르몬 및 비장적출술등이 있으나 거의 그 치료효과를 기대하기 어려

은 실정이다. 1980년경 재생불량성빈혈의 병인론에 면역학적 기전이 관여 된다는 보고 이래 항입과구혈청 (ALG, ATG) 등의 면역 억제제에 대한 고무적인 결과가 발표되었으나, 이 역시 2~3년후 다시 재발하는 결과를 초래하였고 아직도 면역억제제의 어떤 작용이 혈액학적인 반응을 일으키는 가에 대한 기전은 아직 불확실하다. 1985년 경부터는 면역조절요법에 cyclosporin을 기존 항입과구혈청에 추가하여 골수이식에 버금가는 결과에 대한 보고도 있으나 아직 사용 기간이나, 재발 등에 대한 많은 문젯점이 남아 있다. 골수이식은 1939년 Osgood¹⁷이 비록 성공하지는 못했지만 혈액형이 같은 형제간의 골수를 정맥주사한 것이 골수이식의 효시라고 볼 수 있다. 그 이후 면역학의 발달로 인해 1960년경 Terasaki¹⁸에 의한 HLA(human leukocyte antigen)가 밝혀진 후 골수이식을 비롯한 모든 장기이식이 활발하게 되어 최초의 재생불량성빈혈의 성공적 동종간 골수이식은 1972년 Seattle의 Thomas¹⁹에 의해 이루어 졌다. Thomas는 이런 골수이식에 대한 업적을 인정받아 1990년 노벨의학상을 수상하게 되었다. 동종 골수이식의 발전은 면역학의 발전과 아울러 혈액성분 분리기(Cell Separator)의 개발, 무균실에 대한 개념, 강력한 면역억제제의 개발, 이식후 합병증에 대한 치료등의 진보로 1990년부터 전세계적으로 년간 5,000에 이상을 시술하고 있으며, 1960년 경 골수세포 배양기술에 의해 찾아낸 조혈모세포 성장인자를 1980년 후반기에 유전공학적 재합성 방법으로 만들었으며, 이들 조혈세포 성장인자의 골수이식환자에 사용으로 7일~8일 정도 빨리 호중구를 500/uL 이상으로 회복시켜 이식후 호중구 감소로 인한 치명적인 세균등의 감염증에 보다 빨리 벗어나 이식과 동반된 감염증으로 인한 환자의 사망율을 10% 이하로 낮추게 되었다. 조혈세포성장인자에 대한 보다 적극적 임상적용은 과거에 조직 적합성 항원이 일치하는 형제, 자매가 없는 경우에 한정해서 실시되던 자가골수이식을 조혈모세포 성장인자를 이용한 말초혈액 조혈모세포를 유리, 증식시켜 골수대신에 이용하는 시도가 되고 있다. 조혈모세포에 대한 연구는 Pluznik¹⁸, Metcalf¹⁹이 1960년 전신 방사선조사시킨 쥐의 비장에서 자라고 있는 군락에서 채취해 냈으며, 그 이후 조혈모세포에 대한 개념의 도입과 아울러 이 세포의 존재 및 기능이 밝혀지게 되었다. 조혈모세포의 기능은 self-renewal, self-proliferative, autonomous한 pluripotent stem cell로서 골수계(myeloid)와 림파계(lymphoid)로 크게 둘로 나뉜후 여러 종류의 조혈세포 성장인자의 조절하에 분화, 성장하여 말초혈액에서 보는 정상적인

성숙세포가 된다. 조혈모세포는 골수에 가장 많이 포함되어 있으며 그밖에 말초혈액, 제대혈, 태아의 간장 등에도 존재하며 말초혈액의 경우는 미량이 존재하나 조혈세포 성장인자의 사용으로 골수이식에 필요한 조혈모세포를 충분히 mobilize시킬 수 있어 이에 대한 연구가 현재 상당히 활발히 진행중이며, 아주 일부이긴 하나 동종골수이식의 경우도 동종골수 대신에 동종 말초혈액 조혈모세포를 이용한 이식에 대한 연구가 보고되고 있다. 골수이식은 먼저 환자의 재생불량성빈혈의 정도와, HLA 일치하는 공여자가 있어야 한다. 전 예에서 세포충실도가 20% 미만의 중증재생불량성 빈혈이었다. 혈연간, 특히 형제, 자매간에 이루어 지는 동종골수이식의 경우 1990년의 경우는 HLA와 MLC를 동시에 실시 했으나, 최근에는 HLA가 일치하는 골수이식을 할 경우 특히 형제, 자매의 경우에서는 MLC의 의미가 없는 것으로 밝혀져 1995년에 시행한 2예에서는 HLA검사만 실시하였으며, 본 예에서 모든 환자의 HLA 검사는 일치했으며, MLC를 실시한 2예에서 RR rate는 2 이하로 정상범위였다. 재생불량성 빈혈의 골수이식이 백혈병등의 다른 질환의 이식과는 달리 이식후 생착부전 즉 거부반응이 가장 큰 문젯점으로 재생불량성 빈혈의 이환기간과 수혈량, 이식된 총 유핵세포수, 이식전의 전처치등이 주로 관련이 있다. 본 예에서 한 예만 빼고 모든 예에서 50회 이상의 적혈구 와 혈소판 수혈을 받았으며, 이환 기간 역시 진단후 1년 미만이 1예, 나머지는 3년 정도였으며, 이식된 총유핵세포수는 3예는 $3 \times 10^8/\text{Kg}$ 이상이었으나 마지막에 이식한 경우는 $2.7 \times 10^8/\text{Kg}$ 로 이 경우는 환자의 체중에 비하여 공여자의 체중이 너무 적어 많은 양의 골수를 채취할 수가 없었다(UPN-A3). 이식된 총 단핵세포 수는 3예는 $2.5 \times 10^8/\text{Kg}$ 이상이었으나 한 예는 $1.92 \times 10^8/\text{Kg}$ 로 총 유핵세포의 양 만큼 약간 적게 주입되었다. 전처치는 환자의 과거력과 현재의 상태등을 고려하여 시행하며, 1990년 시행한 2예의 경우는 cyclophosphamide와 TLI²⁰를, 1995년에 이식한 2예의 경우는 보다 강력한 regimen인 cyclophosphamide, ATG와 procarbazine을 사용하였다²¹⁻²³. 이 regimen은 주로 재생불량성 빈혈의 골수이식후 재발한 경우에 사용하며, 한예는 haplotype 형제의 혈소판 수혈을 미리 받은 적이 있어 이 형제의 HLA에 미리 감작되어 거부반응이 생길 가능성이 높으며, 또 다른 예에서는 수혈량이 100회를 넘었으며, 주입된 단핵세포 수도 약간 부족하여 생착부전의 가능성이 높아 사용하였다²⁴. 현재까지 알려진 바로는 형제간의 수혈로 인한 감작시 거부반응의 빈도가 매우 높았으나 본 예의 결

과를 바탕으로 앞으로는 형제간의 수혈감작의 경우에서도 성공적인 생착의 가능성에 대한 시사를 해주고 있다. Seattle 그룹의 보고에 의하면 골수이식 이전에 수혈을 받지않은 경우는 장기 생존율이 90% 이상이며, 수혈을 받은 경우는 70% 정도에 이르는 것으로 나타났다. 주입된 골수세포수가 약간 부족했던 경우의 예에서는 이식후 3주~4주째에도 말초혈액의 증가 소견을 보이지 못하면 공여자의 donor buffy coat^{25~26}나 GM-CSF²⁷를 투여할 예정이었으나 생착의 증거가 보여 이를 중단하였다. 주입된 골수유핵세포 역시 이식후 거부반응을 일으키는 주요 원인으로 본 예의 경우 역시 2~3주 지나도 생착의 증거가 보이지 않으면 공여자의 골수를 한번 더 뽑아서 주입할 예정이었으나 공여자의 반대로 인하여 만성 이식편대 숙주반응의 빈도가 매우높아 최근에는 거의 사용않는 혈액성분세포 분리기에 의한 donor buffy coat를 주사할 예정으로 있었다. ABO 부적합 공여자의 경우 혈장분출법에 의한 동종 적혈구 항원을 제거하거나 부적합한 적혈구나 혈액성분을 이용하여 항체를 흡수시켜 제거하거나, 면역흡착제를 이용하는 방법, 그밖에 Ficoll-hypaque 방법, 원심침전법 및 starch sedimentation방법이 있다^{28~30}. 본 예에서는 모두 혈액형이 달라 Dinsmore등의 방법을 변형한 6%~10% starch solution을 이용 하였다. 이 경우 적혈구 오염의 정도는 1%~3%로 매우 낮게 나타 났으며 이식후에도 ABO 혈액형 부적합에 의한 용혈반응은 거의 나타나지 않았고 골수처리 과정도 간편하게 할 수가 있다.

골수생착은 골수이식후 보통 2주~4주 경에 나타나며, 이에 대한 증거로 말초혈액과 골수에서의 세포수의 증가 및 골수세포 충실도 등으로 확인이 되며, 혈액형, 성염색체에 의한 확인 방법^{31~32}, RFLP(restriction fragment length polymorphism)등³³에 의해서 분자 level에서의 확인도 가능하게 되었다. 본 예에서는 1예에서는 혈액형의 변화로, 또 다른 예에서는 성염색체의 변화로 확인이 가능했으나 1995년에 실시한 2예의 경우는 아직 추적기간이 짧아서 혈액이나 골수검사에만 의존한 상태에서 외래에서 계속관찰 중이다. 혈액성분의 수혈은 적혈구 수혈은 혈색소가 70 g/L이 유지 되도록 했으며, 혈소판은 20,000/uL 이상 항상 유지 되도록 혈소판 공여자의 혈소판을 실온에 분리기로 분리하여 1990년의 2예에서는 2,000 cGy의 방사선 조사 직후 수혈했으나, 1995년의 2예는 혈소판 5일 보관 혈액 백을 이용하여 분리한 혈소판을 혈액보관 냉장고에 보관해 뒀다가 필요시 방사선 조사후 백혈구제거 필터를 사용하여 수혈 하였다³⁴. 본 예에서의 농축적혈구 사용은 거의 비슷

하였으며, 혈소판 수혈은 혈소판 불응증이 있는 증례 4에서 다른 예에 비하여 2배 이상의 혈소판 수혈을 실시했다. 다행히 2인의 혈소판을 분리해 수혈한 결과 혈소판은 거의 정상에 가깝게 올라가 혈소판 불응의 문제점을 해결할 수가 있었으나 다른 예에서는 혈소판 불응을 해결하기위한 시도로 혈장분반술 및 대량의 감마글로불린을 사용하거나, 비장적출술등의 방법을 모색하고 있으나 본 예에서는 혈장분반술 2회 만으로 혈소판 수혈 불응증이 회복되었다. 본 예의 경우 모두 혈소판 불응이 해결되었으나 실제로 대부분의 재생불량성 빈혈 환자의 경우 혈소판 불응을 동반하고 있어 골수 이식 당시의 저혈구감소 시기에 자발적 뇌출혈등의 위험속에서 환자를 치료하게 되며, 감염이 된 경우는 세균에 의해 분비되는 내독소가 혈소판을 직접 파괴하므로 자발성 출혈의 위험은 훨씬 증가 하게된다. 백혈구의 경시적 변화는 이식후 4~6일째 가장 많이 감소했으며 호중구가 500/uL에 도달하는데 1990년의 경우는 22일, 24일이었으나 과립구성장인자를 사용한 1995년의 2예에서는 14일, 27일이었다. 최근의 과립구성장이자의 사용은 골수이식후 호중구의 조기회복에 큰 역할을 하여 과거에 비하여 7일 이상 빨리 호중구 회복을 관찰할 수가 있게 되었다. 본 예 역시 1995년의 과립구 성장인자를 사용한 경우보다 빨리 호중구의 회복을 관찰할 수가 있었으나 증례 4의 경우는 여러원인으로 호중구의 수가 500/uL여개로 이차성 생착부전을 생각하기도 했다. 망상적혈구의 증가는 전예에서 호중구 증가와 거의 동시에 나타났으며, 혈색소의 증가는 호중구의 증가 후 1주일 지나서 올라가기 시작했다. 혈소판의 변동은 이식후 혈소판이 50,000/uL이 되는시점은 6주 지나서였다. 이식후 가장흔한 합병증인 감염증은 1990년의 경우 2예 모두 이식 4일, 5일 째에 고열이 발생하여 원인이 동정될 동안 경험적 항생제 치료를 시행 하였으며, 열 발생 6일째에 항진균제를 사용 하였으며 사용기간은 열이 떨어지고 호중구가 500/uL 이상 될때 까지 사용했으며 이때 면역감마글로불린도 함께 사용했다. 1995년의 경우는 2예 모두 한 차례의 고열도 발생하지 않았다. 고열이 생긴 1990년의 2예와 1995년의 2예와는 시기적으로 나 여러가지 치료 여건상 많은 차이를 들 수 있는데 보다 철저해진 무균실 설비, 환자치료 경험의 진보, 골수수확 및 처리과정시 보다 aseptic한 조작 기법의 개발, 과립구 성장인자의 사용, 선택적 장내세균 제거 약제의 변경, 경험이 풍부한 nursing care등을 생각할 수가 있겠다. 급성 이식편대 숙주반응(acute GVHD)은 골수이식후 가장 흔하고 가장 사망율이 높은

합병증으로 증상이 빨리 나타나는 경우는 골수이식후 10일 경부터 발생하며 골수의 투여량과 donor buffy coat 수혈, 감염시 잘 발생하며 보통 25%~75%까지 보고 하고 있으며 이중 중증인 III~IV도의 GVHD의 발생은 25% 정도로 이 경우 거의 50%는 사망한다³⁵. 중증의 급성 이식편대 숙주반응은 공여자와 환자 사이의 다양한 조직 적합성 항원의 미세한 차이로 인해 발생하며 주로 피부, 간, 장관등에 침범하여 피부의 발진, 황달, 설사등의 증상을 동반하며 중증의 경우 치료는 cyclosporin의 용량을 올리거나, 항 임파구 혈청(ATG)의 투여, 대량의 스테로이드를 사용한다³⁶. 본 예에서는 예방적으로 cyclosporin을 이식 1일 전부터 24시간 정주하면서 전혈의 trough level을 측정하면서 주사량을 조절하였고 이식후 경구투여가 가능할때 부터 경구로 바꾸어 9개월 동안 약물을 투여 하였으며, 이식후 4회에 걸쳐단기간 methotrexate를 GVHD 예방목적으로 병용 투여 하였다. 본 예에서는 2예에서 손바닥과 발바닥에 이식후 12일째 I도의 급성GVHD의 양상인 피부 발진이 생겼다가 17일째 저절로 소실 되었다. 100일 지나서 생기는 만성 이식편대 숙주반응(chronic GVHD)은 급성 이식편대 숙주반응의 연장으로 생길수도 있고 급성과 관계없이 생길수 있으며 발생빈도는 30% 정도이며 환자와 공여자간의 면역관동 현상의 하나로 나타나며 흔히 볼수 있는 증상으로 전신성 홍반성 낭창과 비슷한 모습을 보이게 된다³⁷. 본 예에서는 1990년의 2예는 이식후 현재까지 만성GVHD의 증거가 없으며 1995년의 이식의 경우는 추적기간이 한 예는 130일이 지난 현재 특이한 만성GVHD의 소견을 보이지 않고 있다. cyclosporin에 의한 부작용은 고혈당외에는 특이한 소견이 없었다. 그밖에 골수 이식후 가장 치명적인 합병증인 간질성폐렴, 특히 CMV에 의한 간질성 폐렴은 한 예도 생기지 않았다. 전 예의 환자 및 골수 공여자에서 CMV IgG항체를 갖고 있었고, 수혈의 경우는 CMV 검사조차 하지 않았으나 CMV 간질성 폐렴이 발생하지 않은 이유는 그 원인이 확실하진 않으나 재생불량성빈혈의 경우의 보다 약한 전처치, 동양인에 발생 빈도가 낮은 이식편대숙주반응, 한국인에서의 출생시의 모태감염으로 인한 거의 100%에 가까운 CMV IgG 항체등이 관여할 것으로 생각된다. 본 예에서는 CMV감염의 예방을 위해서 acyclovir를 이식전 10일간, 이식후 호중구가 1,000/uL 이상될 때 까지 보통 4주간 사용 하였다. 외국의 문헌등에서는 이식후 거의 6개월 간 acyclovir나 ganciclovir를 투여하나, 저자들은 이식후 1~2개월 정도 사용했으나 CMV감염은 없었다. 또 하나 CMV 예방목

적으로 감마글로불린을 이식후 첫 2개월 동안은 매주 한번씩, 3개월 짜 부터 2달 동안은 2주에 한번씩 투여 했다. 그밖의 이식후 드문 합병증으로 불임, 내분비 장애, 이차성 종양의 발생, 간기능의 장애, VOD(veno-occlusive disease), 기타 약제에 의한 부작용등은 관찰이 불충분 하였으나, 추후 계속적인 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 중증 재생불량성 빈혈 4예에 대한 동종 골수이식을 시행하여 정상적인 골수 및 말초 혈액 소견을 얻었으며, 이들은 각각 4년, 150일, 60일 이상 추적 결과 특별한 합병증 없이 건강히 잘 지내고 있는 성공적인 동종 골수이식 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Marsh JCW, Chang J, Testa NG, Hows JM and Dexter TM: In vitro assessment of marrow "stem cell" and stromal cell function in aplastic anemia. *Br J Haematol* 78: 258-267, 1991
2. Gordon-Smith EC: Clinical features of aplastic anemia. In Heimel H, Gordon-Smith EC, Heit W, Kubanek B (eds): *Aplastic anemia-pathophysiology and Approaches to Therapy*. Berlin, Springer Verlag, 1979, PP 10-13
3. Ehrlich P: Ueber einem Fall von Anaemie mit Bemerkungen ueber regenerative Veraenderungen des Knochenmarks. *Charite-Annalen* 13: 301-309, 1888
4. Appelbaum FR and Fefer A: The pathogenesis of aplastic anemia. *Semin Hematol* 18: 241-249, 1981
5. Knospe WH and Crosby WH: Aplastic anemia: A disorder of the bone-marrow sinusoidal microcirculation rather than stem-cell failure? *Lancet* 1: 20-22, 1971
6. Abdou NI, Verdirame JD, Amare M and Abdou NL: Hetrogeneity of pathogenetic mechanisms in aplastic anemia. *Ann Intern Med* 95: 43-50, 1981
7. Torok-Storb B: Etiologic mechanisms in immune mediated aplastic anemia. *Am J pediatr Hematol Oncol* 12: 396-40, 1990
8. Bacigalupo A, Podesta M, Mingari MC, Moretta L, van Lint MT and Marmont A: Immune suppression of hematopoiesis in aplastic anemia: Activity of T-gamma lymphocytes. *J Immunol* 125: 1449-1453, 1981
9. Boggs DR, Boggs SS, Saxe DF, Gress LA and Canfield DR: Hematopoietic stem cells with high proliferative potential. Assay of their concentration in marrow by the frequency and duration of cure of W/W^v mice. *J Clin Invest* 70: 242-253, 1981

10. Speck B, Gratwohl A and Nissen C: Treatment of severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 14: 126-132, 1986
11. Young N and Speck B: Antithymocyte and antilymphocyte globulin: Clinical trials and mechanism of action. In Young NS, Levine AS, Humphries RK (eds): *Aplastic anemia: Stem Cell Biology and Advances in Treatment*. New York, Alan R. Liss, 1984, PP 221-226
12. Rosenfeld S, Vinning D, Kimball J, Nienhuis AW and Young NS: Improved response rate of severe aplastic anemia to intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporin(abstract). *Blood* 80(suppl 1): 282a, 1992
13. Champlin RE, Feig SA, Sparkes RS and Gale RP: Bone marrow transplantation from identical twins in the treatment of aplastic anemia: Implication for the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 56: 455-463, 1984
14. Frickhofen N, Kaltwasser JP and Schrezenmeier H: Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 324: 1297-1304, 1991
15. 김동집, 김춘추, 박종원, 김원일, 홍영선, 진종률 및 강진형: 중증 재생 불량성 빈혈 환자의 동종 골수이식 경험. *대한내과학회잡지* 30: 719-729, 1986
16. Santos: Syngeneic or autologous graft-versus-host disease. *Int J Cell Cloning* 7: 92-99, 1989
17. Osgood EE Riddle MC and Matthews TJ: Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow: Case report. *Ann Intern Med* 13: 357-360, 1939
18. Pluznik DH and Sachs L: The cloning of normal mast cells in tissue culture. *J Cell Physiol* 66: 319-326, 1965
19. Bradley T and Metcalf D: The growth of bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 44: 287-295, 1966
20. Champlin RE, Horowitz MM and van Bekkum DW: Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 73: 603-613, 1989
21. Smith BR, Guinan EC and Parkman K: Efficacy of a cyclophosphamide-procarbazine -antithymocyte serum regimen for prevention of graft rejection following bone marrow transplantation for transfused patients with aplastic anemia. *Transplantation* 39: 671-673, 1985
22. Storb R, Weiden PL and Sullivan KM: Second marrow transplants in patients with aplastic anemia rejecting the first graft: Use of a conditioning regimen including cyclophosphamide and antithymocyte globulin. *Blood* 70: 116-121, 1987
23. Storb R, Longton G and Anasetti C: Changing trends in marrow transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 10: 45-52, 1992
24. Storb R, Prentice RL and Thomas ED: Marrow transplantation for treatment of aplastic anemia. An analysis of factors associated with graft rejection. *N Engl J Med* 296: 61-66, 1977
25. Storb R, Doney KC and Thomas ED: Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. *Blood* 59: 236-246, 1982
26. Anasetti C, Storb R and Longton G: Donor buffy coat cell infusion after marrow transplantation for aplastic anemia. *Blood* 72: 1099-1100, 1988
27. Daniel J, Weidorf F and Catherine M: Hematopoietic growth factors for graft failure after bone marrow transplantation: A randomized trial of GM-CSF versus sequential GM-CSF plus G-CSF. *Blood* 85: 3452-3456, 1995
28. Hows JM, Chipping PM, Palmer S and Gordon-Smith: Regeneration of peripheral blood cells following ABO incompatible allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 53: 145-152, 1983
29. Harada M, Aoyagi N, Kondo K, Ishino C, Odaka K, Matsue K, Yoshida T and Hattori K: Allogeneic bone marrow transplantation from a major ABO incompatible donor. *Transplantation* 35: 191-197, 1983
30. Dinsmore RE, Reich LM, Kapoor N, Gulati S, Kirkpatrick D, Flomenberg N and O'Reilly RJ: ABO incompatible bone marrow transplantation: removal of erythrocytes by starch sedimentation. *Br J Haematol* 54: 441-448, 1983
31. Przepiorka D, Gonzales-Chambers R, Winkelstein A, Rosenfeld C and Shadduck RK: Chimerism studies using in situ hybridization for the Y chromosome after T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 5: 253-257, 1990
32. Morisaki H, Morisaki T and Nakahori Y: Genotypic analysis using a Y-chromosome specific probe following bone marrow transplantation. *Am J Haematol* 27: 30-33, 1988
33. Blazer BR, Orr HT, Arthur DC, Kersey JH and Filipovich AH: Restriction fragment length polymorphisms as markers of engraftment in allogeneic marrow transplantation. *Blood* 66: 1436-1444, 1985
34. Schiffer CA, Lee EJ, Ness PM and Reilly J: Clinical evaluation of platelet concentrates stored for one to five days. *Blood* 67: 1591-1594, 1986
35. Glucksberg H, Storb R and Fefer A: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation* 18: 295-304, 1974
36. Kennedy MS, Deeg HJ and Storb R: Treatment of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: randomized study comparing corticosteroids and cyclosporine. *Am J Med* 78: 978-983, 1985
37. Graze PR and Gale RP: Chronic graft versus host disease: a syndrome of disordered immunity. *Am J Med* 66: 611-620, 1979