

2014 연구용역사업 최종보고서

기증제대혈 활용증대 방안 및 채취·이식 가이드라인 개발

주관 연구기관명: 한양대학교 직인
주관 연구책임자: 이 영 호 직인

보건복지부

제 출 문

보건복지부장관 귀하

이 보고서를 “기증제대혈 활용증대 방안 및 채취·이식 가이드라인 개발” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2014. 11.

주관연구기관명: 한양대학교 산학협력단

직인

주관연구책임자: 이 영 호

직인

목 차

제1장. 최종 연구개발 목표	1
1.1. 목표	1
1.2. 목표달성도 및 관련분야에 대한 기여도	2
1.3. 국내외 기술개발 현황	3
제2장. 최종 연구개발 내용 및 방법	6
2.1. 연구내용	6
2.2. 연구방법	7
2.3. 연구수행체계	9
제3장. 최종 연구개발 결과	10
3.1. 제대혈이식 임상 가이드북 (길라잡이) 발간	10
3.2. 제대혈 채취 안내서 (길라잡이) 제정	11
3.3. 임상의사 및 조혈모세포이식 코디네이터 교육프로그램	25
3.4. 적정 제대혈 보관량 및 기타 제대혈 활용 활성화 방안	28
제4장. 연구결과 고찰 및 결론	31
제5장. 연구성과 및 활용계획	33
제6장. 참고문헌	43
제7장. 첨부서류	37

최종보고서 요약문

연구과제명	기증제대혈 활용증대 방안 및 채취·이식 가이드라인 개발		
중심단어	기증제대혈, 가이드, 제대혈채취, 제대혈이식		
주관연구기관	한양대학교	주관연구책임자	이영호
총연구기간	2014년8월14일 ~ 2014년11월26일 (총 3개월12일)		
<p>□ 연구개발 목표</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 제대혈이식 활성화를 위한 제대혈채취 및 이식 가이드라인 개발 ○ 제대혈 채취 및 이식 관련자 교육 프로그램 제안 ○ 우리나라 기증제대혈 적정보관량 및 기타 활용방안 제시 <p>□ 연구개발 결과 및 결론</p> <p>1. 제대혈이식 임상 가이드북 (길라잡이) 발간</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 관련학회 제대혈이식 전문가들을 활용하여 국내 실정에 맞도록 국내 최초의 길라잡이를 발간함. 제대혈이식을 위한 제대혈 검색방법과 제대혈 주입과정 등 기초적인 지식부터 제대혈이식 성적향상을 위한 제대혈 선택, 제대혈이식관련 합병증 관리 등과 같은 실제적인 길라잡이 역할을 할 수 있는 내용들을 포함하였음. 새로이 도입되는 최신 의학정보들을 참고하여 정기적인 개정작업이 필요할 것임. <p>2. 제대혈 채취 안내서 (길라잡이) 제정</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 외국의 제대혈 채취 안내서 뿐만 아니라, 국내의 각 제대혈은행에서 현재 사용하고 있는 제대혈 채취 안내서 내용을 종합하여 국내실정에 맞도록 정리하였음. 국내 모든 제대혈은행에서 공히 활용할 수 있게 함으로써, 제대혈 채취의 전국적인 표준화를 가져올 수 있음. 이를 위하여, 개발된 제대혈 채취 안내서 원본 파일을 각 제대혈은행에 송부함. <p>3. 임상 의사 및 조혈모세포이식 코디네이터 교육프로그램</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 임상 의사, 코디네이터들에 대해서는 관련 전문학회 학술대회 기간 중에 1년에 1-2회 실시하며, 개발한 제대혈이식 길라잡이를 교육용 자료로 활용함. 제대혈은행 관계자들에 대하여 제대혈 채취 안내서를 중심으로, 최소한 연 1-2회의 정기적인 교육이 필요함. 특히, 가장 많은 산부인과와 네트워크를 가지고 있는 서울시 보라매병원 제대혈은행이 주관하여, 전국의 제대혈은행 관계자들에 대한 정기 교육프로그램을 운영하게 하고, 프로그램 내용 중에 제대혈 채취 교육 프로그램을 운영하도록 하는 것이 가장 효율적임. <p>4. 적정 제대혈 보관량 및 기타 제대혈 활용 활성화 방안</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 우리나라에서 HLA-A,B,DRB1 모두 고해상도 검사를 이용하여 최소한 1개의 항원이 틀린 제대혈을 찾을 확률이 약 95%가 되기 위해서는 최소한 100,000단위의 기증제대혈이 필요함. 양질의 제대혈이 10만 단위 확보되면, 매년 새로이 확보되는 기증제대혈의 수만큼 세포수가 적으면서 장기간 보관된 제대혈부터 연구용으로 활용할 수 있도록 함. 연구용으로 활용하기 위한 기증제대혈의 관리는 국가차원에서 운영하고 있는 한국인체자원은행사업 (Korea Biobank Project)과 연계하여 관리하는 것이 가장 효율적이면서 바람직할 것임. 			

제1장. 최종 연구개발 목표

1.1. 목표

1.1.1. 연구배경

- 1988년에 세계최초로 성공적인 제대혈이식이 이루어졌고, 비혈연 제대혈이식은 1993년에 최초로 성공한 이후, 여러 난치성 혈액질환이나 유전성 질환의 치료에 제대혈이식이 성공적으로 이용되고 있음. 전 세계적으로 제대혈이식은 2011년까지 약 25,000 여건이 시행된 것으로 알려지고 있음. 우리나라에서는 1996년에 처음으로 제대혈이식이 시행된 이후 2012년 10월까지 총 550여건의 제대혈이식이 시행되었음.
- 세계적으로 **기증제대혈의 활용도**를 보면, 일본 JCBBN 자료에서는 47.5%로 아주 활용도가 높지만, 미국 NMDP 자료에서는 3.1%, 세계적 네트워크인 WMDA 자료에서는 3.1%로 조사되고 있음. 그러나, **우리나라의 경우에는 1.3%로서 일본에 비하면 턱없이 낮으며, 세계적인 기준과 비교하더라도 많이 부족한 상태임.** 이렇게 우리나라 기증제대혈의 활용도가 낮은 가장 중요한 요인으로서 기증제대혈을 실제로 사용하는 주체인 의료인들의 보관 제대혈에 대한 신뢰도 부족, 제대혈이식에 대한 임상경험 부족과 임상결과에 대한 불확신 등과 함께 기증제대혈 공급비용이 환자 및 보호자들에게 상당한 부담이 되기 때문인 것으로 조사되었음.
- 한편, 제대혈은행 및 관련자들에 대한 교육프로그램으로서, NMDP에서는 Quality systems & Membership Services 파트에서 교육을 담당하고 있으며, 매년 NMDP Council meeting에서는 모집기관, 기증자센터, 이식센터, 제대혈은행, 협력등록기관 등 기관별로 일정기간 동안의 교육 프로그램을 가지고 교육을 시행하고 있음. NMDP에서는 각 기관마다 한명 정도의 숙박비, 교통비를 지원하여 교육을 받을 수 있도록 장려하고 있음. 모집기관 교육부문에서는 이식과 채취 과정에 대한 교육, 적합한 기증자들을 등록시키기 위한 교육, 각 모집기관별의 모집방법과 정보교류를 위한 미팅, 인터넷 웹사이트를 통한 교육 등을 수행하고 있음. 제대혈은행 교육부문에서는 제대혈은행 신규직원에게 NMDP와의 제대혈 관련 업무 절차와 운송에 관해 CordLink를 통해 어떻게 관리하는지 교육하고, 웹사이트를 통해 1년에 2-3회 교육을 시행함. 이식센터 교육부문에서는 이식과 채취 과정에

대한 교육, NMDP와 StarLink를 통해 이루어지는 이식관련업무 절차를 교육하고, HLA 관련 교육을 추가적으로 시행함. 그러나, 우리나라의 제대혈 은행들은 현재 모든 은행을 대상으로 하는 공식적인 교육 프로그램은 확인할 수 없으며, 특히, 이식센터의 코디네이터들에 대한 제대혈관련 전문적인 교육프로그램이 없는 실정임.

1.1.2. 연구목적

- 따라서, 앞으로 모든 제대혈 채취기관 (산부인과)을 포함한 제대혈은행 관련자들에 대한 교육뿐만 아니라, 조혈모세포이식 의료기관의 코디네이터들에 대한 제대혈 검색 및 선택과정, 이송시의 문제점 등에 대하여 지속적이고 체계적인 교육프로그램을 운영함으로써, 제대혈이식의 활성화에 기여할 수 있을 것임.
- 또한, 우리나라에서 제대혈이식에 대한 특히 성인 제대혈이식에 대한 경험이 외국과 비교하여 상대적으로 적은 편이므로, 이로 인하여 비혈연 조혈모세포이식의 공급원으로 제대혈을 선택 선택하기가 쉽지 않을 수 있음. 따라서, 제대혈이식을 담당하는 의료진들에 대해서는 제대혈이식 진료가이드라인을 작성, 배포, 교육을 시킴으로서 기증제대혈을 이용한 이식활성화에 도움이 될 것임. 이러한 가이드라인을 근거로 전국단위의 다기관 임상연구를 시행할 수 있는 중요한 기초자료로 활용될 수 있음.

1.2. 목표달성도 및 관련분야에 대한 기여도

1.2.1. 기대효과

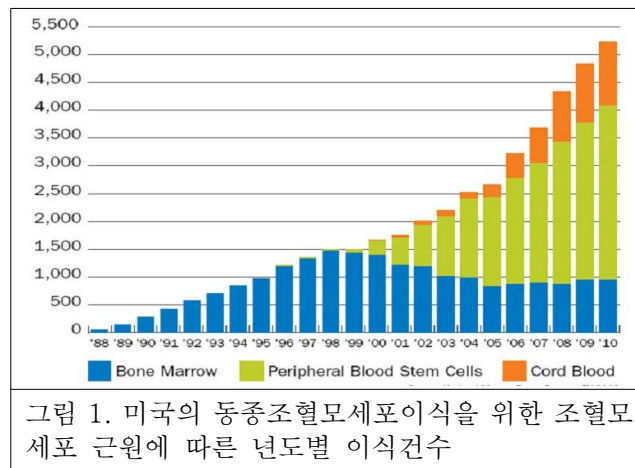
- 제대혈이식에 대한 임상가이드라인이 제정하고 활용하게 되면, 제대혈이식에 대한 경험부족 등의 불안감이 해소되어 임성의사들의 제대혈이식이 좀 더 활성화될 수 있는 계기가 됨.
- 우리나라 기증제대혈의 활용도를 증대시켜, 국가 재정의 효율화에 기여할 수 있음.

1.2.2. 활용방안

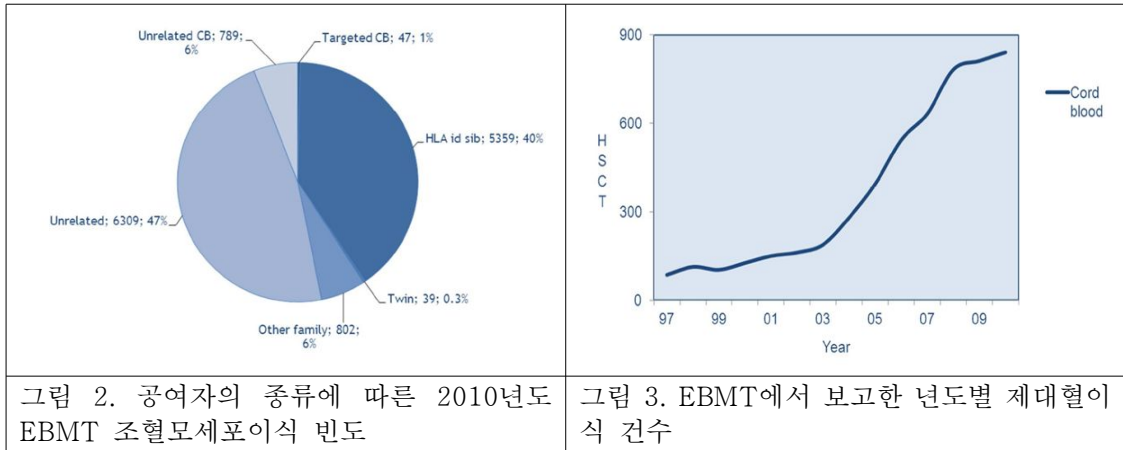
- 제대혈이식 임상 의사 및 조혈모세포이식 코디네이터들의 교육자료로 활용가능함.
- 제대혈이식 관련자들에 대한 지속적이고 체계적인 교육프로그램을 활용함.
- 국제 임상시험으로 발전할 수 있는 기초자료로 활용가능함.
- 기증제대혈의 국제적 교류를 활성화시킬 수 있는 계기가 됨.

1.3. 국내외 기술개발 현황

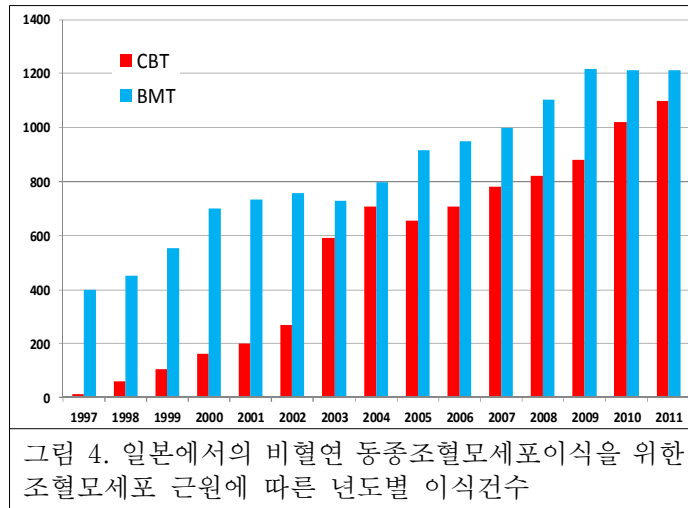
- 미국의 National Marrow Donor Program (NMDP)의 보고서에 따르면, 1999년 이후로 골수이식이 점차 감소하고 있으며, 말초혈 조혈모세포와 제대혈이식이 점점 증가하였음. 2010년의 경우 미국에서 시행된 총 5,200여건의 동종조혈모세포이식 중 말초조혈모세포이식이 3,100여건을 차지하였고, 제대혈이식이 1,150여건으로 전체 동종이식의 22%를 차지하며, 제대혈이식은 매년 9% 정도 이식건수가 증가하고 있는 것으로 보고 하였음 (그림 1).



- 유럽의 European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)의 2010년도 이식현황에 따르면, 전체 13,345건의 동종조혈모세포이식 중 836건의 제대혈이식을 시행하여 약 6.3%를 차지하였고, 1997년에 제대혈이식이 처음 보고된 이후 그 빈도가 점점 증가하고 있고, 2004년 부터는 급격하게 증가하고 있음 (그림 2,3).



○ 일본의 경우 Japanese Marrow Donor Program (JMDP)의 보고에 의하면, 1997년에 제대혈이식이 처음 보고된 이후 그 빈도가 점점 증가하고 있으며, 2011년도 비혈연이식 총 2,313건 중 1,098건 (47.5%)가 제대혈을 이용한 것으로 전세계에서 가장 높은 제대혈이식 시행율을 보고하였음 (그림 4).



○ 국내의 제대혈이식은 1996년에 중증재생불량빈혈의 소아환자에서 혈연의 제대혈을 이용하여 최초로 시행되었지만 생착실패가 되었고, 1998년에는 급성림프모구백혈병의 소아환자에서 처음 성공하였음. 2003년부터는 16세 이하 환자에 대한 제대혈이식에 보험급여가 이루어지면서, 주로 체중대비 세포수가 적당하고, 공여자가 없는 소아 환자를 중심으로 매년 40건 이상의 제대혈이식이 시행되었음. 우리나라에서 1996년에 처음 제대혈이식이 시행된 이후 2012년 6월까지 모두 약 550여건

의 제대혈이식이 시행되었음.

- 2009년부터는 성인환자에 대해서도 제대혈이식이 급여대상이 되면서 제대혈이식의 시행이 늘것으로 예상되었지만, 예상과는 달리 점점 제대혈이식이 줄고 있는 추세임. 2000년 1월부터 2012년 6월까지 비혈연 공여자를 이용한 동종조혈모세포이식은 3,568건 이었는데, 그 중 제대혈은 385건으로 10.8%를 차지하였음. 하지만, 2011년에 들어 시행된 동종조혈모세포이식 1,094건 중 제대혈이식은 28건 (2.6%) 정도이고, 비혈연공여자를 이용한 동종조혈모세포이식 528건 중 제대혈이식은 26건(4.9%)에 불과하여, 점차 기증제대혈을 이용한 동종조혈모세포이식의 빈도가 감소하고 있는 추세를 보이고 있음 (그림 5,6).

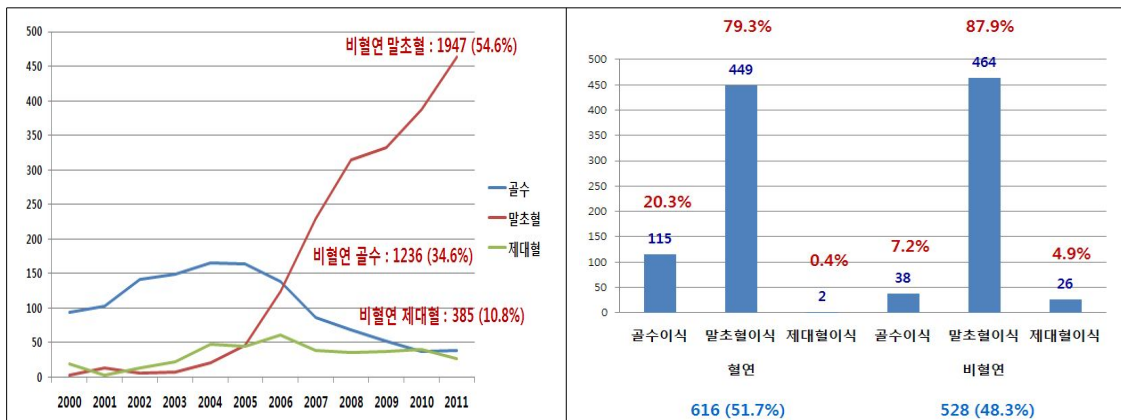


그림 5. 국내에서 시행된 비혈연공여자를 이용한 동종조혈모세포이식의 년도별 건수

그림 6. 2011년도에 국내에서 시행된 동종조혈모세포의 근원에 따른 빈도 및 분포

제2장. 최종 연구개발 내용 및 방법

2.1. 연구내용

2.1.1. 제대혈이식 임상 가이드라인 마련

○ 제대혈이식의 성적에 가장 영향을 미치는 이식과정 중에서 아래의 항목들에 대한 최근의 국내외 임상결과들을 검토하여, 우리나라 실정에 맞는 최선의 실무 가이드라인을 제정함.

- 제대혈 선택기준 및 방법
 - Cell dose (TNC, CD34+ cell)
 - HLA
 - Non-inherited maternal antigen (NIMA)
 - HLA mismatch direction
 - Anti-HLA antibody

- 이식 전처치 방법
 - Reduced intensity regimen
 - Myeloablative regimen

- 이식편대숙주병 예방 및 치료법
 - Cyclosporin
 - Methotrexate
 - MMF
 - Prednisone

- 제대혈이식 특이합병증
 - Pre-engraftment syndrome
 - CMV infection

2.1.2. 임상 의사 및 제대혈 채취기관, 조혈모세포이식 코디네이터 교육프로그램 개발

○ 교육내용

- 이식 임상 의사들에 대한 제대혈의 선택기준 등과 같은 임상 가이드라인 교육
- 산부인과 의사들에 대한 제대혈 채취 가이드라인 제안 및 교육
- 조혈모세포이식 코디네이터 교육프로그램
 - 제대혈 검색방법
 - 제대혈 선택방법
 - 제대혈 냉동보관 및 이송과정의 특성이해
 - 외국과의 반입반출 코디네이션 과정이해

○ 교육일정

- 대한혈액학회 런칭 심포지엄 등을 통한 지속적인 교육 프로그램 활용방안
- 대한조혈모세포이식학회 학술대회 기간 중 정기 프로그램 활용방안
- 대한조혈모세포이식학회 조혈모세포이식 간호사회 세션 등의 활용방안
- 산부인과 관련학회 등에 제대혈 채취 가이드라인 제안 및 협조

2.1.3. 적정 제대혈 보관량 및 기타 제대혈 활용 활성화 방안

- 조직적합항원 일치율 및 자료조사를 통한 우리나라 적정 제대혈 보관량 제시
- 기타 제대혈 활용방안

2.2. 연구방법

2.2.1. 제대혈이식 임상가이드라인 제작

- 국내외 제대혈이식 관련 임상자료를 광범위하게 검토하여 임상가이드라인의 기본 골격을 마련함.
- 대한혈액학회 제대혈이식연구회, 대한조혈모세포이식학회 제대혈위원회의 논의를 거쳐 제대혈이식 임상가이드라인 초안을 마련함.
- 제대혈이식 임상가이드라인 초안이 마련되면, 2014년 8월29-30일 대한조혈모세포이식학회에서 회원들의 의견을 수렴한 다음에 수정보완하는 과정을 거침.

- 2014년 9월중 관련학회의 이사회를 거쳐 가이드라인 및 교육프로그램에 대하여 정식 인가를 받도록 함.
- 관련학회의 인가를 받은 제대혈이식 임상가이드라인을 보건복지부와 공동으로 출판하여, 2014년 11월14-15일 대한혈액학회 추계학술대회 (Working Party Session)를 목표로 각 이식의료기관과 관련자들에게 최종공지하고 책자배포함.

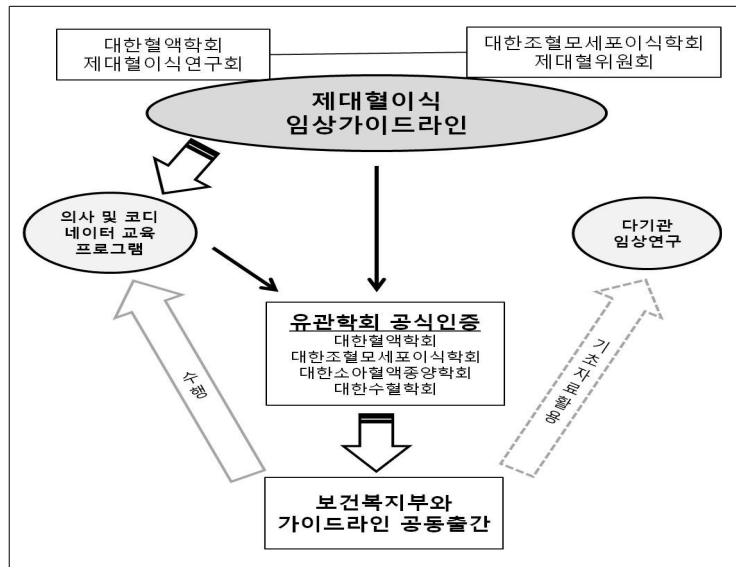
2.2.2. 임상의사 (산부인과 포함) 및 조혈모세포이식 코디네이터 교육프로그램 개발

- 대한혈액학회 제대혈이식연구회, 대한조혈모세포이식학회 제대혈위원회의 논의를 거쳐 교육프로그램을 개발함.
- 대한조혈모세포이식학회 간호사회와의 협의를 통하여 코디네이터 교육프로그램의 내용과 교육일정 등을 논의함.
- 대한혈액학회 제대혈이식연구회 심포지엄 및 대한조혈모세포이식학회 제대혈위원회 보고시간 등을 활용하여 새로운 교육정보들을 공유하는 방법 등에 대하여 고찰이 필요함.
- 제대혈의 효율적인 채취방법에 대한 문헌고찰 등을 통하여, 효율적인 제대혈 채취 가이드라인을 제안하고, 관련 학회에 협조를 구함.
- 기증제대혈은행과 협약을 맺고 있는 산부인과 의사들에 대한 자료조사 및 자문
- 교육대상은 전국 조혈모세포이식의료기관 의사 100여명, 코디네이터 50여명, 산부인과 의사 150여명이며, 교육회수는 매년 2회로 예상함.

2.2.3. 적정 제대혈 보관량 및 기타 제대혈 활용 활성화 방안

- 조직적합항원 일치율 및 자료조사를 통한 우리나라 적정 제대혈 보관량 제시
- 기타 제대혈 활용방안

2.3. 연구수행체계



제3장. 최종 연구개발 결과

3.1. 제대혈이식 임상 가이드북 (길라잡이) 발간

3.1.1. 가이드북 집필 자문

대한혈액학회 제대혈이식연구회와 대한조혈모세포이식학회 제대혈 위원회 소속의 내과와 소아청소년과 위원들을 중심으로 자문진을 구성하여 아래와 같은 집필기준 하에 진행하였음.

집필기준

I. 가이드북 집필 배경

- 제대혈이식에 관한 최근의 임상정보를 제공하고, 실제 임상에 적용가능한 적정 치료가이드라인을 제시함.
- 이식의료진들에게는 보다 용이하게 환자치료에 응용할 수 있도록 할 뿐만 아니라, 주기적으로 보다 최신의 의료정보를 제공하기 위함.

II. 일반 작성지침

- 최근까지의 국내외 연구결과들 중에서 집필해야하는 항목과 관련된 내용들을 요약정리 (저널의 초록내용 수준의 기술과 더불어 결과부분의 도표와 그림 활용)하면서, 해당 참고문헌을 기술함.
- 상기한 참고 연구결과들 중에서 혹은 이들을 응용한 국내 적용 가능 지침 (한 가지 혹은 두가지)을 기술함.

III. 임상가이드북 항목

1. Overview

- 최근까지의 국내외 제대혈이식의 성적과 더불어 다른 조혈모세포이식과 제대혈이식 과정의 차이점 및 제대혈이식시에 특이하게 고려해야 할 점 등에 대하여 기술함.
- 제대혈이식의 일반적인 임상경과에 대하여 총론적 기술함.
 - 1) 생착시기
 - 2) Regimen related toxicities, TRM
 - 3) GVHD 시기 및 양상
 - 4) 생착이후의 감염 및 면역회복 양상

- 우리나라 제대혈은행 및 보관제대혈 현황에 대하여 기술함.

2. 제대혈 선택기준

- 아래의 항목들에 대한 최근의 임상결과들을 제시하고, 이를 근거로 국내 실정에 적합한 제대혈 선택기준을 제시함.
- KONOS 프로그램에서 제대혈 검색방법 및 선택 우선순위 등을 설명함.
- BMDW 등 외국의 제대혈검색 및 조정에 관한 절차를 설명함.
- 아래의 항목들을 기준으로 1단위 제대혈뿐만 아니라 2단위 제대혈 선택기준도 제시함.
 - 1) TNC, CD34+ cell counts
 - 2) HLA matches
 - ① Ag level for -A and allele level for -DRB1
 - ② Allele-level matching at HLA-A,-B,-C,-DRB1
 - 3) HLA mismatch direction 고려할 점
 - 4) ABO incompatibility
- Special consideration
 - 1) NIMA status
 - 2) Anti-HLA antibody

3. 제대혈 주입방법 및 주의할 점

- 제대혈 해동직후 DMSO washing하는 경우와 하지 않은 경우의 장단점과 임상결과를 제시하고, 국내외 일반적인 현황에 근거하여 국내 가이드라인을 제시함.
- 제대혈 해동시에 냉동백이 과열되는 등 응급상황에 대한 대처방법을 기술함.
- 냉동보관전 제대혈데이터와 이식기관에서 해동시의 제대혈 데이터가 다른 경우의 대처방법 등을 제시함

4. 이식 전처치 방법

- 일반적인 조혈모세포이식 (골수 및 말초혈)에 가장 많이 사용되며, 최근 임상결과가 좋은 전처치 조합 (RIC, MAC 각각)을 기술하고, 제대혈이식시에 사용되는 전처치 방법을 소개함.
- 국내에서 적용가능하며, 최선의 조합을 RIC 및 MAC에서 각각 1-2종류를 제시함.

- 최근의 임상결과와 국내가이드라인은 소아와 성인을 구분하여 제시함 (소아와 성인의 데이터가 중복되거나 가이드라인이 동일할 수도 있음).
- 악성질환과 비악성질환으로 구분하여 기술하는 것이 좋겠음.

5. GVHD의 예방

- 일반적인 조혈모세포이식 (골수 및 말초혈)에 가장 많이 사용되며, 최근 임상 결과가 좋은 GVHD 예방 조합 (RIC, MAC 각각)을 기술하고, 제대혈이식시에 사용되는 GVHD 예방 방법을 소개함.
- 국내에서 적용가능하며, 최선의 조합을 RIC 및 MAC에서 각각 1-2종류를 제시함.
- 최근의 임상결과와 국내가이드라인은 소아와 성인을 구분하여 제시함 (소아와 성인의 데이터가 중복되거나 가이드라인이 동일할 수도 있음).

6. 제대혈이식 특이합병증 및 대처법

1) Graft rejection

- 생착실패의 위험인자와 생착실패 확률
- 제대혈주입 후 언제까지 기다리다가 2차 주입 혹은 다른 대처를 할 것인지 기술함.

2) Pre-engraftment syndrome (pES)

- pES의 정의와 다른 조혈모세포이식(골수, 말초혈)시와의 발생빈도 차이
- pES의 임상양상 및 감별질환, 치료 등

3) 감염 (CMV, EBV, BK virus 등) & monitoring guideline

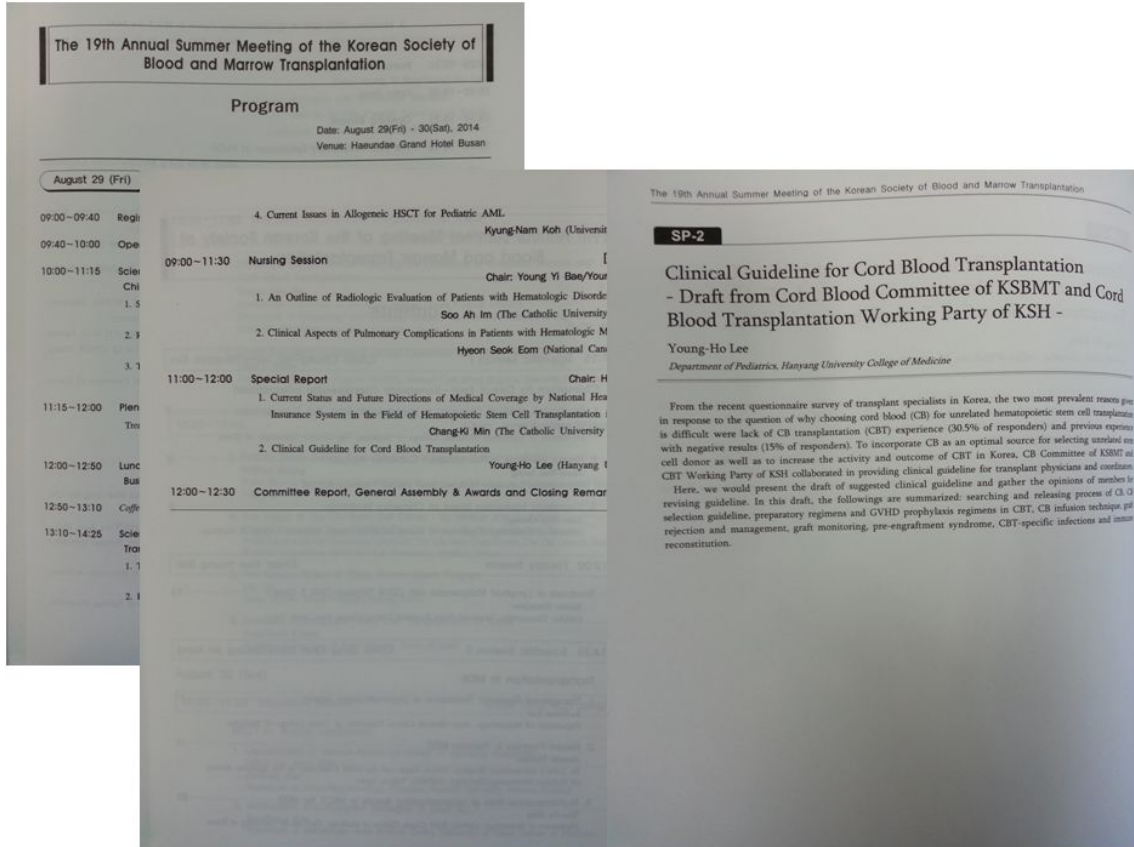
- 제대혈이식시에 상대적으로 발생빈도가 높은 CMV 감염 등에 대한 예방 및 치료시기와 방법, 모니터링방법 등에 대하여 기술함.

4) Immune reconstitution

- 제대혈이식시에 상대적으로 늦은 면역력 회복에 관한 기초연구결과 및 이와 관련된 임상증상들에 대하여 기술하고, 추적관찰 스케줄을 제시함.

3.1.2. 가이드북 수정보완 과정

1. 자문진 회의를 통한 자체적인 수정보완 후 초안을 완성함.
2. 대한조혈모세포이식학회 하계학술대회에서 전체 회원들에게 가이드북 초안의 내용을 발표하고 의견을 수렴함.



1) 주요 의견수렴 내용

- 의학적 소견이 항상 변화하는 분야이며, 다양한 치료방법이 가능한 부분도 있을 수 있는데, 가이드라인이라면 반드시 지키지 않을 경우, 민사상 형사상 책임까지 생길 수 있는 사안이기 때문에, 가이드라인이라는 용어를 사용하지 말고, 가이드북 혹은 길라잡이라는 용어가 더 바람직함.
- 전체 회원들이 충분히 내용을 파악하고 이차의견을 개진할 수 있도록 홈페이지 등에 충분한 기간동안 공지하도록하는 것이 좋겠음.

3. 회원들의 개인 이메일과 학회 홈페이지를 활용한 회원 전체의 의견수렴



KSBMT 대한조혈모세포이식학회
The Korean Society of Blood and Marrow Transplantation

홈페이지 바로가기



대한혈액학회
The Korean Society of Hematology

안녕하십니까?

대한조혈모세포이식학회 2014 제대혈위원회와 대한혈액학회(이하 "총회")를 집행하였습니다.

본 책자의 가장 중요한 발간대상은 조혈모세포 이식 후 공급원을 선택할 수 있는 의사들이 비혈연 조혈모세포 이식과 다른 대체 공급원보다 충분히 고려하여 성공적인 제혈을 할 수 있도록 하는 것입니다.

현재 내용적인 부분은 집필이 완료되었습니다. 오다 수렴하는 것이 예의인줄 아오니 된 상태에서 회원여러분들의 다. 오다, 띄어쓰기 및 참고문헌에서는 내용적인 부분에 대해 가능한 대한혈액학회 2014 추하되나, 약 2주간의 길이 업시어 더욱 더 좋은 길라잡이가 될 수 있도록 확인하실 수 있으며, 동 (http://hematology.or.kr/sui comm=10&boardid=board_stt 다.

대한조혈모세포이식학회 제대혈위원회 위원장 국 훈
대한혈액학회 제대혈이식연구회 위원장 이영호

안녕하십니까?

대한조혈모세포이식학회 2014 추계학술대회에서 이미 공지드린대로, 대한조혈모세포이식학회 제대혈위원회와 대한혈액학회 제대혈이식연구회에서 공동으로 "제대혈이식 임상길라잡이 (가칭)"을 집행하였습니다.

본 책자의 가장 중요한 발간목적은 조혈모세포이식을 받아야 하는 환자들에게 가장 적절한 조혈모세포 공급원을 선택할 수 있는 기회를 제공하기 위함입니다. 즉, 조혈모세포이식을 전담하는 의사들이 비혈연 조혈모세포이식이 필요한 환자에게 조혈모세포 공급원을 고려할 때, **제대혈이 다른 대체 공급원보다 우월하다는 것을 알려주 기 보다는, 제대혈도 이식원의 하나로서 충분히 고려하여 성공적인 제대혈이식의 결과를 가져올 수 있 도록 하는 길잡이 역할**을 하기 위함입니다.

현재 내용적인 부분은 집필이 완료된 상태로, 오다수정 및 참고문헌 정리들의 최종 마무리 작업을 앞두고 있습 니다. 오다 수정 및 모든 집필 작업이 완료된 이후에 회원 여러분들의 의견을 수렴하는 것이 예의인줄 아오니, 책자 발간의 일정을 단속하기 위하여, 내용적인 부분이라도 완료된 상태에서 회원여러분들의 의견을 듣고자하오니, 날 리 이해해주시면 대단히 감사하겠습니다. 오다, **띄어쓰기 및 참고문헌 정리** 등은 **만체소와 추가 작업을 할 예정**이므로, **회원여러분들께서는 내용적인 부분에 대해서만 고귀한 의견**주시면 되겠습니다.

가능한 대한혈액학회 2014 추계학술대회 개최시까지 발간작업을 마무리하려고 최대한 노력을 하되나, 약 2주간 의 길이 짧은 기간 안에 드리지 못하는 점 널리 이해하시어, 불나알해 검토하시어 더욱 더 좋은 길라잡이가 될 수 있도록 많은 협조 부탁드립니다. 원고는 본 메일의 첨부파일로 확인하실 수 있으며, 동시에 대한혈액학회 홈페이지 "제대혈이식연구회 자료실 (http://hematology.or.kr/sub/r_catalog.php? comm=10&boardid=board_study10_pds&operat ion=list&catNo=69)" 에서도 확인하실 수 있습니다. 회원여러 분들의 많은 관심을 부탁드립니다. 원고에 대한 의견을 **10월 27일 (월) 자정까지** 간사인 송복의대 권지현 (marioncrepe@gmail.com), 혹은 송복의대 박미림 (meerin@chungbuk.ac.kr)에게도 연락주시면 대단히 감사하 겠습니다.

대한혈액학회 제대혈이식연구회 위원장 이영호
대한조혈모세포이식학회 제대혈위원회 위원장 국 훈

첨부파일1	1413251322_1.pdf
-------	------------------

1) 의견수렴 내용

약 2주간의 홈페이지와 개인 이메일을 통한 공지기간 중에, 가이드북 작성내용에 대하여 특별한 이견은 없었음.

3.1.3. 가이드북 주요 내용 교육

대한혈액학회 추계학술대회의 제대혈이식연구회 세션을 통하여 가이드북 내용 중에 중요한 부분에 대한 교육을 실시함.

1. 제대혈채취 가이드라인
2. 제대혈이식을 위한 적정제대혈 선택방법
3. 제대혈해동 및 주입방법
4. 제대혈이식 후 생착실패에 대한 대처법

제55차 대한혈액학회 추계학술대회

Program 전체일정표 | NOV 15, Saturday

	Room A-I [Convention Hall 1]	Room A-II [Convention Hall 2]	Room B [308/309/310]	Room C [311/312]	Room D [214]
9:00 - 10:00	Oral Presentation V	Oral Presentation VI	Oral Presentation VII	Oral Presentation VIII	
10:00 - 10:20	Coffee Break				
	Education Session II: Novel Drugs in Hematology	KSH Medical Lecture	Hemophilia WP : Basics in Management of Hemophilia	CBT WP: The First Step for Successful Cord Blood Transplantation	CML WP : Recent Update Highlighted in CML Practice
10:20 - 10:45	Novel drugs in acute leukemia June-Won Cheong (Yonsei Univ.)	The clinical manifestation and treatment of acute myeloid leukemia in adults Yong Park (Korea Univ.)	Diagnostic approach in bleeding disorders Soon Ki Kim (Inha Univ.)	Guideline for cord blood collection Yeung-Chul Mun (Ewha Womans Univ.)	[10:20-10:45] Significance of earlier and deeper molecular response in CML. Chul Won Jung (Sungkyunkwan Univ.)
10:45 - 11:10	Novel drugs for treatment of lymphoma Byeong-Bae Park (Hanyang Univ.)	Overview of the diagnosis and treatment of pediatric acute leukemias Jae Wook Lee (The Catholic Univ. of Korea)	Treatment and care of hemophilia Chuhl Joo Lyu (Yonsei Univ.)	Donor selection for cord blood transplantation Keon Hee Yoo (Sungkyunkwan Univ.)	[10:45-11:10] Molecular monitoring: a real-world clinical practice Sung Sup Park (Seoul National Univ.)
11:10 - 11:35		Laboratory diagnosis of acute myeloid leukemia Yong Gon Cho (Chonbuk National Univ.)	Inhibitors in patients with hemophilia Young Shil Park (Kyung Hee Univ.)	Cord blood: Thawing & Infusion - Practical methods Hyery Kim (Seoul National Univ.)	[11:10 - 11:25] Quality of life in patients with CML: questionnaire based study Seung Ha Kim (Soonchunhyang Univ.)
				[11:15 - 11:35] Management for graft failure in cord blood transplantation So Young Chong (Cha Univ.)	[11:25 - 11:35] Frontline treatment of Korean CML patients with Nilotinib Youngl Koh (Seoul National Univ.)

3.1.4. 가이드북 완성 및 보급

인쇄소의 편집과 교정업무를 통하여 가이드북을 완성(부록 1)하고, 회원들에게 개인별 송부를 함.

3.2. 제대혈 채취 안내서 (길라잡이) 제정

3.2.1. 제대혈 채취 안내서의 국내외 현황

국내에서의 제대혈 채취방법에 대한 안내서는 국내 제대혈은행에 의뢰하여 답변협조를 주었던 6개 제대혈은행 (서울특별시 보라매병원 제대혈은행, 동아대학교병원 제대혈은행, 가톨릭제대혈은행, 대구파티마병원 제대혈은행, 메디포스트, 세원셀론텍)에 대하여 검토를 하였음.

외국의 제대혈은행 (StemCyte, Inseption Lifebank Cord Blood Program)의 경우에는 제대혈 채취방법에 대하여 비교적 상세하게 기술된 안내서를 확보하고 있는 반면에, 국내의 일부 제대혈은행들은 상대적으로 간단한 내용전달만 하고 있었음.

이에 근거하여, 국내에서도 일관성있고 자세한 제대혈 채취방법에 대한 안내서의 개발 필요성이 있음.

3.2.2. 제대혈 채취 안내서

가. 제대혈 채취 안내서 제정 과정

1. 국내외 제대혈 채취 안내서를 참조하여 다음의 초안을 작성함. 초안에 대하여 제대혈 채취 경험이 많은 산부인과 전문의 2분과 소아청소년과 전문의 1분을 모시고 자문회의를 개최함.
2. 자문회의 내용을 근거로하여 초안을 수정하고, 각 제대혈은행과 자문위원들의 추가의견을 반영하여 최종안을 마련함.
3. 대한산부인과학회 및 개원의협의회에 정식으로 자문을 구하고, 추가 교육홍보 요청을 함.

[제대혈 채취 가이드라인(초안)]

일반원칙

1. 제대혈 채취를 수행하는 시술자는 수련을 충분히 받은 사람에 의해 수행되어야 합니다.¹⁻⁴

배경) 성공적인 제대혈 채취를 수행함으로써, 이식에 적합한 제대혈의 채취량을 확보하고, 채취 중 제대혈의 응고, 오염 및 표식 부착오류 등으로 인하여 이식을 위해 이용하기 부적절한 제대혈의 채취 가능성을 최소화하기 위하여, 표준화된 제대혈 채취에 대한 수련을 받아야 합니다. 수련의 방법은 문서화된 표준화 시술과정을 읽고 이해하는 것에 더하여, 비디오에 의한 교육 및 분만과정에서 이루어지는 제대혈 채취를 숙련된 시술자로부터 교육받고 직접 관찰함으로써 이루어질 수 있습니다.

2. 제대혈 채취를 수행하는 기관은 제대혈 채취에 관한 문서화된 정책과 표준화 시술과정을 가지고 있어야 하며, 모든 제대혈 채취는 이를 바탕으로 이루어져야 합니다.¹

배경) 제대혈의 채취는 채취기관에서 정한 적응증, 금기, 점검사항 등이 기록된 정책에 따라 제대혈 채취의 결정이 이루어져하고, 제대혈 채취의 과정은 채취된 제대혈이 향후 이식에 적절한 부피, 유핵세포수, 조혈모세포수, 세포 생존율이 유지되고, 미생물 오염을 예방할 수 있는 방법이어야 합니다. 문헌 및 타기관의 채취과정을 참고하여, 각 시행기관에 최적화된 방법을 표준화 시술과정(standardized operation process, SOP)으로써 정하여 이에 따라 진행되도록 합니다. 필요한 경우 표준화 시술과정에 따라 제대혈 모의채취를 시행하여, 이식에 적절한 제대혈이 채취될 수 있는지 확인하는 것도 도움이 될 수 있습니다. 표준화 시술 과정에는 산모의 신원과 제대혈의 채취시술자를 확인하는 과정이 포함되어야 합니다. 2014년 Transfusion지에 발표된 내용에 의하면, 표준화 시술과정을 가지고 있는 기관에서, 그렇지 않은 기관에 비해 기증제대혈 채취에 좀 더 적극적이었음을 보고하였습니다.²³

3. 제대혈 채취 전 반드시 시술자가 제대혈 채취의 과정과 발생할 수 있는 위험요소에 대하여 산모에게 설명하고 동의를 받아야 하며, 이는 문서화되어야 합니다.^{1,3}

배경) 제대혈 채취의 필요성과 시술과정, 시술과 관련하여 산모 및 태아에게 미칠 수 있는 영향에 대하여 산모 및 그 배우자가 명확하게 인지할 수 제대혈의 기증이 이루어져야 하고, 그 설명과 동의는 제대혈 채취 시술자에 의해, 제대혈 채취 전에 이루어져야 합니다. 이러한 내용은 기록되고 문서화되어야 합니다.

4. 제대혈 채취는 태아의 제대연령이 34주 이상인 경우에만 시행되어야 합니다.^{1,22}

배경) 제대혈 채취와 관련한 신생아의 안전을 위해 NetCORD-FACT와 NMDP에서는 제대연령 34주가 경과한 태아의 분만시 제대혈 채취를 시행하도록 권고하고 있습니다.

5. 제대혈 채취는 최대한 많은 양의 제대혈을 채취하도록 진행하지만, 산모와 신생아의 안전에 영향을 주어서는 안됩니다.^{1,3,4,22}

배경) 제대혈기증과 채취의 대전제는 산모와 태아의 안전이 보장되는 것입니다. 제대혈 채취는 이식에 적절할 정도의 양이나 질이 보장되어야 하지만, 이 과정에서 산모 및 신생아의

안전이 위협 받을 수 있거나, 위협을 받고 있다면, 제대혈 채취는 중단되어야 합니다.

6. 제대혈 채취가 분만과정을 방해하여서는 안됩니다.^{1,3,4}

배경) 제대혈 채취가 안전한 분만을 방해할 가능성이 있거나, 난산일 경우 제대혈 채취가 이루어지면 안됩니다.

7. 제대혈 채취의 전 과정은 무균조작으로 이루어져야 합니다.¹

배경) 제대혈 채취과정에서 미생물에 오염될 경우 그 제대혈은 이식원으로써 가치가 없습니다. 무균조작을 통해 채취된 제대혈이 미생물 오염이 최소화 되도록 노력해야 합니다.

8. 제대혈 채취의 전 과정동안 섭씨 4-30도가 유지되어야 합니다.^{1,19}

배경) 채취된 제대혈내 세포의 생존을 위해 채취로부터 제대혈은행에서 냉동보관 과정까지 적정온도가 유지되어야 합니다. 섭씨 20-24도 정도에서 제대혈내 세포의 영향과 적정 처리 시간에 대한 연구가 많이 이루어져 있습니다. CReATe Cord Blood Bank (PERISTEM)의 제대혈 채취 설명서에는 섭씨 4-30도 이내에서 유지될 수 있도록 하고 있습니다.

제대혈 채취과정^{4,14-22}

1. 신생아가 분만되고 나면 가능한 신생아에 가까운 탯줄에 두 개의 지혈감자로 결찰 후 자릅니다.⁴

배경) 최대한 많은량의 제대혈을 채취하기 위해 태아에 가까운 부위에서 결찰과 절단이 이루어지는 것이 좋습니다.

2. 태반반출이 진행되는 동안 태반쪽에 연결된 탯줄의 원위부(distal, 탯줄 절단부위로부터 10-15cm 떨어진 곳)를 제대정맥의 천자 위치로 결정한 다음, 남은 혈액을 거즈로 닦고 알코올과 베타딘으로 소독합니다.⁴

3. 제대혈 채취백 끝에 달린 주사침으로 제대정맥을 천자합니다.⁴

4. 천자 후 제대혈 채취백을 산모보다 아래에 위치하도록 하여 중력에 의해 채취백의 2/3이상(100mL 이상)채혈 되도록 하고, 최대한 채취백을 채우기 위해 노력합니다. (in-utero collection)^{19,20}

1) 채취시간은 약 2-5분이 소요됩니다.⁴

2) 채취가 진행되는 동안 산모의 혈액이 섞이지 않도록 주의합니다.

3) 이상의 채집에서 제대혈 채취가 충분하지 않을 경우에는(채취백의 1/2 미만이 채혈된 경우) 산모의 복부를 몇차례 압박한 후, 새로운 주사침으로 바꾼 다음 (혹은 새로운 주사기를 이용하여), 이전 채취부위의 근위부(proximal)에 새로운 지혈감지로 결찰 후, 지혈감지 근위부를 소독하고 천자하여 채취를 다시 진행합니다. (주사기 사용시- 채취백에 넣습니다.)¹⁹

배경) 최대한 많은 양을 얻기 위함과 동시에 미생물 오염을 예방하기 위한 조치입니다.

4) 제대혈 채취를 늘리거나 빠르게 진행하기 위해 텃줄을 쥐어짜면(milking) 안됩니다.
5) 태반반출이 이루어진 후 제대혈을 채취하는 경우(ex-utero collection), 태반을 주기적으로 돌리거나 움직여 제대혈 채취가 더 잘 이루어질 수 있게 합니다. (약 20분 소요)
배경) In-utero collection과 ex-utero collection 모두 제대혈 채집의 방법으로 가능하며, 채집결과는 서로 유사한 것으로 받아들여지고 있습니다.³⁻⁶하지만, ex-utero collection의 경우 시간이 더 오래 걸리고, 분만공간의 별도의 공간에서 별도의 의료진에 의해 시행되는 단점이 있습니다.⁴

5. 제대혈 채취 시작부터 채취가 완료될 때까지 채혈백내의 항응고제가 잘 혼합되도록 채혈백을 충분히 흔듭니다.

6. 완전히 제대혈의 채취가 종료되고, 텃줄이 투명하게 보이게 되면, 제대정맥에서 주사침을 빼고 채취백과 연결된 튜브내의 제대혈이 백으로 흐르게 한 다음, 튜브의 조임쇠(clamp)를 주사침으로부터 8-15cm 아래에서 잠급니다. 채취백과 연결된 주사침을 제거한 뒤, 혈액이 새는 것을 막기 위해 조임새 아래 부위를 두개의매듭으로 묶은후, 약 3분 정도 더 채취백을 흔들어 항응고제와 잘 섞이게 합니다.⁴

7. 채취백과 보관백 겉면에 채취일시, 병원명, 채취자, 산모이름 등의 정보를 기록 후 실온(섭씨 4-30도)에서 보관합니다.^{1,19}

8. 산모의 혈액을 약 10-15mL 채취하여 정보를 기록한 후 제대혈 보관백에 같이 보관합니다.

배경) 산모가 감염병 등 제대혈을 기증하기에 부적합한 질환의 존재 유무를 파악하기 위한 것으로, 제대혈 채취전 1시간 이내에 이루어지는 것이 가장 좋습니다.

제왕절개 분만시 제대혈 채취^{7-12,19}

1. 제대혈 채취백은 무균상태로 처리된 것을 사용하여야 합니다. (C-Section Adoptor Kit)

2. 제대혈 채취가 이루어지는 동안 제대혈 채취백의 입구부터 주사침까지는 반드시 무균공간에 위치하여야 합니다.

3. 텃줄의 결찰과 절단 및 분만이 이루어진 후 제대혈의 채취를 시작하며, 태반의 반출 전에 제대혈 채취를 시행할 수 있습니다. (in-utero Collection)⁷⁻¹²

4. 기타 채취과정은 정상분만과 동일합니다.

배경) 제대혈 채취결과에 정상분만 혹은 제왕절개 분만이 미치는 영향에 대한 연구결과들은 대부분 그 결과가 유사한 것으로 보고하고 있고,^{5,6,10} 일부는 제왕절개 분만이 좀 더 제대혈 채취결과가 우수하다는 보고가 있었습니다.²⁴⁻²⁵

다태임신시 제대혈 채취

1. 태아의 안전을 위해 반드시 모든 태아가 분만이 이루어진 후 제대혈 채취를 시작하여야 합니다.¹

배경) 다태임신 산모의 분만과정 중 제대혈 채취에 대해서는 자료가 부족하나, 최근의 NetCord-FACT International Cord Blood Standards Accreditation Manual에서는 모든 태아의 분만이 이루어진 후 제대혈 채취를 시행할 수 있다고 기술하고 있습니다.¹ 하지만, NMDP의 제대혈 채취를 위한 교육용 비디오 내용에서는 다태임신일 경우 제대혈 채취의 금기로 정하고 있습니다.²² 여러 다른 연구나 제대혈 채집 매뉴얼에는 다태임신 산모에서의 제대혈 채취에 대해서는 언급하지 않고 있습니다.

여러 사정을 고려하여 반드시 제대혈을 채취해야 할 경우가 아니라면, 다태임신 산모의 분만과정 중 제대혈 채취는 피하는 것이 좋을 것으로 생각되고, 채취를 진행할 경우에는 모든 신생아가 분만이 이루어진 후, 제대혈 채취를 진행하는 것이 좋을 것으로 생각합니다. 하지만 다태임신에서 제대혈 채취의 결과는 정상분만보다 좋지 않은 것으로 보고되는 연구가 있습니다.

주의사항

1. 산모 및 신생아의 건강을 최우선으로 하는 방법으로 제대혈을 채취합니다.^{1,3,4}
2. 제대혈의 채취는 제대혈의 오염을 방지하기 위해 일정한 청정도가 유지되는 장소에서 실시합니다. (분만실, 수술실)¹
3. 제대혈과 직접 접촉하는 모든 용구는 사전에 외관검사를 행하고, 파손, 오염 및 이물질 혼입이 의심되면 사용하지 않습니다.^{1,3}
4. 태반배출 전 제대혈 채취에서는 산모 및 신생아의 안전을 보장하기 위해 아래의 항목을 준수합니다.
 - (1) 분만 안전성에 문제가 있다고 판단되는 경우는 제대혈을 채취하지 않는다.
 - (2) 출산 후 산모나 신생아에게 비상처치가 필요한 경우 제대혈을 채취하지 않는다.
 - (3) 제대혈 채취가 시작되었어도, 산모나 신생아에게 비상처치가 필요한 경우 채취를 중단한다.
5. 다음의 경우에는 제대혈 채취를 진행하지 않습니다.^{3,4,13,17}
 - (1) 이식에 적합하지 아니한 감염성 질환에 감염된 산모(B형간염, C형간염, 후천성면역결핍증, 매독)
 - (2) 양수검사서 염색체 이상이 확인되었거나 유산 또는 사산한 산모
 - (3) 악성종양 등 제대혈이식 대상자의 생명·신체에 위해를 가할 우려가 있는 질환을 가진 산모
 - (4) 제대혈이식 등을 통한 전파의 가능성이 있는 유전성 질환을 가진 산모
 - (5) 태반이상 혹은 염증의 소견이 관찰되는 경우
6. 제대혈 채취 후 보관처리까지 48시간 이내에 진행되어야 합니다.³

기타

1. 항응고제 : CDPA-1 혹은 CPD를 사용

참고문헌

1. NetCord-FACT International Cord Blood Standards Accreditation Manual. Fifth Edition (2013)
2. Cord blood banking in the UK. An international comparison of policy and practice. Amended version (2009)
3. Guidelines for Collection, Processing, and Storage of Cord Blood Stem Cells. Second Edition (2003)
4. The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) clinical practice guidelines. Umbilical cord blood banking: Implications for perinatal care providers. J Obstet Gynaecol Can 2005;27:263-274
5. In utero or ex utero cord blood collection: which is better? Transf 2002; 42:1261-1267.
6. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units. Transf 2002; 42:210-215.
7. Cord blood banking for clinical transplantation. Bone Marrow Transplant 2009;44:635-42.
8. Results of the cord blood transplantation (COBLT) study unrelated donor banking program. Transfusion 2005;45:842-55.
9. Bigger is better: maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units. Bone Marrow Transplant 2001;27:7-14.
10. Comparison between two strategies for umbilical cord blood collection. Bone Marrow Transplant 2003;31:269-73.
11. Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation. Am J Obstet Gynecol 2000;183:218-21.
12. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units. Transfusion 2002;42:210-5.
13. 제대혈 관리 및 연구에 관한 법률 제9조 (제대혈 채취 등의 금지요건)
14. ALLCORD 기증 제대혈 채취방법
15. 가톨릭제대혈은행 채취안내서
16. 대구파티마병원 제대혈은행 채취 프로토콜
17. 동아대학교병원 제대혈은행 채취기준 및 채취안내서 ver1.0
18. 메디포스트 제대혈 채혈 안내서
19. CReATe Cord Blood Bank (PERISTEM). Umbilical cord blood collection procedure instruction
20. Stemcyte. Cord Blood Collection Instructions
21. Inception Lifebank Cord Blood Program. Quick Collection Guide F02 64-0018

22. National Marrow Donor Program. Public cord blood collection. <http://network.bethematchclinical.org/Private/Public-Cord-Blood-Collection/>
23. Roles of obstetricians in quality management of cord blood collection and informing potential donors: a survey on obstetricians' understanding of cord blood in Korea. *Transfusion*. 2014 Jun 19. doi: 10.1111/trf.12760. [Epub ahead of print]
24. A cross-sectional study of umbilical cord blood donor profiles and their influence on umbilical cord blood collection in a Brazilian hospital. *Cytotherapy* 2011;13:1120-1127
25. Cord blood collection after cesarean section improves banking efficiency. *Transfusion* 2011;51:2050-2051
26. 제대혈 관리 및 연구에 관한법률

[자문결과 주요내용]

1. 용어정리
2. 가이드라인 이라고 하면 법적인 문제 등의 소지가 있으므로, 안내서, 권고안 등의 용어를 사용하는 것이 바람직함.
3. 제대혈 채취과정 동안의 유지 온도나 채취 금지 사항 등 제대혈 관리 및 연구에 관한 법률에 나오는 내용은 법률에 근거하여 강조하는 것이 좋겠음.
4. 제왕절개 분만시 제대혈 채취가 이루어지는 경우, 제왕절개 분만진행이 제대혈 채취과정에 의해 신속성의 측면에서 지장이 있을 수 있고, 그 결과 산모의 건강에 다소 영향이 있을 수 있음을 고려하여 제대혈 채취의 결정이 이루어져야 하고, 설명 및 동의과정에 이 내용이 포함되어야 함.
5. 태반만출 후 자궁외 채취에 관해서는 자궁내 채취에 비하여 우월한 데이터가 없고, 요즈음은 자궁내 채취가 대부분이므로, 자궁외 채취에 대해서는 언급하지 않는 것이 좋겠음.
6. 제대혈채취의 모든 과정에서 채취바늘이 태반정맥 속에서 흔들리지 않도록 하여 가급적이면 일정한 음압이 유지되도록 하는 것이 많은 양의 제대혈 채취에 가장 중요한 경험을 함.
7. 제대혈채취 과정에서 채취바늘에 혈전이 생겨 제대혈채취가 중단되는 경우도 있는데, 그런 경우에는 채취바늘에 연결되어 있는 라인속의 혈액을 중력에 의하여 혈액백 속으로 흘러보낸 뒤에 다시 한번 기다려보든지, 결찰부위보다 조금 윗부분에 다시 한번 채취 바늘을 찔러서 시도하는 방법도 좋음.

[제대혈 채취 안내서 최종안]: 부록 2

나. 제대혈 채취 안내서에 따른 제대혈 채취결과 모니터링 제안

1. 완성된 제대혈 채취 안내서로서 각 제대혈은행 책임자 및 실무자 교육용으로 배포함.
2. 대한산부인과학회를 통하여 일선 산부인과 의사들에게 홍보할 수 있도록 협조를 구함.

3.3. 임상 의사 및 조혈모세포이식 코디네이터 교육 프로그램

3.3.1. 제대혈이식 길라잡이 교육

교육 일정

- 제대혈이식 전문의사 및 코디네이터들이 같이 모일 수 있는 기회는 관련학회의 정기학술대회이므로, 이를 이용한 교육 프로그램 활용이 가장 효율적임.
- 대한혈액학회의 제대혈이식연구회 정기세션과 대한조혈모세포이식학회 간호세션 등을 활용하여 1년에 최소한 1-2회의 정기 교육프로그램을 운영하도록 함. 또한, 대한조혈모세포이식학회에서 2014년부터 매년 시행계획을 하고 있는 조혈모세포이식 아카데미를 활용하여 교육함.
- 매년 관련학회의 학술위원회와 지속적인 교류를 통하여, 학술프로그램을 활용할 수 있도록 함.

교육 내용

- 임상 의사들에 대한 교육내용은 제대혈이식 길라잡이의 내용에 따라 진행함. 상반기와 하반기의 2회에 걸쳐서 전체 내용을 분할해서 교육하며, 매년 새로이 개정되는 내용에 근거하여 집필자들에게 강의를 의뢰함.
- 조혈모세포이식 코디네이터들에 대한 교육내용은 다음과 같은 항목을 위주로 하여 대한조혈모세포이식학회 간호세션을 활용하여 연 1회 교육을 의뢰함. 즉, 제대혈 검색방법, 제대혈 선택방법, 제대혈 냉동보관 및 이송과정의 특성이해, 외국과의 반입반출 코디네이션 과정이해.
- 코디네이터에 대한 교육은 제대혈이식 전문의사, 실무경험이 많은 코디네이터, KONOS 제대혈정보센터 전문가 등을 활용하여 강의 의뢰함.

3.3.2. 제대혈 채취 안내서 교육

산부인과 의사들에 대한 교육

- 제대혈채취에 관한 안내서 수정 및 교육에 대한 아래와 같은 의견질의를 대한산부인과학회에 하였으나, 현재로서는 긍정적인 답변을 받지 못함.

- 현재로서는 제대혈이식 및 관리에 관한 법률에 근거하여, 제대혈은행이 제대혈채취와 관련된 교육 및 관리 책임이 있으므로 제대혈은행 관계자들의 교육을 통한 산부인과 의사들의 직간접적인 교육방법을 선택하는 것이 바람직함.

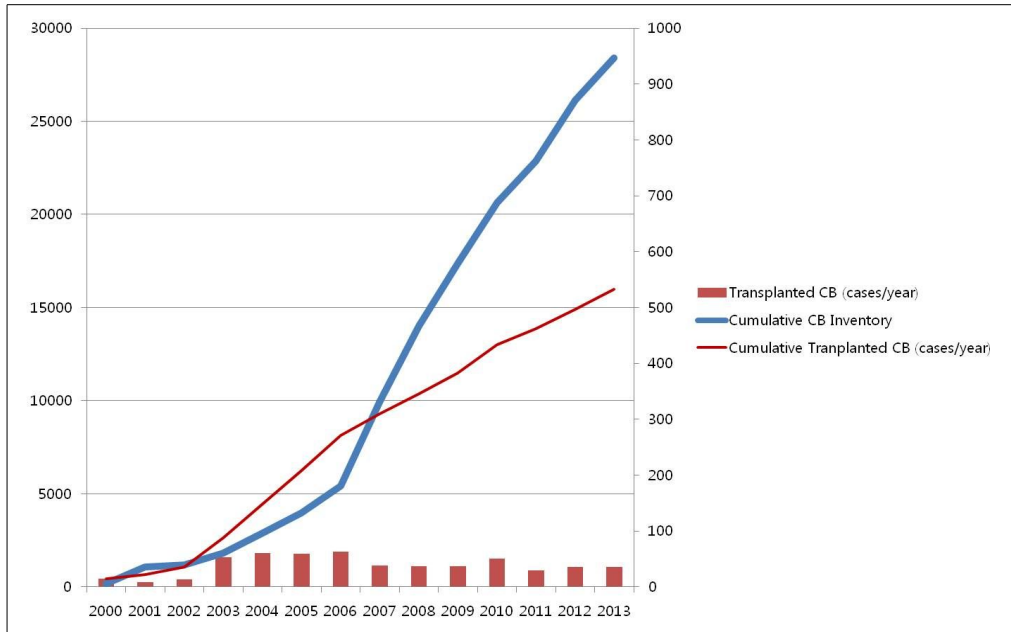
제대혈은행 관계자 교육

- 제대혈은행 관계자들에 대하여 제대혈 채취 안내서를 중심으로, 최소한 연 1-2회의 정기적인 교육이 필요함. 특히, 가장 많은 산부인과와 네트워크를 가지고 있는 서울시 보라매병원 제대혈은행이 주관하여, 전국의 제대혈은행 관계자들에 대한 정기 교육프로그램을 운영하게 하고, 프로그램 내용 중에 제대혈 채취 교육 프로그램을 운영하도록 하는 것이 가장 효율적임.
- 제대혈이식 임상 의사, 코디네이터, 제대혈채취 경험이 많은 산부인과의사들에게 강의를 의뢰함.

3.4. 적정 제대혈 보관량 및 기타 제대혈 활용 활성화 방안

3.4.1. 적정 제대혈 보관량

- 제대혈관리 및 연구에 관한 법률에 근거하여 7억개 이상의 유핵세포를 가진 기증 제대혈의 2013년말까지의 보관수는 28,400단위임 (2014, 제대혈정보센터 제공).



- 기증제대혈의 수요예측 및 적정 제대혈보관량에 대해서는 이영호의 2006년 보건 복지부 연구용역사업 최종보고서에서 밝힌 바 있음. 보고서에서는 당시의 국내 조혈모세포이식 대상환자수, 조직적합항원(HLA) 일치확률, 제대혈의 세포수와 환자의 체중 등을 고려하여 기증제대혈의 적정규모를 산출하였으며, 최소한 약 50,000 단위의 기증제대혈을 확보하는 것이 좋겠다고 보고하였음.
- HLA (A,B-저해상도, DRB1-고해상도)를 근거로하여 조사한 최근의 연구에서 송 등은 95%의 환자가 1개의 항원이 불일치하는 제대혈을 찾기 위해서는 우리나라에 최소한 50,000단위의 제대혈이 필요하다고 하였으며, A,B,DRB1 모두 고해상도 HLA를 이용하는 경우에는 100,000단위가 필요하다고 하였음.

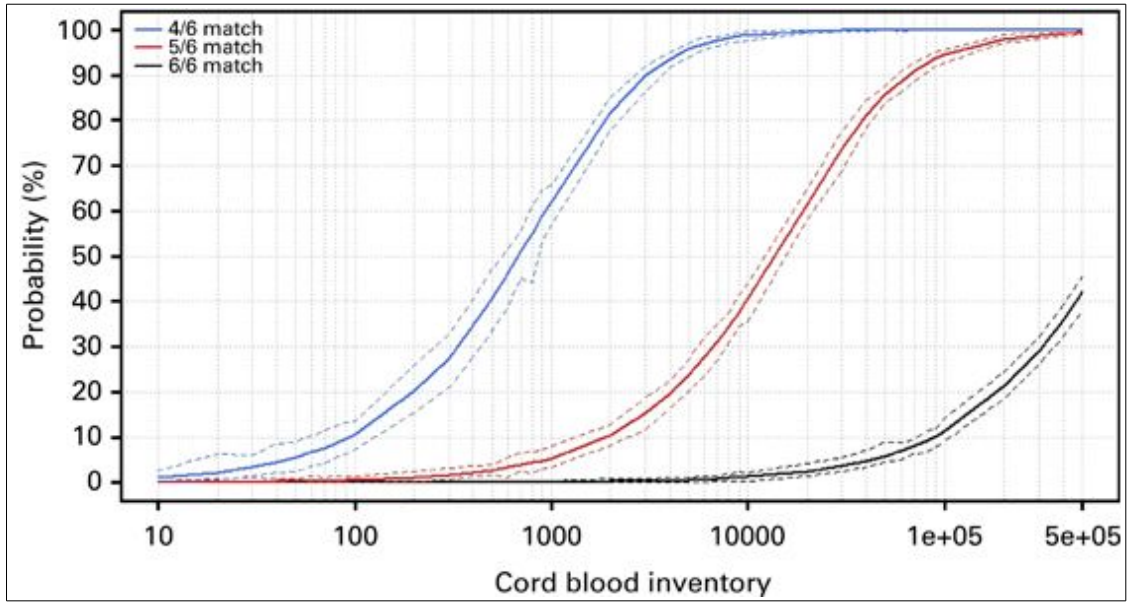


그림 1. HLA-A,-B,-DRB1 모두 고해상도 HLA 검사결과를 이용하는 경우 적합 제대혈을 찾을 가능성 (Song et al., Bone Marrow Transplant 2014)

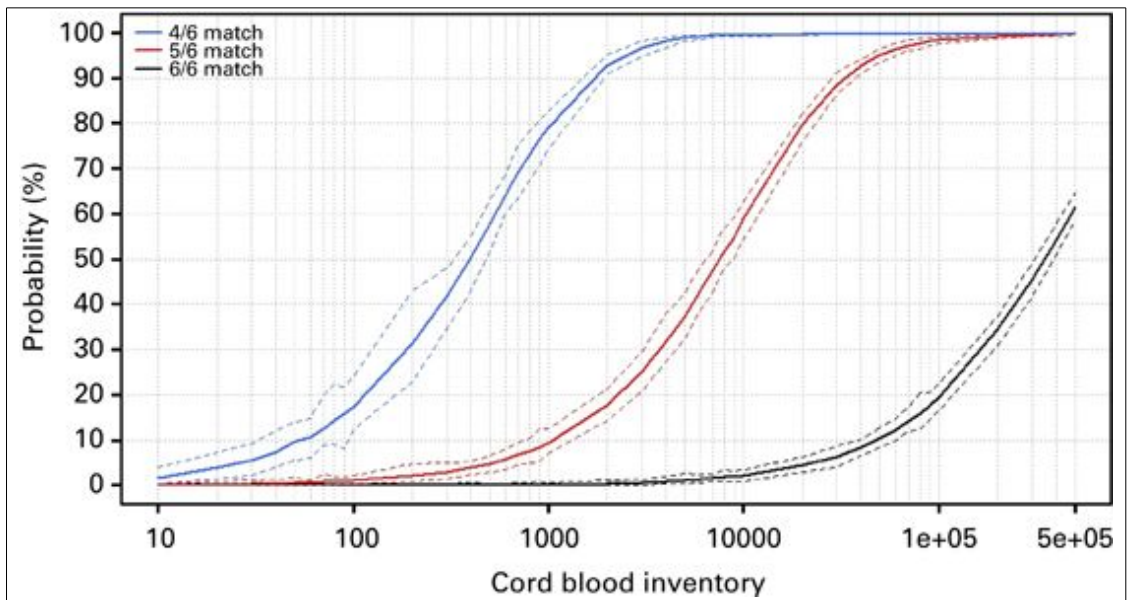


그림 2. HLA-A,-B는 저해상도, HLA-DRB1은 고해상도 검사결과를 이용하는 경우 적합 제대혈을 찾을 가능성 (Song et al., Bone Marrow Transplant 2014)

3.4.2. 제대혈 활용 활성화방안

제대혈이식에의 활용증대

- 세계적으로 기증제대혈의 활용도를 보면, 일본 JCBBN 자료에서는 47.5%로 아주 활용도가 높지만, 미국 NMDP 자료에서는 3.1%, 세계적 네트워크인 WMDA 자료에서는 3.1%로 조사됨. 그러나, 우리나라의 경우에는 1.3%로서 일본에 비하면 턱없이 낮으며, 세계적인 기준과 비교하더라도 많이 부족한 상태임.
- 우리나라에서 제대혈이식이 활성화되지 못하는 이유에 대하여 대한조혈모세포이식학회 이식전문가들에 대한 설문조사 결과를 보면, 이식경험부족, 보관 기증제대혈에 대한 불신, 고가의 기증제대혈 공급비용 등이 가장 장애물이 되고 있음. 그러나, 최근들어서 보관 기증제대혈에 대한 정부차원의 인증시스템을 확보하였으며 기증제대혈의 공급비용을 의료급여화하는 노력에 힘입어 기증제대혈의 활용은 증대될 것으로 예상함.
- 특히, 본 과제 결과물인 제대혈이식 길라잡이를 근거로 하여 지속적인 교육을 하면 기증제대혈의 활용도는 더욱 증가될 수 있음.

기타 제대혈 활용방안

- 기증제대혈의 세계적인 활용도를 보면, 세포수가 많은 제대혈을 효율적으로 관리하는 일본의 경우도 약 50%의 활용도까지 보이고 있음. 나머지 제대혈에 대한 보관기간과 활용에 관한 대안은 아직 없는 상태임.
- 제대혈이식에 활용되지 않는 기증제대혈은 실험연구용이나 세포치료 임상연구용 등으로의 활용은 가능할 것임. 그러나, 이렇게 다른 용도로 사용하기 위해서는 우리나라의 적정 제대혈 보관량인 최소한 10만 단위의 제대혈을 보관하고 있어야 하며, 대부분 세포수가 많은 제대혈이어야 함. 양질의 제대혈이 10만 단위 확보되면, 매년 새로이 확보되는 기증제대혈의 수만큼 세포수가 적으면서 장기간 보관된 제대혈부터 연구용으로 활용할 수 있도록 함.
- 연구용으로 활용하기 위한 기증제대혈의 관리는 국가차원에서 운영하고 있는 한국인체자원은행사업 (Korea Biobank Project)과 연계하여 관리하는 것이 가장 효율적이면서 바람직할 것임.

제4장. 연구결과 고찰 및 결론

4.1. 제대혈이식 임상 가이드북 (길라잡이) 발간

- 관련학회 제대혈이식 전문가들의 자문을 통하여 국내 실정에 맞도록 국내 최초의 길라잡이를 발간함.
- 제대혈이식을 위한 제대혈 검색방법과 제대혈 주입과정 등 기초적인 지식부터 제대혈이식 성적향상을 위한 제대혈 선택, 제대혈이식관련 합병증 관리 등과 같은 실제적인 길라잡이 역할을 할 수 있는 내용들을 포함하였음.
- 책자는 학회차원에서 비용을 부담하여 제작하여서 회원 개인들에게 배부하고 관련 학회 홈페이지 자료실에 게시함.
- 새로이 도입되는 최신 의학정보들을 참고하여 정기적인 개정작업이 필요할 것임.

4.2. 제대혈 채취 안내서 (길라잡이) 제정

- 외국의 제대혈 채취 안내서 뿐만 아니라, 국내의 각 제대혈은행에서 현재 사용하고 있는 제대혈채취 안내서 내용을 종합하여 국내실정에 맞도록 정리하였음.
- 국내 모든 제대혈은행에서 공히 활용할 수 있게 함으로써, 제대혈 채취의 전국적인 표준화를 가져올 수 있음. 이를 위하여, 개발된 제대혈 채취 안내서 원본 파일을 각 제대혈은행에 송부함.

4.3. 임상 의사 및 조혈모세포이식 코디네이터 교육프로그램

- 임상 의사들에 대한 교육은 제대혈이식 길라잡이의 내용에 따라 진행함. 관련 전문 학회 학술대회 기간 중에 1년에 2회에 걸쳐서 전체 내용을 분할해서 교육하며, 매년 새로이 개정되는 내용에 근거하여 집필자들에게 강의를 의뢰함.

- 조혈모세포이식 코디네이터들에 대한 교육은 대한조혈모세포이식학회 간호세션을 활용하여 연 1회 교육을 의뢰함. 교육내용으로는 제대혈 검색방법, 제대혈 선택방법, 제대혈 냉동보관 및 이송과정의 특성이해, 외국과의 반입반출 코디네이션 과정이해 등을 포함함. 코디네이터에 대한 교육은 제대혈이식 전문의사, 실무경험이 많은 코디네이터, KONOS 제대혈정보센터 전문가 등을 활용하여 강의 의뢰함.
- 제대혈은행 관계자들에 대하여 제대혈 채취 안내서를 중심으로, 최소한 연 1-2회의 정기적인 교육이 필요함. 특히, 가장 많은 산부인과와 네트워크를 가지고 있는 서울시 보라매병원 제대혈은행이 주관하여, 전국의 제대혈은행 관계자들에 대한 정기 교육프로그램을 운영하게 하고, 프로그램 내용 중에 제대혈 채취 교육 프로그램을 운영하도록 하는 것이 가장 효율적임.

4.4. 적정 제대혈 보관량 및 기타 제대혈 활용 활성화 방안

- 최근 제대혈이식 성적 향상을 위하여 가장 중요한 인자는 주입하는 제대혈의 총유핵세포수와 더불어 HLA 적합성여부임. 특히, 최근에는 HLA-A,B,DRB1 모두 고해상도 검사를 이용하여 제대혈을 선택하였을 때 생존율 향상을 가져오는 것으로 확인되었음. 따라서, 우리나라에서 HLA-A,B,DRB1 모두 고해상도 검사를 이용하여 최소한 1개의 항원이 틀린 제대혈을 찾을 확률이 약 95%가 되기 위해서는 최소한 100,000단위의 기증제대혈이 필요함.
- 양질의 제대혈이 10만 단위 확보되면, 매년 새로이 확보되는 기증제대혈의 수만큼 세포수가 적으면서 장기간 보관된 제대혈부터 연구용으로 활용할 수 있도록 함. 연구용으로 활용하기 위한 기증제대혈의 관리는 국가차원에서 운영하고 있는 한국인체자원은행사업 (Korea Biobank Project)과 연계하여 관리하는 것이 가장 효율적이면서 바람직할 것임.

제5장. 연구성과 및 활용계획

5.1. 연구성과

- 제대혈이식 길라잡이 개발
- 제대혈 채취 안내서 개발
- 제대혈이식 및 제대혈은행 관계자 교육프로그램 제안
- 우리나라 기증제대혈 적정보관량 제시
- 기증제대혈 활용방안 제시

5.2. 활용계획

- 제대혈이식 전문가, 코디네이터, 제대혈은행 관계자, 산부인과 의사들에 대한 교육용 자료로의 활용
- 제대혈이식 길라잡이를 기초로 해서 전국적인 임상시험 프로토콜로의 활용
- 국가적인 차원에서 기증제대혈은행 운영을 위한 중장기 계획 및 예산책정에 기초 자료로서 활용함.

제6장. 참고문헌

1. Lee YH. Cord Blood: from Garbage to Life-Saving Source. International Journal of Stem Cells 2009;2009:81-2.
2. Querol S, Gomez SG, Pagliuca A, Torrabadella M, Madrigal JA. Quality rather than quantity: the cord blood bank dilemma. Bone Marrow Transplant 2010;45:970-8.
3. 이영호, 임연정. 우리나라의 효율적인 조혈모세포 관리를 위한 제언. 대한혈액학회지 2008;43:203-18.
4. 한국조혈모세포은행협회 홈페이지. <http://www.kmdp.or.kr>.
5. 법제처. 제대혈 관리 및 연구에 관한 법률 3단 법령집. 2011.
6. Kim DJ. The past, present and future of bone marrow transplantation. Korean J Med Assoc 1995;39:522-40.
7. Lee YH. The prospect of the government management for cord blood in Korea -at the time of enactment of the Cord blood management and research act. Korean J Hematol 2010;45:1-2.
8. 이영호. 공여제대혈은행의 설립·운영체계 모형개발 및 네트워크 구축을 위한 관리체계 개발. 보건복지부 연구용역사업 보고서 2006.
9. 이영호. 조혈모세포 기증활성화를 위한 골수·제대혈·말초혈 조혈모세포 모집·조정기관 지침개발 및 운영 효율화 방안. 암정복추진연구개발사업보고서 2007.
10. 보건복지부. 제대혈은행 표준업무지침. 2006.
11. Lee YH, Kwon YH, Hwang K, et al. Analysis of stored and transplanted cord blood units from KoreaCORD: reappraisal of banking guidelines and selection strategy. Transfusion 2013;53:123-7.
12. The World Marrow Donor Association. <http://www.worldmarrow.org>.
13. AABB. Standards for Cellular Therapy Product Services. 2011.
14. NetCord-FACT. NetCord-FACT International Standards for cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration. 2010.
15. Laroche V, McKenna DH, Moroff G, Schierman T, Kadidlo D, McCullough J. Cell loss and recovery in umbilical cord blood processing: a comparison of postthaw and postwash samples. Transfusion 2005;45: 1909-16.

16. 질병관리본부 장기이식관리센터 홈페이지. <http://www.konos.go.kr/konosis/index.jsp>.
17. 질병보건 통합관리시스템. <https://is.cdc.go.kr/ccbase/pages/smain.jsp>.
18. National Marrow Donor Program. Number of transplants facilitated by the NMDP. http://marrow.org/Physicians/Outcomes_Data/Outcomes_Data.aspx.
19. The European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT activity survey. [http://www.ebmt.org/Contents/Research/TransplantActivitySurvey/Results/Documents/Survey_2010_website_set_Final_Nov2011%20\(1\).pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Research/TransplantActivitySurvey/Results/Documents/Survey_2010_website_set_Final_Nov2011%20(1).pdf).
20. Japan Marrow Donor Program. <http://www.jmdp.or.jp>.
21. Center for blood and marrow transplantation research. CIBMTR Report 2012. <http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Pages/index.aspx>
22. Rocha V. Cord blood donors. Education presentation in 16th Congress of the European Hematology Association. <http://www.multiwebcast.com/eha/2011/16th/7810/vanderson.rocha.cord.blood.donors.htm>.
23. Rocha V, Wagner JE, Jr., Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000;342:1846-54.
24. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-54.
25. Yoo KH, Lee SH, Sung KW, 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.
26. Gluckman E, Ruggeri A, Volt F, Cunha R, Boudjedir K, Rocha V, et al. Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol* 2011;154:441-7.
27. The World Marrow Donor Association (WMDA). Number of shipments done globally for unrelated patients. http://www.worldmarrow.org/fileadmin/Committees/CBWG/201201-01-CBWG-PICT-Unrelated_Shipments

.jpg.

28. National Marrow Donor Program. Number of transplants facilitated by the NMDP. http://marrow.org/Physicians/Outcomes_Data/Outcomes_Data.aspx#number.
29. The World Marrow Donor Association, International Donor Registry Conference 2012, Sydney, Australia, Global regulatory harmonisation. http://www.worldmarrow.org/fileadmin/Meeting/IDRC_Presentations/2012-IDRC-Sydney/20120505-Chapman.pdf
30. Song EY, Huh JY, Kim SY, et al. Estimation of size of cord blood inventory based on high-resolution typing of HLAs. Bone Marrow Transplant 2014;49:977-979.

제7장. 첨부서류

부록 1. 제대혈이식 길라잡이

부록 2. 제대혈 채취 안내서

[부록 1] 제대혈이식 길라잡이

[부록 2] 제대혈 채취 안내서