

골수이식

고신대학 의학부 내과학교실

박재후

Bone Marrow Transplantation

Jae Who Park

*Department of Internal Medicine
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

= Abstract =

Allogeneic bone marrow transplantation was carried out 23-year-old male with severe aplastic anemia from HLA identical sibling

Patient was conditioned with cyelophosphamide and fractionated total lymphoid irradiation.

The engraftment was identified with the increase of the penpheral blood cell counts and with the finding of bone marrow at Day+17 and discharged at Day+34.

Acute graft-versus-host disease(GVHD) was not developed. He is now in complete hematologic recovery and in good health more than 3 months, but is now under control with cyclosporin and trimethoprim-sulfamethoxazole

서 론

골수이식이란 대량 방사선치료나 약물요법으로 야기되는 치명적인 골수부전으로부터 환자를 구해 주거나 골수자체의 이상으로 제 기능을 못하는 골수를 정상적인 골수로 대체해주는 치료방법이다. 골수이식에 대한 최초의 시도는 1939년 Gold-induced-aplasia 환자를 대상으로 혈액형이 동일한 형제의 골수를 주

입하였으며 환자는 5일 후 사망하였다¹.

1968년 조직접합성항원이 알려지고 조혈모세포에 대한 개념의 정립, 새로운 항생제의 개발, 혈소판 수혈 등의 보존적 치료방법의 향상으로 인하여 최초의 성공적인 골수이식이 중증선천성 혼합면역결핍증(SCID)어린이에서 이루어졌다²⁾.

1969년에서 1975년 사이의 골수이식은 고식적인 약물치료에 실패한 백혈병 환자나 장기

간 Androgen, 부신피질호르몬과 다량의 수혈 치료를 받아온 재생불량성 빈혈환자가 대부분이었으나^{3,4)} 1975년 이후는 이런 질병을 가진 환자 중 임상경과가 경한 초기단계에 실시하였다.

전 세계를 통하여 골수이식센타의 수가 날로 증가하고 있으며⁵⁾ 1988년 7월 현재 골수이식을 받은 환자의 수는 2만명을 넘어섰으며 연간 5천례 이상의 새로운 골수이식이 행하여지고 있다.

지난 8년간 환자 자신의 골수를 이용한 자가 골수이식수도 꾸준히 증가하여 현재 그 수도 5천례 이상이다.

아울러 저자는 1990년 1월 중증재생불량성 빈혈(SAA)환자에서 동종골수이식을 실시하여 만족할만한 결과를 얻었기에 1례 보고하는 바이다.

증 례

23세 남자로 3개월 전 서울 모병원에서 SAA로 진단받아 집에 요양중, 시력장애와 전신쇠약감으로 입원하였음. 과거력상 특기할 만한 사항이 없었고 특히 수혈받은 적은 없다고 함. 이학적소견상 전신상태는 불량하였고 우울해 보였으며 안면은 창백했으며 망막출혈이 있었다. 검사실소견은 혈색소 3.3 g/dl, 혈구용적 9.1%, 백혈구 3,000/ul, 혈소판 19,000/ul, 교정망상구 0.2%였다. 흉부X-선 검사, 심전도검사, 생화학적검사, HBsAg등은 정상이었다.

골수검사상 세포충실도는 20% 미만이었다. 조직적합성 검사는 남동생(16세)과 일치하였으며(공여자 : A2, -, w62(15), -, DR2, - / 수혜자 : A2, -, w62(15), -, DR2, -), 혈액형은 공여자가 B⁺, 수혜자가 AB⁺였다. D-10일에 환자는 격리실에 옮겨졌으며 이후 Hickman catheter를 삽입하였다. 전처치는 수혜자에게 D-6에서 D-3까지 Cyclophosphamide 50mg/kg와 750rad 전신임파선 조사(TLI)를 D

-2 D-1에 나누어 조사한 후 D-0에 전신마취하여 수술실에서 공여자의 골수를 1980cc 뽑아서 무균조작실에서 Transfer bag에 옮겨 수혜자에게 정맥주사 하였다. 이때 주입된 유핵세포수는 $4.25 \times 10.8/\text{kg}$ 였다.

이식편대숙주반응(GVHD)을 줄이기 위해 Cyclosporin 3mg/kg #2로 D-부터 계속 사용하였으며 D+1, D+3, D+6, D+11에 Methotrexate 10mg/m²를, Leucovorin은 D+1에서 D+15까지 사용하였다.

D+17에 백혈구 1,200/ul(호중구 21%), 혈소판 13만/ul, 교정망상구 0.7%, 골수검사상 세포충실도가 30%였고, 전 조혈세포의 증가가 나타나 engraftment 됐음을 확인하였다. D+34에 퇴원하였음.

골수이식치료기간 중 환자는 격리실에서 무균적 처리를 받아야 하며 충분한 영양공급, 적절한 항생제 사용, 수혈 등의 보존적 치료도 철저히 하였음.

현재 환자는 골수이식 4개월째로 Karnofsky 성취도 100%로 외래에서 follow-up 중임.

골수이식의 방법

1. 공여자의 선택

대부분의 골수공여자는 유전적으로 서로 다른 동종개체(allogeneic)로 HLA-A,B,DR그리고 D가 동일한 형제, 자매이다.

HLA항원의 유전자는 6번염색체 short arm에 위치하고 있다.

모든 개체는 양부모로부터 HLA-haplotype로 유전되므로 한 가족에서는 4가지의 haplotype만 나타나게 되어 형제, 자매간에 조직적합성 항원이 일치할 확률은 $1-(3/4)^n$ (n : 형제수)이다.

유전적으로 완전히 동일한 경우(syngeneic)가 골수이식의 가장 이상적인 공여자가 하겠다.

최근에는 가족중 HLA non-identical 공여자

에 대한 연구가 한창으로 two haplotype 중 one haplotype가 동일하고 non-shared haplotype의 HLA좌 중 1개 또는 그 이상이 phenotypically matched된 경우로서 공여자로서의 가능성이 10% 정도이다. phenotypically HLA-identical unrelated 공여자에서도 성공적인 이식이 이루어지고 있으며 최근 matched sibling이 없는 환자에서 자가골수이식이 행해지고 있다.

2. 골수의 수확과 주입방법 (Harvesting & Infusion)

전신마취 하에서 공여자의 장능골에서 여러 곳을 천자하며 골수를 흡입채취하는데 성인의 경우 보통 400ml~1,000ml 정도가 필요하며⁷⁾, 채취한 골수는 헤파린이 든 조직배양액에 부유시킨 다음 지방이나 골편 등을 제거하기 위하여 mesh를 통해 주입시킨다.

주입된 조혈모세포는 전신혈액순환 후 골수강내로 "homing"하게 된다.

공여자에서 생길 수 있는 합병증은 골수천자부위의 일시적인 국소통증외에는 특별한 것이 없으나 아주 드물게 심정지, 심실성 빈맥증, 흡입성폐렴, 폐혈증 등이 보고되고 있다.

3. 골수의 냉동보관 (Oryopreservation)

약물요법 후 관해된 환자의 골수를 수확하였다가 필요시 자신에게 재주입시킬 때까지 초저온 냉동 보관시켜두는 방법으로 냉동보관 전에 단세포항체와 보체, 면역독소, 4-hydroperoxycyclophosphamide 등을 이용하여 clonogenic 백혈병세포를 제거하는 조작을 하기도 한다.

24시간 이상 골수를 냉동 보관시는 적혈구를 제거하고 유효세포만 든 plastic bag에 cryoprotective agent인 dimethylsulfoxide(DMSO)를 첨가시켜 freezing 동안 세포 내에서 발생하는 얼음결정의 형성을 방지하도록

해야 한다.

저온과정은 -80°C 까지는 단계적으로 서서히 이루어지며 그 이후는 바로 -196°C 의 액화질소탱크에 넣어서 보관하게 된다.

동물실험 및 현재까지 임상에서 나타난 자료는 조혈모세포는 초저온냉동상태에서 수개월 또는 수년이상 살아있다고 한다.

냉동보관된 골수의 주입은 동종골수이식과 마찬가지로 환자를 충분히 전처치한 후 plastic bag을 액화질소탱크에서 꺼내어 37°C water bath에 녹인 다음, 세포내 삼투압차이에 의한 합병증을 줄이기 위해 Hanks balanced salt solution(HBSS)으로 천천히 용해시킨 후 정맥을 통해 주입하면 된다.

4. 전처치(Conditioning)

골수이식에 있어 전처치는 골수이식의 성공여부에 가장 중요한 역할을 하며 그 목적은 첫째, 환자의 면역력을 억제시켜 공여자의 골수에 대한 수혜자의 거부반응이 안 생기도록 하는 것이고 둘째, 백혈병 등의 경우는 면역억제를 받은 경우와 이식 전후에 사용된 면역억제제 외에 암세포의 제거에 있다.

재생불량성 빈혈의 경우 초기에는 전처치로 Cyclophosphamide만 사용하였으며 이때는 거부반응의 빈도가 높았었다. 최근에는 Cyclophosphamide 이외에 3-Gy 전신 방사선 조사(TBI) 7,5Gy 전신임파선조사(TNI) 그 밖에 ALG와 Procarbazine 병용 또는 공여자의 buffy coat 투여 등의 방법으로 장기생존율은 50~75% 이상으로 높아졌다.

백혈병의 전처치는 Cyclophosphamide와 TBI(8)를 시행하는 것이 가장 보편적인 방법으로 선량은 $2.5\sim 85\text{cGy/min}$ 로 조사되며 방사선 source로는 Cobalt 60이나 Linear accelerator를 이용하여 총 투여량은 $50\sim 1575\text{Gy}$ 정도이며 주는 방법은 1회(single) 또는 나누어서(fractionation) 주는 방법이 있으며 최근에 와서는 방사선에 의한 장기 부작용을 줄이

기 위해 fractionation해서 주고 있다.

선천성 혼합면역결핍증(SCID) 환자의 경우는 수혜자의 면역이 전혀 없는 상태이므로 전 처치 없이 바로 골수이식을 시행한다.

5. 이식 후 안착(Engraftment)의 증명

Engraftment는 과립구나 혈소판의 증가 및 망상구의 출현으로 시작되며 과립구수가 평균 1,000/ μ l되는 기간은 4주 정도이며 혈소판은 이보다 1~2주 뒤에 올라간다. engraftment의 증명은 환자로부터 공여자세포 등을 찾아내는 것으로 그 방법으로는 염색체 검사, 적혈구항원검사, 적혈구 및 백혈구의 isozyme검사, 그 밖에 restriction fragment length polymorphism 등을 분석하여 확인될 수 있다. 대부분의 환자는 조혈세포에서 공여자와 수혜자의 혼합된 모양(chimerism)을 보이거나 시간이 경과함에 따라 공여자의 세포형태로 바뀌어 간다.

6. 이식 후의 환자관리

골수의 무형성기는 보통 이식 후 2~6주간으로 이때는 주로 세균성감염이나 진균 감염에 걸리기 쉬우므로 환자는 무균적 상태를 잘 유지시켜 감염을 예방하여야 하며 또한 이때는 면역기능이 거의 없으므로 수혈에 의한 이식편대숙주 반응(GVHD)을 일으키기 쉬우므로 이를 막기 위해 1500rad 방사선 조사한 혈액의 수혈을 받아야 한다.

대부분의 환자는 강력한 전처치로 인하여 오심, 구토 등의 위장장애나 구강염, 심한 위장관 점막염 등으로 인해 경구투여가 불가능한 경우가 많으며 Hickman catheter에 의한 경피적 영양 공급이 필수적이며 Laminar air flow room은 골수무형성기의 치료동안에 꼭 필요한가에 대한 것은 아직도 이론이 많다.

골수이식의 임상

현재까지 골수이식으로 치료가능한 질환은

골수기능부전질환, 백혈병 등의 종양질환 그리고 유전질환 등이다 (Table 1).

1. 재생불량성 빈혈

1972년 Thomas 등⁹⁾은 중증재생불량성 빈혈(SAA) 환자에서 처음으로 골수이식을 성공하였다.

SAA의 경우 진단당시 수혈받은 과거력이 없는 환자의 경우는 혈구세포항원에 전혀 감작되어 있지 않은 상태이므로 장기생존율이 80%이상이나 수혈받은 경우는 장기 생존율이 45% 정도로 현저한 차이를 보이므로 SAA는 진단받는 즉시 바로 이식하는 것이 가장 좋은 치료방법이라 하겠다.

최근에는 보다 다양한 전처치를 하여 수혈받은 환자의 장기생존율도 많은 향상을 보이고 있다(50~75%).

연령이 골수이식의 성공에 중요한 인자란 사실은 잘 알려져 있으며 특히 40세 이상인 경우는 골수이식보다는 ATG(antithymocyte globulin) 등의 치료가 더 효과적이라는 견해가 많다¹⁰⁾.

2. 백혈병의 골수이식

급성백혈병의 첫번째 관해서나 만성골수성 백혈병의 첫번째 관성기 때 이식한 경우 장기생존율은 45~75%이며^{11,12,13,14,15,16)}, 급성백혈병의 두번째 관해서나 만성골수성 백혈병의 과도기 때 이식한 경우의 장기생존율은 20~45%이며 이보다 더 진행된 경우는 5~25%로 장기간의 효과를 기대할 수가 없다.

급성골수성 백혈병의 1차 재발이나 2차 관해시의 치료결과의 차이는 별로 없다^{17,18)}. 일반적으로 젊은 연령층에서 더 나은 결과를 보이고 있으며 골수이식과 약물요법에 대한 비교는 통계적으로 약간 차이는 있으나 이식의 성적이 더 좋은 것으로 되어 있다^{19,20)}.

급성골수성 백혈병의 경우 약물요법에 의한 3년 생존율은 15~35%인데 반하여 첫번째 관

해 후 골수이식한 경우는 55%에서 4.25~6.25년 생존하고 있다.

3. 유전질환

1968년 처음으로 중증혼합형 면역결핍증(SCID)환아에서 BMT가 성공한 이래²⁾ 1984년 4월까지 118개의 골수이식센터에서 251례를 보고하고 있으며 이는 전체 BMT환자의 10%에 해당된다.

4. 각종 암에서의 자가골수이식

이 치료는 상당히 진행된 불응성 암치료에 이용되는 방법으로 대량의 방사선 및 약물 치료후 미리 저장시켜 둔 자신의 골수를 재주입하는 치료법으로 주로 임파종²¹⁾, 호지킨스병²²⁾이 해당되며 15~35%에서 장기생존하는 것을 볼 수 있다.

급성백혈병의 자가골수이식은 재발 위험율이 높으로 첫번째 또는 두번째 관해시 자가골수이식한 환자의 경우는 더이상의 치료를 안 해도 재발없이 지내는 경우가 시도되고 있으나 그 결과는 역시 불확실하다²³⁾.

그밖에 자가골수이식이 가능한 고형암으로는 신경아세포종²⁴⁾, Glioblastoma multiforme²⁵⁾, 대장암, 유방암, 골수종암, 흑색종 등이 있다.

골수이식의 합병증

1. 감염증(Infection)

Fig 1에 나와 있듯이 초기감염은 이식 후 engraft가 되는 첫 2~4주 동안을 말하며 이때는 과립구감소와 면역기능저하로 인한 그람 음성균 특히 녹농균, 대장균의 감염이나 그람 양성균중에 포도상구균 그리고 진균감염 등이 문제가 된다.

이런 감염증은 과립구가 1,000/ul 이상되면 감염의 위험에서 벗어나게 된다. 중기의 감염은 engraft된 후부터 이식후 100일까지를 말하며 이때는 급성이식편대숙주반응(GVHD)과 동반된 cytomegalovirus(CMV)에 의한 간질성 폐렴이 잘 생기는 시기로 이때가 골수이식 후 가장 사망율이 높다. 후기의 감염은 골수이식 수개월 도는 수년 후에 나타나며 이때는 주로

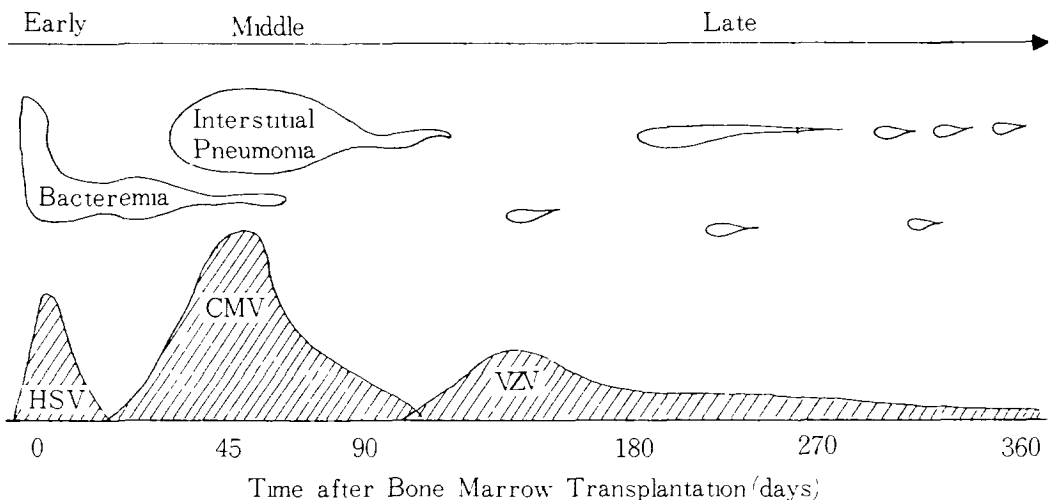


Fig. 1. Schematic description of infections occurring after bone marrow transplantation. Time is divided into "early"(days 0-21), "middle"(days 22-100), and "late"(days after 100) HSV, herpes simplex virus, CMV, cytomegalovirus, VZV, varicella zoster virus

Table 1. Disorders Treated with Bone Mar row transplantaton

Malignant disorders	Marrow failure	Inherited disorders
Acute lymphoblastic leukemia	Aplastic anemia	Severe combined immunodeficiency
Acute nonlymphoblastic leukemia	Fanconi's anemia	Wiskott-Aldrich syndrome
Chronic granulocyted leukemia	Paroxysmal nocturnal	Chronic granulomatous disease
Hairy cell leukemia	hemoglobinuria	Chediak-Higashi syndrome
Pre leukemia	Myelofibrosis	Diamond-Blackfan syndrome
Hodgkin's lymphoma		Osteopetrosis
Non-Hodgkin's lymphoma		Generalized metabolic disease
Myeloma		Hurler's disease
Neuroblastoma		Gaucher's disease
Small cell lung carcinoma		Lesch-Nyhan syndrome
Breast cancer		Metachromatic leukodystrophy
Other selected solid tumors		Adenosine deaminase deficiency
		Thalassemia major
		Sickle cell disease

varicella zoster virus(VZV)나 그람양성균이 관여한다.

2. Veno-Occlusive Disease(VOD)

간에서 발생하는 VOD는 골수이식 전처치와 관련이 있으며 이식한 환자의 20~40%에서 발생한다고 하며 사망율은 50% 이상이며 선행간질환을 가졌던 환자에서 발생위험율이 높다고 한다.

3. 거부반응

이식 후의 거부반응은 주로 환자의 T-임파구 자연살해세포가 관여하는 것으로 알려져 있으며 공여자와 수혜자간의 조직적합성항원의 불일치, T-임파구를 제거한 골수이식, 주입된 유헥세포수가 $3 \times 10^6/\text{kg}$ 미만인 경우, 그 밖의 중요한 인자로 이식 전에 공여자의 수혈을 받은 경우와 이식 전후에 사용된 면역억제제의 종류와 방사선 조사 등의 영향을 받는다.

4. 이식편대숙주거부반응 (Graft-Versus-Host-Reacton)

급성형과 만성형으로 나뉘어지며 급성형은 골수이식환자의 약 30~70%에서 이식후 20~100일 사이에 발생하며 주입된 공여자의 T-임파구에 의해 피부, 위장관, 간 등의 손상을 입히며 소아에 비해 성인에 더 빈번하며 이중의 과반수는 감염증 특히 CMV로 인한 간질성폐렴으로 사망한다.

예방목적은 Cyclosporin, Methotrexate 등을 단독 혹은 병용하여 3~6개월^{26,27)} 사용하거나 공여자의 골수에서 T-임파구를 lectin²⁸⁾, 4-hydroperoxycyclophosphamide²⁹⁾, MoAbs³⁰⁾, 또는 immunotoxin³¹⁾ 등으로 제거하기도 한다.

치료는 대량의 부신피질호르몬, Cyclosporin, ATG 등을 사용하나 결과는 만족스럽지 못하다. 만성형은 15~40%에서 발생하여 골수이식 후 100일 지나서 서서히 나타나며 급성형 GVHD가 없었던 경우에도 발생할 수 있

다.

증상으로는 피부착색, 근위축, 경피성 변화 등의 피부질환과 구강점막염, 각결막염, 위장관장애, 간질환 폐기능저하, 면역결핍 등이 있으며 감염의 위험이 높다. 조직학적으로는 교원성 혈관질환과 유사하며 치료는 prednisone과 Procarbazine, Cyclophosphamide 또는 Azathioprine을 병용하면 80% 이상에서 효과가 있다고 한다.

5. 재발(Relapse)

골수이식 후 백혈병의 재발은 BMT 당시의 환자의 질병상태와 밀접한 관련이 있다. 급성 백혈병의 첫번째 관해시 BMT한 경우 재발율이 15~20%인데 반해 보다 진행된 경우에 이식한 경우는 재발율이 40~70%로 아주 높게 나타나고 있다.

재발시기는 이식 후 2년 이내에 거의 나타나고 그 이후는 급격히 줄어들고 있다³².

재발되는 세포의 형태는 공여자형이 대부분이나 드물게 수혜자형도 보고되고 있다.

6. 면역성 용혈(Immune Hemolysis)

주로 주ABO혈액형의 불일치로 인해서 나타나며 minor mismatch때도 드물게 일어날 수 있다. 치료는 부신피질호르몬이나 혈장교환술(plasma exchange)을 하며 보다 중요한 것은 예방으로 미리 대량의 plasma exchange를 하여 A 혹은 B형에 대한 항체를 제거하거나 또는 공혈자의 골수세포 중에서 적혈구를 제거해 줌으로 심한 용혈성 반응을 피할 수 있다^{33 35}.

7. 백내장(Cataract)

TBI의 합병증으로 나타나며 최근에는 나누어(fractionation) 조사함으로 인해 빈도가 많이 줄어들었다.

8. 백질뇌증(Leukoencephalopathy)

중추신경계를 침범한 백혈병 환자에서 반복된 중추신경계 내로의 약물치료나 방사선치료를 받은 환자에서 흔히 발생한다.

9. 내분비계 이상(Endocrine Disorder)

TBI 합병증으로 나타나며 갑상선기능저하증, 불임증, 성장장애 등이 있다.

결 론

현재 실험이나 임상치료를 통해 골수이식에 대한 상당히 고무적인 결과가 나와 있으나 아직도 해결해야 할 많은 문제가 있다.

이들 과제로는 새로운 전처치법의 개발, 조직합성항원이 불일치하는 경우의 골수이식, 자가골수이식에 있어서 Purging, GVHD의 예방과 치료, CMV 감염의 예방과 치료, 최근 개발된 조혈모세포 성장인자의 치료에 응용 등등이 있다.

골수이식은 눈부신 발전을 통해 멀지않은 장래에 골수와 관련된 질환의 가장 성공적인 치료방식이 될 것으로 생각되어진다.

REFERENCES

1. Osgood EE, Riddle MC, Matthews TJ Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow ; case report. Ann Intern Med 13 : 357, 1939
2. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD , et al : Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic Immunological deficiency. Lancet 1366, 1968
3. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al : One hundred patients with vacute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic

- marrow transplantation. *Blood* 49 : 511, 1977
4. Storb R, Thomas ED, Buckner DC, et al : Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia. *Blood* 43 : 157, 1974
5. Bortin M, Rimm A : Increasing utilization of bone marrow transplantation. *Transplantation* 42 : 229, 1986
6. Armitage JO : New frontiers in cancer chemotherapy? *J Clin Oncol* 4 : 1577, 1986
7. Thomas ED, Storb R : Technique for marrow grafting. *Blood* 36 : 507-515, 1970
8. Thomas ED, Storb R, Clift RA et al : Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 292 : 832-902, 1975
9. Thomas ED, Buckner CD, Storb R : Aplastic anemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1 : 284-1972
10. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, Appelbaum FR, Clift RA, Deeg HJ, Doney K, Hansen JA, Prentice RL, Sanders JE, Stewart P, Sullivan KM, Witherspoon RP : Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin Hematol* 21 : 27-35, 1984
11. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al : Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N engl J Med* 309-1347, 1983
12. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP : Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 70 : 1382, 1987
13. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al : Marrow transplantaton for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 301 : 598, 1979
14. Mcglave PB, Haake RJ, Bostrom BC, et al : Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 71 : 1512, 1988
15. Goldman JM, Apperley JF, Jones L, et al : Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 314 : 202, 1982
16. Blume KG, Forman SJ, Synder DS, et al : allogneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Tansplantaton* 43 : 1987
17. Applebaum FR, Clift RA, Buckner CD, et al : Allogeneic marrow transplantation for nonlymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood* 61 : 949, 1983
18. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al : The treatment of acute nonlymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2 : 243, 1987
19. Appelbaum FR, Dahlberg S, Thomas ED, et al : Bone marrow transplantation of chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphoblastic leukemia. *Ann Intern Med* 101 : 581, 1984
20. Champlin RE, Ho WG, Gale RP, et al : Treatment of acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 102 : 285, 1985
21. Dicke KA, Spitzer G, Jagannath

- S(Eds) : Autologous Bone Marrow Transplant. University of Texas, MD Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston, 1987
22. Carea AM, Santini G, Giordano D, et al : High-dose chemotherapy and non-frozen autologous bone marrow transplantation in relapsed advanced Lymphomas or those resistant to conventional chemotherapy. *Cancer* 54 : 283, 1984
 23. Gorin NC, Douay L, Laporte JP, et al : Autologous bone marrow transplantation using marrow incubated with Asta Z 7557 in adult acute leukemia. *Blood* 67 : 1367, 1986
 24. Seeger RC, Reynolds CP, Moss TJ, al In : Autologous Bone Marrow Transplantation, edited by KA Dicke, G Spitzer, S Jagannath. University of Texas, MD anderson Hospital and Tumor Institute at Houston, 1987
 25. Johnson DB, Thompson JM, Corwin JA, et al : Prolongation of survival for high-grade malignant gliomas with adjuvant high-dose BCNU and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 5 : 783, 1987
 26. Ringden O, Backman L, Lonnqvist B, Heimdahl A, Lindholm A, Bolme P, Gahrton G : A Randomized trial comparing use of cycloporine and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in bone marrow transplant recipients with haematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 1 : 41-51, 1986
 27. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, et al : Methotrexate and cyclosporin compared with cyclosporin alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after bone marrow transplantation for leukemia *N Engl J Med* 314-735, 1986
 28. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, Pollack MS, et al : Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A,B,C,DR incompatible parent marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood* 61 : 341-348, 1983
 29. Siena S, Castro-Malaspina H, Gulati SC, Lu L, et al : Effects of in vitro purging with 4-hydroperoxycyclophosphamide on the hematopoietic and microenvironmental elements of human bone marrow. *Blood* 65 : 655-662, 1985
 30. Mitsuyasu RT, Champlin RE, Gale RP, Ho W, Lenarsky C, et al : Treatment of Donor bone marrow with monoclonal anti-T cell antibody and complement for the prevention of graft-versus-host disease, A prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Int Med* 105 : 20-26, 1986
 31. Vallera DA, Kersey JH, Quinones RP, et al : Antibody-ricin conjugates ; Purgative reagents for murine and human allogeneic bone marrow transplantation, in Gale RP(ed) ; Recent Advances in Bone Marrow Transplantation. New York Alan Liss 209-222, 1983
 32. Witherspoon R, Flourmoy N, Thomas ED, et al : Recurrence of acute leukemia more than two years after allogeneic marrow grafting. *Exp Hematol* 14 : 178, 1986

33. Gale RP, Feig SA, Ho W, et al : ABO blood group system and bone marrow transplantation. Blood 50 : 185-94, 1977
34. Dinsmore RE, Reich LM, Kapoor NA, et al : ABH incompatible bone marrow transplantation ; removal of erythrocytes by starch sedimentation. Br J Haemat 54 : 441-449, 1983
35. Braine HG, Sensenbrenner LL, Wright SK, et al : Bone Marrow transplantation with major ABO Blood group incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infusion. Blood 60 : 420-425, 1982
-