소아과 : 제 44 권 제 10 호 2001년

□원 저□

주기성 호중구 감소증 환아에서 G-CSF 및 GM-CSF의 혈중 농도와 조혈성장인자에 대한 CFU-GM 집락형성능의 변화

한동대학교 선린병원 소아과, 임상병리과*, 계명대학교 의과대학 소아과학교실†,
임상병리학교실‡, 경북대학교 의과대학 소아과학교실§

이연경 · 김석헌 · 김광우 · 이 순* · 김흥식† · 전동석‡ · 이건수§

Serum Level of G-CSF and GM-CSF and CFU-GM Response to Hematopoietic Growth Factors in a Patient with Cyclic Neutropenia

Youn-Kyung Lee, M.D., Seok-Hun Kim, M.D., Kwang-Woo Kim, M.D.
Soon Lee, M.D.*, Heung-Sik Kim, M.D.†, Dong-Seok Chun, M.D.‡ and Kun-Soo Lee, M.D.§

Department of Pediatrics, Clinical Pathology, Sunlin Hospital, Handong University, Pohang*
Department of Pediatrics†, Clinical Pathology‡, College of Medicine, Keimyung University,
Department of Pediatrics§, College of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Purpose : Serum levels of G-CSF and GM-CSF were measured and CFU-GM assay using G-CSF, GM-CSF and SCF was conducted to evaluate the influence of hematopoietic growth factor on the precursor cells of cyclic neutropenia.

Methods : A 7-year-old male with cyclic neutropenia was studied. Marrow mononuclear cells were isolated at neutrophil nadir and recovery and cultured in methylcellulose media with or without G-CSF, GM- CSF and SCF. CD34 positive cells were evaluated using flow cytometry. Serum levels of G-CSF and GM-CSF were measured by ELISA.

Results : The Numbers of CFU-GM without growth factors were 50 at neutrophil nadir and 33 at the recovery phase in the patient and show increased colony forming capacity. CD34 positive cells were 9.32% at nadir and 14.17% at recovery. Increasement of CFU-GM with G-CSF at nadir and recovery were 46% and 118% and those with GM-CSF were 70% and 78% respectively, compared with 54.4% and 78.2% in control groups. In contrast, the presence of SCF did not enhance CFU-GM number in the patient, but in the control group, increasement with SCF was 28.9 %. There an was inverse relationship between serum G-CSF levels and peripheral neutrophil count whereas those of GM-CSF were constant.

Conclusion : Serum G-CSF level showed inverse relationship with neutrophil counts. The response of progenitor cells to G-CSF and GM-CSF was not impaired. The presence of SCF did not enhance CFU-GM number in the patient. This result suggests that the abnormality in hematopoiesis in cyclic neutropenia may involve more immature progenitor cells responsive to SCF. (J Korean Pediatr Soc 2001;44:1168-1175)

Key Words : Cyclic neutropenia, G-CSF, GM-CSF, SCF, CFU-GM, CD34

접수 : 2001년 6월 2일, 승인 : 2001년 7월 23일
책임저자 : 이연경, 한동대학교 선린병원 소아과 Tel : 054)245-5000 Fax : 054)247-9559

서 론

주기성 호중구 감소증(cyclic neutropenia)은 말초 혈액내 호중구 수가 약 21일의 일정한 주기로 반복하여 감소하는 드문 혈액 질환으로[1-5] 호중구 이외에 단핵구, 림프구, 호산구, 혈소판, 망상적혈구 등도 주기적 변동을 보여서 주기적 조혈(cyclic hematopoiesis)이라고도 하며[5-7], 말초 혈액 뿐 아니라 골수 내의 세포 구성이나 수도 주기적으로 변하는 특징적인 혈액학적 양상을 보인다. 정확한 발병 기전은 아직 밝혀지지 않았지만 골수 이식에 의해 병이 전이되는 것[8]으로 보아 조혈모세포(hematopoietic stem cell)의 조절 장애가 원인으로 생각되어지며 조혈 작용에 관여하는 조혈성장인자와 이에 대한 모세포의 반응이 연구의 대상이 되어왔다. 과립구 집락자극인자(granulocyte colony stimulating factor : G-CSF)와 과립구 대식세포 집락자극인자(granulocyte macrophage colony stimulating factor : GM-CSF), 및 stem cell factor(SCF)와 같은 조혈 성장 인자들은 조혈모세포의 증식과 분화에 필수적이며 또한 특정 성장인자는 모세포 분화 과정에서 특정 단계와 계열에 선택적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 따라서 각각의 성장인자에 대한 모세포 반응의 연구는 장애가 일어난 단계를 제시하여 병태 생리의 이해에 도움을 준다. Wright 등[9]은 주기성 호중구 감소증 환아에서 G-CSF와 GM- CSF의 치료 효과를 비교한 임상 실험에서 G-CSF의 치료가 평균 호중구 수를 증가시키고 주기의 간격은 단축시키는 효과가 있지만 이 병의 특징적인 소견인 호중구의 주기적 변동은 없애지 못하며 오히려 진폭을 증가시키는데 반해 GM-CSF의 치료시 평균 호중구 수의 증가는 미미하나 호중구의 주기적 변동은 소멸되어 G-CSF 뿐 아니라 GM-CSF에도 반응하는 골수계 전구 세포의 결함을 원인으로 제시하였다. 또한 성장인자에 대한 과립구 대식세포 집락형성단위(colony forming unit-granulocyte macrophage : CFU-GM)나 과립구 집락형성단위(colony forming unit-granulocyte : CFU-G)의 반응에 대한 연구에서 Tsunogake 등[10]은 G-CSF와 GM-CSF에 대한 CFU- G의 반응이 둔화되어 나타난다고 하였고, Takami 등[11]도 G-CSF에 대한 CFU-GM의 반응이 둔화되고 SCF와 G-CSF를 동시에 사용하였을 때 나타나는 상승 효과가 결여되었다고 보고하였다. 저자들은 주기성 호중구 감소증 환아에서 말초 혈액 호중구 수에 따른 G-CSF 및 GM-CSF의 혈중농도의 변화를 알아보고, G-CSF, GM-CSF 및 SCF가 CFU-GM 형성에 미치는 영향을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

7세된 남아로 반복되는 피부감염과 발열, 구내염을 주소로 2000년 12월 본원 외래를 방문하였다. 당시 말초 혈액 검사상 백혈구수 4,200/mm^3(호중구 0%, 림프구 36%, 비정형 림프구 5%, 단핵구 59%)으로 절대 호중구 수가 0/mm^{3}이었다. 과거력에서 영아기부터 고열과 구내염, 피부 감염, 경부 림프선염 등이 반복되어 피부 감염으로 3회 항문 주위 농양과 폐렴으로 각각 1회씩 타 병원에서 입원 치료한 병력이 있었다. 이후 반복적인 말초 혈액 검사를 통하여 21일 주기의 주기성 호중구 감소증으로 확진 받았으며 호중구 최하치는 0/mm^3, 최대치는 2,200/mm^{3}이고 호중구 수가 200/mm^3 이하인 기간은 5-8일이었다. 환아의 부모와 형제들은 과거력상 특별한 병력이 없었으며 말초 혈액 검사상 모두 정상 소견을 보였다. 대조군은 소아 종양으로 치료 종료 후 6개월 이상 경과한 4명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

9주 동안 1주에 3회 이상 말초 혈액 검사를 시행하여 백혈구 수 및 백분율을 구하여 총 3회의 주기를 확인하였으며 동시에 G-CSF 및 GM-CSF의 혈중농도를 측정하였다. 또한 호중구 감소기와 회복기에 골수단핵세포를 채취하여 조혈모세포 표현형인 CD34 양성 세포를 측정하고 이들 세포를 배양하여 G-CSF, GM-CSF 및 SCF에 대한 CFU-GM 집락형성을 관찰하였다.

1) 혈중 G-CSF 및 GM-CSF의 측정

1주에 3회 말초 혈액을 채취하여 2,500 rpm으로 15분간 원심 분리한 후 상청액을 분리하여 영하 40℃에서 냉동 보관하였다가 G-CSF는 R&D System사(Minneapolis, MN)의 Quantikine Human G-CSF Immunoassay kit를 이용하여 측정하였으며 GM-

CSF는 Human GM-CSF ELISA kit(Genzyme Corporation, Boston MA)를 이용하여 측정하였다.

2) CD34 측정 및 CFU-GM 배양

호중구 감소기와 회복기에 각각 5 mL의 골수혈을 채취하여 Ficoll-paque(Pharmacia, Biotech, Sweden) 2.5 mL를 첨가하여 2,000 rpm으로 25분간 원심 후 단핵구를 분리하고 RPMI(GIBCO, USA)로 2회 세척하여 이용하였다. 35 mL Petri dish에 각각 1 mL의 methylcellulose(StemCell Technologies, Inc. Vancouver, B.C.)와 2.5×10^4개의 골수단핵세포를 섞어서 주입한 후 각각 2개의 dish에는 1,000 ng/mL의 G-CSF와 GM-CSF, 100 ng/mL의 SCF 중 한가지를 첨가하고 2개의 dish에는 성장인자를 첨가하지 않고 37℃, 5% CO_2 배양기에서 제 7일에 집락형성을 도립현미경으로 관찰하였다. CFU-GM은 50개 이상의 세포 집합을 1개의 집락으로 산정하였다. 또한 각 시기에 분리한 골수단핵세포에서 FACS Vantage(Becton Dickinson, USA)를 이용하여 CD34 양성 세포를 측정하였다.

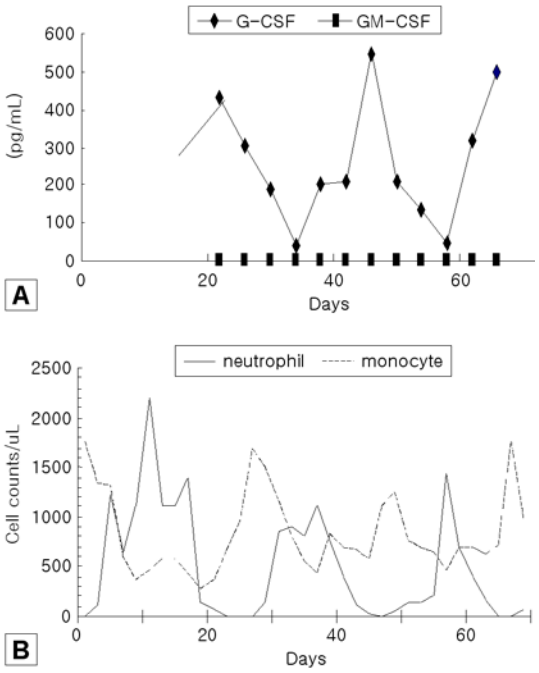

Fig. 1. Serial changes of serum granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(A) and cyclic oscillation of blood neutrophil, monocyte. Number of cells are mean of 3 cycles(B).

결 과

1. 말초 혈액 소견

말초 혈액내 호중구 수는 Fig. 1에서와 같이 21일을 주기로 변동하였는데 호중구가 200/mm^3 이하인 기간은 5-8일이었으며 호중구 최저치는 0/mm^3, 최대치는 2,200/mm^3이었다. 단핵구와 망상 적혈구는 호중구와 상반되는 양상의 주기적 변동을 보였고 혈소판은 호중구와 일치된 주기성을 보였다. 림프구와 호산구는 뚜렷한 주기를 발견할 수 없었다. 환아는 제 63병일 부터 G-CSF 60 μg(3 μg/kg)을 매일 경피투여하여 절대 호중구 수는 10-15배 증가되고 호중구 감소기는 1-2일로 단축되었다.

2. 혈중 G-CSF 및 GM-CSF의 농도

혈중 G-CSF의 농도는 Fig. 1에서와 같이 호중구 수와 상반되는 양상의 변동을 보여서 호중구 감소기에 증가하였고 호중구 회복기에 감소되는 소견을 보였으며 이에 반해 혈중 GM-CSF의 농도는 변동이 없었다.

3. 호중구 감소기와 회복기의 골수 양상

호중구 감소기와 회복기의 골수 검사 소견은 Table 1에서와 같이 서로 다른 양상을 보였는데 호중구 저하기에는 호중구 전구 세포들의 증가로 세포 충실성이 증가되고 M : Eratio는 11 : 1이었으며 전골수세포(promyelocyte)와 골수구(myelocyte)가 주를 이루고

Table 1. Bone Marrow Cells and Blood Neutrophil at Neutrophil Nadir and Recovery Phase

	Nadir (%)	Recovery (%)
Bone marrow		
Myeloblast	3.7	1.75
Promyelocyte	16.8	0.5
Myelocyte	19	0.75
Metamyelocyte	6.4	0.5
Band neutrophil	3.6	2.0
Segmental neutrophil	4.2	24.5
Eosinophil	3.6	3.25
Monocyte	9.2	9.25
Lymphocyte	16.8	33.25
Blood neutrophil	0.1	56

Table 2. Response of Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage to Various Hematopoietic Growth Factors

	Number and percent increasement of CFU-GM			
	without CSF	G-CSF†	GM-CSF‡	SCF§
Cyclic neutropenia				
Nadir	50	73(46%)‖	85(70%)	45(-10%)
Recovery	33	72(118%)	59(78%)	35(3%)
Control(n=4)	25.5±12.7	42.3±37.3(54.4%)	50.0±47.7(78.2%)	34.3±26.2(28.9%)

*CFU-GM : colony forming unit-granulocyte macrophage, †G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor, ‡GM-CSF : granulocyte macrophage colony-stimulating factor, §SCF : stem cell factor, ‖percent increasement of CFU-GM with each hematopoietic growth factor

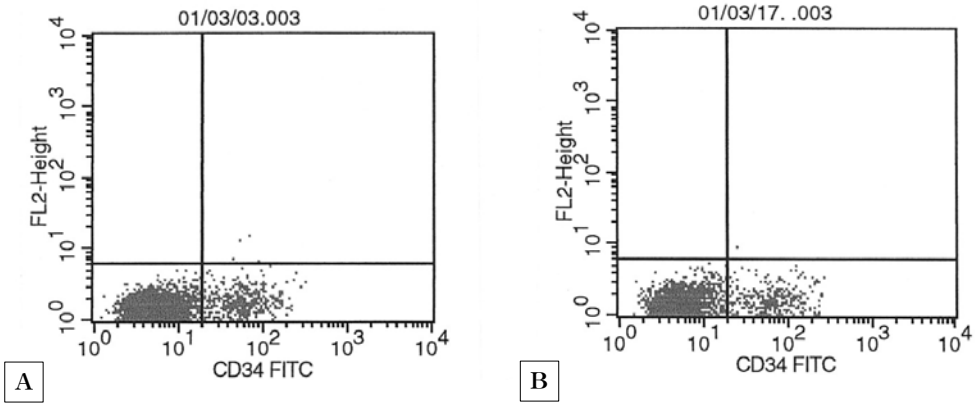

Fig. 2. Flowcytometric analysis of CD34 positive cells at neutrophil nadir(A) and recovery phase(B).

성숙된 호중구는 거의 찾아볼 수 없었다. 호중구 정점 시기에는 호중구 전구 세포가 감소되어 M : E ratio는 1.3:1이고 성숙 호중구가 주를 이루는 상반되는 소견을 보였다.

4. 성장 조혈 인자의 투여에 대한 CFU-GM 배양 결과

골수단핵세포에서 배양한 CFU-GM은 Table 2에서와 같이 호중구 감소기에 50개의 집락을 형성하였고, 회복기에 33개의 집락을 형성하여 대조군의 25.5±12.7의 집락형성과 비교해 볼 때 회복시 정상적인 증식력을 보였으며 호중구 감소기에는 오히려 골수 증식력은 증가되는 것으로 나타났다. 각각의 조혈 성장 인자의 투여에 후 CFU-GM 형성의 증가는 G-CSF 투여시 호중구 감소기에 46%, 회복기에 118%로 대조군의 54.4%와 비교할 때 호중구 감소기에서도 G-CSF에 대한 반응을 유지하고 있으며 회복기에는 증가되는 것으로 나타났다. GM-CSF 투여시 CFU-GM 증가는 호중구 감소기와 회복기에 각각 70%와 78%로 대조군과 차이를 보이지 않았다. 그러나 SCF 투여시 CFU-GM의 증가는 대조군에서 28.9%의 인데 비해 환아에서는 증가되지 않았다.

5. CD34 양성 세포율

골수 단핵세포의 CD34 양성 세포율은 호중구 감소기에 9.32%이고 회복기에 14.17%로 호중구 감소기에도 정상적인 CD34 양성율을 보였으며 회복기에 더 증가하였다(Fig. 2).

고 찰

주기적 호중구 감소증은 심한 호중구 감소가 주기적으로 발생하는 것을 특징으로 하는 드문 혈액 질환이다[1-5]. 발병율은 백만명당 한명으로 알려져 있으며 대부분은 선천성으로 발생하고 이중 약 3분의 1에서는 상염색체 우성 유전의 가족적 발생을 보이며[12, 13]

후천성으로도 발생할 수 있다[14-16]. 한주기의 간격은 대략 21일이지만 14-36일까지 보고되고 있으며 각 주기 마다 호중구 수가 200/mm^3 이하(0-200)인 심한 호중구 감소기가 3-10일간 지속되어 이 시기에 환자는 반복적인 발열, 구내염, 피부감염 및 림프선 종창 등을 경험한다[2-7, 17]. 호중구외에 단핵구, 망상 적혈구, 혈소판 등도 주기적인 변동을 보여서 주기적 조혈(cyclic hematopoiesis)이라고도 하는데[5, 17] 이 중 단핵구와 망상 적혈구는 호중구와 주기는 같지만 상반되는 양상으로 변동하며 혈소판은 대개 호중구와 같은 양상의 변동을 보인다. 골수 세포 형성(myelopoiesis)도 주기적으로 변동하여 호중구 수가 최하일 때는 골수계열의 심한 좌측이동을 나타내어 전골수세포와 골수구가 대부분이고 성숙 호중구가 거의 없는 심한 '성숙정지(maturation arrest)' 현상을 보이며 이후 후골수세포와 band 호중구가 주를 이루고, 호중구 수가 최고점에 도달할 때 골수는 대부분이 성숙 호중구로 전구 세포를 거의 볼 수 없다[2-4]. 이같이 골수 세포형성이 주기적으로 변하는 양상을 '주기적 골수 이형성(periodic myelodysplasia)'이라고도 한다[2].

독특한 혈액학적 양상에도 불구하고 정확한 발병기전은 아직까지 밝혀지지 않고 있는데 Grey colli dog에서의 연구와 인간에서 백혈병 자매에게 골수를 이식함으로써 병이 전이되고[8] 일련의 골수 검사에서 골수내 세포의 조성이나 수가 주기적 변동을 보이는 점으로 미루어 조혈모세포(hematopoietic stem cell)의 조절 장애가 원인으로 생각되며 조혈 성장 인자 등의 체액성 조절의 결함이나 이에 대한 모세포의 반응의 결함이 가설로 제시되었다.

조혈 모세포의 분포와 증식력을 평가하는 방법으로 CD34 양성 세포의 측정과 CFU-GM 집락의 배양이 주로 이용되고 있다. CD34 항원은 조혈 모세포의 대표적 면역표현형으로 태생기의 간이나 골수세포의 2-10%, 성인 골수세포의 1-4% 정도로 분포하는 것으로 알려져 있으며 대개의 경우 CD34 양성 세포율과 CFU-GM 집락 형성은 비례하는 것으로 되어있다[18, 19]. 환아에서 CFU-GM 집락형성은 호중구 감소기에 50개의 집락을 형성한데 비해 회복기에 33개의 집락을 형성한 것으로 나타나 대조군의 25.5±12.7과 비교해 회복기에 골수 증식력은 정상이며 호중구 감소기에는 오히려 증가되는 것으로 나타나 다른 보고들[10, 20, 21]과 일치하는 결과를 보였다. 그러나 CD34 양성 세포율은 호중구 감소기에 9.32%, 회복기에 14.17%로 호중구 감소기에 조혈모세포 수는 회복기에 비해 상대적으로 적으나 증식 능력은 증가되는 것으로 나타났으며 두 시기에서 모두 정상 양성율인 1-4%에 비해 현저히 증가된 수치를 보였다. 주기적 호중구 감소증에서 CD34 양성율은 아직 보고된 바가 없으며 환아에서 나타나는 높은 CD 양성율은 CD 양성 세포 중 다른 면역학적 아형들과 함께 앞으로 연구되어져야 할 부분으로 생각된다.

이 연구에서 혈중 G-CSF는 호중구와 상반되는 양상으로 변동하여 호중구 수가 최하일 때 가장 증가되었고 최고일 때 감소하였으며 GM-CSF는 변동을 보이지 않았다. 이것은 Yujiri 등[22]의 결과와 일치하는 것으로 이 같은 혈중 cytokine의 호중구 수와 관계되는 특징적인 변화는 골수내 성숙 호중구의 풀(pool)에 의한 초기 호중구 전구 세포에 대한 음성 되먹임 신호가 가해지는 것을 시사하며 따라서 과도한 음성 되먹임 현상이 주기성 호중구 감소증의 원인으로 제시되기도 한다[1, 2]. 그러나 G-CSF의 투여가 평균 호중구 수는 증가시키지만 주기적 변동을 없애지 못한다는 점을 고려할 때[9] 이러한 혈중 cytokine의 주기적 변동은 원인이라기보다 오히려 호중구 감소에 따른 양성 되먹임 기전의 결과로 생각된다.

G-CSF, GM-CSF 및 SCF와 같은 조혈 성장인자는 조혈모세포의 분화와 증식에 필수적이며 또한 각각의 성장인자는 분화의 특정 단계와 계열에 선택적으로 작용하므로 이에 대한 모세포의 반응을 살펴봄으로써 조혈 작용에서 장애가 일어난 단계를 알 수 있다. Wright 등[9]은 주기성 호중구 감소증 환아에서 G-CSF와 GM-CSF의 치료 효과를 비교한 임상 실험에서 G-CSF의 치료가 평균 호중구 수를 증가시키고 각 주기의 간격을 단축시키는 효과가 있지만 병의 특징적인 소견인 호중구의 주기적 변동은 없애지 못하며 오히려 진폭을 증가시키는데 반해 GM-CSF의 치료시 호중구 수의 증가는 미미하나 호중구의 주기적 변동은 사라진다고 하면서 주기성 호중구 감소증이 G-CSF 뿐 아니라 GM-CSF에도 반응하는 골수계 모세포(myeloid stem cell)의 결함에 의한 것이라고 하였다. 또한 Tsunogake 등[10]도 G-CSF와 GM-CSF에 대한 골수계 전구 세포의 반응을 보고한 연구에서 환아의 CFU-G 형성이 G-CSF와 GM-CSF 모두 저농도에서 저하되어 있다고 하였다. 이 연구에서

환아의 CFU-GM 집락형성은 G-CSF에 대해서는 대조군보다 증가된 반응을 보였고 GM-CSF에 대해서는 대조군과 차이가 없었다. 이에 반해 SCF 투여시 대조군에서는 28.9%의 집락 증가가 있었으나 환아에서는 반응을 보이지 않았는데 이것은 주기성 호중구 감소증이 SCF에 대한 반응성을 가지고 있는 보다 미숙한 조혈 모세포(hematopoietic stem cell)의 결함에 의한 것임을 시사한다. Takami 등[11]도 주기성 호중구 감소증 환아에서 조혈 성장 인자가 CFU-GM 형성에 미치는 영향에 대한 연구에서 환자의 CFU-GM이 저농도의 G-CSF에 대해 둔화된 반응을 보이며 SCF와 G-CSF를 동시에 투여했을 때 정상에서 나타나는 SCF에 의한 상승 효과가 환아에서 나타나지 않는 것으로 보고하여 이들 역시 SCF에 대한 반응성을 가지고 있는 조혈 모세포의 결함을 제시하였다. 이 연구에서는 G-CSF에 대한 CFU-GM 집락형성은 정상보다 증가되었는데 이것은 Tsunogake 등[10]이나 Takami 등[11]의 보고에서 CFU-GM이 G-CSF나 GM-CSF에 대해 둔화된 반응을 보이는 것이 저농도(10 ng/mL)에서이고 고농도에서는 정상이거나 증가된 감수성을 보인다고 하였는데 본 연구에서는 고농도(100 ng/mL)의 성장인자를 사용했기 때문으로 생각된다. 그러나 Kyas 등[23]은 주기성 호중구 감소증에서 호중구의 G-CSF 수용체의 수와 친화력은 정상이어서 G-CSF에 대한 감수성의 저하를 설명하기 위해서는 전골수세포와 같은 호중구 전구 세포에서의 G-CSF 수용체와 수용체 결합 이후 이차적으로 세포내에서 일어나는 신호 전달상의 결함 등이 연구되어져야 할 것이라고 하였다.

최근 주기성 호중구 감소증 환아에서 19번 염색체 단완(chromosome 19p13.3 : ELA2)의 유전자 변이가 확인되었는데[24, 25]이 부위는 호중구 엘라스타제(neutrophil elastase)를 encoding하는 것으로 알려져 있다. 호중구 엘라스타제는 전골수세포와 전단구(promonocyte)에서 생성, 저장되는 단백 분해 효소로 변이된 호중구 엘라스타제로 인해 초기 골수계 전구 세포의 고사(apoptosis)가 증가하여 전골수세포에서 성숙이 멈춘 것처럼 나타나는 특징적인 '성숙 정지' 현상이 나타나고 이러한 고사와 되먹임 기전에 의한 G-CSF의 항고사(anti-apoptosis)의 상호 작용이 주기성 호중구 감소증을 일으킨다는 가설이 제시되었다. 그러나 고농도의 G-CSF의 투여로 호중구의 주기적 변동을 없애지 못하며 호중구외에 다른 혈구 성분에서도 변동을 보이는 점은 앞으로 더 연구되어져야 할 부분으로 사료된다.

결론적으로 주기성 호중구 감소증에서 혈중 G-CSF 농도의 변동은 성숙 호중구 감소에 의한 되먹임 기전의 결과로 생각되어지며 SCF에 대한 CFU-GM의 감수성이 저하되어있는 점으로 보아 조혈 작용의 결함은 SCF에 대한 반응성을 유지하고 있는 모세포(stem cell)에 있는 것으로 생각되며 앞으로 이 부분에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목 적 : 주기성 호중구 감소증 환아에서 호중구 변화에 따른 조혈 성장 인자의 혈중 농도의 변동을 알아보고 각각의 조혈 성장 인자가 CFU-GM 형성에 미치는 효과에 대해 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

방 법 : 주기성 호중구 감소증으로 진단된 7세 남아를 대상으로 9주 동안 1주에 3회 이상의 말초 혈액 검사를 시행하여 백혈구 수와 백분율을 구하여 총 3회의 주기를 확인하였으며 동시에 혈청을 영하 40℃에 보관하였다가 ELISA 방법으로 G-CSF 및 GM-CSF의 혈중 농도를 측정하였다. 호중구 감소기와 회복기에 환자의 골수혈을 채취하여 골수단핵세포를 분리한 후 CD34 양성 세포율을 측정하고 methylcellulose 배지를 이용하여 G-CSF, GM-CSF 및 SCF와 등의 조혈 성장 인자가 CFU-GM 형성에 미치는 효과를 대조군과 비교 관찰하였다.

결 과 : 주기성 호중구 감소증 환아에서 G-CSF의 혈중 농도는 말초 혈액 호중구 수와 반비례로 변동하여 호중구 감소기에 가장 증가되고 회복기에 저하되는 것으로 나타났다. GM-CSF 농도는 호중구 수에 관계없이 변동을 보이지 않았다. 호중구 감소기와 회복기의 골수단핵세포에서 배양한 CFU-GM은 호중구 감소기에 50집락단위, 회복기에 33집락단위를 형성하여 회복기에는 대조군과 차이를 보이지 않았으며 호중구 감소기에는 오히려 증식력이 증가되어 있었다. G-CSF 투여 후 CFU-GM 집락의 증가는 호중구 감소기에 46%, 회복기에 118%로 대조군의 54.4%와 비교해 회복기에 반응이 증가되어 나타났으며 GM-CSF 투여 후 CFU-GM의 증가는 호중구 감소기에 70%, 회복기에 78%로 대조군과 비교해 차이가 없었다.

SCF 투여 후 CFU-GM의 증가는 대조군에서 28.9%를 보이는데 비해 환아에서는 CFU-GM의 증가는 없었다.

결 론 : 주기성 호중구 감소증에서 G-CSF의 혈중 농도는 호중구 수와 역관계로 변동하였으며 이것은 성숙 호중구 수에 의한 되먹임 기전의 결과로 생각된다. 환아의 골수단핵세포에서 배양한 CFU-GM은 SCF에 대해 둔화된 반응을 보여서 주기성 호중구 감소증에서 조혈 작용의 결함은 SCF에 반응성을 가지고 있는 모세포(stem cell)에 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1) Von Schulthness GK, Mazer NA. Cyclic neutropenia(CN) : A clue to the control of granulopoiesis. Blood 1982;59:27-37.
2) Dale DC, Hammond WP 4th. Cyclic neutropenia : A clinical review. Blood Rev 1988;2:178-85.
3) Wright DG, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Human cyclic neutropenia : Clinical review and long-term follow-up of patients. Medicine(Baltimore) 1981;60:1-13.
4) Brandt L, Forssman O, Mitelman F, Odeberg H, Olofsson T, Olsson I, et al. Cell production and cell function in human cyclic neutropenia. Scand J Haematol 1975;15:228-40.
5) Lange RD. Cyclic hematopoiesis : Human cyclic neutropenia. Exp Hematol 1983;11:435-51.
6) Meuret G, Fliedner TM. Neutrophil and monocyte kinetics in a case of cyclic neutropenia. Blood 1974;43:565-71.
7) Souid AK. Congenital cyclic neutropenia. Clin Pediatr 1995;34:151-5.
8) Krance RA, Spruce WE, Forman SJ, Rosen RB, Hecht T, Hammond WP, et al. Human cyclic neutropenia transferred by allogeneic bone marrow grafting. Blood 1982;60:1263-6.
9) Wright DG, Kenney RF, Oette DH, LaRussa VF, Boxer LA, Malech HL. Contrasting effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(CSF) and granulocyte CSF treatment on the cycling of blood elements in childhood-onset cyclic neutropenia. Blood 1994;84:1257-67.
10) Tsunogake S, Nagashima S, Maekawa R, Takano N, Kajitani H, Saito K, et al. Myeloid progenitor cell growth characteristics and effect of G-CSF in a patient with congenital cyclic neutropenia. Int J Hematol 1991;54:251-6.
11) Takami A, Nakao S, Koizumi S, Matsuda T. Impaired response of granulocyte-committed progenitor cells to stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor in human cyclic neutropenia. Ann Hematol 1999;78:197-9.
12) Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. Am J Med Genet 1996;66:413-22.
13) Inoue T, Tani K, Tajiri M, Ishida Y, Seguchi M, Tanaka H, et al. A case report of familial cyclic neutropenia. Tohoku J Exp Med 1992;167:107-13.
14) Von Schulthess GK, Fehr J, Dahinden C. Cyclic neutropenia:Amplification of granulocyte oscillation by lithiumand long-term supression of cycling by plasmapheresis. Blood 1983;62:320-6.
15) Loughran TP Jr, Clark EA, Price TH, Hammond WP. Adult-onset cyclic neutropenia is associated with increased large granular lymphocytes. Blood 1986;68:1082-7.
16) Boesen P. Cyclic neutropenia terminating in permanent agranulucytosis. Acta Med Scand 1988;223:89-91.
17) Dale DC, Bolyard AA, Hammond WP. Cyclic neutropenia : Natural history and effects of long-term treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Cancer Invest 1993;11:219-23.
18) Andrew RG, Singer JW, Bernstein ID. Precursors of colony-forming cells in humans can be distinguished from colony-forming cells by expression of the CD 33 and CD34 antigens and light scatter properties. J Exp Med 1989;169:1721-31.
19) Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34 : structure, biology, and clinical utility. Blood 1996;87:1-13.
20) Migliaccio AR, Miglaccio G, Dale DC, Hammond WP. Hematopoietic progenitors in cyclic neutropenia : effect of granulocyte colony-stimulating factor in vivo. Blood 1990;75:1951-9.
21) Jacobsen N, Broxmeyer HE. Oscillations of granulocytic and megakaryocytic progenitor cell populations in cyclic neutropenia in man. Scand J Hematol 1979;23:33-6.
22) Yujiri T, Shinohara K, Kurimoto F. Fluctuations in serum cytokine levels in the patient with cyclic neutropenia. Am J Hematol 1992;39:144-5.
23) Kyas U, Pietsch T, Welte K. Expression of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils from patients with severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia. Blood 1992;79:1144-7.

24) Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. Blood 2000;96:2317-22.

25) Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. Nat Genet 1999;23:433-6.