

생후 6주(4.7 kg) 때 치료적 백혈구성분채집술을 시행한 영아 백혈병 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, ¹진단검사의학과교실

변지윤 · 신경미 · 원성철 · 유철주 · 임현숙¹ · 김현옥¹

Therapeutic Leukapheresis for Acute Lymphoblastic Leukemia with Severe Hyperleukocytosis in a Six-Week-Old Infant (4.7 kg)

Ji Yoon Byun, M.D., Kyung Mi Shin, M.D., Sung Chul Won, M.D.
Chuhl Joo Lyu, M.D., Hyun Sook Lim, M.T.¹ and Hyun Ok Kim, M.D.¹

Departments of Pediatrics and ¹Laboratory Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We report a 4.7 kg infant who received a therapeutic leukapheresis as an immediate treatment for acute lymphoblastic leukemia with severe hyperleukocytosis. By decreasing the number of circulating white blood cells, therapeutic leukapheresis helps prevent the risks of hyperviscosity and cerebrovascular and pulmonary leukostasis. In addition, it potentially reduces metabolic and renal complications associated with rapid cell lysis when applied before chemotherapy. This six-week-old female presented with vomiting for 15 days. Initial WBC count was 1,532,800/ μ L. After placement of 4 french two-lumen central venous catheter in both femoral vein, the CS 3000 plus was primed with 250 mL of paternal whole blood mixed with 150 mL of normal saline. After therapeutic leukapheresis, the CBC showed WBC count of 560,000/ μ L. Our successful experience in performing this procedure suggests that therapeutic leukapheresis be a feasible treatment even for very young infants with hyperleukocytosis. (**Korean J Pediatr Hematol Oncol 2002;9:250~254**)

Key Words: Therapeutic leukapheresis, Acute lymphoblastic leukemia, Hyperleukocytosis, Infant

서 론

영아 급성림프구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)은 백혈구증가증(hyperleukocytosis),

책임저자: 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752
Tel: 02-361-5528, Fax: 02-393-9118
E-mail: cj@yumc.yonsei.ac.kr

간비종대, 중추 신경계 침범, CD10 발현의 결핍, 골수연관 항원(myeloid-associated antigen)의 발현, MLL (mixed lineage leukemia) 유전자 이상이 동반 되는 것이 특징이다¹⁾. 지금까지 소아 ALL에 대한 치료는 주로 보조요법과 항암치료를 병행하게 되며 대부분의 경우 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다. 그러나 급성기에 말초혈액내의 백혈구 모세포수가 100,000/ μ L 이상인 경우 심한 백혈구정체증(leukostasis)으로 인한 합병증이 발생하므로 이

때는 충분한 수액 공급, allopurinol 투여, 소변의 알칼리화 등의 보조적인 치료 외에도 빠른 시간 내에 혈액내의 백혈구 수를 감소시켜주어야 하므로 치료적 백혈구성분채집술(therapeutic leukapheresis)이나 교환 수혈(exchange transfusion)을 시도하게 된다²⁾. 그러나, 영아에서는 체내 혈액량이 적기 때문에 치료적 백혈구성분채집술을 시행하는데 여러 가지 어려움이 있다.

현재까지 보고된 바에 의하면 6.9 kg의 정상아에서 말초혈액 조혈모세포 채집(peripheral blood stem cell collection)을 시행한 예³⁾가 있으며, 4.5 kg의 ALL 환아에서 치료적 백혈구성분채집술을 이용한 백혈구감소술을 시행한 보고가 있다⁴⁾.

이에 본 저자들은 본원에 이송당시 총 백혈구 수가 1,532,800/ μ L인 4.7 kg의 영아 백혈병 환아에서 치료적 백혈구성분채집술을 시행함으로써 백혈구 감소 효과를 얻고 전해질 교정을 하여 항암치료에 도움을 받았던 예를 경험하였기에 저체중아에서의 치료적 성분채집술의 경험을 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 김○○, 생후 43일 여아.

주 소: 내원 15일 전부터의 구토.

과거력 및 가족력: 정상 질식 분만에 의해 재태 주령 39주, 3,700 g으로 태어난 두 번째 여자 아이로 가족력상 특이사항은 보이지 않았다.

현병력: 환아는 내원 15일 전부터의 하루 3차례 정도의 구토 증상이 있어 개인병원에서 치료하였으나 증상 호전이 없어 시행한 말초혈액 검사상 총 백혈구 수가 1,000,000/ μ L 소견 보여 본원으로 전원되었다.

진찰소견: 내원 당시 체온은 37.5°C, 심박동수 160회/분(50~90 percentile), 호흡수 46회/분(50~95 percentile), 혈압 70/35 mmHg (50~95 percentile)이었으며 체중은 4.7 kg (10~25 percentile)이었다. 환아는 급성 병색을 띠었으나 근력 저하는 없었으며 안면은 창백하였으나 안검열 외상방 경

사 소견은 없었다. 목은 짧거나 덧살이 있지 않았으며 만져지는 림프절은 없었으나 복부 진찰상 간이 5횡지, 비장이 4횡지 촉지되었다. 사지에서 원선이나 새끼손가락의 만지증 소견은 없었다.

검사소견: 내원 당시 말초혈액 검사상 총 백혈구 수는 1,532,800/ μ L (모세포 90%), 혈색소는 6.1 g/dL, 혈소판 수는 64,000/ μ L이었다. 전해질 검사상 Na 139 mEq/dL, K 5.9 mEq/dL, Cl 100 mEq/dL, tCO₂ 16 mEq/dL이었으며 생화학적 검사상 요산은 17.6 mg/dL, LDH 5,510 U/L, 칼슘은 11.6 mg/dL, 인은 3.1 mg/dL, AST/ALT 161/55 U/L, 총 단백질은 6.2 g/dL, 알부민은 3.9 g/dL, 혈액 중 요소 질소는 22.6 mg/dL, 크레아티닌은 0.7 mg/dL이었다. 말초혈액 도말검사와 세포화학염색 및 면역조직화학염색을 시행하여 ALL로 진단되었다. 면역학적 검사상 면역표현형은 CD10, CD13, CD33, CD3, cCD22, CD14, CD56, surface Ig, cytoplasmic Ig는 음성 소견을 보였고 CD19, HLA-DR, CD34, CD45, TdT는 양성 소견을 보였다. 염색체 검사상 46, XX, t(4:11)의 결과를 보였다.

경과 및 치료: 내원 당일부터 체표면적당 3,000 mL의 수액공급 및 dexamethasone (유한양행, 한국)과 allopurinol (삼일제약, 한국)을 투여하였으며 내원 2일째 시행한 말초혈액 검사상 총 백혈구 수가 1,186,400/ μ L, 혈색소는 8.6 g/dL, 혈소판 수는 51,000/ μ L이었다. 내원 19시간째 응급으로 치료적 백혈구성분채집술을 시행하였다. Pediatric two-lumen central venous catheterization set with Blue FlexTip[®] catheter (4 fr, Arrow International, Inc., USA)를 이용하여 양쪽 대퇴 정맥을 채혈선으로 사용하였고, 기기는 CS 3000 plus (Baxter Healthcare Fenwal Division, Deerfield, IL, USA)를 이용하였으며 kit는 Baxter 제품으로 소아용 50 mL mode를 장착하여 사용하였다. 항응고제는 ACD 500 mL 용액(Baxter Healthcare Fenwal Division, Deerfield, IL, USA)을 사용하였으며 항응고제의 부작용을 감소시키기 위해 헤파린 3,000 단위(중외제약, 한국)를 500 mL ACD 용액에 혼합하여 사용하였다. 성분채집술 기간 동안 항응고제와 전혈의

비율을 1 : 24로 유지하였으며 혈류 속도는 분당 25~30 mL로 하였다. 기기의 체외혈액량 조절을 위해 ABO 동형인 환자의 아버지 혈액을 헌혈받은 후 감염포지자에 대한 선별검사를 마치고 백혈구 제거 방사선 조사 적혈구 농축액 250 mL로 제조하였다. 이 혈액을 환자의 헤마토크리트보다 약 10% 높게 생리 식염수로 헤마토크리트를 조정 한 후 이를 CS 3000 plus 기기에 미리 주입한 후 치료적 성분체집술을 시행하였다. 총 processing volume은 400 mL로서 환자의 총혈액량의 1 volume 정도에 해당하는 양이었으며 혈류속도는 8.8 mL/min를 유지하였다. 약 57분간의 시술이 끝난 후 기기에 들어있는 잔류 혈액은 환자의 헤마토크리트를 고려하여 환자에게 다시 주입하지 않고 시술을 종료하였다. 시술 동안에는 항응고제에 의한 저칼슘증 발생을 예방하기 위하여 3% 염화칼슘(광명제약, 한국) 20 mL를 100 mL 생리 식염수에 희석하여 분당 10 방울의 속도로 투여하였다. 시술 동안 환자에게 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

시술 후 시행한 말초혈액 검사상 총 백혈구 수는 $560,000/\mu\text{L}$, 혈색소는 5.2 g/dL, 혈소판수는 $57,000/\mu\text{L}$ 였으며 전해질 검사상 Na 129 mEq/dL, K 6.7 mEq/dL, Cl 95 mEq/dL, tCO₂ 15 mEq/dL에서 Na 136 mEq/dL, K 3.0 mEq/dL, Cl 94 mEq/dL, tCO₂ 15 mEq/dL으로 교정되었다. 요산은 17.6 mg/dL에서 13.5 mg/dL으로 감소되었다. 칼슘은 6.0 mg/dL (이온화 칼슘 2.31 mg/dL), 인은 8.1 mg/dL 소견 보여 심전도 감시하에 10% calcium gluconate (중외제약, 한국)로 교정하였다. 치료적 백혈구성분체집술 시행 후 vincristine (보령제약, 한국)을 1.0 mg/m² 정맥 주사하였다. 내원 3일째에 환아가 테타니 증상을 보여 시행한 칼슘은 3.1 mg/dL (이온화 칼슘 1.92 mg/dL), 인은 7.1 mg/dL로 다시 10% calcium gluconate로 교정하여 이후 칼슘은 10.0 mg/dL, 인은 2.6 mg/dL으로 교정되었다. 내원 9일째부터 본격적인 완해유도를 시작하였으며 6주 항암제 투여 후 골수 검사 시행한 결과 부분 완해로 판단되어 현재 재완해유도 및 공고요법

중에 있다.

고 찰

영아 백혈병은 소아 백혈병의 약 5%만을 차지할 정도로 드물다. 소아 ALL의 2.5~5%, 소아 급성 골수성 백혈병(AML)의 6~14%가 영아기에 생기게 되고, ALL과 AML의 발생빈도는 거의 같은 것으로 보고되고 있다⁵⁾. 영아 백혈병의 경우, 여자과 남자의 비율이 1.5 : 1로 여자에서 더 많이 발생하며, 이런 결과는 전체 소아 백혈병이 남자에서 더 많이 발생하는 것과 차이가 있다⁶⁾. 영아 백혈병에서 ALL은 주로 B 세포 precursor의 면역 표현형을 보이며 골수연관 항원의 발현이 흔하나, CD10과 CD34의 발현이 드물다¹⁾. T세포 계통은 약 3%의 빈도를 보인다. 임상적 양상은 백혈구증가증, 간비종대 그리고 중추 신경계 침범이 흔히 발생하며⁵⁾ 예후는 환자의 약 20~40%에서 장기 생존하여 소아 백혈병에 비해 매우 좋지 않다⁷⁾.

영아 ALL의 불량 예후 인자로는 진단시 나이가 6개월 미만인 경우, 진단 시 백혈구증가증이 있을 시, CD10 발현이 없을 시, 골수연관 항원의 발현이 있을 시, MLL 재배열이 있을 시 그리고 치료에 대한 조기반응의 결여 등이 있다⁷⁻⁹⁾. CCG (Childrens Cancer Group) 연구에서는 t(4:11)이 있는 경우가 예후가 좋지 않다고 보고한⁹⁾ 반면에 POG (Pediatric oncology group) 연구에서는 t(11:19)의 경우 예후가 가장 나쁘다고 보고하였다¹⁰⁾. 최근 BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 연구에서는 prednisone에 대한 조기 반응이 t(4:11)이 있는 환자에서도 가장 강력한 예후 인자라고 보고하였다¹¹⁾. 영아 AML의 경우는 영아 ALL과 차이가 있어 남자인 경우와 진단 시 백혈구증가증 동반이 있을 시 예후가 나쁘고, 발병연령과 MLL 재배열의 유무는 중요하지 않다고 보고되고 있다⁶⁾.

백혈구증가증을 동반한 급성백혈병은 때때로 혈액의 고점도성과 대사 불균형으로 인한 여러 가지 합병증을 초래하는데, 즉 백혈구정체증, 혈관의 폐색, 혈관주위 세포 침투, 혈관 손상, 혈류

감소 등을 일으킴으로써 현기증, 두통, 감각 변화, 두개내 뇌출혈, 폐 기능부전, 폐출혈 등의 임상양상을 나타내게 된다³⁾. 또한 백혈구증가증은 tumor burden의 증가를 의미하며 이들의 증식, 대사, 세포 사멸로 인해 고요산혈증, 고인산혈증, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 신 기능부전 등이 야기되며, 이러한 부작용은 항암치료를 시행함으로써 더 악화될 수 있다¹²⁾. 이러한 합병증의 빈도를 감소시키기 위해서는 충분한 수액 공급, allopurinol 투여, 소변의 알칼리화 등의 보존적인 치료와 함께 치료적 백혈구성분채집술, 또는 교환 수혈을 이용한 백혈구감소술이 필요하다⁴⁾.

치료적 백혈구성분채집술은 백혈구증가증으로 인한 조기사망률을 예방할 수는 없지만 즉각적인 세포감소 효과, 신전혈장을 제공함으로써 대사이상 또는 응고장애 문제를 빨리 교정시킬 수 있어¹³⁾ 20년 전 치료적 백혈구성분채집술이 도입된 이래로 주요 치료법으로 이용되고 있다¹⁴⁾. 하지만, 치료적 백혈구성분채집술은 기존의 대사 불균형은 교정할 수 없으며, 감염, 혈액량 감소성 쇼크(hypovolemic shock), 혈소판 감소증 등의 합병증이 있을 수 있다. 또한 특별한 장비가 필요하고 영아인 경우에는 필요한 체외 혈류량이 상대적으로 과다하여 환자 연령(혹은 몸무게)에 대한 제한이 있게 된다^{3,15)}.

본 환아는 총 백혈구 수가 초기에 1,532,800/ μ L로서 심한 백혈구증가증과 고인산혈증, 고칼륨혈증 소견을 보이고, 두개내 뇌출혈이나 폐 기능부전 등의 가능성이 있으며 향후 항암치료 시 종양 용해증후군의 방지를 위해 치료적 백혈구성분채집술을 이용한 백혈구감소술을 시행하기로 하였다. 수액 공급을 한 후 치료적 백혈구성분채집술 전의 말초 혈액 검사상 총 백혈구 수가 1,186,400/ μ L에서 치료적 백혈구성분채집술 후 560,000/ μ L으로 감소하였으며 고칼륨혈증 또한 교정되었다. 하지만 저칼슘혈증, 고인산혈증 소견이 보여 10% calcium gluconate로 교정하였다. Dexamethasone과 vincristine이 투여되면서 세포 용해 현상이 일어나 내원 3일째 저칼슘혈증에 의한 테타니 증상이 보

여 이를 교정하였다. 이후 환아 활력 징후가 안정화되고 전해질 교정이 되었으며 완해 유도 요법 후 시행한 골수 검사상 부분 완해로 판단되어 현재 재완해유도 및 공고요법 중에 있다.

참 고 문 헌

1. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33
2. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apheresis* 2000;15: 28-52
3. Nussbaumer W, Schönitzer D, Trieb T, Fink FM, Maurer-Dengg K, Höcker P, et al. Peripheral blood stem cell (PBSC) collection in extremely low-weight infants. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:15-7
4. Woloskie S, Armelagos H, Meade JM, Hass D. Leukodepletion for acute lymphocytic leukemia in a three-week-old infant. *J Clin Apheresis* 2001;16:31-2
5. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia* 1995;9:762-9
6. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer* 1992;18:S2-4
7. Chessells JM, Eden OB, Bailey CC, Lilleyman JS, Richards SM. Acute lymphoblastic leukemia in infancy: experience in MRC UKALL trials: report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia. *Leukemia* 1994;8:1275-9
8. 양창현, 오승환, 조현상, 박세명. 영아 백혈병. 김길영. 소아 종양학. 제1판. 서울. 군자출판사. 1999:272-5
9. Heerema NA, Arthur DC, Sather H, Albo V, Feusner J, Lange BJ, et al. Cytogenetic features of infant less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: impact of the 11q23 breakpoint on outcome: a report of the Childrens Cancer Group. *Blood* 1994;83:2274-84
10. Rubnitz JE, Camitta BM, Mahmoud H, Raimondi SC, Carroll AJ, Borowitz MJ, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia with the MLL-ENL fusion and t(11;19)(q23;p13.3) translocation. *J Clin Oncol* 1999;17:191-6
11. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94:1209-17
12. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Finklestein JZ,

- Sather HN, Reaman GH, et al. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:1425-32
13. Mehta AB, Goldman JM, Kohner E. Hyperleukocytic retinopathy in chronic granulocytic leukemia: the role of intensive leukapheresis. *Br J Haematol* 1984;56:661-4
14. McCarthy LJ, Danielson CF, Rothenberg SS. Indications for emergency apheresis procedures. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997;34:573-610
15. 김문정, 김현옥, 임환섭, 임현숙, 조현상, 유철주, 김길영. 체중 25 kg 이하 소아 암환자에서 대용량 백혈구 분말술을 이용한 말초혈액 조혈모세포 채집. *대한소아혈액종양학회지* 1998;5:122-9
-