

임신 중 동반된 급성 림프구성 백혈병 1예

*연세대학교 의과대학 산부인과학교실, †내과학교실, ‡여성생명과학연구소

최현정*, 박용원*, †, 정준원†, 민유홍†, 권자영*, 권한성*, 김영한*, 김성훈*, †

A case of acute lymphocytic leukemia in pregnancy

Hyun Jung Choi, M.D.*; Yong Won Park, M.D.*, †; June Won Cheong, M.D.†,
You Hong Min, M.D.†, Ja Yong Kwon, M.D.*, Han Sung Kwon, M.D.*,
Young Han Kim, M.D.*, Sung Hoon Kim, M.D.*, †

*Department of Obstetrics & Gynecology, † Department of Internal Medicine,

‡ Institute of Woman's Life Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The incidence of acute leukemia in pregnancy is estimated to be about 1 per 75000 pregnancies, and the incidence of lymphocytic leukemia is known to be lower than myelocytic leukemia. Pregnancy does not affect the course of acute leukemia, but thrombocytopenia, anemia and leukopenia resulting from leukemia may lead to hemorrhage, infection, and insufficient supply of oxygen and nutrition to fetus. The most important factor for chemotherapy is gestational age. Since no evidence on adverse effect of chemotherapeutic agents on fetus when given after the first trimester, aggressive chemotherapy is recommended during pregnancy. However, during chemotherapy, caution regarding risk of spontaneous abortion, intrauterine fetal growth retardation, teratogenicity, intrauterine fetal death, fetal immunosuppression and preterm labor should be taken. Acute leukemia in pregnancy is extremely rare, so treatment and management of the pregnant mother bearing viable fetus in her 3rd trimester is not established clearly. We experienced a patient with acute lymphocytic leukemia who was first diagnosed at 27 gestational weeks and immediately started with chemotherapy. But due to preterm labor and impending fetal distress, emergency cesarean section was performed at 28 gestational weeks. We present this patient along with past experiences of acute leukemia in pregnancy.

Key Words: Acute lymphocytic leukemia

서론

가임기 여성에게 발생하는 암 중 백혈병은 두 번째로 흔하나¹ 임신 중 급성 백혈병 발생의 빈도는 75000 임신 당 1건 정도이며^{2,3} 골수성 백혈병의 빈도가 림프구성 백혈병보다 더 높은 것으로 보고되고 있다.⁴ 급성 림프구성 백혈병의 완전 관해율은 80-95%이나 대부분의 성인에서는 1년 내에 재발하며, 성인의 5년 생존률은 20-

30%이다.⁵

임신은 백혈병의 경과에 영향을 주지 않으므로, 임신의 종결이 필요한 것은 아니나^{6,7} 백혈병으로 인한 혈소판 감소증, 빈혈, 백혈구 감소증으로 인해 출혈, 감염, 태아에 대한 산소, 영양 공급에 영향을 받을 수 있고, 자연 유산, 자궁 내 태아 사망, 조기 진통, 저체중아 출산이 증가하며,⁸ 주산기 예후는 일반적으로 불량하여 약 40-80%의 태아 생존률이 보고되고 있다.^{9,10} 급성 백혈병의 치료는 즉각적인 항암 화학 요법의 시행으로, 임신 시 진단된 경우 치료 시행의 가장 중요한 인자는 임신 주수이다. 임신 제 1 삼분기 이후의 치료가 태아에 영향

접수일 : 2004. 9. 12.
주관책임자 : 김성훈
E-mail: shkim70@yumc.yonsei.ac.kr

을 준다는 명백한 증거는 없으므로, 적극적인 약물 요법이 권장되고 있으며, 치료를 늦추어서는 안 된다. 그러나, 자연 유산, 자궁 내 태아 발육 지연, 태아 기형 유발, 자궁 내 태아 사망, 태아 면역 억제, 조기 진통 등의 영향을 배제할 수 없기 때문에 주의를 요한다. 임신 중 급성 백혈병을 경험하는 것은 매우 드물기 때문에 태아의 생존 가능성이 있는 임신 제 24주 이후에 진단 받은 백혈병 산모의 관리 및 처치에 대해서는 아직까지 정립된 바 없다.

이에 저자들은 최근 임신 제 27주 1일에 범혈구 감소증으로 본원으로 전원되어 골수 생검 시행상 급성 림프구성 백혈병 (L2)으로 진단 받고 복합 항암 화학 요법 시행하던 중 임신 제 28주 5일에 조기 진통과 함께 태아 절박 가사 의심되어 제왕절개술 시행한 산모1예를 경험하였기에 과거 본원에서 경험한 예와 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 유○경, 30세
출산력 : 4-2-0-1
가족력 : 특이 사항 없음.
기왕력 : 특이 사항 없음.
현병력 : 임신 제 26주 6일에 2주간의 열감, 오한 있어 개인 병원에서 시행한 혈액 검사상 혈색소 8.2 g/dL, 적혈구 용적 24%, 혈소판 10,000/ μ L, 백혈구 2600/ μ L (호중구 27.5%, 림프구: 42.6%)로 범혈구 감소증 소견 보이고, OT/PT 285/89 IU/L로 증가되어 있으며, 복부 초음파 검사 상 비장 종대, 만성 간질환 소견 보여 임신 제27주 1일에 본원으로 전원되었다.
초진 소견 : 내원 당시 만성 병색을 보였으나, 의식 상태는 명료하였고, 영양 상태는 양호한 편이었다. 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡수 12회/분이었고, 체온은 38°C이었으며, 구역, 구토 및 오한 증상이 있었다. 결막은 약간 창백했고, 경도의 공막 황달 소견이 있었다.
검사 소견 : 내원 후 응급실에서 시행한 혈액 검사상

혈색소 7.8 g/dL, 적혈구 용적 21.8%, 혈소판 10,000/ μ L, 백혈구 2310/ μ L (호중구 0%, 림프구: 43%), OT/PT 276/91 IU/L, LDH 21,860 IU/L, 혈액 응고 검사상 fibrinogen 증가되어 있었으며, FDP 양성, D-dimer 양성이었다.

Tococardiogram : 내원 당시 자궁 수축은 없는 상태였고, 태아 심박동수는 180회/분이었으며, minimal variability보였으나 reactive하였다.

초음파 소견 : 양수 지수 15.2였고, 태위는 T형이었으며, 태아 체중은 임신 주수에 합당한 소견 보였고, 태반은 자궁 뒷벽에 위치하고 있었다.

입원 후 치료 경과 : 말초 혈액 검사상 중등도의 anisocytosis, 경미한 poikilocytosis 보였고, 백혈구는 약간 감소되어 있었으나 모세포가 전체 호중구 중 42%였다. 골수 생검 상 급성 림프구성 백혈병 (L2, B-II)으로 진단되어 (Fig. 1) CVAD (cyclophosphamide, vincristine, daunorubicin, dexamethasone, methotrexate, mesna, idarubicin) 제제로 복합 항암 화학 요법을 시작하였다. 복합 항암 화학 요법 3일째 (임신 제 27주 5일) 각혈, 호흡곤란 증세 보이고, 흉부 방사선 검사상 양측 폐에 반점형 경화 있어, 폐 부종 의심하여 산소 공급하고 수액 공급 줄이면서 섭취량과 배설량 조절하였다. 그러나, 증상 악화되고 흉부 방사선 검사상의 소견도 나빠지며 수혈에도 불구하고 혈색소 수치 증가하지 않아 폐출혈 진단 하에 신신 동결 혈장, 혈소판 수혈하였으나 교정되지 않고 BUN/Cr 27.2/1.1 mg/dL로 신부전 소견 보여 항암 화학 요법 중단하고 기계 호흡을 시작하면서 출혈 경향을 교정하였다. 이후 폐출혈 호전되어 다시 복합 항암 화학 요법 시작하였으나, 임신 제 28주 4일에 조기 진통 있어 진통 억제제 사용하였다. 고혈당증, 저칼륨혈증 소견 보여 MgSO₄로 진통 억제 시작하였으나, 진통 지속되어 ritodrine (YUTOPAR[®])추가 사용하였음에도 불구하고 진통이 억제되지 않았다. 복합 항암 화학 요법 6일째 시행한 tococardiogram 상 variability 감소하고, late deceleration 소견 보여 (Fig. 2), 태아 절박 가사 압박, 조기 진통, 기왕 제왕 절개술력으로 임신 제 28주

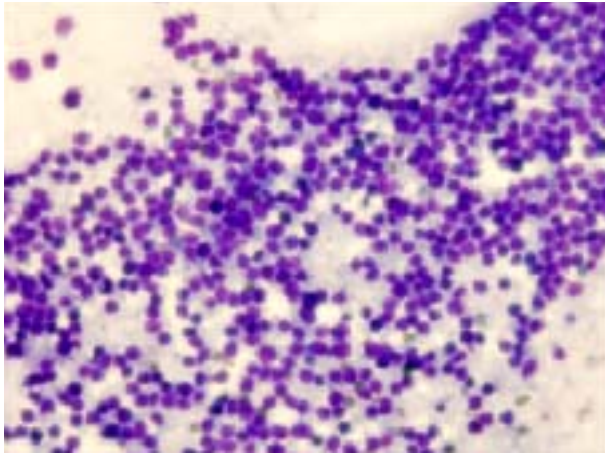


Fig. 1. Bone marrow aspiration
A) BM biopsy (X100): Nearly packed marrow, Diffuse infiltration of immature blastic cells, acute leukemia (ALL), Reticulin stain reveals no marrow fibrosis.

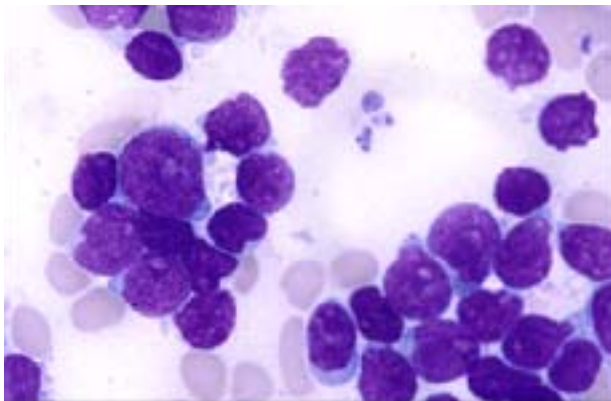


Fig. 1. Bone marrow Aspiration
B) Bone marrow aspiration (X400): Dry tapped marrow, small to medium sized blasts with intracytoplasmic vacuole are scattered, and touch imprint specimen shows many blasts with vacuole.
(CD2: 12.8 CD7: 12.0% CD10: 86.6% CD19: 89.8% CD13: 1.4% CD33: 1.1% HLA-DR: 54.6% TdT: negative Cytoplasmic: negative)

5일에 제왕절개술 시행하였다. 신생아는 여아로 출생 당시 체중이 1060 gm이었으며, 아프가 점수 1분 1점, 5분 4점이었으며, 출생 직후에 기관 삽관 후 신생아 중환자실로 옮겨졌다. 수술 전 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 43,000/ μ L, 백혈구 50/ μ L, BUN/Cr 42.9/1 mg/dL, GOT/GPT 45/64 IU/L, LDH 5360 IU/L이었고, 수술

중 600 cc 정도의 출혈이 있었으며, 수술 전과 수술 중 platelet concentrated 24 단위, plasmapheresis 3 단위, Packed RBC 1 단위 수혈, LIV-gamma 10 gm 투여하였다. 제왕 절개술 후 산모는 중환자실에서 인공 호흡기 유지하며 치료하던 중 수술 후 3일째 저혈압, 40회/분의 과호흡, 발열, 우하부의 폐렴 등의 증세 보이다가 수술 후 4일째 패혈증으로 사망하였다.

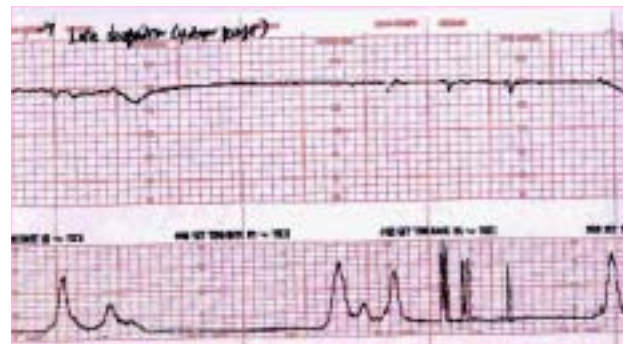


Fig. 2. Tocardiogram in labor at intrauterine pregnancy at 28⁺⁵ weeks
Late deceleration and minimal variability is noted.

신생아는 폐의 유리질막증, 패혈증, 상부 위장관 출혈 등으로 인하여 두 달 간 신생아 중환자실에서 치료 받은 후 미숙아 망막증 외에 특별한 문제없이 퇴원하였으며 이후 본원 소아과와 안과 외래 다니면서 추적 관찰중이다.

고 찰

급성 골수성 백혈병의 발생 빈도는 100,000명당 2.5명이고, 이 중 급성 림프구성 백혈병은 1.3명이다.⁴ 혈액 악성 종양은 임신 중에 가장 흔하게 진단되는 종양 중 하나이며,¹⁰ 임신시의 백혈병은 피로감, 전신성 자반, 출혈, 호흡 곤란, 간비종대, 설명되지 않는 빈혈이나 혈소판 감소증 등의 증상으로 나타나며, 증상의 모호함으로 인해 진단이 쉽지 않다.⁴ 치료에 있어 임신 제 1삼분기에는 복합 항암 화학 요법에 사용되는 약제의 기형 유발 가능성으로 인해 적절한 치료 결정에 어려움이 있으나, 그 이후에는 항암 화학 요법 시행이 지연되어서

는 안 된다. 적극적인 복합 항암 화학 요법을 시행할 경우 임신시의 급성 골수성 백혈병의 완전 관해율은 72%, 급성 림프구성 백혈병의 경우 76%로 알려져 있으나, 치료받지 못하였을 경우 생존 기간은 2-3개월 미만이다. 임신 후반기에 백혈병이 진단되어 태아의 생존 가능성이 있는 경우에는 분만 이전에 복합 항암 화학 요법을 시행하여 완전 관해가 온 후 분만을 시도하도록 추천되고 있다.⁹

본 예는 임신 제 2 삼분기 말에 급성 림프구성 백혈병이 진단된 경우로 즉각적인 복합 항암 화학 요법 시행하였고, 완전 관해가 이루어진 후 분만을 시도하려 하였으나, 항암 화학 요법 과정 중 폐출혈, 급성 신부전 증상이 생겨 항암 화학 요법을 지속하지 못하고, 태아 절박가사 임박, 조기 진통, 기왕 제왕절개술력 진단 하에 응급 제왕절개술 시행하였던 경우이다. 본원에서 경험한 총 5예 중 4예의 경우 골수성 백혈병이었고, 본 예만이 림프구성 백혈병이었다. 다른 4예 중 분만 전에 복합 항암 요법을 시행하지 않은 예는 2예로, 한 예의 경우 임신 제38주에 백혈병을 진단 받아 분만 후에 항암 화학 요법을 시행하여 완전 지속 관해에 도달하였고, 다른 한 예의 경우 임신 34주에 자궁 내 태아 사망이 있었던 경우로 자궁절개술을 시행하였으나 백혈병의 합병증으로 장관 내 출혈, 망막 출혈, 뇌경색, 파종성 혈관 내 응고 장애 등이 수술 후에 나타나 사망하였다. 다른 두 예의 경우 진단 즉시 복합 항암 화학 요법을 시행하였으며, 완전 관해가 이루어진 후에 분만하였다 (Table 1).

임신은 백혈병의 경과에 나쁜 영향을 미치지 않으며, 또한 백혈병의 소인 인자도 아니다.⁶ 백혈병이 임신에 미치는 영향으로는 산모의 혈소판 감소증, 빈혈, 호흡기 감소로 인한 출혈, 감염 등을 유발할 수 있으며, 태아에 대한 산소와 영양 공급에 악영향을 미치기에 분만, 치료적 유산을 시행함에 있어 시술의 위험도가 높아진다. 이와 더불어 자연 유산의 가능성, 자궁 내 태아 사망, 조기 진통, 저체중아 출산 등이 증가할 수 있다.⁸ 대부분 산모들의 경우 분만 과정은 잘 견뎌내나 패혈증 혹은 출혈 문제로 분만 후 며칠 혹은 몇 주 내에 주로 사망하고, 특히 분만 후 6일경에 백혈병 증세

의 갑작스러운 악화가 관찰되는 경우가 많다. 17-OH progesterone이 임신 초기에 정상 수치의 7배까지 증가했다가 분만 직후 출산 후 6일 정도에 정상 수치로 갑자기 떨어지는 것을 고려하여 일부 저자들은 임신 마지막 날과 출산 후 기간 동안에 스테로이드 주입을 주장하기도 한다. 백혈병으로 인한 혈소판 감소증, 파종성 혈액 응고 장애로 인한 출혈, 패혈성 합병증 등이 주된 사망 원인이고, 진통 중의 Valsalva maneuver로 인한 뇌출혈이 사망 원인이 되기도 한다.¹¹

모체에 있어서 임신 중 백혈병의 진단이 빠를수록 주산기 예후는 불량하며, 이것은 모체의 빈혈, 파종성 혈액 응고 장애, 백혈병 세포의 영향으로 인한 혈류 장애와 영양 및 산소 교환의 장애로 인한 것이다.¹¹ 항암 화학 요법 약제의 복합 사용으로 인한 선천성 기형, 자궁 내 태아 발육 장애, 자궁 내 태아 사망, 주산기 사망 등이 보고되어 있으나 항암 화학 요법이 이런 위험도를 변화시키지는지는 확실치 않다.⁶ Aviles 등은 임신 중 백혈병이 동반되어 임신 제 1삼분기에 항암 화학 치료를 받았던 모체에서 태어난 아기 43명 중 19명에서 이학적, 신경학적, 정신적, 면역학적, 혈액학적, 세포 유전학적인 특별한 이상이 보이지 않았다고 보고하였다.¹² 이 결과에 의하면 임신 제 1분기라 하더라도 항암 화학 요법을 시행할 수 있음을 시사한다. Ridvan 등은 문헌 고찰을 통하여 모체가 백혈병이 있었던 100예에서 아기에게서도 백혈병이 있었던 경우 3예를 보고하였으며 이 모든 경우에 있어 1세 이하에서 진단되었다고 보고하였다. 또한 태반의 용모에까지 암세포가 있는 경우가 발견되었으나 이것이 암세포가 태아에게까지 전달되었음을 의미하지는 않으며 모체로부터의 백혈병 세포가 아기에게로 전달되는지에 대해서는 확실치 않다고 보고하였다.⁶

임신 중 급성 백혈병의 치료는 모체의 치료와 태아에 미치는 영향을 모두 고려하여야 하므로 항암 화학요법의 사용시기를 결정하는 것이 가장 중요하며 분만 시기와 방법에 대한 결정 역시 산모와 태아 모두 고려되어야 한다는 점에서 어려움이 있다. 그러나 치료 시기를 늦추게 될 경우 모체의 완치나 완전 관해를 이룰 수 있는 기회를 놓칠 수 있기 때문에 즉각적인 치료를 시작하는 것

Table 1. Acute leukemia in pregnancy at Yonsei University Medical Center

증례	임원 나이	산과력	진단 시기	백혈병 종류	초기혈액검사			분만 전 항암 화학 요법 및 반응	분만 시기	분만 적응증	분만 방법	분만 후 항암 화학 요법 및 반응	신생아			
					혈색소 (g/dL)	백혈구 (/ μ l)	혈소판 (/ μ l)						체중	아프기점수		
1	1988 27	G3 P1 L1 D0 A1	19주	AML M2	3.4	8,100	14,000	RI CTx (TAD 7, 3; 3회) -완전관해	38주	질식 분만	질식 분만	제발-TAD3회 이후 자외퇴원	2759	7	8	남
2	1992 25	G4 P0 L0 D0 A3	38주 1일	AML M2	11.5	27,900	29,000	-	38주 1일	질식 분만	Consolidation CTx (TAD 5, 2; 1회) -완전 지속 관해 (MEC 4, 3; 2회) -완전 지속 관해	2180	8	9	여	
3	1995 28	G3 P0 L0 D0 A2	34주 4일	AML M4	5.8	28,860	14,000	-	34주 4일	자궁 내 태아사망 임신성 고혈압	자궁 절개술	장관 내 출혈, 망막 출혈, 뇌경색, 파종성 혈관 내 응고 장애로 사망	1640	0	0	남
4	1996 27	G6 P1 L1 D0 A4	32주 2일	AML M2	5.9	33,300	26,000	RI CTx (TAD 7,3;1회) -완전관해	37주 3일	기왕제왕 절개술	제왕 절개술	동종골수이식 (형제골여)	2970	8	9	남
5	2004 39	G4 P2 L2 D0 A1	26주 6일	ALL L2	7.8	2,310	10,000	Hyper CVAD 폐출혈, 조기진동	28주 5일	태아절박가 시임박 조기진동 기왕제왕절개술	제왕 절개술	저혈압, 폐렴, 폐출혈, 폐혈증으로 사망	1060	1	4	여

이 바람직하다. 또한 백혈병으로 인한 증세악화가 분만이나 수술과정의 합병증을 증가시키고 회복을 어렵게 할 수 있다는 점을 고려할 때에도 급성 백혈병의 치료가 우선되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Haas JF. Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer; a population based epidemiologic assessment. *Int J Cancer* 1984; 345: 229-35.
2. Stein RS, Greer JP, Ferrin W, Lenox R, Baer MR, Flexner JM. Acute myelogenous leukemia. *Wintrobe's Clinical Hematology* 1999; 2: 2272.
3. Ewing PA, Whittaker JA. Acute leukemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 246-51.
4. Pejovic T, Schwartz PE. Leukemias. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 866-78.
5. Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Acute leukemia. In De vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 2293-320.
6. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y, Tunalı A. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. *Leukemia Research* 2003; 27: 381-5.
7. Elyce C, Audrey L. Use of chemotherapy during human pregnancy. *The Lancet* 2004; 5: 283-91.
8. Caligiuri MA., Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989; 63: 388-96.
9. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. Acute leukemia during pregnancy: The Toronto leukemiastudy group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1098-106.
10. Catanzarite VA, Mchargue A. Leukemia and pregnancy(letter) *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 384.
11. Cardonick E, Lacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *The Lancet Oncology* 2004; 5: 283-91.
12. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia E. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematology* 1991; 36: 243-8.

= 국문초록 =

임신 중 급성 백혈병 발생의 빈도는 75000 임신 당 1건 정도이며, 골수성 백혈병의 빈도가 림프구성 백혈병보다 더 높은 것으로 보고되고 있다. 임신은 백혈병의 경과에 영향을 주지 않으나 백혈병으로 인한 혈소판 감소증, 비혈, 백혈구 감소증으로 출혈, 감염, 태아에 대한 산소, 영양공급에 영향을 줄 수 있고 자연유산, 자궁 내 태아사망, 조기 진통, 저체중아 출산이 증가하고 주산기 예후는 일반적으로 불량하다. 항암 화학 요법을 시행하는데 있어 가장 중요한 인자는 임신 주수로 임신 제 1 삼분기 이후 치료를 하는 경우 태아에 영향을 준다는 명백한 증거는 없으므로 적극적인 약물 요법이 권장되고 있으나, 자연 유산, 자궁 내 태아 발육 지연, 태아 기형 유발, 자궁 내 태아사망, 태아 면역 억제, 조기진통 등의 영향을 미칠 수 있기 때문에 주의를 요한다. 임신 중 급성 백혈병을 경험하는 것은 매우 드물기 때문에 태아의 생존 가능성이 있는 임신 제 24주 이후에 진단 받은 백혈병 산모의 관리 및 처치에 대해서는 아직까지 정립된 바 없다. 이에 저자들은 임신 제 27주 1일에 범혈구 감소증으로 본원으로 전원되어 골수 생검 시행상 급성 림프구성 백혈병을 진단받고 복합 항암 화학 요법 시행하던 중 임신 제 28주 5일에 조기진통과 함께 태아절박가사 의심되어 제왕절개술 시행한 산모 1예를 경험하였기에 과거 본원에서 경험한 예와 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 급성 림프구성 백혈병