



백혈구증가증 치료에서의 백혈구성분채집술 - 단일 상급 종합병원의 10년간 경험

Therapeutic Leukapheresis for the Management of Hyperleukocytosis: Ten-year Experience in a Tertiary Care Hospital

김반석¹ · 이경애² · 김신영² · 김현옥²

Banseok Kim, M.D.¹, Kyongae Lee, M.T.², Sinyoung Kim, M.D.², Hyun Ok Kim, M.D.²

국민건강보험 일산병원 진단검사의학과¹, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실²

Department of Laboratory Medicine¹, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang; Department of Laboratory Medicine², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Hyperleukocytosis is a medical emergency that is characterized by increased blood viscosity and predisposition to various neurological, pulmonary, and gastrointestinal complications. In addition, patients are at risk of the tumor lysis syndrome because of the increased tumor burden. Therapeutic leukapheresis is an important treatment for these emergent states. In this study, we retrospectively analyzed therapeutic leukapheresis procedures that were performed in our institution during the last 10 yr.

Methods: We retrospectively analyzed therapeutic leukapheresis procedures conducted from July 2005 to March 2015 at a tertiary care hospital. We present our observations, especially the procedural characteristics and hematological parameters before and after the aforementioned procedures.

Results: Seventy-two patients underwent a total of 146 therapeutic leukapheresis procedures. The average presenting white blood cell (WBC) count was $268 \times 10^3/\mu\text{L}$, and ranged from $54 \times 10^3/\mu\text{L}$ to $673 \times 10^3/\mu\text{L}$. After an average of two sessions, a statistically significant drop in the WBC counts was observed. The average WBC removal rates during the initial and entire therapeutic leukapheresis procedures of each patient were 33% and 46%, respectively. The platelet count and hemoglobin concentration were significantly reduced.

Conclusions: Therapeutic leukapheresis significantly reduces peripheral WBC counts and is a safe and effective procedure for the treatment of hyperleukocytosis.

Key Words: Hyperleukocytosis, Therapeutic leukapheresis, Leukemia

서론

백혈구증가증(leukocytosis)은 말초혈액 내 백혈구(또는 백혈병 세포)의 수가 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 또는 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 경우로 정의되며, 백혈병 환자에서 백혈구울혈(leukostasis), 중앙용해증후군(tu-

mor lysis syndrome), 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation)를 유발하여 이환율과 사망률을 증가시킨다[1, 2]. 이와 같은 백혈구증가증은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 환자의 5-13%, 급성림프구백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 환자의 10-30% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있다[3]. 백혈구울혈은 백혈구증가증의 주된 징후로서 다량의 백혈구가 혈관의 내피세포에 부착되어 미세혈류를 방해함으로써 발생하고[4], 임상적으로 폐, 중추신경계, 신장 등에 영향을 주어 병의 예후를 악화시킨다[3, 5]. 백혈구증가증의 초기 치료의 목적은 순환하는 백혈병 세포의 수를 감소시켜 주요 장기의 부전을 예방하는 것으로, 주된 치료방법으로 치료적 백혈구성분채집술(therapeutic leukapheresis)과 관해 유도 항암화학요법(induction chemotherapy) 치료이며, 특히 백혈구성분채집술은 화학요법의 약제 투여 전 순환 백혈구 수를 빠르게 감소시켜 화학요법에 의한 백혈구울혈, 중앙용해증후군, 파종혈관내응고의 악화를 예방할 수 있

Corresponding author: Sinyoung Kim

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2452, Fax: +82-2-313-0956, E-mail: SYKIM@yuhs.ac

Received: June 20, 2015
Revision received: September 23, 2015
Accepted: October 8, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>
© 2016, Laboratory Medicine Online
© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다. 이 외에 호흡 지지, 전해질 교정, allopurinol 및 수분 공급 등의 보존적 요법이 사용된다[6, 7]. 백혈구증가증 환자에서 치료적 백혈구성분채집술을 1회 시행할 경우 체내의 총 백혈구 수는 약 20-50% 정도 감소하는 것으로 보고되고 있지만[7], 진단명에 따른 총 백혈구의 감소량은 여러 논문에서 산발적으로 보고되고 있다. 이에 본 연구는 일개 상급종합병원에서 10년간의 치료적 백혈구성분채집술 경험을 바탕으로 임상적 유용성, 백혈구 제거의 효과 및 채집술 전후의 다양한 혈액학적 지표의 변화를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 7월부터 2015년 3월까지 세브란스병원 진단검사의학과 혈액은행에서 시행된 모든 치료적 백혈구성분채집술을 대상으로 하였다. 치료적 백혈구성분채집술의 시행 여부는 담당의사의 판단에 따르지만, 백혈구 수(>100×10³/μL), 환자가 호소하는 증상 및 환자의 전신 상태를 고려하여 판단되었다. 본 기관의 치료적 백혈구성분채집술 시행지침 중 중요사항은 다음과 같다. 술식은 중심정맥카테터(central venous catheter)를 통하여 시행하고, 시행 도중 발생할 수 있는 저칼슘혈증을 예방하기 위하여 별도의 말초정맥카테터를 통하여 일정량의 속도로 칼슘을 주입하였다. 술식은 COBE Spectra (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA)를 사용하고, 별도의 적혈구침강제는 사용하지 않으며, 항응고제 ACD-A를 혈액량 대비 12:1의 비율로 사용하였다. 1회의 술식에서 처리하는 혈액량(total processing volume, TPV)은 환자 총 혈액량(total blood volume, TBV)의 1.5배를 기준으로 하였으며, 채집되어 폐기되는 백혈구 농축산물은 환자 TBV의 10% 내외로 조절하였다. 담당의사에 의하여 치료적 백혈구성분채집술을 중단 또는 계속 시행 여부를 판단하였으나, 정해진 백혈구 수만을 사용하지 않고 백혈구 수의 감소 추세 및 백혈구울혈 관련 증상의 소실 등을 고려하여 판단하였다.

대상 연구기간 동안 치료적 백혈구성분채집술을 시행한 환자의 전자의무기록(electronic medical record)을 조회하여 환자의 나이, 성별, 키, 몸무게, 진단명, 내원 당시의 주 임상 증상, 술식 전후의 혈액학적 지표로 백혈구 수, 혈색소, 혈소판 수 등을 후향적으로 조사하였다. 환자의 TBV는 Nadler 공식에 따라 다음과 같이 계산하였다[남자: 0.3669×키(m)³+0.03219×몸무게(kg)+0.6041; 여자: 0.3561×키(m)³+0.03308×몸무게(kg)+0.1833].

치료적 백혈구성분채집술 기록지를 후향적으로 조회하여 시술에 소요된 시간, TPV, 채집된 백혈구 농축산물의 용량 등을 조사하였다. 백혈구제거율은 다음의 두 가지 지표를 사용하였다. 단, 백혈구제거율(2)는 시술 후 채집된 백혈구 농축산물의 백혈구 수를 측정된 28예에 한하여 계산하였다.

$$\text{백혈구제거율(1)} = \frac{(\text{시술 전 백혈구 수}) - (\text{시술 후 백혈구 수})}{(\text{시술 전 백혈구 수})} \times 100$$

$$\text{백혈구제거율(2)} = \frac{(\text{백혈구 농축산물의 백혈구 수} \times \text{백혈구 농축산물의 용량})}{(\text{시술 전 백혈구 수} \times \text{총 혈액량})} \times 100$$

1. 통계적 분석

대상 환자의 진단명 구분에 따른 내원 당시 백혈구 수의 차이와 치료적 백혈구성분채집술 시행 횟수의 차이, 내원 당시 백혈구 수의 구분에 따른 치료적 백혈구성분채집술 시행 횟수의 차이는 Kruskal-Wallis 검정을 하였다. 치료적 백혈구성분채집술 전후의 각 혈액학적 지표의 변화는 paired t-test로 검정하였다. 모든 통계적 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 시행하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

연구대상 기간 동안 치료적 백혈구성분채집술은 총 72명의 환자에서 146회 시행되었으며, 의뢰된 환자의 진단명은 ALL 30명(41.6%), AML 28명(38.9%), 만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML) 8명(11.1%)과 이외에 혼합표현형급성백혈병(mixed phenotype acute leukemia, MPAL) 3명, 만성림프구백혈병 1명, 말초T세포림프종의 골수침범 1명, 미분류골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome unclassifiable) 1명이었다(Table 1).

대상 환자 72명의 최초 내원 당시 백혈구 수의 평균은 268×10³/μL였고, 백혈구 수에 따른 환자의 분포는 50-100×10³/μL 3명, 100-200×10³/μL 23명, 200-300×10³/μL 20명, 300-400×10³/μL 14명, 400-500×10³/μL 8명, 500×10³/μL 이상 4명이었다(Fig. 1). 대상 환자 72명의 진단명에 따른 내원 당시 평균 백혈구 수는 ALL에서 279×10³/μL, AML에서 210×10³/μL, CML에서 374×10³/μL, 기타 다른 진단명에서 340×10³/μL로, AML에서 다른 진단명에 비하여 통

Table 1. Characteristics of patients receiving therapeutic leukapheresis

| Diagnosis | Number of patients | Mean age (range) in years | Median number of procedures/patients (range)* | Presenting mean white blood cell count (×10 ³ /μL) [†] |
|-----------|--------------------|---------------------------|---|--|
| ALL | 30 | 21 (1-81) | 2 (1-6) | 279 (75-673) |
| AML | 28 | 37 (1-80) | 1 (1-4) | 210 (54-449) |
| CML | 8 | 28 (4-64) | 2 (1-5) | 374 (264-660) |
| Others | 6 | 56 (8-82) | 2.5 (2-4) | 340 (273-405) |
| Total | 72 | 31 (1-82) | 2 (1-6) | 268 (54-673) |

*[†]P=0.002, P value derived from Kruskal-Wallis test. Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia.

계학적으로 유의하게 내원 당시 백혈구 수가 적었다(Kruskal-Wallis 검정, $P=0.002$) (Table 1, Fig. 1).

대상 환자 72명의 내원 당시 백혈구울혈과 관련된 증상을 가진 환자는 발열 32명(44.4%), 기침, 호흡곤란 등의 호흡기계 증상 16명(22.2%), 두통 13명(18.1%), 복통 등의 소화기계 증상 7명(10.0%)의 순이었으나, 대개 한 환자에서 여러 가지 증상이 동반되어 나타났다.

2. 치료적 백혈구성분채집술의 시행 횟수

대상 기간 동안 시행된 146회의 치료적 백혈구성분채집술에서 평균 TPV는 4,994 (1,183-8,000) mL, 평균 TPV/TBV는 1.51 (0.36-3.57)배였다. 시술에 소요된 평균 시간은 112 (60-219)분이었으며, 채집된 백혈구 농축산물의 용량은 346 (60-733) mL, TBV 대비 채집된 백혈구 농축산물 용량의 비율은 10.0 (5.2-16.6)%였다.

대상 환자 72명의 치료적 백혈구성분채집술 시행의 중앙값은 2 회였으며, 1회만 시행받은 환자는 27명, 2회는 27명, 3회는 10명, 4회는 6명이었고, 5회와 6회 시술받은 환자는 각각 1명이었다. 대상 환자의 진단명에 따른 치료적 백혈구성분채집술 시행 횟수의 중앙값은 ALL 2회, AML 1회, CML 2회 및 기타 진단명에서 2.5회였으며

이는 각 군별 중앙값의 통계학적 차이가 있었다(Kruskal-Wallis 검정, $P=0.002$) (Table 1).

대상 환자의 최초 내원 당시 백혈구의 수에 따라 $200 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하에서는 중앙값 1회, $200-300 \times 10^3/\mu\text{L}$ 에서는 중앙값 2회, $300 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상에서는 중앙값 2회로 내원 당시 백혈구의 수가 증가함에 따라서 치료적 백혈구성분채집술 시행의 횟수가 증가하며, 각 군별 중앙값의 통계학적 차이가 있었다(Kruskal-Wallis 검정, $P=0.016$) (Table 2).

3. 치료적 백혈구성분채집술 후의 혈액학적 변화

대상 환자 72명의 최초 1회의 치료적 백혈구성분채집술에 따른 백혈구제거율(1)은 평균 33 (-16-76)%였으며, 최초 내원 당시 백혈구 수나 진단명의 차이에 따른 백혈구제거율(1)은 통계학적 차이를 보이지 않았다(Tables 2, 3). 146회 치료적 백혈구성분채집술의 각 환자별 백혈구제거율(1)은 평균 46 (-16-86)%였으나, 마찬가지로 최초 내원 당시 백혈구 수나 진단명의 차이에 따른 통계학적 차이를 보이지 않았다(Tables 2, 3).

시술 전후의 혈액학적 지표의 변화는 백혈구 수는 시술 전 243

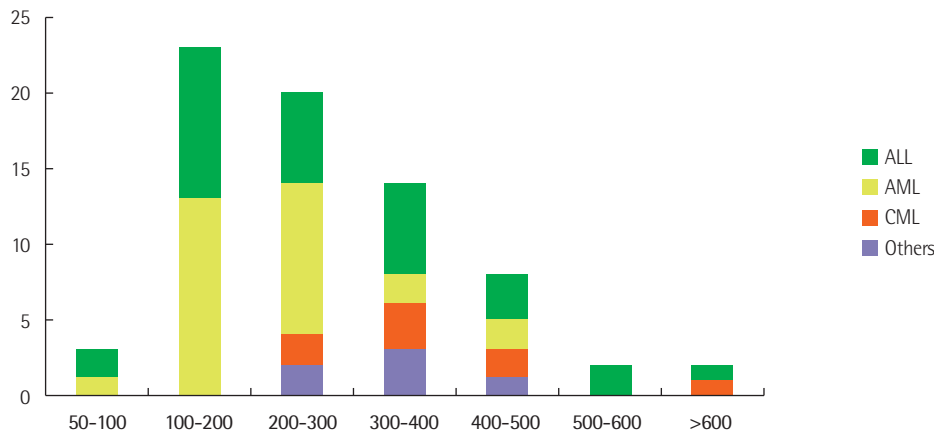


Fig. 1. The distribution of presenting white blood cell counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$) according to the patient's diagnosis. Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia.

Table 2. White blood cell (WBC) removal rate after 1st leukapheresis and entire leukapheresis procedure according to the level of presenting WBC counts

| Presenting WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | Number of patients | Number of procedures | Median number of procedures/patients (range)* | WBC removal rate (%) after 1st leukapheresis [†] | WBC removal rate (%) after entire leukapheresis [‡] |
|--|--------------------|----------------------|---|---|--|
| 50-100 | 3 | 4 | 1 (1-2) | 30 (10-48) | 29 (10-43) |
| 100-200 | 23 | 34 | 1 (1-2) | 38 (4-76) | 51 (4-84) |
| 200-300 | 20 | 45 | 2 (1-6) | 34 (-16-63) | 39 (-16-73) |
| 300-400 | 14 | 35 | 2 (1-4) | 29 (-2-47) | 53 (20-86) |
| 400-500 | 8 | 17 | 2 (1-4) | 19 (2-38) | 37 (2-67) |
| >500 | 4 | 11 | 2 (2-5) | 33 (24-48) | 52 (38-61) |
| Total | 72 | 146 | 2 (1-6) | 33 (-16-76) | 46 (-16-86) |

* $P=0.016$; [†] $P=0.142$; [‡] $P=0.208$, P value derived from Kruskal-Wallis test.

Table 3. White blood cell (WBC) removal rate after 1st leukapheresis and entire leukapheresis procedure according to the diagnosis

| Diagnosis | Number of patients | Presenting WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | After 1st leukapheresis | | After last leukapheresis | |
|-----------|--------------------|--|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| | | | WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | WBC removal rate (%) [*] | WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | WBC removal rate (%) [†] |
| ALL | 30 | 279 | 182 (43-512) | 36 (3-76) | 128 (39-418) | 53 (3-86) |
| AML | 28 | 210 | 147 (48-436) | 32 (-16-68) | 133 (32-436) | 39 (-16-84) |
| CML | 8 | 374 | 268 (145-477) | 29 (16-45) | 211 (151-287) | 42 (31-60) |
| Others | 6 | 340 | 272 (181-377) | 21 (-2-34) | 184 (80-288) | 45 (2-80) |
| Total | 72 | 268 | 185 (43-512) | 33 (-16-76) | 146 (32-436) | 46 (-16-86) |

* $P=0.114$; [†] $P=0.109$, P value derived from Kruskal-Wallis test.

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia.

Table 4. Comparison of white blood cell (WBC) removal efficiency in selected patients

| Patient | Diagnosis | Number of procedures | WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | | | Removal efficiency (%) | | |
|---------|-----------|----------------------|---|-------|---------|------------------------|------------------|---------|
| | | | Before | After | Product | (1) [*] | (2) [†] | (1)-(2) |
| 1 | AML | #1 | 198 | 170 | 616 | 14.1 | 24.6 | -10.5 |
| | | #2 | 118 | 79 | 434 | 33.5 | 39.5 | -6.0 |
| 2 | AML | #1 | 218 | 98 | 692 | 54.9 | 38.1 | 16.7 |
| 3 | AML | #1 | 151 | 72 | 636 | 52.6 | 51.3 | 1.3 |
| | | #2 | 79 | 43 | 212 | 46.0 | 26.7 | 19.3 |
| 4 | ALL | #1 | 262 | 115 | 869 | 56.2 | 31.4 | 24.8 |
| | | #2 | 115 | 72 | 465 | 37.5 | 39.0 | -1.5 |
| 5 | ALL | #1 | 588 | 405 | 1,475 | 31.1 | 30.4 | 0.7 |
| | | #2 | 407 | 309 | 1,444 | 24.0 | 42.4 | -18.4 |
| 6 | CML | #1 | 323 | 223 | 687 | 31.0 | 16.0 | 15.0 |
| | | #2 | 233 | 193 | 539 | 17.4 | 20.3 | -2.9 |
| 7 | MPAL | #1 | 177 | 138 | 758 | 21.9 | 43.2 | -21.3 |
| 8 | ALL | #1 | 142 | 80 | 577 | 43.9 | 44.7 | -0.8 |
| 9 | CML | #1 | 419 | 353 | 464 | 15.8 | 10.6 | 5.2 |
| | | #2 | 300 | 339 | 469 | -13.2 | 15.1 | -28.3 |
| | | #3 | 281 | 282 | 427 | -0.3 | 14.8 | -15.1 |
| 10 | ALL | #1 | 177 | 43 | 224 | 75.7 | 10.5 | 65.2 |
| 11 | ALL | #1 | 323 | 172 | 669 | 46.9 | 17.9 | 29.0 |
| | | #2 | 224 | 141 | 752 | 36.8 | 28.2 | 8.6 |
| | | #3 | 159 | 106 | 677 | 33.4 | 36.6 | -3.2 |
| 12 | ALL | #1 | 221 | 128 | 1,087 | 41.9 | 40.2 | 1.7 |
| | | #2 | 136 | 101 | 850 | 25.8 | 65.4 | -39.6 |
| | | #3 | 167 | 131 | 723 | 21.3 | 45.5 | -24.3 |
| 13 | ALL | #1 | 493 | 405 | 660 | 17.8 | 13.0 | 4.8 |
| | | #2 | 407 | 380 | 734 | 6.7 | 18.0 | -11.3 |
| | | #3 | 384 | 280 | 412 | 27.0 | 10.9 | 16.1 |
| | | #4 | 251 | 176 | 815 | 29.9 | 33.7 | -3.8 |
| 14 | AML | #1 | 129 | 66 | 630 | 49.1 | 43.4 | 5.6 |
| Average | | | | | | 31.4 | 30.4 | 1.0 |

*Removal efficiency (1)=(Before WBC count-After WBC count)/Before WBC count; [†]Removal efficiency (2)=(Product WBC count \times Product volume)/(Before WBC count \times Total blood volume).

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; MPAL, mixed phenotype acute leukemia.

(54-673) $\times 10^3/\mu\text{L}$ 에서 시술 후 182 (32-604) $\times 10^3/\mu\text{L}$ 로 시술 전과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났으나 (paired t -test, $P<0.001$), 146건 중 12건에서는 시술 후 백혈구 수가 오히려 증가하였다. 혈소판의 경우 시술 전 평균 108 (13-1,219)

$\times 10^3/\mu\text{L}$ 에서, 시술 후 97 (18-934) $\times 10^3/\mu\text{L}$ 로 감소하였고(paired t -test, $P<0.001$), 혈색소는 시술 전 79 (2.9-14.4) g/dL에서 시술 후 7.5 (2.9-12.6) g/dL로 감소하였다(paired t -test, $P<0.001$).

시술 후 채집된 백혈구 농축산물의 백혈구 수를 측정된 28건의

예(14명의 환자)에서는 백혈구제거율(1)과 백혈구제거율(2)를 모두 계산하였다(Table 4). 백혈구제거율(1)과 백혈구제거율(2)가 10% 이내로 유사한 경우가 13건이었으며, 백혈구제거율(2)가 백혈구제거율(1)보다 10% 이상 더 높은 경우가 8건, 백혈구제거율(1)이 백혈구제거율(2)보다 10% 이상 더 높은 경우가 7건이었다.

고 찰

치료적 백혈구성분채집술은 백혈구 수를 감소시켜 증상의 완화 및 조기 사망률의 감소에 효과가 있는 것으로 많은 연구에서 보고되고 있지만[8], 사망률과 이환율의 감소에 대한 효과는 여전히 논란이 있다[6, 9]. American Society for Apheresis (ASFA)에서는 백혈구증가증에 의한 백혈구울혈과 관련된 증상이 있는 환자의 경우 grade 1B로 분류하여 치료적 백혈구성분채집술을 추천하고 있으며, 증상은 없으나 AML, 특히 M4/M5 아형에서 아세포(blast cell)의 수가 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 경우, 또는 ALL 환자의 백혈구 수가 $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 경우 grade 2C로 분류하여 상황에 따라 예방적으로 치료적 백혈구성분채집술을 고려하도록 추천하고 있다[10]. 본 기관에서는 TBV의 1.5배를 기준으로 치료적 백혈구성분채집술을 시행하며, 필요에 따라 혈액 처리량을 조절하고 있다. 대상 기간 동안 시행된 146회의 치료적 백혈구성분채집술에서 TPV는 TBV의 평균 1.51배였으며, TBV 대비 채집된 백혈구 농축산물 용량의 비율은 평균 10.0%였다. 환자의 체중 40 kg을 기준으로, 40 kg 이하의 33예에서는 TPV는 TBV의 평균 1.77배로 40 kg 이상인 경우 1.43배에 비하여 높았으며, 이는 체중이 적은 소아의 경우 성인에 비하여 혈관 확보가 어렵고 충분한 혈류 속도를 확보하지 못하여 보다 많은 양의 혈액을 처리하게 되고, 30 kg 이하에서는 성분채집기를 적혈구제제로 프라임해야 하는 작업이 TPV에 포함되기 때문인 것으로 판단된다.

백혈구증가증 환자에서 치료적 백혈구성분채집술을 1회 시행할 경우 체내의 총 백혈구 수는 약 20-50% 정도 감소하는 것으로 알려져 있다[7]. 본 연구에서는 수액 보충 및 hydroxyurea 또는 항암약물 투여에 따른 말초혈액 백혈구 수의 변화를 배제하기 위하여 각 환자에게 시행된 최초 1회의 치료적 백혈구성분채집술만을 분석하였으며, 총 72명 환자의 최초 1회 치료적 백혈구성분채집술에 따른 백혈구제거율(1)은 평균 33 (-16-76)%였다. 다만, 총 146회의 치료적 백혈구성분채집술 중에서 12예에서는 시술 후 오히려 백혈구 수가 증가된 경우가 있었으며, 이에 28회의 치료적 백혈구성분채집술에서 시술 후 채집된 백혈구 농축산물의 백혈구 수를 측정하여 백혈구제거율(2)를 계산하였다. 평균 백혈구제거율(1)과 평균 백혈구제거율(2)는 각각 31.4%, 30.4%로 통계적으로 유의한 차이는 없었지만, 사례별로 백혈구제거율(1)과 백혈구제거율(2)의

차이가 많이 발생하는 경우가 있었다. 이는 골수로부터 말초혈액으로의 백혈구 이동이 급격히 이루어지는 반동 현상, 시술 후 말초혈액 백혈구 수 측정시점의 차이 등에 의한 것으로 판단된다. 따라서, 치료적 백혈구성분채집술의 백혈구제거율을 정확히 분석하기 위해서는 치료적 백혈구성분채집술 이후 항상 일정한 시점에 말초혈액 백혈구 수를 측정하여야 하며, 채집된 백혈구 농축산물 내의 백혈구 수를 측정하는 방법이 시행되어야 하겠다.

치료적 백혈구성분채집술의 시행 횟수에 따른 백혈구제거율(1)은 1회 시행 시 33%, 2회 23%, 3회 21%, 4회 7%, 5회 21%, 6회 45%였으며, 5회와 6회 시술받은 경우의 사례 수가 적어 통계적 의미를 찾기 힘들지만, 4회 시술 시 백혈구의 제거율이 크게 낮아지는 점이 특징적이며, 이는 시술 횟수가 거듭됨에 따라 말초혈액 내의 백혈구 수가 감소함에 따른 것으로 생각된다.

치료적 백혈구성분채집술의 시행 횟수는 대상 환자의 최초 내원 당시 백혈구 수에 따라서 $200 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하에서는 중앙값 1회, $200-300 \times 10^3/\mu\text{L}$ 에서는 중앙값 2회, $300 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상에서는 중앙값 2회였다. 또한 진단명에 따른 치료적 백혈구 성분채집술 시행 횟수의 중앙값은 ALL 2회, AML 1회, CML 2회 및 기타 진단명에서 2.5 회였다. 이는 AML 환자의 경우 최초 내원 당시 백혈구 수가 다른 진단명에 비하여 낮기 때문에 시행 횟수가 적은 것으로 분석된다.

백혈구 수 이외의 혈액학적 지표에 있어서 혈색소 및 혈소판 수가 모두 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 여러 연구에서도 혈액의 손실은 치료적 백혈구성분채집술의 부작용으로 기술하고 있으며[11-13], 시술 전 수혈 시 순환 혈액의 점도를 증가시켜 백혈구 울혈에 따른 증상을 더욱 심화시키는 것으로 알려져 있다[7]. 본 연구에서는 hydroxyethyl starch (HES) 등의 적혈구 침강제를 사용하지 않았는데, ASFA에서는 AML과 ALL 환자에서 치료적 백혈구성분채집술을 시행할 시 적혈구 침강제 사용을 권장하지 않고 있다[10]. 본 기관에서는 혈소판 수가 $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하인 경우 시술 전 혈소판제제 수혈을 시행하며, 소아의 경우 30 kg 이하인 경우 적혈구제제를 프라임하여 혈액의 손실에 따른 부작용을 줄이고자 노력하고 있다. 총 146회의 시술 중 특별한 부작용이 없었던 점으로 미루어보아 치료적 백혈구성분채집술은 비교적 안전한 시술이며, 백혈구증가증 환자의 말초혈액 백혈구 수를 유의하게 감소시킴으로써 일차적인 치료로 백혈구울혈, 항암화학요법에 의한 중앙용해증후군을 예방하는 데 도움을 줄 수 있는 것으로 판단된다.

요 약

배경: 백혈구증가증은 혈액의 점도를 증가시켜 다양한 신경, 폐, 위장관계의 합병증을 유발할 수 있는 내과적 응급상황이다. 또한,

중양 부담의 증가로 인해 중앙용해증후군이 발생할 위험이 있다. 치료적 백혈구성분채집술은 이러한 응급 상황에서 치료 방법의 하나로 고려될 수 있다. 이번 연구에서는 본 기관에서 10년간 시행된 치료적 백혈구성분채집술을 후향적으로 분석하였다.

방법: 2005년 7월부터 2015년 3월까지 일개 3차 의료기관에서 시행된 치료적 백혈구성분채집술에 대하여 술식과 관련된 특성 및 시술 전후의 혈액학적 지표의 변화를 분석하였다.

결과: 72명의 환자에서 총 146회의 치료적 백혈구성분채집술이 시행되었다. 대상 환자의 최초 내원 당시의 백혈구 수는 평균 $268 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로, $54 \times 10^3/\mu\text{L}$ 에서 $673 \times 10^3/\mu\text{L}$ 까지 분포하였다. 평균 2회의 시술을 시행 후 백혈구 수는 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 대상 환자의 최초 1회의 치료적 백혈구성분채집술과 전체의 치료적 백혈구성분채집술에 의하여 백혈구 수는 각각 33%, 46%가 감소하였다. 혈소판 수와 혈색소 수치 역시 유의하게 감소하였다.

결론: 치료적 백혈구성분채집술은 말초혈액의 백혈구 수를 유의하게 감소시키며, 시술 중 특별한 부작용은 관찰되지 않아 백혈구 증가증 치료의 안전하고 효과적인 술식으로 판단된다.

REFERENCES

- Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1245-52.
- Chae MJ, Cho D, Shin JH, Suh SP, Ryang DW. Clinical relevance of hyperleukocytosis in patients with acute myelogenous leukemia. *Korean J Lab Med* 2003;23:1-5.
- Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytotic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39:1-18.
- Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001;97:2121-9.
- Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987;5:1364-72.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
- Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117-22.
- Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007;47:1843-50.
- Thiébaud A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol* 2000;79:501-6.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013;28:145-284.
- Tan D, Hwang W, Goh YT. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias-the experience of a tertiary institution in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:229-34.
- Hölig K and Moog R. Leukocyte depletion by therapeutic leukocytapheresis in patients with leukemia. *Transfus Med Hemother* 2012;39:241-5.
- Bruserud Ø, Liseth K, Stamnesfet S, Cacic DL, Melve G, Kristoffersen E, et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia. *Transfus Med* 2013;23:397-406.