

급성 림프구성 백혈병 환자에서 진단당시 신장종대의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 소아과학교실

윤수경 · 양창현 · 유철주 · 오승환 · 김길영

방사선과학교실

김 명 준

서 론

백혈병 세포는 신체의 거의 모든 장기나 조직에 침윤할 수 있으나 주로 비뇨생식계, 폐실질 등 수질의 기관(extramedullary system)도 빈번히 침습한다. 이들 백혈병세포의 침윤으로 인한 간종대나 비장종대, 림프절종대 등은 진단시 쉽게 알 수 있고 크기가 클수록 예후가 나쁘다는 것은 알려져 있다^{1,2)}. 그러나 수질의 침윤중 신장침습은 빈번하다고는 하지만 주로 부검에서 발견된 것이다. 임상적으로는 신장이 커진 경우에도 진찰로 촉진할 수 있을 정도는 아니므로 백혈병세포의 신장침습 여부를 판단하기가 어렵기 때문에 진단당시 신장크기와 예후와의 관계를 예측할 수 없다.

과거에는 정맥 신우조영술로 신장크기를 측정하였으나 검사상의 애로점과 함께 촬영 방법에 의해 계측치가 달라지므로 안정성 및 정확성에 문제가 있었다. 그러나 최근 초음파를 이용하여 신장크기를 측정함으로써 정확하고 안전하게 신장종대의 정도를 예측가능하게 되었다.

그러므로 본 저자들은 소아 급성 림프구성 백혈병 환자의 진단당시 신장크기를 조사한 후 간종대 및 비장종대와와의 상호연관성을 보았고 이미 알려진 예후인자인 연령, 성별, 백혈구치, 혈색소치, 혈소판치, 간종대, 비장종대, 종격동 종대, 중추신경계의 백혈병 침윤과 비교관찰하여 보았다. 또한 신장크기에 따른 생존율을 비교하여 진단당시 신장크기가 예후에 영향을 미치는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1988년 6월 부터 1991년 6월 까지 연세대학교 세브란스병원 소아과에 입원하여 급성 림프구성 백혈병으로 진단받고 내원당시 혈액검사를 시행하여 BUN, creatinine이 정상범위에 있는 환자중 진단당시 복부초음파를 실시한 54명을 대상으로 신장크기를 측정하였다. 대상환자의 연령은 2세 미만이 7례(13%), 2~10세가 36례(67%), 10 세 이상이 11례(20%)이었으며 평균 연령은 5.5 ± 3.8 세(평균 $\pm$ 표준편차)였다. 남녀 성별비는 1.5 : 1로 남아에서의 발병율이 높았다. 임상소견을 보면 간종대가 우측 늑골하연 5 cm 이상인 경우가 14례(26%)였으며 비장종대는 9례(17%)이고 중추신경계 침범은 3례(6%), 종격동 종대는 8례(15%)에서 있었다. 혈액학적 소견은 백혈구치가 $100 \times 10^9/L$ 이상이 13례(24%), 혈색소치 10 g/dl 이상이 7례(13%), 혈소판치가 $100 \times 10^9/L$ 이하가 46례(85%)였다. FAB 분류에 따르면 L_1 이 27례(50%), L_2 가 26례(48%), L_3 가 1례(2%)였고 면역표현형 분류에 의하면 B precursor CALLA+는 33례(61%), CALLA-는 2례(4%)이며 T 세포형은 12례(23%), B 세포형은 1례(2%), Mixed lineage는 6례(10%)이었다(Table 1). 정상 신장크기의 기준으로는 1989년 김 등³⁾이 발표한 “정상소아에서의 신장 크기에 관한 연구”를 이용하였다. 측정시 초음파기기의 transducer를 양측신장에서 최대치수(longest dimension)가 나오도록 위치시키고 mechanical calipers로 최대치수와 신장폭(width)을 재어 신장크기를 측정하였다. 길이와 폭은 cm로 나타내었다. 대상환아는 정상평균으로부터 2 standard deviation(표준편

접수일자 : 1993년 5월 22일

승인일자 : 1993년 9월 2일

차 : 이하 SD로 약함) 이하군, 2SD에서 4SD사이군, 4SD 이상군의 세군으로 분류하였고 이에 따른 생존율 및

예후인자와 Log rank test를 이용하여 비교관찰 하였으며 생존율은 진단당시 부터 시작하여 추적종료일인 1991년 6월 까지로 Kaplan-Meier법을 이용하였다.

Table 1. Clinical and Laboratory Features of Patients Entered on Study

	No. of patients (N = 54)	percent
Hepatomegaly*	14	26
Splenomegaly*	9	17
CNS involvement	3	6
Mediastinal mass	8	15
WBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		
<10	41	76
≥ 10	13	24
Hgb (g/dl)		
<10	47	87
≥ 10	8	15
FAB morphology		
L1	27	50
L2, L3	27	50
Immunophenotype		
B precursor CALLA +	33	61
B precursor CALLA -	2	4
T cell	12	23
B cell	1	2
Mixed lineage	6	10

*size: below costal margin ≥ 5 cm

결 과

1. 진단당시 신장크기에 따른 분류

정상평균 으로부터 2SD 이하군이 23례(43%)이고 2SD에서 4SD 사이군은 16례(29%), 4SD 이상군은 15례(28%)로 정상보다 2SD 이상 커진 환자가 31례(57%)였다(Table 2).

2. 신장크기와 수질의 침윤과의 상호 관계

신장크기가 정상평균으로 부터 4SD 이상인 환자가 간

Table 2. Patients distribution According to the Kidney Size at the initial Diagnosis of Patients Entered on Study

	No. of patients	percent
Mean $\pm$ <2SD	23	43
$\geq 2\text{SD}, <4\text{SD}$	16	29
$\geq 4\text{SD}$	15	28
Total	54	100

Table 3. Relationship of Kidney Size and Other Extramedullary Organ Involvement

	No. of patients*			significance**
	<2SD	$\geq 2\text{SD}, <4\text{SD}$	$\geq 4\text{SD}$	
Liver size (cm)				
<5	19	9	12	NS
≥ 5	4	7	3	
Spleen size (cm)				
<5	20	13	12	NS
≥ 5	3	3	3	
Mediastinal mass				
+	2	4	2	NS
-	21	12	13	

* <2SD Group=kidney size: mean $\pm$ <2SD

$\geq 2\text{SD}, <4\text{SD}$ Group=kidney size: mean $\pm$ $\geq 2\text{SD}, <4\text{SD}$

$\geq 4\text{SD}$ Group=kidney size: mean $\pm$ $\geq 4\text{SD}$

** <2SD vs $\geq 2\text{SD}, <4\text{SD}$ + $\geq 4\text{SD}$

<2SD vs $\geq 4\text{SD}$

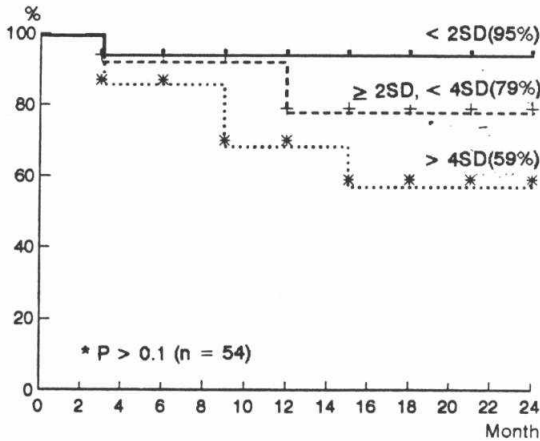


Fig. 1. Overall survival rates according to the kidney size of the initial diagnosis in ALL.

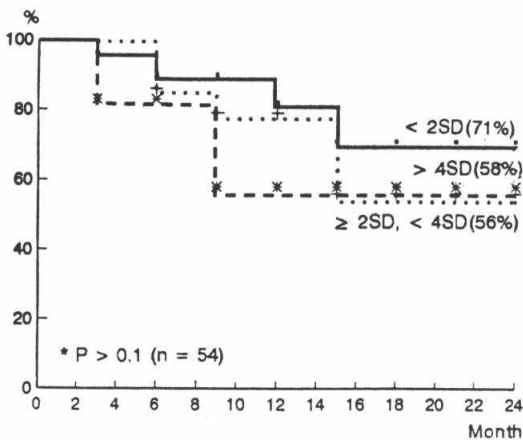


Fig. 2. Event free survival rates according to the kidney size of the initial diagnosis in ALL.

종대를 동반하는 경우는 3례(20%)이며 비장종대를 동반하는 경우도 3례(20%)이며 비장종대를 동반하는 경우도 3례(20%)였고 종격동 종대는 2례(13%)에서 있었다(Table 3). 진단당시 신장종대와 수질외 침윤과의 상호 관계는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.1$).

3. 신장크기와 예후인자와의 상호관계

신장크기가 4SD 이상인 환자가 연령이 2세 미만 10세 이상인 경우는 5례(33%)이며 남아인 경우는 8례이고(53%) 증추신경계 침범은 1례(7%)였다. 백혈구치가 $100 \times 10^9/L$ 이상인 경우는 3례(20%)이고 혈색소치가 $10 g/dl$ 이상은 3례(20%)이며 혈소판치가 $100 \times 10^9/L$

이하인 3례(20%)였다. 신장크기와 예후인자와의 관계는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.1$).

4. 1년 생존율 및 1년 무병 생존율

신장크기에 따른 2년 생존율은 2SD 이하군이 95%, 2SD에서 4SD 사이군은 79%, 4SD 이상군이 59%이었고(Fig. 1) 각각에 대한 2년 무병생존율은 71%, 56%, 58% 이었다(Fig. 2). 신장크기가 클수록 생존율이 낮은 것을 볼 수 있으나 생존율과 신장크기와의 관계는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.1$).

고 찰

급성 백혈병은 소아에서 가장 흔한 악성종양으로서 3~5세 사이에 가장 많이 발병한다. 백혈병은 신체의 거의 모든 장기를 침범할 수 있으며 그 중 특히 수질외 백혈병 침윤으로 신경계, 비뇨생식계, 위장관계, 호흡계에 침윤할 수 있다. 그러나 이들은 침윤이 있다 하더라도 임상증상은 거의 없으며 특히 비뇨 생식계 중에서 신장에 백혈세포가 침윤하는 경우는 적지 않으나 임상증상으로 단백뇨, 혈뇨, 신기능의 저하가 나타나는 경우는 드문 것으로 알려지고 있다^{6,7,17}.

1978년 Viadana 등⁸⁾에 의하면 급성 림프구성 백혈병에서의 신장침윤은 부검과 신조직 검사결과 41%에서 95%로 보고하였으며, 1955년 Sternby⁴⁾는 백혈병으로 사망한 환자 172명의 부검소견에서 66%가 신장침윤이 있는 것을 보고하였다.

그러나 신장침윤이 있는 백혈병 환자들의 비뇨기계 증상은 보통 나타나지 않는 것이 특징이며^{3,4)} 이학적 소견상 종대된 신장이 촉지되는 경우는 3~5%로 적어 정맥 신우조영술 또는 초음파 검사로 백혈병 침윤을 진단하게 된다. 신장침윤은 백혈병의 경과중 일반적으로 늦게 나타나며 병리학적 소견은 주로 신장 피질에 미만성으로 나타나고 신세뇨관의 압박, 분리를 관찰할 수 있고 일부 변성된 소견도 보이며 사구체에는 세포가 증가되게 된다. 수질에는 거의 침범이 없거나 경도의 침윤을 보인다. 1974년 Walls 등⁹⁾이 처음으로 초음파 검사를 이용하여 신장침윤을 보고하였고 그 후 1978년 Ten 등¹⁰⁾이 진단당시 신장에 다수의 무반향결절 부위(multiple nodular areas of echolucency)가 있다간 관해유도 후에 없어지는 것을 보고하였다. 또한 Gore 등¹¹⁾은 64명

의 백혈병 환자에서 복부 초음파검사를 시행하여 간, 비장, 림프절 종대가 70%에서 나타나는 것을 관찰하였으며 14명에서 신장종대가 있다고 보고하였다. 그러나 이들은 신장종대의 정도와 백혈병 침윤정도와의 관계가 적다고 하였고 이는 신장종대가 과형성(hyperplasia), 부종, 출혈에 의해서도 커질 수 있기 때문이라고 하였다. 초음파상 백혈병의 침윤은 무반향성(echolucent)으로 균일하게 커지는 소견으로 알 수 있으며 대부분 양측성으로 침윤이 된다고 한다.

백혈병 침윤으로 인한 신장종대를 진단하기 이전에 신우배의 확장소견 없이 양측성 신장종대가 있을 때 감별해야 할 질환으로는 선천성 신중복증, 림프종, 급성 신장염, 당원병, 겸상적혈구 질환, 알레르기성 자반증, 급성 간질성 신장염, 급성 신세뇨관 괴사 등이 있다.

과거에는 배뇨성 요로 촬영술을 시행하여 신조영상(nephrogram phase)에서 신장크기를 측정하였으나¹¹⁾ 이는 조영제로 인한 부작용 및 방사선에 의한 해가 있고, 환자와 기계와의 거리, 호흡시기, 조영제의 삼투영향에 따라 신장의 계측치가 달라지므로¹²⁾ 현재는 초음파로 신장크기를 측정하는 것이 정확하고 안전하다고 알려져 있으며 백혈병의 신장침범 및 치료의 반응정도, 치료에 의한 부작용을 판단하는 좋은 방법이다⁹⁾. 초음파로 신장크기를 측정하기 위하여 B mode 초음파를 이용하여 변환기(transducer)를 양측 신장에서 최대치가 나오도록 위치시키고 mechanical calipers로 최대치수와 신장폭(width)을 재어 신장크기를 측정하였다. 본 연구는 1989년 김 등⁵⁾이 발표한 정상 소아에서의 신장크기에 의한 연구에서 연령에 따른 신장크기를 기준으로 정상 신장크기에 대한 표준을 정하였다.

신장크기가 백혈병 진단시 중요한 이유로는 수질 외 백혈병 침윤여부를 짐작할 수 있으며 파괴된 백혈병 세포가 신장으로 배설되는데 있어 신장기능을 평가 하는데 있다. Gilbert 등¹⁷⁾은 백혈병 침윤으로 인한 신장종대가 있을 때 신장기능은 거의 이상이 없으며 정도의 혈뇨가 있을 수 있으나 이는 백혈병 말기에 혈소판의 감소와 림프절 종대로 인한 혈관의 울혈로 설명하였다. 백혈병 침윤이 있으며 신기능 저하가 있는 경우는 중앙 용해 증후군(tumor lysis syndrome)으로 인한 결과이다. 신장크기와 기능이 백혈병 환자의 치료결과에 영향을 미치리라는 것은 쉽게 짐작할 수 있으나, 진단당시 신장크기가 예후인자로서 중요한 의미를 갖고 있는지는 확실치 않

다. Hann 등¹³⁾에 의하면 진단당시 신장크기가 컸던 환자에서 관해기간이 짧아 빨리 재발한다는 보고를 하였으며, 신장크기와 예후인자로 이미 잘 알려진 백혈구치와 비교하여 본 결과 통계적으로 유의한 상관 관계가 있다고 하였다. 또한 Talor 등¹⁴⁾은 신장크기가 클수록 생존율이 낮다고 하였으며 Jukka 등¹⁶⁾은 140명의 백혈병 환자에서 진단당시와 재발시, 치료가 끝난 후 신장크기를 각각 측정한 결과 신장종대는 진단당시가 23%, 재발시 9%에서 있었고 신장종대가 존재한 경우 관해율 및 생존율이 낮은 것을 보고하였다. 또한 신장크기와 예후인자로 알려진 백혈구치, 면역표현형과는 밀접한 관계가 있어 진단당시 신장크기가 예후인자로서 중요한 역할을 한다고 하였다. 그러나 1988년 Beglia 등¹⁹⁾은 142명의 급성 림프구성 백혈병 환자에서 진단당시 신장크기를 측정하여 신장크기에 따른 생존율을 비교한 결과 진단당시 신장크기가 생존율에는 영향을 미치지 않아 예후인자로서 부적당하다고 하였다.

이와같이 백혈병 진단당시 신장의 크기가 예후인자로서 중요한 역할을 하는지에 대한 결론은 아직 확실치 않다.

결 론

1988년 6월 부터 1991년 6월 까지 연세대학교 세브란스병원 소아과에 입원하여 급성 림프구성 백혈병으로 진단받은 환자 중 진단당시 복부초음파로 신장크기를 측정한 54명의 환자에 대하여 진단당시 신장크기에 따른 임상적 결과와 생존율을 비교한 결과 이미 알려진 예후인자와 신장크기와는 연관성이 없었으며 신장크기가 큰 군일수록 생존율이 낮은 것을 볼 수 있었으나 통계학적으로는 유의한 차이를 보이지 않은 것으로 보아 중요한 예후인자로는 불충분한 결과를 얻었다.

참 고 문 헌

- 1) Denis RM, Sandford L, Vincent A, Harland S, Mylon K, Denman H: Prognostic factors and therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 51:1041-1049, 1983
- 2) Denman H, Harland S, Mark N, Dennis M, Peter C, Archie B, John L, Stuart S: Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr*

- Oncol* 14:124-134, 1986
- 3) 정충길, 이재승, 김병수 : 심한 신종대를 동반한 급성 임파성 백혈병 1예. 소아과 24:88-90, 1981
 - 4) Sternby NH: *Studies in enlargement of leukemic kidneys. Acta Haematol* 14:354-358, 1955
 - 5) 김교순, 박정희 : 정상 소아에서의 신장크기에 관한 연구. 대한신장학회지 8:384-389, 1989
 - 6) Starada J, Harris LC, Jayant B, Duree HE: *Hyperechoic renal cortical masses: An unusual sonographic presentation of acute lymphoblastic leukemia in a child. J Clin Ultrasound* 19:425-429, 1991
 - 7) gilboa N, Lum G: *Early renal involvement in acute lymphoblastic leukemia and nonhodgkins lymphoma in children. J Urol* 129:364-368, 1983
 - 8) Viadana E, Bross I, Pickren J: *An autopsy study of metastatic patterns of human leukemias. Oncology* 35:87-91, 1978
 - 9) Walls W, Roberts F, Templeton A: *B scan diagnostic ultrasound in the pediatric patients. AJR* 120:431-436, 1974
 - 10) Ten SG, Garry WL, KKwan YW: *Severe infiltration of kidneys with ultrasonic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. Am J Dis Child* 132:1204-1205, 1978
 - 11) Gore R, Shkolnik A: *Abdominal manifestations of pediatric leukemias: Sonographic assessment. Radiology* 143:207-211, 1982
 - 12) Hernandez RJ, Poznanski AK, Kuhns LR, McCormick TL: *Factors affecting the measurement of renal length. Radiology* 130:653-656, 1979
 - 13) Hann IM, Lees PD, Palmer MK, Gupta S: *Renal size as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer* 48:207-209, 1981
 - 14) Talor GA, Mellits ED, Zinkham WH: *Prognostic role of the intravenous urogram in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol* 10:489-496, 1982
 - 15) Jukka R, Jaakko J, Mikko P, Martti AS: *Kidneys very large at diagnosis are associated with poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol* 8:87-90, 1986
 - 16) Gilbert DF, Clarence E, Pierre AL: *Renal function in children with leukemia. J Dis of Child* 93:150-156, 1957
 - 17) Eklof O, Ringertz H: *Kidney size in children. Acta Radiologica Diagnosis* 17:617-625, 1976
 - 18) Michael A, Francisco L: *Hyperphosphatemia, Hypocalcemia, Renal failure in a patient with Acute leukemia. Am J Kid Dis* 11:442-445, 1988
 - 19) Neglia JP, Day DL, Swanson TV: *Kidney size at diagnosis of childhood acute lymphocytic leukemia: lack of prognostic significance for outcome. Am J Pediatr Hematol Oncol* 10:296-300, 1988

= Abstract =

Renal size as a Prognostic Factor in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia

**Soo Kyung Yun, M.D., Chang Hyun Yang, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D., Seung Hwan Oh, M.D.
and Kir Young Kim, M.D.**

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Myung Joon Kim, M.D.

Department of Radiology

The kidney size is of special interest during the diagnostic work up of acute lymphocytic leukemia. But is is still uncertain whether a finding of kidney enlargement at presentation has long-term prognostic value. We therefore reviewed the kidney size in children with acute lymphocytic leukemia by abdominal ultrasonograms at the time of diagnosis (n=54) and examined if there was any statistical significance between the kidney size and prognostic parameters and later outcome.

The following results were obtained

1) Among the patients whose kidney size was enlarged over 4SD from the normal, hepatomegaly in 3 cases (20%), splenomegaly in 3 cases (20%), mediastinal widening in 2 cases (13%) were noted. The interrelation between kidney size and infiltration of extramedullary system had no statistical significance.

2) Among the patients whose kidney size was enlarged over 4SD from the normal, patients under age 2 and over age 10 in 5 cases (33%), male in 8 cases (53%), involvement of central nervous system in 1 cases (7%), WBC count over $100 \times 10^9/L$ in 3 cases (20%), Hb over 10 g/dl in 3 cases (20%) and platelet count below $100 \times 10^9/L$ in 3 cases (20%) were noted. There was no statistical significance between kidney size and infiltration of extramedullary system.

3) Two Year survival rate based upon kidney size was; 95% in the group below 2SD, 79% between 2SD and 4SD, 59% over 4SD. And 2 Year event free survival rate was 71%, 56% and 58 respectively.

In conclusion, the kidney size in childhood acute lymphocytic leukemia at the time of diagnosis influences the late outcome, but it is not a meaningful prognostic parameters.

Key Words:

Acute lymphocytic leukemia, Kidney