

한국 소아 급성림프구성백혈병의 역학 및 임상적 특징

대한소아혈액종양학회

이광철 · 강임주 · 강신혜 · 구홍희 · 국 훈 · 김길영 · 김문규
김순겸 · 김학기 · 김황민 · 김흥식 · 남승곤 · 문형남 · 박경덕
박세명 · 박재선 · 박종영 · 박현진 · 서원석 · 서종진 · 성기웅
신상만 · 신희영 · 심태섭 · 안돈희 · 안효섭 · 양창현 · 양은석
우찬욱 · 유경하 · 유은선 · 유철주 · 이건수 · 이순용 · 이영호
이 항 · 임영탁 · 임호준 · 조 빈 · 조현상 · 최규철 · 최두영
최상욱 · 최용묵 · 하정욱 · 황평한 · 황태주

Epidemiology and Clinical Characteristics of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Korea

Kwang Chul Lee, M.D., Im Joo Kang, M.D., Shin-Heh Kang, M.D., Hong Hoe Koo, M.D.
Hoon Kook, M.D., Kir-Young Kim, M.D., Moon Kyu Kim, M.D., Soon Kyum Kim, M.D.
Hack Ki Kim, M.D., Hwang Min Kim, M.D., Heung Sik Kim, M.D., Seung Kon Nam, M.D.
Hyung Nam Moon, M.D., Kyung Duk Park, M.D., Sae Myung Park, M.D., Jae Sun Park,
M.D., Jong Young Park, M.D., Hyun Jin Park, M.D., Won Suk Suh, M.D., Jong Jin Seo,
M.D., Ki Woong Sung, M.D., Sang Man Shin, M.D., Hee-Young Shin, M.D., Tae Sub Shim,
M.D., Don Hee Ahn, M.D., Hyo-Seop Ahn, M.D., Chang Hyun Yang, M.D., Eun Suk Yang,
M.D., Chan Wook Woo, M.D., Kyung-Ha Ryu, M.D., Eun Sun Yoo, M.D., Chuhi Joo Lyu,
M.D., Kun Soo Lee, M.D., Soon Yong Lee, M.D., Young Ho Lee, M.D., Hahng Lee, M.D.
Young Tak Lim, M.D., Ho Joon Im, M.D., Bin Cho M.D., Hyun Sang Cho M.D., Kyu Chul
Choeh M.D., Doo Young Choi, M.D., Sang Wook Choi, M.D., Yong Mook Choi M.D.
Jeong Ok Hah, M.D., Pyoung Han Hwang, M.D. and Tai Ju Hwang, M.D.

The Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology

Purpose: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for approximately 75% of all cases of childhood leukemia. We investigated epidemiology, clinical and laboratory features and treatment outcome of the children with ALL in Korea during recent 5 years. **Methods:** One thousand forty nine patients were enrolled between January 1994 and December 1998 from 37 major hospitals in Korea. The data regarding the clinical and laboratory features including age, WBC counts at diagnosis, immunophenotype, morphology, cytogenetics and treatment outcome of patients were analyzed retrospectively by review of patient's medical records. Kaplan-Meier survival curves were constructed. The differences between groups analyzed by log-rank test. **Results:** There were 597 males and 452 females. The distribution between the age 2 and 5 years is most common in 46.1%. The annual incidence rate per 100,000 population varied from 1.6 to 2.2. The 5 year

책임저자 : 이광철, 성북구 안암동 5가 126-1, 고려대학교 의과대학 소아과교실, 136-705
Tel: 02-920-5279, Fax: 02-922-7476, E-mail: yh951637@chol.com

대한소아혈액종양학회지
제 9 권 제 1 호 2002

event free survival (EFS) rates according to good prognostic factors were as follows: 67% between 1-9 year of age at diagnosis, 69% in under 10,000/mm³ of initial WBC count, 74% in early pre-B cell CALLA (+) immunophenotype, 65% in L3 morphology, 68% in no CNS invasion. Most of patients were treated by CCG treatment protocol. The 5 year EFS was 63%. Main complications were sepsis (21.8%) and hemorrhage (12.5%). The relapse rate was 15.6%. The common causes of death were sepsis, DIC, pneumonia, relapse. **Conclusion:** Our results could provide the most recent and important information about acute lymphoblastic leukemia of children in Korea. (*Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2002;9:9~20)

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, Epidemiology, Event free survival, Children

서 론

소아 급성림프구성백혈병은 소아의 암중 가장 빈도가 높고 전체 백혈병의 약 75%를 차지하며, 지금까지의 소아 암에 대한 치료 중 화학요법에 가장 좋은 결과를 보이고 있다. 소아 급성림프구성 백혈병의 임상적 특징과 검사소견은 매우 다양하며 이러한 생물학적인 특성에 대한 이해는 효과적인 치료를 위해서 필수적이고 예후와 밀접한 관련이 있다. 소아의 급성림프구성백혈병은 정확한 진단과 위험도에 따른 분류, 효과적인 치료와 보조요법의 개선으로 선진국에서는 적어도 환자의 70~80%가 장기 생존율을 보이고 있다. 우리나라는 각 병원별로 소아 급성림프구성백혈병에 관한 보고가 있었지만 전국적인 보고는 없었다. 이에 저자들은 한국에서의 소아 급성림프구성 백혈병의 성별, 연령, 검사결과, 발병률, 생존율, 재발, 합병증 및 사망 원인 등을 전국적으로 조사하여, 한국의 소아 급성림프구성백혈병에 관한 기초 자료로 이용하기 위하여 본 조사를 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1994년 1월1일부터 1998년 12월 31일까지 5년 동안 소아 급성림프구성백혈병을 치료할 수 있는 전국 37개 병원 소아과에서 경험하

였던 급성림프구성백혈병 환자를 대상으로 이들 병원의 소아 혈액종양질환을 담당하는 소아과 의사에게 설문지를 보내어 자료를 조사하였으며, 의무기록 열람을 통한 후향적 조사를 시행하였다.

통계처리는 고려대학교 통계학과에 의뢰하여 분석 처리하였다. Kaplan-Meier 생존율 분석을 실시하여 Log-rank test에서 *P*값이 0.05 미만인 경우에 유의함을 인정하였다.

결 과

1) 역학

조회에 대한 회답이 되어 통계처리가 가능하였던 환자는 1,049명으로 이중 남아가 597명(56.9%), 여아가 452명(43.1%)이었다.

환자의 연령별 분포는 0세 3.7%, 1세 7.4%, 2세 11.3%, 3세 12.9%, 4세 12.5%, 5세 9.4%, 6세 7.7%, 7세 5.1%, 8세 4.9%, 9세 4.3%, 10세 4.2%, 11세 3.5%, 12세 4.4%, 13세 4.3%, 14세 3.2%, 15세 0.7%, 15세 이상 0.5%이었다(Fig. 1). 일반적으로 알려진 바와 같이 2세에서 5세까지 연령의 환자가 많이 분포하고 있었으며 본 조사에서도 46.1%를 차지하고 있었다.

본 연구에서 조사되었던 환자만을 대상으로 우리나라에서의 연간 발생률을 구하여 보았을 때 소아 인구 10만 명당 1994년 1.8명, 1995년 1.9명, 1996년 2.2명, 1997년 1.9명, 1998년 1.6명이었다.

우리나라 각 지역별, 계절별, 월별 발생에 관하

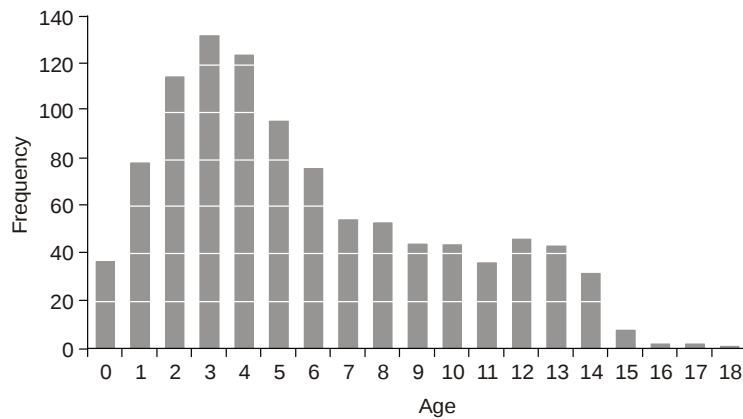


Fig. 1. Age distribution.

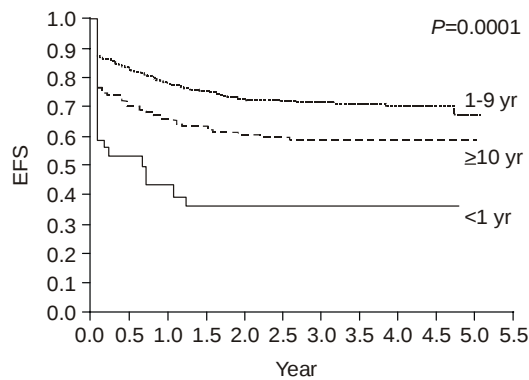


Fig. 2. Event free survival according to age.

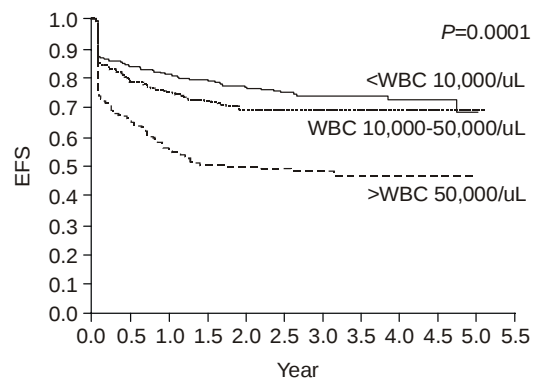


Fig. 3. Event free survival according to WBC count at diagnosis.

여도 조사하여 보았으나 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

2) 예후 인자에 따른 생존율

예후 인자에 따른 환자들의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

급성림프구성백혈병의 중요한 예후 인자인 나이에 따른 분포를 보면 1세에서 9세 사이에 75.5%, 10세 이상은 20.9%, 1세 이하는 3.6%가 분포하고 있다. 나이에 따른 Event Free Survival (EFS)을 보면 5년 EFS이 1~9세 사이는 67%, 10세 이상은 58%, 1세 이하는 3년 EFS이 35%이었다(Fig. 2).

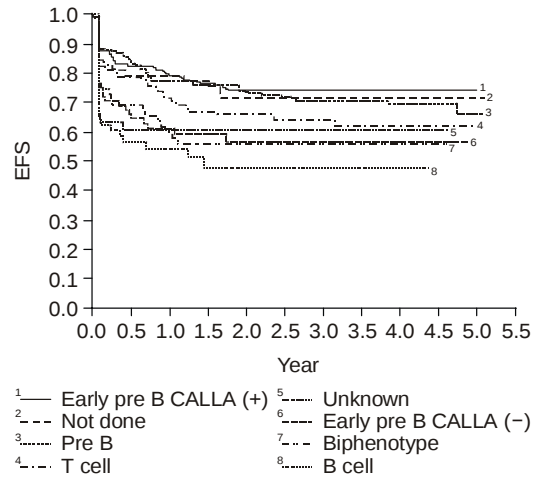
혈액 검사소견으로는 진단시의 백혈구 수는 $10,000/\text{mm}^3$ 이하가 46.0%로 가장 많이 분포하였고, $10,000 \sim 50,000/\text{mm}^3$ 은 31.7%, $50,000/\text{mm}^3$ 이상이 22.3%이었다. 백혈구 수에 따른 5년 EFS을 보면 경우 백혈구 수 $10,000/\text{mm}^3$ 이하 69%, $10,000 \sim 50,000/\text{mm}^3$ 에서 68%, $50,000/\text{mm}^3$ 이상 3년 EFS이 47%이었다(Fig. 3).

혈색소는 10 g/dL 이상의 분포가 84.8%, 10 g/dL 미만이 15.2%이었으며 혈소판은 $100,000/\text{mm}^3$ 미만의 분포가 74.5%이었으며 $100,000/\text{mm}^3$ 이상은 25.5%이었으나, 두 경우는 모두 EFS에 유의한 차이가 없었다.

Table 1. Characteristics According to Prognostic Factors

Characteristics	No.	%
Sex		
Male	597	56.9
Female	452	43.1
Age (yr)		
< 1	37	3.6
1~9	772	75.5
≥ 10	214	20.9
WBC (/mm ³)		
< 10,000	483	46.0
10,000~50,000	332	31.7
> 50,000	234	22.3
Hgb (gm/dL)		
< 10	890	84.8
≥ 10	159	15.2
Platelet (/mm ³)		
< 100,000	782	74.5
≥ 100,000	267	25.5
Immunophenotype		
Early pre-B CALLA(-)	70	6.7
Early pre-B CALLA(+)	520	49.9
Pre-B	106	10.2
B-cell	59	5.7
T-cell	126	12.1
Biphenotype	60	5.8
Unknown	38	3.6
Not done	63	6.0
FAB classification		
L1	778	74.6
L2	238	22.8
L3	27	2.6
CNS involvement		
Yes	50	4.8
No	999	95.2
Cytogenetic abnormality		
Hyperdiploid	64	34.6
Hypodiploid	16	8.6
Pseudodiploid	105	56.8
Translocation (Ph+)	68 (13)	36.8 (7.0)
Deletion	30	16.2
Inversion	7	3.8

면역표현형으로는 early pre-B CALLA(+)형이 49.9%로 가장 많이 분포하였으며 T세포형 12.1%, pre B형 10.2%, early pre-B CALLA(-)형 6.7%, B

**Fig. 4.** Event free survival according to immunophenotype.

세포형 5.7%, Biphenotype 5.8%이었고 구분이 안 된 경우가 3.6%, 검사를 시행하지 않은 환자가 6.0%이었다. 면역 표현형에 따른 예후는 early pre-B CALLA(+)형에서 5년 EFS이 74%로 가장 높았고 T세포형 64%, pre-B형 70%이고 early pre-B CALLA(-)형는 3년 EFS이 57%, B세포는 47%, Biphenotype은 56%이었다(Fig. 4).

FAB 분류로는 L1형이 74.6%, L2형이 22.8%, L3가 2.6%이었다. FAB 분류에 따른 5년 EFS은 L1 65%, L2 60%, L3 46%이었다.

진단 당시에 중추신경계 침범은 4.8%에서 있었 으며, 5년 EFS은 침범 안되었을 경우는 68%, 침 범시는 34%이었다.

세포 유전학 검사는 대상 환자의 60.9%에서 시 행되었고, 검사가 시행된 환자의 검사결과 고배수 체가 34.6%, 저배수체 8.6% 그리고 가배수체가 56.8%로 가장 많았다. 가배수체 중 염색체의 구조 이상으로는 전좌가 36.8%로 가장 많았고, 결손 16.2%, 전도 3.8%이었다.

3) 치료방법

국내 치료법은 환자의 69.1%에서 CCG 치료법 을 사용하고 있었고 POG 치료법은 2.0% 그리고 그 외에 각 병원별로 만든 치료법을 사용하는 경

우가 28.9%이었다. 대부분의 환자가 화학 요법으로 치료되고 있었으며, 치료 중 중추신경계 예방을 위하여 중추신경계 방사선 조사를 시행한 환자가 52.6%, 척추 강 주사로 methotrexate 단독 투여한 경우가 66.9%, 3가지 약제를 사용한 경우는 33.1%이었다.

4) 치료 결과

환자의 추적기간은 1년부터 5년까지이며 치료 후 현재 생존하고 있는 환자는 739명(70.4%)이었고, 사망 214명(20.4%), 나머지 96명(9.2%)은 생사가 확인되지 않고 있다(Table 2). 이들 중 1차 관해 유도가 되었던 경우가 74.7%이었으며, 1차 관해를 실패한 경우도 8.2%이었다(Table 3). 모든 대상 환자에서의 5년 EFS는 63%이었다(Fig. 5).

5) 합병증

합병증으로 가장 흔한 것은 패혈증으로 대상 환

자 중 229명(21.8%)에서 있었으며, 우리나라에서 흔히 패혈증을 일으키는 병원균은 *E.coli* 11.3%, *Pseudomonas aeruginosa* 8.7%, *Staphylococcus aureus* 7.8%로 많은 분포를 차지하고 있으며 그 외 *Klebsiella pneumoniae* 6.1%, *Staphylococcus epidermidis* 5.2% 그리고 *Candida albicans* 5.2% 등이었다(Table 4). 그 다음으로는 출혈이 문제가 되고 있고 대상환자 중 131명(12.5%)에서 있었다. 출혈

Table 3. Current Disease Status Following Chemotherapy

	No.	%
1st remission	780	74.7
1st relapse	96	9.4
2nd remission	37	3.5
2nd relapse	25	2.4
3rd remission	18	1.8
Remission failure	86	8.2

Table 4. Causative Organism of Sepsis

	No.	%
<i>E.coli</i>	26	11.3
<i>P. aeruginosa</i>	21	8.7
<i>S. aureus</i>	18	7.8
<i>K. pneumoniae</i>	14	6.1
<i>S. epidermidis</i>	12	5.2
<i>C. albicans</i>	12	5.2
Others	126	55.7

Table 5. Major Bleeding Sites

	No.	%
Nasal	37	28.2
U.G.I.*	24	18.3
C.N.S.†	18	13.7
Lung	17	12.9
D.I.C	6	4.5
Others	29	22.4

*U.G.I, upper gastro-intestinal; †C.N.S, central nervous system; D.I.C, disseminated intravascular coagulation.

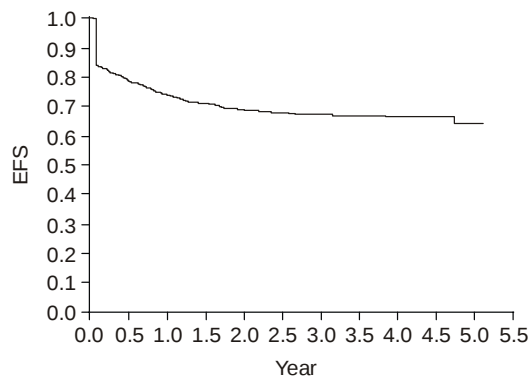


Fig. 5. Event free survival of all patients with ALL in Korea.

Table 2. Current Status of Patients

	No.	%
Live	739	70.4
Death	214	20.4
Loss	96	9.2

부위는 코피 28.2%, 상부 위 장관 18.3%, 중추신경계 13.7%, 폐 12.9% 등의 순이었다(Table 5).

6) 재발

재발은 164명으로 15.6%에서 보고되고 있으며, 주요 재발부위의 분포는 골수 83.5%, 중추신경계 13.4%, 고환 0.1% 등의 순이었다. 골수와 중추신경계가 같이 온 경우는 0.1%를 차지하고 있었다.

7) 사망원인

사망원인은 패혈증 46.2%, 범발성혈관내응고증후군 21.3%, 폐렴 11.2%, 재발 10.2%, 폐출혈 8.4%, 급성신부전 7.9% 그리고 성인형 호홉부전증후군 4.2% 등의 순이었다.

고 찰

백혈병은 미국에서 15세 이하 소아 암의 30%를 차지하는 가장 흔한 종양으로, 급성림프구성백혈병이 이중 70~85%를 차지한다¹⁾. 소아 급성림프구성백혈병의 발생률은 미국에서 15세 이하 소아 10만 명 당 2.7~3.3명이며, 여아보다는 남아에 호발하고 호발 연령은 2세에서 5세이다²⁾. 인종적으로는 흑인보다는 백인에 더욱 흔히 발생하며, 동양인은 이들의 중간 정도 발생하고 있는 것으로 생각된다. 우리나라에서는 보건복지부 발표에 의하면 급성림프구성백혈병이 64%로 소아 암중 가장 높은 발생빈도를 보였고³⁾, 백혈병의 지역별 조사에서도 하 등⁴⁾이 대구 경북 지역에서 49.2%, 강 등⁵⁾은 광주 전남지역에서 49.3%이고 이중 급성림프구성백혈병이 61.7%를 보고했다. 백혈병 중 급성림프구성백혈병의 분포는 안 등⁶⁾이 66.8%, 이 등^{7,8)}은 부산과 경남지역에서 각각 76.1%와 70.6%를 차지하고 있다고 보고하였다. 또 대한소아혈액종양학회에서 1995년 새생명돕기 진료비 지원사업으로 발표한 보고⁹⁾에 의하면 백혈병이 모든 소아 암중 59%를 차지하고 있으며 이중 급성림프구성백혈병이 79%를 차지하고 있어, 우리나라에서는 소아암중 백혈병의 발생 분포와 백혈병 중 급성

림프구성백혈병의 분포가 모두 미국과 비슷할 것으로 생각지만 본 연구에서 모든 소아 암에 대한 조사가 함께 이루어지지 못하였으므로 이 분포를 알 수는 없었다.

급성림프구성백혈병의 발생 연령은 미국에서와 같이 우리나라에서도 이 등⁷⁾은 0~4세에서 48.8%, 안 등⁶⁾도 3~5세 군이 가장 높다고 하였고 본 조사에서도 2세에서 5세가 46.1%를 차지하고 있었다.

백혈병의 남녀 성비는 남아가 일반적으로 더 잘 걸리는 것으로 알려져 있으며 하 등⁴⁾은 1.5 : 1, 강 등⁵⁾은 1.44 : 1 그리고 이 등⁷⁾은 1.58 : 1로 남아가 높았지만 이 등⁸⁾은 1 : 1로 보고하였다. 본 연구에서도 1.32 : 1로 남아에서 호발하는 것으로 조사되었다.

소아 10만 명당 연간 발생률은 미국보다는 낮은 것으로 조사되었고 이 등⁷⁾이 발표한 부산에서의 3.08명과 3.09명, 구 등¹⁰⁾의 2.73명보다 낮았다. 본 조사가 우리나라의 모든 환자가 포함되었다고 할 수 없기 때문에 확실하게 결론을 내리는 데는 어려움이 있으며 향후 더욱 많은 조사가 시행되어야 할 것으로 보인다.

예후 인자와 예후에 관한 조사에서 연령과 관련된 치료 효과에 의하면 연령 1세에서 9세 사이에 85%의 생존율을 보이다가 나이가 증가함에 따라 생존율이 낮아지는 것을 보고하고 있다¹¹⁾. 1세 이하에서는 70~80%의 환자가 염색체 11q23에 MLL (mixed lineage leukemia) 재배열을 가지고 있기 때문에 예후가 아주 불량하며, 유아와 10세 이상의 백혈병 세포는 1~9세 소아의 세포보다 항암제에 대한 저항성이 높다는 보고도 있다¹²⁾. 본 조사에서도 1세에서 9세까지 연령의 환자가 가장 많았으며 치료 결과도 좋았지만, 1세 이하와 10세 이상에서는 치료 결과가 좋지 않았다.

진단 당시의 백혈구 수는 관해 유도와 EFS를 예측 할 수 있는 중요한 예후 인자로, 고 백혈구 증은 1세 이하, 중격동 종양, 중추신경계 백혈병, 심한 장기비대증, T세포, L2형태, 염색체 수 50 이하인 경우 등과 동반된다^{13,14)}. 일반적으로 다른 보고들에 의하면 백혈병 진단 당시의 백혈구 수

가 $50,000/\text{mm}^3$ 이상의 고백혈구증은 25% 정도이며 1세 이하와 10세 이후의 연령에 주로 분포하고 있음을 보여주고 있다^{15,16)}. 본 조사에서도 백혈구 수 $5\text{만}/\text{mm}^3$ 이상인 경우가 22%이었다. 백혈구 수가 $50,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있으며 본 조사에서도 5년 EFS는 47%로 예후가 불량하였다. 그 외 혈색소 농도가 높으면 림프종양상을 가지므로 예후가 좋지 않다고 하였고, 혈소판 수도 낮으면 중추신경계와 고환의 재발이 많고, 출혈 등으로 예후가 좋지 않다고 하였지만¹⁷⁾ 본 조사에서는 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

급성림프구성백혈병의 예후를 면역 표현형으로 분류하면 B세포는 예후가 매우 나쁘고, T세포, pre-B세포는 예후 중간군, early pre-B세포는 예후가 좋다¹⁸⁾. Early pre-B CD10 양성인 경우 치료에 더욱 잘 반응한다. Pre-B와 T세포 경우에도 강력한 다제 복합 화학요법을 사용하면 early pre-B 만큼의 치료 결과를 보여주고 있다. 일반적으로 예후가 매우 나쁜 B세포 형도 단기간의 강력한 화학 요법으로 80% 이상의 반응을 보고하고 있다¹⁹⁾. 본 연구에서의 결과를 보면 B세포형인 경우 3년 EFS이 47%로 가장 낮았고, T세포형은 64%이었으며, early pre-B CD10 양성인 경우는 74%로 예후가 가장 좋았다.

FAB 명명법으로 분류하여 보면 소아에서 L1이 85% 정도로 가장 흔하며 L2는 15%, L3는 5% 이하로 매우 드물다²⁰⁾. 본 조사에서는 L1이 74.6%, L2 22.8% 그리고 L3 2.6%로 상기보고와 비슷하게 분포하고 있었다. 예후는 일반적으로 알려진 바와 같이 L3인 경우 3년 EFS이 47%로 가장 낮았고 L1형이 69%로 가장 높았다.

백혈병을 앓고 있는 소아들의 많은 수에서 염색체 수를 측정하고 전좌, 전위, 결손과 같은 구조적인 변화들을 알아내는 방법들이 연구에 적용되어 백혈병환자의 90% 이상에서 백혈병환자의 염색체 숫자나 구조에 이상이 있음을 알아냈다. 염색체수의 이상이 있는 경우는 고배수체가 40~50%, 가배수체 40~50%, 저배수체가 7~10%, 정

상배수체가 10~30% 보고되고 있다^{21,22)}. 본 조사에서는 대상 환자 중 60.9%에서 세포유전학 검사를 시행하였고, 이중 비정상적으로 나온 경우가 17.6%이었고, 정상이 10.1%이었으며, 시행은 하였지만 불확실한 경우가 33.1%로 아직 이 검사에서는 외국의 수준에 많이 못 미침을 보여 주고있다. 세포유전학 검사에서 비정상적으로 나온 경우 중 염색체가 고배수체 34.5%, 가배수체 56.7%, 저배수체 8.6%로 가배수체가 가장 많았으며, 염색체의 구조 이상 중에는 전좌가 36.7%로 가장 많았고, 결손 13.9%, 전도 3.7%이었다. 그러나 세포유전학 검사가 된 경우가 전체 환자의 17% 정도로 적어 우리나라 소아 급성림프구성백혈병의 전체적인 세포유전학적 소견으로 보기에는 부족하다고 생각된다.

중추 신경계에 침범된 경우는 주로 T세포형과 pre-B세포형에서 볼 수 있고, 급성림프구성백혈병의 진단 시에는 5% 미만에서 나타난다고 하였다²³⁾. 본 조사에서도 중추신경계 침범은 4.8%에서 볼 수 있었으며 이 경우 3년 EFS이 34%로 침범 안된 경우의 68%에 비해 현저히 낮음을 보여 주고 있다.

조사당시에 우리나라에서 주로 사용하는 치료 방법은 CCG 치료법을 주로 사용하고 있었으며 그 외 독자적으로 개발한 치료와 POG의 치료법을 사용하고 있었다. 급성림프구성백혈병의 주 치료는 주로 화학요법이므로 대상 환자 대부분의 치료가 화학요법으로 하고 있었고, 재발이나 고위험 환자에서는 조혈모세포이식도 시행되고 있었지만 그 수는 매우 적었다.

소아 급성림프구성백혈병의 치료에 관한 세계 여러 나라의 연구 결과에 의하면 4~7년 EFS이 61%에서 72%를 보여주고 있다²⁴⁾. 본 조사에서는 총 환자들의 치료성적이 3년 EFS은 69%이었고, 5년 EFS은 63%로 다른 보고들과는 큰 차이가 없는 것으로 생각된다.

중추신경계 예방을 위해 St. Jude Children's Research Hospital에서 1960년 중반에서 1970년대까지 2,400 cGy의 방사선조사와 methotrexate의 척추강 주사를 시행하였지만, 그 후 CCG에서는 중추

신경계의 부작용을 우려하여 두 개 방사선 조사의 용량을 1,800 cGy로 내렸고 중추신경계 재발 위험이 높은 환자에게만 시행하였다. 척추 강에 methotrexate를 주사 할 경우도 연령에 따라 용량을 조절하였다^{25,26)}. POG에서는 methotrexate, hydrocortisone, cytarabine 3가지를 동시에 투여하는 방법을 사용하여 비슷한 효과를 얻었다²⁷⁾. 본 조사에서 중추신경계 예방으로 우리나라에서는 1,800 cGy로 방사선 조사를 하고 있었으며, 방사선 조사가 필요하였던 경우가 52.6%이었다. 척추강에 주사한 대상에서 methotrexate만 주사한 경우는 66.9%이었고 나머지 환자에서는 3가지 약제를 동시에 투여하였다.

본 조사에서 총 대상 환자 중 생존 70.4%, 사망이 20.4%, 추적 불능이 9.2%로 대한 소아 혈액 종양학회에서 94년에 조사한 생존 74.6%, 사망 16.1%, 추적불능 9.3%와 95년에 조사한 생존 68.8%, 사망 16.8%, 추적 불능 14.4%와 비슷하였다^{2,28)}.

합병증은 일반적으로 알려진 바와 같이 감염이 우선 문제가 되고있다. 급성림프구성백혈병 환자는 면역기능이 저하되어 있으므로 감염에 매우 예민하다. 바이러스, 세균, 곰팡이균 등 모두 감염을 흔히 일으킬 수 있으며, 환자의 백혈구 수와 체내 도관의 장착여부 및 수혈 여부에 따라 감염균을 예측할 수 있다. 백혈병 치료 중 흔히 호중구감소증이 초래되고 이 때 감염의 원인으로는 85~90%의 대부분을 세균이 차지한다²⁹⁾. 특히 호기성 그람 음성균에 의한 감염 시 높은 사망률을 나타낸다. 본 조사에서 패혈증은 대상 환자의 21.8%에서 발현되었고, 주 원인균은 *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* 등이었고 이러한 균들은 환자가 호중구 감소상태에서 흔히 감염을 일으키는 그람 음성균과 중심 정맥 도관을 하였을 때 볼 수 있는 그람 양성균들이 주로 감염을 일으키고 있는 것을 보여주고 있다. 그 외 바이러스도 많을 것으로 생각되나 본 조사에서는 보고되지 않았다.

출혈도 흔한 합병증으로 혈소판감소증과 응고

인자들의 장애 등이 원인이 된다. 혈장 fibrinogen과 응고인자 V, VIII, IX, XI의 상승이 중요한 응고장애이다^{30,31)}. 본 조사에서 출혈은 12.5%에서 있었고 주요 출혈부위는 코피, 상부 위 장관, 중추 신경계, 폐, 범발성혈관내응고 증후군으로 인한 출혈 순이었다.

재발은 백혈병 세포가 몸의 어느 부위에서든지 다시 나타나는 것을 의미하며 치료 중 혹은 치료가 끝난 후 2년 이내에 대부분이 나타나지만, 드물게는 10년 이후에 나타나는 경우도 있다고 한다³²⁾. 일반적으로 치료율의 계속적인 향상에도 불구하고 환자의 20~25%에서 재발이 발생하며, 재발부위는 골수가 가장 흔하고 중추신경계가 다음이며 고환에서의 재발은 1% 미만으로 발생한다. 중추신경계의 재발은 진단 시의 고백혈구증, Philadelphia 염색체의 존재, 진단 시의 중추신경계의 침범 등이 중추신경계 재발에 관여하는 것으로 생각된다³³⁾. 중추신경계와 고환의 재발 시 미세잔존세포로 인해 골수의 재발이 뒤따르는 것이 일반적이다. 본 조사에서 재발은 총 환자의 15.6%에서 있었고, 그 중 골수 재발이 가장 많았으며 다음으로 중추신경계, 고환 순이었다.

사망원인은 일반적으로 알려져 있는 바와 같이 패혈증이 가장 많은 사망원인이었으며 다음으로 범발성혈관내응고증후군, 폐렴, 재발, 폐출혈, 급성신부전, 성인형 호흡곤란 증후군 등이 주요 사망 원인으로 나타나 기존에 알려져 있는 사망원인과 다르지 않음을 확인하였다.

요 약

목 적: 한국에서의 가장 흔한 암인 소아 급성림프구성백혈병의 성별, 연령분포, 검사결과, 발병률, 생존율, 재발, 합병증, 사망원인 등을 조사하여, 본 질환의 기초자료로 이용하기 위하여 본 조사를 시행하였다.

방 법: 전국의 37개 병원 소아과에 1994년 1월부터 1998년 12월까지 입원하였던 급성림프구성백혈병 환자 1,049명의 의무기록에 대한 설문지

조사를 후향적으로 시행하였다.

결 과: 1) 총 환자 수는 1,049명으로 남아 597명 여아 452명이었고 호발 연령은 2~5세이었으며 연간 발생률은 1.6~2.2명이었다.

2) 발병연령은 1~9세 사이에 75.5%, 10세 이상은 20.9%, 1세 이하는 3.6%가 분포하고 있다. 연령에 따른 5년 EFS는 1~9세 67%, 10세 이상 58% 그리고 1세 이하는 3년 EFS이 35%이었다.

3) 백혈구 수는 $10,000/\text{mm}^3$ 이하가 46.0%, $10,000 \sim 50,000/\text{mm}^3$ 31.7% 그리고 $50,000/\text{mm}^3$ 이상 22.3%이었다. 백혈구 수에 따른 5년 EFS는 $10,000/\text{mm}^3$ 이하 69%, $10,000 \sim 50,000/\text{mm}^3$ 68% 그리고 $50,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우 47%이었다.

4) 면역표현형은 early pre-B CALLA(+)형인 경우가 49.9%, T세포형 12.1%, pre-B형 10.2%, early pre-B CALLA(-)형 6.7%, B세포형 5.7%, Biphenotype형 5.8%, 구분이 안된 경우가 3.6%, 검사를 시행하지 않은 환자가 6.0%이었다. 면역 표현형에 따른 예후는 early pre-B CALLA(+)형에서 5년 EFS이 74%로 가장 높았고 T세포형 64%, preB형 70%이었고, early pre-B CALLA(-)형은 3년 EFS이 57%, B세포형 47%, Biphenotype형은 56%이었다.

5) FAB 분류는 L1 74.6%, L2 22.8% L3 2.6%이었으며, 5년 EFS은 L1 65%, L2 60% 그리고 L3 46%이었다.

6) 세포유전학 검사결과 고배수체가 34.6%, 저배수체 8.6%, 가배수체가 56.8%로 가장 많이 보고되었다. 가배수체 중 염색체의 구조 이상으로는 전좌가 36.8%, 결손 16.2%, 전도 3.8%이었다

7) 한국에서는 주로 CCG 치료법을 사용하고 있었고 모든 환자에 대한 5년 EFS은 63%이었다.

8) 합병증으로 패혈증이 대상환자의 229명(21.8%), 출혈이 104명(12.5%)에서 있었다. 패혈증의 원인균은 *E.coli* 11.3%, *Pseudomonas aeruginosa* 8.7%, *Staphylococcus aureus* 7.8%, *Klebsiella pneumoniae* 6.1%, *Staphylococcus epidermidis* 5.2% 그리고 *Candida albicans* 5.2%이었다. 출혈 부위는 코피 28.2%, 상부 위 장관 18.3%, 중추신경계 13.7%, 폐

12.9% 등의 순이었다

9) 재발은 15.6%에서 나타났으며 재발부위는 골수 83.5%, 중추신경계 13.4%, 고환 0.1% 등의 순이었다.

10) 사망원인은 패혈증 46.2%, 범발성혈관내응고증후군 21.3%, 폐렴 11.2%, 재발 10.2%, 폐출혈 8.4%, 급성신부전 7.9% 그리고 성인형 호흡부전 증후군 4.2% 등의 순이었다

결 론: 본 조사는 급성림프구성백혈병에 대한 전국적인 조사로 매우 중요한 자료를 제시하고 있다. 한국 소아 급성림프구성백혈병의 성별, 연령분포, 연간 발생률 등을 제시하였고 예후인자들이 환자의 생존에 중요하게 작용하고 있음을 확인하였다. 흔히 사용하는 치료법과 치료에 대한 결과도 다른 나라의 결과에 비하여 뒤지지 않음을 이번 조사로 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Miller RW, Young JL, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395-405
2. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robinson L. Incidence of cancer in children in the United State. Sex, race and 1-year age specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-95
3. 대한민국보건복지부. 한국 중앙 암 등록 본부. 한국 중앙 암 등록 사업 연례보고서(1998.1.1-1998.12.31). 2000, p.15
4. 하정욱, 김홍식, 이진수, 정혜리, 강임주, 강진무. 대구, 경북 지역 소아암 환자에 대한 역학조사. *대한소아혈액종양학회지* 1999;2:259-65
5. 강경원, 황태주, 김대현. 소아 악성종양의 발생 추이에 관한 연구. *대한소아혈액종양학회지* 1995;2:74-83
6. 안효섭, 하일수, 김순기, 이환중, 홍창의. 소아 백혈병의 빈도에 관한 관찰. *소아과* 1988;31:841-9
7. 이순용, 신종범, 성익호, 박재선, 이영호, 임영탁 등. 부산시 소아백혈병 환자의 발생빈도에 관한 연구. *대한소아혈액종양학회지* 1998;1:81-8
8. 이순용, 박광용, 지근하, 고명진, 양태진, 박상규 등. 경남지역 소아백혈병 환자 발생빈도에 관한 연구. *대한소아혈액종양학회지* 2001;1:27-34
9. 대한소아혈액종양학회 학술부, 간행부. 만 3년간 진료비 지원 소아 암 환자들의 진료 현황 및 추적결과. *대한소아혈액종양학회지* 1995;2:222-34
10. 구홍희, 신희영, 안효섭, 안윤옥. 한국인에서의 소아 백

- 혈병의 발생률 추정에 관한 조사연구. 소아과 1992;35: 80-7
11. Chessells JM, Hall E, Prentice HG, Durant J, Bailey CC, Richards SM. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC paediatric and Adult working parties. *Leukemia* 1998;12:463-73
 12. Pieters R, den Boer ML, Durian M, Janka G, Schmiegelow K, Kaspers GJ, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia-implications for treatment of infants. *Leukemia* 1998;12: 1344-8
 13. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complications and outcome with childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 1992;79:871-5
 14. 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
 15. Santana VM, Dodge RK, Crist WM, Rivera GK, Look AT, Behm FG, et al. Presenting features and treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1990;4:87-90
 16. Nachman J. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia- A Pediatric Oncology Perspective. *American Society of Hematology. Education Program Book* 1999;82-87
 17. Hammond D, Sather H, Nesbit M, Miller D, Coccia P, Bleyer A, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:124-34
 18. Kalwinsky DK, Roberson P, Dahl G, Harber J, Rivera G, Bowman WP, et al. Clinical relevance of lymphoblast biological features in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985;3:477-84
 19. Patte C, Michon J, Frappaz D, Leverger G, Rubie H, Soussain C, et al. Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: experience with the LMB protocols of the SFOP (French Pediatric Oncology Society) in children and adults. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:339-48
 20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;47:553-61
 21. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 81:2237-51
 22. Pui CH, Crist WM, Look AT. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990;76:1449-63
 23. Bleyer A. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:789-814
 24. Pui CH, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491-503
 25. Mulhern RK, Friedman AG, Stone PA. Neuropsychological status of children with acute lymphoblastic leukemia treated for central nervous system relapse. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:106-13
 26. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and importance of systemic therapy: A Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol* 1993;11: 839-49
 27. Pullen J, Boyett J, Shuster J, Crist W, Land V, Frankel L, et al. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:839-49
 28. 김길영, 이 항, 최용목, 안효섭. 만 2년간 '어린이 새생명 돕기' 진료비 지원 소아 암 환자의 진료 현황 및 결과. *대한소아혈액종양학회지* 1994;1:14-23
 29. Pizzo PA, Robichand KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1,001 episodes. *Medicine* 1982;61:153-65
 30. Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:457-84
 31. Tornebohm E, Lockner D, Paul C. A retrospective analysis of bleeding complications in 438 patients with acute leukemia during the years 1972-1991. *Eur J Hematol* 1993;50:160-7
 32. Vora A, Frost L, Goodeve A, Wilson G, Ireland RM, Lilleyman J, et al. Late relapsing childhood lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92:2334-7

대한소아혈액종양학회

전국 소아 급성림프구성백혈병 환자 역학 조사

* 병원고유번호는 비워 두십시오. 해당되는 ☐에 $\vee$ 하시고 는 기입하십시오.

Serial No. 조사기간: 1994년 1월 1일 ~ 1998년 12월 31일 병원고유번호 :

1. 일반 정보

병원 이름: 책임연구원: 전화: ()
 환자 이름: 성별: 1.남 ☐ 2.여 ☐ 나이: Chart No.
 생년월일: 19 년 월 일 진단년월일: 19 년 월 일 치료시작일: 19 년 월 일
 주소: (진단시)
 본 병원에서 진단 및 치료 ☐ 타 병원에서 진단 후 혹은 치료 중 Refer 옴 ☐
 Refer 온 병원명 :

2. 진단시 검사소견

WBC count: (/mm³) ① <10,000/mm³ ☐ ② 10,000 ≤ — <50,000/mm³ ☐ ③ ≥50,000/mm³ ☐
 Hgb: (gm/dL) ① <10 gm/dL ☐ ② ≥10 gm/dL ☐
 Platelet: (/mm³) ① <10만/mm³ ☐ ② ≥10/mm³ ☐
 FAB Classification: L1 ☐ L2 ☐ L3 ☐
 Immunophenotype: early pre-B, CALLA(—) ☐ T-cell ☐
 early pre-B, CALLA(+) ☐ Biphenotype ☐
 pre-B ☐ Unknown ☐
 B-cell ☐ Not done ☐
 Cytogenetics: Abnormality ☐ ()
 Unknown ☐ Not done ☐
 CNS involvement : ☐ Yes ☐ No

3. 치료 protocol 및 사용약제 (관호 안에 protocol No.)

① CCSG ☐ () ② POG ☐ () ③ 기타 ☐ ()
 관해 유도 :
 강화요법 :
 유지요법 :
 CNS radiation: ☐ yes (cGy) ☐ No
 Intrathecal Tx: ☐ MTX ☐ Triple IT (Hydrocortisone, Ara-C, MTX)
 조혈모세포이식을 한 경우 : ① 동종 ☐ (Donor :) 자가 ☐
 ② 말초 혈액 ☐ 골수 ☐ 제대혈 ☐

4. 치료 중 합병증

패혈증 무 ☐ 유 ☐ 패혈증이 있는 경우 원인 균 :
 출혈 무 ☐ 유 ☐ 출혈이 있는 경우 출혈 부위 :

기타 :

사망한 경우 사망원인 :

5. 현재 상태

① 치료 중 ☐ 치료 완료 ☐

② 1차 관해 ☐ 1차 재발 ☐ () 2차 관해 ☐ () 2차 재발 ☐ ()
3차 관해 이상 ☐ 관해 실패 ☐ (관호 안에 일자 기입)

③ 생존 ☐ 사망 ☐ 추적 불능 ☐

④ 재발한 경우 재발부위 (관호 안에 재발횟수 기록)

골수 ☐ () CNS ☐ () 고환 ☐ ()

6. 재발시의 치료 :

가장 최근 진료일 : 19 년 월 일 사망한 경우 사망일: 19 년 월 일