

## 소아 급성 임파성백혈병의 치료\*

계명대학교 의과대학 소아과학교실

### 강 진 무

#### 서 론

소아백혈병은 소아악성질환의 대부분을 차지하고 있으며 그 중에서도 급성 임파성백혈병이 가장 흥미를 가지고 있다. 최근 미국의 보고에 의하면 매년 7,000명의 악성종양이 발생되고 이중 2,500명이 백혈병으로 진단되었고 2,100명이 급성 임파성으로 보고되고 있다.<sup>1,2)</sup>

최근 수년간 소아의 급성 임파성백혈병의 치료방법이 급진전함에 따라 많은 환아들이 5~10년간 생존할 수 있게 되고 소아 임파성백혈병은 치유가능한 질병(curable disease)으로 불리우고 있으며 최근 미국에서는 백혈병의 치료를 위해 좋은 protocol을 만들어 효과적인 학제요법을 실시하는 동시에 잘 교육된 인력의 조합과 시설을 갖추므로서 백혈병환아의 생존율을 높이는데 전력을 다 하고 있다.<sup>3~7)</sup>

#### 급성 임파성백혈병의 빈도 및 분류

소아급성백혈병 중 임파성백혈병의 빈도는 지역에 따라 차이가 있음을 보고하고 있다. 미국의 경우 소아백혈병의 약 90~95%가 급성형이고 이중 70~80%가 임파성으로 보고되고 있으나<sup>1,2)</sup> 일본의 경우 전 일본 소아 암등록부에 등록된 백혈병의 40.2%가 골수성이었다고 하며<sup>8)</sup> 우리나라의 경우는 자자에 따라 차이가 있어 40.5~64%가 임파성이었다고 보고하고 있다.<sup>9~12)</sup> 1982년 본원 소아과의 통계로는 급성 백혈병 환아의 73.4%가 임파성이었다.<sup>13)</sup>

급성 임파성백혈병은 몇 가지 기준에 따라 subtype를 구분하며 그 subtype에 따라 예후가 틀리게 된다. 세포학의 marker에 따라 구분하는 방법으로 4 가지의 형을 구분한다. T-cell ALL은 세포가 양(羊)의 적혈구와 rosette를 형성하는 것으로서 섭씨 4°와 37°에서 안전하다. 전 ALL의 25%를 차지하여 그 예후는 좋지 않다. B-cell ALL은 면역 광검사로 세포의 표면면역 globulin을 찾음으로

알 수 있으며 ALL의 약 5%를 차지하고 예후는 좋지 않다. common ALL은 T나 B cell marker를 가지고 있지 않는 세포로 형성되어 있으며 전 ALL의 약 75%를 차지하며 그 예후는 대체적으로 좋다. 대단히 적은수에서 이상 말한 여러방법에 전혀 반응하지 않은 군을 볼 수 있으며 이것을 undifferentiated ALL이라 한다.<sup>1,14~18)</sup>

급성임파성백혈병 분류의 또한 방법은 French-American-British working group에 의해 제시된 골수백혈세포의 형태에 기초를 둔 것이다. L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>의 3형으로 구분하여 L<sub>1</sub>, 84%, L<sub>2</sub> 14%, L<sub>3</sub> 1%를 차지하고 있다. L<sub>1</sub> lymphoblast는 그 크기가 아주 작고 cytoplasm이 적다. L<sub>2</sub> lymphoblast는 비교적 큰 세포이며 cytoplasm이 비교적 많고 불규칙한 핵막을 가지고 nucleoli를 가지고 있다. L<sub>3</sub> lymphoblast는 cytoplasmic vacuolization을 가지고 있는것이 특징이다. L<sub>1</sub>은 좋은 예후를 나타내고 있다.<sup>19~21)</sup>

#### 급성 임파성백혈병의 치료

백혈병 치료의 목적은 말초혈액 및 골수내의 모든 백혈병세포를 없애는것 뿐 아니고 신체 모든 부분에서 백혈병세포를 근절시키는 것 즉 완전완해를 오게 하며 완전완해의 기간을 무한정으로 연장시키는 것이다. 이해를 돋기 위해 백혈병 치료의 경과를 위해 사용되는 몇 가지 term을 생각해 보기로 한다.<sup>5)</sup>

**M-1골수** : 골수검사에서 5%이하의 lymphoblast를 가지며 lymphocyte, lymphoblast와 stem cell의 합이 40%이하일 때

**M-2골수** : 5~25%의 lymphoblast를 가지며 lymphocyte, lymphoblast와 stem cell의 합이 40~70%일 때

**M-3골수** : lymphoblast가 25%이상이며, lymphocyte lymphoblast stem cell의 합이 70%이상일 때

\* 본 논문은 1984년도 계명대학교 동산의료원 임상연구 보조비로 이루어졌다.

### 완전완해(Complete remission)

1. 밀초혈액에서 lymphoblast를 볼 수 없고 중성구가  $500/\text{mm}^3$  이상, 혈소판이  $75,000/\text{mm}^3$  이상이어야 한다.
2. 풀수검사상 M-1꼴수이어야 한다.
3. 이학적검사상 백혈병에 해당되는 이상소견이 없을것
4. 백혈병에 대한 증상이 없을것

완전완해기간 : 제일 처음 M-1꼴수에 도달한때로부터 재발의 첫 증상이 나타나기까지의 기간

혈액완해기간 : M-1꼴수에 도달한때부터 M-2 혹은 M-3꼴수가 나타날때까지의 기간

급성 임파구성백혈병의 치료는 3단계로 구분하여 치료한다.<sup>1, 19, 20, 22)</sup>

1) 제 1기 완해유도기(Remission Induction) 진단 후 가장 중요한 것은 초기완해를 가져오게 하는 것이다. 완해유도를 위해서 사용하는 가장 중요한 화학요법제는 prednisone과 vincristine이다. 이 두 약제를 사용하여 대부분의 저자들은 약 90%의 완해율을 보고하고 있으며 Simone 등<sup>4)</sup>은 prednisone, vincristine, Daunomycin adriamycin 등의 조합으로 90%이상의 완해율을 나타내고 있다. 미국 St. Jude Children's Hospital 의 ALL team은 prednisone과 vincristine에 asparaginase를 첨가하여 95%의 완해율을 보고했고 1975년 이래 "Total therapy Study IX"에서 prednisone+vincristine+Daunomycin의 조합에 asparaginase 및 arabinosyl cytosine으로 intensification phase를 첨가하고 있다.<sup>6)</sup> 저자의 경우 64례의 ALL 환아에게 prednisone과 vincristine의 조합으로 치료하여 91.7%의 완해율을 얻은 바 있다.<sup>13)</sup>

2) 제 2기 중추신경계 예방(Central nervous system prophylaxis)

급성 임파성백혈병의 약 5%에서 진단시 중추신경계를 침범하고 있다고 하나<sup>2)</sup> Hymann 등<sup>23)</sup>은 26%

까지를 보고하고 있다. 중추신경계 예방에 대한 치료를 받지 않은 예의 50%에서 백혈병의 첫째발 중상이 중추신경계에서 나타났다고 한다. 그러므로 중추신경계 예방치료법은 급성 임파성백혈병의 치유율에 혁신적인 공헌을 해 왔다. 중추신경계 예방을 위해서는  $^{60}\text{Co}$  두부조사와 methotrexate 척수강내 주입을 실시하고 있으며 때로는 arabinosyl cytosine과 methotrexate의 혼합요법을 사용한 보고도 있으며 대량의 antimetabolite를 경맥내로 사용한 보고도 있다.<sup>1, 24~26)</sup>  $^{60}\text{Co}$  두부조사는 post irradiation somnolence syndrome 학습불량 지능발육부진 정신적인 문제 뇌하수체기능부진 뇌농양 실명 중추신경계의 2차암발생등의 적지 않는 문제들이 야기되고 있다.<sup>25)</sup>

3) 제 3기 지속요법(Continuation chemotherapy)

초기완해를 얻고 중추신경계 예방을 실시한 후 백혈병의 재발을 예방하기 위해 지속요법은 대단히 중요한 위치를 차지하고 있다. 여러 연구 team들의 보고 결과 현재로서는 6-Mercaptopurine과 methotrexate의 조합이 이 시기의 치료를 위해 가장 유효하고 또 독성이 적은 요법제로 인정되고 있다.<sup>6, 26)</sup> 이 지속요법의 목적은 백혈병의 초기완해를 지속시키면서 임파절을 포함한 신체의 모든 장기에서 백혈병세포를 근절시키며 화학요법제의 독성을 최대한으로 줄이는 것이다. 참고로 1972~1975년 사이에 St. Jude children's Hospital에서 지속요법을 위해 사용한 약제의 조합과 그 결과를 비교 한 표를 소개한다.

현재 널리 사용되고 있는 소아 급성 임파성백혈병의 치료제의 조합 및 용량기간은 다음과 같다.

Remission Induction, 1 month

prednisone  $40\text{mg}/\text{M}^2/\text{day}$  orally for 28 days  
vincristine  $1.5\text{mg}/\text{M}^2/\text{wK}$  intravenously for 4wK.

Comparison of Four Regimens of Combination Chemotherapy

	Methotrexate	Methotrexate Mercaptourine	Methotrexate Mercaptourine Cyclophosphamide	Methotrexate Mercaptourine Cyclophosphamide Arabinosyl cytosine
No. of patients	20	14	62	62
No. of relapse	14	10	16	8
No. of patients died in remission	1	0	2	4
Patients with continuous complete remission	5	54	44	50

Daunomycin 25mg/M<sup>2</sup>/wK intravenously for 4wK.  
 CNS prophylaxis 2.5weeks.  
<sup>60</sup>Co cranial irradiation for 2.5wK, total dose, 1,800 rads  
 Intrathecal methotrexate, 12mg/M<sup>2</sup> twice weekly for 2.5wK.  
 Continuation chemotherapy, 30 month.  
 6-Mercaptopurine 50mg/M<sup>2</sup>/day orally  
 Methotrexate 20mg/M<sup>2</sup>/wK intravenously.

### 소아 급성임파성백혈병의 예후

대부분의 저자들은 완해가 시작된 후 2~3년간 치료를 계속하고 있다. 치료를 중단한 후 12개월 이내에 재발하는 경우가 가장 많다고 하며 10~15%에서 볼 수 있다고 한다. 치료 중단후 2년까지 재발이 없는 경우 치유된 것으로 간주하고 있다.<sup>2,26~28)</sup> 소아 급성 임파성백혈병의 진단시 예후에 좋지 않는 영향을 주는 인자들은 다음과 같다.<sup>2,29)</sup>

1. Ethnic group: disease in a black child.
2. Age: under 2 or over 10years
3. CNS involvement at time of diagnosis
4. Initial white count greater than 100,000/mm<sup>3</sup>
5. Mediastinal mass
6. cell type: Leukemic lymphoblast with T-lymphocyte characteristics.

여러 저자들의 보고에 의하면 소아 급성 임파성백혈병의 5년 생존율은 65~70%를 보고하고 있으나 St. Jude team 들은 80% 이상을 보고하고 있다.

### 요 약

소아 급성 임파성백혈병은 좋은 protocol을 바탕으로 한 화학요법제의 적절한 조합과 감염의 예방 및 적절한 치료로서 현재는 치유 가능한 질환으로 만들고 있다. 많은 연구 team 들은 5년간 생존율 80%를 10년간 생존율 80%로 만들 것을 목표하고 있다.

### 参 考 文 献

- 1) Behrman, R.E., and Vaughan, V.C.: Nelson Textbook of Pediatrics. 12th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., pp.1263

- 1269. 1983,
- 2) Miller, D.R.: Acute lymphoblastic leukemia. Ped. Clin. North Am., 27: 269~291, 1980.
- 3) Simone, J.V., Aur, R.J.A., Hustu, H.O., and Pinkel, D.: "Total therapy" studies of acute lymphocytic leukemia in children. Current results and prospects for cure. Cancer, 20: 1488~1494, 1972.
- 4) Simone, J.V., Aur, R.J.A., Hustu, H.O., Verzosa, M.S. and Pinkel, D.: Combined Modality therapy of acute lymphocytic leukemia. Cancer, 35: 24~35, 1975.
- 5) Aur, R.J.A., Verzosa, M.S., Hustu, H.O. and Simone, J.V.: Total therapy of childhood acute lymphocytic leukemia, Study VIII. St. Jude Children's Research Hospital, 1972.
- 6) Aur, R.J.A., Verzosa, M.S., Hustu, H.O., and Simone, J.V.: Total therapy of childhood acute lymphocytic leukemia. Study IX. St. Jude Children's Research Hospital, 1975.
- 7) Saunders, E.F., Kauder, E., and Mauer, A.M.: Sequential therapy of acute leukemia in childhood. J. Pediatr., 70: 632~635, 1967.
- 8) Yoshiyuki Hanawa: Malignant tumors of children in Japan. 19: 935~940, 1976.
- 9) 慎重烈·金炳熙·李在春·韓東燮: 小兒白血病의 臨床的 觀察. 소아과, 10: 423~428, 1967.
- 10) 金佐信·劉永祐·孫槿贊·李槿洙: 小兒白血病의 臨床的 觀察. 소아과, 14: 163~169, 1971.
- 11) 洪彰義·金相祐: 小兒白血病의 臨床的研究, 소아과, 15: 10~22, 1972.
- 12) 金炳洙: 소아의 백혈병과 악성임파종. 소아과, 20: 161~166, 1977.
- 13) 신순희·권영대·강진무: 소아급성 임파성 백혈병의 일상적연구: 치료를 중심으로. 소아과, 25: 269~276, 1982.
- 14) Sen, L., and Borella, L.: Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. New Engl. J. Med., 292: 823~832, 1975.
- 15) 이해원: 소아급성 임파성 백혈병의 분류. 소아

- 과, 20 : 665—667, 1977.
- 16) Brouet, J.C., and Seligmann, M.: The immunological classification of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 42 : 817, 1978.
  - 17) Chessells, J.M., Hardisty, R.M., Rapson, N.T., et al: Acute lymphoblastic leukemia in children, classification and prognosis. *Lancet*, II : 1307, 1977.
  - 18) Tsukimato, I., Wong, K.Y. and Lampkin, B.C.: Surface and prognostic factors in acute lymphocytic leukemia. *New Engl. J. Med.*, 264 : 245, 1976.
  - 19) Lanzkowsky, P.: *Pediatric Oncology*. St. Louis, McGraw-Hill Book Co. p. 240 1983,
  - 20) Gunz, F.W., and Henderson, F.S.: Leukemia. 4th ed., New York, Grune and Stratton, p.575. 1983,
  - 21) Bennett, E., Catovsky, D., Daniel, M. T., et al: Proposals for the classification of the acute leukemias. *Brit. J. Hematol.*, 33 : 451, 1976.
  - 22) Meighan, S.S.: Leukemia in children, incidence, clinical manifestations and survival in an unselected series. *Cancer*, 16 : 656—664, 1963.
  - 23) Hyman, C.B., Bogle, J.M., Brubaker, C. A., et al: Central nervous system involvement by leukemia in children. I. Relationship to systemic leukemia and description of clinical and laboratory manifestations. *Blood*, 25 : 1—12, 1965.
  - 24) Price, R.A., and Jamieson, P.A.: The central nervous system in childhood leukemia. *Cancer*, 35 : 306—318, 1975.
  - 25) Zuelzer, W.W., Ravindranath, Y., Lusher, J.M., et al: IMFRA (intermittent intrathecal methotrexate and fractional radiation) plus chemotherapy in childhood leukemia. *Am. J. Hematol.*, 1 : 191, 1976.
  - 26) Pinkel, D.: Treatment of acute leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.*, 23 : 117—130, 1976.
  - 27) George, S.L., Aur, R.J.A., Mauer, A. M., and Simone J.V.: A Reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *New Engl. J. Med.*, 300 : 269—274, 1979.
  - 28) Aur, R.J.A., Simone, J.V., Hustu, H.O., Verzosa, M.S., and Pinkel, D.: Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *New Engl. J. Med.*, 291 : 1230—1234, 1975.