

동종이식으로 치료한 급성 골수성 백혈병 항암 치료 후 골수 무형성증 1예

가천대학교 의학전문대학원 ¹내과, ²진단검사의학과

윤현화¹ · 홍준식¹ · 김수영¹ · 이동민¹ · 박진희¹ · 안정열² · 이재훈¹

Acute Myeloid Leukemia with Persistent Marrow Aplasia after Chemotherapy Treated with Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation

Hyunhwa Yoon¹, Junshik Hong¹, Suyoung Kim¹, Dongmin Lee¹, Jinny Park¹, Jeong Yeal Ahn², and Jae Hoon Lee¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Gachon University School of Medicine, Incheon, Korea

Persistent bone marrow aplasia after intensive chemotherapy is uncommon, but is one of the fatal complications in patients with acute myeloid leukemia (AML). Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is considered to be contraindicated for patients who have hematologic diseases with serious infections, such as bacterial septicemia or invasive fungal diseases, combined with prolonged neutropenia due to frequent morbidity and mortality, such risks can be overcome by non-myeloablative conditioning and best supportive care. Here, we report an AML patient with persistent marrow aplasia after induction therapy, treated successfully with reduced-intensity allogeneic HSCT despite severe bacterial and fungal infections. (Korean J Med 2014;86:242-246)

Keywords: Acute myeloid leukemia; Stem cell transplantation; Aplastic anemia; Neutropenia; Chemotherapy

서 론

급성 골수성 백혈병은 성인의 급성 백혈병 중 가장 흔한 형태로 골수성 백혈구의 분화 초기 전구세포(precursor cell)에 암적인 변이가 발생하여 유래되는 혈액 종양의 한 종류이다. Anthracycline과 cytarabine을 병합한 관해 유도 항암화학요법은 60-70% 내외의 완전 관해율을 보이며 이후 반복적

인 고용량 항암화학요법 또는 조혈모세포이식을 통한 공고화 치료로 재발률을 줄여 치료 성적을 향상시킬 수 있다[1,2]. 급성 골수성 백혈병에서 고용량 항암화학요법 후 발생하는 지속성 골수 무형성증(persistent marrow aplasia)은 높은 이환율과 사망률을 나타낼 수 있는 드문 합병증이나[3] 이와 같은 환자들의 치료와 그 결과에 대한 보고는 매우 드물다. 저자들은 급성 골수성 백혈병 환자에서 관해 유도 항암화학요

Received: 2013. 3. 18

Revised: 2013. 5. 2

Accepted: 2013. 8. 12

Correspondence to Junshik Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon University School of Medicine, 21 Namdongdae-ro 774-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-3229, Fax: +82-32-460-3233, E-mail: alertjun@hanmail.net

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

법 후 골수 무형성증이 100일 이상 지속된 환자를 비혈연 간 저용량 전치치 동종 조혈모세포 이식을 통하여 성공적으로 치료하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

32세 남자 환자로 이전의 건강 검진에서 이상 소견이 없었으나 지역 정형외과 의원에서 추간판 탈출증 수술 전 시행한 혈액 검사에서 범혈구 감소증을 보여 의뢰되었다. 입원 당시 말초 혈액 전혈구 검사에서 혈색소 7.3 g/dL, 백혈구 1,670/ μ L, 혈소판 20,000/ μ L였고 백혈구 감별계산에서는 호중구 20%, 림프구 71%, 단핵구 3%, 미성숙 세포 5%, 비정형 림프구가 1%를 차지했으며 절대 호중구 수는 334/ μ L였다. 말초 혈액 도말 검사에서 약 5%의 미성숙세포가 관찰되어 시행한 골수검사에서 모든 골수 유핵세포의 60-80%가 골수모세포였고 20-40%가 전단핵모세포(promonoblast)였다. 세포 화학염색 결과 골수모세포는 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase)와 Sudan black B염색에 양성 반응을 보였고 유세포분석을 통한 면역표현형검사로 CD45, CD34, myeloperoxidase, CD13, CD33, CD117 및 HLA-DR이 양성이었다. 염색체 분석에서는 20개의 중기 세포 모두에서 8번 염색체의 세염색체증(trisomy)이 관찰되었고(Fig. 1) 그 밖의 분자 표지자는 음성이었다. 이에 세계 보건기구의 혈액 종양 분류법에 따라 달리 분류되지 않는 급성 골수성 백혈병 중 성숙 급성 골수성 백혈병으로 진단, cytarabine (100 mg/m²/day; 제1-7일)과 idarubicin (12 mg/m²/day; 제1-3일)으로 관해 유도 항암화학요법을 시작하였다.

항암화학요법 제3병일에 호중구 감소성 발열이 있어 cefepime을 사용하였고 제5병일에 오른쪽 넓적다리에 열감과 압통이 있어 vancomycin을 추가로 사용하였으나 항생제

사용에도 불구하고 4일 이상 호중구 감소성 발열이 지속되어 제 8병일에 amphotericin B를 추가하였다. Amphotericin B의 콩팥 독성으로 혈청 크레아티닌이 상승하여 11병일부터 liposomal amphotericin B (L-AmB)로 항진균제를 교체하였고 이후 콩팥 기능은 회복되었으나 발열이 지속되고 추적 말초 혈액도말검사에서 골수모세포가 더 이상 관찰되지 않아 제 16병일부터는 매일 과립구 집락 자극 인자(filgrastim 300 mcg/day)를 함께 사용하였다.

2주 이상의 항생제 및 항진균제 치료에도 불구하고 해열이 되지 않아 시행한 고해상 흉부 컴퓨터 단층촬영 결과 우측 하엽의 폐렴양 병변이 새롭게 발생하여 세균성 폐렴의 악화 가능성을 감안하여 제 25병일에 cefepime을 imipenem으로 교체하였고 항진균제 역시 비록 혈청 아스페르길루스 항원 검사는 음성이었으나 L-AmB 투약에도 불구하고 침습성 폐 아스페르길루스증이 악화하였을 가능성이 있어 구제요법제로 효능을 인정받은 caspofungin acetate로 변경하였다[4].

제30병일까지 범혈구 감소증이 지속되었고 이에 골수 기능 회복의 지연과 관해 유도 실패 간의 감별을 위하여 골수 검사를 시행하였다. 골수 내 미성숙한 골수모세포의 증가는 없었으나 세포 충실도 5% 이하의 심한 무형성 골수 소견을 보였으며 염색체검사는 분열 중기 세포가 거의 없어 불가하였다. 이에 골수 기능 회복이 지연되고 있는 것으로 판단, 감염증에 대한 보존적 치료를 유지하며 골수 기능 회복을 기다리기로 하였다.

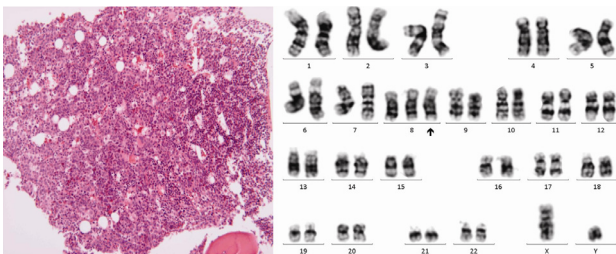


Figure 1. Findings of bone marrow biopsy (Left; H&E, $\times$ 200) and chromosomal analysis (Right) at initial diagnosis.

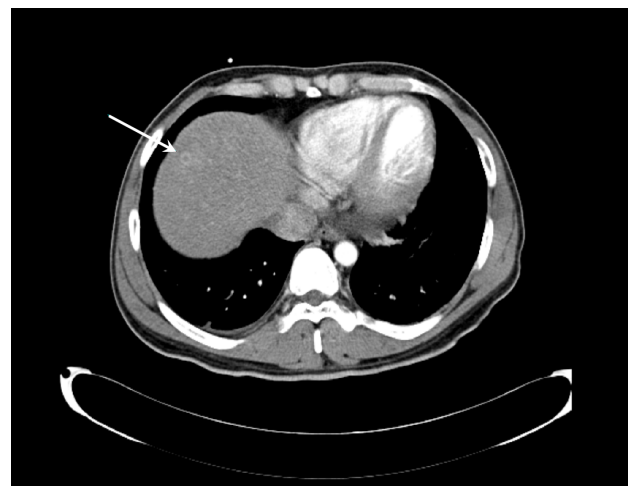


Figure 2. An abnormal lesion (arrow) on the 8th segment of liver observed in the computed tomography at 55 days after induction chemotherapy.

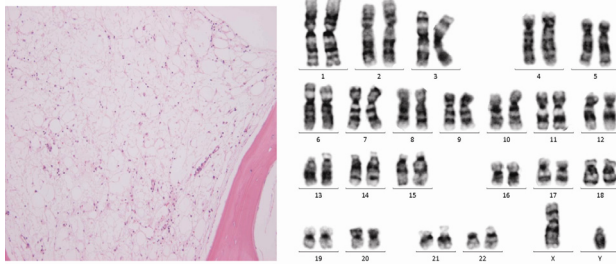


Figure 3. Findings of bone marrow biopsy (Left; H&E, × 200) and chromosomal analysis (Right) at 60 days after induction chemotherapy.

피부 부작용 및 임상 경과 호전으로 제34병일에 caspofungin acetate를 중단하였고 제42일부터 intraconazole을 예방적으로 사용하였으나 제52병일부터 다시 발열과 흉부 X-선 악화를 보였고 제55병일에 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영 결과, 양측 폐와 간 제8번 소엽에 진균 감염을 의심할 수 있는 병변(Fig. 2)이 새롭게 보이고 혈청 아스페르길루스 항원 양성 소견까지 관찰되어 침습성 폐 아스페르길루스증에 준하여(probable) 제55병일부터 다시 L-AmB를 사용하였다. 이후 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈이 지속적으로 상승하여 간의 진균 감염증에 의한 간기능 악화 혹은 약제에 의한 고빌리루빈혈증을 의심하여 제 60병일에 항진균제를 voriconazole 주사로 변경하였다.

제60병일까지 골수 기능이 회복되지 않아 다시 골수검사를 시행하였고 제30병일과 마찬가지로 골수모세포의 증가는 없이 심한 무형성 골수가 관찰되었다. 염색체검사에서 분석한 중기 세포 14개에서 정상 핵형이 관찰되었다(Fig. 3). 이에 관해 유도 치료 후 합병증으로서의 지속적인 골수 무형성을 의심하고 동종조혈모세포이식을 계획하였다.

이식 대기 중 환자는 extended spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* 로 인한 세균성 패혈증 및 아스페르길루스에 의한 침습성 진균감염으로 항생제와 항진균제 치료를 유지하였고 호흡부전으로 인한 중환자실 입실 및 인공호흡기 사용도 1회 경험하였다. 폐렴은 회복되어 일반 병실로 전실되었으나 범혈구감소증은 호전되지 않았다.

관해 유도 항암화학요법으로부터 제104병일에 항생제와 항진균제 주사치료와 병행해서 환자의 중증 감염 및 지속적인 골수 무형성 상태를 고려하여 fludarabine (30 mg/m²/day, 이식 제-7~4일)과 cyclophosphamide (50 mg/kg/day, 이식 제-3~2일) 및 토끼 유래 thymoglobulin (1 mg/kg/day 이식 제-3

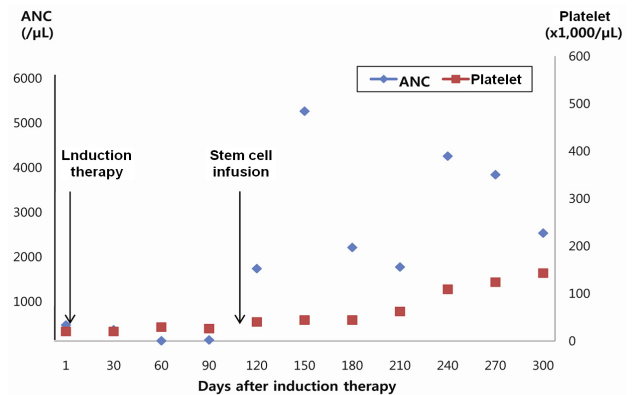


Figure 4. Flows of peripheral blood neutrophil and platelet counts of the current patient.

일 사용 후 2.5 mg/kg/day, 이식 제-2~1일)으로 저용량 전치치 요법 후, 인체조직적합항원 완전 일치 비혈연 공여자로부터 조혈모세포를 기증 받아 동종 조혈모세포이식을 시행하였다. 조혈모세포 주입 후 제 13병일에 3일 연속으로 절대 호중구 수가 500/μL 이상으로 회복되는 호중구 생착이 관찰되었다(Fig. 4). 조혈모세포이식 후 제 22병일에 시행한 골수 검사에서 세포충실도는 10%이며 활동적인 세 가지 혈구계의 조혈을 관찰하였고 염색체 검사에서 분석한 세포 30개는 모두 정상 핵형을 보였다. 조혈모세포이식 후 제 35병일에 퇴원하였으며 퇴원 후 국소 스테로이드요법으로 호전된 제1등급의 구강 만성 이식편대 숙주반응 외에 특별한 부작용 없이 초진단 후 제600병일(동종이식 후 제 496병일)까지 정상 혈구수를 유지하고 있다. 조혈모세포이식 후 제 34병일과 제343병일에 시행한 VNTR (variable number of tandem repeats) 검사에서 공여자의 세포가 100% 관찰되는 완전 키메라즘을 보였다.

고 찰

급성 골수성 백혈병에 대한 과거에 대규모 연구들에서 고용량 항암화학요법 후 호중구 감소증의 기간은 중앙값이 11-31일로[1,2] 주입된 세포독성 항암제의 종류 외에도 과립구 집락 자극 인자의 사용 여부[5], 환자의 나이[5], 골수형성 이상증후군 등으로 인한 2차성 백혈병의 여부[6] 등이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 급성 골수성 백혈병 환자에서 항암화학요법 후 3-29%가 골수 무형성증으로 사망하였다고 보고되어 있으며[1,2] 치료 후 장기간의 골수 무형성증

상태에 대하여는 특별히 자세한 언급은 없으나 치료 후 764일까지 호중구 감소증이 지속된 상태로 생존한 경우가 보고되어 있다[7].

선행의 세포독성 약제나 방사선에 대한 노출 또는 골수 이형성 증후군과 같은 다른 혈액학적 이상으로 인해 발생한 이차성 급성 골수성 백혈병의 경우 항암 치료 후 혈구 감소 기간이 더 길기 때문에[6] 본 환자에서 이를 배제하는 것이 필요하였는데 환자는 비교적 젊은 나이이며 혈액학적 이상에 대한 과거력이 없고 직업적으로나 환경적으로 혈액 독성 물질에 노출 위험 적으며 환자에게 시행한 골수검사에서 골수성 세포 계통에 형태학적으로 이형성의 소견 보이지 않았으므로 이를 배제할 수 있었다.

본 증례의 경우 골수 무형성증은 과립구 집락 자극 인자 주사에 대한 반응이 전혀 없이 이식편의 생착일까지 120일 정도 지속되었다. 백혈병의 재발이 골수 무형성증의 원인일 가능성은 추적 골수검사에서 골수모세포의 증가를 관찰할 수 없었고 염색체 검사 결과 역시 정상화된 것을 통하여 배제할 수 있었다. 심한 감염증에 의한 골수 억제 역시 감염증이 호전되는 기간에도 혈구 수 회복이 없는 무형성증 상태가 일관되었던 것으로 미루어 그 가능성이 낮다 판단하였다. 입원 기간 중 사용한 다양한 항생제, 항진균제 및 기타의 보조 약제들에 의한 골수 무형성증을 고려하여 사용하던 모든 약물 각각의 중단 및 교체를 반복해 보았으나 혈구 수는 아무런 변화가 없었다. 또한 골수 기질(stroma)의 심각한 손상으로 인한 골수무형성의 경우 동종 조혈모세포이식 후에 조혈작용의 빠른 재생으로 볼 때 결과적으로 해당 원인이 아닌 것으로 생각된다.

고용량 항암치료 후 골수기능이 전혀 회복되지 않고 중증 감염증까지 동반한 경우는 일반적으로는 조혈모세포이식의 금기에 해당하나 증례 환자는 비골수억제성 전처치로서 큰 문제없이 성공적인 조혈모세포이식을 할 수 있었다. 현재까지 유사한 해외 증례가 2예 보고되어 있는데 골수형성이상 증후군에서 진행하여 발생한 FAB (French-American-British) M2형의 급성 골수성 백혈병으로 진단받은 59세 남자가 고용량 항암화학요법을 시행받았고 186일간의 지속적인 골수 무형성을 보여 결국 fludarabine (30 mg/m²/day, 이식 제-5~1일)과 2 Gy의 전신방사선조사를 통한 비골수억제성 전처치 후 비혈연간 동종 조혈모세포 이식을 시행받아 성공적인 치료 결과를 얻은 경우가 보고되어 있다[3]. 또한 FAB M1의

급성 골수성 백혈병을 진단받은 49세 남자가 관해 유도 항암화학요법 후 진단일로부터 64일 동안 지속된 골수 무형성증을 보이고 침습성 폐 아스페르길루스증까지 완전히 해결되지 않은 상태에서 비골수억제성 저용량 전처치를 사용한 동종 조혈모세포이식을 통하여 안정적인 생착과 완전 관해를 유지하고 있다는 보고가 있다[8].

호중구 감소 환자에서 침습성 폐 아스페르길루스증은 이 환율과 사망률의 주요 원인으로 미생물학적 및 혈청학적 검사는 진단에 있어 제한된 가치를 가지므로 항생제에 반응이 없는 열이 지속되거나 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 전형적인 소견이 보인다면 침습성 폐 아스페르길루스증을 고려해야 하며 가능하다면 조직 검사로 확진해야 한다[9]. 호중구 감소증의 기간이 긴 고위험군에서는 예방적 항진균제 치료가 필요하며 감염이 의심이 되거나 가능성이 있는 환자에서는 항진균제 치료를 조기에 시작해야 한다. Amphotericin B는 경제적이고 항진균 범위가 넓은 장점으로 인하여 오랫동안 1차 치료제로 사용되어 왔으나 주입관련 독성, 신독성, 저칼륨혈증 등의 이상 반응이 절반이상의 경우 발생하므로 구미에서는 더 이상 권장하고 있지 않는 약제이다[9]. 2002년 amphotericin B와의 대규모 비교 임상시험에서 전체적인 치료 성공률이 50% vs. 28%로 더 우월했고 부작용 역시 적었던 voriconazole [10]은 현재 1차 표준 약제로 인정받고 있으며 직접 비교를 통한 연구는 아니나 유사한 결과가 있는 L-AMB를 차선으로 사용할 수 있다[9]. Voriconazole의 경우라도 50%는 치료에 실패하게 되는데 구제요법으로 권장되는 약물은 caspofungin acetate과 L-AMB이며 이보다는 임상 근거가 부족하나 micafungin, posaconazole, itraconazole 등도 고려할 수 있는데[9] 각 약물 별로 고유의 부작용 양상, 항진균 범위 및 중추신경계 투과 여부 등과 실제 환자의 임상적인 상황을 종합하여 선택하게 되며 이들의 병용요법은 통상적으로는 권장되지 않는다[9]. 본 환자의 경우 보험재정의 한계를 배경으로 한 항진균제 관련 보험규정의 제약으로 인하여 불가피하게 1차 약제로 amphotericin B를 사용하여 신독성을 경험하였고 여러 구제요법을 시행하다가 정작 1차 표준치료제인 voriconazole은 맨 마지막에 투여하게 되어 근거 중심의 이상적인 치료라 하기는 어려운 것이 사실이다. 다만 최근 voriconazole이 침습성 아스페르길루스증의 1차 치료제로 승인을 받았으므로 앞으로 치료 성공률 증가 및 부작용 감소로 인한 치료 성적의 향상이 기대된다.

급성백혈병 환자에서 항암화학요법에 뒤이은 지속성 골수 무형성의 유병률과 발병기전은 대부분의 경우 정확한 원인을 알 수 없지만 이를 회복하기 위한 가장 직접적인 방법은 결국 동종 조혈모세포이식이라고 할 수 있다. 이러한 동종 조혈모세포이식의 통상적인 전처치는 환자의 악성 세포를 완전히 제거하고 이식 후 거부 반응을 나타내게 하는 면역 기능을 완전히 제거하기 위하여 고용량의 항암제 또는 전신 방사선 조사를 사용하게 되는데 이는 골수 이외의 장기에 독성을 초래하여 치료 연관 사망의 위험을 높일 수 있으므로, 감염의 증거가 있거나 고령자 또는 주요 장기의 기능에 이상이 있는 환자에서는 골수억제성 전처치를 이용한 동종 조혈모세포이식을 시행하는 데에 제약이 있다[8]. 이에 반하여 해당 증례와 같이 비골수억제성의 저용량 전처치를 사용하면서 감염 전문의와의 협진을 통하여 적극적인 항생제 및 항진균제 치료를 병행한다면 중증의 감염증을 동반한 경우라도 성공적인 치료 결과를 얻을 수 있는 여지가 있으므로 관해 유도 요법 후 지속적인 골수 무형성증이 의심될 경우 동종 조혈모세포이식을 늦지 않게 준비하고 적극 고려하는 것이 필요할 것이다.

요 약

급성 골수성 백혈병에서 고용량 항암화학요법 후 발생하는 지속성 골수 무형성증은 높은 이환율과 사망률을 나타낼 수 있는 매우 드문 합병증으로 더욱이 감염까지 동반한 경우는 일반적으로 조혈모세포이식의 금기이나 전문적인 감염 치료를 병행하면서 비골수억제성 전처치로 조혈모세포이식을 적극 고려해야 한다.

중심 단어: 급성 골수성 백혈병; 조혈모세포이식; 무형성 빈혈; 호중구 감소증; 항암화학요법

REFERENCES

1. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a randomized

- trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77:1666-1674.
2. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10: 1103-1111.
3. Hambach L, Heil G, Hertenstein B, Ganser A. Persistent aplasia after chemotherapy for acute myeloid leukaemia treated with stem cell transplantation from a matched unrelated donor after dose-reduced conditioning. *Br J Haematol* 2002;118:442-444.
4. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-1571.
5. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia: Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1995;332: 1671-1677.
6. Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, et al. Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 1997;89:2578-2585.
7. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:313-319.
8. Xun CQ, McSweeney PA, Boeckh M, Storb RF, Broudy VC, Thompson JA. Successful nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant in an acute leukemia patient with chemotherapy-induced marrow aplasia and progressive pulmonary aspergillosis. *Blood* 1999;94:3273-3276.
9. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46: 327-360.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.