

소아급성골수성백혈병

가톨릭 혈액병원



가톨릭대학교 서울성모병원
THE CATHOLIC UNIV. OF KOREA SEOUL ST. MARY'S HOSPITAL

I 소아급성골수성백혈병

1. 급성골수성백혈병은 어떤 병일까요?

백혈병은 혈액을 생산하는 골수 조직이 비정상적인 악성혈액세포 (leukemic blasts) 로 대체되어 발병하는 질환입니다. 혈액을 구성하는 주요 세포인 적혈구 (산소운반기능), 백혈구 (감염대응기능), 혈소판 (지혈기능)을 정상적으로 생성하지 못해 치명적인 빈혈, 감염 및 출혈을 초래합니다. 백혈병은 악성혈액세포의 발병속도와 종류에 따라 급성과 만성, 골수성백혈병과 림프모구백혈병으로 크게 나누어지는데 질환의 성상에 따라 증상, 치료 방법과 예후 등이 매우 다릅니다.

급성골수성백혈병은 혈액이나 골수, 혹은 그 외 조직에서 골수구계 모세포의 비정상적 증식으로 생기는 혈액종양질환으로, 임상적으로나 백혈병세포의 형태나 유전학적인 측면에서 매우 다양한 양상을 보입니다.

소아급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)은 전체 소아에서 발병하는 백혈병의 약 23%를 차지하며, 국내 추정 연간 약 80-100명의 소아 환자에서 진단됩니다. 소아 연령에서 급성골수성백혈병은 급성림프모구백혈병에 비하면 성적이 만족스럽지 못하지만, 최근 강화된 항암 화학요법과 조혈모세포이식을 통하여 치료성적이 향상되고 있습니다.

2. 급성골수성백혈병은 왜 생기는 걸까요?

백혈병은 현재까지의 수많은 연구에도 불구하고 발병원인이 명확하게 규명되지 않았으나, 발생과 관련 있는 다양한 위험 요인들이 점점 밝혀지고 있습니다. 일부 환자에서 암 유전자 혹은 염색체 이상이 관찰되나 일관되게 나타나는 현상은 아니며, 바이러스, 방사선 조사, 유기용매, 혹은 환경적 요인 등이 관련요인으로 지목되고 있지만, 백혈병이 진단된 환자 개개인의 발병원인은 알 수가 없습니다.

가. 유전성 질환을 가진 경우 다운 증후군 (21번 염색체가 3개)

나. 과거 항암제나 방사선 치료를 받은 경우

다. 벤젠, 농약, 페인트, 방부제, 살충제 등과 같은 독성 화학물질에 장기간 노출된 경우
라. 많은 양의 방사선에 노출된 경우 예) 2차 대전 때 원폭피해자, 구소련의 체르노빌 원전
사태 피해자

3. 급성골수성백혈병은 어떤 증상을 보이나요? 어떤 합병증이 있을 수 있나요?

급성골수성백혈병은 병의 진행 속도가 매우 빠른 것이 특징으로 분화되지 못한 미성숙
세포의 증식에 의해 발병 초기부터 심한 발열, 빈혈, 출혈 등의 증상들이 나타납니다. 진
행속도가 매우 빠르므로 임상경과가 급속히 악화될 수 있으며, 조속한 진단 및 치료가 필
요합니다. 급성백혈병은 병기라는 개념이 없고, 모든 환아가 진단 시에는 이미 전신적으
로 골수 및 혈액 속에 많은 수의 암세포가 있는 상태로, 환아에 따라서는 중추신경계, 장,
뼈, 잇몸 및 피부 등에 추가적으로 백혈병 세포의 침투가 있는 경우도 있습니다.

1) 골수 부전과 관련된 증상은 빈혈, 호중구 감소, 혈소판 감소와 연관되어 나타납니다.
가장 흔한 증상은 피로와 쇠약감이며, 식욕부진과 몸무게 감소가 빈번합니다.

- 호중구 감소 : 면역력 저하로 인한 감염 증상 및 발열
- 빈혈 : 어지러움, 두통, 운동 시 호흡곤란, 창백
- 혈소판 감소 : 잇몸 출혈, 코피, 멍, 출혈 반점, 망막출혈 등의 출혈성 증상

2) 골수 내 백혈병 세포의 빠른 증식으로 흉골, 늑골, 장골 등의 통증이 동반 되거나, 말
초혈액의 백혈구수가 $100,000/\text{mm}^3$ 개 이상인 경우는 혈액 내 점도가 증가하여 중추신
경계 출혈 및 혈전, 정신상태 변화, 호흡곤란 등 백혈구 울혈 증상을 보일 수 있습니다.

3) 골수 외의 장기에 백혈병 세포가 종물을 형성하여 골수육종(myeloid sarcoma)이 관
찰되기도 합니다. 골수육종은 종종 염색체 이상을 동반하며 진단 시 발견되거나, 진단보
다 앞서 발견될 수 있습니다. 잇몸, 피부, 연조직 또는 뇌막의 백혈병세포 침윤 소견은 급
성단모구 및 단구백혈병에서 특징적입니다.

4. 급성골수성백혈병은 어떻게 진단하나요?

급성골수성백혈병을 정확하게 진단하게 위해서는 골수검사를 하여 골수에 존재하는 세포들의 모양을 관찰하고, 염색체 검사 등 여러 가지 분자유전학적 검사를 시행합니다.

이러한 검사들은 백혈병의 정확한 세부 진단을 가능하게 할 뿐 아니라 환자의 예후를 판단하고 치료 방향을 결정 하는데 중요한 자료가 됩니다. 또한 치료 반응을 평가하는 데도 중요한 자료로 사용됩니다.

급성골수성백혈병은 혈액이나 골수 내에서 모세포 비율이 20% 이상일 때 진단할 수 있는데, 골수육종(myeloid sarcoma)이 다른 조직에서 진단될 때에도 급성골수성백혈병으로 진단할 수 있습니다. 모세포비율이 20% 안되더라도 유전자검사에서 t(8;21), inv(16), t(16;16) 와 같은 특정 유전자 변이가 보일 때도 진단할 수 있습니다.

가. 일반 혈액검사(Complete blood cell count, CBC) 및 말초혈액 도말 검사
 백혈구, 적혈구, 혈소판 수치, 말초혈액 내 백혈병 세포의 유무 및 백혈병 세포가 차지하는 정도를 알 수 있습니다.

나. 골수 흡인 및 조직검사 (Bone marrow aspirate and biopsy)

백혈병을 확진 하기 위해 가장 중요한 진단 검사 방법입니다.

여러 검사를 통해 혈액질환의 세부 종류 및 염색체 이상, 유전자 이상 등을 확인하여 정확한 진단 및 예후를 판단하고, 향후 치료방향을 결정합니다.

검사 협조가 어려운 경우 고도진정 (수면마취) 요법을 시도할 수 있습니다.

1) 세포형태 (Morphology) 검사

골수흡인 도말슬라이드에서 500개 이상의 유핵 세포를 검사하여, 모세포가 20% 이상일 때 급성백혈병을 진단할 수 있습니다.

2) 면역표현형(Immunophenotype) 검사

백혈병세포 표면에 붙어 있는 표면항원을 확인하는 것으로 세포 표면 단백질에 대한 항체를 이용하여 세포들이 어떤 표면 단백질(분화 항원, Cluster of Differentiation, CD)을

가지고 있는지를 검사하여 세포를 구별하는 방법입니다. 골수계, 림프계 (B세포, T세포) 백혈병인지 세포의 계통(line)과 어느 정도 분화 및 성숙했는지 단계를 구분 할 수 있습니다.

3) 염색체 검사(Cytogenetics)

골수의 20개 분열세포의 핵형분석을 통하여 염색체의 수와 구조적 이상을 검사합니다. 배양을 통한 염색체 검사가 가능하지 않거나, 일부 염색체 이상은 형광제자리부합법 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 등을 통해 염색체 정보를 얻습니다.

* 형광제자리부합법: 원하는 DNA에 형광물질을 붙여서 검사하고자 하는 부위에 반응시킨 후 특정부위 유전자의 결실, 추가, 증폭, 재배열을 현미경으로 관찰하는 방법으로 염색체의 수적 이상이나 구조적인 이상을 진단할 수 있습니다.

4) 분자유전 검사(Molecular genetics)

차세대염기서열분석 (Next generation sequencing, NGS)으로 다양한 질병관련 유전자 변이를 동시에 분석을 할 수 있게 되었고, 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR), 유전자 발현검사(gene expression study) 등을 통해 중요한 진단 및 예후인자를 검사하고, 치료 결과를 예측 하는데 도움을 줄 수 있습니다.

다. 뇌 척수액 검사

백혈병 세포가 중추신경계(뇌)로 침범하기도 함으로 뇌척수액 검사를 통해 백혈병 세포의 침범 유무를 확인합니다.

라. 기타검사

일반 화학검사(혈청 유산탈수소효소(LDH), 요산(Uric acid), 크레아티닌(Creatinine), 간기능 검사, 칼슘, 인 및 기타 전해질), 혈액응고검사(prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen), 영상학적 검사(단층 X선 검사, 컴퓨터 단층 촬영, 초음파, 자기공명영상), 간염바이러스(A형, B형, C형) 검사 등을 시행합니다.

5. 급성골수성백혈병은 어떻게 분류하나요? 급성골수성백혈병은 다른 혈액질환과는 어떻게 다른가요?

급성골수성백혈병의 세계보건기구(World Health Organization, WHO)분류는 세포형태, 면역표현형, 유전자 변이 등 백혈병 세포의 모든 특성과 특징적인 임상증상을 반영하여 백혈병을 세분할 수 있게 되었습니다. 특히 백혈병 병인에 중요한 영향을 미치는 유전자 변이에 대한 정보 및 지식을 강조하는 백혈병 분류 및 진단으로 확진과 예후 판정은 물론 이에 따라 치료 방침도 점점 발전하고 있습니다.

가. 예후인자 및 위험군 분류

급성골수성백혈병의 예후인자로 염색체 또는 분자유전학적 이상, 미세잔류암((minimal residual disease)이 중요하며 이에 따라 위험군을 분류하고 관해 후 치료를 결정하게 됩니다.

1) 염색체 또는 분자유전학적 이상

염색체 또는 분자유전학적 이상은 중요한 예후인자이며, 과거에는 예후군 분류를 세포유전학적 이상에만 의존했으나 최근에는 유전자 돌연변이가 예후인자로서의 중요성이 검증되면서 예후군 분류에 같이 이용되고 있습니다.

가) 예후 양호군 (Favorable risk)

15번 염색체와 17번 염색체의 전좌 (t(15;17)), KIT 돌연변이가 없는 8번 염색체와 21번 염색체의 전좌 (t(8;21)), KIT 돌연변이가 없는 16번 염색체의 역위 (inv(16)), KIT 돌연변이가 없는 16번 염색체의 전좌(t(16;16)), 정상핵형을 보이며 FLT3-ITD 변이가 없고, NPM1과 CEBPA 변이가 있는 경우 예후 양호군에 속합니다.

나) 예후 중간군(Intermediate risk)

8번 염색체와 21번 염색체의 전좌(t(8;21)), 16번 염색체의 역위(inv(16)), 16번 염색체의 전좌(t(16;16))에서 KIT 돌연변이가 있는 경우, 6번 염색체와 11번 염색체의 전좌(t(6;11))와 10번 염색체와 11번 염색체의 전좌(t(10;11))를 제외한 11번 염색체의 이상, 정상핵형, 예후

가 양호하거나 불량한 세포유전학적 이상을 제외한 나머지 세포유전학적 이상은 중간 위험군에 해당합니다.

다) 예후 불량군(Poor risk)

7번 혹은 5번 염색체의 단일염색체증, 5번 염색체 장완(5q)의 결실, 3번 염색체 장완(3q)의 이상, 3개 이상의 염색체 이상, 치료와 연관된 이차성 급성골수성백혈병, 8번 염색체와 16번 염색체의 전좌(t(8:16)), 6번 염색체와 9번 염색체의 전좌(t(6:9)), 16번 염색체와 21번 염색체의 전좌(t(16:21))가 동반된 경우 등입니다.

조혈모세포 전구체의 증식에 관련된 FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) 유전자의 돌연변이가 있는 경우도 나쁜 예후인자이며, 특히 핵심 돌연변이인 internal tandem duplication (ITD) 부위의 돌연변이가 불량한 생존율과 연관이 있습니다. 이외에도 TP53의 돌연변이도 불량한 예후인자입니다.

2) 미세잔류암 (minimal residual disease, MRD)

미세잔류암이란 현미경적으로 측정할 수 없는 골수에 남아 있는 백혈병세포를 말하며, 치료 후 예후 인자로 매우 중요합니다. 미세잔류암 측정을 위해 유세포분석 또는 분자기술(중합효소연쇄반응 또는 차세대염기서열분석)이 이용되는데 기존의 현미경적 분석을 통한 완전관해 판정보다 민감도가 높아 관해 후 치료 방향 결정이나 조기재발을 예측하는데 유용합니다.

6. 급성골수성백혈병은 어떻게 치료하나요?

과거 소아급성골수성백혈병 치료는 동종조혈모세포이식에 많이 의존하였으나 최근에는 예후군과 치료 반응에 따라 치료 전략을 차별화하고 있습니다.

1) 관해 유도요법

관해유도요법으로 시타라빈(아라씨)과 이다루비신을 각각 7일 및 3일간 투여하는 7+3 요법이 가장 대표적인 치료법입니다. 급성림프모구백혈병에서와 마찬가지로 철수강내 함양

제 치료를 사용하여 중추신경계 재발을 예방해야 합니다.

항암제 치료에 대한 평가는 완전 관해여부로 평가하는데 완전 관해란 골수 내 아세포 (blast)가 5% 이내로 떨어지고, 말초 혈액 내에서 백혈병 세포가 관찰되지 않으며, 백혈구, 적혈구, 혈소판 등이 정상적으로 회복(호중구수 1,500/mm³ 이상, 혈소판수 100,000/mm³ 이상)되면서 골수 외 다른 부위에 침범이 있는 경우 그 부위가 정상화 된 상태를 의미 하나 완치와는 다른 의미입니다.

완전 관해가 규명되면 관해 후 치료가 시작되며 관해가 이루어지지 않을 경우 재관해 치료를 받아야합니다.

2) 관해 후 요법

초기 치료 후 완전 관해가 유도되었다고 하더라도 체내에는 여전히 현미경으로 식별이 불가능한 상당수 (10⁸-10⁹ 정도)의 백혈병세포가 남아 있어 재발 방지와 완치를 위해 환자의 예후 인자 및 위험군, 공여자 유무에 따라 종합적으로 참고하여 관해 후 치료를 결정합니다.

가) 공고 항암요법

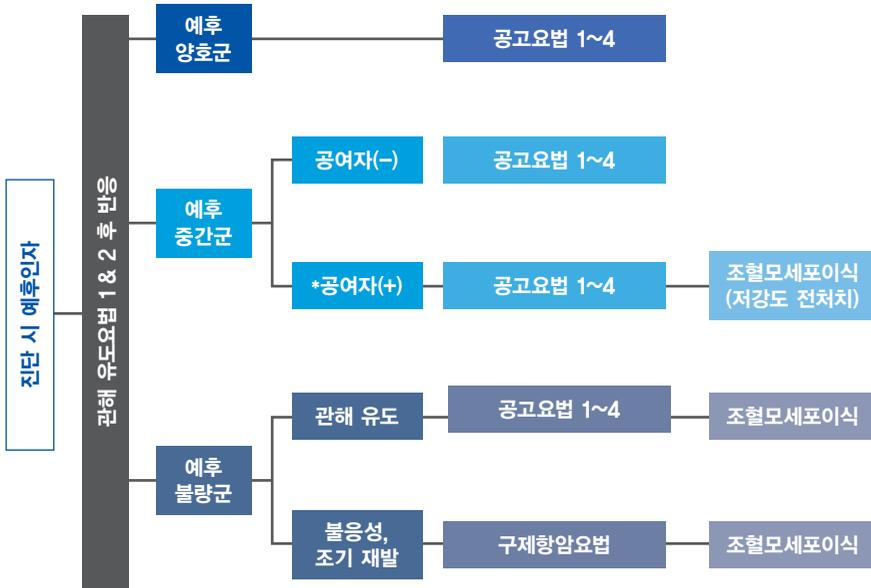
예후가 양호한 군은 시타라빈, 이다루비신, 에토포시드, 미토산트론 등이 포함된 약제로 관해 유도요법을 포함하여 총 6회 항암요법을 시행합니다.

나) 조혈모세포이식

일부 항암치료만 지속하는 좋은 예후인 경우를 제외하고는 관해가 오면 공고요법을 시행 하면서 HLA 검사를 시행하여 공여자를 찾고, 적절한 공여자를 찾으면 조혈모세포이식을 시행합니다. 공고요법을 포함한 총 4-6회의 항암요법 이후에 1차 관해 상태에서 동종 조혈모세포이식을 시행하게 됩니다. 만약 형제와 HLA가 맞으면 형제를 공여자로 선정하게 됩니다. 형제가 없거나, 형제와 HLA가 일치하지 않거나, 혹은 기증 할 여건이 되지 않는 경우에는 국내 국립장기이식관리센터 (KONOS)를 통하여 공여자를 찾게 됩니다. 만약 HLA가 일치하는 공여자를 찾을 수 없는 경우에는 제대혈 이식이나 반일치 이식도 고려하게 됩니다. 조혈모세포이식은 부작용 및 위험성이 따르는 치료이기 때문에 환자가 가지

고 있는 질병의 중증도와 이식공여원의 종류가 무엇인지에 따라 이식에 따른 득과 실을 잘 생각하여 결정을 하게 됩니다.

<소아급성골수성백혈병 치료>



3) 급성전골수구백혈병(M3 아형)

급성전골수구백혈병세포에 함유되어 있는 과립에서 방출되는 응고촉진제가 혈관내응고증을 유발하며, 섬유소원 감소 등 파종성혈관내응고로 인한 위장관 출혈, 호흡기 출혈, 또는 뇌출혈이 흔히 발생할 수 있습니다. 급성전골수성백혈병이 의심되면 세포유전학적 확진이 되기 전이라도 빨리 경구로 ATRA(All-trans-retinoic acid)를 투여하기 시작하여 백혈병 세포의 분화를 유도하여 성숙한 혈구 세포로 전환시키고, 적극적인 성분수혈 요법으로 출혈로 인한 조기 사망을 줄이는 게 중요합니다.

골수나 혈액에서 염색체나 분자유전 검사로 15번 염색체의 PML 유전자와 17번 염색체의 RAR α 유전자가 서로 자리바꿈(translocation)을 하면서 생긴 PML/RAR α , t(15;17)을 검사하며, PML/RAR α 는 급성전골수성백혈병의 대부분의 경우에서 발견됩니다

관해 유도요법으로 올트랜스레티놀산(ATRA)과 안트라사이클린 계열의 항암제를 병용하여 관해 유도요법 1회와 공고 항암요법 3회를 시행하고, 경구항암제를 복용하면서 주기적으로 ATRA를 복용하는 유지 요법을 2년간 시행합니다.

7. 급성골수성백혈병은 완치가 가능한가요? 완치율은 얼마나 될까요?

강화된 항암화학요법의 개발과 지지요법의 향상으로 소아 급성골수성백혈병의 생존율은 1970년대의 약 5%에서 현재 60-70% 정도까지 향상되었습니다.

그러나 각 환아가 가지고 있는 암세포의 분자유전학적인 특성 및 치료 반응에 따라 위험군을 분류하고 그에 맞는 치료를 시행하고 있어 일률적으로 완치율을 이야기하기는 어렵습니다.

앞으로 소아 급성골수성백혈병의 완치율을 보다 높이기 위해서는 환자 개인별 특성에 근거하여 재발위험도에 따른 차별화된 치료 전략이 필요합니다.

8. 급성골수성백혈병은 치료가 안되면 어떻게 되나요?

급성골수성백혈병의 경우 치료하지 않으면 수주에서 수개월내에 사망하는 치명적인 질환

환이지만 적절한 치료를 받으면 완치 될 수 있는 질환입니다.

관해 후 조기 재발 혹은 초기 치료에 불응인 불응성 백혈병의 경우 동종조혈모세포이식이 완치를 위한 유일한 방법이지만 성공률이 높지 않습니다. 재관해유도 항암요법 후 완전 관해가 되지 않은 상태에서 동종조혈모세포이식을 시행하면 완치률이 매우 낮기 때문에 가능하면 완전 관해유도 후 빨리 동종조혈모세포이식을 시행해야 합니다.

동종조혈모세포이식 후 재발하는 경우 재발까지의 기간이 짧거나 불량한 예후의 염색체 이상을 가진 경우는 나쁜 예후를 보이는 것으로 알려져 있으며, 항암요법으로 효과를 볼 수는 있으나 장기 생존을 얻기는 힘듭니다. 따라서 환자의 전신 상태나 장기 기능, 재관해 유도 여부에 따라 추가적인 치료를 결정하게 됩니다.

재발성 및 불응성 급성골수성백혈병을 위한 표준 치료는 아직 없으므로, 가능하면 임상 시험을 통한 새로운 치료법 적용을 적극적으로 고려해야 하며, 재발이 되어도 좌절하지 않고 치료에 임하는 것이 중요합니다.

9. 그 외에 주의할 점은 무엇인가요?

치료시 가장 중요한 부작용은 면역력 약화로 인한 감염입니다. 부모님이 아이들 돌보는 가운데 가장 유념해야 할 점은 감염을 예방하고, 혹시나 감염되더라도 조기에 발견해서 치료하는 것입니다. 감염 예방을 위해 목욕, 양치와 가글 등 개인위생 관리에 특히 신경을 써야 하고, 사람과의 접촉을 최대한 차단하고 마스크, 손씻기를 생활화해야 합니다. 면역력이 떨어진 상태이므로, 친구·형제가 감염병 위험이 있다면 어느 정도 거리를 두는 것이 좋습니다. 이 과정에서 아이들의 정서 상태가 나빠지지 않도록 특별히 관리해야 합니다. 또, 병에 걸리지 않은 형제가 상실감을 갖지 않도록 배려도 필요합니다. 스트레스는 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의합니다.

치료기간 동안 부모님이 챙겨야 할 것으로는 기본적으로 음식은 익혀서 먹고 날 것은 되도록 피합니다. 과일은 껍질을 까서 먹는 종류가 좋습니다. 딸기처럼 껍질을 까지 않는 과일은 농약에 노출됐을 가능성이 조금이나마 있기 때문입니다. 견과류와 해산물은 손질이 어렵고 상할 가능성이 있으므로 피해야 합니다. 유산균·치즈는 생균을 먹는 것과 마찬가지로 되도록 먹지 않아야 합니다.

부모님의 역할이 매우 중요합니다. 많은 부모님이 아이의 질환을 늦게 발견한 점에 대해 자책 하시는데 설령 1~2주 먼저 발견한다고 해서 치료성적이 크게 바뀌지 않습니다. 너무 이른 경우에는 병원에서 혈액검사를 받는다고 해도 진단이 되지 않습니다. 백혈병이 자신으로부터 유전된 것은 아닐까 죄책감을 갖는 부모님도 많습니다. 그러나 백혈병은 대부분 후천적으로 유전자가 변형 돼 발생하는 질환입니다. 부모님이 힘을 내야 아이도 힘을 내서 더 적극적으로 치료를 받을 수 있습니다.

현재 치료에 대한 믿음을 갖고, 힘든 치료 과정 중에 용기를 잃지 마시기 바랍니다. 우리 환아도 완치되는 날을 머리 속에 그려 보시고 하루하루를 소중하고 의미 있는 시간으로 만들어 나가시길 바랍니다.



소아급성골수성백혈병

초판일 2019년 3월
개정일 2024년 2월

가톨릭 혈액병원

Z20033009



지하철

- ② 2호선 서초역, 7번출구
- ③ 3호선 고속터미널역, 가톨릭의과대학방면 / 2,7번출구
- ⑦ 7호선 고속터미널역, 가톨릭의과대학방면 / 3,4번출구
- ⑨ 9호선 고속터미널역, 가톨릭의과대학방면 / 2,3,4,7번출구

버스

간선버스(B, 피랑) 400, 740, 405, N40, 540, 142, 642(심야), 148, 143, 351, 401, 640, 642, 462, 360, 362, 643
 지선버스(G, 초록) 4212, 6411, 3012, 4318, 5413, 3414, 3422, 서초10, 서초13, 서초14, 서초21
 광역버스(R, 빨강) 9408, 9500, 9510, 9802, 9800, 9501, 9502
 공항버스(R, 빨강) 6020, 6000, 6703

병원 · 지하철연계 셔틀버스

운영시간 평 일 _ 8:00~18:00 (병원출발 10분 간격)
 토요일 _ 8:30~12:30 (병원출발 30분 간격)
 (일요일, 공휴일은 운행하지 않습니다)

가톨릭대학교 서울성모병원 | 혈액병원

서울특별시 서초구 반포대로 222 가톨릭대학교 서울성모병원 대표전화 1588 1511 www.cmcseoul.or.kr