

복수 재발한 급성림프구성 백혈병 1예에서 중추신경계 질환 치료 방법

지종현, 홍유라, 박성인, 박재선

고신대학교복음병원 소아과학교실

Comparison of Central Nervous System Therapy in a Leukemic Child who had Multiple Meningeal Relapses; A Case Report

Jong Heon Ji, M.D., Yoo Rha Hong, M.D., Seong In Park, M.D., Jae Sun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Methotrexate (MTX) is one of the most widely used drugs for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and is commonly given in high doses. Systemic chemotherapy, triple intrathecal (TIT) treatment and craniospinal radiation was given to a child with meningeal involvement at presentation. But meningeal leukemia was recurred 3 months later, which was remissioned secondly by TIT chemotherapy. One year later from first diagnosis, second meningeal relapse was presented with immature cell count of $12/\text{mm}^3$ in CSF and a large intracerebral mass on brain CT. A high-dose methotrexate (HDMTX) had been challenged in dose of $2.8\text{--}5.0 \text{ g/m}^2$ with TIT chemotherapy. In HDMTX schedule, leucovorin (LCV) was administered orally (12 times, 15 mg/m^2 every 6 hours), 24 hours later from the start. Intracerebral mass disappeared two weeks later (with 2 weekly administration of HDMTX) and the third remission was lasted for 80 months. Third isolated meningeal relapse, which occurred on July 28, 2000, remissioned again with HDMTX plus TIT chemotherapy, but he died of fungal sepsis and interstitial pneumonia. Although the patient died of treatment related disease, systemic intravenous HDMTX and TIT therapy appears to provide another option in the treatment of relapsed meningeal leukemia after craniospinal irradiation.

Key words High-dose methotrexate, Central nervous system leukemia, Acute lymphocytic leukemia

서 론

급성 림프구성 백혈병 환자에서 중추신경계의 현성 질환 또는 예방적 치료를 위해 척수강내 항암제 투여, 두

개 또는 척수 부위의 방사선 조사가 흔히 사용되어 왔다. 고용량의 methotrexate 정맥내 투여도 뇌나 고환같은 성소(sanctuary area)에서의 재발을 억제한다고 알려져 있다.¹⁾ 그러나 중추신경계에 재발된 백혈병, 특히 두개 부 방사선조사를 받고 나서 재발된 경우, 예후는 아주 불량한 것으로 알려져 있으며,²⁾ 치료 방침도 일정하게 정해져 있는 것은 아니다. 저자들은 발견 당시부터 중추

교신저자 : 박 재 선
TEL : 051-990-6230 · FAX : 051-241-0145
E-mail : pjs@ns.kosinmed.or.kr

신경계 백혈병을 병발해 뇌-척수 방사선조사와 척수강 내 항암제 투여를 받고 일단 호전되었던 급성 림프구성 백혈병 환자에서, 골수재발 없이 다시 중추신경계에서 만 세 번 재발하여 두 번 더 관해되었으나 불행히도 치료연관 합병증으로 초진 후 6년 8개월만에 사망하였던 환자를 경험하고, 동일 환자에서 중추신경계 재발 치료에 사용되었던 몇 가지 중추신경계 치료 방법들과 관해 기간을 후향적으로 비교하였다.

증 례

환자: 박O근, 6세 남아

주소: 4주 전부터 진행되는 우측 안면의 통증과 팽만, 양측 안와부 통증

과거력 및 가족력: 특별소견 없음

현병력: 92. 11. 6 우측 볼의 부종이 발생, 92. 11. 26 모 병원 이비인후과에 입원 후 항생제 Unasyn, Tobramycin으로 치료 중 3일째 두통은 호전되었으나, 92. 11. 29 복시를 호소해 촬영한 뇌 MRI 상 우측 상악골의 안와 기저부에 봉와직염이 의심되었고, 11월 31일 오심을 호소했고, 당일 뇌척수액 검사상 백혈구 $1,884/\text{mm}^3$ (lymphocyte 100%), 적혈구 $624/\text{mm}^3$ (fresh 95%), protein/sugar 212/26 mg%, LDH 180 IU/L, chloride 131 mEq/L, Pressure 170 mmHg로서 뇌막염을 의심해 cefotaxime을 추가했다. 입원 7일째 견치와 (canine fossa)에 동통성 부종이 심해 주사기로 흡인했으나 아무 것도 나오지 않았으며, 92년 12월 3일 본원으로 후송되었다.

진찰 소견: 환아는 체중 21 kg (50-75 percentile), 키 117 cm (50-75 percentile)로서, 맥박 120 회/분, 호흡 26 회/분, 체온 36.5°C , 혈압 110/70 mmHg였으며, 의식은 줄린듯한 상태에서 급성 병색을 보였으며, 우측 안면은 밖으로 돌출되어 있으면서 입안의 점막도 구강으로 돌출되어 있었고, 양쪽 안와 주변도 부어 있었다. 양측 동공은 10 mm로 커져 있고, 대광반사는 느렸으며, 잇몸은 경도의 비후가 있었다. 청진상 잡음은 없었고, 간은 늑골 하 1 횡지로 만져졌고, 비장은 만져지지 않았다. 외부 성기는 정상 모양이었고 좌측 무릎은 촉진시 동통을 호소하였으며, 피부에 점상 반점은 없었다.

검사 소견: 1) 92년 12월 3일 (ALL presented with meningeal involvement): 백혈구 $8,600/\text{mm}^3$ (segmented 55%, Band 2%, lymphocyte 31%, monocyte 6%, atypical lymphocyte 4%), 적혈구 $4,730,000/\text{mm}^3$, 혈색소 12.3 g/dL, MCV 79 fl, MCH 26 pg, MCHC 33 g/dL, 혈소판 $195,000/\text{mm}^3$, 골수검사: 골수 단핵구의 93%는 세포질에 공포를 가진 lymphoblast (L3)였으며 PAS 염색에 양성, Peroxidase 염색에 음성을 보였다. 척수액 검사상 세포 수는 $6,705/\text{mm}^3$ 로서 대부분 lymphoblast였고, 단백과 당은 186/19 mg/dl, 척수액 LDH: 2,000 IU/L, 혈청 ferritin: 105.4 ng/mL, CRP 음성이었고, 두부 단층 촬영상 우측 상악골 부위 연부조직 부종을 보였다.

2) 93년 2월 12일 (first isolated CNS relapse): 골수검사: 정상, 척수액 검사: 백혈구 $1194/\text{mm}^3$ (many lymphoblast of L2, L3 type)

3) 93년 11월 23일 (second isolated CNS relapse): 골수검사: 정상, 척수액 검사: 백혈구 $12/\text{mm}^3$ (50% lymphoblast), 단백/당/(혈당) 112/61/(131) mg/dL, 뇌 CT: large mass in both temporal and left posterior occipital lobe (Fig. 1).

4) 2000년 7월 28일 (third isolated CNS relapse): 골수검사: 정상, 척수액 검사: 백혈구 $1,140/\text{mm}^3$ (80% lymphoblast, L1 or L2 morphology), 단백/당 145/72 mg/dL이었다.

치료 및 경과: 환아는 92년 12월 3일부터 BFM 치료계획에 따라 4주간 Vincristine, Daunorubicin, L-asparaginase를 사용하고 Prednisolone 대신 Dexamethasone을 사용하였으며, 척수강내로는 Methotrexate 12 mg, Ara-C 30 mg, Dexamethasone 2.5 mg 세 가지를 투여하였다 (TIT). 48시간 후의 두 번째 척수액 검사상 세포 수는 $3/\text{mm}^3$ 으로 감소하였으며, TIT 치료는 첫 2주간은 주 3회, 다음 2주간은 주 2회 모두 10회 사용하고 93년 1월 7일부터 1월 20일까지 두개부 1800 cGy, 척수 1600 cGy의 방사선을 조사하였다.

그러나 방사선 조사를 마친 3주 후 (93년 2월 12일) 3일간의 두통과 구토로 척수액 검사를 시행하였고 재발로 확인되어 다시 척수강내로 세가지 항암제를 주입 후 3일째 척수액내 백혈구 수는 $621/\text{mm}^3$ 로, 5일째는 $5/\text{mm}^3$ 로 감소되었다. 이후 TIT 치료는 주 2-3회로 6주 동안 총 12회 시행하고 이후 8주 간격으로 계속 투여하였다.

93년 11월 25일, 환아는 다시 10일간의 쇠약감과 구토, 기상시 두통을 호소하여 척수액 검사와 뇌 CT촬영으로 2번째 척수 전이 및 두개내 종양이 확인되었다(Fig. 1). 이후부터 'LMB 0281' 항암계획표³⁾에 준해 치료하였으며, 다만 Methotrexate (MTX)를 최고 5.0 g/m² 용량으로 첫 주부터 추가하였고 유지요법 course 1과 course 2를 각각 12회씩 연장해 총 2년 치료하였다. MTX는 5% DW 1,000 mL에 섞어 10시간동안 주입하고, 주입 시작 후 24 시간에 folinic acid를 처음 30 mg, 다음은 6시간 간격으로 12회 투여하였다. MTX의 실제 사용량은 1차 93년 11월 25일 4.5 g, 2차 93년 12월 2일 4.5 g, 3차 93년 12월 9일 2.5 g, 4차 93년 12월 27일 4.5 g, 5차 94년 1월 20일 2.5 g, 6차 94년 2월 15일 1.5 g을 사용하였다. 즉 약 11주 동안에 약 20 g의 MTX를 사용하였고, 이후 유지요법 중

course 1에서 1.8 g씩 12회로 총 21.6 g을 사용해 95년 11월까지 치료하였다. 척수강내 약물은 관해도입 치료시 주 1회씩 4번 시행 후, 유지요법 기간동안 8주 간격으로 12회 시행하여 총 16회 투여하였다. 환아는 척수강내 (IT) 항암제 투여와 HDMTX의 정맥투여 1주 후 척수액 세포는 0/mm³였다. TIT 매주 1회, HDMTX 매주 1회 2주간 치료 후 촬영한 뇌 전산화 촬영에서 종괴는 완전히 소실되었다(Fig. 2).

이로부터 80개월 후 (2000년 7월 28일) 환아는 3일간의 두통과 구토로 내원하여 척수액 검사상 다시 재발로 확인되어 TIT/HDMTX로 치료한 후 척수액 백혈구는 소실되었으나, candida glabrata 패혈증, 심한 위장 점막 출혈, 간질성 폐렴의 합병으로 사망하였다.

요약하면 1차 관해 2개월만에 중추신경계 단독 1차

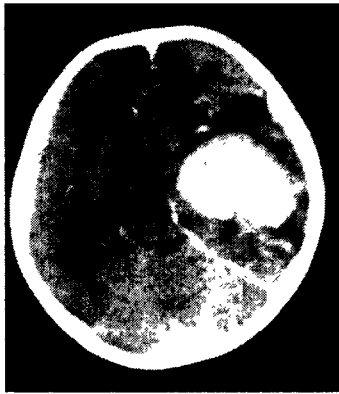


Fig. 1. Brain CT showed tumor mass in left temporal lobe

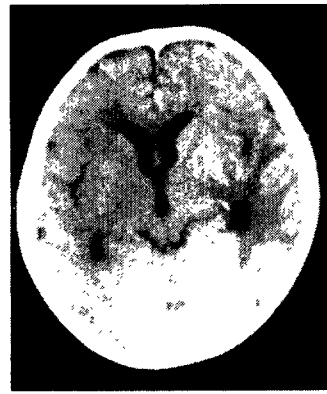


Fig. 2. Follow-up brain CT showed disappearance of the lesion after two weeks of intravenous high dose methotrexate therapy.

Table 1. Clinical Course of the Patient.

Diagnosis	ALL with CNS dis [*]	1st CNS rel [†]	2nd CNS rel [†]	3rd CNS rel [†]
Date of diagnosis	Dec 3, 92	Feb. 12, 93	Nov. 25, 93	Jul. 28, 00
Bone marrow involvement	blast 93%	No	No	No
CSF cell/mm ³ or Brain lesion	6,705	1,194	12, Brain mass	1,140
% in immature cell in CSF	90% (L3)	94% (L2, L3)	30%	80% (L1, L2)
protein/sugar (mm ³) in CSF	186/19	Not done	112/61	145/72
Tx for CNS disease	TIT ‡ /CSRT §	TIT	TIT/HDMTX	TIT/HDMTX
CSF cell/mm ³ after Tx & Date	3 on Dec 5	5 on Feb. 17	5 on Nov 26	9 on Aug. 4
Time from Tx to normal CSF	2 day	5 day	1 day	7 day
Tx response in brain CT			No mass at 2 wk	
Duration of Remission	2 mo	9 mo	80 mo	2 wk/died

*: disease, †: relapse, ‡: triple intrathecal, §: craniospinal radiation therapy, ||: high dose methotrexate

재발하여 척수강내 항암제 주입으로 2차 관해되고, 9개월 후 중추신경계 단독 2차 재발로 TIT/HDMTX 치료로 다시 3차 관해되어 6년 8개월 생존하였다. 이후 다시 중추신경계 단독 3차 재발되어 TIT/HDMTX 치료로 4차 관해되었으나 합병증으로 사망하였다(Table 1).

고찰

Mastrangelo 등⁴⁾은 중추신경계 백혈병의 전통적 진단 기준을 cerebrospinal fluid(CSF)내 세포 수가 $5/\text{mm}^3$ 이상이면서 아세포가 발견되거나 뇌신경 마비 증상이 있는 경우라고 하였다. 그러나 Mahmoud 등⁵⁾은 CSF내 세포 수가 $5/\text{mm}^3$ 이하이나 척수액의 원심분리 후 표본에서 아세포가 있을 경우의 장기생존율은 53%로서, CNS leukemia 환자의 49%보다는 높지만, 아세포가 전혀 발견되지 않는 경우의 75%보다 훨씬 낮았다는 보고로 보아, 방사선조사가 적용되는 중추신경계 백혈병의 정의는 앞으로 계속 연구되어야 할 것으로 생각된다. 본 증례에서는 네 번 모두 전통적 진단기준에 합당하였는데, 다만 아세포의 형태가 초기 L3형에서 후기 재발시 L1 혹은 L2 형으로 바뀌고, 두번째 재발시는 척수액 속의 아세포 출현과 함께 뇌실질내 종괴를 보였던 점이 특기할만한 소견이었다.

급성 림프구성 백혈병의 치료에 있어서, 중추신경계의 암세포 제거를 위한 치료방법으로는 MTX 단독 주입, 또는 MTX, Cytarabine, Hydrocortisone 세 가지 항암제를 척수강내에 주입하는 (TIT: triple intrathecal) 방법, 두개부 방사선조사 (CRT: cranial radiation therapy)/척수부 방사선조사 (SRT: spinal radiation therapy) 방법과 고단위 MTX 또는 Cytarabine을 정맥내로 투여하는 방법들이 단독 또는 병행하여 이용되고 있다. 고위험 환자군(HRG)에서 CRT 1800~2400 cGy와 TIT 5회 주입이 기본적인 (예방) 치료였으나, verbal IQ와 학습능력의 저하를 우려하여, CRT없이 치료 초기에 TIT 요법 5-10회, 후기에 8주 간격으로 12-15회 시행하였던 바, 림프종형과 T cell ALL이 아닐 경우, CRT 2400 cGy 와 5회의 IT 치료 성적과 비슷했다고 하였다. 또 이스라엘에서의 보고는 TIT 18회 치료군과 CRT 1800 cGy와 TIT 6회 치료를 병행한 치료군을 비교시 재발률은 각각 2/36, 3/39로 큰

차이가 없었다고 하였다.⁶⁾

중추신경계에 현성 질환이 없는 경우 두개부 방사선 조사는, 일반적으로 초기 말초혈액 백혈구 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 이상일 때, Philadelphia 염색체 양성일 때, 척수액을 원심분리해 도말한 표본에서 아세포가 보일 때,⁵⁾ 또 초진시 림프종양 증세를 보일 때, T cell ALL일 때 추천될 수 있다. 단, 1세 미만아는 둘 이후에 시행한다. 그러나 진단 초기부터 CNS를 침범한 경우, 두개부와 척수부를 모두 조사 (CSRT)하는 것이 훨씬 좋은 성적을 보인다고 한다.⁷⁾ Gelber 등²⁾은 관해된 급성 림프구성 백혈병 환자 518명에게 두개부 방사선 조사와 척수강내 항암제 투여 후, 197명의 표준위험군 환자 중 5명과 321명의 고위험 환자 중 26명이 CNS에서 재발되었는데 이들의 재발 후 평균 생존 기간은 22개월이고 오직 4명만이 25-71개월 이상 생존하였다고 하였다. 즉 중추신경계의 방사선 조사 후의 재발은 예후가 아주 불량하다고 생각된다.

중추신경계 백혈병의 치료에 있어, 주목할만한 연구는 관해유도시 또는 유지요법시 dexamethasone 치료군이 prednisolone 치료군보다 전신 재발과 CNS 재발의 빈도를 낮춘다는 보고들^{7,8)}과, 투여된 L-asparaginase가 CSF의 asparagine level을 낮춘다는 점이다.⁹⁾ 또 Balis 등¹⁰⁾의 연구보고는 Dexamethasone이 Prednisolone 보다 척수액으로 더 쉽게 침투된다고 하여 저자들은 모든 환자에게 Hydrocortisone 대신 Dexamethasone을 사용하였다.

CNS의 단독 재발시, CRT와 maintenance TIT보다 Craniospinal Radiation (CRST)의 생존율이 우수하다.⁶⁾ 일반적으로 CNS의 단독 재발인 경우, 재치료로 환자의 90%에서 재관해가 오나, 그 기간은 1-2년으로 짧고 다시 CNS 또는 골수, 고환에 단독 또는 동시 재발이 된다고 한다.¹¹⁾ 따라서, CNS에서 재발 되거나, 또는 초기부터 발증이 있는 경우, TIT치료로 척수액의 백혈병 세포가 소실된 후 CRT 2400-3000 cGy와 SRT 1200-1800 cGy 범위의 방사선을 조사^{11,12)}하거나, 뇌실내 약물투여,¹³⁾ High Dose MTX 정맥투여,¹⁴⁾ High Dose Ara-C 정맥투여 방법들이 시도되고 있다. 본 증례에서 질환의 초기 또는 재발시 전신 항암요법을 병행하였으나 항암제의 종류나 용량은 비슷하였으므로 중추신경계 백혈병에 대한 치료 방법에 따라 반응을 비교해 볼 수 있었다. 즉 초기 10회의 TIT 함암제 투여와 두개부와 척수부 방사선 조사를

끝낸지 3주만에 중추신경계에 재발하였고, 이 후 첫 6주 동안의 12회 TIT와 매 8주마다의 지속적인 TIT치료 중 다시 2차 재발을 보여 TIT/CSRT 및 지속적 TIT는 관해 기간이 1년 미만이었으며, 비록 재발되었으나 주기적 TIT/HDMTX 병행 요법후 관해기간이 80개월에 이른 점으로 보아 가장 효과적이었다고 생각된다. 특히, TIT 치료는 매번 똑같이 사용되었다는 점을 감안하면 HDMTX로 치료했을 때 가장 좋은 반응을 보인 것으로 판단된다. 또, 뇌 CT상의 종괴도 TIT와 HDMTX를 일주 간격으로 각각 2회 투여하는 치료로 2주 만에 완전 소실되었던 점도 인상적이었다.

결 론

저자들은 발견 당시부터 중추신경계 백혈병을 병발했고 호전 후, 다시 중추신경계에서만 세 번 재발하여 초진 후 7년 8개월만에 치료 중 사망하였던 환자의 중추신경계 치료 방법들과 관해 기간들을 비교시, 고용량 Methotrexate의 정맥투여와 척수강내 항암제 투여가 80개월이란 가장 긴 장기관해를 보여 향후 이 치료 방법에 대한 계속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Mahoney DH Jr, Shuster J, Nitschke R, Lauer SJ, Wimick N, Steuber CP, Camitta B: Intermediate-dose intravenous methotrexate with intravenous mercaptopurine is superior to repetitive low-dose oral methotrexate with intravenous mercaptopurine for children with lower-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 16:246-254, 1998
2. Gelber RD, Sallan SE, Cohen HJ, Donnelly M, Dalton V, Tobia F, Clavell LA, Tarbell NJ: Central nervous system treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term follow-up of patients diagnosed between 1973 and 1985. *Cancer* 72:261-70, 1993
3. Catherine P, Thierry P, Chantel R, Alain B, Jean MZ, Jean LB, Alain R, Xavier R, Elisabeth BL, Francois D, Chantal B, Jean L: Improved survival rate in children with stage III and IV B cell Non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French pediatric oncology society. *J Clin Oncol* 4:1219-1226, 1986
4. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H, D'Angio G: Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 14:191-4, 1986
5. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, Ribeiro RC, Sandlund JT, Crist WM, Pui CH: Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 329:314-319, 1993
6. Bleyer WA: Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 35:789-814, 1988
7. Silverman LB, Gelber RD, Kimball-Dalton V, Young ML, Sallan SE: Results of the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) consortium protocol 91-01 for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 92(suppl 1):483a, 1998
8. Bostrom B, Gaynon PS, Sather H, et al.: Dexamethasone (DEX) decreases central nervous system (CNS) relapse and improves event-free survival (EFS) in lower risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17 527A, 1998
9. Amadori S, Papa G, Avvisati G, Petti MC, Motta M, Salvagnini M, Meloni G, Martelli M, Monarca B, Mandelli F: Sequential combination of systemic high-dose Ara-C and asparaginase for the treatment of central nervous system leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2:98-101, 1984
10. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG: Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids; possible relationship to the preventing of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 5:202-207, 1987
11. Kun LE, Camitta BM, Mulhern RK, Lauer SJ, Kline RW, Casper JT, Kamen BA, Kaplan BM, Barber SW: Treatment of meningeal relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Result of craniospinal irradiation. *J Clin Oncol* 2:359-364, 1984
12. Land VJ, Thomas PRM, Boyett JM, Glicksman AS, Culbert S, Castleberry RP, Berry DH, Vats T, Humphrey GB: Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphocytic leukemia. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 56:81-87, 1985
13. Green DM, West CR, Brecher ML, Ettinger LJ, Bakshi S, Berger P, Parthasarathy KL, Freeman AJ: The use of subcutaneous cerebrospinal fluid reservoirs for the prevention and treatment of meningeal relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 4: 147-154, 1982
14. Gururangan S, Spoto R, Cairo MS, Meadows AT, Finlay JL: Outcome of CNS disease at diagnosis in disseminated small noncleaved-cell lymphoma and B-cell leukemia: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 18:2017-2025, 2000