

## 급성전골수성백혈병에서 백혈구성분채집술에 이은 치명적인 뇌출혈 2예

아주대학교 의과대학 혈액종양내과, <sup>1</sup>해부병리학과

오윤정 · 박소윤 · 김윤정 · 한동석 · 김현수  
최진혁 · 남동기 · 임호영 · 김호철 · 주희재<sup>1</sup>

### Two Cases of Fatal CNS Hemorrhage Following Leukapheresis in Acute Promyelocytic Leukemia

Yoon-Jung Oh, Sou-Yoon Park, Yoon-Jung Kim, Dong-Suk Han  
Hyun Soo Kim, Jin Hyuk Choi, Dong Ki Nam, Ho-Yeong Lim  
Hugh Chul Kim and Hee Jae Joo<sup>1</sup>

Department of Hematology-Oncology and <sup>1</sup>Department of Pathology,  
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The aim of this study is to report 2 cases of acute promyelocytic leukemia who died from intracranial hemorrhage following leukapheresis and to provide proper preventive measures against hemorrhage following leukapheresis. From 1994 to 1997, a total of twenty-six patients with leukemia underwent leukapheresis to control hyperleukocytosis at Ajou University Hospital. Two patients with acute promyelocytic leukemia received all-*trans* retinoic acid but developed drug-induced hyperleukocytosis. Shortly after leukapheresis, they died from intracranial hemorrhage. The risk factors for fatal hemorrhage are thought to be coexisting disseminated intravascular coagulation(DIC), thrombocytopenia aggravated by leukapheresis, exacerbated coagulopathy related to mechanical trauma through leukapheresis and the excess use of citrate during leukapheresis. To reduce the risk of the bleeding associated with leukapheresis, it is necessary to replace platelet sufficiently before and after leukapheresis and to give calcium to correct coagulopathy induced by excess citrate which is used as anticoagulant as well as the correction of disseminated intravascular coagulation. (Ajou Med J 1998; 3(1): 74~78)

**Key Words:** *Leukapheresis, Hyperleukocytosis, Acute promyelocytic leukemia, Intracranial hemorrhage, All-trans retinoic acid*

## 서 론

급성골수성백혈병 환자에서 백혈구아세포의 과도한 증가는 백혈구울체(leukostasis)를 유도하고 이로 인한 백혈구들의 응집은 혈관폐색을 일으키며, 백혈구아세포가 중추신경계나 폐를 침습, 파괴하여 뇌색전, 뇌출혈, 폐색전, 폐출혈 등을 일으키게 된다.<sup>1,2</sup> 말초혈액내 백

혈구아세포의 과도한 증가( $100,000/mm^3$  이상)는 급성골수성백혈병 환자의 20퍼센트 이하에서 발견되며 5퍼센트에서는 이로 인한 증상이나 징후가 발현이 되는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 이러한 과백혈구 증후군은 백혈병 환자의 사망의 치명적인 원인이며 내과적인 응급상황으로서 신속한 조치를 필요로 한다.

과백혈구 증후군의 치료방법으로는 우선 백혈구성분채집술(leukapheresis)을 통하여 백혈구 수를 신속히 감소시킨후 항암약물치료를 시작하는 것이 효과적인 것으

저자연락처: 오윤정, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주대학교병원 신경외과, Tel (0331) 219-5488-9

로 보고되고 있다.<sup>1</sup> 백혈구 성분채집술을 할 수 없는 경우에는 다량의 hydroxyurea를 투여하는 것으로 대처해 볼 수 있으나 약물투여 후 12~24시간 후에야 백혈구 감소의 효과를 볼 수 있다는 것과 백혈구아세포 용해로 인한 대사성 변화를 초래할 수 있다는 점에서 백혈구성분채집술보다 덜 효과적인 방법으로 생각되고 있다.<sup>3</sup>

그러나, 백혈구성분채집술이 비록 간단한 시술이라 할지라도 이와 관련된 심각한 출혈의 위험을 간과해서는 안 될 것이다. 저자 등은 백혈구성분채집술을 시행한 후 24시간 이내 사망한 급성전골수성백혈병 2예를 보고하고, 백혈구성분채집술이 뇌출혈에 미치는 위험요인과 이에 대한 예방법을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

1994년부터 1997년까지 아주대학교 병원에서 치료적 백혈구성분채집술이 시행된 26명의 백혈병 환자중 시술 직후 24시간 이내 뇌출혈이 발생하여 사망한 2예를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

백혈구성분채집술은 환자의 말초혈관이나 중심정맥도관을 사용하였고, 유속은 30~80 ml/min, citrate ratio는 15:1~25:1로 하였고 혈소판 수가 30,000/mm<sup>3</sup> 이하인 경우 25:1, 30,000~100,000/mm<sup>3</sup>인 경우 20:1, 100,000/mm<sup>3</sup> 이상인 경우 15~18:1로 조절하였다. 시술 시간은 카테터의 기능과 유속에 따라 변동될 수 있으나 대개 60분에서 120분이 소요되었다. 백혈구성분채집술은 Cobe spectra(Denver, CO)를 사용하였다.

## 증 례

### <증 례 1>

환 자: 김○자

나이 및 성별: 35세, 여자

주 소: 두통, 쉽게 멍이 듦.

현병력: 환자는 평소 건강하였으나 내원 2주 전부터 좌측 측두부의 두통이 있어 개인 병원에서 치료를 받아오던 중 최근 자신도 모르게 멍이 많이 들곤 하여 시행한 검사상 급성골수성백혈병 의심하에 본원으로 전원되었다. 내원 당시 전신 쇠약감, 두통, 어지러움, 운동시 호흡곤란이 있었다.

과거력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 60/

분, 호흡수 16/분, 체온 37.2°C였다. 의식은 명료하였고 사지에 많은 점상 출혈이 관찰되었다. 호흡음은 깨끗하였고 그의 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 본원에 내원 당시 시행한 혈액검사상 혈색소 9.2 g/dL, 백혈구 59,000/mm<sup>3</sup>, 혈소판 76,000/mm<sup>3</sup>였고 혈액 응고검사상 prothrombin time(PT) 22sec(INR 2.35), activated partial thromboplastin time(aPTT) 120 sec였으며, fibrinogen 83 mg/dL, FDP 10.0 ug/mL, D-Dimer 1.5 ug/mL였다. 말초 혈액 도말검사상 백혈구 아세포와 Faggot 세포가 관찰되었고 골수 조직검사상 급성전골수성백혈병(FAB, M3)으로 진단되었다.

치료 및 경과: 환자는 내원 당시 파종성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC) 및 출혈경향이 있어 이를 교정하기 위하여 신선동결혈장(fresh frozen plasma)과 동결침전제(cryoprecipitate)를 수혈하였고 내원 2일째부터 all-trans retinoic acid(ATRA) 40 mg/m<sup>2</sup>을 투여하기 시작하였다. 내원 9일째 백혈구 수는 108,800/mm<sup>3</sup>였고, 내원 10일째 518,000/mm<sup>3</sup>로 증가하여 ATRA에 의한 백혈구증다증으로 생각되어 신속히 백혈구 수를 감소시키기 위하여 백혈구성분채집술을 시행하였다. 내원 11일째 백혈구 수는 116,600/mm<sup>3</sup>로 감소되었으며 hydroxyurea 2.0 g을 투여하기 시작하였고 내원 12일째 백혈구 수는 110,800/mm<sup>3</sup>이었고 환자는 지속적인 두통과 시력저하를 호소하여 두번째 백혈구성분채집술을 시행하였다. 내원 13일째 백혈구 수는 76,800/mm<sup>3</sup>으로 감소하였으나 백혈구 울체에 의한 증상이 지속되는 것으로 생각되어 세번째 백혈구성분채집술을 시행하였다. 당일 오후 환자는 두통, 오심, 구토를 호소하였고 곧이어 의식의 소실이 있었으며 뇌 단층 촬영상 좌측 측두엽, 후두엽에 뇌출혈이 있었다. 환자의 의식은 회복되지 않았으며 내원 15일째 사망하였다.

### <증 례 2>

환 자: Aidam B.

나이 및 성별: 54세, 남자, 아일랜드인

주 소: 전신 쇠약감, 전신의 점상 출혈

현병력: 환자는 평소 협심증을 예방하기 위하여 아스피린을 계속 복용해 오던 환자로 내원 2주일 전부터 전신 쇠약감이 발생하고 내원 당일 전신의 점상 출혈이 발생하여 내원하였다. 내원당시 전신 쇠약감, 두통, 어지러움이 있었다.

과거력: 5세경부터 기관지 천식으로 투약해옴.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 140/90 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡 16회/분, 체온 36.4°C였고 의식은 명료하였고 전신에 점상 출혈성 반점이 있었다. 호흡음은 깨끗

곳하였으며 그외 특이 소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 본원에 내원 당시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 13.4 g/dL, 백혈구 20,000/mm<sup>3</sup>, 혈소판 14,000/mm<sup>3</sup> 였고 혈액 응고 검사상 PT 15 sec(INR 1.39), aPTT 30 sec, fibrinogen 147 mg/dL, FDP 20.0 µg/mL, D-Dimer 1.5 µg/mL 였다. 말초혈액 도말검사상 백혈구 아세포가 관찰되었고 내원 3일째 시행한 골수 조직 검사상 급성전골수성 백혈병(FAB, M3)으로 진단하였다.

**치료 및 경과:** 환자는 내원 당시 출혈 경향을 보여 이를 교정하기 위하여 혈소판을 수혈하였고, 내원 4일째부터 ATRA 50 mg/m<sup>2</sup>과 dexamethasone을 투여하기 시작하였다. 내원 6일째 두통 및 흉부압박감을 호소하였으며 백혈구 수는 90,400/mm<sup>3</sup>이었다. 환자는 곧 아일랜드로 귀국할 예정이었고 백혈구수가 증가추세에 있어 신속히 백혈구 수를 감소시키기 위해 백혈구성분채집술을 시행하였다. 시술 3시간후 두통, 구토후 의식이 소실되었으며 뇌 단층 촬영 및 부검 결과 우측 반구에

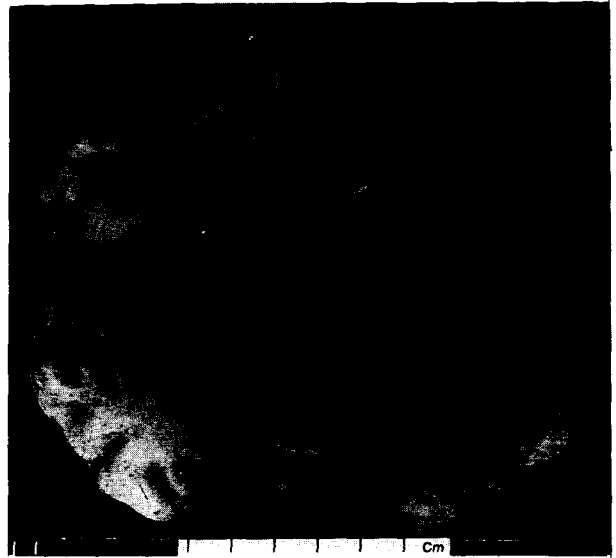


Fig. 1. Coronal section of brain shows intraparenchymal hemorrhage involving right basal ganglia, subarachnoid- and intraventricular hemorrhage.



Fig. 2. Brain parenchyma shows hemorrhage and packed immature myeloid cells(H-E, ×400).

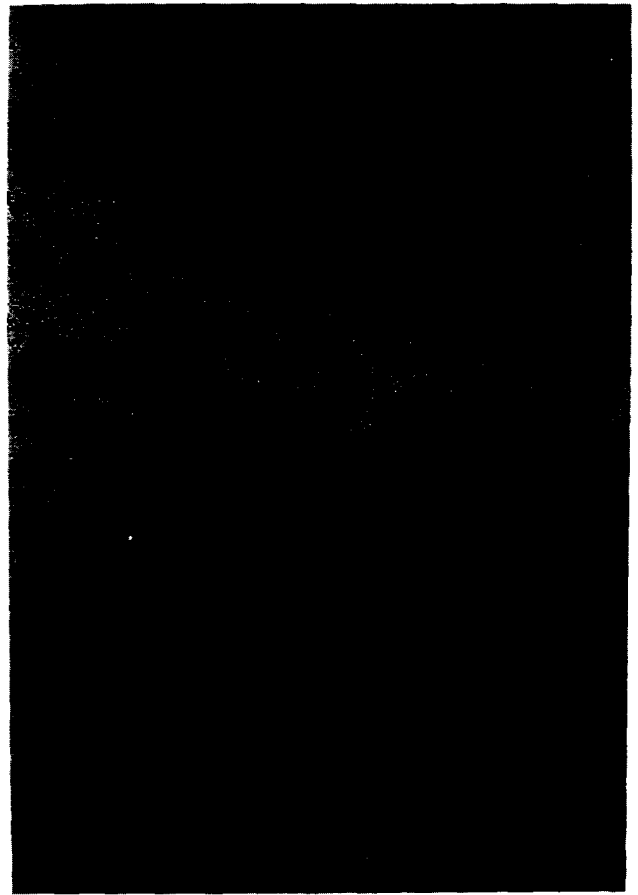


Fig. 3. Leptomeninges shows subarachnoid hemorrhage and packing of immature myeloid cells within leptomeningeal vessels(H-E, ×100).

거대한 뇌실질 출혈과 좌측 반구의 다발성 출혈이 관찰되었다(Fig. 1~3).

## 고 찰

급성골수성백혈병시 백혈구 수가  $100,000/\text{mm}^3$  이상으로 증가되면 백혈구 울체(leukostasis), 백혈구 침윤(leukocyte infiltration), 백혈병 혈전(leukemic thrombi) 등을 초래할 수 있고, 임상적으로는 현기(dizziness), 시력 불선명(blurred vision), 착란(confusion), 기면(somnolence) 등의 뇌증상과 빈호흡, 폐수종, 망막출혈, 간비종대 등이 나타난다. 백혈병에서 뇌출혈과, 항암화학요법 후 다량의 백혈구세포가 용해됨으로써 야기되는 심각한 대사성 합병증(과요산혈증, 과인산혈증, 저칼슘혈증, 파종성혈관내응고증 등)은 조기 사망의 원인이 되어 왔다. 이러한 치명적인 합병증을 예방하기 위해 보존적 치료인 충분한 수액의 보충과 알칼리화, allopurinol을 사용하여 왔으나 백혈구 울체시에는 백혈구 수를 감소시키는 방법이 필요하다. 백혈구성분채집술은 빠른 시간내에 효과적으로 백혈구 수를 감소시킬 수 있는 방법으로 최근 권장되고 있다. 백혈구성분채집술의 적응증은 첫째, 백혈구 수가  $100,000/\text{mm}^3$  이상이며 빠른 속도로 증가되는 급성골수성백혈병과 둘째, 백혈구 수가  $100,000/\text{mm}^3$  이상이면서 세포독성 약제를 사용하는 경우 약제 유발성 세포용해로 인한 대사성 합병증을 예방하고자 할 때 셋째, 백혈구 수가  $100,000/\text{mm}^3$  이상이면서 백혈구 울체나 백혈구 침윤의 증상이 있을 때 넷째, 약제나 비장적출에 반응하지 않는 모발상세포 백혈병(hairy cell leukemia) 등에 사용된다. 백혈구성분채집술 후 백혈구 울혈로 인한 증상은 완화되나 이 효과는 일시적인 것이다.<sup>4</sup> 따라서 궁극적으로 효율적인 항암치료가 동반되어야 한다. 백혈구성분채집술 이외에 다량의 hydroxy-urea를 사용하는데 이는 24시간에서 48시간 투여 후에 효과가 나타나는 단점이 있다. 또한 급성 백혈병의 관해요법으로 항암화학요법을 시작할 수 있으나 이 방법도 백혈구를 효율적으로 감소시키는데 소요되는 시간이 1~2주 지체되므로 더욱 빠른 백혈구 감소법이 필요하다.

2예의 증례는 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia)환자에서 All-trans retinoic acid(ATRA)에 의한 백혈구 증다증과 retinoic acid 증후군으로 백혈구성분채집술을 시행하였으나 치명적인 뇌출혈로 사망한 경우이다. 급성전골수성백혈병은 10% 정도 출혈로 인한 사망률이 있는 것으로 되어 있으며, 거의 모든 경우에서 파종성 혈관내 응고증을 동반하는데 이것은 비정상적인

전골수세포로 부터 조직인자와 유사한 procoagulant를 분비하기 때문이다. ATRA는 전골수세포의 분화를 촉진하고 파종성 혈관내 응고증으로 인한 출혈경향을 48시간이내에 호전시켜 급성전골수성백혈병의 치료에 혁신을 가져왔다. 관해유도치료로 ATRA를 투여한 뒤 세포독성항암치료로 공고요법을 시행하였을 때 재발율의 감소와 전반적 생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>5,6</sup> 그러나 ATRA의 부작용 중에서 백혈구증다증과 retinoic acid 증후군은 retinoic acid를 투여하는 환자의 약 절반 정도에서 일어나는 것으로 보고되고 있으며 대개 투여한지 1~2주 후에 발생한다. 또한, ATRA의 사용에도 불구하고 뇌출혈은 아직도 급성전골수성백혈병에서 조기사망의 주요 원인이 되고 있다. ATRA에 의한 백혈구증다증이 있을 때 어떻게 치료해야할 것인지에 대해서 아직까지 정립된 바는 없다. 고용량의 스테로이드를 조기에 투여하는 것이 retinoic acid 증후군의 진행을 성공적으로 막을 수 있다고 보고되고 있으며<sup>7,14,15</sup> 항암치료를 조기에 추가하거나 백혈구성분채집술을 이용하여 백혈구 수를 감소시키는 방법이 있다. 혹자는 백혈구 수가 정해진 한계를 초과하였을 때 조기에 항암치료를 추가하면 retinoic acid 증후군을 예방할 수 있다고 하였으나<sup>8</sup> Raymond등<sup>9</sup>은 항암치료를 받은 환자 중 임상적인 호전을 보인 경우는 없었으며 오히려 혈액응고능의 이상으로 인하여 임상적으로 악화되는 소견을 보여 다음과 같은 이유로 항암치료에 대한 이의를 제기하였다. 첫째, 조기사망의 원인이 백혈구증다증 자체보다는 출혈로 인한 것이며 둘째, 백혈구 수가 retinoic acid 증후군의 발생과 반드시 일치하지는 않고 셋째, 항암치료를 함으로써 이환율의 감소라는 ATRA의 잇점이 없어진다는 것이다. 백혈구성분채집술은 종전의 항암치료에 비해서 성적이 뒤떨어지거나 조기 사망률이 높지 않았던 결과를 보여 백혈구증다증을 조속히 치료할 수 있는 효과적인 치료 방법으로 제시되어 왔다.<sup>10</sup>

본 증례에서 뇌출혈의 원인을 보면 첫째, ATRA에 의한 백혈구증다증과 retinoic acid 증후군이 가장 중요한 원인이고 둘째, 파종성 혈관내 응고증의 악화로 인한 출혈성 경향이 있었다. 그러나 치명적인 뇌출혈이 백혈구성분채집술을 시행한 후 수 시간 이내에 발생하였다는 점에서 시술 자체의 위험에 대하여 생각해 보지 않을 수 없다. 백혈구성분채집술로 인한 출혈의 위험성은 시술 중 기계적인 마찰에 의해 파괴된 세포로부터 procoagulant들이 유리되어 응고능의 이상을 악화시키는 것과 관련이 있을 것으로 추정되며,<sup>11</sup> citrate에 의한 혈액응고능의 저하와 시술시에 일부 소실되는 혈소판도 위험요인으로 작용하여<sup>12</sup> 뇌출혈 등의 치명적인 출혈을 유발할 수 있다. 백혈구성분채집술에 따른 이같은 추가

된 출혈 위험을 감소시키기 위해서는 시술 전에 혈액 응고능을 정확히 파악하여 처치하고, 백혈구성분채집술을 시행하기 전과 시행한 직후에 감소된 혈소판을 충분히 보충해야 한다. 또한 Weinstein등<sup>13</sup>은 치료적 혈장교환술에서 calcium의 투여가 citrate 독성을 예방할 수 있을 것이라고 보고하였으며, 따라서 시술 중 이온화 칼슘의 양을 측정하여 calcium gluconate를 보충함으로써 혈액응고능의 저하를 예방 및 치료해야 하겠다.

### 결 론

저자들은 백혈구성분채집술을 시행한 후 수시간 이내에 사망한 급성전골수성백혈병 2예를 보고하는 바이며, 아울러 백혈구성분채집술에 따른 출혈의 추가적인 위험을 예방하기 위해서는 파종성 혈관내 응고증으로 인한 응고능의 이상을 교정하는 것 이외에 혈소판의 충분한 수혈과 칼슘제제의 투여등 적극적인 지지요법이 필요하다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Ernest B, Marshall AL, Barry SC and Thomas JK: Williams Hematology. 5th ed, New York, McGraw-Hill, 1978, pp283
2. G Richard L, Thomas CB, John F, Fhon WA and John NL: Wintrobe's Clinical hematology. 9th ed, Philadelphia, London, International Copyright Union, 1993, pp1923
3. Michael CB and Paul PC, et al: Current therapy in hematology-Oncology. 5th ed, St. Louis, Mosby-Year book, 1995, pp260-261
4. 김상인, 조한익, 한규섭: 수혈의학, 1st, 서울, 고려의학출판사, 1993
5. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H, Asou N, Kobayashi T, Kuriyama K, Ohmoto E, Sakamaki H and Tsubaki K: All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed Acute promyelocytic leukemia. Blood 85: 1202-6, 1995
6. Hernandez P, Carnot J, Dorticos E, Espinosa E, Gonzalez a,

- Hernandez H, Nordet I, Perez A, Valdes C and Vergard B: Treatment of promyelocytic leukemia with retinoic acid. Sangre-Barc 39: 357-63, 1994
7. Vahdat L, Maslak P, Miller WH, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA and Warrell RP: Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. Blood 84: 3843-9, 1994
8. Castaigne S and Degos L: Treatment of acute promyelocytic leukemia by all trans retinoic acid. C-R-Seances-Soc-Biol-Fil 189: 515-20, 1995
9. Raymond P, warrell, Peter Maslak, Anna eardley, Glenn Heller, Wilson H Miller and Stanley R Frankel: Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: an update of the New York experience. Leukemia 8: 929-933, 1994
10. Hwang WL, Gau JP, Chen MC and Young JH: Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: successful control of hyperleukocytosis and leukostasis syndrome with leukaphereses and hydroxyurea. Am-J-Haematol 43: 323-4, 1993
11. Linda Vahdat, Peter Maslak, Wilson H Miller, anna Eardley, Glenn Heller, David A Scheinberg and Raymond P Warrell: Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: Impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR- $\alpha$  isoform, and CD13 Expression in patients treated with all-trans retinoic acid. Blood 84: 3843-3848, 1994
12. Bohm R and Borberg H: The safety of apparative cytapheresis. Infusionsther Klin Ernahr 14(Suppl 4): 18-27, 1987
13. Weinstein R: Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. J Clin Apheresis 11: 204-10, 1996
14. Marinakis T: A recently recognized entity associated with the treatment of acute promyelocytic leukemia: the retinoic acid syndrome. Haematologica 78: 192-4, 1993
15. al-Bahar S, Pandita R and Hoffbrand AV: Bilateral osteonecrosis of the head of the femur complicating acute promyelocytic leukemia: a sequel to treatment of retinoic acid syndrome with dexamethasone. Acta-haematolo 96: 88-91, 1996