



김혜리 교수  
서울아산병원 소아청소년과



## 대한혈액학회에서 제공하는 2017년 의학정보

### 소아 급성림프모구백혈병

백혈병은 혈액을 만들어 내는 골수에서 발생하는 혈액 암이며, 적절한 치료를 받지 못하면 경과가 빠르게 악화되는 치명적인 암입니다. 소아백혈병은 소아암의 50%이상을 차지하고 있습니다. 2세부터 발생빈도가 증가하여 3~6세 사이에 가장 많고 이후 연령에서는 차츰 감소합니다. 국내에서는 매년 400명 정도가 발생하는 것으로 보고되고 있습니다. 세포의 형태와 경과에 따라 급성과 만성으로 나누는데 소아의 경우 95%이상이 급성입니다. 소아급성백혈병에는 급성림프모구백혈병과 급성골수성백혈병이 있으며, 약 66%가 급성림프모구백혈병입니다.

백혈병의 원인은 현재까지 명확하게 밝혀져 있지 않습니다. 관련이 있다고 알려진 환경적인 요인으로는 바이러스 감염, 약물, 방사선, 화학요법, 벤젠 노출력 등이 있으나 일관된 현상은 아닙니다. 다운증후군 소아에서는 일반인보다 백혈병의 위험이 10~20배 높다고 알려져 있고, 염색체가 불안정한 질환 (블룸증후군, 판코니빈혈 등)이나 선천면역결핍증이 있는 환아에서도 백혈병의 발생이 증가합니다.

1950년대부터 시작된 소아 급성림프모구백혈병에 대한 치료는 병태생리학적인 연구의 발전, 여러 기관에서 시행한 항암화학요법과 약물이 잘 전달되지 않는

곳에 대한 치료법의 개발 및 보조요법의 발달에 따라 현재 80~90%에 이르는 생존율을 보이게 되었습니다. 장기 생존해 있던 환자들에게서 중추신경계 및 고환에서 재발이 잘 되는 것을 발견하여 이 두 장기에 항암제가 잘 통과할 수 없는 장벽이 있다는 점을 알게 되었는데, 중추신경계의 재발을 막기 위해서 방사선치료가 도입되었고, 고환의 재발을 막기 위하여 남자는 여자보다 1년을 더 치료하게 되었습니다. 이러한 치료로 많은 환자에서 장기 생존이 가능하게 되었으나, 이 중 방사선치료를 받은 환자에서 인지능의 저하, 내분비계 이상이 뚜렷하다는 점을 알게 되면서 방사선치료보다는 척수 강 내로 직접 약물을 투여하여 중추신경계 예방을 하게 되었습니다. 유지요법의 치료 기간도 반복적인 연구를 통하여 현재는 '남자 3년, 여자 2년'이 표준으로 자리잡게 되었습니다.

급성백혈병은 혈액세포의 질환으로 진단 시 이미 전신에 퍼져있는 상태입니다. 따라서 고형암과 다르게 병기를 나누지 않고 재발의 위험도를 평가하여 위험군을 나누어 치료를 합니다. 재발의 가능성이 적은 표준위험군에는 독성이 적은 치료지침을 사용하여 합병증과 후유증을 줄이며, 고위험군에는 보다 강력하고 집중적인 치료를 시행하여 치료 성공률을 높이는 노력을 하고 있습니다. 소아의 급성림프모구백혈병에는 다양한 예후인자가 알려져 있는데, 가장 일반적으로 사용하고 있는 예후인자는 진단 시의 연령과 백혈구 수입니다. 표준위험군은 진단 시 연령이 1세~9세 사이이면서 진단 시 백혈구 수가 50,000/uL 미만인 경우이며, 그 외의 환자는 고위험군입니다. 이외에도 초기치료에 대한 느린 반응, T세포 면역표현형, 종양세포의 염색체수가 45개 미만, 종양세포에 필라델피아 염색체가 있는 경우, MLL 재배열이 있는 영아 백혈병인 경우, 관해 유도 후 미세잔존암 세포가 0.01%이상인 경우에도 불량한 예후인자입니다. 최종적인 위험군의 분류는 대개 관해 요법 종료 시에 판단하게 되며, 치료 기관마다 약간 다를 수 있

습니다. 이러한 예후인자에 대한 연구는 지속되고 있으며, 불량한 예후인자에 대한 새로운 정보가 추가되고 있어 위험군 분류 기준 및 치료 계획은 조금씩 변화하고 있습니다.

소아 급성림프모구백혈병의 치료는 일반적으로 관해 유도, 공고 및 강화요법, 중추신경계 예방치료, 유지요법으로 나눌 수 있습니다. 완전 관해란, 백혈병에 의한 증상이 없어지고 조혈 기능이 정상적으로 회복되며 관해 요법 종료 시 시행한 골수검사서 백혈병 세포가 5%미만인 상태입니다. 관해 유도란 완전 관해를 획득하기 위해 받는 초기 화학요법으로 중요한 약제로 빈크리스틴, 스테로이드, 아스파라기나제, 다우노마이신이 있습니다. 이들 약제의 병합요법을 4주간 시행 받으면 치료 종료 시 환자의 97%이상이 완전 관해에 도달합니다. 완전 관해는 백혈병 세포가 모두 사라진 상태가 아니며, 진단 시 전체 백혈병 세포 수 (약 1012개)에 비해 대략 100분의 1로 감소된 상태이나, 아직 약 100억개의 백혈병 세포가 체내에 남아 있습니다. 따라서 다음 단계의 항암치료를 지속하지 않으면 재발하게 됩니다.

관해 후 치료 일정 및 약제 조합은 관해 시의 반응 및 재발위험도에 따라 달라질 수 있습니다. 공고 및 강화요법에서는 관해 유도에서 사용된 항암제와 다른 종류의 항암제를 병합하여 치료효과를 높이는 단계입니다. 소아 급성림프모구백혈병은 골수뿐 아니라 중추신경계에서 재발할 수 있으며, 중추신경계의 재발은 골수재발이 뒤따르기 때문에 예방적 치료가 매우 중요합니다. 최근에는 방사선치료의 후기 합병증을 줄이기 위해 중추신경계에 재발한 경우를 제외하고는 대부분의 경우에 척수강 내 항암제 투여 및 고용량 엠티엑스 주사요법 등을 효과적으로 사용하고 있습니다. 마지막 단계인 유지요법은 멀캅토피린을 매일, 메토티렉세이트를 1주일에 1회 경구로 복용하여 2년에서 3년간 시행됩니다. 한 달에 1회 빈크리스틴과 단

기간 스테로이드요법을 하기도 합니다. 소아 급성림프모구백혈병은 70~80% 정도의 환자에서는 항암치료만으로 치료가 진행됩니다. 그러나 불량한 예후 인자를 가지고 있어 재발의 위험이 높다고 판단되는 경우에는 첫 번째 관해가 왔을 때에도 조혈모세포이식을 고려하게 됩니다. 재발된 경우에는 재관해유도 치료 후 화학요법을 지속하거나 적합한 공여자가 있는 경우 조혈모세포이식을 시행하기도 합니다.

최근에는 고전적인 항암제 외에도 새로운 치료 기전을 이용한 약제들이 도입되고 있습니다. 이 중에서도 글리벡은 필라델피아 염색체 양성 급성림프모구백혈병에서 효과가 확인되어 대표적으로 사용되고 있는 표적치료제입니다. 이 외에도 다사티닙, 룩소리티닙 등의 새로운 표적 치료제들이 연구되고 있으며, 필라델피아 염색체가 없지만 필라델피아 양성 급성림프모구백혈병과 비슷한 성격을 보이는 아형도 확인되어 해외에서는 글리벡이나 다사티닙의 치료가 시도되고 있습니다.

전체적인 완치율은 높지만 재발하거나 불응성인 소아 급성림프모구백혈병 환자의 치료는 아직 매우 어려운 상태입니다. 조혈모세포이식을 시행해도 약 40%의 생존율만을 기대할 수 있습니다. 이러한 환자들에서 해외에서는 새로운 치료 요법이 시도되고 있는데, 단일클론항체치료법이나 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료 등이 임상시험 혹은 치료에 도입되기 시작한 상태입니다. 단일클론항체는 면역세포와 종양세포를 연계하여 종양세포에 선택적으로 면역반응을 유도하도록 만들어진 약제입니다. 단일클론항체 중에서 블리나투모맵 (blinatumomab)은 특히

난치성/재발성 급성림프모구백혈병에서 효과가 보고되고 있으며 국내에도 도입되기 시작하였습니다. CAR T 세포 요법은 환자의 T 세포를 변화시켜 암세포 표면의 특정 단백질을 공격하는 면역 요법의 일종으로 해외에서 주로 재발한 환자를 대상으로 임상시험을 진행중인 단계입니다.

소아 급성림프모구백혈병은 과거에는 상상하지 못했을 정도의 높은 완치율을 보이고 있지만, 아이러니하게 그런 점에서 어려움이 있는 질환입니다. 왜냐하면 이미 생존율이 높기 때문에 추가적으로 완치율을 높이기 위해서는 상당히 세밀한 연구가 필요하기 때문입니다. 또한 지금까지는 고전적인 항암제의 조합으로 생존율의 향상이 가능하였지만, 추가적인 발전을 위해서는 개인별 질환 특성을 유전자 수준에서 고려한 치료와 성인에서와 같은 표적항암제, 면역치료제 등이 필요한데, 아직 소아에서는 새로운 약제를 사용하는 데 대한 규제와 장벽이 매우 높습니다. 특히 소아를 대상으로 한 신약 개발이나 임상시험은 매우 제한되어 있습니다. 향후 소아암 환자들에게도 새로운 치료법을 빨리 적용할 수 있는 방안이 마련되어야 할 것입니다.

앞으로 급성림프모구백혈병의 생존율을 더욱 향상시키기 위해서는 이 질병의 생물학적 특성을 보다 잘 이해하고, 재발의 위험이 높은 환아군을 미리 알아낼 수 있는 방법을 개발하여야 하며, 치료 실패의 원인을 규명해 나가야 할 것입니다. 또한 현재 치료법의 독성을 극복하고, 재발된 환아들을 효과적으로 완치시킬 수 있는 새로운 치료법을 찾아내야 할 것입니다.

\* 2017년 '의학정보'의 주제 및 필진 선정과 원고 제공은 대한혈액학회를 통해 진행되고 있습니다. 도움 주시는 학회 관계자분들[대한혈액학회 김철수 회장님(인천광역시의료원장), 김형준 이사장님(화순전남대병원장), 장대영 교육이사님(한림대평촌성심병원)]께 진심으로 감사드립니다.