

급성신부전에서 저용량의 All-trans Retinoic Acid로 관해 유도에 성공한 급성전골수성백혈병 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

박혜원 · 최주현 · 이단비 · 구동희 · 구자은 · 김세희 · 이제환 · 이정희 · 이규형

Low-dose All-trans Retinoic Acid for Remission Induction of Acute Promyelocytic Leukemia in Acute Renal Failure

Hye Won Park, M.D., Ju Hyun Choi, M.D., Danbi Lee, M.D., Dong Hoe Koo, M.D., Ja Eun Koo, M.D., Sai Hui Kim, M.D., Je Hwan Lee, M.D., Jung Hee Lee, M.D. and Kyoo Hyung Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

All-trans retinoic acid (ATRA) is the standard induction treatment for acute promyelocytic leukemia (APL). Renal involvement sometimes necessitates a dose reduction or discontinuation of induction therapy for hematological malignancies. We report here on a case of APL that achieved complete remission with low-dose ATRA treatment despite the patient's acute renal failure. A 42-year-old woman presented with a 2 month history of ecchymosis and she was subsequently diagnosed with APL. During induction treatment with ATRA and idarubicin, oliguria developed and her azotemia rapidly progressed. Because of the progressive deterioration in her general condition, the patient was transferred to the intensive care unit. We started renal replacement therapy for her acute renal failure and we discontinued ATRA treatment. Her urine output started to increase, and there was an improvement in the patient's general condition. We resumed low-dose ATRA treatment. She achieved complete remission after 52 days of treatment. (*Korean J Hematol* 2006;41:105-109.)

Key Words: All-trans retinoic acid, Renal insufficiency, Acute promyelocytic leukemia

서론

급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)은 대부분의 경우에서 t(15:17)과 연관된 promyelocytic leukemia (PML) 유전자와 retinoic acid receptor α (RAR α) 유전자간의 융합이 동반되며, 세포분화유도제인 all-trans retinoic acid (ATRA) 투여 시

높은 관해율을 보이는 독특한 임상적 특성을 갖고 있다.^{1,2)} 1986년 이후로 많은 임상연구 결과 ATRA 45~100mg/m²/day 투여로 85% 이상의 APL 환자에서 완전 관해를 유도할 수 있다고 알려져 있다. 혈액암 환자 관해유도 치료 시, 때로는 신장기능 저하로 약의 용량을 감량하거나 중단해야 할 필요가 있게 된다. 저자들은 급성전골수성백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행 받던 도중 급성신부전이 발생한 환자에서 저용량의

접수 : 2006년 3월 20일, 수정 : 2006년 5월 12일
승인 : 2006년 6월 9일
교신저자 : 이규형, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
☎ 138-736, 서울아산병원 내과
Tel: 02-3010-3210, Fax: 02-3010-6961
E-mail: khlee2@amc.seoul.kr

Correspondence to : Kyoo Hyung Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center
388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3210, Fax: +82-2-3010-6961
E-mail: khlee2@amc.seoul.kr

Table 1. Laboratory datas during remission induction therapy

	D1	D17	D19	D21	D24	D27	D33	D52	D58
WBC (/ μ L)	13,600	5,400	2,800	2,200	900	400	2,300	8,500	7,300
BUN (mg/dL)	9	20	31	37	46	153	142	68	30
Cr (mg/dL)	0.8	1.6	2.6	4.8	2.4	7.2	9.9	7.1	3.7
Amylase (U/dL)	58			441	221		136	96	
Lipase (U/dL)	3			199	99		69	50	
FDP (mg/dL)	40	320			320	10			
D-dimer (ug/dL)	30.40	51.60			27.20	3.50			

Abbreviations: WBC, white blood cells; Cr, creatinine BUN, blood urea nitrogen; FDP, fibrin degradation product.

ATRA 투여로 완전 관해 유도에 성공한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 조○○, 여자, 42세

주 소: 하복부 통증

과거력 및 가족력: 3년 전 난소낭종파열(ovarian cyst rupture)로 외부병원에서 수술 받았고, 3개월 전 제왕절개술로 출산하였다.

현병력: 내원 2개월 전부터 양하지에 쉽게 멍이 들었으나 특별한 치료 없이 지내던 중 내원 3일 전 하복부 통증으로 외부병원 방문하였고 말초혈액검사상 급성 전골수성백혈병 의심하에 본원으로 전원되었다.

신체검사소견: 내원 당시 혈압 139/85mmHg, 맥박수 97회/분, 체온 36.3°C였고, 급성병색을 보였으며, 결막이 창백하였던 것 외에는 특이소견 없었다.

혈액검사소견: 말초혈액검사상 혈색소 8.3g/dL, 헤마토크리트 24.8%, 백혈구 13,600/ μ L (전골수구 50%, 골수구 8%, 후골수구 7%, 림프구 35%), 혈소판 64,000/ μ L이었고, 프로트롬빈시간 1.19INR, 부분프로트롬빈시간 38.6초로 혈액응고검사는 정상범주였다. 섬유소원은 감소되어(91mg/dL) 있었고, 섬유소원 분해산물은 증가되어(320 μ g/dL) 있었다. 혈청생화학검사상 혈액요소 질소 9mg/dL, 크레아티닌 0.8mg/dL, 요산 3.2mg/dL, 총단백 8.1g/dL, 알부민 4.5g/dL, 총빌리루빈/직접빌리루빈 0.8/0.1mg/dL, 칼슘/인 9.5/3.9mg/dL, 유산 탈수소효소 1027IU/L, AST/ALT 41/15IU/L, alkaline phosphatase 92IU/L, amylase/lipase 58/3 U/L였다.

골수검사소견: 형태학적 소견상 세포충실도는 95%

였고 미성숙세포가 2.4%, 전골수구가 77.2%였다. 면역표현형검사서 CD33 (99.8 %)과 CD13 (98.6 %)이 양성 발현되었다. 염색체검사서 46,XX,t(15:17)(q22:q21)[20]이었고, 역전사중합효소연쇄반응검사에 의해 PML-RAR α 양성이 확인되었다.

치료 및 경과: 급성전골수성백혈병 진단 후 1병일째부터 ATRA 45mg/m²/day 투여를 시작하였고, 3병일째 idarubicin 12mg/m²/day을 시작하여 4일간 정주하면서 관해유도요법을 시작하였다. 16병일째 골수검사 결과 세포충실도는 95%였고, 전골수구가 77.2%에서 1.2%로 감소하였고 50% 이상에서 성숙백혈구로 이행하는 중간단계의 세포들로 구성되어 있었다. 17병일째 환자는 좌하복부 통증을 호소하였고 생화학검사상 크레아티닌이 0.7mg/dL에서 1.6mg/dL로 증가되었다. 19병일째 크레아티닌은 2.6mg/dL로 더 증가되었다(Table 1). 환자는 좌하복부 통증을 계속 호소하였고, 생화학검사상 CRP 20.3mg/dL로 상승되어 있어 복강 내 감염을 의심하여 항생제 투여를 시작하였고, 복부초음파 검사를 시행하였다. 초음파 결과, 좌상복부의 소장 장간막의 에코가 증가되어 있고 주변의 침윤 소견을 보였다. 20병일째 환자는 복부 전체의 압통과 반동압통을 호소하여 급성복증을 배제하기 위하여 응급으로 CT 검사를 시행했다. CT 결과 소장 장간막을 따라 체액의 집적과 다수의 림프절종대와 함께 복수가 관찰되었으며, 양쪽 신장의 크기가 증가되어 있으면서 조영 증강이 저하되어 있었다. 생화학검사서 범발성혈관내응고증(fibrinogen 513, FDP 320 이상, D-dimer 51.6) 소견이 동반되어 있어 이와 연관된 복강 내 출혈로 판단하고 혈소판 수혈하면서 보존적 치료를 하기로 하였으며 ATRA 투여를 중단하였다. 21병일째 소변량이 급격히

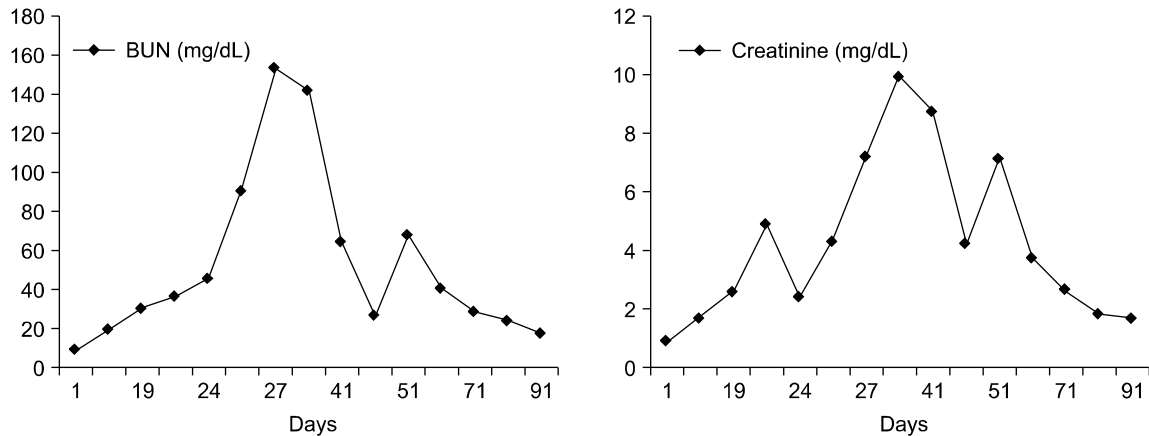


Fig. 1. The time course of change of BUN and creatinine during remission induction therapy.

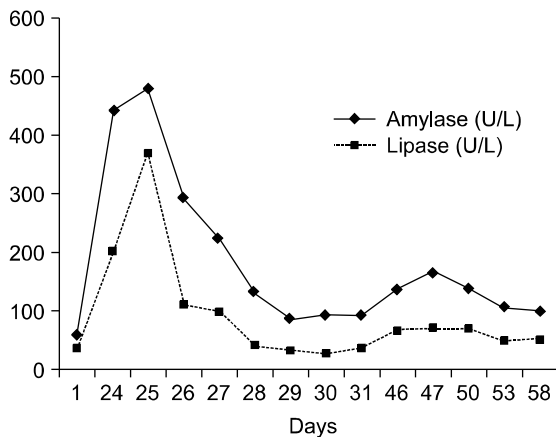


Fig. 2. The time course of change of amylase and lipase during remission induction therapy.

감소하면서 크레아티닌이 4.8mg/dL로 증가되었다(Fig. 1). 동시에 환자는 호흡곤란을 호소하면서 산소포화도가 낮아져 중환자실로 옮겨서 기관삽관 후 인공호흡치료를 시작하고, 급성신부전에 대하여는 지속적인대치요법(continuous veno-venous hemodiafiltration)을 시작하였다. 24병일째 발관(extubation)을 할 수 있었다. 환자가 심한 요통과 좌측복통을 호소하여 생화학검사를 실시하였고 amylase/lipase 441/199U/L로 상승되어 급성췌장염의 가능성이 있었다(Fig. 2). 이후 환자는 계속적으로 통증을 호소하여 27병일째 CT 검사를 다시 시행하였고, 췌장의 종창과 췌장주위의 침윤 소견을 보여 급성췌장염에 합당하였다. 치료적 금식과 진통제 투여하면서 점차 통증이 감소하였고 amylase, lipase를

추적하였을 때 감소 추세를 보였다. 혈액투석을 지속적으로 시행하면서 크레아티닌이 7.5~9.2mg/dL 정도로 상승되어 있었던 상태였다. 관해 유도를 위해 투여하던 ATRA를 중단한 지 2주가 경과하여 33병일째 ATRA 투여를 재개하면서 용량을 감량하여 40mg/day로 투여하기로 하였다. 점차 소변량이 증가하기 시작하였고 48병일째 소변량이 2,200cc/day로 측정되어 혈액투석은 중단하기로 하였다. 52병일째 골수검사를 시행하였고 완전 관해가 확인되었다. 53병일째 ATRA 투여를 중단하였다. 이후 점차적으로 크레아티닌이 감소 추세를 보이며 정상화되었다. 현재 환자는 관해 후 anthracycline을 근간으로 한 2회의 공고요법을 종료한 상황으로 지속적인 완전 관해 상태를 유지하고 있다.

고 찰

ATRA는 vitamin A 유도체로서 95% 이상이 혈장 단백질과 결합하고 간에서 시토크롬 P450 효소에 의해 대사되며 소변과 대변을 통해 배설된다. 따라서 신장기능이 저하되어 있는 환자에게 투여할 때는 약의 용량을 감량해야 한다.³⁻⁵⁾ 신장기능 저하 또는 투석이 ATRA의 약동학에 어떤 영향을 미치는지는 아직 불명확하다. 또한 적절한 용량에 대한 연구가 시행되지 않았기 때문에, 실제 임상에서 사용할 때는 주의 깊게 25mg/m²/day를 투여할 것을 권장하고 있다. Castaigne 등⁶⁾의 연구 결과 25mg/m²/day의 용량으로 ATRA 투여하였을 때 완전 관해를 유도하는데 효과적이었다. Chen 등⁷⁾의 연구에서는 15~20mg/m²/day의 저용량 투여군

과 $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 의 용량을 투여한 군을 비교하였는데, 저용량 투여군에서 완전 관해를 유도하는 비율은 비슷했던 반면 부작용이 유의하게 감소한 결과를 보였다. 부작용을 줄이기 위해 저용량의 ATRA 투여가 한 방법이 될 수 있음을 제시한 연구였으나, 아직 더 많은 연구를 필요로 한다. Kimitaka 등⁸⁾은 투석을 받는 급성 전골수성백혈병 환자의 치료에서 ATRA의 약동학에 관한 연구를 수행하였다. 2명의 환자가 신부전 때문에 치료 초기부터 저용량의 ATRA (각각 $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$, $13\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$)를 투여 받았고 치료 도중 심각한 독성은 발견되지 않았다. 두명 모두에서 완전 관해가 유도되었다. 이 연구 결과를 볼 때 저용량의 ATRA 투여가 투석을 받는 급성전골수성백혈병 환자의 치료에 효과적이라고 생각되지만, 적절한 용량 결정을 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

본 증례는 ATRA 투여 후 21병일째 급성신부전이 발생한 경우이다. 급성신부전은 백혈병 관해 유도 중 발생한 범발성혈관내응고증과 연관된 복강 내 출혈에 의한 콩팥전질소혈증(prerenal azotemia)이 원인인 것으로 평가하였다. 급성전골수성백혈병에서 완전 관해 유도에 중요한 치료 약제가 ATRA인데, 본 증례는 관해유도요법 중 발생한 급성신부전으로 중간에 ATRA 투여를 중단하였으며, 이후 환자상태가 호전되어 ATRA의 재투여를 고려하게 되었다. 하지만 신부전이 동반된 경우에서의 ATRA 적정투여용량에 대해서는 정립된 보고가 없었기 때문에 현재까지 보고된 몇몇 연구를 토대로 하여 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 의 용량으로 33병일째 ATRA 투여를 재개하였다. 52병일째 골수검사를 시행하였고 완전 관해가 확인되었다.

본 증례에서 한 가지 더 주목할 점은 관해유도요법 중 급성췌장염이 발생한 것이다. ATRA의 드문 부작용 중 하나가 급성췌장염이다.⁹⁾ 문헌에 따르면 급성췌장염의 가능한 원인은 고중성지방혈증이다.⁹⁾ 하지만 ATRA 치료 도중 명백한 고중성지방혈증 없이 급성췌장염이 발생한 증례에 대한 보고가 있었고,¹⁰⁾ 본 증례에서도 혈중 콜레스테롤과 중성지방 수치는 정상범위에 있었다. 본 증례는 금식과 단백분해효소억제제(protease inhibitor) 사용으로 치료되었다.

본 증례를 통해 신장기능이 저하된 환자와 신부전으로 혈액투석을 받는 환자에서 ATRA 용량을 조절하여 사용함으로써 급성전골수성백혈병의 완전 관해 유도가 가능할 수 있음을 확인하였다.

요 약

ATRA는 급성전골수성백혈병 치료에 있어 중요한 역할을 하고 있으며 가장 널리 사용되고 있다. 완전 관해 유도 시 때로는 신장기능 저하로 약의 용량을 감량하거나 중단해야 할 필요가 있게 된다. 신장기능 저하 또는 투석이 ATRA의 약동학에 어떤 영향을 미치는지 아직 불명확하고, 현재 신부전에서 ATRA의 확립된 투여 용량이 없는 실정이다. 저자들은 급성전골수성백혈병으로 진단받고 관해유도요법을 시행받던 도중 급성신부전이 발생한 환자에서 저용량의 ATRA 투여로 완전 관해 유도에 성공한 1예를 경험하였다. 신부전 발생 후 ATRA를 일시적으로 중단한 이후, $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 의 저용량으로 ATRA 투여를 재개하였고 완전 관해가 유도되었다. 현재 신부전에서 ATRA의 확립된 투여 용량이 없는 상황으로, 저용량의 ATRA 투여로 완전 관해가 유도되었다는 측면에서 그 임상적 중요성이 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Warrell RP Jr, de The H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:177-89.
- 2) Tallman MS, Anderson JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-8.
- 3) Regazzi MB, Iacona I, Gervasutti C, Lazzarino M, Tama S. Clinical pharmacokinetics of tretinoin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:382-402.
- 4) Muindi JR, Frankel SR, Huselton C, et al. Clinical pharmacology of oral all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Res* 1992;52:2138-42.
- 5) Adamson PC. All-trans-retinoic acid pharmacology and its impact on the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Oncologist* 1996;1:305-14.
- 6) Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, et al. Effectiveness and pharmacokinetics of low-dose all-trans retinoic acid ($25\text{mg}/\text{m}^2$) in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1993;82:3560-3.
- 7) Chen GQ, Shen ZX, Wu F, et al. Pharmacokinetics and efficacy of low-dose all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leu-*

kemia 1996;10:825-8.

- 8) Takitani K, Nagai K, Kande E, et al. Pharmacokinetics of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia patients on dialysis. Am J Hematol 2003; 74:147-8.
- 9) Hatake K, Uwai M, Ohtsuki T, et al. Rare but important adverse effects of all-trans retinoic acid in

acute promyelocytic leukemia and their management. Int J Hematol 1997;66:13-9.

- 10) Teng HW, Bai LY, Chao TC, Wang WS, Chen PM. Acute pancreatitis during all-trans-retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in a patient without overt hypertriglyceridemia. Jpn J Clin Oncol 2005;35:94-6.
-