



## 백혈병(Leukemia) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

혈액암은 인체에서 가장 성장속도가 빠른 혈액세포에서 발생하는 암이다. 그동안 혈액암의 치료에는 화학항암제를 근간으로 한 항암화학요법이 가장 큰 치료효과가 있었다. 하지만 최근 10여년에 걸쳐 새로운 치료법이 개발되면서 현재 조혈모세포이식과 함께 표적항암제들도 치료성적 향상에 크게 기여하고 있다.

혈액암 중 백혈병은 혈액 또는 골수 속에 있는 혈액세포(특히 백혈구)가 비정상적으로 무한 증식하는 혈액종양의 일종이다. 즉 제대로 성숙하지 못한 백혈구가 대량으로 혈액 속에 존재하는데, 이는 정상적인 백혈구세포의 수를 감소시켜 면역기능은 물론 산소 운반이나 영양 공급과 같은 기본적인 혈액의 기능을 수행할 수 없게 한다.

백혈병에는 치명적인 백혈병(급성백혈병)과 서서히 진행되어 만성적이 되는 백혈병(만성백혈병)이 있고, 다시 골수성과 림프구성으로 구분한다. 따라서 백혈병은 급성골수성백혈병, 급성전골수구백혈병, 급성림프모구백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병으로 크게 분류할 수 있다.

성인에서 대표적으로 발생하는 백혈병은 급성골수성백혈병과 만성골수성백혈병이고 급성림프구성백혈병은 드물게 발생한다. 소아에서는 급성림프구성백혈병이 가장 흔하게 발생한다. 만성림프구성백혈병은 우리나라에서는 서양에 비해 매우 드물게 발생한다.

백혈병의 치료에는 화학항암제, 표적항암제 및 조혈모세포이식 등이 주로 사용된다. 화학항암제는 암세포의 각종 대사경로에 작용하여 암세포에 대하여 세포독성이나 성장억제효과를 나타내는 약제를 총칭하며 그 작용기전과 화학구조에 따라 세포독성항암제에는 알킬화제, 항대사제, 식물성 알칼로이드, topoisomerase 억제제, 항암성 항생물질 등으로 분류할 수 있다.

이러한 화학항암제의 대부분을 차지하는 세포독성항암제는 빠르게 증식하는 세포에 작용하므로 암세포뿐 아니라 정상세포 중 빠르게 성장하는 세포에게도 영향을 주어 부작용이 흔하게 발생한다. 이에 비해

표적항암제는 발암과정의 특정 표적인자만을 선택적으로 억제하여 암세포를 선택적으로 공격하는 치료제로 화학항암제 보다 부작용이 적다.

조혈모세포이식은 백혈병, 악성림프종, 다발성골수종 등 혈액암 환자에게 강력한 항암화학요법 또는 전신 방사선요법을 시행하여 암세포는 물론 환자 자신의 정상 조혈모세포까지 모두 제거한 다음 새로운 조혈모 세포를 이식해 주는 치료법이다.

이제까지 불치병으로 알려졌던 백혈병은 체계적인 항암화학요법의 시행, 표적항암제 및 면역항암제의 개발 과 조혈모세포이식의 발달로 인해 완치가 가능한 병으로 바뀌어지는 시대로 전환되고 있다.

## 혈액(Blood)

혈액은 골수(bone marrow)에서 만들어진 후 혈관을 통해 끊임없이 순환하면서 생명을 지키고 유지하는 중요한 역할을 한다. 혈액은 크게 혈구(blood cell)와 혈장(plasma)으로 나뉘어진다. 혈구에는 적혈구, 백혈구 및 혈소판으로 이루어져 있고 혈장에는 주로 수분으로 이루어져 있으며 생명유지에 필수적인 전해질, 혈액응고 인자, 단백질 성분 등도 함께 함유되어 있다.

혈액은 심장의 박동에 의해 동맥, 모세혈관, 정맥을 통해 순환하면서 체내 모든 세포와 접촉하게 된다. 폐는 대기 중의 산소를 공급받아 이를 필요로 하는 세포로 전달하고 신장에서는 세포들로부터 운반된 노폐물을 제거하도록 하는 역할을 한다.

### ■ 물질의 수송

#### 1. 산소(O<sub>2</sub>)의 운반

혈액 중 적혈구(red blood cell, erythrocyte)는 인체 내에서 O<sub>2</sub>를 필요로 하는 모든 세포들에게 O<sub>2</sub>를 운반해 주는 역할을 한다. 적혈구 내에는 철(iron) 성분을 가지고 있는 헤모글로빈(hemoglobin)이 들어 있다. 이 적혈구 한 개당 약 3백만 개 정도의 많은 헤모글로빈이 들어 있으므로 적혈구는 '헤모글로빈 보따리'라고 할 수 있다. 이들은 폐에서 공기 중의 O<sub>2</sub>를 받아 조직으로 1일에 약 600ℓ의 O<sub>2</sub>를 운반해 준다. 이는 분압차에 의해 확산되어 적혈구 내 헤모글로빈의 O<sub>2</sub> 포화도가 동맥혈의 경우 96%이고 정맥혈의 경우 64%이다.

옥시헤모글로빈(oxyhemoglobin)은 O<sub>2</sub>와 결합된 헤모글로빈이며 밝은 붉은 색을 띤다. 옥시헤모글로빈을 가지고 있는 적혈구는 동맥을 통해 각 조직의 세포들로 가서 산소를 전해 주고 대신 세포의 노폐물 중 하나인

CO<sub>2</sub>를 받아 온다. CO<sub>2</sub>를 받으면 적혈구 내의 헤모글로빈은 카복시헤모글로빈(carboxyhemoglobin)으로 변하고 색깔도 검붉게 된다.

## 2. 영양분의 운반

혈액은 체내 모든 세포로 O<sub>2</sub> 외에 탄수화물, 단백질, 지질, 무기질 등을 공급한다. 이 영양분들은 소화 작용을 거쳐 작은 분자들로 분해되어 소장에 있는 혈관으로 흡수되어 간문맥(portal vein)을 통해 간으로 이동된다. 간에서 흡수된 포도당의 일부는 glycogen으로 변환·저장되며 나머지 포도당은 다른 영양소와 함께 혈액을 통해 각 조직에 공급된다.

## 3. 노폐물의 운반 및 체내 pH조절

생체 내의 세포들은 끊임없는 대사과정을 통하여 에너지를 얻으며 이에 따라 부산물로서 노폐물이 생성된다. 혈액은 포도당의 산화 부산물인 CO<sub>2</sub>와 lactic acid(불완전 연소 시 발생) 외에 단백질 산화 부산물인 암모니아, 지질 산화 부산물인 케톤, 과산화 지질 등의 대사노폐물 외에 필요 이상의 체내 수분 및 전해질 등을 적절한 배설 장소로 운반, 제거한다.

CO<sub>2</sub>는 폐정맥을 통해 폐로 운반되어 외부로 배출되며, 암모니아는 간에서 독성이 적은 요소로 변환되어 신동맥으로 흘러가 신장에서 기타 노폐물과 함께 배출된다. 조직에서 생성된 O<sub>2</sub>는 혈액 내에서 H<sup>+</sup>를 생성하게 되며, 시간이 흐름에 따라 H<sup>+</sup>이 축적되면 체액의 pH가 떨어진다. pH의 급격한 변화는 곧 체내 단백질 효소를 변형시켜 기능이 크게 떨어지는 결과를 초래하므로 H<sup>+</sup> 농도를 조절해야 한다. 혈액 속에는 다양한 혈장 단백질과 헤모글로빈 외에 다량의 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>이 완충 역할을 하여 pH를 조절한다.

또한 혈액은 조직액과 서로 수분을 교환하여 조절하며 혈장 내 단백질이나 염분은 혈액 중의 삼투압을 일정하게 유지시킨다. 인체의 체액량은 체내의 전해질 함량에 따라 변화하는데, 혈액은 이 변화에 따라 신장으로 유입하는 양이 조절되기 때문이다.

## 4. 호르몬의 운반

호르몬은 생존 및 항상성을 유지하기 위해 내분비계통의 조절을 받는다. 즉 화합물질인 호르몬은 내분비 기관인 뇌하수체, 갑상선, 췌장 등에서 분비되어 혈액을 따라 표적기관으로 수송되어 특정한 생리학적 반응을 일으켜서 체내의 변화를 조절한다.

## 5. 적정 체온의 유지

혈액은 조직에서 생긴 열을 흡수하며 폐, 피부 등에서 수분 증발 또는 배설로 인하여 소모된 체온차를 혈액이 전신순환하면서 균등하게 조절한다.

### ■ 면역

#### ■ 내재면역(Innate immunity)

내재면역(선천면역 또는 자연면역)은 비특이적인 방법으로 숙주가 감염되지 않도록 방어하는 면역세포의 작용으로 특정의 병원체를 기억하지 않고 즉각적으로 반응하는 면역체계이다. 적응면역과는 달리 면역력이 장기간 지속되지 않으며 포괄적인 방법으로 병원체를 처리한다.

내재면역을 담당하는 세포에는 과립구(granulocyte), 단구(monocyte), 비만세포(mast cell), 수지상세포(dendrocyte) 등이 있다. 이중 과립구는 과산화효소(oxidase)를 가지고 있어 외부로부터 침입해오는 세균들로부터 신체를 보호한다. 과립구 중의 하나인 호중구(neutrophil)는 세균이 인체에 침입하는 즉시 그 수가 크게 증가하며 대식세포(macrophage)와 함께 다양한 세균들의 표면에 있는 공통성분을 인지·결합하여 식세포작용(phagocytosis)을 하며 생물학적 활성물질인 cytokine을 분비한다. 이 cytokine들은 인근에 있는 혈관을 확장시켜 국소 혈류를 증가시키고 체액의 누출을 증가시키는 염증효과를 나타내는 한편 근처의 다른 백혈구를 불러오는 역할을 한다. 호산구(eosinophil)는 피부나 소화기관의 내벽이나 호흡기도의 내벽과 같이 외부에 접해있는 부위에 다량 군집되어 외부로부터 체내로 들어오는 독성 물질을 해독하는 역할을 한다.

단구는 혈관을 돌아다니면서 대식세포(macrophage)로 분화하며 백혈구 중에서 가장 크고 운동성이 있어 병원체나 독소가 침입하면 호중구와 함께 혈관 밖으로 빠져나가 침입한 병원체를 식세포작용으로 처리한다.

비만세포는 위장관계나 호흡기계의 점막 하부 조직과 피부의 진피층과 표피층 바로 아래 결합조직에 고농도로 존재한다. 이 세포는 외부에서 병원체가 침입하면 즉시 histamine을 분비, 국소 혈관들의 투과성을 급속히 높여서 호중구와 대식세포 등이 혈관 밖에 있는 병원체로 이동할 수 있도록 도와준다.

#### ■ 적응면역(Adaptive immunity)

적응면역(후천면역 또는 획득면역)은 병원체 또는 항원에 대한 특이적 반응으로 면역기억(immunological memory)이 가능한데, 체내 침입한 특정한 병원체에 대한 1차적인 반응(primary response)은 2일~2주 정도 소요되며 이후 형성된 면역기억으로 인해 동일한 병원체가 다시 침입해왔을 때에는 보다 강화된 수준의 2차

반응(secondary response)이 일어나게 된다.

적응면역을 담당하는 세포는 림프구(lymphocyte)로 B 세포와 T 세포가 있다. 성숙한 림프구 이전인 미성숙 림프구는 지금까지 항원과 접촉하지 않은 림프구로서 혈액과 림프 사이를 순환하다가 호중구나 대식세포가 제시하는 항원을 인지·접촉되면 순환을 멈추고 림프아구(lymphoblast)로 전환되면서 성숙하기 시작한다. 이때 각 미성숙 림프구는 병원체의 여러 표면분자들 중 오직 한 개의 항원 수용체의 특이성만 가지게 된다. 따라서 각 림프구 마다 특이성이 모두 다르며 수백만 가지의 다양한 항원 수용체 특이성을 가지게 된다.

이어 림프아구는 거둬 분열을 계속하여 수많은 클론(clone)을 형성하며 효과세포(effector cell)로 분화한다. 효과세포 중 B 세포는 항체를 분비하고 T 세포는 감염세포를 파괴하거나 면역계의 다른 세포들을 활성화시키는 역할을 한다. 이 효과세포들은 더 이상 돌아다니지 않고 감염부위에 있는 호중구와 대식세포가 분비한 cytokines의 신호를 따라 감염부위로 이동한다. 시간이 지나면서 대부분의 항원 특이 세포들은 예정된 프로그램에 따라 죽고(세포 자멸사, apoptosis), 일부만 항원이 사라진 뒤에도 기억세포(memory cell)로 남게 되어 나중에 같은 병원체가 다시 체내에 침입하면 보다 빠르고 효과적인 반응을 보이게 된다.

#### ■ 인공면역(Artificial immunity)

항체는 외부에서 침입한 균이나 내부에서 생긴 암세포에 대해 인체 내에서 만든 무기라고 할 수 있다. 인체에 해를 끼치는 세포를 기억해 두었다가 예전과 같은 세포가 다시 나타나면 재빨리 항체를 만들어 내서 그 세포를 공격한다. 하지만 암환자의 경우 자가면역기능이 약해졌기 때문에 제대로 암세포를 공격하지 못한다. 이렇게 암환자의 약해진 자가면역 대신 인공항체를 다량으로 공급해서 암세포를 공격하게 만드는 것이 인공 면역 차원의 항체 표적치료이다.

따라서 예전에는 불가능했던 인공면역이 꾸준한 연구를 통해 자연살해세포(natural killer cell, NK cell)를 적극적으로 유도해서 암세포를 공격하게 하거나 항체의 구조를 다시 디자인해서 공격유도 능력을 가지도록 만들어 암세포만 집중해서 공격하게 되었다. 또한 독성이 강해서 쓸 수 없었던 화학항암제에 항체를 붙여 암세포에만 작용하게 함으로써 소량으로도 효과를 볼 수 있게 되었다.

## 골수(Bone Marrow)와 조혈모세포(Hematopoietic Stem Cell)

골수는 우리 인체에서 가장 큰 장기이며 매우 활발한 기능을 한다. 출생 시에는 유일한 조혈기관이고 4세까지는 모든 골수에서 조혈작용을 한다. 이후 성인이 되면 두개골, 늑골, 흉골, 견갑골, 쇄골, 척추골, 골반,



상완골과 대퇴골 일부에서만 혈구가 생성된다. 또한 이들 조혈기관의 골수도 약 50%는 지방조직으로 대체되어 있으며 각종 질환상태에서는 조혈세포가 차지하는 비율(정상 성인은 50%) 즉 세포충실도(cellularity)가 변화하게 되며 간이나 비장과 같은 골수외 조혈(extramedullary hematopoiesis)이 나타날 수도 있다.

조혈모세포는 골수 전구체(myeloid progenitor)와 림프구 전구체(lymphoid progenitor)를 생산하는 모(母) 세포로서 골수 혈액에서 약 1%가 존재한다. 대부분 조혈모세포는 골수에 있지만 말초혈액에도 소량 존재하고 신생아의 제대혈(탯줄과 태반에 있는 혈액)에도 존재한다. 이러한 조혈모세포는 특징적으로 자기와 동일한 세포를 만들 수 있는 자기복제능력과 말초혈액에서 성숙한 혈구들로 분화할 수 있는 혈구분화능력을 가지고 있어 일생동안 지속적인 조혈이 가능하다.

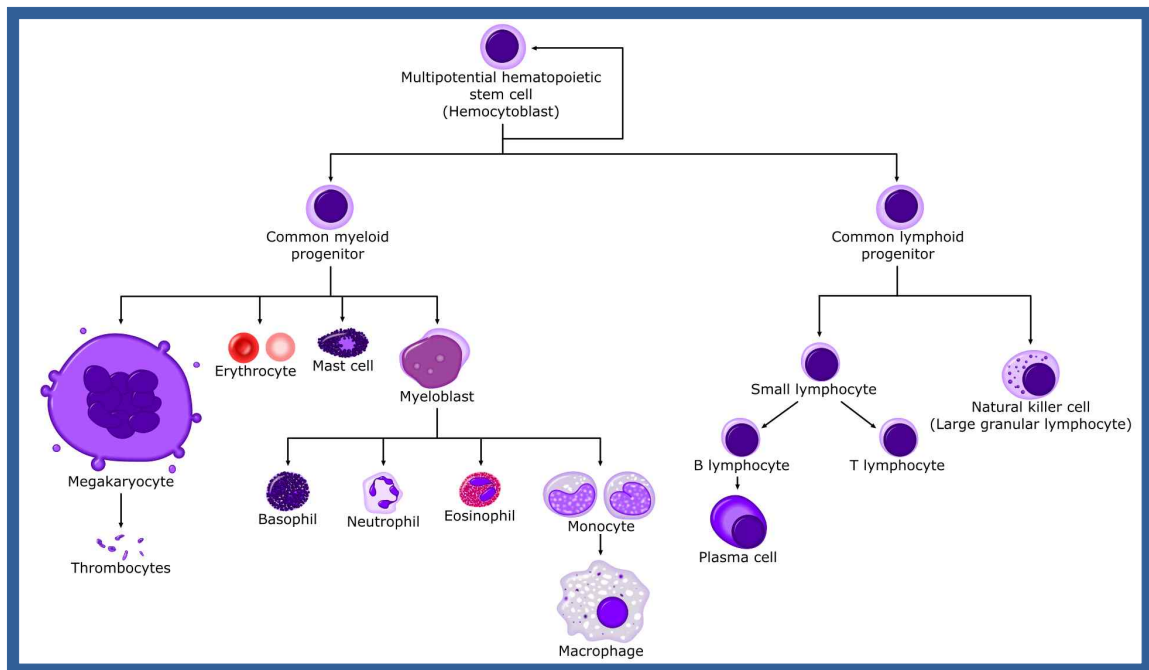


그림 1. Hematopoietic Stem Cell

혈액세포 중 백혈구(leukocyte)는 골수계(myeloid)와 림프구계(lymphocyte)로 구분한다. 전체 백혈구 중 골수계가 50~60%를 차지하고 내재면역을 담당하며, 림프구계가 35~45%를 차지하고 적응면역을 담당한다. 또한 백혈구는 과립구(granulocyte)와 무과립구(agranulocyte)로 구분한다. 과립구는 세포질 내에 다량의 과립이 들어있으며 호중구(neutrophil), 호염기구(basophil), 호산구(eosinophil)이 있다. 반면 무과립구는 세포질 내에 특별한 과립을 가지고 있지 않은 백혈구로 림프구(lymphocyte) 및 단구(monocyte)가 있는데 림프구는 다른 백혈구와 달리 골수가 아닌 흉선과 림프절, 내피계에서 분화된다.

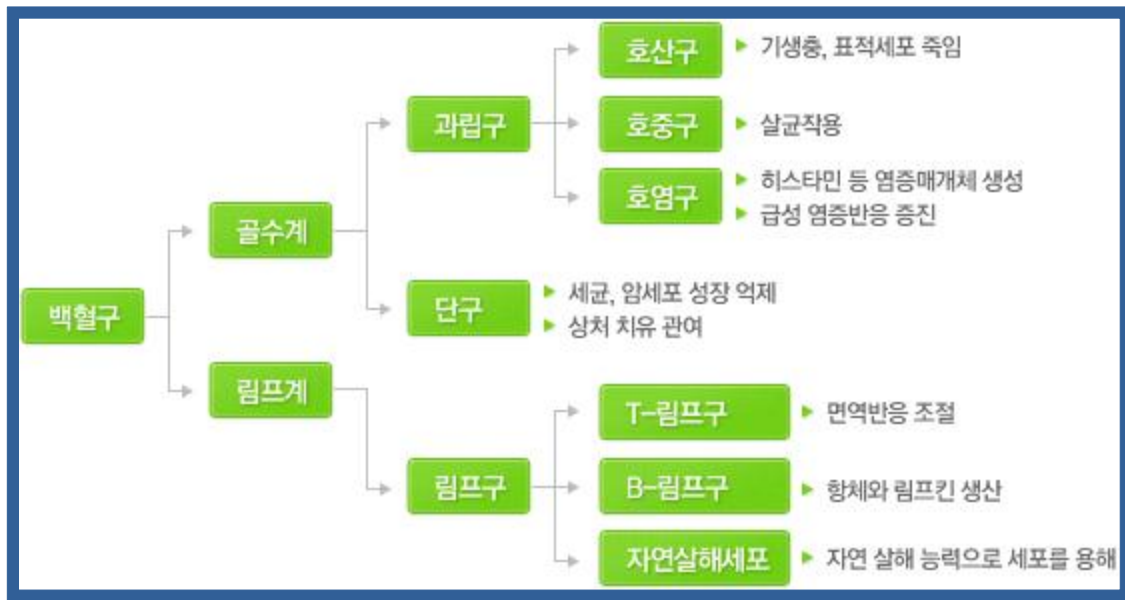


그림 2. 혈구의 종류

#### ■ 골수계

골수계는 과립구(granulocyte)와 단구(monocyte)로 구분한다. 과립구에는 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil) 및 호염기구(basophil)가 있다. 호중구는 전체 백혈구의 50~70%를 차지하며 세균감염 시 일차적으로 세균을 포식하여 방어 기능을 발휘하는데, 이는 chemokine 또는 여러 세포에서 나오는 여러 종류의 화학 물질의 농도 경사를 따라 감염부위로 이동한다. 호산구는 포식작용을 하고 운동성이 있으며, 주로 기생충에 대한 방어를 담당한다. 호염구기는 포식작용은 없으며 과립을 분비하여 제1형 알레르기 반응을 유발한다.

단구는 말초혈액 백혈구의 3~8%를 차지하며 조직에 따라 생성하는 cytokine이 다르고 환경도 다르기 때문에 다양한 대식세포(macrophage) 또는 수지상세포(dendritic cell)로 분화된다. 분화가 끝난 세포는 각 조직에 따라 기능과 세포막 표지가 다양하다. 대식세포는 수명이 길고 포식작용을 하며 lysozyme과 mitochondria를 가지고 있다. 대식세포는 포식작용 외에도 T 세포로의 항원 전달, cytokine 분비 기능이 있다. 또한 IgG의 Fc 부위를 인지하는 수용체와 보체 C3b를 인지하는 수용체를 표면에 가지고 있어 항체나 보체와 결합한 항원, 세균 또는 바이러스의 포식작용을 돕는다.

수지상세포(Dendritic cell)는 골수 전구세포 또는 림프 전구세포에서 유래된 문어 모양의 세포로서 전문적인 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)의 역할을 담당하며 cytokine을 생성한다. 미성숙 수지상 세포는 여러 조직과 혈액에서 발견된다.

## ■ 림프구계

림프는 거미줄처럼 퍼져 순환하는 인체의 면역조직으로 병원체의 필터와 배수의 역할을 담당하고 있다. 림프관(lymph vessel)은 림프계의 통로이며 체내 특정 부위에서 발생한 악성종양이 다른 부위로 전이하는 통로 역할도 한다. 림프관 도중에는 림프조직으로 이루어진 림프절(lymph node)이 있으며 림프절에서 림프구가 형성된다. 림프구는 혈관계와 림프계를 순환하면서 림프절에서 수지상 세포 등 항원제시세포에 의해 특정 항원과 결합하여 활성화되고 증식되어 그 항원을 가진 세균 또는 세포들을 제거하는 역할을 한다.

림프구에는 B와 T 세포가 있고 이 세포들은 골수에서 생성되지만 B 세포는 혈관에서 성숙하며 T 세포는 흉선(thymus)으로 이동하여 성숙해진다. B 세포는 항체를 생성하며 항원과 결합하여 면역반응에 관여한다. 즉 항원 수용체로서 세포표면에 IgG 분자를 가지고 있으며 활성화되면 항체인 IgG을 분비하여 감염체를 사멸한다.

T 세포에는 보조 T 세포(helper T lymphocyte, Th)는 크게 보조 T 세포에 의한 면역조절, 세포성 면역 및 체액성(항체) 면역의 조절 기능을 가지고 있다. 면역조절에 관여하는 세포에는 Th1, Th2, Th17, Threg (조절 T 세포) 등이 있다. 이중 Th1 세포는 interferon  $\gamma$ 와 TNF- $\beta$ 를 분비시키고 이중 interferon  $\gamma$ 는 대식세포의 분화를 조절한다. Th2 세포는 여러 종류의 interleukin(특히 IL-4)을 분비시켜 B 세포의 형질세포 분화를 조절한다. 또한 Th17 세포는 IL17을 분비시켜 호중구의 분화를 조절한다. Threg 세포는 항상성을 유지하며 자가면역 등을 차단하는 역할을 한다.

세포성 면역에 관여하는 세포에는 세포독성 T 세포(cytotoxic T lymphocyte, CTL)가 있는데, 이 세포는 보조 T 세포와 수지상 세포와 접촉한 후 생성된다. 이 세포는 granzyme 또는 perforin과 같은 세포독성 물질을 분비하여 자신이 인지할 수 있는 특정 항원을 가진 세균 또는 바이러스에 감염된 세포, 이식편 조직 및 세포 또는 종양세포를 세포 자멸사(apoptosis)를 유발시킨다. 또한 보조 T 세포는 체액성 면역에도 관여하는데, 이 세포는 B 세포 표면에 있는 항원제시세포를 인지하여 cytokine 등을 분비시켜 형질세포에서 항체를 생성하도록 한다.

## 백혈병(Leukemia)

백혈병은 혈액 또는 골수 속에 있는 혈액세포(특히 백혈구)가 비정상적으로 무한 증식하는 혈액종양의 일종이다. 백혈병은 미성숙한 백혈구가 증식하여 대량으로 혈액 속에 존재하는데, 이러한 백혈구의 증식에 비해 정상적인 혈구의 수가 극도로 감소하면서 면역기능은 물론 산소 운반이나 영양 공급과 같은 기본적인



혈액의 기능을 수행할 수 없게 된다. 또한 비정상적인 백혈구는 자가면역질환과 유사한 반응을 일으켜 정상 조직을 파괴하기도 한다.

1827년 백혈병이 열, 허약, 요석, 그리고 간과 비장의 비대 등의 증상을 가진 질환으로 처음 알려졌으며 당시 환자의 혈액이 ‘귀리 죽’과 같아 이를 백혈구 때문이 아닌가 추측하였다. 1845년 비장의 비대로 죽은 환자 혈액의 색이 모두 같다고 보고되었고 이에 백혈구증가증(leucocythemia)라 하였다가 1856년 백혈병(leukemia)이라는 용어를 사용하게 되었다.

1889년 빠르게 성장하고 치명적인 백혈병(급성백혈병)과 서서히 자라서 만성적이 되는 백혈병(만성백혈병)을 구분하였다. 또한 백혈구가 골수에서 만들어진다는 것을 알게 되면서 골수성(myeloid, 그리스어로 myelos는 bone)이라는 용어로 제안되었다. 이후 백혈병은 골수성(myeloid)과 림프구성(lymphocytic)으로 분류되었다.

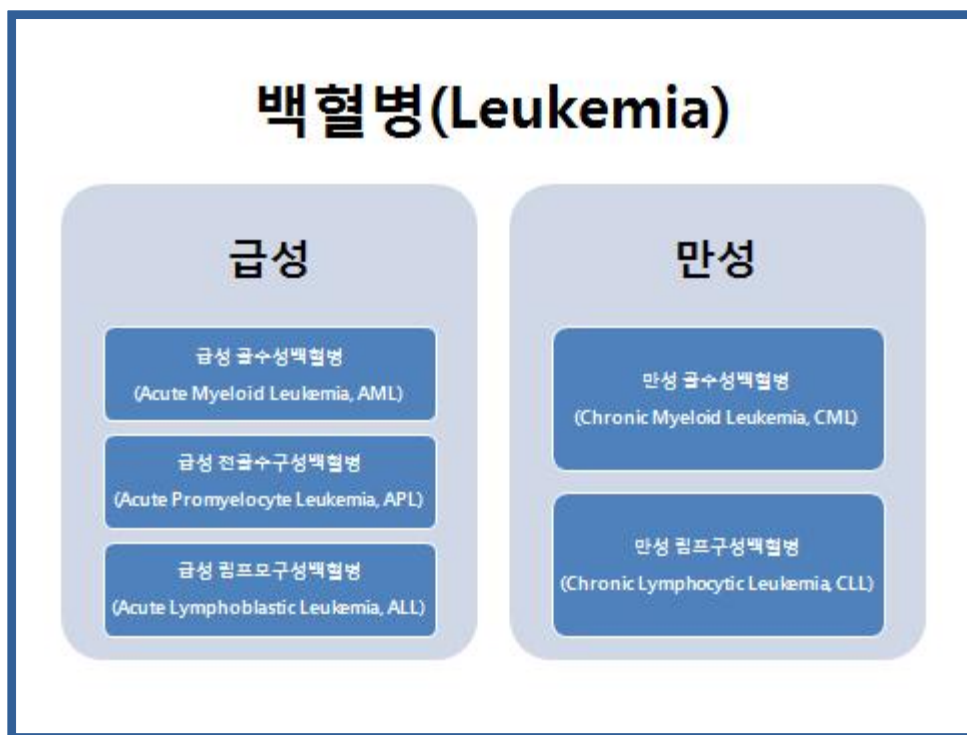


그림 3. 백혈병의 분류

#### ■ 증상

증상은 백혈병 종류에 따라 약간씩 다르지만 일반적으로 발열 및 야간 발한, 두통, 쉽게 멍이 생기거나 출혈, 뼈 및 관절 통증, 비장 비대 및 통증, 겨드랑이, 목, 살고랑의 림프절 부종 및 비대, 잦은 감염, 피로감

및 소약감, 체중감소 및 식욕저하 등이 나타난다.

#### ■ 급성백혈병의 증상

급성백혈병은 골수에서 미성숙한 세포가 증식되어 정상적인 성숙한 혈구의 생성이 감소되기 때문에 이와 연관된 여러 증상이 나타난다. 주요 증상으로는 정상 백혈구 감소(면역력 저하)로 인해 발열 및 감염의 위험이 높고, 정상 적혈구 감소(산소공급 감소)로 인해 쇠약감, 피로감, 숨차는 증상 등이 나타나고, 정상 혈소판 감소(혈액응고 부전)로 인해 잇몸 출혈, 코피, 멍 등의 출혈성 경향이 나타날 수 있다. 그 밖에도 백혈병 세포가 골수를 가득 채우면서 뼈나 관절 통증이 발생할 수 있고 중추 신경계를 침범하는 경우에는 두통, 구토, 시력 저하 등의 증세가 나타날 수 있으며 기타 간이나 비장 침범으로 인해 복부 팽만감의 증세 또한 나타날 수 있다.

따라서 환자는 기운이 없고 창백하며 감기 몸살 증상이 계속되고, 비출혈이 나거나 치과 치료 후 지혈이 되지 않고 피부에 점상출혈이 생긴다. 여성의 경우 월경이 멈추지 않는 증상 등이 나타날 수 있다. 드물게 골반이나 대퇴부에 심한 통증을 호소하는 경우도 있다.

#### ■ 만성백혈병의 증상

만성백혈병은 초기에는 별 증상이 없거나 가벼운 경우가 대부분이다. 하지만 병이 진행되면 발열, 빈혈, 출혈 등의 급성백혈병과 같은 증상이 나타난다. 만성백혈병 중 만성골수성백혈병은 특징적으로 비장 또는 간이 비대되는 경우가 많다. 일부 환자는 비장비대로 병원을 찾게 되면서 진단되는 경우도 있다.

#### 1. 만성기의 증상

만성기 증상으로 피로, 체중감소, 식욕부진, 복부팽만, 조기 포만감, 발한, 비장비대, 간비대 등이 나타난다.

#### 2. 가속기의 증상

가속기 증상으로 빈혈과 필라델피아 염색체 외에 부가적인 염색체 이상이 발견될 수 있고, 백혈병 세포가 골수 이외의 신체 조직 기관에 침범할 수 있으며 비장이 더 커지는 등 급성백혈병과 유사한 증상이 나타난다.

### 3. 급성기의 증상

급성기는 급성백혈병으로 전환되는 시기이며 가속기의 증상이 지속되는데 비장이 더욱 커지고 감염과 출혈이 빈번해지며 백혈구 응혈증에 의한 폐와 뇌혈관의 혈류저하로 폐렴, 호흡곤란, 어지러움, 운동능력의 부조화 등이 나타난다. 또한 겨드랑이와 사타구니 부위에 림프선 비대가 올 수 있다.

## ▣ 진단

백혈병의 진단에는 기본적으로 신체검진과 병력을 확인하며 혈액검사와 골수검사, 면역표현형검사(유세포검사 등), 세포유전학검사(염색체검사 등), 분자생물학검사 등을 시행하는데, 이중 혈액검사를 우선 시행한다. 백혈병의 확실한 진단은 골수검사를 시행하여 골수에 백혈병세포가 증식되어 있는지를 확인하고 이외 몇 가지 특수염색 및 염색체 검사를 시행하여 백혈병이 있다면 어떤 종류인지를 확인하는 것이다. 급성백혈병은 백혈병 모세포가 20%이상일 경우로 정의된다. 또한 백혈병 세포의 특성을 알기 위하여 세포화학검사, 유세포검사, 염색체검사 및 분자생물학적검사 등이 시행된다. 이중 염색체검사 결과가 매우 중요하다.

#### 1. 혈액검사

혈액검사는 말초정맥에서 혈액을 채취하여 백혈구, 혈색소, 혈소판 등의 혈액세포 수를 측정하고 혈액의 이상 유무를 확인한다. 급성백혈병환자의 경우 이들 수치가 모두 떨어져 있는 경우가 많다. 병이 진행하면 골수에서 증식하던 백혈병세포가 혈액으로 나오기 때문에 비정상적인 백혈구의 수치가 높게 나타난다.

#### 2. 골수검사

골수검사는 기본 혈액검사서 악성질환이 의심되면 시행할 필요가 없다. 골수검사는 도말검사와 조직검사를 모두 시행하여 진단하게 되며 결과는 2~3일 정도 소요된다. 골수검사서 급성백혈병으로 확인되면 골수성 인지 림프모구성 인지를 먼저 구별하게 된다. 하지만 10% 미만에서 골수성 및 림프모구성의 구별이 되지 않거나 혼재되어 있는 혼합형의 양상을 보이기도 한다.

#### 3. 기타

기본적인 혈액 및 골수검사 외에도 골수를 채취하여 면역 표현형의 분석, 염색체검사와 분자유전학적 검사를 아울러 시행하여 진단 및 분류에 활용한다. 또한 병의 경과를 전망하는 데 지표로 삼고 향후 치료의 경과

관찰과 미세 잔류병의 추적 등에 유용하게 사용하고 있다.

## ■ 치료

혈액암은 전신을 순환하는 혈액 내 혈액세포에 발생하는 암이기 때문에 위암, 폐암 등 고형암과는 달리 진단될 때 이미 전신에 퍼져 있으므로 신속한 치료는 생명과 직결된다. 또한 혈액암은 인체에서 가장 성장 속도가 빠른 혈액세포에서 발생한 암이기 때문에 세포독성항암제를 근간으로 한 항암화학요법으로 가장 큰 치료효과를 얻을 수 있다.

혈액암은 빨리 성장한다는 특성 외에도 암세포 채취와 체외배양이 용이하고 염색체 검사, 유전자 검사, 유세포 검사 등 진단과 병태생리 연구에 용이하기 때문에 표적항암치료제들의 개발도 선구적으로 이루어져 왔다.

급성백혈병은 많은 환자가 6~7개월 안에 생존이 결정된다. 이 기간 내에 치료가 되지 않아 불응성 백혈병으로 진행이 될 때 더 이상의 치료가 어렵거나 재치료를 실패하는 등 치료성적이 매우 불량해지기 때문에 신속한 치료가 가장 중요하다. 기본적 치료로는 다양한 항암제와 방사선조사가 시행되지만 완치를 위해서는 조혈모세포이식술이 필요한 경우가 있다.

급성백혈병 치료의 일차 목표는 완전관해(complete remission)이다. 완전관해는 암 덩어리로 생각하면 약 1000분의 1~10,000분의 1 수준으로 줄어든 것을 말한다. 백혈병 진단 후 최대한 빠른 시간 안에 1차 관해 유도요법을 시행되어야 한다. 관해에 도달하면 환자에 따라 차이가 있을 수 있지만 대부분 1~3회 정도의 공고요법을 시행하게 된다. 또한 상당수 환자는 최종 치료법이라 할 수 있는 조혈모세포이식을 시행할 수도 있다.

따라서 항암화학요법의 치료목적은 암의 종류와 진행정도에 따라 다르지만 암세포를 사멸하여 다시 재발하지 못하게 하는 완치에 있다. 하지만 완치가 불가능하다면 암세포의 증식을 조절(control)하여 암의 성장이나 암세포가 퍼지는 것을 억제함으로써 생명을 연장하고 최선의 삶의 질을 제공하는데 있다. 또한 암이 상당히 진행되었을 경우에는 암으로 인한 여러 증상을 완화(palliation)하여 삶의 질을 향상시켜야 한다.

### ■ 항암요법의 종류

#### 1. 선행항암화학요법(Neoadjuvant chemotherapy)

선행항암화학요법은 고형암에서 암의 크기가 너무 큰 경우 크기를 줄여 수술을 쉽게 할 수 있도록 하기 위해 또는 방사선 치료의 범위를 줄여 부작용을 줄이고 효과적으로 방사선이 전달될 수 있도록 하기 위한 목적으로 시행하는 치료법이다.

## 2. 보조항암화학요법(Adjuvant chemotherapy)

보조항암화학요법은 암을 수술이나 방사선요법으로 치료한 후 남아 있는 미세한 암세포의 성장을 억제하여 재발율을 낮추고 치유율을 높이기 위한 목적으로 시행하는 치료법이다.

## 3. 동시항암화학방사선요법(Concomitant chemoradiotherapy)

동시항암화학방사선요법은 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 시행하는 치료법이다. 이는 항암화학요법 고유의 전신적 치료 효과 외에도 국소 종양에 대한 방사선 치료의 효과를 증강시키기 위한 목적으로 시행한다.

## 4. 완화적항암화학요법(Palliative chemotherapy)

완화적항암화학요법은 전이 또는 재발된 환자에 있어 완치보다는 질병의 완화, 통증 조절 등을 목적으로 시행하는 치료법이다.

## 5. 구제항암화학요법(Salvage chemotherapy)

구제항암화학요법은 일차 항암화학요법(first-line chemotherapy)에 실패한 경우 다음 단계로 시도하는 이차 항암화학요법(second-line chemotherapy)을 총괄하는 치료법이다. 일차치료보다는 효과를 기대할 확률이 떨어지지만 종양에 따라 일부의 환자에서는 완치도 가능하다.

## 6. 국소항암화학요법(Regional chemotherapy)

국소화학요법은 척추강내 주입, 동맥내 주입, 복강내 주사 등 신체내 특정부위에 항암제를 투여하는 치료법이다.

## 7. 관해유도요법(Induction therapy)

관해유도요법은 완전관해(complete remission)를 유도하기 위해 백혈병의 진단 후 제일 먼저 투여하는 일차 단계의 항암화학요법이다. 완전관해는 진단 당시 동반되었던 임상증상들이 소실되고 말초혈액에서 혈구 수치들이 정상화되며 골수에서 백혈병 세포가 5% 미만으로 관찰되는 상태이다. 만약 관해가 되지 않으면 재관해요법을 시행하는 경우가 있으며, 완전관해가 되었다고 판단되면 관해 후 치료를 시작해야 한다.



## 8. 관해 후 요법(Postremission therapy)

관해 후 요법에는 공고요법, 유지요법, 자가조혈모세포이식, 동종조혈모세포이식, 중추신경계 재발방지요법 등이 있다. 이러한 요법을 선택하는데 있어 백혈병의 특성을 우선 고려해야 하며 그 외에도 나이, 전신 수행상태, 합병증 유무, 관해유도의 경과 등도 함께 고려한다.

### 1) 공고요법(Consolidation therapy)

공고요법은 관해유도 후 남아 있는 미세 잔류 백혈병세포들을 제거하여 완치율과 장기 생존율을 높일 수 있는 치료법이다. 공고요법은 관해유도요법과 동일하거나 다른 약제들을 사용하며 1차 공고요법은 관해유도요법에서 회복된 직후 즉시 시행한다. 동종조혈모세포이식은 2차 공고요법 후 관해 상태에서 시행한다. 조혈모세포이식을 하지 않는 경우라도 장기적인 생존과 질환의 재발 억제를 위해서 4회의 공고치료를 받아야 한다.

### 2) 강화요법(Intensification)

강화요법은 유도요법 때보다 고용량의 항암제를 투여하는 것으로 공고요법 사용되었던 약제를 병용하여 투여하게 되며, 강화요법이 끝난 후에는 계속해서 표준 유지요법을 시행한다. 조혈모세포이식은 고위험군에서만 1차 관해 시에 시행한다. 공고요법 후에도 잔존할 수 있으므로 관해유도요법 때보다 고용량의 항암제를 사용하여 강화요법을 시행한다. 특히 조혈모세포이식은 가장 강력한 관해 후 치료의 방법이라 할 수 있다.

### 3) 유지요법(Maintenance therapy)

유지요법은 공고요법 후 약 2년간 시행하는 항암화학요법을 의미 한다.

#### ■ 투여방법

항암제의 투여용량은 허가사항을 기준으로 하지만 관련임상문헌 등 참조 환자상태와 진료의사의 의학적 판단에 따라 적용할 수 있다. 백혈병은 일반적으로 이전에 치료를 받지 않은 경우 항암치료 후 백혈구 및 혈소판 수치가 대개 9~10일에 감소하여 14~18일째에 최저치에 도달하며 21일부터 회복이 되고 28일까지 완전히 회복된다. 따라서 1주기(cycle)는 3~4주로 최소한 매 3주기(cycle) 또는 3개월마다 필요·적절하게 반응을 평가하며 질병이 진행되거나 심각한 부작용이 있는 경우에는 투여를 중단한다. 아울러 각 요법별 투여기간이 명시되지 않은 수술후 보조요법은 각 암종별 가이드라인 및 임상근거문헌에 따라 적절한 기간동안

투여하여야 한다.

#### ■ 반응평가기준 및 방법

반응평가기준은 항암화학요법을 시행하면서 얼마나 치료 효과가 있는지를 일정한 시간 간격에 따라 평가하게 된다. 시기는 항암화학요법별 투여주기 특성과 환자상태 등을 고려하여 일반적으로 2~3 cycle 치료 후 평가한다. 혈액암(백혈병, 다발골수종 및 림프종 등)은 다양한 특성을 감안하여 각 암종별 가이드라인을 원칙으로 한다. 다만 급성림프모구백혈병은 급성 골수성백혈병의 기준과 동일하게 적용한다.

평가방법은 통증 감소 및 증상 완화와 같은 주관적인 증상도 중요하지만 종양의 크기 감소, 종양표지자 소실, 고칼슘혈증 소실, 골수침범 정상화 등도 같은 객관적인 지표로 평가한다. 따라서 신체검진과 혈액검사(종양표지자 검사), 엑스선, 컴퓨터단층촬영(CT), 자기공명영상(MRI) 등과 같은 검사를 통해 치료 반응을 평가한다.

#### ■ 치료효과 평가

##### 1. 완전관해(Complete remission, CR)

완전관해는 관해유도를 위한 항암치료나 이식 후에 암세포가 관찰되지 않는 경우로 모든 질병의 증상이 없어지고 혈액과 골수가 정상적인 모양과 기능을 되찾는 경우를 말한다. 병의 관해를 확인하기 위해서는 항암치료 후 골수가 회복된 이후에 골수 검사를 하여야 한다. 이때 골수검사 소견에서 골수의 미성숙 골수 모세포가 5% 이하이어야 한다. 관해유도가 성공적으로 이루어지면 다음 치료를 하는 데 있어서 유리한 입장이 되고 좋은 예후를 기대할 수 있다. 하지만 완전관해는 병이 완치(cure)되었다는 것과는 다르며 여전히 미세하게 암세포들이 남아 있을 수 있다.

##### 2. 부분관해(Partial remission, PR)

부분관해는 항암치료나 이식 후에도 암세포가 관찰될 정도로 남아있는 경우이다. 부분관해는 적어도 4주간격으로 2번의 관찰을 통하여 측정되어지는 모든 암세포가 50% 이상 감소를 보이는 경우이다.

##### 3. 진행성질환(Progressive disease, PD)

진행성질환은 진행하는 경우, 종양 크기가 25% 이상 증가한 경우 또는 새로운 종양이 관찰되는 경우이다.

#### 4. 안정질환(Stable disease, SD)

안정질환은 완전관해(CR), 부분관해(PR) 또는 진행성질환(PD)에 해당되지 않는 경우이다. 즉 신체검진, 혈액검사, 방사선검사 등으로 평가 시 치료 전 인지되었던 암의 크기가 50% 미만으로 감소하거나 25% 미만으로 증가한 것으로 이 상태가 최소한 1개월 이상 지속되며 새로운 병변의 출현이 없는 경우이다.

#### 5. 생존률(Survival rate)

생존률은 항암치료 시작 후 일정기간이 지나 몇 명이 생존하는지 비율을 %로 수치이다.

#### 6. 전체 생존기간(Overall survival, OS)

전체 생존기간은 항암치료 시작부터 사망에 이르는 시간으로 환자별 편차가 크기 때문에 average가 아닌 median 값을 기준으로 한다.

#### 7. 무진행 생존기간(Progressive free survival, PFS)

무진행 생존기간은 객관적인 암 진행 혹은 사망 전까지의 기간이다.

#### 8. 진행소요기간(Time to progression, TTP)

진행소요기간은 암 진행이 관찰될 때까지의 기간이며 진행 없는 사망은 제외한다.

#### 8. 무질병 생존기간(Disease free survival, DFS)

무질병 생존기간은 암 재발 혹은 사망까지의 기간이다.

## 백혈병에 사용하는 항암제의 종류

항암제에는 화학항암제(chemotherapy), 표적항암제(targeted therapy), 면역항암제(immunotherapy), 면역억제제(immunosuppressant), 면역중재제(immunomodulator) 등이 있는데, 이중 백혈병에 주로 사용하는 항암제는 화학항암제 및 표적항암제이다.

화학항암제(또는 항암화학요법제)에는 세포독성항암제(cytotoxic agent), 호르몬항암제 등이 있는데, 세포독성항암제는 암세포의 각종 대사경로에 작용하여 암세포에 대하여 세포독성(cytotoxicity)이나 성장억제효과(cytostatic effects)를 나타내는 약제를 총칭하며, 지금까지 개발된 항암제는 그 작용기전과 화학구조에 따라 알킬화제(alkylating agent: nitrogen mustard, nitrosourea, alkyl sulfonate, triazine 등), 항대사제(antimetabolite: folate 유사체, pyrimidine 유도체, purine 유도체), 천연물질(natural material: camptothecin, epipodophyllotoxin, taxane, vinca alkaloid, antibiotics, enzyme 등)으로 구분할 수 있다.

화학항암제들은 약제에 따라 암세포 내 표적이 다양하며 세포의 DNA 복제, 전사, 번역 과정을 차단하거나 세포생존에 중요한 단백질의 작용을 방해하여 괴사(necrosis)나 세포 자멸사(apoptosis)의 과정을 통해 암세포를 사멸하게 한다. 이러한 항암제가 작용하는 대사경로는 암세포에만 특이한 것이 아니고 정상세포에도 동일하기 때문에 항암제 투여 시 정상조직의 손상 즉 독성은 불가피하다고 할 수 있다. 하지만 암세포와 정상세포의 대사 사이에는 양적인 차이가 존재하고 이로 인하여 항암제는 암조직에 보다 큰 독성을 나타내게 되는데, 이러한 항암제의 선택적 독성(selective toxicity)을 이용하여 임상적으로 항암화학요법이 가능하며 치료지수(therapeutic index, TI)가 클수록 정상조직의 독성은 피하면서 암세포를 없앨 수 있어 안전한 항암제라고 할 수 있다.

화학항암제의 대부분을 차지하는 세포독성 항암제는 빠르게 증식하는 세포에 작용하므로 암세포 뿐 아니라 정상 세포 중 빠르게 성장하는 세포에도 영향을 주어 부작용을 흔하게 발생하게 된다. 이에 비해 표적항암제는 발암과정의 특정 표적 인자만을 선택적으로 억제하여 암세포를 선택적으로 공격하는 치료제로 화학항암제보다 부작용이 적다.

표적항암제는 말 그대로 암세포에만 많이 나타나는 특정 단백질이나 특정 유전자 변화를 표적으로 암의 성장과 발생에 관여하는 신호를 차단함으로써 암세포만 선택적으로 사멸시키는 항암제이다. 표적치료를 하려면 우선 조직검사나 수술로 떼어낸 암의 특성을 먼저 파악해야 한다. 즉 암이 가진 유전체 정보를 정밀하게 분석하여 그 암 만이 가진 유전자의 돌연변이를 찾아내는 것이다. 다음 그 돌연변이를 표적으로 작용하는 약제를 투여하는데, 이는 같은 암이라도 유전자 검사 결과에 따라 다른 약제가 사용되기 때문이다.

따라서 표적항암제는 암의 성장과 발암에 관여하는 특별한 분자의 활동을 방해하여 암이 성장하고 퍼지는 것을 막는 약제이다. 분자와 세포 변화에 초점을 맞추어 보면 표적항암제는 비교적 정상 세포의 손상을 최소화

하면서 선택적으로 암세포만 공격하기 때문에 탈모나 구토 등의 부작용을 최소화 할 수 있는 장점이 있다. 하지만 표적이 없는 상태에서 표적항암제를 사용하게 되면 효과도 기대할 수 없을뿐더러 항암제의 독성만 늘어나는 결과를 초래할 수 있다.

#### ■ 세포독성항암제(Cytotoxic agents)

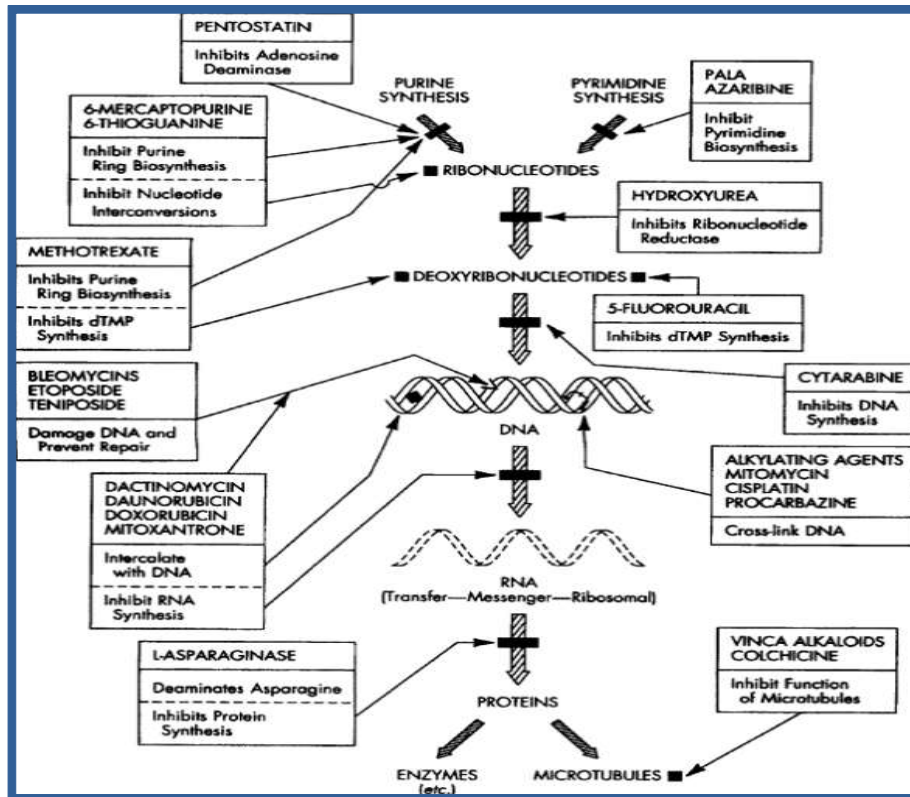


그림 4. Cytotoxic Agents

#### ■ 알킬화제(Alkylating agents)

알킬화제는 가장 널리 사용되는 항암제로서 세포주기 비특이성(cell cycle non-specific, CCNS) 항암제이다. 이 약제들은 유기물질에 있는 수소원자를 알킬기(alkyl-)로 치환(알킬화, alkylation)시켜 DNA 자체의 구조를 파괴하거나 DNA 가닥(strand)을 공유결합(cross-linking)시킴으로써 DNA의 복제 및 전사를 방해하는 작용을 한다. 따라서 암세포의 성장, 분열 및 분화를 차단하며 결국 세포 자멸사(apoptosis)를 유도한다.

DNA 구조의 알킬화는 세포주기의 어떠한 단계에도 일어날 수가 있지만 세포독성은 증식이 진행 중인 세포에서 가장 크다. 또한 DNA의 알킬화는 돌연변이 유발성이고 발암성이어서 결과적으로 이차성 백혈병 발생의 원인 뿐 아니라 정자와 난자 형성에 해로운 효과를 포함하여 장기간의 심각한 합병증을 일으키기도 한다.



백혈병에 사용하는 알킬화제에는 nitrogen mustard로서 cyclophosphamide, chlorambucil, ifosfamide 등과 alkylsulfonate로서는 busulfan 등이 있다.

### 1. Cyclophosphamide

Cyclophosphamide는 가장 널리 사용되는 광범위 세포독성항암제 중의 하나이고 강력한 면역억제제이기도 하며 현재 급성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병 및 만성림프구성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 간의 미세소체에서 대사된 후 활성화되고 말초조직에서 더욱 대사되어 phosphoramidate mustard와 acrolein이 된다. 이 약제는 출혈성 방광염(hemorrhagic cystitis)이 생길 수 있는데, 이는 소변에서 변화 없이 배설되는 대사물인 acrolein에 의한다. 따라서 표준용량 사용시 적당한 수분 공급 등이 필요하고, 고용량 사용시에는 mesna 투여로 이러한 합병증을 예방하는 데 도움을 줄 수 있다. 특히 신장 배설시 mesna는 활성형으로 가수분해되어지고 독성 cyclophosphamide 대사물들과 복합체를 형성하여 불활성화시킨다.

### 2. Chlorambucil

Chlorambucil은 구조적으로 mechlorethamine과 유사하며 현재 만성림프구성백혈병에 사용되고 있는 경구제이다. 이 약제는 aromatic nitrogen mustard로서 aliphatic nitrogen mustard 보다 독성이 적고 친전자성(electrophilic)도 적으며 서서히 DNA 구조를 알킬화시킨다.

### 3. Ifosfamide

Ifosfamide는 cyclophosphamide의 이성질체로서 주로 현재 급성림프모구백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 cyclophosphamide 보다 골수억제작용이 적고 요독성(urotoxic)은 보다 심하며 보통 mesna와 함께 투여된다.

### 4. Busulfan

Busulfan은 alkyl sulfonate계 알킬화제로서 조혈 골수 간세포(hematopoietic bone marrow progenitor cell)에 독성이 있기 때문에 현재 만성골수성백혈병을 포함한 골수증식성질환의 치료와 조혈모이식 전 고용량을 주로 사용에 사용되고 있다. 이 약제는 표준용량 투여후 일지라도 지속성 골수 저형성증(myeloid hypoplasia)이 나타날 수 있다.

## ■ 항대사제(Antimetabolites)

항대사제는 구조적으로 생체 분자와 유사하여 암세포의 성장에 필수적인 DNA 또는 RNA 생합성 경로의 유사기질로 작용함으로써 암세포를 사멸시킨다. 즉 DNA와 RNA의 구성 성분인 purine 또는 pyrimidine의 생합성 효소에 정상 대사물질들과 경쟁적으로 결합하여 그 작용을 방해한다. 이 약제들은 세포주기 특이성 (cell cycle specific, CCS) 항암제로서 S phase에 주로 작용한다.

백혈병에 사용하는 항대사제에는 엽산 길항제(methotrexate), purine 길항제(clofarabine, fludarabine, mercaptopurine, thioguanine 등), pyrimidine 길항제(cytarabine, decitabine 등), deoxynucleotide 길항제(hydroxyurea 등)이 있다.

### 1. 엽산 길항제(Methotrexate)

Methotrexate는 백혈병을 일시적으로 경감시킨 최초의 항암제이며 융모막암(choriocarcinoma)에도 최초로 완치(cure)라는 용어 사용할 수 있게 한 약제이며 단독사용으로도 유효하지만 다른 항암제와 병용 시 더 효과적이다. 이 약제는 암세포의 엽산대사 저해하는 항대사제로 현재 급성전골수구성백혈병, 급성림프모구성백혈병에 사용되고 있다.

이 약제는 dihydrofolate reductase(DHFR) inhibitor로서 folate의 환원을 차단한다. 즉 dihydrofolate(FH2)가 tetrahydrofolate(FH4)로 되는데 필수 효소인 dihydrofolate reductase와 결합하여 tetrahydrofolate(FH4) 생성을 저해하여 세포내 정상대사 과정 저해하고 결국 DNA, RNA, 단백질 합성을 저해한다. 이 약제는 세포주기 S phase에 작용하며 일부 세포에서는 G1 phase를 정지시켜 S phase로 들어가는 것을 저해한다.

이 약제는 엽산 및 그 유도체는 높은 극성을 띠고 있으므로 세포막을 투과하지 못하고 운반체의 도움으로 세포내로 들어간다. 이후 세포내에서 몇 분자의 glutamate의 결합으로 세포막 통과가 힘든 methotrexate polyglutamate 형성하며 세포내에서 오랫동안 작용한다.

### 2. Purine 길항제

Purine 길항제는 purine 유사물질로서 세포의 DNA합성을 억제하여 항암효과를 나타낸다. 현재 clofarabine은 급성림프모구성백혈병에 사용되고, fludarabine은 급성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병에 사용되며 mercaptopurine은 급성전골수구성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성골수성백혈병에 사용되고 있다.

### 3. Pyrimidine 길항제

Pyrimidine 길항제에는 cytarabine(cytosine arabinoside), decitabine 등이 있는데, 현재 cytarabine은 급성 골수성백혈병, 급성전골수구성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병에 사용되고 decitabine은 급성골수성백혈병에 사용되고 있다.

이 약제들은 pyrimidine 유사물질로서 DNA의 합성 저해 및 RNA의 기능 장애 유도한다. 이중 cytarabine은 생체내에서 임산화되어 활성 AraCTP로 변화하는데, 이 AraCTP가 cytidine 2 임산환원효소와 DNA polymerase 등의 효소활성을 저해하여 DNA 합성·수복을 저해하여 백혈병세포를 선택으로 사멸한다. 또한 체내의 cytidine deaminase에 의해 급속하게 불활성화된다. 이 약제는 세포주기 S phase에 만 유효한데 DNA 합성능력이 저하된 백혈병세포에 대해서도 살세포작용과 동시에 살세포작용농도 이하에서는 백혈병 세포의 분화를 유도한다.

### 4. Deoxynucleotide 길항제(Hydroxyurea)

Hydroxyurea는 ribonucleotide diphosphate reductase 억제제로서 현재 급·만성골수성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 세포주기 중 S phase에 작용하며 일부세포에서는 G1 phase에서 정지시켜 S phase로 들어가는 것을 저해한다. 즉 ribonucleotide에서 deoxyribonucleotide로 전환하는 촉매효소(ribonucleotide diphosphate reductase)의 catalytic center를 형성하는 tyrosyl free radical을 파괴함으로써 DNA의 합성을 저해하여 세포독성을 나타낸다.

#### ■ 천연물질(Mitomycin)

Mitomycin은 Streptomyces caespitosus 또는 Streptomyces lavendulae에서 분리한 aziridine을 함유한 항생물질로서 세포주기 G2 phase와 S phase에 영향을 주어 DNA 합성을 억제하며 현재 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병에 사용되고 있다.

#### ■ 토포아이소머라제 저해제(Topoisomerase inhibitors)

토포아이소머라제 저해제에는 epidopodophylotoxins, 항생물질, anthracenediones 등이 있다. 이 약제들은 DNA의 이중나선구조를 조절하는 효소인 topoisomerase의 작용을 억제하여 항암효과를 나타낸다.

### 1. Epidopodophylotoxins(Etoposide)

Etoposide는 야생 맨드레이크식물(wild mandrake, *Podophyllum peltatum*)에서 분리한 천연 식물알칼로이드(natural plant alkaloids)인 podophyllotoxin의 반합성 유도체로서 현재 급성골수성백혈병, 급성전골수구성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성골수성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 topoisomerase II를 억제하고 DNA의 나선 파괴함으로써 간접적으로 DNA chain 차단하여 세포주기의 S phase 후반과 G2 phase에 작용하여 세포독성을 나타낸다. 이 약제는 암세포의 세포막에 위치하는 p-glycoprotein의 과잉발현으로 약물의 세포외로 방출하여 내성을 발현하기도 한다.

### 2. 항생물질(Anthracyclines)

항생물질에는 doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin 등이 있다. 이중 doxorubicin과 daunomycin은 *Streptomyces peucetius*로 부터 추출한 물질이다. 현재 doxorubicin은 1967년에 개발된 광범위하게 사용되는 항암제로 혈액암에서는 급성골수성백혈병, 급성림프모구성백혈병에 사용되고 있다. Daunomycin은 급성골수성백혈병, 급성전골수구성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성골수성백혈병 등 혈액암에 사용되고 있다. 또한 epirubicin은 혈액암 중 급성림프모구성백혈병에 사용되고 idarubicin은 급성골수성백혈병, 급성전골수구성백혈병, 급성림프모구성백혈병에 사용되고 있다.

이 약제들은 DNA 내 삽입되어 topoisomerase II에 대한 작용을 통해 DNA 단일 및 이중 나선을 절단하여 세포주기 S phase의 DNA 및 RNA 합성을 억제하는 기전을 가지고 있다. 즉 DNA에 결합하여 두 base pair 사이에 삽입되어  $\alpha$ -helix의 구조 파괴하고 핵산 합성의 주형(template)으로써의 작용을 차단하여 세포독성을 나타낸다. 이 약제들은 계속 사용하면 약물의 암세포내 유입을 감소시키고, 약물의 유출을 증가시켜 후천성 내성을 발현하며 다수 약물에 대한 저항성을 가지고 있다.

### 3. Anthracenediones(Mitoxantrone)

Mitoxantrone은 심장독성이 적어 doxorubicin의 대체약제로 현재 급성골수성백혈병, 급성전골수구성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성림프구성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제는 DNA에 삽입되어 DNA 및 RNA 합성을 억제하여 단구 및 림프구 이동, B 세포 및 T 세포의 기능 및 염증성 사이토카인의 분비를 억제하고 수지상 세포의 세포 자멸사를 유도하는 등 전반적으로 면역억제를 억제하는 작용을 한다.

#### ■ 미세소관 저해제(Microtubule inhibitors)

미세소관 저해제에는 열대식물 빈랑자(Vinca rosea)에서 추출된 vinca alkaloid로서 vincristine, vinblastine 등이 있다. 현재 vincristine은 급성골수성백혈병, 급성림프모구성백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병에 사용되고 vinblastine은 급성골수성백혈병에 사용되고 있다. 이 약제들은 tubulin과 결합하여 세포분열 과정 중 염색체 분리에 필요한 미세소관(mitotic microtubule) 조립을 억제하여 세포 유사분열 중기(M phase)에서 세포분열을 중지시킨다. 즉 tubulin의 subunit가 microtubule로 되기 위해 중합하는 것을 저해하여 microtubule의 depolymerization을 유도함으로써 cellular metaphase를 저해하여 세포독성을 나타낸다.

#### ■ Enzyme 항암제

Enzyme 항암제에는 유일하게 L-asparaginase가 있는데, 이 약제는 현재 급성골수성백혈병, 급성림프모구성백혈병의 치료에 사용되고 있다. 정상세포는 L-asparagine을 스스로 합성할 수 있지만 림프구성백혈병 암세포는 이를 합성하지 못하므로 외부로부터 공급을 받아야 한다. 이 약제는 세포외 L-asparagine를 고갈시켜 암세포로의 공급을 중단시킨다.

### 참고자료

국내 허가사항  
미 FDA 허가사항  
심평원 항암제 공고  
2014년 1월호 희망지 의학정보  
대한내과학회지: 제 88 권 제 4 호 2015  
대한내과학회지: 제 88 권 제 3 호 2015  
대한내과학회지: 제 85 권 제 2 호 2013  
대한내과학회지: 제 78 권 제 1 호 2010  
각종 인터넷 자료