

소아 혈액종양 환자에서 중추신경계 예방적 치료 후 발생한 백질뇌병증

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 경북대학교 의과대학 소아과학교실*

이준화 · 이선민* · 최은진 · 이건수*

Leukoencephalopathy after CNS Prophylactic Therapy in Pediatric Hematologic Malignancy

Jun Hwa Lee, M.D., Sun Min Lee, M.D.*, Eun Jin Choi, M.D. and Kun Soo Lee, M.D.*

Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea, School of Medicine, Kyungpook National University School of Medicine*, Daegu, Korea

Purpose : Leukoencephalopathy(LE) is one of the most serious complications in children with hematologic malignancies during the course of treatment. Early recognition is important to reduce the impact and sequelae from LE. We therefore investigated the clinical features of LE following central nervous system(CNS) prophylaxis in children with hematologic malignancies and evaluated the significance of regular check-ups of brain MRI.

Methods : We retrospectively reviewed children with hematologic malignancies who had CNS prophylaxis including intrathecal(IT) methotrexate(MTX) and/or cranial irradiation at the Department of Pediatrics, Kyungpook National University Hospital from Oct. 1995 to May 2002. Fifteen cases of acute leukemia and one case of lymphoma who experienced LE following CNS prophylaxis were included in the study. Clinical data were analyzed from the medical records and brain MRIs were reviewed by neuroradiologists.

Results : The ages ranged from 1 to 13 years(median age=5.2 years), and the male to female ratio was 3:1. The time interval from the beginning of chemotherapy to the time of diagnosis of LE ranged from 2 to 17 months. They all had IT MTX two to 15 times and ten underwent cranial irradiation(1,800 rads). At the time of diagnosis, ten of them had neuropsychiatric symptoms including seizures, personality changes, headache, etc. After the change of treatment modality, four cases showed significant improvement on follow-up MRIs, six cases had no significant changes and two had worsening of LE. Four patients died of infection and bone marrow relapse.

Conclusion : CNS prophylaxis with IT therapy and cranial irradiation may cause leukoencephalopathy during the course of treatment. As a result, regular brain MRI check-up is recommended for the early detection and reducing the incidence of LE, along with changes in the treatment modality. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:566-571)

Key Words : Leukoencephalopathy, CNS prophylactic therapy, Intrathecal methotrexate, Brain MRI

서 론

지난 30년에 걸쳐 발전된 소아 종양 환자 치료 방법으로 인해 소아 종양 환자의 생존율은 괄목할 만한 발전을 이루었다^{1, 2)}. 특히 백혈병을 비롯한 혈액종양 환자에서 시행하는 중추신경계

에 대한 예방적 치료로 인해 중추신경계의 재발 빈도가 감소됨으로써 혈액종양 환자의 장기생존율이 향상되었다^{3, 4)}. 현재 시행되고 있는 중추신경계 예방 요법으로는 척수강 내 methotrexate (MTX) 투여와 고용량 전신적 화학 요법, 그리고 두부 방사선 조사가 있다. 그러나, 중추신경계 예방 요법의 중요성에도 불구하고 이 예방적 치료의 결과로 중추신경계 후기 합병증의 문제점이 대두되고 있다^{5, 6)}. 중추신경계 후기 합병증은 지적, 학문적, 그리고 신경정신적 기능의 감소를 뜻하는데, 화학 요법이나 방사선 조사로 인해 직접적 신경독성을 유발하여, 임상 증상이 없고

접수 : 2003년 2월 4일, 승인 : 2003년 4월 7일

책임저자 : 이건수, 경북대학교병원 소아과

Tel : 053)420-5713 Fax : 053)425-6683

E-mail : kslee@knu.ac.kr

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서만 백질 뇌병증을 나타내는 경우부터 사망을 초래할 수 있는 심각한 정도의 ‘파종성 괴사성 백질뇌병증(disseminated necrotizing leukoencephalopathy)’에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다¹²⁻²⁰⁾.

저자들은 소아 혈액종양 환자에서 예방적 중추신경계 치료에 따른 백질뇌병증의 발생, 신경정신학적 증상 유무, 이에 따른 치료방법의 변경 및 예후에 관해 조사하고, 백질뇌병증의 발생을 최소화하기 위한 정기적 두부 자기공명영상 촬영의 중요성을 살펴보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1995년 10월부터 2002년 5월까지 경북대학교병원 소아과에서 급성 림프구성 백혈병 및 림프종으로 진단받은 환자 102명 중 항암치료 시 함께 시행한 중추신경계 예방치료 후 백질 병변이 발견되어 백질뇌병증으로 진단된 16명의 환자를 대상으로 병력 지와 MRI를 후향적으로 분석하였다. 중추신경계 예방치료는 10명에서는 척수강 내 MTX 투여와 함께 1,800 rads의 두부 방사선 조사를 병행하였고, 6명에서는 두부 방사선 조사 없이 척수강 내 MTX만 투여하였다.

항암 치료는 Children’s Cancer Group(CCG) protocol에 따른 복합 화학 요법을 시행하였고, 두부 방사선 조사 여부도 CCG protocol에 따라 결정하였다. 두부 MRI 촬영은 항암요법 시작 시 기본적으로 시행하였는데 1995년 10월부터 2001년 8월까지 는 신경정신학적 증상이 있는 경우에만 1주일 이내에 다시 촬영 하였으며, 2001년 9월부터는 당시 항암치료를 시행하고 있던 환자에 대해 신경정신학적 증상이 없더라도 공고 요법이 끝난 시점과 유지 요법 시작 전에는 정기적으로 촬영하여 병변 유무를 확인하였다.

자기공명영상은 1.5-T 초전도 영상장치(Sigma, GE Medical System, Milwaukee, USA)를 이용하였으며, 절편 두께는 6 mm, 절편 간격은 1 cm로 하였다.

자기공명영상에서 백질뇌병증이 진단된 모든 환자에서 척수강 내 MTX 투여를 중단하고 cytarabine으로 치료를 변경하였으며 삼자척수 요법을 시행하던 2명의 환자의 경우 척수강 내 MTX 투여 중단 후 cytarabine과 hydrocortisone만을 사용하였다. 정맥으로 주입하는 MTX를 사용하던 4명의 환자의 경우 MTX 사용을 모두 중지하였다.

결 과

급성 림프구성 백혈병 환자 15명과 B세포 림프종 환자 1명의 백질뇌병증 진단 시 연령은 1년 8개월부터 13년 5개월로 중앙값 5년 3개월이었고, 남녀 비는 3:1이었다. 항암치료 시작 후 백질 뇌병증 진단까지 걸린 시간은 중앙값 8개월(2-17개월)로 증상이 있었던 경우 5개월(2-11개월), 증상이 없었던 경우 10개월(6-17

개월)이었다. 환자들은 CCG protocol에 따라 항암치료를 시행하였는데, 소그룹별로 보면 양호 예후군(good prognosis group)인 2명의 환자는 CCG 1881에 따라 항암치료를 시행하였으며, 중등도 예후군(intermediate prognosis group) 3명은 CCG 1891, 불량 예후군(poor prognosis group) 8명은 CCG 1882, 림프종-백혈병군(lymphoma-leukemia group) 2명은 CCG 1901, 그리고 B세포 림프종 환자는 CCG 5911에 따라 항암치료를 시행하였다. 급성 림프구성 백혈병 환자 중 1명은 CCG 1891에 따라 항암치료를 시행하던 중 중추신경계 재발로 진단되어 CCG 1951에 따라 다시 치료를 시작하였다(Table 1).

백질뇌병증 발생 전 투여한 척수강 내 MTX 투여 횟수는 2회에서 15회(중앙값 9.5회)였으며 16례에서 모두 시행하였다. 정맥 내 MTX 투여는 11명에서만 시행하였으며 횟수는 1회에서 10회(중앙값 4.5회)였다. 정맥 내 MTX 투여 시 사용한 용량은 100 mg/m²이 8명, 200 mg/m²이 2명, 그리고 1,000 mg/m²이 1명였고 사용한 정맥 내 MTX의 총용량은 200 mg/m²에서 9,000 mg/m²으로 평균 945 mg/m²이었다. 두부 방사선 치료는 10명에서만 시행하였고 용량은 1,800 rads였다(Table 2). 두부 방사선 치료를 시행한 경우 정맥 내 MTX 투여 없이 척수강 내 MTX 투여를 병용한 경우는 1명으로 8회 투여하였고, 정맥 내 MTX 투여를 함께 시행한 경우 척수강 내 MTX 투여 횟수는 3회에서 13회(중앙값 11회), 정맥 투여한 MTX 용량은 200 mg/m²에서 1,000 mg/m²으로 평균 656 mg/m²이었다. 두부 방사선 치료를 시행하지 않은 6명 중 척수강 내 MTX 투여만 한 경우의 MTX

Table 1. Diagnosis and Chemotherapy Regimen in Patients with Leukoencephalopathy

Diagnosis	CCG group	Chemotherapy regimen	No.
ALL	Good prognosis group	CCG 1881	2
	Intermediate group	CCG 1891	3
	Poor prognosis group	CCG 1882	8
	Lymphoma-Leukemia group	CCG 1901	2
Lymphoma		CCG 5911	1

Table 2. Treatment and Leukoencephalopathy

Numbers of intrathecal MTX injection before diagnosis of LE	2-15(9.5 [*])
Numbers of intravenous MTX injection before diagnosis of LE	1-10(4.5 [†])
Total doses of intravenous MTX before diagnosis of LE	200-9,000(450 [‡])(mg/m ²)
Radiotherapy	
Done/not-done	10/6
Dose	1,800 rads

*Median numbers of intrathecal MTX injection before diagnosis of LE, [†]Median Numbers of intravenous MTX injection before diagnosis of LE, [‡]Median total doses of intravenous MTX before diagnosis of LE
Abbreviation : LE, leukoencephalopathy

Table 3. Clinical Manifestations in Six Children with Leukoencephalopathy without Neuropsychiatric Symptoms

Case	Age/ Sex	Diagnosis	CCG protocol	Numbers of IT MTX	Total doses of IV MTX(mg/m ²)	RTx	Time interval*	Schedule at diagnosis of LE
1	8/F	ALL, L1	1881	8	0	-	6	D.I.
2	11/M	ALL, L2	1882	9	700	+	7	I.M. II-C
3	4/M	ALL, L2	1882	11	700	+	9	I.M. II-C
4	4/M	ALL, L1	1882	10	400	+	11	D.I. II-C
5	3/F	ALL, L2	1881	11	0	-	11	Maintenance
6	16/M	ALL, L2	1882	13	700	+	17	Maintenance

*Time interval between the beginning of chemotherapy and diagnosis of LE(mo)
Abbreviations : RTx, radiotherapy; D.I., delayed intensification; I.M., intrim maintenance

Table 4. Neuropsychiatric Symptoms of Leukoencephalopathy

Symptoms	No.
Seizure	5
Personality change	4
Headache	2
Mental change	1
Psychosis	1
Dysarthria	1
None	6

Table 5. Change of Treatment Modality after Diagnosis of Leukoencephalopathy

Change of treatment modality	No.
Switching IT MTX into IT cytosine arabinoside	13
Discontinuation of IV MTX	4
Discontinuation of MTX in triple IT therapy	2
Refusal of chemotherapy	1

Abbreviations : IT, intrathecal; IV, intravenous

투여 횟수는 4회에서 11회로 중앙값 7회였으며, 정맥 내 MTX를 병용 투여한 경우 척수강 내 MTX 투여 횟수는 2회와 15회였고 정맥 투여한 MTX 용량은 200 mg/m²과 9,000 mg/m²이었다.

백질뇌병증 진단 시의 항암치료 과정은, 공고요법시기(consolidation phase)인 경우가 3명, 지연강화요법시기(delayed intensification phase)인 경우가 5명, 중간유지요법(intrim maintenance phase)인 경우가 3명, 강화요법시기(intensification)인 경우가 1명, 그리고 유지요법시기(maintenance phase)인 경우가 4명이었다. 백질뇌병증 진단 전 정신신경학적 증상이 있었던 경우는 16명의 환자 중 10명으로, 증상이 없었던 경우가 6명이었다(Table 3). 정신신경학적 증상으로는 경련 5명, 성격 변화 4명, 두통 2명, 그리고 정신 이상, 구음 장애, 의식 변화가 각각 1명이었다(Table 4).

자기공명영상에서 백질뇌병증이 진단된 모든 환자에서 척수강 내 MTX 투여를 중단하고 cytarabine으로 치료를 변경하였으며 삼차척수 요법을 시행하던 2명의 경우 척수강 내 MTX 투여 중단 후 cytarabine과 hydrocortisone만을 사용하였다. 정맥으로

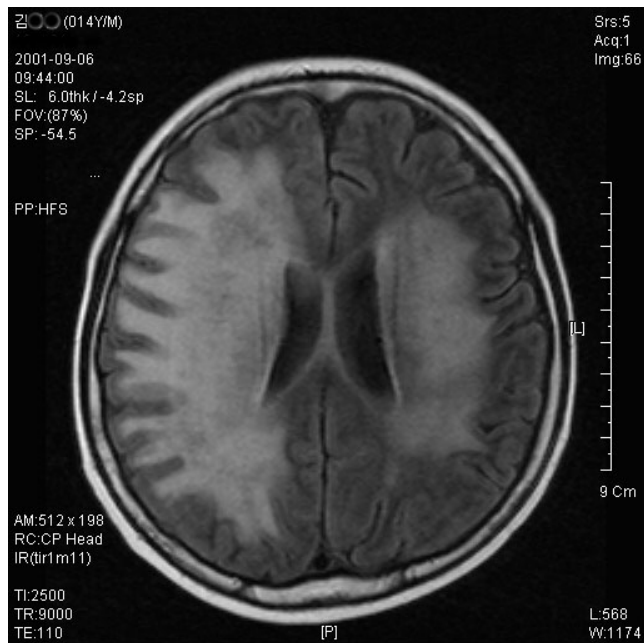


Fig. 1. Axial section of brain MRI shows diffuse high signal intensity lesion on periventricular and subcortical white matter of bilateral hemispheres.

주입하는 MTX를 사용하던 4명의 환자의 경우 MTX 사용을 모두 중지하였다(Table 5).

백질뇌병증이 진단되었던 16명의 환자 중 4명은 사망하였는데 백질뇌병증과 관련 없이 감염으로 사망한 경우가 3명이었고 나머지 1명은 백혈병의 골수제말로 인해 사망하였다. 사망한 4명의 환자를 제외한 12명의 환자 중에서 현재 계속 항암치료 중인 경우가 8명, 항암치료 종료한 환자가 3명이었고, 1명에서는 심한 백질뇌병증 소견으로 인해 보호자가 원하여 항암치료를 중지하였다. 현재까지 추적관찰이 가능한 환자 11명 중에서 백질뇌병증 진단 때 나타났던 신경정신학적 증상이 사라진 경우가 5명이었고, 우측 반구 전체와 좌측 뇌실 주위에 걸쳐 심한 백질뇌병증의 소견을 보였던 1명에서만 구음 장애와 성격 변화의 증상이 지속되고 있고 좌측 사지 약화 현상이 동반되어 현재 지속적으로 물리치료를 하고 있다(Fig. 1).

Table 6. Courses of Brain Lesions in MRI after Diagnosis of Leukoencephalopathy

Follow-up of MRI	Brain lesion in MRI	No.
Done	Improve	4
	Persist	6
	Aggravate	2
Not-done		4

백질뇌병증 진단 후 3개월에서 82개월(중앙값 11개월)의 추적 기간 중 자기공명영상의 추적관찰을 시행한 경우가 12명으로 자기공명영상에서 병변이 호진된 경우가 4명, 지속되는 경우가 6명, 악화된 경우가 2명였다. 병변이 호진된 4명 중 2명은 병변이 거의 사라져 정상에 가까운 소견을 보였다(Table 6).

고 찰

현대 의학은 지난 30년간 소아암 치료에 있어서 눈부신 발전을 이루었다. 항암 치료, 방사선 치료 및 수술 방법의 발달로 소아암 환자의 생존율이 크게 향상되었고, 특히 혈액종양 환자에서 시행되는 복합 화학 요법과 중추신경계 예방 요법이 많은 역할을 하였다¹⁻⁴. 현재 시행되고 있는 중추신경계 예방 치료로는 척수강 내 MTX 투여와 고용량 전신적 화학 요법, 그리고 두부 방사선 조사가 있는데, CCG protocol에 따라 시행하고 있는 방법은 척수강 내 MTX 투여와 두부 방사선 조사이다. 척수강 내 MTX 투여는 환자 상태에 따라 조금의 차이는 있으나 초기 유도 단계 이후 15회 이상 시행하며, 불량 예후군과 림프종-백혈병군 및 B세포 림프종의 경우에는 관해 유도 후에 1,800 rads의 방사선을 두부에 분할 조사한다^{5,6}.

그러나 중추신경계 예방 치료는 종양의 재발 방지로 인해 생존율의 향상은 가져왔지만, 신경독성을 유발하여 이차적인 정신 신경학적 이상을 초래하였다. Suzuki 등⁷은 백혈병 환자에서 발생한 과중성 괴사성 백질뇌병증의 부검 결과 뇌동맥에는 특이한 변화가 없으나 주로 뇌정맥과 뇌정맥 모세혈관에서 많은 형태학적 변화를 관찰할 수 있었고 이런 혈관 손상의 기전은 아마 척수강내 MTX의 주입으로 인한 직접적인 영향 때문일 것이라고 보고하였다. Nakazato 등⁸은 중추신경계 침범이 있는 만성 골수성 백혈병 환자의 척수강내 MTX와 cytarabine 투여 후 신경계 장애의 악화로 사망한 예에서 시행한 부검 결과 백질 부위에서 다수의 탈수초화와 응고괴사가 된 부위 및 상당수의 신경교 세포 감소와 무기염의 침착, 그리고 괴사성 초점 내부와 주위에 많은 수의 축삭 종창(axonal swelling)을 관찰하고 MTX와의 연관성에 대해 설명하였다. 방사선 조사 또한 그 자체뿐만 아니라 MTX와 함께 사용할 때 신경 독성을 더 잘 초래하는데, Price와 Jamieson⁹은 231명의 급성 림프구성 백혈병 환자 중에서 백질뇌병증이 발생한 13례에 대한 보고에서 2,000 rads 이상의 용량으로 두부 방사선 조사를 시행한 환자에게 정맥 주입용 MTX를 사용한 경우 백질뇌병증이 발생하였다고 하였다.

Mahoney 등¹⁰은 Pediatric Oncology Group(POG) 9005로 치료한 1,218명의 환자를 대상으로 한 연구에서 관해 유도 후 24주간의 강화요법 시기에 3가지 방법에 따라 무작위로 환자를 배정하여 치료한 결과 전체 급성 신경독성은 95명(7.8%)에서 발생하였다. 이 중 MTX 1,000 mg/m²를 24시간 이상 정맥 주사하고 mercaptopurine(6-MP)을 6시간 이상 정맥 주사한 경우에는 8.3%, 저용량으로 6회 반복적으로 MTX 30 mg/m²를 경구 투여하고 MP를 정맥 주사한 경우에는 3.7%, MTX를 단독으로 정맥 주사한 경우에는 11.2%에서 급성 신경독성이 발생하였다. 치료 결과 급성 신경독성 증상의 대부분은 경련(seizure)이었고, 증상이 나타난 시기는 정맥 MTX 혹은 삼자척수 요법 시행 후 평균 10일에서 11일 사이였다. 결국 저용량의 leucovorine 투여와 함께 정맥으로 MTX를 투여하고 삼자척수 요법을 시행한 환자에서 급성 신경독성과 백질뇌병증이 발생할 확률이 높았으며, 장기적인 영향에 대해서는 알 수 없었다고 보고하였다. 반면, Chan 등¹¹은 중추신경계 예방 요법의 장기적 영향에 의한 대뇌 대사물질의 변화를 자기공명분광기(magnetic resonance spectroscopy)로 분석한 결과를 조사하였는데, 원질환의 진단 후 장기적 영향이 생기기까지 시간은 5.6년에서 19년이었고 자기공명분광기로 관찰한 대사물질의 변화는 N-acetylaspartate/creatine과 choline/creatine의 감소였다고 보고하였다.

백질뇌병증은 임상적으로 증상이 없고 MRI에서만 백질뇌병증을 나타내는 경우부터 사망을 초래할 수 있는 심각한 정도의 ‘과중성 괴사성 백질뇌병증’에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다¹²⁻²⁰. Peylan-Ramu 등¹⁶은 척수강 내 MTX 또는 cytarabine 주입과 두부 방사선 조사를 시행한 신경학적 증상이 없는 급성 림프구성 백혈병 환자 32명에 대해 중추신경계 예방 요법 시행 후 19개월에서 67개월 후에 두부 컴퓨터 단층 촬영을 시행한 결과 17명(53%)에서 하나 이상의 이상 소견을 관찰하였다고 보고하였다. Rubinstein 등¹⁷은 4명의 급성 림프구성 백혈병 환자와 1명의 버킷 림프종(Burkitt’s lymphoma) 환자에서 중추신경계 침범으로 인한 복합 화학 요법과 삼자척수 요법, 그리고 두부 방사선 조사 시행 후 발생한 과중성 괴사성 백질뇌병증에 대해 보고하였는데 이 환자들 중 3명은 비가역적인 신경손상으로 인하여 2개월 후 결국 사망하였다고 보고하였다.

일반적으로 발생하는 신경학적 증상은 무기력, 체온조절 이상, 의식 변화, 이상 자세, 두통, 반신마비, 경련 등으로 다양하며, 실제 백질뇌병증이 있더라도 증상이 전혀 없는 경우도 있다^{18, 19}. 본 연구에서의 16명의 환자들 경우에도 신경학적 증상이 전혀 없었던 경우가 6명이었으며, 이 외 경련 5명, 성격 변화 4명, 두통 2명, 그리고 정신 이상, 구음 장애, 의식 변화가 각각 1명이었다. 이러한 증상의 다양성으로 인해 신경학적 증상만으로 백질뇌병증을 의심하여 자기공명영상을 실시하는 것은 임상적 백질뇌병증을 간과할 위험이 있다. Asato 등²⁰은 중앙 치료와 관련하여 발생하는 백질뇌병증의 조기 발견에 있어 자기공명영상의 유용성을 강조하기 위해 중추신경계 예방 요법을 시행한 16명의

급성 림프구성 백혈병 환자와 4명의 림프종 환자에서 유도 요법과 경화 요법 시행 전과 시행 중에 연속하여 MRI를 촬영하였는데, 20명의 환자 중 8명(40%)의 환자에서 치료 초기에 백질뇌병증이 관찰되었다. 8명 중 6명은 척수강 내 MTX 주입을 일시적 또는 영구적으로 중단한 후 백질뇌병증의 호전을 보였으며 항암 치료도 완료하였고 2명의 환자는 치료 중에 있었으며, 8명 중 일시적인 신경학적 이상을 보인 경우는 2명이었다고 보고하였다.

저자들의 경우 자기공명영상에서 백질뇌병증이 진단된 모든 환자에서 척수강 내 MTX 투여를 중단하고 cytarabine으로 치료를 변경하였으며, 삼차척수 요법을 시행하던 2명의 환자의 경우 척수강 내 MTX 투여 중단 후 cytarabine과 hydrocortisone만을 사용하였고 정맥으로 주입하는 MTX를 사용하던 4명 환자의 경우 MTX 사용을 모두 중지하였는데, 자기공명영상의 추적 관찰을 시행한 12명 중 자기공명영상에서 병변이 호진된 경우가 4명, 지속되는 경우가 6명, 악화된 경우가 2명이었다고 보고하였다. 호진된 4명 중 2명은 병변이 거의 사라져 정상에 가까운 소견을 보였다.

Kanekura 등²¹⁾에 의하면 급성 림프구성 백혈병으로 진단되어 치료하던 중 중추신경계 재발 소견이 있어 시행한 척수강 내 MTX 투여와 두부 방사선 조사 이후 발생한 백질뇌병증에 고압 산소 치료를 시행하여 신경학적 증상과 자기공명영상에서 백질뇌병증의 호전을 보였다고 보고하였다. 또한, Tekkok 등²²⁾에 의하면 급성 림프구성 백혈병으로 진단받고 치료하던 중 백질뇌병증과 수두증이 함께 발생한 쌍둥이에게 뇌실-복막 단락술 시행 후 백질뇌병증이 호진되었다고 하였으며, Cohen 등²³⁾은 수모세포종(medulloblastoma)으로 척수강 내 MTX 투여 및 두부 방사선 조사 후 생긴 13세 백질뇌병증 환자에서 고용량의 leucovorin(citrovorum factor, folinic acid) 투여로 백질뇌병증이 치료 및 예방이 되었다고 보고하였다.

결론적으로, 중추신경계 예방 요법으로 사용하는 척수강 내 MTX 주입 요법과 두부 방사선 조사를 비롯하여 정맥으로 투여되는 MTX 또한 백질뇌병증을 유발하며, 이러한 백질뇌병증은 증상 없이 발현되는 경우도 많아 병변의 조기발견을 위한 정기적인 자기공명영상의 촬영이 필요하며, 백질뇌병증의 발견 즉시 즉각적인 조치를 취하여 신경학적 기능의 회복을 가능하게 해야 할 것이라 사료된다.

요 약

목 적 : 백질뇌병증은 중추신경계 예방 요법을 시행하는 혈액종양 환자들에게는 심각한 합병증의 하나로, 이러한 백질뇌병증을 최소화하기 위해서는 조기 진단과 그에 따른 치료 방법의 변경이 중요하다 하겠다. 이 연구는 소아 혈액종양 환자에서 예방적 중추신경계 치료에 따른 백질뇌병증의 임상 양상 및 치료 방법 변경 후의 예후에 관해 조사하고, 백질뇌병증의 발생을 최소화하기 위한 정기적 두부 자기공명영상 촬영의 의의를 살펴보고

자 시행되었다.

방 법 : 1995년 10월부터 2002년 5월까지 경북대학교병원 소아과에서 급성 림프구성 백혈병 및 B세포 림프종으로 진단받고 중추신경계 예방 치료 후 백질뇌병증이 발견된 16명의 환자를 대상으로 병력지와 MRI를 후향적으로 조사하였다.

결 과 : 급성 림프구성 백혈병 환자 15명과 B세포 림프종 환자 1명의 백질뇌병증 진단 시 연령은 중앙값 5년 3개월이었고, 남녀비는 3:1이었다. 항암치료 시작 후 백질뇌병증 진단까지 걸린 시간은 2개월에서 17개월이었다. 백질뇌병증 발생 전 투여한 척수강 내 MTX 투여 횟수는 2회에서 15회로 16명에서 모두 시행하였고, 두부 방사선 치료는 10명에서만 시행하였고 용량은 1,800 rads였다. 백질뇌병증 진단 전 경련, 성격 변화, 두통, 정신 이상, 구음 장애, 의식 변화 등의 정신신경학적 증상이 있었던 경우가 10명 있었으며 증상이 없었던 경우가 6명이었다. 백질뇌병증이 진단되었던 16명의 환자 중 4명은 사망하였으며 나머지 12명의 환자 중에서 현재 계속 항암치료 중인 경우가 8명, 항암치료를 종료한 환자가 3명, 그리고 보호자가 원하여 항암치료를 중지한 경우가 1명이었다. 백질뇌병증 진단 후 자기공명영상의 추적관찰을 시행한 경우가 12명, 시기상 아직 시행하지 못한 경우가 4명이었으며 추적관찰을 시행한 경우 중 자기공명영상에서 병변이 호진된 경우가 4명, 지속되는 경우가 6명, 악화된 경우가 2명이었다. 병변이 호진된 4명 중 2명은 병변이 거의 사라져 정상에 가까운 소견을 보였다.

결 론 : 중추신경계 예방 요법으로 사용하는 척수강 내 MTX 주입 요법과 두부 방사선 조사를 비롯하여 정맥으로 투여되는 MTX 또한 백질뇌병증을 유발하며, 이러한 백질뇌병증은 증상 없이 발현되는 경우도 많아 병변의 조기발견을 위한 정기적인 자기공명영상의 촬영이 필요하며, 백질뇌병증의 발견 즉시 즉각적인 조치를 취하여 신경학적 기능의 회복을 가능하게 해야 할 것이라고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Byrd R. Late effects of treatment of cancer in children. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:835-57.
- 2) Neglia JP, Nesbit ME Jr. Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. *Cancer* 1993;15:71(10 Suppl): 386-91.
- 3) Aur RJA, Simone JV, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 1971;37:272-81.
- 4) Miller DR. Childhood acute lymphoblastic leukemia. I. Biological features and their use in predicting outcome of treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10:163-73.
- 5) Espy KA, Moore IM, Kaufmann PM, Kramer JH, Matthay K, Hutter JJ. Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *J Pediatr Psychol* 2001;

- 26:1-9.
- 6) William MC. Principles of treatment. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia. WB Saunders Co, 2000: 1537-47.
 - 7) Suzuki K, Takemura T, Okeda R, Hatakeyama S. Vascular changes of methotrexate-related disseminated necrotizing leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol Berl* 1984;65:145-9.
 - 8) Nakazato Y, Ishida Y, Morimatsu M. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy. *Acta Pathol Jpn* 1980;30:659-70.
 - 9) Price RA, Jamieson PA. The central nervous system in childhood leukemia. Subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 1975;35:306-18.
 - 10) Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy—a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1712-22.
 - 11) Chan YL, Roebuck DJ, Yuen MP, Yeung KW, Lau KY. Long-term cerebral metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in patients cured of acute lymphoblastic leukemia with previous intrathecal methotrexate and cranial irradiation prophylaxis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:759-63.
 - 12) Ginsberg LE, Leeds NE. Neuroradiology of leukemia. *AJR* 1995;165:525-34.
 - 13) Gay CT, Bodensteiner JB, Nitschke R, Sexauer C, Wilson D. Reversible treatment-related leukoencephalopathy. *J Child Neurol* 1989;4:208-13.
 - 14) Filley CM, Kleinschmidt-Demasters BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001;345:425-32.
 - 15) Russo A, Schiliro G. Some aspects of neurotoxicity associated with central nervous system prophylaxis in childhood leukemia. *Acta Haematol* 1987;78(1 Suppl):139-41.
 - 16) Peylan-Ramu N, Poplack DG, Pizzo PA, Adornato BT, Di Chiro G. Abnormal CT scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N Engl J Med* 1978;298:815-8.
 - 17) Rubinstein LJ, Herman MM, Long TF, Wilbur JR. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 1975;35:291-305.
 - 18) Ilhan I, Cila A, Buyukpamukcu M, Akyuz C, Kutluk T, Berberoglu S, et al. Methotrexate-induced leukoencephalopathy. A case report. *Turk J Pediatr* 1995;37:275-8.
 - 19) Kardos M, Grexa E, Kajtar P. Neurologic complications during chemotherapy of children with acute lymphoid leukemia. *Orv Hetil* 1992;133:1111-5.
 - 20) Asato R, Akiyama Y, Ito M, Kubota M, Okumura R, Miki Y, et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer* 1992;70:1997-2004.
 - 21) Kanekura S, Takezaki T, Kawakami K. A case report of childhood acute lymphoblastic leukemia with leukoencephalopathy that responded to oxygenation under hyperbaric pressure therapy. *Rinsho Ketsueki* 1992;33:1221-5.
 - 22) Tekkok IH, Carter DA, Robinson MG, Brinker R. Reversal of CNS-prophylaxis-related leukoencephalopathy after CSF shunting: case histories of identical twins. *Childs Nerv Syst* 1996;12:309-14.
 - 23) Cohen IJ, Stark B, Kaplinsky C, Weitz R, Matz S, Lerman P, et al. Methotrexate-induced leukoencephalopathy is treatable with high-dose folinic acid: a case report and analysis of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:79-87.