

급성 림프구성 백혈병의 항암 유지요법 중 vincristine과 관련된 혈소판수의 변화

가천의과대학교 길병원 소아과

이성문 · 함순식 · 전인상

Platelet count change by vincristine in maintenance phase of acute lymphoblastic leukemia chemotherapy

Sung Moon Lee, M.D., Soon Shik Ham, M.D. and In-sang Jeon, M.D.

Department of Pediatrics, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon, Korea

Purpose: The hematologic change during the treatment of acute lymphoblastic leukemia(ALL) is critical as a prognostic determinant and a variable to determine the dose of chemotherapeutic agents. It is known that the dose of vincristine used in the maintenance phase of ALL is small enough to increase the count of platelet. To investigate the change of platelet count according to the vincristine administration in maintenance phase of ALL chemotherapy, we performed this study.

Methods: Eleven patients eligible under the criteria of Children's Cancer Study Group(CCG)-1882 and who had completed chemotherapy were enrolled in this study. The count of platelets before vincristine administration was compared with those of vincristine administration 1, 2 and 3 weeks after the early and last periods of maintenance phases. The platelet count before vincristine administration was defined as 100 percent and that after vincristine were compared. In addition, we tentatively defined an enhancing effect of vincristine as positive when the relative count was more than 120 percent.

Results: Platelet count did not differ according to the early and last periods of maintenance phase. Platelet count at first week after vincristine administration increased more significantly than that before vincristine in early and last periods. There was an enhancing effect in 10(90.9 percent) of 11 patients after 1 week vincristine administration both in the early and last periods of the maintenance phase.

Conclusion: Vincristine, used in ALL maintenance phases as a low dose, increased platelet count 1 week after administration. The increased platelet count resumed to the previous level 2-3 weeks later. However, the thrombocytosis observed in the maintenance phase by vincristine was not high enough to induce thrombosis. In addition, vincristine is known to reduce the activity of platelets. Therefore, the risk of thrombosis in the maintenance phase of ALL chemotherapy would be low. (Korean J Pediatr 2006;49:181-186)

Key Words: Platelet, Vincristine, Acute lymphoblastic leukemia

서론

혈액 응고장애는 감염과 함께 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 치료 중에 발생하는 주요 합병

증으로 주된 사망 원인이 되기도 한다. ALL 치료 중에 발생하는 혈액 응고장애의 대부분은 출혈이나, 간혹 혈전증이 문제가 되기도 한다¹⁾. ALL 치료 중에 발생하는 출혈은 백혈병 세포의 골수 침범에 의하거나, 항암제 치료에 따르는 골수기능저하에 의한 혈소판 감소 때문에 발생한다. 그러나 ALL 치료 도중에 사용하는 항암 약물에 의해 오히려 혈소판수가 증가하고 혈액 응고 과정의 이상으로 혈전증이 생기기도 한다. 대부분의 항암제가 골수기능을 억제하여 혈소판수를 감소시키는 것과 달리, vincristine은 ALL 치료에서 사용되는 작은 용량에서는 오히려 혈

접수: 2005년 8월 11일, 승인: 2005년 10월 5일

책임저자: 전인상, 가천의대 길병원 소아과

Correspondence: In-sang Jeon, M.D.

Tel: 032)460-3427 Fax: 032)460-3224

E-mail: isjeon@gilhospital.com

소판수를 증가시키는 것으로 알려져 있다^{2,3)}.

Vincristine은 vinca alkaloid계 약물로 여러 종류의 종양 치료제로 광범위하게 사용되며, 일반적인 치료에 반응하지 않는 특발성 혈소판감소성 자반증에서도 사용된다^{4,5)}. Vincristine은 용량에 따라 혈소판 생성에 미치는 영향이 다르다. 고용량에서는 골수기능을 억제하여 혈소판수를 감소시키나 저용량에서는 오히려 혈소판수를 증가시킨다. 저용량에서 혈소판을 증가시키는 기전으로는 vincristine에 의해 거핵모세포 형성의 증가⁶⁻⁹⁾, 성숙한 거핵모세포에서 세포질 분획(demarcation)의 증가^{10,11)}, vincristine에 의해 변형된 혈소판과 혈소판생성인자(thrombopoietin)간의 상호작용에 이상 등^{7,8)} 여러 가설이 있다. 그러나 저용량의 vincristine이 혈소판 감소를 유도하는 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않다.

ALL 치료에 사용되는 항암제에 의한 골수의 변화 및 혈액학적 변화는 치료성적에 영향을 주며, 항암 약물의 용량조절을 결정하는 중요한 변수이다. 특히, 혈소판은 골수의 상태를 나타내는 지표로 유지요법 중에는 절대호중구수와 더불어 항암 약물의 용량을 결정하는 지표이다. 저자들은 ALL의 유지요법 중 vincristine 사용과 혈소판수 변화의 상관관계를 조사하고, 혈액 응고 장애에 미치는 영향을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구 대상을 1999년 6월부터 2005년 2월까지 가천의과대학교 길병원 소아과에서 ALL으로 진단받은 환자 중 고위험군으로 진단되고 CCG-1882(Children's Cancer study Group)에 준하여 유지요법을 모두 마친 11명으로 한정하였다.

항암치료는 CCG-1882에 준하여 관해유도, 공고요법, 중간 유지요법, 재강화요법, 유지요법의 순서로 시행하였다. 본래의 CCG-1882와는 다르게 유지요법 시기에는 경구용 methotrexate를 투여하지 않았고, 그 이외의, methotrexate 척수강 주사, vincristine, prednisone, 6-mercaptopurine의 투여는 CCG-1882 지침에 따라 시행하였다. 유지요법 중 사용한 vincristine의 용량은 1.5 mg/m²(0.05 mg/kg)이고, 4주마다 정맥주사로 투여하였다. Methotrexate 척수강 주사는 12주마다 시행하였고, 6-mercaptopurine은 경구로 매일 투여하였으며, prednisone은 4주마다 연속 5일간 투여하였다(Fig. 1).

유지요법 기간은 전예에서 중간유지요법 시작시기로부터 3년간 시행하였다. 이 기간을 둘로 나누어 골수 기능이 완전히 회복되지 않은 초기 유지요법 기간 6개월과 골수 기능이 비교적 회복되었을 것으로 생각되는 종료 이전의 후기 유지요법 기간 6개월의 혈소판수를 조사 비교하였다. 유지요법 초기 6개월과 후기 6개월 동안 vincristine 투여 전과 투여 1, 2, 3주 후 혈소판수를 각 주마다 평균을 계산하여, 즉 각 주마다 6회에 대한 평균치를 비교하였으며, 혈소판수의 비교를 위해 vincristine 투여 전 혈소판수를 100%로 하여 투여 1, 2, 3주 후 혈소판수를 per-

cent로 환산한 후 비교하였다. 한편, 잠정적으로 혈소판수가 기준치에 비해 20% 이상 증가한 경우를 의미 있는 혈소판의 증가로 보고 비교 분석하였다. 유지요법 초기와 후기에 vincristine 투여 전에 비해 투여 1주 후에 20% 이상 증가한 전체 예를 조사하고 각 환아별로 분석하여 보았다.

모든 자료는 평균±표준편차로 나타냈으며, 유지요법 초기 6개월과 후기 6개월별 환아들의 평균 혈소판수는 repeated ANOVA를 이용해 비교 분석하였다. Vincristine 투여 전과 1, 2, 3주 후 환아들의 평균 혈소판수는 repeated ANOVA를 이용해 분석한 후, bonferroni 보정을 하고 비교하였다. Vincristine 투여 전과 투여 1주 후 혈소판수들이 20% 이상 차이나는 경우는 paired t-test를 이용하여 비교 분석하였다. 각 집단간의 차이가 P<0.05인 경우 통계학적 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 환아군의 특성

총 11명의 대상 환자 중 남아는 4례(36.4%), 여아는 7례(63.6%)였고, 유지요법 시작 당시 나이는 1.8-11.5세로 중간값은 6.3세였다. 대상 환아들의 처음 진단 당시 혈색소는 8.6±1.3 g/dL, 총백혈구수는 110,438.6±153,288.8/mm³, 혈소판수는 84,890.9±66,491.0/mm³이었다. 면역학적 분류에 의하면 early pre-B가 6례(54.5%), T 세포형이 3례(27.3%), 혼합형이 2례(18.2%)였다(Table 1).

2. 유지요법 기간별 혈소판의 변화

초기 유지요법 기간 6개월의 혈소판수 평균을 100%로 환산했을 때 후기 6개월의 대상 환자 11명의 평균 혈소판수는 126.1±33.4%였으며, 유지요법 기간별 혈소판수는 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다(P=0.083)(Fig. 2).

3. 초기 6개월 유지요법 기간 중 vincristine 사용 전후의 혈소판의 변화

초기 6개월 유지요법 기간 중 대상 환자 11명의 vincristine

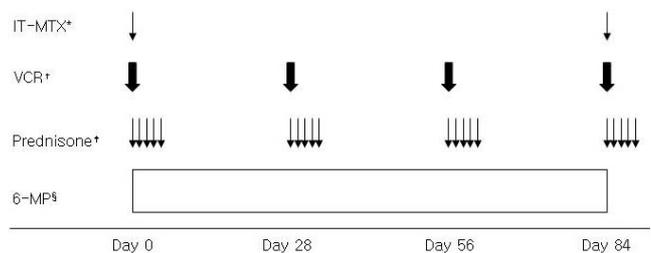


Fig. 1. The chemotherapy of maintenance phase for acute lymphoblastic leukemia used in this study. Dosage: *Intrathecal methotrexate, 8, 10, 12 mg for 1-, 2-, ≥3- year olds; †Vincristine, 1.5 mg/m²; ‡Prednisone, 40 mg/m² day; §6-mercaptopurine, 75 mg/m².

Table 1. Characteristics of the Patients

Parameter	Data
Age at maintenance phase(year)	1.8-11.5(median : 6.3)
Sex(M : F)	4 : 7
Hb* at diagnosis(g/dL)	8.6±1.3
WBC† at diagnosis(/mm ³)	110,438.6±153,288.8
Platelet at diagnosis(/mm ³)	84,890.9±66,491.0
Immunophenotype	
B-cell	
Early pre-B	6(54.5%)
T-cell	3(27.3%)
Mixed lineage	2(18.2%)

*Hb : hemoglobin, †WBC : white blood cell
Values are expressed as mean±SD

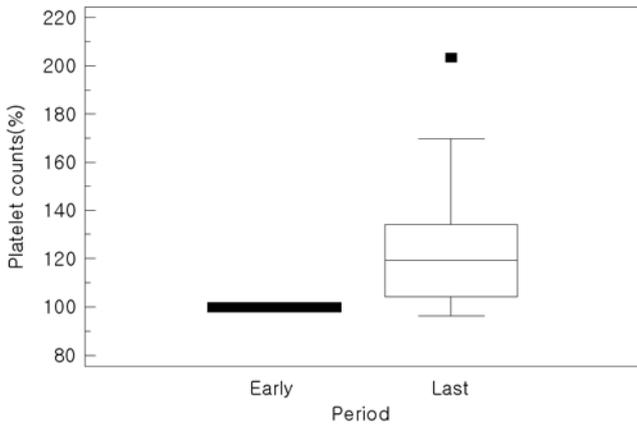


Fig. 2. The change of the mean count of platelet according to the time sequence in maintenance phase of acute lymphoblastic leukemia chemotherapy. The mean platelet count of the early period was set at 100%. The early means the first 6 months of maintenance phase. The last means the last 6 months of maintenance phase.

투여 전 혈소판수 평균을 100%로 환산했을 때, vincristine 투여 1, 2, 3주 후 평균 혈소판수는 130.4±11.9%, 110.5±11.0%, 102.9±11.0%였다. Vincristine 투여 전과 비교하여 투여 1주 및 2주 후 혈소판수는 통계학적으로 의미 있게 증가하였다($P < 0.0005$, $P = 0.014$). 그러나 vincristine 투여 3주 후 혈소판수는 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다($P = 0.376$, Fig. 3).

한편, 잠정적으로 vincristine 투여 1주 후 혈소판수가 투여 전 보다 20% 이상 증가한 경우를 의미 있는 증가로 정의했을 때, 전체 66회 가운데 39회(59.1%)가 증가하여 통계학적으로 의미가 있었다($P = 0.017$). 개인별로는 총 11명 중 vincristine 투여 1주 후 평균 혈소판수가 투여 전보다 100-119% 증가한 경우가 1명(9.1%), 120-139% 증가한 경우가 8명(72.7%), 140-160% 증가한 경우가 2명(18.2%)이었다. 11명 환자의 vincristine 투여 전에 비해 투여 후 혈소판 증가가 20% 이상인 경우는 10명(90.9%)으로 통계학적으로 의미가 있었다($P = 0.016$, Fig. 4).

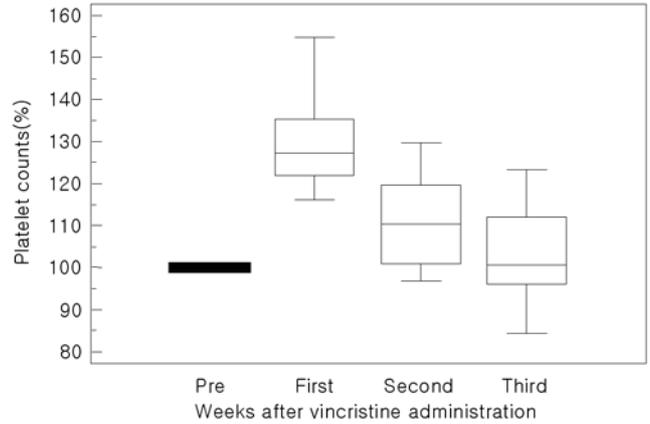


Fig. 3. The change of the mean count of platelet according to the time after vincristine administration in the early period of maintenance phase of ALL chemotherapy. The mean count of platelet before vincristine administration was set at 100%.

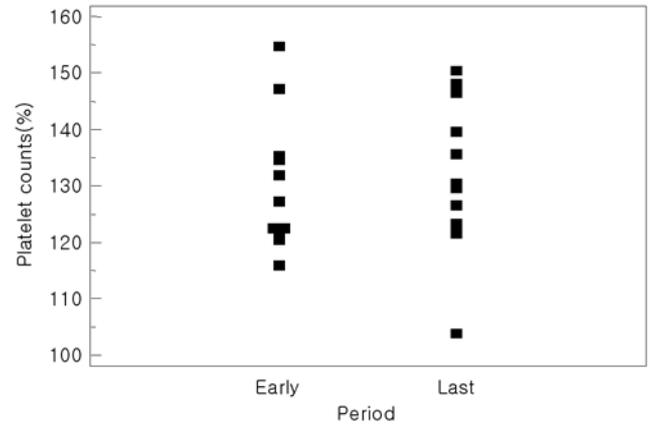


Fig. 4. The mean platelet count distribution of 11 patients 1 week after vincristine administration at the first and the third period of maintenance phase. Mean platelet count for each patient before vincristine administration was set at 100%.

4. 후기 6개월 유지요법 기간 중 vincristine 사용 전후의 혈소판의 변화

후기 6개월 유지요법 기간 중 대상 환자 11명의 vincristine 투여 전 혈소판수 평균을 100%로 환산했을 때, vincristine 투여 1, 2, 3주 후 평균 혈소판수는 132.4±13.7%, 108.8±17.8%, 94.3±12.3%였다. Vincristine 투여 전과 비교하여 투여 1주 후 혈소판수는 통계학적으로 의미 있게 증가하였다($P < 0.001$). 그러나 vincristine 투여 2주 및 3주 후 혈소판수는 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다($P = 0.491$, $P = 0.383$, Fig. 5).

한편, 잠정적으로 vincristine 투여 1주 후 혈소판수가 투여 전 보다 20% 이상 증가한 경우를 의미 있는 증가로 정의했을 때, 전체 66회 가운데 43회(65.2%)가 증가하여 통계학적으로 의미가 있었다($P < 0.001$). 개인별로는 총 11명 중 vincristine 투여 1주 후 평균 혈소판수가 투여 전보다 100-119% 증가한 경우가

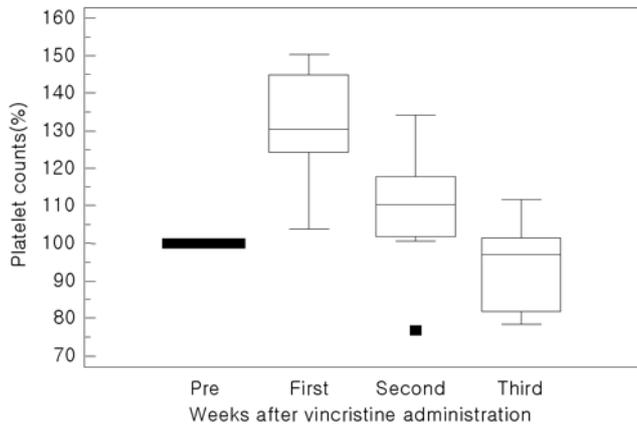


Fig. 5. The change of the mean platelet count according to the time after vincristine administration in the last period of maintenance phase of ALL chemotherapy. The mean count of platelet before vincristine administration was set at 100%.

1명(9.1%), 120-139% 증가한 경우가 7명(63.6%), 140-160% 증가한 경우가 3명(27.3%)이었다. 11명 환아에서 vincristine 투여 전에 비해 투여 후에 혈소판 증가가 20% 이상인 경우는 10명(90.9%)으로 통계학적으로 의미가 있었다($P=0.007$, Fig. 4).

고 찰

소아 ALL에 대한 항암치료의 발달로 현재 ALL의 생존율은 80%에 달하고 있다. 병합 화학요법 및 중추신경계 예방요법의 발달뿐만 아니라, 항생제의 개발, 영양상태의 개선 및 혈액성분수혈 방법의 발전에 의해 생존율은 크게 증가하였다. 그러나 아직도 감염과 더불어 혈액 응고장애는 ALL 치료 중에 생기는 주요 합병증으로 사망의 원인이 되기도 한다¹⁾. ALL 치료 중에 생기는 혈액 응고장애는 대부분이 출혈이나, 드물게 혈전증이 생기기도 한다¹²⁾. Pui 등¹⁾은 L-asparaginase, prednisone과 vincristine으로 ALL의 관해유도 치료를 한 경우 골수가 회복되기 시작하는 관해유도 후기에 혈전증이 오히려 출혈보다 빈번하게 일어난다고 하였다. 혈전증은 섬유소 용해계의 활성화, 항응고 단백질, 섬유소원의 증가와 더불어 혈소판수의 증가와 활성화에 의해 발생한다고 하였다. 혈소판은 혈액 응고에서 일차적인 역할을 하며, 혈소판수는 혈액 응고와 밀접한 관계가 있다¹³⁻¹⁵⁾. ALL에 사용되는 항암 화학요법제로는 vincristine이 혈소판수와 밀접한 관계가 있음이 알려져 있다. Vincristine은 ALL 관해도입 시기 및 유지요법 시기에도 사용되는 항암제로 관해유도 시기뿐만 아니라 유지요법 시기에도 혈소판수에 영향을 줄 것이다. ALL의 항암치료 도중의 혈액학적 소견은 매우 중요하여 항암제의 용량을 조절하는 지표가 된다. 이런 의미에서 혈소판수에 영향을 주는 것으로 알려진 vincristine이 ALL 유지요법 중에 혈소판에 어떤 변화를 일으키는지 아는 것은 중요하다.

Vincristine은 세포주기 특이성 항암제로 세포분열기에 방추

사 형성을 방해해서 세포를 파괴한다. 방추사는 튜블린이 중합화(polymerization)되어 형성되는 미세관(microtubule)으로 구성되어 있는데 vincristine은 튜블린에 결합하여 중합화를 방해하여 방추사 형성을 방해한다¹⁶⁻¹⁹⁾. 그 결과 분열하는 세포는 두개의 분열세포로 나뉘지 못하고 죽게 된다. 한편, 혈소판의 세포배대에는 미세관들이 있어 vincristine을 투여하면 대부분은 혈소판에 붙어 체내로 운반된다²⁰⁾. 이러한 혈소판의 구조와 vincristine의 상호관계는 vincristine이 혈소판 상태에 영향을 줄 것을 시사한다. 골수 기능을 억제하여 혈소판수를 감소시키는 일반적인 항암제와 달리 vincristine은 저농도에서 혈소판수를 증가시킨다. 이러한 현상은 vincristine과 혈소판의 상호관계에 의해 나타나는 것으로 생각되며, 이를 설명하는 여러 가설이 있다^{2, 6-11)}. 첫째, 혈소판은 일반 세포와 달리 세포분열에 의해 만들어지지 않고 거핵모세포 안에 저장되어 있다가 세포 분화에 의해 말초혈액으로 나오게 되는데, vincristine이 이 과정에 영향을 미쳐 혈소판수를 증가시키는 것으로 생각할 수 있다^{10, 11)}. 저용량의 vincristine 사용 후 1일 만에 즉각적인 혈소판의 증가가 이러한 사실을 뒷받침하고 있다²¹⁾. 다른 가설로는 저용량의 vincristine이 골수 내의 거핵모세포 수를 증가시키지 않고 염색체 배수성(ploidy)만 증가시켜 혈소판 생성이 증가한다는 이론이 있다³⁾. 또한, Jackson 등⁹⁾은 저용량의 vincristine이 혈소판을 변형시켜 혈소판 생성조절 시스템(thrombopoietic regulatory system)이 변형된 혈소판을 혈소판으로 감지하지 못하여, 혈소판이 부족한 상태로 인식하고, 그 결과 혈중 혈소판 형성인자를 분비시켜 거핵모세포와 혈소판 생성이 증가한다고 하였다. 그러나 최근에 알려진 바에 의하면, 혈소판수는 일반적인 호르몬에서 보는 되먹이기 기전에 의해서가 아니라, thrombopoietin(TPO)과의 특이적인 결합에 의해 조절됨이 알려져 있다. 혈소판 생성에 결정적인 역할을 하는 TPO는 혈소판수가 증가하면 혈소판에 붙는 TPO의 양이 많아져, 그 결과 자유 TPO 농도는 적어지게 되어 혈소판수가 감소하게 되는 것으로 알려져 있다²²⁾. Jackson 등의 실험 결과를 TPO와 연관시켜 보면 vincristine은 혈소판의 미세관에 붙어 혈소판을 구조적으로 변형시켜 TPO가 혈소판에 붙지 못하게 하고, 그 결과 자유 TPO가 증가하여 혈소판수가 증가한다고 할 수 있으나, 이를 확인하기 위해서는 추가적인 실험이 필요하다.

혈소판을 증가시키는 vincristine의 용량은 아직 정확히 알려져 있지 않으나 체중을 기준으로 0.02 mg/kg 투여한 경우 혈소판의 증가가 있었다는 보고가 있다¹⁵⁾. 본 연구에서는 유지요법 중 투여된 vincristine의 양은 체표면적 기준으로 1.5 mg/m²(최고 용량 2.0 mg)이고, 체중기준으로는 0.03-0.06 mg/kg으로 저용량에 해당된다. Vincristine 투여 후 혈소판수는 투여 1일 후부터 올라가기 시작하여 4-10일 사이에 최고치를 보이며, 그 이후에는 감소하여 투여 2주 후경에는 투여 전 수준으로 돌아오는 것으로 되어 있다^{2, 3, 9, 15)}. 본 연구에서는 투여 후 연속적으로 혈소판수를 검사하지 못하고 투여 1, 2, 3주 후 검사를 하였는데,

유지요법 초기와 후기 모두 vincristine 투여 1주 후 혈소판수는 통계학적으로 의미 있게 증가하였으며($P < 0.0005$, $P < 0.001$), 2주째에는 초기 6개월에는 통계학적으로 의미 있게 증가하였으나($P = 0.014$) 후기에는 투여 전과 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었으며($P = 0.491$), 3주째에는 초기, 후기 모두에서 투여전과 비슷한 수준으로 되었다. 또한, vincristine 투여 전에 비해 혈소판수가 20% 이상 증가한 경우를 의미 있는 증가로 가정했을 때, 유지요법 초기와 후기에 vincristine 투여 1주 후에 투여 전에 비해 20% 이상 증가한 경우가 전체 66회 중 각각 39회(59.1%), 43회(65.2%)로 통계학적으로 의미 있게 많았다($P = 0.017$, $P < 0.001$). 한편, 환자별로 보면 20% 이상 증가한 경우가 유지요법 초기에 전체 11명 중 10명(90.9%), 후기에도 10명(90.9%)으로 통계학적으로 의미 있게 많았다($P = 0.016$, $P = 0.007$). 본 연구에서는 vincristine 투여 다음 날부터 지속적으로 혈소판검사를 시행하지 못하고 1주 후 검사를 시행하여 혈소판 상승이 시작되는 정확한 시점을 알 수 없었으나, 다른 보고와 비슷하게 1주 검사에서 혈소판수가 최고치에 달하였다. 특히, 유지요법 초기에는 vincristine 투여 2주 후까지 투여 전보다 통계학적으로 의미 있게 혈소판수가 증가되어 있어 후기보다 더 긴 기간동안 혈소판수가 증가되어 있는 양상을 보였다. 유지요법 직전인 후기 강화요법 시기에는 강력한 화학요법 제제를 사용하여 유지요법 초기에는 유지요법 후기보다 골수기능이 억제되어 있을 것으로 생각하였으나, 본 연구에서 유지요법 초기에 비해 시간이 경과함에 따라 혈소판수는 증가하는 양상을 보였지만 통계학적으로 의미 있는 차이는 없어, 유지요법 초기나 후기 모두 충분한 양의 혈소판을 생성할 수 있게 골수기능이 정상화되는 양상을 보였다. 유지요법 기간별로 초기와 후기로 나누어 vincristine의 혈소판 증가에 미치는 영향을 알아보았는데 유지요법 시기와 관계없이 모두 vincristine 투여 1주 후 혈소판을 의미 있게 증가시켰다. 그러나 백혈구 수치는 초기와 후기에서 모두 vincristine 투여 전후 통계학적으로 의미 있는 증가나 감소는 없어 혈소판의 증가는 골수 자체의 혈액세포의 생성환경의 변화와는 관련이 없는 것으로 생각된다.

Vincristine 투여 후 혈소판이 증가되는 정도는 모든 경우에 $700,000/\text{mm}^3$ 이하로 혈전증을 일으킬 정도로 증가된 경우는 없었다. 또한 vincristine은 혈소판의 미세관 파괴와 정상적인 원반 모양의 소실과 같은 구조적 변화를 유도할 뿐 아니라 응집능의 약화, 혈소판 활성화 물질에 대한 반응을 감소시켜 adenosine triphosphate, 세로토닌의 분비 장애를 초래한다. 또한, 혈소판이 트롬복산 A2, 프로스타글란딘과 같은 혈액 응고 물질을 합성하지 못하게 방해한다²³⁻²⁵). 이러한 혈소판의 혈액 응고 활성화 기전의 방해로 vincristine을 저용량으로 사용하면 혈소판수는 증가하지만 혈소판의 혈액 응고 능력은 떨어져 혈전이 생성될 빈도는 증가하지는 않을 것으로 생각된다. 실제로, 본 연구에서도 혈전증이 있었던 예는 없었다.

본 연구에서는 vincristine과 함께 prednisone, 6-mercaptopurine과 methotrexate 척수강 주사가 혈소판수에 영향을 주었을 것으로 생각할 수 있다. 그러나 대부분의 보고에 의하면 prednisone은 혈소판수와 기능에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있어^{15, 26, 27}), 본 연구에서 혈소판수치의 변화는 prednisone과 무관할 것으로 생각된다. 특발성 혈소판감소 자반증에 prednisone을 사용하면 혈소판수가 증가하게 되는데, 이것은 혈소판항체를 억제하거나, 그물내피계의 혈소판 파괴 작용을 억제해 일어나는 것이지, 새롭게 혈소판을 생성해 일어나는 것은 아니다^{4, 5}). 6-mercaptopurine은 vincristine 투여와 상관없이 계속 복용하였으므로 혈소판수의 상대적인 증가에는 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다.

ALL 치료 도중의 골수의 변화 및 그에 수반되어 나타나는 혈액학적 변화는 예후인자로서 뿐만 아니라 항암제의 용량을 결정짓는 중요한 변수이다. 특히, 유지요법 중의 절대호중구 수와 혈소판수는 항암제의 용량을 결정짓는 중요한 요소이다. 이런 의미에서 혈소판수에 영향을 주는 vincristine 사용 전후 혈소판수의 변화를 알아보는 것은 중요하다. 본 연구에서 vincristine 사용 1주 후의 혈소판수는 통계학적으로 의미 있게 증가하였으나 혈전증을 일으킬 정도는 아니었으며, vincristine이 혈소판의 기능을 저하시키는 것을 감안하면 ALL의 항암요법의 유지요법 기간 중에 혈액 응고의 위험성은 낮을 것으로 생각된다.

ALL 치료 도중의 골수의 변화 및 그에 수반되어 나타나는 혈액학적 변화는 예후인자로서 뿐만 아니라 항암제의 용량을 결정짓는 중요한 변수이다. 특히, 유지요법 중의 절대호중구 수와 혈소판수는 항암제의 용량을 결정짓는 중요한 요소이다. 이런 의미에서 혈소판수에 영향을 주는 vincristine 사용 전후 혈소판수의 변화를 알아보는 것은 중요하다. 본 연구에서 vincristine 사용 1주 후의 혈소판수는 통계학적으로 의미 있게 증가하였으나 혈전증을 일으킬 정도는 아니었으며, vincristine이 혈소판의 기능을 저하시키는 것을 감안하면 ALL의 항암요법의 유지요법 기간 중에 혈액 응고의 위험성은 낮을 것으로 생각된다.

요 약

목적 : ALL 치료 중의 혈액학적 변화는 예후인자로서 뿐만 아니라 항암제의 용량을 결정짓는 중요한 변수이다. ALL의 유지요법 기간 중에 투여되는 vincristine의 용량은 저용량으로 혈소판수를 증가시키기에는 충분하다. ALL의 유지요법 기간 중에 vincristine 투여에 따른 혈소판의 변화를 알아보기 위하여 연구를 시행하였다.

방법 : 가천의과대학교 길병원 소아과에서 고위험군 ALL로 진단받고 CCG-1882에 기초한 항암치료를 모두 마친 11명의 환아를 대상으로 유지요법 기간을 처음 6개월간의 초기, 마지막 6개월간의 후기로 나누어, vincristine 투여(0.05 mg/kg) 전과 투여 1, 2, 3주 후의 혈소판수를 비교 분석하였다. Vincristine 투여 전의 혈소판수를 100%로 하여 투여 후의 혈소판수를 percent로 환산하여 비교 분석하였으며, 투여 전에 비해 20% 이상 혈소판수가 증가한 경우를 의미 있는 증가로 하여 총례 및 각 개인별로 혈소판수를 비교 분석하였다.

결과 : 유지요법 기간별로 혈소판수를 비교한 결과 유지요법 후기로 갈수록 전체 혈소판수는 증가하였으나 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 초기와 후기 모두 vincristine 투여 1주 후 혈소판수는 최고가 되었다. 초기 6개월 유지요법 기간 중 vincristine 투여 전에 비해 투여 1, 2주 후에 통계학적으로 의미 있게 혈소판수가 증가하였으며 3주 후에는 투여 전 수준으로 되었다. Vincristine 투여 전에 비해 투여 1주 후에 혈소판수가

20% 이상 증가한 경우가 전체 11명 중 10명(90.9%)으로 통계학적으로 의미 있게 많았다. 후기 6개월 유지요법 기간 중 vincristine 투여 전에 비해 투여 1주 후에 통계학적으로 의미 있게 혈소판수가 증가하였으며 2주 후에는 투여 전과 비교해 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 후기에도 vincristine 투여 전에 비해 투여 후 혈소판수가 20% 이상 증가한 경우가 전체 11명 중 10명(90.9%)으로 통계학적으로 의미 있게 많았다.

결론 : ALL의 유지요법에 사용되는 저용량의 vincristine은 투여 1주 후에 혈소판수를 최고로 증가시키며, 2-3주 후에 혈소판수는 투여 전 수준으로 돌아간다. 그러나 혈소판수의 증가는 혈전증을 일으킬 정도는 되지 않으며, vincristine에 의해 혈소판의 기능저하로 ALL의 항암요법의 유지요법 중 혈액 응고가 발생할 위험성은 낮아 보인다.

References

- 1) Pui CH, Jackson CW, Chesney C, Lyles SA, Bowman WP, Abramowitch M, et al. Sequential changes in platelet function and coagulation in leukemic children treated with L-asparaginase, prednisone, and vincristine. *J Clin Oncol* 1983;1:380-5.
- 2) Rak K. Effect of vincristine on platelet production in mice. *Br J Haematol* 1972;22:617-24.
- 3) Harris RA, Penington DG. The effects of low-dose vincristine on megakaryocyte colony-forming cells and megakaryocyte ploidy. *Br J Haematol* 1984;57:37-48.
- 4) Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Chao CP, Cuccovia B, Sandoval C. Use of vincristine and cyclosporine in childhood thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:421-5.
- 5) Böhm M, Betz C, Miesbach W, Krause M, von Auer C, Geiger H, et al. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine. *Br J Haematol* 2005;129:644-52.
- 6) Robertson JH, Crozier EH, Woodend BE. The effect of vincristine on the platelet count in rats. *Br J Haematol* 1970;19:331-7.
- 7) Choi S, Simone JV, Edwards CC. Effects of vincristine on platelet production. In: Baldini MG, Ebbe S, editors. *Platelets: production, function, transfusion, and storage*. 1st ed. New York: Grune & Stratton Co, 1974:51-6.
- 8) Krizsa F, Kovacs Z, Dobay E. Effect of vincristine on the megakaryocyte system in mice. *J Med* 1973;4:12-8.
- 9) Jackson CW, Edwards CC. Evidence that stimulation of megakaryocytopoiesis by low dose vincristine results from an effect on platelets. *Br J Haematol* 1977;36:97-105.
- 10) Golden DL, Langston VC. Uses of vincristine and vinblastine in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:1114-7.
- 11) Trowbridge EA, Martin JF, Slater DN, Kishk YT, Warren CW, Harley PJ, et al. The origin of platelet count and volume. *Clin Phys Physiol Meas* 1984;5:145-70.
- 12) Ribeir RC, Pui CH. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1986;4:1212-8.
- 13) Priest JR, Ramsay NK, Latchaw RE, Lockman LA, Hasegawa DK, Coates TD, et al. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1980;46:1548-54.
- 14) Lockman LA, Matri A, Priest JR, Nesbit M. Dural venous sinus thrombosis in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 1980;66:943-7.
- 15) Mackin AJ, Allen DG, Johnston IB. Effects of vincristine and prednisone on platelet numbers and function in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1995;56:100-8.
- 16) Rahmani R, Zhou XJ. Pharmacokinetics and metabolism of vinca alkaloids. *Cancer Surv* 1993;17:269-81.
- 17) Owellen RJ, Hartke CA, Dickerson RM, Hains FO. Inhibition of tubulin-microtubule polymerization by drugs of the vinca alkaloid class. *Cancer Res* 1976;36:1499-502.
- 18) Rowinsky EK, Donehower RC. Antimicrotubule agents. In: Chabner BA, Longo DL, editors. *Cancer chemotherapy and biotherapy principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Co, 1996:263-96.
- 19) Giannakakou P, Sackett DL, Ward Y, Webster KR, Blagosklonny MV, Fojo T. p53 is associated with cellular microtubules and is transported to the nucleus by dynein. *Nat Cell Biol* 2000;2:709-17.
- 20) Gout PW, Wijcik LL, Beer CT. Differences between vinblastine and vincristine in distribution in the blood of rats and binding by platelets and malignant cells. *Eur J Cancer* 1978;44:1167-78.
- 21) Mandel EM, Bessler H, Djaldetti M. Effect of a low dose of vincristine on platelet production in mice. *Exp Hematol* 1977;5:499-504.
- 22) Stoffel R, Wiestner A, Skoda RC. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood* 1996;87:567-73.
- 23) Shah NT, Karpen CW, Panganamala RV. In vitro effects of vincristine on arachidonic acid metabolism in human platelets and rat arterial tissue. *Thrombs Res* 1981;23:225-31.
- 24) Takano S. Difference in effects of vinblastine and vincristine on the dog platelet aggregation. *Tohoku J Exp Med* 1981;135:79-85.
- 25) White JG, Rao GH. Effects of a microtubule stabilizing agent on the response of platelets to vincristine. *Blood* 1982;60:474-83.
- 26) Isacson S. Effect of prednisolone on the coagulation and fibrinolytic systems. *Scand J Haematol* 1970;7:212-6.
- 27) Thong KL, Mant MJ, Grace MG. Lack of effect of prednisone administration on bleeding time and platelet function of normal subjects. *Br J Haematol* 1978;38:373-80.