

1-7. 혈액-종양 내과

1. 수련목표

혈액질환이나 악성종양의 진단과 치료과정에 참여하여 이들 질환의 병태 생리학적 기전을 이해하고 가장 흔한 혈액종양 질환의 진단 및 치료에 대한 기본적인 지식과 이에 필요한 수기를 익힌다.

- (1) 골수흡인 및 생검 과정을 이해하고 이를 실행할 수 있어야 한다.
- (2) 빈혈을 진단하고 감별진단을 위한 기본적인 검사를 처방하고 철결핍성 빈혈의 치료를 시행할 수 있어야 한다.
- (3) 출혈성 질환의 감별진단을 위한 기본적인 검사를 시행하고 일반적인 치료원칙에 대하여 설명할 수 있어야 한다.
- (4) 항암화학요법의 흔한 부작용을 열거하고 발생기전을 설명하고 이에 대한 치료를 시행할 수 있어야 한다.
- (5) 혈액종양학적 응급상황을 열거하고 이에 대한 치료를 시행할 수 있어야 한다.

2. 기본술기

(1) 골수생검과 흡인

1) 적응증

백혈병, 다발성 골수종, 재생불량성 빈혈 등의 진단
림프종, 소세포폐암에서의 병기 결정
고형암에서의 골수전이 진단

2) 방 법

- ① 대부분의 경우 장골 능선 후방부(PSIS, posterior superior iliac spine)에서 골수검사를 시행하며 환자를 엎드리게 한다.
- ② 생검 부위를 소독하고 방포를 덮는다.
- ③ 생검 부위를 설정한다.

장골능선 후방부 : 상후 장골극(PSIS, posterior superior iliac spine)의 중앙부

- ④ 25G 주사침으로 피내 팽진을 만들면서 피하조직 국소마취제를 주입하고 22G 주사침으로 피하조직에서 골막까지 국소마취제를 침윤시킨다.
- ⑤ #11 칼날로 3 mm 정도 피부절개를 한다.
- ⑥ 안침을 고정시킨 채로 생검 침(Jamshidi needle)을 골면에 수직으로 찔러 넣는다.
- ⑦ 장골능선 후방부에서는 15°정도 아래쪽으로 바늘끝이 향하게 한다. 생검침을 회전시키며 천천히 전진하다가 저항이 낮아지면 골수 내강에 들어갔으므로 안침을 뺀 뒤 생검침을 회전시키면서 3 cm 정도 밀어 넣고 뒤로 2~3 mm 물린 뒤 다른 방향으로 다시 2~3 mm 찔러 넣어 검체를 채취한다. 회전시키면서 침을 뺀 후 압박지혈한다.
- ⑧ 내부검체 제거침을 생검침의 끝부분으로부터 손잡이쪽으로 밀어 넣어 검체를 조심스럽게 빼서 멸균 거즈 위에 얹고 검체 면을 커버글라스에 살짝 붙였다 떼어 내어 touch print를 만든 다음 10% 포르말린 완충액 또는 Zenker 액에 넣는다.
- ⑨ 생검 부위에서 조금 떨어진 부위에 골수 천자 침을 찔러 넣는다.
- ⑩ 골수강 내에 들어간 후 천자 침을 주사기(10-20 cc 주사기)에 연결하고 골수내용 0.5 mL를 흡인한다. (chromosome analysis나 marker study, molecular study가 필요한 경우에는 이에 필요한 양을 추가)
- ⑪ 주사기를 빼고 난 다음 바로 천자 침에 스타일렛을 삽입한다. 슬라이드 몇 장에 각각 천자액을 한방울씩 떨어뜨린 후 검체 슬라이드를 작성한다.
- ⑫ 천자침을 제거한 후 출혈이 멎을 때까지 거즈를 대고 압박한다. 혈소판감소증 환자의 경우는 더욱 오랫동안 압박해야 한다.
- ⑬ 멸균 거즈를 대고 반창고로 고정한다.
- ⑭ 최소 15분간 검사부위에 모래주머니를 대고 반듯이 누워있도록 교육한다.

3) 합병증

천자부 출혈 - 국소압박이 지혈에 가장 효과적이다.

3. 중요질환의 이해 및 처치

(1) 빈 혈

1) 진 단

① 기본적인 검사 : 병력 청취 및 신체 검진

가. 일반 혈액 검사 : 적혈구 지수(red cell indices)

나. 망상 적혈구치(reticulocyte count)

다. Absolute reticulocyte count(ARC) =

$$\text{reticulocyte count (\%)} \times \text{환자 hematocrit} / 45$$

$$\text{Reticulocyte production index} = \text{ARC} / 2 \quad (\text{정상: } 1 \sim 2.5)$$

라. 말초 혈액 도말

② 추가적인 검사: 기본검사의 결과에 따라

가. Coombs' test, direct and indirect

나. Haptoglobin, Plasma free hemoglobin

다. Iron, TIBC, ferritin, GI study

라. Vitamin B12, Folate, RBC folate level

마. 자가항체검사(Test for autoantibodies)

바. Endocrinopathy evaluation

사. Anti-CD55, CD59, acidified serum lysis (Ham's test) for PNH

아. Osmotic fragility test for hereditary spherocytosis

자. Hemoglobin electrophoresis for hemoglobinopathy (hemoglobin S, thalassemia)

③ 골수 검사

2) 철 결핍성 빈혈의 치료

철분 제제로는 sulfate gluconate 및 fumarate 제제가 있는데 일반적으로 1일 150~200 mg의 elemental iron을 공급해 준다. 가장 대표적인 제제인 ferrous sulfate의 경우 1일 900 mg 을 3회 분복 하는데, 식사 1시간 전 공복에 복용하면 흡수율을 올릴 수 있으나 가끔 소화장애 증세를 일으킬 수도 있다. 이러한 경우에는 식후에 바로 복용하도록 한다. 충분한 체내 철분저장을 위해서 혈액검사에서 빈혈이 교정된 뒤에도 철분 제제를 더 투여하여야 하며, 통상 약 6개월 정도 더 투약한다.

(2) 출혈성 질환

1) 기본 검사

- ① 혈소판치(Platelet count)
- ② 출혈시간(Bleeding time)
- ③ 말초혈액도말(Peripheral blood smear)
- ④ Activated partial thromboplastin time
- ⑤ 프로트롬빈시간(Prothrombin time)
- ⑥ Mixing test

2) 1차 지혈장애와 2차 지혈장애의 감별

	Coagulation defects	Capillary, platelet defects
가족력	usually positive	usually negative
Sex predominance	males	females
출혈의 형태	visceral and intramuscular deep hematoma usually after trauma	skin and mucosal surfaces petechiae and ecchymoses spontaneous
기간	delayed after trauma persistent	immediate after trauma short-lived
국소 압력	not effective	may stop bleeding

3) 비정상 출혈과 출혈점(Petechiae) 환자에 대한 접근

- ① 가장 먼저 CBC를 확인하여 혈소판치를 확인한다.
- ② 혈소판치가 정상이라면 혈소판기능장애를 감별한다.
 - 가. 약물(aspirin, NSAIDs)
 - 나. 요독증, postcardiopulmonary bypass
 - 다. Hereditary platelet disorder
 - Glanzmann's thromboasthenia
 - Storage pool disorder
 - Bernad-Soulier syndrome
- ③ 혈소판치가 낮다면 먼저 말초혈액도말을 확인하여 pseudothrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia 및 골수질환(bone marrow disease) 유무를 확인한다.

- ④ CBC 및 PB smear상 true thrombocytopenia라면 자세한 병력, 투약력, 신체 검사(splenomegaly, lymphadenopathy, petechiae) 및 실험실 검사를 통해 가능성 있는 질환을 감별해 나간다.

가. 바이러스 혈청검사(Viral serology): Heterophil Ab, EBV Ab(VCA IgM, IgG), CMV Ab(IgM, IgG), HIV Ab, HBV/HCV serology

나. Platelet associated IgG, anti-platelet Ab

다. ANA, anti-dsDNA Ab, C3/C4, anti-toxoplasma Ab

라. 복부초음파검사

마. BT, PT, aPTT, FDP/Fibrinogen, D-dimer

바. 필요한 경우 골수검사를 시행한다.

4) Prolonged PT/aPTT 환자의 감별진단

- ① PT/aPTT가 비정상적으로 연장되어 있는 경우 가장 먼저 재검사를 시행하여 검사 error를 배제한 후 추가 검사에서도 증가되어 있다면 문진을 통하여 비정상적인 출혈 (자연 출혈, 수술 후 또는 외상 후 출혈)유무를 확인한다.

- ② Mixing test를 시행하여 factor deficiency (mixing test에서 PT/aPTT correction)인지 factor inhibitor 존재에 의한 것인지 (mixing test에서 PT/aPTT correction되지 않음)를 확인한다.

- ③ Factor deficiency가 의심되면

가. PT단독, aPTT단독, PT/aPTT 모두 연장인지를 확인하여 각각에 대해 factor assay를 실시하여 감별진단을 한다.

나. PT단독 연장: factor VII deficiency, early phase of Vitamin K deficiency

다. aPTT단독 연장: factor VIII, factor IX, factor XI, factor XII deficiency

라. PT/aPTT 동반 연장: Multifactor deficiency (liver disease, Vitamin K deficiency), factor II, V, X deficiency

- ④ Factor inhibitor가 의심되면

가. Lupus anticoagulant

나. Specific factor inhibitor (antifactor VIII, IX)

5) 치 료

Problems of Primary Hemostasis	Problems of Secondary Hemostasis	Life-Threatening Illnesses with Bleeding
Thrombocytopenia 1) Idiopathic - prednisone - splenectomy(immune) 2) Drug induced - stop drug - platelet transfusion 3) Other - platelet transfusion Von Willebrand's disease - DDAVP - cryoprecipitate - fresh frozen plasma Other Platelets Defect - platelet transfusion Vascular - treat underlying cause> - prednisone (controversial)	Hemophilia A - Factor VIII concentrate - Cryoprecipitate(mild cases) Hemophilia B - factor IX concentrate (prothrombin complex) - fresh frozen plasma (mild cases) - <i>Concentrates carry a high risk of inducing hepatitis B and non-A, non-B hepatitis</i> Other Factor Deficiencies 1) Liver Disease fresh frozen plasma 10~15 mL/kg 2) Acquired inhibitors Treat underlying disease and consult hematologists. 3) Heparin 1 mg protamine sulfate for every 100 units of heparin 4) Coumadin Compounds 10 mg vitamin K, fresh frozen plasma or both	Liver Disease - fresh frozen plasma 10~15 mL/kg DIC and Other Consumptive Coagulopathies - treat underlying causes - fresh frozen plasma - platelets - The use of heparin, AT-III and exchange transfusion are controversial.

* 참고 : 가) 프로트롬빈 시간의 국제적 기준은 INR(International normalized ratio)이다(특히 %는 임상적 의미가 없다).

6) 혈액 성분 제제

종 류	용량(mL)	성 분 함 유
신선전혈	400	모든 혈액 응고인자
신선냉동혈장	150	혈소판을 제외한 모든 혈액 응고 인자
혈소판농축액 : 전혈에서 분리	50	혈소판(0.5×10^{11})
<i>Haemonetics</i>	240	혈소판(3.0×10^{11})
Cryoprecipitate	50	VII/vWF(100 IU), 섬유소원, X III
제 VII 혈액응고인자 농축액	-	IX(100IU, 500 IU)
프로트롬빈복합제 농축	-	IX(500~1,000 IU), II, VII, X
섬유소원	-	섬유소원(1.0 g)

(3) 항암화학요법의 흔한 부작용

가) 혈관외 유출(extravasation)에 의한 피부의 괴사

약물의 혈관외 유출(extravasation)에 의한 피부의 국소 괴사는 심한 경우 피부 전층 손상뿐만 아니라 신경, 건, 근육까지 괴사시킨다. Doxorubicin에 의한 경우가 가장 많으나 그 외에 daunorubicin, actinomycin-D, mechlorethamine (nitrogen mustard), vincristine, vinblastine, mitomycin-C 등도 보고되고 있다. 그러므로 투약전에 I.V. line을 잘 확보하고, 항암제 투여 전에 주사기에 음압을 가하여 혈액이 역류하는 것을 확인하거나, 생리 식염수를 주어 새지 않는 것을 확인하여야 한다.

※ 약물의 혈관외 유출(extravasation)시 치료

- ① I.V. line을 그대로 두고 주사기에 음압을 주어 line에 남아 있는 약물을 제거한다.
- ② 해독제(Antidote)를 투여하고, 이어 steroid를 투여한다. 이때 doxorubicin의 해독제로는 sodium bicarbonate이나 DMSO 등을, mechlorethamine에는 sodium thiosulfate를 사용한다.
- ③ steroid intralesional injection을 고려할 수 있다.
- ④ 괴사가 시작되면 무균적 드레싱 및 debridement으로 치유를 돕고, 필요한 경우에는 피부 이식(skin graft)을 시행한다.

나) 오심 및 구토

※ 치료원칙 및 방법

- ① 항구토제(antiemetics)는 항암제 투약 전부터 예방적으로 투여하기 시작하여 항암제 투여 기간 동안 지속하여야 한다.
- ② 약물로 인한 오심 및 구토를 경험한 환자는 차후 약물을 생각만 하여도 미리 예견하여 오심, 구토를 하게 된다. 그러므로 최초 항암제 치료 시에 오심, 구토를 효과적으로 조절하는 것이 매우 중요하다. 이러한 현상은 약물투여 전날 밤에 항구토제나 minor tranquilizer를 주어 좋은 효과를 얻을 수 있다.
- ③ 5-FU, methotrexate와 같이 구토발생능이 비교적 적은 약물일 경우에는 phenothiazine계 약물의 단독투여 혹은 diphenhydramine과의 병용투여가 좋다. 또한 소량의 metoclopramide 20~30 mg으로도 좋은 효과를 기대할 수 있다.

- ④ Cisplatin, DTIC(dacarbazine), nitrogen mustard 및 doxorubicin과 같이 구토발생 능력이 큰 약제 투여 시에는 serotonin receptor antagonist (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolansetron)와 dexamethasone의 병용요법으로 치료한다.