



## 림프종과 다발골수종이 진단된 여호와의 증인 환자들의 무수혈 항암 치료 성적

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 서울병원 중앙혈액내과

김준영 · 정선영 · 윤석윤 · 이민영 · 이남수 · 원종호 · 김경하

### Bloodless Treatment of Jehovah's Witness Patients with Lymphoma and Multiple Myeloma

Jun Young Kim, Sun Young Jeong, Seug Yun Yoon, Min-Young Lee, Namsu Lee, Jong-Ho Won, and Kyoung Ha Kim

*Division of Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background/Aims:** Jehovah's Witnesses refuse blood transfusions for religious reasons. Soonchunhyang University Hospital Seoul has operated a bloodless treatment center since 2000, and a database of bloodless treatment patients has been created. This study aimed to analyze the bloodless treatment outcomes of lymphoma and multiple myeloma patients.

**Methods:** We retrospectively analyzed data of patients diagnosed with lymphoma (22 patients) or multiple myeloma (seven patients) who were treated bloodlessly at Soonchunhyang University Hospital Seoul from 2006 to 2021.

**Results:** The 2-year survival rate for lymphoma patients was 66.6%, with 22.7% dying within 6 months of diagnosis. Those who died early (within 6 months) had a median hemoglobin level of 5.5 g/dL and a median platelet count of 50,142/ $\mu$ L. Dyspnea due to anemia was the most common symptom reported by patients at the end of life. Patients with multiple myeloma had a median survival of 60.3 months and a 2-year survival rate of 57.1%. Although three of the seven multiple myeloma patients were eligible for autologous stem cell transplantation, they were treated with chemotherapy only due to limitations of the bloodless treatment. The drug type and intensity were adjusted due to hematological toxicities in 71.4% of multiple myeloma patients.

**Conclusions:** A significant proportion of patients completed their planned course of chemotherapy and achieved long-term survival. The treatments of some patients were adjusted due to the use of bloodless treatment at the initial chemotherapy session, which affected their response to treatment. (Korean J Med 2023;98:300-308)

**Keywords:** Bloodless treatment; Lymphoma; Multiple myeloma

Received: 2023. 9. 4

Revised: 2023. 9. 17

Accepted: 2023. 9. 26

Correspondence to Kyoung Ha Kim, M.D., Ph.D.

Division of Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9034, Fax: +82-2-709-9200, E-mail: [kyoungha@schmc.ac.kr](mailto:kyoungha@schmc.ac.kr)

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

여호와의 증인 신자들은 종교적인 이유로 수혈을 거부한다. 하지만 그들은 적혈구생성자극제(erythropoietin stimulating agent), 철분제 등의 수혈 대체 요법은 허용한다. 순천향대학교 서울병원은 2000년부터 무수혈센터를 운영하고 있어서 무수혈 치료를 원하는 여호와의 증인 환자들의 데이터베이스가 구축되어 있다. 또한 무수혈 수술 시행에 있어서 자체 개발한 프로토콜을 이용하여 수혈 대체 요법을 시행하고 있다. 이 프로토콜은 적혈구생성자극제, 주사 철분제 등으로 구성되어 있으며, 무수혈센터를 운영하고 있는 외국 기관들의 프로토콜과 유사하다[1,2].

종교적인 이유가 아니라도 최근 혈액 공급의 어려움 등의 이유로 의료기관에서는 수혈을 최소화하고자 하는 노력이 증가하고 있다. 빈혈, 혈소판 감소 환자에서 수혈의 적응증을 좁히고 더욱 구체화하며, 수혈을 권고하는 검사 수치를 높게 하는 등의 노력이 이에 해당된다. 실제로 이와 같은 내용은 국내 의료기관 수혈 적절성 평가 항목에 포함되어 있다[3]. 따라서 기저에 혈액 질환이 없는 환자의 수술이나 외상을 무수혈로 치료하려는 노력은 수혈량을 줄이고자 하는 의학적, 사회적 경제적 권고 사항과 일치한다[3-6].

하지만 무수혈 치료를 암 환자의 치료에 적용하고자 할 경우 의학적인 부분과 상충되는 순간들이 드물지 않게 발생한다. 암 환자는 항암 치료, 수술 등의 치료 중 수혈이 필요한 경우가 흔하다. 이런 문제는 고형암의 보존적 항암 치료보다는 혈액암의 항암 치료에서 더 심각하게 나타난다. 기본적으로 혈액학적 이상을 동반한 경우가 많고 항암 치료의 강도가 높아 혈액학적 부작용의 발생 빈도가 더 높기 때문이다. 혈액암 중에서도 무수혈 치료의 어려움은 질환마다 다르다. 예를 들면, 급성 백혈병의 경우는 진단 시 빈혈, 혈소판감소증이 심한 경우가 많고, 항암 치료의 혈액 부작용이 심하게 나타나므로 수혈이 필요한 경우를 더욱 흔히 겪게 된다[7]. 그에 비해 진단 및 치료 시 혈구 감소의 정도가 덜한 림프종, 다발골수종은 무수혈로 항암 치료를 진행하는 것이 좀 더 나올 것으로 예상된다[8,9]. 하지만 이는 특정 종교에 국한된 비의학적인 사항이므로 무수혈로 림프종, 다발골수종에 대한 항암 치료를 시행받은 환자들에 대한 국내 연구는 거의 없고, 수술 환자들에 대한 일부 증례 보고만 있는 실정이다[10,11].

따라서 저자들은 순천향대학교 서울병원에 입원하여 무수혈로 치료받았던 혈액암 환자들 중 림프종 및 다발골수종

환자의 치료 성적을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 2006년부터 2021년까지 순천향대학교 서울병원에서 림프종 혹은 다발골수종을 진단받고 항암 치료를 시행한 환자들을 대상으로 하였다. 림프종 환자들 중 방사선 치료만 단독으로 받은 환자, 헬리코박터 제균 요법만 시행받은 변연부림프종 환자는 제외하였다. 림프종, 다발골수종 진단 후 치료를 받지 않은 사람들도 제외하였다.

2006년부터 전향적으로 등록되고 있는 순천향대학교 서울병원의 무수혈 환자 레지스트리를 이용하여 혈액암 환자를 추출하였다. 이 중 림프종 혹은 다발골수종을 확진받고 본원에서 치료받은 환자들을 대상으로 무수혈 치료가 미치는 영향에 대해 후향적으로 분석하였다. 환자들의 의무기록을 바탕으로 임상 자료를 수집하였고, 전자의무기록(electronic medical record, EMR)의 혈액 검사 자료를 파악하였다. 본 연구는 순천향대학교 서울병원 생명윤리위원회 심의를 통과하였다.

대상 환자의 특성은 백분율과 빈도로 제시하였고, 생존 곡선은 카플란-마이어 방법으로 비교하였다. 통계 분석은 SPSS ver. 27.0 (IBM, Armonk, NY, USA)을 사용하여 통상적 방법을 적용하였다.

## 결 과

### 대상 환자 특성

연구 기간 동안 순천향대학교 서울병원 무수혈센터에서 총 25명의 림프종, 7명의 다발골수종 환자들이 진단되었다. 림프종 환자 중 3명은 진단 시 전신 상태 및 빈혈/혈소판 감소 등의 이유로 방사선 치료만 단독으로 실시하여 본 연구에서 제외되었다. 제외된 3명은 각각 primary central nerve system (CNS) lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, angioimmunoblastic T-cell lymphoma였다. 이에 림프종 22명, 다발골수종 7명이 본 연구에 포함되었다. 대상 환자 연령의 중앙값은 림프종에서 65세(범위, 20-75세), 다발골수종에서 75세(범위, 57-81세)였다. 비호지킨림프종 환자는 B세포 타입이 54.5%, T세포 타입이 36.4%였고, 호지킨림프종이 9.1%였다(Table 1). 다발골수종 환자는 7명 중 5명(72.4%)이 international staging system (ISS) 3기였고, 고위험 유전자 변이를 지닌 환자 역시

72.4%였다(Table 2).

**Table 1. Baseline characteristics of the lymphoma patients at diagnosis**

Variable	Number of patients (n=22)
Age, years	65 (20-75)
Gender	
Male	13 (59.1)
Female	9 (40.9)
Histologic subtype	
B-cell lymphoma	12 (54.5)
Diffuse large B-cell lymphoma	9 (40.9)
Mantle cell lymphoma	1 (4.5)
Follicular lymphoma	1 (4.5)
Lymphoplasmacytic lymphoma	1 (4.5)
T-cell lymphoma	8 (36.4)
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	2 (9.1)
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	1 (4.5)
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	1 (4.5)
Hepatosplenic T-cell lymphoma	1 (4.5)
T-cell lymphoblastic lymphoma	1 (4.5)
NK/T-cell lymphoma	2 (9.1)
Hodgkin's lymphoma	2 (9.1)
Stage	
1	2 (9.1)
2	8 (36.4)
3	4 (18.2)
4	8 (36.4)
ECOG performance status	
0-2	21 (95.5)
3-4	1 (4.5)
Bone marrow involvement	
Yes	4 (18.2)
No	18 (81.8)
Combined Infection	
Yes	7 (31.8)
No	15 (68.2)

Values are presented as median (range) or number (%).  
NK, natural killer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**항암 치료 및 혈액학적 변화**

림프종으로 항암 치료를 받은 22명 중 수혈 보조 요법으로 적혈구생성자극제를 투여받은 환자는 48%였으며, 혈소판 증식인자 수용체 작용제(thrombopoietin receptor agonist)를 투여받은 환자는 없었다. 적혈구생성자극제는 국내 보험 기준에 따라 헤모글로빈 10 g/dL 이하 또는 적혈구용적을 30% 이하인 경우 투여하였다. 무수혈 치료를 고려하여 혈액

**Table 2. Baseline characteristics of the multiple myeloma patients at diagnosis**

Variable	Number of patients (n=7)
Age, years	75 (57-81)
Gender	
Male	3 (42.8)
Female	4 (57.2)
ECOG	
2	5 (72.4)
3	1 (14.2)
4	1 (14.2)
Heavy chain type	
IgG	4 (57.2)
IgA	1 (14.2)
Light chain only	2 (28.6)
International Staging System disease stage	
I	0 (0.0)
II	2 (28.6)
III	5 (72.4)
High-risk cytogenetics	
No	2 (28.6)
Yes	5 (72.4)
Revised International Staging System disease stage	
I	
II	0 (0.0)
III	5 (72.4)
Renal impairment	2 (28.6)
No	3 (42.8)
Yes	4 (57.2)

Values are presented as median (range) or number (%).  
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IgG, immunoglobulin G; IgA, immunoglobulin A.

부작용의 강도를 낮추기 위해 항암제의 종류를 바꾸거나 용량을 감량했던 사례는 18.2%였다(Table 3). 해당 환자들의 조직

**Table 3. Treatments for lymphoma patients**

Treatment	Number of patients (n=22)
Chemotherapy: first line chemotherapy	
Chemotherapy regimen	
R-CHOP, CHOP	13 (59.0)
R-CVP, R-CD, CVP	4 (18.2)
Other (ICE, ABVD, SMILE, VIDL)	5 (22.7)
Number of cycles	
1-2	8 (36.4)
3-4	2 (9.1)
5-6	10 (45.4)
7-8	2 (9.1)
Treatment adjustment due to bloodless treatment	
No	18 (81.8)
Yes	4 (18.2)
Chemotherapy: entire treatment	
Number of lines (last line)	
1	14 (63.6)
2	6 (27.3)
3	1 (4.5)
4	1 (4.5)
Radiotherapy	
Yes	3 (13.6)
No	19 (86.4)
Adjunctive medicines	
EPO stimulating agent	11 (50.0)
Iron (intravenous/oral)	11 (50.0)
Prophylactic G-CSF	10 (45.5)
TPO receptor agonist	0 (0.0)

Values are presented as number (%).

R-CHOP, rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; R-CVP, rituximab-cyclophosphamide, vincristine, prednisolone; R-CD, rituximab-cyclophosphamide, dexamethasone; CVP, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone; ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; ABVD, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; SMILE, dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide; VIDL, etoposide, ifosfamide, dexamethasone, L-asparaginase; EPO, erythropoietin; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; TPO thrombopoietin.

학적 아형은 angioimmunoblastic T-cell lymphoma, hepatosplenic T-cell lymphoma, T-cell lymphoblastic lymphoma, natural killer (NK)/T-cell lymphoma였다. 고용량 항암 치료 및 자가조혈모세포 이식을 받은 사례는 없었다. 단, 본원에서는 일반적으로 70세 이상의 림프종 환자의 경우 25% 용량 감량하여 항암 치료를 하는데, 이와 같이 일반적인 환자의 연령 기준 용량 감량과 동일한 용량 감량이었다면 무수혈로 치료 강도를 조절한 환자에 포함시키지 않았다. 다발골수종으로 항암 치료를 받은 7명 중 65세 이하의 환자가 총 3명이었는데, 3명 모두 자가조혈모세포 이식을 받지 못했다. 이와 같이 무수혈 치료가 초기 항암 치료 강도에 영향을 준 사례는 5명으로

**Table 4. Treatments for multiple myeloma patients**

Treatment	Number of patients (n=7)
Chemotherapy: first line chemotherapy	
Chemotherapy regimen	
VMP	3 (42.9)
VRD	1 (14.3)
RD	1 (14.3)
Other (MTD, MD)	2 (28.5)
Number of cycles	
≤ 4	5 (71.4)
> 4	2 (28.6)
Treatment adjustment due to bloodless treatment	
No	2 (28.6)
Yes	5 (71.4)
Chemotherapy: entire treatment	
Number of lines (last line)	
1	2 (28.6)
2	5 (71.4)
Adjunctive medicines	
EPO stimulating agent	7 (100)
Iron (intravenous/oral)	1 (14.3)
Prophylactic G-CSF	0 (0.0)
TPO receptor agonist	1 (14.3)

Values are presented as number (%).

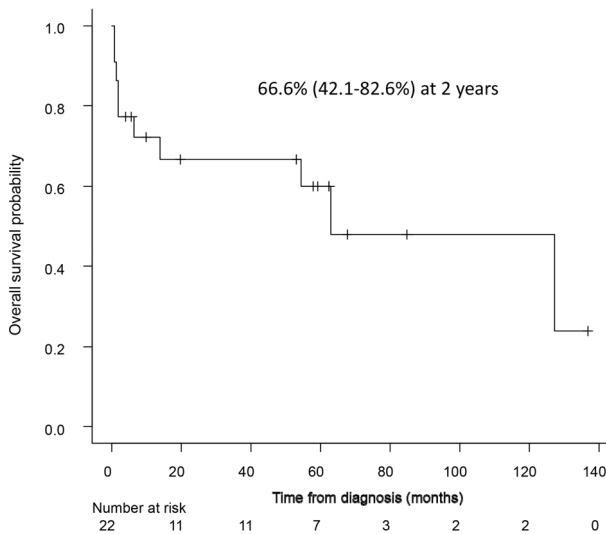
VMP, bortezomib, melphalan, prednisone; VRD, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; RD, lenalidomide, dexamethasone; MTD, melphalan, thalidomide, dexamethasone; MD, melphalan, dexamethasone; EPO, erythropoietin; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; TPO thrombopoietin.

**Table 5. Changes in blood count caused by treatment in each group**

Variable	At diagnosis	Last	At nadir
<b>Lymphoma</b>			
WBC, / $\mu$ L	7,728 (1,100-26,700)	7,355 (20-26,600)	1,350 (100-5,600)
Hb, g/dL	11.8 (7.0-17.3)	9.5 (2.1-16.1)	8.4 (2.7-14.5)
PLT, / $\mu$ L	233,681 (11,000-488,700)	123,772 (3,000-317,000)	92,636 (3,000-309,000)
<b>Multiple myeloma</b>			
WBC, / $\mu$ L	4,557 (1,587-7,100)	4,542 (1,300-10,000)	1,700 (500-3,200)
Hb, g/dL	8.6 (6.5-11.9)	8.7 (6.5-31.1)	6.4 (3.0-9.5)
PLT, / $\mu$ L	165,000 (89,000-340,000)	92,428 (17,000-174,000)	31,000 (3,000-85,000)

Values are presented as mean (range).

WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; PLT, platelet.



**Figure 1.** Overall survival of lymphoma patients.

71.4%였다. 한 명의 환자는 심한 혈소판 감소로 혈소판 증식 인자 수용체 작용제를 투여받았다(Table 4).

림프종 환자들에서는 가장 낮았던 혈색소 수치의 평균값은 8.4 g/dL (범위, 2.7-14.5)였으며, 혈소판은 96,636/ $\mu$ L (범위, 3,000-309,000)였다. 다발골수종 환자들에서 가장 낮았던 혈액 수치의 평균값은 혈색소 6.4 g/dL (범위, 3.0-9.5), 혈소판 31,000/ $\mu$ L (범위, 3,000-85,000)였다(Table 5).

**생존 성적 및 무수혈 치료와 관련된 합병증**

림프종 환자의 중앙 생존값은 63개월이었으며, 2년 생존

**Table 6. Bloodless treatment-related symptoms during end-of-life care in lymphoma patients**

Variable	Number of patients (n=11)
<b>Cause of death</b>	
Disease progression	5 (45.5)
Infection	4 (36.4)
Hypovolemic shock (due to bleeding)	1 (9.1)
Other <sup>a</sup>	1 (9.1)
<b>Bloodless treatment related symptoms</b>	
Dyspnea	6 (54.5)
Chest pain	1 (9.1)
Mental change	2 (18.2)
Bleeding	1 (9.1)

Values are presented as number (%).

<sup>a</sup>Treatment related acute myeloid leukemia.

율은 66.6% (95% confidence interval [CI], 42.1-82.6)였다(Fig. 1). 22명의 환자 중 사망한 환자는 11명이었으며, 사망 원인은 표 6에 기술하였다. 감염으로 사망한 환자 4명 중 2명은 림프종의 진행과 동반된 감염이었으며, 2명은 림프종의 진행과 무관하게 항암 치료 후 백혈구 감소 시기의 감염이었다. 감염 발생 시 혈액 검사 결과는 평균 혈색소 4.5 g/dL (4.1-5.2), 평균 혈소판 수치 53,000/ $\mu$ L (13,000-126,000), 평균 백혈구 1,100/ $\mu$ L (200-2,400)였다.

임종기에 빈혈, 혈소판감소증으로 인한 증상 중 빈혈로 인한 호흡곤란의 악화가 가장 흔한 증상이었으며(54.5%), 혈소판 감소와 동반된 출혈은 1명에서 발생하였다. 환자는 중앙

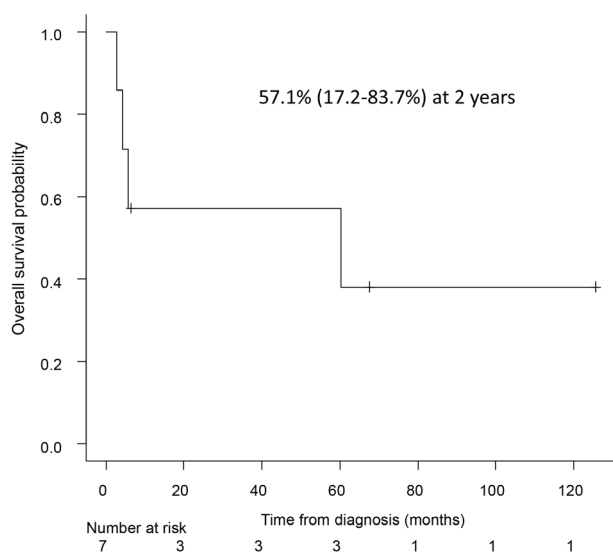


Figure 2. Overall survival of multiple myeloma patients.

에서 출혈이 발생하였으며, 이로 인한 저혈량성 쇼크로 사망하였다. 사망 환자 중 진단 후 6개월 미만 시점에 사망한 환자들이 5명이었는데, 가장 낮았던 시점의 혈색소 평균값은 5.5 g/dL (범위, 2.7-13.3), 혈소판 평균값은 50,142/ $\mu$ L (범위, 23,000-147,000)였다.

다발골수종 환자의 중앙 생존값은 60.3개월이었고 2년 생존율은 57.1% (95% CI, 17.2-83.7)였다(Fig. 2). 조혈모세포 이식 적응증이 되었으나 무수혈로 인해 항암 단독 치료를 선택하였던 3명의 환자 중 1명은 10년간 bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) 요법으로 부분 반응(partial response)이 유지되고 있어 항암 치료 지속 중이다. 7명 중 총 4명이 사망하였으며, 이들의 사인은 모두 기저 질환의 진행이었다. 4명 모두 무수혈로 인해 치료 강도를 낮추었던 환자들이었고, 사망 환자 중 50%에서 빈혈로 인한 호흡곤란이 있었으며, 혈소판 감소로 인한 출혈이 발생한 경우는 없었다.

## 고 찰

본 연구에서는 순천향대학교 서울병원에서 무수혈로 치료받은 림프종 환자와 다발골수종 환자의 치료 성적을 분석하였다. 첫째, 림프종 환자의 2년 생존율은 66.6%였고, 진단 후 6개월 미만에 사망한 환자들은 전체 림프종 환자의 22.7%였다. 이와 같이 조기 사망한 환자들의 혈색소 수치 평균값은 5.5 g/L (범위, 2.7-13.3), 혈소판 수치 평균값은 50,142/ $\mu$ L

(범위, 23,000-147,000)였으며, 임종기에 빈혈 및 혈소판감소증의 심화로 인해 환자들이 호소했던 증상 중에서는 빈혈로 인한 호흡곤란(54.5%)이 가장 빈번하였다. 그리고 림프종이 진행하고 혈소판 감소가 심화된 시기에 출혈이 발생하여 저혈량성 쇼크로 사망한 사례가 1명 있었다. 둘째, 다발골수종은 환자 숫자가 더 적어서 생존 자료에 대한 분석에 제한점이 더 많기는 했지만 중앙 생존값은 60.3개월, 2년 생존율은 57.1%였다. 총 7명의 환자 중 3명이 자가조혈모세포 이식 가능한 연령이었음에도 불구하고 무수혈의 제한점 때문에 항암 치료 단독으로 치료하였다.

결론적으로 치료 시작부터 무수혈을 고려하여 치료 강도를 낮춘 것이 치료 반응에 영향을 주었을 것으로 예상되는 사례들이 있기는 하였지만 상당수의 림프종, 다발골수종 환자에서는 무수혈 치료로 표준 항암 치료 완료와 장기 생존이 가능하였다.

림프종의 항암 치료는 고형암의 항암 치료에 비해 혈액 부작용이 심하게 나타나고 빈도도 높다. 따라서 환자가 무수혈 치료를 요구하게 되면 임상에서는 치료에 어려움을 겪게 된다. 본원의 무수혈센터에서는 빈혈에 대한 수혈 대체 요법의 프로토콜이 있어서 대체로 이 기준을 따라 수혈 대체 요법을 시행한다. 수혈 대체 요법은 주로 적혈구생성자극제, 주사 철분제 등으로 이루어져 있다. 하지만 완치 목적(curative intent)의 항암 치료에서는 적혈구생성자극제의 사용이 암의 진행 및 조기 사망률을 높인다는 보고들도 있다[12-14]. 따라서 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 등에서는 림프종의 항암 치료에서는 적혈구생성자극제의 사용을 권고하지 않고 있다[15]. 본 연구에서도 무수혈센터 프로토콜 기준에 비해 무수혈 림프종 환자에게 있어서는 적혈구생성자극제 사용의 기준점을 좀 더 높여서 소극적으로 사용한 경향이 있었으며, 50%의 환자에서 투약하였다. 하지만 환자의 상태가 악화되었을 때 무수혈로 인한 중대한 문제는 대부분 빈혈로 인한 것이었으며, 이로 인한 호흡곤란, 흉통, 의식 변화 등이 있었다. 따라서 무수혈 림프종 치료에 있어 좀 더 적극적인 적혈구생성자극제 사용의 위험성과 이득에 대한 연구를 진행할 필요가 있겠다. 이와 관련된 직접적인 전향적 비교 연구는 없지만 Beck 등[2]이 발표한 66명의 자가조혈모세포 이식 사례에서도 적혈구생성자극제의 적극적인 사용의 안전성을 확인할 수 있다. 또한 국내에서는 Oh 등[16]이 전체 환자 중 26명이 수술 후 보조 항암 치료를 받았고, 이들에게 적혈구생성자극제를 사용했던 것은 비교적 안전했음을

시사하는 보고를 하였다.

혈소판 감소로 인한 출혈 부작용은 림프종 환자 한 명에서 발생하였으며, 이 환자는 혈소판 20,000/ $\mu$ L에서 출혈이 발생하여 저혈량성 쇼크로 사망하였다. 하지만 이 경우는 림프종이 진행하면서 종양에서 출혈이 발생했던 경우로 혈소판감소증의 단독 문제로 보기는 어려웠다. 또한 다발골수종 환자 한 명에서 혈소판 증식인자 수용체 작용제를 사용하였지만 이로 인해 혈소판 수치가 증가하는 효과를 얻지는 못하였다. 아직까지 항암 치료로 인한 혈소판감소증에 혈소판 증식인자 수용체 작용제의 사용은 근거를 충분히 찾기 어려우며, 최근에 발표된 3상 연구에서는 항암 치료 유발 혈소판감소증에서 혈소판 증식인자 수용체 작용제의 사용이 대조군과 혈소판 증가 및 출혈 부작용 감소에 있어서 차이가 없음을 보고하였다[17]. 또한 지혈제로 많이 쓰이는 항섬유소용해제(antifibrinolytic agent) 중 가장 대표적인 트레박삼산(tranexamic acid) 역시 혈액암의 혈소판감소증의 예방적 투여에는 유효성이 없음이 보고된 바 있다[18]. 본 연구에서도 항암 치료의 부작용 중 혈소판감소증에 대해서는 대부분 특별한 수혈 대체 요법을 시행하지 않았다.

본 연구의 다발골수종 환자 중 고위험 세포유전학적 이상(high risk cytogenetics)을 가지고 있고 진단 시부터 콩팥 침범이 있었던 예후가 불량한 환자 다섯 명 모두 무수혈을 감안해서 치료 강도를 낮췄다. 이 중 3명이 치료 반응을 획득하지 못한 상태에서 6개월 이내에 사망하였다. 따라서 진단 시부터 장기 침범으로 인한 증상이 심한 다발골수종 환자에서 무수혈을 이유로 치료 강도를 낮추는 것에 대해서는 좀 더 신중해야 하겠으며, 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

무수혈 치료는 조혈모세포 이식 적응증에 해당하는 환자에서 더 큰 영향을 줄 것으로 예상된다. 본 연구에서는 다발골수종 7명 중 3명은 이식이 가능한 연령이었지만 자가조혈모세포 이식을 시행하지 못하였다. 외국의 단일 기관 연구에서는 66명의 환자에서 자가조혈모세포 이식을 시행하였으며, 무수혈 치료로 인한 사망률이 높지 않음을 보고하였다[2]. 하지만 본원에서는 무수혈 조혈모세포 이식의 경험이 없고 현재까지 국내 타 기관의 보고도 없다. 본 연구에 포함된 환자 중 표준 치료로는 자가조혈모세포 이식을 시행하였어야 하지만 받지 못한 다발골수종 환자 3명 중 1명은 VMP로 항암 치료를 시행하였고, 현재까지 10년간 부분 반응 이상 유지하면서 생존해 있다. 최근에는 다발골수종에서 자가 이식이 필요한지에 대한 의문

까지 대두되고 있을 정도로 새로운 약제(novel agents)의 치료 성적이 좋아졌다[19]. 따라서 비록 현재 지침과는 맞지 않지만 무수혈에 대한 환자의 종교적인 신념을 꺾기 어려울 경우 새로운 약제를 더욱 적극적으로 적용한 치료를 고려해 보는 것이 도움이 될 수 있으며, 이에 대한 더 많은 연구가 필요하겠다.

국내에서 비교적 다수의 무수혈 환자들의 항암 치료를 보고한 사례는 Oh 등[16]의 논문이 유일하다. 이 논문을 보면 고형암의 항암 치료는 무수혈이 아닌 경우와 비교하여 크게 차이가 나지 않음을 알 수 있다. 하지만 혈액암의 항암 치료에서는 빈혈, 혈소판감소증뿐만 아니라 백혈구 감소도 더 심하게 나타나게 된다. 이와 같은 상황에서 심한 감염이 발생하였을 경우 일반적인 경우보다 빈혈, 혈소판 감소로 인한 문제가 더 심화되고 이로 인해 감염 자체도 더욱 조절이 안되는 악순환이 발생하게 된다. 본 연구에서 림프종으로 사망한 11명 중 4명(36.4%)은 감염이 주된 원인이었는데, 이 경우 감염 발생 시 평균 혈색소 4.5 g/dL (4.1-5.2), 평균 혈소판 수치 53,000/ $\mu$ L (13,000-126,000), 평균 백혈구 1,100/ $\mu$ L (200-2,400)였다. 따라서 적극적인 감염 예방이 필요할 것으로 보이며, 수혈 대체 요법뿐만 아니라 예방적 과립세포군 촉진인자(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 투여를 더욱 적극적으로 하는 것이 무수혈 치료에도 도움이 될지에 대한 연구가 필요하겠다. 이에 본원에서는 최근 무수혈 혈액암 환자들의 감염 예방에 대한 전향적 프로토클을 적용하고 있고, 이에 대한 연구를 진행 중이다.

임종기에 접어들었을 때의 환자의 고통이 빈혈로 인해 심화되는 점은 무수혈 치료의 문제점 중에 하나이다. 사망 환자 중 림프종 환자의 54.5%에서 호흡곤란, 9.1%에서 흉통을 호소하였고(Table 6), 다발골수종은 50%에서 호흡곤란을 호소하였다. 이는 일반적으로 말기 암 환자에서 흔히 볼 수 있는 증상들이었지만 빈혈로 인해 좀 더 심화되는 경향을 보였다. 이들 모두 혈색소 6 g/dL 이하부터 비강으로 산소를 주입하는 조기의 산소 공급, 수액 제한 등 보존적 치료를 적용하였으나, 좀 더 체계적이고 실질적으로 도움이 되는 완화 의료 요법이 요구되는 부분으로 보인다.

본 연구는 소규모 환자를 대상으로 한 단일 기관 후향적 연구이므로 많은 제한점이 있다. 우선 연구에 포함된 림프종 환자의 조직 타입이 매우 다양하여 치료 성적을 전체적으로 이야기하기에는 무리가 있다. 다발골수종 역시 7명의 환자가 투약한 요법이 5가지일 정도로 서로 달라서 하나의 결론을 내는 데 무리가 있다. 그리고 혈액암이라는 중증 질환이 진단된 환자들임에도 불구하고 이들에 대한 치료 결정 과정

이 과학적, 의학적인 부분에서 벗어나 개인의 종교적 신념에 더 좌우되었다. 이처럼 드문 상황에 대한 분석이 또 하나의 중대한 제한점이라고 할 수 있겠다. 하지만 실제로 무수혈 치료를 고집하는 신념을 가진 환자들이 여전히 적지 않게 존재하고 있고 이들 중에는 혈액암이 발병하여 혈액내과전문의를 찾아오는 사례도 있기 때문에 이와 같은 연구는 의미가 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 국내 최초로 림프종, 다발골수종 치료를 무수혈로 진행한 환자를 대상으로 한 연구이다. 상황의 특성상 앞으로 전향적 비교 연구를 진행하는 데 어려움이 있겠지만 무수혈 환자들을 대상으로 한 수혈 대체 요법, G-CSF 예방 요법, 항생제 예방 요법 등에 대한 추가적인 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 보인다. 또한 임종기에 접어들었을 때 무수혈로 인한 증상 완화를 위한 완화 요법 프로토콜 마련에 대한 연구도 필요하겠다.

## 요 약

**목적:** 여호와의 증인 신도들은 종교적인 이유로 수혈을 거부한다. 순천향대학교 서울병원은 2000년도부터 무수혈센터를 운영하고 있어서 무수혈 치료를 원하는 여호와의 증인 환자들의 데이터베이스가 구축되어 있다. 따라서 저자들은 순천향대학교 서울병원에 입원하여 무수혈로 치료받았던 혈액암 환자들 중 림프종 및 다발골수종 환자의 치료 성적을 분석하고자 하였다.

**방법:** 2006년부터 2021년까지 순천향대학교 서울병원에 서 림프종 혹은 다발골수종을 진단받고 무수혈 항암 치료를 시행한 환자들을 대상으로 후향적으로 자료를 분석하였다.

**결과:** 림프종 환자의 2년 생존율은 66.6%였고, 진단 후 6개월 미만에 사망한 환자들은 전체 림프종 환자의 22.7%였다. 이와 같이 조기 사망한 환자들의 혈색소 수치 평균값은 5.5 g/L, 혈소판 수치 평균값은 50,142/μL였으며, 임종기에 빈혈 및 혈소판 감소의 심화로 인해 환자들이 호소했던 증상 중에서는 빈혈로 인한 호흡곤란이 가장 빈번하였다. 다발골수종은 환자의 중앙 생존값은 60.3개월, 1년 생존율은 57.1%였다. 총 7명의 환자 중 3명이 자가조혈모세포 이식 가능한 연령이었음에도 불구하고 무수혈의 제한점 때문에 항암 치료 단독으로 치료하였으며, 71.4%에서 무수혈로 인해 치료 약제의 종류와 강도를 조절하였다.

**결론:** 치료 시작부터 무수혈을 고려하여 치료 강도를 낮

추면서 이로 인해 치료 반응에 영향을 주었을 것으로 예상되는 사례들이 있기는 하였지만 상당수의 림프종, 다발골수종 환자에서는 무수혈 치료로 표준 항암 치료 완료와 장기 생존이 가능하였다.

**중심 단어:** 무수혈; 림프종; 다발골수종

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## FUNDING

None.

## AUTHOR CONTRIBUTION

J.Y.K and K.H.K designed the study.

J.Y.K, S.Y.J, S.Y.Y, M-Y.L, N.L, J-H.W and K.H.K filled up the data.

J.L, S.K, M-Y.L, and K.H.K interpreted the data and statistical analysed.

J.Y.K and K.H.K wrote the paper.

## ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported, in part, by the Soonchunhyang University Research Fund.

## REFERENCES

1. Ford PA, Grant SJ, Mick R, Keck G. Autologous stem-cell transplantation without hematopoietic support for the treatment of hematologic malignancies in Jehovah's Witnesses. *J Clin Oncol* 2015;33:1674-1679.
2. Beck A, Lin R, Rejali AR, et al. Safety of bloodless autologous stem cell transplantation in Jehovah's Witness patients. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1059-1067.
3. The Korean Society of Blood Transfusion. Blood transfusion guideline, 5th ed [Internet]. Seoul (KR): The Korean Society of Blood Transfusion, c2022 [cited 2023 Sep 4]. Available



- from: <http://www.transfusion.or.kr/KOR/releated/guide.php>.
4. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017;176:365-394.
  5. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162:205-213.
  6. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016;316:2025-2035.
  7. Blum W. Acute myeloid leukemia. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill Education, 2022:809-817.
  8. Jacobson CA, Longo DL. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill Education, 2022:841-851.
  9. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma cell disorders. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill Education, 2022:866-877.
  10. Jung J, Lee M, Kang Y, Cho SH. Patient blood management when blood is not an option: a report of two cases. *Ann Palliat Med* 2022;11:2768-2772.
  11. Eom KS. Surgical experience of posterior fossa meningioma in a Jehovah's Witnesses patient. *Brain Tumor Res Treat* 2021;9:26-30.
  12. Dronca RS, Steensma DP. VTE and mortality associated with erythropoiesis-stimulating agents in cancer-associated anemia. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:504-505.
  13. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1027-1032.
  14. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2019;37:1336-1351.
  15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines version 2.2023 hematopoietic growth factors [Internet]. Plymouth Meeting (GA): NCCN, c2023 [cited 2023 Sep 4]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>.
  16. Oh SY, Kim SH, Kwon HC, et al. Bloodless cancer treatment results of patients who do not want blood transfusion: single center experience of 77 cases. *Support Care Cancer* 2010;18:1341-1346.
  17. Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, Xue X, Jamieson BD. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e179-e189.
  18. Gernsheimer TB, Brown SP, Triulzi DJ, et al. Prophylactic tranexamic acid in patients with hematologic malignancy: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Blood* 2022;140:1254-1262.
  19. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9:44.