

## 현저한 赤白血球食作用을 보인 급성단구성백혈병 1예

서울대학교 의과대학 부속 서울대학교병원 임상검사과

한규섭 · 구정순 · 조현찬 · 김대원 · 김진규  
박명희 · 조한익 · 김상인

= Abstract =

### A Case of Acute Monocytic Leukemia with Prominent Erythroleukophagocytosis

Kyou Sup Han, M.D., Jung Soon Goo, M.D., Hyun Chan Cho, M.D., Dae Won Kim, M.D.,  
Jin Q Kim, M.D., Myoung Hee Park, M.D., Han Ik Cho, M.D.  
and Sang In Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Seoul National University & Seoul  
National University Hospital, Seoul, Korea

A case of acute leukemia with prominent erythroleukophagocytosis in a 7-year-old boy is reported. The case was confirmed as acute monocytic leukemia by cytochemical tests including alpha-naphthyl acetate esterase with and without NaF inhibition, immunological marker studies and hemopoietic stem cell culture. Approximately one per cent of leukemic blast forms showed an erythroleukophagocytosis.

### 서 론

급성백혈병에서 백혈병 세포들이 적혈구나 적아구, 백혈구등을 탐식하는 것은 그간 국내외 문헌상에 드물지 않게 보고되어 왔다<sup>1~11)</sup>. 그러나 이러한 보고들에서는 적백혈구식작용의 정도에 관한 기술은 찾아 볼 수도 없고 또한 일부에서는 그 중배들이 급성백혈병중 어느 아형에 속하는지를 확인할 수 있는 증거들이 불충분하다. 저자들은 최근 7세 남아에서 현저한(1.1%) 적백혈구식작용을 보인 급성단구성백혈병 1예를 경험하였기에 그 세포화학적(cytochemistry)소견 및 면역학적 표지(immunological markers), 및 조혈세포배양(hematopoietic cell culture)결과등을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 재료 및 방법

세포화학검사(Cytochemistry): 말초혈액 및 골수천자 도말표본에 대해 일상의 Wright-Giemsa 염색외에 이미 기술된 방법들에 따라 다음과 같은 6가지 염색을

접 수 : 1982년 12월 5일

추가 실시하였다.

Sudan black B<sup>12)</sup>

Peroxidase<sup>13)</sup>

Periodic acid-Schiff(PAS)<sup>14)</sup>

Acid phosphatase<sup>15)</sup>

Alpha-naphthyl butyrate esterase(ANBE)<sup>16)</sup>

Alpha-naphthyl acetate esterase(ANAE) with and without NaF inhibition<sup>16,17)</sup>

면역학적 표지(Immunological markers): Ficoll-Hypaque를 사용하여<sup>18)</sup> 얻은 말초혈액 단핵세포들에 대하여 면역 혈구와의 자연 Rosette 형성율을 관찰하고<sup>19)</sup>, 형광부착 면역글로부린(FITC-anti-Kappa and-Lambda)을 사용하여 세포표면 면역글로부린의 존재 여부를 관찰하였다<sup>20)</sup>.

조혈세포배양(Hematopoietic cell culture): 말초혈액에서 얻은 유핵세포의 생체외배양을 시행하였다. 배지로는 Dulbecco MEM에 asparagine, DEAE dextran 및 20% fetal calf serum을 넣은 것을 사용하였고 여기에 0.6% Bacto agar를 첨가하여 0.3% 반고형 배지를 만들었다. 세포집락촉진인자(colony stimulating factor)로는 인제 태반에서 추출된 human placental

conditioned medium(HPCM)을 사용하였다<sup>21)</sup>. 이러한 배지가 담긴 35 mm petri dish에  $1 \times 10^6$ 개의 유핵세포를 넣고 37°C 부란기에서 7.5% CO<sub>2</sub> 대기농도 조건으로 일주일간 배양시킨 후 집락형성 여부를 광학현미경 하에서 판단하여 배양된 세포는 acetoorcein 염색을 시행하여 그 형태를 관찰하였다. 40개 이상의 세포의 집락을 "colony"로 3~40개 세포의 집락을 "cluster"로 관독하였다.

### 증례 및 결과

환자는 7세된 남아로 1개월 반 전부터 시작된 발열, 복통 및 관절통을 주소로 서울대학교 병원 소아과에 입원하였다. 환아는 그간 비교적 건강한 편이었으나 1개월 반 전부터 주로 아침에 복통을 느끼기 시작하였고 밤에는 발한을 동반한 발열이 있었으며 그 며칠 후부터는 우측 슬관절 부위로 부터 관절통이 나타나기 시작하여 개인병원을 방문하여 류마치스열이라는 진단 하에 치료 받았으나 증세의 호전은 없으면서 입원 1주일전에는 우측 경강이 외측에 호두알 크기의 자반이 나타나 점차 전신으로 확대되었다 한다.

입원당시 이학적 소견상 환자는 창백하였고 만성병색을 보였다. 혈압은 100/50 mmHg, 체온은 37.6°C, 맥박은 138/min이었다. 결막은 창백하였고 결막에 황달은 없었다. 우측구강결막, 연·경구개, 편도선등에 다수의 점상자반들이 보였으나 점막색양이나 치은비대 등은 없었으며 다수의 콩알크기의 임파절이 경부 양측에, 촉진되었다. 심음 청진상 빈맥 및 좌측 흉골연하 부위의 수축기 심잡음(Grade 2/6)이 있었다. 간은 우측 늑골연하 1횡지 정도 촉진되었고 비장은 촉진되지 않았다. 우측 경강이 외측에 5×5 cm 정도의 자반이 보였고 그 외의 사지, 안면부등에는 다수의 자반과 점상출혈이 있었다.

입원당시 검사소견은 혈색소 6.4g/100 ml, Hct 19.0%, 혈소판 29,000/cmm이었고 백혈구 총수는 100,000/cmm 이상이었으며 그중, 아세포가 80%, 임파구가 10%였다. 그외의 노점사, 간기능검사, 프로트롬빈시간, 활성부분트롬보프라스틴 시간등은 정상 범위였다. 골수천자 소견은 과형성을 보였고 거핵구는 심히 감소되어 있었으며 아세포가 유핵세포의 78%를 차지하고 있었다. 아세포중 1.1%가 적혈구, 적아구(Fig. 1) 혹은 드물게 백혈구를(Fig. 2) 탐식하고 있는 것이 관찰되었다. 아세포의 크기는 14~20 μm 정도였으며 세포질은 호기염색으로 비교적 풍부하였고 흔히 cytoplasmic

blebs를 보였으며 파립은 거의 함유하지 않고 있었다. 핵은 거의 일물적으로 원형이었고 염색질은 미세했으며 1~3개의 크고 비교적 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 말초혈액내의 아세포들은 골수에서와 같은 적백혈구식작용을 보이지는 않았다.

세포화학검사를 실시한 결과 아세포들은 Sudan black B(Fig. 3), Peroxidase, Alpha-naphthyl butyrate esterase(ANBE)염색에는 음성을 보였고 PAS(Fig. 4)와 Acid phosphatase(Fig. 5)염색에는 미반성으로 미세한 양성도를 보였으며 Alpha-naphthyl acetate esterase(ANAE)염색에는 중등도의 양성을 보였고(Fig. 6) 이러한 염색성은 NaF 처리에 의해 완전히 억제되었다. 면양 적혈구와의 E-rosette 검사 결과 3%의 세포들만이 rosette를 형성하였고 면역형광법을 이용한 세포표면 면역글로부린 검사결과는 음성이었다. 조혈세포배양결과 일주일 및 이주일째 관찰한 배양 성적은 급성골수성백혈병에 합당되는 소견으로 colony 및 cluster의 생성없이 생존된 단일세포들만이 산재되어 있었고 이러한 단일세포들은 acetoorcein 염색하에서 미성숙세포 또는 대식세포들로 확인되었다. 이상과 같은 임상 및 검사소견을 종합하여 저자들은 이 증례를 급성백혈병으로 최종진단하였다.

환자의 입원경과를 보면(Table 1) 급성백혈병의 유형감별을 위한 세포화학검사의 검사가 시행되고 있던중 10일간 급성임파구성백혈병에 준한 항암화학요법(Prednisone 30 mg/day, Vincristin 1.0 mg/week, L-asparaginase 4,200 IU/2 days, intrathecal methotrexate 80 mg) 및 두개 방사선 조사를 시행하였으나 임상 및 혈액소견상 뚜렷한 호전을 보이지 않았으며 최

Table 1. Hematologic findings of the acute monocytic leukemia

Hospital day	WBC count( $\times 10^3$ /cmm)	Blast(%)
1st	more than 100	80
2nd	54.6	89
7th(ALL chemotx.)	41.0	69
9th	43.9	64
12th	23.9	69
16th(ANLL chemotx.)	23.7	79
18th	17.5	38
19th	3.5	5
21st	0.9	2
24th	0.9	0

종진단이 보고된 후 치료를 급성임파구성백혈병에 준한 항암화학요법 (Adriamycin 20 mg/day × 3 days, Cytosine arabinoside 50 mg/day × 5 days)으로 변경하여 1주기의 유발치료를 시도한 결과 혈액소견상 백혈구총수의 감소 및 말초혈액 아세포의 소실등의 호전을 보였으나 경제적인 이유로 인해 치료를 마치지 못하고 자진퇴원하였다.

## 고 안

1953년 Butterworth 등<sup>31)</sup>이 형질세포성백혈병의 예에서 백혈병세포들이 적혈구를 탐식하는 것을 보고한 이래 기타 여러가지 혈액학적 혹은 비혈액학적 악성종양에서 종양세포들이 적혈구 혹은 백혈구를 탐식함이 보고되고 있다<sup>6, 11, 22-31)</sup>. 이러한 적백혈구식작용의 기전에 관하여서는 Fc receptor가 중요한 역할을 하리라는 보고도 있으나<sup>27)</sup> 현재로서는 불확실하며 그 의미 또한 과거에는 단구성 및 조직구성 악성종양에 특이적인 것으로 생각되어왔으나 최근에는 그외의 질환들에서도 이러한 현상이 보고되고 있다<sup>8, 10, 11, 24-26, 31)</sup>. 급성백혈병 중에서도 이러한 적백혈구식작용이 급성단구성백혈병에서 비교적 흔히 나타나는 것으로 알려졌으나<sup>4, 5)</sup> 그의 급성임파구성백혈병<sup>11)</sup> 및 급성골수구성백혈병에서도 적혈구식작용이 드물게 보고된 바 있어 이러한 현상이 꼭 급성단구성백혈병에 특징인 것은 아닌 것으로 알려지고 있다. 또한 이러한 적백혈구식작용은 급성백혈병의에도 다발성골수종<sup>22)</sup>, 유모세포백혈병<sup>23, 24)</sup>, Hodgkin氏병<sup>25)</sup>, 만성골수구성백혈병의 아구성발증<sup>26)</sup>, 악성임파종<sup>27, 28)</sup>, 악성조직구종<sup>29, 35, 36)</sup>, 유방암<sup>30)</sup>, 골수로 전이된 폐암 및 유방암<sup>31)</sup>에서도 보이는 것으로 되어있다. Tubbs<sup>4)</sup>등은 급성임파구성백혈병에서 뿐만 아니라 급성단구성백혈병에서도 다발성 세포표면 면역글로부린을 면역형광법에 의해 증명할 수 있다고 기술하였으나 본 예에서는 이를 뒷받침할 결과를 얻지 못하였다. 본 예에서 세포화학검사 결과중 ANAE 염색이 아주 강한 양성도를 보이는 않았으나 문헌에 의하면<sup>32)</sup> 급성단구성백혈병에 있어 약 20%정도에서는 이러한 중등도의 양성도를 보이는 것으로 되어있으며 이러한 경우 그 염색의 정도보다는 NaF에 의한 억제여부가 더 의미있는 것으로 되어있는 바, 본 예에서도 NaF에 의한 염색성의 완전 억제를 보여 비교적 전형적인 급성단구성백혈병으로 진단될 수 있었다. ANBE 염색은 급성단구성백혈병에 있어 ANAE 염색에 비해 보다 특이하나 다소 덜 예민한 것으로 알려져 있어<sup>16)</sup>

본 증례의 경우 ANAE 염색결과와 차이를 보인 것으로 추정된다. 말초혈액 조혈세포배양에서 급성골수성백혈병의 경우 colony 및 cluster의 형성이 거의 없는 반면<sup>33)</sup> 급성임파구성백혈병에서는 정상인의 10~30배의 colony 및 cluster를 형성하는 것으로 알려져 있다<sup>34)</sup>. 저자들의 검사실에서는 정상인의 말초혈액 조혈세포배양 참고치를 colony 0~7/10<sup>6</sup> cells, cluster 0~30/10<sup>6</sup> cells로 잡고 있는바 본 증례에서는 colony 및 cluster의 형성을 전혀 보이지 않아 본 증례가 급성임파구성백혈병이 아님을 뒷받침해주고 있다. 백혈병세포들의 적혈구식작용의 정도에 대해 대개의 문헌들이 현저한, 흔히, 드물지 않게등의 표현을 사용하고 있으나 정확히 탐식작용을 보이는 아세포들의 백분율을 기술하고 있지는 않다. 본 증례에서는 단아구중 1.1%가 적혈구, 적아구 및 호중구를 탐식하는 것으로 나타나 그 정도를 다른 문헌과 비교할 수는 없으나 아마도 현저한 적백혈구식작용이라 표현해도 무방하리라 사료된다. 또한 이러한 적백혈구식작용을 보이는 증례들이 문헌상 드물지 않게 보고되고 있는 것은 주지의 사실이나 그 빈도에 관한 언급은 없으며 저자들이 최근 검색하였던 612예의 급성백혈병<sup>37)</sup>중에서 적혈구식작용을 보. 예가 이미 趙등<sup>2)</sup>에 의해보고 된바 있는 1예 뿐이었으며 만성백혈병을 포함한 1,095예에 대한 검색<sup>38)</sup>에서도 그 이상의 증례가 관찰되지 않았고 그외의 국내 보고가 없음을 고려할 때 이러한 현상이 한국인의 백혈병에서 흔히 관찰될 수 있는 것은 아닌 것으로 생각된다.

## 결 론

현저한 적백혈구식작용을 보이는 급성단구성 백혈병 1예 (7세, 남)를 경험하였기에 그 특수염색 소견, 세포표면표지, 조혈세포 배양, 임상 경과등을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) 김상인, 조한익, 최영희, 송계용, 백승룡, 최종상, 김인선 : 문헌에 보고된 한국인의 혈액질환. 대한혈액학회지 12(2):147-160, 1977
- 2) 조한익, 김상인 : 심한 거대세포 증식을 수반한 단핵구성 백혈병 1예 (Schilling형). 대한병리학회지 9(1):39-49, 1969
- 3) Butterworth CE Jr, Frommeyer WB Jr, Riser

- WH Jr: *Erythrophagocytosis in a case of plasma cell leukemia. Blood* 8:519-529, 1959
- 4) Tubbs RR, Valenzuela R, Savage RA, Deodhar SD: *The nature of surface immunoglobulin in pure monocytic(M5) leukemia. Am J Clin Pathol* 72:614-617, 1979
  - 5) Wheeler MS, Wilson EC, Stass SA: *Erythroleukophagocytosis by leukemic cells-A nonspecific finding. Am J Clin Pathol* 75(2):266-267, 1981
  - 6) Brynes RK, Golomb HM, Desser RK, et al: *Acute monocytic leukemia: cytologic, histologic, cytochemical, ultrastructural, and cytogenetic observations. Am J Clin Pathol* 65:471-482, 1976
  - 7) Bessis M: *Living blood cells and their ultrastructure. New York, Springer-Verlag, 1973, pp618-621*
  - 8) Rappaport SI: *Introduction to hematology. New York, Harper & Row, 1971, pp178-179*
  - 9) Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al: *Clinical Hematology. Eighth edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, p177*
  - 10) Gori-Bergamni Z, Spremolla G: *Erythrophagocytosis in acute myeloblastic leukemia: a morphologic and ultrastructural study. Haematologica* 64:597-610, 1979
  - 11) Foadi MD, Slater AM, Pegrum GD: *Erythrophagocytosis by acute lymphoblastic leukemic cells. Scand J Hematol* 20:85-88, 1978
  - 12) Sheehan HL, Storey BW: *An improved method of staining leukocyte granules with Sudan black B. J Pathol Bacteriol* 59:336, 1947
  - 13) Hayhoe FGJ, Quaglino D: *Haematological Cytochemistry, Edinburgh London and New York, Churchill Livingstone, 1980, p209*
  - 14) Lillie RD: *Studies on the preservation and histologic demonstration of glycogen. Bull Int Assoc Med Museum* 27:23, 1947
  - 15) Li CY, Lam KW, Yam LT: *Acid phosphatase isoenzyme in human leukocytes in normal and pathologic conditions. J Histochem Cytochem* 18(7):473-481, 1970
  - 16) Li CY, Lam KW, Yam LT: *Esterase in human leukocytes. J Histochem Cytochem* 21:1-12, 1973
  - 17) Yam LT, et al: *Cytochemical identification of monocytes and granulocytes. Am J Clin Pathol* 55:283-290, 1971
  - 18) Böyum A: *Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand J Clin Lab Invest* 21:97, 1968
  - 19) Jondal M, Holm G, Wigzell H: *Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells. J Exp Med* 136:207-215, 1972
  - 20) Pernis B, Forni L, Amante L: *Immunoglobulin spots on the surface of rabbit lymphocytes. J Exp Med* 132:1001-1018, 1970
  - 21) Burgess AW, Wilson EC, Metcalf D: *Stimulation by human placental conditioned medium of hemopoietic colony formation by human marrow cells. Blood* 49:573-583, 1977
  - 22) Fitchen JH, Lee S: *Phagocytic myeloma cells. Am J Clin Pathol* 71:722-723, 1979
  - 23) Marmont A, Damasio EE, Santini G, et al: *Macrophagocytosis and hairy cell leukemia. Haematologica* 63:222-224, 1978
  - 24) Palutke M, Weise RW, Tabaczka P, et al: *Hairy cells and macrophages: a comparative study. Lab Invest* 39:267-280, 1978
  - 25) Brooks JSJ: *Leukophagocytosis by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. New Engl J Med* 300:1115-1116, 1979
  - 26) Shanley JD, Cline MJ: *Phagocytosis of hemopoietic cells by blast cells in blast crisis of chronic myelocytic leukemia. West J Med* 126:139-141, 1977
  - 27) Kadin Me, Kamoun M, Lamberg: *Erythrophagocytic Tr lymphoma: A clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis. New Engl J Med* 304(11):648-653, 1981
  - 28) Schechter GP, Guccion J, Matthews M, Fischmann B, Bunn PA: *Erythrophagocytic Tr lymphoma. New Engl J Med* 305(2):103, 1981
  - 29) Warnke R, Kim H, Dorfman R: *Malignant histiocytosis(histiocytic medullary reticulosis).*

- Cancer* 35:215-230, 1975
- 30) Marin-Padilla M: *Erythrophagocytosis by epithelial cells of a breast carcinoma. Cancer* 39: 1085-1089, 1977
- 31) Spivak JL: *Phagocytic tumor cells. Scand J Haematol* 11:253-256, 1973
- 32) Flandrin G, Daniel MT: *Practical value of cytochemical studies for the classification of acute leukemias. Recent Results in Cancer Research* 43:43-56, 1973
- 33) Moore MAS, Spitzer G, Williams N, Metcalf D, Buckley J: *Agar culture studies in 127 cases of untreated acute leukemia: the prognostic value of reclassification of acute leukemia according to in vitro growth characteristics. Blood* 44:1-18, 1974
- 34) Mock T, Robinson WA, Wolton CP: *Colony growth of peripheral blood cells from patients with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res* 32:2054-2057, 1972
- 35) Skoog DP, Feagler JR: *T cell acute lymphocytic leukemia terminating as malignant histiocytosis. Am J Med* 64:678-682, 1978
- 36) Trubowitz S, Sobel H, Davis S: *Null cell(non-T, non-B) acute lymphoblastic leukemia terminating as malignant histiocytosis. Am J Clin Pathol* 73:725-730, 1980
- 37) 한규섭, 조현찬, 김의중, 박명희, 조한익, 김상인: 韓國人 急性白血病의 FAB分類. 대한임상병리학회지 1(1):51-59, 1981
- 38) 김상인, 한규섭, 조한익, 박명희: 韓國에 있어서의 白血病—1,095症例에 대한 疫學的 檢索. 대한혈액학회잡지 14(1):79-86, 1979

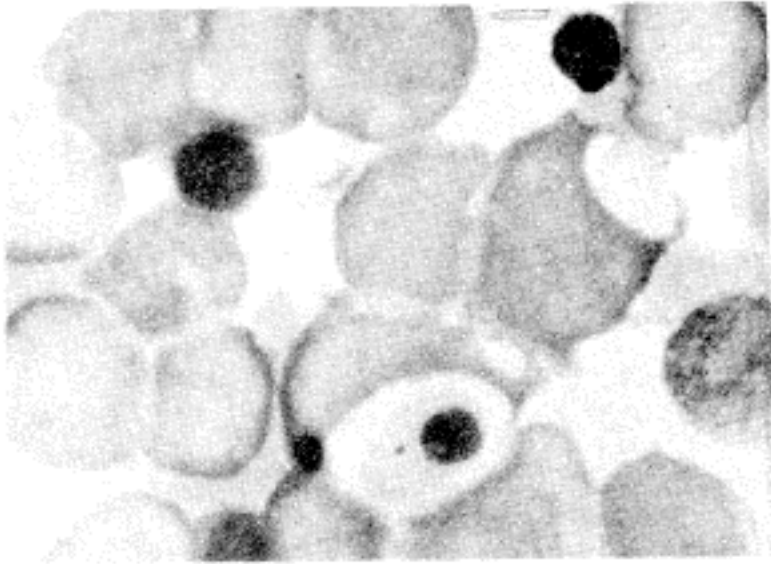


Fig. 1. Leukemic monoblasts showing phagocytosis of an erythrocyte and a orthochromic normoblast(Wright,  $\times 1,000$ ).

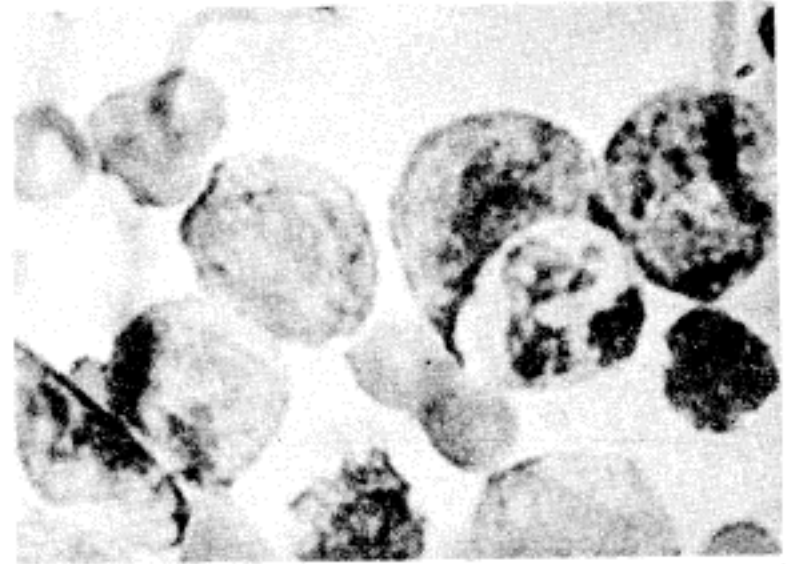


Fig. 2. Leukemic monoblast showing phagocytosis of a segmented neutrophil(Wright,  $\times 1,000$ ).

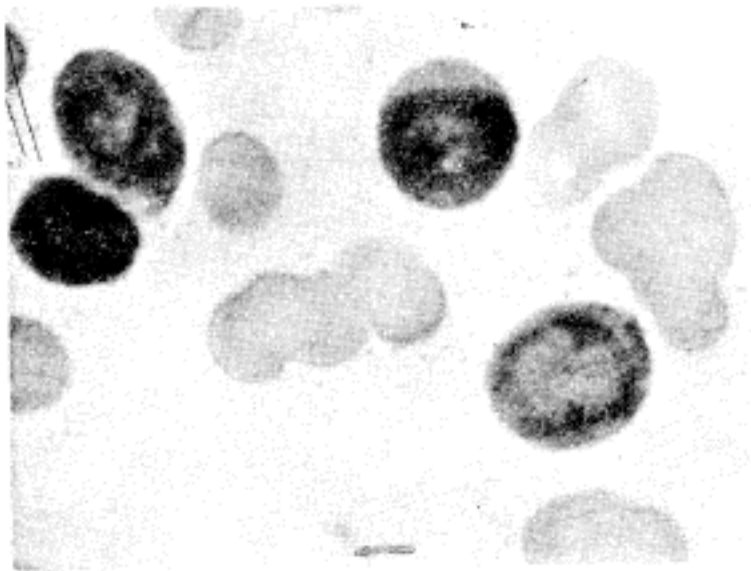


Fig. 3. Leukemic monoblasts showing negative Sudan black B stain( $\times 1,000$ ).

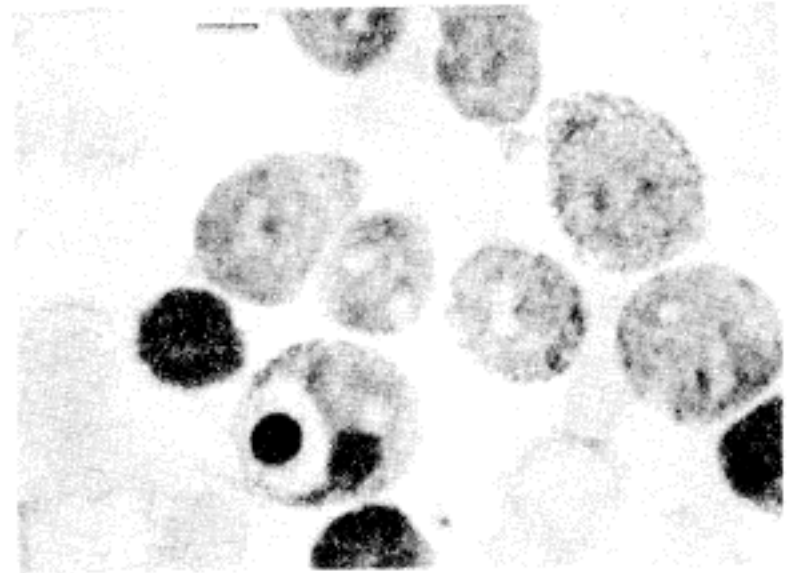


Fig. 4. Leukemic monoblasts showing diffuse, fine PAS positivity. A blast cell is engulfing a normoblast(PAS,  $\times 1,000$ ).

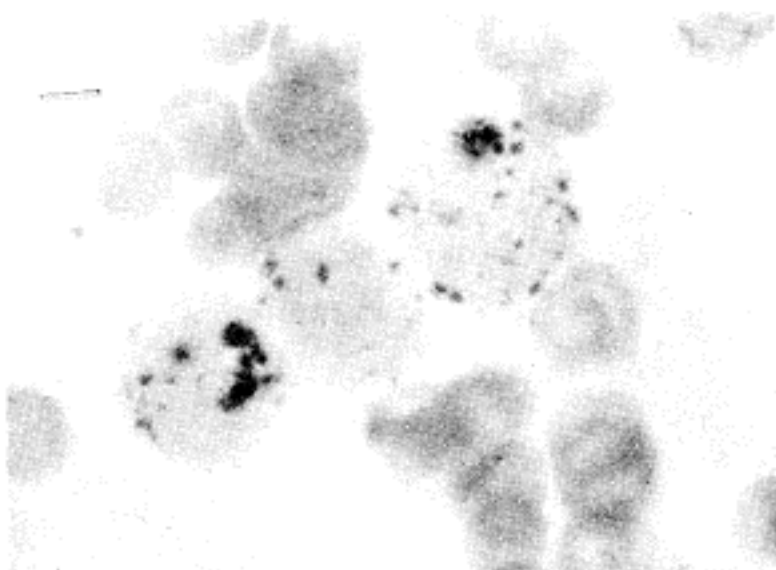


Fig. 5. Leukemic monoblasts showing diffuse, scattered pattern of positivity on acid phosphatase stain( $\times 1,000$ ).

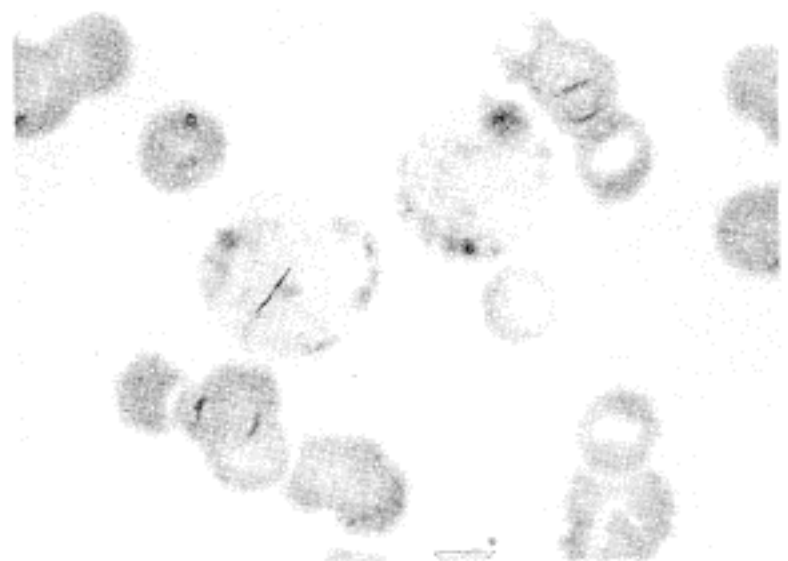


Fig. 6. Leukemic monoblasts showing moderate positivity on ANAE stain( $\times 1,000$ ).