

形質細胞性白血病 4例 報告

서울대학교 醫科大學, 서울대학교病院 臨床病理科·內科*

趙顯燦·車榮珠·金京東·朴明姬·趙漢翊·金滄經*

緒 論

形質細胞性白血病(plasma cell leukemia, PLC)은 形質細胞增殖性疾患중에서도 그 頻도가 낮고 典型的인 多發性骨髓腫과는 血液學的 臨床的 樣相을 달리함으로서 하나의 독립된 疾患으로 인정되고있다¹⁻³⁾.

臨床적으로 볼 때 病變은 보다 넓은 組織 및 器管에 퍼져있으면서 骨破壞現象은 오히려 심하지 않은 경우가 많은 뿐만아니라 臨床經過가 빠르고 豫後가 不良하며 治療劑에 대한 效果도 나쁘다. 血液學的으로는 著者들마다 定義를 약간 달리하지만 일반적으로 末梢血液에서 形質細胞가 2,000/mm³, 白血球 鑑別計算상으로는 20%以上 出現하는 것으로 定義된다^{2,4,5)}.

國內에서는 本症例中 1例을 포함하여 소수 간단한 發表는 있었으나^{10,11)} 자세한 文獻上 報告가 없는 實情이다. 著者들은 1972年 以來 서울대학교病院에 入院하여 骨髓檢查를 받은 患者중 細胞形質性白血病的 診斷基準에 合當하다고 생각되는 4例의 患者에 대해 文獻考察과 함께 血液學的, 免疫學的 所見을 중심으로 報告하고자 한다.

症 例 報 告

症 例 1

患 者: 안○인, 51歲, 男子

主 訴: 1個月 前부터 始作된 鼻出血

現病歷: 入院하기 3個月 前에 頸部剛直 및 疼痛, 2個月 前부터는 腸骨部와 兩側下肢에도 疼痛이 나타났다. 한달 前에는 某大學病院에 入院하여 粟粒性結核(miliary tuberculosis)의 診斷을 받고 抗結核劑로 1주일간 治療는 받았으나 症狀의 好轉은 없었다. 또한

접 수: 1984년 3월 9일

最近 併發하는 鼻出血 및 全身倦怠感때문에 精密檢查를 받기위해 本病院에 入院하게 되었다.

理學的所見: 患者의 血壓은 130/90 mmHg, 體溫 38.2°C, 脈搏 84/min, 呼吸 30/min 이었다. 結膜은 蒼白하였으며 胸肋骨에 壓痛을 보이고, 右側 胸壁上에서는 腫塊도 觸知되었다. 脾臟과 淋巴節은 觸知되지 않았으나 右側 肋骨下緣을 따라서 약 7cm 정도의 肝腫大가 있었다. X線檢查上 頭蓋骨과 肋骨에서 骨軌化現象을 볼 수 있었으며, 放射線同位原素를 이용한 骨走査(bone scan)에서도 같은 部位에서 病變이 觀察되었다. 胸部 X線檢查에서는 兩側 上部肺葉에 肺結核病變이 의심되는 陰影이 나타났다.

檢査所見: 血液學的 化學的 檢査所見은 Table 1과 같다. 血色素은 9.3 mg/dl 로 中等度 貧血이 있었고, 白血球은 11,100/mm³, 血小板은 26,000/mm³이었다. 白血球 鑑別計算에서는 주로 未成熟細胞로 構成된 形質細胞가 入院當時 42%였다. 末梢血液 塗抹標本에서는 未成熟骨髓球 및 赤芽球가 觀察되었고(leukoerythroblastosis), 連鎖現象(rouleaux formation)도 뚜렷했다. 骨髓生檢標本에서는 細胞充實度가 100%였으며, 形質細胞는 모든 有核細胞중 67%로서 주로 異型性的 未成熟細胞였다. 形態學的으로는 正常的인 形質細胞보다 直徑이 길고 細胞核은 中心部 쪽에 위치하면서 核周部 暈輪(halo)이 뚜렷하지 않는 경우가 대부분이었다. 細胞核 對 細胞質 比率이 相對적으로 높으며, 典型的인 多發性骨髓腫에서와 마찬가지로 二核性 形質細胞도 흔히 觀察되었다.

化學的 檢査上 칼슘 및 尿酸 增加가 있었고, 알부민은 減少되었으나 글로불린 增加때문에 總蛋白量은 12.8 gm/dl 로 현저히 높아져 있었다. 血清泳動檢査에서 감마글로불린 部位에서 "M" peak 가 나타났으며, 免疫電氣泳動에서는 IgG, kappa 型의 非正常 免疫글로불린이 出現되었다. 放射免疫擴散法을 이용한 定量檢査에

Table 1. Major clinical findings of 4 patients with plasma cell leukemia

	Case 1	ase 2	Case 3	Case 4
Patient's age/sex	51/M	46/M	59/M	47/M
Course of disease	subacute	acute	actue	acute
Organomegaly	+	+	+	.
Skeletal lesion(on X-ray)	+	-	+	.
Other combined diseases	Pulm. Tb	-	ARF, Pneumonia	.

서도 IgG의 증가가 뚜렷했다. 加溫沈澱法(heat precipitation method)을 이용한 尿中 Bence Jones 蛋白에 대한 定性檢査에서는 陰性反應을 보였다.

臨床經過：脫水症에 대한 水液療法, 貧血과 血小板 減少症에 대한 輸血등 對症療法이 施行되고, 入院 3일 後부터 Vincristine, BCNU, endoxan, melphalan, prednisolane 등 化學療法劑가 投與되었으나 入院 17일 만에 死亡하였다. 死亡 直前에 末梢血液에서 形質細胞의 百分率은 92%였다.

症 例 2

患 者：송○현, 46歲, 男子

主 訴：入院 1個月 前부터 始作된 全身衰弱感

現病歷：1個月 前 疲勞感 및 頭痛이 있었고 運動時 呼吸障礙, 잇몸출血이 同伴되어 個人病院에서 어떤 原因의 貧血이 있다는 이야기 듣고 治療했으나 症狀好轉은 없었다. 入院 當時에는 上記 症狀 뿐만 아니라 發熱, 體重減少도 있었다.

理學的 所見：患者의 血壓은 100/60 mmHg, 體溫 39.5°C, 脈搏 90/min, 呼吸은 18/min 이었다. 眼面蒼

白이 뚜렷했고 肝은 右側 肋骨下緣을 따라 약 2 cm 觸知되었으나 脾腫大는 없었다. X線檢査上 頭蓋骨을 비롯한 肋骨 및 脊椎骨에서 非正常的 所見은 發見되지 않았다.

檢査所見：入院當時 血色素는 4.6 mg/dl, 白血球 11,400/mm³, 血小板 數는 120,000/mm³이었다. 白血球 鑑別計算上 形質細胞는 39%였는데, 形態學的으로 淋巴球와 유사한 淋巴球樣 形質細胞만도 28%였다. 末梢血液塗抹檢査上에서 白血球-赤芽球症(leukoerythroblastosis)과 連錢現象이 뚜렷했다. 骨髓檢査에서는 細胞充實度가 현저히 增加되어 90%를 나타내었고 未成熟細胞를 포함한 形質細胞 系統은 78.3%로 記錄되었다.

化學的 檢査에서 칼슘 增加는 없었으나 尿酸과 總蛋白質量은 增加되어 있었다. 血中 蛋白에 대한 免疫學的 檢査에서 감마글로블린 位置에서 "M" peak 를 보였고, 免疫電氣泳動上 IgG, lambda 型의 非正常 免疫글로블린을 檢出할 수 있었다. 加溫沈澱法에 의한 尿中 Bence Jones 蛋白의 定性檢査에서는 陰性反應을 보였다.

臨床經過：初期에는 심한 貧血症狀때문에 수차례 輸

Table 2. Hematologic data of 4 patients with plasma cell leukemia

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Hemoglobin(gm/dl)	6.9	5.0	5.6	6.0
Hematocrit(%)	20.8	18.0	17.0	20.0
WBC(/cu mm)	11,100	14,400	13,800	9,500
Platelet(/cu mm)	26,000	120,000	104,000	56,000
Peripheral blood				
Rouleaux formation	+	+	+	+
Leukoerythroblastosis	+	+	+	+
Plasma cell(%)	42	28	28	31
Bone marrow				
Cellularity(%)	100	90	100	60
Plasma cell(%)	97	78	98	92

Table 3. Chemical and immunologic data of 4 patients with plasma cell leukemia

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Ca/P(mg/dl)	11.3/3.4	9.0/3.1	16.9/7.7	.
Uric acid(mg/dl)	12.6	11	19.8	10.4
Serum total protein(gm/dl)	12.8	10.5	11.4	10.4
albumin	2.1	3.1	2.9	3.5
globulin	10.7	7.4	8.5	6.9
Serum monoclonal protein immunologic type	IgK, κ	IgG, λ	IgA, λ	IgG, ?
Urine Benc-Jones protein	-	-	+	-

血을 받았고, 化學療劑로 vincristine, BCNU, cyto-xan, melphalan, prednisolone 이 投與되었다. 入院 2달에부터는 臨床症狀의 好轉 뿐만 아니라 檢査所見에서도 뚜렷한 好轉이 있었다(Table 1). 現在에도 外來를 통해 定期的으로 追跡되고 있는데 治療開始 1년 동안 再發徵候를 찾아볼 수 없다.

症 例 3

患 者：이○근, 59歲, 男子

主 訴：3個月 前부터 始作된 左上腹部 疼痛

現病歷：入院 3個月 前에 처음으로 左上腹部 疼痛이 있었고, 약 20日 前부터는 發熱, 플라色照의 混濁尿가 觀察되었다. 이 當時부터 咯痰, 咯血, 기침, 胸痛등의 症狀이 있어 몇가지 藥物만 服用해왔다. 入院當時에는 體重減少도 있었고, 上記 症狀의 惡化 뿐만 아니라 多尿症, 夜尿症도 호소했다.

理學的 檢査：血壓은 130/80 mmHg, 脈搏 92/min, 體溫은 36.8°C였다. 結膜은 蒼白했으나 青色症의 所見은 보이지 않았다. 右側 肋骨下緣을 따라 肝은 약 3 cm 程度 觸知되었으나 壓痛은 없었다. 또한 本患者에서는 前胸壁을 따라 多發性으로 皮下組織에 腫塊가 觸知되었다. 左上腹部와 左肋骨과 椎骨 사이에도 壓痛이 있었다. 頭蓋骨 X線檢査에서 多發性의 骨破壞 痕跡을 볼 수 있었고, 胸部 X線檢査에서는 肺炎을 의심케하는 陰影이 觀察되었다.

檢査所見：血液檢査上 血色素는 6.8 mg/dl, 白血球는 13,800/mm³, 血小板은 34,000/mm³이었다. 白血球 鑑別計算上 形質細胞는 15%였다. 末梢血液 塗抹檢査에서 未成熟 顆粒球 및 赤芽球 出現이 흔하지는 않았지만 觀察할 수 있었고 連錢現象도 보였다. 骨髓檢査에서 細胞充實度는 100%로서 過細胞性 骨髓였으며, 形質細胞가 아닌 造血細胞는 거의 全無한 상태였다. 形

質細胞도 대부분 未成熟 狀態였으며 이중에서는 간혹 淋巴球와 鑑別을 요하는 淋巴球樣 形質細胞가 20%나 되었다.

化學的 檢査에서 칼슘 增加는 없고 磷의 增加는 뚜렷했다. 尿酸, BUN, Creatinine 增加는 주로 急性腎不全症에 의한 腎機能障礙에 의한 것으로 생각되었다. 總蛋白量은 11.4 gm/dl로 增加되었으며 이는 주로 글로불린 增加에 의한 것이었다. 入院當時에는 高칼륨血症(hyperkalemia)이 있어 治療의 主要對象이 되었다. 24時間 尿中蛋白도 2,892 mg 이나 되었고, 尿中 Bence Jones 蛋白에 대한 定性檢査는 陽性이었다. 血清蛋白에 대한 電氣泳動상에서는 IgA, lambda 型의 非正常 蛋白이 出現되었다. 血中 免疫글로불린 定量檢査에서도 IgA가 8,500 gm/dl로 증가되어 있었다.

臨床經過：患者의 入院當時 주된 治療對象은 脫水症, 急性腎不全症 및 肺炎이었다. 그래서 水液療法, 血液透析(hemodialysis) 및 抗生劑가 투여되었다. 그러나 症狀은 점점 惡化되었고 入院 12일만에 退院하였다.

症 例 4

患 者：강○덕, 74歲, 男子

主訴, 現病歷 및 理學的 所見：X線檢査에서 骨破壞 痕跡이 없다는 事實外 자세한 事項은 알 수 없었다.

檢査所見：血液學的 檢査에서 血色素를 6.0 mg/dl, 白血球 鑑別計算上 形質細胞는 31%였고, 末梢血液 塗抹標本에서는 連錢現象 및 白血球-赤芽球症도 觀察되었다. 血中 總蛋白量은 10.4 gm/dl였고, 알부민은 3.5 gm/dl였으나 글로불린은 6.9 gm/dl로 현저히 增加되어 있었다. 免疫글로불린은 IgG가 5,600 mg/dl로 주종을 이루어 非正常 蛋白의 增加가 IgG임이 의심되나 免疫電氣泳動이 施行되지 않아 light chain의 亞型은 알 수 없었다. 骨髓檢査上 細胞充實度는 약 70%였고

形質細胞는 모든 有核細胞중 91.5%였는데 이중 약 50%가 未成熟 淋巴球와 鑑別이 어려운 非典型的인 形質細胞였다.

考 按

形質細胞性白血病은 今世紀初에 첫 文獻報告가 있었지만 여전히 形質細胞性 疾患중에서는 그 頻도가 가장 낮은 것으로 되어있다²⁾. 著者들의 4例 報告는 1972년 以來 서울大學校病院에서 骨髓檢査 및 免疫化學檢査등으로 形質細胞增殖性 疾患 診斷을 받은 69例중 5.8%이다. 이들 4例는 最近 形質細胞性白血病으로 診斷받은 2例를 비롯하여 白血病樣 所見을 보인 多發性骨髓腫(multiple myeloma in leukemic manifestation), 그리고 多發性 骨髓腫으로 報告된 患者의 病歷紙 檢討중 發見된 1例를 包含하고 있다. 外國文獻報告에서는 形質細胞性白血病 頻도가 1.6%~2.6%^{2),3)}로 되어있으나 報告者마다 약간씩 定義를 달리하고 研究方法에 있어서도 差異가 있다. 그래서 Toma 등은 電子顯微鏡까지 동원했을 때 11%나 높은 頻도의 形質細胞性白血病的을 찾아낼 수 있다고 주장하고 있다⁴⁾.

形質細胞性白血病은 典型的인 骨髓腫의 終末段階 또는 骨髓腫이 先行되지 않은 形質細胞增殖性 疾患의 初期所見으로 나타날 수 있다^{1),3)}. 이 두 患者群은 豫後 및 生存期間에 있어서 差異가 있다고 主張되기도 하는데 Zawadzki 등은 典型的인 骨髓腫이 있다가 白血病 形態로 轉換될 경우는 生存期間이 훨씬 길다고 한다²⁾. 著者들의 報告 4例에서는 多發性骨髓腫이 先行되었다는 명백한 證據는 찾을 수 없었으나 이중 2例에서(症例 1, 3) 發病期間이 짧고, 여러가지 症狀療法 및 化學療法劑 投與에도 불구하고 수달내에 死亡하거나 症狀가 惡化되어 처음부터 白血病樣相을 나타낸 것으로 생각되었다. 이렇게 生存期間이 짧은 연유로 많은 報告者들은 急性 形質細胞性白血病(acute plasma cell leukemia)이란 用語를 사용하기도 한다³⁾.

本疾患은 病因論的 機轉과는 關係없이 末梢血液에 많은 수의 形質細胞가 出現하는 것으로 定義되는데 Woodruff, Pruzansky 등¹⁾은 $0.5 \times 10^9/l$ 이상, Zawadzki 등²⁾은 $2.0 \times 10^9/l$ 또는 白血球 百分率計算上으로는 20% 이상인 경우로 定義하고 있다³⁾. 多發性骨髓腫에서도 대략 半 정도에서는 末梢血液塗抹에서 形質細胞가 나타날 수 있으며, 緩衝層(buffy coat)를 만들었을 때에는 75%까지 이 細胞가 發見될 수 있다고 한다²⁾. Kyle 등³⁾은 骨髓腫 794例를 報告하면서 末梢血液塗抹

에서는 14.3%에서 形質細胞가 發見되며 患者 2.3%에서는 形質細胞가 5%이상이었다고 한다. 이와같이 報告者마다 差異는 있으나 形質細胞의 末梢血液 出現과 關係없이 多發性骨髓腫을 "plasmacellular aleukemic leukemia"라는 概念을 導入한 사람도 있다²⁾.

形質細胞性白血病의 臨床的 所見중 흔히 나타나는 것은 血小板減少症 때문에 出血性 傾向을 보이고, 여러 장기에 광범위한 侵潤때문에 肝腫大나 脾腫大 등이 있게 된다^{1),3)}. 著者들의 報告例중 病歷調查가 가능했던 3例에서는 모두 肝이 觸知되었다. 또한 1例(症例 3)에서는 轉移性 癌腫을 의심케하는 多發性 腫塊가 皮下組織에서 觸知되었다.

Pruzansky 등¹⁾의 報告에 의하면 血液學的으로는 骨髓腫보다 낮은 血色素 數値를 보이지만 白血球 數에 있어서는 多樣한 分布를 보인다고 한다. 그런데 이 著者들의 報告 47例에서는 전반적으로 白血球 增加를 보이고 있다. 形質細胞는 白血球중 6~99%의 分布이고 成熟段階도 다양했다. 또한 白血球赤芽球症 所見과 赤血球 沈降速度의 상승도 흔히 볼 수 있었다.

BUN이나 尿酸의 血中濃度는 반드시 增加되는 것은 아니며, 칼슘도 흔히 正常値를 보인다¹⁾. 血中 總蛋白質量의 增加도 骨髓腫에서와 비슷한 樣相으로 50~60%에서 볼 수 있으며, 血清 電氣泳動에서 대부분 감마글로블린 部位에서 "M" spike를 보인다. 著者들의 症例 3에서와 같이 베타글로블린 部位에서 "M" spike를 나타내는 경우는 매우 드문 것으로 되어있다¹⁾. 免疫電氣泳動에 대한 歷史는 상대적으로 짧아서 아직 광범위한 研究는 없으나 典型的인 骨髓腫과 特別한 差異點은 없다고 한다^{1),3)}.

1606년 Gluzinski가 報告한 "Myeloma and Leukemia Lymphatica Plasmocellularis" 1例에서 淋巴球와 形質細胞간의 類似性 때문에 나타나는 診斷上 難點을 처음으로 指摘하고 있다²⁾. 이는 末梢血液에서 더욱 그런데, 著者들의 4例에서도 末梢血液塗抹 所見에서 나타나는 形質細胞의 未成熟 程度가 심할수록 觀察者간의 白血球 鑑別計算에 差異가 심했다. 특히 形質細胞形態의 多樣性 때문에 淋巴球 또는 赤芽球와의 鑑別이 곤란한 경우도 있었다. 그러나 骨髓塗抹標本에서 形質細胞는 骨髓腫에서 나타나는 二核性細胞 뿐만 아니라 核周邊部 暈輪, 細胞核의 치우친 程度가 심하지 않는 등 典型的인 骨髓腫細胞를 觀察할 수 있어서 쉽게 形質細胞性 疾患임을 알 수 있었다. 形態學的으로 形質細胞性白血病과 骨髓腫사이 細胞의 크기와 모양을 比較한 結果, 白血病細胞에서 보다 卵型이며 크기는 작다

는 흥미로운 보고도 있다²⁾.

骨髓檢査에서 나타나는 未熟한 形質細胞를 正常的인 成熟形質細胞와 달리 命名하고 있다. 그 예로 觀察者에 따라 부르는 名稱은 Very immature, proplasmacyte, plasmablast, atypical, anaplastic, of varying immaturity 등이다³⁾. 어떤 形質細胞에서는 細胞質에 azurophilic granule 이 나타나기도 하고, multiple mitosis, vacuole 등도 간혹 볼 수 있는 소견이다.

Snapper 등은 末梢血液塗抹標本을 methyl green-pyronin 으로 細胞化學的 染色을 施行했을 때 陽性反應을 보이는 形質細胞 要素와 陰性反應을 보이는 淋巴球를 명백하게 區分할 수 있다고 주장하고 있다⁴⁾. Zucker-Flanklin 의 報告는 well-developed endoplasmic reticulum 의 電子顯微鏡的 所見이 免疫球의 形質細胞 特性을 反映하는 유일한 證據라고 생각했다.

結 論

著者들은 1972년 이래 서울大學校病院에 入院하여 骨髓檢査를 받은 患者중 形質細胞가 末梢血液에서 42%, 28%, 28%, 31%였고, 骨髓에서는 각각 97%, 78%, 98%, 92%로 觀察되어 形質細胞性白血病의 診斷基準에 合當하다고 생각되는 4例를 報告하고 文獻考察을 실시하였다.

REFERENCES

1) Pruzanski W, Platts ME, Ogryzlo MA: *Leukemic form of immunocystic dyscrasia(plasma cell leukemia)*. *Am J Med* 7:60, 1969

= Abstract =

Four Cases of Plasma Cell Leukemia

Hyoun Chan Cho, M.D., Young Joo Cha, M.D.,
Kyoung Dong Kim, M.D., Myoung Hee Park, M.D.
Han Ik Cho, M.D. and Ro Kyoung Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine and
Internal Medicine College of Medicine,
Seoul National University and

Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Four cases of plasma cell leukemia are reported.

2) Zawadzki ZA, Kapadia S, Barnes AE: *Leukemic myelomatosis (plasma cell leukemia)*. *Am J Clin Pathol* 70:605, 1978

3) Pedraza MA: *Plasma cell leukemia with unusual immunoglobulin abnormalities*. *Am J Clin Pathol* 64:410, 1975

4) Toma VA, Retief FP, Potgieter GM, Anderson JD: *Plasma cell leukemia*. *Acta Haemat* 63:136, 1980

5) Shaw MT, Twele TW, Nordquist RE: *Plasma cell leukemia detailed studies and response to therapy*. *Cancer* 33:619, 1974

6) Woodruff RK, Malpas JS, Paxton AM, Lister TA: *Plasma cell leukemia(PCL): a report on 15 patients*. *Blood* 52:839, 1978

7) Giensberg DM: *Circulating plasma cells in multiple myeloma*. *Ann Int Med* 57:843, 1962

8) Isobe T, Ikeda Y, Ohta H: *Comparison of sizes and shapes of tumor cells in plasma cell leukemia and plasma cell myeloma*. *Blood* 53:1028, 1979

9) Kyle RA, Maldonado JE and Bayrd ED: *Plasma cell leukemia. Report on 17 cases*, *Archs Intern Med* 133:813, 1974

10) 정인숙, 심상인, 이종무: *Plasma cell leukemia 1예(초록)*. *대한혈액학회잡지* 15(1):84, 1980

11) 조현찬, 김상인, 박난재, 김노경: *Plasma cell leukemia(대한혈액학회 월례집담회발표)*. *대한혈액학회지* 16(2):164, 1981

Hematologic, immunologic and biochemical data of the patients were analyzed with the special attention to the diagnostic problems.

They showed 42%, 28%, 28% and 31% of plasma cells in peripheral blood, and 97%, 78%, 98% and 92% in bone marrow, which were enough for diagnostic criteria of plasma cell leukemia. Their abnormal proteins on serum protein electrophoresis were found on gamma globulin fraction in three and on beta globulin fraction in one of them, and immunoelectrophoresis performed on three of them revealed IgG-Kappa, IgG-lambda and IgA lambda in each patients.