

위암에 속발한 발작성야간혈색소뇨증 — 양의 골수섬유증 1 예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

윤 건 일

= ABSTRACT =

A Case of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)-Like Secondary Myelofibrosis with Gastric Cancer

Kyun Ill Yoon, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine

A case of PNH-like secondary myelofibrosis associated gastric cancer is presented with brief literal view.

This 45 years old Korean male who had gastric cancer, was admitted to Ewha University hospital with marked pallor and bone pain.

On hematologic examination, hemoglobin 4.0 gm/dl, hematocrit 8%, and RBC count was $92 \times 10^4/\text{mm}^3$ WBC count was $16,200/\text{mm}^3$, with normal differentiation and platelet count was $18,000/\text{mm}^3$. Reticulocyte count was 5%. Peripheral blood smear showed anisocytosis, poikilocytosis and schistocytes including tear-drop cell. Two attempts of bone marrow biopsy disclosed island-shape of gastric cancer cell infiltration and reticulin strands.

After transfusion with 4 units of whole blood over the night, his early morning urine color was dark reddish-brown. The HAM test was positive and the value of the leukocyte alkaline phosphatase was very high. But there was no specific change of urine after administration of Iron-dextran.

The author assure that this case was accompanied by Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria-like red cell defect rather than microangiopathic hemolytic anemia.

서 론

골수섬유증 1879년 Heuck¹⁾에 의해 최초로 보고되었고 골수의 섬유화, 진행성의 빈혈 및 백혈병양 혈액상, 간종대 및 비장종대를 특징으로 하며 골경화증 (os-

teosclerosis), 골석화증 (osteocalcification), 골수섬유증 (myelofibrosis), 및 골수양 화생 (myeloid metaplasia) 등으로 불리어 왔다. 1951년 Daemesheck²⁾은 최초로 골수섬유증을 만성과립구성백혈병 (chronic myelocytic leukemia), 진성 다혈증 (Polycythemia vera)

거대핵세포성백혈병 (megalocytic leukemia), 및 적혈 백혈병 (Di-Guglielmo syndrome) 과 함께 “골수증식성질환 (Myeloproliferative disorder) ”의 범주에 포함시켰다. 대부분의 골수섬유증은 특발성으로 알려져 있으며 속발성인 경우는 우선 백혈병, 악성종양에 의한 것을 들 수 있는데 악성종양 중에서는 위암에 의한 것이 상당수 있다고 한다³⁾. 위암의 골수전이 는 비교적 빈번하나 골수섬유증으로까지 변화되는 일은 드물다고 한다. 그러나 골수전이암이 야간혈색소뇨증-양 (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria like) 을 보이는 골수섬유증은 세계적으로 3~4 편 정도 보고되고 있다⁴⁾.

저자는 임상적소견, 말초혈액상, 골수생검 및 Ham test 등으로 미루어 보아 위암의 골수전이로 인한 PNH 양 속발성골수섬유증으로 인정되는 환자 1 예를 우리나라에서는 최초로 경험하였기에 문헌고찰과 더불어 보고한다.

증 례

환 자 : 전 ○○, 남자, 45 세

주 소 : 심한 창백, 전신쇠약, 하지 및 요추부의 골 동통.

과거력 : 고열, 출혈성소결, 독성화학물질에의 노출 및 X-ray 조사 등의 특기사항은 없었음.

가족력 : 특기사항 없음.

혈병력 : 본 환자는 약 2 개월간의 요추부 및 하지의 골동통과 식욕부진, 체중감소(약 10 kg/ 개월), 및 심한 안면창백을 주소로 약 20 일 전 모종합병원에 입원하여 상부위장관 촬영에 의해 위암으로 진단받고 빈혈에 대한 全血 4 병을 수혈받았으나 전혀 호전이 없었다. 그 후 약 2 주일간 자가치료를 하던 중 증세의 악화를 보여 이화의대 부속병원 내과에 입원하였다.

이학적소견 : 체온 35°.8' C, 맥박 106/ 분, 호흡수 26/ 분, 혈압은 125/70 mmHg 이었다. 체격은 중등도, 극심한 창백 및 전신적인 약액질 상태를 보였다. 의식은 명료하나 다소 숨이 차 보였고 피부는 건조하나 점상출혈반은 없었다. 입파절은 촉진되지 않았고 전폐야에 걸쳐 호흡음이 증가되 있었으나 잡음은 없었다. 심박동은 규칙적이나 속박이었고 II/V 정도의 수축기 잡음이 심첨부에서 들렸다. 간 및 비장종대는 없었다. 골반 및 항문검사도 정상이었다.

검사소견 : 입원 당시 말초혈액검사 소견은 고도의 빈혈과 함께 백혈구수의 증가 및 망상구수 증가를 보였고 혈소판수의 감소가 있었으나 (Table 1) 출혈시간과 응

Table 1. Findings of CBC

Hemoglobin (gm/dl)	4.0
Hematocrit (%)	8
RBC count (/mm ³)	92 × 10 ⁴
WBC count (/mm ³)	16200
Seg. Neutro/Band Neutro/Lymph (%)	70/10/9
Retic count (%)	5.0
Platelet count (/mm ³)	18000

고시간은 1 분 및 45 분으로 각각 정상범위였다.

노검사 성적에서 노당은 음성이었으나 고배율시야에서 다수의 적혈구가 관찰되었다.

혈액화학적 검사소견은 BUN, creatinine 의 현저한 상승과 빌리루빈 및 SGOT 의 증가를 보였고 alkaline phosphatase 가 46.0 unit 로서 매우 상승되어 있었으며 prothrombin time 이 연장되어 있었다 (Table 2).

Table 2. Findings of blood chemistry

BUN	78.0 mg/dl
Creatinine	10.8 mg/dl
Cholesterol (Ester form)	118 mg/dl (32%)
Total protein (Albumin)	5.8 gm/dl (2.6 gm/dl)
Total bilirubin (Direct)	3.75 mg/dl (1.65 mg/dl)
Thymol turbidity	4.7 unit
SGOT	117 unit
SGPT	27 unit
Alkaline phosphatase	46.0 unit
Prothrombin time	60 %

말초혈액소견은 심한 적혈구부동증 (anisocytosis), 변형세포증 (poikilocytosis) 및 burr cell 과 落辰狀 (tear-drop) 의 세포들이 보였다 (Fig 1).

경 과 : 입원당일 전혈 4 병을 수혈한 결과 소변색깔이 암갈색으로 변하여 노검사결과 다수의 파괴된 적혈구가 무수히 발견되었다. 직접 및 간접 Coombs' test 결과는 음성이었고, leukocyte alkaline phosphatase score (LAP score) 는 320 unit 로서 매우 증가되어 있었다 (Fig. 2).

Ham test 를 시행한 결과 양성으로 판명되어 이때부터 PNH 를 동반한 용혈성 빈혈 (hemolytic anemia) 로 생각하였다. Hydrocortisone, dextran 및 iron-dextran 을 투여하였으나 빈혈의 호전은 보이지 않았고, 입

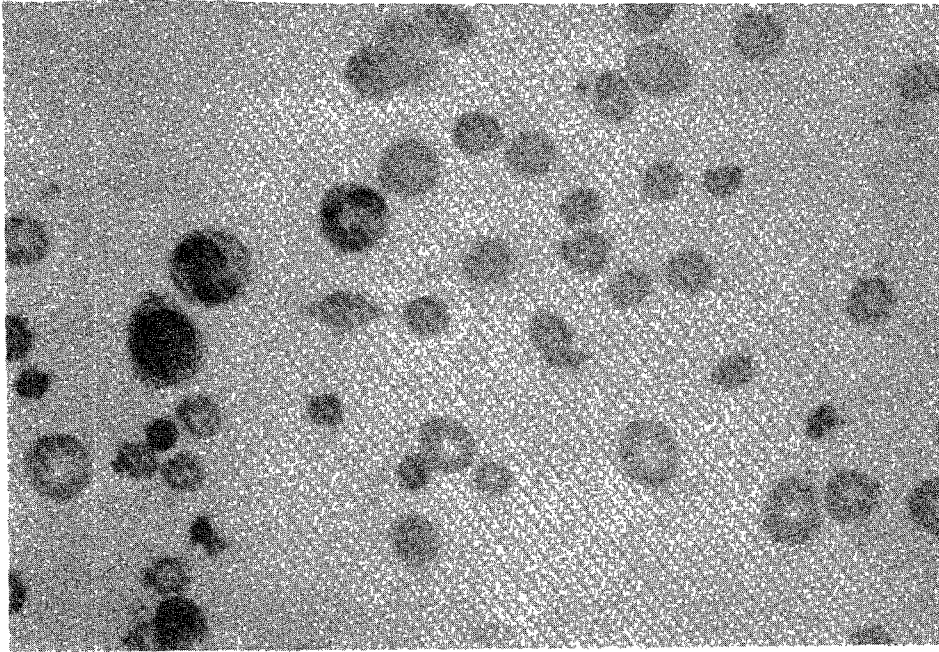


Fig. 1. The erythrocytes show marked poikilocytosis, schistocytosis and hypochromia from the blood. Pear shaped, burr cell and late normoblast are seen (Wright's stain, $\times 400$).

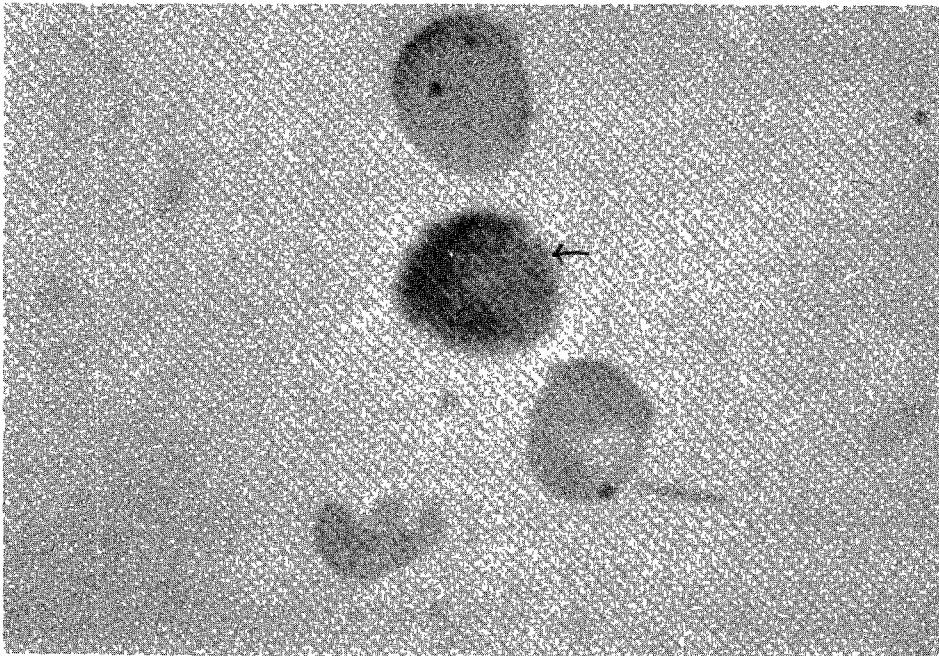


Fig. 2. Numerous coarse granules giving a dark brown precipitate are seen in the cytoplasm of the neutrophil (arrow). This indicates intense alkaline phosphatase activity (LAP stain, $\times 1000$).

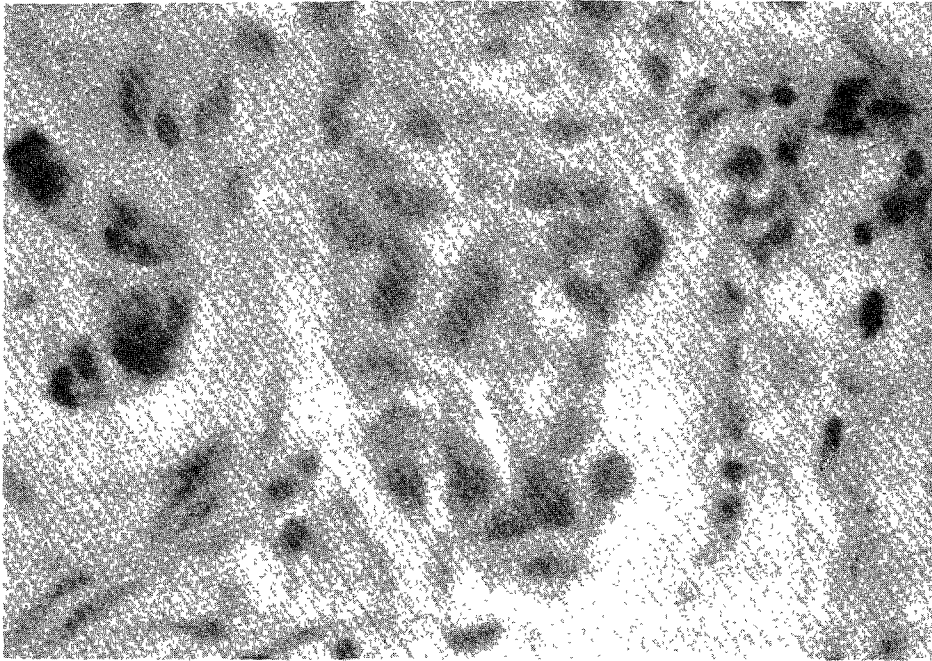


Fig. 3. This shows metastatic cells are derived from a stomach carcinoma in iliac crest marrow (H. E. - stain, $\times 400$).

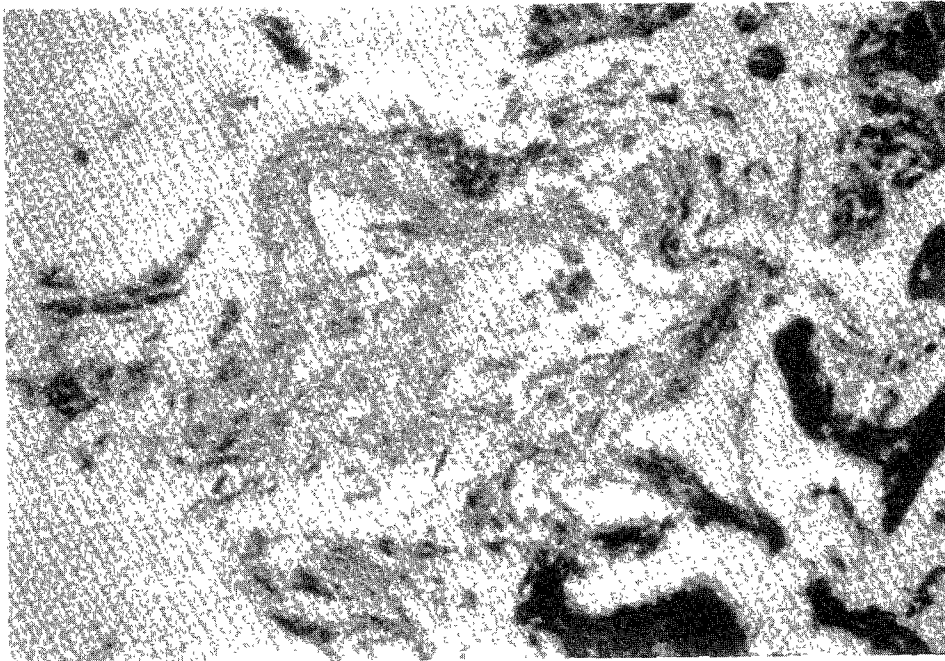


Fig. 4. Much of the hematopoietic tissue has been replaced by loose fibrosis in iliac crest marrow (H. E. - stain, $\times 100$).

원 제 3 일 아침부터는 의식이 혼미해지기 시작하였다. 후상부 용기부에서 시도한 골수천자는 “dry tap” 이었고 동일부위에서 골수생검을 시행한 결과 골수에 암세포가 鳥狀으로 침윤되어 있었고 (Fig. 3), 망상섬유 (reticular fiber) 가 특수 염색으로 관찰되었다 (Fig. 4). 입원제 4 일에 환자는 사망하였다.

고 찰

특발성 골수섬유증 (primary myelofibrosis)은 50 ~ 70 세 사이에 호발하는데 비하여 속발성 골수섬유증 (secondary myelofibrosis) 의 경우는 젊은 연령층에 많고 성별이나 민족과는 관련이 없다고 한다. 속발성 골수섬유증의 원인으로는 자극물질, 방사선, 염증성 질환, 혈액, 골대사 및 내분비질환등 광범위하게 들 수 있으며 악성종양에 의한 것도 적지 않다 (Table 3).

Table 3. Classification of causes of secondary myelofibrosis

1. Chemical
Organic solvents---benzene, carbon tetrachloride
Inorganic compounds---fluoride, phosphorus, arsenic, saponin
Estrogens
Myelosuppressive drugs
2. Physical agents
Radiation
3. Infection---tuberculosis, syphilis
4. Malignancy
Carcinoma---prostate, lung, breast, stomach
Hematologic malignancy---multiple myeloma
5. Other diseases of bone & bone marrow
Osteoporosis
Gaucher's disease

골수섬유증의 원인적 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. Wyatt 및 Sommers⁵⁾는 골수의 섬유화는 골수 자체의 괴사와 細胞死의 결과로 생기며 간 및 비장에 보상성의 골수의 조혈기능이 발생한다고 하였다. Damesheck²⁾은 골수섬유증이 골수, 간 및 비장등의 조혈기관에 전반적으로 일어나는 間葉組織 (mesenchyme) 의 증식으로서 골수에서는 섬유아세포 (fibroblast) 가 분화되어 결국은 교원질로 변화한다고 하였다.

Argano⁶⁾ 등은 흰 쥐에게 saponin 을 투여하여 인공적

으로 골수섬유증을 유발시키는데 성공했고, Anderson⁷⁾ 등은 일본 히로시마에 원폭투하후 생존자에게 발생한 골수섬유증 12예를 보고함으로써 방사선이 골수섬유증을 일으키는 역할을 하였으나 아직까지 병리적 기전은 확실치 않다.

上松一郎⁸⁾의 부검보고에 의하면 유암과 전립선암에서는 52~79%, 위암에서는 21%가 골수내 전이를 보인다고 하였다. 악성종양의 골전이는 백혈병과 임상적으로 유사한 병상을 나타내며, 임상적 특징으로는 골전이부의 팽윤, 동통 및 압통, 혹은 자연골절이나 골 X-선상에 투명상 (radiolucency) 이 인정되는 수도 있다.

암중에서 특히 위암은 골전이에 의한 골수섬유증을 가장 잘 일으킨다고 보고되고 있다⁸⁾.

골수섬유화증의 말초혈액상은 빈혈상과 더불어 유험적혈구가 가끔 보이고 망상구 수가 3~8%로 증가한다. 또한 적혈구부동증, 적혈구변형증, shistocytes 및 有尾 (tailed), 落淚狀같은 괴상한 모양의 적혈구를 관찰할 수 있다. 본 증례에서도 이와같은 말초혈액상을 보여 소혈관병 변성용혈성빈혈 (microangiopathic hemolytic anemia) 이나 자가면역성용혈성빈혈과 감별할 필요가 있었지만 Coombs' test 가 음성으로 판명되어 후자와는 감별되었다. 그러나 위암의 원격전이로 말미암아 소혈관병 변성용혈성빈혈이 병발되었을 가능성도 있다고 하였다. 골수섬유증에 있어서의 빈혈은 비효과적 적혈구 형성 (ineffective erythropoiesis), 골수의 섬유화 및 비장중대로 인한 적혈구 수명의 감소와 연관이 있고^{10~18)}, 엽산결핍성빈혈을 동반할 수 있다고 한다.¹⁹⁾ Khumbanonda²⁰⁾ 등은 희귀한 예로서 Coombs' test 양성인 용혈성빈혈을 동반하는 골수섬유증을 보고한 바 있다. 속발성 골수섬유증은 특발성에 비해 염색체 이상이 거의 없고 비장중대가 적을뿐 아니라 말초혈액상이 더 현저하게 정상적인 분화를 보이며 落淚狀 세포도 덜 나타난다고 하였다^{6) 21)}.

본 증례에서는 비장중대가 없었고 말초혈액상이 비교적 정상적인 분화를 보였으며 가끔 落淚狀세포를 볼 수 있었다. 골수섬유증에 있어서 골수천자는 골질의 경화로 인하여 대부분 “dry tap”이 되는데, 본 증례에서도 “dry tap”이 되어 골수생검에 의하여 위암세포의 침윤과 골수 섬유화를 증명하였다.

원발병소와 골수전이의 관계에 있어서 원발병소의 진행도가 높을수록 전이는 고도로 일어나는 것이 보통이지만, 극히 미소한 원발병소에 비해 매우 광범위한 골수전이를 일으킨 증례의 보고도 적지 않다⁹⁾.

골수섬유증이나 백혈병에서 가끔 PNH-樣적혈구결손을 보이는 수가 있다고 하며 Hansen 및 Killmann⁴⁾

은 골수섬유증 10 예 중 2 예가 고도, 3 예가 경도의 PNH-양 적혈구 결손을 나타냄을 보고하였다. 본 증례에서는 전혈 4 병을 수혈한 후 암적갈색뇨의 배출을 보였고 iron-dextran 투여 후 뚜렷한 소변의 변화가 없어 소혈관 병변성용혈성 빈혈을 의심케 하였으나 Ham test 에 양성 반응을 보임으로서 골수섬유증에 병발하는 PNH-양 적혈구 결손임을 확진케 하였다. 또한 LAP score 는 중증감염, 진성다혈증, 및 골수섬유증등에서 증가됨을 볼 수 있는데 본 증례에서는 정상 (30 ~ 130 score) 보다 4 ~ 5 배 증가되어 더욱 골수섬유증을 확진할 수 있었다.

골수섬유증의 치료로는 빈혈의 교정을 위하여 수혈, 스테로이드 및 androgen 을 투여하고 비장종대가 있을 경우 busulfan, X 선조사 및 비장적출술을 시행하며 전신적인 증세에 대하여 대증요법을 할뿐, 아직 독특한 치료방법이 알려져 있지 않다.

결 론

위암에 속발한 발작성야간혈색소뇨증 양의 1 예를 경험한 바 있어 문헌고찰과 함께 보고하였다.

- References -

- 1) Heuck, G. : Zwei Fälle von leukemia mit eigenthümlichen blutrespknochen markshfund. Virchow Arch. Path. Anat., 78 : 475, 1879.
- 2) Dameshek, W. : Some speculations on the myeloproliferative disorders. Blood, 6 : 372, 1951.
- 3) 上松一郎 : 胃癌手術後 1年8個月で 骨髓線維症様の症状を呈した骨髓轉移の1例. Naika, 23 : 145, 1969.
- 4) Hansen, N. E. and Killmann, S. A. : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with myelofibrosis. Blood, 36 : 428, 1970.
- 5) Wyatt, J. P. and Sommers, S. C. : Chronic marrow failure, myelofibrosis and extramedullary hematopoiesis. Blood, 5 : 329, 1950.
- 6) Argano, A. P., Mark, S. T. and David, M. S. : Experimental induction of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood, 33 : 6, 1969.
- 7) Anderson, R. E., Hoshno, T. and Yamamoto, T. : Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. Ann. Int. Med., 60 : 1, 1964.
- 8) Willis, R. A. : The spread of Tumors in the Human Body. 2nd ed., Butterworth & Co., Ltd, London, 1952.
- 9) Blumer, H., Aronoff, A., Chartier, J. and Shapiro, L. : Carcinoma of the stomach with myelosclerosis ; Presentation of a case and review of the literature. Canad. Med. Ass. J., 84 : 1254, 1961.
- 10) Dacie, J. V. : The hemolytic Anemias, Congenital and Acquired. Part III. Secondary or Symptomatic Hemolytic Anemias, 2nd ed., Grune & Stratton, New York, p. 764, 1967.
- 11) Szur, L. and Smith, M.D. : Red-cell production and destruction myelosclerosis. Brit. J. Haemat., 7 : 147, 1961.
- 12) Frudenberg, H. and Mahoney, J. P. : Observations on the anemia of the myelofibrosis myeloid metaplasia syndrome. Proc. sixth. Int. Soc. Hemat., Boston. Grune & Stratton, New York, p. 367, 1956.
- 13) Cartwright, G. E. et al. : Panels in therapy. II. Splenectomy in myeloid metaplasia with myelosclerosis. Blood, 10 : 550, 1955.
- 14) Hult, M. S. R., Pinniger, J. L. and Wetherly-Mein, G. : Splenectomy in myelofibrosis. Proc. sixth Int. Cong. Int. Soc. Hemat., Boston. Grune & Stratton, New York, p. 357, 1956.
- 15) Nathan, D. G. and Berlin, N. I. : Studies of the production and life span of erythrocytes in myeloid metaplasia. Blood, 14 : 668, 1959.
- 16) Lind, I. : Acute hemolytic anemia and hemorrhagic diathesis in the osteomyelofibrotic syndrome. Acta. Haemat., (Basel) 23 : 247, 1960.
- 17) Bouronde, B. A. and Doan, C. A. : Myelofibrosis ; Clinical hematologic and pathologic study of 110 patients. Am. J. Med. Sci., 243 : 697, 1962.
- 18) Dameshek, W. and Gunz, F. : Leukemia, 2nd ed. Grune & Stratton, New York, p. 363, 1964.

- 19) Forshaw, L., Harwood, L. and Weathral, D. J.
: Folic acid deficiency and megaloblastic ery-
thropoiesis in myelofibrosis. *Brit. Med. J.*, 1 :
671, 1964.
- 20) Khumbanonda, M., Horowitz, H. I. and Eyster,
M. E. : Coombs' positive hemolytic anemia in
myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Am. J.
Med. Sci.*, 258 : 89, 1969.
- 21) Kiely, J. M. and Silverstein, M. N. : Metastatic
carcinoma stimulating agnogenic myeloid me-
taplasia & myelofibrosis. *Cancer*, 24 : 1041,
1969.
-