

## 위선암에 병발된 혈액학적 합병증 1예

— 백적아구증, 파종성 혈관내 응고, 미세 맥관성 용혈성 빈혈 —

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 가정의학과, 임상병리과학교실

정혜경 · 김희진 · 이선영 · 최진혁 · 이순남 · 이홍수 · 정화순 · 한운섭

= Abstract =

### A Case of Hematologic Complications in Gastric Adenocarcinoma

Hye kyung Jung · Hee Jin Kim · Sun Young Lee · Jin-Hyuck Choi  
Soon Nam Lee · Hong Su Lee · Hwa Sun Jung · Un Sub Han

*Department of Internal Medicine, Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Among the hematologic complications of solid tumors, leukoerythroblastosis, DIC and MAHA have been known to be clinically significant. According to the recent increasing incidence of cancer, these hematologic complications have been reported frequently. However, the simultaneous development of such manifestations is rare. Recently, we have experienced a patient with gastric adenocarcinoma in which case severe bleeding tendency were observed and laboratory studies including bone marrow examination demonstrated the findings of leukoerythroblastosis, DIC and MAHA. She died of upper gastrointestinal bleeding despite the supportive care such as blood transfusions. We should give attention to the findings of peripheral blood smear for the patient with malignancy and it is mandatory for therapeutic plan to perform bone marrow examination if the above mentioned hemorrhagic complications are suspected.

## 서 론

고형암의 혈액학적 합병증은 여러가지가 있으나 이중 중요한 임상적 의의를 지니는 것으로 백적아구증(Leukoerythroblastosis), 파종성 혈관내 응고(Disseminated intravascular coagulation, 이하 DIC), 미세 맥관성 용혈성 빈혈(Microangiopathic hemolytic anemia, 이하 MAHA)등이 있다.

백적아구증은 말초 혈액 도말 표본상 미성숙 백혈구와 유핵 적혈구가 존재하는 것으로 정의되며 1) 이물 세포(foreign cell)에 의한 골수 대치를 의미하고 골수로(myelophthisis)라고도 한다<sup>2)</sup>. 이는 골수 전이를 예측할 수 있는 지표로 알려져 있는데

1935년 Reich<sup>3)</sup>가 골수에 전이된 암세포를 처음으로 기술한 바 있고 1936년 Vaughn<sup>4)</sup>은 백아구증이 골수 전이의 특징적인 소견이 될 수 있다고 하였다.

악성 종양과 혈액응고계의 이상 사이의 연관 관계는 오래 전부터 보고되어 왔으며 기존 악성 종양에서 최초로 발현되는 임상양상일수도 있다고 알려져있다<sup>5)6)</sup>. 암환자의 90% 전후에서 일반 혈액 응고 검사의 이상을 보이며 이중 혼한 소견이 섬유소원 분해물의 증가, 혈소판 저하증, 저섬유소 혈증 등을 특징으로 하는 DIC의 양상이다<sup>7)</sup>.

미세 맥관성 용혈성 빈혈(MAHA)은 적혈구가 혈관내에서 파괴됨으로써 야기되는 분절 적혈구, 혈관내 용혈, 혈소판 감소, 응고 인자의 결핍을

특징으로 하며 미세혈관과 관련되는 여러 질환들, 즉 혈전성 혈소판 감소성 자반증(Thrombotic thrombocytopenic purpura), 거대 혈관증(kasabach-Merritt syndrome), 용혈 요독 증후군, 과중성 혈관내 응고, 대동맥 인공 판막 부전, 악성 고혈압과 전이성암 등에서 관찰된다. 악성 증상에 병발된 MAHA는 주로 위암, 췌장암, 폐암, 전립선암, 유방암 등에 의한 골수전이 및 항암제인 mitomycin-C와 연관성이 있는 것으로 알려져 있다<sup>8)9)</sup>.

고형암의 혈액학적 합병증의 기전은 아직 명확히 밝혀 지고 있지 않으나 최근 암발생의 빈도가 증가함에 따라 전이성암에 의한 합병증 발현에 대한 보고가 많아지고 있으며<sup>10)</sup> 국내에서도 제한적 보고가 있으나<sup>6)11)</sup> 상기 합병증들이 동시에 발현되는 예는 드물다.

이에 저자들은 백적아구증, 과중성 혈관내 응고 및 미세 맥관성 용혈성 빈혈이 동시에 발현된 위선암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 윤○향.

주 소 : 현훈, 흑변.

기 간 : 7일.

병 력 : 68세 여자환자로 평소 심와부 동통 및 소화불량이 있어 왔으나 검사시행 않고 지내던 중 7일전부터 전신 무력감, 현훈, 흑변있어 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 혈압 120/80mmHg, 체온 37.1°C, 맥박수 104/min, 호흡수 18/min였고 의식은 명료하였으며 결막은 심한 빈혈상 보였고 공막은 황달소견을 보였고 경부 임파절은 촉진되지 않았다. 호흡음 및 심잡음은 정상이었고 간이나 비장 종대 없었으며 복부 종괴는 촉진되지 않았다. 직장 검사상 흑색변이 확인되었으나 종괴는 촉진되지 않았다.

검사 소견 : 입원 당시 혈색소 4.7g/dl, 헤마토크리트 14.4%, 백혈구 8600/mm<sup>3</sup>였고 분엽 중성구 80.7%, 임파구 11.4%, 호산구 0.4%, 호염구 0.7%, 혈소판수는 5만/mm<sup>3</sup>였으며 교정 망상적혈구는 5.76%였다. 프롬트롬빈 시간은 39.3%(16.8sec), 활

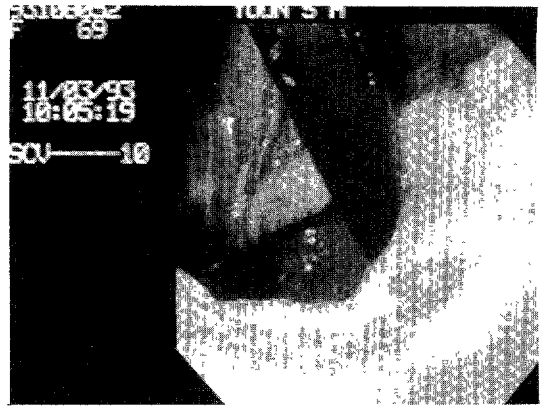


Fig. 1. The gastroendoscopic finding shows the depressed area with fuzzy margin at lesser curvature on midbody to esophago-gastric junction and in the ulcer base, there was exposed vessels with oozing state.

성화 부분 트롬빈 시간은 30.9sec, 섬유소원 100 mg/dl, 섬유소원 분해물 >40μg/ml 이었다.

혈액 화학 검사상 총단백 5.7g/dl, 알부민 3.5g/dl, BUN 24mg/dl, 혈청 크레아틴 1.0mg/dl, 총 빌리루빈 4.8mg/dl, 직접 빌리루빈 0.9mg/dl, Alkaline phosphatase 461 U/L, AST 68 U/L, ALT 23 U/L였다.

말초도말 표본상 골수구 및 후골수구가 관찰되었으며 백적아구증의 소견이 있었다(Fig. 3). 3병일째 위내시경상 식도-위 연결부부터 체부까지 경계가 불명확하고 함몰된 위체양이 있었고 궤양 지에는 출혈소견을 동반한 노출된 혈관이 관찰되는 Borrmann type IV 위암 소견을 보였다(Fig. 1). 위내시경 생검상 미분화 된 위선암으로 조직학적 진단되었고(Fig. 2) 골수 생검에서도 미분화된 전이성 선암이 관찰되었다(Fig. 4, 5, 6). 제 2병일에 시행한 복부 초음파 소견은 정상이었다. 출혈성 경향있고 흑변지속되어 농축 적혈구, 신선 동결 혈장 및 혈소판 수혈 등 보존적 치료를 시행하였으나 위출혈 계속되어 제 9병일째 출혈성 쇼크로 사망하였다.

## 고 찰

백적아구증의 원인으로는 원발성 혈액학적 질환 혹은 악성 증양이 약 74% 정도로 가장 많고 이외의 원인으로는 각종 빈혈, 철결핍성 빈혈, 혈소판

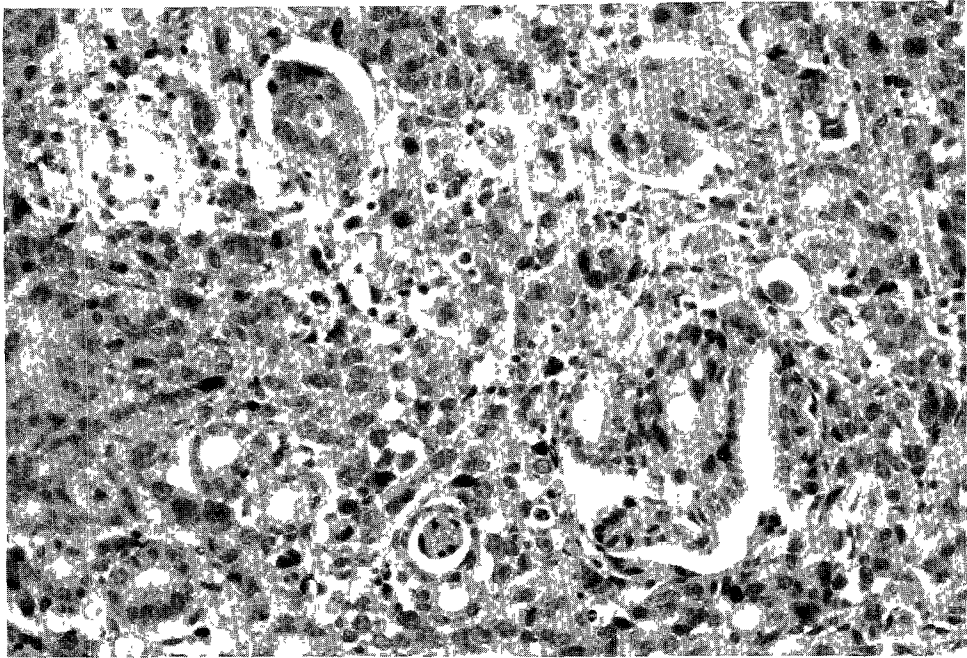


Fig. 2. The light microscopic finding shows the glandular pattern in one area and undifferentiated pattern in other foci.

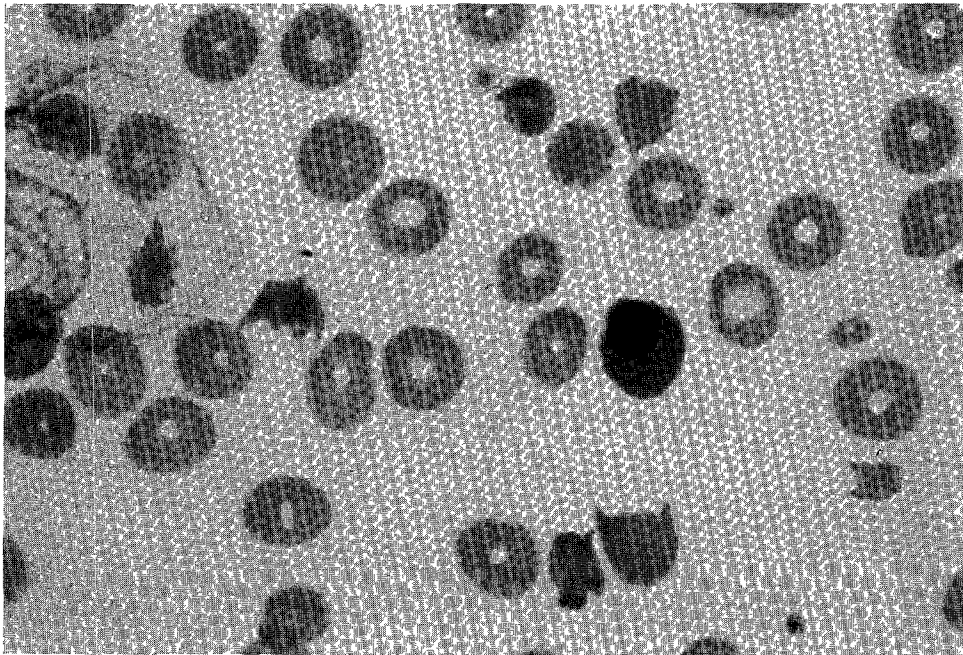
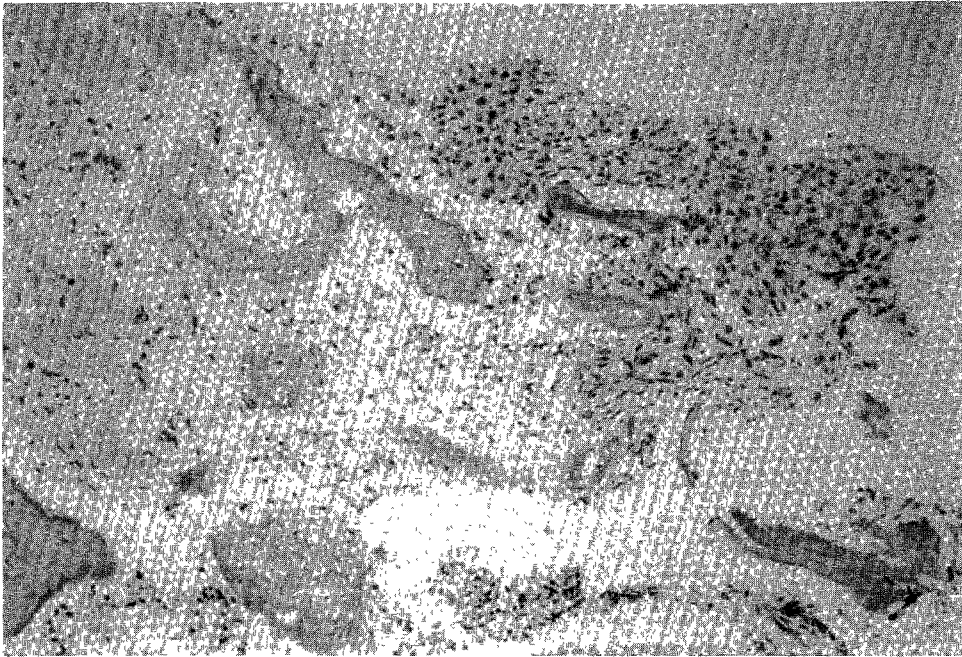
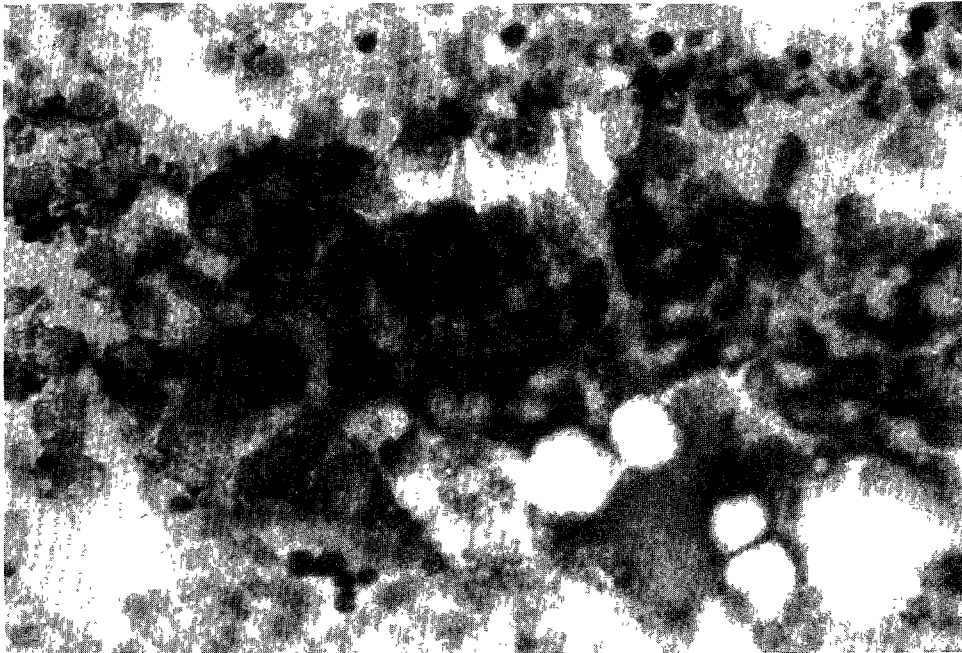


Fig. 3. Peripheral blood smear of the patient shows Helmet cell, Target cells, fragmented RBC and normoblast.



**Fig. 4.** The bone marrow biopsy specimen from gastric adenocarcinoma patients shows space occupying lesions of the bone marrow which destroy significant amount of active marrow.



**Fig. 5.** The bone marrow biopsy specimen shows infiltrated malignant cells(H & E stain,  $\times 1,000$ ).

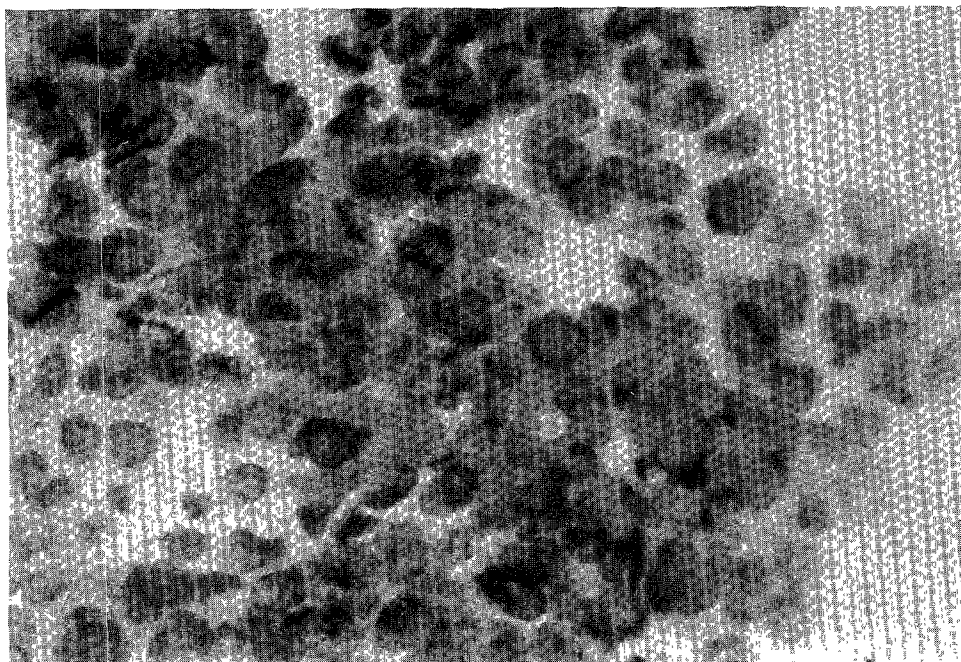


Fig. 6. The bone marrow biopsy specimen shows the infiltrated malignant cells(PAS stain, X1,000).

감소성 자반증, 단핵구증, 비장 절제술후 상태등이 있다<sup>13)</sup>. 흔한 악성 질환으로는 유방암, 폐암 특히 소세포암, 전립선암, 위암 등이 있으며 골수 전이를 예측할 수 있는 인자로 알려져왔다.

백적아구증은 악성 종양의 발현과 동일시 되기도 하며 나쁜 예후 인자로 간주되고 국내에서 한 등<sup>14)</sup>이 18예의 악성 종양 중 16예(88.9%)에서 골수 천자나 골수 생검상 암세포를 확인 할 수 있었고 백적아구증을 보인 13예 전예에 있어서 골수 전이의 소견을 보였다고 보고한 바 있다. 또한 Jonathan 등<sup>2)</sup>의 연구에 의하면 골수 생검으로 확진된 골수 전이 환자의 45%에서 백적아구증의 양상을 나타내었다.

따라서 백적아구증은 악성종양의 골수 침범과 관계가 있고 악성종양에서 MAHA 및 백적아구증을 보이는 경우는 골수 침범의 가능성이 높아 골수 검사를 반드시 시행하여야 한다<sup>15)</sup>.

백적아구증은 암종의 암전이 및 골수 섬유화의 정도와 관련되며 골수 섬유화가 백아구증등을 일으키는 가장 중요한 요소이고 미성숙한 백혈구나 적혈구가 말초 혈액 도말 검사상 존재할 경우 백적아구증이 완전히 발현되기 전에 나타날 수 있는

민감한 골수 부전의 징후로 이해해야한다.

전이성 악성 암종에서 과도한 출혈성 경향을 나타내는 경우는 골수 대치에 의한 혈소판 감소증이나 신생물 세포의 간 침윤에 의한 혈액 응고 인자 단백질 합성 결핍에 의해 나타날 수 있다. 또한 심한 출혈성 경향의 중요 인자로 혈관내 응고(Intravascular coagulation)를 들 수 있다. 혈관내 응고는 mucin을 분비하는 선암과 자주 연관된다고 알려져 왔으며<sup>16)</sup> 이때 mucin은 응혈원(procoagulant)으로 작용하여 제 10 인자(Factor X)를 활성화시켜 내적 경로(Intrinsic pathway)와 외적 경로(extrinsic pathway)를 통해 혈액 응고를 초래한다. DIC와 연관된 선암의 빈도는 췌장암, 폐암, 전립선암, 위암등의 순서로 나타났다<sup>16)</sup>.

기존 악성 종양과 연관된 DIC 치료는 1) 암 자체에 대한 치료가 우선이며, 2) 체액양 감소, 저혈압, 산혈증, 감염등 악화 인자의 조절이 필수적 이고, 3) 신선 동결 혈장 및 혈소판 보충, 4) heparin화(Heparinization)가 제안되기도 하는데 이의 효과는 논란이 많으며 혈전등을 주증상으로 하는 만성 DIC에 주로 효과적이며, 심각한 간, 신장 기능 장애, 심한 혈소판 감소증, 저섬유소혈증이 있는

경우는 사용에 주의를 요한다<sup>17)</sup>.

1962년 Brain 등<sup>16)</sup>은 말초 혈액상 분절적혈구의 관찰이 특징적인 용혈성 빈혈을 MAHA로 명명하였으며, 이들은 120예의 신부전, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 및 암중증 환자에서 말초 혈액 소견을 조사하여 25예(22.5%)에서 MAHA를 발견하였고 이들 환자의 조직 생검 혹은 부검 결과 소혈관의 초자양 괴사(Fibrinoid necrosis), 괴사성 혈관염 또는 중양 색전등의 병변을 발견하고 MAHA는 적혈구가 섬유소나 혈소판등에 의해 좁아진 혈관과의 접촉에 의해 파괴되기 때문이라고 설명하였다.

국내 보고로 한 등<sup>14)</sup> 의하면 55예 MAHA 환자중 악성종양이 18예(32.7%)로 가장 많았으며 이 중 위선암이 14예, 유방암이 1예, 원발 부위 불명암이 3예등이 있었고 이들 중 4예에서 항암치료가 시도되었다. 악성 종양 환자의 경우 전예가 사망 또는 빈사 상태에서 퇴원하였으며 이들의 중앙 생존기간은 평균 12.5일 이었다.

악성 종양환자에서 MAHA 발생의 원인에 대한 설명은 크게 두가지가 있는데 첫째는 혈관 내 종양 세포가 응집되어 혈관 내피가 파괴되고 섬유소 및 혈소판이 침착되어 적혈구가 혈관을 지나면서 분절된 형태로 변한다는 설명이며, 둘째는 악성 종양에 의해 유발된 만성 DIC에 의해 작은 혈관에 섬유소 가닥이 생성되고 이에 의해 적혈구가 파괴되어 MAHA의 원인이 될 수 있다고 하였다<sup>18)19)</sup>.

항암 치료로 사용되는 mitomycin-C<sup>7)19)</sup>, bleomycin<sup>20)</sup>, cisplatin<sup>21)</sup> 등도 MAHA를 일으킬수 있는데 이 기전 역시 복합적으로 항암제가 직접 혈관 내 피세포에 손상을 주거나<sup>22)</sup> 그 외 응고계의 활성화 thromboxane-prostacyclin 대사의 이상 및 혈관염등과 같은 기전에 의해 발생되며 Cantrelle등<sup>23)</sup>은 mitomycin 치료 후 발생한 MAHA환자에서 면역 복합체가 증가됨을 발견하였는데 이는 항암 치료 후 파괴된 암세포 성분이 항원으로 작용하여 면역 복합체를 형성함으로써 혈소판 응집 및 혈관 내피 손상을 일으킨다고 하였다.

MAHA가 발생한 암환자에서 기존 질환에 대한 치료, 수혈 등 보존적 치료 이외에도 여러치료가 시도되기는 하나 평균수명은 21일로 예후가 매우 불량하다<sup>24)</sup>. Heparin, corticosteroid, dipyridamole,

indomethacin 등이 시도되기도 하나 큰 효과는 없는 것으로 알려져 있고 호르몬 요법을 유방암과 전립선암에서 동반된 경우에서 시행하여 반응이 있었던 보고가 있다<sup>18)</sup>. 본 예의 경우에는 전신 상태가 극히 불량하여 보존적 치료외에 항암 화학요법등의 치료는 시행하지 못하였다.

악성 종양환자에서 말초 혈액 검사 소견에 대한 주의 깊은 관찰이 요망되며 백적아구증, DIC, MAHA 등의 소견이 있을 때는 골수 검사를 시행하여 병기 결정 및 예후 판정, 치료 방침에 도움을 줄 수 있도록 해야 하겠다.

## References

- 1) Weick, et al : *Leukoerythroblastosis. Mayo Clin Proc* 1974 : 49 : 110-113
- 2) Jonathan M, Rubins : *The role of myelofibrosis in malignant leukoerythroblastosis. Cancer* 1983 : 51 : 308-311
- 3) Keich C : *A study of the diagnostic value of sternal puncture in clinical hematology. Am J Med Sci* 1935 : 189 : 515
- 4) Vanghan JM : *Leukoerythroblastic anemia. J Pathol Bacteriol* 1936 : 42 : 541-564
- 5) Coon WW & Collier FA : *Clinical pathologic correlation in thromboembolism. Surg Gynecol Obstet* 1959 : 109 : 259-269
- 6) Lieberman JS, Borrero J, Urdaneta E & Wright IS : *Thrombophlebitis and cancer. J Amer Med Ass* 1961 : 177 : 542-545
- 7) Vincent T, Devita, Jr, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg : *Cancer. Third edition 2 : 1920-1922*
- 8) 육동휘 · 최명규 · 김관형 · 김훈교 · 박종원 · 김병기 · 김춘추 · 이경식 · 김동집 : 미세맥관성 용혈성 빈혈을 동반한 위선암 1예. *인제의학* 1984 : 5 : 497-502
- 9) Gulati SC, Sordillo P, Kemplin S : *Microangiopathic hemolytic anemia observed after treatment of epidermoid carcinoma with mitomycin C and 5-fluorouracil. Cancer* 1980 : 45 : 2252-2257
- 10) Crocker J, Jones EL : *Hemolytic-Uremic syndrome complicating long term Mitomycin-C and 5-fluorouracil therapy for gastric carcinoma. J Clin Pathol* 1983 : 36 : 24-29
- 11) Antman KU, Skarin AT, Mayor RJ : *Microangi-*

- pathic hemolytic anemia and cancer : A review. Medicine* 1979 : 58 : 377-384
- 12) 최수전 · 심상범 · 김철수 : 미세 맥관성 용혈성 빈혈을 동반한 위선암 1예. *인제의학* 1984 : 5 : 497-502
  - 13) Delsol G, Guiu-Godfrin B, Guiu M, Pris J, Corberand J, Fabre J : *Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis and physio-pathologic significance. Cancer* 1979 : 44 : 1009-1013
  - 14) 한지숙 · 이돈행 · 이선주 · 민유호 · 고윤웅 : 미세 맥관성 용혈성 빈혈의 임상적 고찰. *대한혈액학회지* 1991 : 26 : 263-279
  - 15) 박시훈 · 이선주 · 한지숙 · 고윤웅 · 김병주 : 고형암 환자에서 골수전이 예측 인자 판정 기준에 관한 연구. *대한내과학회지* 1987 : 32 : 712-730
  - 16) Brain MC, Dacie JV & DOB Hourihane DO : *Microangiopathic hemolytic anemia, the possible role of vascular lesions in pathogenesis. Brit J Hematol* 1962 : 8 : 358-374
  - 17) G Richard Lee, Thomas C Bithell, John Forester : *Clinical hematology. 9th edition Vol 2* : 1485-1492
  - 18) Lohrmann HP, Adam W, Heymer B and Kubanek B : *Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic cancer. Ann Intern Med* 1973 : 79 : 368
  - 19) Sheldon R, Slaughter D : *A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment and pulmonary edema in chemotherapy-treated patient with adenocarcinoma. Cancer* 1986 : 58 : 1428-1436
  - 20) Harrel RH, Sibley R, Vogelzany NJ : *Renal vascular lesions & after chemotherapy with vinblastine, bleomycin and cisplatin. Am J Med* 1982 : 73 : 429-433
  - 21) Walker RW, Rosenblum MK, Kempin SJ, Christian MC : *Carboplatin-associated thrombotic microangiopathic hemolytic anemia. Cancer* 1989 : 64 : 1017-1020
  - 22) Cantrell V : *Mitomycin-induced hemolytic anemia kidney : An experimental model in the rat. Am J Pathol* 1985 : 121 : 88-95
  - 23) Cantell JE, Phillips TM, Schein PS : *Carcinoma associated hemolytic-uremic syndrome : A complication of mitomycin-C chemotherapy. J Clin Onco* 1985 : 3 : 723-734
  - 24) Jones BG, Fielding JW, Newman CE, et al : *Intravascular hemolysis and renal impairment after blood transfusion in two patients on long term 5-Fluorouracil and mitomycin-C. Lancet* 1980 : 14 : 1275-1279