

속립성결핵환자에서 말초혈액 및 골수의 혈액학적 소견에 대한 연구

국립공주결핵병원 내과,* 전북대학교 의과대학 내과학교실

정 재 만* · 이 용 철 · 이 양 근

= Abstract =

Hematologic Studies of Peripheral Blood and Bone Marrow in Miliary Tuberculosis

Jae Man Jeong, M.D.,* Yong Chul Lee, M.D. and Yang keun Rhee, M.D

**Department of Internal Medicine, National Kongju Tuberculosis Hospital, Kongju, Korea*

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chonbuk National University, Chonju, Korea

Background: Tuberculosis has commonly been associated with various hematologic changes. A difference between the changes found in pulmonary tuberculosis and those found in miliary tuberculosis has been discussed. Up to now some worker were investigated hematological changes associated with pulmonary tuberculosis but was not investigated those associated with miliary tuberculosis in korea. Therefore we examined the peripheral blood and bone marrow findings in miliary tuberculosis patients to determine hematologic changes.

Methods: We performed blood sample at admission and bone marrow biopsy within 7days after admission. For evaluation of the hematologic findings, full blood counts and marrow differential counts were defined by the criteria outlined by Dacie and Lewis²⁾.

Results:

1) Peripheral blood findings: Pancytopenia in 10% of patients, anemia in all patients, leukocytosis in 10% of patients, leukopenia in 20% of patients, thrombocytopenia in 30% of patients, lymphocytopenia in 90% of patients, monocytosis in 40% of patients and neutrophilia in 10% of patients were found at peripheral blood.

2) Bone marrow findings: Lymphocytopenia in 30% of patients, lymphocytosis in 20% of patients, plasmacytosis in 40% of patients, monocytosis in 100% of patients, and hypocellularity in 30% of patients were found at bone marrow. Erythropoiesis was decreased in 30% of patients. Granulopoiesis was decreased in 20% of patients and increased in 20% of patients. Bone marrow granuloma occurred in 25% of patients.

Conclusion: Hematologic changes of miliary tuberculosis were seen tendency of cytopenic pattern but monocyte was increased at peripheral blood and bone marrow. This findings would provide additional information for the differential diagnosis of miliary tuberculosis.

Key Words: Miliary tuberculosis, Hematology

서 론

결핵에서의 혈액학적인 변화는 그 양상이 다양할 뿐만 아니라, 이러한 변화들이 결핵자체로 인한 것일 수도 있으며, 기저의 혈액질환에 결핵이 병발된 것일 수도 있다. 또한 단순폐결핵에서 나타나는 혈액학적 소견과 속립성결핵에서 나타나는 소견이 다르게 나타날 수 있고, 이러한 혈액학적 소견들은 항결핵제 투여후 정상으로 회복되는 것으로 알려져 있다¹⁾. 지금까지 국내에서 단순폐결핵에 대한 말초 혈액의 혈액학적 변화에 대한 연구는 있었으나 속립성결핵에서의 혈액학적인 변화에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. 이에 본 저자들은 속립성결핵환자의 말초혈액 및 골수에서 혈액학적 변화가 어떻게 나타나는지 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1993년 8월부터 1994년 7월까지 전북대학교병원 내과에 입원하였던 속립성결핵환자 10명을 대상으로 하였다. 그들은 단순흉부방사선사진과 고해상도 전산화 단층사진상 미만성 소결절 음영을 모두 보였고 객담도 말검사나 배양검사서 결핵균이 증명되었거나, 결핵균에 대한 Polymerase chain reaction(PCR)검사에 양성 및 골수생검에서 결핵성 육아종 소견을 보였다. 대상환자는 남자 8명, 여자 2명이었고 나이는 16세부터 68세까지였으며 60세이상 4명, 30대가 2명, 20대가 3명, 10대가 1명이었다.

혈액학적 소견을 평가하기 위하여 말초혈액과 골수에서 세포수와 이들 세포수의 감별을 시행하였고 Dacie 등²⁾에 의해 기술되어진 정의에 따라 빈혈은 혈액색소가 남자에서는 13g/dL, 여자에서는 12g/dL 이하로, 백혈구증가증은 백혈구 $11 \times 10^9/L$ 이상, 백혈구감소증은 $4 \times 10^9/L$ 이하, 중성구증가증은 $7.5 \times 10^9/L$ 이상, 중성구감소증은 $2 \times 10^9/L$ 이하, 임파구증가증은 $4 \times 10^9/L$ 이상, 임파구감소증은 $1.5 \times 10^9/L$ 이하, 단핵구증가증은 $0.8 \times 10^9/L$ 이상, 단핵구감소증은 $0.2 \times 10^9/L$ 이하 그리고 혈소판감소증은 혈소판 $150 \times 10^9/L$

Table 1. Criteria of the Hematologic Findings

Full blood count			
Anemia	Hb less than		13.0g/dL(M)
	Hb less than		11.5g/dL(F)
Leukocytosis	more than		$11.0 \times 10^9/L$
Leukocytopenia	less than		$4.0 \times 10^9/L$
Neutrophilia	more than		$7.5 \times 10^9/L$
Neutropenia	less than		$2.0 \times 10^9/L$
Lymphocytosis	more than		$4.0 \times 10^9/L$
Lymphocytopenia	less than		$1.5 \times 10^9/L$
Monocytosis	more than		$0.8 \times 10^9/L$
Monocytopenia	less than		$0.2 \times 10^9/L$
Thrombocytopenia	less than		$150.0 \times 10^9/L$
Bone marrow differential count			
Lymphocytosis	more than		20.0%
Lymphocytopenia	less than		10.0%
Monocytosis	more than		0.8%
Plasmacytosis	more than		4.0%
Plasmacytopenia	less than		0.4%

이하로 정의하였고, 골수천자에서 임파구감소증은 임파구가 골수세포의 10% 이하, 임파구증가증은 20% 이상, 형질세포증가증은 4% 이상 그리고 저세포충실도는 40% 이하로 기준을 정하였다(Table 1).

골수검체 채취는 입원 후 7일 이내에 posterior iliac crest에서 시행하였으며 말초혈액과 골수도말검사는 May-Grunwald-Giemsa 방법으로, 골수 조직편은 Hematoxylin-Eosin과 Periodic acid-Schiff로 염색하였다.

결 과

1. 말초혈액소견

범혈구감소증은 1예에서, 빈혈은 전예에서 보여주고 있으며, 백혈구증가증은 환자의 10%에서, 백혈구감소증은 환자의 20%에서, 혈소판감소증은 환자의 30%에서, 임파구감소증은 환자의 90%에서, 단구증가증은 환자의 40%에서, 중성구증가증은 환자의 20%에서 그리고 중성구감소증은 환자의 10%에서 나타났다(Table 2).

2. 골수천자소견

저세포충실도는 환자의 30%에서 나타났으며, 임파

Table 2. Peripheral Blood Results of Patients

Patients	Sex	WBC/mm ³	Hb g/dL	Platelets /mm ³	MCV fL	MCH pg	MCHC g/L	Lymphocytes /mm ³	Monocytes /mm ³	Neutrophils /mm ³
1	M	10900	12.9	419000	88.4	29.2	33.0	660	430	9730
2	F	7600	11.4	294000	87.2	29.3	33.6	1600	510	5340
3	M	14600	11.5	427000	83.0	27.2	33.3	750	860	12890
4	M	8400	12.4	36000	87.4	29.1	33.3	1350	810	6060
5	F	5400	10.2	405000	81.2	27.0	33.3	720	260	4400
6	M	2100	6.1	38000	95.8	33.0	34.4	1230	360	480
7	M	7000	11.9	324000	88.7	30.0	33.8	1290	860	4630
8	M	3900	10.5	146000	84.6	28.7	33.9	1240	270	2360
9	M	7000	12.1	297000	102.0	34.2	33.6	1100	1220	4140
10	M	7600	11.7	390000	80.8	27.5	34.0	770	520	6080

Table 3. Findings on bone marrow examination

Patient	Lymphocyte %	Monocyte %	Plasma cell %	Granuloma	Cellularity	Erythropoiesis	Granulopoiesis
1	13.8	8.0	0.2	NA	N	↓	↑
2	17.2	7.0	2.0	NA	N	↓	N
3	11.2	7.8	0.2	-	N	N	↑
4	13.2	1.0	0.4	-	N	N	N
5	20.0	1.6	0.4	+	N	N	N
6	21.4	5.6	0.8	-	↓	N	↓
7	16.0	14.8	2.0	-	↓	↓	↓
8	6.8	4.4	0.1	-	N	N	N
9	9.0	4.2	1.2	+	N	N	N
10	9.8	1.3	0.3	-	↓	N	N

NA: not available N: normal ↑: increased ↓: decreased

구감소증은 환자의 30%에서, 임파구증가증은 환자의 20%에서, 단구증가증은 전예에서, 형질세포감소증은 환자의 40%에서 보여주었으며, 적혈구조혈감소는 환자의 30%에서 그리고 과립구조혈증과 및 감소는 각각 환자의 20%에서 보여주었다. 골수생검에서 골수육아종 소견은 환자의 25%에서 나타났다(Table 3).

고 찰

결핵에서의 혈액학적인 변화는 결핵의 침범 부위와 정도, 기저질환의 동반과 치료목적으로 사용된 약제의 부작용 등에 의해 다양하게 나타날 수 있으나 대부분은

결핵 자체로 인해 나타난다³⁾. 이러한 혈액학적 변화는 어느정도 논란의 소지는 있으나 속립성결핵과 단순폐결핵에 있어서 몇가지 구별될 수 있다. 단순폐결핵에서는 반동적인 백혈구증가증과 혈소판증가증이 흔하나 속립성결핵에서는 혈구감소증이 잘 나타난다^{4,5,6)}.

결핵에 합병된 범혈구감소증은 상당수에서 나타나며 이들 대부분은 속립성결핵에서 발생하는 것으로 알려져 있다. Hunt 등⁷⁾은 속립성결핵에서 범혈구감소증은 기저의 혈액질환과 관련이 있다고 하였으나 본 연구에서 범혈구감소증을 보였던 1예에서는 혈액학적 기저질환은 없었다.

Hunt 등⁷⁾이 연구한 속립성결핵에서 빈혈의 정도는

결핵의 경증보다 이환기간과 관계있다고 하였으며 대부분 정색소성 또는 저색소성빈혈 이었다고 하였다. 단 순폐결핵에서 빈혈의 빈도는 13~60% 정도^{8,9)}이고 속립성결핵에서 빈혈의 빈도는 35~84% 정도^{4,6,8,10,11)}였다. 저자들의 연구에서는 정적 정색소성 빈혈이 전예에서 있었다. Morris 등⁵⁾은 폐결핵환자에서 철의 저장이 증가되어 있다고 하였으나, 속립성결핵환자를 대상으로 한 Lombard 등⁴⁾의 연구에서 29%에서 철 저장이 감소되었다고 보고하였다. 그러나 저자들의 연구에서 전환자에서 정적 정색소성이었으며, 환자의 30%에서 적혈구조혈감소가 있었던 바 이는 속립성결핵에서 골수의 적혈구 조혈작용이 억압받기 때문인 것으로 사료된다.

속립성결핵에서 백혈구감소증과 혈소판감소증이 잘 동반된다고 하였으며^{6,11)}, Lombard 등⁴⁾의 연구에 의하면 폐결핵에서는 백혈구감소가 2%, 중성구증가증을 동반한 백혈구증가증이 40%에서 보이며 반면에 속립성결핵에서는 백혈구증가증이 24%, 백혈구증가증이 8%, 중성구증가증이 20%, 중성구감소증이 16% 그리고 혈소판감소증이 52%에서 나타난다고 보고하였다. 저자들의 연구에서 혈소판감소증은 30%, 백혈구감소증은 20%, 백혈구증가증은 10%, 중성구증가증은 20% 그리고 중성구감소증은 10%로 Lombard의 보고와 유사하였고 이러한 소견은 속립성결핵에서 Cytopenic pattern과 폐결핵에서 reactive pattern을 보인다는 것을 의미한다.

속립성 결핵환자의 말초혈액에서 단구증가증은 23%에서 77%까지 다양하게 보고되었으나^{11,13,14)}, 저자들의 보고에서는 40%에서 말초단구증가증이 있었으며 단구감소증은 1예도 없었다. 또한 골수생검에서 단구는 전예에서 증가소견을 보였다. 이는 Schmitt 등⁴⁾이 보고한 활동성결핵에서 단구생성에 대한 과도한 자극과 증식을 하며 단구의 골수 수질에서의 저장소가 확장되고 단구 DNA합성활성도가 증가되며, 단구생성율이 증가되고 골수로부터 말초혈액으로 단구 방출이 증가하여 혈액단구를 증가시키는데 이러한 과도한 단구의 생산과 방출은 결핵병소에서 단구소모의 증가에 대한 적합한 보상기전으로 설명될 수 있다.

말초 임파구감소증은 보고자에 따라 87%에서 100%

까지 보고되었으나^{4,6)}, 본 연구에서는 환자의 90%에서 임파구감소증을 보였고 골수에서 임파구 감소증은 Lombard 등⁴⁾의 보고에 의하면 41%를 보였고, 본 연구에서는 30%에서 나타났다. Bhatnagar 등¹²⁾은 속립성결핵환자에서 세포면역의 전반적인 억제뿐만 아니라 T-임파구의 수와 비율에서 상당한 감소가 있음을 보여줬다. HIV감염에서와 같이 결핵에서 임파구 감소증은 Th4기원이 대부분이며 HIV감염의 경우 골수에서 임파구감소증을 보인 경우는 한예도 없었다^{16,17)}. 이와 같이 골수에서 정상임파구수를 보인 이유는 말초혈액 임파구의 80%가 T-임파구기원인 반면에 골수임파구는 T-임파구기원이 상대적으로 적으며 B-임파구기원이 많기 때문이다¹⁸⁾. Back 등¹⁷⁾은 결핵에서 T₄임파구 감소증은 결핵균감염에 대한 반응이며 기저의 면역결핍에 대한 이차적 현상은 아니라고 하였다. 화학요법 시행후 임파구감소증의 반전이 매우 빠르게 일어나며 결핵에서 임파구감소증은 육아종형성부위에 T임파구의 집결에 의한 것이라는 것을 알 수 있다^{12,19)}.

Bhatnagar 등¹²⁾의 보고에서 속립성결핵은 B임파구의 수가 비율에 있어서 매우 높은 증가소견을 보였고 이것은 체액면역계의 과도한 활동을 반영하는 것이라고 하였다. 저자들의 연구에서 형질세포감소가 환자의 40%에서 있었으며 증가된 경우는 없었다. 이것은 체액면역반응과 관계가 있음을 추정할 수 있다.

혈소판감소증은 환자의 30%에서 보여졌으며, 백혈구감소증과 혈소판감소증이 있을 때 골수에 결핵성 육아종이 발견된다고 하였으나^{4,6,11)}, 저자들의 연구에서 결핵성 육아종이 있었던 경우에 백혈구감소나 혈소판감소를 보여주지 못했다. 속립성결핵에서 골수 조직 검사상 결핵성 육아종을 나타낸 경우는 50~100%였으나^{6,10,11,20,21)}, 저자들의 연구에서는 25%만이 육아종을 보여주었다.

여러 연구에서 속립성 결핵의 혈액학적 변화는 말초혈액의 혈구감소증의 경향을 보였으며, 이러한 소견은 저자들의 연구결과와 유사하였으며 단구는 말초 및 골수 모두에서 감소가 없었고 증가하는 소견을 보여주었다. 이러한 소견은 속립성결핵의 감별 진단에 있어서 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되며, 차후 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 결핵에서의 혈액학적인 변화는 그 양상이 다양하며, 이러한 변화는 단순폐결핵과 속립성결핵에서 차이가 있다고 알려져 있다. 지금까지 국내에서 단순폐결핵에 대한 말초 혈액의 혈액학적 변화에 대한 연구는 있었으나, 속립성결핵에서의 혈액학적 변화에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. 이에 속립성결핵에서 말초혈액 및 골수에서의 혈액학적 변화를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 1993년 8월부터 1994년 7월까지 전북대학교 병원에 입원한 환자들 중 단순흉부방사선사진 및 고해상도 전산화 단층사진상 속립성 결핵 소견을 보이며 객담도말과 배양검사, PCR 검사에서 결핵균이 증명되었거나 골수검사서 결핵성육아종을 보인 10예를 대상으로 하였다. 혈액학적 소견의 평가는 Dacie 등에 의해 기술되어진 정의에 따랐으며 혈액채취는 내원당시에 시행하였고 골수검사는 입원후 7일 이내에 시행하였다.

결과: 말초혈액소견상 범혈구감소증 1예, 빈혈은 전예에서 있었으며 백혈구증가증은 10%, 백혈구감소증은 20%, 혈소판감소증은 30%, 임파구감소증은 90%, 단구증가증은 40%, 중성구증가증은 20% 그리고 중성구감소증은 환자의 10%에서 나타났다. 골수검사서 임파구감소증은 30%, 임파구증가증은 20%, 형질세포감소증은 40%, 단구증가증은 전예(100%)에서 나타났으며, 저세포충실도는 30%, 적혈구조혈감소는 30% 그리고 과립구조혈증가와 감소가 각각 환자의 20%에서 나타났다. 골수육아종소견은 환자의 25%에서 나타났다.

결론: 속립성결핵의 혈액학적 변화는 혈구감소증의 경향을 보였으나 단구는 말초 및 골수 모두에서 증가하는 소견을 보였다. 이러한 소견은 속립성결핵의 감별진단에 있어서 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Cameron SJ: Tuberculosis and the blood. A special relationship? *Tubercle* **55**:55, 1974
- 2) Dacie JB, Lewis SM: Practical Haematology. 6th

Ed., p8, 128, London Churchill Livingstone, 1984

- 3) 고운웅: 결핵에 있어서 혈액학적 변화. 결핵 및 호흡기질환 **23**:103, 1976
- 4) Lombard EH, Manspelt EPG: Hematological changes associated with miliary tuberculosis of the bone marrow. *Tubercle and Lung Disease* **74**:131, 1993
- 5) Morris CDW, Bird AR, Nell H: The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Q J Med* **73**:1151, 1989
- 6) Maartens G, Willcox P, Benatar SR: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* **89**:291, 1990
- 7) Hunt BJ, Andrews V, Pettingale KW: The significance of pancytopenia in miliary tuberculosis. *Postgrad Med J* **63**:801, 1987
- 8) Corr WP Jr, Kyle R, Bowie EJW: Hematologic changes in tuberculosis. *Am J Med Sci* **248**:709, 1964
- 9) Munt PW: Miliary tuberculosis in the chemotherapy era; with a clinical review in 69 American adults. *Medicine* **51**:139, 1971
- 10) Prout S, Benatar SR: Disseminated Tuberculosis. A study of 62 cases. *South Africa Medical Journal* **58**:835, 1980
- 11) Cucin RL, Coleman M, Eckharet JJ, Silver RT: The diagnosis of miliary tuberculosis: Utility of peripheral blood abnormalities, bone marrow and liver needle-biopsy. *Journal of Chronic Diseases* **26**:355, 1973
- 12) Bhatnagar R, Malaviya AN, Narayan S: Spectrum of immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* **115**:207, 1977
- 13) Wintrobe MM: Clinical hematology. 6th Ed., p86, 260, 304, Philadelphia Lea and Febiger, 1968
- 14) Glasser RM, Walker RI, Herion JC: The signi-

- ficance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch Int Med* **125**:691, 1970
- 15) Schmitt E, Mwure G, Stix L: Monocyte recruitment in tuberculosis and sarcoidosis. *Br J Hematol* **35**:11, 1977
 - 16) Treacy M, Tai L, Costello C, Clark A: Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease. *Br J Haematol* **65**:289, 1987
 - 17) Beck JS, Potts RC, Kardjito T, Grange JM: T4 lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol* **60**:49, 1985
 - 18) Clark P, Normansell DE, Innes DJ, Hess CE: Lymphocyte subsets in normal marrow. *Blood* **67**:1600, 1986
 - 19) Onwubalili JK, Edwards AJ, Palmer L: T₄ Lymphopenia in human tuberculosis. *Tubercle* **68**:195, 1987
 - 20) Gelb AF, Lefler C, Brewin A, Mascatello V, Lyons HA: Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* **108**:1327, 1973
 - 21) Alvarez S, McCabe WR: Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston city and other hospitals. *Medicine(Baltimore)* **63**:25, 1984