

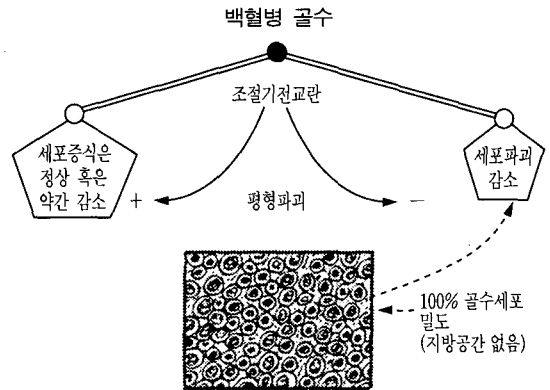
소아백혈병의 병태 생리

최 명 애
(서울대학교 간호대학 교수)

소아 백혈병은 백혈구 전세포의 악성종양으로 아동기의 악성 종양 중 가장 빈도가 높고 2세부터 발생 빈도가 증가, 3~5세 사이에 가장 많으며, 이후 차츰 감소한다.

1. 특징

- ① 증식하는 백혈구세포에 의해 골수가 채워진다.
- ② 순환혈액내에 미성숙백혈구들의 숫자나 형태가 비정상적으로 나타난다.
- ③ 미성숙백혈구가 간, 비장, 림프절에 침윤된다.



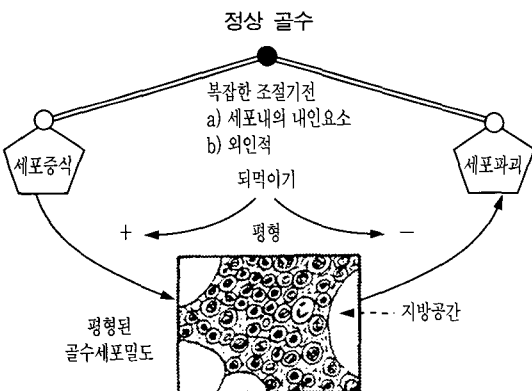
2. 백혈병의 위험 :

- ① 백혈병 세포들이 정상적인 골수성분의 발육을 억제시켜 빈혈, 혈소판 감소증 유발, 정상적인 기능을 하는 백혈구 소실
- ② 체내 여러 조직과 기관에 이들 세포 침윤

3. 분류

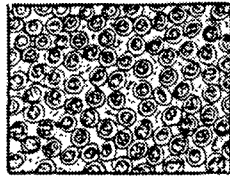
골수가 조밀해지는 속도는 질병의 진행속도에 영향을 주어 두군으로 나눌 수 있다.

- 급성 백혈병 :수많은 아세포(blast)
- 만성 백혈병 :소수의 아세포들 외에 많은 세포들은 과립구나 림프구로 분화하는 중에 있음.



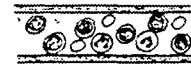


중양성 백혈구가 장골내의 골수를 채우고 있음.



100% 세포성분(지방조직이 없다.)

(a) 혈중으로 빠져나감



백혈병

백혈구수 증가
예. 20,000~250,000/mm³

(b) 빠져나가지 않음



aleukemic leukemia

백혈구수는 정상 혹은 낮다.

백혈병 발생 빈도가 높은 군(Miller)

구 분	위험군	발생기간
백혈병 환자의 다른 일란성 쌍생아	1/5	수주 ~수개월
방사선 치료를 받은 polycythemia vera환자	1/6	10-15년
Bloom 증후군	1/8	30세 이전
원자탄 hypocenter 100m이내에 있다가 살아 남은 사람(히로시마)	1/60	12년
Down 증후군	1/95	10세 이전
방사선 치료를 받은 ankylosing spondylitis환자	1/270	15년
백혈병 환자의 형제 자매	1/720	10년
15세 이하의 미국 백인 아동	1/2,800	10년

* 소아의 백혈병 빈도 *

소아 백혈병의 병형별 빈도		한국 소아의 백혈병	
병 형	비율(%)	병 형	비율(%)
Acute lymphoma	70~80	Acute lymphoma	60
Acute myelocytic	10~20	Acute myelocytic	30
Acute monocytic	3~8	Acute monocytic	5
Chronic myelocytic	2~5	Chronic myelocytic	3
기타	2	기타	2

- 아동에서 95%이상이 급성이다.
급성 단구성 백혈병은 드물다.
적백혈병(赤白血病: erythroleukemia) - 골수구성 백혈병의 한 유형
만성 백혈병 - 골수구성(chronic myelocytic)뿐이다. 세포유형에 따라 두 군으로 더 구분된다.
- 세포유형에 따라 두 군으로 더 구분된다.
 - a. 골수구성 백혈병 - 과립구 계열
 - b. 림프구성 백혈병 - 림프구 계열
- 급성림프구성(또는 림프아구성: lymphoblastic)
 - : ALL
 - 만성림프구성: CLL
 - 급성골수성(myeloblastic): AML
 - 만성골수성: CML

4. 원인

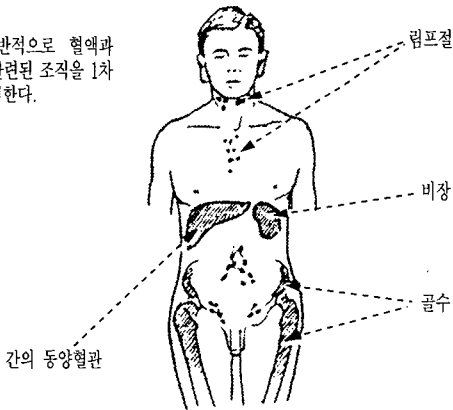
- ① 불명
- ② 바이러스 감염: 특정한 염색체의 전좌(translocation)를 일으킬 수 있다. 세포성 면역의 감시로 부터 회피할 수 있다.
- ③ 환경적 요인: 방사선 조사(X선, 원자탄 등), 감염, 약물(benzol, chloramphenicol) 등 의심(확증은 없음)
- ④ 유전적 요인: 백혈병을 앓고 있는 환자의 형제, 자매중에서 그렇지 않은 경우보다 4배의 높은 발생률
 - 가족적으로 백혈병의 빈도가 높음 - 유전적 원인
 - 일란성 쌍생아 중의 한 명이 백혈병 이환 시 남은 쌍둥이 이환 가능성: 1/5
 - 선천적으로 염색체가 붕괴되기 쉬운 질환
 - Bloom 증후군
 - Fanconi빈혈
 - ataxia telangiectasis
 - neurofibromatosis

- 후천적으로 염색체 붕괴를 일으키는 상태 - (방사선 조사, benzene)
- 과다 염색체(Down증후군, Klinefelter증후군 등)
- 선천적 면역 결핍증 - IgA부족증
선천성 X-linked agamaglobulinemia
variable immunodeficiency 등은 보통 사람보다 백혈병의 발생빈도가 높다.

5. 임상증상

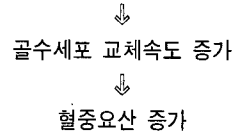
- ① 적혈구 생산의 결여 - 빈혈
- ② 혈소판 생산의 결여 - 혈소판 감소증-출혈경향
- ③ 과립구 탐식작용 결여
- ④ 림프구 면역작용 결여 - 감염증의 예방불능
이 합병증은 급성 백혈병에서는 급속히 발생하며 치명적이나, 만성 백혈병에서는 수년이 지나도록 나타나지 않을 수 있다.

전이
전이는 일반적으로 혈액과 림프계와 관련된 조직을 1차적으로 침범한다.



- ⑤ 핵물질의 교체(turn over) 속도 증가는 요산의 생산을 증가시켜 통풍을 유발한다.

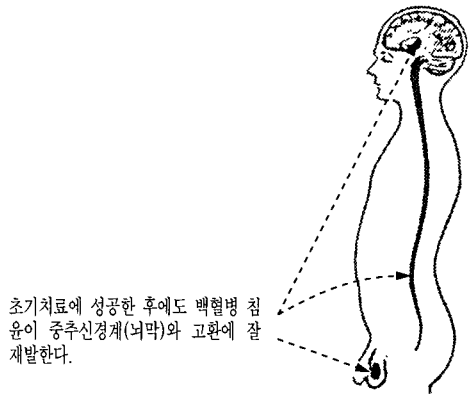
만성 백혈병(특히 골수성) / 급성 백혈병(특히 치료중에)



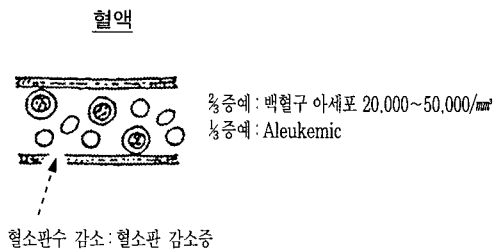
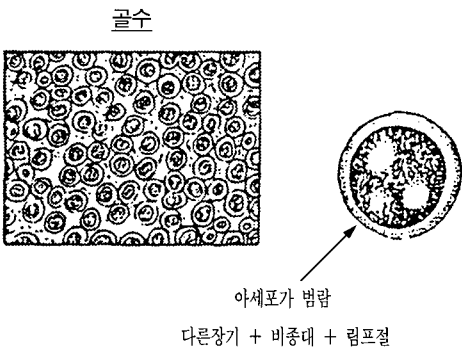
6. 전이

백혈병세포들은 혈중에서 또는 림프액속에서 순환하므로 이론적으로는 신체의 어느 부위에나 전이 할 수 있는 가능성이 있다.

일반적으로 혈액과 림프계와 관련된 조직을 일차적으로 침범한다.











1). 급성 백혈병(Acute leukemia)



급성백혈병 감별지표

급성 골수구성(AML)

급성 림프아구성(ALL)

연령	주로 성인	주로 소아
세포	과립구 전구세포	림프구 계열세포
아세포: 핵소체	여러개	한 개
세포질 양상 PAS(당원)+미세과립	섬세한 과립, 	++굵은 과립 
Peroxidase와 Sudan Black B ++	++ 	- 
Auer rods (결정상, 적색) +	+ 	- 
Acid phosphatase -	- 	덩어리로 염색됨 

급성 백혈병의 French-American-British(FAB)분류

급성 림프구성

- L1 주로 작은 세포로 구성되며 일부 세포의 직경은 소림프구의 2배 정도까지 되는 변동이 있다. 핵은 보통 둥글고 일정하며 간혹 갈라진 금이 있다. 핵소체는 흔히 보이지 않는다. 세포질양은 적고 세포들 집단은 균일하다.
- L2 세포 크기는 다양하고 L1과 L3의 모양을 나눠갖고 있다. 핵은 보통 갈라진 금이 있고 핵소체도 흔히 관찰된다.
- L3 큰 세포들(소림프구 직경의 3-4배)의 균일한 집단이다. 핵은 둥글거나 타원형이고 핵소체는 뚜렷하다. 세포질은 풍부하며 진한 호염기성이다.

급성 골수구성

- M1 성숙 안된 골수아구성 백혈병으로서 세포들은 대개 Auer rod나 과립이 없는 아세포들이다.
- M2 성숙이 된 골수아구성 백혈병으로서 아세포들의 일부가 전골수구나 그 이상으로 성숙되어 있다.
- M3 과립이 많은 전골수구성 백혈병으로 세포질내에 다수의 peroxidase 양성 과립을 함유하고 있다. Auer rod가 다수 관찰된다.
- M4 골수단구성 백혈병으로 골수성과 단구성 분화가 다 일어난다. 골수성 성분들은 M2와 유사하다.
- M5 단구성 백혈병으로서 단아구(monoblast)와 단구로 되어 있다. 단아구는 레이스양 염색질과 뚜렷한 핵소체를 보이는 크고 둥근 핵을 가진다. Fluoride로 억제되는 esterase반응으로 확진해야 한다.
- M6 적혈백혈병, 적혈구 모세포들이 전골수성의 50%이상을 차지하며 기괴한 다엽핵을 갖고 있다. 이들은 골수아구나 전골수구와 함께 순환혈액에도 존재한다.

• 단구성 백혈병은 형태학적으로 두가지 유형으로 나눈다.

· Naegeli형(myelomonocytic)

세포들은 골수구양



(Naegeli 형)

· Schilling형

세포들은 단구에 매우 유사하다.

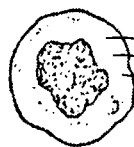
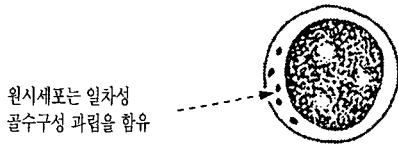


(Schilling 형)

혈청에서 종양세포에 의해 생산된 Lysozyme(muramidase)을 다량 함유한다.

• 전골수구성 백혈병

이 유형에서는 세포들이 전골수구 단계에서 성숙이 정지된다.



쇠잔한 세포는 파괴되어 다음의 물질을 방출한다.

(응고성과 출혈성 합병증 → 혈소판 감소증을 가중시키는 효과)

(1) 급성 림프구성 백혈병(Acute lymphoblastic leukemia : ALL)

① 형태학적 분류 : FAB(French-American-British) 국제 분류법

ALL L1, L2, L3

L1 90%, L2 50-15%, L3 1%미만

- L1과 L2의 구분은 주관적이며 면역학적 또는 유전학적 표지자와 연관성이 적으므로 L3만이 임상적으로 의미가 있다.

ALL환아의 80% : 골수에서 생기는 B세포의 전구 세포에서 발생

15% : 흉선이나 말초 림프 조직의 흉선 세포

1% : 비교적 분화된 B세포

5%미만 : 세포 발생의 근원이 명확하지 않다.

ALL의 대부분 - early pre β cell에서 발생

표면 β 세포 분화 항원과 면역 글로블린의 재구성을 나타내는 것으로 보아 알 수 있다 - early pre β ALL이라 한다.

Early pre β ALL 또는 pre- β ALL 환아의 90% 이상에서 백혈병 세포는 Common ALL

Antigen(CALLA)을 나타내며 90% 이상에서 L₁ 형태를 가진다.

- T cell : ALL환아의 약 15%에서 볼 수 있다. 백혈구수는 높다. 림프절 종대, 간비종대, 중추 신경계 침범 예후가 좋지 않다.
- Non-T, non-B ALL의 약 5~10%에서 CALLA(-)를 나타내는 null cell ALL이다. 또한 백혈병 세포에서 림프계와 골수계 세포 연관 표면 항원을 모두 가진 Mixedlineage(biphenotypic 또는 hybrid) le-

ukemia : 15~20% 빈도

Biphenotypic leukemia : 림프나 골수 세포의 분화를 모두 할 수 있는 pluripotent stem cell이나 림프나 골수세포 표지자를 모두 나타내는 committed cell의 악성 변이로 일어난다.

90%이상의 ALL환아에서 염색체 숫자나 구조 이상을 볼 수 있다.

- B cell ALL환아 : 예후가 좋지 않은 가성 배수 염색체 핵형(pseudodiploidy) 염색체가 50개 이상인 hyperploidy ALL : LDH와 백혈구수가 높다. 2~10세 사이의 연령에서 나타나는 좋은 예후 양상을 보인다.
- T cell, B cell ALL : 좀 더 나이가 든 연령층에서 발생
- non-B, non-T cell ALL : 7세 이하의 어린 연령층에서 발생

② 증상 : 골수에서 정상적으로 형성되어야 할 적혈구, 과립구, 혈소판 등이 병적으로 증식하는 백혈병 세포로 대체된다.

- ⓐ 적혈구 부족 : 빈혈, 무기력, 식욕부진, 빈맥, 호흡곤란, 심비대, 심잡음
- ⓑ 과립구 부족 : 각종 감염, 호흡기 감염, 폐혈증, 농양, 열
- ⓒ 혈소판 부족 : 각종 출혈(피부자반, 비출혈, 장출혈, 혈뇨, 안저출혈, 뇌출혈 등)
- ⓓ 림프절 종대와 간비종대 : 백혈병 세포 침윤
- ⓔ T림프구에서 유리되는 thromboplastic substances에 의하여 생기는 범발성 혈관내 응고 증후군(disseminated intravascular coagulation) 이 T cell ALL에서 잘 발생한다.
- ⓕ 골통, 관절통 : 다리를 절게 되어, 골수염과

류마티스양 관절염의 감별진단을 요한다.

* 백혈병세포가 뼈에서 증식 : X선상-골 증식 한 곳이 radiolucent하게 보인다. -> 척추나 장골(특히 무릎관절)의 골간단 (metaphysis)에서 자주 볼 수 있다.

- ㉔ 두통, 구토, 시력장애, 뇌막염 증상 : 백혈병 세포가 신경계 침범, 증식
- ㉕ 안면 신경 마비, 안검하수 : 뇌신경의 침윤
- ㉖ 복시(Diplopia) : 제6뇌신경 마비
- ㉗ 시상하부 증후군(Hypothalamic syndrome) : 증상 - 식욕부진, 급속체중증가, 행동변화, hirsutism 급속체중 증가가 제일 먼저 나타난다. : 시상하부(hypothalamus) 침범
- ㉘ 고환, 난소, 심낭, 흉막, 복막 등도 백혈병 세포 침윤
- ㉙ 신장 침윤 : 축진으로 크게 만져진다. (기능 장애까지 되는 예는 드물다)
- ㉚ 요산 신질환(uric acid nephropathy) : 백혈병 치료 초기에 수많은 백혈병 세포들이 파괴되면서 최종산물인 요산(uric acid)결정체가 신장에 침착되어 폐쇄시킨다.(충분한 수액공급, 소변의 알칼리화, allopurinol 같이 쓰면 방지 가능)

③ 검사소견

- ㉑ 말초혈액 검사 : 빈혈, 과립구 감소, 혈소판 감소와 백혈병 세포가 나타난다
총 백혈구수 : 감소(환자의 1/3에서 5,000/mm³ 이하), 정상(환자의 1/3~1/2), 증가.
빈혈 : normocytic, normochromic, 적혈구 생성의 부전으로 망상적혈구수가 감소한다.
- ㉒ 눈물모양의 적혈구 형태와 유핵전혈 전구 세포 : 백혈병 세포들의 증식으로 인하여 골수의 형태가 변형되어 나타난다.
- ㉓ 골수천자검사 : 백혈병 진단과 형태학적 분류에 필수적이며, blast가 25%이상인 경우 ALL의 진단이 가능하다. 골수천자가 불가능하거나 골수 내 검체가 저세포성을 나타낼 경우에는 골수 생검이 필요하다.
- ㉔ 종격동 종양 유무의 확인을 위해 흉부 X선

촬영이 필요하다.

- ㉕ 백혈병 세포의 골에서의 증식을 진단하기 위해 골방사선 사진 촬영이 필요하다.
- ㉖ 발병 초기에 백혈병 세포의 증추 신경계 침범 유무가 예후에 중요하므로 뇌척수액 검사 또한 반드시 시행되어야 한다.
- ㉗ 혈청 요산(uric acid) 및 LDH치는 백혈병 세포가 많이 증식하고 한편으로는 파괴되고 있으므로 상승되고 있다.

(2) 급성 골수구성 백혈병(Acute myeloid leukemia : AML)

- ㉑ 특징 : 골수와 골수의 장기에 백혈병 세포 (blast) 및 기타 미성숙 골수구계 세포의 증식과 적골수내의 침윤은 정상 조혈기능장애 일으켜서 치료받지 않으면 2개월 이내에 감염 또는 출혈로 급속히 사망하게 된다.
- ㉒ 빈도 : 15세 이하의 소아 - 백만명당 5-6명의 발생빈도
전체 소아 백혈병의 15-20%차지
신생아 또는 선천성 백혈병의 대부분을 차지한다.
Down 증후군, Fanconi 빈혈, Diamond-Blackfan 빈혈, Xostman 증후군, Bloom 증후군 등의 유전성 질환에서 증가한다. 다른 악성종양으로 치료받은 경우 : 2차적인 AML의 위험성이 증가한다. 2차적 AML의 빈도는 초기 악성 종양의 치료후 10년 이내에 가장 높다.
- ㉓ 증상 :
 - ㉑ 발열 : 과립구 감소로 인한 감염
 - ㉒ 창백 : 빈혈
 - ㉓ 출혈 : 혈소판 감소
 - ㉔ 뼈의 통증 : ALL에 비해 흔하지 않다.
 - ㉕ 장기증대가 흔하다.
 - ㉖ 임파선 증대(M4, M5)
 - ㉗ 증추신경계 침범 증상 : 환자의 5-10%, M4, M5
 - ㉘ 치은비대(M5) / 이하선 증상 -- AML을 시사한다.

① 녹색종(chloroma, 주로 M2) : 안구후부와 경막외부에 잘 생긴다.

골수에 백혈병 세포의 축적에 선행하여 나타날 수 있다.

① 백혈구수가 $100,000/mm^3$ 이상일 경우 백혈구에 의한 혈류정체(leukostasis) - 뇌와 폐의 결핵, 출혈이 나타날 수 있다.

② M3 : DIC

④ 검사소견 :

① 말초 혈액 검사상 : 혈구의 수는 대개 비정상적으로 빈혈, 혈소판 감소를 보이며, 백혈구 수는 증가, 저하 또는 정상 소견을 보인다.

② FAB분류는 M0에서 M7까지 8개의 아형(subtype)으로 AML을 구분하는데 M0, M1, M2아형의 환자수(주로 2세 이상)가 M4, M5아형의 환자수(주로 2세미만)와 비슷하며 이들을 합한 수는 전체 AML의 80%를 차지한다.

③ M3, M7은 흔하지 않으며 M6는 드물다. 이러한 분류는 임상적 과정의 연구와 다양한 치료의 비교에 도움이 된다.

④ 출혈성 경향(발병초기 또는 경과중의 DIC)은 모든 아형에서 생길 수 있으나 특히 M3에서 위험성이 높다. 이 아형에서는 염색체 15번과 17번 사이에서 유전 물질의 전좌(translocation)가 일어난다.

⑤ M2에서는 염색체 8번과 21번 사이에서 전좌가 일어나는데 녹색종과 밀접한 관련이 있다.

⑥ 염색체 16번의 유전 인자의 역위(inversion)는 M4에서 발견되는 호산구 증가의 특징적인 소견이다.

(3) 선천성 백혈병(Congenital leukemia)

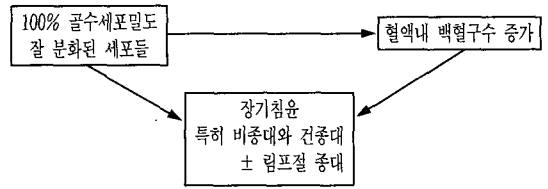
출생시부터 생후 6주 이내에 진단되는 백혈병 백만명당 4.7명 정도가 생후 1개월 이내에 진단 받는다.

① 원인 : 미상

대부분 골수구성 백혈병이다.

② 증상 : 백혈구증다증, 점상출혈, 간비증대, 피부소결절, 중추신경계 백혈병

2) 만성 백혈병(The Chronic leukemia)



만성 백혈병은 골수구성과 림프구성으로 구분되며, 아동은 골수구성 뿐이다.

(1) 만성골수구성 백혈병(Chronic myelocytic leukemia : CML)

① 빈도 : 성인에서 흔하고, 소아백혈병의 3~5% 차지 남녀 빈도가 동일하다.

② 분류 :

성인형 : 사춘기 직전에 많다. Philadelphia 염색체가 있다.

연소형 : 2세 전후에 주로 발병. Philadelphia 염색체가 없다.

피부병변, 태아혈색소 증가, 혈소판의 감소 - 출혈경향, 단구증가, 치료에 반응이 없다. 급진적인 경과를 보인다.

③ 단계 : 이상성(Biphasic) : 만성기 - 급성기
삼상성(Triphasic) : 만성기 - 가속기 - 급성기

* 만성기 : 3~4년 지속

저용량의 항암치료제로 백혈구수 조절효과
가속기 : 백혈구수 조절이 힘들다.

세포유전이상이 나타나기 시작한다.

급성백혈병과 유사한 양상의 골수성 혹은 림프구성의 급성기가 나타난다.

④ 병리 : 혈액과 골수에 분화된 골수성 세포의 수가 증가한다.

Philadelphia 염색체 ; 95% 이상의 환아에서 쉽게 발견된다.

⑤ 증상 :

① 만성기(Chronic phase) :

증상발현은 서서히 일어난다.

다른 이유로 혈액검사 시행시 진단된다.
 감염되면서 얼굴에 습진 같은 발진과
 대사 증상: 발열, 야간발한, 식욕부진,
 체중감소, 복부통증, 팽만감
 - 비장증대에 의한 출혈
 시력장애 - 백혈구 정체

② 급성기(Blast phase)

빈혈, 혈소판감소
 말초혈액 및 골수내 blast세포 증가(골수
 내 blast>30%)

골 수

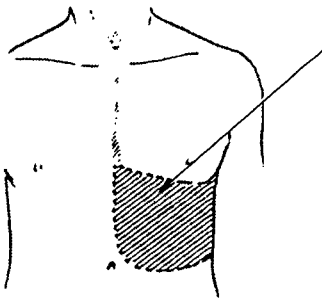


100% 세포성분, 과립구 계열 세포-분화
 의 말기에 해당되는 유형이 많다.(호산구
 와 호염구 포함)

때로 거핵세포 증가:
 섬유화도 증가될 수 있다.

뼈의 압력이 증가하여 임상적으로 통증과 압통을 초래할 수 있다.

비장증대



단단하며 때로는 매우
 커질 수 있다(예. 3kg)
 경색이 올 수 있다.
 ± perisplenitis
 ↓
 통증을 느낀다.

가려움증, 한랭두드러기, 위궤양, leukosta-
 sis - basophilia에 의한
 ⑥ 검사소견 : 백혈구수가 10만 이상 - 대부분
 성숙한 골수성세포
 혈소판 수치 감소
 비타민 B₁₂, 요산 증가
 다핵구의 효소, alkaline phosphatase 감소
 골수: 모든 분화단계의 골수성 세포가 보인다.
 거핵세포 많이 보인다.
 염색체 검사로 Philadelphia염색체 보인다.

혈 액

- a) 백혈구 75,000~250,000/mm³
 백분율
 아세포 } < 5%
 전골수구 }
 세포의 대부분은 말기에 해당하는 골수구들과 성숙한 과립구들이다.
- b) 빈혈
- c) 혈소판 감소증
 (때로 혈소판 증다증)



림프세포들이
 뚜렷하지 않다.
 적골수는 과립구
 계열세포
 ± 거핵세포 ± 적혈구
 전구세포로 가득 찬다.

참 고 문 헌

대한병리학회, 병리학, 서울, 고문사, 1991.
 이종달, 그림으로 설명한 병리학, 서울, 고려의학,
 1991.
 최명애, 김주현, 박미정, 최스미, 이경숙, 생리학, 서울,

현문사, 1996.
 홍창의, 소아과학, 서울, 대한교과서주식회사, 1994.
 McCance, K. L. and Huether, S. E., Pathophy-
 siology, the biologic basis for diseases in Ad-
 ults and Children, St. Louis, The C. V. Mos-
 by comp, 1990.