

## B형 전림프구성 백혈병 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실 \* 및 유전의학연구소

윤상미 · 이홍석 · 박근규 · 전동석\* · 송홍석

### A Case of B-Cell Prolymphocytic Leukemia

Sang Mi Yun, M.D., Hong Suk Lee, M.D., Keun Kyu Park, M.D.,  
Dong Seok Jeon, M.D.,\* Hong Suk Song, M.D.

*Department of Internal Medicine, Clinical Pathology\* Keimyung University School of  
Medicine, and Institute of Medical Cytogenetics, Taegu, Korea*

#### = Abstract =

Prolymphocytic leukemia (PLL) first described by Galton and colleagues in 1974, is a distinct clinicopathologic variant of chronic lymphocytic leukemia. It is characterized by marked lymphocytosis, massive splenomegaly, minimal lymphadenopathy, and poor prognosis. The clinical course of PLL is generally brief, the median survival in Galton's original series was 4 months. We experienced a case of B-prolymphocytic leukemia. The patient was a 64 year-old man who presented with splenomegaly, marked leukocytosis and 65% of characteristic prolymphocytes in the peripheral blood. We report a case of PLL with a prolonged course after combination chemotherapy with daunorubicin, L-asparaginase, vincristine, prednisolone, and methotrexate.

**Key words :** B-prolymphocytic leukemia, Combination chemotherapy

#### 서 론

전림프구성 백혈병은 Galton *et al*(1974)에 의해 명명되기까지 만성 림프구성 백혈병의 한 변이 형태로 여겨 그 명칭에 있어 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수아구 백혈병으로 불려졌다. 전림프구성 백혈병은 주로 60-70대 남자에서 출현되며 말초 혈액 소견상 백혈구가 대체로 26,000-1,110,000/ $\mu$ L 정도로

증가되어 있으며 진단기준은 백혈구의 55% 이상을 전림프구가 차지하는 경우이고(Melo *et al*, 1986), 만성 림프구성 백혈병의 15%를 차지하는 드문 질환으로 알려져 있다.

형태학적으로 전림프구는 만성림프구성 백혈병의 세포와 명확히 구분되어 잘 밀집된 핵질과 큰 과립형의 인, 다양한 크기의 염기성 세포질을 나타낸다. 임상적 소견으로는 증상 발현 기간이 짧으며, 심한 비장 종대와 간종대, 소

수의 림프절 종대로 나타나며, 비장 절제술, 방사선 요법, 그리고 일반적으로 림프구성 백혈병에서 사용되어 지는 항암 약물 요법에 대한 반응률이 낮아(Swift *et al.*, 1984; Melo *et al.*, 1986) 평균 수명이 4개월 정도로 예후가 매우 불량하다(Swift *et al.*, 1984).

국내에서는 류 등(1995), 이 등(1997), 이 등(1999)의 수 례 보고가 있을 뿐이며 아직까지 명확한 치료법이나 이에 따른 장기 생존례도 보고된 바 없다. 저자들은 비장 종대를 주소로 내원한 64세 남자 환자에서 B형 전립프구성 백혈병의 진단하에 daunorubicin, L-asparaginase, vincristine, prednisolone 및 intrathecal methotrexate에 의한 1차 항암 약물요법으로 완전 관해가 된 뒤 vincristine, prednisolone, methotrexate, 6-mercaptopurine의 유지요법으로 진단 후 27개월까지 완해된 상태로 계속 추적 관찰 중인 매우 드문 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

- 환 자: 김 O O, 남자 64세
- 주 소: 전신 쇠약감
- 현병력: 3개월전 부터 전신 쇠약감과 식욕 부진, 미열과 함께 간헐적으로 오한을 호소하며, 3개월 동안에 5kg의 체중감소가 동반되어 내원하였다.
- 이학적 소견: 입원당시 혈압 120/80mmHg, 맥박수 95회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.6℃로 의식은 명료하였으며 결막은 창백하였고 심폐음은 정상이며 좌측 상복부에 3횡지 정도의 비장이 촉진되었으나 간종대나 다른 림프절 종대는 없었다.
- 검사실 소견: 말초 혈액 검사상 혈색소 9.3 g/dL, 백혈구 69,060/ $\mu$ L, 혈소판 293,000/ $\mu$ L이

었다. 백혈구 백분율상 전립프구가 65%를 차지하였고 림프구 2%, 단핵구 13%, 중성구 20%로 구성되었다. 칼슘 8.9 mg/dL, 인 4.8 mg/dL, 콜레스테롤 93 mg/dL, 총단백 8.2 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 빌리루빈 0.4 mg/dL, 알칼리성포스파타제 225 IU/L, AST 24 IU/L, ALT 97 IU/L, LDH 114.5 IU/L, 요산 4.1 mg/dL, LAP 수치 157, IgG 2.386 mg/dL, IgA 329.9 mg/dL, IgM 928 mg/dL, IgD 0.7 mg/dL, IgE 303.9 mg/dL, HTLV 항체검사는 음성이었다.

말초혈액 도말 검사상 정색소성 정구성의 적혈구와 미성숙형 세포가 65%를 차지하는 림프구 증다증 소견을 보였으며 이들 미성숙형 세포는 Wright 염색상 크고 뚜렷한 인과 잘 밀집된 핵질, 호염기성의 다양한 크기의 세포질을 나타내는 전립프구로 이루어 졌다(Fig. 1). 골수도말 상에서는 세포 과다 증식과 전립프구가 40.3%를 차지하는 림프구 증다증 소견을 보였다(Fig. 2).

세포 면역 표지자 검사상 CD5와 CD13에서 양성을 보이며 CD19, CD20, CD22 및 HLA-DR에 양성인 B형 림프구 기원의 전립프구성 백혈병으로 진단되었고, 염색체 검사는 46, XY로 정상이었다.

- 치료 및 경과: 림프구 증다증, 비장 종대 및 전신 쇠약감으로 내원하여 B형 전립프구성 백혈병으로 진단된 뒤 급성 림프구성 백혈병의 치료에 사용되는 복합화학요법; daunorubicin 45 mg/ $m^2$ 를 제 1 및 제 2일에 정주, L-asparaginase 6,000 U/ $m^2$ 를 주 3회씩 3주간 정주, vincristine 1.5 mg/ $m^2$ 를 매주 1회씩 5주간 정주, prednisolone 40 mg/ $m^2$ 를 28일간 경구 복용, 그리고 methotrexate 12.5 mg을 제 1, 제 15일째 경막내 주입의 1차 유도치료후에 완전 관해가 되었으며(Fig. 3), 이후 28일 간격으로 vincristine 1.5 mg/ $m^2$ 를 정주, prednisolone

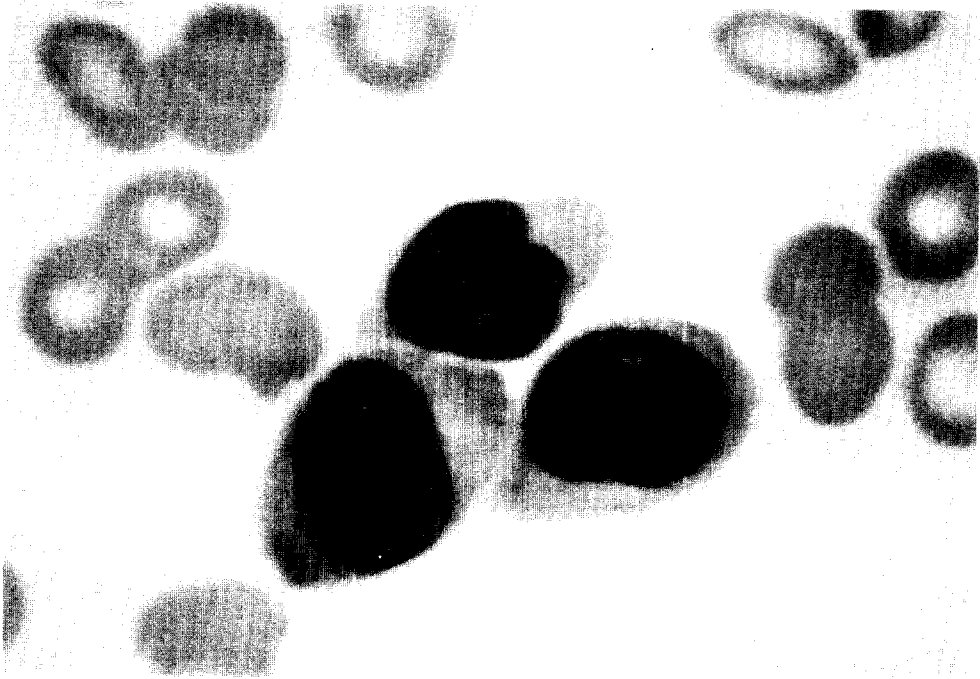


Fig. 1. Peripheral blood revealed 65% of prolymphocytes which had clumped nuclear chromatin with prominent nucleoli and moderately abundant cytoplasm (Wright stain,  $\times 1000$ ).



Fig. 2. Bone marrow biopsy revealed hypercellular marrow with 40% of lymphocytes (Wright stain,  $\times 400$ ).

40 mg/m<sup>2</sup>를 5일간 경구 복용과 함께 매일 6-mercaptopurine 75 mg/m<sup>2</sup>, 매주 methotrexate 20

mg/m<sup>2</sup>의 지속적 경구 복용 유지 요법으로 진단 후 27개월까지 완전 관해된 상태로 계속

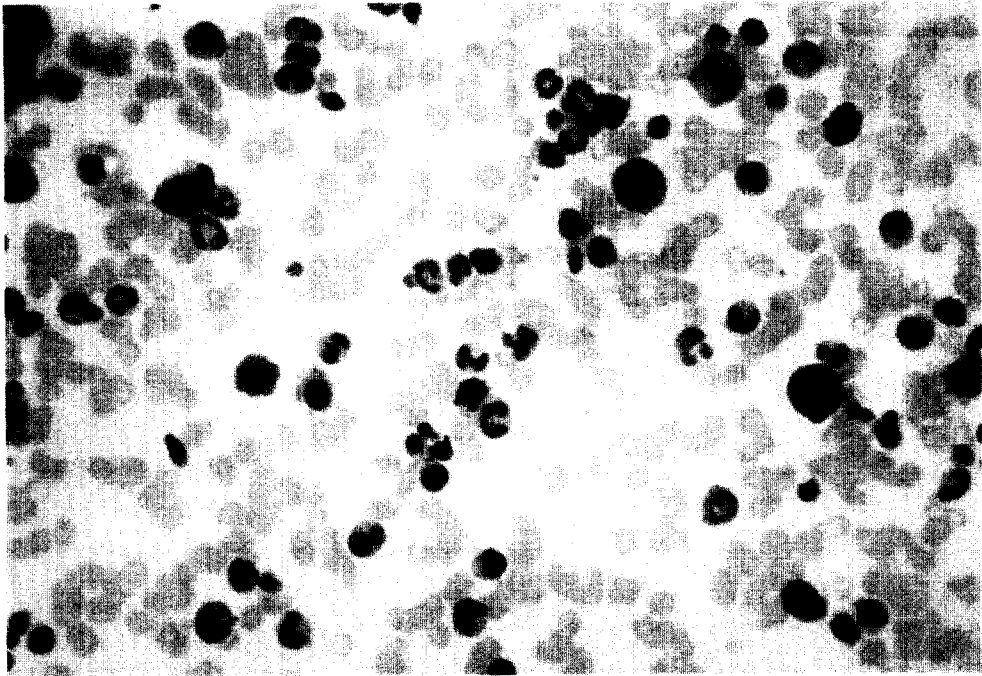


Fig. 3. Follow-up bone marrow smear after combination chemotherapy revealed normal morphology (Wright stain,  $\times 400$ ).

외래 추적 중에 있다.

## 고 찰

전림프구성 백혈병은 병리조직학적 세포화학적 측면에서 만성 림프구성 백혈병의 한 변이 형태로 고려되었으나, Galton *et al*(1974)에 의해 전림프구성 백혈병으로 명명되었으며 말초 혈액과 골수에서 전림프구의 증식으로 나타난다. Melo *et al*(1986)은 말초 혈액에서 전림프구가 백혈구의 55%이상을 차지할 때를 진단 기준으로 하였다.

임상 소견으로는 약 50-60대의 남자 환자에

서 주로 발현되고 임상증상 출현기간은 매우 짧으며 만성 피로, 체중 감소, 발열, 발한 등을 호소한다. 이학적 소견상 90%이상에서 비장 종대 소견을 보이고 림프절 종대는 20% 이하에서 출현하며 빈혈과 혈소판 감소증으로 나타나기도 한다. 비장 종대의 정도와 전림프구 수가 비례한다는 보고도 있어(Melo *et al*, 1986) 비장에 대한 방사선 조사와 비장 절제술이 치료에 도움이 되리라는 기대도 있었다(Swift *et al*, 1984). 저자들의 증례에서는 비장 종대와 함께 백혈구수가 69,060/ $\mu$ L로 증가되어 있고 이중 65%가 전림프구로 구성되어 있었다.

말초혈액에서 보이는 전림프구의 형태학적

특징은 큰 괴립형의 인, 비교적 잘 밀집된 핵질, 호염기성의 다양한 크기의 세포질로 나타나고 골수 도말 소견에서는 세포과다 증식 상태에서 전림프구의 증가 소견으로 나타난다(Galton *et al.*, 1974). 전림프구성 백혈병은 면역 표지자 검사상 약 80%의 예에서 B형 세포 표현형을, 나머지 20%정도가 T세포 표현형을 나타낸다(Berrebi *et al.*, 1990). 실제적으로 세포형태에 대한 최종 진단은 임상소견, 세포 형태학, 조직학적인 특성, 그리고 표면 표지자 등의 복합적인 정보에 의해 이루어진다. 저자들의 증례에서는 CD19, CD20, CD22 및 HLA-DR에 양성인 B형 림프구 기원의 전림프구성 백혈병으로 진단되었다.

전림프구성 백혈병은 진행 속도가 빠르고 예후가 불량하여 일반적으로 단일 알킬제제에 치료반응이 나쁘며, 만성 림프구성 백혈병에 적용되는 chlorambucil과 prednisolone의 복합요법에도 대체로 잘 반응하지 않는다(Swift *et al.*, 1984; Melo *et al.*, 1986). 그러나 일부 연구에서 항암 약물요법에 의해 어느 정도 호전을 보이는 경우가 보고되었는데 이 중 특히 CHOP (cyclophosphamide, doxo-rubicin, vincristine, prednisone) 복합 약물요법에서 치료 반응을 향상시키고 생존율을 증가시킨다는 인상적인 결과를 보고하였다(Taylor *et al.*, 1982; Swift *et al.*, 1984). 저자들의 증례에서는 B형 전림프구성 백혈병의 진단하에 급성 림프구성 백혈병에서 적용되는 daunorubicin, L-asparaginase, vincristine, prednisolone, metho-trexate의 복합 화학요법으로 완전 관해가 되었다. 또한 Kantarjian *et al.*(1991)은 nucleoside analogue에 해당되는 fludarabine으로 치료하여 35%의 반응을 보고하였다. 그러나 대체적으로 적극적 약물 치료에도 불구하고 진행성 경과를 보이는데 특히 점차 악화되는 비장종대로 인한 잦은 수혈, 범혈구 감소증

에 대해 비장 절제술을 보조적으로 사용하나 오히려 이로 인한 간종대, 급격한 간기능의 장애 및 림프절 종대의 진행적인 경과를 취한다(Taylor *et al.*, 1982).

이러한 항암 화학요법의 한계성으로 최근 부각되어 지는 것이 면역요법과 동종 골수이식을 들 수 있다. 먼저 면역 화학요법의 경우 그 기초는 백혈병이나 림프종 등 림프 세포 증식성 질환들에서의 악성 세포에서 표현되는 항원에 대한 항체의 투입으로 보체 매개형 세포 용해 또는 항체 의존성 세포 독성의 면역학적 기전에 의한 치료법이다.

최근 CD52 단일클론 항체인 CAMPATH-1H의 치료가 거론되어 지고 있는데(Gilleece & Dexter, 1993; Österborg *et al.*, 1996; Pawson *et al.*, 1997), Pawson *et al.*(1997)의 연구에서는 T형 전림프구성 백혈병에서 deoxycorformycin으로 치료한 경우에는 40%의 전체 반응율과 12%의 완전 관해율을 보이나, CAMPATH-1H의 치료로는 73%의 전체 반응율과 60%의 완전관해율의 상당히 효과적인 결과를 보고하였다. CD52 항원은 T형 림프종과 B형 림프종 뿐만 아니라 정상 림프구의 95% 이상, 그리고 단구 및 대식 세포에서 표현되며, 이들 모든 세포에 결합되는 CD52 단일 클론항체인 CAMPATH-1H는 CD52항원에 대한 면역글로불린 Ig G1 단일클론 항체로서, 치료에 소요되는 시간은 항원을 나타내는 세포의 존재 위치에 따라 다르다(Gilleece & Dexter, 1993). 즉 혈액내의 종양세포는 빨리 제거되는 반면 골수조직의 치료는 일반적으로 더욱 장기간의 치료기간이 요구된다. 조혈 모세포에서는 CD52 항원을 표현하지 않으므로 fludarabine, cydarabine과 같은 다른 항암 약물 치료에 비해 골수의 골수구 형성기능과 거핵구 형성기능에 대한 장애를 거의 나타내지 않으나 장기화된 백혈구 감소증의 초래

가 가능하다. 따라서 이로 인한 심각한 감염증의 위험성으로 예방적 개념의 항생제 사용이 필요하다. 아직까지는 CAMPATH-1H에 의한 치료후의 생존율에 대한 명쾌한 결론이 규명되어 있지 않으나 앞으로 장기 추적 관리에 의하여 규명되어 질 수 있을 것이다.

골수이식의 치료법의 경우에는 일반적으로 골수이식이 시행되는 적응증은 50세 이하의 환자 중에서 평균 생존 기간이 2년이하로 기대되는 일부 환자에서만 적용될 수 있다(Sadoun *et al*, 1994). 그러나 전림프구성 백혈병의 평균 발병 연령이 60-70대의 고령이므로 대부분의 경우에서 전형적 골수이식의 적응증이 되지는 못한다. Sadoun *et al*(1994)에 의해 골수이식후 백혈병클론의 소실이 초래되어 이식후 20개월 이상 관해된 상태가 유지되었으며, Collins *et al*(1998)에 의하여 T형 전림프구성 백혈병에서 항암 약물요법과 함께 동종 골수이식 후 3년이 상 완전 관해된 경우가 보고되기는 하였으나 현재까지 전림프구성 백혈병에의 골수이식에 대한 연구보고는 아직도 미미한 실정이다.

## 요 약

저자들은 64세 남자 환자에서 1회의 daunorubicin, L-asparaginase, vincristine, prednisolone, intrathecal methotrexate의 복합 약물요법으로 완전관해에 이르러 vincristine, prednisolone, methotrexate, 6-mercaptopurine의 유지 요법으로 진단 후 27개월까지 추적중인 B형 전림프구성 백혈병 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

류기찬, 문경현, 장진규, 김환곤, 김호균, 옥중

환: CD4+ T-Cell 전림프구성 백혈병 1예. *대한내과학회지* 1995;48(2):273-278.

이승현, 최석영, 박태규 외: B형 전림프구성 백혈병과 혼합형 각 1례. *대한혈액학회지* 1999;34(2):344-348.

이충현, 강윤희, 박찬정, 지현숙, 장대영: B형 전림프구성 백혈병 1례. *대한혈액학회지* 1997;32(1):123-128.

Berrebi A, Bassous-Guedj L, Vorst E, Dagan S, Shtalrid M, Freedman A: Further characterization of polymphocytic leukemia cells as a tumor of activated B cells. *Am J Haematol* 1990;34(3):181-185.

Collins RH, Pineiro LA, Agura ED, Fay JW: Treatment of T polymphocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(6):627-628.

Galton DAG, Goldman JM, Wiltshaw E, Catovsky D, Henry K, Goldenberg GJ: Prolymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1974;27(1):7-23.

Gilleece MH, Dexter TM: Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic pro-genitors in vitro. *Blood* 1993;82(3):807-812.

Kantarjian HM, Childs C, O'Brien S, *et al*: Efficacy of fludarabine, a new adenine nucleoside analogue in patients with polymphocytic leukemia and the polymphocytoid variant of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1991;90(2):223-228.

Melo JV, Catovsky D, Galton DAG: The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and polymphocytic leukaemia. I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J Haematol* 1986;64(1):377-386.

Osterborg A, Fassas AS, Anagnostopoulos A,

- Dyer MJS, Catovsky D, Mellstedt H: Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1996;93(1):151-153.
- Pawson R, Dyer MJS, Barge R, *et al*: Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2667-2672.
- Sadoun A, Patri S, Delwail V, *et al*: Molecular remission after allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1994;13(2):217-219.
- Swift JF, Wold HG, Gandara DR, Redmond J III, George CB: Prolymphocytic leukemia. Serial responses to therapy. *Cancer* 1984;54(6):978-980.
- Taylor HG, Butler WM, Rhoads J, Karcher DS, Detrick-Hooks B: Prolymphocytic leukemia: Treatment with combination chemotherapy to include doxorubicin. *Cancer* 1982;49(8):1524-1529.