

혈액질환에서 환상핵 중성구와 저분절성 세포의 출현

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 석 · 한지숙 · 박승호 · 민유홍 · 이종화 · 고윤웅

= Abstract =

Ring Neutrophils and Hyposegmented Cells in Hematologic Diseases

Seok Lee, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., Seung Ho Park, M.D.
Yoo Hong Min, M.D., Jong Hwa Lee, M.D. and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Neutrophil nuclei in rodents may mature by ring formation. These cells are called ring neutrophils or doughnut cells. In man, small numbers of these mysterious cells may occur in myeloproliferative disease or in myelodysplastic syndrome(MDS). However, the incidence of ring neutrophils in the general population is unknown and their significance in disease states therefore remains obscure.

Methods : We have evaluated peripheral blood and bone marrow smears of patients with chronic myelogenous leukemia(CML), MDS, megaloblastic anemia, and these findings were compared with those of healthy controls. Only granulocytes with an unequivocal nuclear hole, not caused by superposition of nuclear lobes, were counted. To be counted, the hole should contain material with the same texture as the cytoplasm. Cells with hyposegmented nuclei were counted as well. Only distinct spectacle-like or peanut-shaped nuclei as well as the occasional single rounded nuclei were taken into account.

Results :

- 1) The number of patients enrolled was 58(32 males and 26 females). The age ranged from 16 to 77(mean 46) years. Twenty-eight cases of CML, 23 of MDS, 7 of megaloblastic anemia and 20 of healthy controls were included in this study.
- 2) In peripheral blood smears, the occurrence and numbers of ring neutrophils and hyposegmented cells were not significantly different between underlying diseases($P > 0.05$). In CML, as opposed to the control group, significantly more patients showed hyposegmented cells($P < 0.05$).
- 3) In bone marrow smears, the occurrence and number of ring neutrophils and hyposegmented cells were higher than in peripheral blood smear with no differences between underlying diseases($P > 0.05$).

이석 : 120-752, 서울시 서대문구 신촌동134 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : (02)361-5438 Fax : (02)393-6884

As compared with control group, there were no differences in the occurrence and numbers of ring neutrophils and hyposegmented cells($P > 0.05$).

4) Nuclear ring formation appeared to be significantly related to granulocytic hyposegmentation.

Conclusion : These results suggest that ring neutrophils and hyposegmented cells can be nonspecifically found in patients with various hematologic diseases and healthy controls. To optimize the definite clinical significance of these cells, further studies will be needed.

Key Words : Ring neutrophil, Hyposegmented cell

서 론

환상핵 중성구(ring neutrophil) 혹은 doughnut cell로 불리우는 고리모양의 핵을 갖는 중성구는 설치류 등의 백혈구 분화과정에서 관찰되는 정상적인 소견이며, 일부 고등동물에서도 혈액질환 및 감염 등과 동반되어 나타나기도 한다^{1,2)}. 인체에서는 만성 골수성 백혈병과 같은 골수증식성 질환 및 골수 이형성 증후군에서 보일 수 있으며, 거적아구성 빈혈, 전염성 단핵구증, 급성 적백혈병, 알콜 중독증, 패혈증 등과 같은 경우에서도 관찰될 수 있는 현상으로 보고된 바 있다^{3~9)}.

각 혈액질환에 따른 환상핵 중성구 및 저분절성 세포(hyposegmented cell)의 출현 빈도 및 그 의의에 관한 보고는 거의 없는 바, 저자 등은 세브란스 병원 혈액종양내과에 내원한 환자 및 정상인을 대상으로 말초혈액 및 골수검사 표본을 검토하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 1월부터 1994년 12월까지 세브란스 병원 혈액종양내과에 내원하여 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 거적아구성 빈혈로 진단받은 환자의 말초혈액 및 골수검사 표본을 현미경하에 검토하여 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 수를 산정하였으며, 이를 정상 대조군 20례와 비교하였

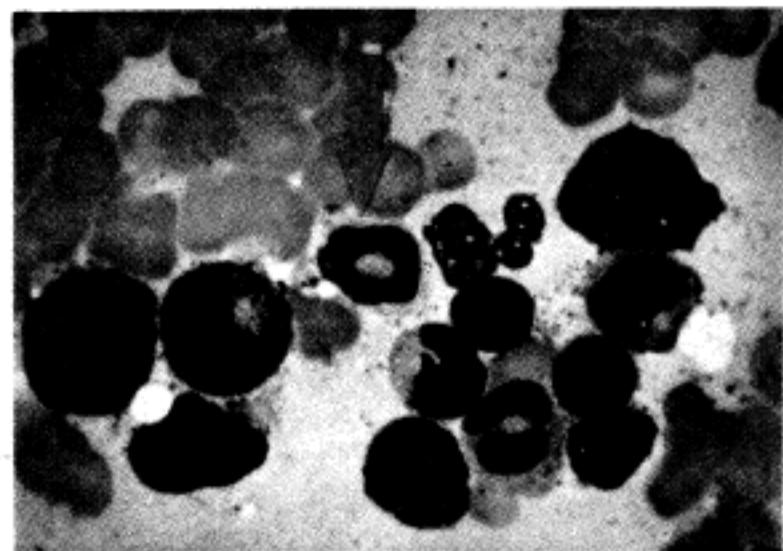


Fig. 1. A neutrophil with ring-shaped nucleus and a central hole in the bone marrow (Wright stain, $\times 1,000$).

다. 만성 골수성 백혈병은 만성기, 가속기 및 급성기로 나누었으며, 골수이형성 증후군은 French-American-British(FAB) 기준에 따라 각각 refractory anemia(RA), refractory anemia with ringed sideroblasts(RARS), chronic myelomonocytic leukemia(CMML), refractory anemia with excess blasts(RAEB), refractory anemia with excess blasts in transformation(RAEB-t)로 분류하였다.

세포수 산정기준은 고배율($\times 1,000$)하에서 세포질과 동일한 성분의 물질을 함유하는 구멍(hole)이 관찰되는 세포를 환상핵 중성구(Fig. 1)로, spectacle 혹은 peanut 모양 및 한개의 원형의 핵을 갖는 세포를 저분절성 세포(Fig. 2)로 판정하였으며, 말초혈액과 골수에서 각각 200개, 500개당 관찰되는 세포의 수를 조사하였다.

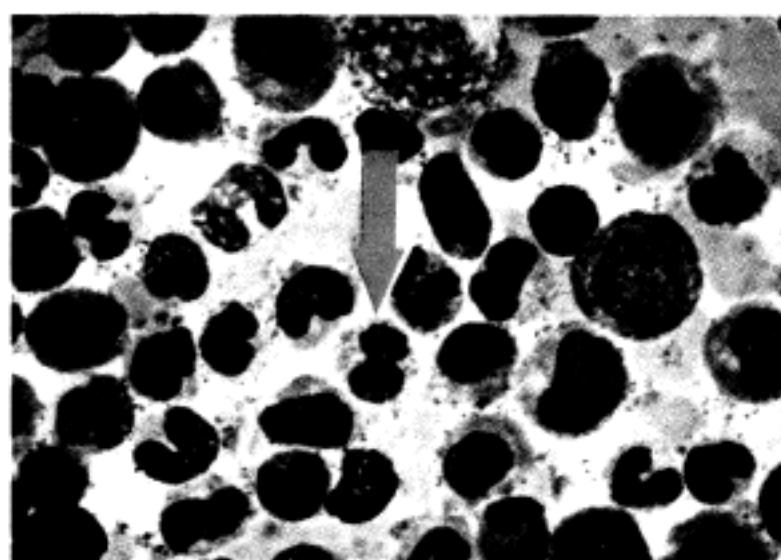


Fig. 2. A neutrophil with peanut-shaped nucleus in the bone marrow(Wright stain, $\times 1,000$).

2. 통 계

자료는 모두 평균값으로 처리하였으며, 각 질환에 따른 환상핵 중성구와 저분절성 세포의 출현 빈도와 각각의 세포수 및 정상 대조군과의 비교 분석은 Chi-square test와 비모수통계(Kruskal-Wallis test)를 이용, 검증표준 5%, 신뢰계수 95%로 하여 검증하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

총 58례의 환자중 남자 32례, 여자 26례이었고, 연령 분포는 16세부터 77세까지로 평균 46세였다. 질환별로는 만성 골수성 백혈병 28례, 골수이형성 증후군 23례였고, 거적아구성 빈혈은 7례였다 (Table 1).

2. 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 빈도

말초혈액도말검사상 만성 골수성 백혈병 17.9% (5/28), 골수이형성 증후군 17.4%(4/23), 거적아구성 빈혈 42.9%(3/7)에서 환상핵 중성구가 관찰되었고, 저분절성 세포는 각각 71.4%(20/28), 52.2% (12/23), 57.1%(4/7)로 환상핵 중성구보다 더 많은 경우에서 관찰되었다. 각 질환 및 아형에 따른 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현 빈도 및 그

Table 1. Characteristics of the Patients

Total cases	58
Age(mean \pm SD) (year)	46 \pm 17
Sex(M:F)	32:26
Diagnosis	
CML	28
Chronic phase	19
Accelerating/Blastic crisis	9
MDS	23
RA	8
RARS	3
CMML	2
RAEB	6
RAEB-t	4
Megaloblastic anemia	7

Abbreviation:

RA: refractory anemia

RARS: refractory anemia with ringed sideroblasts

CMML: chronic myelomonocytic leukemia

RAEB: refractory anemia with excess blasts

RAEB-t: refractory anemia with excess blasts in transformation

수에 있어서 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$). 정상 대조군에서 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현 빈도는 각각 15.0%(3/20), 40.0%(8/20)이었으며, 각 혈액질환에서의 결과와 비교시 만성 골수성 백혈병에서 정상 대조군보다 저분절성 세포의 출현 빈도 및 그 수가 유의하게 증가되었다($P < 0.05$) (Table 2).

골수검사에서는 환상핵 중성구가 만성 골수성 백혈병 32.1%(9/28), 골수이형성 증후군 39.1% (9/23), 거적아구성 빈혈 57.1%(4/7), 정상 대조군 30.0%(6/20)의 빈도를 보였으며, 저분절성 세포는 각각 57.1%(16/28), 82.6%(19/23), 71.4%(5/7), 60.0%(12/20)로 말초혈액에서와 마찬가지로 환상핵 중성구보다 더 많은 경우에서 관찰되었다. 각 질환 및 아형에 따라 발견되는 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 빈도 및 그 수에 있어서 유의한 차이는 없었으며, 정상 대조군과의 유의한 차이도 관찰되지 않았다($P > 0.05$) (Table 3).

Table 2. The Occurrence of Ring Neutrophils and Hyposegmented Cells in the Peripheral Blood

	No. of patients	No. of cases with ring neutrophils	Ring forms per 200 neutrophils	No. of cases with hypo segmented cells [†]	Hyposegmented cells per 200 neutrophils
CML	28	5(17.9%)	0.5(0~4)	20(71.4%) [*]	4.0(0~40) [*]
Chronic phase	19	3	0.4(0~4)	13	5.3(0~40)
Accelerating/Blastic crisis	9	2	1.2(0~4)	7	1.4(0~4)
MDS	23	4(17.4%)	0.4(0~5)	12(52.2%)	1.4(0~6)
RA	8	2	0.4	5	1.5(0~3)
RARS	3	0	0	1	0.7(0~2)
CMML	2	1	2.5(0~5)	1	1.0(0~2)
RAEB	6	0	0	3	1.5(0~5)
RAEB-t	4	1	0.5(0~2)	2	2.0(0~6)
Megaloblastic anemia	7	3(42.9%)	0.7(0~3)	4(57.1%)	0.9(0~3)
Controls	20	3(15.0%)	0.2(0~2)	8(40.0%) [*]	0.6(0~2) [*]

^{*}: $P < 0.05$ [†]: Hyposegmented cells were observed in all patients with ring neutrophils.

Values denote mean and numbers in parenthesis are ranges.

Table 3. The Occurrence of Ring Neutrophils and Hyposegmented Cells in the Bone Marrow

	No. of patients	No. of cases with ring neutrophils	Ring forms per 500 neutrophils	No. of cases with hyposegmented cells	Hyposegmented cells per 500 neutrophils
CML	28	9(32.1%)	1.2(0~5)	16(57.1%)	3.3(0~13)
Chronic phase	19	7	1.3(0~5)	12	4.1(0~13)
Accelerating/Blastic crisis	9	2	1.0(0~4)	4	1.1(0~4)
MDS	23	9(39.1%)	1.0(0~6)	19(82.6%)	2.2(0~7)
RA	8	5	1.5(0~4)	7	1.9(0~7)
RARS	3	0	0	2	1.0(0~2)
CMML	2	2	3.5(1~6)	2	3.0
RAEB	6	2	0.8(0~4)	5	2.2(0~7)
RAEB-t	4	0	0	3	2.0(0~4)
Megaloblastic anemia	7	4(57.1%)	2.4(0~8)	5(71.4%)	4.4(0~9)
Controls	20	6(30.0%)	0.6(0~3)	12(60.0%)	1.7(0~6)

^{*}: Hyposegmented cells were observed in all patients with ring neutrophils.

Values denote mean and numbers in parenthesis are ranges.

3. 환상핵 중성구와 저분절성 세포의 연관성

고찰

말초혈액 혹은 골수에서 환상핵 중성구를 볼 수 있었던 환자 및 정상 대조군 모두에서 저분절성 세포가 같이 관찰되었다(Table 2, Table 3).

고리모양의 핵이 나타나는 단계는 전골수구 단계에서 시작되며, 처음에는 매우 작은 크기의 구멍이 형성되지만 세포가 성숙·분화되면서 구멍의 크

기 또한 커지게 된다. 따라서 환상핵의 구멍의 크기는 세포의 성숙 정도와 연관성이 있으며, 세포의 성숙·분화과정이 진행되면서 어느 한 부위의 절단이 일어나거나 여러 부위에서 수축됨으로써 핵이 분절화되는 것으로 추측되고 있다³⁾.

현재까지 보고된 바에 의하면, 인체에서는 정도의 차이는 있지만 주로 만성 골수성 백혈병과 같은 골수증식성 질환에서 환상핵 및 저분절성 세포가 관찰되었고, 일부 골수이형성 증후군과 toxemic granulocytosis 환자에서도 발견되었다³⁻⁸⁾. 또한 심한 알콜중독 환자에서도 알콜 자체의 독성효과로 인해 환상핵 혹은 저분절성 세포가 보일 수 있으며, 드물지만 염산이나 비타민 B₁₂ 결핍으로 인한 거적아구성 빈혈에서 관찰되기도 한다^{4, 7)}. 국내에서는 폐혈증 환자에서 환상핵을 가진 중성구가 관찰된 예가 유일하게 보고된 바 있다⁹⁾. 이와 같이 환상핵 혹은 저분절형 핵을 갖는 세포에 대한 형태학적 관찰에 대한 일부 보고가 있을 뿐, 각 혈액질환에서 이러한 세포가 발견되는 빈도 및 그 의의에 대해서는 현재까지 정립된 바 없다.

본 연구 결과, 질환의 종류와 상관없이 50% 이상의 환자에서 저분절성 세포가 말초혈액 혹은 골수에서 관찰되었으며, 환상핵 중성구가 발견된 환자 모두에서 저분절성 세포가 관찰되었다. 이는 백혈구의 성숙 및 분화과정에 있어서 두 세포의 출현이 서로 밀접한 연관성이 있음을 의미한다 하겠다. 또한 만성 골수성 백혈병에서 다른 질환에 비해 말초혈액내 환상핵 중성구의 발견 빈도가 높았었다는 Langenhuijsen³⁾의 보고와는 달리, 본 연구에서는 질환 종류에 따른 환상핵 중성구 및 저분절성 세포 수의 유의한 차이는 없었으며, 만성 골수성 백혈병과 골수이형성 증후군의 각 아형에 따른 차이도 없었다. 거적아구성 빈혈에서의 환상핵 중성구 출현에 대해서는 Craig 등⁷⁾의 보고가 있으며, 이들에 의하면 20례의 환자중 1% 미만에서 골수내에서 환상핵 중성구를 관찰할 수 있었고 말초혈액내에서는 발견되지 않음을 보고하였다. 반면 본 연구에서는 거적아구성 빈혈 환자중 말초혈액 및 골수에서의 환상핵 중성구가 각각 42.9%, 57.1%로 보다 많은

빈도를 보였다. 따라서 환상핵 중성구 및 저분절성 세포는 비정상적인 조혈과정을 보이는 혈액질환에서는 그 정도의 차이는 있으나 출현이 가능하며, 특히 만성 골수성 백혈병이 미성숙세포 기원의 골수증식성 혈액질환임을 고려할 때, 말초혈액내 환상핵 중성구 혹은 저분절성 세포수의 증가 자체가 이 질환의 특이적 소견이라고 단정할 수는 없을 것으로 사료된다.

Toyama 등⁹⁾은 골수이형성 증후군 환자를 대상으로 조혈촉진인자[granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)]의 투여에 따른 중성구의 형태학적 변화를 관찰한 결과, 치료전 관찰되었던 환상핵 중성구 및 저분절성 세포가 치료후 소실되는 점으로 미루어 조혈촉진인자가 비정상적인 골수이형성 증후군 클론으로부터 유래되는 세포의 분화를 촉진시키는 것으로 판단하였다. 또한 Schmitz 등¹⁰⁾도 53례의 과립구감소증 환자를 대상으로 조혈촉진인자[G-CSF and granulocyte-macrophage(GM)-CSF]를 투여한 결과, 백혈구수가 회복되는 과정에서 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현 빈도가 증가됨을 관찰하였다. 이는 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현이 반드시 특정 혈액질환에 의해서만 초래되는 것은 아니며, 세포의 분화과정에 따른 이차적인 현상으로도 나타날 수 있음을 시사한다 하겠다.

환상핵 중성구 및 저분절성 세포가 갖는 임상적 의의를 규명하기 위해서는 정상인에서의 출현에 대한 검토가 필요한데, 이에 대해서는 현재까지 Langenhuijsen(1984)³⁾에 의한 유일한 보고가 있다. Langenhuijsen에 의하면 만성 골수성 백혈병 환자 8례와 정상인 20례를 대상으로 말초혈액 표본을 검토하여 비교한 결과, 저분절성 세포가 관찰된 경우는 각각 8례(100%), 10례(50.0%)이었으며, 환상핵 중성구는 각각 7례(87.5%), 2례(10.0%)로 양군간에 출현 빈도에 있어서 유의한 차이가 있음을 보고한 바 있다.

본 연구에서 정상인을 대상으로 말초혈액 및 골수표본을 검토한 결과 말초혈액내 저분절성 세포의 출현 빈도 및 그 수에 있어서는 만성 골수성 백혈

병 환자에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높은 결과를 보임으로써 기존의 보고와 일치되었다. 그러나 말초혈액내 환상핵 중성구 및 골수에서의 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현에 있어서 혈액 질환을 갖고 있는 환자와 정상 대조군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

따라서 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현은 특정 질환과 연관된 현상이 아니라 조혈과정에 영향을 미칠 수 있는 혈액질환 및 일부 정상인 경우에서도 나타날 수 있는 비특이적인 형태학적 현상일 것으로 사료되나 계속적인 연구 검토가 필요할 것이다.

요 약

연구배경: 환상핵 중성구는 설치류 등의 백혈구 분화과정에서 관찰되는 정상적인 소견이며, 인체에서는 만성 골수성 백혈병과 같은 골수증식성 질환 및 골수이형성 증후군 등에서 관찰될 수 있는 현상으로 보고된 바 있다. 각 혈액질환에 따른 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현 빈도 및 그 의의에 관한 보고는 거의 없는 바, 저자 등은 세브란스 병원 혈액종양내과에 내원한 환자를 대상으로 말초 혈액 및 골수검사 표본을 검토하였다.

방법: 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 거적아구성 빈혈로 진단받은 환자의 말초혈액 및 골수검사 표본을 현미경하에 검토하여 환상핵 중성구와 저분절성 세포의 수를 산정하였으며, 이를 정상 대조군 20례와 비교하였다.

결과:

1) 총 58례의 환자중 남자 32례, 여자 26례였고, 연령분포는 16세부터 77세까지로 평균 46 ± 17 세였다. 질환별로는 만성 골수성 백혈병 28례, 골수이형성 증후군 23례였고, 거적아구성 빈혈은 7례였다.

2) 말초혈액도말검사상 각 질환 및 아형에 따른 환상핵 중성구 및 저분절성 세포가 관찰되는 빈도 및 그 수에 있어서의 유의한 차이는 없었으며($P > 0.05$), 정상 대조군에서의 결과와 비교시 만성 골수

성 백혈병에서 정상 대조군보다 저분절성 세포의 출현 빈도 및 그 수가 유의하게 증가되었다($P < 0.05$).

3) 골수검사에서 각 질환 및 아형에 따른 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 빈도 및 그 수에 있어서의 유의한 차이는 없었으며, 정상 대조군과의 유의한 차이도 관찰되지 않았다($P > 0.05$).

4) 말초혈액 혹은 골수에서 환상핵 중성구를 볼 수 있었던 환자 및 정상 대조군 모두에서 저분절성 세포가 같이 관찰되었다.

결론: 환상핵 중성구 및 저분절성 세포의 출현은 특정 질환과 연관된 현상이 아니라 조혈과정에 영향을 미칠 수 있는 혈액질환 및 정상인 경우에서도 나타날 수 있는 비특이적인 형태학적 현상일 것으로 사료되나 계속적인 연구 검토가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- Beran M, Tribukait B : *The quantitative bone marrow and spleen composition in male NMRI and CBA mice*. Acta Hematol 45:55-64, 1971
- Weeks AM, Glomski CA : *Cytology of the bone marrow in the Mongolian gerbil*. Lab Animals 12:195-202, 1978
- Langenhuijsen MMAC : *Neutrophils with ring-shaped nuclei in myeloproliferative disease*. Br J Hematol 58:227-230, 1984
- Knecht H, Eichhorn P, Streuli RA : *Granulocytes with ring-shaped nuclei in severe alcoholism*. Acta Hematol 73:184, 1985
- McCurdy PR, Pierce LE, Rath CE : *Abnormal bone marrow morphology in acute alcoholism*. N Engl J Med 266:505-507, 1962
- Peichev M : *Ring cells in infectious mononucleosis*. Br J Hematol 62:397-398, 1986
- Craig A : *Ring neutrophils in megaloblastic anemia*. Br J Hematol 67:247-248, 1987
- 조영숙, 조현찬, 이규만, 박영의 : *폐혈증 환자에서 환상핵을 가진 중성구*. 대한혈액학회지

혈액질환에서 환상백 증성구와 저분절성 세포의 출현

21:283-284, 1986

- 9) Toyama K, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Takaku F: *Morphologic changes of neutrophils in myelodysplastic syndrome treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor.* Jpn J Cancer Res 79:813-816, 1988
- 10) Schmitz LL, McClure JS, Litz CE, Dayton V, Weisdorf DJ, Parkin JL, Brunning RD: *Morphologic and quantitative changes in blood and marrow cells following growth factor therapy.* Am J Clin Pathol 101:67-75, 1994