

骨髓의 肥滿細胞에 대한 觀察

The Significance of Tissue Mast Cells in Human Bone Marrow

서울大學校 醫科大學 및 서울大學校病院 臨牀檢査科

李明姬·趙漢翊·金相仁

서론

1879년 Paul Ehrlich가 toluidine blue로 이색 염색 (metachromatic stain)을 하던 수용성이면서 변염성인 과립이 어떤 세포 내에 존재한다는 사실을 밝히면서 이런 세포를 "Mastzellen"(영양과 관계된 세포)이라고 기술한 이래로 이러한 염색 특성이 비만세포(mast cell)와 다른 세포를 구별하는 기초가 되어왔다(Archer, 1980).

비만 세포는 정상인의 말초 혈액에는 존재하지 않고 골수에는 드물게 존재하는 것으로 알려져 있다(Johnstone, 1954; Frankel 등, 1980).

골수내 비만세포의 양적 변화가 여러 혈액(Williams, 1952; Johnstone, 1954; Demis, 1963; Nixon, 1966; Udoji 및 Razavi, 1975; Yoo 등, 1978; Savage 등, 1979; Prokocimer 및 Polliack, 1981) 및 비혈액질환(Asboe-Hansen, 1968; Frame 및 Nixon, 1968; Anderson, 1974; Colvin 및 Dvozak, 1974; Kammen, 1974; Parmley 등, 1975; Peart 및 Ellis, 1975; Bowers 등, 1979; Ellis 등, 1977; Ellis 등, 1976; Isaacson, 1976; Fallon 등, 1981; Miecznik, 1980; Dropp, 1979; Polat, 1980; Dexter 등 1981; Kitamura 등, 1977; Nagao 등, 1981; Nabel 등 1981; Quaglini 등, 1980; Sale 등, 1981)과 관계 있다는 사실이 많이 보고되어 왔으나 그 빈도나 의의에 대해서는 아직 정확하게 알려진 바가 없다.

골수내 비만세포의 수가 증가된 질환과 그 상대적인 빈도를 밝히기 위해서 저자는 1982년 1월부터 7월까지 7개월 동안 서울대학교병원 임상검사과에 의뢰된 골수 생검 220예를 검색하여 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

재료 및 방법

골수 표본은 장골릉(ilic crest)에서 Jamshidi needle를 사용하여 생검하였고 10% formalin으로 고정하여

paraffin 봉매(embedding) 후 5~6 μ m 두께의 절편을 얻었다. paraffin을 떼 후 0.1% toluidine blue로 1~2분 염색하여 물로 수세하고 바로 덜개 유리로 봉입한 다음 건조하기 전에 아무런 사진 정보 없이 400배 배율 하에서 검경하였다.

비만세포 계산은 400배율하의 시야 20개에서 보이는 비만세포를 모두 세어서 매 시야에서의 평균을 구하는 반정량적인 방법을 사용하였고 비만세포수/HPF($\times 400$)에 따라 다음 네 군으로 나누어 분석하였다.

제 I 군: 0/HPF($\times 400$)

제 II 군: 0 <, < 5/HPF($\times 400$)

제 III 군: 5 \leq , < 10/HPF($\times 400$)

제 IV 군: 10 \leq /HPF($\times 400$)

제 I, II 군은 정상, 제 III, IV 군은 증가 된 것으로 생각하였다.

생검 표본을 H&E 염색한 것과 골수천자 도말을 Wright 염색, 철염색한 것으로부터 골수세포 충실성, M:E ratio, 각 골수 세포의 핵분율, 철분 함량 및 진단에 관한 결과를 얻었다.

결과

1. 비만세포 분포 위치

비만 세포는 조혈 세포 사이, 지방구 사이, 혈관 주위 등에 산만하게 흩어져 있었고 간혹 핵을 뒤덮을 정도로 세포질 내에 과도하게 밀집되어 있는 pink색의 변염성 과립 때문에 다른 세포와 용이하게 구별할 수 있었다. 일반적으로 난원형이지만 신장형도 있었다.

2. 비만세포수 증가를 초래한 질환

220예의 골수 생검 중 제 I 군이 97예(44.09%), 제 II 군이 108예(53.18%), 제 III 군이 12예(5.46%), 제 IV 군이 3예(1.36%)로 모두 15예(6.82%)에서 골수내 비만 세포의 수가 증가되었다.

각 군을 진단별로 분석해 보면 표 1과 같다.

비만 세포가 증가된 15예 중 재생불량성 빈혈이 6예, 철 결핍성 빈혈(IDA)이 3예, 그리고 원인불명열(FUO),

Table 1. Disease with an increase of mast cells in bone marrow

	Group I	II	III	IV	Total
Aplastic anemia	11	13	4	2	30
AML	11	12	0	0	23
CML	8	1	0	0	9
ALL	7	5	5	0	12
IDA	4	8	3	0	15
Lymphoma \bar{c} meta.	4	8	0	0	12
\bar{s} meta.	5	15	1	0	20
Hodgkin's dis. \bar{c} meta.	1	1	0	0	2
\bar{s} meta.	1	2	0	0	3
FUO & Bact. infection	9	12	1	1	23
DMPS	2	5	1	0	8
Malignant tumor metastasis	6	0	0	0	6
Anemia of h. disorder	2	3	0	0	5
SLE	2	3	1	0	6
Miscellaneous	ITP(3) Myelofibrosis(3) Acute myelofibrosis(3) Histiocytic medullary reticulosis(3) Polycythemia vera(1) Multiple myeloma(1) Hemolytic anemia(1) Myeloproliferative disease(1) Leukemoid rex(1) Pancytopenia(1) Eosinophilia(3) Anemia(1) NCM \bar{c} granulocytic hyperplasia(1) Normal(1) (24 case)	EH fever(3) Ch. nonsp. granulo. infl(2) Granuloma(1) Myelofibrosis with myeloid metaplasia(1) Virus associated hemophagocytic syndrome(1) Ess. thrombocytopenia(1) Multiple myeloma(1) Microangiopathic hemolytic ane(1) Fanconi anemia(1) Chronic renal failure(1) Hemothorax(1) Behcet's sx(1) Eosinophilia(1) Polycythemia vera(1) Pelvic abscess(1) Petechiae(1) (19 case)	Hypersplenism (1)		
Total	97	108	12	3	220

거비증(splenomegaly), 전신성 홍반성 낭창(SLE), dysmyelopoietic syndrome(DMPS) 전신 세균 감염증, 골수 전이가 없는 임파종 등이 각각 1예 씩 이었다.

3. 비만 세포와 빈혈

빈혈은 골수내 비만세포가 증가된 모든 예에서 관찰 되었으며 빈혈의 심한 정도와 비만세포의 증가정도와는 아무런 상관 관계가 없었고 제 I, II 군에 속하는 환자 중에서도 상당수에서 빈혈이 있었기 때문에 빈혈과 비만세포 사이에 어떤 연관성이 있는지 확실히 규명 할 수 없었다.

4. 비만세포와 골수세포 충실성

각 군을 세포 충실성에 따라 분류하면 표 2와 같다. 비만 세포가 정상인 군과 증가된 군 간에는 세포 충 실성에 있어서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(χ^2 검정에서 유의 수준 $\alpha(0.05)$). 즉 hypocellular marrow 의 경우 12.96%(54예 중 7예)에서 골수 내 비만 세포

가 증가 되었는데 hypercellular marrow의 경우는 1.25%(86예 중 1예)에서만 증가되었다.

재생불량성 빈혈 환자 30예 중 6예(20%)에서 골수 내 비만세포가 증가되었고 백혈병 환자 44예에서는 모두 정상이었다.

Table 2. Relationship between number of mast cells and bone marrow cellularity

	Hypo-cellular	Normo-cellular	Hyper-cellular	Total
Group I	22	29	46	97
II	25	50	33	108
III	5	6	1	12
IV	2	1	0	3
Total	54	86	80	220

5. 골수 천자 도말과 생검 절편의 비만 세포 수 비교

골수 천자 도말에서 계산한 비만 세포의 수와 생검 절편에서 계산한 수 사이에는 전혀 상관 관계가 없었다.

6. 기 타

골수 내 비만세포의 증가와 환자의 성, 연령, 임파구, 혈질세포, 호산성세포의 수, M:E ratio, 및 철분 함량과도 상관 관계가 없었다.

고 찰

골수 내 비만세포가 증가하는 혈액질환은 만성 임파구성 백혈병(Nixon, 1966; Yoo 등, 1978), 급성 백혈병, 재생 불량성 빈혈(Savage 등, 1979; Sale 등, 1981), 불응성 빈혈(refractory anemia) 및 골수섬유증(Udoji 및 Razavi, 1975) 등이 보고 되어있고 그 이외에 신질환, 만성 신 부전증 (Peart 및 Ellis, 1975; Ellis 및 Peart, 1976; Ellis 등, 1977), 신질환과 무관한 골연화증, 간경변증, 췌양성 대장염, 및 진선 등의 피부 질환도 보고되어있다. 그 밖에 장기 당뇨병 환자의 말초 신경의 손상 부위나 von Recklinghausen 병의 신경섬유종증 부위, 이염색백질뇌질(metachromatic leukodystrophy) 몇 예에서 비만 세포가 국소적으로 축적되어 있다는 보고도 있다(Olsson, 1971).

본 검색에서는 골수 내 비만 세포의 증가가 혈액 질환을 가진 환자의 일상 골수 검사에서 6.82%의 빈도로 비교적 드물지 않게 볼 수 있었고 특히 철결핍성 빈혈, 재생 불량성 빈혈과 관련이 있었다.

Yoo(1978)나 Prokocimer(1981) 등의 보고와는 달리 급성 백혈병 35예와 만성 골수성 백혈병 9예 모두에서 전혀 비만세포의 증가를 볼 수 없었고 임파종 32예와 Hodgkin의 임파종 5예에서도 골수 전이와 무관하게 1예에서만 증가되어 있었다.

Johnstone(1954)은 골수 내 비만세포증가와 세포 충실성은 무관하다고 했는데 본 검색에서는 χ^2 검정을 했더니 유의 수준 $\alpha < 0.05$ 로 통계학적으로 유의한 차이가 있어서 hypercellular 할수록 비만 세포의 증가가 없고 hypocellular 할수록 비만 세포의 증가가 보다 흔히 관찰되었다. Paff 등(1947)이 개의 비만세포종양을 조직 배양했더니 비만세포를 제외한 다른 세포 성분은 자라지 못하는 것을 보고 heparin이 다른 세포의 성장을 저해한다는 가설을 제시했고 Bremy나 Fadem(1951)의 보고도 이를 뒷받침하고 있다. 본 검색 결과도 상기 가설을 지지한다고 볼 수 있겠다.

Kathleen 등은 골수섬유증이 있는 부위에서 비만세포가 더 많이 보인다고 했고 Udoji(1975) 등은 골수섬

유증에서 비만세포가 심하게 증식한 1예를 보고하고 있으나 저자는 섬유증이 있었던 모든 예에서 전혀 그런 경향을 볼 수 없었고 오히려 비만세포를 거의 볼 수 없었던 경우가 더 많았다. Wichmann(1955)이 상처의 치유와 같은 복원과 기질화 과정에서 비만세포의 수가 골수섬유증의 활동기에는 증가했다가 점차로 감소된다고 설명했듯이 본 검색에 포함된 섬유증 등이 활동을 지난 것 들어있기 때문이 아닌가 사료된다.

결 론

골수 내 비만세포의 양적 증가를 보이는 질환과 그 상대적인 빈도를 알기 위해 골수 생검 절편 220예를 이색 염색(metachromatic staining)하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 비만세포는 조혈 세포사이와 지방구 사이, 혈관 주위 등에 산만하게 흩어져 있었다.
2. 비만세포는 220예 골수 절편 중 15예(6.82%)에서 증가되어 있었다.
3. 골수 내 비만세포 수가 정상인 군과 증가된 군 사이에는 세포충실성에 있어서 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).
4. 비만세포가 증가된 15예 중 재생불량성 빈혈이 6예, 철 결핍성 빈혈이 3예, 그리고 원인불명열, 거비증, 전신성 홍반성 낭창(SLE), dysmyelopoietic syndrome, 전신 세균 감염증, 골수 전이가 없는 임파종 등이 각각 1예 씩이었다.
5. 재생 불량성 빈혈 환자 30예 중 11예가 I군, 13예가 II군, 4예가 III군, 2예가 IV군이었다.
6. 백혈병 환자 44예 중 비만세포의 증가를 보인 예는 하나도 없었다.
7. 비만세포의 증가와 철분 함량, 및 M:E ratio와는 관련이 없었다.
8. 골수 내 비만세포가 증가된 모든 예에서 빈혈이 공통적으로 관찰되었으나 빈혈의 심한 정도와 비만 세포의 증가와는 아무런 상관 관계가 없었다.

—ABSTRACT—

The significance of tissue mast cells in human bone marrow

Myung Hee Lee, Han Ik Cho and Sang In Kim

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Seoul National University and Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Quantitative variations in bone marrow mast cells have been observed in a wide variety of hematologic disorders, as well as in several nonhematologic disease states.

However, the frequency and significance of this phenomenon in the bone marrow has not yet been accurately determined. In an attempt to define the disorders associated with an increase in bone marrow mast cells and to assess the relative incidence of this finding, we examined 220 bone marrow sections obtained at the Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital for 7 months from Jan. 1982 to July 1982. Mast cells were adjudged by the metachromatic staining of their cytoplasmic granules and counted in 20 fields under dry high power ($\times 400$). The 220 sections were divided into four groups according to the mast cell counts/HPF.

Group I : 0/HPF	} Normal
Group II : 0 <, <5/HPF	
Group III : 5 ≤, <10/HPF	} increased
Group IV : ≤10/HPF	

The results obtained were as follows:

1. The mast cells were irregularly dispersed between hemopoietic cells, fat globules and around blood vessels.
2. Mast cells were increased in 15 (6.82%) out of 220 bone marrow sections.
3. There was statistically significant difference between the groups having increased number of mast cells and having normal number of mast cells in cellularity ($p < 0.05$).
4. Of the 15 patients belonging group III (12 case) and IV (3 case), six had aplastic anemia, three

had iron deficiency anemia, and each one with systemic lupus erythematosus, hypersplenism, pre-leukemic syndrome, FUO, systemic bacterial infection, and malignant lymphoma without bone marrow metastasis.

5. Of the 30 patients who had aplastic anemia, eleven were group I, thirteen were group II, four were group III and two were group IV.

6. None of the 44 patients with leukemia have (AML 23, CML 9, ALL 12) increased mast cells.

7. There was no consistent relationship between the presence of increased number of mast cells and iron contents, and M:E ratio.

8. In group III and IV, anemia was the sole common factor, but there was no significant relationship between the degree of anemia and the presence of increased number of mast cells.

REFERENCES

- Anderson, T.J.: *Mast cells in parathyroid glands of hyperparathyroidism. J. Clin. Pathol.*, 27:31-, 1974.
- Archer, R.K.: *The mast cell. J.R. Soc. Med.*, 73:318-, 1980.
- Asboe-Hansen, G.: *Mast cells in health and disease. Bull. N.Y. Acad. Med.*, 44:1048, 1968.
- Bowers, H.M., Mahapatro, R.C. and Kennedy, J.W.: *Number of mast cells in the axillary lymph nodes of breast cancer patients. Cancer*, 43:568-, 1979.
- Colvin, R.B. and Dvorak, H.F.: *Basophils and mast cells in renal allograft rejection. Lancet*, 9:212-, 1974.
- Demis, J.D.: *The mastocytosis syndrome: clinical and biological studies. Ann. Intern. Med.*, 59:194-, 1963.
- Dexter, T.M., Stoddart, R.W. and Quazzazs, T.A.: *What are mast cells for? Nature*, 291:110-, 1981.
- Dropp, J.J.: *Mast cells in the human brain. Acta Anat.*, 105:505-, 1979.
- Ellis, H.A., Peart, K.M. and Pierides, A.M.: *Effect of renal transplantation on marrow mast cell hyperplasia of chronic renal failure. J. Clin. Pathol.*, 30:960-, 1977.
- Ellis, H.A. and Peart, K.M.: *Iliac bone marrow mast cells in relation to the renal osteodystrophy of*

- patients treated by hemodialysis. *J. Clin. Pathol.*, **29**:502-, 1976.
- Fadem, R.S.: *Tissue mast cells in human bone marrow. Blood*, **6**:614-, 1951.
- Fallon, M.D., Whyte, M.P. and Teitelbaum, S.L.: *Systemic mastocytosis associated with generalized osteopenia. Human Pathol.*, **12**:813-, 1981.
- Frame, B. and Nixon, R.K.: *Bone marrow mast cells in osteoporosis of aging. N. Engl. J. Med.*, **279**:626-, 1968.
- Frankel, S., Reitman, S. and Sonnenwirth, A.C.: *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, Volume 1, p.700, St. Louis, C.V. Mosby, 1980.*
- Isaacson, P.: *Mast cells in benign nerve sheath tumors. J. Pathol.*, **119**:193-, 1976.
- Johnstone, J.M.: *The appearance and significance of tissue mast cells in human bone marrow. J. Clin. Pathol.*, **7**:275-, 1954.
- Kammen, E.V.: *Generalized mastocytosis. Acta Haematol.*, **52**:129-, 1974.
- Kitamura, Y. et al.: *Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. Nature*, **268**:442-, 1977.
- Miecznik, B.: *Mast cells in the cytology of nasal mucosa: a quantitative and morphologic assessment and their diagnostic meaning. Ann. Allergy*, **44**:106-, 1980.
- Nabel, G., Galli, S.J., Dvorak, A.M. Dvorak, H.F. and Cantor, H.: *Inducer T lymphocytes synthesize a factor that stimulates proliferation of cloned mast cells. Nature*, **291**:332-, 1981.
- Nagao, K., Yokiro, K. and Aronson, S.A.: *Continuous lines of basophil/mast cells derived from normal mouse bone marrow. Science*, **212**:333-, 1981.
- Nixon, R.K.: *The relation of mastocytosis and lymphomatous disease. Ann. Intern. Med.*, **61**:856, 1966.
- Olsson, V.: *Mast cells in human peripheral nerve. Acta Neurol. Scand.*, **47**:357-, 1971.
- Paff, G.H., Bloom, F. and Reilly, G.: *The morphology and behavior of neoplastic mast cell cultivated in vitro. J. Exper. Med.*, **86**:117-, 1947.
- Parmley, R.T., Spicer, S.S. and Wright, N.J.: *The ultrastructural identification of tissue basophils and mast cells in Hodgkin's disease. Lab. Invest.*, **32**:469-, 1975.
- Peart, K.M. and Ellis, H.A.: *Quantitative observations on iliac bone marrow mast cells in chronic renal failure. J. Clin. Pathol.*, **28**:947-, 1975.
- Polat, C.: *Circadian variation in the structure of mast cells. Acta Anat.*, **108**:443-, 1980.
- Prokocimer, M. and Polliack, A.: *Increased bone marrow mast cells in preleukemic syndromes, acute leukemia, and lymphoproliferative disorders. Am. J. Clin. Pathol.*, **75**:34-, 1981.
- Quaglino, P.C.D. et al.: *Cytological and clinical aspects of tissue mast cell leukemia. Br. J. Hematol.*, **45**:5-, 1980.
- Sale, G.E. et al.: *Marrow mast cell counts do not predict bone marrow graft rejection. Human Pathol.*, **12**:605-, 1981.
- Savage, R.A. et al.: *Mast cells in aplastic anemia. Human Pathol.*, **10**:242-, 1979.
- Udoji, W.C. and Razavi, S.A.: *Mast cells and myelofibrosis. Am. J. Clin. Pathol.*, **63**:203-, 1975.
- Wichmann, B.E.: *The mast cell count during the process of wound healing: an experimental investigation on rats. Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl.*, **108**:1-, 1955.
- Williams, G.T.: *Tissue mast cells in human bone marrow. Am. J. Clin. Pathol.*, **22**:1039-, 1952.
- Yoo, D., Lessin, L.S. and Jensen, W.N.: *Bone marrow mast cells in lymphoproliferative disorders. Ann. Intern. Med.*, **88**:753-, 1978.