

비장의 원발성 악성림프종 1예 보고

서울대학교 의과대학 병리학교실

이 병 두·지 제 근·이 상 국

서울대학교 의과대학 일반외과학교실

김 진 복

= Abstract =

Primary Splenic Lymphoma

—A case report—

Byung Doo Lee, M.D., Je G. Chi, M.D. and Sang Kook Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

Jin Pok Kim, M.D.

Department of General Surgery, College of Medicine, Seoul National University

Primary malignant lymphoma of the spleen is uncommon neoplasm, approximately 100 substantiated cases having been reported in the literature. We report one case of primary malignant lymphoma of the spleen in a 45-year-old man, who was presented with pain in the left upper abdomen together with weight loss and hepatosplenomegaly.

Laboratory findings revealed no specific abnormalities. Abdominal computed tomography revealed a huge splenic mass. A splenectomy was done.

Removed spleen weighed 1,045 gm and 18 cm in maximum cross. Cut sections showed a large solitary mass replacing almost entire spleen. Multiple irregular areas of necrosis were present. Light microscopic feature was compatible with primary malignant lymphoma of histiocytic type(Rappaport), and large non-cleaved(Lukes-Collins). Electron microscopic findings revealed plump cytoplasm, smooth and regular nuclear margin, heterochromatin aggregates along the nuclear membrane, and prominent nucleoli. There was no evidence of lysosome, phagosomes or erythrophagocytosis. These features were thought to be compatible with B-cell lymphoma.

서 론

비장의 종양은 맨처음 Weichselbaum(1881)¹⁾에 의해서 세집단으로 분류되었다. 즉 방추상세포 육종, 내피세포 육종, 그리고 림프 육종이었다. 그후 Smith & Rusk(1923)²⁾가 방대한 문헌조사를 통해서 비장의 악성종양 102예중 22예를 림프육종으로 기술한바 있다.

그 이후 1943년 Hausmann & Gaarde 가³⁾ 1예를 보고 하기까지 12예가 추가 보고되었으며, 1950년 Gordon & Paley⁴⁾의 림프육종 1예 보고까지 8예가 추가 보고 되어 총 189예의 원발성 악성종양중 42예의 림프육종이 보고되었다. 그후 1962년까지 원발성 악성종양 10예가 추가 보고되었는데 망상 세포육종(Reticulum cell sarcoma)이 5예, 림프육종이 4예였다(Das Gupta et al, 1965)⁵⁾. 한편 Mayo Clinic에서 1946년부터 1963

접 수 : 1982년 12월 10일

년까지 49예의 비장림프종을 보고했는데 망상 세포육종은 12예였으며, 림프모세포종(lymphoblastic type)이 11예, 림프세포형(lymphocytic type)이 8예, 혼합형(mixed type)이 5예였고, 나머지는 호지킨씨병(Hodgkin's disease)이었다(Ahmann et al, 1965)⁶⁾.

본 저자들은 비장의 원발성 악성림프종 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 보 고

45세된 남자가 두달동안에 걸치는 좌상복부의 통증을 주소로 서울대학교 병원에 입원하였다. 이 통증은 지속적이었으며, 열으로 누울때 그리고 밤에 더욱 심했다. 체중감소가 다소 있었으며 발열은 없었다. 과거력상 특기할 사항은 없었다.

이학적 검사상, 간장비대가 약 1횱지 정도로 늑골하단 밑으로 촉진되었으며 비장은 약 2횱지 정도로 만져졌다. 흉부 단순촬영 및 복부촬영에서 좌측 횱격막이 끌어 올려진 소견을 보였고, 좌상복부에 종괴의 음영이 보였다. 단층전산 촬영상 이 좌상복부에 크고 고형인 종괴가 관찰되었는데 이 종괴는 혈관 조영술에서 혈관이 별로 없었다. 이학적 검사상 증대된 림프절은 아무데도 없었으며, 기타 방사선 촬영상 이상소견을 보이지 않았다. 검사실 소견상에도 빈혈이나 백혈구이상 없었으며, Hemoglobin 15.7 gm%, W.B.C는 8,200/mm³였다. CEA는 10.2 ng/ml였으며, α -feto-protein은 5 ng/ml 이하였다.

비장의 원발성 악성종양이라는 임상진단 아래 시립개부술을 시행하였다. 비장은 큰 종괴를 포함하고 있었고, 횱격막의 일부도 종괴에 침윤되어 있었다. 그러나 복강내의 다른곳은 증대된 림프절을 보이지 않았다. 비장절제를 시행하였다.

절제된 비장(S 81-13717)은 크기가 18×15×9 cm이었으며 무게는 1,045 gm이었다. 비장은 그 전체 윤곽이 유지되어 있으면서 몇군데 회백색의 응기를 나타내었으며 피막의 파열은 없었다. 절단면은 회백색의 튀어오르는 종괴로 대부분 대치되어 있었으며 비문부의 피막도 침윤되고 있었다. 비문부의 림프절도 종양 침윤을 보였다. 종양 부위부위에 피사가 현저하였다.

광학현미경 소견상 종양은 산재성으로 주로 크고 불규칙한 세포들로 구성되었으며, 종양 개세포들은 비교적 세포질을 많이 함유하여 Methyl Green Pyronin (M.G.P.)염색 및 PAS염색상 음성 내지 약양성이었다. 핵은 비교적 부드러운 경계면을 보이며 다소 핵막

이 두터워 보였으며 주름이나 균열은 대부분에서 관찰되지 않았다. 이염색질(heterochromatin)이 핵막을 따라 뭉쳐지거나 모여서 배열되어 있는 것으로 보였고, 따라서 전체적인 핵모양은 수포성(vesicular)으로 보였다. 핵소체가 뚜렷하고 어떤 곳에서는 두꺼운 갖는 경우도 있었다. 또한 핵분열이 흔히 관찰되었고, 종양에 따르는 케사도 현저하였다. 따라서 Rappaport의 분류에 따라 조직구형 악성 림프종(histiocytic type)으로 생각하였으며, Lukes-Collins의 분류로는 여포중심부세포성 림프종(follicular center cell lymphoma)중 large non-cleaved 형으로 생각하였다.

전자 현미경상 종양 세포는 풍부한 세포질내에는 미토콘드리아, R.E.R 등 기낭질(organelle)들이 비교적 많이 관찰되었다. 그러나 phagosome 또는 탐식작용은 관찰할 수 없었다. 핵은 비교적 원형을 이루며 세포질 중앙에 위치하고 있었고, 주름이나 균열이 거의 관찰됨이 없이 부드러운 핵막을 형성하고 있었다. 핵막을 따라 이 염색질들이 뭉쳐서 배열되어 있어 광학현미경으로 관찰된 다소 두터운 핵막을 뚜렷이 확인할 수 있었다. 또한 핵소체가 크고 뚜렷하였고 3개까지 관찰되는 세포도 있었다. 한편 각 종양세포들 사이에는 손가락 모양으로 서로 엉켜있는 세포질들이 차있는데 이들은 종양세포들의 세포질과 연결이 없었다. 따라서 비종양성 망상세포들이 종양에 따르는 이차적 활성화를 보이는 것으로 판독하였다.

고 찰

비장에 생기는 원발성 악성림프종의 연령분포를 보면 Ahmann(1966)등의⁶⁾군에서는 87%가 40세 이상이었고 평균 56세였다. Long & Aisenberg(1974)는⁷⁾ 37세에서 71세의 연령분포를 관찰하였고 평균연령은 58세였다. 본 예는 45세였다. 남녀비는 큰 차이가 없어서 Ahmann 등⁶⁾의 군에서는 29 : 20, Long & Aisenberg⁷⁾의 경우 7 : 8이었다. 증상 및 증후군 가장 많은 것이 권태 식욕부진 체중감소였고 그 다음이 복부 또는 좌측늑골 하단부의 통증, 발열, 야한(night sweat), 복부팽만감 등이었다(Ahmann et al)⁶⁾. 어느 경우에는 전혀 증상이 없는 예도 있었다(Long & Aisenberg)⁷⁾. 본 증례에서는 좌상복부의 통증과 체중감소가 있었다.

수술당시 비장의 평균무게는 Long & Aisenberg⁷⁾의 예들에서는 1,150 gm 이었고, Ahmann 등⁶⁾의 군에서는 1,528 gm 이었는데 여포형(follicular type)이 1,705 gm 미만형이 1,310 gm 이었다. 그러나 무게차가 심해

서 160 gm에서 5,100 gm까지 보고되었다. 본예는 1,045 gm이었고 미만형의 평균무게에 가까웠다. 한편 Ahmann 등⁶⁾은 절단면의 육안소견을 네가지 형으로 분류하였는데, 균질성(homogeneous) 17예, 속립성(miliary) 18예, 다수종괴형(multiple masses) 9예, 고립종괴형(Solitary mass) 4예였다. 이 고립종괴형은 직경이 7 cm에서 14 cm이었고, 무게는 340 gm에서 1,500 gm이었는데, 본예의 경우는 이 고립종괴형에 속하는 것으로서, 직경이 18 cm, 무게가 1,045 gm이었다. 이형의 조직학적 소견은 3예가 망상세포 육종 즉 Rappaport의 조직구형 악성림프종이었고, 1예가 호지킨씨 병이었다. 이 4예 전부가 장기를 미만성으로 침윤하고 있었는데 본예의 경우도 조직구형악성림프종으로서 육안 및 조직학적 소견이 부합되는 것으로 여겨진다.

Ahmann 등⁶⁾은 또 자기들의 49예를 임의로 3병기(stage)로 분류했는데 제 1기는 종양이 비장에만 국한된 경우, 제 2기는 비장과 아울러 비문부의 임파절까지 전진된 경우, 제 3기는 비문부를 넘어서서 다른 임파절을 침범하는지 간장을 침범하는 경우였는데, 8예를 제외하고는 모두 제 3기였다. 본예의 경우 종양이 비장과 아울러 비문부의 림프절까지 침윤하고 있었고 횡격막과 흉강이 종괴와 유착이 되어 있고 결절모양을 만들어 제 2기를 넘어서는 것으로 생각되나 간장이 육안적으로 정상이었고 다른 림프절도 이상이 없어 제 3기라고는 할 수 없겠다. 한편 본예에서는 비장의 악성림프종이 원발성인지 아니면 속발성인지를 규명해야 할 문제점이 대두된다. Das Gupta(1965) 등⁸⁾은 원발성임을 결정하는데 있어 엄격한 기준을 제시했는데,

첫째, 첫증상이 비장종대와 또 이와연관된 기계적 장애(mechanical discomfort)이어야 한다는 점.

둘째, 임상적, 생화학적, 혈액학적, 방사선과적검사를 통해서 다른 장기에 병소가 없음을 확인해야 하는 점.

셋째, 개부술시 복강내를 관찰하여 간생검상 종양침윤이 없음과 장간막 내지 대동맥주위(paraaortic) 림프절에 림프종의 증거가 없어야 하는 점.

넷째, 원발성 비장 림프종으로 진단한후 다른 장기에 같은 병변을 발견하기 까지 적어도 6개월은 지나야 하는 점들을 기준으로 세웠다. 본예는 위의 기준을 전반적으로 만족시키고 있어 원발성으로 생각된다.

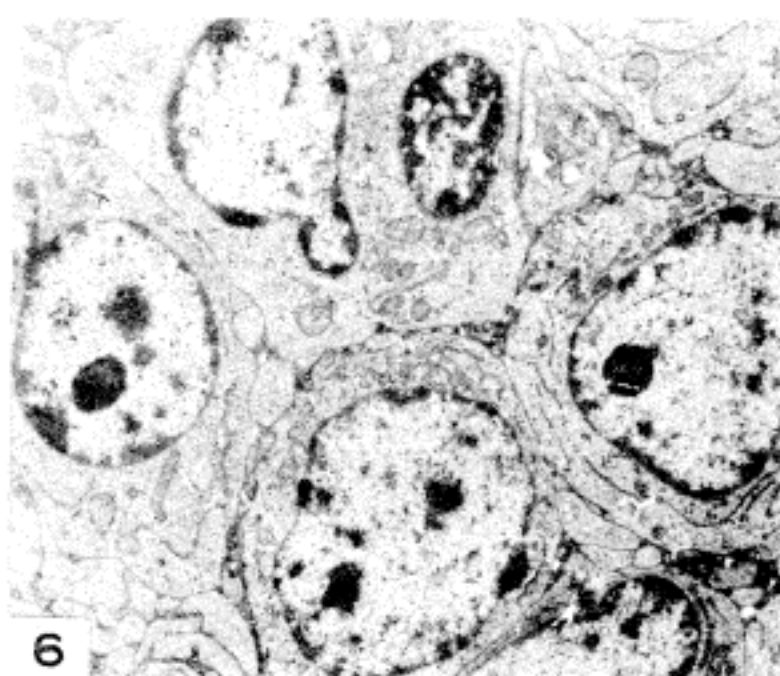
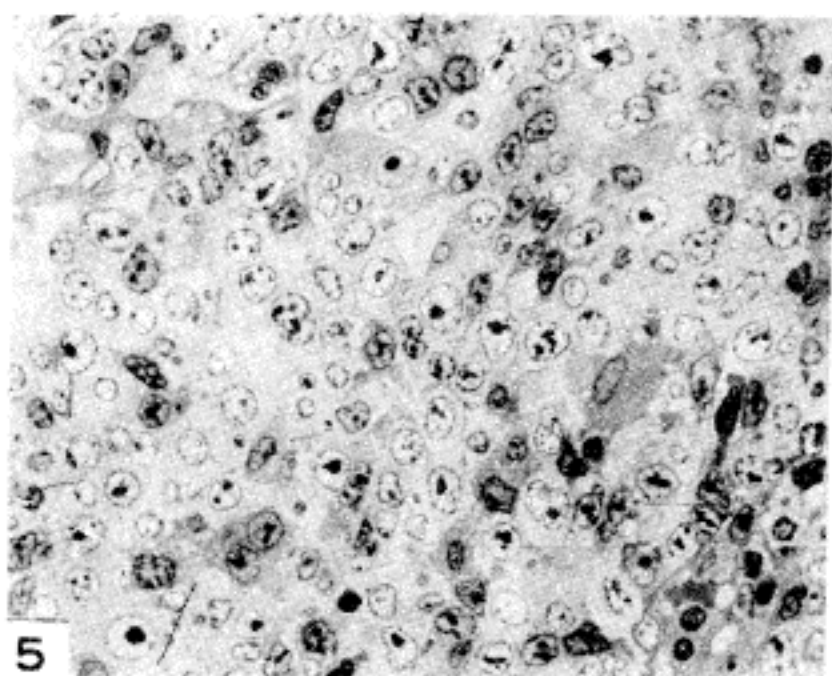
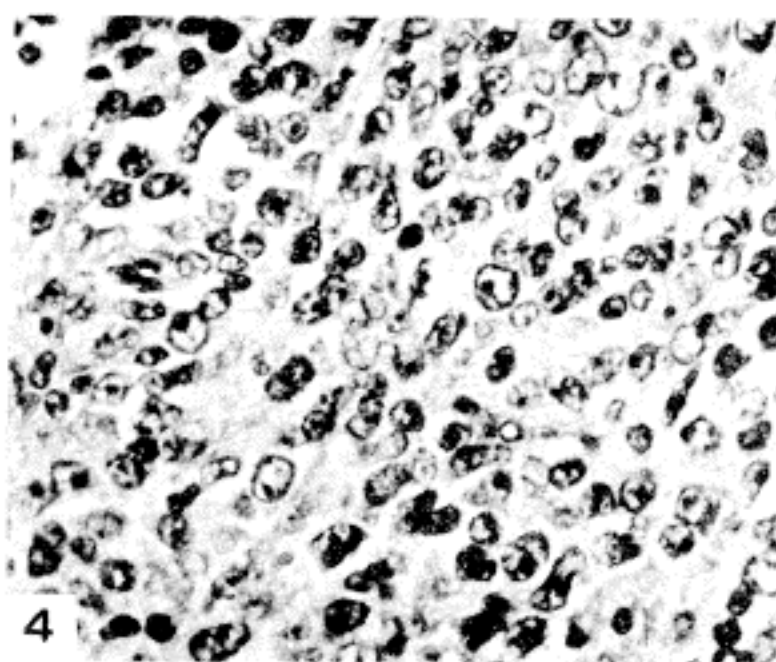
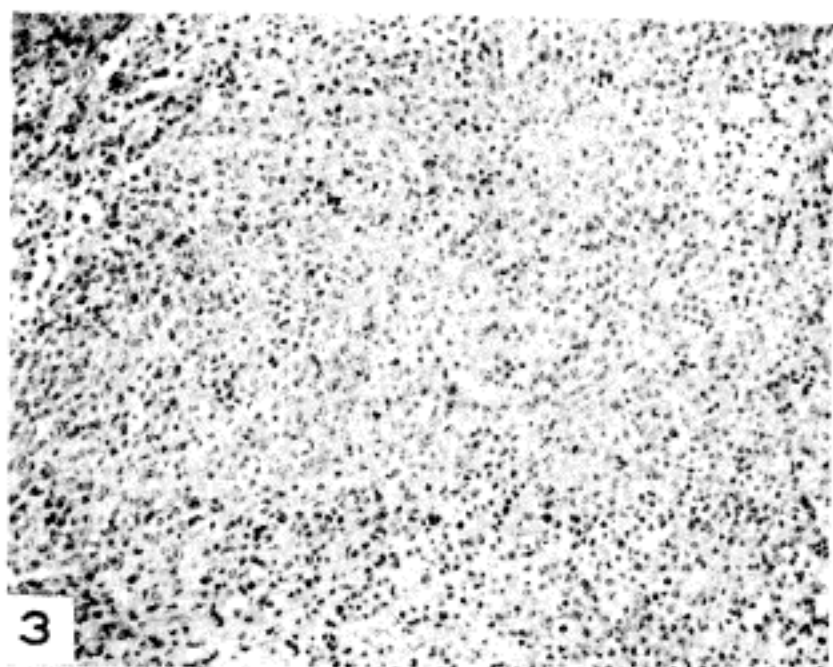
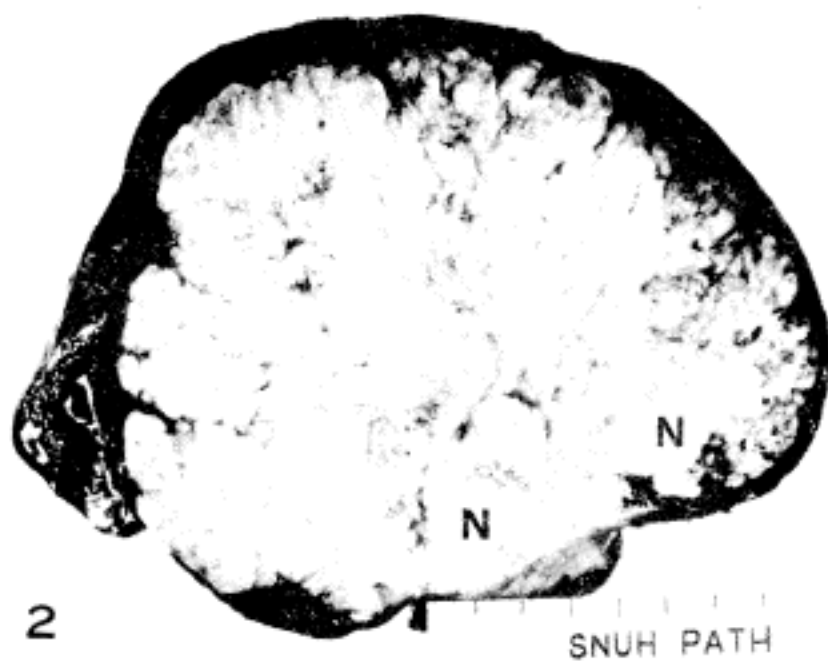
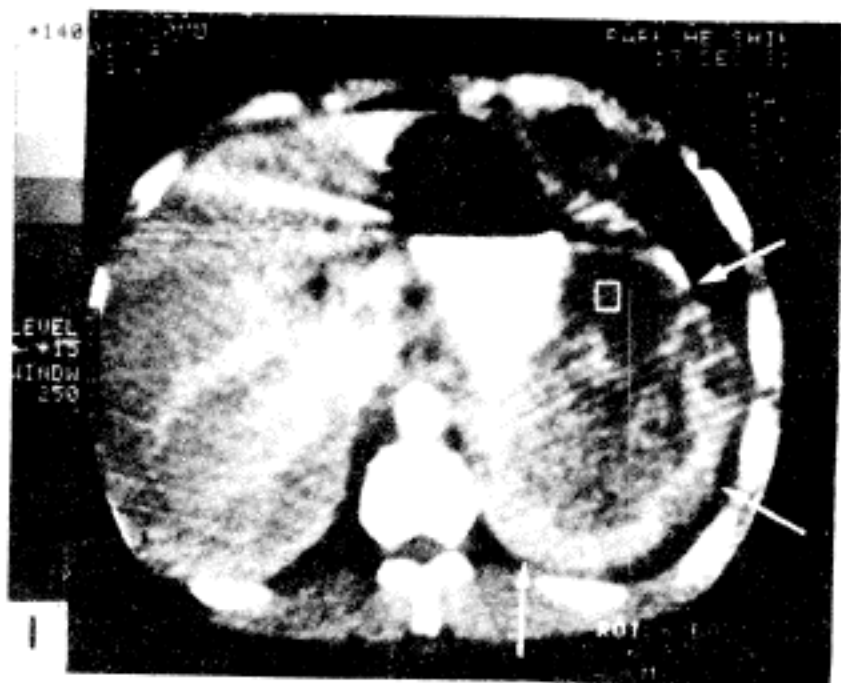
조직학적 소견은 Rappaport 분류에 의한 조직구형 악성림프종으로 생각하였고, Lukes-Collins 분류에 의하면 여포 중심세포형 악성림프종 중 "large non-cleaved"형에 속하였다. 곧 큰세포들로 구성되며 그 세포

질이 풍부한점, 핵이 크고 수포성(vesicular)이며 주름이 적은점, 적혈구 탐식현상의 부재, 뚜렷한 핵소체 등의 관찰이 이 진단을 가능케했다. 특히 핵의 균열(cleavage)의 비율이 아주 적어서 광학현미경 관찰로도 진정한 의미의 조직구형 악성림프종의 가능성을 배제할 수 있었다(van der Valk, 1981)⁹⁾. 그러나 이 관찰의 정오를 확인하기 위해서 조직화학검사 및 특수 염색을 시행하였다. M.G.P(methyl Green Pyronin)염색에서 호피로닌성(Pyroninophilia)이 뚜렷하지 않았고, non-specific esterase 염색은 조직구성 수성망상증(Histiocytic medullary reticulosis)으로 진단된 부검예의 비장절편을 기준으로 시행했으나 둘다 음성이어서 도움을 받지 못했다. PAS 양성 세포내소구(cytoplasmic globule)도 뚜렷하지 않았다. Parker(1978) 등⁹⁾의 연구에서는 B형 세포계열에서 강한 호피로닌성을 나타냈고, 한편 PAS 양성 세포내소구는 뚜렷하지 않았다. 따라서 본예가 보이는 소견으로서는 이 악성림프종이 B형세포 계열인지 T형세포 계열인지 감별하기가 어려웠다.

B형세포와 T형세포계열 간의 감별 또는 종양성 조직구-단핵구의 식별을 전자현미경 검사를 통해서 하려는 시도가 많이 이루어지고 있다(van der Valk et al, Hun Kim et al, Parker et al, Henry)⁸⁻¹¹⁾. 본예의 전자현미경 관찰 결과는 보고된 문헌들의 결과와 부합하였다. 즉 B형세포 계열의 특성을 보이는 것으로서, 세포질이 풍부하고 그 중앙에 위치한 핵은 부드럽고 규칙적인 표면을 유지하였다. T-형세포 계열의 특징인 핵막의 깊은 함몰(indentation)같은 불규칙성은 관찰되지 않았다. 핵소체가 크고 그 숫자가 많은 것, 이성염색질(Heterochromatin)의 덩어리가 다양한 크기로 핵막을 연하여 배열되는점, RER, 미토콘드리아 등 기능질(organelle)들이 비교적 다수 관찰되는 것등 본예의 소견 모두가 B형 세포계열의 특성에 부합하였다(Parker et al, 1978)⁹⁾.

한편 조직구의 경우는 리소좀(lysosome), 탐식체(phagosome), 적혈구 탐식작용등을 대체적으로 관찰할 수 있는데 본예에서는 관찰할 수 없었다. 게다가 핵막의 깊은 함몰이 없어서 종양성 조직구의 가능성을 배제하였다(van der Valk, 1981)⁹⁾. 부가적으로 조직구에서는 기능질(organelle)이 아주 풍부한 것으로 알려져 있고 핵의 위치도 세포중앙에서 벗어나는 것으로 되어있다.

한편 다수의 손가락 같은 돌기들이 서로 얽혀서 종양 세포면과 연해 있었다. 그러나 이들은 종양세포질



과 연결이 없어서 종양세포의 부분이라 할 수 없고 비
종양성 망상세포(reticulum cell)들로 생각되었다. 이
망상세포에 대해서 4가지의 형이 알려져 있는데 수지
상 망상세포(dendritic reticulum cell)가 B지역에 국
한되어 있고, 지상돌기형 망상세포(interdigitating
reticulum cell)는 T지역 및 흉선수질(thymic medulla)
에 존재하는 것으로 보고되어 있다. 그외에 섬유아세
포성 망상세포(fibroblastic reticulum cell)와 조직구
형 망상세포(histocytic reticulum cell)가 있다(Müller
et al, 1981)¹²⁾ Henry(1975)¹¹⁾는 이 세포들이 모세혈
관 내피(capillary endothelium)에서 비롯되는 것으로
시사했다.

한편 악성림프종에서 보이는 삼출성 대식구(exudative
macrophage)에서는 대개가 세포표면에 주름장식모양
(ruffling) 및 거치른 융기상윤곽(ridge-like profile)을
가지는 것으로 보고되고 있다(Sokol et al, 1979)¹³⁾.

결 론

저자들은 45세 남자에서 발견된 원발성 비장 악성림
프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는
바이다.

본예는 좌상복부의 통증을 주소로 체중감소를 동반
하였으며, 이학적 및 검사소견상 비장 및 간장종대 외
에는 이상이 없었다.

절제된 비장종양의 무게는 1,045 gm 이었고 장경이
18 cm 이었다. 수술당시 비문부 임파절의 침윤과 횡격
막 및 흉강과의 유착 외에는 다른 장기에로의 침범이
관찰되지 않아 원발성 종양으로 생각되었다. 종양의 절
단면 소견은 고립종괴형(Solitary mass)이었고 비장의
거의 전부가 종양으로 대체되고 있었다.

조직학적 소견은 Rappaport 분류로는 조직구형 악성
림프종(Malignant lymphoma, histiocytic type)이었
고, Lukes-Collins 분류로는 여포중심세포성 악성림프
종 중 "large, non-cleaved"형으로 판독 하였다. 전자
현미경 검사소견상 B형세포계열의 특성을 나타내고
있어 광학현미경적 진단을 뒷받침 해주었으며, 따라서
T형 세포계열의 림프종 및 진정한 의미의 조직구형
림프종의 가능성을 배제하였다.

(본 논문을 내기까지 도와주신 신성식 선생님과 특수염색 및
전자 현미경 검사를 하는데 힘써 주신 이덕택, 김수성 선생님들
께 감사드립니다.)

참 고 문 헌

- 1) Weichselbaum A: *Bitrage zur Geschwulstlehre. Arch Pathol Anat* 85:554, 1881
- 2) Smith CE and Rusk GY: *Endothelioma of the Spleen; a Study of Two Cases with Review of the Literature of Primary Malignancies of the Spleen. Arch Surg* 7:371, 1923
- 3) Hausman PF and Gaarde FW: *Malignant neoplasms of the spleen. Surgery* 14:246, 1943
- 4) Gordon JD, Paley DH: *Primary malignant tumors of the spleen. Surgery* 29:907, 1951
- 5) Das Gupta T, Coombes B, Brasfield RD: *Primary malignant neoplasms of the spleen. Surg Gynecol Obstet* 120:947, 1965
- 6) Ahmann DL, Kiely JM, Harrison Jr EG, Payne WS: *Malignant lymphoma of the spleen. Cancer* 19:461, 1966
- 7) Leng JC, Aisenberg AC: *Malignant lymphoma diagnosed at splenectomy and idiopathic splenomegaly. A clinicopathologic comparison. Cancer* 33:1054, 1974
- 8) van der Valk DP, te Velde J, Jansen J, et al: *Malignant lymphoma of true histiocytic origin: Histiocytic sarcoma Virchows Arch. (Pathol Anat)* 391:249, 1981
- 9) Parker JW, Taylor CR, Pattengale PK et al: *Morphologic & cytochemical comparison of Human lymphoblastoid T-cells & B-cell lines; light & electron microscopy. J Natl Cancer Inst* 60:59, 1978
- 10) Kim H, Pangalis GA, Panyne PC, et al: *Ultrastructural identification of neoplastic histiocytes-monocytes Am J Path* 106:204, 1982
- 11) Henry K: *Electron microscopy in the non-Hodgkin's lymphomata. Br J Cancer suppl* II 73: 31, 1975
- 12) Müller HK, Hermelink and Schwarting H: *Functional studies on histiocytic & interdigitating reticulum cells from human lymphoid tissue. Virchows Arch (cell pathol)* 37:217, 1981

Legends for Figures

- Fig. 1. Abdominal computed tomography revealed a huge splenic mass(arrows).
- Fig. 2. Cut surface of the spleen showed a large solitary mass replacing almost entire spleen. Multiple irregular areas of necrosis(N) is noted.
- Fig. 3. Photomicrograph of the tumor showing a diffuse infiltration of atypical lymphocytes with vesicular nuclei(H&E, $\times 100$).
- Fig. 4. Higher magnification of Fig. 3 showing individual cells with plump cytoplasm, round and regular membrane with prominent nucleoli(H&E, $\times 400$).
- Fig. 5. Thick section of electron micrography, showing large non cleaved cells with prominent nucleoli (Toluidin Blue $\times 400$).
- Fig. 6. Electron micrograph of tumor cells showing smooth and irregular nuclear margin, heterochromatin aggregates along the nuclear membrane, and prominent nucleoli. In the cytoplasm, organelles are relatively well developed. Dendritic reticulum cells are noted among the tumor cells($\times 3,900$).