

호지킨병의 병리조직학적 검색

서울대학교 의과대학 병리학교실

신성식 · 지제근 · 이상국

서 론

1832년 Thomas Hodgkin이 처음 7예의 림프절의 종양을 보고하였고, 1865년 Wilks에 의해 이 종양에 대해 호지킨병(Hodgkin's disease)이라는 이름이 붙여졌다^{1,2)}. 호지킨병은 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)과는 구별되는 생물학적 및 병리학적 특성을 가지고 있기 때문에 그 종양세포의 기원에 대한 많은 연구가 있었으나 아직 확실히 밝혀져 있지 않다³⁻⁶⁾. 일반적으로 논의된 바에 의하면 종양세포는 Reed-Sternberg 세포 및 그에 준하는 대형의 단핵세포이고 여기에 부수되어 림프구의 침윤이 반응적으로 나타나는데, 이 림프구 침윤의 정도에 따라 크게 조직학적 유형이 나누어지고 있다^{7,8)}. 즉 림프구는 종양의 주된 세포라기보다 면역반응으로서 이것이 병의 예후에 영향을 주는 것이라고 알려져 있다.

종래의 호지킨병의 분류법으로 Jackson & Parker에 의한 것으로는 paraganuloma, granuloma, sarcoma로 구분하였고⁹⁾, 1966년 Lukes & Butler에 의하여 새로운 분류법이 제시되었으며¹⁰⁾, 그 후 Rye conference의 modification에 의해 약간 수정된 것이 현재 많이 쓰이고 있는 분류법이다¹¹⁾. 즉 이는 림프구 침윤의 정도와 조직학적 형태에 따라 lymphocyte predominance, nodular sclerosis, mixed cellularity 및 lymphocyte depletion형으로 나누어진다. 비호지킨림프종이 그 분류에 있어 많은 혼란이 있어온 데 비하여 호지킨병의 이 Rye 분류법은 그 보편타당성이 인정되어 현재 대부분의 병원에서 응용

되고 있고 임상적 관련이 좋은 것으로 증명되었다^{6,10,11)}.

한편 우리나라에서는 서구에 비하여 호지킨병의 역학적 양상이 약간 다른 것이 그동안의 보고예를 통하여 알려졌다¹²⁻¹⁵⁾. 그러나 그 이유에 대하여는 특별히 알려진 바가 없다.

저자들은 우리나라에서 호지킨병의 발생빈도 및 연령분포를 파악하고 조직학적 분류를 통하여 조직학적 분포 특성을 이해하여 임상연구의 기초자료를 제시하고자 이번 관찰을 하게 되었다.

재료 및 방법

재료는 1976년부터 1982년까지 7년간 서울대학교 의과대학 병리학교실에 있었던 42예의 호지킨병을 대상으로 하였다. 조직은 10% 포르말린에 고정 후 통상적인 표본제작과정을 거쳐 hematoxylin & eosin 염색을 하였고, 필요에 따라 periodic acid-Schiff, methyl green pyronin, reticulin 염색을 시행하였다. 이 들 42예의 호지킨병에 대하여 Lukes & Butler-Rye분류법을 적용하여 조직학적 분류를 하였고 연령 및 성별에 따른 분석을 하였으며 이것을 외국문헌에 나타난 통계와 비교하였다. 그리고 본 교실에서 시행된 비호지킨림프종의 검색결과와 호지킨병의 빈도를 비교하였다. 발생부위는 생검부위로 추정하였고 이는 병록과 검사의뢰서에 의존하였다.

관찰 결과

1) 조직학적 분포

각 조직학적 유형에 따른 분포는 그림1에 나타내었다. 가장 흔한 형은 mixed cellularity(MC)형으로 17예(40.5%)였고, lymphocyte depletion(LD)형이 12예(28.6%), lymphocyte predominance(LP)형이 7예(16.6%), nodular sclerosis(NS)형이 6예(14.3%)

접 수 : 1983년 8월 29일

* 본 논문의 요지는 1983년 6월 3일 10회 대한암학회 학술대회에서 발표하였음.

* 본 연구는 1981년도 서울대학교병원 임상연구비에 의해 이루어짐.

의 순이었다.

Lymphocyte predominance 형은 많은 수의 림프구가 있는 가운데 lymphocytic & histiocytic cell 이 많이 나타나며 전형적인 Reed-Sternberg 세포는 드물게 관찰되었다. 형질세포나 호산구는 드물고 괴사부위는 없었으며 결정형과 미만형이 모두 나타났다.

Nodular sclerosis 형은 두 가지 조직학적 특징을 가지는데 세포성분 중에 Reed-Sternberg 세포 이외에 lacunar cell 이 관찰되고 두꺼운 교원섬유대가 관찰되었다. MC 형이나 LD 형에서도 섬유화(fibrosis)에 의한 교원섬유대가 관찰되지만 이 교원섬유대가 매우 치밀하고 두꺼워 나머지 조직을 결절로 분리시킬 때에만 NS 형으로 분류하였다. lacunar cell 은 약호산성이거나 투명한 세포질을 가진 변형된 Reed-Sternberg 세포로서 소엽성 핵(lobulated nucleus)과 작은 핵소체를 가지고 있었다.

Mixed cellularity 형은 림프구가 LP 형과 LD 형의 중간 정도로 침윤되어 있으며 이외에도 호산구, 형질세포 및 중성구가 다수 섞여 관찰되었다. 특징적인 Reed-Sternberg 세포가 많이 나타나며 괴사부위와 섬유화된 곳도 드물지 않았다.

Lymphocyte depletion 형은 Lukes-Butler 분류에서 reticular 형과 diffuse fibrosis 형을 포함하는데 그 분류에서처럼 두 가지 아형으로 나눌 수 있었다. 전체적으로 소수의 림프구 침윤과 더불어 다수의 Reed-Sternberg 세포 및 비형성 단핵세포(atypical mononuclear cell)가 나타나고 배경에 미만성 섬유화가 있는 것이 특징적인 소견이었다. diffuse fibrosis 형에서는 세포충실성(cellularity)이 약하고 배경에 섬유화가 심한데 비하여 reticular 형에서는 보다 세포충실성이고 섬유화가 약하며 심한 핵의 다형성(nuclear pleomorphism)과 비형성 유사분열(atypical mitosis)이 많이 관찰되었다.

2) 연령, 성별분포 및 조직학적 유형과의 관계

연령 및 성별분포는 그림 2에 나타내었다. 성별분포는 남자가 35예, 여자가 7예로 남녀비는 5:1이었다. 연령의 범위는 5세부터 75세까지였고 평균연령은 35.1세였다. 연령별로 10대, 30대, 40대가 각각 10예로 두 개의 연령 peak 가 나타났다.

조직학적 유형에 따른 연령 및 성별의 분포는 표 1에 나타내었다. LP 형과 NS 형은 젊은 연령층에 많았고(평균연령 LP: 29.0, NS: 26.7), 이에 비하여

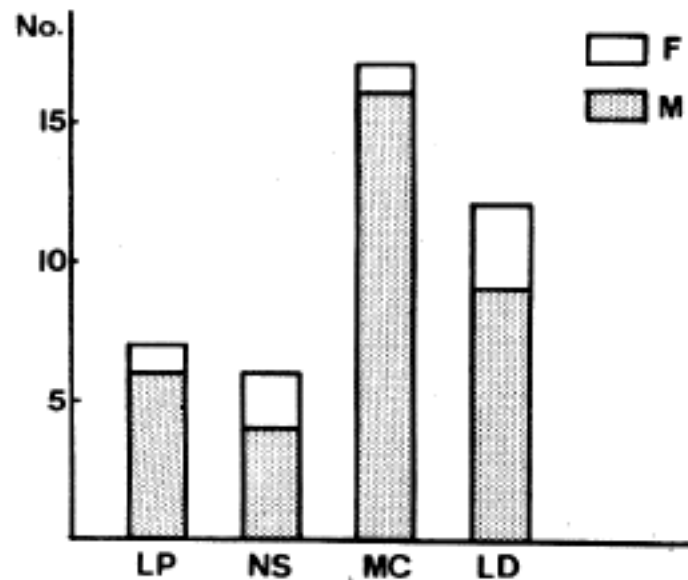


Fig. 1. Distribution of histologic type of Hodgkin's disease.

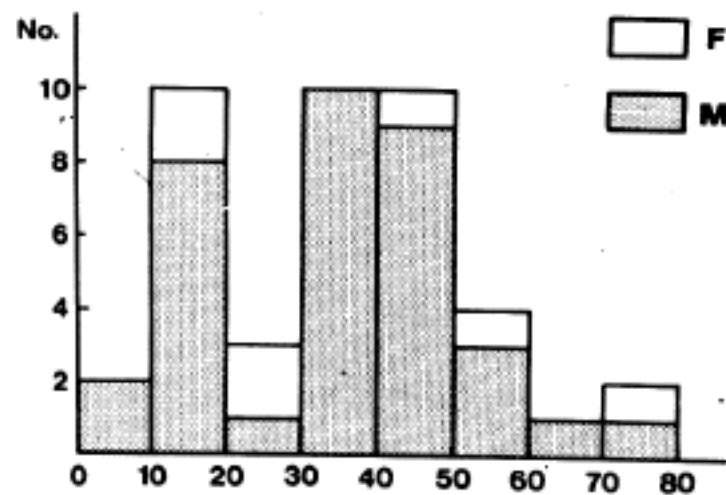


Fig. 2. Age distribution of Hodgkin's disease.

LD 형은 노년층에 주로 나타났다(평균연령: 48.8).

3) 발생부위

발생부위는 정확한 위치를 알기 어려운 경우가 많았고 생검부위로 추정하였다. 42예 중 38예가 림프절, 4예가 림프절 외의 곳이었다(표 2). 림프절의 부위는 경부가 27예로 가장 많았고 액와부 등에 많았으며 비장적출에 의하여 호지킨병이 처음 진단된 예도 2예 있었다. 림프절 외의 곳은 4예 모두 위장관이었는데 위, 공장, 회장 및 맹장에 각각 1예씩 있었다.

4) 비호지킨림프종과의 발생빈도 비교

본 교실에서 1976년부터 1980년까지 5년간 있었던 160예의 비호지킨림프종을 검색한 바 있는데¹⁶⁾ 같은 기간 중의 호지킨병은 25예로 비호지킨림프종 대 호지킨병의 비는 6.4:1이고, 호지킨병은 전체 악성

림프종의 13.5%를 차지하였다. 평균연령은 비호지킨림프종이 36.9세, 호지킨병이 35.1세 이었다.

고 찰

호지킨병은 비호지킨림프종과는 구별되는 독특한 조직학적 모습을 가지고 있다. 정상 림프구의 출현과 섬유화현상이 숙주의 면역반응이라는 설명과 부합되게 LP형과 NS형은 특히 좋은 예후를 보이며 치료에 대한 반응도 비호지킨림프종과 확연히 구별된다^{2,6,17,18}. 그런데 구미의 여러 통계에 의하면 호지킨병은 전체 악성림프종의 약 35~50%를 점하고 있는데 비하여¹¹⁻²¹, 본 검색에서는 13.5%로 매우 낮은 빈도를 보이고 있다(표 3). 이는 우리나라의 이미 발표된 다른 통계(10.0~17.5%)와도 대략 일치하는 것이며¹²⁻¹⁵, 42예라는 적은 증례수이기는 하나 한 기관의 축적된 통계이고 조직학적 검색을 일관성있게 시행하였기에 더욱 의미있다고 하겠다. 호지킨병의 빈도가 상대적으로 낮은 이유에 대하여는 확실히 설명할 자료가 없으나 질병의 발견 내지 진단에 미숙하다기 보다는 인종적인 면에서 또는 역학적인 면에서 타구미제국과 근본적인 차이가 있다고 생각된다. 이에 대한 뒷받침으로 일본에서도 호지킨병이 매우 낮은 빈도로 발생하는 것이 보고되어 있다²².

한편 조직학적 형에 있어서도 서구통계에서는 MC형이나 NS형이 가장 많고 LP형, LD형의 순서인데 비하여^{10,11,17,20,21}, 본 검색에서는 MC형이 가장 많고 LD형이 두 번째로 많으며, LP형 및 NS형은 매우 적은 것으로 나타났다(표 4). 이 또한 기왕의 우리나라 통계와 일치하는 소견인데¹²⁻¹⁵, LD형이 두 번째로 많은 것은 매우 특이한 것으로 외국통계와 비교할 때 가장 두드러지는 차이점이다. 이는 비호지킨림프종에서도 미만성조직구형이 가장 높은 빈도를 차지하는 것과 마찬가지로 예후가 나쁜 형의 빈도가 높다는 점으로 지적될 수 있다¹⁶. 호지킨병을 포함한 악성림프종은 시간이 지남에 따라 병의 범위가 확장되어 병기(stage)가 증가됨은 물론이고 조직학적 형도 예후가 좋은 형에서 나쁜 형으로 변전하는 것이 알려져 있다²³. 따라서 병이 상당히 진행된 후에 발견될 경우 조직학적형이 예후가 나쁜 균일 가능성도 생각해 볼 수 있겠다.

연령에 따른 조직학적 유형의 분포를 보면 LP형과 NS형은 비교적 젊은 층에 많고, 이에 비하여 LD

Table 1. Age distribution of Hodgkin's disease related to histologic type

Age	LP	NS	MC	LD	Total
0-10	1	-	1	-	2
11-20	2	3	5	-	10
21-30	-	1	1	1	3
31-40	2	1	5	2	10
41-50	2	-	3	5	10
51-60	-	1	2	1	4
61-70	-	-	-	1	1
71-80	-	-	-	2	2
Total	7	6	17	12	42

Table 2. Distribution of biopsy site of Hodgkin's disease

Nodal	38	Extranodal	4
Lymph Node		GI Tract	
Cervical	27	Stomach	1
Axillary	3	Jejunum	1
Mediastinal	2	Ileum	1
Inguinal	2	Cecum	1
Retroperitoneal	2		
Spleen	2		

Table 3. Comparison of frequency of Hodgkin's disease (HD) and Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

Country	No. of case	No. and Percentage of All Lymphomas	
		HD	NHL
Nigeria	431	94 (22%)	337 (78%)
USA	1351	564 (42%)	787 (58%)
Colombia	150	75 (50%)	75 (50%)
Cuba	1404	686 (49%)	718 (51%)
Brazil	299	102 (34%)	197 (66%)
Japan	147	41 (28%)	106 (72%)
Israel	1310	320 (24%)	990 (76%)
UK	619	258 (42%)	361 (58%)
Norway	539	236 (44%)	303 (56%)
India	404	175 (43%)	229 (57%)
Korea	185	25 (14%)	160 (86%)

(Modified from Talwalkar GV²⁰)

Table 4. Comparison of frequency of histologic type (%)

Country	LP	NS	MC	LD	Total Case No.
USA	13	43	32	12	367
Japan	29	26	38	7	166
Uganda	18	12	50	20	128
Norway	15	34	21	30	111
Israel	19	34	30	17	161
Egypt	29	13	44	14	86
Brazil	14	26	52	8	131
Argentina	21	21	47	11	497
India	23	9	54	11	979
Korea	17	14	40	29	42

(Modified from Talvkar GV²⁰)

형은 노년층에 주로 나타났다. 그리고 20세 이하의 소아군에서는 LP 형이 3예, NS 형이 3예, MC 형이 6예인데 비하여 LD 형은 한 예도 없었다. 이러한 검색결과는 이미 알려진 사실에 잘 부합된다^{24,25}. 그리고 연령분포에서도 두 개의 peak가 나타난 점도 이미 밝혀져 있다²⁶.

호지킨병은 비호지킨림프종에 비하여 림프절에서 발생하는율이 높다. 42예 중 38예가 비장을 포함한 림프절에서 발생하였고, 비림프절에는 4예가 있었는데 이는 모두 위장관이였다.

결 론

1976년부터 1982년까지 7년간 서울대학교 의과대학 병리학교실에서 진단된 42예의 호지킨병에 대한 병리조직학적 검색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 연령분포범위는 5세부터 75세까지였고 평균 연령은 35.1세였다. 성별분포는 남자가 35예, 여자가 7예로 남녀비는 5:1이었다.

2) 조직학적 유형은 mixed cellularity 형이 17예 (40.5%)로 가장 많았고, lymphocyte depletion 형이 12예 (28.6%), lymphocyte predominance 형이 7예 (16.6%), 그리고 nodular sclerosis 형이 6예 (14.3%)의 순이었다.

3) 발생부위는 생검부위로 추정하였는데 림프절이 36예, 비장이 2예, 위장관이 4예이었다.

4) 한편 1976년부터 1980년까지 5년간 본 대학 병

리학교실에서 진단된 비호지킨림프종은 160예였고, 동기간 호지킨병은 25예로서 이는 전체 악성림프종의 13.5%에 해당하였다.

이상을 종합하면 한국인의 호지킨병은 비호지킨림프종에 비하여 상대발생빈도가 낮고, 특히 nodular sclerosis 형이 서구에 비하여 적은 한편 lymphocyte depletion 형이 많은 것으로 나타났다.

REFERENCES

- 1) Streuli RA, Ultmann JE: Non-Hodgkin's lymphomas; Historical perspective and future prospects. *Sem Oncol* 7:223, 1980
- 2) Mann RB, Jaffe ES, Berard CW: *Malignant lymphomas; A conceptual understanding of morphologic diversity.* *Am J Pathol* 94:105, 1979
- 3) Order SE, Hellman S: *Pathogenesis of Hodgkin's disease.* *Lancet* 1:571, 1972
- 4) Taylor CR: *The nature of Reed-Sternberg cells and other malignant "reticulum" cells.* *Lancet* 2:802, 1974
- 5) Curran RC, Jones EL: *Hodgkin's disease; An immunohistochemical and histological study.* *J Pathol* 125:39, 1978
- 6) Kaplan HS: *Hodgkin's disease; Unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis.* *Cancer* 45:2439, 1980
- 7) Rappaport H: *Tumors of the hematopoietic system; In Atlas of tumor pathology, Sect III, fascicle 8.* Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966
- 8) Lukes RJ, Butler JJ: *The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease.* *Cancer Res* 26:1063, 1966
- 9) Lukes RJ, Craver RF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P: *Report of the nomenclature committee.* *Cancer Res* 26:1311, 1966
- 10) Kadin ME, Glatstein E, Dorfman RF: *Clinicopathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease.* *Cancer* 27:1277, 1971
- 11) Jones SE, Butler JJ, Byrne GE, et al: *Histopathologic review of lymphoma cases from the Southwest Oncology Group.* *Cancer* 39:1071, 1977
- 12) 이제구, 김상인, 지계근: 악성림프종의 병리조직학적 검색. *서울의대 잡지* 6:1, 1965
- 13) 이주형, 채용석, 고운희등: 한국의 림프종에 대

- 한 통계적 관찰. 대한혈액학회잡지 3:1, 1968
- 14) 이광길, 이유복, 김동식: 한국인의 악성림파종에 관한 임상적, 병리조직학적 및 조직화학적연구. 대한병리학회지 7:13, 1973
- 15) 이종무, 황기석, 최규완, 강득용등: 한국인의 악성림파종. 대한혈액학회잡지 12:10, 1977
- 16) 신성식, 안금환, 이상국: 한국인 악성림파종의 병리조직학적접색 -비호지킨 림파종-. 대한병리학회지 17:10, 1983
- 17) Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA: *Hodgkin's disease; A clinicopathologic study of 659 cases. Cancer* 49:1848, 1982
- 18) Seemayer TA, Legace R, Schurch W: *On the pathogenesis of sclerosis and nodularity in nodular sclerosing Hodgkin's disease. Virchows Arch (Pathol Anat)* 385:283, 1980
- 19) Symmers WStC, Sr: *Survey of the eventual diagnosis in 600 cases referred for a second histological opinion after an initial biopsy diagnosis of Hodgkin's disease. J Clin Pathol* 21:650, 1968
- 20) Talvalkar GV, Sampat MB, Gangadharan P: *Hodgkin's disease in Western India. Review of 1082 cases. Cancer* 50:353, 1982
- 21) Kim H, Zelman RJ, Fox MA, et al: *Pathology panel for lymphoma clinical studies; A comprehensive analysis of cases accumulated since its inception. J Nat Cancer Inst* 68:43, 1982
- 22) Shimizu M, Miura M, Kitahara M, Katayama I: *Non-Hodgkin's lymphomas; Analysis of 109 Japanese cases with the use of LSGJ classification. Am J Pathol* 106:30, 1982
- 23) Strum SB, Rappaport H: *Interrelations of the histologic types of Hodgkin's disease. Arch Pathol* 91:217, 1971
- 24) Poppema S, Lennert K: *Hodgkin's disease in childhood. Histopathologic classification in relation to age and sex. Cancer* 45:1443, 1980

- 25) Malpas JS: *Lymphomas in children. Sem Oncol* 19:301, 1982
- 26) McMahon B: *Epidemiology of Hodgkin's disease. Cancer Res* 26:1189, 1966

= Abstract =

Histopathologic Study on Hodgkin's Disease

Sung Sik Shin, M.D., Je G. Chi, M.D.
and Sang Kook Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University

A total of 42 cases of Hodgkin's disease was obtained from the file of Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University during a period of 7 years from 1976 to 1982. These cases were critically reviewed microscopically and classified according to Rye modification of Lukes-Butler classification.

In 42 cases of Hodgkin's disease the patients ranged in age from 5 to 75 years, with an average of 35.1 years. Male to female ratio was 5:1. Histological types consisted of 17 (40.5%) mixed cellularity, 12 (28.6%) lymphocyte depletion, 7 (16.6%) lymphocyte predominance and 6 (14.3%) nodular sclerosis. Biopsy sites were lymph nodes in 36 cases, spleen in 2 and gastrointestinal tract in 4. Comparing with previously reported material of non-Hodgkin's lymphoma in our department, there were 25 cases of Hodgkin's disease and 160 cases of non-Hodgkin's lymphoma during 1976-1980, thus the Hodgkin's disease comprised 13.5% of all malignant lymphomas.

In conclusion, Hodgkin's disease in Korea seems to be characterized by relatively low incidence comparing with non-Hodgkin's lymphoma, and low relative frequency of nodular sclerosis type, while lymphocyte depletion type is relatively high.

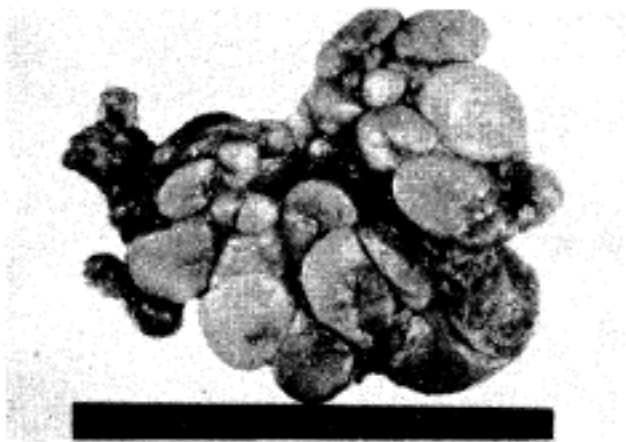


Fig. 3. Hodgkin's disease involving multiple lymph nodes of the neck.

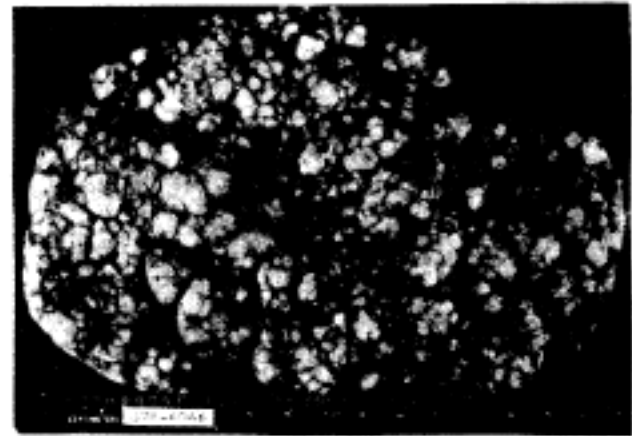


Fig. 4. Hodgkin's disease of the spleen, showing multiple nodules on cut surface.

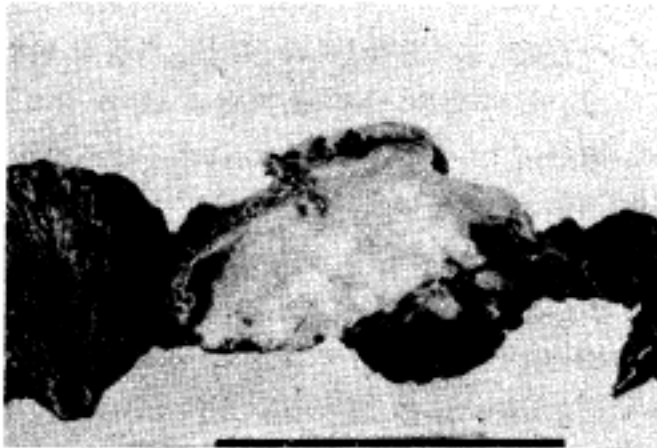


Fig. 5. Hodgkin's disease of the ileum.

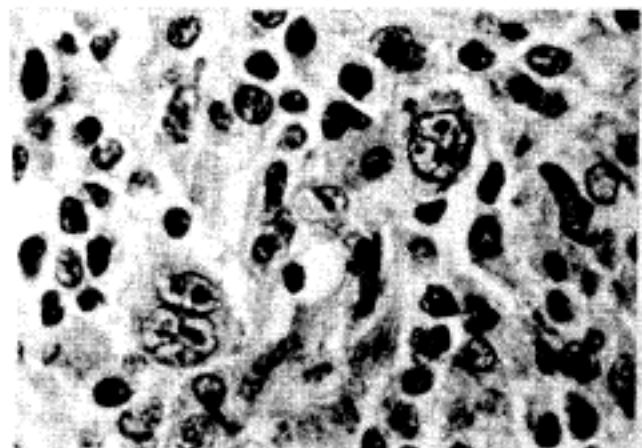


Fig. 6. Reed-Sternberg cell of diagnostic type (left) and lymphocytic and histiocytic type (right). (H&E, $\times 1000$)

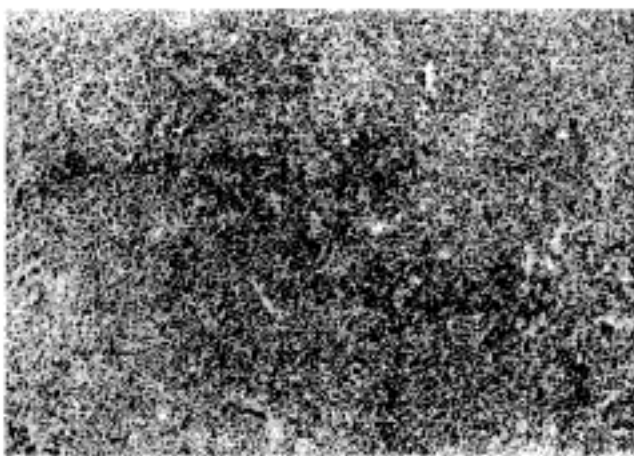


Fig. 7. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type. (H&E, $\times 100$)

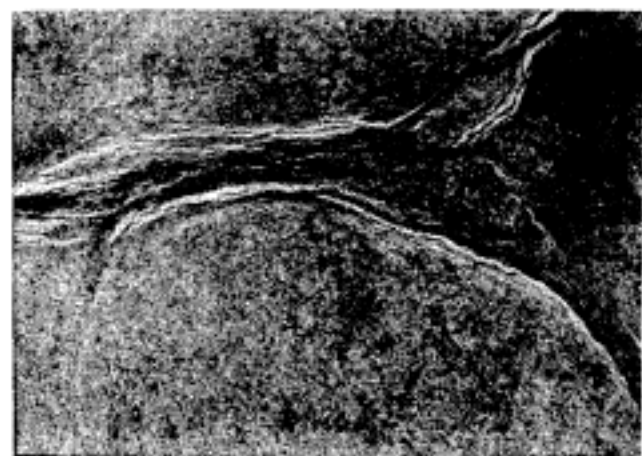


Fig. 8. Hodgkin's disease, nodular sclerosis type. (H&E, $\times 40$)

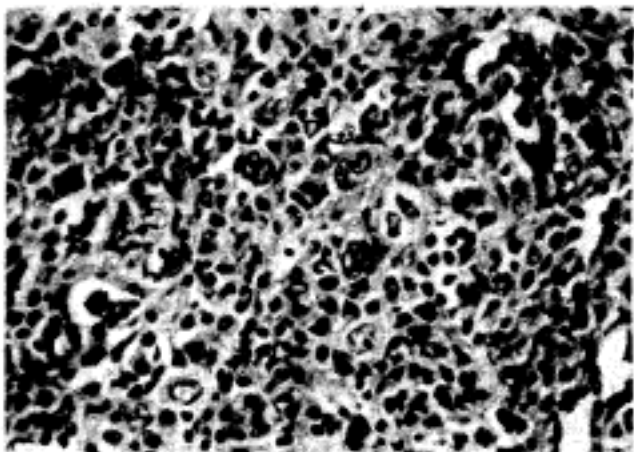


Fig. 9. Hodgkin's disease, mixed cellularity type. (H&E, $\times 400$)

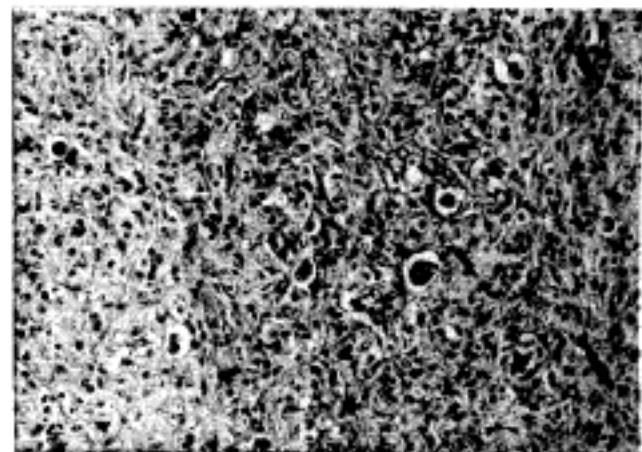


Fig. 10. Hodgkin's disease, lymphocyte depletion type. (H&E, $\times 200$)