

# 간에서 발생한 Kupffer 세포 육종

— 1에 보고 —

조선대학교 의과대학 병리학교실

전호중 · 기근홍 · 서재홍 · 임성철 · 송혜숙

## 서 론

간의 원발성 악성 림프종<sup>1)</sup>은 그 발생빈도가 매우 낮아 문헌상에는 총 35예<sup>2-18)</sup>가 보고되어 있으며 우리나라에서는 정등<sup>19)</sup>이 보고한 1예의 증례보고가 있다. 이들 악성 림프종의 대부분은 "portal triad lymphoid cell"에서 기원<sup>19)</sup>한다고 믿어지며 Fekete등<sup>13)</sup>은 간에서 기원한 조직구성 악성림프종 (조직구성 육종, histiocytic sarcoma)<sup>2)</sup>예를 병리조직학적 및 초미형태학적으로 연구보고하면서 이들 악성 림프종이 Kupffer세포 기원임을 시사하였다.

면역조직화학적 연구가 진보 발전됨에 따라서 Rappaport에 의하여 분류된 조직구성 악성 림프종(non-Hodgkin's malignant lymphoma, histiocytic type)의 대부분은 변형된 B 림프구, T 림프구 또는 미확인(undefined)세포에서 기원한 림프종<sup>21-26)</sup>이며 실제로 조직구(true histiocyte)에서 기원한 악성 림프종(True histiocytic lymphoma)은 극히 희귀하게 발생한다고 밝혀졌다<sup>22,25-27)</sup>. True histiocytic lymphoma (THL)는 림프절에서는 극히 드물게 발생하지만 위장관을 포함한 비림프절장기 (extranodal organ)에서의 발생은 비교적 흔하다고 알려져 있다<sup>28-30)</sup>.

저자들은 최근 55세 남자 환자의 간에서 발생한 악성 림프종 1예를 경험하여 이를 면역조직 및 세포화학적 검색과 초미형태학적 검색을 통하여 간의 조직구 (Kupffer cell)에서 발생한 악성 림프종(true histiocytic lymphoma, histiocytic sarcoma, Kupffer cell sarcoma)으로 확인되었기에 그 희귀성에 비추어 문헌적 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

### 1. 임상소견 요약

환자는 55세의 남자환자로 약 3개월전부터 우상복부의 복통과 종괴가 촉진되었으며 최근에 이르러서는 우측 견갑골 부위에 동통이 수반되어 본원에 내원하였다. 과거력상 과다한 음주력이 있는 것을 제외하고는 특이한 사항은 없었다. 이학적 검사상 전신상태는 만성적으로 쇠약하여 보였으며 간은 5횡지 촉진되었으며 간연은 비교적 예리하였고 압통이 동반되었다.

입원당시의 검사소견은 다음과 같다. 혈색소 12.6 gm/dl, 혈구용적 31.5%, 백혈구 15,200/mm<sup>3</sup>(호중구 84%, 림프구 10%, 단핵구 5%, 호산구 1%), 혈소판 450,000/mm<sup>3</sup>, 혈청단백 7.6 gm/dl (albumin 3.3 gm/dl, globulin 4.3 gm/dl), SGOT / SGPT:28 / 26IU / L, alkaline phosphatase 173IU / L, 혈청 HBsAg(+), HBsAb(-),  $\alpha$ -fetoprotein(-)이었다. 전산화 단층 촬영상 비교적 경계가 분명한 저음영의 종괴가 간의 우엽 후방 말초 부위에 위치하였으며 저음영내부에는 연부조직 음영의 병소들이 산재되어 있었다(Fig. 1). 장간동맥 조영술상 저혈관성 종괴 음영이 관찰되고 주위 말단 간동맥 가지들의 전위소견이 보였다.

수술소견상 복수는 관찰되지 않았으며 12×8×6 cm의 단단한 결절성 종괴가 간의 우측 상엽에 위치하였고 중앙의 횡격막에 단단하게 부착되어 있었으며 다른 장기에 전이된 소견이나 기타 장기에서의 특이한 소견은 관찰되지 않았다. 우측 간엽 절제술과 동시에 부분적인 횡격막 절제술을 시행하였다. 환자는 수술 8개월 후 패혈증으로 사망하였다.

### 2. 육안적 및 현미경적 소견

절제된 간 종괴는 우엽으로서 그 크기는 15×11×9

\*본 논문의 요지는 1988년 5월 20일 대한병리학회 제13차 춘계학술대회에서 전시 발표 되었음.

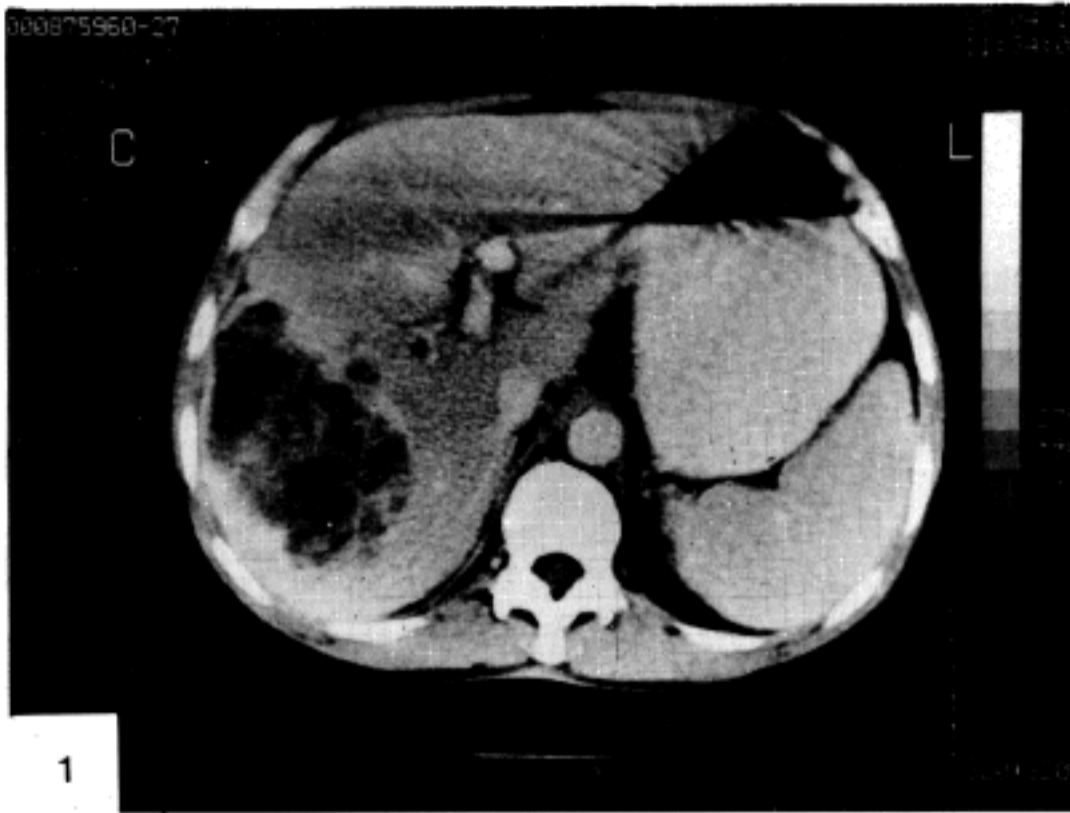


Fig. 1. Computed tomograph showing a relatively well margined low attenuation mass containing irregularly shaped isodensed foci in the right lobe of liver posteriorly.

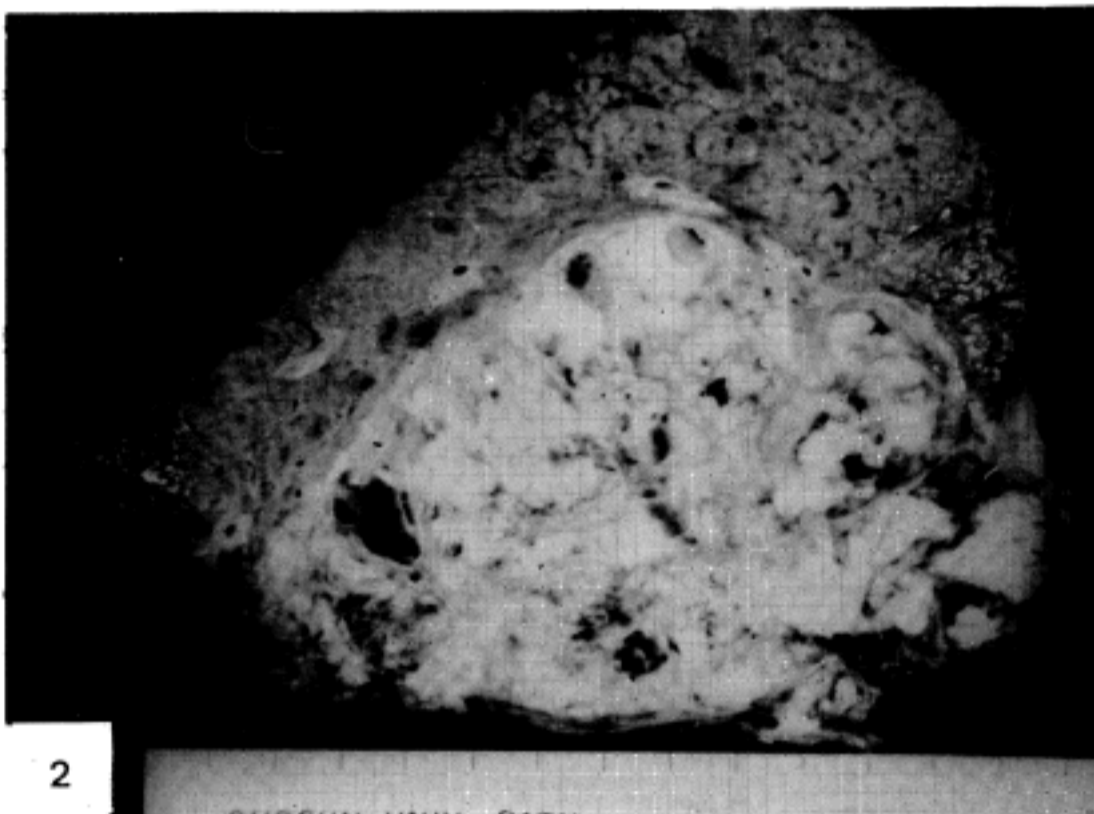


Fig. 2. The resected liver containing a well demarcated, bulky neoplastic tissue with multiple hemorrhagic necrotic foci.

cm, 무게는 1,450 gm이었으며 횡격막의 일부분과 유착되어 있었다. 절단면상 종양의 크기는 11×8×6 cm으로 진황색을 띄었으며 정상 간 조직에서는 특이한 소견은 없었다(Fig. 2).

광학현미경 소견상 종양세포들은 매우 크고 풍부한 세포질을 가진 세포들이 미만성으로 증식하고 있었으며 비특이적인 핵분열이 흔하게 관찰되었다(Fig. 3). 다핵거대세포가 중성백혈구의 침윤과 아울러 집단적으로 관찰되었으며 적혈구나 중성백혈구를 탐식한 다핵 거대 세포

도 자주 관찰되었다(Fig. 4, 5). 세포질내에서 미세한 PAS 양성 과립들이 관찰되었으며 세망섬유는 매우 증식되어 나타났고 methyl green pyronine염색은 음성 반응을 보였다.

### 3. 면역조직화학적 소견

종양 세포들은 ABC 염색방법 (Table 1)에 의한  $\alpha_1$ -antitrypsin(Fig. 6),  $\alpha_1$ -antichymotrypsin (Fig. 7), lysozyme (Fig. 8)에 강한 양성 반응을, vimentin

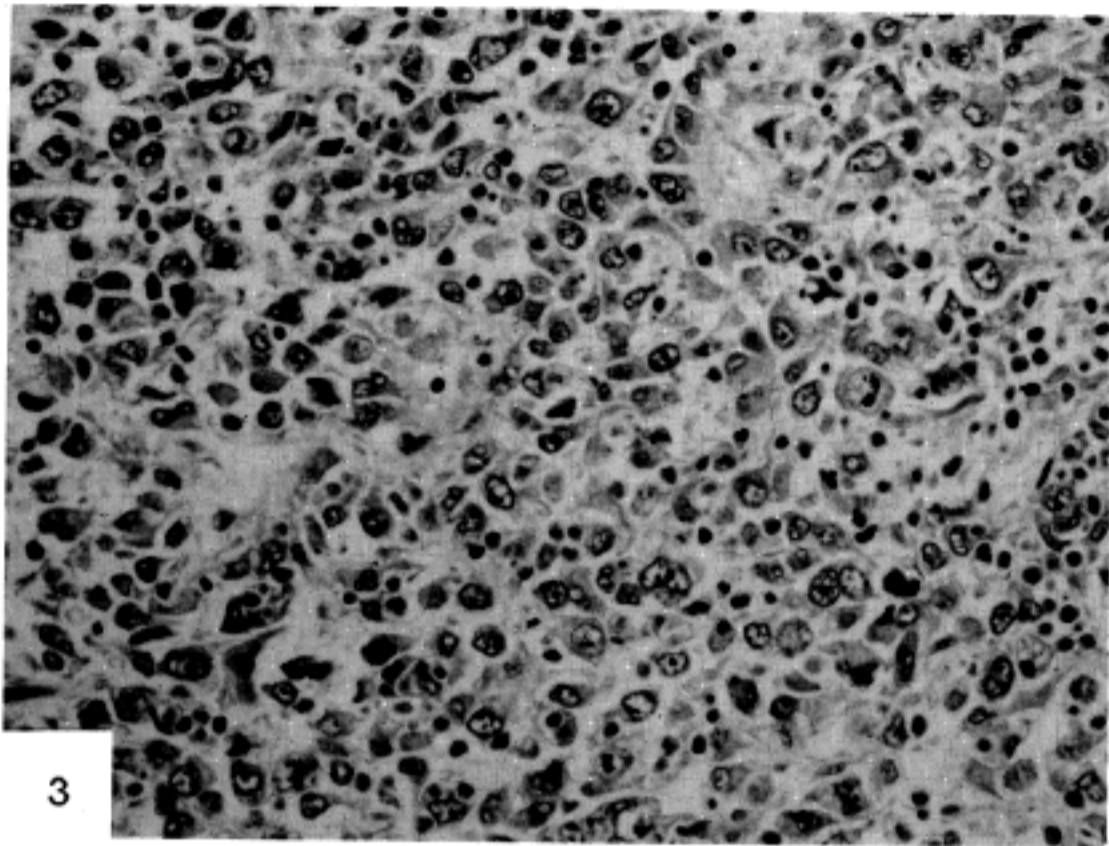


Fig. 3. The neoplastic tissue show diffuse proliferation of large cells bearing conspicuous nucleoli, indented nuclear membrane, ample cytoplasm and atypical mitosis. H&E, x250.

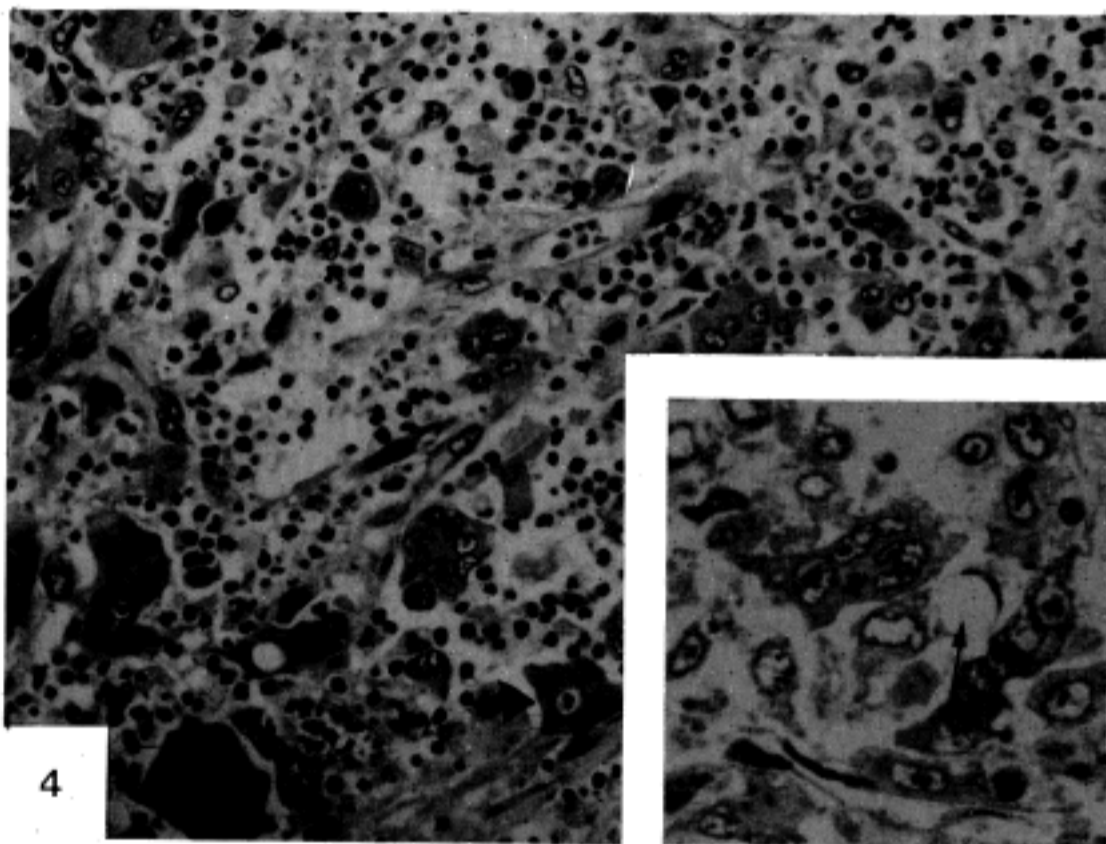


Fig. 4. Note the enormous multi-nucleated giant cells phagocytizing neutrophil (arrow) and erythrocyte (inset) Semithin section, toluidine blue, x250.

에는 약한 양성반응을 보였다. 그러나 AFP, CEA, S-100 protein, cytokeratin, C3 receptor, Factor VIII 등에는 음성 반응을 보였다. Paraffin으로 포매한 조직 절편상 incubation time(잠복시간)을 2배로 증가하여 alpha naphthyl acetate esterase의 활성도를 측정하였으나 음성반응을 나타냈다.

전자현미경 소견상 종양세포는 크기가 매우 다양하였으며 종양세포사이에서 junctional complex는 관찰되

지 않았다. 종양세포는 특징적으로 큰 핵과 뚜렷한 핵소체를 보였고 핵막에서는 indentation이 관찰되었다. 세포질은 풍부하였으며 primary lysosome, phagolysosome등이 관찰되었다(Fig. 9).

#### 고 안

THL의 발생율은 극히 드물어 림프절에서 발생한 비

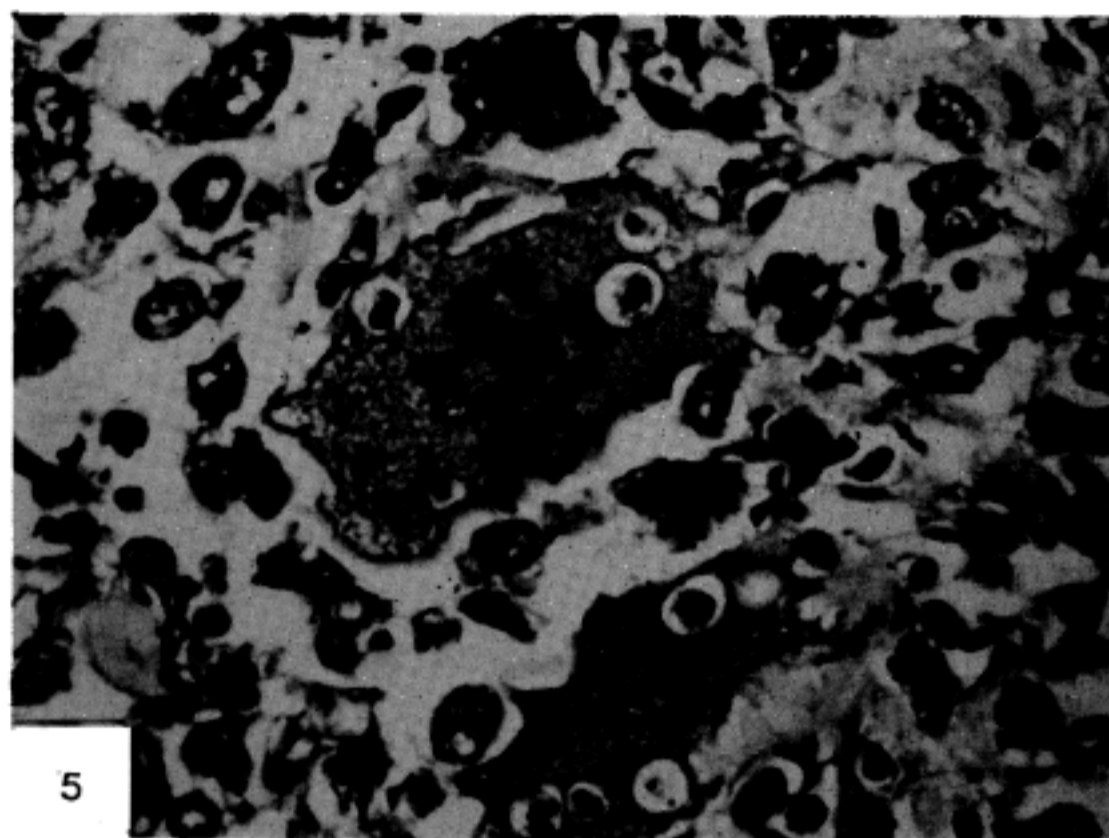


Fig. 5. Higher magnification of multinucleated giant cells containing phagocytized neutrophils and erythrocytes. H & E, x400

Table 1. Primary antibodies and enzyme employed in this study

Antigen localized	Antibody and Dilution	Source
$\alpha$ 1-antitrypsin (AAT)	Rabbit anti-human AAT prediluted by manufacturer	BioGenex
$\alpha$ 1-antichymotrypsin (AACT)	Rabbit anti-human AACT 1 : 250	DAKO
Alphafetoprotein (AFP)	Rabbit anti-human AFP 1 : 800	DAKO
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Rabbit anti-human CEA 1 : 500	DAKO
C3 receptor	Rabbit anti-human C3 receptor prediluted by manufacturer	Biogenex
Cytokeratin	Rabbit anti-human cytotkeration prediluted by manufacturer	BioGenex
Lysozyme	Rabbit anti-human lysozyme 1 : 250	DAKO
S-100 protein	Rabbit anti-human S-100 protein prediluted by manufacturer	BioGenex
Vimentin	Mouse anti-human vimentin 1 : 250	DAKO
Factor VIII	Rabbit anti-human factor VIII prediluted by manufacturer	Bio Genex
Alpha-naphtyl Acetate esterāse		TOKYO

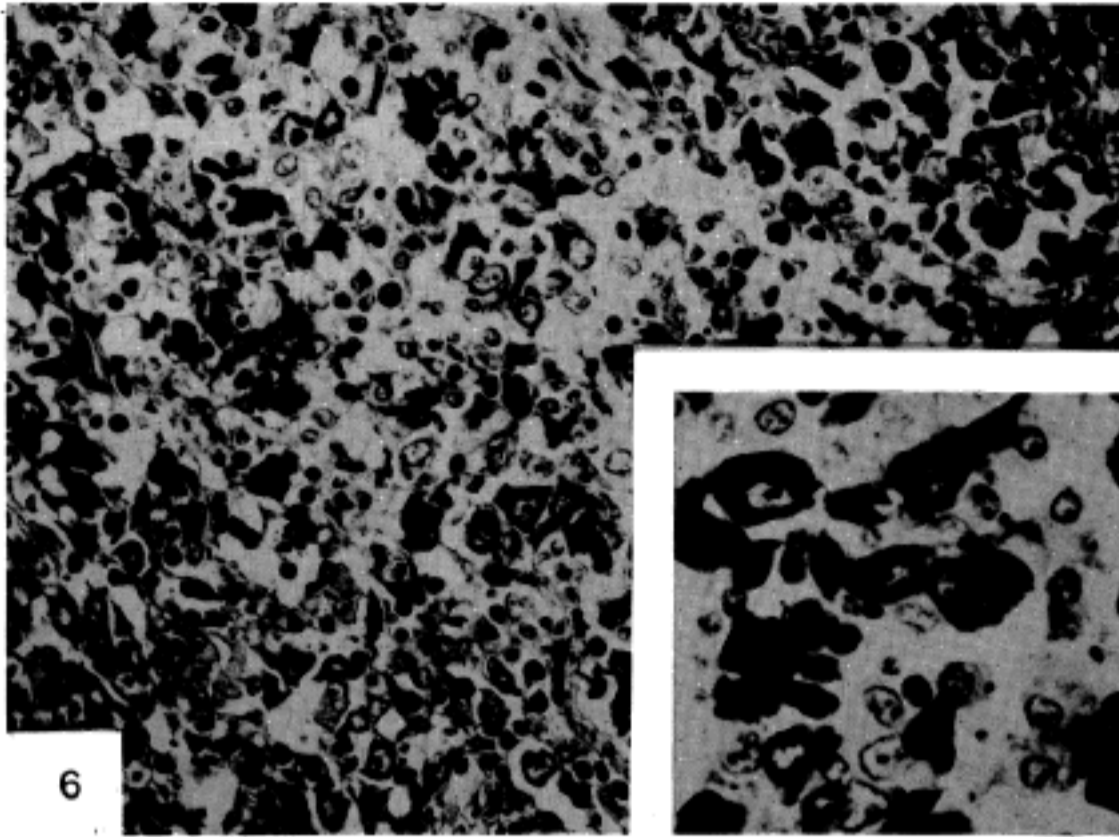


Fig. 6.  $\alpha$ 1-antitrypsin staining of malignant neoplastic cells (ABC method). Most of the tumor cells stain black. Higher magnification of strong positive tumor cells (inset). x250

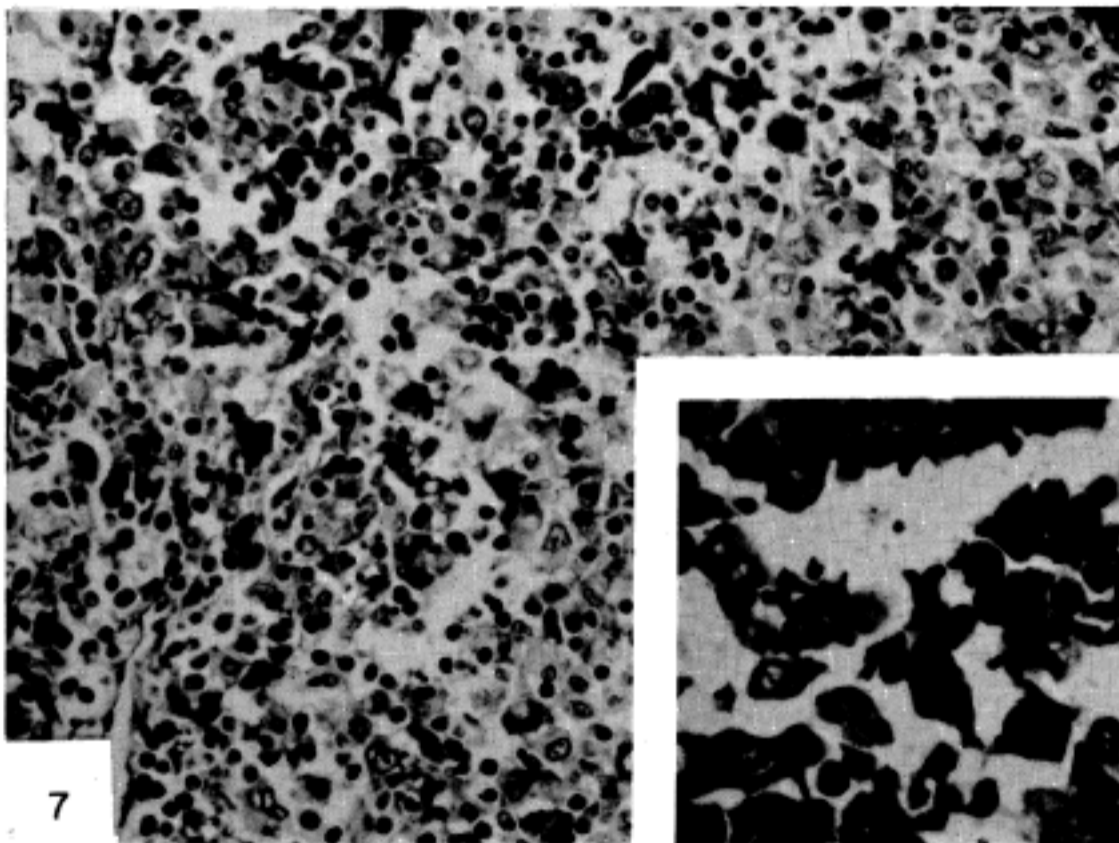


Fig. 7.  $\alpha$ 1-antichymotrypsin staining (ABC method). Higher magnification of positive tumor cells (inset). x250

Hodgkin림프종의 약 1%에 불과하나<sup>24)</sup> 골조직<sup>31)</sup>, 췌장<sup>28-32)</sup>, 위장관<sup>29)</sup>을 포함한 비 림프절(extranodal)에서의 THL의 발생율은 비교적 높다고 한다.

THL은 모든 장기에서 발생한 비 Hodgkin림프종의 0.2~2%만이, 그리고 Rappaport 분류법에 의하여 미만성 조직구성 악성 림프종 이라고 분류된 예중 실제로는 5~8%만이 THL<sup>27-33)</sup>이었고, 나머지 대다수에는 최근 진보된 면역조직화학적, 세포화학적 그리고 전자현

미경적 방법을 이용하여 검색한 결과 변형된 B, T림프구나 또는 미확인된(undefined) 세포에서 기원한 종양임이 확인되었다<sup>21-26)</sup>.

간에서 원발성으로 발생한 악성림프종은 그 발생율이 극히 희귀하며<sup>1)</sup> 그 중에서도 특히 간의 조직구 즉 Kupffer세포에서 발생한 악성 림프종의 발생은 문헌상 2예의 보고<sup>13)</sup>에 불과하다(Table 2).

THL의 진단은 종양을 구성하고 있는 세포가 악성 조

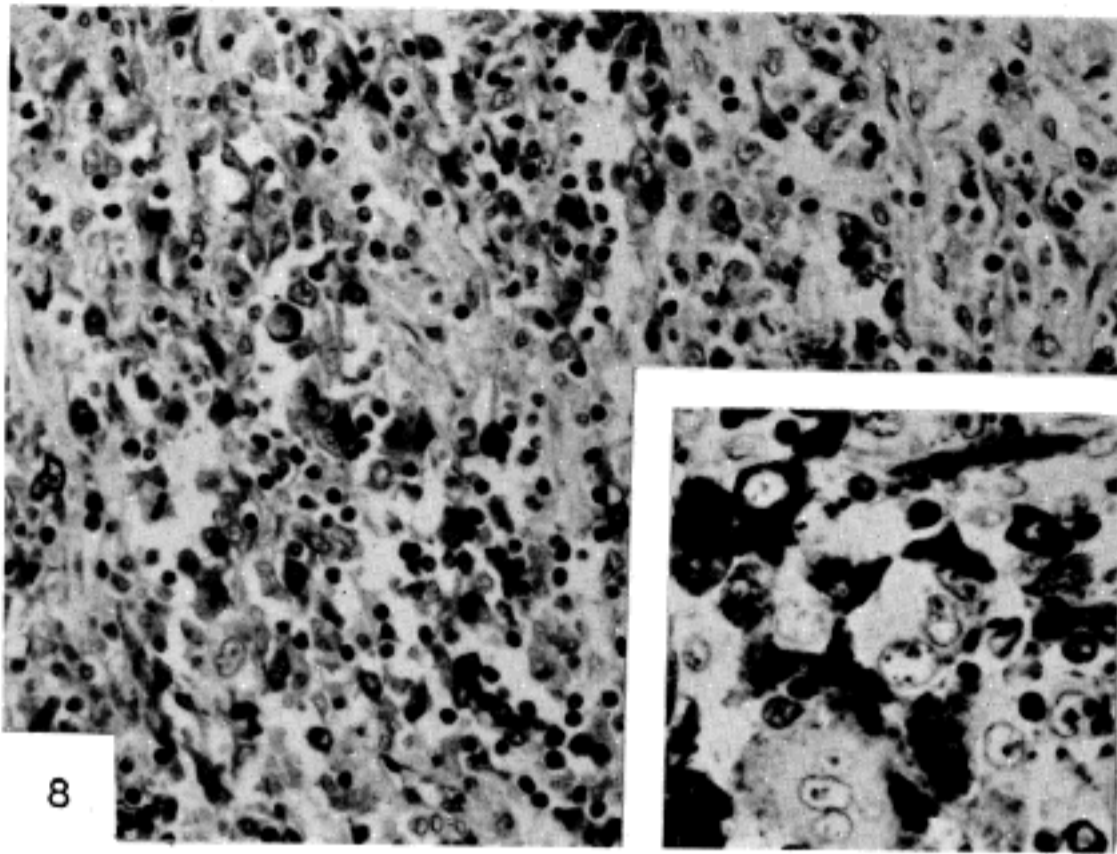


Fig. 8. : Lysozyme staining (ABC method). Higher magnification of positive tumor cells (inset). x250.

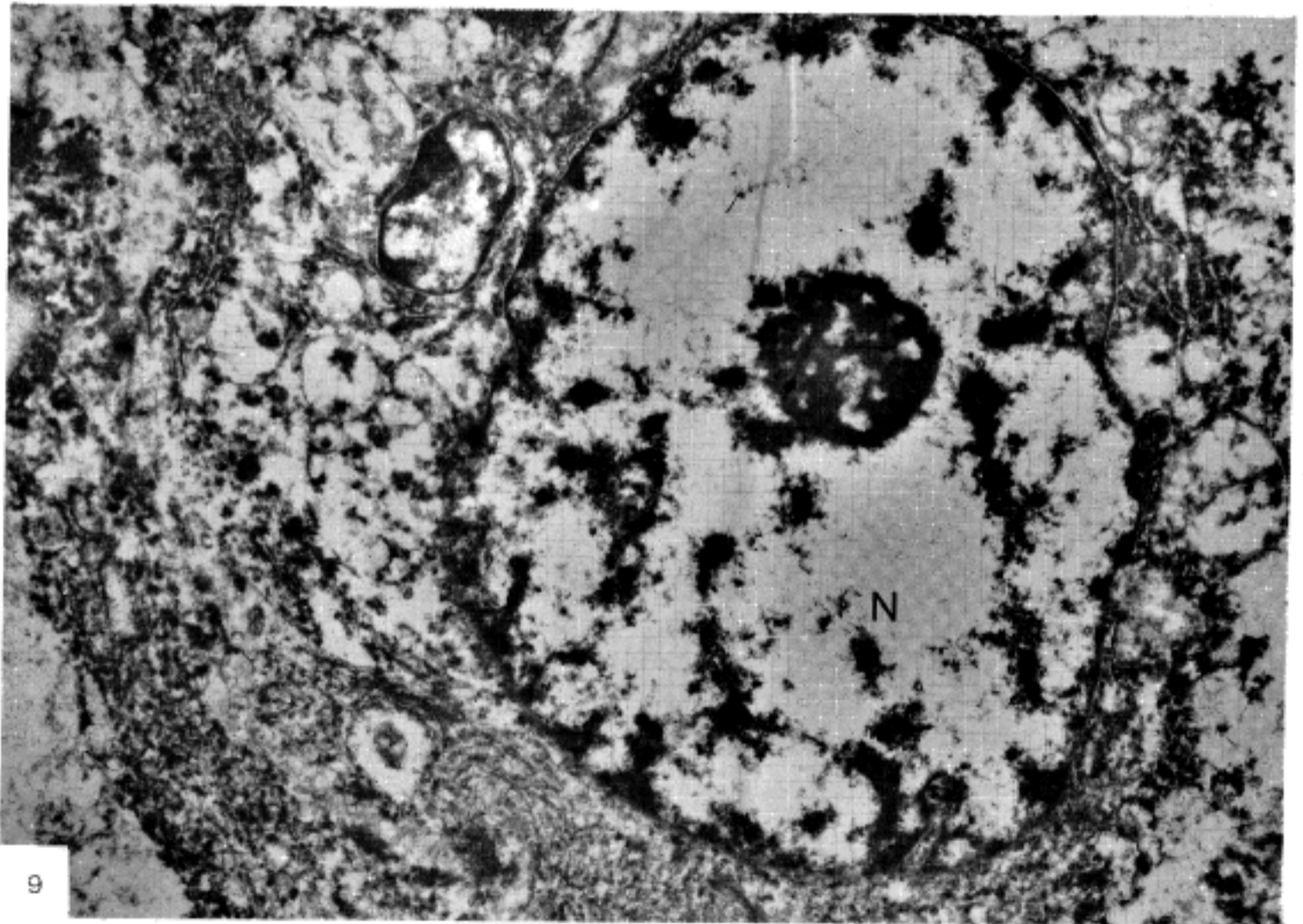


Fig. 9. Ultramicrograph of kupffer cell sarcoma, showing prominent nucleoli, indented nuclear membrane and ample cytoplasm. The cytoplasm included many lysosome, phagolysosome and phagocytized residual bodies, uranyl acetate & lead citrate, original magnification, x4,000

Table 2. Literature review of malignant lymphoma confined to the liver

Case No.	Age/Sex	Presentation	Gross tumor (s) in liver (lobe)	Classification	Positive marker	Phenotype	Survival in months	Note	Ref. No.
1	52/F	Fever	Solitary (Rt)	DLCL	CLA, AAT, Lys	?	12	Chemotherapy Heavy traffic fumes 4 pack/day for 31 yrs	1
2	65/F	Pleural effusion	Solitary (Bt)	DLCL	CLA, AAT Lys	?	12+	Combined-chemo/radio Homemaker. 1 pack/day for 30 yrs	1
3	71/F	Epigastric pain	Solitary (RT)	DLCL	CLA, AAT Lys	?	3	Combined-chemo/radio Homemaker Grade I endometrial carcinoma 18 yrs age.	1
4	62/F	Jaundice	Solitary (Rt) (16x10x8cm)	DLCL	CLA, HLeI, Lys, AAT, Leu M, OKMI, Ig heavy chain & Kappa light chain, Gene arrangement	B-cell	3 (Autopsy)	No therapy liquid asphalt sprayer for 30 yrs	1
5	41/M	Abdominal pain	Solitary (Rt, Lt)	DLCL	CLA, HLeI, BI, B2, OKIa 1 Monoclonal Hb	B-cell	28+	Combined-chemo/radio Fuel plant worker (significant chromium exposure)	1
6	46/M	Weight loss Pleural effusion	Solitary (Lt. lobe with extension to right lobe)	DLCL	CLA, HLeI, BI B2, OKIa 1 Monoclonal Ab	B-cell	28+	Combined-chemo/radio propane ags transporter	1
7	58/M	—	Multiple	Reticulum cell sarcoma	—	—	—	—	2
8	29/M	Fever	Multiple (4,500 gm in liver weight)	DLCL	—	—	Autopsy	Abnormal LFT Anemia	3
9	50/M	—	—	DLCL	—	—	—	—	4
10	78/F	—	Multiple	Lymphotlastic	—	—	—	—	5
11	67/M	Anorexia Decreasing urine output pleural effusion	Multiple (1-1.5cm in diameter, Rt) 1,400 gm in liver weight	PDLL	Ig (-) Lys (-)	—	Autopsy	Abnormal LFT Polyclonal gammopathy HBs Ag (+), HBs Ab (+) Associated with CAH, Cirrhosis for 6 yrs	6

Table 2. Continued.

Case No.	Age/Sex	Presentation	Gross tumor (s) in liver (lobe)	Classification	Positive marker	Phenotype	Survival in months	Note	Ref. No.
12.	76/M	Upper abdominal pain	Solitary (Rt) 17cm in greater dimension, 4,920 gm in liver weight)	DLCL	-	-	Autopsy	BSP retention 21.9% (45) BUN : 32 mg/100ml Uric acid : 12.2 mg/100ml Duodenal ulcer perforation	7
13	64/M	-	2 masses	DLCL	-	-	-	-	8
14	60/M	Anorexia, weight loss, Lethargy Severe epigastric, RUQ pain Radiating to the back	Solitary (Lr) 10x10cm, 410 gm)	DLCL	-	-	22+	Left hepatic lobectomy Alkaline phosphatase ↑ Abnormal LFT AFP (-)	9
15	8/M	Acute epigastric pain	Multiple (Lt)	DUL	-	-	5.5	Combined chemo/radio Metastasis to the heart, pancreas, spleen, BM, kidney, GB, CBD, GI, testicle, diaphragm, brain, spinal cord	10
16	7/M	Abdominal pain	Multiple (Lt)	PDLL	SIg., u chain	B-cell	7	Combined chemo/radio pancreatic nodule BM, CNS metastasis ΔLL : L3 in FAB Class.	10
17	13/M	Vomiting	Multiple (Both)	Diffuse histiocytic lymphoma	SIg., K chain	Histiocytic	22+	Combined chemo/radio LFT : WNL LDH ↑ Spleen metastasis	10
18	50/M	Epistaxis, Fatigue	Multiple (2,150gm in liver weight)	DUL	-	-	Autopsy	Associated with Duodenal ulcer	11
19	34/M	Anorexia	Multiple (2,240gm in liver weight)	Nodular PDLL	-	-	Autopsy	Associated with pulmonary tuberculosis, schizophrensia	12
20	45/M	RUQ	Solitary (Rt)	True histiocytic lymphoma	-	Histiocytic (Kupffer cell origin)	10 yrs+	Right hepatectomy	13



Table 2. Continued.

Case No.	Age/Sex	Presentation	Gross tumor (s) in liver (lobe)	Classification	Positive marker	Phenotype	Survival in months	Note	Ref. No.
21	44/M	RUQ pain	Solitary (Rt)	Histiocytic lymphoma	—	Histiocytic (Kupffer cell origin)	4 yrs +	Combined chemo/radio skin, bone, brain metastasis Recurrence for four yrs	13
22	84/F	—	Multiple	DLCL	—	B-cell (?)	—	—	14
23	39/F	RUQ pain, Weight loss	Multiple	DLCL	—	—	39	Chemotherapy Abnormal LFT LDH ↑	15
24	48/F	RUQ pain, Nausea & vomiting	2 Masses	DLCL-IBS	—	—	103	Chemotherapy	15
25	53/F	Weight loss, Nausea	Multiple	DLCL	—	—	26	Chemotherapy Abnormal LFT, LDH ↑	15
26	53/M	RUQ pain	Solitary (Rt)	DLCL	—	—	10	Abnormal LFT LDH ↑, Chemotherapy	15
27	58/N	RUQ pain	Solitary (Lt)	DLCL	—	—	24	Chemotherapy Abnormal LFT	15
28	75/F	RUQ pain, Weight loss, Nausea & vomiting	2 masses	DLCL	—	—	27	Chemotherapy Abnormal LFT	16
29	21/M	Fever Weight loss	Multiple	DLCL	—	—	15	Chemotherapy Abnormal LFT	15
30	58/F	Abdominal pain, Weight loss vomithe	Solitary (Lt)	DLCL	—	—	20	Chemotherapy Abnormal LFT	15
31	62/M	RUQ pain	Diffuse	DLCL	—	—	4	Chemotherapy Abnormal LFT	15
32	63/M	Abdominal distension, Abdominal pain, Nausea	Multiple	DLCL	—	—	4	Chemotherapy Abnormal LFT	15

Table 2. Continued

Case No.	Age/Sex	Presentation	Gross tumor (s) in liver (lobe)	Classification	Positive marker	Phenotype	Survival in months	Note	Ref. No.
33	78/M	Anorexia, Weight loss, Night sweat	Multiple (2,500gm in liver weight)	DLCL	?	B-cell (?)	Autopsy	:AIDS Micronodular cirrhoiss Kaposi's sarcoma Human T-cell lymphotropic Virus III Ab (+)	16
34	35/M	-	Multiple	DLCL IBS	-	-	-	-	17
35	75/M	Abdominal pain, Fever, Night sweat	Multiple (2,470gm in liver weight)	DLCL	Ig M (+)	Histiocytic	-Autopsy	Abnormal LET LDH ↑ Bronchopneumonia	18
36	26/F	Abdominal pain, mass	Solitary (Lt) 16x12x5cm, 1,050gm (장경12cm)	DLCL	CLA	B-cell (?)	10+	Left lateral segmentectomy	19
Our case	55/M	Rt. upper abdominal pain rt. shoulder pain	Solitary (Rt) 19x12x10cm (1,450gm)	DLCL	Lys, AAT, AACT, Vim	Histiocyte (Kupffer cell origin)	8	Right hepatic lobectomy Partial diaphragmectomy	

+ : Alive & well without evidence of tumor at follow up

AAT : Alpha 1 -antitrypsin

CLA : Common leukocytic antigen

IBS : Immunoblastic sarcoma

PDLL : Poorly differentiated lymphocytic lymphoma

ALL : Acute lymphocytic leukemia

DLCL : Diffuse large cell lymphoma

LDH : Lactic dehydrogenase

CAH : Chronic active hepatitis

DUL : Diffuse Undifferentiated lymphoma

LYS : Lysozyme

직구임이 확인되어야 하는데 비교적 세포의 크기가 크고 vesicular한 핵을 지니고 있으며 뚜렷한 핵소체를 지니고 있다는 형태학적 단독 소견만으로는 이들 악성 조직구와 변형된 림프구와의 감별은 매우 어렵다. 따라서 THL로 진단하기 위해서는 병리조직학적 특성과 더불어, 종양세포의 탐식작용(기능), THL의 특이 항원 및 효소에 대한 세포화학적 및 면역조직화학적 반응과 초미 형태학적 소견이 종합된 분석<sup>34-36)</sup>이 반드시 필요하다고 한다.

조직구는 그 기원이 골수에서 형성된 단핵구가 말초혈액에서 잠시 순환(평균 8시간)하다가 각 장기로 이주하여 그 장기에서 탐식기능을 갖는 특이한 구조구로 형성된다고 알려져 있으며 이를 단핵구성 탐식계<sup>37)</sup>(MPS: Mononuclear phagocytic system)라 일컫는다. Kupffer세포도 이러한 조직구의 일종<sup>38)</sup>으로 비교적 세포의 크기가 크고 vesicular한 핵과 뚜렷한 핵소체를 지니고 있으며 탐식기능은 물론 세포질내에 lysosome, phagolysosome을 갖고 있는 특이한 구조와 세포 표면에는 IgG의 Fc부에 대한 수용체와, C3에 대한 수용체를 지니고 있으며 세포질내에는  $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin, lysozyme (muramidase)이 관찰되며 lysosome 과립내에는 acid phosphatase,  $\alpha$ -naphthyl acetate esterase 등의 효소를 포함하며, 세포와 세포 사이에서는 junctional complex를 찾아 볼<sup>39)</sup> 수 없는 것이 특징이라 하겠다. 따라서 True Histiocyte기원의 종양임을 확인하기 위해서는 상기한 소견이 증명되어야 한다고 하겠다. 본 증례가 간의 조직구, 즉 Kupffer세포에서 기원되었다고 여겨지는 근거는 몇 가지로 나누어 볼 수가 있는데, 첫째, 광학현미경적 소견에는 관찰되는 중성 백혈구나 적혈구를 탐식한 종양세포와 다핵거대세포 그리고 세포질이 풍부하고 핵소체나 핵막이 뚜렷하며 핵의 크기가 비교적 큰 종양세포들의 미만성 증식이다. 이중 탐식기능을 갖는 것은 악성 섬유조직구종<sup>40)</sup>, 다발성 골수종<sup>41)</sup>, 폐나 유방에서 기원한 종양<sup>42)</sup>, Tr-형 비 Hodgkin 림프종<sup>43)</sup>, 과립형 백혈병<sup>44)</sup>에서도 관찰되기도 하나 간에서는 이들 탐식기능이 Kupffer세포의 고유기능<sup>37)</sup>이기 때문에 이러한 탐식작용을 나타내는 것은 이들 종양의 기원이 간의 조직구 즉 Kupffer세포일 것이라고 생각된다. 둘째는 면역조직화학적 검사에서 관찰된  $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin, lysozyme, vimentin에 대한 양성반응과 cytokeratin, CEA, AFP

등이 음성반응으로 나타난 소견이다. 특히  $\alpha_1$ -antitrypsin<sup>45-46)</sup>은 조직구 기원세포에 대하여 특이한 표식자로서 많이 알려져 있으며, lysozyme이나  $\alpha_1$ -antichymotrypsin<sup>46-48)</sup> 역시 조직구 기원의 세포동정에 많이 사용되는 표식자이다. 광학현미경 소견상 미만성으로 증식된 종양세포에서 이들조직구기원세포에 대한 표식자가 양성반응을 보임은 이들 종양의 기원이 Kupffer 세포임을 시사해 주고 있다.

셋째, 전자현미경적 소견상 세포질내에서 관찰되는 lysosome과 phagolysosome 그리고 잔유체들로서 이들 소견은 종양세포가 왕성한 탐식능을 지니고 있다는 것을 나타내준 소견<sup>34-36)</sup>이라 하겠다. 상기한 소견을 종합하여보면 본 종양은 간의 조직구 즉 Kupffer 세포에서 기원한 종양임을 확인 할 수가 있다.

그러나 세포학적 검사에서  $\alpha$ -naphthyl acetate esterase의 활성도가 음성으로 나온것은 아마도 동결절편조직이 아닌 Paraffin으로 포매한 조직을 이용하였기 때문에 나타난 반응의 결과일 것으로 생각된다. 대부분의  $\alpha$ -naphthyl acetate esterase의 활성도 측정은 동결절편상에서 시행하여야 하며 파라핀으로 포매한 조직에서의 반응은 거의 확인되지 않는다는 보고<sup>47)</sup>가 있으나, 잠복시간을 두배로 증가하였을때는 양성반응이 확인된다는 연구 결과<sup>35)</sup>도 있다.

본 증례에서는 잠복시간을 두배로 증가시켰으나 이들 활성도는 음성반응을 나타냈다. 또한 조직구의 세포표면에서 관찰되는 C3수용체에 대하여 본 증례에서는 음성반응을 보였는데 대조군으로 사용된 정상 간조직내에서도 대다수가 음성반응을 보였다. 이들 역시 파라핀으로 포매한 조직을 사용하였기 때문에 나타난 결과라 생각되어 Kupffer 세포에서의 C3 수용체에 대해서는 보다 더 방법적인 연구가 필요하다고 생각된다. 한편 Kupffer 세포의 기원이 MPS계통의 세포라기 보다는 내피세포에서 기원한다는 설<sup>38)</sup>이 있는데 이는 본 증례에서 실시한 Factor VIII<sup>49)</sup>이 음성반응을 보임에 따라서 이들 종양의 기원이 내피세포의 기원이 아니라고 판단되나 Factor VIII에 대하여 음성반응을 보이는 내피세포기원의 종양이 관찰되기 때문에 내피세포에 대하여 보다 민감한 반응을 나타내는 Ulex europaeus lectin, type I (UEA-1)의 염색을 실시하여 감별을 해야하나 본 연구에서는 이에 대한 염색을 실시하지 못하였기 때문에 완전하게 감별할 수는 없다고 하겠으나 기본염색하에서 소견

으로 미루어 내피기원의 종양은 감별될 수 있다고 판단된다.

THL와 감별해야할 질환으로 미분화성 암종, B immunoblastic sarcoma, T immunoblastic sarcoma, FCC 림프종의 large cleaved cell형, convoluted T lymphoblastic lymphoma, histiocytosis X, 악성 섬유조직구종 등이 있는데 이들 질환을 감별하는 데는 초미형태학적 소견<sup>36)</sup>이나 lysozyme,  $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin등에 대한 면역조직화학적검사 소견<sup>34-36)</sup>이 큰 도움이 된다.

미분화성 암종은 전자현미경 검색에서 junctional complex가 관찰되므로 감별이 되며, B-immunoblastic sarcoma는 보다 형질 세포를 닮았고 핵의 indentation이 거의 없으며 세포질의 양도 불충분하며 보다 염기성을 띄고 있다. T-immunoblastic sarcoma는 염색질이 보다 진하고 핵막이 분명치 않으며 세포질의 양이 극히 적다.

Convoluted T-lymphoblastic림프종은 세포의 크기가 더 작고 세포의 크기에 대한 차이가 그다지 심하지 않으며 세포질의 양도 극히 적기때문에 림프구 depletion형의 Hodgkin림프종과는 특징적인 Reed-Sternberg 거대세포가 관찰되기 때문에 감별이 된다. Histiocytosis X<sup>36)</sup>인 경우는 Langerhans 세포가 초미형태학적 소견으로 관찰되며, 악성 섬유조직구종 그 중에서도 특히 거대세포형과 염성 악성 섬유 조직구종에서는 많은 비특이적 조직구와 거대세포가 나타나는데 이들 악성종양의 기원은 미분화성 간질조직세포에서 섬유아 세포와 조직구성 방향으로 발전하여 양쪽 계통의 세포가 다수 관찰되는데<sup>40)</sup> 비해, THL인 경우에는 이 섬유아세포의 형태학적 소견이 발견되지 않기 때문에 쉽게 감별될 수 있으며 특히 염성 악성섬유조직<sup>51)</sup>구종에서는 중성백혈구에 침윤과 황색종 세포출현등의 현미경적 소견이 현저하고 말초혈액검사에서 현저한 중성백혈구 증다증이 관찰되는데 비해 본 예에서는 그다지 현저하지 않았다.

한편 THL와 다른 형태의 비 Hodgkin성 림프종의 감별에는 형태학적 계측<sup>52)</sup>이 큰 도움을 주는데, 아직까지 많은예의 THL와 기타 다른 형태의 림프종에 대하여 비교 검토된 연구결과는 흔치 않으나 Valk등<sup>36)</sup>에 의하여 보고된 바에 따르면 비록 적은수의 통계에 불과하지만 평균 핵 면적(mean nuclear area)과 mean nuclear contour index (NCI)등이 큰 도움을 주며 특히 THL인

경우 mean nuclear area가 80 mm<sup>2</sup>, NCI가 평균 5.5로서 현저한 증가를 보여 다른 림프종과 감별하는데 큰 도움이 된다고 하였다. 종양의 형태학적 소견과 세포질내에서 관찰되는 lysosome이나  $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin 및 lysozyme을 포함한 여러 효소의 활성도와 환자의 예후추정에 관해서는 Mendelsohn<sup>48)</sup>, Lombardi<sup>53)</sup>, Meister등<sup>54)</sup>의 많은 연구 보고가 있다.

특히 lysosome의 수나 양이 많이 관찰되면 될수록 환자의 예후는 비교적 좋고, lysozyme의 양이나 lysosome의 숫자가 적으면 적을수록 치료에 대한 반응은 그리 좋게 나타나지 않는다고<sup>48-53)</sup> 하였다. 이는 아마도 이들 종양세포의 분화도와 밀접한 상관관계로 인하여 나타난 결과라 추측하고 있다. 한편  $\alpha_1$ -antitrypsin과 5'-nucleotidase와 종양세포의 분화도에 따른 활성도 증감이나 이와 연관된 환자의 예후에 관해서는 아직까지 특별한 연구보고는 없으나  $\alpha_1$ -antitrypsin의 활성도가 악성조직구종의 미분화형에서는 사라졌으나, 보다 분화된 종양세포에서는 이들 효소의 활성도가 증가하였다는 보고<sup>48-54)</sup>가 있다. 따라서 종양세포의 분화도와 환자의 예후는 비교적 상관관계를 나타내며 이는 조직절편에서 시행한 각종 효소들에 대한 면역조직화학적 검사에 따르는 활성도에 의해서 측정되어야 할 것으로 생각된다.

본 증례에서는 면역조직화학적 검사상 lysozyme의 활성도는 비교적 증가되어 나타났으나  $\alpha_1$ -antitrypsin과  $\alpha_1$ -antichymotrypsin은 lysozyme에 비해 비교적 떨어진 활성도를 나타내 주었다.

본 증례에서 관찰된 종양이 간에서 원발성으로 기원했다는 근거는 사후 부검을 실시하지 않았기 때문에 확증할 수는 없으며 또한 다른 장기에서의 악성 종양(특히 악성 림프종 이나 악성 섬유조직구종)이 발생하여 간으로 전이, 상기한 소견이 나타났다고 하는 가정에 대하여 부정할 수 있는 근거는 희박하다. 하지만 수술전에 실시 하였던 환자에 대한 종합적인 검사소견과 수술시 관찰된 소견 그리고 병변이 간에 국한되어서 발견된 점으로 미루어 본 증례는 간에서 원발성으로 기원한 종양이라고 본 저자는 판단된다.

원발성 간 림프종의 발생율은 극히 낮아 Dement<sup>11)</sup>는 간에서 발생한 종양의 1.1%를 보고하였는데, 원발성 간 림프종은 소아에서도 발생하였다는 증례보고가 있다<sup>10)</sup>.

특별한 직업적인 중요성이 6명중 4명에서 강조되었는데 traffic fume, petroleum product, chromium, pro-

pane에 심한 노출이 있었음이 증명되었다. 본 증례인 경우 환자는 55세의 남자로 농부이었으며, 특별한 물질에 노출한 사항은 없었으며 젊었을 당시에 술을 많이 먹었던 과거력은 있었다.

인체에 있어서 thorotrast, arsenic, vinyl chloride와 같은 독성물질<sup>55)</sup>은 간의 내피세포 기원의 혈관육종을 초래한다고 알려져 있으며, THL발생은 Wistar rat에 trypan blue dye<sup>56)</sup>나 dimethylnitrosamine, 그리고 N-2-acetyl aminofluorene<sup>57)</sup>을 투여한 결과 간의 Kupffer 세포에서 종양이 발생하였다는 실험적 보고가 있다.

그러나 본 환자인 경우 그 원인을 찾아볼만한 특이한 사항은 관찰되지 않았다. 이들 종양의 명명에 있어서는 많은 의문<sup>36)</sup>이 제기되어 왔다. Rappaport가 분류한 조직구성 림프종<sup>58)</sup>은 실제 종양세포의 기원이 림프구가 아닌 조직구에서 발생한 것이기 때문에 많은 학자들은 이를 reticulum cell sarcoma라 칭하였으며, 최근 Lenert<sup>59)</sup>는 "sarcoma of histiocytic reticulum cell"라 명하였고, Valk등<sup>36)</sup>은 malignant lymphoma of true histiocytic origin: "histiocytic sarcoma"라 명하는 것이 보다 더 좋은 용어사용이라고 주장하였다. 한편 간에서 발생한 THL는 Kupffer cell sarcoma또는 THL in Liver또는 histiocytic sarcoma라는 진단적인 용어중에서 Fekete등<sup>19)</sup>은 "primary histiocytic lymphoma of the liver"라는 용어를 사용하였다. 환자는 술후 전신 상태가 좋지 않아서 화학요법이나 방사선 치료를 받지 않는 채 패혈증으로 사망하였다.

### 결 론

저자들은 55세 남자의 간우엽에서 발생한 원발성 악성 림프종의 기원이 Kupffer세포임이 확인되어 증례보고 하였다. 종양의 크기는 11×8×6 cm, 무게는 1450 gm 이었고, 절단면상 괴사가 곳곳에서 많이 관찰되었으며, 정상 간 조직과는 명확한 경계를 보여주었다. 면역 조직 화학검사상 lysozyme,  $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin, vimentin등이 양성반응을 보였고 CEA, AFP, Cytokeratin, S-100 protein, C3 receptor Factor VIII 등은 음성반응을 나타냈으며 세포화학 검사상  $\alpha$ -1-naphtyl acetate esterase의 활성도는 음성을 나타냈다.

전자현미경소견상 종양세포는 핵소체가 뚜렷하였고 핵막의 indentation 그리고 세포질에는 다수의 lysosome, phagolysosome이 관찰되었으며 세포사이 사이에는 junctional complex는 관찰되지 않았다. 환자는 우엽간절제술후 8개월째에 패혈증으로 사망하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Dement SH, Mann RB, Staal SP, Kuhajda FP, Boitnoit JK: Primary lymphomas of the liver. Report of six cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 88:255, 1987
- 2) Jozsa L, Lusztig G: Uber das primare retikulosarkom der leber. *Z Alleg Pathol* 102:492, 1961
- 3) Ata AAM, Kamel IA: Primary reticulum cell sarcoma of the liver. A case report. *J Egypt Med Assoc* 48:514, 1965
- 4) Ranuber G, Mehaut M, Schmitt J, Duprez A: Sarcome hepaticue ed type reticulomyeloide. Guerison apparente a press 3ans. *Arch Anat Pathol Paris* 14: 191, 1966
- 5) Francilon J, Vignal J, Lesbros F, Guyon JM: Lymphosarcome a localisation hepaticue pure. *Chirurgie* 100:566, 1974
- 6) Talamo TS, Dekker A, Gurecki J, Singth G: Primary hepatic malignant lymphoma. Its occurence in a patient with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B viral infection. *Cancer* 46:336, 1980
- 7) Torres A, Bollzos GD: Primary reticulum cell sarcoma of liver. *Cancer* 27:1489, 1971
- 8) Leahy MF, Ibrahim Em, Worth AJ: Primary hepatic lymphoma. Two cases reports and a review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 10:575, 1982
- 9) Daniel SJ, Attiyeh FF, Dire JJ, Pyun HJ, Carroll DS, Attia A: Primary lymphoma of the liver treated with extended left hepatic lobectomy. *Cancer* 55: 206-209, 1985
- 10) Miller St, Wollner N, Meyers PA, Exelby P, Jereb B, Miller DR: Primary hepatic or hepatosplenic non-Hodgkin's lymphoma in children. *Cancer* 52: 2285, 1983
- 11) Chambers TJ, O'Donoghye DP, Stansfeld AG: A case of primary lymphoma of the liver. *J Clin Pathol* 29:967, 1976

- 12) **Torres A:** *Primary lymphocytic follicular lymphoma of liver.* *Cancer* 23:1185, 1969
- 13) **Fekete F, Molas G, Tossen JC, Degott C, Languile O'Potet F:** *Lymphome histiocytaire primitif du foie. Etude de deux cas et revue de la litterature.* *Gastroenterol Clin Biol* 7:785, 1983
- 14) **Cater JB:** *Macroglobulin-producing histiocytic lymphoma of hepatic origin.* *Minn Med* 57:22, 1974
- 15) **Osborne BM, Butler JJ, Guarda LA:** *Primary lymphoma of the liver. Ten cases and a review of the literature.* *Cancer* 56:2902, 1985
- 16) **Caccamo D, Perves NK, Marchevsky A:** *A primary lymphoma of the liver in the acquired immunodeficiency syndrome.* *Arch Pathol Lab Med* 110:553, 1986
- 17) **Reichert C, O'Leary T, Levens D, Sinrell CR, Macher AM:** *Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome.* *Am J Pathol* 112:357, 1983
- 18) **Strayer DS, Repun TS, Levin M, Deschryver-Keckemeti K:** *Primary lymphoma of the liver.* *Gastroenterology* 78:1571, 1980
- 19) **정수경, 강창석, 김원일, 심상인, 김선무 :** 간의 원발성 악성 림프종 1예. 대한 병리학회지 21:285, 1987
- 20) **Jozas L, Lusztig G:** *Uber das primare retikulosarkom der leber.* *Z Allg Pathal* 102:492, 1961
- 21) **Davey FR, Goldberg J, Stockman J, Gottlieb AJ:** *Immunologic and cytochemical cell markers in non-Hodgkin's lymphomas.* *Lab Invest* 35:430, 1976
- 22) **Filippa Da, Lieberman PH, Erlandson RA, et al:** *A study of malignant lymphomas using light and ultramicroscopic, cytochemical and immunologic technics. Correlation with clinical features.* *Am J Med* 64:259, 1978
- 23) **Jaffe ES, Shlvach EM, Frank MM, Berard CW, Green I:** *Nodular lymphoma-evidence for origin from follicular B lymphocytes.* *N Engl J Med* 290:813, 1974
- 24) **Li CY, Hurrison EG Jr:** *Histochemical and immunohistochemical study of diffuse large cell lymphomas.* *Am J Clin Pathol* 70:721, 1978
- 25) **Lukes RJ, Taylor CR, Chir B:** *A morphologic and immunologic surface marker study of 299 cases of non-Hodgkin lymphomas and related leukemias.* *Am J Pathol* 90:461, 1978
- 26) **Pinkus GS, Said JW:** *Characterization of non-Hodgkin's lymphomas usin multiple cell markers. Immunologic, morphologic and cytochemical studies of 72 cases.* *Am J Pathol* 94:349, 1978
- 27) **Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR, Tindle BH, Cramer AD, Lin coln TL:** *Immunologic approach to non-Hodgkin lymphomas and related leukemias: Analyses of the results of multiparameter studies of 425 cases.* *Semin Hematol* 15:322, 1978
- 28) **Furukawa F, Taniguchi S, Oguch M, Komura J, Kakuch shirakawa S:** *True histiocytic lymphoma.* *Arch Dermatol* 116:915, 1980
- 29) **Isaacson P, Wrihy DH, Judd MA, Mephram BL:** *Primary gastrointestinal lymphomas, A classification of 6 cases.* *Cancer* 51:80, 1983
- 30) **Seo IS, Binkely WB, Warmer THCS, Worfel KA:** *A combined morphologic and immunologic approach to the diagnosis of gastrointestinal lymphomas. Malignant lymphoma of the stomach (A Clinico pathologic study of 22 cases).* *Cancer* 49:493, 1982
- 31) **Jaffe ES, Braylan RC, Nanba K, Fank MM, Beraed CW:** *Functional markers. A new perspective on malignant lymphomas.* *Cancer Treat Rep* 61:953, 1977
- 32) **Willemze RM Ruiter DJ, Van Volten WA, Meijer CJLM:** *Reticulum cell sarcoma (large cell lymphomas) presenting in the skin. High frequency of true histiocytic lymphoma.* *Cancer* 50:1367, 1982
- 33) **Nathwani BN, Kin H, Rappaport H, Solamon J, Fox M:** *Non-Hokgkin's lymphomas. A clinico pathologic study comparing two classifications.* *Cancer* 41:303, 1978
- 34) **Thomas P, Said TW, Rosenfecl FP, Heifetz LT:** *True histocytic lymphoma: An J Clin Pathol* 81:243, 1984
- 35) **Mirchandani I, Shan I, Palutke M, Varadachari C, Tabacaka P, Franklin R, Bishop C:** *True histiocytic lymphoma. A report of four cases.* *Cancer* 52:1911, 1983
- 36) **Valk P, Velde Jansen J, Ruiter DJ, spaander PJ, Cormelisse CJ, Meijer CJLM:** *Malignant lymphoma of true histiocytic origin: Histiocytic sarcoma, Virchows.* *Arch [Pathol Anat]* 392:249, 1981
- 37) **Meuret G, Hoffmarn G:** *Monocyte kinetic studies in normal and disease state.* *Br J Haematol* 24:275, 1973
- 38) **Anonymous:** *Bone Marrow Origin of Kupffer cells.* *Lancet* 1:130, 1980
- 39) **Mills DM, Zucks-Franklin D:** *Electron microscopic study of isolated Kupffer cells.* *Am J Pathol* 54:147, 1969

- 40) Weiss SW, Enzinger FM: *Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. Cancer* 41: 2250, 1978
- 41) Fitchen JH, Lee S: *Phagocytic myeloma cells. Am J Clin Pathol* 71:722, 1979
- 42) Kadin EM, Kanoun M, Lambery J: *Erythrophagocytosis by epithelial cells of a breast carcinoma. Cancer* 39:648, 1981
- 43) Kadin EM, Kanoun M, Lambery J: *Erythrophagocytotic Tr lymphoma. A clinicopathological entity resembling malignant histiocytosis. N Engl J Med* 304,6 48, 1981
- 44) Shunley JD, Cline MJ, Lamberg J: *Phagocytosis of hematopoietic cells by blast cells in blast crisis of chronic myelocytic leukemia. West J Med* 126:139, 1977
- 45) Isaacson P, Jones DB, Millward-Sadler GH, Judd MA, Pagne S: *Alpha 1-antitrypsin in human macrophages. J Clin Pathol* 34:982, 1981
- 46) Isaacson P, Wright Dh, Jones DB: *Malignant lymphoma of true histiocytic (monocyte / macrophage)origin. Cancer* 51:80, 1983
- 47) Pinkus GS, Said JW: *Profile of intracytoplasmic lysozyme in normal tissues, myeloproliferative disorders, hairy cell leukemia, and other pathologic processes. Am J Pathol* 89:351, 1977
- 48) Mendelsohn G, Eggleston JC, Mann RB: *Relationship of lysozyme (muramidase) to histiocytic differentiation in malignant histiocytosis. An Immunohistochemical study. Cancer* 45:273, 1980
- 49) Mukai K, Rosai J, Bergdorf WH: *Localization of factor VIII-related antigen in vascular endothelial cells using an immunoperoxidase method. Am J Surg Pathol* 4:273, 1980
- 50) Corrin B, Bassel F: *A review of histiocytosis X with particular reference to eosinophilic granuloma of the lung. Invest Cell Pathol* 2:137, 1979
- 51) 김철우, 김용일, 이현순 : 종격동에 발생한 염성조직구종. *대한병리학회지* 16:776~781, 1982
- 52) Valk P, Brand R, Spaander PJ, Meijer CJLM: *Morphometric characterization of diffuse large cell (histiocytic) lymphomas. Am J Pathol* 107:327, 1982
- 53) Lombardi L, Carbone A, Pilotti S, Rilke F: *Malignant histiocytosis. A histological and ultrastructural study of lymphnodes in 6 cases. Histopathology* 2: 315, 1978
- 54) Meister P, Huhn D, Nathrath W: *Malignant histiocytosis. Immunohistochemical characterization on paraffin embedded tissue. Virchows Arch [Pathol Anat]* 385:233, 1980
- 55) Manning JT, Ordonez NG, Barton JH: *Endothelial cell origin of the thorium oxide-induced angiosarcoma of liver. Arch Pathol Lab Med* 107:456, 1983
- 56) Gillman T, Kinns AM, Hallowes RC, Lloyd TB: *Malignant lymphoreticular tumors induced by trypan blue and transplanted in inbred rats. J Nat Cancer Instit* 50:1179, 1973
- 57) Chopra P, Manga A, Nayad NC: *Kupffer cell sarcoma in rats after exposure to small doses of dimethylnitrosamine and N-2-acetylaminofouorene during hepatic regeneration. J Nat Cancer Insti* 62: 1089, 1979
- 58) Lukes RJ, Collins RD: *New approaches to the classification of the lymphomata. Br J Cancer* 31: suppl II, 1, 1975
- 59) Lennert K: *Malignant lymphomas, other than Hodgkin's disease. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Erster Band, Dritter Teil, Bandteil B, Springer, Berlin-Heidelberg, New York, 1978, p456*

— Abstract —

**Primary Malignant Lymphoma of True Histiocytic Origin of the Liver: Histiocytic Sarcoma, Kupffer Cell Sarcoma**

—A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies—

Ho Jong Chun, M.D., Keun Hong Kee, M.D.  
Chae Hong Suh, M.D., Sung Chul Lim, M.D.  
and Hae Sook Song, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine  
Chosun University

A 55 year old male complain right shoulder pain and right upper quadrant pain about three months. He was a heavy alcoholism.

Highly selective angiography, CT scan and operation findings suggest primary malignant neoplasm of the liver. Right hepatic lobectomy and partial diaphragmectomy was done under impression of hepatocellular carcinoma. The specimen measured 15×11×9 cm and disclose relatively hard and nodular mass devoid of cirrhotic changes. Cut surface show unilobar large mass

measuring 11×8×6 cm and bearing brightly yellow discoloration and multifocal hemorrhagic necrosis.

Histological characteristics were diffuse proliferation of large neoplastic cells with ample cytoplasm, containing granular materials, erythrophagocytosis, neutrophagocytosis and hemosiderin pigments. Atypical and bizarre mitosis and multinucleated giant cells bearing abundant erythro and neutrophagocytosis were frequently seen. The large or vesicular nuclei were irregular, with occasional deep indentations and revealed sharply defined nuclear membrane, coarse chromatin and conspicuous nucleoli. Ultrastructurally the cytoplasm of neoplastic cells had lysosomal granule,

phagolysosome, phagocytized material and residual bodies. Immunohistochemical stains for alpha 1-antitrypsin, alpha 1-antichymotrypsin, vimentin and lysozyme showed positive reactions, but, alpha fetoprotein, cytokeratin, S-100 protein, factor VIII, complement 3 receptor and carcinoembryonic antigen were negative. Alpha-naphtyl acetate esterase activity in paraffin embedded tissue ribbon showed negative reaction.

These findings show compatible with primary malignant lymphoma, true histiocytic type, (histiocytic sarcoma, Kupffer cell sarcoma) of the liver.

**Key Words:** Primary kupffer cell sarcoma, Liver