

소아 골에 발생한 Ki-1 양성 T-세포 악성 림프종

— 1예 보고 —

국립의료원 해부병리과 및 한양대학교 의과대학 병리학교실*

안 혜 선 · 한 길 로 · 손 진 희
서 정 일 · 고 영 혜*

서 론

Ki-1 단클론성 항원 (ki-1 monoclonal antibody)은 처음 발견시에는 Hodgkin's disease의 Reed-Sternberg cell에서만 선택적으로 분비하는 항원으로 알려졌으나 최근 여러 종류의 조직과 반응시켜 본 결과 이 항원은 양성, 또는 악성의 활성화된 림프구에서도 나타나는 것이 입증되었다¹⁾.

ki-1 항원은 일부 Non-Hodgkin's lymphoma에서도 나타나는데²⁾ ki-1 항원을 나타내는 림프종은 T-cell lineage의 diffuse large cell type가 대부분을 이루며 종양세포들이 심한 다형성증을 보여 Anaplastic carcinoma, 또는 Malignant histiocytosis등과의 감별이 필요하다³⁾. ki-1 양성 림프종은 주로 림프절, 피부, 그리고 연부조직에 발생하며 골에 원발성으로 온 예는 보고된 바 없다.

최근 저자들은 7세 남자 어린이에서 상완골과 전두골에 다발성으로 발생한 악성 림프종이 면역조직화학 검사상 ki-1 positive T-cell lymphoma로 판명된 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 7세된 남자로서 좌측 견갑부의 유통성 운동 제한을 주소로 본원 정형외과에 입원하였다.

과거력이나 가족력상 별 특이한 사항은 발견되지 않았다.

환자는 약 2개월 전에 자전거에서 떨어지면서 부종을 동반하지 않은 통증을 느꼈는데, 점점 심해지면서 운동 제한이 있어 X-선 검사를 시행하였지만 당시 이상 소견은 없어서 탄력 붕대로 고정을 하고 있었다. 일주일 후부터 상기도 감염 증상과 발열이 지속되었다. 입원 전 다시 촬영한 X-선 검사상 좌측 상단골과 견갑골에 파골성 병변이 (Fig. 1) 나타나서 골수염 또는 결핵성 골관절염의 의심하에 본원으로 전원되었다.

Bone Scan에서 좌측 어깨와 전두골에 국소적인 Hot Area가 (Fig. 2) 관찰되었고 뇌전산화 단층촬영을 시행하여 우측 전두골에 있는 파골성 병변을 발견하였는데, 이 병변과 두개 내와의 연관은 없었다 (Fig. 3).

이학적 검사에서 국소적 압통, 경도의 부종 그리고 좌측 어깨의 운동 제한이 있었지만 림프절의 증대, 장기의 비대 또는 염증성 질환등의 소견은 찾아볼 수 없었다. 검사실 소견은 모두 정상 범위 내이었다.

좌측 상완골과 우측 전두골의 파골성 병변에서 소파술을 시행하였다.

환자는 LSA₂-L₂ Protocol⁷⁾에 따른 약물 치료 후 방사선 치료를 받던 중 감염 증상이 있어 중지하고 다시 화학 요법만 시행하는데, 1년간 악화 또는 호전의 소견은 보이지 않고 있다.

병리학적 검사

육안적 소견상 의뢰된 조직은 합쳐서 3cc 크기로서 암황색에서 적갈색을 띠고 있었고 괴사된 물질, 응고된 혈액과 골조각등이 섞여 있었으며 쉽게 부스러졌다.

현미경적 소견상 상완골에서 소파술에 의해 제거된 종양은 어떠한 점착성 없이 백백히 밀집된 종양 세포들로 이루어져 있었으며 많은 염증 세포와 혈구 세포들이 섞

*본 논문의 요지는 1988년 7월 대한병리학회 월례집담회에서 발표되었음.

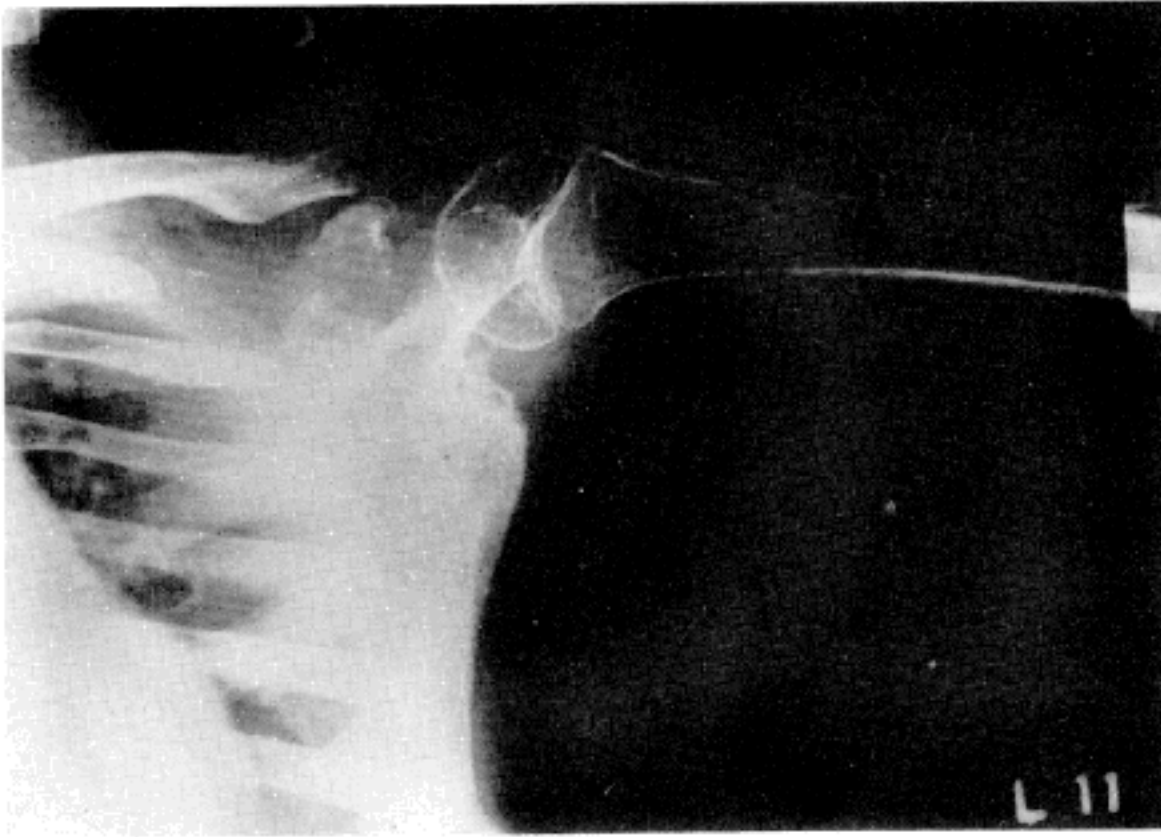


Fig. 1. X-ray film of left shoulder shows irregular bony destruction of glenoid fossa and base of acromion of the scapula.

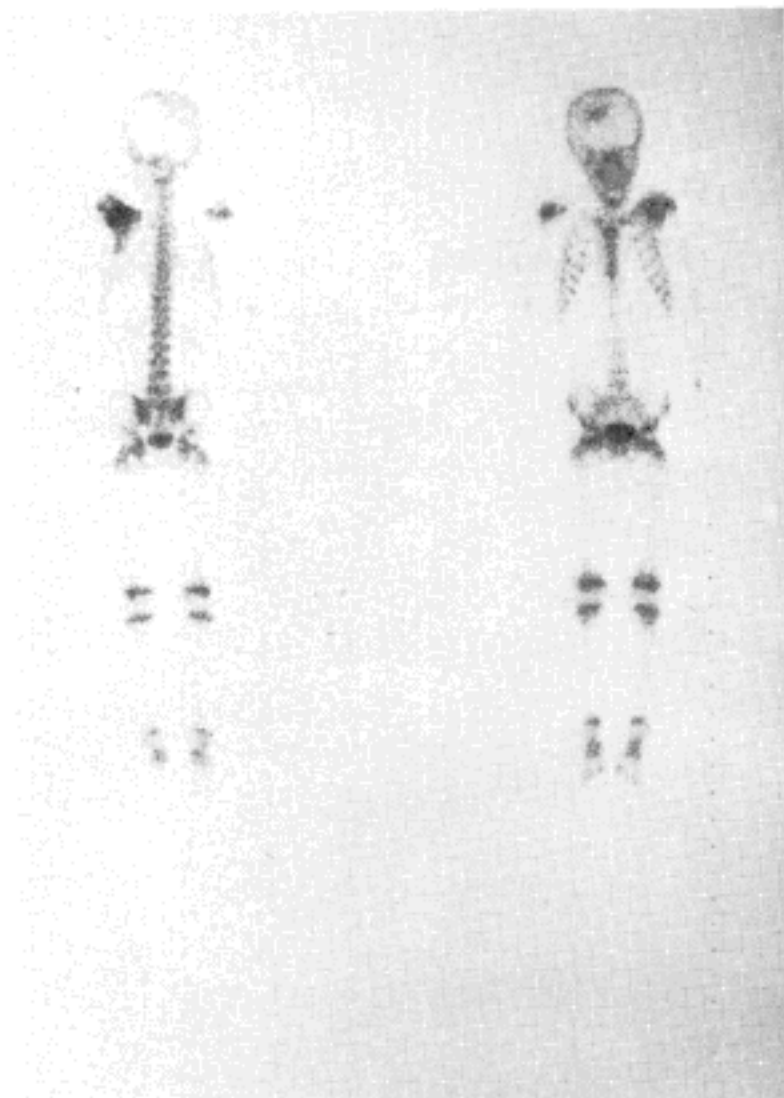


Fig. 2. Bone scan reveals hot areas of the left shoulder and right frontal region of skull.

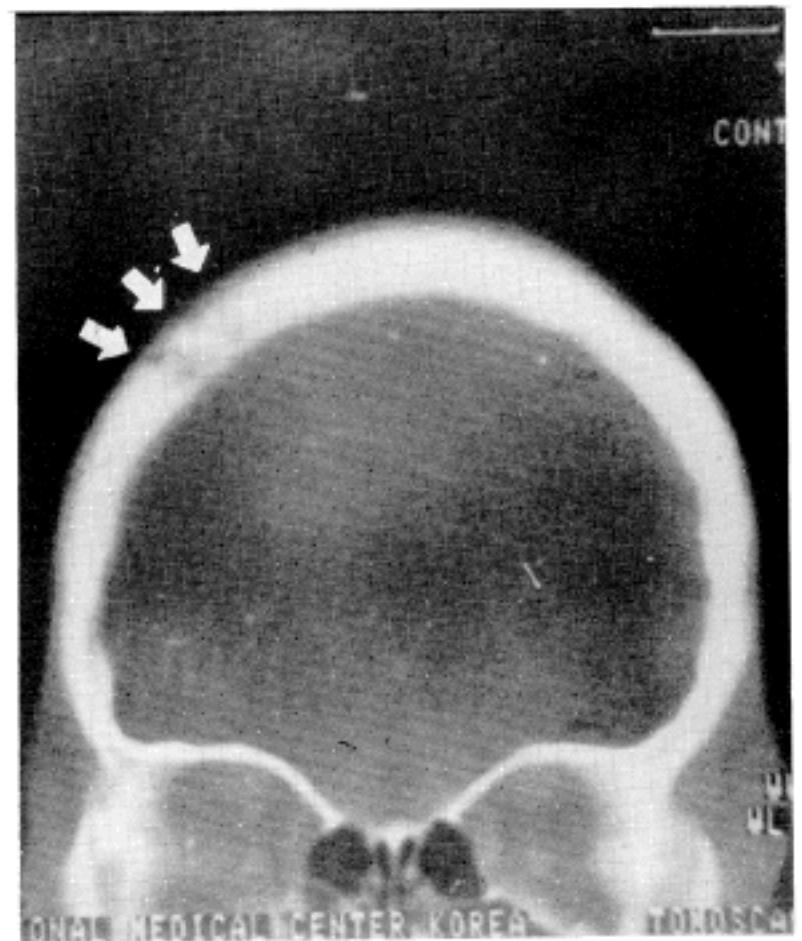


Fig. 3. Brain CT shows single osteolytic lesion in the right frontal bone without intracranial involvement.

여 있었다(Fig. 4). 중앙 세포들은 크며 과다한 다형태성을 보이고 거대 세포 형성도 자주 관찰되었다. 핵은 둥

글거나 갈라져 있었으며 많은 곳에서 다소엽성 또는 환상을 이루고 있었고 불규칙한 여러개의 핵소체를 가지고 있었다. 세포질은 양염성으로 풍부하였으며 핵의 갈라진 사이로 세포질이 창백하게 나타나는 'Golgi Zone'을

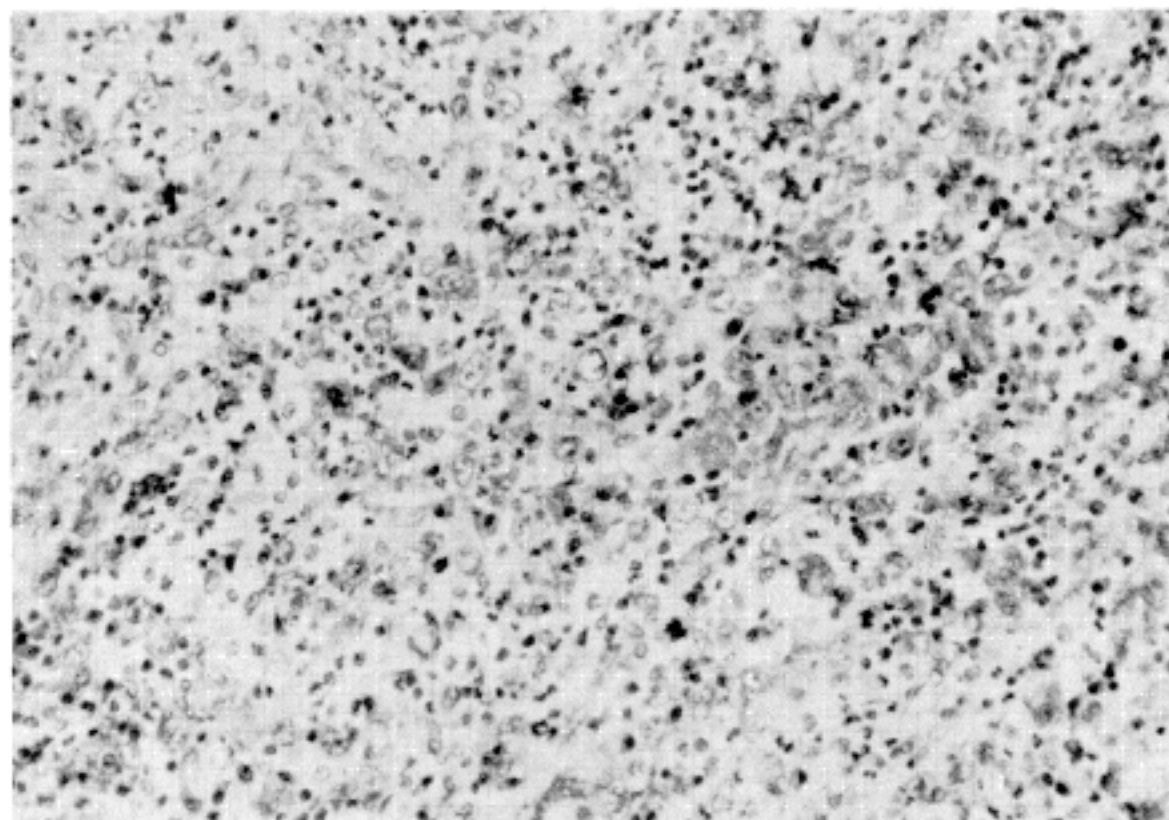


Fig. 4. Tumor is composed of compactly arranged atypical lymphoid cells without organoid pattern.(H&E, $\times 100$).

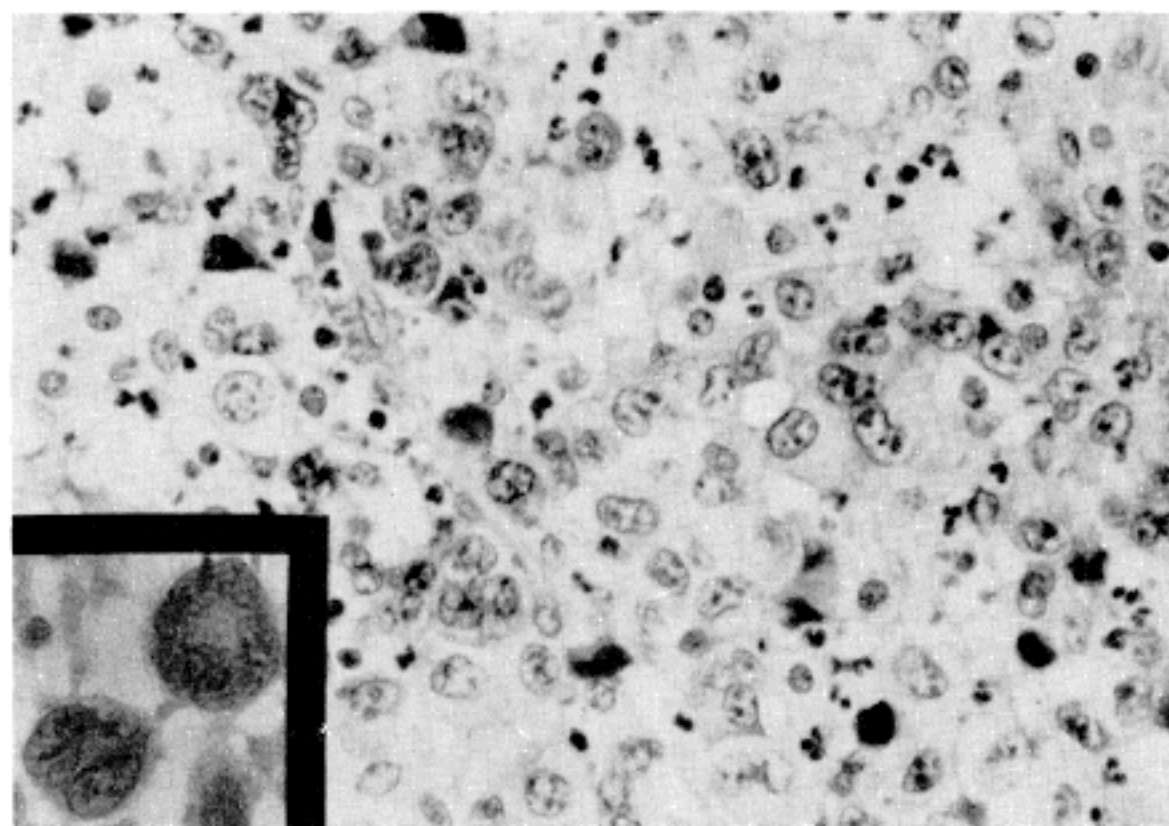


Fig. 5. Characteristic polymorphous, immunoblastic large cells of Ki-1 lymphoma.(H&E, $\times 400$). Inset: Touch imprint cytology shows multilobated wreathlike nuclei.(H&E, $\times 1000$).

보이고 있었다(Fig. 5). 전두골의 파골성 부분에 있는 종양 역시 상완골을 침윤한 것과 같은 세포들로 구성되어 있었다.

Pan-B, Pan-T, Helper-T, Suppressor-T, Monocyte/histiocyte 그리고 ki-1 항원에 대한 단클론성 항체를 이용하여 Abidin-Biotin-Complex method로 면역조직화학 염색을 시행한 결과, 대부분의 종양 세포의 세포막을 따라 Pan-T와 Helper-T(Fig. 6), 그리고 ki-1(Fig. 7) 항체가 양성으로 염색되었고 Pan-B,

Suppressor-T 그리고 Monocyte/histiocyte 항체는 전혀 반응하지 않았다. 이상과 같은 특수 염색 결과를 요약하면 다음과 같다(Table 1).

고 찰

ki-1 항원은 Hodgkin's disease-derived cell line인 L₄₂₈에서 만들어진 것으로 동결 절편에서 Reed-Sternberg cell(RS cell)에 염색이 되어 처음에는 RS

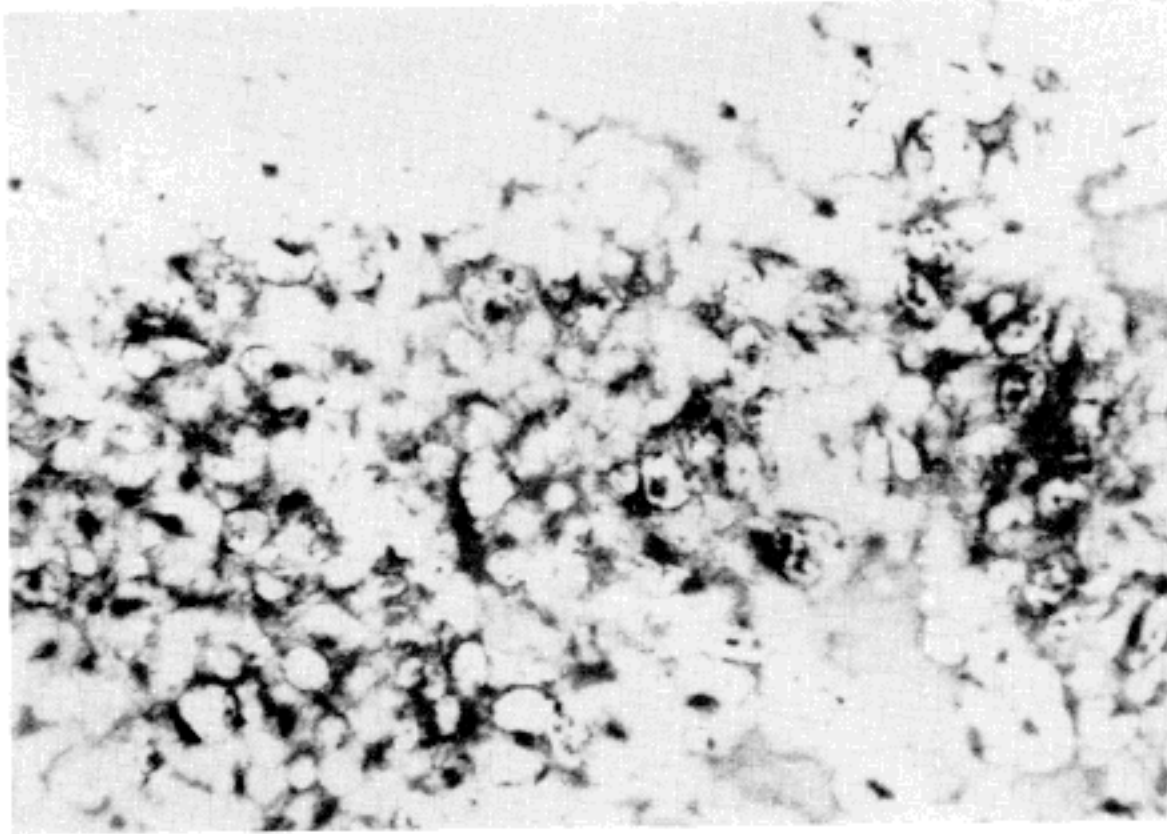


Fig. 6. Immunoperoxidase stain for Ok T 11(Pan T marker) showing positive reaction with intense surface membrane stain.(Immunohistochemistry, Anti OK T 11, × 400).

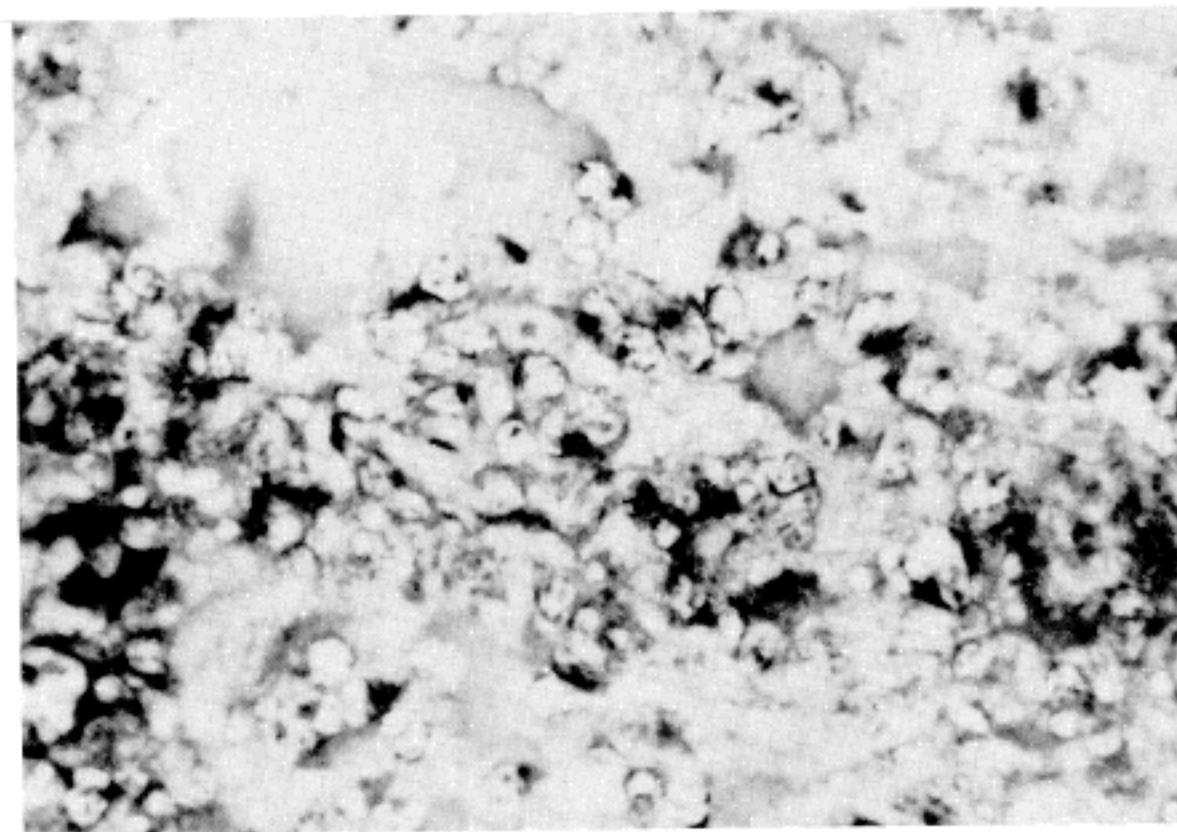


Fig. 7. Immunoperoxidase stain for Ki-1(R-S cell marker) showing positive reaction along the cytoplasmic membrane and perinuclear Golgi zone.(Immunohistochemistry, Anti Ki-1, × 400).

Table 1. Result of immunohistochemistry using monoclonal antibodies

MoAb	Specificity	Result
B1	Pan B	-
OK T 11	Pan T	+
OK T 4	T helper	+
OK T 8	T suppressor	-
Ki-1	Reed-Sternberg cell	+
OK M 1	Monocyte / histiocyte	-

cell에서만 나타나는 특이한 항원으로 생각하였으나, 최근의 연구에서 보면 활성화된 림프구에서도 잘 나타나므로 RS cell에 sensitive하나 특이하지는 않은 항원으로 여겨진다^{3,4}. ki-1 항원은 정상적으로 말초 혈액의 림프구에는 없거나 0.2% 이하로 존재하지만, phytohemagglutinin Human Leukemia virus type I and II, Epstein-Barr virus 그리고 staphylococcus aureus등에 노출되어 활성화된 림프구에 나타날 수도 있다. 그 외에도 Angioimmunoblastic lymphadenopathy와

Lymphomatoid papulosis에서도 보고된 바 있으며 악성 병변에서는 Non-Hodgkin's lymphoma에 나타나는데, 이 때는 불규칙한 다형성을 보이는 큰 세포들로 이루어진 large cell lymphoma에서 보일 수 있으며 이러한 림프종은 Working formulation에 따라 분류하면 large cell, immunoblastic, polymorphous type (High grade malignancy)이 대부분이다³⁾. ki-1 양성 NHL의 경우 marker study결과 T-cell lineage가 72%를 차지하고 있고, 이 중 Helper phenotype이 압도적으로 많은 것으로 보고되어 있다. 그외에도 이들은 Ber-H₂, Leukocyte common Antigen 등에 강한 양성 반응을 보이며 Myelomonocyte의 분화에 관계되는 Leu-M 1에는 음성^{1,3,4)}으로 나타난다. 본 예도 Working formulation상 large cell, immunoblastic, polymorphous type으로 분류되었는데 면역조직화학 검사상 ki-1 양성 Helper T-cell lymphoma로 판명되었다. ki-1 양성 림프종은 젊은 사람에게 호발하며 그 중 10세 미만에서 가장 흔하게 생기고 소아 임파종의 약 6%²⁾를 점하고 있다. 남:여 비는 2.2:1로 남성에서 많이 생기며 주로 림프절 종대나 피부 병변 드물게 연부 조직이나 위에 발생하며 골수를 원발성으로 침범한 종양은 문헌상 찾아볼 수 없었는데³⁾ 본 예는 골수에 일차적으로 생긴 것이 매우 특이하다.

Ki-1 positive large cell lymphoma와 감별 진단을 요하는 질환들로는 Malignant histiocytosis, Hodgkin's disease 그리고 Metastatic carcinoma등³⁾이 있다. Malignant histiocytosis에서는 임상적으로 간, 비 종대, 골수로의 침윤 그리고 조직학적으로 종양 세포 주위의 배경과 식혈 현상등으로 감별이 가능하며, Hodgkin's disease의 nodular sclerosis type에서는 전형적인 RS cell들과 thick fibrous band가 나타나는 점이 감별이 된다. 그리고 Metastatic carcinoma는 다른 장기에 원발 병소가 존재하고 현미경 소견상 종양 세포들이 cohesiveness 또는 trabecular pattern을 보이는 것으로 구별이 되는데, 어려울 때는 면역조직화학 검사가 도움이 된다(Table 2).

골에 원발성으로 발생하는 악성 림프종의 발생 빈도는 보고자에 따라 다소의 차이는 있지만, 악성 골 종양의 7%, Non-Hodgkin's 림프종의 1% 미만 그리고 비림프절 림프종의 5%를 차지하고 있다⁵⁾.

이 종양이 보고된 발생 부위는 다양하나 그 중 상악골,

Table 2. Differential diagnosis by immunohistochemistry

	Ki-1	LCA*	Leu M 1
Ki-1 large cell lymphoma	+	+	-
Malignant histiocytosis	-	N/S**	-
Hodgkin's disease	+	+/-	+
Metastatic carcinoma	N/S**	-	-

* : Leukocyte Common Antigen

** : Not studied.

하악골, 대퇴골, 골반 그리고 척수에 가장 많다.

골의 악성 림프종은 모든 연령에서 생길 수 있지만 46.2세의 평균 연령⁶⁾을 보이며 성별에 따른 발생 빈도의 차이는 1.6:1—1:1의⁵⁻⁹⁾ 남성 우세를 나타낸다.

환자들은 국소적 동통 (Group I: 65%, Group II: 74%)⁶⁾이나 연부 조직의 부종, 종창을 호소하며, 척수에 위치하는 경우는 신경학적 증후도 보인다. 증상이 나타나면서 진단을 받기까지는 1개월 미만에서 7년까지로 평균 14개월이 소요된다.

골의 악성 림프종은 병변의 침윤 정도에 따라 두 group⁶⁾으로 나누는데, Group I은 골에만 국한된 한 개의 병변인 경우이고 Group II는 다발성으로 골에 발생한 것으로 본 예는 Group II에 속한다.

검사실 소견은 골수종과 동반된 단백대사 변화가 있기 전까지는 진단적 가치가 거의 없고⁷⁾ 방사선 소견도 반수에서는 화골성으로 나타나 골육종처럼 보일 수도 있고 파골성으로 보이는 경우는 Ewing sarcoma와 감별을 요하며 혼합형으로 나타날 때도 있지만 역시 도움은 안 된다. 본 예는 두 군데에서 모두 파골성 변화를 보였다.

조직학적 분류는 Working formulation상으로 Diffuse large cell type과 diffuse mixed small and large cell type이 대부분을 차지하고 있다.

골에 발생한 악성 림프종의 치료로는 Mayo clinic의 standard 치료법⁷⁾에 의하면 외과적 수술은 효과가 없고 방사선 치료가 가장 적절한 것으로 알려져 있다. Group II에는 방사선 치료에 약물 요법을 추가하는 것으로 되어 있다.

재발은 국소적인 것과 전신적인 것으로 대별하여 보는데 전자는 턱뼈에 생기거나 10세이하의 소아에서 발병하였을 경우에 잘 일어나고 후자는 골반 또는 척수에 생긴 경우와 50세이상의 연령군에서 발병하였을 때 많은 것으

로 보고⁹⁾되고 있다.

골의 악성 림프종은 진단받은 첫 수 년간은 높은 사망율을 보이지만 전반적인 예후는 양호한 것으로 알려져 있다. Group I에서 5년과 10년 생존율은 각각 58%와 53%이고 Group II에서는 42%와 35%이다. 부위 별로 보면 대퇴골에 생긴 경우가 5년 생존율이 79%로 가장 좋고 척수에 생겼을 때 24%로 가장 나쁘며 턱뼈는 국소적 재발율이 높지만 평균 생존율은 중간 정도에 해당한다⁹⁾.

골의 악성 림프종에서 조직학적 분류, 나이, 성별 그리고 치료 방법등은 예후에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한 ki-1 positive lymphoma는 high grade lymphoma중에서는 비교적 임상적 경과가 양호한 것으로 알려져 있다. 본 예는 Group II로 약물 요법과 방사선 치료를 받았으며 예후는 현재의 상태로 보아 좋을 것으로 기대된다.

결 론

저자들은 7세 남자 어린이에서 ki-1 positive T-cell lymphoma가 좌측 상완골과 우측 전두골에 다발성으로 원발한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N: *The expression of the Hodgkin's Disease Associated Antigen Ki-1 in Reed-Sternberg Cells and Histiocytic Malignancies Are Derived From Activated Lymphoid Cells. Blood* 66:848-858, 1985
- 2) Kadin ME, Sako D, Berliner N: *Childhood Ki-1 Lymphoma Presenting with Skin Lesions and Peripheral Lymphadenopathy. Blood* 68:1042-1049, 1987
- 3) Agnarson BA, Kadin ME: *Ki-1 Positive Large cell Lymphoma; A Morphologic and Immunologic study of 19 cases. Am J Surg Path* 12:264-274, 1988
- 4) Schnitzer B, Roth MS, Hyder DM: *Ki-1 Lymphomas in Children. Cancer* 61:1213-1221, 1988
- 5) Clayto F, Butle JJ, Ayala AG: *Non-Hodgkin's Lymphoma in Bone: Pathologic and radiologic features with clinical correlates. Cancer* 60:22494-2501, 1987
- 6) Ostrowski ML, Unni KK, Basks PM: *Malignant Lymphoma of Bone. Cancer* 58:2646-2655, 1986
- 7) Boston HC, Dahlin DC, Ivins JC: *Malignant Lymphoma (So-called Reticulum Cell Sarcoma) of Bone. Cancer* 34:1131-1137, 1974
- 8) Braunstein EM, White SJ: *Non-Hodgkin's Lymphoma of Bone. Radiology* 135:59-63, 1980
- 9) Dosoretz DE, Raymond AK, Murphy GE: *Primary Lymphoma of Bone: Relationship of morphologic diversity to clinical behavior. Cancer* 50:1009-1014, 1982

— Abstract —

Ki-1 Positive T-Cell Lymphoma of Bone in a Child

—A case report—

Hye Seon Ahn, M.D., Gil Ro Han, M.D.
Jin Hee Sohn, M.D., Jung Il Suh, M.D.
and Young Hye KO*, M.D.

Departments of Pathology, National Medical Center and School of Medicine, Hanyang University*

Ki-1 monoclonal antibody is a well known marker for Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease, but also occasionally reacts with activated lymphoid cells of either benign or malignant nature.

Recently, Ki-1 antibody positive Non-Hodgkin's lymphoma, usually of large cell and/or polymorphous type, has been reported in the lymph nodes, skin, soft tissue, and stomach, but not in the bone.

We report a case of multifocal primary bone lymphoma in a seven-year old boy involving the left shoulder and right frontal bone, which proved to be a large cell, polymorphous lymphoma, helper T-cell type expressing Ki-1 antigen.

Key Words: Primary bone lymphoma, Ki-1 positive T-cell lymphoma