

안와 및 결막의 림프증식성 병변

—면역표현형을 분석한 5예를 포함한 20예에 대한 병리조직학적 검색—

서울대학교 의과대학 병리학교실

김 철 우 · 명 나 혜 · 지 제 근

Lymphoproliferative Lesions of the Orbit and Conjunctiva

—Histopathologic Study on 20 cases including 5 cases analyzed by Immunophenotyping—

Chul Woo Kim, M.D., Na Hye Myong, M.D. and Je G. Chi, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Lymphoid lesions of the orbit and conjunctiva may be divided histologically into three groups: monomorphous and cytologically atypical malignant lymphomas, benign reactive follicular hyperplasia or inflammatory pseudotumor, and borderline lymphoid lesions mainly composed of small, non-atypical lymphocytes with or without evidence of plasmacytic differentiation or germinal centers which are difficult to clarify its nature by histologic criteria alone. From 1984 to 1992 at Seoul National University Hospital, 20 cases of orbital lymphoid infiltrates were reviewed to find out histopathologic characteristics of malignant lymphomas and try to classify them properly. Also, we sought histologic findings helpful for differential diagnosis between malignant and borderline cases. Histologic examination of malignant lesions usually revealed the features of low-grade B cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) origin, which predominantly consist of centrocyte-like(CCL) cells. Among 13 primary orbital lymphomas, six cases were classified as MALT lymphomas of Isaacson, six were more apt to be the type of immunocytoma by kiel classification, and remaining one showed mixed pattern of both types in areas. The one case of malignant lymphoma with diffuse large cell type was confirmed by secondary involvement of intestinal lymphoma. Five cases were confirmed by immunoglobulin κ -light chain monoclonality on flow cytometry and immunofluorescence study. The histologic findings such as Dutcher bodies, hemosiderin, deposits and polykaryocytes tended to be more frequently encountered in malignant lymphoma rather than indeterminate lesions and were thought to be helpful ones in making differential diagnosis between malignant and benign lesions.

With above findings, we assume that the principal neoplastic cells in the low grade lymphoma arising in the orbit and conjunctiva are CCL cells, which might be originated from the localized memory B cells, and also several kinds of B lymphocytes in on-going differentiation stages such as medium-sized monocytoid B cell, lymphoplasmacytoid cell, plasma cell, and mature small lymphocyte also contribute to the tumor progression. **(Korean J Pathol 1993; 27: 152~163)**

Key Words: Orbit, Malignant lymphoma, Lymphoid infiltrates, MALT lymphoma

접 수: 1992년 9월 14일, 게재승인: 1993년 1월 21일

주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호: 110-744

서울대학교 의과대학 병리학교실, 김철우

*본 논문에 대한 요지는 1992년 10월 24일 대한병리학회 제 44 차 추계학술대회에서 발표되었음.

*본 연구에 소요된 경비의 일부는 1992년도 서울대학교 병원 연구비(No. 20-92-190)로 충당되었음.

서 론

안와 및 결막의 림프세포증식성 병변의 빈도는 그 부위에 생기는 원발성 종양중 10% 정도로 드물며, 임상뿐 아니라 병리조직학적으로 그 병변의 양성과 악성의 감별 진단이 늘 문제가 되어 왔다¹⁾. 조직학적으로 이들은 세 군으로 나누어 볼 수 있는데, 즉 세포의 비정형성이 확실한 악성 림프종²⁾, 작고 둥근 림프구들이 조밀한 침윤을 보이지만 세포의 비정형성이 뚜렷하지 않은 경계군³⁾, 다양한 성분으로 구성된 염증성 가종양 또는 분명한 반응성 여포성 증식을 보이는 양성군이 그것이다⁴⁾. 악성림프종군과 경계군은 조직학적으로는 주로 세포의 비정형성을 이용하여 분류할 수 있고 그 외의 감별 기준으로는 Dutcher 소체, 배중심, 형질세포 등 보고자에 따라 다양하게 제시되었으나, 현재는 면역조직화학적 염색으로 면역글로불린의 kappa 및 lambda 사슬의 단클론성을 증명하는 것만이 가장 확실한 진단의 기준으로 생각되고 있다⁵⁾. 그 결과 안와의 소림프구성 침윤 병변중 과거에 가성 림프종으로 불리던 병변과 경계군의 상당수가 면역조직화학적 염색을 통해 단클론성 증식을 보이는 B세포 림프종으로 밝혀졌고 임상적으로는 과종의 잠재력을 가지며 느리게 성장하는 저악성 B세포 림프종이라고 이해되고 있다⁶⁾. 병리조직학적으로 안와 및 결막에 생기는 저악성 B세포 림프종은 위장관에 호발하는 점막관련 림프양 조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 기원의 림프종의 특징을 보여 림프절 기원의 저악성 B세포 림프종과 조직학적으로 유사하지만 그들의 종양 세포의 기원 및 임상적인 경과는 전혀 다른 것으로 보고되고 있다⁷⁾.

본 연구는 안와 및 결막에 발생한 림프양 침윤중 최근의 5예에서 유세포 측정기와 면역 형광염색을 통해 단클론성을 확인하고 이 증례들을 포함한 20예의 림프종성 질환에서 H & E와 PAS 염색슬라이드로 병리조직학적 소견을 재검색함으로써 악성 림프종군에서는 기존의 분류에 잘 맞지 않는 조직학적 특징들을 관찰하고 새로운 분류를 적용하였다. 아울러 안와의 림프양 침윤 병변을 병리학적으로 좀 더 정확히 진단하고 이 부위에 발생하는 림프종성 질환의 생물학적 기능을 이해하는데 도움을 줄 수 있는 조직학적 소견들을 찾아보았다.

재료 및 방법

1. 임상자료의 검색

20예중 11예에서는 의무기록지를 검토하여 정확한 발병 부위와 발생 시기, 당시 질병의 상태 및 진행되는 양상을 알아보았다. 추적이 가능했던 기간동안에 재발의 유무와 함께 치료경과 및 검사소견등을 검토하

였다. 검색이 가능하지 않았던 9예는 외과 병리적 검사의뢰서를 기준으로 임상적 자료를 구하였다.

2. 병리조직학적 검색

1984년에서 1992년까지 서울대학교병원 병리과에 의뢰된 안검, 결막을 포함한 안와에 생긴 각종 림프양 침윤 병변으로 진단된 20예를 대상으로 파라핀 포매 조직에 H & E와 PAS 염색을 시행하였다. 조직학적 소견중 주로 세포학적 비정형성을 기준으로 악성 림프종군과 경계군으로 분류한 뒤, 경계군은 ① 작은 림프구들로 밀도가 높게 이루어져 있으면서 세포학적으로는 비정형성이 확실치 않은 경우, ② 약간 불규칙한 림프구들로 주로 이루어져 있고 이와 함께 성숙한 림프구들이 섞여있는 경우, ③ 크고 작은 림프양 세포들로 구성된 여포성증식 또는 림프종과 유사한 소견을 보이면서 생검 조직의 크기가 작은 예 등을 포함시켰다¹⁾. 또한 양성군은 여러 종류의 염증세포와 결체조직 기질로 이루어진 염증성 가종양과 림프양 여포와 배중심을 만들면서 여기에 림프구, 형질세포, 조직구, 혈관이 어우러져 있는 반응성 여포 증식을 말하였다¹⁾. 1989년 Medeiros등이 다양한 조직학적 성분의 유무를 검토하여 경계군 중 단클론성과 다클론성 예들의 감별에 도움이 되는 지표로 삼고자 하였던 바, 본 연구에서도 Dutcher 소체, 형질세포, 다핵세포, 배중심, 침윤성 변연 등의 존재, 근육, 신경, 혈관 등에의 침윤, 혈철소의 유무 등에 중점을 두어 재검색하였다. Dutcher 소체는 PAS 염색에서 양성인 호산성을 띠는 세포질의 핵내 가성 봉입체로서 인지하기 어렵지 않을 정도로 많이 관찰될 때 의미를 두었고 청명하거나 호양성(amphophilic)인 것은 제외하였다. 침윤성 경계는 종양 세포가 지방 조직 또는 근육 내로 분명히 들어가 있는 소견으로 한정하였고, 형질세포는 종양세포들에 둘러싸인 경우에 의미를 두었다. 혈관 침윤성 소혈관의 경우 내피 및 외막, 대혈관은 근육을 침투하였을 때, 신경 침윤은 신경이 침윤성 세포들에 의해 둘러싸이거나 실제로 침윤된 경우를 모두 말하였다. 다핵세포는 무사 분열에 의하지 않고 단핵세포들의 융합으로 생긴 이물질형, 랑한스형, Sternberg-Reed형, Warthin-Finkeldey형 거대 세포들을 살펴보았다⁵⁾. 배중심은 외투층이 확실하고 종양 세포의 침윤이 없는 것만 인정하였다.

3. 악성림프종의 분류

악성 림프종으로 판독된 경우들은 Rappaport 및 NCI Working Formulation과 함께 Isaacson의 점막 관련 림프양 조직의 저악성 B세포 림프종의 개념과 Lennert⁷⁾의 면역세포종(immunocytoma)의 개념을 도입하여 분류하였다. MALT 림프종과 면역세포종은 각각 분류의 개념상 차이가 있어 형태학적으로는 상호 겹치는 부분이 있을 수 있으므로 본 연구에서

는 청명하고 경계가 좋은 세포질이 비교적 풍부하고 난원형의 주름진 핵을 가지는 중심세포양세포(centrocyte-like cell)들이 주로 여포간 증식 또는 확장을 보이며 가여포(pseudofollicle)를 형성하기도 하고 때로는 기존 여포를 종양 세포가 침윤하여 여포성 집락화(follicular colonization)¹⁰ 등의 특징을 보이면 MALT 림프종, 그리고 분화가 좋은 림프구들로 이루어져 있고 부분적으로 형질세포로의 분화를 보이는 예는 면역세포종 등으로 분류하였다.

4. 면역표지 검색

20예중 4예는 유세포측정기 분석을 실시하여 단클론성을 확인하여 악성 림프종으로 진단하였는데 각종 CD(clusters of differentiation) 표지와 κ 와 λ 사슬의 비를 구하였다. 유세포 측정기를 이용한 면역표지 검색은 다음과 같은 과정을 따라 처리 염색후 분석하였다. 먼저, 보내온 조직을 개개 세포로 분리시켜 부유액을 만들기 위해 100 μ m의 철제 혹은 플라스틱 체위에서 소 가위를 사용하여 잘게 절단하여 세포를 분리시키고 세포 배양액에 부유시킨 다음, 이를 원심 분리하여 세포의 생존율이 70% 이상 유지되었을 때 면역표지를 염색을 실시하였다. 염색은 CD5, CD10, CD19, CD20 및 κ 와 λ 사슬 등에 대한 단클론 항체를 이용하여 직접법으로 염색하였는데, 항체들은 형광 염색 물질인 phycoerythrin(PE) 또는 FITC가 접착되어있는 Becton-Dickinson 제품으로 10 μ l씩 첨가하고 압소에서 15분간 잠복기를 두었다. 염색후 PBS로 수세하고 500 μ l 정도의 1% paraformaldehyde 고정액에 고정한 후 검체를 냉장 보관하였다가

FACS-CAN(B-D)을 이용하여 분석하였다.

또한 상기 4예를 포함한 5예에서는 동결절편 표본을 만들어 CD23, bcl-2, IgM, IgG, IgA 및 IgD (Dako, Denmark) 등에 대한 면역형광염색을 시행하였다. 이들 일차 항체는 1:50으로 희석하여 약 30분간 실온에서 반응시켰다. 이차 항체는 FITC가 접착된 anti-mouse goat serum(Cappel, U.S.A)을 사용하였고 역시 1:50으로 희석하여 실온에서 30분간 압소에서 반응하였고 면역형광현미경을 이용하여 판독하였다.

일부 증례들은 파라핀 표본을 이용하여 Dako사의 LSAB kit로 PCNA(proliferating cell nuclear antigen)에 대한 면역조직화학 염색을 아울러 시행하였다.

결 과

1. 임상적 소견

전체적인 남녀비는 11:9였으며 연령의 범위는 25세에서 69세로 평균 연령은 51.5세였다. 악성 림프종 환자와 경계군은 각각 14예와 4예였고, 양성군은 2예가 있었다. 악성 림프종군 14예중 1예는 장관에 원발성 림프종이 하안점으로 전이된 61세 남자였다. 악성 림프종군의 남녀비는 9:5이었고 평균 연령은 55세였으며 경계군은 남녀비가 2:2이었고 평균 연령은 47.5세였다. 종양이 발생한 위치는 안와에 6예, 결막에 8예, 그리고 안검에 생긴 예가 6예였다. 이중 양측성으로 발생한 예는 1예로서 안와에 발생하였고 조직학적으로 MALT 림프종 유형을 보인 69세 남자였다. 20

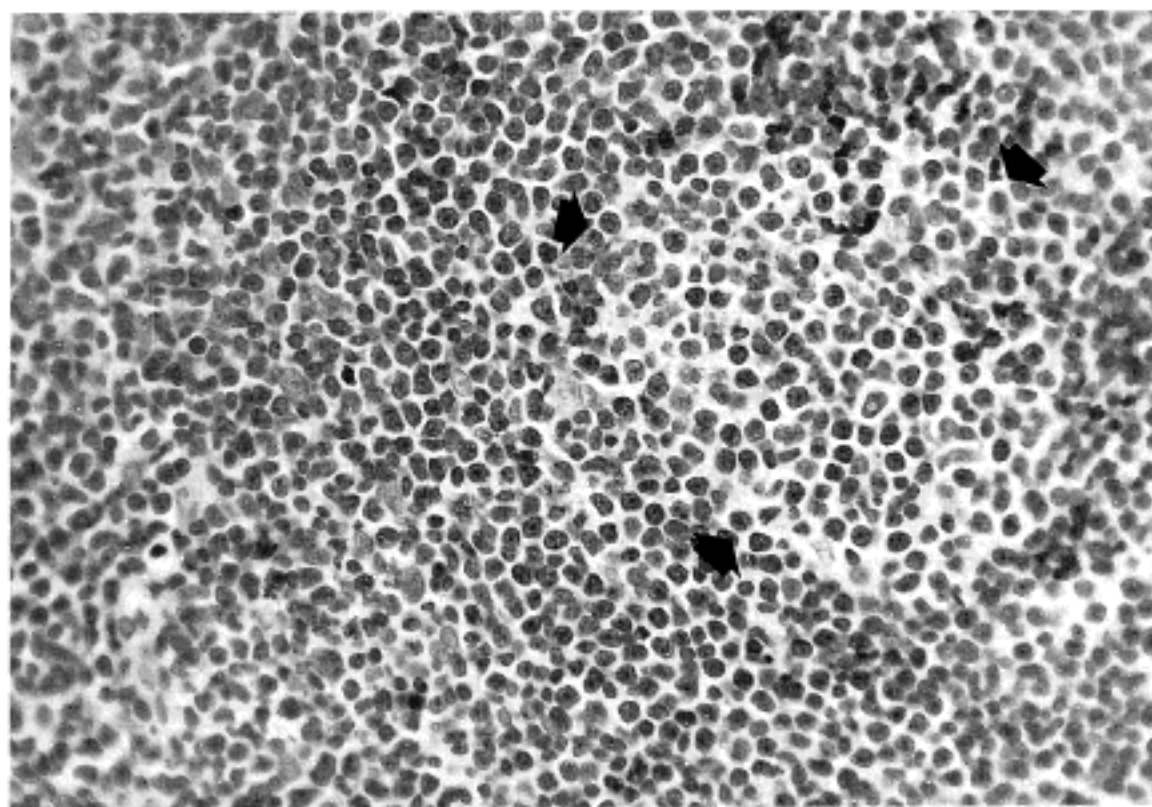


Fig. 1. A case of MALT lymphoma by Isaacson showing predominantly centrocyte-like (CCL) cells with foci of follicular colonization(arrows).

예중 의무기록의 검토가 가능했던 11예중 9예에서는 방사선 또는 항암화학요법으로 치료를 받았는데 7예가 안와 림프종, 1예가 경계군, 1예는 전이성 림프종의 예들이었다. 그들은 모두 추적 기간에 재발 및 전이의 증거는 없었다.

2. 조직학적 소견

20예중 종양 세포의 비정형성을 근거로 14예가 악

성 림프종, 4예가 경계군이라고 진단되었다. 섬유화, 혈관 증식, 염증세포 침윤 등으로만 구성된 다양한 성분이 나오는 확실한 양성 병변은 2예가 있었다. 악성 림프종으로 진단된 예들은 조직학적으로 점막 관련 림프양 조직 기원의 림프종을 닮은 것들이 6예였고, 그 소견을 보면 크게 세 종류의 종양세포 성분을 관찰할 수 있었다. 그 하나는 성숙 세포를 닮은 소 림프구들이고 다른 하나는 가장 대표적인 종양 세포인 중심세

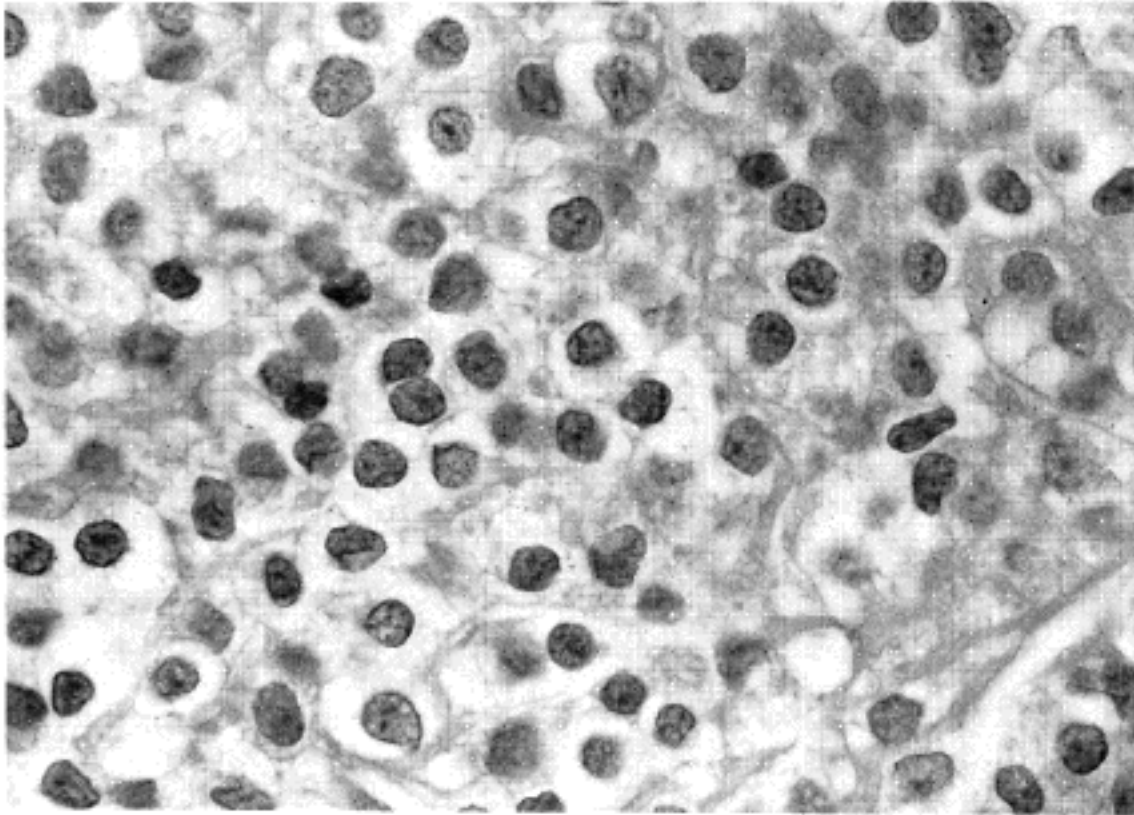


Fig. 2. Another case of MALT type predominantly composed of monocytoïd B cells showing well-defined cytoplasmic membrane and rounded smooth nuclei in comparison to CCL cells.

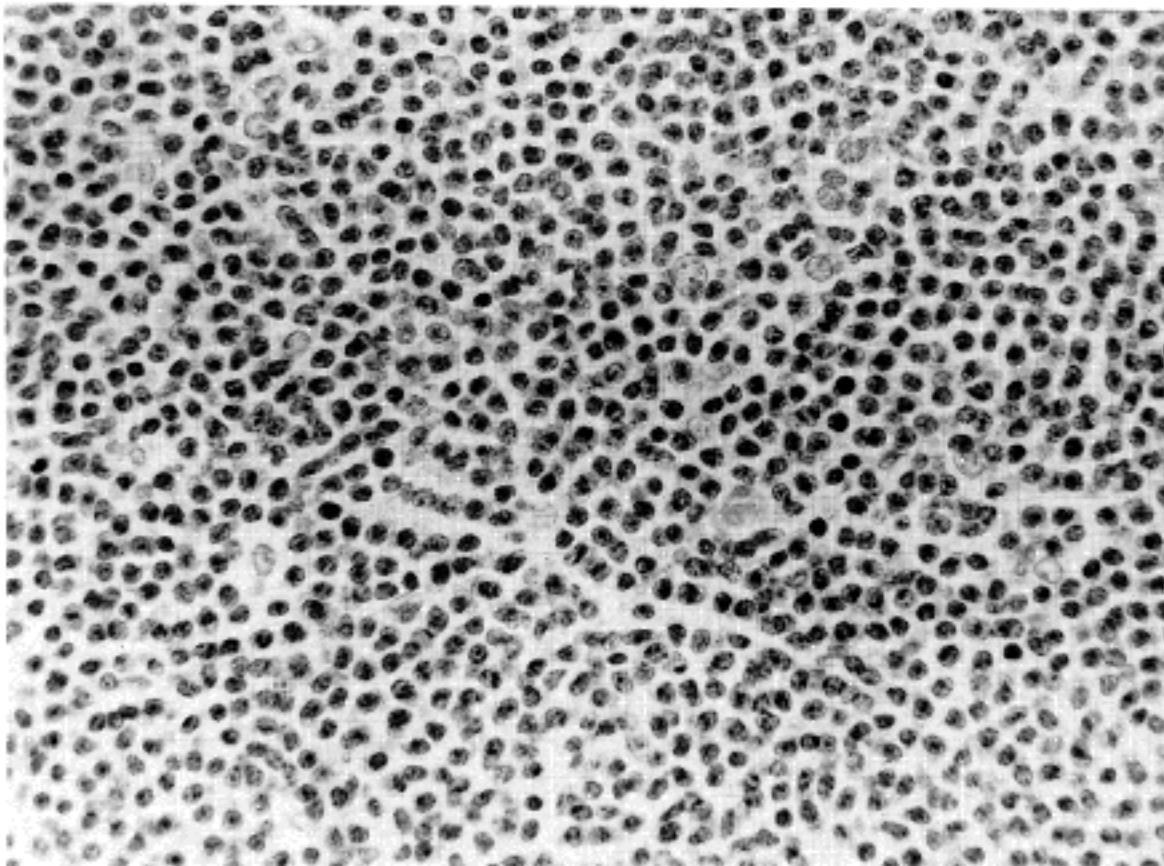


Fig. 3. An orbital lymphoma classified as immunocytoma consisting of mainly small lymphocytic cells, plasmacytoid cells, and sometimes large immunoblasts.

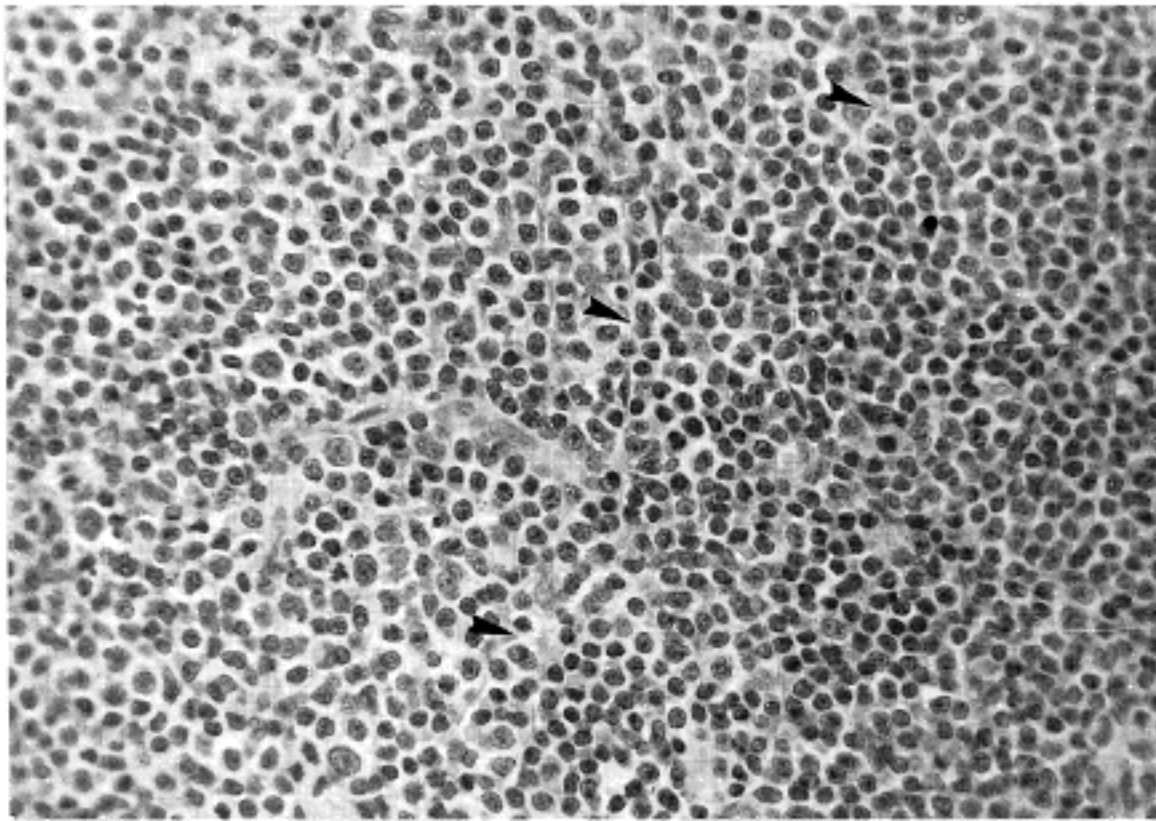


Fig. 4. A case of mixed type showing features of MALT lymphoma in the peripheral area and those of immunocytoma in the central portion.

포양 세포들인데 염색질이 뭉쳐있어 여포내의 주름진 소세포를 닮고 크기는 작거나 중간 크기이다. 핵에 깊은 함몰이 있고 작은 핵소체를 3개까지 가질 수 있으며 세포질이 청명하고 풍부하며 경계가 분명하다. 이 세포들은, 점막을 침윤하고 가끔 밀집하여 여포와 유사한 형태를 보이기도 하였다(Fig. 1). 또 하나는 단핵구양 B 세포의 모양과 매우 흡사한 세포들로서 중심 세포양 세포들과 유사하지만 세포의 경계가 좀더 뚜렷하고 청명한 세포질이 풍부한 것과 핵막이 대개 매끈하면서 둥근 모양을 취하는 점이 차이였다(Fig. 2). 세 가지 세포 성분 이외의 소견으로서, 반응성 여포들이 중심세포양 종양 세포들에 의해 집단적으로 침윤되는 여포성 집락화현상(follicular colonization)을 볼 수 있었고, 단핵구양 B 세포를 닮은 희미한 세포들의 증식, 형질세포로의 분화증거 등을 관찰할 수가 있어서 점막 관련 림프양 조직 림프종의 조직학적 특징을 보여주었다. 또 하나의 유형은 작고 진한 핵을 가지는 림프구들로 주로 이루어져 있으면서 형질세포들과 간혹 커다란 면역모세포들이 함께 섞여 나오는 Lennert등⁷⁾이 주장한 면역세포종으로 6예가 여기에 속하였다(Fig. 3). 1에는 두 종류의 림프종의 특징적 소견이 혼합되어 있는 양상을 보였고(Fig. 4), 나머지 1예는 고악성의 미만성 대세포 림프종으로 장관 림프종에서 이차적으로 전이된 경우였다. 이러한 소견을 가지고 Rappaport 및 NCI Working Formulation (WF) 분류를 이용하여 이차적으로 전이된 1예를 제외한 원발성 안와 림프종 13예를 분류해 보았을 때 Rappaport에서는 10예가 중간 림프구성 림프종, 2예가 저분화성 림프구성 림프종이었고 1예가 고분화성 림프구성 림프종이었다. NCI WF에서는 5예가 미만

Table 1. Classification of 13 primary malignant lymphomas in the orbit by modified Rappaport, NCI Working Formulation, and functional concepts

Mod. Rappaport	NCI WF	Functional concepts	
IDLL 9	DSLL 5	Immunocytoma*	5
	DSCL 3	MALT lymphoma**	3
	DMSL 2	Mixed('****') MALT lymphoma	1 1
PDLL 2	DSCL 2	MALT lymphoma	1
WDLL 1	DSLL 1	Immunocytoma	1

Mod.: Modified IDLL: Intermediate lymphocytic lymphoma PDLL: Poorly differentiated lymphocytic lymphoma WDLL: Well-differentiated lymphocytic lymphoma DSLL: Diffuses small lymphocytic lymphoma DSCL: Diffuses small cleaved cell lymphoma DMSL: Diffuse mixed small and large cell lymphoma MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue

*: Immunocytoma by Kiel classification

** : NALT lymphoma of Isaacson

성 소 주름세포성 림프종에 속하였고 6예가 미만성 소 림프구성, 림프종, 2예가 미만성 혼합 소대 림프구성 림프종이었다. 이상의 안와의 원발성 악성 림프종 13예의 분류를 정리해보면 Table 1과 같다. 소장에 발생한 림프종으로부터 이차적으로 전이되었음이 확인된

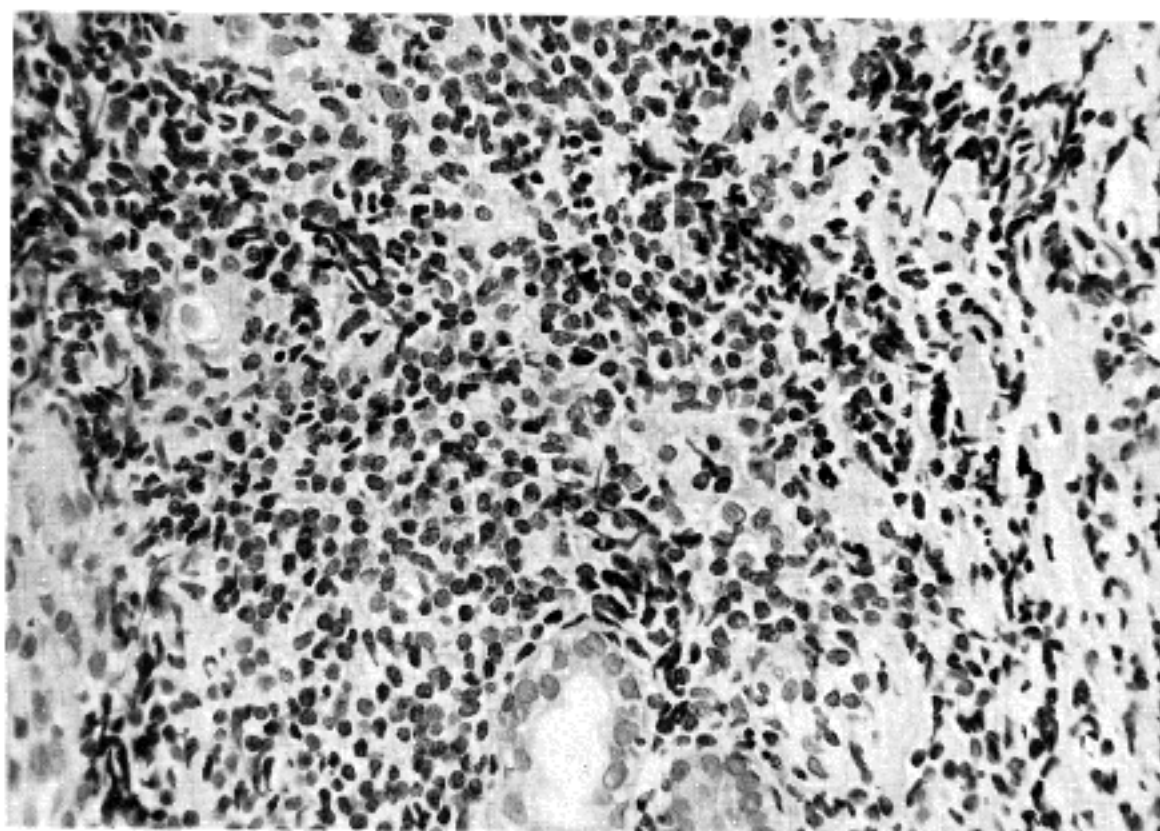


Fig. 5. A borderline case showing dense small lymphocytic infiltration with no definite atypia.

Table 2. Summary of immunophenotypic characteristics of orbital and conjunctival lymphomas

Case No. (sex/age)	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	$\kappa:\lambda$	T cell*	bcl-2	sIg
1(F/40)	-	-	+	+	-	8:1	10%	+	IgM
2(M/42)	-	-	+	+	-	83:2	13%	+	IgM
3(F/62)	-	-	+	+	-	4:1	35%	+	IgG
4(M/67)	-	-	+	+	-	κ only	0%	+	IgM
5**(F/49)	-	-	+	+	-	κ	ND	+	IgM

*: reactive T cell sIg: surface immunoglobulin ND: not done

** : Case 5 examined by immunofluorescence study only

1에는 조직학적으로 미만성 대세포형으로 분류할 수 있어 고악성 B림프종에 속하였다.

경계군은 4예에서 대개 세포학적인 비정형성이 확실치 않은 작고 진한 림프구들이 조밀하게 모여 있으면서 형질 세포들과 배중심이 나타나고, 유리질화 된 혈관들과 기질내 심한 섬유화를 보이는 종괴로서, 불분명한 경계를 가지면서 정상 조직을 침윤하고 있었다(Fig. 5). 이중 비정형성이 의심되지만 조직이 너무 적어 결정하기가 어려워 경계군에 포함시켰던 1예가 있었다. 반면 양성군은 다양한 염증 세포의 침윤 소견과 배중심, 심한 섬유화등의 소견을 보였다. 안와에 생기는 림프양 침윤중 주로 경계군에 속하는 경우, 악성과 양성외의 감별 진단시 조직학적 기준으로 삼을 만한 소견을 찾기 위해 1989년 Medeiros등이 사용한 Dutcher 소체, 형질세포, 배중심, 침윤성 변연, 근육, 신경, 혈관 침윤, 다핵 세포, 혈철소 등의 유무를 악성군

과 경계군에서 관찰한 후 그 빈도를 구하였을 때, Table 2에서와 같이 Dutcher 소체, 다핵세포, 혈철소 등이 악성 림프종에서 더 흔히 보이는 경향을 나타내었다(Fig. 6). 1예에서는 종양 세포들이 혈관중심성 양 혈관 침윤의 소견을 나타내었다(Fig. 7).

3. 면역표지형 소견

악성 림프종으로 분류된 예중 4예에서는 유세포 측정기를 이용하여 세포들의 CD 표지 표현형과 κ 와 λ 사슬의 비를 구하였는데 Table 3과 같이 표지분석상 4예 모두 B림프구 표지가 양성되었고, 경사슬의 비가 3예는 8:1 이상으로서 단클론성을 나타내고 MALT 림프종으로 구분된 반면, 증례 3예에서는 사슬의 비가 4:1이면서 T세포의 비율이 35%이었다. 이 증례의 조직형은 MALT 림프종과 면역세포종이 부위에 따라 나뉘어져 있으며 드문드문 가여포(pseudofollicle)

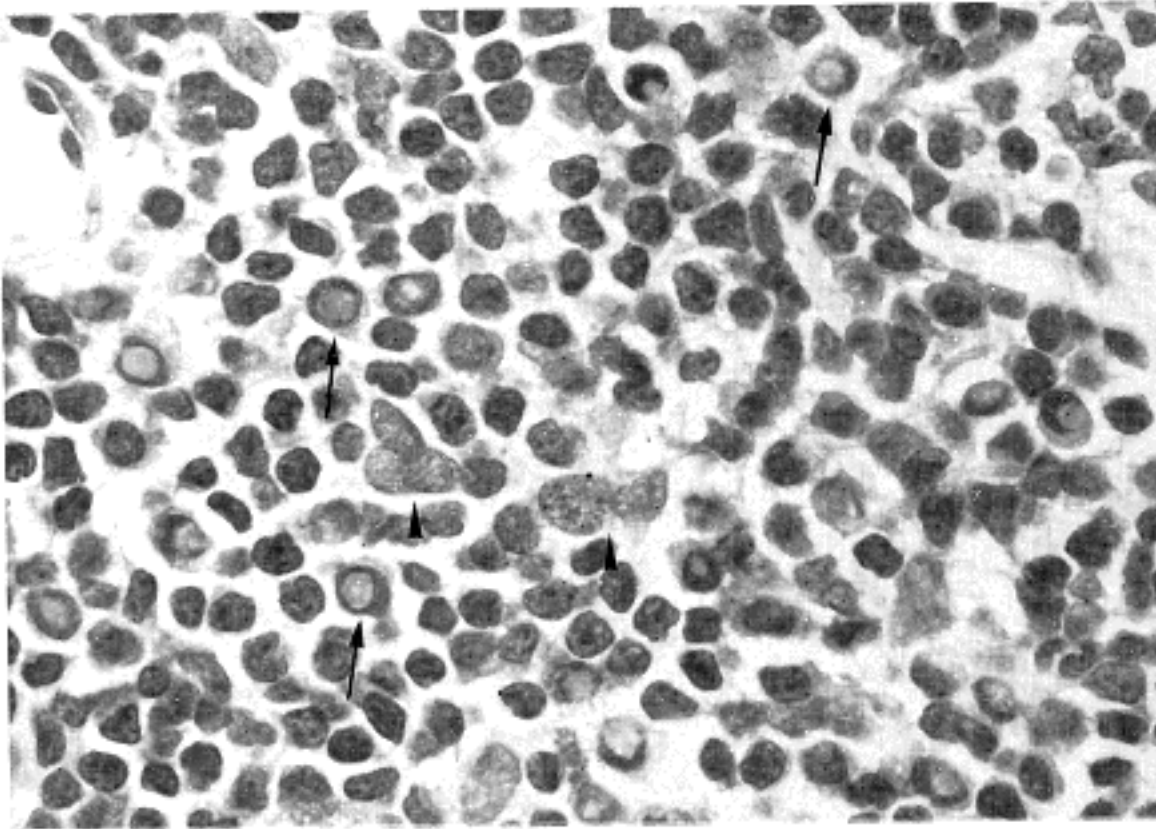


Fig. 6. Two polykaryocytes (arrowheads) and numerous Dutcher bodies (arrows) are found in the background of CCL cells.

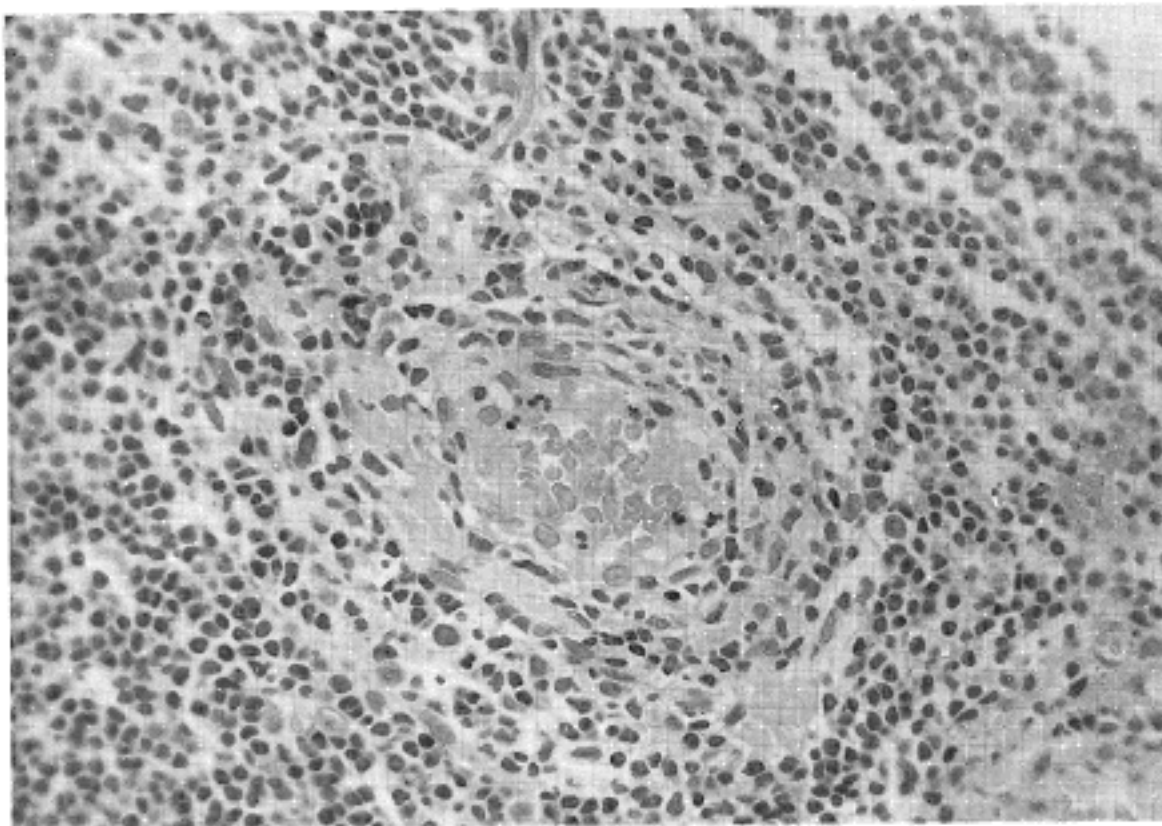


Fig. 7. Concentric infiltration of CCL lymphoma cells around the blood vessel wall.

의 소견을 보였다. 이는 가여포를 중심으로 종괴의 성장이 이루어지는 것을 추정케 하였고 PCNA 염색 결과 양성인 세포의 결집이 소세포 밀집지역보다 가여포 부위에 두드러진 것으로 뒷받침되었다(Fig. 8). 또한 다른 3예와 달리 IgG에 양성이고 Russel 소체의 출현도 왕성하였다.

면역형광검색을 시행한 5예에서 1예(종례 3)를 제외하고는 IgM/Kappa 단클론성을 보였다. bcl-2는 5예 모두에서 종양 세포의 표면에 양성이었으며 CD23은 모두 음성이었다. PCNA의 염색상은 안와 및 결

막의 원발성 악성 림프종이 저악성임을 보여주었는데, 부위에 따라 소수의 양성세포가 결집해 있는 곳을 제외하고는 극히 적은 수의 세포들만이 양성이었다. 양성세포가 결집한 부위는 소멸되어가는 여포이거나 가여포 부위중 중형세포 내지 대세포가 모여있는 곳이었다.

고 찰

본 연구에서 안와 및 결막의 원발성 악성림프종으로

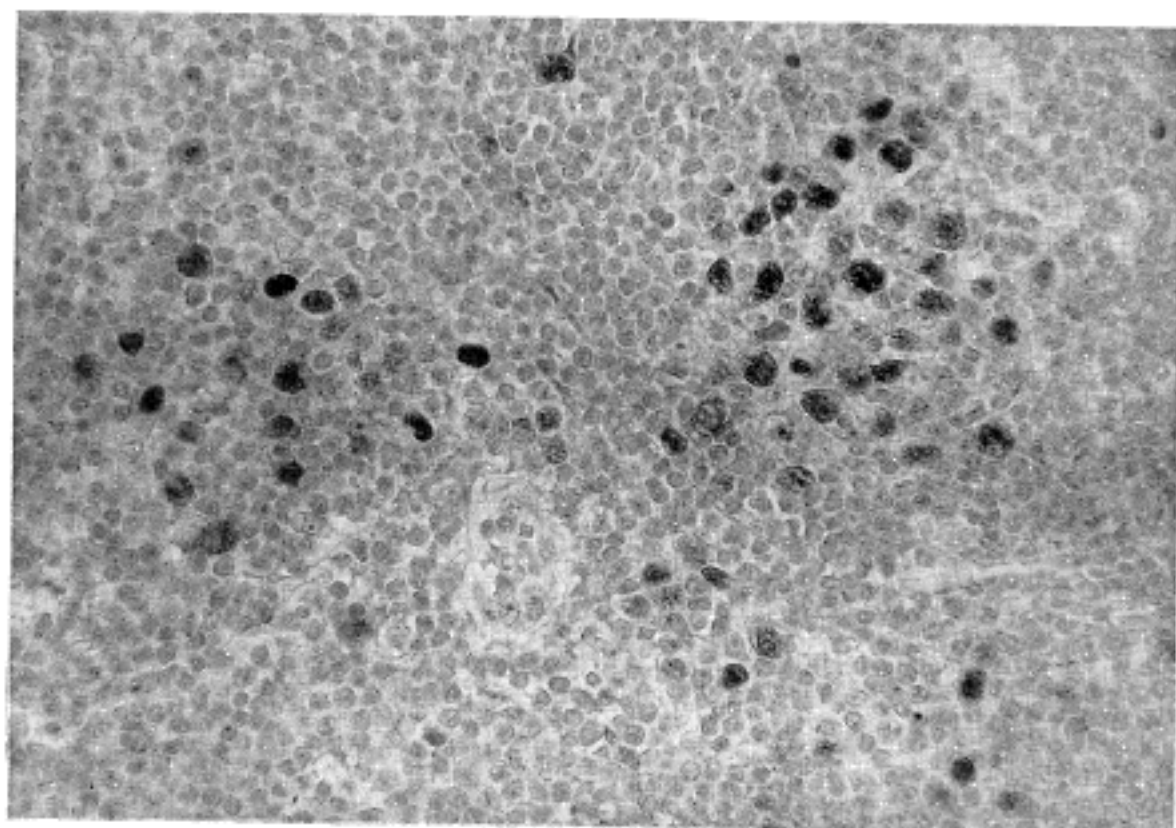


Fig. 8. Prominent positivity of proliferative cell nuclear antigen(PCNA) staining mainly at pseudofollicular areas.

Table 3. Comparison of variable histologic findings between primary malignant lymphomas and borderline cases

Histologic Findings	Malignant lymphoma(13/20)	Borderline (4/20)
Dutcher bodies	4/13(31%)	0/4(0%)
Plasma cells	9/13(69%)	1/4(25%)
Germinal center	0/13(0%)	0/4(0%)
Infiltration	5/13(38%)	4/4(100%)
Margin		
Invasion	Vessel 5/13(38%) Muscle 2/13(18%)	Vessel 2*/4(50%) Muscle 0/4(0%)
Polykaryocyte	7/13(54%)	1/4(25%)
Hemosiderin	10/13(77%)	2/4(25%)

*: A borderline case with small sized biopsy specimen included

진단할 수 있었던 13예에 대한 병리조직학적 및 면역표현형의 결과를 간추리면 다음과 같다.

1) 모든 예에서 종양내의 가장 특징적인 세포는 중심세포양 주름진 소세포이며 이외에 성숙형 소림프구, 단핵구양 B 세포, 형질세포등이 증례에 따라 다수 혹은 소수 섞여 증식하였다.

2) 림프여포는 거의 없거나 있는 경우에는 소멸되어 가는 소견으로 중심혈관과 소수의 여포중심세포만이 관찰되었다.

3) 단핵구양 B 세포가 많이 출현하는 예에서는 중심세포양 주름진 소세포와 더불어 가여포 형태를 보였

는데 이들 세포의 세포질이 풍부하고 청명하여 저배율에서도 주변 성숙형 세포 집단과의 이상성(biphasic) 소견을 쉽게 인지할 수 있었다. 가여포가 인접 소혈관이나 신경조직을 밀고 있는 소견도 자주 찾을 수 있었다.

4) 중심세포양 소세포의 침윤이 왕성한 증례들에서 Dutcher 소체를 지닌 종양세포들이 많이 관찰되었고 사이사이에 여포중심의 대세포를 닮은 세포들이 존재하여 이들은 PCNA에서 양성이었다.

5) PCNA 양성은 중형 혹은 대세포에서 관찰되었다. 잔존하는 림프양 여포에 PCNA 양성세포가 가장 많이 몰려 있는 것이 확인되었고 그 다음으로는 가여포 지역이며 그 이외의 곳에서는 양성세포가 극히 드물었다.

6) 면역표지검색을 실시한 5예중 4예에서 IgM/kappa 그리고 나머지 1예에서는 IgG/kappa 단클론성 증식을 보였고 모든 예의 종양세포는 CD19, CD20, bcl-2등이 양성이면서 CD5, CD10, CD23등은 음성이었다.

이상의 결과는 최근 안와를 비롯하여 폐, 타액선 및 위장관에서 발생하는 가성림프종중 상당수가 면역조직화학적 염색을 실시한 결과 단클론성의 면역글로불린을 표현함이 밝혀지고 질병 경과중 악성 림프종으로 진행된 예들이 발견되어 이제는 가성림프종의 개념이 B 세포 클론의 증식성 병변인 저악성 B 세포 림프종으로 해석하는 최근 보고들^{5,7,9)}에 비추어 보아 매우 의미있는 것으로 생각된다. 림프절 기원의 저악성 B 세포 림프종들은 소 림프구성 림프종, 여포성 림프종, 중심세포성 림프종 등의 유형이 잘 기술되어 있지만 림프절외에서 발생한 저악성 림프종은 보다 다양한 형

Table 4. Differential diagnosis among the low grade lymphomas by immunophenotype(modified from Harris⁹⁾)

	Small lymphocytic (CLL/SLL)	Centrocytic (IDL/PDL)	Follicular small cell (NPDL)	Malt lymphoma (IDL/PDL)
slg	IgM, D	IgM or G	IgM or G	IgM
CD 5	+	+	-	-
CD23	+	-	+	-
CD43	+	+	-	-
CD10	-	occasional	+	-

Malt: Mucosa associated lymphoid tissue slg: Surface immunoglobulin CD: Clusters of differentiation CLL: Chronic lymphocytic leukemia SLL: Small lymphocytic lymphoma IDL: Intermediate differentiated lymphocytic lymphoma NPDL: Nodular poorly differentiated lymphoma

태의 종양 세포 출현과 비종양성 여포의 잔존, 형질세포의 과다 침윤을 보여 Rappaport나 NCI Working Formulation 등의 분류 중 특정 유형으로 구분하기가 매우 곤란하다. 또한 면역학적인 표현형과 임상적인 양상 및 경과에서도 림프절 기원의 림프종들과 차이가 있다⁷⁾. 림프절의 림프종들에서는 단클론성 면역글로블린과 pan-B 항원(CD19, CD20)을 나타내지만 CD5와 CD10을 표현하지 않은 점이 림프절 기원의 저악성 림프종 유형들과의 차이점이다. CD23이 음성인 점이 B 세포 만성 림프구성 백혈병(고분화성 림프구성 림프종)과 다르고, CD10, CD23이 음성이어서 중심모세포성/중심세포성 림프종과 차이가 나며, 주름진 소림프구로만 구성되어 있다 하더라도 CD5가 없고 세포질내 면역글로블린이 풍부한 점이 중심세포성 림프종과 다르다(Table 4). 임상적으로도 림프절의 림프종들에서는 예후 추적상 림프절 기원의 저악성 림프종에 비하여 진단 당시 좀 더 국소성으로 존재하여 재발의 빈도는 높아도 원격 전이는 드문 경향이 있다⁷⁾. 따라서 림프절의 저악성 B 세포 림프종은 림프절기원 종양과는 발생 기원세포가 다를 것이라는 추정들이 있었고, Wright와 Isaacson 등은 점막 관련 림프양 조직(MALT)의 저악성 B 세포 림프종의 개념을 제시하였다⁹⁾. 그들에 따르면 정상 MALT 조직은 반응성 여포들, 현저한 연변(marginal zone), 피복 상피로의 림프구의 침윤, 그리고 상피 직하부위에 형질세포가 위치하는 점등이 특징인데 위를 비롯한 타액선, 갑상선, 유방, 폐, 및 안와 부위의 저악성 림프종들도 대개 이와 비슷한 특징들을 갖는다고 한다. 즉, 반응성 여포들과 비정형성 내지 종양성 여포들을 보이며 변연층세포를 담은 창백한 세포들의 증식, 림프구에 의한 점막 침윤, 표재성 소림프구의 형질세포양 분화 등이다⁹⁾. MALT 림프종에서 흔히 나타나는 여포가 종양성 세포들로 이루어져 있을 때 "여포성 집락화" 현상이라고 하는데 이들은 면역조직화학적 검색상, 여포성 림프종과는 달리 배중심 세포가 아닌 연변층 B 세포 기원의 중심세포양 세포였으며, 이는 원래 반응성 여포가 형

성되었던 곳에 종양 세포들이 침투하여 증식하여 생긴 것으로 보고 있다⁹⁾.

여기에서 제기될 수 있는 문제는 안와 및 그 부속기에서 MALT 기원 림프종 유형이 호발한다면 과연 이 부위들과 MALT 조직들이 어떤 공통점을 지니고 있는가 하는 것이다. 사실 MALT 기원 종양은 위, 폐, 갑상선, 이하선등에서 호발하는 반면, 가장 대표적인 MALT 기관인 소장이나 편도등에서는 오히려 드문 것으로 알려져 있다⁹⁾. 따라서 저자들의 생각으로는 림프조직이 원래 잘 발달되지 못한 기관들에서 병적상태의 림프양 여포성 증식이 초래되고 그 병변에서 오랜기간 지속적인 내인성(자가면역성) 혹은 외인성 자극에 의하여 저악성 림프종이 유발되는게 아닌가 한다. 따라서 표재성 비림프기관의 면역구조에서는 림프여포성 반응은 비교적 한정적이고 대신 그곳에 상주하고 있는 기억 세포들이 효과적으로 형질세포로 이행한다는 보고^{8,10)}와 관련시켜 보면 비장의 변연 세포, 림프절의 단핵구양 B 세포등과 유사한 형태와 기능을 가진 세포들이 국소성 면역기전을 담당하다가 종양성 증식을 하게 되면 중심세포양 세포등과 더불어 가여포구조의 형성을 초래한다고 추정해 볼 수 있다(Fig. 9). Lennert는 면역세포종을 (1) 림프절형 (2) 비장비대형 (3) 안 부속기-피부형등 세가지 임상적 유형으로 분류하고 전신적으로 조기에 파종되는 것은 림프절형 뿐이고 나머지는 국소성으로 장기간 성장하는 것으로 보고하였다⁸⁾. 저악성 림프종의 종양세포는 homing receptor 등의 개념에서 볼 때 정상 B 림프구의 생리학적인 기능을 거의 유사하게 지니고 있어 아마도 림프절형 면역세포종은 전신에 재순환할 수 있는 기억세포가 그리고 나머지 두 가지형에서는 국소적으로 재순환되는 기억세포가 종양성증식을 했을 가능성이 높다.

본 연구의 예들도 MALT 림프종의 소견을 보여 이차성 림프종 1예를 제외한 원발성 안와 림프종 13예 중 6예가 여기에 속하였고, 그 조직학적 소견이 중심세포양 세포의 양에 따라 차이가 남이 특이하였다. 즉 중심세포양 세포가 확장성 미만성 성장을 할 때는

균질적인 모습이었고, 여포간 증식만을 주로 할 때는 반응성 또는 종양성 여포들이 남아 있어서 이질적인 양상을 띠었는데, 이는 진행된 정도가 달라서 그렇게 보였을 것으로 생각하였고, 중심세포양 세포가 많을수록 진행이 많이 된 것을 의미하는 것으로 추측되었다. 또한 중심세포양 세포가 밀집된 곳에서 Dutcher 소체가 자주 관찰되어 종양세포가 형질세포로 분화과정 중 차단되었음을 연상케하였고 아울러 혈철소의 존재도 많아 침윤성 특징도 나타내고 있다. 6예에서는 Lennert등⁷⁾이 분류한 면역세포종처럼 성숙한 림프구를 닮은 소 림프구들이 주류를 이루면서 형질세포들도 섞여 나오는 예들이 있었는데, 이들도 기본적으로는 종양 세포의 기원은 같으면서 그 세포의 분화 과정중 더 성숙된 단계에서 정지되었을 가능성이 있다. 그 근거로는 면역세포종과 MALT 림프종의 소견이 함께 보인 한 예가 있기 때문이다(Fig. 4).

한편 서구의 보고 예들에서는 안와 부위에서도 여포형 림프종 혹은 만성 림프구성 백혈병 침범등의 빈도도 높고 타장기로의 전파가 약 30% 정도²⁾에서 관찰되는데 반해 본 연구에서는 대부분 국소적인 원발성 림프종이고 조직학적 유형은 단조로운 점에서 차이를 보인다. 이는 아마도 한국인과 서구인의 림프종 유형 빈도에 따른 차이와 일맥상통한다고 볼 수 있다¹¹⁾. 하지만 전이의 가능성에 대한 검사의 다양성과 환자에 대한 철저한 추적 등의 차이에서도 일부 원인은 있으리라 본다.

림프절 이외 부위의 림프종 중 중심세포양 세포가 밀집된 증례는 기존 분류상 미분화성 혹은 주름진 소세포형으로 분류될 수 밖에 없어 WF의 분류중에서도 주름진 소세포형이 증례에 따라 생존기간에서 서로 많은 차이가 있음과 무관치 않으리라 생각된다. 또한 MALT 림프종은 기타 분류법에 따르면 소림프구성, 주름진 소세포성, 소대세포혼합형등 여러 유형에 해당되어 혼선을 초래할 수 있으므로 Harris⁵⁾는 MALT 림프종들을 침윤의 전체적인 모습을 기준으로 가장 적합한 WF 분류의 범주에 포함시키되 임상 및 예후의 특징을 가지는 MALT의 저악성 B 세포 림프종의 소견을 동시에 기술해 줄 것을 추천하였고 본 연구자들도 림프절외 림프종은 기존 분류외에 기능적 특성을 덧붙여 주는 것이 임상-병리진단간의 상호이해에 도움을 줄 수 있으리라 본다.

20예중 4예는 경계군에 포함시켰는데 이들에 대해 면역조직화학적 염색 및 유세포 측정을 실시하지 못하였으므로 단클론성의 여부는 확인하지 못하였으나 1989년 Medeiros 등이 조직화학적 감별 기준으로 선정한 항목들을 본 연구 대상인 악성군과 경계군에서 검토해본 결과 Table 2와 같이 Dutcher 소체, 다핵세포, 혈철소 등이 악성군에서 더 높게 나오는 경향을 보였다. 이는 그들의 Dutcher 소체가 의미있었다는 보고와 일부 일치하였다. 그러나 양성처럼 보이는 안

와의 림프양 침윤을 진단하는데는 면역조직화학적 검색이 가장 확실한 방법으로 되어 있다^{3,4)}. 본 증례들에서는 파라핀 조직중에 κ 및 λ 의 면역조직화학적 염색을 시도 하였지만, 만족할 만한 결과를 얻지 못하여서 신선한 조직에 적용함이 필수적일 것으로 보인다. 한편, 5예에서 유세포 측정기를 이용하여 면역학적 표지와 경사슬을 분석하였을 때 $\kappa:\lambda$ 사슬의 비는 3예에서 10:1 이상이었고 1예에서는 8:1, 나머지 1예에서는 4:1 정도였다. 일반적으로 단클론성은 $\kappa:\lambda$ 사슬의 비가 10:1 이상인 경우로 한정시키지만¹²⁾, 10:1 이하인 예들도 추적 조사를 했을 때 악성 림프종으로 진행된 예들의 보고³⁾가 있으므로 이들이 악성이 아니라고 할 수는 없고, 본 증례들에서도 현미경적 소견을 참고할 때 저악성 B 세포 림프종으로 분류할 수 있었다. 4:1의 $\kappa:\lambda$ 사슬의 비를 보인 증례의 현미경적 소견중, 면역세포종으로 볼 수 있는 부위와 MALT 림프종 부위가 혼합 및 이행되는 양상을 보여서 중심세포양 종양세포들이 성숙한 단계에 있는 B 세포들로 많이 분화한 과정에서 종양화 되어 이런 다양한 현미경적 소견을 보임과 동시에 $\kappa:\lambda$ 사슬의 비가 극단적인 단클론성 면역 표현형을 갖지 못한 것으로 해석하였다. 또한 언급되어야 할 것은 검색방법의 차이이다. 즉, 대부분의 보고들은 면역형과 혹은 면역조직화학적 염색의 결과로서 부위에 따른 단클론성을 중요시 한 반면, 유세포 측정기로는 매우 정확한 비율은 얻을 수 있지만 조직 형태를 참고할 수 없어 단클론성의 해석에 한계가 있을 수 있다.

이와 같이 림프절외 림프종은 MALT 개념으로 설명하는 것이 매우 유용하지만, 아직 확실히 밝혀져 있지 않은 문제들이 있다. 그 하나는 정상 MALT 조직의 생리적 기능을 다른 림프양 조직과 연관시켜 설명할 수 없는 것인데, 예를 들면 비장의 연변층과 장관 및 림프절내 여포들의 연변층 바깥에 있는 창백한 세포들의 형태학적 유사성에도 불구하고 면역표지의 특성에 대하여서는 보고자에 따라 차이가 있어 두 유형의 세포의 관련성 및 동일 기원설에 논란이 지속되고 있다¹³⁾. 다음으로는 단핵구양 B 세포, 중심세포양 소세포, 형질세포양세포(plasmacytoid cell)등 다단계의 세포들에 해당하는 특이항원들이 밝혀지지 않아 그들의 분화단계가 입증되지 못한 점이다. 본 연구에서 유세포 측정기를 이용한 5예의 면역표지 검색 결과에 의하면, 종괴내에 존재하는 거의 모든 B 림프구는 CD5, CD10과 CD23에 음성이면서 형태학적으로는 MALT 림프종에서 출현할 수 있는 세 종류의 세포들이 모든 관찰됨을 미루어보아, 이 종양에 침윤되는 단핵구양 B 세포, 중심세포양 세포 그리고 성숙형 소세포가 기원 세포는 동일하며 각각 분화 시기에서 약간의 차이를 보이는 것이 아닌가 추정해 볼 수 있다. 본 연구의 한 증례에서 MALT 림프종과 Lennert의 면역세포종 유형이 함께 관찰되는 것도 상기 추정을 뒷

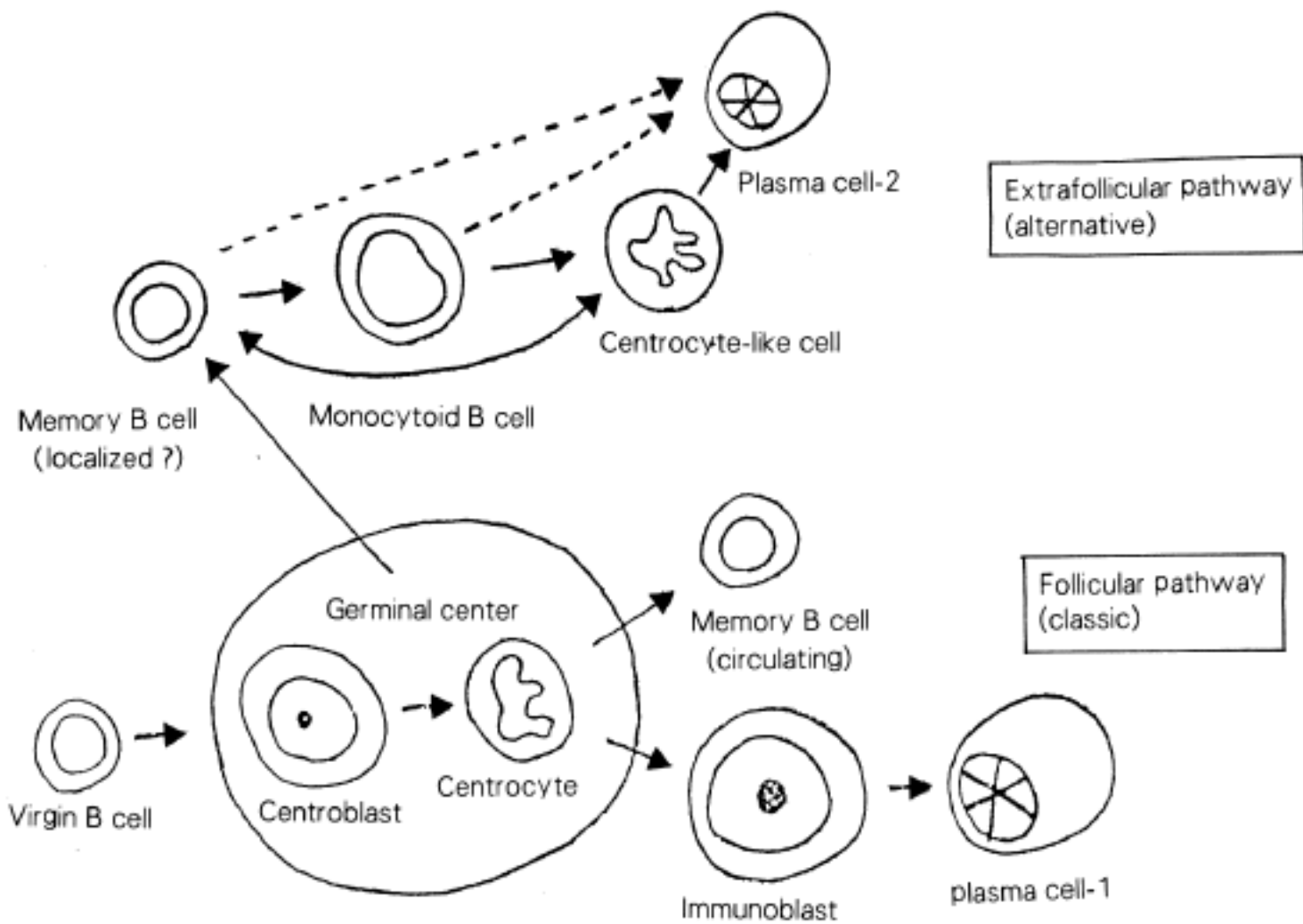


Fig. 9. Hypothetical view of extrafollicular and follicular plasmacytic differentiation.

받침하여 준다.

앞에서도 기술하였지만 림프절의 조직, 특히 MALT 기관에서는 외부 자극에 의한 특이 항체 생성 과정에서 여포를 통한 형질세포 활성화(classic pathway) 보다는 기억세포가 면역세포로 분화하고 면역세포가 직접 형질세포로 분화하는 활성화 과정(alternative pathway)이 훨씬 유용하게 이용되고 있음이 보고되고 있다¹⁴⁾. 따라서 단핵구양 B 세포, 중심세포양 세포, 그리고 면역세포(성숙형 소세포)들이 각각 림프절의 조직의 형질세포 분화 과정의 한 부분에 참여하고 있다가 특정 시기에 종양성 증식을 일으키므로 형태학적 다양성을 나타내는 것이 아닌가 생각된다 (Fig. 9). 하지만, 결국 이러한 가정은 향후 여러분화 단계의 종양 세포들을 각각 세포들을 세포주로 확립하여 분화 과정을 직접 관찰하여야만 확인이 가능하리라 본다.

결 론

본 연구에서는 20예의 안와 및 안 부속기의 림프양 병변을 우선 조직학적으로 세포의 비정형성을 중심으로 14예의 악성 림프종과 4예의 경계군으로 진단한 뒤, 악성 림프종 중 5예에서는 유세포 측정기 및 면역

형광염색으로 단클론성을 확인하였다. 그 결과 다양한 조직학적 소견 때문에 13예의 원발성 악성 림프종들은 기존의 Rappaport 및 NCI Working Formulation 분류법으로는 구분하기 애매하였지만, 저악성 B 세포 림프종 중 MALT 기원 림프종(Osaacson)과 면역세포종(Kiel 분류법)의 개념을 혼합하여 분류하였을 때 13예중 6예가 전자, 6예가 후자, 그리고 1예가 둘의 혼합 형태에 잘 맞는 조직학적 소견을 보여서 안와 및 결막의 악성 림프종을 병리학적으로 진단하는데 이 개념을 도입하는 것이 유용하리라 생각되었다. 또한, 안와의 림프양 침윤 병변을 면역조직화학적 염색 및 유세포 측정기를 이용하여 단클론성을 증명하면 진단이 용이하지만, 가능하지 않을 때 악성을 의심할 수 있는 조직학적 감별 기준으로 Dutcher 소체, 다핵세포, 혈철소 등을 찾아 보면 도움이 될 것으로 여겨졌다.

참 고 문 헌

- 1) Medeiros LJ, Harris NL. Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva. A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 459-71.

- 2) Medeiros LJ, Harmon DC, Linggood, Harris NL. *Immunohistologic features predict behavior of orbital and conjunctival lymphoid infiltrates. Blood* 1989; 74: 2121-9.
- 3) Harris NL, Harmon DC, Pilch BZ, Goodman ML, Bhan AK. *Immunohistologic diagnosis of orbital lymphoid infiltrates. Am J Surg Pathol* 1984; 8: 83-91.
- 4) Fitzpatrick PJ, Macko S. *Lymphoreticular tumors of the orbit. Int J Rad Oncol Biol Phys* 1984; 10: 333-40.
- 5) Harris NL. *Editorial: Extranodal lymphoid infiltrates and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). A unifying concept. Am J Surg Pathol* 1991; 15: 879-84.
- 6) Kim H, Kjeldsberg CR. *Polykaryocytes resembling Warthin-Finkeldey giant cells in reactive and neoplastic lymphoid disorders. Hum Pathol* 1981; 12: 267-72.
- 7) Lennert K. *Malignant Lymphomas other than Hodgkin's disease. Histology. Cytology. Ultrastructure. Immunology. Springer-Verlag, 1978.*
- 8) Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, Pan L. *Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Am J Surg Pathol* 1991; 15: 819-28.
- 9) Isaacson PG, Wright D. *Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. A distinctive B cell lymphoma. Cancer* 1983; 52: 1410-6.
- 10) Niewenhuis P, Keuning FJ. *Germinal centers and the origin of the B-cell system. II. Germinal centers in the rabbit spleen and potential lymph node. Immunology* 1974; 26: 509-19.
- 11) Kim CW, Kim IS, Ko YH, et al. *Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin's lymphoma in Korea. J Kor Med Sci* 1992; 7: 193-8.
- 12) Knowles DM, Jakobiec FA. *Cell marker analysis of extranodal lymphoid infiltrates. Semin Diagn Pathol* 1985; 2: 163-70.
- 13) van Krieken JHJM, van Schilling C, Kluin A, Lennert K. *Splenic marginal zone lymphocytes and related cells in the lymph node: A morphologic and immunohistochemical study. Hum Pathol* 1989; 20: 320-5.
- 14) Harris NL, Bhan AK. *B cell neoplasms of the lymphocytic, lymphoplasmacytoid and plasmacytic types: Immunohistologic analysis and clinical correlation. Hum Pathol* 1985; 16: 829-37.