

중추신경계에서 발생한 원발성 악성 림프종 18예의 임상-병리학적 분석

성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원 진단병리과 및 ²영상의학과
¹조선대학교 의과대학 병리학교실

정유경¹ · 고영혜 · 나동규² · 서연립 · 송상용 · 김대식 · 김미경 · 이회정

Primary Central Nervous System Lymphomas; A Clinicopathologic Study of 18 Cases

Yu Kyung Jeong¹, Young Hye Ko, Dong Kyu Na², Yeon Lim Suh, Sang Yong Song,
Dae Shik Kim, Mi Kyung Kim, and Howe Jung Ree

Department of Diagnostic Pathology and ²Radiology, Samsung Medical Center
Sungkyunkwan University, Seoul 135-710, Korea

¹Department of Pathology, Chosun University Medical School

The incidence of a primary central nervous system (CNS) lymphoma in western countries is about 1% of all the intracranial tumors and has increased 2.2% over the last decade. A similar pattern of increased frequency is observed in Korea. Although most CNS lymphomas in western countries are high grade tumors carrying poor prognosis, the clinicopathologic features of the Korean CNS lymphoma have not been well studied. We report clinicopathological features of 18 cases of histologically proven primary brain lymphoma. The mean age of the patients was 50 years and there was no sex difference. The clinical and radiological characteristics included multiple site of occurrence, infrequent extra-cranial spread, and frequent seeding via cerebrospinal fluid. No patients were immune-compromised host. Of 18 cases, 15 cases were of B-lineage and 2 cases were of T-lineage. According to REAL classification, there were 12 cases of diffuse large B cell lymphoma, two cases of B cell lymphomas of small lymphoid cell, and two cases of peripheral T cell lymphoma, unspecified. The remaining subtypes were not subclassified because of inadequate material. Pleomorphic cytologic features and necrosis of varying extent were frequent in the cases of diffuse large B-cell lymphoma. These results suggest that overall clinicopathologic features of primary malignant lymphomas of the central nervous system in Korea are similar to those of western countries. (**Korean J Pathol 1998; 32: 670~679**)

Key Words: Central nervous system, Primary malignant lymphoma, Clinicopathologic analysis

서 론

중추신경계 악성 림프종은 드문 종양으로서 최근 세계적으로 그 빈도가 높아지고 있다. 과거에는 두개강

내에서 발생하는 모든 종양의 약 1%정도를 차지한다고 보고되었으나,¹ 최근에는 약 2%의 빈도로 알려져 있다.² 악성 림프종의 위험 인자들로는 후천적 요인으로서 후천성 면역 결핍증, 장기이식으로 인한 면역 억제 상태 등이 있고 선천적 요인으로는 Wiskott-Aldrich 증후군, 중증 복합성 면역결핍증 등이 있다.³⁻⁵ 최근들어 면역 결핍환자뿐 아니라 정상 면역상태인 사람 모두에게서 그 빈도가 증가하는 이유로는 진단기술의 발달과 함께 장기 이식의 보편화 등을 들 수 있을 것이다. 우리나라에서도 비호즈킨 림프종 중 중추신경계 원발성 악

접 수: 1997년 6월 12일, 게재승인: 1997년 9월 30일

주 소: 서울 강남구 일원동 50번지, 우편번호 135-710

삼성서울병원 진단병리과, 고영혜

ISSN : 0379-1149

*이 연구는 삼성서울병원 임상연구비의 지원을 받아 이루어졌음.

성 림프종이 차지하는 빈도는 1988년의 0.9%에서 1997년에는 2.7%로 증가하였는데,^{6,7} 이같은 빈도의 증가는 주로 진단기법의 개선으로 인한 것으로 생각된다. 중추신경계 원발 림프종은 전신 림프종에 비해 항암치료에 반응이 나쁘며 예후가 불량하기 때문에⁸ 이 종양의 발생 빈도의 증가는 이 분야의 연구에 대한 각별한 관심을 요구하고 있다. 국내에서는 발생빈도가 드물어 1992년 김등이 12예를 모아 보고한 바 있으며⁹ 저자들은 18예의 증례들을 모아 임상적 특징과 병리조직학적 특징을 발표하는 바이다.

재료 및 방법

1995년 1월 1일부터 1998년 4월 30일까지 삼성서울병원에서 총 18예의 중추신경계 원발성 악성 림프종이 조직학적으로 진단되었다. 이학적 검사, 검사실 소견, 전신의 방사선학적인 검사, 골수 생검으로 이들 종양이 대뇌에서 원발성으로 발생하였음을 증명하였다. 대부분의 조직은 뇌전산화 단층 촬영이나 자기 공명 영상에서 관찰되는 종양 부위를 정위적인 생검이나 부분 조직 절제술을 통하여 얻었다. 환자의 병상 기록지와 방사선 사진들의 검토를 통하여 다른 질병이나 암, 면역 억제 투여, 장기 이식 등의 과거력 및 진단 시의 증상, 발생 위치 그리고 치료 및 경과에 관한 정보를 조사하였다.

1. 조직학적 검사

신선한 조직은 통상적으로 압착도말 표본을 만들어 헤마톡실린-에오신 염색을 시행하였고 조직 일부를 -70°C 액화 질소에 동결 보관 시킨 후 나머지 대부분은 10% 중성 포르말린 용액에 고정한 후 통상적인 조직 표본 제작법에 따라 파라핀 포매 조직을 만들어 헤마톡실린-에오신 염색을 실시하여 림프종의 분류 및 괴사 정도, Virchow-Robin강 침윤 유무, 세포학적 다형성 등을 조사하였다. 림프종의 분류는 림프종양의 수정된 미유럽 분류 (Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms, REAL)에 따랐다.

2. 면역조직화학적 검색

10% 중성 포르말린 용액에 고정한 후 통상적으로 제작된 파라핀 포매조직을 4~5 μ m 두께로 박절한 후 CD3, CD20 및 CD79a 단백질에 대한 일차 항체를 사용하여 avidin-biotin complex (ABC) 법으로 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 필요에 따라 동결 조직에 CD2, CD4, CD8, CD10 염색을 시행하였다.

3. 유전자 재배열 검사

3예에서 (증례2, 6, 12) TCR- γ 유전자 및 IgH κ 유전자의 재배열을 검사하였다. TCR- γ 에 사용된 시발체는 V γ : 5'-AGG GTT GTG TTG GAA TCA GG-3', J γ : 5'-CGT CGA CAA CAA GTG TTG TTC CAC-3'

이고, IgH 유전자에 사용된 시발체는 FR3A: 5'-ACA CGG C (C/T) (G/C) TGT ATT ACT GT-3', LJH: 5'-TGA GGA GAC GGT GAC C-3', VLJH: 5'-GTG ACC AGG GT (N) CCT TGG CCC CAG-3'이며 nested PCR을 시행하였다. PCR의 혼합액은 총 50 μ l로서 각각의 시발체 (TCR- γ : TV γ (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l, TJ γ (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l/IgH 유전자: FR3A (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l, LJH (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l), 10X PCR buffer 5 μ l, dNTP mix 1 μ l, Tag DNA polymerase 0.5 μ l, Template DNA 소량 (300~500 ng), ddH₂O 소량을 섞고 94°C 3분, 58°C 30초, 73°C 30초 반응시키고 94°C 30초, 58°C 30초, 72°C 30초에서 30회 반복 시행 후 94°C에서 30초, 58°C에서 30초, 73°C에서 5분간 시행하였다. 1차 PCR 산물에서 10 μ l를 취하여 각각의 시발체 (TCR- γ : TV γ (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l, TJ γ (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l/IgH 유전자: FR3A (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l, VLJH (50 pmole/ μ l) 0.5 μ l), 10X PCR buffer 5 μ l, dNTP mix 1 μ l, Tag DNA polymerase 0.5 μ l, ddH₂O 32.5 μ l와 섞어 94°C 3분, 58°C 30초, 73°C 30초 반응시키고 94°C 30초, 58°C 30초, 72°C 30초에서 TCR- γ 은 30회, IgH 유전자는 20회 반복 시행 후 94°C에서 30초, 58°C에서 30초, 73°C에서 5분간 시행하였다. PCR 산물은 2% nusieve gel에서 전기영동을 실시하여 ethidium bromide로 염색하여 자외선하에서 관찰하였다.

4. EBV in situ 교잡법

7예에서 EBV in situ 교잡법을 시행하였다. 포르말린 용액에 고정 후 통상적인 방법으로 제작된 파라핀 포매 조직을 3-aminopropyltriethoxysilane (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A)로 전처리된 유리 슬라이드에 4 μ m 두께로 박절하여 xylene으로 탈파라핀하고 알콜로 함수하였다. 6 μ g/ml 농도의 proteinase K (Sigma, U.S.A)로 37°C에서 30분동안 처리한 후 세수하고 FITC-conjugated EBERs (EBER1 and EBER2) 소식자를 함유하고 있는 교잡법 혼합물로 24시간동안 작용시켰다. 수세후 alkaline phosphatase가 결합된 토끼 anti-FITC 항체를 사용하여 37°C에서 30분동안 작용시킨 후 수세하여 BCIP/NBT 기질 용액 (Dakopatts)으로 반응을 진행시켰다.

5. 임상적, 방사선학적 소견 검토

18예 모두에서 수술 전 시행한 뇌 전산화 단층 촬영 또는 자기 공명 영상 사진을 검토하여 발생 장소, 병변의 크기, 수, 괴사 여부를 조사하였고, 병상 기록지의 치료 방법, 전이 유무, 뇌척수액 검사, 골수 침윤과 치료 후 경과 등을 조사하였다.

결 과

1. 임상적 특징 (Table 1, 2)

환자는 남자가 10예, 여자가 8예로서 남녀 비율은

1.2 : 1이었으며 나이 분포는 19세에서 78세 사이로 평균 연령은 50세였다. 증상이 지속된 기간은 일주일에서 9개월이었고 내원시 주소는 두통, 오심/구토, 현기증, 일측 반신 마비, 실어증, 복시, 경련 그리고 의식 소실 등 종양의 발생 위치에 따라 다양하였다. 이 중 두통이

가장 흔한 증상이었고 18예 중 대부분에서 두가지 이상의 증상을 가지고 있었다. 선천성 질환, 후천성 면역 결핍증, 장기 이식후 면역 억제제 투여로 인한 면역 결핍 상태인 환자는 없었고 모두 정상 면역 상태를 가지고 있었다. 이 중 2예는 림프종외에 다른 악성 종양을 동

Table 1. Clinical findings of 18 cases of primary CNS lymphomas

Case No.	Age/ Sex	Duration of symptoms	Symptoms	CSF seeding	Dissemination	Operation	Treatment	Follow up
1	19/F	1 wk	H/A, N/V, pain	-	Systemic spread	Biopsy	Chemo+RT	DWD (8 mo)
2	57/M	1 wk	H/A, Pain	-	-	Lobectomy	"	AWOD (25 mo)
3	50/F	2 mo	H/A, Dizziness	-	-	Biopsy	"	AWOD (13 mo)
4	40/M	1 mo	H/A	-	-	Biopsy	"	AWOD (9 mo)
5	35/M	3 wk	H/A, Hemiparesis, Altered mentality	+	-	Lobectomy	"	AWOD (11 mo)
6	52/F	2 wk	H/A, Hemiparesthesia	-	-	Biopsy	"	AWOD (8 mo)
7	60/M	1 wk	H/A, Dysarthria, Hemiparesis	+	-	Biopsy	"	AWOD (4 mo)
8	51/M	3 mo	Central DI	+	-	Biopsy	"	DWD (7 mo)
9	42/F	1 mo	Diplopia, Dizziness, Facial palsy	+	Breast	Biopsy	"	AWD (10 mo)
10	59/F	1 mo	Weakness, Headache, Dysarthria	+	-	Biopsy	"	AWOD (6 mo)
11	47/M	1 mo	H/A	+	-	Biopsy	"	AWOD (3 mo)
12	76/M	3 mo	Altered mentality	-	-	Biopsy	None	DWD (10D)
13	78/M	3 mo	Altered mentality	+	-	Biopsy	"	DWD (1 mo)
14	62/M	1 mo	Weakness	-	-	Biopsy	"	lost
15	47/F	20 D	H/A, Seizure	-	-	Biopsy	Chemo	AWD (2 mo)
16	51/F	9 mo	Vertigo, N/V, DI, Diplopia	-	-	Biopsy	Chemo+RT	AWD (10 D)
17	52/M	1 mo	Seizure, H/A	+	-	Biopsy	"	AWD (5D)
18	30/F	2 mo	Hemiparesis, Dysarthria	-	-	Biopsy	"	AWD (5D)

DWD: die with disease, H/A: headache, N/V: nausea/vomiting, DI: diabetes insipidus, AWD: alive with disease, AWOD: alive without disease, Chemo: chemotherapy, RT: radiotherapy

Table 2. Radiologic findings of 18 cases of primary CNS lymphomas

Case No.	Site	Size(cm)	Multiplicity	Necrosis
1	Frontal lobe, Parietal lobe	0.5 ~ 2.6	-	+
2	Frontal lobe, Temporal lobe	1 ~ 4.5	-	-
3	Thalamus	5	-	-
4	Temporal lobe, Insula	0.5 ~ 2.6	+	+
5	Frontal lobe	6	-	-
6	Frontal lobe, Thalamus	1 ~ 2	-	-
7	Basal ganglia	4	-	+
8	Hypothalamus	2.5	-	-
9	Ventricle	1 ~ 2	-	-
10	Frontal lobe	0.5 ~ 3	+	+
11	Ventricle	0.6 ~ 2	+	-
12	Frontal lobe	1.3	-	-
13	Temporal lobe, Ventricle	1 ~ 3	+	-
14	Temporal lobe, Both periventricular white matters	3	+	-
15	Frontal lobe, Septum pellucidum	3	+	-
16	Ventricle, Pituitary stalk	1 ~ 1.5	+	-
17	Thalamus	2.5	-	-
18	Frontal lobe	5	-	-

만하였다. 증례 6은 1년전 자궁경부암으로 광범위 자궁
 선제술을 시행받은 과거력이 있었고 또한 뇌 종양 치료
 도중 좌측 신장에 신세포암이 발견되어 좌측 신 절제술
 도 시행받았다. 증례 3은 시상부의 림프종과 동시에 뇌
 하수체 선종이 발견되었다. 뇌척수액 검사는 모든 예에
 시 시행되었고 8예 (44.4%)에서 양성으로 진단되었다
 (Fig. 1). 뇌 전산화 단층 촬영 또는 자기공명 영상에서
 다발성인 경우가 11예 (61.1%), 단발성인 경우가 7예
 (38.9%)였다. 병변의 크기는 가장 큰 병변이 6 cm이었
 고 발생상소는 전두엽, 측두엽, 두정엽을 비롯하여 뇌
 실, 시상부, 시상하부, 기저핵 등으로 다양하였으나 전
 두엽에 호발하였다. 진단과 치료를 위한 수술적인 처치
 는 주로 정위적인 생검이었고 2예에서만이 뇌 부분 절
 제술 또는 병변 제거술이 시행되었다. 치료로는 생검후
 혈종이 생겨 사망하였던 증례 12와 다른 병원으로 전원
 되었던 증례 14를 제외한 대부분의 예에서 항암제 치료
 와 방사선 치료가 병행되었다. 타기관으로의 파급은 증
 례 1에서 골수를 포함하여 전신으로 파급되었고 증례 9
 에서는 원발병소에서의 병변은 사라졌으나 5개월 후에
 유방에서 재발한 종괴가 관찰되었으며 세침흡인 세포
 학적 소견은 중추신경계 림프종과 동일하였다. 예후는
 10일에서 25개월의 추적관찰상 전신으로의 파급을 보
 인 증례 1이 8개월만에, 그리고 증례 8이 7개월만에 사
 망하였다. 증례 12는 생검 합병증으로 10일 만에, 증례
 13은 폐색전으로 1개월만에 사망하였다. 증례 9는 원발

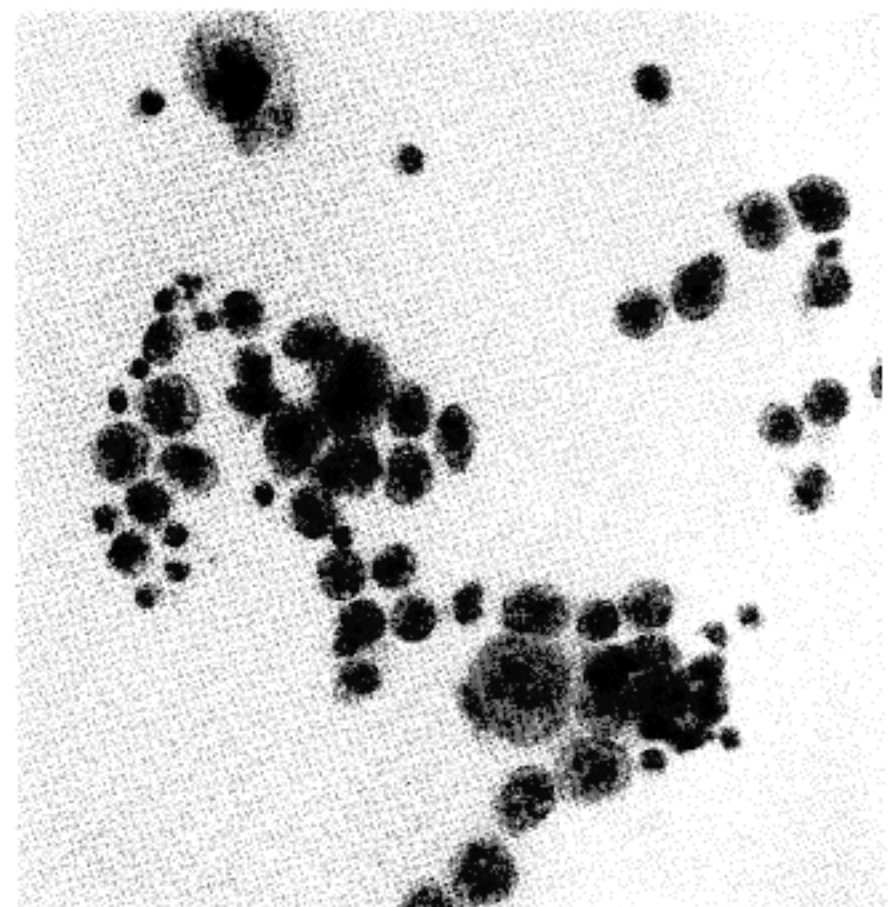


Fig. 1. Atypical lymphoid cells seeding via CSF.

병변은 없어졌으나 유방에 재발 종괴를 가진 채 생존하
 였다. 나머지 환자들은 치료후 잔여 질병이 없이 생존한
 상태이다.

2. 조직학적 및 면역조직화학적 특징 (Table 3)

REAL 분류법에 따라 12예가 미만성 대세포 B형 림프종으로 진단되었고, 2예가 소세포성의 B형 림프종, 2예가 말초 T세포 림프종으로 진단되었다. 증례 10은 다른 병원에서 전원된 환자로 면역조직화학적 염색을 시행하지 못하였다. 미만성 대세포 B형 림프종으로 진단된 12예들의 현미경 소견을 보면 세포의 크기가 크고 모양이 다양하면서 핵이 불규칙한 모양을 띠며 2~3개

의 핵소체가 관찰되었다. 간혹 다형성이 현저한 세포들도 관찰되었다 (Fig. 2a). 이들 중 11예에서 B세포 표지자인 CD20에 양성 (Fig. 2b), T세포 표지자인 CD3, CD45RO에 음성을 보여 쉽게 B세포 기원임을 알 수 있었으나 1예 (증례 3)에서는 CD20뿐만 아니라 CD3에서도 약 양성을 보여 CD79a를 추가시행하여 B세포 기원의 림프종으로 진단하였다. B세포 표지자 양성이었다 예 중 증례 5는 세포의 다형성이 다른 예들에 비해 심하여 역형성 대세포 림프종을 의심하였으나 Ki-1 항원

Table 3. Pathological findings and classification of 18 cases of primary CNS lymphomas

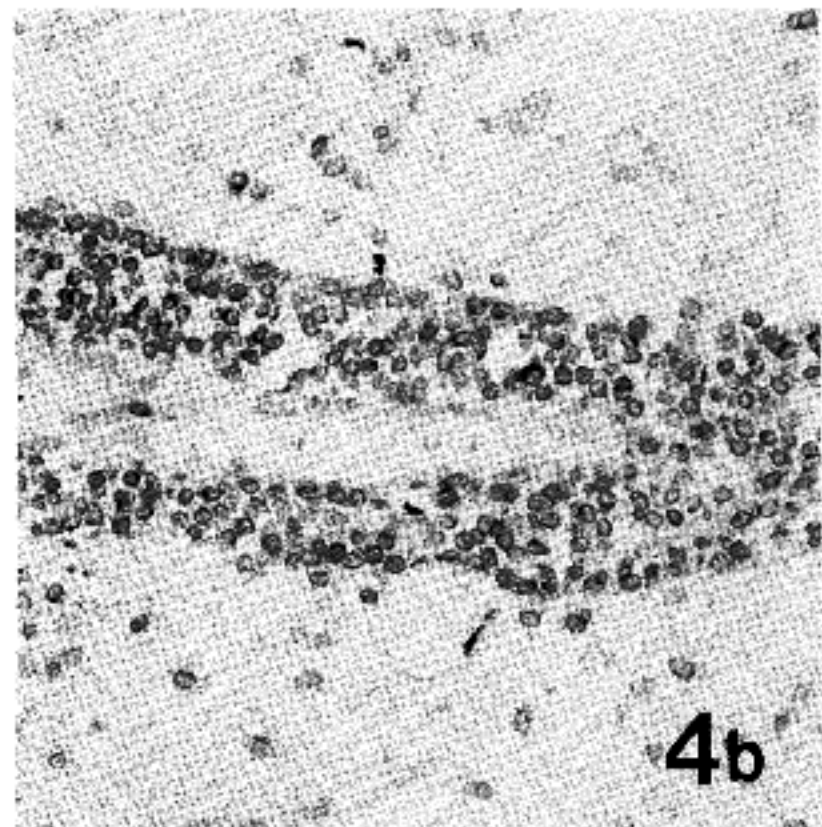
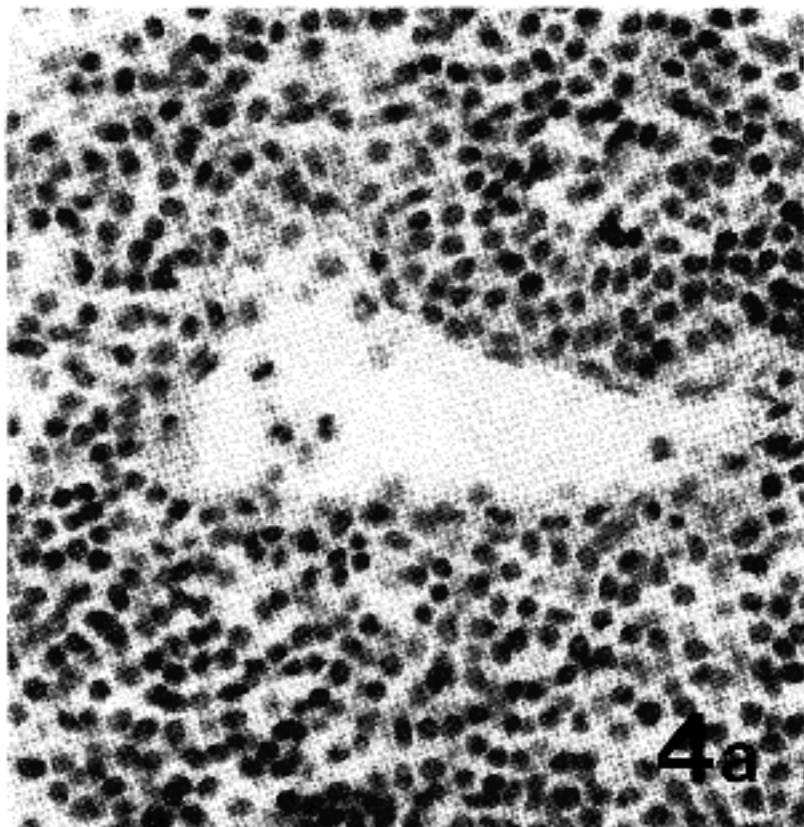
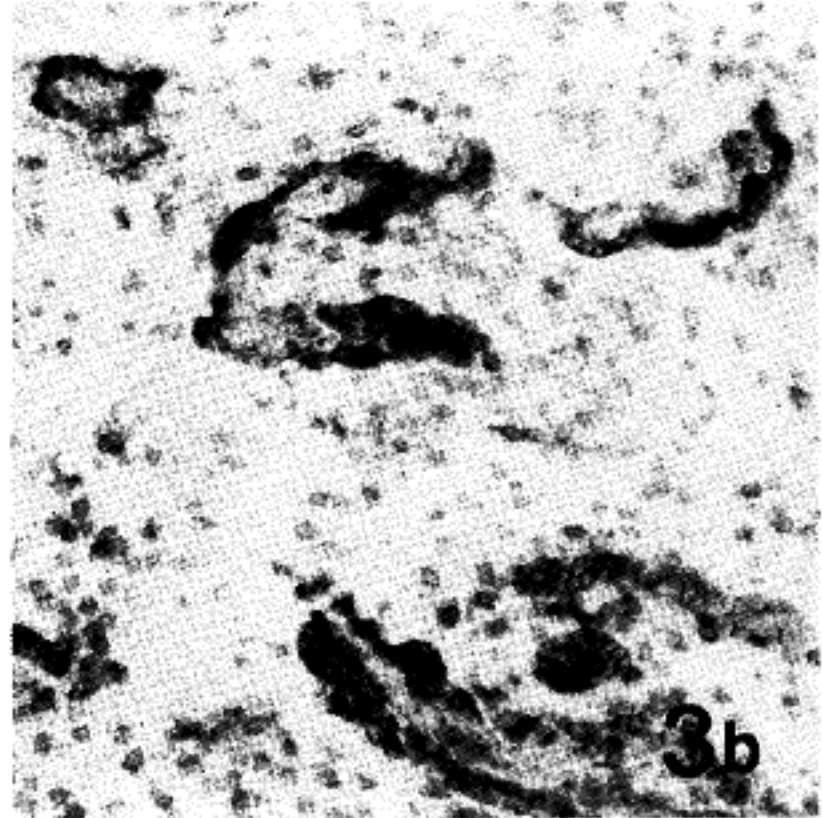
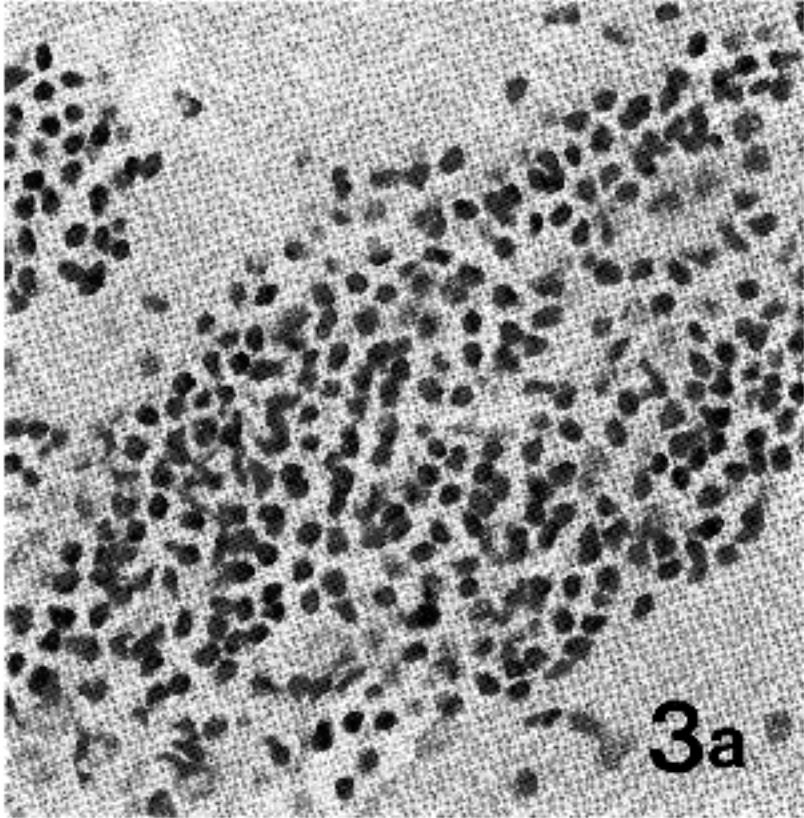
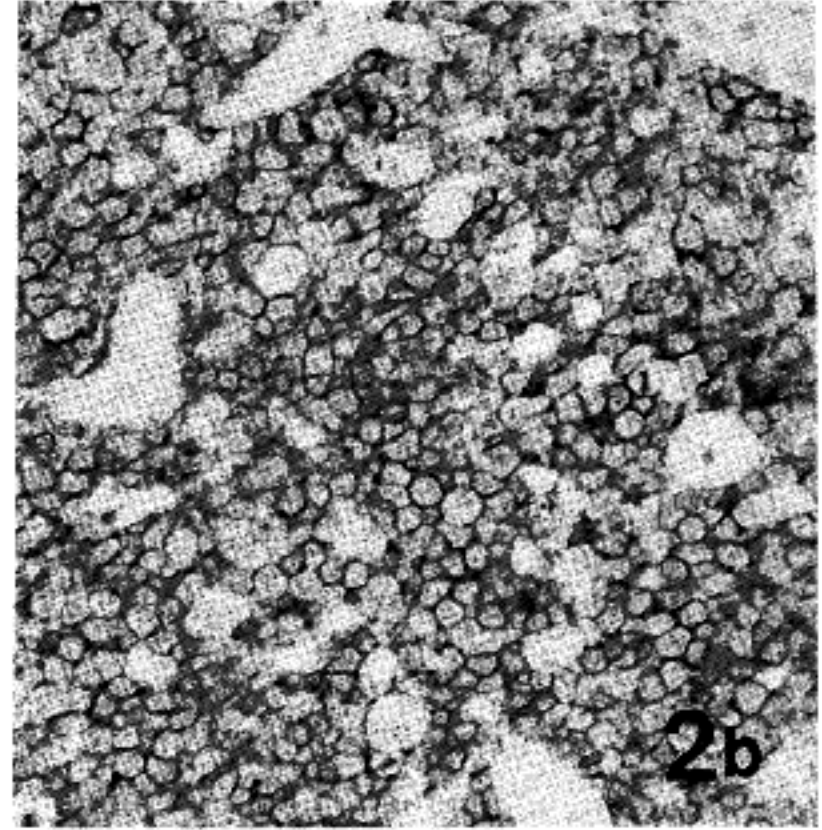
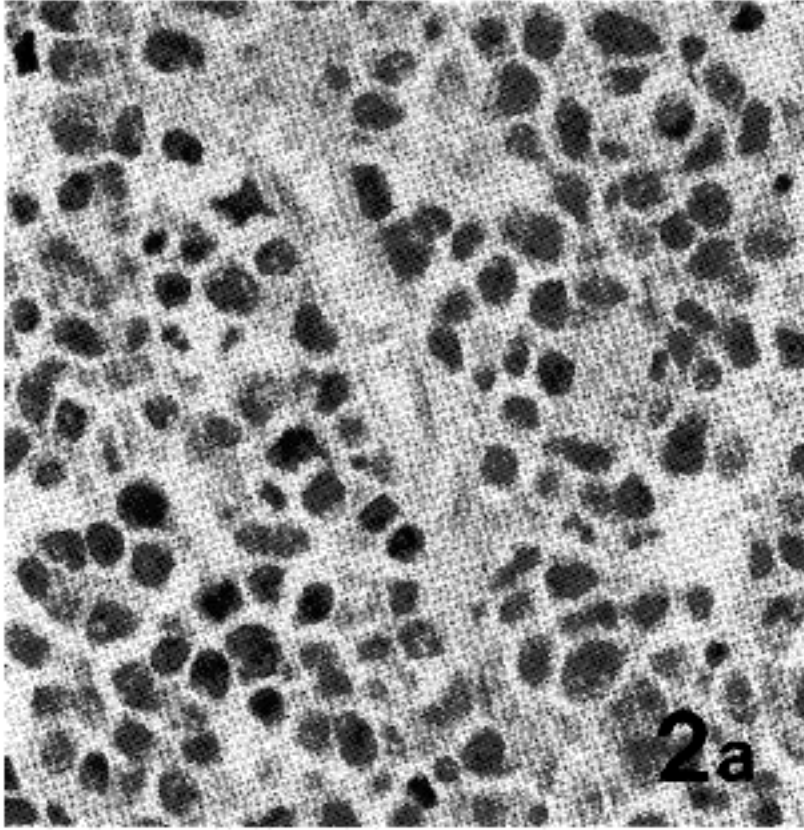
Case No.	Histologic features		Immunophenotype & genotype			EBV ISH	Subtype
	Perivascular infiltr	Necrosis	CD3	CD20	Other		
1	-	+	-	+	ND	+	DLBL
2	+	-	+	-	CD2(+), CD19(-), CD22(-) IgM(-), Kappa(-)	-	PTCL, unspecified, small sized cell
3	-	+	+	+	CD79a(+)	-	DLBL
4	+	+	ND	ND	CD79a(+)	-	DLBL
5	+	+	-	+	CD45RO(-), Ki-1(-)	-	DLBL
6	+	-	+	-	CD45RO(+) TCR- γ gene(R)	ND	PTCL, unspecified, small sized cell
7	+	-	-	+	ND	-	DLBL
8	+	-	-	+	ND	ND	Small sized cell, B cell lineage
9	-	-	-	+	CD45RO(-)	ND	DLBL
10	+	-	ND	ND	ND	ND	Diffuse large cell lymphoma, lineage undetermined
11	-	-	-	+	ND	+	DLBL
12	-	-	ND	ND	IgH(R)	ND	Inadequate for subtyping
13	NE	+	-	+		ND	DLBL
14	NE	+	-	+		ND	DLBL
15	+	-	-	+		ND	DLBL
16	+	-	-	+	Bcl 6(+)	ND	DLBL
17	+	-	-	+		ND	DLBL
18	+	-	-	+		ND	Small sized cell, B cell lineage

ND: not done, DLBL: diffuse large B-cell lymphoma, PTCL: peripheral T-cell lymphoma, EBV ISH: Epstein-Barr Virus In situ hybridization, NE: not evaluable due to inadequate specimen

Fig. 2. Diffuse large B-cell lymphoma. Tumor cells are large and pleomorphic with irregular nuclei and prominent nucleoli (a) and immunoreactivity for CD20 (b). ➡

Fig. 3. B-lineage lymphoma of small sized cell. Tumor cells are small and round with inconspicuous nucleoli and scanty cytoplasm (a) with immunoreactivity for CD20 (b).

Fig. 4. Peripheral T cell lymphoma, unspecified. Tumor cells are relatively small and monotonous (a) with immunoreactivity for CD3 (b).



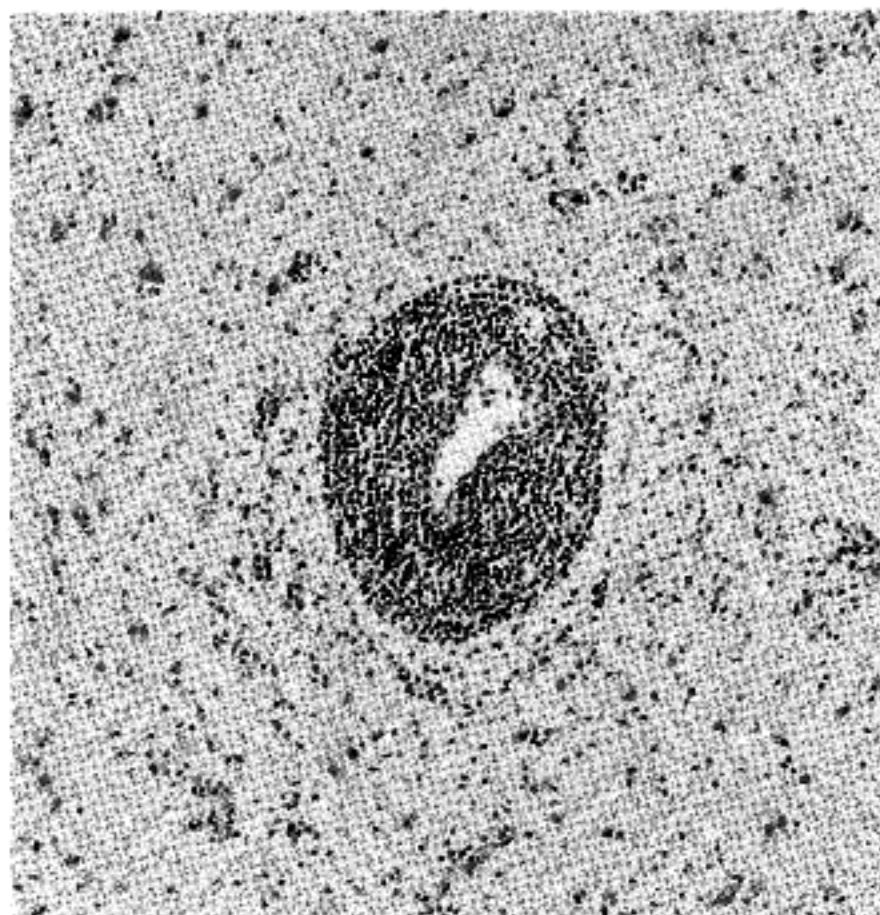


Fig. 5. Perivascular infiltration of tumor cells.

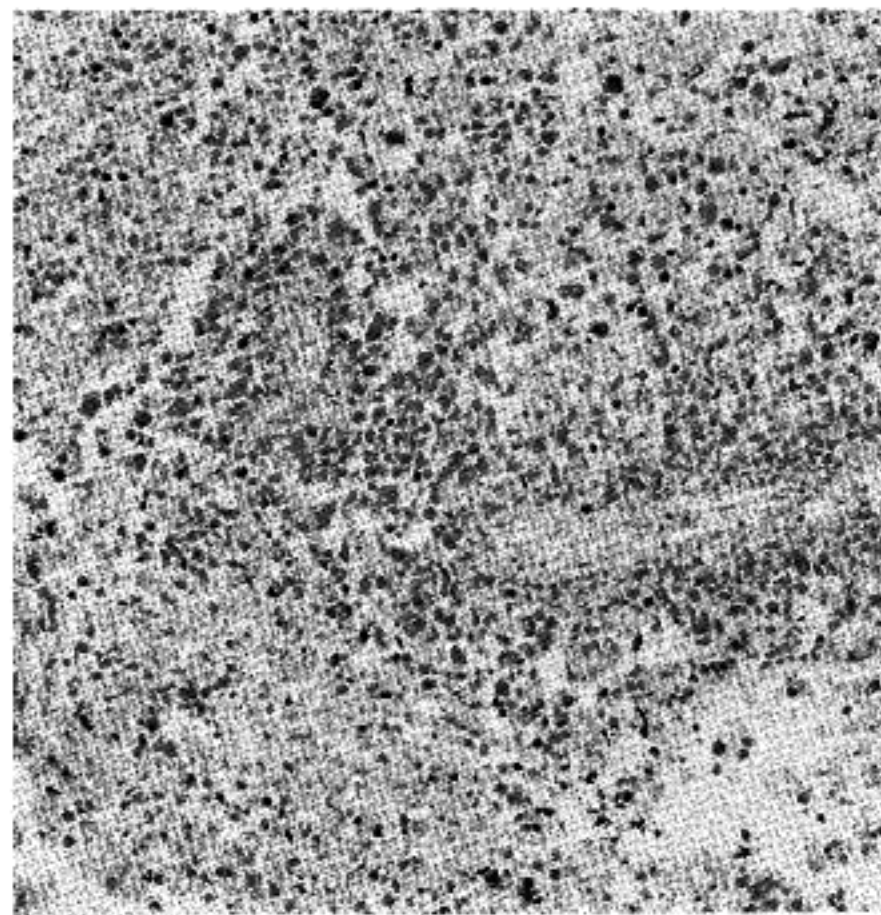


Fig. 6. Necrosis is frequently observed in diffuse large B cell lymphoma.

에 유성을 보여 미만성 대세포 B형 림프종으로 진단하였다. 소세포성 B형 림프종으로 진단된 예 (증례 8)의 조직학적 소견을 살펴보면 세포의 크기는 작고 모양이 일정하며 세포질의 양이 적어 거의 보이지 않았다. 핵은 둥그런 모양이며 균질한 핵질을 보이고 핵소체는 관찰되지 않았다 (Fig. 3a). 면역조직화학적 검사에서 CD20 양성 (Fig. 3b), CD3 음성을 보였다. 말초 T세포 림프종으로 진단된 예들에서 세포들의 크기는 비교적 작고 다형성이 뚜렷하지 않았으며 다른 장기의 T세포 기원의 림프종에서 흔히 관찰되는 투명한 세포질을 갖는 세포들은 관찰되지 않았다 (Fig. 4a). 증례 2는 T세포 표지자에 양성이어서 (Fig. 4b) 쉽게 말초 T세포 림프종으로 진단하였다. 증례 6은 T세포 표지자인 CD3, CD45RO 양성이고 B세포 표지자인 CD20에 음성이었으며 핵산 증합연쇄반응에서 TCR- γ 유전자의 재배열이 관찰되었다. 림프종의 분류에 상관없이 가장 흔하게 보이는 뇌 침범의 양상으로는 종양세포들이 다양한 정도의 혈관 중심성 경향을 보이는 형태가 총 11예에서 관찰되었다 (Fig. 5). 종양 세포들이 혈관 주위에 두꺼운 띠를 형성하며 배열하고 있었고 일부에서는 혈관벽에 침윤하여 reticulin 염색상 특징적인 양상을 보여 주었다. 이 중 9예에서는 종양 세포들이 뇌 실질을 미만성으로 침윤하면서 혈관 중심성 성장양식을 보였으나 2예에서는 혈관 주위에만 종양세포들이 국한되어 있었다. 괴사는 조직학적으로 6예 (Fig. 6), 방사선학적으로 4예에서 관찰되었고 조직학적 소견과 방사선학적 소견이 반드시 일치하지는 않았다. 2예의 말초 T 세포림프종과 2예의 소림프구성 B-세포 림프종에서는 조직학적으로나 방사선학적으로 괴사가 없었다. 18예 중 3예에서 검체에 수막

이 포함되어 있었으며 이 중 2예는 수막에 종양 세포들의 침윤이 관찰되었다. Epstein-Barr 바이러스에 대한 in situ 교잡법은 7예에서 시행하였으며 이 중 2예에서 양성이었다.

고 찰

중추신경계 원발성 림프종은 1929년 Bailey¹⁰가 처음 보고한 후 점차 빈도가 증가하여 전신의 림프종에서 차지하는 빈도가 4%를 넘어가고 있다.¹¹ 우리나라에서도 비호즈킨 림프종 중 중추신경계 원발성 악성 림프종이 차지하는 빈도는 1988년의 0.9%에서 1997년에는 2.7%로 증가하였는데,^{6,7} 이같은 빈도의 증가는 면역 결핍 질환보다는 주로 진단기법의 개선으로 인한 것으로 생각된다. 중추신경계의 림프종의 진단은 조직이 대부분 생위적인 생검에 의해 얻어지기 때문에 양이 충분치 않아 해마톡실린-에오신 염색 슬라이드판으로는 진단하기 어려운 경우도 있었으며 면역조직화학검사와 유전자 재배열 검사의 도움으로 진단할 수 있었다. 저자들이 국내의 18예를 검토한 결과 평균 나이는 50세, 남·여 빈도는 12 : 1이며 면역결핍상태인 환자는 한명도 없었다. 원발성 림프종은 중추신경계 선만에 걸쳐 어디에서나 발생할 수 있으나 과거 문헌에서 언급된 양상은 다음과 같다.¹² 첫째, 두개강내에 단일성 또는 다발성 결절로서 나타나며 둘째, 수막을 따라서 미만성으로, 또는 뇌실 주위 병변으로 나타나고, 셋째, 포도막 또는 초자체에 침착을 보이며, 넷째, 국소적으로 경막내 성장을 하는 경우이다. 호발장소로는 전두엽이 42%, 뇌량체와

기저핵을 포함한 뇌실주변이 16%이며,¹³ 다발성으로 발생하는 경우는 문헌에 따라 17~44%로 보고되어 있다.^{13,14} 본 증례에서는 15예 (83.3%)에서 두개강내에 단일성 또는 다발성 결절로서 나타나 첫째의 침범양상이 가장 흔하였으며 3예만이 뇌실 주변 병변이었다. 다발성 또는 다발성으로 발생한 경우를 합하여 가장 흔한 침범 장소로는 전두엽으로서 8예 (44.4%)였고 또한 18예 중 11예 (61.1%)가 다발성 병변이었다. 이는 기존의 보고와 유사하였다. 뇌는 적절한 림프계 순환이 결여되어 있고 정상적으로는 혈뇌장벽에 의해 림프구를 포함한 단백질의 출입을 효과적으로 조절하고 있어,⁸ 중추신경계에서 림프계 종양의 발생은 전신 림프종과는 다른 장소-특이성 병리기전을 수반하는 것으로 생각되고 있고,^{15,16} 생존율, 위험인자 그리고 조직형이 전신 림프종과 차이가 있다.¹⁶ 중추신경계의 원발성 악성 림프종은 거의 대부분이 B세포 기원이며 T세포 기원은 매우 드물다고 알려져 있다.⁸ 본 증례들에서는 B세포 기원의 림프종이 14예였으며 이 중 12예가 미만성 대세포형, 2예만이 소세포성으로서 전체적으로 미만성 대세포형 B형이 가장 흔한 세포형이었다. T세포 기원의 림프종은 2예 모두 특별히 지정되지 않은 소세포형으로 드물었고 외국에 비해서는 비슷한 빈도였다. 우리나라나 일본의 경우 전신적인 비호지킨 림프종 중 T세포형의 빈도가 약 20% 이상으로 서구에 비해 상대적으로 높으나 중추신경계에서의 빈도가 서구와 비슷한 것은 중추신경계 림프종과 전신적 림프종과의 차이점의 하나로 생각되었다. 원발성 중추신경계 림프종은 전신 림프종에 비해 몇가지 조직학적 특징을 보이고 있는데,¹⁷ 첫째, 미만성의 경향을 보이며 여포성 성장형태는 매우 드물다. 둘째, 가장 현저한 특징으로서 혈관주위 성장경향을 보이며 셋째, 세포들의 다형성이 중추신경계의 림프종에서는 흔하다. 여포성 림프종의 빈도가 높은 서양에서도 중추신경계 림프종에 발생하는 여포성 림프종이 매우 드물데 이는 여포성 림프종이 림프절외 부위에서는 드물게 발생하기 때문으로 이해할 수 있다. 우리나라는 서양에 비해 전신 림프종에서 여포성 림프종이 차지하는 빈도가 낮으며 중추신경계의 본 증례들에서도 여포성 성장형태는 한예도 없었다. 혈관주위 성장경향도 18예 중 11예에서 보였으며 미만성 대세포 B형 림프종 일부에서 세포들의 상당한 다형성이 관찰되었다. 본 증례들에서 특이한 소견은 전신 림프종이나 외국 문헌의 중추신경계 림프종에서 보고된 것에 비해 괴사가 동반되는 빈도가 높다는 것이다. 방사선 검사나 조직 검사에서 괴사가 있었던 예가 총 8예였다. 이 중 2예에서는 방사선 검사와 조직 검사에서 모두 괴사가 관찰되었던 반면 2예에서는 방사선 검사에서는 분명한 괴사 부분이 있었으나 조직에서는 발견되지 않았고 또 다른 4예에서는 방사선 검사에서는 괴사가 없었으나 조직 검사에서는 현미경적인 괴사가 있었다. 방사선학적인 소견과 조직소견이 일치하지 않는 것은 병변전체 중 일부만

생검이 되거나 작은 괴사소가 방사선학적으로는 보이지 않기 때문인 것으로 해석하였다. 전신성 림프종과 달리 뇌 원발림프종에서 괴사빈도가 높은 것은 혈류공급에 민감한 뇌조직이 쉽게 괴사에 빠지기 때문인 것으로 생각되며 외국의 보고와 일치하지 않는 것은 외국의 보고가 대부분 방사선학적 소견에 근거한 것이기 때문으로 생각되었다. 괴사는 세포크기가 작은 소세포형 림프종에서는 관찰되지 않았고 모두 고악성 등급의 대세포형 림프종에서 관찰되었다. 외국문헌에서 뇌척수액으로의 과급의 빈도는 20~80%로 다양하게 보고되어 있는데,^{2,18,19} 본 증례에서 뇌척수액으로의 과급이 있는 경우는 총 8예로서 이 중 3예는 뇌실에서 발생하였고 2예는 전두엽에서 발생하였으나 이 중 1예가 조직학적으로 수막침범이 있었다. 본 예들의 역학적 분포는 1992년 김등⁹이 국내의 12예를 발표한 문헌에서 평균연령이 45.8세였고 남·여 빈도차가 없었으며 조직학적으로 T세포 기원의 종양이 12예 중 2예였던 것과 거의 일치하였다. 또한 본 예들이 모두 정상 면역상태이므로, 외국 문헌 중 후천성 면역 결핍증과 관련없는 원발성 중추신경계 림프종만을 분석한 자료와 비교해 보면, 외국에서는 평균연령이 59세로서 어린 나이에서는 발생률이 매우 낮았으며 남·여 빈도는 2:1에서 3:1로서 남자에게서 호발하였다.^{20,21} 이에 비해 국내 원발성 중추신경계 악성 림프종은 발생연령이 더 낮고 남·여 빈도차가 거의 없었다. 면역결핍상태인 환자와 정상면역상태인 환자에 있어서 중추신경계의 원발성 악성 림프종의 발생 기전 및 임상양상이 다르다고 알려져 있는데, 면역결핍상태 환자에서 더 젊은 나이에 발생하고,²² 조직학적으로도 분화가 좋지 않고 괴사가 더 흔히 동반되며,^{15,23-26} 항암요법을 받아도 기회감염의 여부와 상관없이 생존기간이 2~3개월 정도로 짧다.²⁷ 면역결핍상태에서 발생한 중추신경계 림프종과 Epstein-Barr 바이러스와는 깊은 연관성이 있어 후천성 면역결핍 증후군 관련 환자는 91%, 그리고 장기이식후 발병한 환자에서는 100%에서 종양조직내 EBV 유전자가 검출된 반면,^{28,29} 정상 면역상태인 환자에서는 단지 5~17%에서만 Epstein-Barr 바이러스와의 관련성이 증명되었다.³⁰⁻³⁵ 본 증례에서는 총 7예에서 EBV in situ 교잡법을 시행하여 2예에서 양성을 보임으로써 다른 문헌에 비해서는 약간 높은 빈도였다. 정상 면역상태인 환자에서의 발생기전과 위험인자에 대해서는 밝혀지지 않은 상태로, Epstein-Barr 바이러스 외에 HHV-6, HHV-8 그리고 전자과 등이 관련된 환경인자로서 거론되고 있으나 아직 입증되지 않은 상태이다.³⁵⁻³⁷ 예후에 대해서 지금까지 알려진 바로는 증상의 기간이나 종류, 성별, 종양의 크기와는 관련이 없으며, 발생연령이 60세 이상 일때 예후가 나빠지고 발생장소가 뇌실질에 국한된 병변보다는 깊고 뇌실에 가까운 병변일수록 뇌량이나 백질의 심부 신경로를 따라 침윤할 수 있으며 뇌척수액으로의 과급이 있는 경우 뇌척수액 경로를 타고 원격전이

와 재발의 위험비율이 현저히 증가된다.³⁵ 그러나 종양의 다발성은 문헌에 따라 예후와 관련이 없다는 의견이 있었다.^{38,12} 본 예들에서는 현재까지의 추적 관찰상 4예가 사망하였고 1예는 유방에서의 재발종괴가 발견되었으며 나머지 예들에서는 잔여 질병이 없거나 치료중인 상태로 생존중이나, 아직 경과기간이 10일~25개월로 충분치 않아 여러 예후인자들과의 관련성 및 정확한 예후에 대해서는 알 수 없는 상태이다. 그러나 타문헌에 평균 생존기간이 13.5개월로 보고된 것에 비하면,¹² 점차 좋아지고 있는 것으로 생각되며 이는 빠른 진단과 항암요법, 방사선 치료요법을 이용한 적절한 치료때문으로 생각된다.

이상의 결과를 요약하면 18예의 중추신경계의 원발성 악성 림프종은 주로 중장년층의 나이 (평균 50세)에 전두엽을 포함하여 다발성으로 호발하였으며 남·여 빈도차이는 거의 없고 면역결핍상태와 관련된 예는 없었다. 조직학적으로 주로 고악성도의 미만성 대세포 B형 림프종이었고 반수가 괴사를 동반하고 있었다. T세포 림프종은 드물었고 서양과 빈도가 비슷하였다. 뇌척수액으로의 파급은 비교적 흔하였으나 전신으로의 파급은 드물었다. 예후는 과거문헌에 비해 좋은 편이었으나 정확한 예후를 알기 위해서는 본 증례들의 지속적인 추적관찰이 꼭 필요하리라고 생각된다.

참 고 문 헌

- Jellinger K, Radaskiewicz TH, Slowik F. Primary malignant lymphomas of the central nervous system in man. *Acta Neuropathol (Berl)* 1975; (Suppl VI): 95-102.
- Schiffer D. Brain tumors. Pathology and its biological correlates. Berlin: Springer Verlag, 1993; 411-42.
- Brand MM, Marrinkovich VA. Primary malignant reticulosis in the brain in Wiskott-Aldrich syndrome. Report of a case. *Arch Dis Child* 1969; 44: 536-42.
- Model LM. Primary reticulum cell sarcoma of the brain in Wiskott-Aldrich syndrome. Report of a case. *Arch Neurol* 1977; 34: 633-5.
- Filopovich AH, Heinitz KJ, Robison LL, Frizzera G. The immunodeficiency cancer registry. A research resource. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9: 183-4.
- 대한병리학회 혈액 및 림프관내계 연구회. 한국의 악성 림프계 질환의 질병분포. *대한병리학회지* 1991(부록); 25: A81.
- Ko YH, Kim CW, Lee JH, et al. REAL classification of Korean malignant lymphomas. The proceedings of the 5th Korean-Japanese lymphoreticular workshop. *Cancer* 1998; 83: 806-12.
- Graham DI, Lantos PL. Greenfield's neuropathology. 6th ed. London: Arnold. 1997: II766-75.
- 김의정, 김태승, 양우익, 김규래. 중추신경계 림프종의 조직학적 및 면역병리학적 연구. *대한병리학회지* 1992; 26: 476-83.
- Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929; 18: 1359-99.
- Eby N, Grufferman S, Flannelly C, Schold S, Vogel F, Burger P. Increasing incidence of primary brain lymphoma in US. *Cancer* 1988; 62: 2461-5.
- Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68: 835-53.
- Bergmann M, Kuchelmeister K, Winkelmueller W, et al. Primary intracerebral non-Hodgkin's lymphoma - a clinicopathologic study. *Zentralbl Neurochirurg* 1993; 54: 110-8.
- Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH, et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974; 34: 1293-302.
- Fine H, Mayer R. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1093-104.
- Jellinger K, Paulus W. Primary central nervous system lymphoma-an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 7-27.
- Tomlinson FH, Kurtin PJ, Suman VJ, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: a clinicopathologic study of 89 patients. *J Neurosurg* 1995; 82: 558-66.
- Helle TL, Britt RH, Colby TV. Primary lymphoma of the central nervous system: Clinicopathologic study of the experience of Stanford. *J Neurosurg* 1984; 60: 94-103.
- Rampen FHJ, van Andel JG, Sizoo W, van Unnik JAM. Radiation therapy in non-Hodgkin's lymphomas of the CNS. *Cancer* 1980; 46: 177-84.
- Morgello S. Pathogenesis and classification of primary central nervous system lymphoma: an update. *Brain Pathol* 1995; 5: 383-93.
- Hardwidge C, Diengdoh JV, Husband D, Nash IRG. Primary cerebral lymphoma- a clinicopathologic study. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 217-23.
- Murphy JK, O'Brien CJ, Ironside JW. Morphologic and immunophenotypic characterization of primary brain lymphomas using paraffin-embedded tissue. *Histopathology* 1989; 15: 449-60.
- Davies J, Everall I, Gray F, Lantos PL. HIV neuropathology. A comparison of two European centres, 1987-1993. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20: 511.
- Iglesias-Rozas J, Bantz B, Adler T, et al. Cerebral lymphoma in AIDS. Clinical, radiological neuropathological and immunopathological study. *Clin Neuropathol* 1991; 10: 65-72.
- Morgello S, Petito C, Mouradian J. Central nervous system lymphoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 205-15.
- So Y, Beckstead J, Davis R. Primary central nervous system lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathological study. *Ann Neurol*

- 1986; 20: 566-72.
27. Forsyth P, Yahalom J, DeAngelis L. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 1994; 44: 1473-9.
 28. MacMahon E, Glass J, Hayward S, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 969-73.
 29. Meeker T, Shiramizu B, Kaplan L, et al. Evidence for molecular subtypes of HIV-associated lymphoma: Division into peripheral monoclonal, polyclonal and central nervous system lymphoma. *AIDS* 1991; 5: 669-74.
 30. Bignon YJ, Cavelou P, Ramos F, et al. Detection of Epstein-Barr virus sequences in primary brain lymphoma without immunodeficiency. *Neurology* 1991; 41: 1152-3.
 31. Auperin I, Mkol J, Oksenhendler E, et al. Primary central nervous system malignant non-Hodgkin's lymphomas from HIV-infected and non-infected patients: expression of cellular surface proteins and Epstein-Barr viral markers. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20: 243-52.
 32. Bashir R, Harris N, Hochberg F, Singer R. Detection of Epstein-Barr virus in CNS lymphomas by in situ hybridization. *Neurology* 1989; 39: 813-7.
 33. Chang K, Flaris N, Hickey W, Johnson R, Meyer J, Weiss L. Brain lymphomas of immunocompetent and immunocompromised patients: Study of the association with Epstein-Barr virus. *Mod Pathol* 1993; 6: 427-32.
 34. List A, Greer J, Cousar J, et al. Primary brain lymphoma in the immunocompetent host: Relation to Epstein-Barr virus. *Mod Pathol* 1990; 3: 609-12.
 35. Paulus W, Jellinger K, Hallas C, Ott G, Müller-Hermelink H. Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in primary cerebral lymphomas. *Neurology* 1993; 43: 1591-3.
 36. Chang Y, Cesarman E, Pessin M, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
 37. Reif J, Lower K, Ogilvie G. Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 353-9.
 38. Pollack IF, Lunsford LD, Flickinger JC, Dameshek HL. Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1989; 63: 939-47.
-