

## 일본원숭이의 위장과 혀에서 자연발생한 편평상피세포암

강부현 · 김대용\* · 신남식\*\* · 권수완\*\*

한국화학연구소, 스크리닝·안전성연구센터  
서울대학교 수의과대학 병리학교실\* · 용인자연농원\*\*  
(1995년 9월 5일 접수)

### Spontaneous squamous cell carcinoma in the stomach and tongue of Japanese monkeys(*Macaca fuscata*)

Boo-hyon Kang, Dae-yong Kim\*, Nam-sik Shin\*\*, Soo-wan Kwon\*\*

Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejeon,  
Department of Veterinary Pathology\*, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon,  
Yong-In Farm Land\*\*, Yong-In  
(Received Sep 5, 1995)

**Abstract** : Two cases of stomach mass and one case of tongue mass were observed in Japanese monkeys(*Macaca fuscata*) which were raised in Yong-in Farm Land. Histologically, two spontaneous tumors were found in the cardiac region of the stomach and were diagnosed as squamous cell carcinoma. These tumors had invaded the submucosa, muscular layer and serosa, but metastasis was not found in the other tissues including the lymph node. One spontaneous tongue mass was diagnosed as squamous cell carcinoma.

**Key words** : Japanese monkey, tongue, stomach, squamous cell carcinoma.

## 서론

자연적으로 발생하는 구강내의 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)은 고양이에서의 발생이 다른 동물에 비해 비교적 많으며 개, 말, 소, 면양, 영장류 등에서 드물게 발생한다<sup>1</sup>. 고양이에서 보고된 33례의 구강종양중 절반이 혀에서 발생한다고 보고되었다.

한편 DePaoli와 McClure<sup>2</sup>는 1981년 까지 보고된 사람을 제외한 영장류의 소화기계 증식성 병변 169예를 검토한 결과 그중 122예가 양성종양, 47예가 악성종양이었으며 악성종양 47예중 45예가 편평상피세포암(48.9%, 23/47)과 선암종(46.8%, 22/47)이었다고 보고하였다. 또한 편평상피세포암은 구강점막

(30.4%, 7/23), 혀(26.1%, 6/23), 식도(34.8%, 8/23) 등에서 대부분 발생하였으며, 선암종(adenocarcinoma)은 대부분 대장(68.2%, 15/22)에서 발생하였고, 그외 위장(3 예), 소장(4 예)에서 발생하였다고 보고하였다.

그후 Betton<sup>3</sup>은 18개월 이상된 marmoset(*Callithrix jacchus*)의 번식집단에서 8례의 편평상피세포암을 관찰하였던 바 주로 4년 이상의 수컷이었으며, 4년 이상된 번식집단에서의 발생률을 조사한 결과 4.9%였다고 보고하였다. 최근에 Grana 등<sup>4</sup>은 두마리의 야생 capuchin monkey(*Cebus apella*)숫컷의 구강에서 살분화된 편평상피세포암을 보고하면서 비강까지의 전이가 관찰되었다고 하였다.

위장내에 자연발생하는 악성 종양은 그 대부분이 선암종이며 편평상피세포암은 그 보고가 극소수에

## 결 과

불과하다. 단위동물중 위장에 분문부가 약간 있는 돼지에서 Plowright 등<sup>6</sup>(1971)이 편평상피세포암을 보고하였고 분문부가 큰 말에서 Tennant 등<sup>7</sup>(1982)이 그 때까지 문헌에 보고된 15례와 자신이 보유한 6례를 보고하였다. 한편 Krahnert<sup>8</sup>(1952)는 50례의 말 위장의 암종(carcinoma)중 21례가 오래된 문헌에 기록되어 있었으며 그중 18례가 위장의 분문부에 발생한 편평상피세포암이고 3례가 선위부에 발생한 암종이었다고 하였다. 그러나 사람을 제외한 영장류의 위장에서 보고된 편평상피암종에 대한 보고는 거의 전무한 실정이다.

따라서 본 저자들은 용인자연농원에서 사육중인 일본원숭이(*Macaca fuscata*)의 위장의 분문부에서 자연 발생한 편평상피세포암 2례와 혀에서 자연 발생한 편평상피세포암 1예를 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

**공시동물** : 용인자연농원에서 사육중인 일본원숭이(*Macaca fuscata*)중 1990년 11월에서 1992년 6월 사이에 서울대학교 수의과대학 병리학교실에 부검의뢰된 3마리로 임상소견은 다음과 같다.

**Case 1** : 연령이 약 20년된 일본원숭이로 1990년 11월 5일부터 구토 및 절식 등의 임상증상을 보여 용인자연농원의 동물병원에 내원하였다. 수액 및 관찰을 실시하였으나 계속적인 구토와 절식을 보이다 19일 폐사하였다. 내원 당시 체중은 10kg으로 매우 수척하였다.

**Case 2** : 연령이 약 4년된 암컷 일본원숭이로 1991년 7월 11일부터 구토를 보여 10일 동안 개인병원에서 위염 치료를 받았다. X-선 촬영결과 하부식도의 협착을 관찰하였으며 그후 악화되어 8월 11일 폐사하였다.

**Case 3** : 연령이 약 10년 된 수컷 일본원숭이로 1992년 5월 24일 폐사하였다.

**사육환경** : 공시동물은 용인자연농원내에 있는 사파리(Safari)내의 간이 사육장에서 집단 사육되어 왔으며, 백신경력은 없었다. 사료로는 사과, 빵, 배추, 당근, 오이 등을 공급하였다.

**병리학적 검사** : 부검 후 육안적으로 종괴가 관찰된 혀 및 위장을 10% 중성완충 포르말린 용액에 고정하였다. 일반적인 파라핀 포매 후 5 $\mu$ m 두께의 조직절편을 준비하여 탈파라핀후 hematoxylin-eosin(H-E)과 periodic acid-schiff(PAS) 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다.

**Case 1** : 위 분문부에 4 $\times$ 3cm, 두께 0.7cm 가량의 비교적 한계가 뚜렷한 황백색의 원반형 종괴가 형성되어 있었으며 상부식도가 직경 2.5cm인데 비하여 하부식도는 직경 1.5cm로 협착되어 있었다(Fig 1).

점막은 자가용해로 인하여 대부분 소실되었고 점막의 남은 부분은 구조를 알아보기 어려울 정도의 변화를 나타내고 있었다. 일부분의 점막고유층, 점막하직과 분문괄약근에는 다양한 크기와 불규칙한 형태의 원형 또는 타원형의 낭상구조가 다수 산재해 있었다(Fig 2). 낭상구조의 변연은 주로 1층, 드물게 2~3층의 납작한 세포로 피복되어 있었다. 내강은 각화되어 세포질이 짙은 호산성을 나타내고 핵이 농축된 방추형에서 세포질이 풍부한 다각형까지 여러 형태의 세포들로 충만되어 있었다. 내강에 충만한 물질의 안쪽은 호산성 각질이 동심원을 이루고 있었다. 내강에 충만한 물질은 때때로 광물질화(mineralization)를 동반하기도 하였다. 점막으로 부터 멀리 떨어진 점막하직에는 부분적으로 상기한 점막하직의 소견과는 다른 형태로 두 세개의 세포로부터 수 십개의 세포로 형성된 충실형의 각화구조가 원형, 타원형 또는 리본형으로 관찰 되었다(Fig 3). 이것들의 세포질은 풍부하고 비교적 호산성이며 때로 투명하였고 때로 미세한 과립을 함유하기도 하였다. 핵은 크기와 염색성이 다양하고 핵소체가 뚜렷하였다. 핵분열상은 종종 관찰되었다. 세포들 사이에는 세포간교(intercellular bridges)가 명백하게 관찰되었다(Fig 4). 근육층에서도 상기한 낭상의 구조나 충실형 구조의 미만성 침윤이 근섬유 사이로 길게 배열되어 나타나고 있었다. 근육층의 종양세포들은 대부분 비교적 미분화상태를 나타내었고 때로는 다핵거세포도 관찰되었다. 그러나 주위 림프절이나 다른 장기로의 전이는 관찰되지 않았다. 단핵구와 림프구로 주로 구성된 염증세포들이 일부 낭상구조 주위에 침윤되어 있었다.

**Case 2** : 위내에는 황갈색의 수양성 내용물이 들어 있었으며, 위점막은 황색조였다. 분문부의 위벽은 비후되어 있었으며 그 점막면은 울퉁불퉁하고 협착되어 있었다. 위저부에는 직경 1cm 내외의 한계가 뚜렷한 얇은 조직결손부가 산재해 있었다.

전반적인 현미경 소견은 case 1과 유사하나 낭상구조와 충실형 각화구조가 case 1의 것보다는 소형으로 나타났다. 대부분의 낭상구조는 아직도 농축된 핵이 남아있는 탈락상피와 각질로 충만되어 있었다(Fig

5). 본 레에서도 근육섬유나 교원섬유의 사이로 길게 나란히 침윤한 모습이 명료하게 관찰되었다. 주위 림프절이나 다른 장기로의 전이는 관찰하지 못했다.

**Case 3 :** 육안적으로 혀의 중심부에 열상(laceration)과 주위 조직의 결손이 관찰되었다.

혀의 점막상피는 심하게 증생하였고 부분적으로 표면에 각질화되어 형성된 각질이 몇층 관찰되었다. 종양조직과 연결되어 있는 부위의 점막상피는 불규칙한 모양으로 증생되었고 망상돌출(recte pegs)이 잘 발달되어 점막하직 및 근육층으로 여러 갈래로 가지를 형성하면서 침윤하는 모습을 나타내었다(Fig 6, 7). 침윤된 종양조직은 두 세개의 세포로 구성된 것부터 수 백개의 세포가 길쭉하게 불규칙한 모양으로 관찰을 이루는 것까지 다양했으며 내측에는 괴사하거나 각화된 세포들과 각질로 차 있었다. 종양세포 사이에는 세포간교가 뚜렷하게 관찰되었다(Fig 8). 잘 형성된 kcartin pearl은 내강에 동심원의 각질로 층만되어 있었다. 종양조직의 외측에 위치하는 종양 세포들은 세포질이 적고 호염성 핵을 지니고 있었다. 이 세포들은 종양조직의 내측으로 들어갈수록 세포질이 많고 핵의 염색성은 옅으며 아주 안쪽부위에서는 핵이 농축되고 세포질이 각질화된 세포들이나 각질이 관찰되었다. 종양조직의 침윤으로 인하여 근육섬유, 타액선 등의 정상조직이 압박되어 변형, 위축 또는 괴사등 다양한 병변을 나타내었다. 열상 부위와 인접한 부위에서는 조직의 괴사와 함께 많은 수의 호중구를 비롯한 림프구, 탐식구 등 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

## 고 찰

본 보고의 세 종양은 육안적, 조직학적 소견상 편평상피세포암의 특징인 keratin pearl과 유극세포사이의 전형적인 intercellular bridges가 관찰되었고, 점막하직, 근층, 장막층까지 종양세포가 침윤되어 있는 특징적인 소견을 바탕으로 하여 형태학적으로 편평상피세포암으로 진단하였다.

일본원숭이는 Old World monkeys의 한 품종으로 세계적으로 실험에 많이 이용되고 있는 rhesus monkey와 같은 속에 속하며 일본 등 아시아 지역에 주로 분포하고 있다.

사람을 제외한 영장류에서 자연발생 종양은 일반적으로 그 발생이 드물다<sup>1)</sup>. 특히 위에서 자연발생한 편평상피세포암은 그 보고예를 찾아보기가 힘들

다. 다른 동물에서와 마찬가지로 영장류에서도 연령이 증가할 수록 종양의 발생률이 증가하며, 이것은 영장류의 소화기계 악성종양에서 더 특징적이다. 본 보고에서도 연령이 각각 20, 10, 4년으로 영장류의 종양이 비교적 고령의 연령에 발생함을 뒷받침해 주고 있다.

사람을 제외한 영장류에서 자연발생하는 가장 흔한 종양은 위장관(gastrointestinal tract)의 암종(carcinoma)이다. Lowenstine은 New World monkeys 중에서 소화기계 종양은 26%이며 그중 절반은 악성 종양이라고 보고하였다<sup>2)</sup>. 또한 일본원숭이에서 발생하는 모든 종양중 13%은 위장관 종양이며 대부분의 종양은 일반적으로 악성이라고 보고하였다. 반면 colobus, guenon, baboon을 포함한 다른 Old World monkeys는 위장관 종양이 드물며 일반적으로 발생하는 종양은 양성종양이라고 보고하였다. 한편 Ohtaki 등은 오랑우탄(*Pongo pygmaeus*)의 위장 분문부에서 직경이 약 10cm이며 장막층까지 침윤되고 주위 림프절과, 간장, 비장 기관지까지 전이된 편평상피세포암을 보고하였다<sup>3)</sup>. 일본원숭이(macaque)에서 위장의 암종은 한개의 크고, 단단한 회백색 종류<sup>4)</sup>로부터 많은 결절로 이루어진 직경 2.5cm 가량의 종류<sup>5)</sup>까지 다양하다.

가축(domestic animal)에서 위장관의 암종은 극히 드물며, 때때로 개에서 위장관의 선암종이 관찰되는데 그 발생정도는 암컷보다는 수컷에서, 위장보다는 대장에서 더 많은 발생을 나타내었다<sup>6)</sup>. 고양이에서는 개보다 위장관의 암종양 발생이 더 적으며 주로 회장에서 발생한다. 말에서는 식도와 위장의 분문부에서 발생하는 편평상피세포암이 위장의 선위부에서 발생하는 선암종보다 더 흔하다<sup>7)</sup>.

한편 사람을 제외한 영장류의 혀에서 자연발생하는 편평상피세포암은 위장관 악성종양중 26%을 차지하며<sup>8)</sup> 12례의 구강종양중 6례가 혀에서 자연발생한 것이다<sup>9)</sup>.

편평상피세포암은 증식성 상피세포가 불규칙한 형태의 구조나 띠를 형성하여 침윤하며 종양의 분화정도가 좋을수록 중층편평상피로의 분화가 가속화되어 많은 양의 keratin이 형성된 keratin pearl이 종양조직의 중심부에 나타난다. 편평상피세포암으로 진단할 수 있는 또 다른 특징은 유극세포들 사이에 세포간교(intercellular bridges)가 관찰된다는 점이다.

본 보고의 위장에 발생한 종양 2례는 육안적, 조직학적으로 정도의 차이는 있으나 유사소견을 보였고 그 유래는 위장 분문부의 점막상피이고, 혀에서 발생한 종양 1례는 혀의 점막상피로부터 유래하였다고 판단된다.

## 결론

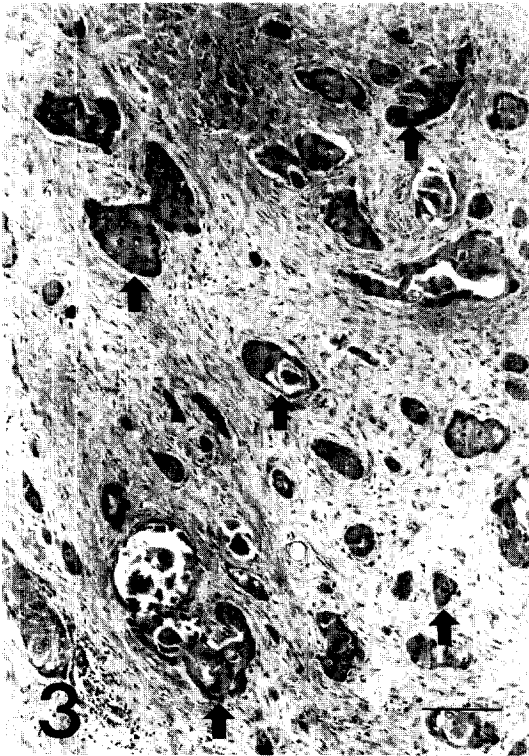
용인자연농원에서 사육중인 일본원숭이의 위장에서 자연발생한 2례의 종양은 육안적으로 분문부에서 발생하였고 조직학적으로 점막고육층, 점막하직, 근육층 및 장막층까지 세포가 불규칙한 형태의 구조나 띠를 형성하며 침윤되었으며 특징적인 keratin pearl, 종양세포의 악성소견과 종양세포간의 세포간

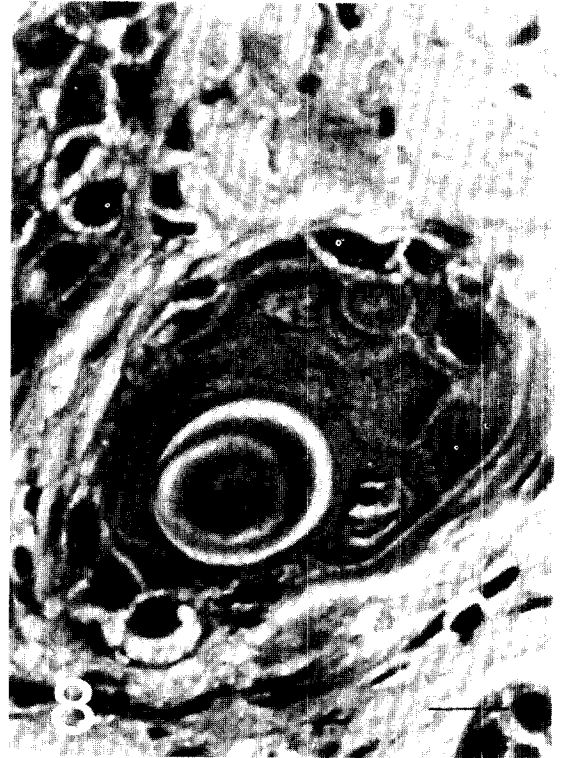
교(intercellular bridges)가 관찰되어 편평상피세포암으로 진단하였다.

또한 혀에서 자연발생한 1례의 종양은 육안적으로 혀의 점막에서 발생하였으며 상기의 위장에서 발생한 종양과 마찬가지로 특징적인 keratin pearl, 종양세포의 악성소견, 종양세포간의 세포간교와 인접조직으로의 침윤(invansion)이 관찰되어 편평상피세포암으로 진단하였다.

## Legends for figures

- Fig 1. Stomach, Japanese monkey Case 1. Squamous cell carcinoma, approximately  $4 \times 3 \times 0.7$ cm in size.
- Fig 2. Stomach, Japanese monkey Case 1. Irregular cysts and cords of squamous cell carcinoma(arrow) invading the mucosa, submucosa, muscular layer in the cardiac region. H&E. Bar= $200 \mu$ m.
- Fig 3. Stomach, Japanese monkey Case 1. A higher magnification of Fig 2. Multiple irregular islets of squamous cell carcinoma(arrow) invading the submucosa. H&E. Bar= $100 \mu$ m.
- Fig 4. Stomach, Japanese monkey Case 1. A higher magnification of Fig 2. A nest of squamous cell carcinoma. Notice the intercellular bridges and keratinization. H&E. Bar= $10 \mu$ m.
- Fig 5. Stomach, Japanese monkey Case 2. Laminated keratin pearls in variable size, invading the submucosa in the cardiac region. H&E. Bar= $100 \mu$ m.
- Fig 6. Tongue, Japanese monkey Case 3. Irregular cysts and cords of squamous cell carcinoma(arrow) invading the submucosa. H&E. Bar= $200 \mu$ m.
- Fig 7. Tongue, Japanese monkey Case 3. Irregular cysts and cords of squamous cell carcinoma(arrow) invading the submucosa. H&E. Bar= $200 \mu$ m.
- Fig 8. Tongue, Japanese monkey Case 3. A higher magnification of Fig 7. A nest of squamous cell carcinoma. Notice the intercellular bridges and keratinization. H&E. Bar= $10 \mu$ m.





## 참 고 문 헌

1. Head KW. Tumors of the Alimentary Tract. In Moulton JE, ed. *Tumors in Domestic Animals*. 3rd ed. University of California press, 1990;347-398.
2. Gorlin RJ, Peterson W. Oral Disease in Man and Animals. *Arch Dermat* 1967;96 : 390-403.
3. DePaoli A, McClure HM. Gastrointestinal Neoplasms in Nonhuman Primates; A Review and Report of Eleven New Cases. *Vet Pathol* 1982;19(Supp. 7) : 104-125.
4. Betton GR. Spontaneous neoplasms of the marmoset(*Callithrix jacchus*). Oral and nasopharyngeal squamous cell carcinoma. *Vet Pathol* 1984;21 : 193-7.
5. Grana D, Mareso E, Gomez E. P. Oral squamous cell carcinoma in capuchin monkeys(*Cebus apella*). Report of two cases. *J Med Primatol* 1992;21 : 384-6.
6. Plowright W, Linsell CA, Peers FG. A Focus on Ruminal Cancer in Kenyan Cattle. *Brit J Cancer* 1971;25 : 72-80.
7. Tennant B, Keim DR, White KK, et al. Six Cases of Squamous Cell Carcinoma of the Stomach of the Horse. *Equine Vet J* 1982;14 : 238-243.
8. Krahnert R. Zum Magenkrebs des Pferdes. *Mh Vet Med* 1952;7 : 399-404.
9. Jungherr E. Tumors and tumor-like conditions in monkeys. *Ann NY Acad Sci* 1963;108 : 777-792.
10. Ratcliffe HL. Familial occurrence of renal carcinoma in rhesus monkeys(*Macaca mulatta*). *Am J Pathol* 1940;16 : 619-624.
11. Lowenstine L. Neoplasms and proliferative disorders in nonhuman primates. In: Benirschke K(ed) Primates. The road to self-sustaining populations. *Springer, Berlin Heidelberg New York*. 781-814.
12. Ohtaki H, Hasegawa H, Kusama K, et al. Squamous cell carcinoma found in the cardiac region of the stomach of an aged orangoutang. *Gann* 1984;75:415-417.
13. Kimbrough R. Spontaneous malignant gastric tumor in a rhesus monkey(*Macaca mulatta*). *Arch Pathol* 1966;81 : 343-346.
14. Schmey H. Das Magenkarzinom bei Säugetieren. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*. 1914;22 : 377-380.
15. Barker IK, van Dreuvel AA. The alimentary system. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N (eds) *Pathology of domestic animal*. *Academic, Orlando* 1985; 49-51, 85-90.
16. Cohen DW, Goldman HM. Oral disease in primates. *Ann NY Acad Sci* 1960;85 : 889-909.