

개에서 전이성 악성형질세포종양

김방현 · 최재훈 · 정승우 · 김대용 · 윤화영¹ · 한홍울

서울대학교 수의과대학, 농생명공학부

Malignant Metastatic Plasma Cell Tumor in a Dog

Bang-hyun Kim, Jae-hoon Choi, Seung-woo Jung, Dae-yong Kim, Hwa-young Youn¹ and Hong-Ryul Han

College of Veterinary Medicine and School of Agricultural Biotechnology, Seoul National University

Abstract : A primary metastatic malignant plasma cell tumor was presented in a 7-year-old, female, mixed breed dog. The dog was admitted to Veterinary Teaching Hospital at College of Veterinary Medicine, Seoul National University after suffering from depression, anorexia, and dyspnea. The dog was euthanized due to poor prognosis. At necropsy, numerous, firm and tan round nodules, 1 to 2 cm in diameter were noted in the ribs. The nodules formed chain or were occasionally coalescing, causing osteolysis of the ribs. A large amount of clear fluid was present in the thoracic cavity. The spleen and liver were markedly enlarged and congested. Histologically, the nodular masses were diagnosed as plasma cell tumor which was believed to be originated from the rib. Evidence of metastasis was observed in the spleen, liver, and kidney.

Key words : Dog, plasma cell tumor, metastasis, neoplasm.

서 론

형질세포종양은 B림프구계 세포가 악성으로 증식된 종양으로 일부 다세포성 형질세포종양이 보고되기도 했으나, 대부분 균일한 면역글로불린을 방출하기 때문에 하나의 세포로부터 기원된 것으로 추측되고 있다. 다발성 골수종, IgM Waldenstrom's) macroglobulinemia, solitary plasmacytoma 등이 여기에 해당되며, 특히 다발성 골수종이 대표적인 형질세포종양이다. 이 질병은 다른 동물에서는 매우 드물게 발생하지만, 개에서는 조절계 종양의 8%, 골관련 종양의 3.6%를 차지할 만큼 중요한 질병중 하나이다. 형질세포종양에 대한 병인론은 아직 잘 알려지지 않았으나, 유전적 소인, 바이러스 감염, 만성 항원성 자극, 발암성 물질에의 노출 등을 주요 병인 인자로 보고있다^{2,5,6}. 8-9살 사이의 노령견에서 호발하며, 처음에는 수컷에서 잘 발생하는 것으로 알려졌으나, 계속된 보고결과 성별과 무관한 것으로 밝혀졌다^{2,3}. 본 증례는 '살된 암컷 잡종견에서 악성형질세포종양이 여러 조직으로 전이된 예로, 이에 따른 임상증상과 병리학적 소견 등을 보고하고자 한다.

증 례

본 환자는 방광결석에 대한 수술경력이 있었으며, 내원시 식욕감소, 보행이상, 다음다뇨, 변비 등의 증상을 보이고 있

었다. 신체검사시 양측 후지는 위치반응과 외상지각소실을, 전지는 근육강도가 증가되어 있었으며, 등 및 견갑부위에 붉은 반점이 확인되었고 신체여러부위 촉진시 통증을 호소하였다. 이에 다양한 혈액검사, x-ray, 초음파검사, 뇨검사, 혈청 전기영동검사, 골수흡인, 세포학적 검사 등을 실시하였다.

혈액검사에서 총백혈구수의 감소와 특히 림프구의 상대적, 절대적 숫자가 정상이상으로 증가해 있었고, 혈소판수는 감소해 있었다. 간장관련 혈액화학수치는 중등도로 증가해 있었으며, 신장 관련 수치도 정상 이상으로 증가하여 질소혈증을 보이고 있었다. albumin과 globulin 비율은 0.34로 globulin의 상대적인 농도가 매우 증가해 있음을 나타내고 있었다. 혈중 calcium 농도는 정상보다 매우 높은 정도로 상승되어 있었고, 혈중 낮은 농도의 중조는 산-염기 평형이 무너진 산증을 반영하고 있었다. 혈청을 이용한 전기영동 검사에서는 γ -globulin 분획이 상승되어 있는 양상을 나타내어 gammopathy가 있음을 확인하였다. 뇨검사에서 단백질이나 당은 검출되지 않았고, calcium oxalate crystal이 다수 확인되었으며, 뇨비중은 거의 등장뇨에 가까운 정도로 매우 낮아져 있었다. X-ray 상에서는 늑골, 흉골, 견갑골, 상완골, 척추골, 대퇴골두, 대퇴골, 장골과 치골 등의 전반적인 골조직에서 다발성의 심한 골음해소견이 특징적으로 나타나 있었으며, 우측 여덟 번째와 좌측 열두번째 늑골에서는 골조직의 비후소견이 있었다. 그 밖에는 간과 신장의 비대소견이 확인되었다. 초음파상에서는 양측 신장의 피질과 수질 경계부위에 hyperechoic rim sign이 있었다. 이에 골수 흡인 생검이 지시되었으며, 그 소견은 세포충실도가 매우 높았고 그 모양과 크기도 다양했으며, 주종세포는 짙은 호염성 세포질을 갖

Corresponding author.
E-mail : hyoun@snu.ac.kr

고 있었고, perinuclear clear zone이 뚜렷했으며, 핵소체를 함유한 핵이 세포의 한쪽으로 편향되어 위치하고 있었고, 대부분 한개의 세포내의 핵은 두개이상이었으며 거핵세포, 적혈구, 유골수성 세포전구체의 증거는 없는 종양화된 악성 형질세포의 양상이었다.

이러한 여러 가지 검사의 결과들을 종합하여 악성 형질세포종양으로 진단을 내리고 이에 대한 치료를 시작하였다. 항암치료를 시작하기전에 신체상태 개선을 위한 대증치료가 선행되었는데, 질소혈증과 혈중 항체증가로 인한 고점도, 고칼슘혈증 개선을 위해 수액요법과 이노제투여를 실시하였고, 이차적인 감염예방을 위한 항생제처치 그리고, 산-염기 평형 조절을 위해 중조를, 증가된 간장관련 혈액화학수치에 대하여는 간기능 보조제를 투여하였다. 신체상태 변화에 대한 관찰 후에 prednisolone 0.5 mg/kg QOD 그리고 melphalan 0.1 mg/kg QOD의 항암치료를 시작하였다. 하지만, 항암치료를 하는 과정에서 항암제 부작용으로 생각되는 골수억압, 혈소판감소증이 더욱 심하여지고, x-ray 상에서 초진시보다 골융해 소견이 더욱 진행된 양상을 나타내었으며, 폐엽사이에서는 엽간열이 뚜렷해지는 등의 소견이 관찰되어 항암치료 반응이 만족스럽지 못하였고, 환자의 임상증상도 더욱 악화되어 갔다.

그 예후가 불량하다고 판단되었으며 보호자의 요청으로 안락사한 후 서울대학교 수의과대학 병리학교실에 부검 의뢰하였다.

원인규명을 위하여 외관검사를 실시한 후 일반적인 부검술식에 따라 부검을 실시하였다. 부검 후 병리조직학적 검사를 위하여 모든 주요 실질장기를 10% 완충 포르말린에 고정하였다. 고정 후 일반적인 조직처리 과정을 통하여 파라핀을 포매하고, 4 µm 두께의 조직절편을 만들어 Hematoxylin and Eosin (H&E) 염색 하였다.

부검 시 동물은 다소 수척하였으며 흉부 절개 시 다량의 투명한 장액성의 흉수가 관찰되었다. 늑골에는 직경 1 cm에서 2 cm 정도의 단단한 원형의 결절들이 다발성으로 존재하고 있었다(Fig 1). 일부 결절들은 서로 융합하여 긴 원통모양을 형성하기도 하였고, 결절들이 형성된 부위의 늑골들은 골 융해가 동반되어 있었다. 비장은 정상에 비해서 약 5배 정도 종대되어 있었으며, 간 또한 심하게 종창 및 충혈되어 있었다.

늑골에 형성된 결절은 전반적으로 매우 미분화된 종양성 세포의 증식이 관찰되었다. 종양성세포는 매우 여러 가지 형태를 나타내고 있었으며, 핵은 비교적 세포질에 비해 큰 편이며, 두 개이상의 핵소체를 함유하고 있는 세포들이 다수 관찰되었다(Fig 2). 핵분열상은 매우 높은 빈도로 관찰되었으며 두 개 이상의 핵을 함유하고 있는 세포도 관찰되었다. 세포질은 풍부한 편이고 일부 종양성 세포들의 세포질은 더욱 호산성을 띠었으며, 한쪽으로 치우친 핵을 가진 세포도 다수 관찰되었다. 비장에는 전반적으로 적비수 및 백비수에 심한 종양성 세포의 증식이 관찰된다. 간에는 주로 문맥부위에서 종양성 세포의 침윤이 관찰되며, 일부 실질에도 소수 파급되



Fig 1. Note numerous, firm tan round nodules, 1 to 2 cm in diameter in the ribs.

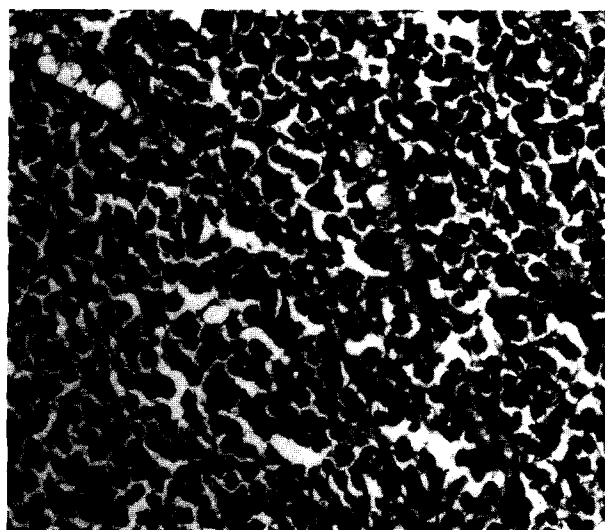


Fig 2. Mass, the neoplastic cells were pleomorphic and had large and eccentric nuclei. H&E. ×400.

어 있었다. 신장에는 피질부의 간질에 다발성으로 종양성 세포의 침윤이 관찰되며, 간질에 중정도의 섬유조직 증식 및 일부 세관의 변성도 관찰되었다. 간과 신장에 관찰된 종양성 세포는 비교적 원발부위 보다 잘 분화되어 있었으며, 형질세포의 특징을 잘 나타내고 있었다.

고 찰

형질세포종양은 면역글로불린의 방출에 이어, 종양성 질환, 골질환, 출혈, hyperviscosity syndrome, 신장질환, 고칼슘혈증, 면역결핍, cytopenias, 심장질환 등 여러가지 다른 이

차적 질병을 유발할 수 있는 세포의 종양이다^{7,8}. 이는 두가지 기본적 질병기전을 가지고 있는데 하나는 종양세포로 인한 것이며, 다른 하나는 종양세포에 의해 생성된 단백질로 인한 것이다. 대부분 골수에서 원발하며 거기에서 광범위하게 증식된 종양이 조혈을 방해하고 골내막을 부식시켜 국소적인 골용해를 일으킬 수 있다. 다발성 골수종이 있는 개의 약 70%가 골용해와 골다공증이 관찰되는데²⁴, 특히 척추, 늑골, 골반뼈, 두개골, 장골등 조혈작용이 활발한 뼈에서 잘 관찰된다. 본 증례는 침울, 호흡곤란을 보인 7살된 개의 늑골에 종양성 병변이 의심되어 안락사후 부검을 실시한 결과 늑골에서 원발하여 간장, 신장 및 비장으로 전이된 악성형질세포종양을 진단할 수 있었다. 형질세포종양에 대한 병인론은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 그 종양성 전이는 멩크의 Aleutian 병과 개의 coccidioidomycosis를 볼때 지속적 항원 자극으로 일어날 수 있음을 추측할 수 있다⁷.

악성형질세포종양은 M-component [한 종류의 완전한 면역글로불린 또는 light chain (Bence Jones protein)이나 heavy chain같은 면역글로불린의 일부분]의 과도한 분비를 일으킨다. 개에서는 M-component가 주로 IgG 또는 IgA로 서로 비슷한 발생율을 보이며²⁴, 소수 IgM type도 보고되고 있다 (IgM macroglobulinemia)¹². 혈장의 점도가 높다는 것은 단백질의 양과 생리학적 성상을 반영하는 것으로, 만약

그 종양이 IgG나 IgA보다 분자량이 더 큰 IgM분자를 생성한다면 혈장의 점도도는 더욱 높을 것이다. 혈장의 점도도가 높을 경우 개에서는 망막출혈, 사구체질병, 침울 등이 관찰된다⁸. 형질세포종양이 있는 개는 비출혈, 혈변, 정맥천자시의 출혈 등이 관찰되는데 이러한 출혈은 단백질이 혈소판과 응고효소의 기능을 방해하여 일어나는 것이다. 또 한편 고단백혈증이 사구체에 영향을 미치거나, 세뇨관에 단백질이 침착됨으로 인해 신장질환이 보고되기도 한다. 신장에 대한 정확한 작용은 단백질의 분자량 즉 단백질의 침투능력에 따라 다르며, 어떤 형질세포종양은 light chain과 heavy chain의 정상적인 조합을 이루지 못하여 결국 뇨에 분자량이 작은 단백질 분자를 방출하게 된다(Bence Jones protein).

다발성 골수종의 진단은 골수의 형질세포종양, 용해된 골 병변, 혈청이나 뇨에 M-component 등의 존재여부로 내릴수 있으며, solitary osseous plasmacytoma와 extramedullary plasmacytoma는 보통 진단을 위해 조직생검을 필요로 한다.

형질세포종양은 monoclonal gammopathies와 관련된 다음과 같은 질병들과의 감별이 요구된다. 즉 림프세망계 종양인 lymphoma와 lymphocytic leukemia, Ehrlichiosis, leishmaniasis 등과 같은 만성감염증, monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) 등으로, 특히 MGUS는 양성 monoclonal gammopathy로 면역글로불린의 증가도 미약하고 골용해, Bence Jones proteinuria도 관찰되지 않는다.

Table 1. 초진시의 CBC

WBC	4600/μl	RBC	737만/μl
mono	1%	Hb	16.9 g/dL
lymph	40%	PCV	54%
seg	58%	MCV	73 fl
band	1%	platelet	150,000/μl

Table 2. 초진시의 serum-chemistry

ALT	130 U/L	T.protein	8.1 g/dl
AST	35 U/L	Albumin	2.8 g/dl
ALP	301 U/L	CK	66 U/L
γ-GT	30 U/L	Na	160 mmol/L
BUN	102 mg/dl	K	3.4 mmol/L
Crea	2.8 mg/dl	Cl	113 mmol/L
Glucose	99 mg/dl	Ca	17.85 mg/dl
T.bili	0.3 mg/dl	phosphorus	7.1 mg/dl
HCO ₃	8 mmol/L		

Table 3. 초진시의 urinalysis

dip-stick		sediment	
뇨비중	1.015	cast	??
pH	7	crystal	calcium oxalate
protein	-	세균	-

결론

본 예는 7살 된 개로서 침울, 식욕부진 및 호흡곤란 등의 증세가 호전되지 않아 방사선 촬영결과 흉강의 늑골에 종양성 병변이 의심되어 안락사 후, 부검을 실시한 예로서 부검시 늑골에 직경 1-2 cm 정도의 단단한 원형의 결절들이 다발성으로 존재하고 있었다. 일부의 결절들은 서로 융합하여 긴 원통모양을 형성하기도 하였다. 또한 간장과 비장도 심하게 종대 되어 있었다. 병리조직학적 검사결과 늑골에서 유래하여 간장, 신장 및 비장으로 전이가 동반된 악성의 형질세포종양으로 확인되었다.

감사의 글

본 논문은 2002년 두뇌한국 21사업에 의해서 수행되었으며 지원에 감사드립니다.

참고 문헌

- Hurvitz AI, MacEwen EG, Middaugh CR, Litman GW. Monoclonal cryoglobulinemia with macroglobulinemia in a dog. J Am Vet Med Assoc 1977; 170: 511-516.
- MacEwen EG, Hurvitz AI. Diagnosis and management of monoclonal gammopathies. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1977; 7: 119-132.
- Matus RE, Leifer CE, MacEwen EG, Hurvitz AI. Prognostic

- factors for multiple myeloma in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 1288-1291.
4. Osborne CA, Perman V, Sautter JH, et al. Multiple myeloma in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1968; 153: 1300-1319.
 5. Potter M. A resume of the current status of the development of plasma cell tumors in mice. *Cancer Res* 1968; 28: 1891-1896.
 6. Potter M, Morrison S, Weiner F, et al. Induction of plasmacytomas with silicone gel in genetically susceptible strains of mice. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1058-1065.
 7. Schalm OW. Coccidioidomycosis-myelomatosis complex in a dog. *Can Pract* 1979; 6: 52-55.
 8. Shull RM, Osborne CA, Barrett RE, et al. Serum hyperviscosity syndrome associated with IgA multiple myeloma in two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1978; 14: 58-70.