

惡性淋巴腫의 病理組織學的 檢索

A Patho-histologic Study on Malignant Lymphoma

서울大學校 醫科大學 病理學教室
서울大學校 醫科大學 附設癌研究所

李濟九·金相仁·池堤根

淋巴組織 및 造血組織에서 發生하는 腫瘍은 그 發生頻度 및 死亡率로 近來에 와서 더욱 많은 關心의 對象이 되고 있으며 特히 이 腫瘍으로 因한 死亡率의 增加傾向은 世界各國에서 報告되고 있다¹⁾. 그中 代表的인 것을 例舉한다면 人口 10萬에 對한 死亡率로 美國白人은 1953年에 5.65, 1959年에 7.35이며 英國은 1953年에 4.6, 1959年에 5.6이며 이웃나라 日本에서는 1953年에 1.15, 1959年에 1.60이다.

淋巴組織에서 發生하는 腫瘍에 關한 研究는 過去부터 요즈음에 이르기 까지 실로 많은 學者들에 依하여 많은 混亂을 招來하면서도 꾸준히 進行되어 왔다. 이 腫瘍의 研究對象이 尚今 未解決의 基本細胞에 미치며 또 多角의이고도 動的인 理解가 要求된다는 點에서 그 많은 名稱과 더불어 더욱 많은 論難의 對象이 되어 왔다. 數三의 誠實한 病理學者들에 依하여 이러한 混亂이 어느 程度 整理되고 惡性淋巴腫에 關한 概念이 體系化되었으나 아직도 淋巴組織의 發生過程, 各種 血液疾患과의 相關 및 原因等에 關하여 重要한 追究의 對象이 되고 있다.

本論文에서 우리들은 韓國人 惡性淋巴腫의 病態를 病理組織學的 및 臨床的으로 考察함으로써 比較的 흔하고 할 수 있는 本疾患의 理解에 도움이 되고자 한다.

本檢索에 사용된 材料는 1955年 1月부터 1964年 12月까지의 滿 10年的 期間에 걸쳐 서울大學校 醫科大學 病理學教室에서 施行된 剖檢 및 依賴된 生檢例 中 惡性淋巴腫 190例로서 여기에는 剖檢이 10例 生檢이 180例 包含되었다. 但 臨床記錄의 參照가 전혀 불가능 하였던 것과 組織學的 標本이 紛失되었거나 그 所見이 애매하였던 例는 觀察 對象에서除外되었다. 同一 患者에서 2回以上 檢查物이 採取된 경우는 最初의 診斷으로 分類하였다.

切除된 組織은 通常 標本製作 過程을 거친 것으로서 全例에 關하여 著者들에 依하여 再檢討 分類되었다. 大部分의 例에서 H & E 染色 標本으로 檢索하였고 必要에

(本論文의 要旨는 第17回 大韓病理學會 學術大會席上에서 發表하였음.)

따라 網狀織 및 結締織을 위한 特殊染色을 施行하여 觀察하였다.

觀察結果 및 考按

1. 惡性淋巴腫의 概念

“惡性淋巴腫(malignant lymphoma)”이란 名稱은 比較的 새롭게, 特히 美國系統 學者들에^{2,3,4,5)} 依하여 導入使用되어 왔으나 淋巴腫의 概念은 Kundrat⁶⁾(1893)로 부터 始作되었다고 할 수 있다.

一般的인 病理 教科書等에서 惡性淋巴腫은 淋巴節 由來組織의 惡性腫瘍이라고 定義되고 있다. 通常의 腫瘍命名方式에 依하면 非上皮性組織에서 由來하는 惡性腫瘍은 “肉腫”이라고 부르며 그 由來組織의 種類에 따라 該當하는 肉瘤이 或은 脂肪肉腫, 脂肪肉腫等이 그 例라 할 수 있다. 따라서 淋巴組織에서 發生하는 惡性腫瘍은 淋巴肉腫(lymphosarcoma)이라고 불러야 하게 된다. 그러나 이러한 寬은 意味로 “淋巴肉腫”이란 名稱을 使用하는 文獻은 거의 參考할 수 없으며 다만 Minot 와 Isaacs(1926)⁷⁾에 依하여 “lymphoblastoma”란 名稱이 淋巴肉腫 및 Hodgkin病을 包含하는 寬은 意味의 淋巴腫으로 導入된 적은 있다. 요즈음 淋巴肉腫(lymphosarcoma)은 淋巴球性 細胞로 構成되는 惡性淋巴腫의 一型으로 取扱되는 것이 通念인 것 같다.

이미 記述한 바와 같이 本腫瘍의 名稱에 關한 複雜性은 淋巴組織의 構成成分의 組織發生過程 및相互關係, 그리고 腫瘍細胞의 分化度 및 逆形成의 差異에 基因하는 듯 하여 第1表에서 보는 바와 같이 觀點에 따라 差異을 나타내고 있다.

2. 惡性淋巴腫의 分類

惡性淋巴腫의 分類에 關한 一致된 知見은 아직은 없는 듯 하며 지난 10數年에 걸쳐 여러 學者들에 依하여 여러가지의 分類가 試圖되었다(第1表 參照). 近來에 와서 美國系統에서는 Gall & Rappaport(1957)⁸⁾의 分類方式이

Table 1.

Classification of malignant lymphomas

Gall & Mallory ²⁾ (1942)	Jackson & Parker ⁹⁾ (1947)	Custer & Bernhard ¹²⁾ (1948)	Berman ¹¹⁾ (1953)	Gall & Rappaport ⁴⁾ (1957)
Lymphocytic	Lymphocytoma		Lymphocytic	Nodular Diffuse Lymphocytic, well differentiated
Lymphoblastic	Lymphoblastoma Lymphoarcoma	Lymphosarcoma	Lymphoblastic	Lymphocytic, Poorly differentiated
Stem cell	Reticulum cell	Reticulum cell	Reticulum cell	Stem cell type
Clasmatocytic	sarcoma	sarcoma		Histiocytic type
Follicular	Giant follicular lymphoma	Follicular	Mixed types a) follicular b) Hodgkin's disease	Histiocytic lymphocytic (mixed cell type)
Hodgkin's lymphoma	Hodgkin's disease	Hodgkin's disease		Hodgkin's type
Hodgkin's Sarcoma	paragranuloma ganuloma sarcoma	paragranuloma granuloma (reticulum cell sarcoma)		paragranuloma granuloma sarcoma

많이 사용되는 것 같다. 表에서 나타나 있는 것 같이 特히 論議의 對象이 되고 있는 것은 未分化淋巴球 및 濾胞(結節)構造에 關한 것이다. Callender(1934)⁸⁾는 이 系統腫瘍의 分類에 있어서 增殖細胞의 細胞學的 所見, 全身臟器에 나타나는 肉眼的 所見 그리고 理學的症狀 및 血液像을 包含하는 臨床的 所見을 綜合觀察 하여야 함을 強調하였다.

本檢索에서 우리들은 第2表와 같이 分類하여 檢索하였다. 여기에서 混合型을 除外한 것은 Lukes⁵⁾가 지적하는 바와 같이 相異한 細胞型이라기 보다는 여러가지 크기와 細胞質의 量的 差異를 가지는 網狀細胞의 混合이라고 생각되었기 때문이며 濾胞型을 獨立시킨 것은 不充分한 資料로 因하여 이에 關한 어떤 信念을 가지기 어려웠고 診斷上 疑問點도 적지 않았던 것이 그理由이다. 즉 惡性淋巴腫의 滯蔓型과 結節型에 反對한다는 意味보다는 앞으로의 有意觀察을 위함이었다.

Table 2. Classification and Distribution of Lymphomas

Diagnostic Category	No. of Accessions	Percent of Total
Lymphocytic type, well differentiated	49	25.8%
Lymphocytic type, poorly differentiated	39	20.5%
Reticulum cell type	76	39.5%
Hodgkin's type	19	10.0%
Follicular type	8	4.2%
Total	190	100.0

1. 分化性 淋巴球型

이型의 淋巴腫은 lymphocytic lymphosarcoma¹²⁾ 或은

lymphocytoma⁹⁾로 불리기도 하는 것으로 本檢索例中 49例(25.8%)를 차지하였다.

組織學的으로 작은 淋巴球나 좀더 큰 淋巴球의 增殖이 特徵이었다. 網狀細胞나 淋巴芽細胞에 該當하는 것은 거의 나타나지 않았으며 形質細胞 및 顆粒細胞도 대체로 없었다. 淋巴節을 侵犯하는 경우 濾胞나 洞의 構造는 이들 腫瘍細胞에 依하여 消失되고 閉鎖되었다. 被膜은 흔히 細胞浸潤을 보였으며 腫瘍細胞의 有絲分裂像은 아주 稀有하였다. 比較的 病變의 初期라고 생각되는 例에선 反應性變化와 鑑別하기 困難하였는데 이 경우 維持되어 있는 濾胞像을 Rappaport¹⁰⁾가 主張하는 것과 같이 結節性의 淋巴肉腫이라고 하기는 困難하였다. 그 理由는 이 濾胞(結節)를 構成하는 細胞는 網狀細胞 및 淋巴芽細胞가 主로 되었다는 것이었다. 細胞學的 意味에서의 腫瘍細胞와 正常 成熟淋巴球는 區別이 不可能하였으며 따라서 浸潤하는 組織像이 더욱 重要하였다.

이 型은 上氣道에 初發하였던 惡性淋巴腫中 大部分을 차지하고 있었다. 이와같이 淋巴節外 組織을 侵犯할 때에는 淋巴節의 그것과 比較하여 網狀細胞나 淋巴芽細胞의 混合이 輒씬 적었으며 다만 纖維芽細胞 및 작은 血管들이 包含되어 있음을 알 수 있었다.

2. 未分化性 淋巴球型

이型의 淫性淋巴腫은 lymphoblastic lymphoma,¹¹⁾ lymphoblastoma,⁹⁾ large cell type of lymphosarcoma¹²⁾ 等의 同意語를 가진 것으로서 本檢索例中 39例(20.5%)를 차지하였다.

이型의 腫瘍을 構成하는 細胞는 淋巴芽細胞에 該當하는 것으로서 크기 및 모양에 많은 差異를 나타내었다. 즉 腫瘍細胞는 小淋巴球보다 크며 細胞質이 豊富하였다.

며 鹽基性이었다. 核도 小淋巴球의 그것에 比하여 窄고 卵圓形 或은 한쪽이 若干 褶된 모양을 보였으며 水泡性이었다. 核小體는 中央部에 位置하였다. 他種細胞로는 小數의 小淋巴球 및 網狀細胞가 있었다. 有絲分裂像은 分化性淋巴球型에 比하여 頻繁하였다. 이때 나타나는 肿瘍細胞가 淋巴芽細胞라고 確實히 말 할 수 有기 때문에 Gall 氏도 그의 처음 論文에서 使用하였던 “lymphoblastic lymphoma”를 後에 “lymphocytic, poorly differentiated”로 變更하였으며^{2,4)} 우리도 그 意見에 同意하는 것이다.

以上 分化性 및 未分化性 淋巴球型을 合하여 淋巴肉腫이라 할 수 있겠으나 前述한 바와 같이 “淋巴肉腫”이란 名稱이 混沌을 일으킨 염려가 있으므로 이를 “淋巴球肉腫”라고呼稱 합이 좋을 듯 하다. 따라서 淋巴球肉腫은 本檢索 全惡性淋巴腫의 46.3%를 차지 하여 首位였다. 이는 Hodgkin 型이 가장 많은 Gall & Mallory²⁾ 및 Lumb(1954)¹³⁾ 等의 報告와는 對照의이며 Rappaport et al.(1956)¹⁰⁾ 및 Hancock(1958)¹¹⁾의 報告와는 一致되는 結果이다.

□. 網狀細胞型

이型은 Retothelsarkom,¹⁵⁾ stem cell lymphoma,⁴⁾ histiocytic lymphoma,^{4,5)} plasmacytic lymphoma²⁾ 等으로 불리어 지고 있는 것으로서 本檢索例中 75例(39.5%)를 차지 하므로써 가장 頻繁하였다.

本腫瘍의 概念은 Oberling(1928)¹⁶⁾의 reticulosarcomatosis 한 名稱으로 導入한 것 같고 Roulet(1930)¹⁵⁾는 初期에 사용되었던 “large and small lymphosarcoma”에서 retothelsarkom을 分離 檢索하였으며 그 後 歐美에서 “reticulum cell sarcoma”란 이름을 즐겨 使用 하여 오는 것 같다. 그러나 網狀細胞肉腫이란 名稱이 廣域의 細胞學的 形態를 包含시키고 있음은 網狀細胞의 多潛性에 그 根底를 둔다고 할 수 있다. 日本에서는 “細網肉腫”이란 名稱이 主로 使用되는 듯 하다.¹⁷⁾ 一部 學者들에^{2,4,5)} 依하여 網狀細胞肉腫은 幹細胞型과 紡織球型으로 分離檢索되고 있다. 또 Marshall(1953)¹⁸⁾은 別表와 같이 分類하고 있다.

한편 Willis(1948)¹⁹⁾는 網狀細胞肉腫의 細分에 가장 重要한役割을 하는 網狀織은 特殊한 構造物이 아니고

Undifferentiated. (1) Reticulum-celled sarcoma
(Reticulosarcoma)

Differentiated. (2) Hodgkin's sarcoma

Differentiated. (1) Lymphoblastic.
(2) Lymphocytic.
(3) Plasmablastic.

(4) ? Myeloblastic and Erythroblastic.

(Marshall, A.H.E.: An Outline of the cytology and pathology of the reticular tissue p. 195, Oliver and Boyd, 1953)

어떤 形態의 膜原에 不過하며 網狀織染色으로 淋巴性腫瘍을 細分함은 意味없는 일이라 하였다.

本腫瘍을 構成하고 있는 細胞는 網狀細胞로서 여리가지의 큰 細胞들이 나타난다. 우선 細胞의 크기가 15~35μ에 達하여 細胞質이 豐富하고 若干 好酸性이거나 中性으로 연하게 染色되며 不明한 細胞境界를 가진다. 核은 窄고 圓形 and 核膜도 뚜렷하지 않다. 染色質은 微細하고 不規則한 分布를 보이며 核小體는 대개 하나이며 顯著하다. 이러한 모양의 細胞가 Gall 등의 幹細胞型에 該當하는 듯 하고 이에 反하여 우리가 보통 組織에서 보는 組織球와 같은 形態도 보게 되는데 즉 前述한 細胞에 比하여 그 크기가 若干 작고 淋巴球보다는 크다. 細胞質은 豐富하고 弱好酸性으로 細胞境界는 明瞭하고 흔히 特히 網狀織染色으로 分明히 나타나는 假足樣突起를 가진다. 核은 연하게 염색되며 모양은 콩팥모양이고 核質은 적다.

上記 細胞들이 肿瘍의 大部分을 차지하였으며 小數의 淋巴球가 混在하였다. 網狀細胞肉腫은 종종 逆行性 癌腫과의 鑑別이 困難한 경우가 있었으며 이때는 網狀織染色이 어느 程度 도움을 주었다. 相當數의 非典型性 網狀細胞를 同伴하는 例도 있었으며 이때에는 巨細胞의 철저한 觀察이 무엇보다 중요하였다. 一般的으로 有絲分裂像은 이型에서 가장 흔히 觀察되었다.

□. Hodgkin 型

이型은 Hodgkin's disease,^{9,20)} Lymphogranulomatosis²¹⁾, Hodgkin's lymphoma²⁾ 等으로 불리어지는 것으로 本檢索例의 19例(10.0%)를 차지하고 있었다.

本疾患은 Thomas Hodgkin²²⁾이 1832년에 처음 貧血을 隨伴하는 全身淋巴節腫大를 일으킨 7例를 報告하였고 그 後 Wilks(1856)²³⁾가 Hodgkin病이라고 命名하였다고 한다. 이 疾患이 現在에 이르러 惡性 淋巴腫의 一型에 屬함은 大部分 學者들^{2,4,10,11)}에 依하여 認定 되고 있으나 Lukes⁵⁾等 學者들은 아직도 이를 確實히 認定하지는 않으려 하고 있다. Berman(1953)¹¹⁾에 依하면 本腫瘍은 淋巴組織의 여리가지 細胞成分의 混合型이라고 한다.

한편 Jackson 과 Parker(1947)⁹⁾는 이를 paragranuloma, granuloma 및 sarcoma型으로 細分하였다. 즉 paragra-

Diffuse syncytial.
Trabecular syncytial.
Fibre forming.

nuloma는 조직의 대부분이 림파球의 濾蔓性浸潤에 의하여 림파절의 類洞이 閉鎖되며 Reed-Sternberg 巨細胞가 드물게存在하는型으로서本檢索中 19例의 Hodgkin型에서 1例가 이에該當하는所見을呈示하였다. Granuloma는 全般的으로 肉芽腫性樣狀을 띠우며 여러가지種類의細胞가存在한다.比較的多數의 Reed-Sternberg 巨細胞가 出現하며 림파球, 網狀細胞, 形質細胞 및 纖維芽細胞가混在한다. 또 많은數의好酸球가 나타나고壊死性局所 및 纖維化가觀察된다.本檢索의 19例中 大部分인 14例가 이型에屬하였다. Sarcoma型은 그構成細胞가크고 圓形 또는 卵圓形인 網狀細胞이며 Reed-Sternberg 巨細胞가出現하는外에는 網狀細胞肉腫의組織學的所見과同一하였다. 즉 이경우에는好酸球浸潤, 纖維化等의所見은 대단히弱하였다.本檢索例 19例中 4例가 이에符合되는所見을呈示하였다.

Hodgkin型에서記述되는 Reed-Sternberg 巨細胞란 Sternberg(1899)²⁴⁾가처음“spezifische Zellen”으로記載하였고 Dorothy Reed(1902)²⁵⁾가繼續追究하므로써 그들의이름을 따라命名한것으로 Potter(1933)²⁶⁾는 이를Hodgkin細胞라고하였으며 14~40 μ 의크기를 가지고細胞質은 豐富하여 弱好酸性을呈한다.核은核膜이明瞭하며核質은泡性이고微細한染色體가若干의集合을이룬다. 이러한核은흔히分葉狀을보이며 드물게는여러개의核을가진다. 또核內에는크고등근強한好酸性을呈하는核小體가하나或은그以上存在한다.

한편 Lukes(1946)⁵⁾에依하면以上과같이Hodgkin型을細分함은意味가별로없다고하였다는데즉그는自身이觀察하였던377例의Hodgkin病에서paragranuloma 및 sarcoma에該當하는것은極小數로서이는臨床狀의多樣性과 함께宿主의反應狀態에따른差異의반영일뿐이라하였다.

本檢索에서Hodgkin型이10%를차지하고 있음은數三의外國報告^{2,13)}와는 현격한差異를나타내고 있으나이에關한說明은현재로는불가능하다.

口. 濾胞型

이型은Brill-Symmers' disease²⁷⁾, giant follicular lymphoblastoma²⁸⁾, follicular lymphoblastoma²⁹⁾等으로불리는것으로本檢索例中 8例(4.2%)를 차지하였다.

Brill et al.(1925)³⁰⁾ 및 Symmers(1927)³¹⁾에依하여良性增殖性病變으로記述된本疾患은惡性淋巴腫과는거리가있는것으로理解되어왔으며 Gall, Mallory²²⁾等에依하여비로소惡性淋巴腫의一型으로取扱分類되었다. 그러나比較的最近에와서 Rappaport et al.(1956)¹⁰⁾에依하여행하여전방대한再檢討에關한業蹟은惡性淋巴腫의分類및理解에또하나의큰轉機를造成하였다. 즉上記學者들은모든惡性淋巴腫을濾蔓型과濾

胞型으로分離함으로써獨立病變으로서의濾胞型을認定하지않았으며이는다만組織學的내지形態學의經過에不適하다고하였다.이는美國系統에서대체로認定받는것같으며^{5,4)}앞으로도重要한觀察對象이되리라생각된다. Rappaport等¹⁰⁾이觀察한濾胞(結節)型의共通點으로는正常淋巴構造의完全消失,皮質 및髓質에의全般的濾胞分布,이濾胞의數 및形態의別無差異,濾胞邊緣의不明 및周圍의擴散,被膜과그周圍脂肪組織에의腫瘍細胞浸潤,그리고濾胞周圍의網狀織濃縮을列舉하였으며細胞學的으로는濾胞內細胞의多形性,弱한貧乏性,濾胞内外의構成細胞가같으며非型性有絲分裂像을呈示하는것等을指摘하고있다. 그리고前부터重要한所見으로記述되어오던濾胞의數의增加,크기의增加,離斷(cracking)現象等은診斷에別로도움이되지못한다고하였다.

本檢索에서이方法을採擇하지않은理由는前述한바있다.

3. 惡性淋巴腫의發生狀況(相對的頻度)

1955년부터1965年의期間中 190例의惡性淋巴腫이觀察되었는데이는同期間中本教室에서의全惡性腫瘍의6.1%를占有한다.(第3表参照).그런데이比率을몇몇外國의全惡性腫瘍에對한百分率로 보면第4表와

Table 3. Distribution of accessions, showing relative frequency of malignant lymphomas

Diagnostic Category	No. of Accessions	Percent of Accessions
Total accessions	10,424	100.0
Non-neoplastic	6,515	62.5
Neoplastic	3,909	37.5
Benign neoplasms	792	20.3
Malignant neoplasms	3,117	79.7
Malignant Lymphoma	190	6.1
All other malignancies	2,927	93.9

Table 4. Malignant lymphomas as percentage of all malignant neoplasms in various countries

Country	Per cent
United States ³²⁾	2.1
United Kingdom ³²⁾	2.8
Sweden ³²⁾	3.6
Norway ³²⁾	4.2
Hungary ³²⁾	2.1
Japan ³³⁾	2.0
India ³¹⁾	2.3
Korea*	6.1

* present series

같다. 여기에 나타난 韓國值는 本檢索의 結果 얻어진 本教室에서만의 統計이며 결코 全國을 代表한다고 할 수는 없다고 본다. 따라서 다만 相對的 頻度를 比較하여 보는데 意義가 있다고 보며 이 比率이 높은 것은 앞으로의 分析 및 계속적인 追窮을 必要로 하고 있다.

거의 同期間中의 좀더 廣範圍한 材料를 토대로 한 觀察에 依하면³⁵⁾ 男性에서는 全惡性腫瘍의 10.66%로 胃癌(21.44%)에 다음 가는 第 2位이며 女性에서는 4.21%로 第 6位에 屬하고 있다. 한편 1959年 本教室에서 國內 主要綜合病院으로 부터 수집된 2,505例의 惡性腫瘍에 關한 報告³⁶⁾에 依하면 惡性淋巴腫(白血病除外)은 男性에서 8.38%로 第 2位 女性에선 2.62%로 第 10位에 該當하고 있음을 알 수 있다.

以上 여러가지 觀察 結果를 보아 우리나라에서 本腫瘍이 比較的 頻發하는 惡性腫瘍이며 이미 報告한 바와 같아³⁵⁾ 增加하는 傾向이 있음을 알 수 있을 것 같다.

4. 性別 年齡別 分布

性別分布에 關하여는 第 5表가 表示하는 바와 같이 惡性淋巴腫 190例中 男性이 137例(72%) 女性이 53例(28%)로 그 比率은 2.6對1이 된다. 이것은 거의 같은 期間의 韓國人口의 男女比가 거의 같고³⁷⁾ 또 全惡性腫瘍患者의 男女分布가 각각 52% 와 48%³⁵⁾임을 考慮할 때 有意한 差異라 할 수 있으리라 생각된다. 이 數值를 外國의 報告와 比較하여 보면 第 6表와 같으며 大體로 一致되는 所見이라고 할 수 있다.

惡性淋巴腫의 型에 따른 性比는 特히 注目할만 한 것은 없었으나 다만 數는 적으나 Hodgkin 型에서 더욱 顯

著한 男性優勢를 보였다.

年齡別分布는 第 5表에서 表示된 것과 같이 40~49 歲 및 50~59 歲에서 가장 많아 合하여 80例로 42.0%를 차지하고 있었다. 그러나 30~39 歲와 20~29 歲에서도 많이 觀察되었다. 이는 現時 韓國人의 人口分布가 比較의 젊은層에 기우려져 있음을 考慮하면 50~59 歲에 거의集中됨을 알 수 있었다.

한가지 興味 있는 所見은 1959年度 本教室의 統計³⁶⁾에서 그 年齡分布가 50~59 歲群이 顯著히 적은 數值를 나타냈는데 反하여 本檢索에서는 가장 많은 年代의 하나로 登場한 것은 韓國人口分布의 正常化를 間接的으로 지적한다고 할 수 있을 것 같다.

年齡範圍는 1年 3個月 부터 78歲에 이르렀으며 10歲以下에서도 12例가 觀察되었다. 年齡群別에 따른 惡性淋巴腫의 形態學的 差異는 顯著하지는 않았지만 大體적으로 젊은層에는 淋巴球 肉腫이 頻發하였고 老年層에는 網狀細胞肉腫이 頻發하는 傾向을 보였다.

5. 惡性淋巴腫의 初發部位

惡性淋巴腫의 多中心性(multicentricity)은 多數學者들에^{18,19)} 依하여 認定되고 있으며 따라서 本腫瘍에서 “原發部位”란 用語는一般的으로 使用되지 않는 듯 하다. 그러나 그 初發部位에 따라 나타나는 症狀이 다르고 나아가서는 治療面에도多少 差異가 있을 수 있으므로^{31,40)} 이를 第 7,8表와 같이 分類하여 보았다.

全 190例中 淋巴節腫大로서 처음 나타났던 것이 135例(71%)였고 淋巴節外가 55例(26%)였다.

Table 5. Age at onset and sex distribution of lymphomas

Types	Decade Sex	0~9 M F	10~19 M F	20~29 M F	30~39 M F	40~49 M F	50~59 M F	60~ M F	Total M F
Lymphocytic type well diff.	3 2	4 1	7 3	7 1	6 0	5 3	1 6	33 16	
Lymphocytic type poorly diff.	1 0	1 1	5 2	7 4	4 0	4 3	6 1	28 11	
Reticulum cell type	3 0	4 1	7 3	9 4	17 4	13 5	3 2	56 19	
Hodgkin's type	2 0	0 0	4 0	0 0	6 2	3 2	0 0	15 4	
Follicular type	1 0	1 0	0 0	0 1	1 0	1 1	1 1	5 3	
All lymphomas	10 2	10 3	23 8	23 10	34 6	26 14	11 10	137 53	

Table 6. Sex ratio of malignant lymphomas in various series

Author	Male female ratio	No. of patients	Year	Author	Male female ratio	No. of patients	Year
Sugarbaker & Craver ³⁸⁾	2.3 : 1	196	1940	Rappaport et al. ¹⁰⁾	4.6 : 1	252	1959
Gall & Mallory ²²⁾	2.2 : 1	618	1942	Rosenberg et al. ³⁹⁾	1.7 : 1	1,269	1961
Hellwig ³³⁾	1.5 : 1	202	1946	Desai et al. ³⁴⁾	4.5 : 1	800	1965
Lumb ¹³⁾	2.3 : 1	410	1954	Present series	2.6 : 1	190	1965

Table 7. Initial node group involved

Node group	Right	Left	Bilateral	Undescribed site	Total
Superficial					
Cervical	11	20	6	29	66
Axillary	5	3	—	1	9
Inguinal	6	5	—	8	19
Multiple	—	—	—	—	13
Deep					
Abdominal	—	—	—	—	6
Mediastinal	—	—	—	—	7
Retroperitoneal	—	—	—	—	7
Generalized	—	—	—	—	9
Total	22	28	6	38	135

Table 8. Apparent extranodal initial lesions of lymphomas

Site of focus	No.	Percentage
Tonsils	8	14.5
Tongue	4	7.4
Nasopharynx	20	36.4
Maxillary antrum	2	3.6
Orbit	2	3.6
Stomach	3	5.5
Ileum	6	10.9
Bone	2	3.6
Prostate	1	1.8
Breast	1	1.8
Soft tissue	6	10.9
Total	55	100.0

第7表는 侵犯된 淋巴節의 解剖學的 分布를 表示하는 것으로 그 大部分이 表在性 淋巴節, 特히 頸部淋巴節에 過半數가 있음을 알 수 있다. 이는勿論 深部淋巴節에 比하여 그 肿大가 쉽게 認知된다는 點도 있겠으나 이런 相對的인 意味에서가 아니라도 惡性淋巴腫이 頸部淋巴節

The Relationship of Cytologic Types to Leukemic Manifestations

Cytologic Type	Leukemic Manifestations	Leukemic Terminology
Lymphocytic, Well Differentiated	+++	Chronic Lymphocytic
Lymphocytic, Poorly Differentiated	+	Lymphocytic, Poorly Diff. (Lymphosarcoma cell leukemia)
Stem Cell	++	Stem Cell
Histiocytic (A)	±	—
(B)	±	—
(C)	++++	Histiocytic*

* Histiocytic leukemia includes Schilling's monocytic leukemia and leukemic reticuloendotheliosis.

(Modified from Luckes: American Concept of Malignant Lymphoma, The Saishin-igaku 10:1644, 1964)

에 好發 함은 事實인 듯한 印象을 이미 받은바 있다⁴¹⁾.

第8表는 淋巴節外의 部位가 初發部位였다고 思料된 症例로서 臨床的으로 Desai³¹⁾가 記述한 것 같이 中隔 및 後腹膜에 病變이 없고 所屬淋巴節腫脹이 나타나기 前에 發生한 것을 그 基準으로 하였다. 이 表는 各種組織이 初發部位가 될 수 있으며 그中에도 特히 扁桃腺을 包含하는 鼻咽腔에 頻發(51%)함을 알 수 있었다. 이는 Desai et al.³¹⁾의 報告와 대개 一致한다. 그런데 이 部位에 發生한 惡性淋巴腫의 거개가 淋巴球肉腫이었고 本教室의 李鍾灝等⁴²⁾도 이와 같은 結果를 報告하였다. 胃腸管이 9例(16.4%)에서 初發部位였는데 이 중에는 胃가 6例, 繩腸이 3例 包含되었다. 胃의 6例中 4例가 淋巴球肉腫, 2例가 網狀細胞肉腫이었다. 이 分布에 關하여 芝茂³³⁾은 그의 消化管의 網狀肉腫 43例中 胃가 33例, 繩腸과 繩盲部를 合하여 6例였으며 Desai et al.³¹⁾는 19例의 胃腸管例中 胃가 14例, 小腸이 3例 있다고 하였다.

本檢索에서 觀察된 9例의 胃腸管群에서 2例의 真菌感染이 剖檢으로 밝혀졌다.

6. 白血病과의 關係

Kundrat⁶⁾ 稱來로 惡性淋巴腫을 가지는 患者的 末稍血液에서 나타나는 淋巴腫性 細胞가 散發的으로 記述되었던 것 같으나 오랫동안 惡性淋巴腫과 白血病과는 相當한 거리가 있다고 생각되어 온 것 같다. 그러나 近來에 와서 惡性淋巴腫과 淋巴性 白血病사이에 緊密한 關聯이 있음은 常識化되어 있으며 Willis(1948)¹⁹⁾는 淋巴性白血病이란 "lymphosarcoma with a circulating metastasis"라 하였고, Dameshek et al.(1958)⁴⁴⁾은 "leukemic phase of the lymphosarcomatous process"라 하였다. Berman(1953)¹¹⁾은 이 두 病變의 相關을 가장 잘 觀察한 한 사람이라고 생각된다.

그러나 惡性淋巴腫은 用語가 表示하는것 같이 肿瘤形成을 特徵으로 하며 이에 反하여 純粹한 白血病은 濡

蔓性 浸潤을 하고 결노 肿瘤形成(tumefaction)을 하지 않는 差異는 Dameshek et al.⁴⁴⁾ 및 Wintrobe⁴⁵⁾ 等에 依하여 記述되고 있다. 現在의 大部分 學者들^{2,4,5,19)}은 淋巴節에 나타난 變化로 惡性淋巴腫과 淋巴性白血病을 鑑別하는 不可能하며 또 앞으로 白血病의 發顯如否도 결정할 수 없다는 點에 意見을 모으고 있는 듯하다. 最近 Lukes(1956)⁵⁾는 白血病이란 惡性淋巴腫의 骨髓를 包含한 全身網內系에의 廣範圍한 增殖을 意味한다고 하였고 別表와 같은 意見을 表示하였다.

本檢索例中 9例(4.7%)에서 白血病性 樣態를 提示하였는데 여기에는 8例의 慢性淋巴性白血病과 1例의 幹細胞性 白血病이 包含되었고 後者는 이미 報告된 바 있다⁴⁶⁾. 以上 9例를 病理學的으로 分類하면 4例가 分化性淋巴球型, 4例가 未分化性淋巴球型 그리고 1例가 網狀細胞型이었다.

이미 Gall & Mallory(1942)²⁾가 지적한 바와 같이 惡性淋巴腫의 各型에 따라 白血病的 樣態의 出現頻度에 差異가 있음이 알려지고 있다. 즉 Gall & Mallory¹²⁾의 檢索에서 lymphocytoma 患者의 48%, lymphoblastic lymphoma 患者의 38%가 그들의 病經過中 血白病的 樣態를 보였다. 또 Lukes(1964)⁵⁾의 2000剖檢例를 基礎로 한 觀察에 依하면 역시 別表에서 보는 바와 같이 分化性淋巴球型에서 가장 많았다.

本檢索例에서 白血病的 樣態를 나타낸 것이 4.7%로 他人의 報告와 顯著한 差異를 示す 것은 患者的 繼續觀察이 거의 不可能하였던 것이 그 理由의 하나라고 생각되었다.

7. 末稍血液 所見

本檢索의 對象이 되었던 190例中 末稍血液所見을 參照할 수 있었던 例는 78例(白血病除外)로서 그 大部分이 程度의 差異를 가지는 貧血을 보였는데 赤血球值가 $3.5 \text{ m}/\text{mm}^3$ 以下인 것이 23%, $3.5 \text{ m}/\text{mm}^3 \sim 4.0 \text{ m}/\text{mm}^3$ 이 60%였다.

血色素值는 赤血球值와 같은 傾向을 보였고 網狀赤血球도 正常範圍였다.

白血球總數는 20%에서 $4,000/\text{mm}^3$ 以下였고 나머지는 正常範圍内였다. 이中 淋巴球가 40% 以上 되는 例가 約 40%에서 觀察되었으나 非型細胞가 出現하는 例는 5%에서 있었다.

血小板은 正常範圍内이며 赤血球沈降速度는 80%에서亢進되었다.

上記 血液所見으로 어떤 結論的 意義를 追窮함은 意味가 없다고 생각되며 다만 Hodgkin型의 末稍血液에 好酸球增加症이 約 60%에서 나타났는데 이것도 他因子에 依한 것으로만 생각될 것인지는 疑問스러웠다.

8. 惡性淋巴腫의 各型間의 移行 및 時間의 推移

이에 關하여는 현재 많은 病理學者들의 檢索과 論議

의 課題로서 무엇보다도 重要한 것은 材料의 選擇이라 고 생각된다. Gall & Mallory¹²⁾는 그의 檢索例中相當한 間隙을 두고 여러번 檢查하였던 84例의 23.2%에서 더욱 未分化된 組織型으로 移行 내지 變形함을 보았으며 Rappaport et al.¹⁰⁾는 結節型에서 瀰蔓型으로 移行함을 主張하였다.

本檢索例中 적어도 1個月의 間隙으로 2回 以上 生檢하였던 것이 6例였고 生存時 生檢한 例로剖檢된 것이 6例 있었다. 이 중에 Hodgkin's granuloma 라고 診斷되었던 것이 sarcoma型에 符合되는 所見을 보였던 것이 1例있었고 濾胞型이 網狀細胞型으로 된 듯한 것이 1例 있었다. 그러나 上의 所見으로 病理學의 移行을確實히 뒷 바침하기는 困難하다고 생각되며 이를 위하여 더욱 選擇된 材料의 蓄積이 要求된다 하겠다.

結論

1955年 부터 1964年의 10年間에 걸쳐 서울大學校 醫科大學 病理學 教室에서 韓國人 惡性淋巴腫 190例(剖檢 및 生檢)에 關하여 施行하였던 病理學의 檢索의 結果를 記載하였다.

190例의 惡性淋巴腫은 同期間中 本教室에서 檢索되었던 全惡性腫瘍의 6.1%를 차지 하므로써 男性 全惡性腫瘍에서 第2位, 女性 全惡性腫瘍에서 第6位를 각각 占有하였으며 이는 年次의 으로 增加되는 傾向을 보였다.

惡性淋巴腫의 男女 性比는 2.6:1이었고 年齡分布는 40 및 50代에 가장 많았으나 年齡頻度는 50~59歲에서 顯著히 增加 되었다. 年齡範圍는 1年3個月에서 78歲에 達하였고 平均年齡은 37.4歲였다.

190例의 惡性淋巴腫은 病理學的으로 分化性淋巴球型(25.8%), 未分化性淋巴球型(20.5%), 網狀細胞型(39.5%), Hodgkin型(10.0%) 및 濾胞型(4.2%)으로 分類하였다.(第2表參照)

初發部位에 따라 淋巴節群과 淋巴節外群으로 分離觀察한 結果 全惡性淋巴腫의 71%에서 淋巴節腫大가 初發症狀이었고 특히 頸部淋巴節에 好發하였다. 淋巴節外群은 主로 鼻咽腔, 扁桃腺 및 胃腸管에서 頻發하였다.

白血病의 樣態를 나타낸 것은 190例中 9例(4.7%)로 比較的 小數였으며 이는 患者的 繼續觀察의 難點이 部分의 影響을 미쳤다고 思料되었다. 白血病의 大部分은 慢性 淋巴性이었다.

惡性淋巴腫患者(白血病隨伴한 症例除外)는 一般的으로 若干의 貧血를 示す는 外에 特記할 末稍血液像의 變化가 없었다.

以上 惡性淋巴腫과 各型相互間의 形態學의 移行 및 白血病과의 相關을 理解함에 있어는 더욱 褊은 系統的 檢索이 要請된다고 생각된다.

(本論文의 資料와 '臨床記錄에 있어서 直接 間接으로
도와주신 臨床各科에 감사 하여 文獻 參照에 積極 協力
하여 주신 美國「신시내티」大學病理의 金溫子 先生께
감사 드리는 바이다.)

ABSTRACT

A Patho-histologic Study on Malignant Lymphoma

Chae Koo Lee, Sang In Kim and Je G. Chi

Department of Pathology

Cancer Research Institute

College of Medicine, Seoul National University,
Seoul, Korea

A study was made on 190 cases (autopsy and biopsy) of malignant lymphoma of Koreans obtained during a period of 10 years, 1955 to 1964, at the Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University.

The frequency ratio or relative incidence of malignant lymphoma among all types of malignant tumors in the same period at this department was 6.1 per cent in male and female together, thus ranking the second in frequency in male and the sixth in female.

The sex ratio of male and female was 2.6:1. The age distribution of malignant lymphoma showed the highest frequency in the decades of 40-49 and 50-59, and also considerably high frequencies in the decades of 30-39 and 20-29. However, when related to the age distribution of the Korean population, the age incidence of malignant lymphoma was highest in the decade of 50-59. Ages of 190 cases ranged from one year and three months to 78 years with the average of 37.4 years of age.

The 190 cases of malignant lymphoma were classified histologically into well differentiated lymphocytic type (25.8%), poorly differentiated lymphocytic type (20.5%), reticulum cell type (39.5%), Hodgkin's type (10.0%), and follicular type (4.2%).

An attempt was made to classify all cases of malignant lymphoma into nodal and extranodal groups according to the initial presentations. Nearly 71 per cent of the cases presented lymph node swelling as the presenting symptom. Cervical region was the most commonly affected site. The remaining 21 per cent had their initial site in extranodal region. Nasopharynx including tonsils was the most frequent site (41% of extranodal cases) and the next was gastrointestinal tract (16%).

Peripheral blood pictures characteristic of leukemia

occurred in 4.7 per cent of all types of malignant lymphoma with particular prevalence in lymphocytic type. We presume that the unsatisfactory follow up studies would at least partly be accounted for the relatively low percentage in this series.

Routine blood examination in the cases without leukemic picture revealed slight anemia in most cases. However, leukocyte and platelet counts were within normal limits.

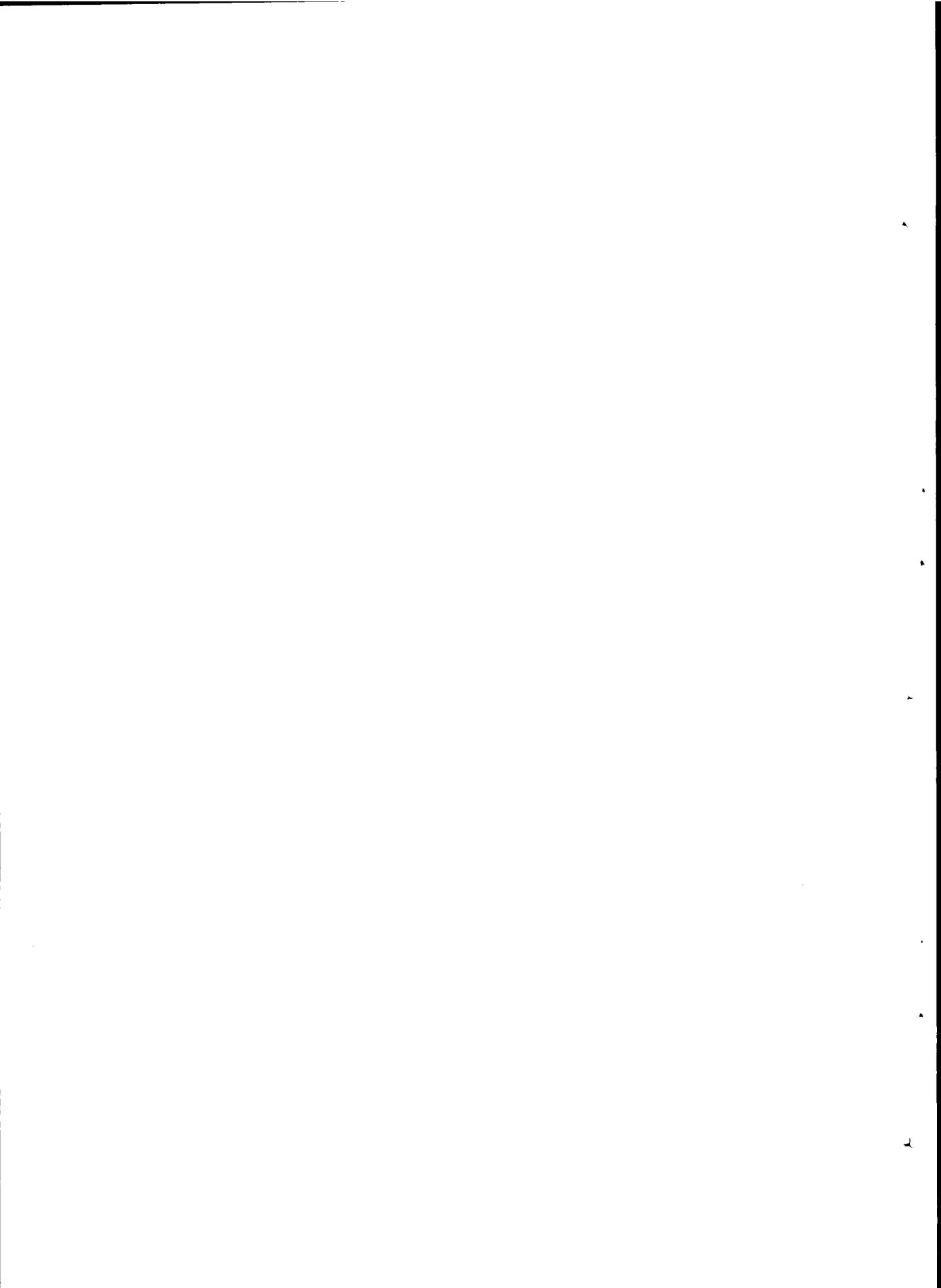
In 14 cases in this series biopsies were made on two or more occasions, or specimens from both biopsy and subsequent autopsy were available. The original morphology was maintained in 12 cases and the remaining two cases appeared to be less differentiated.

More autopsy should be emphasized for the more detailed observation of malignant lymphoma especially in relation to leukemia or persistence of histologic findings.

REFERENCES

- 1) W.H.O.: *Ann. Epid. & Vit. Stat.*, 1960.
- 2) Gall, E.A., and Mallory, T.B.: *Malignant lymphoma; Clinico-pathologic Survey of 618 Cases*, Am. J. Path. 18:381-429, 1942.
- 3) Hellwig, C.A.: *Malignant lymphoma; analysis of 202 cases*, Am. J. Clin. Path. 16:564-573, 1946.
- 4) Gall, E.A., and Rappaport, H.: *Seminar on diseases of lymph nodes and spleen*, Am. Society of Clinical Pathologists, 1958.
- 5) Lukes, R.J.: *The American Concept of Malignant Lymphoma*, Saishin-igaku 19:1631-1648, 1964.
- 6) Kudrnat, H.: *Ueber Lymphosarkomatosis*, Wien Klin. Wehnsch. 6:211-213, 234-239, 1893, (cited by Gall et al.).
- 7) Minot, G.R., and Isaacs, R.: *Lymphoblastoma (malignant lymphoma)*, J.A.M.A. 86:1185-1189, 1265-1270, 1926.
- 8) Callender, G.R.: *Tumors and tumor-like conditions of the lymphocyte, the myelocyte, the erythrocyte and the reticulum cell*, Am. J. Path. 10:443-465, 1934.
- 9) Jackson, H., Jr., and Parker, F., Jr.: *Hodgkin's Disease and Allied Disorders*, New York, Oxford University Press, 1947.
- 10) Rappaport, H.; Winter, W. J., and Hicks, E.B.: *Follicular lymphoma; reevaluation of its position in scheme of malignant lymphoma, based on survey of 254 cases*, Cancer 9:792-821, 1956.
- 11) Berman, L.: *Malignant Lymphomas: Their Classi-*

- ification and Relation to Leukemia, *Blood* 8:195-210 1953.
- 12) Custer, R.P., and Bernhard, W.G.: *Interrelationship of Hodgkin's disease and other lymphatic tumors*, *Am. J. Med. Sci.* 216:625-642, 1948.
- 13) Lumb, G.: *Tumors of Lymphoid Tissue*, Edinburgh & London, 1954 (cited by Ota).
- 14) Hancock, P.E.T.: *Cancer* 4:412, 1958.
- 15) Roulet, F.: *Das primaere Retothelsarkom der Lymphknoten*, *Virchows Arch. f. path. Anat.* 277:15-47, 1930.
- 16) Oberling, C.: *Bull. der Cancer* 18:259, 1928 (cited by Ota).
- 17) 太田邦夫: 細網肉腫の 病理學, 最新醫學 19:1686-1692, 1964.
- 18) Marshall, A.H.E.: *An Outline of the Cytology and Pathology of the Reticular Tissue*, Oliver and Boyd, 1953.
- 19) Willis, R.A.: *Pathology of Tumors*, Butterworth & Co. London, 1948, p. 760.
- 20) Wallhauser, A.: *Hodgkin's disease*, *Arch. Path.* 16:522-562, 671-712, 1933.
- 21) Sternberg, C.: *Lymphogranulomatose und Reticulendotheliose*, *Ergeb. alig. Path.* 30:1-76, 1936.
- 22) Hodgkin, T.: *On some morbid appearance of the absorbent glands and spleen*, *Medico-Chirurg. Trans. London* 17:68-114, 1832 (cited by Wallhauser).
- 23) Wilks, S.: *Cases of lardaceous disease and some allied affections*, *Guy's Hosp. Rep.* 2:103-132, 1956, (cited by Takeyama et al.: 脊髓病理學の立場からみた Hodgkin 病, 最新醫學: 19:1754-1766, 1964).
- 24) Sternberg, C.: *Ueber eine eigenartige unter dem Bilde der pseudoleukemie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparatus*, *Ztschr. f. Heilk.* 19: 21-90, 1898 (cited by Wallhauser).
- 25) Reed, D.M.: *On the pathologic changes in Hodgkin's disease with special reference to the reaction to tuberculosis*, *Johns Hopkins Hosp. Rep.* 10:133-196, 1902.
- 26) Potter, E.L.: *Hodgkin's disease, with special reference to its differentiation from other diseases of lymph nodes*, *Arch. Path.* 19:139-158, 1933.
- 27) Heinzelmann, F.: *Giant follicle lymphadenopathy (Follicular reticulosis-Brill-Symmers' disease)*, *Acta med. Scandinav.* 124:359-378, 1946.
- 28) Cohen, S.E., and Bergstrom, V.W.: *Giant follicular lymphoblastoma*, *Am. J. Clin. Path.* 16:22-39, 1946.
- 29) Baggenstoss, A.H., and Heck, F.J.: *Follicular lymphoblastoma*, *Am. J. Med. Sc.* 200:17-27, 1940.
- 30) Brill, N.E.; Baehr, G., and Rosenthal, N.: *Generalized Giant Lymph Follicle Hyperplasia of Lymph Nodes and Spleen*, *J.A.M.A.* 84:668, 1925.
- 31) Symmers, D.: *Follicular Lymphadenopathy with Splenomegaly*, *Arch. Path.* 3:816, 1927.
- 32) W.H.O.: *Morbidity statistics; Malignant neoplasms for certain countries*, *Epid. & Vit. Statist. Rep.* 14:429-496, 1961.
- 33) Segi, M.; Kuribara, M.; Saito, S.; Asano, K., and Kamoi, M.: *Epidemiological Study on Cancer in Japan*, *Gann* 48 (Suppl):1-63, 1957.
- 34) Desai, P.B.; Meher-Homji, D.R., and Paymaster, J.C.: *Malignant Lymphomas A Clinical Study of 800 Indian Patients*, *Cancer* 18:25-33, 1965.
- 35) 李濟九, 李聖洙, 金相仁: 韓國人惡性腫瘍의 病理組織學的研究, 서울大學校 論文集 醫藥系 16:33-50, 1965.
- 36) Lee, C.K.; Lee, S.S.; Yun, T.K.: *Malignant Tumors Among Koreans*, *Seoul Univ. J. (C)* 9:73-92, 1959.
- 37) 韓國經濟企劃院: 年末常住人口調查 報告, 1964.
- 38) Sugarbaker, E.D., and Craver, L.F.: *Lymphosarcoma; study of 196 cases with biopsy*, *J. A. M. A.* 115:17-23, 1940.
- 39) Rosenberg, S.A.; Diamond, H.D.; Jaslowitz, B., and Craver, L.F.: *Lymphosarcoma; review of 1,269 cases*, *Medicine* 40:31-84, 1961.
- 40) Desjardins, A. U.: *Radiotherapy for Hodgkin's disease and lymphosarcoma*, *J.A.M.A.* 99:1231-1236, 1932.
- 41) 李尚國, 李亨默, 池堤根, 崔信恩: 頸部淋巴節의 病理組織學的検索, 中央醫學 10:981-984, 1965.
- 42) 李鍾灝, 金相仁: 上氣道 및 喉頭腫瘍에 關한 病理組織學的検索, 第17回 大韓病理學會 學術大會 抄錄集, p.12, 1965.
- 43) 芝茂, 上西方: 消化管の 細網肉腫, 最新醫學 19:183-6-1844, 1964.
- 44) Dameshek, W., and Gunz, F.: *Leukemia*, Grune & Stratton, New York, 1958.
- 45) Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
- 46) 池堤根, 韓董洙, 金相仁, 李濟九: 幼兒의 幹細胞性白血病, 中央醫學 8:317-321, 1965,
- 47) 李寅誠: 惡性淋巴腫의 病理學的研究, 서울大學校 碩士論文, 1957.



» 李濟九·金相仁·池堤根 論文 附圖 «



Fig. 1. Malignant lymphoma, lymphocytic type, well differentiated. (H.&E. $\times 215$)

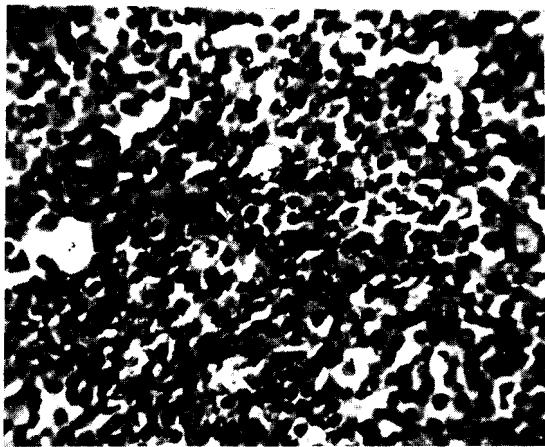


Fig. 2. Malignant lymphoma, lymphocytic type, poorly differentiated. (H.&E. $\times 215$)

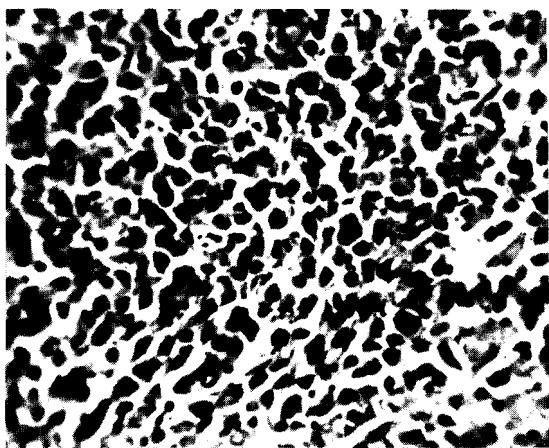


Fig. 3. Malignant lymphoma, reticulum cell type. (H.&E. $\times 215$)

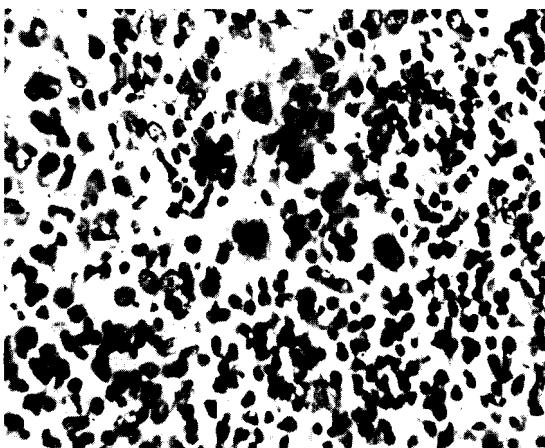


Fig. 4. Malignant lymphoma, Hodgkin's type, showing Hodgkin's granuloma. (H.&E. $\times 215$)

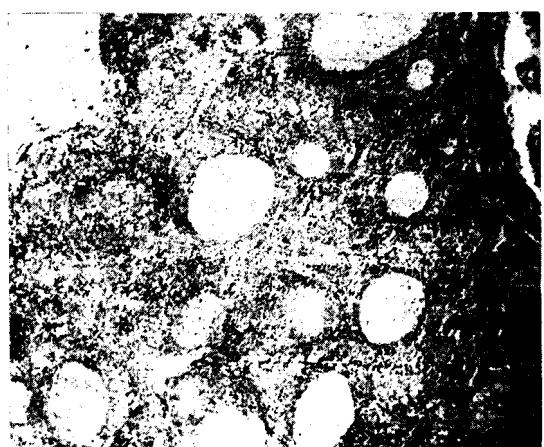


Fig. 5. Malignant lymphoma, follicular type. (H.&E. $\times 30$)



Fig. 6. Malignant lymphoma, follicular type. (H.&E. $\times 75$)