大韓獸醫學會誌(2008) 第48卷 第3號
Korean J Vet Res(2008) 48(3) : 305~310

개의 비강 내 이행암종 증례

강화정[1] · 강상철[2] · 정지열[1] · 조숙희[1] · 노인순[3] · 이주명[1] · 정종태[1]
김정훈[1] · 안민찬[4] · 배종희[1] · 김재훈[1,*]

[1]제주대학교 수의과대학, [2]켐온 전임상 연구센터, [3]국립수의과학검역원, [4]한라동물병원

(게재승인: 2008년 9월 12일)

A case of transitional carcinoma in the nasal cavity of a dog

Hwa-Jung Kang[1], Sang-Chul Kang[2], Ji-Youl Jung[1], Suk-Hee Jo[1], In-Soon Roh[3], Joo-Myung Lee[1], Jongtae Cheong[1], Jung-Hun Kim[1], Min-Chan An[4], Jong-Hee Bae[1], Jae-Hoon Kim[1,*]

[1]College of Veterinary Medicine, Cheju National University, Jeju 690-756, Korea
[2]PreclinicalResearch Center, Chemon Inc., Yongin 449-826, Korea
[3]National Veterinary Research and Quarantine Service, Anyang 430-824, Korea
[4]Halla Pet Hospital, Jeju 690-832, Korea

(Accepted: September 12, 2008)

Abstract : A 10-year-old female Yorkshire terrier with the clinical signs of nasal swelling, epistaxis and nasal discharge was presented to the Veterinary Teaching Hospital in the Cheju National University. Abnormal nasal mass was detected in physical examination and radiographic findings. After surgical excision, the sample of nasal mass was referred to Pathology Department of Veterinary Medicine. Grossly, the mass was soft, friable, and 2.5 × 4 cm in size. Histopathologically, the mass was composed of medium-sized non-keratinizing columnar to polyhedral cells arranged in anastomosing ribbon and large nest. It has complex in-folding of thick epithelial layers separated by fibrovascular septa. Tumor cells showed characteristic palisading arrangement of columnar cells, and perpendicularly distributed to the basement membrane. The cells had pale basophilic cytoplasm, oval nucleus and one or more nucleoli, and indistinct cellular border. Many tumor cell emboli were presented in lymphatics. Immunohistochemistry revealed that tumor cells were cytokeratin (CK) 19 and CK clone MNF116 positive and but CK7 and CK high molecular weight negative. Based on the gross, histopathologic, and immunohistochemical findings, the mass was diagnosed as transitional carcinoma in nasal cavity. In our best knowledge, this is the first report of transitional carcinoma originated from transitional zone of canine nasal cavity in Korea.

Keywords : cytokeratin, dog, immunohistochemistry, nasal cavity, transitional carcinoma

서 론

비강은 상부 호흡기로서 구조적 및 기능적으로 매우 복잡한 기관이다. 냄새를 맡는 기능을 수행할 뿐만 아니라, 호흡기로 유입되는 공기를 데워주고 습기를 유지하며 이물질이 하부 호흡기로 전파되는 것을 차단하는 역할도 수행한다 [10]. 비강을 구성하고 있는 상피세포는 동물의 종에 따라 그 분포가 매우 다양하지만, 기본적으로 각질중층편평상피(keratining stratified squamous epithelium), 거짓중층원주섬모상피로 구성된 호흡상피(respiratory epithelium), 이행상피(transitional epithelium) 및 후각상피(olfactory epithelium) 등의 4가지로 구성되어 있다 [10]. 이 중 이행상피는 중층편평상피와 호흡상피 사이에 있는 비교적 좁은 지역으로 중층입방상피로

*Corresponding author: Jae-Hoon Kim
College of Veterinary Medicine, Cheju National University, Jeju 690-756, Korea
[Tel: +82-64-754-3387, Fax: +82-64-702-9920, E-mail: kimjhoon@cheju.ac.kr]

부터 무섬모거짓중층원주상피까지 다양한 상피로 구성되어 있으며, 비뇨기계의 이행상피세포와 형태학적으로 매우 유사한 모습을 나타내고 있다 [5, 10, 13].

개에서 비강 및 부비강의 종양은 전체 종양의 1% 이하로 매우 낮은 발생율을 나타내지만, 대부분 만성적인 경과를 취하고 악성으로서 예후가 좋지 않다 [5, 8, 13]. 개의 경우 평균 8세 이상의 중두종과 장두종 개에서 다발하는 경향을 보이며, 성별에 따라서는 수컷이 암컷에 비하여 다소 높은 발생을 나타내고 있다 [5, 8, 11, 13]. 임상증상으로는 편측성 또는 양측성 비루, 안면의 종창, 재채기, 코 막힘, 비루관 폐색, 안구돌출 및 신경장애 등이 있다 [5, 6, 11]. 비강 종양 중 약 80% 정도는 악성이며 상피유래 종양으로는 비강 샘암종(nasal adenocarcinoma) 및 편평상피암종(squamous cell carcinoma)이 가장 흔하고, 간질 유래 종양으로는 연골육종과 섬유육종이 비교적 흔한 것으로 알려져 있다 [5, 13]. 이행암종(transitional carcinoma)은 비강의 중층편평상피와 호흡상피 사이의 이행구역에서 발생하는 악성종양이며, 중층의 비각화입방상피 또는 원주상피로 구성되는 병리조직학적 특성으로 가지고 있기 때문에 호흡상피암종(respiratory epithelial carcinoama) 또는 비각화 편평상피암종(nonkeratinizing squamous cell carcinoma: NKSCC)으로 명명되기도 한다 [5, 8, 9, 13]. 본 종양은 사람과 개를 제외한 다른 동물에서는 거의 보고되고 있지 않은 상황이다.

국내에서는 개의 비강에서 샘암종, 편평상피세포종 및 전염성 성병성 종양에 대한 보고는 되어 있으나 [1-3], 현재까지 이행암종에 대한 발생 보고는 없는 실정이다. 본 논문에서는 단두종인 10세령의 요크셔테리어 암컷에서 발생한 이행암종의 임상 소견 및 병리조직학적 특징을 보고하고자 한다.

증 례

2004년 2월 약 10년령의 암컷 요크셔테리어가 콧등이 종창되고 혈액이 혼입된 비루를 나타내어 제주대학교 수의과대학 부속 동물병원에 내원하였다(Fig. 1). 천자배농을 실시하여 도말표본을 제작하여 Wright's staining 후 광학현미경으로 검경한 결과 적혈구 70%, 상피양 세포 20% 및 백혈구 계통의 세포 10%를 차지하고 있었다. 만성적인 농양으로 의심되어 콧등에 배액관을 삽입하고 약 한 달간 항생물질을 투여하였으나 증상이 호전되지 않았다.

2004년 9월 이차로 내원 시 체온은 38.8C, 체중은 4.2 kg으로 약 500 g 정도의 체중 감소를 보였다. 혈액검사와 혈청검사의 경우 대부분 정상 범위로 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았으나 총 단백량이 9.0 g/dl(정상범위: 5.7-7.6)로 다소 증가하였다. 기본 방사선 촬영검사를 실시한 결과, 콧등 연부조직의 심한 종창과 함께 비갑개골에서 상악까지 골의 융해 및 골 침식 소견이 있으며, 전두동쪽에 액체와 같은 불투명상이 관찰되었으나 기타 다른 장기로의 전이 소견은 확인되지 않았다(Fig. 2). 신생물의 가능성이 있어 콧등의 피부를 박피한 후 피하직에 형성된 종괴에 대한 병리조직학적 검사를 수행하였던 바, 이행암종으로 진단되었다. 이 후 12월 콧등의 종창이 재발하여 2차 종괴 제거술을 실시하였으며, 화학요법으로 cisplatin과 cimetidin을 약 3주간 투여하였다. 그러나 콧등의 종창 및 장액성 혈액성 비루 등의 임상증상이 호전되지 않고, 1일에 3회 정도 짧은 발작 증상

Fig. 1. Facial mass on the dorsal region of nose of 10-year-old Yorkshire terrier dog.

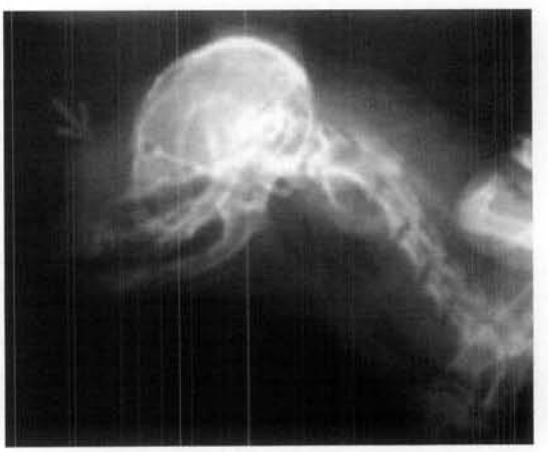

Fig. 2. Fluid opacity in the frontal sinus and nasal cavity (arrow), note the loss of turbinate detail. Facial radiograph.

Fig. 3. Round and dome shaped mass 2.5 × 4 cm in size on the nasal cavity.

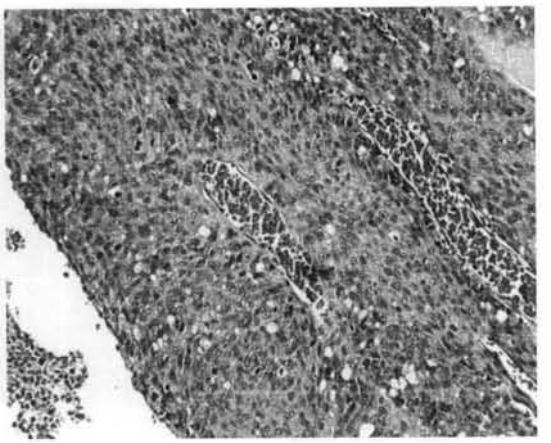

Fig. 4. Tumor cells showed characteristic palisading arrangement of columnar cells, and perpendicularly distributed to the basement membrane. H&E, ×200.

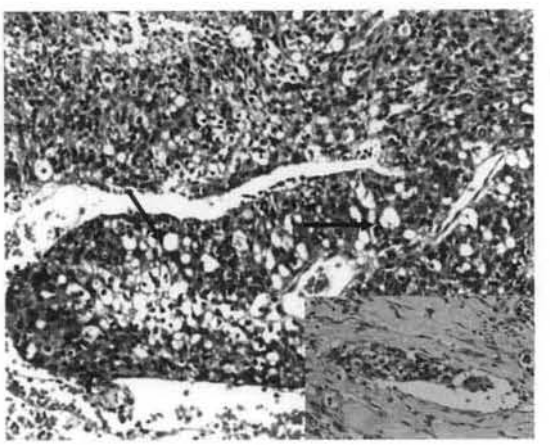

Fig. 5. Note microcysts (arrows) within the neoplastic epithelial layers. H&E, ×200. Insert: Note tumor cell emboli in lymphatic. H&E, ×400.

을 보이며 예후가 불량하여 안락사를 실시하였다. 축주가 더 이상의 검사를 원하지 않아서 완전한 부검은 수행할 수 없었다.

2회에 걸쳐 외과적으로 적출된 종괴의 색깔 및 경도를 확인 후 일부를 채취하여 10% 중성 완충 포르말린 용액에 고정하고 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 3~4 μm로 조직 절편을 제작하고 H&E(hematoxylin and eosin) 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다. 또한 종양세포의 기원을 밝히기 위하여 streptavidin-biotin peroxidase complex법을 이용하여 cytokeratin(CK, Dakocytomation, Denmark) 7, CK19 (Dakocytomation, Denmark), CK high molecular weight (HMW, Dakocytomation, Denmark), CK clone MNF116 (Dakocytomation, Denmark)에 대한 면역조직화학 염색을 실시하였다.

육안적으로 이차로 적출된 종괴는 가로 2.5 cm, 세로 4 cm의 담황색조로 형태가 일정하지 않았으며 일부 해면상으로 작은 공포를 함유하고 있는 듯 성긴 조직으로 구성되어 있었다(Fig. 3). 종괴 주변에 암적색의 혈괴가 묻어 있었다. 종괴는 전반적으로 불규칙한 융기를 가진 타원형 종괴였다. 병리조직학적 검사 결과, 정상적인 거짓중추원주상피의 소실과 함께 경계가 불분명한 종양더미가 판상으로 증식하여 있거나 문합된 리본형으로 섬을 이루어 주변조직으로 강하게 파급되고 있었다. 종양세포는 섬유혈관성 지주에 의해 구획되어 다배엽성 소엽으로 관찰되기도 하며 불규칙한 형태를 나타내기도 하였다. 종양세포는 비교적 분화가 잘 된 원주상피 또는 다각형의 세포로 구성되어 있으며, 섬유혈관성 지주의 기저막으로부터 수직상의 여러 층으로 배열되어 울타리와 같은 모습으로 관찰되었다(Fig. 4). 종양세포는 중등도의 호염성 세포질을 가지고 세포의 경계가 불분명하였으며, 원형 또는 난원형의 핵을 가지고 있었다. 세포의 핵막은 뚜렷하고 하나 또는 두 개의 핵인을 함유하고 있었으며 크로마틴은 점상으로 흩어져 있고, 유사핵분열상으로 고배율 시야에서 1-2개 정도 관찰되었다. 일부 종양세포의 세포질에는 다양한 크기와 모양의 공포가 들어 있었으며, 때로 중층으로 배열된 종양세포에 다수의 미세소낭(microcyst)이 형성되어 있고, 그 내부에 변성된 세포 붕괴물 또는 호산성의 단백양 물질을 함유하고 있었다(Fig. 5). 종양조직 변연부에는 림프구 또는 형질세포가 곳곳에 침윤되어 있었으며, 종양 인근의 림프관 내에는 종양세포의 색전이 자주 관찰되고 있었다(Fig. 5). 종양조직에 대한 면역염색 결과 CK19에 대해

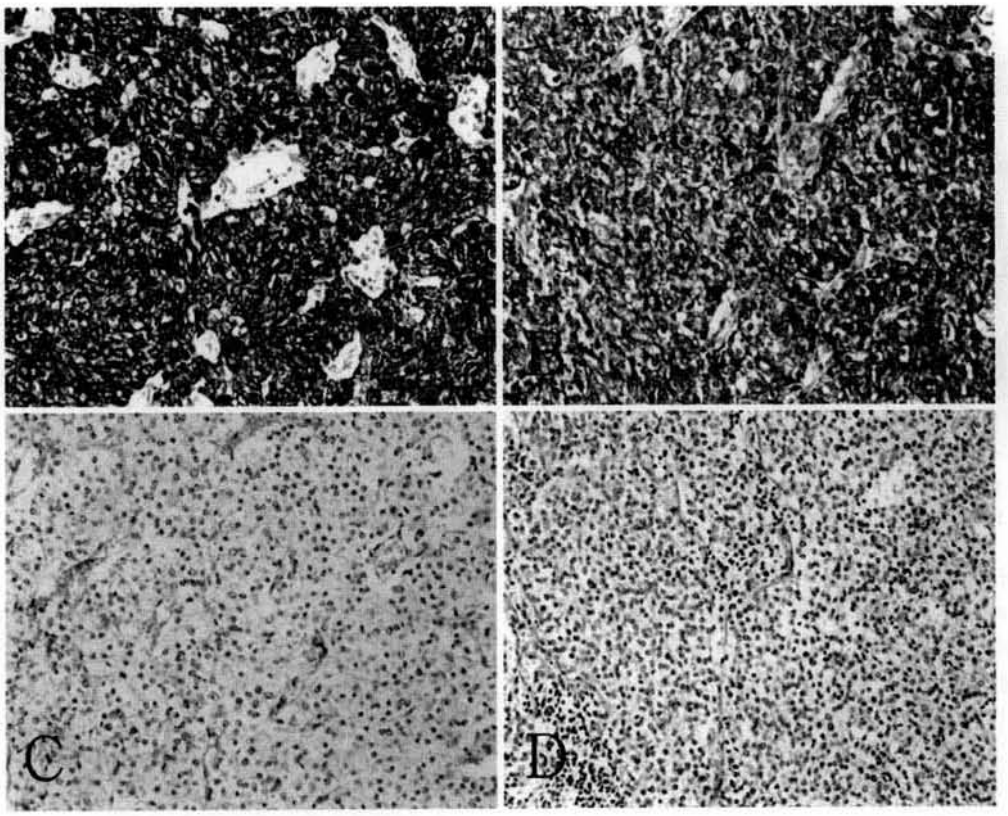

Fig. 6. Neoplastic tumor cells express positive reaction for cytokeratin (CK) 19 (A) and CK clone MNF116 (B), and negative for CK7 (C) and CK high molecular weight (D). Streptoavidin-biotin peroxidase stain, ×200.

서는 강한 양성, CK clone MNF116에는 부분적인 강한 양성을 나타내었으나 CK7, CK8 low molecular weight 및 CK HMW에 대해서는 음성반응을 보여주고 있었다 (Fig. 6).

고 찰

단두종에 해당하는 10년령 암컷 요크셔테리어가 지속적인 콧등의 종창과 혈액이 함유된 비루 증상을 보여 콧등의 종괴를 제거하여 육안검사, 병리조직학적검사 및 면역조직화학 검사를 실시한 결과 이행암종으로 최종진단 되었다.

대부분의 동물에서 비강 또는 부비강에서 발생하는 종양은 매우 드물어서 개에서는 전체 종양 중 1-2%이며, 고양이의 경우 약 1-5%를 차지한다 [5, 8, 13]. 이행암종을 진단하기 위해서는 비강 및 부비강에서 많이 발생하는 비강샘암종, 편평상피암종 및 미분화 암종(undifferentiated carcinoma)과 감별진단이 반드시 필요하다. 비강샘암종의 경우 점액이나 때로 장액성 삼출물을 분비하는 샘구조(glandular structure)가 선방 또는 유두상의 형태로 분포하는 특징을 가지며, 편평상피암종은 가시층 세포층 사이에 부착반점(desmosome, 또는 intercellular bridge)과 각질층 유래의 암진주(keratin pearl)의 출현이 관찰된다 [5, 13]. 미분화 암종은 주로 원형 또는 다각형의 종양세포로 구성되어 있으나, 세포의 비정형성, 다형태성 및 유사핵 분열상의 출현이 많고 림프구와 형질세포의 침윤이 자주 관찰된다 [5, 13]. 본 종양예의 경우 섬유혈관성 지주의 기저막에 수직으로 원주상피가 여러 층으로 배열한 울타리와 같은 모습을 나타내고 있으며, 상피층에 미세소낭이 자주 관찰되고 종양조직 인근의 림프관에 색전이 자주 관찰되는 이행암종의 특징을 관찰할 수 있었다.

이행암종은 다른 종양과 구별하기 위해서 광학현미경을 이용한 병리조직학적 검사를 기초로 하지만, 최근에는 면역조직화학 검사나 전자현미경에 의한 검사가 요구되기도 한다 [9, 13]. 사람에서는 cytokeratin을 이용한 면역조직화학 염색을 이용하여 종양에 따른 각각의 cytokeratin의 반응을 이용한 감도 높은 진단법이 보고되

어 있다 [9]. CK는 상피세포의 세포골격(cytoskeleton)에 존재하는 특징적인 polypeptide로서 분자량 및 등전점(isoelectric point)에 따라 분류되고 있으며, CK에 대한 항체를 이용한 면역조직화학 염색 기법이 상피 유래 종양의 감별진단에 광범위하게 활용되고 있다. CK7은 샘 구조를 가지는 상피세포에 분포하고, CK19는 단순 상피 또는 이행상피에서는 발현되지만 중층편평상피에는 발현하지 않는다. CK HMW 항체의 경우 사람의 비인두에서 발생한 편평상피암종에 음성으로, CK clone MNF116 항체는 이행상피 및 이행상피 암종에 양성으로 반응하는 것으로 알려져 있다. 본 요크셔테리어의 종양 예에 대한 면역염색 결과 CK19 및 CK clone MNF116에는 양성을 나타내었으나 CK7 및 CK HMW에 대해서는 음성 반응을 보여주고 있었다. 이는 사람에서 비강 내에서 발생한 NKSCC 10예의 CK 발현 양상을 보고한 Franchi 등 [9]과 대체로 일치하는 소견을 나타내었다. 따라서 종양의 발생 부위가 비강의 중층편평상피와 호흡기상피 사이에 존재하는 이행상피에서 유래한 이행암종임을 증명할 수 있었으며, 종양세포가 상악에 침습하여 골융해를 일으키고 콧등의 피하 연부조직까지 파급된 것으로 사료된다.

개에서 비강 또는 부비강의 종양 발생은 비강 내부의 표면적 및 이물질 제거 능력과 상관성이 있는 것으로 알려져 있다 [5, 13]. 따라서 단두종에 비하여 중두종이나 장두종에서 비강 종양의 발생이 위험이 높은 편이다. 또한 사육환경과도 밀접한 관계가 있어서 시골에서 사육한 개에 비하여 도시에서 자라는 개에서 발생이 많으며, 실내에서 등유 또는 석탄을 때거나 벼룩 스프레이의 분사와 관련성이 높은 것으로 알려져 있다. Reif 등 [12]은 담배를 피우는 환경에서 사육된 개(n = 103)가 그렇지 않은 개(n = 378)에 비하여 비강 종양의 발생 빈도가 높음을 역학적으로 증명한 바 있다. 본 증례의 경우 단두종에 해당하는 요크셔테리어로 주로 실내에서 사육되었고, 축주의 가족 중 담배를 피우는 사람이 있어 오랜 기간 담배 연기가 있는 환경에서 사육되었던 점이 일정 정도 종양 발생과 관련성이 있을 것으로 추측된다.

개에서 비강 종양은 발생율은 낮으나 약 80% 정도의 예가 악성종양이고, 그 중 60-75%는 상피 유래이고 나머지 25-40% 정도는 간질 유래 종양으로 알려져 있으며 매우 느린 성장 속도를 가지는 특징을 가지고 있다 [5, 13]. 초기에는 편측성 또는 양측성 비루를 보이다가 혈액이 섞이며 재채기와 호흡곤란을 보이고, 점차 상악 또는 두개골로 파급되어 안면부의 변형을 유발한다. 때로 중추신경계의 손상을 초래하여 행동의 변화, 발작, 운동실조, 맹목 등의 신경증상을 나타내는 경우도 있다. 본 증례의 경우 콧등의 종창이 발생한 후 안락사까지 약 15개월 정도의 오랜 기간이 소요되었고, 항암제를 투여함에도 불구하고 간헐적인 발작 등의 신경증상을 나타내어 안락사를 하였다.

비강 종양이 발생한 개는 일반적으로 장기간 생존이 드물며 평균 생존 기간이 치료방법에 따라 5-23개월 정도 밖에 되지 않는다 [8]. 치료법으로는 방사선 치료, 외과적 치료, 약물치료를 들 수 있다. 외과적인 비절개술은 종양 조직의 부피 축소에는 효과가 있으나 생존기간을 연장시킬 수는 없다. 따라서 수술적인 제거술과 함께 방사선 치료를 병행하면 생존기간을 다소 연장할 수 있다 [4, 7].

비강 및 부비강의 종양을 진단하기 위해서는 임상증상 관찰, 생검을 통한 병리조직학적 관찰, X-선 검사 및 컴퓨터 단층촬영 등이 활용되고 있다 [1, 2, 8]. 특히 컴퓨터 단층촬영의 경우 종양의 정확한 위치를 알려주고 인근 조직으로의 침습 여부도 알 수 있어 매우 유용한 진단법으로 알려져 있다. 본 예의 경우 최초 내원 시 천자 배농에 의한 세포학적 변화만을 관찰하였기 때문에 치료 시기가 늦어진 것으로 판단된다. 따라서 비강이나 부비강 뿐 만 아니라 다른 장기에서도 종양성 질병이 의심되는 경우에는 첨단 장비를 통한 검사와 더불어 생검을 통한 병리조직학적 검사가 병행되어 신속한 진단을 내리고, 적절한 치료 방법을 강구함으로써 환축의 생명연장 효과를 볼 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

단두종에 해당하는 10년령 암컷 요크셔테리어가 지속적인 콧등의 종창과 혈액이 함유된 비루 증상을 보여 내원하였다. 2회에 걸친 종괴 제거술을 실시하고, 대증치료 및 항암치료에 대한 반응이 없고 발작 증상도 동반되어 예후가 불량한 관계로 안락사를 하였다. 콧등에서 제거한 종괴에 육안검사, 병리조직학적검사 및 면역조직화학 검사를 실시한 결과 이행암종으로 최종진단되었다. 이는 개의 비강에서 원발한 이행암종으로 국내에서는 최초의 보고로 사료된다.

참고문헌

1. **권정국, 송경진, 이기창, 이희천, 최민철.** 개의 비강 편평상피세포종의 컴퓨터단층촬영상의 특징. 한국임상수의학회지 2003, **20**, 399-402.
2. **정주현, 장진화, 오선경, 김경민, 이성옥, 이정민, 김학상, 윤정희, 최민철.** 개에서 비강 샘암종의 영상 진단 증례. 한국임상수의학회지 2006, **23**, 355-360.
3. **최을수, 김민규, 윤화영, 이창우.** 개 원발성 비강내 전염성 성병성 종양 예. 한국임상수의학회지 2002, **19**,

360-362.

4. **홍성혁, 김명철.** CT 진단 후 비절개술 및 방사선요법으로 치료한 개의 비강 선암의 발생례. 한국임상수의학회지 2002, **19**, 256-259.
5. **Caswell JL, Williams KJ.** Respiratory system. In: Maxie MG, Jubb KVF, Palmer N (eds.). Pathology of Domestic Animals. 5th ed. pp. 535-537, Elsevier, Edinburgh, 2007.
6. **Confer AW, DePaoli A.** Primary neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx in the dog. A report of 16 cases from the files of the AFIP. Vet Pathol 1978, **15**, 18-30.
7. **Correa SS, Mauldin GN, Mauldin GE, Patnaik AK.** Efficacy of cobalt-60 radiation therapy for the treatment of nasal cavity nonkeratinizing squamous cell carcinoma in the dog. J Am Anim Hosp Assoc 2003, **39**, 86-89.
8. **Forrest LJ.** The cranial and nasal cavity: Canine and feline. In: Thrall DE (ed.). Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. 5th ed. pp. 119-141, Elsevier, St. Louis, 2007.
9. **Franchi A, Moroni M, Massi D, Paglierani M, Santucci M.** Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and nonkeratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. Am J Surg Pathol 2002, **26**, 1597-1604.
10. **Harkema JR, Carey SA, Wagner JG.** The nose revisited: A brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. Toxicol Pathol 2006, **34**, 252-269.
11. **Madewell BR, Priester WA, Gillette EL, Snyder SP.** Neoplasms of the nasal passages and paranasal sinuses in domesticated animals as reported by 13 veterinary colleges. Am J Vet Res 1976, **37**, 851-856.
12. **Reif JS, Bruns C, Lower KS.** Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. Am J Epidemiol 1998, **147**, 488-492.
13. **Wilson DW, Dungworth DL.** Tumors of the respiratory tract. In: Meuten DJ (ed.). Tumors in Domestic Animals. 4th ed. pp. 365-373, Iowa State University Press, Ames, 2002.