

## 뇌척수액의 세포병리

순천향대학교병원 병리과

진 소 영

### Cytologic Findings of Cerebrospinal Fluid

So-Young Jin, M.D.

Department of Pathology, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

논문접수 : 2008년 8월 13일

논문수정 : 2008년 8월 18일

게재승인 : 2008년 8월 25일

책임저자 : 진 소 영

주 소 : (140-743) 서울 용산구 대사관길 22

순천향대학교병원 병리과

전 화 : 02-709-9424

팩 스 : 02-790-5820

E-mail address : jin0924@hosp.sch.ac.kr

Cerebrospinal fluid (CSF) cytology is based on the cytopathologic findings of other body fluids. However, CSF's cytologic features are less familiar to physicians than are those of the other body fluid's cytology because of the small number of cases. The low overall diagnostic accuracy and the presence of false positivity still remain as problems. The incidence of lymphoreticular malignancies and metastatic carcinomas are rather higher than that of primary brain tumors. In this review, the characteristic cytologic findings of conventional CSF cytology are reviewed along with a brief note on the technical preparation and diagnostic pitfalls.

(*Korean J Cytopathol* 2008;19(2):86-98)

**Key Words** : Cerebrospinal fluid, Cytology, Diagnostic pitfalls

## 서 론

뇌척수액 세포검사는 19세기초 Dufour가 악성 세포를 처음 발견한 이후 시작되었으나 반세기가 지난 후에야 세포검사가 활발히 이루어지고 1960년대에 이르러 뇌척수액 세포학의 틀이 마련되었으며<sup>1-3</sup> 80년대초에 10년간 12,026예의 뇌척수액 세포검사를 대상으로 광범위 분석한 연구가 발표되었다.<sup>4</sup> 이전에는 중추신경계로 암이 전이하면 치료가 불가능한 것으로 간주하였으나 최신 진단 및 치료법의 향상으로 이런 상황에서도 생명을 연장할 수 있는 길이 열림으로써 현재는 뇌척수액 세포검사를 통한 정확한 진단은 환자에게 매우 중요한 일이다.

뇌척수액 세포검사는 세포도가 낮다는 것이 단점인데

이러한 문제점도 막여과법 및 세포원심분리기의 도입으로 많이 해소되었으며 최근 액상세포검사의 적용도 증가하고 있는 추세이다. 또한 일차 종양의 검출율이 낮은 단점을 보완하기 위해 뇌실액을 채취하여 검사하거나,<sup>3</sup> 직접 종양에 바늘을 삽입하여 적극적으로 종양의 미세조각을 얻어 squash, 압착도말, 및 세침흡인 세포검사 등 검사법을 활용함으로써 진단율을 높이고자 한다. 본 논문에서는 원발 종양 조각을 얻어 시행한 세포검사를 제외하고 아무런 조작없이 얻은 뇌척수액의 세포검사만을 대상으로 살펴보고록 하겠다.

뇌척수액은 순환혈액이 맥락막층을 통해 여과되어 생성된다. 이때 순환 혈액이 여과되는 과정은 혈액뇌장벽이라는 매우 선택적이고 효과적인 장벽을 거치게 된다. 즉 대부

분의 독성물질은 통과시키지 않으며 세포성분도 극소수의 단핵구 또는 림프구를 제외하고는 통과시키지 않는다. 그러므로 물론 적혈구도 통과할 수 없다. 따라서 외상 천자가 아닌 경우라면 정상 조건에서 뇌척수액 내 적혈구가 출현한다면 비정상적으로 간주하여야 한다. 뇌척수액의 유출은 뇌수막의 지주막과립을 통해 이루어진다. 생성과 유출의 평형이 잘 이루어지기 때문에 뇌척수액의 양은 소아에서는 약 10~60 mL, 성인에서는 90~150 mL로 항상 일정하게 유지된다. 뇌척수액의 분포는 뇌에서는 뇌실과 지주막하강으로부터 거대뇌수조를 거쳐 미추의 중간부위까지 넓게 걸쳐 있다. 지주막은 뇌실질과 밀착되어 있는 연질막과 달리 뇌 고랑을 따라 들어가지 않고 뇌 바깥운곽을 따라 싸고있어 뇌척수액이 원활하게 순환할 수 있게 해준다.

뇌척수액 세포검사의 적응증을 열거하면 다음과 같다. 즉 암환자의 신경계 파급여부 확인, 후천성 면역결핍질환, 중추신경계의 공간점유병변의 확인, 백혈병과 악성 림프종을 비롯한 혈액종양, 소세포암종, 감염질환, 기타 출혈, 경색, 변성질환, 미엘린소실질환, 치료반응의 추적관찰, 그 외 골수이식후 추적관찰 중 이식후 잔류암을 확인하거나 이식후 감염 또는 만성 EBV 감염이나 이식후림프종식질환 등 새로운 악성 종양의 출현을 확인하기 위해서 시행할 수 있다.

뇌척수액 세포검사의 진단정확도는 그리 높지 않다. 일차 뇌종양 연구에서는 수술 전에는 15.3%에 불과하나 수술 시행한 뇌척수액 세포검사는 40%로 상승하여 수술 후 뇌척수액 세포검사의 진단율이 훨씬 높았으며 이중에서도 수모세포종 환자에서는 91%의 정확도를 보였다고 하였다.<sup>5</sup> 전체 종양을 대상으로 한 연구에서는<sup>6</sup> 일차종양은 32.2%, 전이종양은 53.3%였으며 유방암이 가장 많았으며 폐암이 다음으로 많았다고 하였다. 또 다른 연구에서는 뇌척수액 세포검사를 반복 시행할 경우 진단정확도가 45%에서 80%로 증가하였다고 하면서 전이암종이 의심될 때는 반복검사가 필수적이라고 강조하였다.<sup>7</sup> 또 다른 뇌척수액 세포검사의 진단정확도를 낮추는 원인은 위양성율이다. 암종의 광범위 수막전이 있을 때 약 2/3에서 뇌척수액 세포검사로 암세포의 검출이 가능하지만 위양성율도 2.6%라고 보고하였다.<sup>8</sup> 주로 감염시 출현하는 여러 커다란 림프계세포를 만성 림프구 백혈병으로 오인하는 등 악성 림프종이나 백혈병으로 잘못 판독하는 경우이다.<sup>9</sup>

## 뇌척수액의 세포학

### 1. 검체 채취 및 표본 제작

뇌척수액 검체는 다른 세포검체보다 더욱 취급이 중요하다. 뇌척수액은 대부분 세 번째 또는 네 번째 요추 부위에서 척추 천자를 통해서 얻는다. 왜냐하면 척추 천자시 가장 유의해야 할 사항이 척수 손상인데 척수는 첫 번째 또는 두 번째 요추까지만 존재하므로 그 아래인 세 번째 또는 네 번째 요추 수준에서 천자를 하면 척수를 건드리지 않고 안전하게 뇌척수액을 얻을 수 있기 때문이다. 척추 천자 외에도 원발 뇌종양을 확인하기 위해서 거대 뇌수조 또는 뇌실을 통해서도 시행할 수 있다.<sup>3</sup> 성인에서는 대부분 수술시 burr hole을 통해 채취하며 원발 뇌종양 부위로 직접 세침 흡인 세포검사를 시행하기도 한다. 유아 시기에서는 솟구멍(fontanelle)이 열려있으므로 수술을 통하지 않고 직접 뇌척수액을 얻을 수 있다. 이때 얻는 검체의 양은 10 mL 이하로 많지 않다. 그러므로 더욱 유의하여 검체를 다룰 필요가 있다. 세포원심분리기를 이용시 1000rpm을 넘지 않도록 주의해야 세포가 뒤틀리거나 납작해지는 등 세포의 형태가 왜곡되는 것을 줄일 수 있다.<sup>10</sup> 다른 체액에 비해 특히 자가용해가 속히 일어나므로 항상 채취 후 30분 이내의 신선 검체를 이용하여 즉시 표본을 제작하여야 하며 검체 이동으로 시간이 지체되게 되면 진단적인 세포가 있더라도 자가용해가 일어나 판독을 할 수 없게 된다. 만약 피치 못한 사정으로 검체표본 제작이 지연되는 경우라면 20% 알부민용액을 첨가한 동량의 식염수를 혼합하면 상온에서 24시간까지 보존이 가능하다.<sup>11</sup>

뇌척수액을 접수하자마자 즉시 양, 색, 투명도를 기록하고 세포수집을 위해 막여과 또는 세포원심분리기 등을 통해 세포를 수집한다. 최근 액상세포검사를 적용하기도 하는데 액상세포검사의 제작방법에 따라 그 평가는 다양하다. 염색은 통상염색과 더불어 항상 공기건조도말표본을 이용하여 Giemsa 염색을 동시에 시행한다. 왜냐하면 림프종과 백혈병 및 소원형세포종양 균을 감별해야 할 필요가 많으며 세포도가 낮을 경우라도 통상염색보다 공기건조도말에서 세포가 커지고 염색질 양상을 관찰하기 쉬우므로 균이 1000배 시야로 관찰하지 않더라도 비정상 세포 검출이 보다 용이하기 때문이다. 유세포분석, 면역세포화학염색, 기타 분자생물기법, 및 전자현미경검사 등 추가 검사를 모두 적용할 수 있으며, 타 세포검체에 비해 다른 세포성분

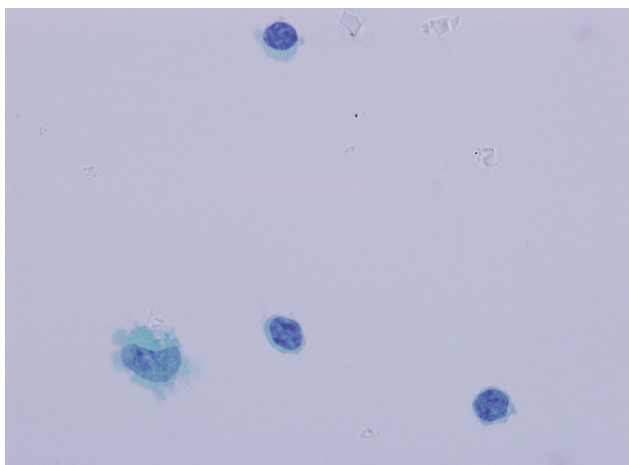


Fig. 1. Normal cells of cerebrospinal fluid. Few lymphocytes and a monocyte are seen (Papanicolaou stain).

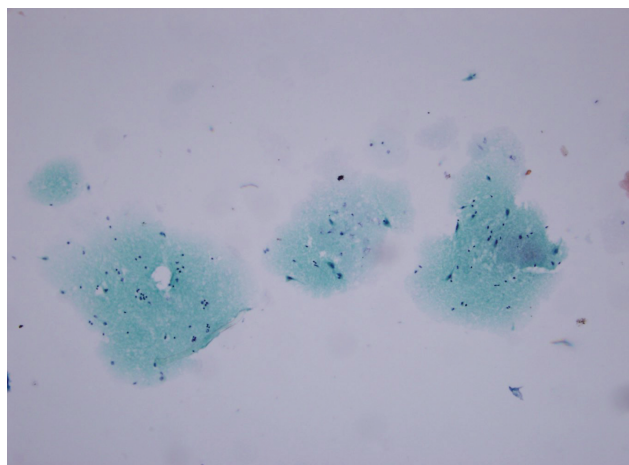


Fig. 2. Astrocytes as normal contaminants. Three microfragments of glial tissue are found in the ventricular fluid obtained during operation (Papanicolaou stain).

이 적고 진단적인 중앙세포 비율이 높으므로 검사결과에 대한 신뢰도는 상대적으로 높을 수 있다.

## II. 정상 뇌척수액

뇌척수액은 수정같이 맑은 액체로서 세포성분은 거의 없어서 극소수의 단핵세포가 보일뿐이다(Fig. 1). 화학검사를 시행하면 당과 단백 수치도 혈청보다 낮다.

정상 세포성분은 단핵구과 림프구로서 세포도는 신생아가  $10.17 \pm 8.45$  개/mm<sup>3</sup>로서 성인보다( $2.59 \pm 1.73$  cells/mm<sup>3</sup>) 높다. 단핵구는 성인보다 신생아에서 더 많은데 림프구보다 세포질의 양도 중등도이며 핵이 크고 염색질이 연하며 핵윤곽이 뚜렷하다. 단핵구 외 세포성분으로서의 맥락막세포와 상의세포, 지주막세포, 뇌실막세포, 별아교세포(Fig. 2), 수막세포, 추체 기원의 골수세포, 추간연골 기원의 연골세포, 수핵 기원의 척삭세포, 피부 기원의 편평세포 및 무핵각질 등이 혼입될 수 있다. 비세포성분으로서 아밀로이드 유사체(corpora amylacea), 전분과립결정 등이 출현할 수 있다.

## III. 양성 질환

모든 수막염 및 양성 질환에서 세포도가 증가한다. 이때 세포의 단백질과 당 성분 변화도 함께 나타난다. 정상에서 볼

수 있는 세포라도 수가 증가하였다면 비정상적으로 간주하여야 한다. 결핵 수막염이나 바이러스 수막염 등에서는 림프구와 단핵구가 증가하며 소림프구 외에도 대림프구, 면역모세포까지 다양한 종류의 림프구가 섞여 출현한다. 조직구는 자극을 받으면 정상 크기의 2배까지 증가할 수 있으므로 간혹 전이암종세포로 오인할 수 있다. 세포질 내 적혈구, 헤모시데린, 지방 및 당단백 성분 등을 다양하게 함유하고 있을 수 있으며 이러한 세포질 내 성분은 Giemsa 염색에서 더욱 쉽게 확인할 수 있다. 다형백혈구는 정상에서 혈액뇌장벽을 통과할 수 없는 세포이므로 수와 관계없이 한 개라도 보인다면 급성 염증으로 간주하여야 한다. 호산구는 기생충감염이나 외상, 암종 등에서 출현할 수 있다. 적혈구는 정상적으로 혈액뇌장벽을 통과하지 못하는 세포이므로 적혈구가 있다는 것은 외상 또는 뇌출혈 등을 의심하여야 한다. 그러나 실제 임상에서 가장 흔히 접하는 것은 뇌척수액 천자시 초래된 외상으로 인한 것이다. 출혈이 일어난 후 시간이 경과하면 헤모시데린이 나타난다. 출혈 후 1주경부터 출현하기 시작하여 4~6주에 양이 증가하고 서서히 양이 감소하여 15~17주까지 나타난다. 형질세포는 한 개라도 보이면 비정상적으로 판독하여야 하며, 원인으로서는 신경질환, 만성 염증, 형질세포골수종, 및 신경매독 등이 있다.

**척수조영술** : 대식세포가 출현하며 세포크기는 크고 핵은 둥글거나 콩팥모양이며 세포질 내 공포를 함유하고 황색 조영물질을 탐식하기도 한다.

**급성 세균 수막염** : 원인균은 Neisseria meningitidis,



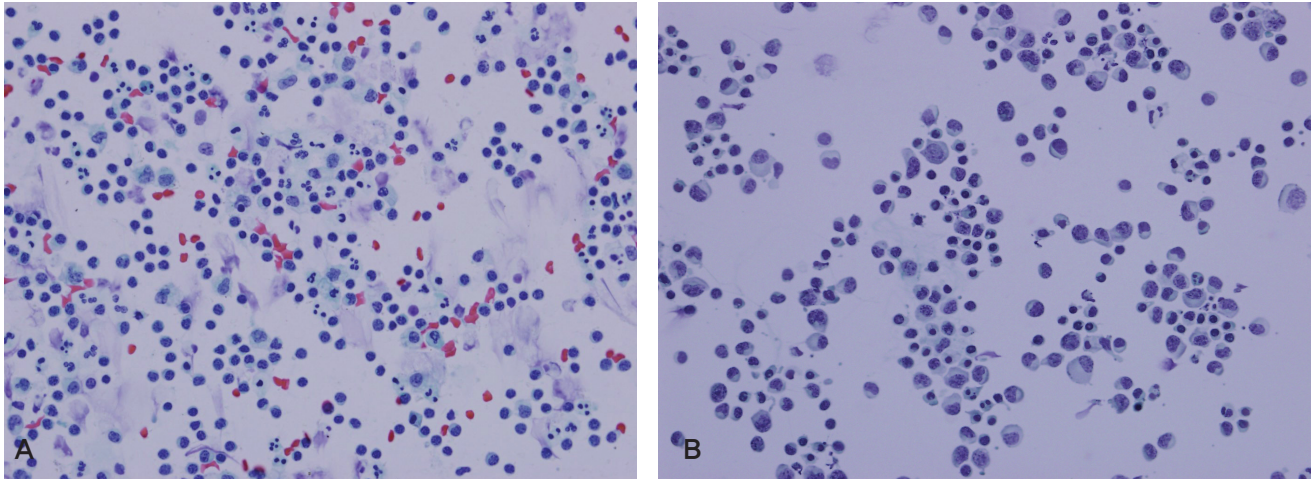


Fig. 3. Meningitis. The cell components consist of heterogenous mixed population of small and large lymphocytes, histiocytes, and polymorphous leukocytes in viral(A) and tuberculous(B) meningitis. (Papanicolaou stain).

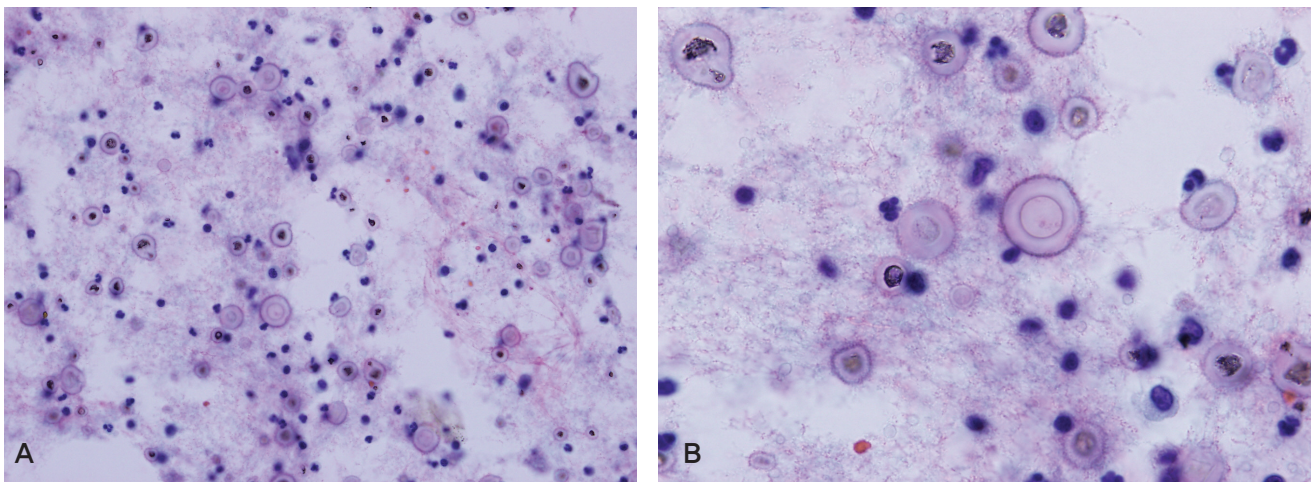


Fig. 4. Cryptococcosis. A few round fungal organisms with thick mucous capsule are noted in the inflammatory background. (A&B Papanicolaou stain).

Haemophilus influenzae, Pneumococci 등이 흔하다. 연령군에 따라 호발균이 다른데 신생아는 E. coli, 유아나 노령에서는 Pneumococcus, 청소년기에는 meningococcus가 차지한다. 세포소견은 다수의 중성구가 출현하며 당은 감소하고 단백성분은 증가하게 된다.

**바이러스 수막염 및 뇌수막염** : 바이러스 감염시 일반 세균 감염과 달리 단핵세포가 주를 이루는 것이 특징이지만 초기 1~2일에는 중성구가 출현한다(Fig. 3A). 이후 중성구는 활성림프구와 형질세포로 대체되고 단핵구 및 대식세포 수가 증가하게 된다. 헤르페스 바이러스 감염시 세포도가 가장 낮으며 콕사키 바이러스에서 세포도가 가장 높다. 헤르페스 바이러스 감염시 출혈피사와 더불어 바이러스 감

염된 세포 핵 내 특징적인 바이러스봉입체를 관찰할 수 있다.

**결핵** : 세포도가 증가하며 초기에는 중성구가 출현할 수 있으나 이후 활성 림프구, 형질세포 및 대식세포로 대체되며 특징적인 상피모양세포나 다핵거대세포의 출현은 매우 드물다(Fig. 3B).

**진균 수막염** : Cryptococcus neoformans가 진균 수막염의 가장 흔한 원인을 차지한다. 균체는 둥글거나 타원형 또는 눈물방울 모양을 띤다. 크기는 직경 4~15 $\mu$ m로서 두꺼운 점액 피막을 갖는 것이 특징이다(Fig. 4). 확진은 mucicarmine, PAS, silver 염색 등 특수염색을 시행할 수 있으며 india ink 검사로 쉽게 균체를 확인할 수 있다. 타

수막염에 비해 세포변화가 미약하기 때문에 간혹 척추 천자시 사용한 장갑으로부터 떨어져 나온 전분 가루를 cryptococcus 균체로 오인할 수 있다(Fig. 13A). 그러나 전분결정은 균체보다 더 크고 중심밀도가 있다. 더욱 뚜렷한 감별점은 cryptococcus 균체는 짝이 돌아나듯이 분지를 하는 모습을 찾을 수 있으나 전분결정은 항상 하나의 둥근 구조이며, 특수염색을 시행하여 균체 피막의 짐액성분을 확인한다면 확진이 가능하다. 효모균 감염시 균체가 아밀로이드 유사체와 유사할 수 있어 감별이 필요하다. 기타 진균감염으로서 mucormycosis, aspergillosis 등이 있을 수 있다.

#### IV. 악성 질환

뇌의 악성 종양이 있더라도 지주막하강 및 뇌실강 내로 암세포가 파급되어야만 뇌척수액 세포검사로 진단이 가능하게 된다. 소아 및 청소년기에서 악성 세포 발견율은 소아 및 청소년기에 8%, 성인의 5%에 해당한다고 한다.<sup>12</sup> 뇌척수액 세포검사에서 종양세포를 발견하는 일반 원칙은 첫째 정상에서 볼 수 있는 세포인가를 확인하고 둘째 출현 세포가 어떤 특정 종양세포유형은 아닌가 생각하고, 셋째 악성 세포의 특징을 보이는가, 즉 세포가 크고, 핵도 크며, 핵세포질비가 증가하고, 다수의 핵, 커다란 핵소체, 핵 대소부동증, 세포분열수 증가 등 소견을 확인해야한다.<sup>1</sup> 통상 세포도는 매우 낮으나 악성 림프종 또는 백혈병, 원발 수막육종, 수막암종 등에서는 세포도가 높다.

##### 1. 일차 중추신경계 종양

원발 뇌종양은 뇌 심부에 위치하므로 좀처럼 뇌척수액 내로 떨어져 나오지 않는다. 또한 수모세포종이나 소아 뇌종양 등을 제외하고는 좀처럼 수막을 침범하지 않으므로 뇌척수액 세포검사로 검출될 가능성은 매우 낮다. 분화가 좋지 않은 고등급 암세포가 출현할 경우는 진단하기 쉬우나 간혹 분화가 좋은 저등급 별아교세포종 또는 맥락막종 종양, 상의세포종 등은 종양세포가 떨어져 나오더라도 비정형이 없어 정상 세포로 간과할 가능성이 있으므로 유의하여야 한다. 뇌척수액 세포검사에 출현하는 일차 중추신경계 종양의 빈도를 보고한 최근 연구에서도 가장 흔한 것은 수모세포종이었으며 다음으로 다형아교모세포종이었다.<sup>13</sup>

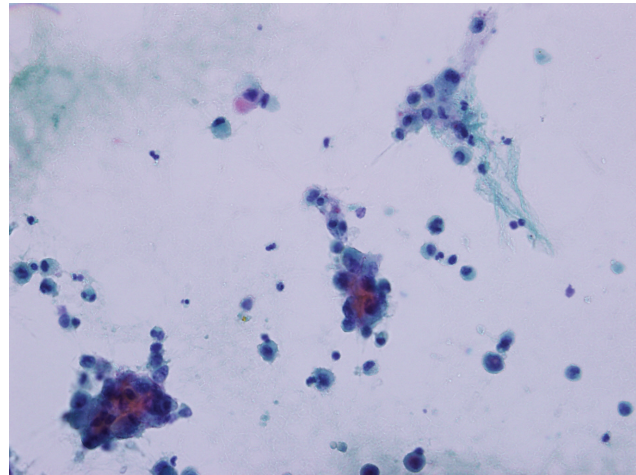


Fig. 5. Glioblastoma multiforme. Many single cells and clusters of large atypical cells are present with fragment of fibrillary astrocytic differentiation (Papanicolaou stain).

별아교세포종 및 다형아교모세포종 : 저등급 별아교세포종은 세포도가 낮고 단독세포로 출현한다. 세포는 방추형이며 간혹 별모양이다. 핵은 크지않고 염색질은 투명하며 세포경계가 불분명하고 세포질은 도말방향을 따라 끌려 보인다. 양성 뇌 파괴병변에서는 유사 세포가 나타날 수 있으므로 진단시 주의하여야 한다. 고등급 별아교세포종은 세포도가 중등도이며 세포가 크고 세포돌기는 소실되어 둥근 모양이다. 세포질은 호산성 또는 투명하고 한 개의 큰 핵을 가지며 핵소체는 뚜렷하다. 다형아교모세포종에서는 고등급 별아교세포종보다 비정형이 더욱 심하며 세포도도 높다. 간혹 다핵 거대종양세포가 출현할 수 있다. 다형성과 비정형 때문에 전이암종으로 오인될 수 있는데 전이암종과 달리 군집을 형성하지 않고 단독세포로 나타나며 세포질의 양이 많고 세포경계가 불분명한 것이 차이점이다(Fig. 5).<sup>2</sup>

수모세포종 : 소아 및 청년기의 소뇌에서 발생하며 수막으로 파급을 잘 한다. 따라서 뇌척수액 세포검사에서 발견되는 두 번째로 흔한 소아 악성 종양이다. 세포소견은 세포도가 높고 종양세포의 대소부동증이 있으나 세포크기는 정상 림프구의 1.5~2배 밖에 되지 않는다. 단독세포, 소군집을 이루거나 드물게 로젯 형성을 한다. 개개 종양세포는 세포질이 극소량이며 핵은 농염되고 핵소체는 뚜렷하다(Fig. 6). 망막모세포종, 배아암종, 악성 림프종, 신경모세포종 등을 감별해야 한다. 특히 신경모세포종은 발생연령이 비슷하므로 혼돈할 수 있는데 세포질 세섬유가 없고 로젯 형성을 하는 점으로 신경모세포종과 구별된다. 백혈병과의 감별은 백혈병 세포에 비해서 다소 크고 핵이 더 농염



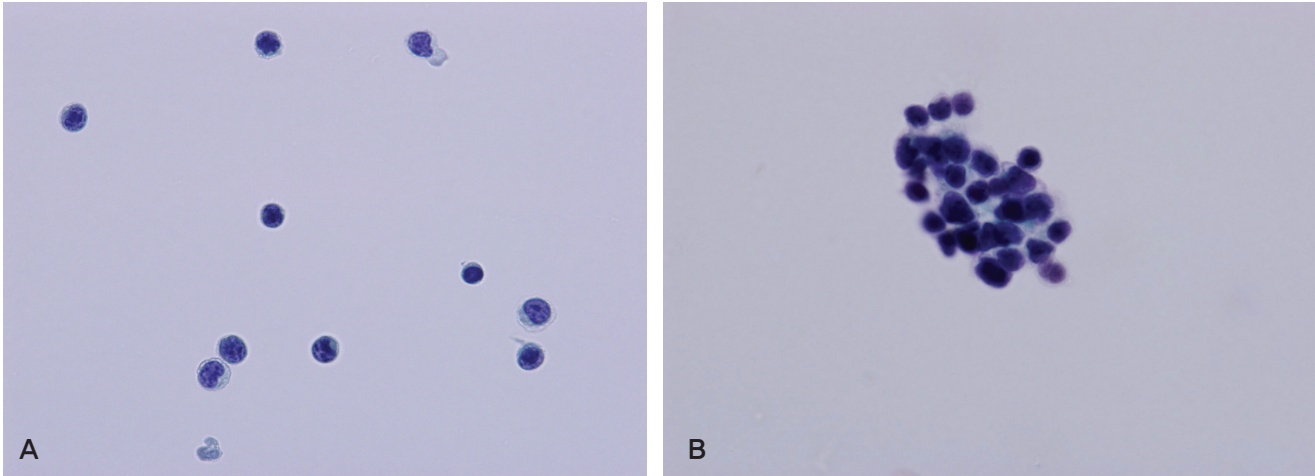


Fig. 6. Medulloblastoma. A few single cells (A) or a small cluster (B) of small round cells with hyperchromatic nuclei and small amount of cytoplasm can be found (Papanicolaou stain).

되어있다. 유사 세포소견을 갖는 세포가 성인에서 보인다면 소세포암종을 먼저 생각하여야 한다. 소원형세포종양군에 속하는 타 종양과 감별하는데 면역세포화학염색이 도움을 줄 수 있다.

**맥락막종 종양 :** 맥락막종 유두종은 응집력이 있는 상피세포군집이 유두모양 배열을 한다. 맥락막종 암종은 세포형태가 샘암종과 유사하여 전이암종과 감별하여야 한다.

**배세포종양 :** 큰 둥근세포와 함께 림프구가 혼재되어 있으며 염색질은 망상이고 핵소체는 뚜렷하다. 발생부위 때문에 송과체종을 감별하여야 한다. 송과체종은 배세포종양과 달리 림프구를 동반하지 않으며 핵소체는 작거나 불분명하고 간혹 로켓 배열을 하며 나핵으로 출현한다.

## 2. 혈액 증양

암종의 수막 전이는 말기에 나타나고 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있으나 악성 림프종, 급성 백혈병, 폐 소세포암종 등은 원발부위보다 먼저 발견되기도 하며 치료가 가능하기 때문에 정확한 진단이 매우 중요하다. 악성 림프종은 후천면역결핍질환이나 장기이식후 발생한다. 급성 백혈병은 예방 목적의 중추신경계 방사선요법이나 척수강내 항암제주입 등의 치료하지 않을 경우 급성 림프모구백혈병의 80%에서, 급성 골수백혈병의 60%가 뇌척수액에 출현한다.<sup>14</sup> 예방치료를 하더라도 급성 림프모구백혈병의 10%에서는 뇌척수액을 침범하며, 뇌척수액을 침범했다라도 증상이 없을 경우가 있으므로 뇌척수액 세포검사는 급성 백혈병 환자의 치료효과 및 추적관찰에 중요한 역할을 한다.

## 급성 백혈병

급성 림프모구 백혈병은 소아에서 빈번하고 급성 골수 백혈병은 성인에서 주로 발생한다. 백혈병세포는 정상 림프구의 약 2~4배 크기이다. 세포질은 극소량이며 투명하고 핵은 정상 림프구와 달리 염색질이 창백하다. 특징적으로 유두모양의 핵돌출이 있거나 핵소체는 크고 과분절화되어 있는 것이 특징이다(Fig. 7). 확진은 단클론성을 확인하는 것이 중요하다.

세포질이 돌출한 모양이 마치 손거울모양으로 보인다고 하여 '손거울세포'라고 불리는 특징적 세포가 있는데 (Fig. 7C) 급성 백혈병이나 악성 림프종 환자에서 자주 볼 수 있지만 감염단핵구증, 후천면역결핍질환에서의 백혈병 유사반응에서도 볼 수 있으므로 림프종이나 백혈병에만 출현하는 진단적 특이세포는 아니다. 핵의 특징은 공기건조도말표본으로 Giemsa 염색을 시행한 표본으로 잘 관찰할 수 있으며 다른 소원형세포종양을 감별하는데 도움을 주므로 항상 동시에 시행하는 것이 좋다. 그밖에 통상 세포검사 방법만으로는 진단정확도가 64%밖에 되지않던 것이 Tdt 염색을 함께 시행하면 진단정확도가 82%까지 높일 수 있으며, Tdt 염색과 1,000배 시야 검색까지 동시에 시행할 경우 85%까지 높일 수 있다고 하였다.<sup>15</sup> 수막염과 감별이 어려울 때는 CD10을 비롯한 면역표지자에 대한 면역세포화학염색이 도움을 줄 수 있다.<sup>16</sup> 또한 애매한 예에서 유세포 분석을 이용한 면역표현형을 확인하면 확진에 도움을 줄 수 있으며<sup>17</sup> 진단율을 2배 이상 높일 수 있다고 하였다.<sup>18</sup>

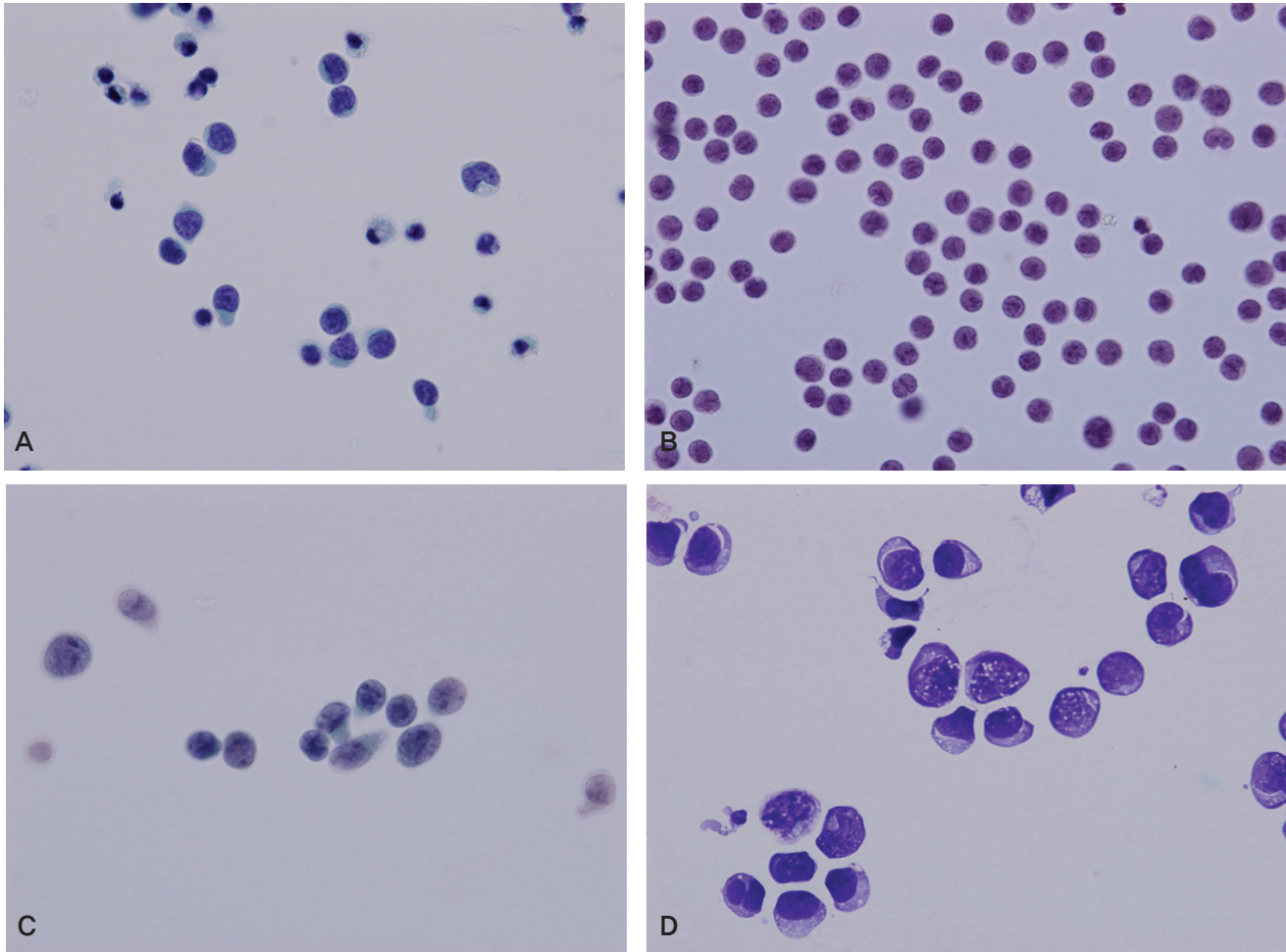


Fig. 7. Acute leukemia. Dispersed monotonous population of small lymphoblasts(A) and myeloblasts(B) demonstrate nuclear protrusion or indentation with some hand-mirror cells(C). Air dried smear highlights nuclear features of acute leukemia(D). (A-C: Papanicolaou stain D: Giemsa).

### 만성 백혈병

급성 백혈병에 비해 비정형 세포의 크기는 작고 다양하다. 만성 림프구백혈병은 50세 이상의 성인에서 발생하며 급성 백혈병에 비해 중추신경계를 드물게 침범한다. 세포 크기도 크지 않고 비정형이 적어 감염으로 인한 염증질환으로 오인하기 쉬운데 염증에서는 여러 종류의 세포가 섞여 다양한 크기인데 반해 만성 림프구백혈병은 염색질이 뭉쳐있고 세포크기가 균일하다는 점이 가장 중요한 감별점이다. 만성 골수백혈병은 크기가 크고 여러 단계의 과립구 계열의 다양한 전구세포로 구성된다. 가장 중요한 감별질환은 전이 암종이다.

### 악성 림프종

호지킨 림프종은 거의 신경계를 침범하지 않는다. 비호

지킨 림프종은 약 5%에서 신경계를 침범하며 뇌수막침윤은 약 3.7%에서 일어난다.<sup>19</sup> 대부분이 결절형이 아닌 광범위형이었으며 아형은 대부분이 조직구형 또는 저분화형이었다. 흔히 침범하는 유형은 림프모세포형, 대세포형, 버킷 림프종 등을 들 수 있다. 소세포 림프종은 백혈병 세포와 유사하다(Fig. 8A). 대세포림프종은 세포크기가 현저히 크므로 쉽게 눈에 띈다(Fig. 8B). 균상식육종은 핵굴절이 심한 대뇌주름모양의 세자리세포(Sezary cells)가 특징이다.

### 3. 전이 암종

전이 암종은 전체 뇌종양의 약 20~40%를 차지한다. 이미 뇌척수액을 침범한 경우는 대부분 완치가 불가능하다. 그러므로 뇌척수액 세포검사로 전이암종을 진단하고



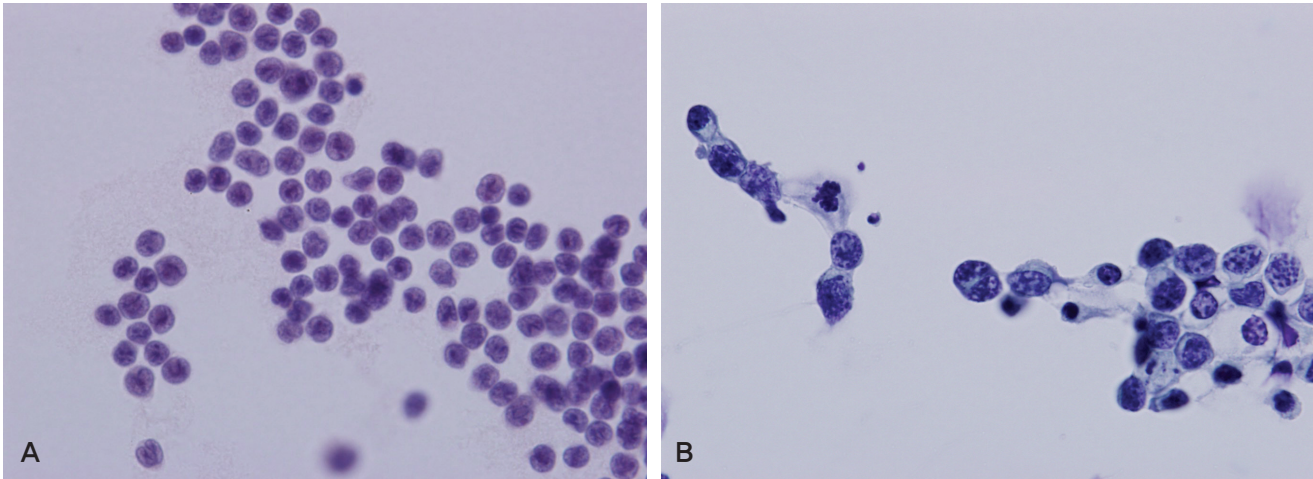


Fig. 8. Malignant lymphoma, Monotonous small atypical lymphoid cells are scattered with similar nuclear features of leukemic cells such as papillary protrusion or indentation(A). Large atypical cells with prominent nucleoli are dispersed with occasional mitotic figures(B). (Papanicloaou stain).

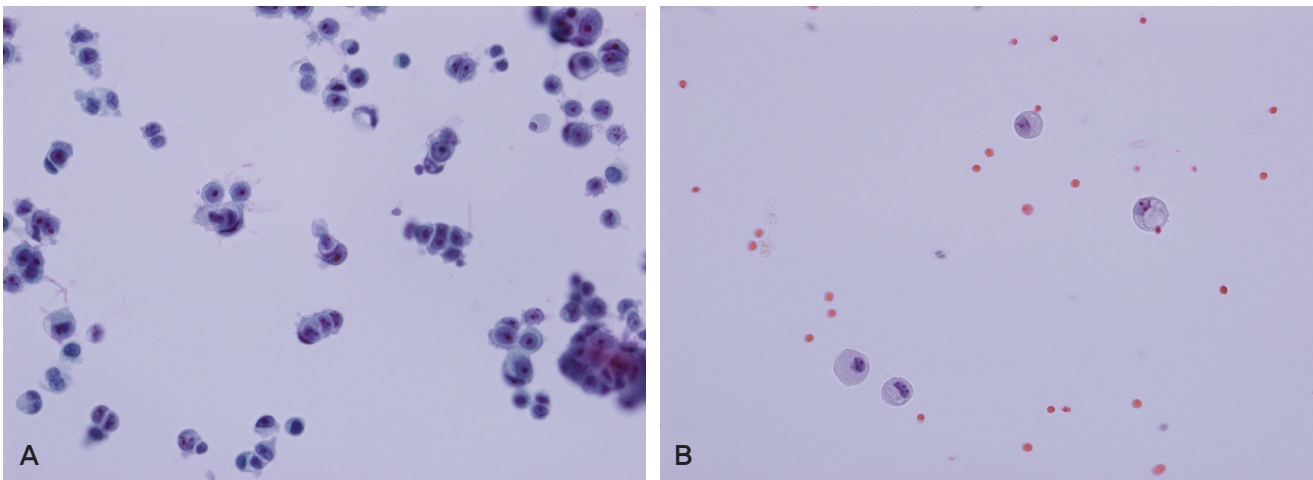


Fig. 9. Breast cancer, A number of single cells and clusters or cords of small and large atypical cells with prominent nucleoli are noted, consistent with ductal carcinoma(A). Few small round tumor cells with intracytoplasmic lumen are seen, consistent with lobular carcinoma(B). (Papanicloaou stain).

치료하려는 궁극적인 목적은 완치가 불가능하므로 단기간 호전을 기대하고 삶의 질을 향상시키기 위함이다. 전이양상, 원발부위, 종양의 유형에 따라 세포소견이 다양하므로 임상 정보가 중요하다. 전이 암종이라도 암종세포의 수가 많지 않을 경우는 림프구와 대식세포의 반응 증식을 동반하여 정상보다 크기가 증가하여 전이 암종세포를 반응 림프계열세포로 간과할 수 있으므로 주의깊게 관찰하여야 한다.

원발 기원장기는 모든 보고에서 남자는 폐암이 25~40%로 가장 많으며 여자에서는 유방암이 15~20%로 가장 많다.<sup>20,21</sup> 그 외 장기는 보고마다 빈도가 다양하나 자주

전이가 일어날 수 있는 원발장기는 위, 대장, 신장, 췌장, 피부 등을 들 수 있다. 그러나 최근 코호트 연구에 따르면 암종의 뇌전이는 약 8.5% 빈도로 일어나며 이중 폐, 신장, 피부, 유방 순으로서 이전보다 유방암의 순위가 낮아졌다고 하므로<sup>22</sup> 원발장기의 순위는 절대적인 것은 아니다. 때로 원발부위보다 뇌척수액에 전이한 암종이 먼저 발견되기도 하는데 이중에는 폐 소세포암종, 위 또는 췌장의 샘암종, 및 용모막암종 등이 있다. 적절한 면역표지자를 적용하면 원발장기의 추정 및 세포유형을 진단하는데 큰 도움을 받을 수 있다.<sup>23</sup>

일반 세포소견은 다른 체강액의 세포학에 비해 진단이



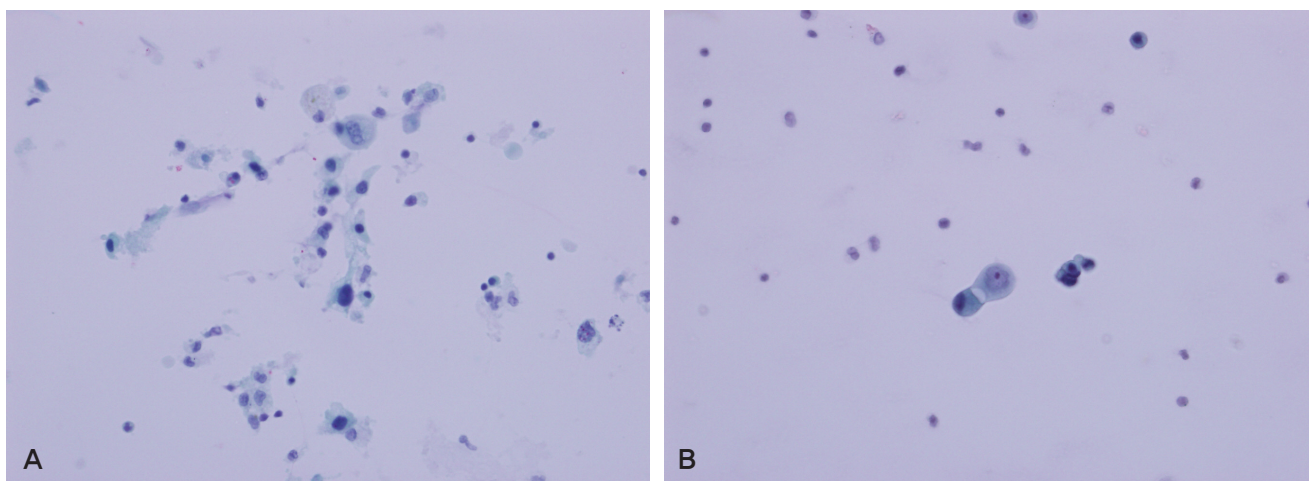


Fig. 10. Squamous cell carcinoma of lung. Ovoid to spindle tumor cells with occasional pyknotic nuclei are present in the background of tumor diathesis (A). Rounded tumor cells with distinct intercellular junction are found (B). (Papanicolaou stain).

쉽지 않다. 첫째, 다른 체강액 내 전이된 암종세포에 비해 크기가 작고 세포대소부동증이나 다형성도 심하지 않다.<sup>20</sup> 둘째, 체강액 내 전이 암종보다 군집형성이 미약하고 단독 세포로 출현하여 비종양세포성분과 혼돈할 수 있다. 셋째, 세포기원에 관계없이 둥근 모양을 취해 마치 샘암종 인환 세포와 유사한 모양으로 출현하므로 더욱 조직유형을 추정하기가 쉽지 않다(Fig. 10B). 비종양성분세포와 감별은 비종양성분도 느슨한 군집을 형성하여 조직 조각과 유사한 형태를 취할 수 있으나 세포사이공간 즉 “창”이 있으며 진

정한 공통접합부는 없다는 점이 종양세포군집과는 다른 점이다. 비종양세포 중 조직구는 콩모양의 핵 모양과 핵세포 질비가 상대적으로 낮다는 점으로 종양세포와 구별할 수 있다. 이러한 세포진단의 어려움에도 불구하고 암종세포는 핵세포질비가 높고 중첩되어 핵 밀집, 진정한 상피세포군집 등 악성세포의 특징을 보이므로 진정한 악성 세포소견을 찾는 것이 중요하다. 흔히 접할 수 있는 전이 암종의 세포소견을 세포크기 및 다형성과 핵의 특징 등을 중심으로 정리한 것을 참고하기 바란다(Table 1).

Table 1. Cytomorphologic Findings in Different Types of Metastatic Nonlymphoreticular Neoplasm

Cytologic Findings	Breast cancer	Lung Adenocarcinoma	Lung Oat cell carcinoma	Bladder cancer	Prostate cancer	Melanoma
Arrangement	Single) Clusters	Single) Clusters	Single =Clusters	Single)) Clusters	Single =Clusters	Single)) Clusters
Size(μm)	Medium 14	Largest 23	Small 9	Large 16	Medium 12	Large 17
Shape	Round	Mixed	Irregular	Round	Round	Round
Anisocytosis	Mild/Mod. 9-32	Marked 12-95	Mild 7-11	Moderate 10-27	Mild 10-18	Moderate 10-30
Multi-nucleation	no	Yes	no	no	no	Yes
Position of nucleus	Variable	Variable	Variable	Variable	Central	Eccentric
Nuclear Shape	Round)) Irregular	Round =Irregular	Round <<Irregular	Round =Irregular	Round =Irregular	Round =Irregular
Anisokaryosis	moderate	Marked	mild	moderate	mild	Marked
Nuclear membrane	Smooth	Variable	Indented	Indented	Occ. indented	Indented
Nucleoli	Moderate	Prominent	Indistinct	Indistinct	Prominent	Moderate

Modified from Ehya et al., 1981<sup>20</sup>

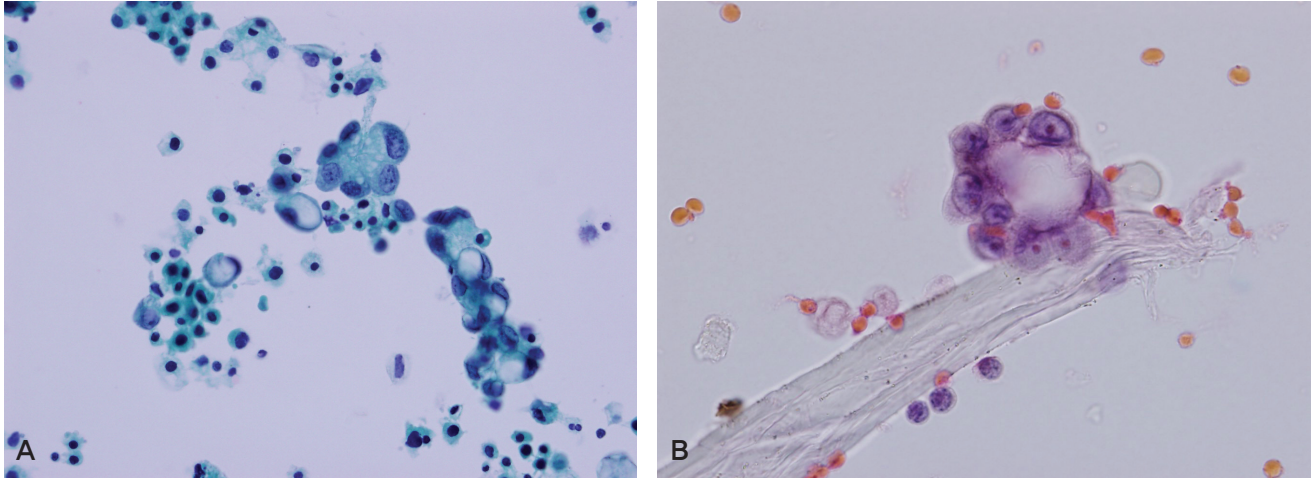


Fig. 11. Adenocarcinoma of lung. A few large clusters of adenocarcinoma cells demonstrate intracytoplasmic vacuoles and occasional acinar arrangement(A). Bronchioloalveolar carcinoma cells show a papillary cluster of bland looking tumor cells with characteristic hobnail appearance(B). (Papanicolaou stain).

### 유방암

유방암은 부검자료에 따르면 약 15~20%가 중추신경계를 침범한다. 그러나 폐암이나 악성 흑색종과 달리 원발 장기보다 먼저 발견되는 경우가 거의 없으므로<sup>20</sup> 전이하였을 시기에는 이미 임상적으로 원발 유방암에 대한 정보를 알고 있기 때문에 타 장기기원의 암종에 비해 진단에 어려움은 없다. 유방 관암종은 세포도는 중등도 또는 고도로 나타나며 배경은 염증배경으로서 대부분 림프구를 동반한다. 단단한 군집을 형성하기 보다는 단독세포 또는 느슨한 군집을 형성한다. 중앙세포는 평균  $14\mu\text{m}$  (9~32)로서 중간 크기에 해당하나 세포크기의 다양성이 있다(Fig. 9A). 세포질은 소량 또는 중등도이며 세포 가장자리로 세포질이 부풀어 오르거나 돌출되고 미세용모를 볼 수 있다. 핵은 중심에 위치하고 핵소체가 뚜렷하다. 유방 소엽암종은 세포소견이 관암종세포와 유사하나 세포크기가 작고 때로 인환세포모양을 취한다(Fig. 9B). 세포질 내 점액 공포를 함유한 표적세포의 형태로 나타나기도 한다. 그러나 공모양 군집이나 사슬모양 배열은 드물다.

### 폐암

폐암종의 전이는 미분화암종과 샘암종이 가장 흔하며 편평세포암종의 전이는 매우 드물다(Fig. 10). 샘암종은 세포도는 다양하게 나타나며 염증배경하에 림프구를 동반한다. 세포크기는 중간 또는 대형이다. 평균  $23\mu\text{m}$  (12~95)이지만 심한 대소부동증 및 다형성을 볼 수 있다. 세포배열양상은 단독세포와 함께 단단한 세포군집이 함께 나타난다(Fig. 11A). 세포질은 중간 또는 풍부하며 청색이거나 공포

를 함유한다. 핵은 중심에 있거나 한쪽으로 치우쳐 있으며 핵소체가 크고 뚜렷하다. 기관지폐포암종은 세포 비정형이나 다형성이 적으며 세포군집의 바깥쪽으로 치우쳐 핵이 존재한다(Fig. 11B). 소세포암종은 세포도는 중등도이며 염증배경하에 주로 림프구를 동반한다. 세포크기는 작고 균일하여 직경이 약  $9\mu\text{m}$  (7~11)에 해당한다. 배열은 단독 또는 소군집을 형성하고 짧은 사슬모양을 취한다(Fig. 12A). 세포질은 극소량이고 핵은 농염되고 뭉쳐있으며 핵소체가 불분명하고, 핵변조가 나타나는 것이 특징이다(Fig. 12B). 감별진단은 세포소견만으로는 중추신경계에서 발생하는 모든 원발 소원형세포종양을 감별해야하지만 소세포암종은 성인에서 나타나므로 호발연령을 참고하는 것이 가장 감별에 도움을 준다. 대세포미분화암종은 거대한 불규칙한 핵을 갖는 커다란 단독세포가 나타나고 염색질은 응집되고 핵소체는 현저하며 세포질은 적거나 중등도이고 세포경계가 분명하다. 다형아교모세포종과의 감별은 미분화암종이 다형성이 적고 세포경계가 뚜렷하며 서로 대칭적이고 둥근모양이다.

### 위암

위 샘암종은 인환세포모양을 취하는 경우가 많으며 주로 단독세포로 출현한다(Fig. 13). 핵세포질비가 높으며 핵이 한쪽으로 치우치고 농염되어 있다. 세포질 내 점액공포가 나타나며 PAS 염색으로 세포질 내 점액성분을 확인할 수 있으며 carcinoembryonic antigen에 대한 면역세포화학염색에서 양성이다. 가장 특징적인 소견은 중앙세포의 크기가 예상보다 작다는 점으로 악성 세포의 특징을 지닌



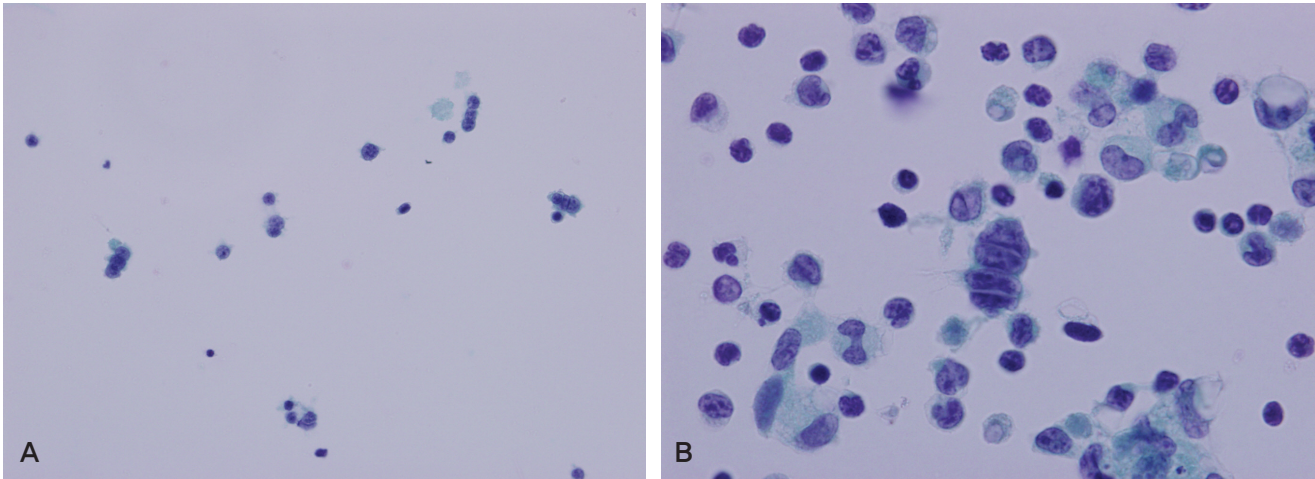


Fig. 12. Small cell carcinoma of lung. Small hyperchromatic tumor cells having hyperchromatic nucleus, scanty rim of cytoplasm, and indistinct nucleoli exhibit short cords with characteristic nuclear molding. (A&B, Papanicolaou stain).

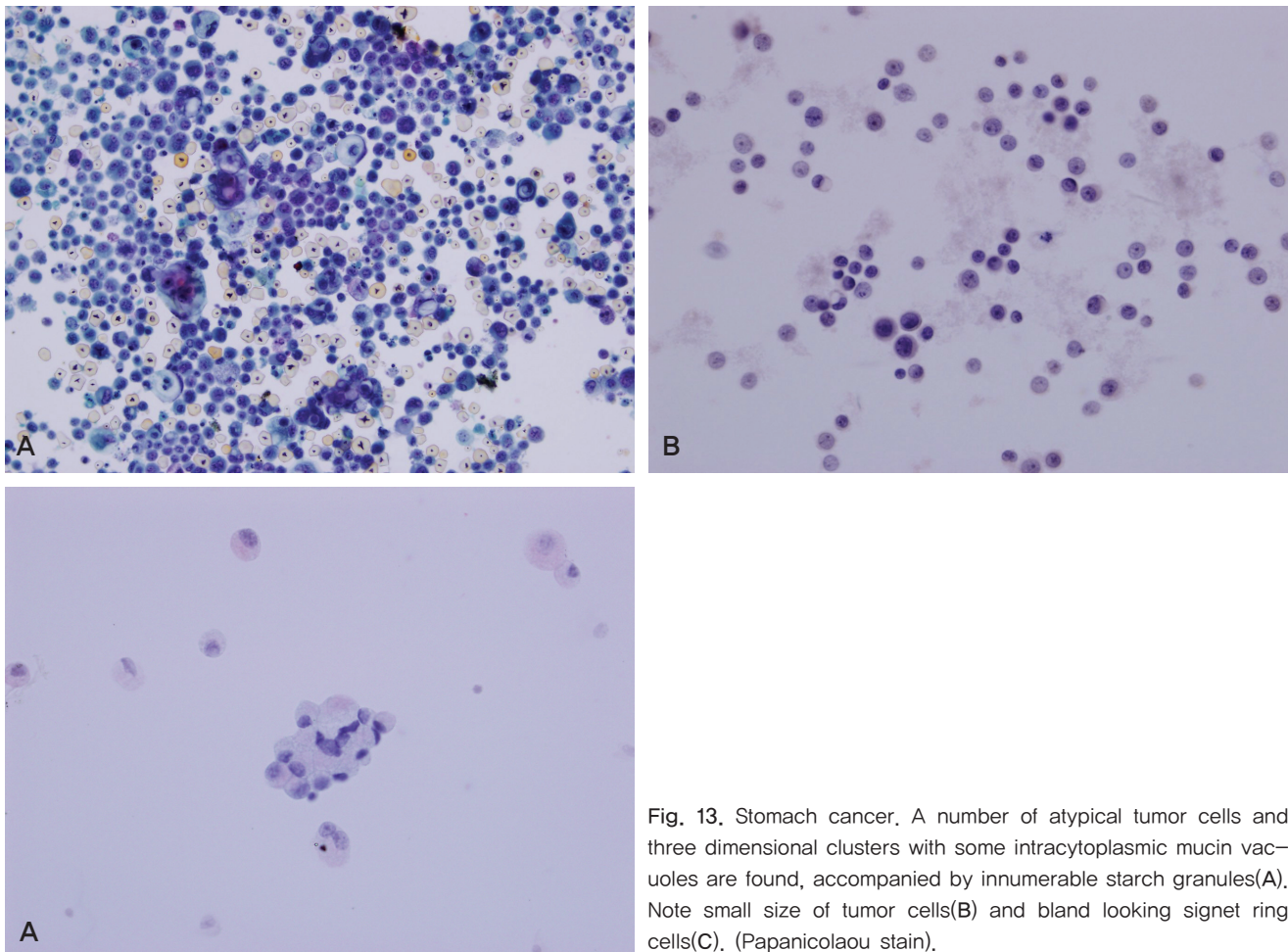


Fig. 13. Stomach cancer. A number of atypical tumor cells and three dimensional clusters with some intracytoplasmic mucin vacuoles are found, accompanied by innumerable starch granules(A). Note small size of tumor cells(B) and bland looking signet ring cells(C). (Papanicolaou stain).

작은 크기의 암종세포가 있을 때 항상 먼저 위 기원의 전이 암종의 가능성을 의심해보아야 한다.

### 악성 흑색종

악성 흑색종은 부검자료에 따르면 약 반수에서 중추신 경계를 침범한다. 세포도가 높고 염증 배경이며 림프구로 구성된다. 세포크기는 중간으로서 평균 19 $\mu$ m (10~30)이다. 심한 대소부동증을 볼 수 있다. 배열은 단독세포가 흔하나 때로 작고 느슨한 군집을 이룬다. 세포모양은 원형 또는 난원형이며 세포질의 양은 중등도이다. 세포질은 청색이며 공포는 없다. 핵은 한 개 또는 두 개이며 한쪽으로 치우쳐있고 주로 두 개일 경우가 많다. 핵의 모양은 불규칙하고 핵소체가 매우 크고 뚜렷하다. 멜라닌색소가 나타나면 진단적이나 없을 수도 있으며 멜라닌색소를 함유한 대식세포와도 감별이 필요하다.

## 결 론

뇌척수액 세포검사는 다른 체액에 비해 세포도가 낮고 특징적인 세포소견이 현저하지 않을 수 있으며, 혈액종양의 침범은 정상 및 반응 림프계열세포와 혼동할 수 있으므로 세포진단이 쉽지 않으나 일반적인 악성 세포의 특성을 갖는다는 점은 동일하다. 그러므로 신선한 검체를 이용해 표본제작의 질을 높이고 뇌척수액의 특성을 이해하여 뇌척수액 세포검사의 세포학 지식을 향상시킴으로써 진단정확도를 높일 수 있다고 생각한다.

## 감사의 말씀

본 논문을 위해 귀한 사례의 슬라이드 자료를 제공하여 주신 국립암센터 홍은경 선생님, 연세의대 이광길 선생님, 홍순원 선생님, 아주의대 임현이 선생님, 울산의대 공경엽 선생님께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Spriggs AI. Malignant cells in cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 1954;7:122-30.
2. Naylor B. Cytologic study of intracranial fluids. *Acta Cytol* 1961;5:198-202.
3. Naylor B. The cytologic diagnosis of cerebrospinal fluid. *Acta Cytol* 1964;8:141-9.
4. Bigner SH, Johnston WW. The cytopathology of cerebrospinal fluid. I. Nonneoplastic conditions, lymphoma and leukemia. *Acta Cytol* 1981;25:335-53.
5. Balhuizen JC, Bots GTAM, Schaberg AA, Bosman FT. Value of cerebrospinal fluid cytology for the diagnosis of malignancies in the central nervous system. *J Neurosurg* 1978;48:747-53.
6. Gondos B, King EB. Cerebrospinal fluid cytology: Diagnostic accuracy and comparison of different techniques. *Acta Cytol* 1976;20:542-7.
7. Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer: a clinical and pathologic study. *Arch Neurol* 1974;30:122-37.
8. Glass JP, Melamed MR, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid(CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-75.
9. Borowitz MJ, Bigner SH, Johnston WW. Diagnostic problems in the cytologic evaluation of cerebrospinal fluid for lymphoma and leukemia. *Acta Cytol* 1981;25:665-74.
10. Timperley WR. Cerebrospinal Fluid Examination and Direct Brain Preparations. In : Gray W, McKeeGT. Diagnostic Cytopathology. 2nd ed. London: Churchill-Livingston, 2003;943-54.
11. Schultenover SJ. Cerebrospinal Fluid. In : Ramzy I. Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. 2nd ed. Hong Kong: Appleton & Lange, 2001;225-36.
12. Prayson RA, Fischler DF. Cerebrospinal fluid cytology: an 11-year experience with 5951 specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:47-51.
13. Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, Jhala NC, Cangiarella JF. Cytology of primary central nervous system neoplasms in cerebrospinal fluid specimens. *Diagn Cytopathol* 2002;26:209-12.
14. Hustu HO, Aur RJA, Verzosa MS, Simone JV, Pinkel D. Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. *Cancer* 1973;32:585-97.
15. Desai K, Fallon MA, Willard-Smith D, Wilbur DC. Improving the diagnostic accuracy of cytologic cerebrospinal fluid examinations in acute lymphoblastic leukemia using high-power microscopy and terminal deoxynucleotidyl transferase determinations. *Diagn Cytopathol* 1997;16:413-9.
16. Tani E, Costa I, Svedmyr E, Skoog L. Diagnosis of lymphoma, leukemia, and metastatic tumor involvement of the cerebrospinal fluid by cytology and immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 1995;12:14-22.
17. Roma AA, Garcia A, Avagnina A, Rescia C, Elsner B. Lymphoid and myeloid neoplasms involving cerebrospinal fluid: comparison of morphologic examination and immunophenotyping by flow cytometry. *Diagn Cytopathol* 2002;27:271-5.
18. Bromberg JE, Breems dA, Kraan J, et al. CSF flow cytometry



- greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007;68:1674-9.
19. Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Bryne GE Jr, McKelvey EM. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 1979;43:390-7.
  20. Ehya H, Hajdu SI, Melamed MR. Cytopathology of nonlymphoreticular neoplasms metastatic to the central nervous system. *Acta Cytol* 1981;25:599-610.
  21. Bigner SH, Johnston WW. The cytopathology of cerebrospinal fluid. II. Metastatic cancer, meningeal carcinoma and primary central nervous system neoplasms. *Acta Cytol* 1981;25:461-79.
  22. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698-705.
  23. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. Cytodiagnosis of neoplasms of the central nervous system in cerebrospinal fluid samples with an application of selective immunostains in differentiation. *Cytopathology* 2004;15:38-43.