

개의 발가락에 발생한 전이성 악성흑색종

한규보*** · 조익현** · 김현수*** · 김휘율**

*삼성종합동물병원
**건국대학교 수의과대학
(2001년 3월 12일 게재승인)

Metastatic malignant melanoma in digit of the dog

Kyu-bo Han***, Ik-hyun Cho**, Hyun-su Kim***, Hwi-yool Kim**

*Samsung Veterinary Hospital, 684-5 Ilwon-Dong, Kangnam-Gu, Seoul 135-230, Korea

**College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

(Accepted by March 12, 2001)

Abstract : A 8-year-old, intact male Yorkshire Terrier Dog was presented with dark-black mass on the third digits of the left forelimb. Three months earlier, the dog had experienced an episode of digit amputation because of growing mass with ulcerated nodule of the same area. According to the owner, the recurrence of the mass appeared suddenly and was growing rapidly from the amputation site. The mass was more infiltrative than the first one and measured 1.5 cm in diameter. The clinical signs were anorexia, coughing, respiratory distress, exercise intolerance, cardiac murmurs, and cyanosis on the oral mucous membrane. Plain radiographic findings revealed multiple, various-sized(0.5 to 7 cm in diameter), slightly firm-nodules on the thoracic region but digital bone lysis was not seen. These lesions on the thoracic cavity were considered likely to be metastatic from the digit and the dog was naturally died after 3 weeks from the time. Histologically, the digital mass confirmed the diagnosis of metastatic malignant melanoma that was composed of round melanocytic neoplastic, anaplastic, and melanin-containing cells. This report records clinical information and gross and light microscopic features of metastatic malignant melanoma in a dog.

Key words : metastasis, malignant melanoma, digit, dog

서 론

흑색종(melanoma)은 멜라닌 생성 세포인 melanocytes 또는 melanoblasts에서 기원되며 전형적으로 갈색 또는 흑색의 궤양성 결절(ulcerated nodules)이 피부(skin), 발가락(pad), 구강점막(oral mucous membrane) 및 눈(eye)과 같이 색소가 침착하는 부위에 발생하는 종양이다^{1,2}. 특히 흑색종은 안구(intraocular), 잇몸(gingiva) 및 발톱바닥(nailbeds)에 발생하는 다른 종류의 악성종양보다 높은 발병률을 보인다^{3,7}.

흑색종은 고양이(2%)보다 개(6-8%)에서 많이 발생하고, 주로 7-14년령의 Cocker spaniel, Airedale, Boston Terriers 및 Scottish Terriers와 같은 유색품종에서 높은 발생빈도를 보인다^{1,2}. 또한 악성흑색종은 진단하는 시점

에 국소림프절을 통하여 폐나 심장으로 전이(70-90%)되어 있기 때문에 평균생존률(median survival time)이 약 12개월 정도로 예후가 매우 불량한 종양이다^{5,8}.

개의 발가락에 발생한 종양 중에서 소화관을 제외한 내부장기(폐, 심장, 간, 비장)와 잇몸 등으로 전이된 악성흑색종의 발생에 대한 보고가 거의 없는 것으로 사료되어 본 증례에 대한 임상적·육안적·조직병리학적 고찰을 보고하고자 한다.

증 례

병력

8년생 수컷 7.0 kg의 Yorkshire Terrier 종의 개가 간헐적인 기침, 노력성 배뇨 및 앞다리의 파행을 주 증상으

로 처음 내원하였다. 신체검사를 통하여 왼쪽 앞다리(left forelimb) 세 번째 발가락(third digit) 끝마디(disital phalanges)의 발톱바닥(nailbed)에 0.8×0.5 cm 크기의 궤양성 종괴를 발견하였다. 또한 주변조직은 종창되어 있었으며 발톱은 괴사소견을 보였다(Fig 1a).

한달 후 환축은 종괴를 제거하기 위하여 재차 내원하였으며, 국소침윤마취(lidocain)하에서 제 3 지골을 절단하였다. 그로부터 약 3개월 후 수술부위에 검은색 종괴가 재발하여 점차 커진다는 호소로 다시 내원하게 되었다.

신체검사 소견

환축이 세 번째 내원하였을 때 몸무게는 5.8 kg, 체온은 39.7°C였다. 새로 형성된 검은색의 종괴는 1.5×1.0 cm 정도의 크기로 얇은 피막에 의해 둘러 싸여 있었고 주변조직은 발적되어 있었다. 그리고 식욕부진, 기침, 호흡곤란, 배뇨곤란, 운동불내성, 입술점막의 청색증 및 심장 청진시 심잡음을 확인할 수 있었다.

혈액화학적 검사 및 방사선 검사 소견

혈액화학검사(Vitros DT60, Johnson & Johnson)에서 알부민(ALB)과 총 단백질(TP)의 증가를 보였으며 간효소(AST, ALT) 활성치는 정상보다 약 3배 이상 높은 수치를 보였고 신장 기능 및 전해질 수치는 정상이었다(Table 1).

단순방사선검사상 흉강의 우측 하단부를 제외한 폐 실질 대부분은 정상공기음영의 심한 소실을 보였으며, 크기가 다양한 결절성 음영이 흉강을 가득 채웠다(Fig 1b). 복부에서는 방광에 결석으로 보이는 비투과성의 음영을 확인할 수 있었으며, 발가락의 골용해(bone lysis) 소견은 관찰되지 않았다.

산소공급과 항생제 처치로 일시적으로 증상을 완화시킬 수 있었지만, 근본적인 치치가 불가능하다고 판단되었기에 환축이 심한 통증을 보이거나 호흡곤란이 있을 경우 안락사를 권유하고 귀가 조치하였다. 그로부터 20일 후 환축은 폐사하였다.

부검

환축이 폐사하고 4시간 후에 건국대학교 수의과대학

에서 부검을 실시하였다. 환축의 몸무게는 5.2 kg으로 처음 내원하였을 때보다 심한 감소를 보였다.

육안적 소견

앞발가락 종괴의 크기는 2.3×2.0 cm 정도로 최종 내원때보다 훨씬 커져 있었고(Fig 1c), 오른쪽 윗숭곳니 부위의 잇몸에서 검은색 종괴(0.8×0.4 cm)가 발견되었다(Fig 1d). 그러나 피부, 눈, 비강에서의 육안적인 병변은 확인할 수 없었다.

폐의 표면에는 다양한 크기의 검은색 또는 암갈색의 결절(0.2-7 cm)이 전반적으로 분포하였고, 병변부위의 절개시 흑갈색(dark-brown)의 점조성 물질은 폐의 실질과 경계를 이루었지만, 주변조직으로 이들 물질의 누출은 없었다. 또한 폐쪽흉막(pulmonary pleura)에 의해 둘러싸인 검은색의 결절들이 폐 실질내에 묻혀있기도 하였다(Fig 1e).

심장은 정상의 탄력보다 더 굳어져 있었고, 외관적으로 복측 및 배측 우심실 부위에 1 cm 크기의 종괴가 존재하였고, 종괴로 인한 심장의 변형을 확인할 수 있었다. 심장 절개시 근육기둥(trabecula carneae), 유두근육(papillary muscle), 삼첨판(tricuspid valve), 승모판(mitral valve), 대정맥동(sinus venarum cavarum) 및 폐동맥 기시부에 검은색의 작은 결절(<0.7 cm)이 존재하였다(Fig 1e,1f).

횡격막의 중심널힘줄(central tendon)과 접하는 벽쪽장막심장막(parietal layer of serous pericardium)에서 여러 개의 작고 검은 결절을 발견할 수 있었지만 횡격막의 흉강쪽면과 복강쪽면에서는 발견할 수 없었다.

비장의 크기와 색깔은 정상이었으며, 3개의 결절(0.5×0.5 cm)을 확인할 수 있었고, 비장 절개시 결절은 실질보다 더 짙은 색깔로 경계를 이루고 실질 부분에 묻혀 있었지만 폐나 심장에서 관찰되는 점조성 물질은 존재하지 않았다.

간은 전반적으로 지방간의 소견을 보였고, 오른엽(right lobe)과 중간엽의 표면에 2개의 결절이 존재하였으나 간과 비슷한 색깔을 나타내었다. 결절이 있는 부위를 절개하였을 때 다른 장기와는 달리 결절은 뚜렷하게 구분되지 않았고 점조성 물질도 존재하지 않았다. 간의 깊은 부분에서도 결절은 관찰되지 않았다.

Table 1. Serum chemistry from a dog considered likely to be melanoma

Date	Item	ALB	TP	AST	ALT	GLU	NH ₃	BUN	CREA	Na ⁺	K ⁺
A		3.4	6.6	32	12	106	25	28	1.5	151	4.8
B		4.4	8.0	138	241	105	82	12	0.9	145	4.8

First presentation for removing ulcerated nodule on the digit III(A); Three month after digit amputation(B)

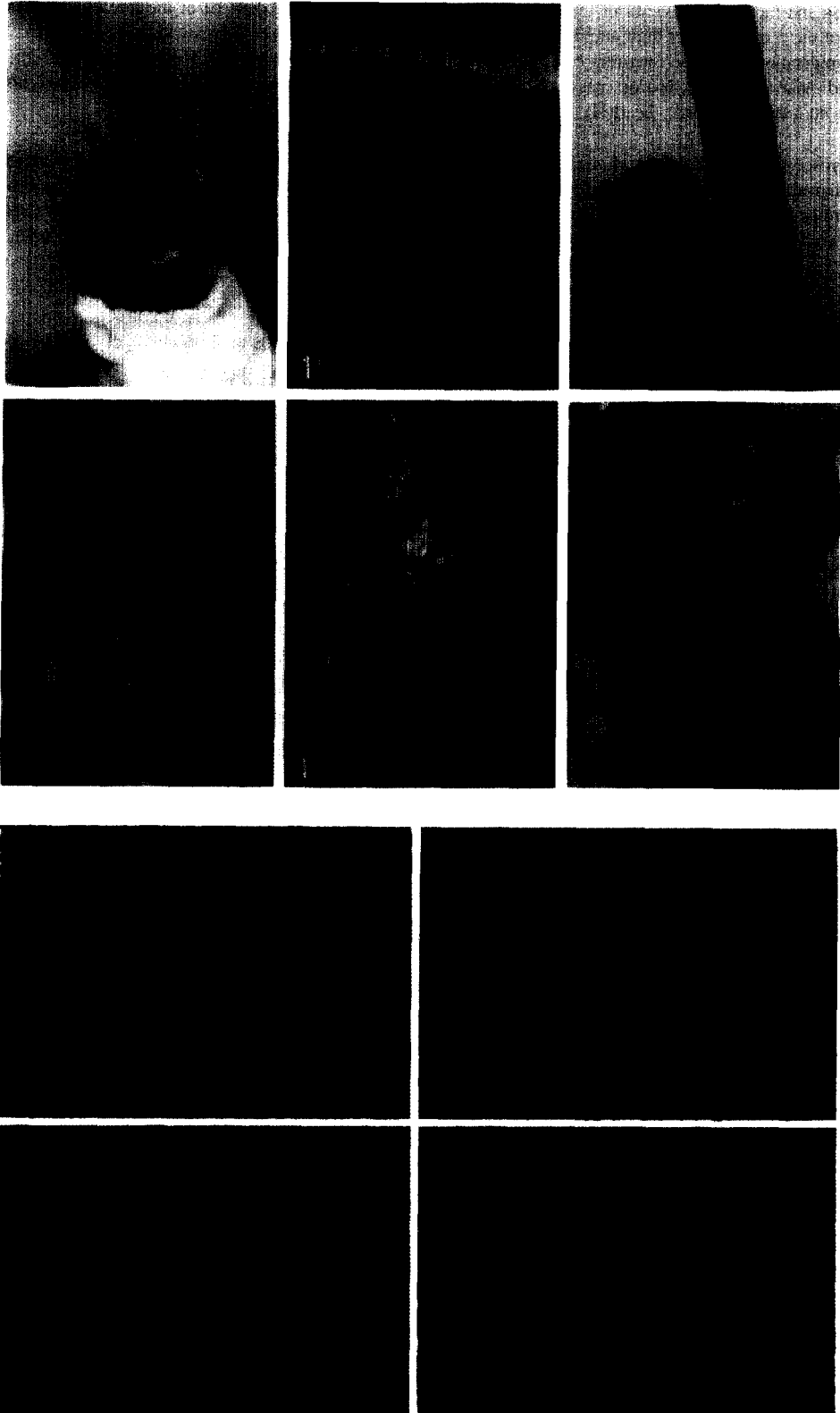


Fig 1. Gross and radiographic views of the dog. Intact ulcerated nodule on the digit III of the forelimb(a); Lateral thoracic radiograph of the 3 months after digit amputation. Note the various-sized, multiple masses within the thorax(b); Three month after digit amputation. Note the recurrent black mass on the same area(c); Photograph of the gingival mass(d); Photograph of lung and heart with dark-brown masses(e); Photograph of the left ventricle(f); Note the ulcerated nodule(arrow), melanolytic nodule(arrow head), heart(H), lung(L).

Fig 2. Microscopic views of the metastatic malignant melanoma. Digital mass with spindle and round melanocytic neoplastic cells(a); Gingival mucosa with infiltration by nests of melanin containing cells(b); Lung tissue with melanocytic neoplastic cells(c); Cardiac muscle with the anaplastic melanocytes(d); Note the mitotic cells(arrow), nests(curved arrow), spindle-shaped cells(small arrow) and macrophage containing dark-brown pigment granules(arrow head). $\times 200$, H&E stain.

전립샘 부분 뇨도에서 검은색의 결석(0.5×0.4 cm)이 존재하였다. 그리고 장간막임파절의 크기와 소화관의 외관은 정상이었다. 위와 소장의 내부에는 장내용물이 적은 양이지만 고르게 분포되어 있었으며 대장내의 분변의 색과 모양은 정상으로 관찰되었다. 소화관 내부의 육안적 병변은 관찰할 수가 없었다.

병리조직학적 검사 소견

조직학적 검사를 위해서 각 부위의 종괴와 정상조직의 경계부위를 절취하여 10% neutral buffered formalin으로 고정하였다. Paraffin에 포매 후 일반적인 조직 처리과정을 거쳐 3 μ m 두께로 절편을 제작한 다음 H&E 염색하였다.

발가락과 잇몸의 종괴, 폐, 심장, 간 및 비장을 병리조직학적으로 검사한 결과 각각의 장기에서 매우 유사한 조직소견을 확인할 수 있었다. 즉 멜라닌색소를 함유한 원형(round) 세포와 방추형(spindle) 세포 등 다양한 모양(pleomorphism)의 세포가 어긋나게 배열하여 다발을 이루고 있었고, 옅은 갈색에서 진한 갈색의 멜라닌성분을 탐식한 대식세포가 종양조직내에 침윤되어 있었다(Fig 2).

호염기성(basophilic)의 세포는 세포질에 미세한 멜라닌과립을 함유하고 있었고, 핵막의 형태는 불규칙하였다. 핵의 크기가 다양(anisokaryosis)하였고, 성긴(coarsed) 모습의 염색질(chromatin)에는 명확하지 않은 1개 이상의 핵소체(nucleoli)가 존재하였다. 고배율에서 2-3개의 유사분열(mitosis)중인 세포를 확인할 수 있었다. 또한 종양세포는 주변의 결합조직까지 침입한 흔적을 쉽게 확인할 수 있었으며, 이 부위에서 종양세포와 대식세포들은 대부분 많은 양의 멜라닌색소를 함유하고 있었고, 모세혈관의 발달과 혈관내 종양세포의 침습(intravascular invading)을 확인할 수 있었다. 또한 몇 겹의 얇은 섬유성 기질(fibrotic stroma)에 의해 종양세포들은 둘러싸여 있었다(Fig 2). 그리고 간은 다른 조직과 달리 종양세포의 침습은 관찰할 수 없었지만 국소적으로 세포질내에

미세한 멜라닌과립이 존재하였다. 그러나 장간막임파절의 조직소견은 정상이었다.

고 찰

개의 흑색종은 폐나 심장에서 기원되는 경우가 매우 드물며 오히려 피부, 발가락, 발톱바닥(nailbeds), 구강점막 및 눈(모양체와 맥락막)과 같은 멜라닌색소가 침착되는 부위에서 기원되는 경우가 많은 재발성이 높은 종양으로 주로 7-14년령의 노령견에서 발병한다¹⁻³.

악성흑색종의 경우는 원발성으로 발생한 종양을 제거한 후 몇 개월 이내에 같은 부위에 재발하거나 폐나 심장부위로 전이되는 경우가 많다고 한다^{3,4,6}. 본 증례의 경우는 세 번째 앞발가락 종양괴로 인한 발가락 절단술을 시행한 후 기침, 호흡곤란, 심잡음, 식욕부진 및 운동불내성 등의 임상증상을 보였으며, 동일부위에 재발하였다. 또한 흉강 방사선 검사에서 폐의 정상공기음영의 심한 소실과 다양한 크기의 결절을 확인할 수 있었는데, 이는 다른 증례에서 보이는 악성흑색종의 특징과 유사하다고 생각된다.

Frese⁷는 흑색종의 평균생존기간을 비교하였는데 피부에 발생한 종양에서 양성인 개의 경우 24개월, 악성인 경우 8개월, 구강에 발생한 악성흑색종은 3개월 동안 생존했다고 보고하였으며, Marino *et al*⁸은 발가락에 흑색종을 가진 개의 외과적 수술 후 평균생존기간은 12개월 이었고, 42%는 1년, 13%는 2년간 생존했다고 보고하였다. 또한 방사선 검사에서 발가락에 발생한 흑색종의 약 5%에서만 골융해 소견을 관찰할 수 있었고, 폐로 전이된 경우가 약 32% 라고 보고하였다. Turk와 Leathers⁵는 조직학적 분석을 통한 지표보다는 흑색종의 발생부위를 확인하는 것이 예후를 평가하는데 더욱 유용하며, 구강이나 발가락에 생긴 흑색종은 대부분 악성이라고 보고하였다. 또한 Friedman *et al*⁹은 흑색종은 폐나 심장에서 기원하기 보다는 오히려 피부, 발톱바닥 및 구강내에서 기원한다고 하였다. 본 증례의 경우는 다른 증례에서와

같이 발가락에서 기원한 흑색종으로 판단된다. 최종 진단 후 약 4개월 정도 생존하였는데, 이것은 진단과 수술 시점에 이미 국소림프절을 통하여 주변조직으로 전이되었기 때문이라 생각되며 발가락 뼈의 골융해 소견은 관찰할 수 없었다.

Chenier와 Dore⁶는 12살된 Miniature Dachshund dog의 잇몸 악성흑색종에서 뼈와 유사한 구조가 형성된 예의 보고에서 풍부한 뼈기질(osteoid matrix)처럼 보이는 stroma에 의해 지지된 미분화(anaplastic)세포, 원형세포 및 멜라닌색소를 함유한 세포가 존재함을 보고하였지만, 본 증례의 경우 잇몸으로 전이된 종양괴에서는 이러한 특징을 관찰할 수는 없었다.

일반적으로 흑색종은 세포의 크기(large cell size), 핵의 크기(large nuclear size), 핵의 이형성(nuclear atypia), 세포분열의 활성(activity of mitotic figures) 등에 의해 양성 및 악성종양으로 분류한다^{3,4}. 본 증례의 경우는 세포질에 비하여 핵의 크기가 크고(macrokaryosis) 다양(anisokaryosis)하며 성긴 염색질(coarse chromatin)에는 불명확한 1개 이상의 핵소체(nucleoli)가 존재하였고, 고배율에서 2-3개의 유사분열(mitosis)이 관찰되는 등 다른 증례의 전이성 악성흑색종에서 보이는 소견과 거의 유사하였다. 또한 모세혈관의 발달과 혈관내 종양세포의 침습 그리고 멜라닌 성분을 탐식한 대식세포들의 유주를 확인할 수 있었는데, 이것은 종양세포가 매우 활동적이며, 이에 따른 체내의 강력한 면역반응의 결과로 생각된다. 그리고 종양괴의 심부에는 옅은 색깔의 멜라닌 색소와 백혈구들이 존재하였는데, 이것은 괴사조직과 종양세포의 경계부위에서 대식세포가 다량의 멜라닌을 탐식한 상태로 사멸한 것으로 추정된다. 간을 제외하고 주변조직으로 침습하는 양상이나 폐, 심장, 비장, 및 잇몸에서 확인된 종양의 특징을 볼 때 발가락에서 확인된 종양과 조직학적 양상이 매우 유사하였기 때문에 전형적인 전이성 악성흑색종으로 생각된다.

환축이 노력성 배뇨를 한 것은 전립선 부분뇨도에 결석이 존재하였기 때문으로 생각되며 이것은 종양과 관련이 없는 것으로 판단된다. 또한 대장내의 정상적인 형태의 분변과 장간막 임파절로 종양세포의 전이가 없는 것으로 보아 소화관은 흑색종의 직접적인 영향을 받지 않은 것으로 사료된다.

개에 있어서의 구강과 눈에서 원발성으로 발생한 악성흑색종에 대하여는 다소 알려져 있으나 발가락에서 기원한 전이성 악성흑색종에 대한 보고가 거의 없어 본 증례를 보고하며 향후 지속적인 연구가 되어야 할 것이라고 사료된다.

결 론

본 증례는 발가락 종양괴로 인한 제 3 지골 절단술 후 약 3개월만에 검은색의 종양이 재발한 Yorkshire Terrier 종의 개로 간헐적인 기침, 호흡곤란, 심잡음, 식욕부진 및 입술점막의 청색증을 보인 경우였다. 단순 방사선 검사로 흉강내의 정상공기음영의 소실과 다양한 크기의 결절성 음영을 보였고, 그로부터 20일 후 환축은 폐사하였다. 부검을 통하여 폐, 심장, 간, 비장 및 잇몸에도 발가락에서와 유사한 검은색의 종양괴를 확인할 수 있었기에 외견상 전이성 악성흑색종으로 진단하였다. 각각의 종양조직을 채취하여 분석한 결과 공통적으로 모세혈관 신생, 혈관내 종양세포의 침습, 멜라닌 성분을 탐식한 대식세포 및 백혈구와 옅은 갈색의 멜라닌 성분이 괴사부위에서 존재하였으며, 주변조직으로의 침투양상이 매우 활발해 보였다. 또한 세포형태의 다양성, 호염기성의 세포질에는 갈색 또는 흑갈색의 멜라닌 과립을 함유, 다양한 크기의 핵, 성긴 염색질, 1개 이상의 핵소체 그리고 고배율에서 2-3개의 세포분열을 볼 수 있었는데, 이러한 특징을 통하여 이 개체에서 발생한 종양은 발가락에서 기원한 전이성 악성흑색종으로 진단할 수 있었다.

다만 장간막 임파절에서의 육안적 및 조직학적 분석을 통하여 종양세포의 전이는 확인할 수 없었으며, 소화관은 악성흑색종의 직접적인 영향을 받지 않은 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Cheville NF. Introduction to veterinary pathology. Ames, Iowa:183-184, 1988.
2. Stannard AA, Pulley LT. Tumors of the skin and soft tissues. In Moulton JE, ed Tumors in domestic animals. 2nd ed, Berkeley, University of California Press:62, 1978.
3. Friedman DS, Miller L, Dubielzig RR. Malignant canine anterior uveal melanoma. *Vet Pathol*, 26:523-525, 1989.
4. Minami T, Patnaik AK. Malignant anterior uveal melanoma with diffuse metastasis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 201:1894-1896, 1992.
5. Turk JR, Leathers CW. Light and electron microscopic study of the large pale cell in a canine malignant melanoma. *Vet Pathol*, 18:829-832, 1981.
6. Chenier S, Dore M. Oral malignant melanoma with osteoid formation in a dog. *Vet Pathol*, 36:74-76, 1999.
7. Frese K. Developmental studies on melanoma of the skin and mouth mucosa of dogs. *Vet Pathol*, 15(4):461-73, 1978.
8. Marino DJ, Matthiesen DT, Stefanacci JD, et al. Evaluation of dogs with digit masses; 117 cases(1981-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 207:726-728, 1995.