

Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas

— 일례보고 및 문헌고찰 —

경북대학교 의과대학 병리학교실

박재복·김용진·서인수

서론

췌장에 발생하는 종양은 대부분이 분비관세포 기원의 종양이며 선방세포에서 유래하는 선방세포암은 발생빈도가 매우 낮은 것으로 보고되어 왔다. 선방세포암은 오래전부터 독립된 종양으로 알려져왔으나¹⁻³⁾, 췌장의 종양이 비교적 적은 데다 그 중에서도 이 종양은 발생빈도가 낮아 진단에 익숙치 않고, 이 종양의 병태에 대해서도 윤곽이 뚜렷하지 못한 점들이 있다. 형태학적으로 선방세포암은 정상 췌장의 분비세포와 흡사한 세포질이 풍부한 세포로 구성되어 있고, 정상 췌장의 분비선과 비슷한 선의 형태를 갖기도 한다⁴⁻⁷⁾. 그러나 분화정도가 낮은 경우 islet cell carcinoma, anaplastic carcinoma 등 다른 종류의 종양과 광학현미경 소견만으로 감별하기 어려우며, 특수염색이나 현광현미경법, 심지어는 전자현미경의 도움이 필요하다⁴⁻⁷⁾. 이 종양은 lipase 등 소화효소를 분비할수도 있어 원격 장기에 지방괴사 및 관절염등을 동반하는 예도 보고되어 있다^{8,9)}.

저자들은 54세된 남자의 췌장에서 광학현미경학적으로 선방세포암으로 진단된 종양을 경험하여 이를 전자현미경으로 관찰하고 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증례

병력: 환자는 54세된 남자로서 7일전부터 발생한 고열, 오한 및 황색소변을 주소로 입원하였으며, 입원 3일전부터는 안구에 황달이 나타났다고 한다. 병력상 본 환자는 30년간 일주에 소주 한병을 1회 내지 2회 마셨고, 약 20년간 매일 담배 한갑씩 피어 왔다. 가족력

접수: 1983년 12월 7일

및 기왕력에는 특기할 소견은 없었다.

이학적 소견: 입원당시 체온은 36.5°C에서 39°C 사이를 오르내리는 이장성 발열을 보였고 호흡 및 맥박수는 약간 증가되어 있었으며, 혈압은 130/90 mm Hg를 나타내었다. 외관은 병색을 띠었고, 전신피부 및 안구에는 뚜렷한 황달이 나타났다. 복부는 팽윤되고 소량의 복수가 있는 것으로 추정되었다. 상복부 중앙에 경한 압통을 호소하였고, 간장은 두횡지 넓이 정도로 만져졌으나 비장은 촉진되지 않았다. 관절동이나 피부에 병소는 발견되지 않았다.

검사소견: 수술전 혈액검사 소견은 Hb: 15.0~16.4 mg/dl, Hematocrit: 0.44~0.47, WBC: 4.1~12.6 × 10³/l 및 ESR: 68 mm/l이었다. 간기능 검사에서 protein: 67 gm/l, albumin: 41 gm/l, bilirubin: 270.1 μmol/l (direct bilirubin: 71.8 μmol/l), cholesterol: 172 mmol/l, AST(SGOT): 79.8 u/l, ALT(SGPT): 117.9 u/l, 6-GTP: 179 u/l 및 TTT: 4.0 unit를 보였다.

X-ray 소견: PTC 검사결과 총수담관의 distal end에 shoulder effect를 보여 악성총수담관 악성종양이 의심되었다.

병리학적 소견:

육안적 소견: Whipple's operation으로 적출된 장기들로서 십이지장의 길이가 35 cm였고, 지름이 3 cm이었으며, 6 cm 길이 및 1.5 cm 지름을 가진 CBD와 7.0×5.0×3.0 cm의 크기를 가진 췌장의 두부 및 체부가 결합되어 있었다. 십이지장의 Ampulla of Vater와 췌장의 두부에 걸쳐 3.0×2.5 cm 크기의 단단한 종괴가 위치하고 있었다(Fig. 1). 종괴의 단면은 황백색을 띠며 췌장두부에서 십이지장 벽으로 불분명한 경계를 가지며 침윤하고 있는 양상을 보였다.

광학현미경적 소견: 종괴를 연속절편하여 관찰하였던바 그 소견은 다음과 같다.

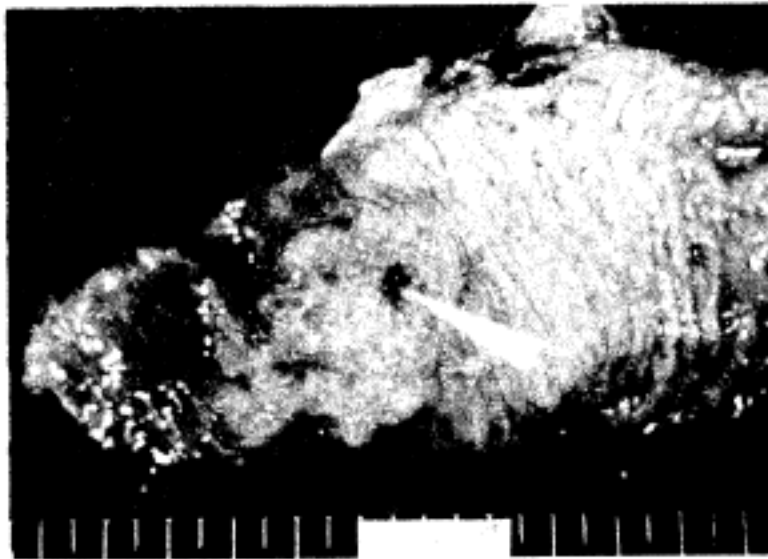


Fig. 1. Gross picture shows ulcerated mass protruding into duodenal lumen from head of pancreas (arrow head).

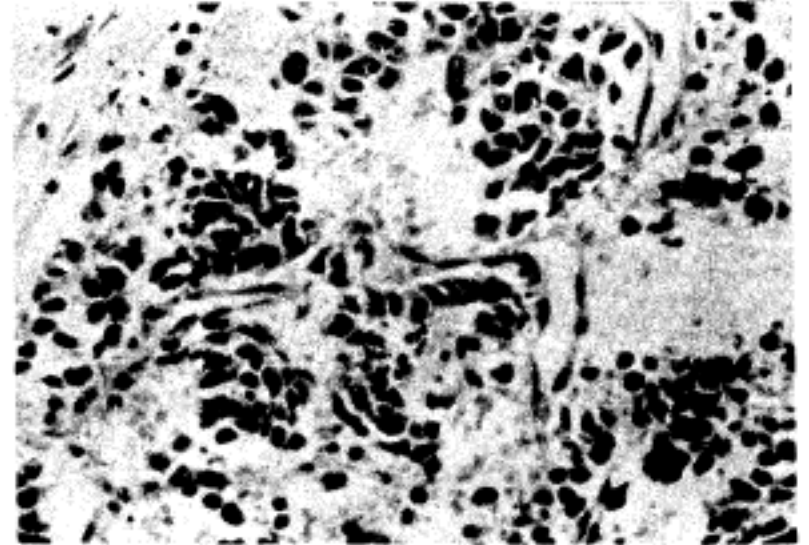


Fig. 3. High magnification shows tubular or acinar structures of the anaplastic cells. (H-E stain, $\times 450$)

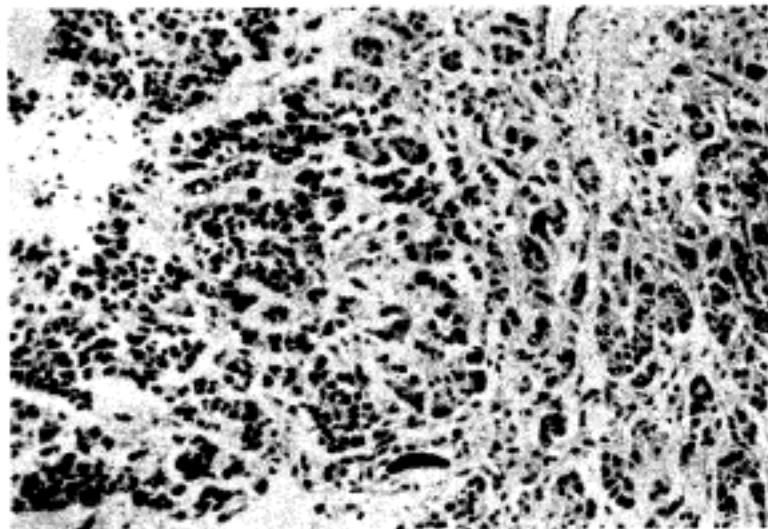


Fig. 2. Microphotograph exhibits area of transient zone of acinar cell carcinoma exocrine gland portion. (H-E stain, $\times 100$)

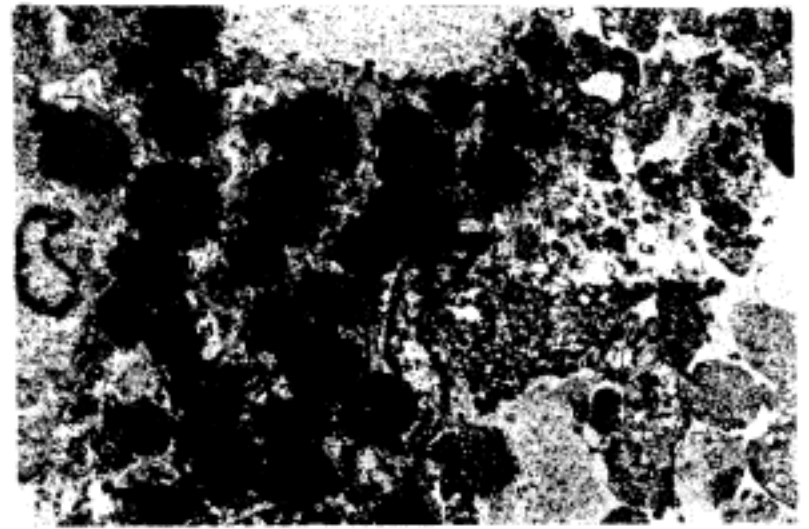


Fig. 4. The tumor cells contain homogeneous electron dense zymogen granules enclosed by membranous structures. (Uranylacetate and lead citrate, $\times 10,000$)

호산성의 비교적 풍부한 세포질을 가진 세포들이 밀집되어 여러모양과 크기의 덩어리들을 형성하고, 이들 사이에는 기질의 섬유화와 염증세포들의 침윤을 보였다. 곳에 따라 괴사도 보였다. 전시야에 걸쳐 종양세포들은 윤곽이 다소 불분명하나 곳곳에 선모양 또는 관상의 구조를 형성하고 있었고, 정상적인 외분비선조직에서 종양조직으로 이행하는 부분도 자주 볼 수 있었다(Fig. 2, 3). 종양세포들은 다소 경계부위가 명확하지 못하나 원형이 보존된 세포들은 세포질이 비교적 풍부하였고, 호산성을 보였다. 핵은 원형 또는 난형으로 커져있고 이행성과 과색소증을 띠며 핵인은 잘 보이지 않았다. 핵분열상은 잘 관찰되지 않았다. PAS stain을 시행하였으나 뚜렷한 염색성을 가진 세포나 구조물은 보이지 않았다.

전자현미경소견 : 포르말린에 이미 고정되었던 종괴

의 여러부분에서 다수의 조직을 절취하여 2.5% glutaraldehyde에 전고정 및 2% OsO₄에 후고정한후 epon에 포매하여 DuPont diamond knife를 사용하여 초박절한 다음 Jeol 100 electron microscope로 관찰하였던 결과는 다음과 같다. 세포들은 전반적으로 자가용해소견을 보였다. 세포내 소기관들은 다소 파괴되어 윤곽이 불분명하고 세포질은 불규칙하게 흐트러져 있었다. 개면 형질내 세망은 분절, 확장이 심하고 소실되어 알아보기 힘들었고, mitochondria는 다소 그 원형을 보존하고 있으나 확장 및 cristae 소실과 기질의 무정형물질의 침착을 보였다. 다수의 효소원파립들이 여러곳의 종양세포 세포질에 함유되어 있는 것을 관찰할 수 있었다. 이들 효소원파립들은 숫적으로는 정상 체장의분비선세포의 것보다 감소해 있고, 모양도 불규칙하였으

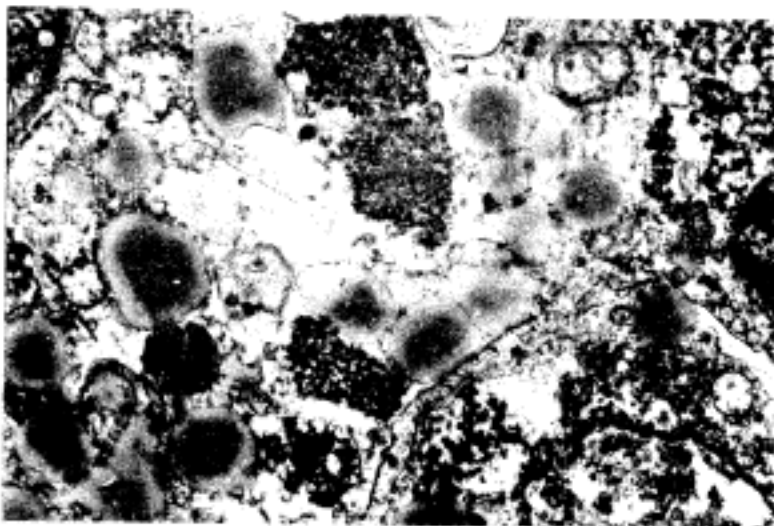


Fig. 5. Electron micrograph of diamond knife used ultrathin section. The zymogen granules show peripheral zone of relative electron lucency. (Uranyl acetate and lead citrate, $\times 12,000$)

며 과립은 $0.83 \sim 1.66 \mu\text{m}$ 의 다양한 크기를 보였다. 그리고 이 효소원과립들은 균질한 전자밀도를 갖고 주위에 얇은 막성구조물로 둘러싸여 있어 확실한 세포외분비선세포의 효소원과립으로 생각되었다(Fig. 4, 5).

고 찰

췌장에 발생하는 종양은 조직학적으로 종류는 다양하나 대부분이 분비관세포(duct cell)에서 유래한다. 췌장외분비선에서 발생하는 선방세포암은 오래전부터 분비관세포암과 다른 종류의 종양과 함께 보고되어 왔으나 선방세포암의 발생기전, 역학 및 다른 췌장암과 차이점등이 종양의 율은 아직 잘 확립되어 있지 않다. 발생빈도는 보고자에 따라 달라서 전체췌장암의 1~15%로 보고되고 있어 비교적 희귀한 종양으로 알려져 있다. Cubilla 및 Fitzgerald²⁾는 406례의 비내분비선 췌장암(non-endocrine pancreatic carcinoma)을 재검토하는 가운데 3례의 선방세포암을 분류하여 약 1%의 빈도가 있는 것으로 보고하였고, Moossa³⁾는 645례의 비내분비선 췌장암중 선방세포암 7례로 1%에 해당한다 하였다. Leach의 조사에¹⁰⁾ 의하면 39례의 비내분비선 췌장암중 6례로서 15%의 비율로 보고하였다. Miller¹¹⁾에 의하면 202례의 췌장암중 27례로 13.4%의 빈도를 보였고, Webb⁶⁾는 105례의 외분비선 췌장암중 11례의 선방세포암을 찾아내어 약 10%의 빈도를 보고하였다. Sommer²⁾는 췌장암으로 사망한 환자 142례의 부검결과 15례의 선방세포모양의 암을 기록하여 약 11%의 빈도를 나타냈다. 발생연령은 어느 연령층에서도

볼 수 있는 것으로 보고되었다. Webb의 보고⁶⁾에 의하면 11례의 선방세포암 환자의 연령분포는 25~85세였고, 평균연령은 64세이었다. Moossa³⁾는 8례의 선방세포암 환자의 평균연령은 54세로 분비관세포암의 60세보다 젊은 연령층에서 발생하는 경향을 보였다. Robbins 및 Silverberg^{5,11)}는 소아에서 발생하기 때문에 이 종양이 중요하다고 하였다. Osborne¹²⁾은 9세의 어린이에서 이 종양을 보고한 바있다. 성별분포를 보면 보고자에 따라 차이는 있으나 남자에게 많은 경향을 보였다. Moossa³⁾에 의하면 7례중 5례가 남자였고, Webb의 보고⁶⁾에는 11례의 남녀비가 5:6으로 비슷한 비율을 보였다. Miller의 조사¹¹⁾에 의하면 27례의 남녀비는 15:12로 남자가 많았다. 발생부위는 Moossa³⁾에 의하면 췌장의 체부에 3례, 두부에 3례 그리고 두부 및 미부에 1례로 나타났다. Webb가 보고한 11례의 부검결과⁶⁾를 보면 두부에 6례, 체부에 2례, 미부에 3례를 보여 대체적으로 두부에 발생빈도가 높은 것으로 나타났다. 병리학적 소견을 종합하여 보면, 육안적 소견은 가장 흔하게 보는 분비관세포 기원의 암과 구별되는 점이 없어서 육안적으로는 구별점이 없는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 육안적으로 남성 특징을 가진 선방세포암도 보고되어 있다^{5,7)}. 현미경적 소견은 정상적인 췌장외분비선 세포와 같이 크고 풍부한 세포질을 가진 세포들이 solid nests를 형성하면서 외분비선과 비슷한 선을 만들기도 하고 관모양 또는 anastomosing cord를 만들기도 한다. 세포들은 호산성의 과립상의 세포질을 갖기도 하고, 핵은 난형 또는 원형이며 과염기성의 핵소체를 갖는다. 핵인은 거의 보이지 않으며 핵분열상은 드물다. 기질은 곳에따라 많기도 하고, 적기도하며 섬유화를 동반한다^{1,3,7)}. 그러나 이 종양이 미분화한 경우 작은 세포로 구성되기도 하고 선모양의 구조를 갖지 않아 진단이 매우 어려워 특수염색, 세포화학적 방법 및 전자현미경을 동원해야 진단이 가능하다고 하였다⁴⁻⁶⁾. 미세형태학적인 특징은 종양세포가 균질의 질은 과립을 갖고 있으며 이들은 엷은 막으로 둘러싸여 있는 것이 특징이며^{4,7,9,13)}, 개면형질내세망도 풍부하게 발달하여 있다. 본례에서도 막으로 싸여있는 대소부동의 효소원과립들이 세포체의 침부에 발견되었고, 세포질에는 비록 자가용해로 그 형태가 뚜렷하지는 않았으나 층상구조를 한 개면형질내세망이 많이 발견되어 선방세포와 유사한 구조를 가진 것으로 판정되었다. 선방세포암과 관련되어 야기되는 병변으로 다발성관절염을 동반한 몸통과 사지등에 지방괴사와 지방층염이 보고되었다⁸⁾. 발생기전은 종양세포에서 분비되는 lipase에

의한 것으로 보고되었으며, amylase 도 분비하는 것으로 알려져 있다^{4,9,16}. 호산구증다증도 동반하는 것으로 보고되었다^{9,16}.

Webb⁶는 11례의 선방세포암중 3례에서 혈전성심내막염이 동반되었는데 이는 종양세포에서 나온 효소가 혈전증을 일으킬 것으로 보고하였다^{4,16}.

발생기전에 대해서는 아직까지도 확실하게 기술된 바는 없으나 이 종양 발생에 관계되는 증례 및 실험은 보고되고 있다. Webb⁶는 고혈압성 심장질환으로 사망한 환자의 췌장에서 발견한 well encapsulated acinar cell carcinoma 1례를 보고하였고, Glenner 와 Malloy¹⁷는 부검과정에서 우연히 선방세포암을 발견하였다.

Shinozuka 등¹⁸은 췌장의 insulinoma 와 폐의 편평상피암으로 사망한 환자들의 췌장에서 nodular acinar cell lesion(hyperplasia & adenoma) 2례를 보고하면서 nodular acinar cell lesion 이 선방세포암으로 이행한다는 가능성을 제시하였다. 실험적으로는 Longnecker 및 Crawford¹⁹가 쥐에 azaserine 을 투여하여 췌장의 외분비선세포에 hyperplastic nodule 과 adenoma 를 유도해 냈고 이 hyperplastic nodule 및 adenoma 가 선암으로 진행되는 것을 보고하였다. Longnecker 와 Curphey 등²⁰은 methylnitrosourea amino acid 도 췌장에 발암성이 있어 atypical acinar cell nodule 이 형성됨을 관찰하였고, Pour 등²¹은 hamster 에 nitrosamine 을 투여함으로써 췌장에 adenomatous lesion 이 발생함을 보고하였다. 그리고 Shinozuka 등²²은 쥐에 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide 를 주어서 atypical acinar cell nodule 을 유도하였다고 보고하였다. 이상에서 본바와 같이 췌장의 atypical acinar cell nodule 즉 acinar cell hyperplasia 나 acinar cell adenoma 가 선방세포암으로 진행할 가능성을 암시하고 있다. 그리고 이론적으로 태생기의 췌장의 발생과정을 볼때 췌장의 외분비선 및 내분비선 Langerhans's 섬은 모두 분비관세포에서 분화되어 나오는데²³, 태생기 이후에도 분비관세포중에서 외분비선세포로 발전할 수 있는 능력을 가진 세포가 어떤 자극을 받아 선방세포암을 만들 수 있는 가능성을 생각할 수 있다. 특히 선방세포암중 비교적 작은 세포로서 선구조를 잘 갖지않는 미분화한 형태는 선세포로 분화능력이 있는 분비관세포에서 기원할 가능성이 높다고 사료된다.

발암과 관계되는 인자로는 흡연, 고지방식 등이 제안되었으나 아직도 증명된 것은 없으며⁴, 알콜중독이 관련된 만성췌장염^{24,25}과 당뇨병환자가 췌장암 발생과 관련있음을 시사하였고²⁶, 직업상 노출되는 화학물질도

발암물질로 작용할 가능성을 역학적 조사에서 보고하였다^{18,26-27}.

치료로는 외과적 절제와 약물요법 및 방사선요법등의 보조적인 치료방법이 있으나 예후에는 차이가 없으며, 예후는 보고자에 따라 다르나 매우 나쁜 것으로 나타나 있다. Silverberg 에 의하면⁹ 11례의 선방세포암의 진단후 평균수명은 7개월이었고, Halpert 등²⁸에 의하면 부검환자의 평균수명은 5개월로 나타났으며, Moldow²⁹는 4.3개월의 생존기간을 기록하고 있다.

결 론

54세된 남자에서 췌장두부에 발생한 선방세포암을 전자현미경으로 확진하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Miller JR, Baggenstoss AH and Comfort MW: *Carcinoma of the pancreas. Effect of histologic type and grade of malignancy on its behavior. Cancer* 4:233, 1951
- 2) Sommers SC and Meissner WA: *Unusual carcinomas of the pancreas. Arch Path* 58:101, 1954
- 3) Moossa AR: *Tumors of the pancreas, 1st edition, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1980, p 183*
- 4) Rosai J: *Ackerman's surgical pathology, 6th edition, CV Mosby Company, Saint Louis, 1981, p 688*
- 5) Silverberg SG: *Principles and practice of surgical pathology, 1st edition, Wiley Medical Publication, Canada, 1983, p 1025*
- 6) Webb JH: *Acinar cell neoplasms of the exocrine pancreas. J Clin Path* 30:103, 1977
- 7) Cubilla AL and Fitzgerald PJ: *Morphological patterns of primary non-endocrine human pancreas carcinoma. Cancer Res* 35:2234, 1975
- 8) Auger C: *Acinous cell carcinoma of the pancreas with extensive fat necrosis. Arch Path* 43:400, 1947
- 9) Burns WA, Matthews MJ, Hamosh M, Weide GV, Blum R and Johnson FB: *Lipase-secreting acinar cell carcinoma of the pancreas with polyarthropathy. A light and electron microscopic,*

- histochemical and biochemical study. *Cancer* 33:1002, 1974
- 10) Leach WB: *Carcinoma of the pancreas: a clinical and pathological analysis of 39 autopsied cases.* *Am J Path* 26:333, 1950
- 11) Robbins SL and Cotrans RS: *Pathologic basis of disease, 2nd edition, WB Saunders, Philadelphia 1979, p 1104*
- 12) Osbourne BM, Culbert SJ, Cangir A, Mackay B: *Acinar cell carcinoma of the pancreas in a 9-year-old child: Case report with electron microscopic observations.* *South Med J* 70:370, 1977
- 13) Ghadially FN: *Diagnostic Electron Microscopy of the Tumors, 1st edition, Butterworths, London 1980, p 215*
- 14) Comfort MW, Butt HR, Baggenstoss AH, Osterberg AF and Priestley JF: *Acinar cell carcinoma of the pancreas-Report of case in which function of carcinomatous cell was suspected.* *Ann Int Med* 19:808, 1943
- 15) Robertson JC and Eeles GH: *Syndrome associated with pancreatic acinar cell carcinoma.* *Brit Med J* 2:708, 1970
- 16) Sproul EE: *Am J Cancer* 34:566, 1938
- 17) Glenner GG and Mallory GK: *The cystadenoma and related nonfunctional tumors of the pancreas.* *Cancer* 9:980, 1956
- 18) Shinozuka H, Lee RE, Dunn JL and Longnecker DS: *Multiple atypical acinar cell nodules of the pancreas.* *Human Path* 11:389, 1980
- 19) Longnecker DS and Crawford BG: *Hyperplastic nodules and adenomas of exocrine pancreas in azaserine-treated rats.* *J Nat Cancer Inst* 53:573, 1974
- 20) Longnecker DS, Curphey TJ, Lilja HS, French JI and Daniel DS: *Carcinogenicity of a methylnitrosoures amino acid.* *Fed Proc* 7:231, 1978
- 21) Pour P, Kruger FW, Althoff J, Cardesa A and Mohr U: *Cancer of the Pancreas Induced in the Syrian Golden Hamster.* *Am J Path* 76:349, 1974
- 22) Shinozuka H, Popp JA and Konishi Y: *Ultrastructures of atypical acinar cell nodules in rat pancreas induced by 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide.* *Lab Invest* 34:501, 1976
- 23) Liu HM and Potter EL: *Development of the human pancreas.* *Arch Path* 74:439, 1962
- 24) Bruch GE and Ansari A: *Chronic alcoholism and carcinoma of the pancreas.* *Arch Intern Med* 122:273, 1968
- 25) Levin DL and Connelly RR: *Cancer of the pancreas-Available epidemiologic information and its implication.* *Cancer* 31:1231, 1973
- 26) Wynder EL, Mabuchi K, Maruchi N and Fortner JG: *Epidemiology of cancer of the pancreas.* *J Nat Cancer Inst* 50:645, 1973
- 27) Wynder EL: *An epidemiological evaluation of the causes of cancer of the pancreas.* *Cancer Res* 35:2228, 1975
- 28) Halpert B, Makk L and Jordan GL Jr: *A retrospective study of 120 patients with carcinoma of the pancreas.* *Surg Gynec Obstet* 121:91, 1965
- 29) Moldow RF and Connelly RR: *Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut.* *Gastroenterology* 55:677, 1968

=Abstract=

Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas

—A case report—

Jae Bok Park, M.D., Yong Jin Kim, M.D.
and In Soo Suh, M.D.

Department of Pathology, School of Medicine,
Kyungpook National University

Most of nonendocrine pancreas carcinoma are originated from duct cell. Acinar cell carcinoma of the pancreas is a rare malignancy. It is characterized by acinar or tubular structures composed of abundant granular cytoplasmic cells, resembling normal exocrine glands of the pancreas.

Ultrastructurally, the neoplastic cells contain homogeneously dense zymogen granules enclosed by their membranes and abundant RER in the cytoplasm. A case of acinar cell carcinoma of the pancreas is encountered in 54-year-old male patient. An electron microscopic examination of the tumor with a review of literature was done.