

# 심점액종의 병리조직화학적 및 면역세포화학적 연구

연세대학교 의과대학 병리학교실

신 동 환 · 안 희 정 · 최 인 준

## 서 론

심장에서 발생하는 원발성 종양은 매우 희귀하며<sup>1,2)</sup> 부검시 발견되는 예도 극히 드물다 하였다<sup>3)</sup>.

원발성 종양 중 약 80%는 양성종양이며 그 중 50%는 점액종으로 보고되고 있다<sup>1,2,4-7)</sup>. 이처럼 그 빈도가 낮아 간헐적이긴 하나 다수의 증례보고가 있어 왔고, 심장 점액종의 경우 하나의 기질화성 혈전으로 보는 견해<sup>8)</sup>도 있었으나 현재로는 순수종양으로 생각하고 있다<sup>2,4,9-13)</sup>. 그러나 구체적인 조직기원에 관하여는 아직 단정적인 근거가 확실하지 않아 정설이 없으며 근자에 이르러 종래의 단순한 조직학적 및 전자현미경적 연구방법<sup>2,10,11,14-17)</sup> 외에 면역세포화학적 방법이 연구개발되어 이를 이용한 심점액종 기원 연구가 시도되고 있다<sup>7,9,12,13,18)</sup>.

저자들은 심점액종의 조직기원 연구에 도움을 얻고자 특수염색에 의한 조직화학적 연구, immunoperoxidase 방법에 의한 면역세포학적 연구를 시행하였으며 아울러 연령 및 성별빈도, 발생부위등의 임상기록을 검토하였다.

## 연구대상 및 방법

### 연구대상

1966년 7월부터 1986년 7월까지 만 20년간 연세대학교 의과대학 병리학교실에서 경험한 17명의 환자에서 외과적으로 적출된 18예의 심점액종을 대상으로 하였다.

### 연구방법

심점액종의 발생부위, 연령 및 성별빈도 : 임상기록

\* 본 논문의 요지는 1986년 대한병리학회 추계학술대회에서 발표되었음.

\* 본 연구의 연구비는 1987년도 연세의료원 의학학술연구비로 이루어진 것임.

을 검토하여 종양의 발생부위, 연령 및 성별분포를 조사하였다.

**심점액종의 조직화학적 검색** : 파라핀 블록의 보존이 양호한 16예에서 종양의 일반적인 조직소견을 보기 위하여 HE 염색을 시행하였으며 종양 간질내 물질의 성상을 파악하고자 전 예에서 ① collagen 섬유를 보기 위한 Trichrome 염색 및 Van-Gieson 염색, ② 탄력섬유를 보기 위한 Verhoff-elastic 염색, ③ 산성 점액다당류를 보기 위한 Alcian blue 염색 ④ 산성 점액다당류에 의한 이염색성을 보기 위한 toluidine blue 염색등의 특수 염색을 시행하여 종양내 각 구성조직간 염색상의 차이를 비교 관찰하였다. 이염색성을 보기 위한 Toluidine blue 염색의 대조염색에는 膽帶조직을 사용하였다.

**심점액종의 면역세포화학적 검색** : 파라핀 block의 보존이 양호한 16예에서 Dako사 Kit를 이용한 P.A.P. 방법에 의하여, ① 혈관내피세포의 분화를 보기 위한 factor VIII related Ag (F VIII R Ag) 및 Ulex europaeus agglutinin I (UEA-I), ② 조직구로의 분화를 보기 위한  $\alpha_1$ -antichymotrypsin ( $\alpha_1$  ACT), ③ 평활근으로의 분화를 보기 위한 desmin 등의 세포표지에 대한 immunoperoxidase 염색을 시행하였다.

## 연구성적

### 심점액종의 연령 및 성별빈도 발생부위

심점액종 환자 17명 중 남자는 6명, 여자는 11명으로 남녀비는 약 1 : 1.7이었고 이들 환자의 연령은 14세에서 62세 사이로 대단히 넓은 분포를 보였으며 30~50세에 비교적 호발하는 경향이 있었다(표 1). 발생 위치는 우심방에서 발생한 1예(5.9%)를 제외하고는 모두 좌심방에서 발생하였고(94.1%) 심방내 위치는 심방중격에서 17예(94.1%), 심이에서 1예(5.6%)였으며, 모두 단일

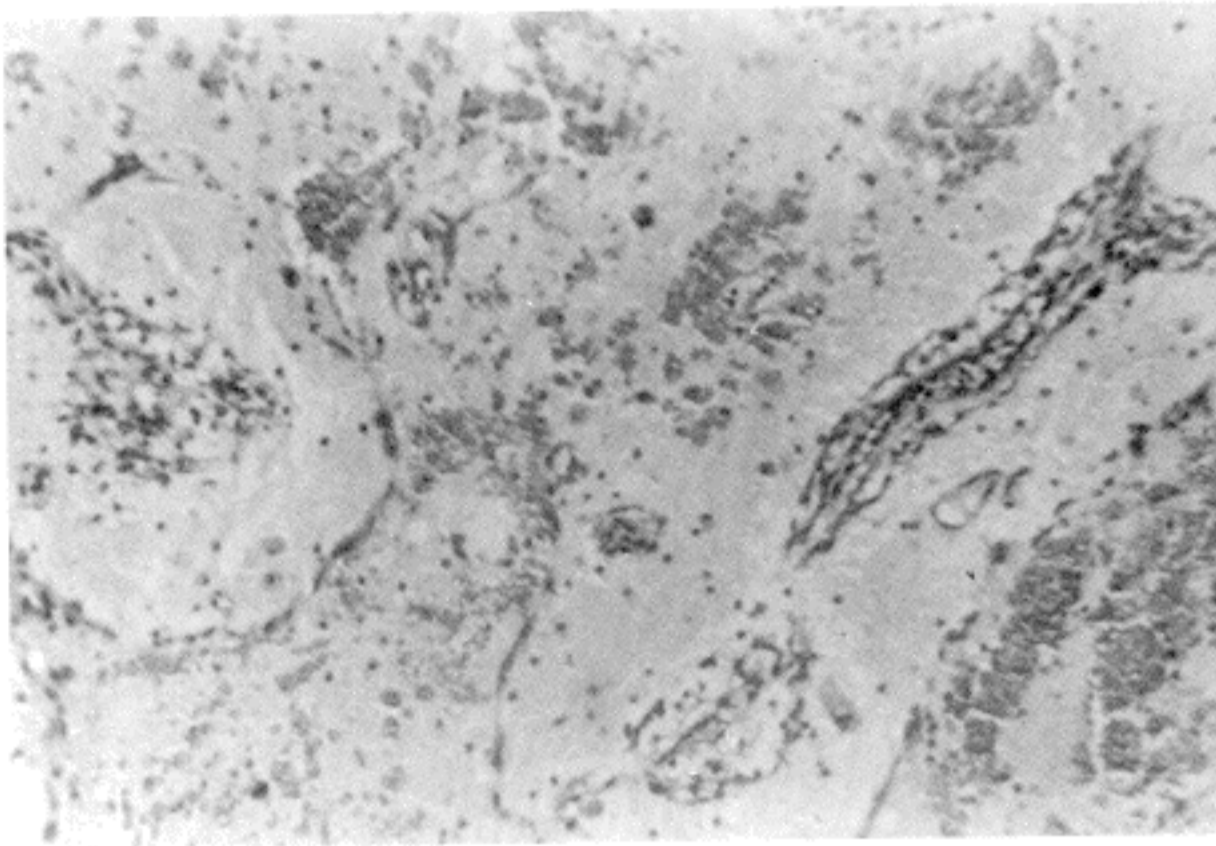


Fig. 1. Complex vascular structures. (H&E, ×100)

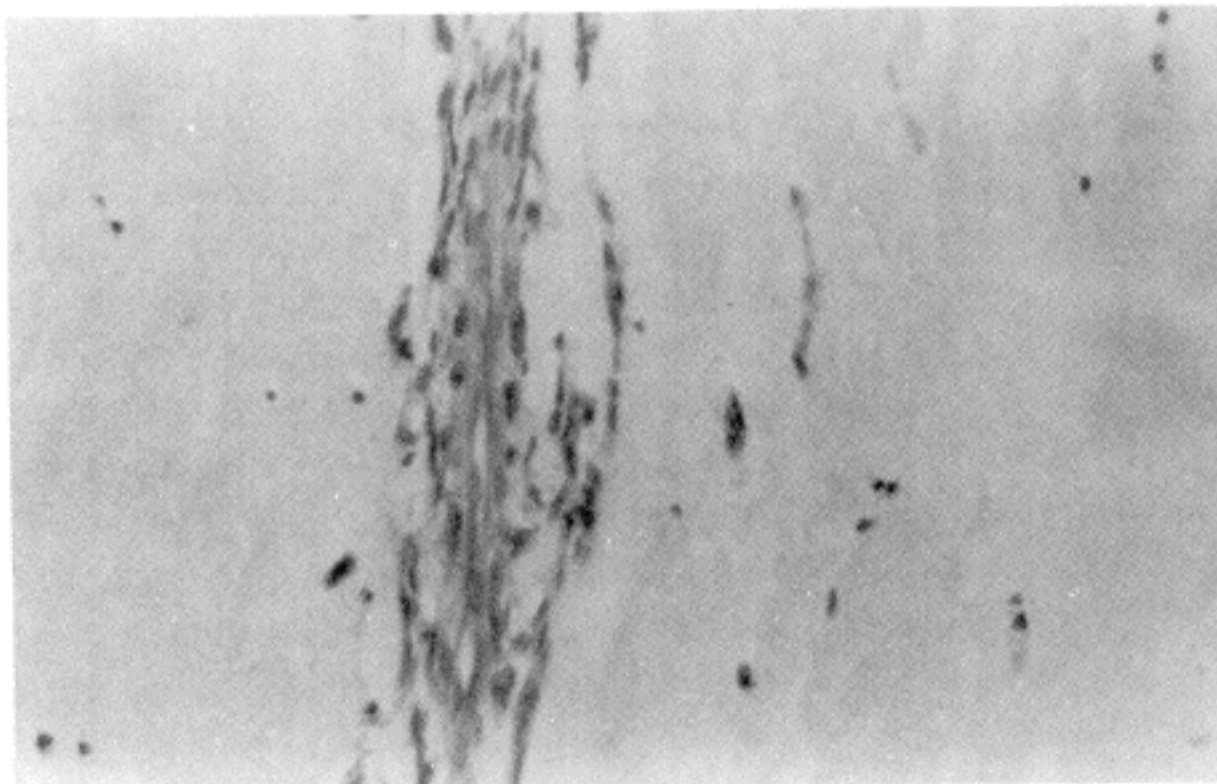


Fig. 2. Smooth muscle differentiation around capillary structure. (H&E, ×200)

표 1. 연령 및 성별분포

연령(세)	성별		합계
	남	여	
10-20	2	0	2
21-30	0	3	3
31-40	2	2	4
41-50	2	3	5
51-60	0	2	2
61-70	0	1	1
합 계	6	11	17

한 종양으로서 1예의 좌심방 점액종은 수술 37개월 후 재발하여 재수술을 시행하였다.

#### 심점액종의 병리조직학적 및 조직화학적 소견

종양의 크기는 그 최대직경이 대부분 5 cm 내외였고, 육안소견은 절면이 부드럽고 반투명하며, 점액 성질을 갖고 있었다. 광학현미경 소견상 종양세포는 다각형으로 호산성의 적은 세포질을 갖고 있었다. 이들은 점액양 간질 내에 군집을 형성하거나 개개로 흩어져 있었으며, 다양

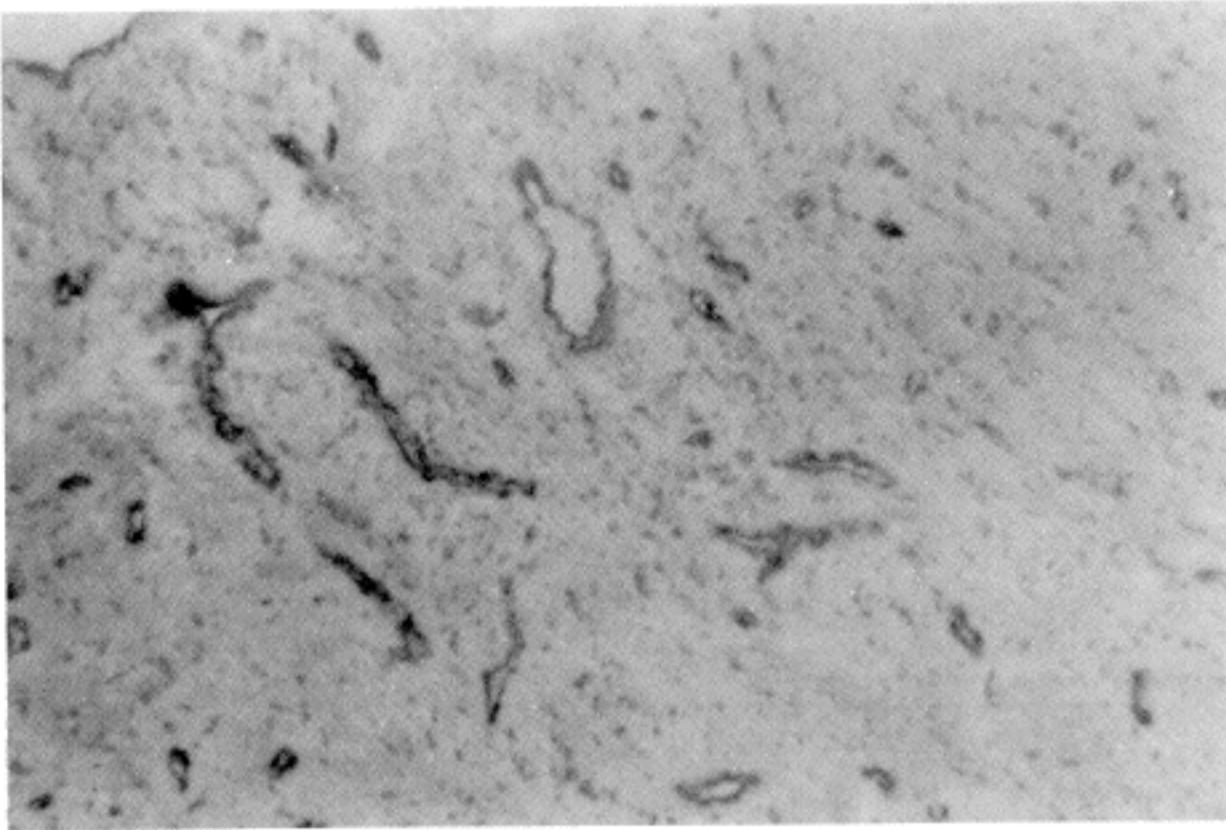


Fig. 3. Strong positive reaction for FVIII RAg in both tumor surface and scattered endothelial structures. (P.A.P.,  $\times 100$ )

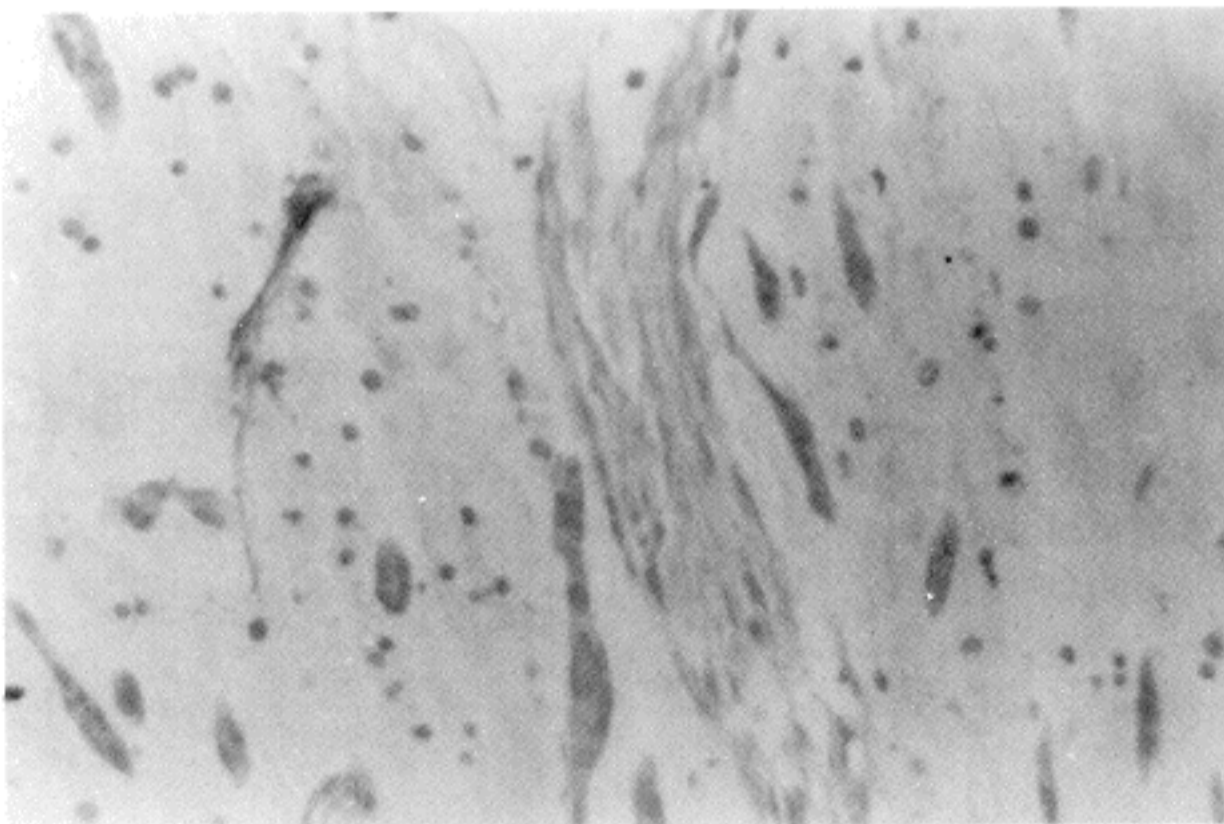


Fig. 4. Spindle cells stained for desmin indicating smooth muscle differentiation. (P.A.P.,  $\times 200$ )

한 형태를 취하여 대부분 복잡한 혈관양 구조를 형성하려는 성향을 뚜렷이 보였고(사진 1), 간혹 평활근속이 그 주변에서 관찰되었다(사진 2). 간질내에는 산성 점액다당류가 풍부하였고 Toluidine blue 염색에는 이염색성을 나타내었다. 이 외에도 소량의 교원섬유가 특히 종양의 기저부에서 많이 관찰되었고, 탄력섬유도 소량 있었다.

#### 면역세포화학적 소견

종양표면세포는 F VIII RAg, UEA-I에 강한 양성반

응을 보였고(사진 3) 종양내부의 혈관양 구조를 이루는 세포들 중에는 내부층세포는 일관된 양성을 보이는데 비해, 외부층세포는 양성 혹은 음성을 보였고, 단일 또는 군집으로 존재하는 점액종세포 중에도 양성 혹은 음성반응을 보였다. H&E 염색상 평활근속으로 보인 소량의 방추형 세포들은 FVII RAg, UEA-I에 음성반응을 보였고, 평활근세포 표지인 desmin에 양성반응을 보였으며(사진 4) 소량의 혈관양 구조를 이루는 세포와 점액종세포도 미약한 양성을 나타내었다. 종양 간질내 산재한 소

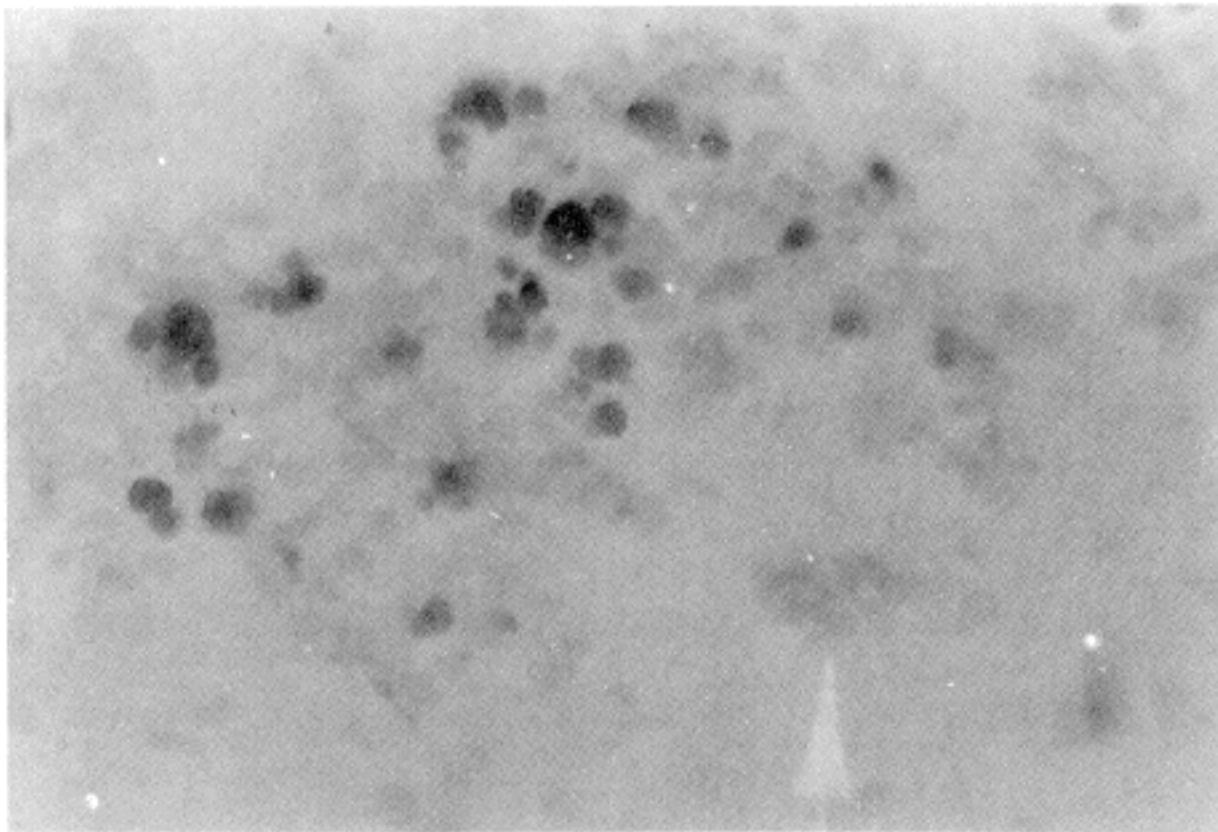


Fig. 5. Myxoma cells showing fine granular staining for  $\alpha_1$ -anti-chymotrypsin. (P.A.P.,  $\times 400$ )

표 2. 면역세포 화학 염색 결과

구성요소	염색명	F VIII RAg*	UEAI*	Desmin	$\alpha_1$ ACT
1) Surface-lining cells		++	++	-	-
2) Complex vascular structures					
endothelial layer		+	+	±	-
outer cell layer		±	±	±	-
3) Capillaries		++	++	±	-
4) Myxoma cells		±	±	±	±
5) Spindle cell bundles		-	-	+	-
6) Histiocytes (hemosiderin-laden)		-	-	-	++

\*F VIII RAg; Factor VIII-related antigen  
UEAI; Ulex europaeus agglutinin I  
 $\alpha_1$ ACT;  $\alpha_1$ -antichymotrypsin

++; Strong positive  
+; Moderately positive  
±; Rare cells positive  
-; Negative

수의 종양세포에서  $\alpha_1$ ACT에 미약한 양성반응을 관찰할 수 있었고(사진 5) 혈색소를 포함한 조직구는 강한 양성 반응을 보였다(표 2).

### 총괄 및 고찰

심장의 원발성 종양은 희귀하며<sup>1,2)</sup> 이중 과반수가 심점액종이다<sup>1,2,4-7)</sup>.

심점액종은 전 연령층에 걸쳐 발생 할 수 있으나 본 연

구의 경우, 증례가 소수이긴 하지만 17예 중 9례가 30~50세 사이에서 발생하여, 호발연령층이 외국의 보고<sup>1,2,4)</sup>와 비슷하였다. 성별빈도는 여자에서 약 1.8배 더 많이 발생하였는데 대부분의 외국 증례보고는 성별빈도의 특기할만한 차이가 없다고 하였으나<sup>1)</sup> 여자에서 3배 이상 더 많이 발생한다는 보고도<sup>19)</sup> 있다. 심점액종 발생의 유전적 소인에 대한 보고<sup>20,21)</sup>에 따라 본 연구에서도 병력에 의 검토하였으나, 가족력상 심점액종이 있는 환자가 있는 경우는 한 예도 없었다.

연구대상이된 18예(재발 1예 포함) 모두 심방에서 발생하였으며 1예를 제외하고는 모두 좌심방에서 발생하여 대부분의 외국증례보고<sup>1,4,5,9</sup>)와 일치하였다. 부위별로는 심방중격에서 17예 중 16예가 발생하였고 대단히 드문 예인 심이에서 발생한 1예도 있었다.

심장에서 발견되는 종괴에 대한 보고는 약 400여년 전부터 있어 왔으나, 그것이 혈전, 혹은 순수종양인지 여부를 명확히 구분할 수 없어 심점액종의 최초 보고자가 누구인지에 대하여도 이론이 분분하며 19세기초에 처음으로 intramural tumor와 혈전이 분명히 구별되었으나<sup>22</sup> 최근까지도 심점액종의 혈전기원을 주장하는 사람도 있다<sup>8</sup>). 그러나 혈전생성설로는 정확한 발생부위, 심장질환의 선행 유무에서 설명하기 어려운 점이 많고<sup>4</sup>, 점액종이 재발하는 경우도 있다는 것<sup>23</sup>)과 조직배양 결과<sup>24</sup>)에 의해 순수종양으로 보는 견해가 결정적으로 확고하여졌다. 그러나 점액종의 정확한 조직기원에 관하여는 이론이 분분하며, 다만 심점액종의 조직상이 대단히 다양하다는 것은 잘 알려져 있다<sup>10,12,15</sup>).

약 60여년전 Ribbert가 심점액종의 기원을 embryonic cell rest라고 주장한<sup>25</sup>) 이래 근대적인 전자현미경에 의한 미세구조연구의 뒷바침을 받아 왔으며<sup>10,11,15</sup>) 소위 점액종 세포의 가장 특징적인 전자현미경적 소견은 fine cytoplasmic fibril인데 이것은 제대의 Wharton jelly에서와<sup>26</sup>) 비슷하고 또 심점액종과 embryonic endocardial cushion tissue를 비교하면 많은 유사점이 발견되므로 multipotential endothelial vasoformative reserve cell이 기원세포로서 내피세포, 섬유세포, 평활근세포 등으로 분화하는 양상을 보이는 것이 심점액종이라고 Steim등<sup>15</sup>)이 주장하였다. 심점액종의 조직배양결과도 이를 지지한다는 보고도 있다<sup>1</sup>).

근자에 이르러 면역세포화학적 염색법이 개발되어 단순한 형태학적 관찰 외에 세포의 성상을 파악할 수 있게 되어 이를 이용한 최초의 심점액종 연구<sup>18</sup>)가 이루어졌는데 이들은 심점액종의 표면세포와 종양 간질내 혈관형성 성향을 보이는 세포들이 endothelial cell과 megakaryocyte에서만 생성되는<sup>26,27</sup>) F VIII RAg에 공히 양성반응을 보이므로 심점액종은 내피세포, 혹은 심내막세포로부터 기원하여 따라서 endocardioma로 명명하는 것이 타당하다 하였다<sup>18</sup>).

본 연구에서도 F VIII RAg 및 UEA-I에 심점액종의 표면세포, 모세혈관내피세포는 강한 양성반응을 보였고, 종

양내부에 있는 일부 복잡혈관양 구조의 내부세포도 미약한 양성반응을 보였으며 단독 혹은 작은 군집을 이루는 소위 심점액종세포도 상당한 양성반응을 보여 Morales등<sup>18</sup>)의 연구결과와 흡사하였다. 그러나 심점액종에서 흔히 관찰되는 혈관양구조의 분화정도가 다양하고 정상적인 혈관과는 확연히 구분되는 경우도 있으며<sup>1,10</sup>) 그때는 이런 세포들이 F VIII RAg에 거의 예외없이 음성반응을 보이며<sup>9,12</sup>) 다만 cords나 cluster를 이루며 endothelial cell의 core를 이루고 plump elongated cell의 mantle이 있을때 혈관내피세포로의 분화를 보일 뿐이지 대부분의 종양세포는 거의 F VIII RAg에 음성반응을 보이기 때문에 심점액종의 기원세포를 오직 내피세포로만 보기 어렵고<sup>9,12</sup>) 비 내피성 종양세포(non-endothelial tumor cell)가 혈관내피로의 분화와는 다른 평활근세포, 또는 pericyte로 분화하는 가능성이 충분히 있는 것으로 생각되어 이에 대한 연구가<sup>9,13</sup>) 이루어졌으며, Stein 등에 의한 전자현미경적 연구에서 그 가능성이 제기된 바 있다<sup>15</sup>). 본 연구에서도 광학현미경상 뚜렷한 평활근세포속을 종양내에서 발견할 수 있었고 모두 desmin에 강한 양성을 보여 평활근 세포로 인정할 수 있었다<sup>28</sup>).

Landon등<sup>13</sup>)은 점액종세포들이 군집 혹은 단일로 복잡한 혈관양구조의 외층에서 발견되고, 점액종의 표면을 피복하는 경우도 있으면서 동시에 조직구 표지인  $\alpha_1$ -ACT에 양성반응을 보이는 것을 관찰하고 단순한 비종양성 조직구 보다는 종양세포로 생각할 수 있다는 견해를 보였는데, 심점액종의 점액종세포가 조직구의 미세구조를 보이는 예를 Ferrans등<sup>10</sup>)이 처음 기술한 바 있다. 본 연구에서도  $\alpha_1$  ACT에 양성반응을 보이는 세포가 관찰되었는데, 대체로 출혈부위근처에서보여, 순환단핵구 즉 반응성 조직구로 생각하였고, 혈색소를 함유한 조직구근처에 존재하는  $\alpha_1$  ACT에 미약한 양성반응을 보이는 세포는 점액종세포와 유사하기는 하나 종양세포로 과연 인정할 수 있는지 여부를 앞으로 더 연구해 보아야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

1966년 7월부터 1986년 7월까지 만 20년간 연세대학교 의과대학 병리학교실에서 경험한 17명의 환자에서 18예의 심점액종을 대상으로 임상기록 검토 및 파라핀 블록의 보존이 양호한 16예에서는 병리조직학적 및 수 종

의 특수염색을 이용한 면역세포화학적 염색을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 연령은 최소 14세에서 최고 62세로서 평균 연령은 38세였고 30 및 40대에서 호발하였다.

2) 성별분포는 남녀비가 6 : 11로 여자에서 많이 발생하였다.

3) 발생위치는 우심방에서 발생한 1예를 제외하고는 모두 좌심방에서 발생하였고 심방내 정확한 위치별로는 난원와부위에서 11예, 심방중격에서 6예 극히 드문 심이에서도 1예가 발생하였다.

4) 종양의 크기는 그 최대장경이 대부분 5 cm 내외였다.

5) 한 예에서는 좌심방 점액종이 수술후 37개월에 재발하여 재 수술하였다.

6) 소량의 Collagen 섬유와 Elastic 섬유가 있으며 alcian blue 및 toluidine blue 염색에 강한 양성을 보이는 산성 점액다당류가 종양간질내에 많이 존재하였다.

7) 면역세포화학적 소견을 보면 종양 표면세포와 종양 내부에 존재하는 혈관양구조는 모두혈관 내피세포 표지에 강한 양성을 보였고 평활근세포 표지에 양성을 보이는 소량의 방추형세포도 존재하며 또 간질내에서는 소위 심점액종 세포로 생각할 수 있는 조직구표지에 미약한 양성반응을 보이는 세포도 있었다.

이상의 임상적, 병리조직학적 및 면역세포화학적 소견들을 종합 검토할 때 심점액종은 순수종양으로 생각되며 조직기원은 혈관내피세포에서 기원하였다기 보다는 여러 가지 세포분화를 보이는 multipotential mesenchymal cell로부터 기원할 것이라는 의견이 타당할 것으로 생각된다.

### REFERENCES

- 1) McAllister HA, Fenoglio JJ: *Tumors of the cardiovascular system. Fascicle 15, second series, atlas of tumor pathology. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1978*
- 2) Wold LE, Lie JT: *Cardiac myxomas: A clinicopathologic profile. Am J Pathol 101:219, 1980*
- 3) Straus R, Merliss R: *Primary tumor of the heart. Arch Pathol 39:74, 1945*
- 4) McAllister HA Jr: *Primary tumor of the heart and pericardium. Pathol Annual 14:325, 1979*
- 5) Smith C: *Tumors of the heart. Arch Pathol Lab Med*

- 110:371, 1986*
- 6) Hansen EC, Gill CC, Razavi M, Loop FD: *The surgical treatment of atrial myxomas clinical experience and late results in 33 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 89:293, 1985*
- 7) Abenoza P, Sibley RK: *Cardiac myxoma with gland-like structures. Arch Pathol Lab Med 100:736, 1986*
- 8) Salyer WR, Page DL, Hutchins GM: *The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus. Am Heart J 89:4, 1975*
- 9) Boxer ME: *Cardiac myxoma; an immunoperoxidase study of histogenesis. Histopathology 8:861, 1984*
- 10) Ferrans VJ, Robert WC: *Structural features of cardiac myxomas. Histology, histochemistry and electron microscopy. Hum Pathol 4:111, 1973*
- 11) Feldman PS, Horvath E, Kovacs K: *An ultrastructural study of seven cardiac myxomas. Cancer 40:2216, 1977*
- 12) McComb RD: *Heterogeneous expressin of factor VIII/von Willebrand factor by cardiac myxoma cells. Am J Surg Pathol 8:539, 1984*
- 13) Landon G, Ordonez NG, Guarda LA: *Cardiac myxomas. An immunohistochemical study using endothelial, histiocytic, and smooth-muscle cell markers. Arch Pathol Lab Med 110:116, 1986*
- 14) Merkow LP, Kooros MA, Magovern G, Hayeslip DW, Weikers NJ, Pardo M, Fisher DL: *Ultrastructure of a cardiac myxoma. Arch Pathol 88:390, 1969*
- 15) Stein AA, Maura J, Thibodeau L, Alley R: *The histogenesis of cardiac myxomas: Relation to other proliferative diseases of subendothelial vasoform reserve cells. Pathol Annual 4:293, 1969*
- 16) Stovin PGI, Heath D, Khaliq SU: *Ultrastructure of the cardiac myxoma and the papillary tumors of heart valves. Thorax 28:273, 1973*
- 17) Williams WJ, Jenkins D, Erasmus D: *The ultrastructure of cardiac myxoma. Thorax 25:756, 1970*
- 18) Morales AR, Fine G, Castro A, Nadji M: *Cardiac myxoma (endocardioma) An immunocytochemical assessment of histogenesis. Hum Pathol 12:896, 1981*
- 19) Peters MN, Hall RJ, Cooley DA, Leachman RD, Garcia E: *The clinical syndrome of atrial myxoma. JAMA 230:695, 1974*
- 20) Liebler GA, Magovern GJ, Park SB, Cushing WJ, Begg FR, and Joyner CR: *Familial myxomas in four siblings. J Thorac Cardiovasc Surg 71:605, 1976*

- 21) Carney JA: *Differences between nonfamilial and familial cardiac myxoma. Am J Surg Pathol* 9:53, 1985
- 22) Read CR: *Cardiac myxoma and surgical history. Ann Thorac Surg* 29:395, 1980
- 23) Gerbode F, Kerth WJ, Hill JD: *Surgical management of tumors of the heart. Surgery* 61:94, 1967
- 24) Glaster GP, Bedynek JL, Hall PJ, Hopeman AR, Treasure RL, Mcallister HA, Esterly JA, Manion W, Sanford H: *Left atrial myxoma. Report a case including hemodynamic, surgical, histologic and histochemical characteristics. Am J Med* 50:113, 1971
- 25) Parry EW: *Some electron microscope observations on the mesenchymal structures of fullterm umbilical cord. J Anat* 107:505, 1970
- 26) Jaffe EA: *Endothelial cells and the biology of factor VIII. N Engl J Med* 296:377, 1977
- 27) Mukai K, Rosai J, Burgdorf WHC: *Localization of factor VIII-related Ag. Am J Surg Pathol* 5:91, 1980
- 28) Lazarides E: *Intermediate filaments: A chemically heterogeneous, developmentally regulated class of proteins. Am Rev Biochem* 51:219, 1982

— Abstract —

### **A Histopathologic, Histochemical and Immunocytochemical Study of Cardiac Myxoma**

**Dong-Hwan Shin, M.D., Hee Jeong Ahn, M.D.**  
and **In Joon Choi, M.D.**

*Department of Pathology, College of Medicine,  
Yonsei University*

The immunoreactivities of surgically removed 16

cardiac myxomas were studied for factor VIII-related Ag (F VIII-RA), Ulex europaeus agglutinin I (UEA-I) and desmin  $\alpha_1$ -antichymotrypsin, and this study was accompanied by a clinicopathologic review. More than 50% of the patients with cardiac myxomas were in their fourth and fifth decades, and cardiac myxomas were much more common in women than in men. All but one occurred in the left atrium, and the majority were attached to the atrial septum, usually in the region corresponding to the fossa ovalis.

In one case, an atrial myxoma recurred 37 months after the initial excision.

Microscopically, the myxomas contained a myxoid matrix composed of acid mucopolysaccharides within which were embedded polygonal cells. The cells forming both the surface and complicated vascular like channels throughout the myxoid stroma tested positive for F VIII-RA and UEA-I. The outer cell layers of the complex vascular structures demonstrated variable staining for F VIII-RA, while isolated bundles of smooth muscle cells were present and stained for desmin.

A small number of the so-called myxoma cells, immunoreactive for  $\alpha_1$ -antichymotrypsin which were not laden with hemosiderin pigment but were similar to histiocytes, were present particularly around the areas of hemorrhage. These findings support the current view that cellular and histologic heterogeneity arose from the divergent differentiation of multipotential mesenchymal cells. In particular, it remains to be confirmed by further study whether or not true histiocytic differentiation occurs.