

악성 신경초종의 병리조직학 및 면역조직화학적 검색

서울대학교 의과대학 병리학교실

황 태 숙 · 박 성 희 · 함 의 근

서 론

악성 신경초종 (malignant schwannoma)은 말초신경에서 발생하는 악성 종양으로서 연부조직의 다른 육종에 비하여 진단 기준이나 종양세포의 기원에 관하여 아직 논란이 많다¹⁻⁴⁾.

일반적으로 종양의 확진을 위해서는 광학현미경하에서 종양의 대부분이 방추상세포로 구성되어 있으며 종양이 말초신경이나 신경섬유종에서 기원하였거나 혹은 von Recklinghausen 씨병과 연관이 있음을 증명하여야 한다⁴⁻⁶⁾. 그러나 종양이 아주 미세한 신경에서 기원하였거나, 종양의 크기가 크고 괴사 및 출혈이 심한 경우에는 근간신경을 증명하기 어려운 경우가 많으며 또한 이차적으로 다른 연부종양이 신경을 침범한 경우 신경초에서 생긴 원발성 종양과의 감별이 용이하지 않다.

슈반세포 (schwann cell)가 다각적으로 분화하는 성질이 있음을 고려하여 볼때 악성 신경초종이 점액양육종, 평활근육종, 횡문근육종, 섬유육종, 활액막육종, 지방육종을 비롯한 다른 방추상 세포육종과 유사한 광학현미경적 소견을 보일 수 있음은 충분히 이해될 수 있다. 따라서 광학현미경적 검색만으로는 다른 종양과의 감별이 어려운 경우가 많아 다른 진단적 도움을 필요로 한다.

전자현미경적 검색이 말초신경초(peripheral nerve sheath)의 악성 종양의 진단에 중요한 역할을 하고 있는 점은 이미 잘 알려진 사실이다. 그러나 일부의 종양에서는 종양세포가 섬유아세포 혹은 조직구로의 분화를 보여

섬유육종이나 섬유조직구종(fibrous histiocytoma)과의 감별이 불가능하며 규모가 작은 병원에서는 쉽게 시행할 수 없는 등의 문제점이 있다.

최근 파라핀에 고정된 조직을 이용한 면역조직화학적 기법의 발달로 악성 신경초종을 비롯한 다른 연부조직의 종양의 진단에도 많은 도움을 주게 되었다. S-100 단백질은 1965년 Moore⁷⁾에 의해 기술되었으며 신경조직에 특이하게 존재하는 단백질로서 중추 및 말초신경계의 세포들, 즉 성상세포(astrocytes), 회돌기교세포(oligodendrocytes), 슈반세포 및 신경원(neuron)에 존재하며, 그 밖에 멜라닌세포(melanocyte), 피부의 Langerhans 씨 세포, 임과절의 지상돌기접착 세망세포(interdigitating reticulum cell), 연골세포(chondrocyte) 및 지방세포(adipocyte)에 존재한다고 알려져 왔다⁸⁻¹⁰⁾. S-100 단백질은 슈반세포 기원의 종양세포내에도 존재하며 악성 신경초종과의 감별을 필요로 하게 되는 연부조직의 다른 방추상 세포 종양에는 거의 존재하지 않으므로 슈반세포 기원의 양성 및 악성종양의 중요한 진단적 방법으로 이용되고 있다^{2,10,11)}. 각질(keratin)은 분자량이 약 40,000에서 67,000 dalton에 이르는 단백질로서 중간 사상체(intermediate filament)의 하나이며 모든 상피세포의 세포골격(cytoskeleton)형성에 큰 역할을 담당한다. 면역조직화학적 염색을 통하여 인체의 상피세포 및 상피세포에서 기원한 종양들에서 각질의 존재가 확인되었으며¹²⁾ 악성 중피종(malignant mesothelioma)^{13,14)}과 활액막육종(synovial sarcoma)에서도 그 존재가 확인되었다^{12,15-17)}.

이에 저자들은 환자의 병리조직학적 소견이나 병력이 악성 신경초종에 부합하는 예들을 대상으로 광학현미경적 소견을 분석하고 S-100 단백질 및 각질을 이용한 면역조직화학적 검색을 시도함으로써 신경간 혹은 양성 신경섬유종에서 기원하였거나 von Recklinghausen씨 병과

*본 논문의 요지는 1988년 10월 22일 제40차 추계학술대회에서 발표되었음.

*본 연구는 1989년도 서울대학교 병원 특진 연구비(함의근)로 일부 이루어졌음.

의 관련이 없는 경우에도 악성 신경초종을 확진할 수 있는 방법을 모색하고자 본 연구를 시행하였다.

연구재료 및 방법

검색된 21예의 악성 신경초종 중 20예는 서울대학교 의과대학 병리학교실에서 1979년 1월부터 1988년 9월 사이에 경험하였던 악성 방추상세포종 중 병리조직학적 소견이나 병력이 악성 신경초종을 뒷받침할 수 있는 예들을 대상으로 하였으며 나머지 1예는 중앙대학교 의과대학 병리학교실에서 1984년 한국의과학회지에 보고하였던 von Recklinghausen씨 병에서 속발된 악성 신경초종¹⁹⁾을 대상으로 하였다. 광학현미경적 검사를 위해서는 모든 표본을 10% 중성 formalin 용액에 고정한 후 hematoxylin-eosin 염색을 하였으며 경우에 따라서 Masson trichrome 염색, toluidine blue 염색, 세망(reticulum) 염색등을 하였고 1예의 악성 선 신경초종(malignant glandular schwannoma)에서는 mucicarmine 및 alcian blue-periodic acid Schiff 염색을 시행 하였다. 면역조직화학적 검색을 위해서는 파라핀에 포매한 조직이 사용되었으며, 각 예에서 가장 전형적인 부분을 선택하여 S-100 단백질과 각질에 대한 염색을 시도하였다. 내생의 과산화효소(endogenous peroxidase)의 작용을 방지하기 위하여 실온에서 3% 과산화수소용액에 10분간 노출시켰으며 비특이성 배경 착색(nonspecific background staining)을 방지하기 위하여 정상염소혈청(normal goat serum)을 가한 후 실온에서 20분간 방치하였다. 정상 염소 혈청에 방치한 후 일차항체-anti-S-100 protein rabbit serum (Biogenex Lab., USA) or anti-cytokeratin rabbit serum (Biogenex Lab., USA) -를 가하여 실온에서 하룻밤 동안 방치하였다. 이차항체 혹은 연결항체로는 biotinylated goat antirabbit immunoglobulin을 사용하였으며 과산화 효소 결합 아비딘(avidin)을 이용하여 표시(label)를 하였다. AEC (aminoethyl carbazol)을 이용하여 발색을 시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 대조염색(counterstain)을 하였다. 매 염색시 마다 양성 대조(positive control)를 위하여 정상 말초 신경 및 피부조직에 동일한 염색을 병행하였다. 면역조직화학적 염색결과 종양세포의 50% 이상이 양성반응을 보이는 경우를 #, 25% 이하가 양성반응을 보이는 경우를 +로

나타내었다. 종양을 병력 및 병리조직학적 소견에 따라 다음과 같이 분류하였다.

그룹 A : 신경간이나 양성 신경섬유종에서 기원한 경우

그룹 B : von Recklinghausen씨 병과 연관이 있는 경우

그룹 C : 그룹 A나 B에는 해당되지 않으나 병리조직학적 소견이 악성 신경초종의 그것에 부합하는 경우

검 색 성 적

1. 임상소견

종양의 연령분포는 2세에서 62세로 비교적 광범위하였으며 성별은 남성 13명, 여성 8명으로 남성에서 더 많이 발생하였으며 발생부위는 상당히 다양하여 특별히 잘 생기는 부위는 지적키 어렵고 둔부 및 사지가 6예, 척추 주위 및 후복막강이 5예, 두경부가 5예, 구간이 4예, 종격동이 1예였다. 육안적으로 기원신경간을 식별할 수 있었던 경우는 5예가 있었으며 8예가 양성 신경섬유종에서 속발하였으며 이 중 3예가 von Recklinghausen씨 병을 동반하였다(Table 1).

2. 육안소견

대부분의 종양은 피막형성이 없었으며 주위 조직과의 경계가 불분명하였고 침윤성 성장 양상을 보였다. 종양의 대부분이 크기가 커서 장경이 약 5 cm 내지 25 cm에 이르며 종양의 절단면은 주로 황백색의 색조를 보였으며 탄력성의 정도(consistency)를 지녔고 출혈과 괴사를 동반하는 경우가 많았다.

3. 조직학적 소견

그룹 A는 9예, 그룹 B는 3예, 그룹 C는 9예가 해당되었다(Table 2). 대부분의 종양에서 S자 모양의 가는 핵을 지니고 섬유성 세포질을 지닌 방추상 세포들이 작은 다발을 이루면서 서로 밀집하여 있거나 혹은 드문드문 배열되어 있었다. 다형상의 세포를 제외한 대부분의 세포에서 핵소체는 뚜렷하지 않았다. 세포가 밀집된 부위에서는 세포간격이 좁고 세포질은 소량이며 세포의 경계는 불확실하였다. 상당예에서 다수의 세포분열이 관찰되었다. 세포가 드문드문 배열되어 있는 부위에서 세포

Table 1. Clinico-pathological data of 21 malignant schwannomas

Patient No.	Age (years)	Sex	Site	Nerve	Size (cm)	Comment
Group A : arise from the peripheral nerve or benign neurogenic tumor						
1	42	M	Right buttock	Sciatic nerve	5	
2	46	M	Left hip	Iliac nerve	13	
3	49	M	Chest wall		8	Plexiform neurofibroma
4	12	M	Left neck		12	Neurofibroma
5	44	M	Face		15	Plexiform neurofibroma
6	51	N	Back L ₂₋₄	Spinal nerve	24	Neurofibroma
7	62	M	Maxilla		6	Neurofibroma
8	14	M	Paravertebra	Spinal nerve	3	
9	32	M	Epidura, L ₅ -S ₁	Spinal nerve	2	
Group B : association with von Recklinghausen's disease						
10	41	M	Left hip		17	
11	14	F	Left thigh	Sciatic & Lt. post cu. femoral nerve	30	Cafe-au-lait spot
12	12	F	Right orbit		13	
Group C : histologically compatible with malignant schwannoma						
13	10	F	Mediastinum		13	
14	46	F	Pelvis		12	
15	46	F	Neck		12	
16	?	M	Left scapula		13	
17	2	F	Lower abdominal wall		8	
18	39	F	Retroperitoneum		25	
19	50	M	Retroperitoneum		18	
20	28	F	Upper back		4	
21	38	M	Right sole		3	

들의 핵은 유사하나 세포간격이 넓고 세포질이 비교적 풍부하였다. 동일 면적당 세포분열은 세포가 밀집한 부위에 비해서는 적게 관찰되었다(Figs. 1A and 1B). 세포가 드문드문 있는 부위에서는 기질의 점액양 변화를 보이면서 군데군데 출혈과 괴사를 동반하였다.

위의 소견 외에도 세포가 밀집한 부분과 드문드문한 부분이 교대로 나타나는 양상이 관찰되었으며, 이는 특히 종양세포가 혈관 주위로 증식하면서 그 주변에 점액양 변화와 괴사를 보이는 혈관주위 배열의 양상을 띠었다(Fig. 2). 10예에서 점액양 변화가 관찰되었고 혈관의 초자양 변화, 핵의 방책상 배열, 초자양 소결절(hyalinized)이 각각 6예, 4예, 5예에서 관찰되었다(Figs. 3A, 3B, and 3C).

3예에서 부분적으로 상피양 형태(epithelioid pattern)(Fig. 4)가 관찰 되었으며 2예에서 이형성조직을 포함하

고 있었는데 이 중 1예에서는 연골조직과 유골조직이 관찰되었고 (Figs. 5A and 5B), von Recklinghausen씨 병을 동반한 1예에서는 횡문근아세포와 선조직이 관찰되었다(Figs. 6A and 6B). 이 선조직은 잔모양 세포를 포함한 입방세포 혹은 원주세포로 구성되어 있었으며 다량의 점액을 분비하여 AB-PAS와 mucicarmine 염색에 양성으로 반응하였다.

전예에서 정도의 차이는 있었으나 교질섬유화가 진행되고 있으며 세망 염색시 세포 주위를 체모양으로 둘러싸고 있었으며 이는 방추상 세포가 밀집한 부위에 더 심하게 관찰되었다. 소수에서 세포의 다형화가 관찰되었으며 이는 괴사의 주변부에서 좀 더 심한 것 같았다. 비만세포의 침윤은 10개의 고배율시야(high power field) 당 2개 내지 50개 정도로 개개의 종양에 따라 변이가 심하였다.

Table 2. Analysis of histologic patterns of 21 malignant schwannomas

Pattern	Group A ^{a)} (9 patients)	Group B ^{b)} (3 patients)	Group C ^{c)} (9 patients)
Wavy slender spindle cells	7	3	8
Interlacing bundles	7	3	6
Cellular fascicles alternate with hypocellular zone	4	3	4
Myxoid change	4	3	4
Necrosis	5	3	3
Perithelial pattern	2	2	3
Palisading	1	0	3
Hyaline change of the vessel	3	0	3
Hyaline band or nodule	3	0	2
Epithelioid pattern	2	0	1
Tactoid appearance	1	0	0
Intersecting fascicle	0	1	0
Heterologous component	1	1	0

a) Group A : tumors originating from the nerve trunk or neurofibroma

b) Group B : tumors related to von Recklinghausen's disease

c) Group C : other tumors not belonging to the above groups but histologically diagnosed as malignant schwannoma

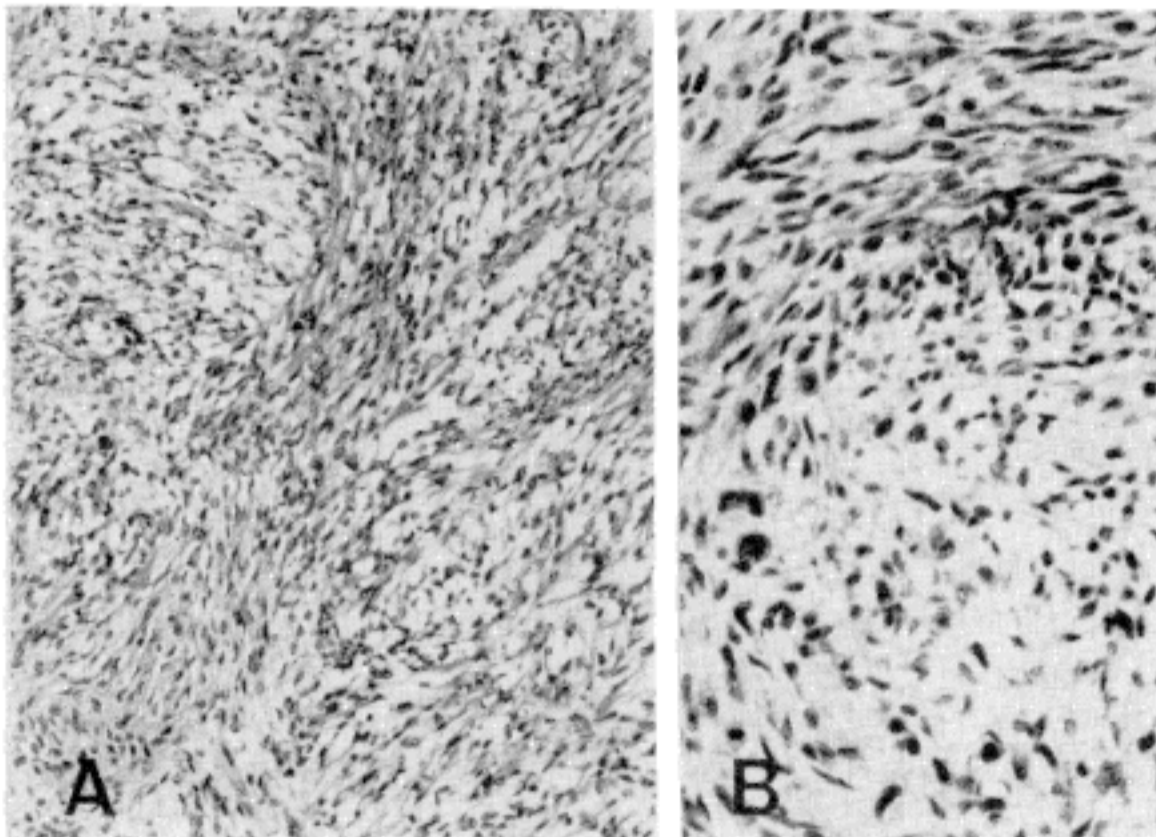


Fig. 1. (A, left) Interlacing fascicles of wavy spindle cells showing compact and loose arrangement (H&E, $\times 100$). (B, right) Higher magnification of A. The nuclei of tumor cells are closely arranged in the compact area, whereas the cells in the loosely arranged area are plump with abundant cytoplasm. Atypical cells are present (H&E, $\times 200$).

각 그룹 사이의 조직학적 소견에는 유의한 차이가 없었다.

4. 면역조직화학적 검색성적

전 21예에서 S-100 단백질과 각질(keratin)에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 그룹 A는 전 9예중 6

예에서 S-100 단백질에 양성반응을 보였으며 그룹 B는 3예 모두 양성반응을 보였고 그룹 C는 9예중 7예에서 양성반응을 보였다(Table 3). 전 예에서 각질에 대하여 음성반응을 나타내었다.

S-100 단백질에 대한 종양세포의 반응은 개개의 종양에 따라서 혹은 동일한 종양내에서도 부위에 따라 차이를

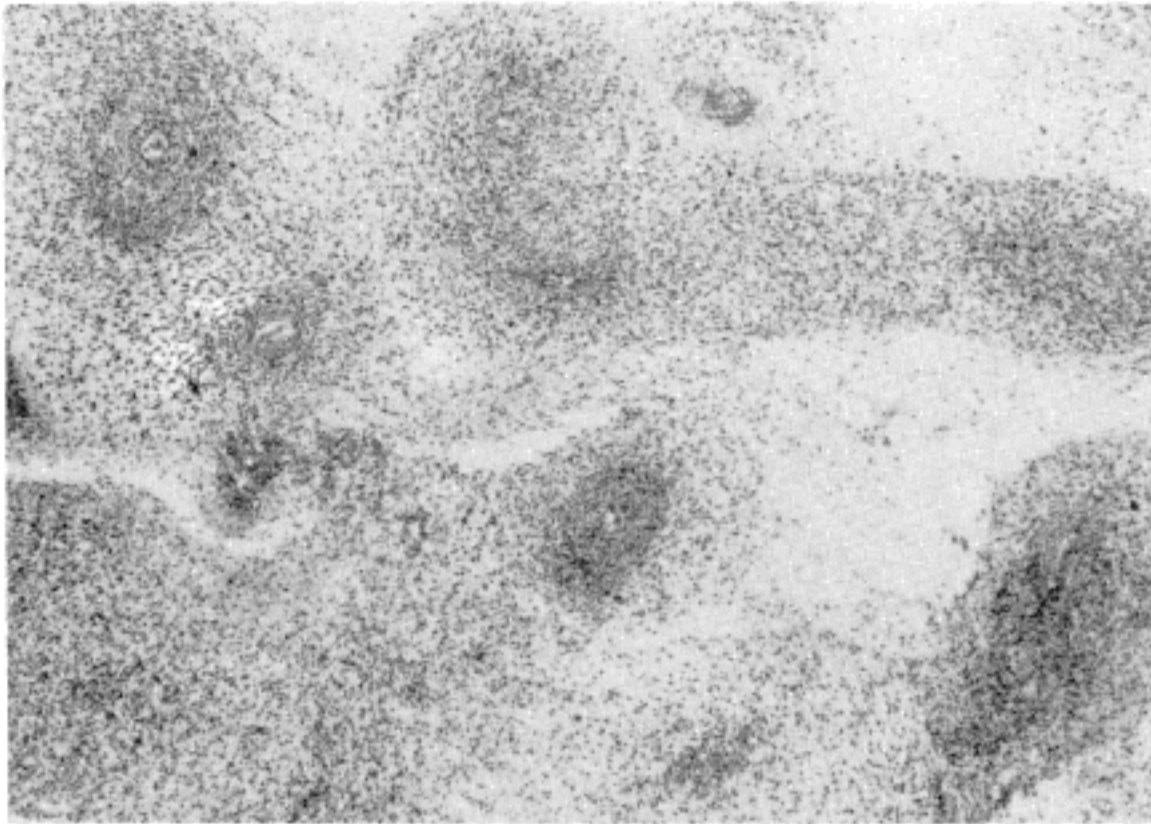


Fig. 2. Perivascular proliferation of tumor cells and surrounding myxoid degeneration and necrosis leading to perithelial pattern (H&E, ×40).

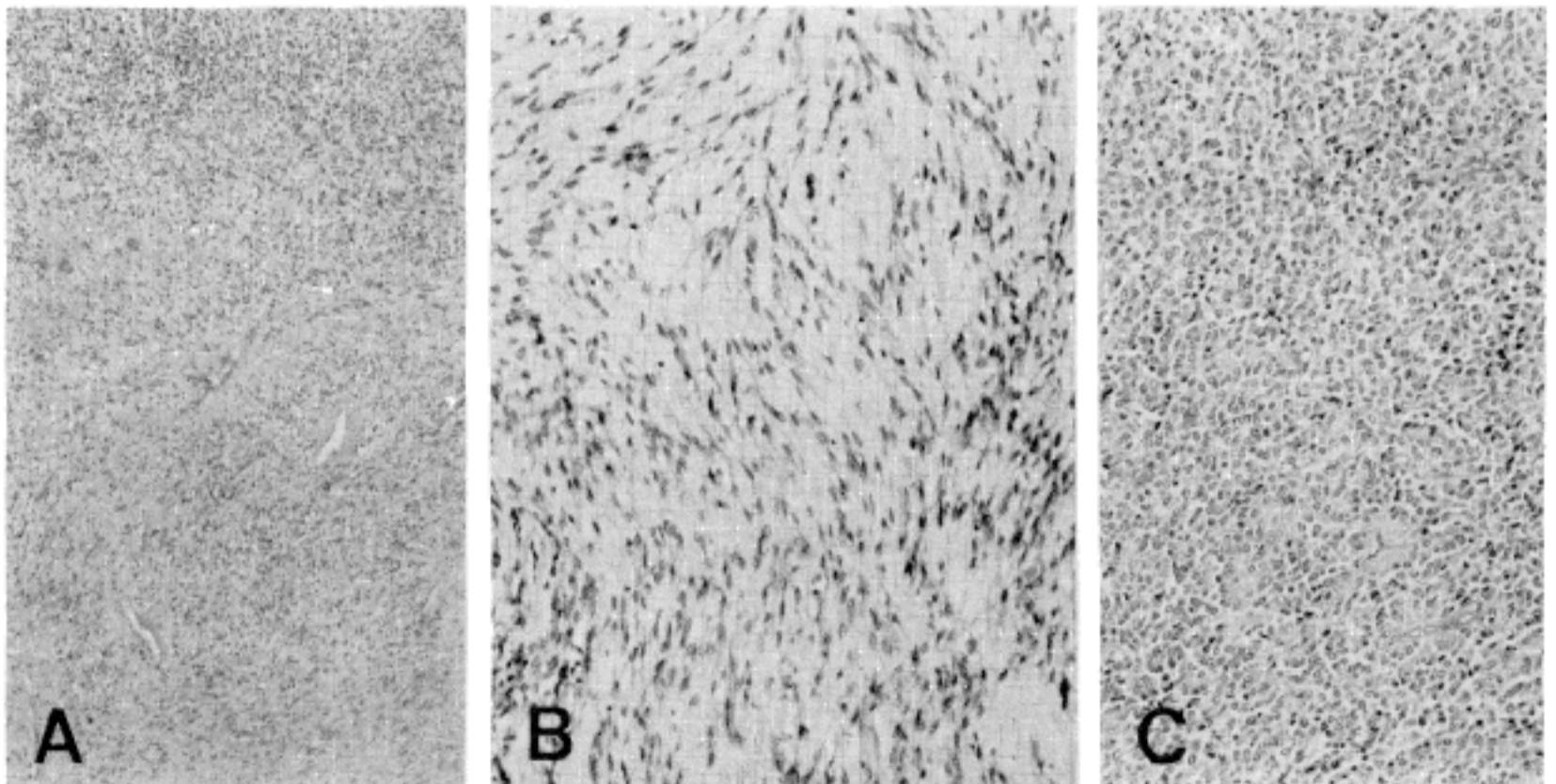


Fig. 3. (A, left) Small vessels showing hyaline degeneration of the wall (H&E, ×40). (B, middle) Areas showing palisading nuclear arrangement (H&E, ×100). (C, right) Hyalinized cords or nodules with features of rosettes (H&E, ×100).

보였으며 세포가 밀집한 부위 보다는 세포가 드문드문하고 점액양 변화가 있는 부위에서 더 강하게 염색되었고 S-100 단백질에 강하게 반응하는 세포들은 악성 신경초종 특유의 가늘고 긴 파상의 세포질을 가진 슈반세포에 닮은 세포들이었다(Fig. 7A). 선조직을 동반한 1예에서 S-100 단백질은 선조직과 방추상 세포의 세포질에 동시에

강하게 양성으로 염색되었다(Fig. 7B).

각 그룹에 따른 염색도는 유의한 차이가 없었다.

고 찰

악성 신경초종의 병리조직학적 소견은 다른 저자들의

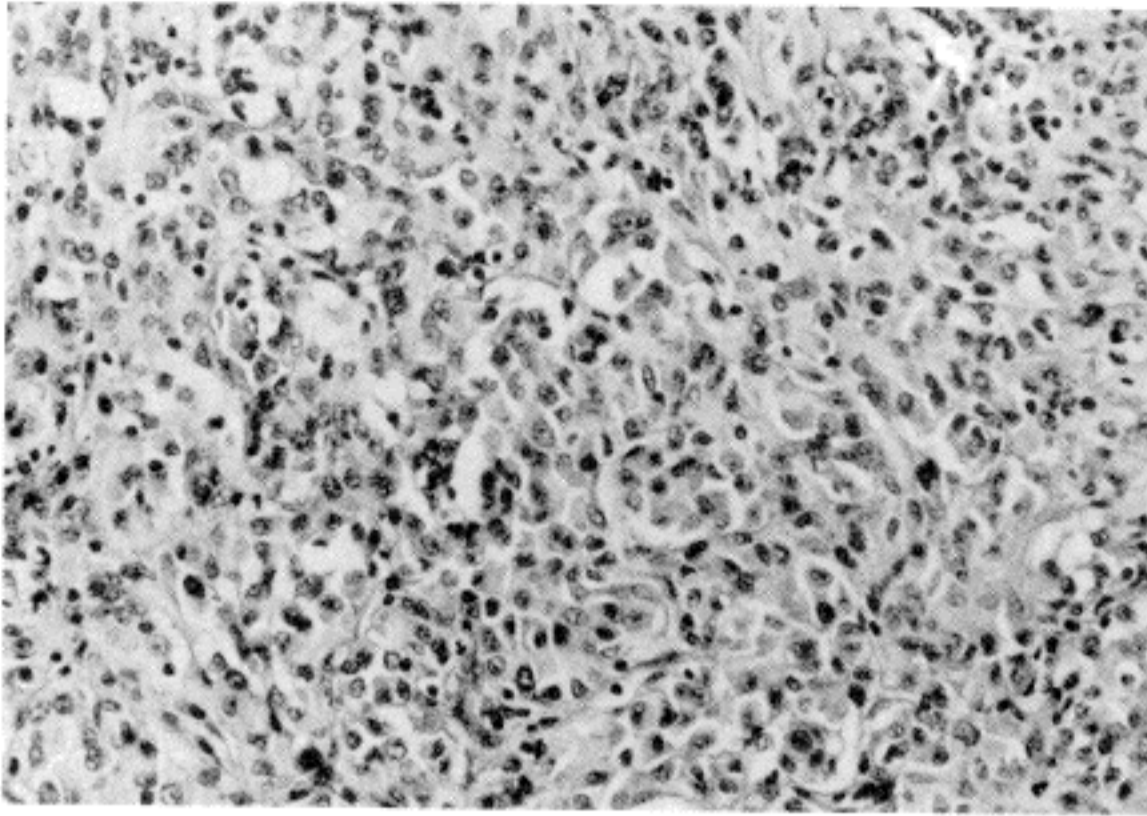


Fig. 4. Tumor cells with abundant polygonal cytoplasm showing epithelioid differentiation (H&E, ×200).

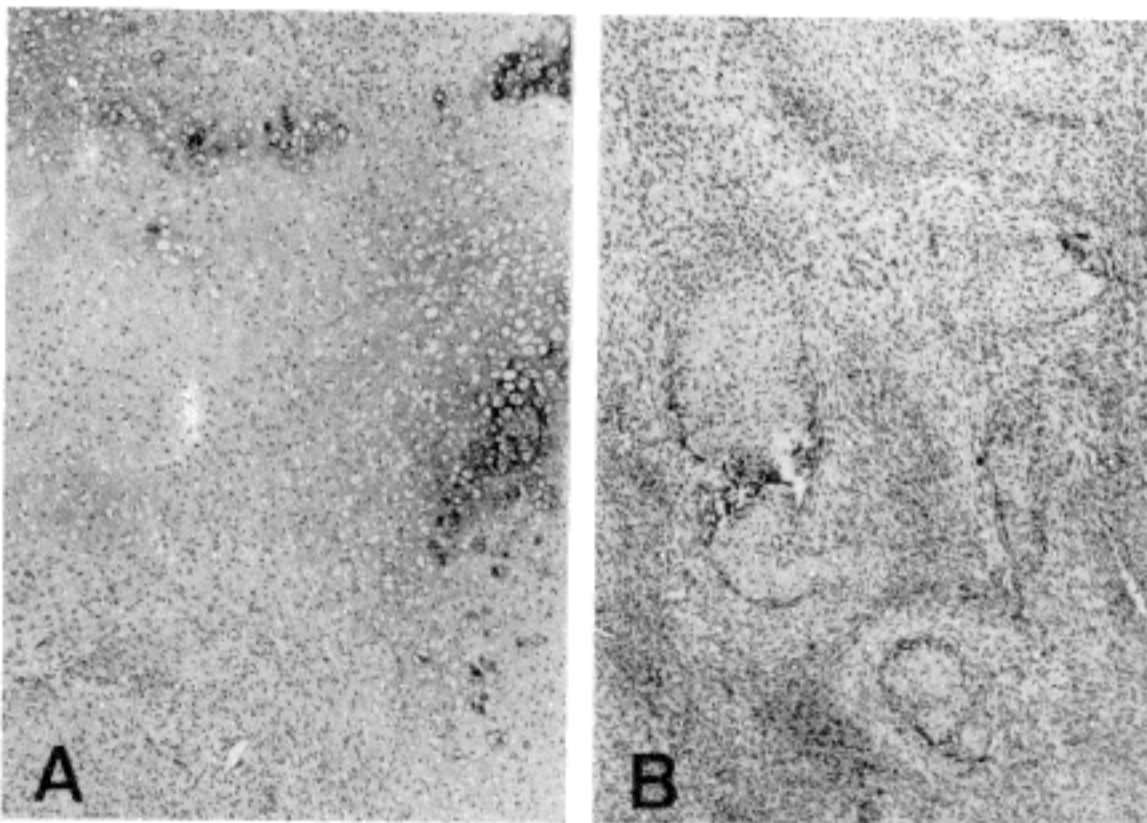


Fig. 5. Heterologous elements in malignant schwannoma. Mature cartilage (A, left) and bone (B, right) within malignant spindle cell proliferation (H&E, ×40).

보고와 유사하였다^{1,2,4,18~21}). 종양의 조직학적 양상은 매우 다양하여 연부조직의 다른 악성 종양과 감별이 어려운 경우가 많으나 상당에에서 다른 종양에는 흔히 나타나지 않는 비교적 특징적인 소견이 관찰되어 감별진단에 도움이 된다고 판단하였다.

대부분의 악성 신경초종에서 가늘고 긴 S자 모양의 방추상 세포들이 작은 다발을 이루면서 교차하고 있으며 이러한 세포들은 군데군데 밀집하여 있거나 혹은 드문드문 간격을 두고 배열되어 있었으며 세포가 드문드문하게

있는 부위에서는 점액양 부위나 괴사부위로 이행하는 경우가 많았다. 세포가 밀집한 부위와 그렇지 않은 부위가 교대로 나타나는 양상은 횡문근육종에서도 나타나기는 하나 악성 신경초종에서 비교적 흔히 관찰되는 특징적인 소견이며 이 밖에도 점액양 변화, 종양세포의 혈관주위 배열, 혈관벽의 초자양화, 핵의 방책상 배열 등이 자주 관찰되었다. 이러한 소견들은 악성 신경초종 특유의 조직학적 양상은 아니나 악성 신경초종을 다른 종양과 감별하는데는 도움이 되는 소견들로 알려져 왔다²⁾.

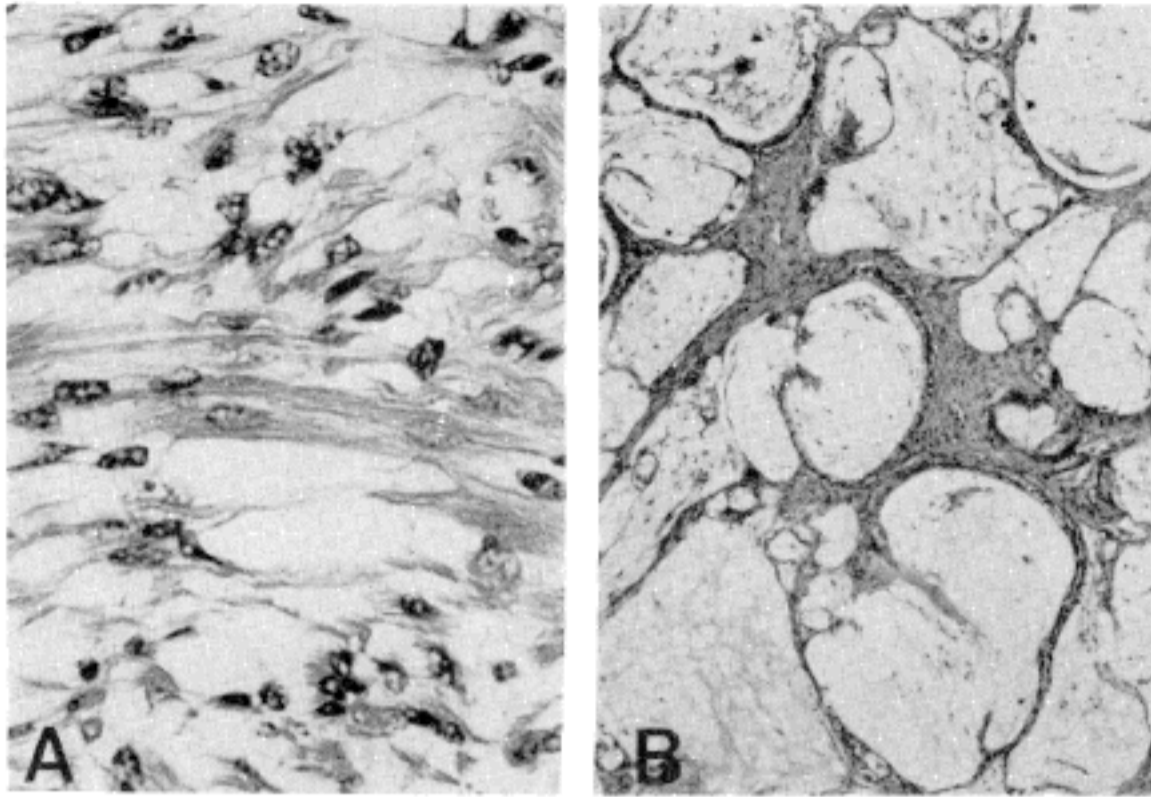


Fig. 6. Heterologous elements in malignant schwannoma. (A, left) Loosely arranged rhabdomyoblasts with cross striations (H&E, $\times 400$). (B, right) Mucin producing glands intermingled with spindle cell proliferation (H&E, $\times 100$).

Table 3. Immunohistochemical data of 21 malignant schwannomas

Group	S-100 protein	Keratin
Group A ^{a)} (9 patients)	++ 4 + 2	0
Group B ^{b)} (3 patients)	++ 2 + 1	0
Group C ^{c)} (9 patients)	++ 5 + 2	0

- a) Group A ; tumors originating from the nerve trunk or neurofibroma
- b) Group B ; tumors related to von Recklinghausen's disease
- c) Group C ; other tumors not belonging to the above groups but histologically diagnosed as malignant schwannoma

혈관벽의 초자양화는 양성 신경초종에서 흔히 관찰되는 특징적 소견으로 잘 알려져 왔으나 악성 신경초종에서는 특별히 기술된 바 없었다. 본 검색에서는 21예 중 6예에서 혈관벽의 초자양화가 관찰되었고 김등¹⁾의 보고에서도 16예 중 6예에서 혈관벽의 초자양화가 관찰되어 이 변화 역시 다른 종양과의 감별에 도움이 되는 소견이라고 생각된다.

양성 신경초종 및 신경섬유종에서 흔히 관찰되는 비만 세포는 악성 신경초종에서도 관찰되나 각 종양간의 침윤

정도의 차이가 심하여 진단에 도움이 되는 소견으로 볼 수는 없으며 근거는 없으나 숙주의 종양에 대한 일종의 반응현상(reactive phenomenon)으로 생각된다.

악성 신경초종은 가끔 특이한 이형성조직을 포함하는데 대체로 상피성분(epithelial component), 간엽(mesenchymal component) 및 흑색종성 성분(melanotic component)으로 대별할 수 있으며 조직학적으로는 양성 혹은 악성으로 보일 수 있다. 상피성분은 주로 선 조직으로 형성되며 원주세포, 점액분비세포 및 입방세포들로 구성되어 있고 대개의 경우 조직학적으로 양성으로 보인다. 이형성 간엽성분은 골, 연골, 횡문근육종, 골원성 육종 및 지방육종을 포함하며 이 중 연골 및 골조직은 비교적 흔하게 관찰되며 이들의 존재 여부는 임상적으로 큰 의미가 없다고 하였다²²⁾. 이 중 횡문근아세포 분화를 보이는 신경초종은 매우 드물며 이를 악성 Triton 종양이라고 부른다. 일반적인 악성 신경초종에 비하여 젊은 연령층에 발생하고(평균 연령 35세), 저자에 따라 차이는 있으나 대개 69% 정도에서 von Recklinghausen씨 병을 동반한다고 하였다. 일반적인 악성 신경초종에 비해 예후가 좋지 않아서 대개 2년 이하의 생존율을 보인다²³⁾. 본 검색에서는 von Recklinghausen씨 병을 동반한 14세 여아에서 발생한 악성 신경초종 1예에서 횡문근 아세포분화와 선분화(glandular differentiation)를 동반하였다. 선분화를 보이는 악성 신경초종은 매우 드물며 다른 부분은 일반적인 악성 신경초종

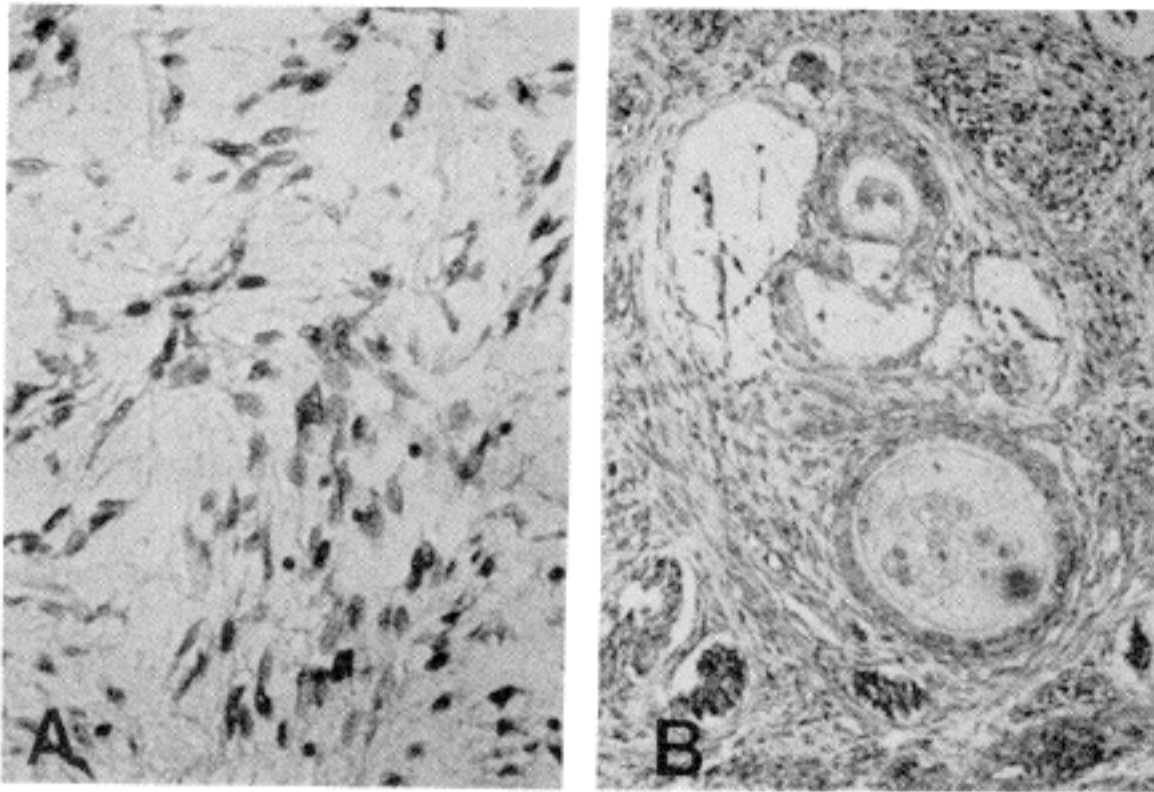


Fig. 7. (A, left) Wavy randomly distributed S-100 protein positive cells (PAP, $\times 200$). (B, right) Glandular cells as well as wavy spindle cells are positive for S-100 protein (PAP, $\times 100$).

과 다름이 없으며 연골조직이나 유골조직을 동반하기도 한다²¹. 선조직의 존재여부나 분화도는 임상경과에 특별한 영향은 미치지 않으며 슈반양 방추상 세포들의 분화 정도가 문제가 된다고 하였다.

이런 이형성조직의 기원에 관해서는 여러가지 의견들이 있다. 많은 사람들에 의해 태아기 신경릉세포가 신경계 세포외에 근육, 지방, 연골, 골조직과 같은 연부조직을 생성할 수 있는 잠재력이 있으며 따라서 미분화된 신경릉세포가 신경세포 및 간엽조직으로 동시에 분화를 하여 생긴것으로 이해되고 있다^{18,20}. 선조직의 기원에 관해서도 여러가지 의견들이 있다. 말초신경내의 이소성 상의세포(ependymal cell)에서 기원하였다는 보고도 있으나^{24,25} 슈반세포나 그 보다도 덜 분화된 전구세포가 상피세포와 슈반양 세포로 동시에 분화하였다는 주장^{21,18}이 더 많은 사람들의 호응을 얻고 있다. 이러한 선조직은 이상성 활액막육종(biphasic synovial sarcoma)에서 드물지 않게 관찰되어 감별 진단에 문제가 되는 경우가 종종있다. 선조직의 형태는 두 종양 사이에 큰 차이가 없으나 활액막육종에서는 방추상 세포부위에서도 상피양 변화를 인지할 수 있으나 악성 신경초종에서는 방추상 세포군 속에 선조직이 하나씩 박혀 있는 것 같은 양상을 주로 보인다. 그리고 방추상 세포기질도 두 종양에서 차이가 있어 악성 신경초종의 경우 활액막육종에 비해 종양세포가 가늘고 파상을 보이며 섬세한 섬유질의 세포질을 함유하고 있다. 그러나 상기한 차이점은 상당히 미세하며 주관적 판단이 많이 개입되므로 보다

더 객관성있는 기준을 요하게 된다.

저자들에 따라 약간의 차이가 있으나 각질은 활액막육종의 약 60 내지 80%정도에서 양성반응을 나타내며^{15,17} 이상성(biphasic)인 경우 상피성, 방추상 세포 모두가 각질에 대하여 양성으로 반응하며 단상성(monophasic)인 경우에도 상당예에서 각질에 대하여 양성 반응을 보인다고 하였다. 각질이 악성 신경초종을 위시한 신경성 종양에서는 모두 음성으로 반응한다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 악성 신경초종은 약 70%에서 S-100 단백질에 대하여 양성 반응을 나타내며^{3,10} 악성 신경초종과의 감별을 필요로하는 연부조직의 다른 방추상 세포종(활액막육종, 섬유육종, 평활근육종 및 양성 섬유조직구종)에서는 음성으로 반응하기 때문에¹¹ S-100 단백질과 각질염색을 병행하면 위의 종양들을 감별하는데 상당한 도움을 줄 수 있다.

본 검색에서는 전형적인 악성 신경초종(그룹 A와 B) 12예중 9예에서 S-100 단백질에 대하여 양성으로 반응하였으며 이는 Matsunou 등³이나 Wick 등²⁰의 연구결과와 거의 일치하였다. 이와 같이 악성 신경초종의 일부가 S-100 단백질에 음성 반응을 보이는 이유를 Daimaru 등²¹은 다음과 같이 설명하였다.

(a) 종양세포의 분화가 미숙하여 S-100 단백을 생성할 수 없는 경우이거나

(b) 종양세포가 슈반세포에서 기원하지 않고 섬유아세포의 특성을 지닌 신경내초세포(endoneurial cell)나 신경외초세포(perineurial cell)에서 기원한 경우이다.

위에서 기술한 바와 같이 S-100 단백을 이용한 면역조직화학적 염색은 재생성(reproducibility), 특이도(specificity) 그리고 민감도(sensitivity) 등이 상당히 높아서 악성 신경초종의 보조적 진단방법으로 매우 중요한 가치를 갖는다. 그러나 일부의 종양에서는 상기한 바와 같이 S-100 단백질에 대해 음성 반응을 보이므로 S-100 단백질에 대한 면역조직화학적 염색은 한계성이 있으며 정확한 육안 및 광학현미경적 소견이 뒷받침되어야만 한다.

결 론

21예의 악성 신경초종을 대상으로 병력 및 병리조직학적 소견에 따라 세 그룹으로 분류하였다. 그룹 A : 종양이 신경간이나 양성 신경섬유종에서 기원한 경우 ; 그룹 B : 종양이 von Recklinghausen씨 병과 연관이 있는 경우 ; 그룹 C : 그룹 A나 B에는 해당되지 않으나 병리조직학적 소견이 악성 신경초종의 그것에 부합하는 경우.

상기한 21예의 종양에 대하여 S-100 단백질과 각질에 대한 면역조직화학적 검색을 시행하고 광학현미경적 소견을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 각 그룹 사이의 조직학적 소견에는 차이가 없었으며 거의 대부분의 예에서 가는 파상의 방추상 세포들이 서로 교차하면서 다발을 형성하고 있었고, 상당예에서 세포가 밀집한 부분과 드문드문한 부분이 교대로 나타나며 점액양 변화, 혈관주위 배열, 혈관의 초자양변화, 핵의 방척상 배열, 초자양 소결절형성등의 진단적 도움을 주는 특징적 소견이 관찰되었으며, 상피양 변화 및 이형성조직들도 관찰되었다.

2) 전형적인 악성 신경초종(그룹 A,B) 12예 중 9예에서 S-100 단백질에 대하여 양성 반응을 보였으며 그룹 C의 9예 중 7예에서 양성 반응을 보였다. 각 그룹간의 S-100 단백질에 대한 염색도는 차이가 없었으며, S-100 단백질에 강하게 염색되는 세포들은 가늘고 긴 파상의 세포질을 가진 슈반양 세포로서 이들은 세포가 드문드문한 부위에 더 많이 분포되어 있었다.

3) 전예 모두에서 각질에 대하여 음성 반응을 보였다.

4) 광학현미경적 소견을 바탕으로 진단한 악성 신경초종 9예(Group C) 중 7예에서 S-100 단백질에 양성반응을 보여 광학현미경적 검색과 면역조직화학적 검색간에 높은 일치율을 보였다.

결론적으로 종래의 엄격한 진단 기준에는 부합하지 않더라도 조직학적 소견을 주의 깊게 분석함으로써 상당예에서 악성 신경초종의 진단을 내릴 수 있으며 S-100 단백질에 대한 면역조직화학적 염색을 병행함으로써 진단의 정확도를 높일 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 김정란, 지제근, 함외근 : 악성신경초종의 병리학적 검색. 대한병리학회지 16:52-59, 1982
- 2) Enzinger FM, Weiss SW: *Soft tissue tumors. 2nd edition. St Louis, The CV Mosby Co, 1988, 781-806*
- 3) Matsunou H, Shimoda T, Kakimoto S, Yamashita H, Ishikawa E, Mukai M: *Histopathologic and immunohistochemical study of malignant tumors of peripheral nerve sheath (Malignant schwannoma). Cancer 56:2269-2279, 1985*
- 4) Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Rieman HM, Ilstrup DM: *Malignant peripheral nerve sheath tumors: A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 57:2006-2021, 1986*
- 5) Stout AP: *The malignant tumors of the peripheral nerves. Am J Cancer 25:1-36, 1935*
- 6) D'Agostino AN, Soule SH, Miller RH: *Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissue associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Cancer 16:1015-1027, 1963*
- 7) Moore BW: *A soluble protein characteristic of nervous system. Biochem Biophys Res Commun 19:739-744, 1965*
- 8) Isobe T, Tsugita A, Okuyama T: *The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein. J Neurochem 30:921-923, 1978*
- 9) Cicero TJ, Cowan WM, Moore BW, Sunutzeff V: *The cellular localization of the two brain specific proteins S-100 and 14-3-2. Brain Res 18:25-34, 1970*
- 10) Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, Shimosato Y, Motoi M, Lennert K: *S-100 protein in Langerhans cells, interdigitating reticulum cells and histiocytosis X cells. Gann 73:429-432, 1982*
- 11) Kahn HJ, Marks A, Thom H, Baumal R: *Role of antibody to S-100 protein in diagnostic pathology. Am J Clin Pathol 79:341-347, 1983*
- 12) Schlegel R, Banks-Schlegel S, Pinkus GS: *Immunohistochemical localization of keratin in normal human tissue. Lab Invest 42:91-96, 1980*

- 13) Spagnolo DV, Michie SA, Crabtree GS, Warnke RA, Rouse RV: *Monoclonal anti-keratin (AE1) reactivity in routinely processed tissue from 166 human neoplasms. Am J Clin Pathol 84:697-704, 1985*
- 14) Holden J, Churg A: *Immunohistochemical staining for keratin and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol 8:277-279, 1984*
- 15) Corson JM, Weiss LM, Banks-Schlegel SP, Pinkus GS: *Keratin proteins and carcinoembryonic antigen in synovial sarcomas; An immunohistochemical study of 24 cases. Hum Pathol 15:615-621, 1984*
- 16) Miettinen M, Lehto VP, Virtanen I: *Keratin in the epithelial like cells of classical biphasic synovial sarcoma. Virch Archiv (CP) 40:157-161, 1982*
- 17) Fisher C: *Synovial sarcoma; Ultrastructural and immunohistochemical features of epithelial differentiation in monophasic and biphasic tumors. Hum Pathol 17:996-1008, 1986*
- 18) Woodruff JM: *Peripheral nerve tumours showing glandular differentiation (Glandular schwannomas). Cancer 37:2399-2413, 1976*
- 19) 유재형, 서중석, 김정란, 송계용, 장선택, 박성일 : von Recklinghausen씨 병에서 속발된 악성신경초종-1에 보고. *한국의과학 16:356-360, 1984*
- 20) Herrera GA, de Moraes HP: *Neurogenic sarcoms in partient with neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) ; Light, electron microscopy and immunohistochemistry study. Virch Archiv (PA) 403:361-376, 1984*
- 21) Daimaru Y, Hashimoto H, Enjoji M: *Malignant peripheral nerve sheath tumors (Malignant schwannomas) ; An Immunohistochemical study of 29 cases. Am J Surg Pathol 9:434-444, 1985*
- 22) Silverberg SG (Ed): *Principles and practice of surgical pathology. 1st edition. New York, John Wiley & Sons Inc, 1983, 1513-1516*
- 23) Brooks JS, Freeman M, Enterline HT: *Malignant "Triton" tumors; Natural history and immunohistochemistry of nine new cases with literature reviews. Cancer 55:2543-2549, 1985*
- 24) Geschickter CF: *Tumors of the peripheral nerves. Am J Cancer 25:377-410, 1935*

- 25) Foraker AG: *Gland-like elements in a peripheral neurosarcoma. Cancer 1:286-293, 1948*
- 26) Wick MR, Swanson PE, Scheithauer BW, Manivel JC: *Malignant peripheral nerve sheath tumors; An immunohistochemical study of 62 cases. Am J Clin Pathol 87:425-433, 1987*

— Abstract —

Histopathologic and Immunohistochemical Observation on Malignant Schwannoma

Tae Sook Hwang, M.D., Seong Hoe Park, M.D.
and Eui Keun Ham, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University

Histopathologic and immunohistochemical analysis using antibodies for S-100 protein and keratin has been conducted on 21 cases of malignant schwannomas. The 21 cases were divided into the following three groups-Group A: tumors originating from the nerve trunk or neurofibroma; Group B: tumors related to von Recklinghausen's disease; and Group C: other tumors not belonging to the above groups but histologically diagnosed as malignant schwannoma. The commonest histological pattern consisted of either closely packed or loosely arranged interlacing fascicles of slender spindle cells with wavy fibrillar cytoplasm, followed by myxoid change, perithelial pattern, hyaline change of the blood vessels, and hyalinized cords or nodules. Nine out of 12 cases of malignant schwannomas in group A and B, and 7 out of 9 cases of group C were positive for S-100 protein. None of the above cases showed positive staining reaction for keratin. Since 7 of 9 malignant schwannomas in Group C stained with S-100 protein, we can conclude that careful histological analysis supplemented by immunohistochemical study can make a conclusive diagnosis in most of the cases of malignant schwannomas even in cases that do not fulfil the traditional strict criteria.

Key Words: Malignant schwannoma, Immunohistochemical staining, S-100 protein, Keratin