대한병리학회지 : 제24권 제4호 1990
Kor. J. Path., Vol. 24(4) : 502-508

수막에서 발생한 혈관외피 세포종

—혈관외피세포종성 수막종과 연부조직의 혈관외피세포종과의 상관관계에 대한 면역 조직 화학적 연구—

인제대학교 의과대학 병리학교실

윤선희 · 최원영 · 이숙녀 · 임인숙 · 홍숙희

서 론

혈관외피 세포종의 개념은 1942년 Stout와 Murray[1]에 의해 처음 소개되었다. 이는 임상적으로 양성과 악성이 있으며 어떤 연령에서도 생기고 신체의 어느 부위에서도 생길수 있다. 그러나 중추신경계 내에서 이의 발생은 논란의 대상이었으며 많은 이들은 이를 부정하거나[2] 수막종의 조혈관성 변종[3] 또는 혈관외피세포종성 변종[4]으로 간주하거나 아예 혈관외피세포종[5]으로 명명 하자고 주장하기도 했다.

그리하여 이 종양의 기원, 발생 그리고 질병 분류학적 위치를 규명하기 위해 전자현미경적검사, 조직배양법, 면역조직화학법 등으로 연구되어 왔지만 그 결과는 혼란스러웠고 아직까지 수수께끼로 남아있다. 그러나 분명한 것은 이 질환의 명칭이 수막종의 변종이건 수막의 혈관외피세포종이건 간에 높은 재발율과 전이율을 보이는 악성의 경과를 취하는 종양이라는 점에서 임상의 및 병리의사들에게 보통의 수막종과는 다른 개념으로 받아들여져야 할 질병임을 인식하는 것이 중요하다.

저자들은 혈관외피세포종성 수막종의 광학현미경 소견 및 면역조직화학 염색성을 고전적 수막종 및 연부조직에서 발생한 혈관외피세포종과 비교하여 혈관외피세포종성 수막종의 기원 및 발생에 대해 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1988년 11월부터 1989년 5월까지 인제대학교 부속 부산 백병원에서 수막에 발생한 혈관외피세포종성 수막종으로 진단 받은 3명의 환자에서 얻은 3예의 조직에 대해 광학현미경적 관찰과 면역조직화학 염색을 실시하였으며 각 1예씩의 수막세포종성 수막종, 조혈관성 수막종 및 이행형 수막종, 그리고 2예의 연부조직에서 발생한 혈관외피세포종과 그 결과를 비교함으로써 혈관외피세포종성 수막종의 기원, 발생 그리고 질병 분류학적 위치에 대해 검토 하였다.

본 연구에서 사용된 조혈관성 수막종은 혈관외피종성 수막종을 제외한 모세혈관성 조혈관성 수막종에만 한정하여 사용하였다. 모든 조직 절편은 통상 H-E 염색을 실시하였고 그외에 Reticulin 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다. 면역조직화학 염색은 Vimentin과 EMA에 대해 3예의 혈관외피세포종성 수막종과 2예의 연부조직 혈관외피세포종, 1예의 수막세포종성 수막종, 1예의 이행형 수막종, 그리고 1예의 조혈관성 수막종에 대해 Avidin-Biotin Complex 방법으로 실시했다. 2예의 혈관외피종성 수막종에 대해 factor Ⅷ-연관항원에 대해 ABC 방법으로 실시했다.

결 과

환자는 모두 37세~38세의 여성 1명과 남성 2명이었고 모두 천막상부의 후두엽, 전두엽과 측두엽 또는 천막하부의 소뇌에서 발생하였다. 수술후 1년 2개월, 11개월 그리고 10개월이 지난 현재까지 재발이나 전이는 없었다(Table 1).

1. 광학현미경적 소견

혈관외피세포종성 수막종으로 진단되었던 3명의 환자에서 모두 수막과 연결이 보였고(Fig. 1) Bailey 등(1938)이 조혈관성 수막종이라고 처음 기술하였고

Table 1. Summary of case presentation

Case	Age/Sex	Tumor location	Tumor size	Chief complaint
1	37/F	Left parieto-occipital and left cerebellum	6 x 4 cm	Headache and visual disturbance for 1½ years
2	38/M	Left parieto-occipital	6.5 x 6 cm	Headache for 4 months
3	37/M	Bilateral fronto-parietal	6 x 3.5 cm	Headache for 2 months

(Cushing과 Eisenhardt의 조혈관성 수막종 유형 IV, 변형 1, 1938) 이어서 Pitkethly[4](1970)가 조혈관성 수막종의 혈관외피세포종성 유형의 수막종으로 재 분류했던 종양과 동일한 소견을 보였다.

통통한 난원형의 핵을 갖는 세포들이 빽빽하게 판상배열을 하고 있고 사이사이에 얇은 벽을 갖는 혈관들이 무수히 가로지르고 있었다(Fig. 2). 종양세포는 고농도의 염색질, 뚜렷한 핵인과 빈번한 세포 분열상을 보였다(1/1HPF이상) (Fig. 3).

세포질의 변성이 와서 공포화와 황색종성 부위가 5예에서 모두 보였다(Fig. 4).

혈관은 한층의 납작해진 혈관외피세포에 의해 둘러싸인 얇은 벽을 가지며 혈관내피세포에서는 종양세포에서와 같은 핵의 소견도 없고 세포 분열상도 보이지 않았다(Fig.5).

Reticulin 염색에서 혈관구조가 잘 보이며(Fig.6) 연부조직의 혈관외피세포종에서 처럼 Reticulin 섬유가 종양세포 하나하나를 싸는 곳도 있고(Fig. 6) 그렇지 않고 Reticulin 섬유가 거의 없는 곳도 있었다.

세포의 괴사는 없었으며 2예에서 1차 수술직후 종양의 완전제거를 위해 실시한 2차 수술에서 얻은 조직에서 괴사가 관찰되었으나 이는 1차 수술에 의한 결과로 생각하였다. 3예중 1예에서 수막종의 특징적인 소견인 소용돌이 소견과 서로 교차하는 방추상세포의 다발이 관찰되어 이행형 수막종과의 혼합형 또는 이행형의 소견을 보였다(Fig 7, 8).

2. 면역조직화학 염색 소견

이행형 수막종과의 혼합형 또는 이행형의 소견을 보이는 것을 포함한 3예의 혈관외피세포종성 수막종 모두가 Vimentin에만 양성 반응을 보였으며(Fig. 9) EMA에 대해서는 음성 반응을 보였다. 연부조직에서 발생한 2예의 혈관외피 세포종도 혈관외피세포종성 수막종과 동일한 결과를 보였다(Fig. 10). 1예의 수막세포종성 수막종, 1예의 이행형 수막종 그리고 1예의 조혈관성 수막종은 EMA와 Vimentin 에 모두 양성 반응을 보였다(Fig. 11-a,b).

Factor Ⅷ-연관 항원에 대해서는 혈관외피세포종성 수막종의 혈관내피세포에서만 양성 반응을 보였다. 면역조직화학 염색 결과를 Table 2에 요약하였다.

Table 2. Results of immunohistochemical stain

	EMA	Vimentin
HM	−	+
PH	−	+
MM	+	+
TM	+	+
AM	+	+

HM : Hemangiopericytic meningioma, PH : Peripheral hemangiopericytoma, MM : Meningotheliomatous meningioma, TM : Transitional meningioma, AM : Angioblastic meningioma

토 의

혈관외피세포종성 수막종은 임상적으로 국소적 재발과 원격전이를 빈번히 보이는 특징을 갖고 있으며[2,4,7-10] 병리조직학적으로 높은 세포밀도, 빈번한 세포분열 그리고 특징적인 혈관구조를 보이는 수막에서 기원한 종양이다.

1928년 Bailey, Cushing 그리고 Eisenhardt[3]가 분명히 수막에서 부터 발생하여 빠르고 공격적인 성장을 하면서 높은 세포밀도와 얇은 벽을 갖는 혈관들이 특징인 수막종의 한 유형을 조혈관성 수막종 이라고 명명하면서

그 개념을 처음 도입하였다.

1938년 Cushing과 Eisenhardt[6]는 모세혈관성 조혈관성 수막종, 조혈관성 수막종, 그리고 모세혈관성 조혈관성 수막종과 전형적인 합포체성 수막종과의 혼합형을 포함시켜 세개의 변종으로 분류하면서 조혈관성 수막종의 개념을 확대시켰다.

1942년 Stout와 Murray[1]가 연부조직의 혈관외피세포종을 처음 발표한 이래 1954년 Begg과 Garret[5]가 조혈관성 수막종과 연부조직 혈관외피세포종의 형태학적 유사성을 들어 수막의 혈관외피세포종으로 명명할 것을 제안하였다. 그리하여 이 질환의 개념, 기원 그리고 질병분류학적 위치를 규명하기위해 전자현미경 검색, 종양세포의 조직배양, 면역조직화학 염색등을 통한 다양한 연구가 이루어져왔다. 그러나 그 결과는 매우 혼란스러우며 아직까지 수수께끼로 남아있다[2,3,5,9,11,12]. 혈관외피세포종성 수막종과 고전적 수막종의 여러 유형을 이어주는 혼합형 또는 이행형이 드물지만 분명히 존재한다는 관찰이 여러학자들에 의해 보고되었다. 모세혈관성 조혈관성 수막종과의 이행형을 Müller와 Mealy[10]가 보고하였고 이행형 수막종에서 보이는 소용돌이 소견을 보이거나 섬유모세포성 수막종에서 볼수 있는 방추상세포를 보이는 혈관외피세포종성 수막종이 Burger와 Vogel[13]에 의해 설명되었다. 세포의 소용돌이 소견이 Kepes[14]에 의해서도 관찰되었다. Mirra와 Miles[15]는 전자현미경 관찰시 전형적인 수막종세포의 양상외에 전형적인 혈관외피세포의 양상을 보이는 세포들의 현저한 증식을 보고하면서 지주막세포의 이중분화성을 지지하는 관찰을 보고하였다.

Horten[11]도 혈관외피세포종과 조혈관성 수막종 그리고 고전적 수막종이 서로 중복되는 소견을 관찰하고 이들 이행형을 모두 포함한 포괄적 의미로 받아들여져야 한다고 주장하였다.

종양의 면역 조직화학 염색법에서도 혼란스러운 결과를 가져왔다. 여러학자들에 의해 고전적 수막종이 Vimentin과 EMA에 양성임이 밝혀진 이래로[16~19] Teaker 등[20]은 조혈관성 수막종에서 EMA에 양성반응을 보였고 Schwecheiner 등[18]과 Holden 등[21]은 Vimentin에 양성반응을 보여 일반적인 수막종과 동일한 결과를 밝혔다. 또 Holden 등[21]은 연부조직의 혈관외피 세포종과 정상적인 혈관외피세포에서 Vimentin 음성임을 보여 조혈관성 수막종이 혈관외피세포 기원이라는 증거를 제시할 수 없었다.

그후 Ronald 등[22]은 모든 수막종과 지주막과립은 Vimentin과 EMA 모두에 양성이고 모든 조혈관성 수막종은 오직 Vimentin에만 양성이며 이는 연부조직의 혈관외피세포종과 동일하여 혈관외피세포종성 수막종을 혈관외피세포종의 중추신경계 형태로 간주해야 한다고 주장했다. 그러나 다른식의 해석 즉 EMA antisera에 대해 인식하는 항원결정기를 잃어버린 수막종의 dedifferentiated form 또는 common polyblastic mesenchymal cell에서 발생한 좀 덜 분화된 종양으로도 생각할수 있다고 부언했다.

Rubinstein[2]은 서로 다른 계열 즉 수막종계열과 혈관외피세포종 계열로의 분화를 모두 갖는 연수막에서 기원한 다분화성 간엽세포에서 기원했을 가능성을 제시했다.

본 저자들의 면역조직화학 염색 결과는 Ronald 등[22]의 결과와 마찬가지로 혈관외피종성 수막종이 연부조직의 혈관외피종과 동일한 marker를 가지고 있으나 광학현미경 소견상 1예에서 특징적인 소용돌이 소견과 방추상세포의 서로 교차하는 다발을 보여 이행형 수막종의 이행소견이 섞인 중간형 또는 혼합형의 소견을 보이므로 수막종의 한 유형임을 완전히 배제할 수는 없다. 그러므로 Rubinstein[2]이 제시한 연수막에서 기원한 다분화성 간엽세포에서 기원하여 수막종과 혈관회피세포종의 양자의 소견을 보이는 것이 아닌가 생각한다. 그러나 보통의 수막종과는 분명히 다른 임상경과를 취하면서 광학현미경 소견, 전자현미경 소견 그리고 면역조직화학 염색성이 다르다는 사실은 이 종양을 보통의 수막종과는 분명히 구분해서 취급해야 할 필요가 있다.

그러므로 이런 관점에서 혈관외피종성 수막종 보다는 수막의 혈관외피세포종 이라고 명명하는 것이 더 합당할 것으로 생각한다.

결 론

1988년 11월부터 1989년 5월까지 인제대학교 의과대학 부속 부산백병원에서 수막에 발생한 혈관외피세포종성 수막종으로 진단된 3명의 환자에서 얻은 3예의 조직과 각 1예씩의 수막세포종성 수막종, 조혈관성수막종 및 이행형 수막종, 그리고 2예의 연부조직 혈관외피세포종에 대해 광학현미경적 관찰과 면역조직화학 염색을 실시

하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 고전적인 수막종(수막세포종성 수막종, 이행형 수막종, 조혈관성 수막종)에서는 EMA와 Vimentin에 모두 양성반응을 보였다.

2) 혈관외피세포종성 수막종과 연부조직의 혈관외피세포종은 Vimentin에만 양성 반응을 보여 같은 종류의 종양임을 암시하였다.

3) 3예의 혈관외피세포종성 수막종중 1예에서 광학현미경소견상 수막종의 특징적인 소용돌이 소견과 서로 교차하는 방추상세포의 다발이 관찰되어 이행형 수막종과의 혼합형 또는 이형행의 소견이 보였다.

참 고 문 헌

1) Stout AP, Murray MR: *Hemangiopercytoma. A vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. Ann Surg 116:26-33, 1942*

2) Rubinstein LJ: *Tumors of the central nervous sustm. (Supplement, Atlas of tumor Pathology) Washington, D C, Armed forces Institute of Pathology, 1982*

3) Bailey P, Cushing H, Eisenhardt L: *Angioblastic meningioma. Arch Path 6:953, 1928*

4) Pitkethly DT, JM Hardman, LG Kempe, KM Earle: *Angioblastic meningiomas. J Neurosurg 32:539-544, 1970*

5) Begg CG, R Garret: *Hemangiopericytoma occurring in the meninges-Case report. Cancer 7:602-606, 1954*

6) Cushing HW, Eisenhardt L: *Meningomas. Springfield,* Ill *charles C Thomas: 785, 1938*

7) Goellner JR, Laws ER, Soule EH, Okazaki H: *Hemangiopericytoma of the meninges. Am J Clin Pathol 70:375-380, 1978*

8) Guthrie BL, Scheithauer BW, Ebersold MJ: *Angioblastic meningioma (dural hemangiopericytoma); A Pathologic study of 41 cases with long-term follow up Neurosurgery, 1989 (inpress)*

9) Iwaki T, Fakui M, Takeshita I, Tsuneyashi M, Tateishi, J: *Hemangiopericytoma of the meninges: a clinicopathologic and immunohistochemical study. Clin Neurpathol 7:93-99, 1988*

10) Müller J, Mealey J: *The use of tissue culture in differentiation between angioplastic meningoma and hemangiopericytoma. J Neurosurg 34:341-348, 1971*

11) Horten BC, Urich H, Rubinstein IJ, Montagne SR: *The angioblastic meningioma: a reappraisal of a nosological problem. Light, electron microscopic, tessue and organ culture observations. J Neurl Sci 31: 387-410, 1977*

12) Nakamura M, Inoue H, Onu N, Kuniine H, Tamada J: *Analysis of hemangiopericytic meningiomas by immunohistochemistry, electron microscopy and cell culture. J Neuropathol Exp Neurol 46:57-71, 1987*

13) Burger PC, Vogel, FS: *Surgical Pathology of the nervous system and its coverings, 2nd ed John wiley, New York, 1982*

14) Kepes JJ: *Meningiomas. Biology, Pathology and differential diagnosis, Masson, New York, 1982*

15) Mirra SS, Miles ML: *unusual pericytic proliferation in a meningotheliomatous meningioma. An ultrastructural study. Am J Surg Pathol 6:573-580, 1982*

16) Kartenbeck J, Schwechheimer K, Moll R, Franke WW: *Arrachment of vimentin filaments to desmosomal plagues in human meningothelial cells and arachnoidal tissue. Journal of Cell Biology 98:1072-1081, 1984*

17) Malliday, WC, Yeger, M, Duw GF, Phillips, MJ: *Intermediate filaments in meningiomas. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 44:617-623, 1985*

18) Schwchhemer K, Kartersbeck J, Moll R, Franke WW: *Vimentin filamentdesmosome cytoskeleton of diverse types of human meningiomas. A distinctive diagnostic feature. Laboratory Investigation 51:584-591, 1984*

19) Schnitt SJ, Vogel H: *Meningiomas. Diagnostic value of immunoperoxidase staining for epithelial membrane antigem. Am J Surg Pathol 10:640-649, 1986*

20) Teaker JM, Gatter KC, Esiri MM, Fleming KA: *Epithelial membrane antigen and cytokeratin expression by meningiomas: an immunohistological study. J Clin Pathol 39:435-439, 1986*

21) Holden J, Dolman CL, Churg A: *Immunocytochemistry of meningiomas including angioblastic type. J Neuropathol Exp Neurol 46:50-56, 1987*

22) Ronald RW, Bernd WS, Mark MW: *Meningioma, meningeal hemangiopericytoma (angioblastic meningoma), peripheral hemangiopericytoma, and acoustic schwannoma. A comparative immunohistochemical study. The Am J Surg Pathol 13:251-261, 1989*

— Abstract —

Hemangiopercytoma of the Meninges

—The immunohistohemical study for the relationship between hemangiopericytic meningioma and peripheral hemangiopericytoma—

Sun Hee Yoon, M.D., **Weon Yeong Choi,** M.D.
Sook Nyo Lee, M.D., **In Sook Lim,** M.D.
and **Sook Hee Hong,** M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Inje University

Hemangiopericytic maningioma is clinically and pathologically similar to peripheral hemangiopericytoma and now tends to be termed as hemangiopericytoma of central nervous system. The authors studied 3 cases of hemangiopericytic meningioma obtained from 3 patients, 1 case of meningotheliomatous meningioma, angioblastic meningioma and transitional meningioma, and 2 cases of peripheral hemangiopericytoma, which had operated from November 1988 to May 1989 at the department of neurosurgery, Pusan Inje University Hospital. The authors analysed and compared the immunohistochemical finding and light microscopic apearance. The results obtained were summarized as follows;

1) Classic maningioma (meningotheliomatous meningioma, transitional meningioma and angioblastic meningioma) shows reactivity to both EMA and vimentin.

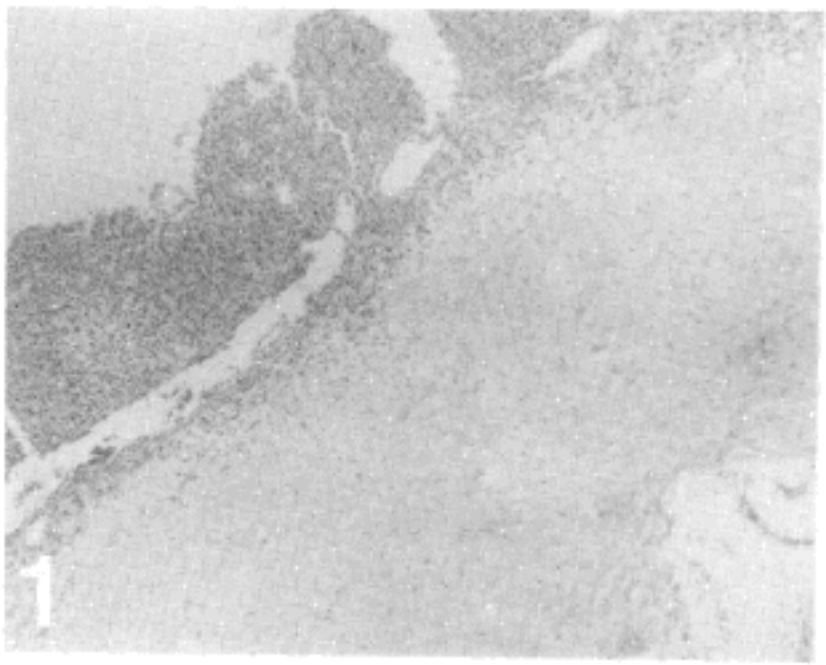
2) Hemangiopericytic meningioma and peripheral hemangiopericytoma are reactive only to vimentin, so the two tumors are suggested as same type of tumor.

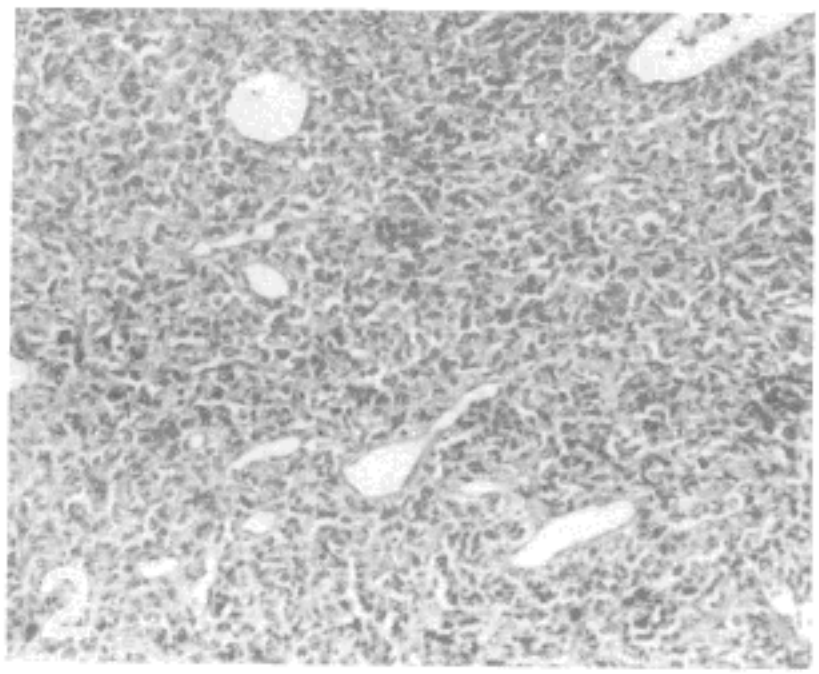
3) One of 3 cases of hemangiopericytic meningioma shows whorling and interlacing bundles of spindle cells, the peculiar light microscopic features of transitional meningioma, suggesting transitional or mixed form of hemangiopericytic meningioma and transitional meningioma.

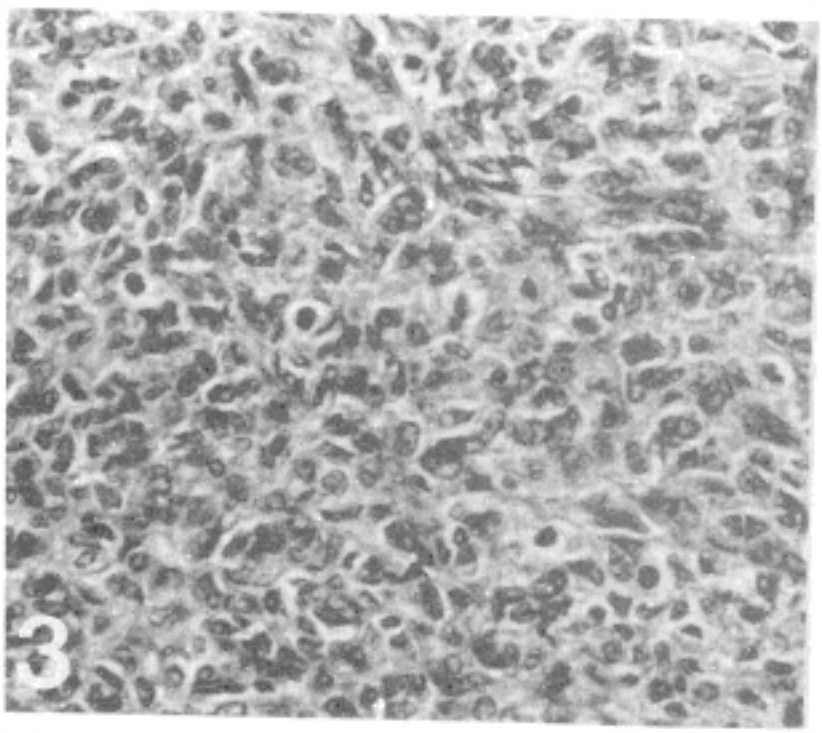
Key Words: Hemangiopericytic meningioma, Hemangiopericytoma, Vimentin, EMA

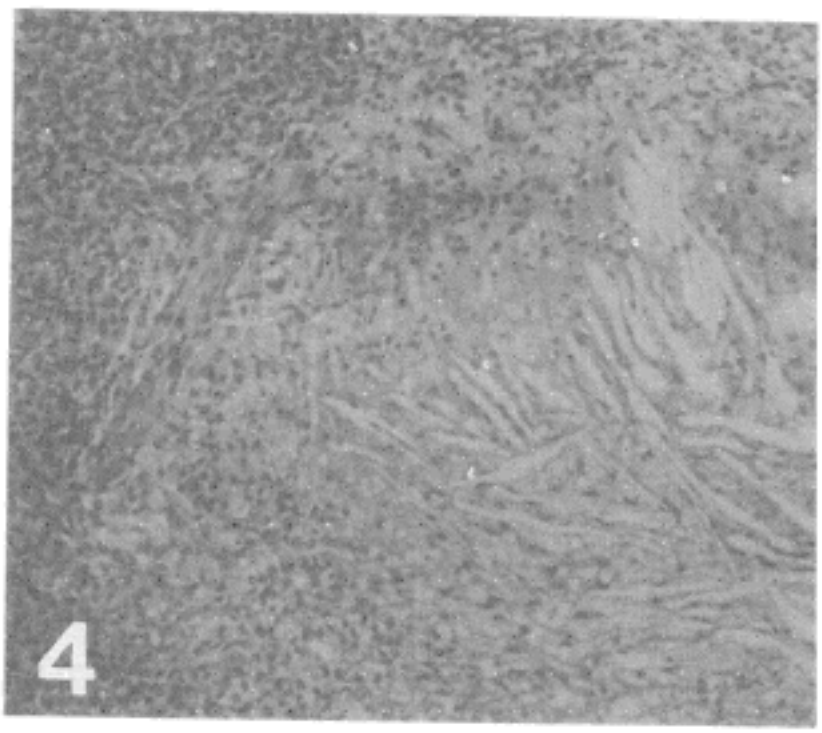
Legend for Figures

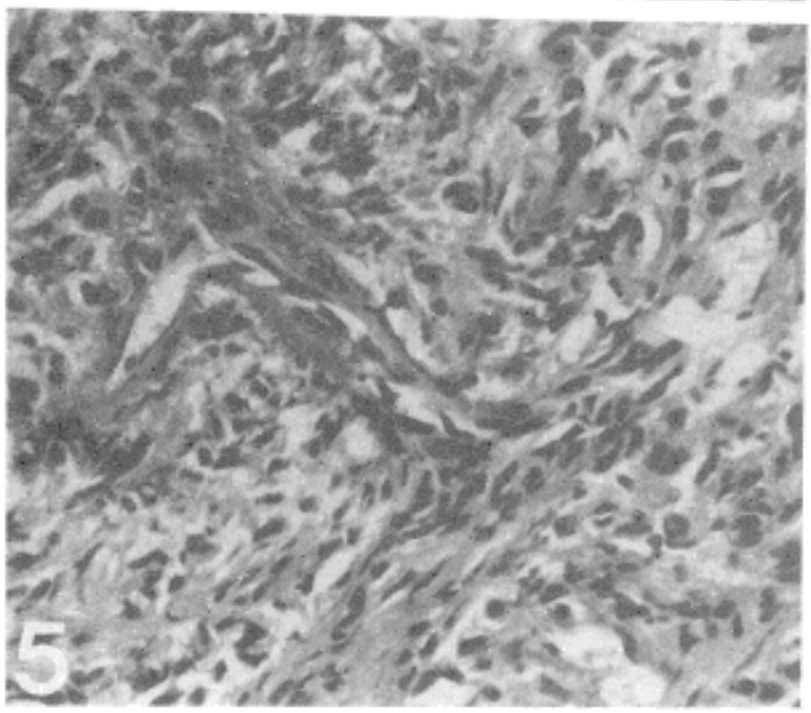
Fig. 1. The tumor shows attachement with meninges (H&E, ×40).
Fig. 2. Compact sheets of oval or plump spindle cells with numerous capillaries between them (H&E, ×100).
Fig. 3. The tumor cells show frequent mitoses (H&E, ×400).
Fig. 4. Focus of cholesterol clefts and aggregates of foamy histiocytes (H&E, ×1000).
Fig. 5. The capillary wall is lined by single layer of flattened endothelial cells without mitosis (H&E, ×400).
Fig. 6. The capillaries are well visualized and separated from the tumor cells. The tumor cells are surrounded by reticulin fiber, individually (Wilder's reticulin stain, ×100).
Fig. 7. The whorling pattern of spindle cells is focally present in a case of hemangiopericytic meningioma (H&E, ×100).
Fig. 8. Interlacing bundles of spindle cells are focally present in a case of hemangiopericytic meningioma (H&E, ×100).
Fig. 9. Hemangiopericytic meningioma showing Vimentin positive tumor cells (ABC, ×400).
Fig. 10. Peripheral hemangiopericytoma showing Vimentin Positive tumor cells (ABC, ×400).
Fig. 11a, 11b. Transitional meningioma shows reactivity both to Vimentin and EMA (ABC, ×400).

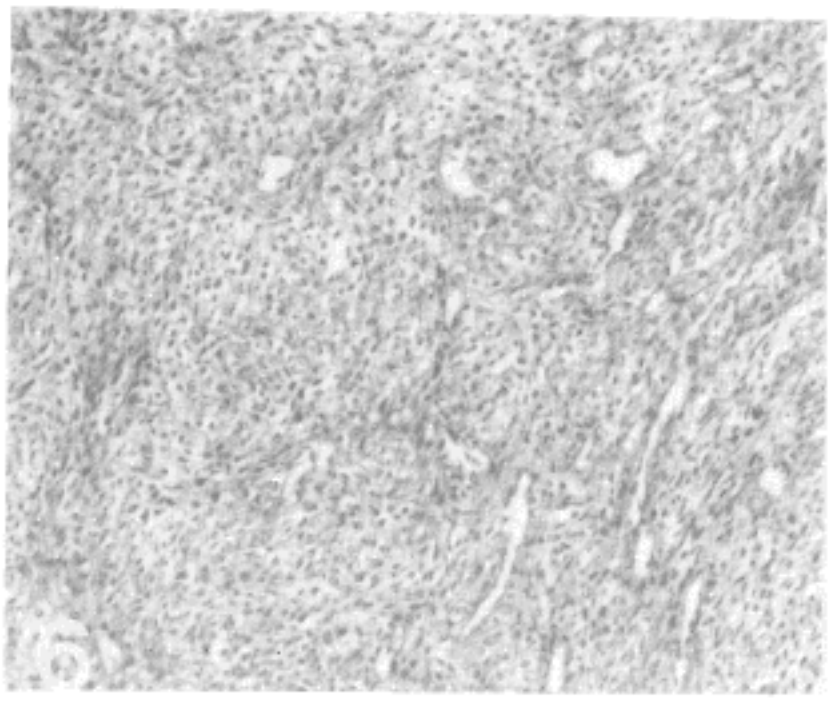


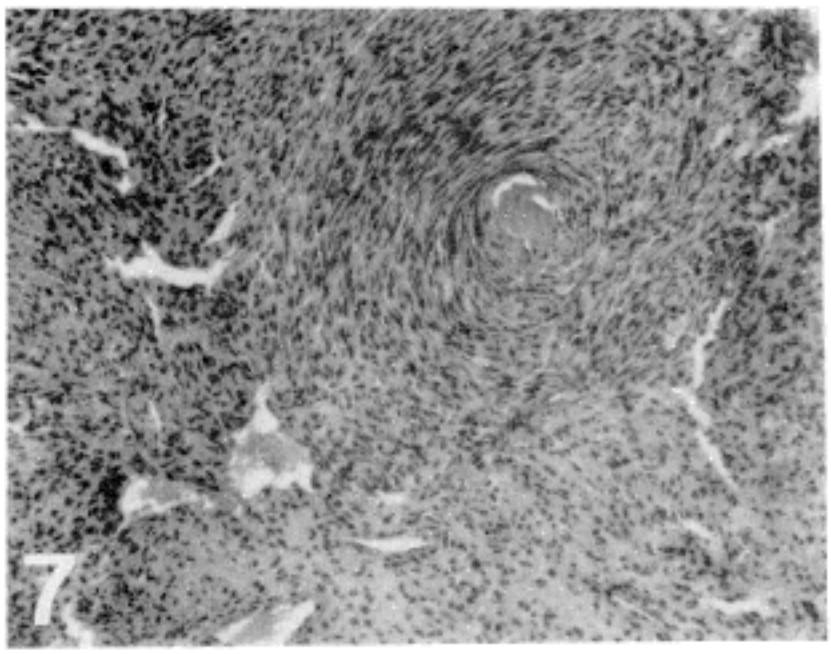


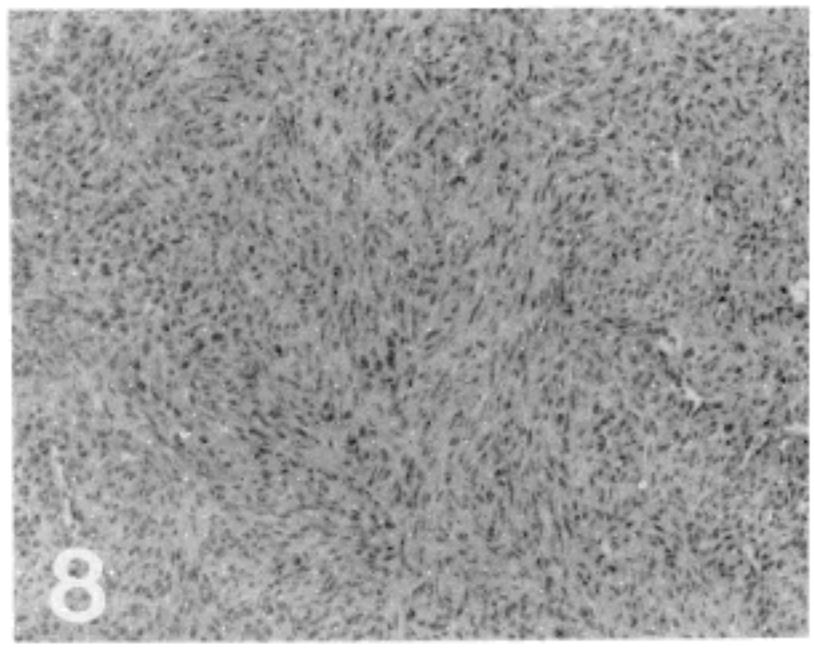


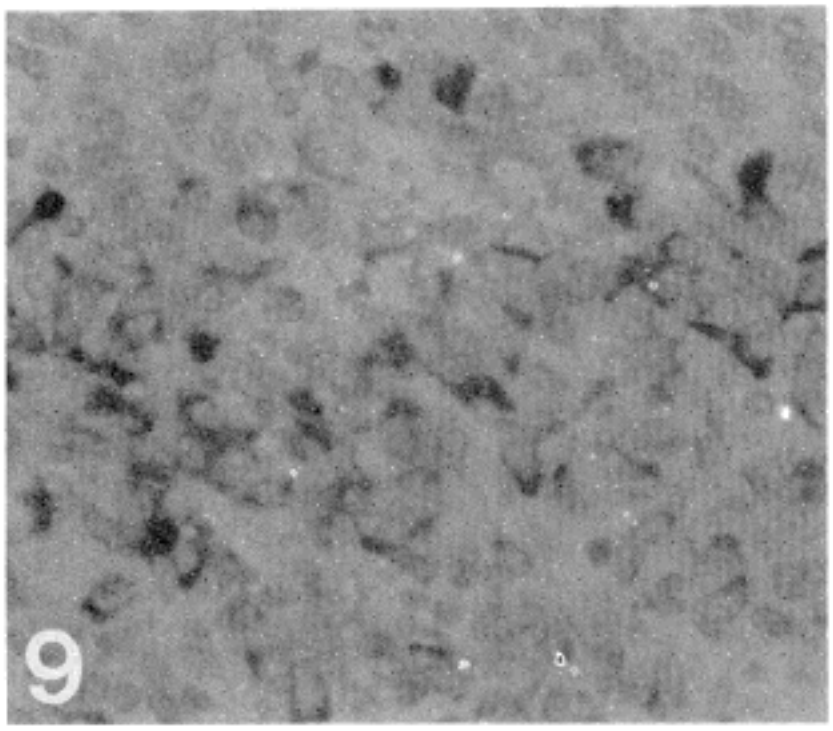


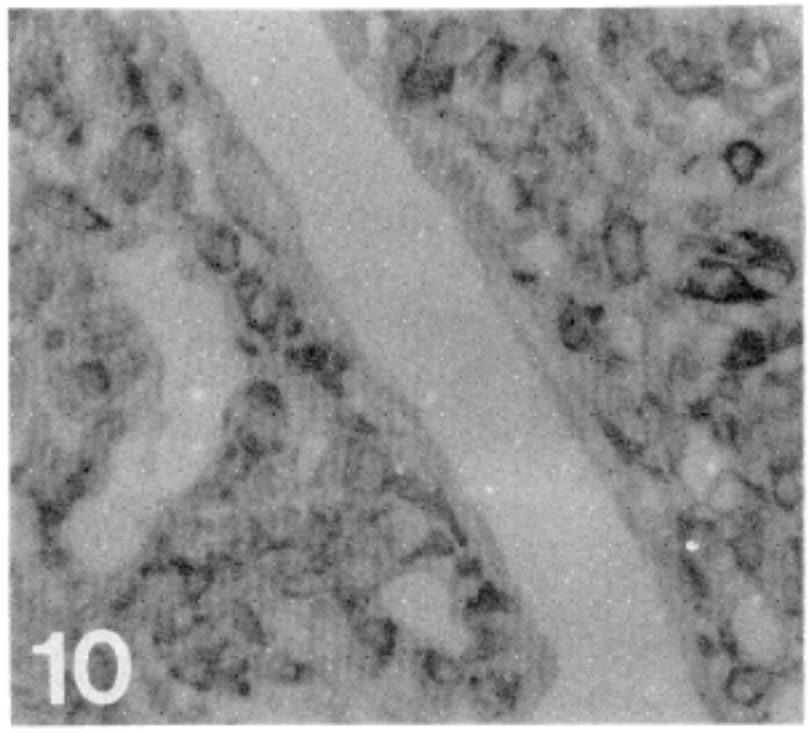


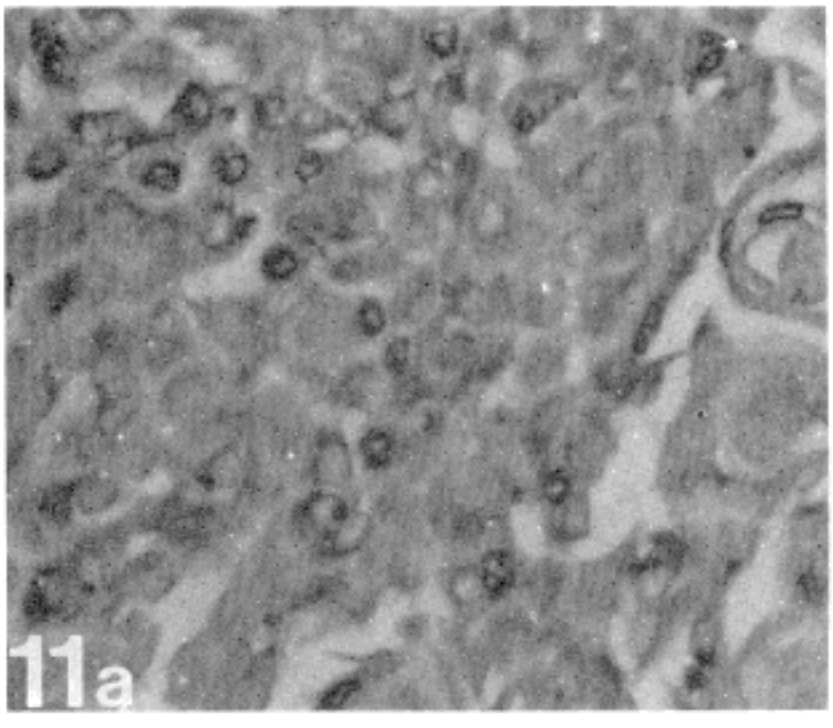


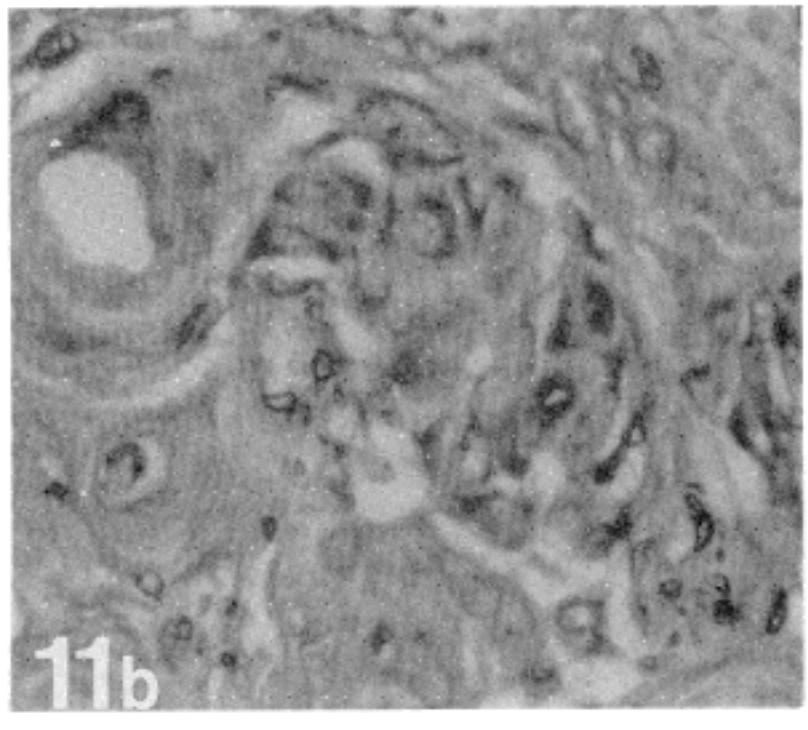

7


8


9


10


11a


11b