

Merkel 세포 암종

-1 증례 보고-

부산대학교 의과대학 병리학교실

이창훈 · 공경엽 · 서강석 · 이선경

서 론

Merkel 세포 암종은 비교적 드문 피부의 악성종양으로 주로 노인의 두경부와 사지에서 결절성 또는 적갈색의 궤양성 병변으로 나타난다^{1,2}. 본 종양은 1972년 Toker가 소주상(trabecular)암종으로 처음으로 기술한 이래³ 1985년 까지 세계적으로 최소한 146에 이상이 보고 되어있다⁴. 종양 기원에 관한 이견과 현미경적 소견의 다양성으로 인하여 APUD종⁵, 피부의 원발성 신경내분비 암종⁶, 피부의 원발성 소세포 암종⁷, 신경아세포종⁸ 등 여러가지 이름으로 불리어졌다. 그러나 최근에는 정상피부의 표피와 진피 및 구강점막의 Merkel 세포에서 발견되는 작은 농염성 과립과 동일한 과립이 이 종양세포들에서 발견됨에 따라 종양의 Merkel 세포 기원설은 거의 정설화 되었기에 Merkel 세포 또는 신경 내분비 암종으로 통용되게 되었다⁹⁻¹⁰.

본 종양의 생물학적 습성은 원발 부위에서의 재발, 영역 임파선 전이를 흔히 일으킬 뿐 아니라 또한 폐, 간, 골 등으로의 원격전이를 일으키기도 하는 공격적인 임상경과를 취한다¹¹.

저자들은 최근 75세 한국인 여자의 우측 둔부에서 적갈색의 궤양성 병변으로 발현된 편평세포 암종과 병발된 Merkel 세포 암종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상적 소견

환자는 75세 여자로서 최근 7개월 전부터 우측둔부에 점차로 커지는 비교적 경계가 좋은 홍반성의 종괴(Fig. 1)를 주소로 본원에 내원하였다. 환자의 과거력을 보면, 환자는 약 4년전 우측 둔부에 홍반성 구진이 발생하여 일반의원에서 외용 연고 치료를 받았으나 호전되지 않아 내원 2개월전 외과병원에 입원하여 조직 검사를 받았다. 당시 조직검사상 미분화성 피부암이라는 진단을 받고 Laser 치료를 받았지만 출혈 및 삼출이 심해졌고 종괴의 크기는 줄어들지 않았다. 본원에 내방하여 받은 이학적 검사상 양안의 노인성 백내장과 안면신경 마비증세를 제외하고는 전신 건강이 비교적 양호한 편이었고, 임파선 종대도 관찰되지 않았다. 흉부 X-선 검사에서 양측 폐에는 특별한 소견이 없었고, 심장의 경한 비대가 인정되었지만 이 변화는 심전도 검사와 초음파 심장 촬영에 의해 경도의 승모판 부전증에 기인함이 밝혀졌다. 시행된 각종 임상병리검사에서도 이상소견이 나타나지 않았다.

환자는 내원 3주후 피부 악성 종양의 임상진단하에 정상 피부를 포함한 종양의 광범위 절제술을 받았다. 술후 환자는 곧 퇴원하였고 이후 추적조사 중 약 3개월 후 서혜부 임파선의 종대가 관찰되어 종양의 전이가 의심되었으나 환자의 비협조로 종대된 임파선의 생검은 불가능하였다.

2. 병리학적 소견

1) 육안적 소견 : 우측 둔부에서 제거된 종괴의 크기는 10×8×3cm였다. 종괴의 표면은 피부로 덮여있

접수: 1990년 10월 29일, 게재승인: 1991년 12월 28일
주소: 부산시 서구 아미동 1가 10, 우편번호 602-061
부산대학교 의과대학 병리학교실, 이 창 훈

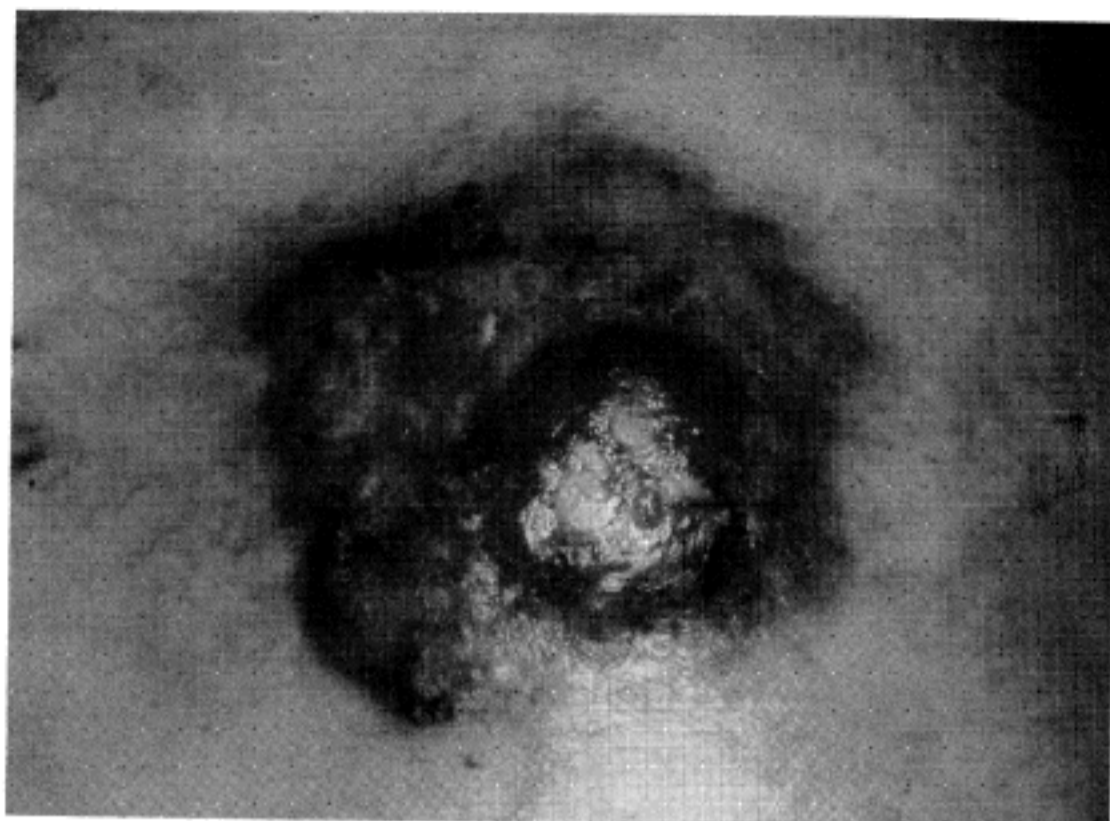


Fig. 1. A protruding mass with central ulceration and surrounding eczematous change in the right buttock.

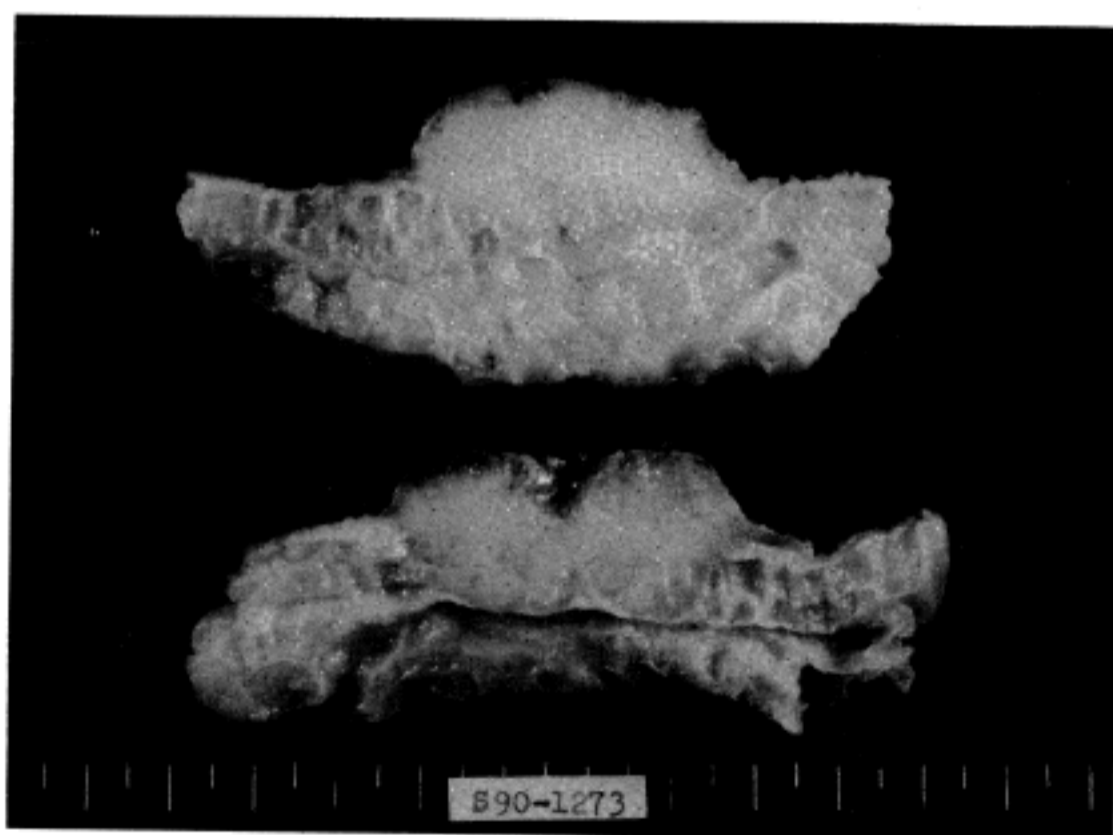


Fig. 2. Serial sections of the nodular mass showing an ill-defined, solid tumor in the dermis and superficial subcutis.

었고, 직경 3cm의 궤양이 있었다. 절단면상 종양은 경계가 불명확하였고 회백색의 충실성 조직으로 구성되어 있었으며 괴사소가 소수 관찰되었다(Fig. 2).

2) 광학현미경적 소견 : 종양은 작고 균일한 원형 또는 다각형의 세포들로 이루어져 있었으며 주로 진피에서 판상 및 서로 문합하는 소주상 배열을 보이고 있었다(Fig. 3) 종양세포의 핵들은 원형 또는 난원형으로

미세한 과립상의 염색질과 불분명한 작은 핵소체를 가지고 있었다. 세포질은 연한 호산성으로 양이 적고 불분명 하였으며(Fig. 4A), 세포질의 은기호성(argyrophilic)과 호은성(argentaaffin)을 보기위한 Grimelius 및 Fontana-Masson염색들은 전자에서만 양성소견을 보였다. 세포 분열상과 핵 파편들이 자주 관찰되었고 부위에 따라 종양세포들은 불완전한 pseudorosette상

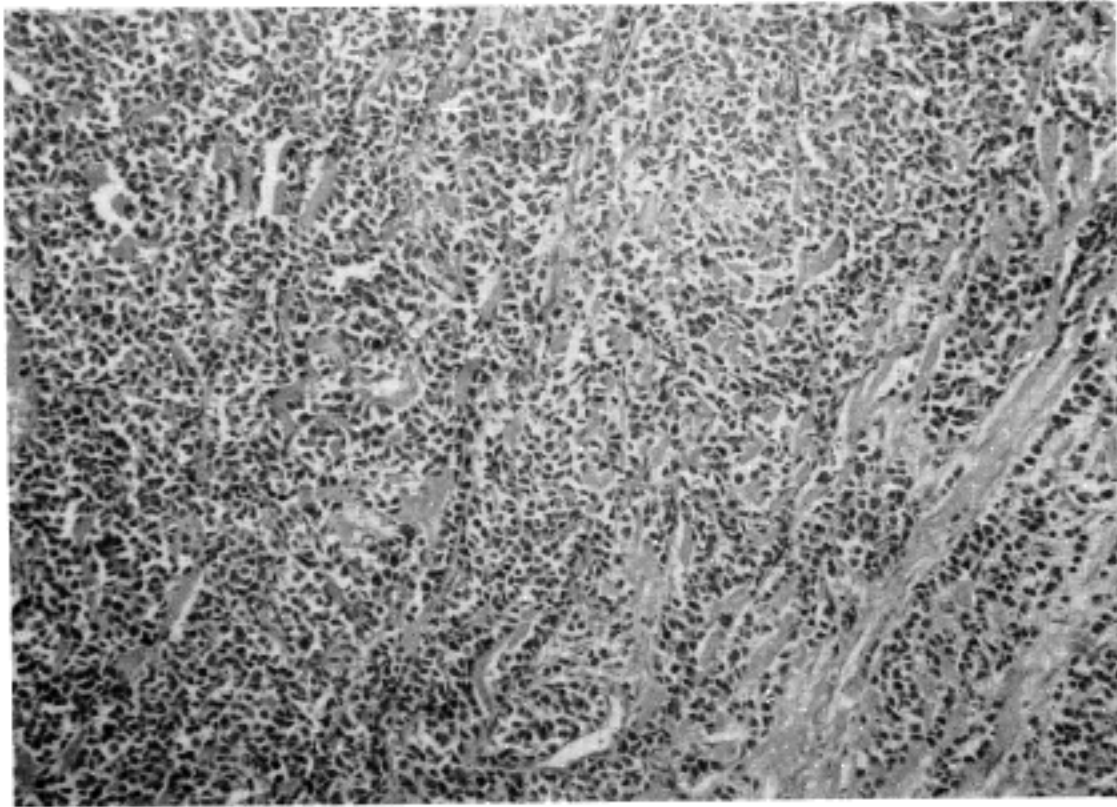


Fig. 3. Merkel cell carcinoma arranged in solid sheets or anastomosing trabeculae of uniform cancer cells.

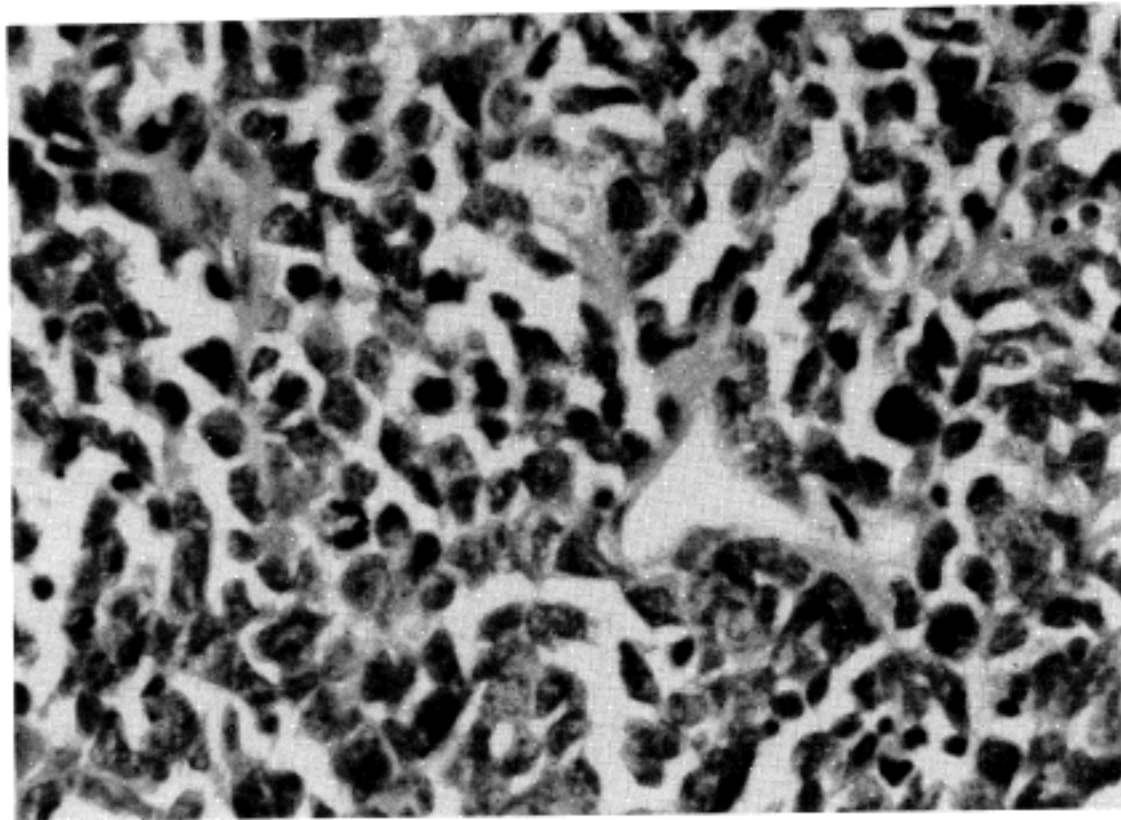


Fig. 4A. Round or ovoid cells having a narrow rim of cytoplasm and vesicular nuclei with dusty chromatin and indistinct nucleoli.

(Fig. 4B)을 형성하는 곳도 보였다. 종양을 덮고 있는 표면 상피에는 침윤성 편평세포 암종(Fig. 5)의, 그리고 이에 이웃하는 피부에는 Bowen병을 연상케하는 상피내 암종의 소견을 보였는데, 상기한 서로 다른 두 종양 성분이 궤양부위를 포함한 전 영역에서 혼합되거나 이행되는 소견은 볼 수 없었다.

3) 면역조직화학적 소견 : 종양의 기원과 기능적 측

면을 살펴보기 위해 저분자량 keratin, neuron-specific enolase (NSE), vimentin, S-100 단백, leukocyte common antigen(LCA)에 대한 면역조직화학 염색을 실시하였으나, keratin에 대한 항체만이 부분적으로 양성 반응을 보였고, 다른 항체들에 대해서는 모두 음성이었다. Keratin에 양성반응을 보인 세포에서는 핵주변 세포질에서 붕입체와 유사한 구형으로 양

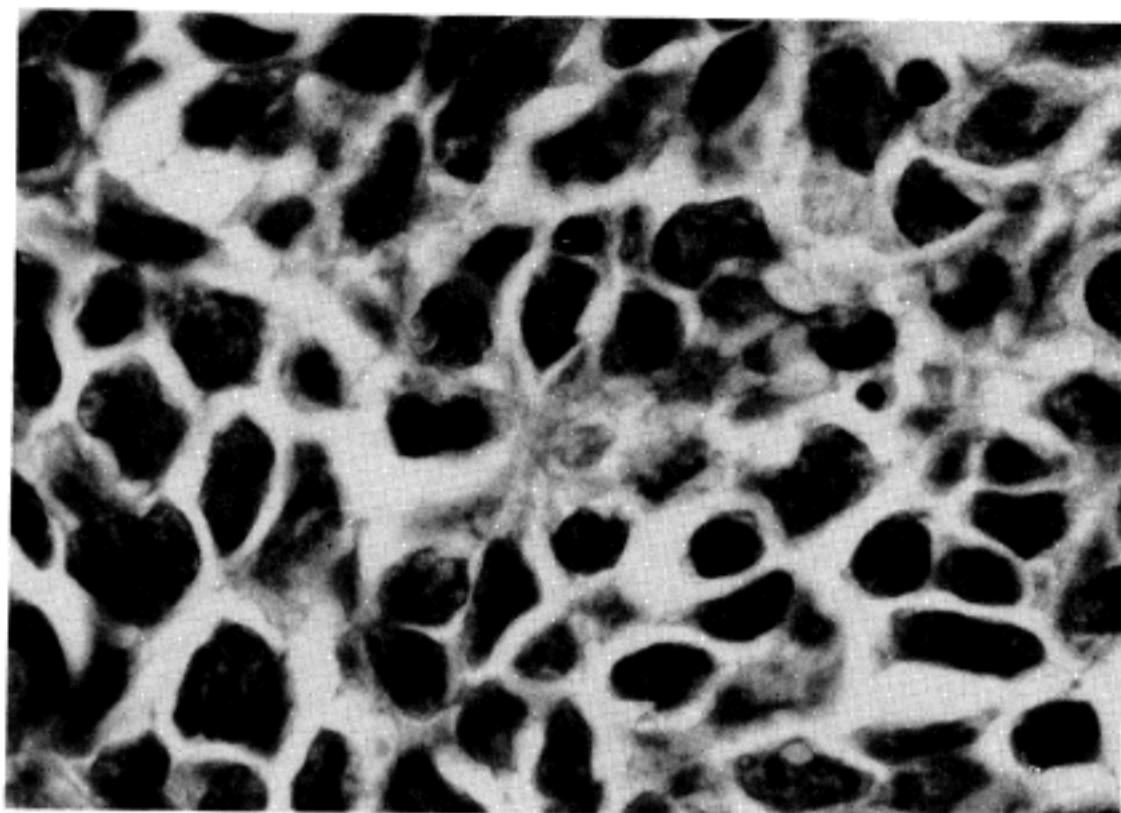


Fig. 4B. Some cells forming a pseudorosette with central fibrillary materials.

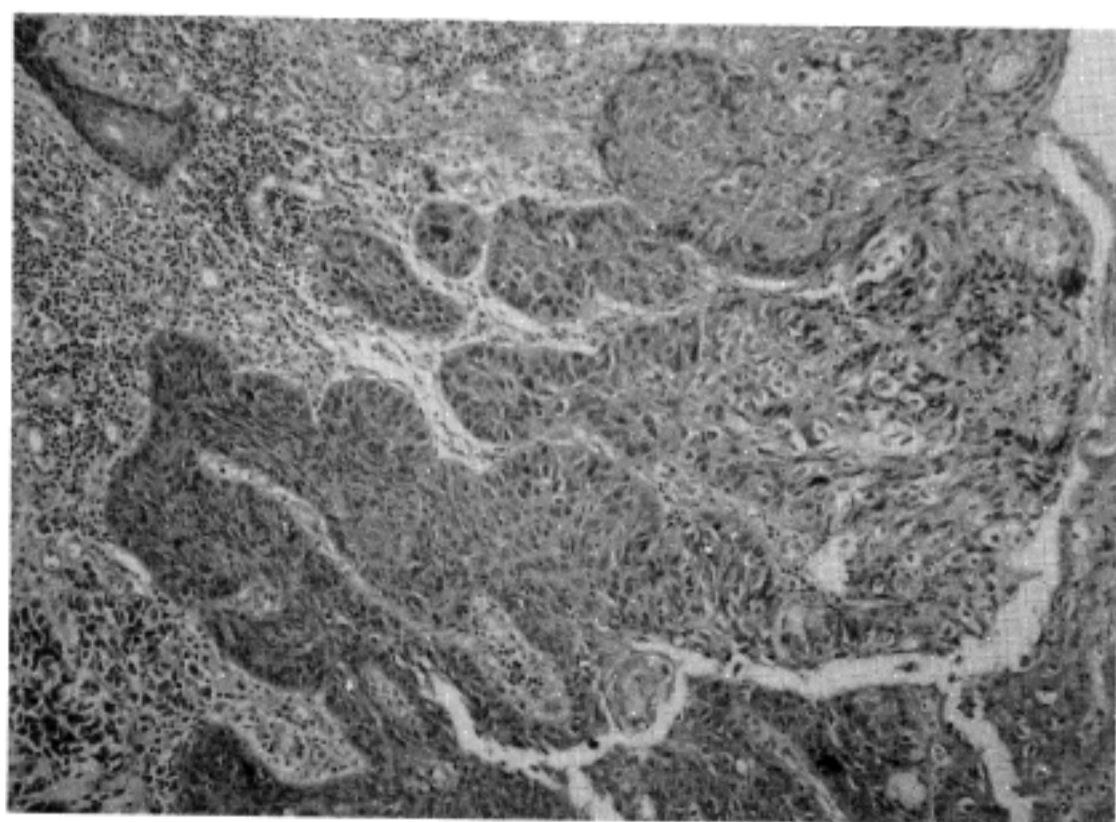


Fig. 5. Squamous cell carcinoma developing in the overlying epidermis.

성 반응을 보였다(Fig. 6).

4) 전자현미경적 소견 : 종양세포의 세포질 내에는 미만성으로 직경 100nm정도 크기의 신경분비과립들이 관찰되었고 일부세포들에서 이들은 불규칙한 중간형 사상체(intermediate filament)들의 집합과 혼합되어 나타났다(Fig. 7). 광학현미경에서 관찰된 느슨한 세포간 연결은 전자현미경에서 뚜렷한 세포간 강

(space)으로 나타났고 일부 세포들은 교소체에 의한 연결을 보였다(Fig. 8). 핵막은 비교적 불규칙하였고 핵내 간상체(rodlet)는 확인할 수 없었다.

고 찰

Merkel 세포는 신경말단 특히 장 수초성(long

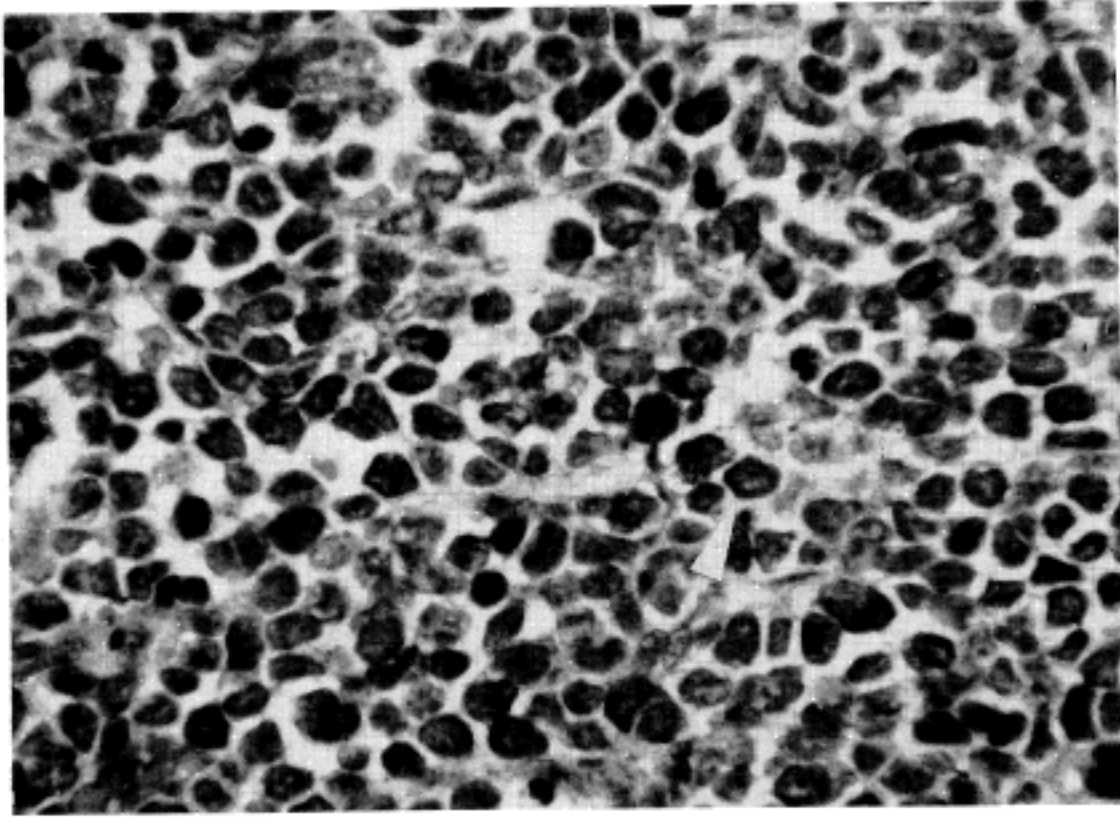


Fig. 6. Merkel cell carcinoma stained with antikeratin antibody showing the paranuclear, ball-like pattern (arrow head).

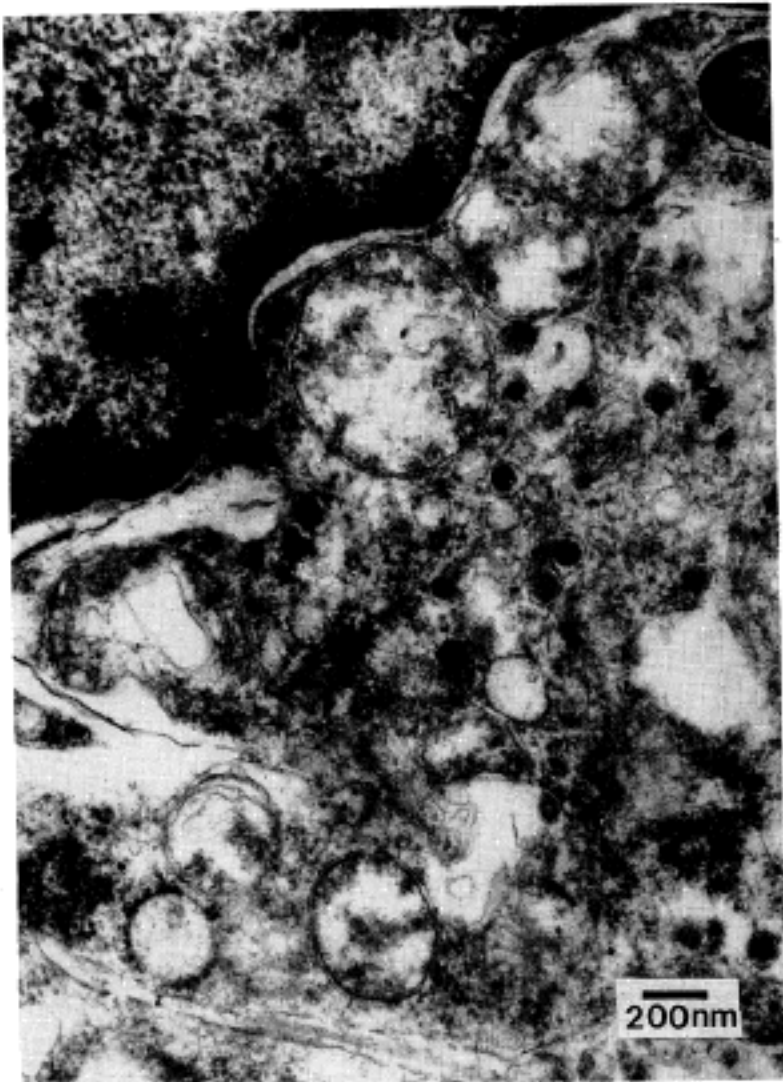


Fig. 7. The tumor cells showing perinuclear filaments and a few dense-core granules (Uranyl acetate-lead hydroxide, $\times 20,000$)



Fig. 8. The cell joined by desmosomes and displaying irregular nuclear outlines (Uranyl acetate-lead hydroxide, $\times 20,000$)

myelinated) I형 신경섬유와 밀접한 관련을 가지는 피부의 특수 감각 세포로서 1875년 Merkel에 의해 포유동물의 피부와 점막에서 처음으로 발견되었고¹⁰⁾, 그 후 이 세포는 어류, 양서류, 파충류 및 조류등에서도 보고되었다¹¹⁾. 포유류에서 표피의 기저층, 모낭과 다른 피부 부속기상피, 그리고 진피에서 단독 또는 집단으로 발견되는 Merkel 세포의 기능은 완전히 밝혀져 있지는 않으나 기계적 자극을 받아들이는 접촉수용기라는 설, 신경 종말에 대한 단순한 수동적 지지대(abutments), I형 신경섬유의 발생과 분지 과정에서의 영양적(trophic)기능, 그와 표피와 피부부속기 구조물들에 대한 부분비(paracrine) 조절자로서의 역할 등으로 추정되고 있다¹²⁾.

Toker¹³⁾는 피부에서 발생한 독특한 형태의 미분화성 암종을 소주상 암종으로 처음 기술하였고, 수년후 Tang과 Toker¹⁴⁾는 그러한 종양들의 전자현미경적 검색에서 특징적인 신경분비 과립(86~267nm), 미세한 사상체, 교소체 등을 발견함으로써 종양의 기원이 Merkel 세포임을 암시한 이후 많은 연구들은 그러한 추정의 타당성을 뒷받침하여 주었다^{14,15,16)}. 따라서 정상 Merkel 세포 기원의 구멍은 Merkel 세포암종의 조직학적 및 신경분비의 특성을 이해하는 데 도움이 되리라 생각되지만 아직까지는 완전히 정립되지 않았다. 이에 대한 대표적인 두가지 학설을 소개하면 세포질내 신경분비 과립, 수지상 세포질 돌기 및 핵내 간상체의 발견에 근거하여 태아 발생초기에 피부로 이주한 신경능 세포라는 신경능 기원설¹⁶⁾과 교소체, 장원섬유(tonofibrils) 유사물질 및 기타 다른 상피세포와의 유사성에 근거한 상피세포 기원설¹⁶⁾이 있다.

Merkel 세포 암종은 Toker¹³⁾가 보고한 이래 전 세계적으로 1985년까지 최소한 146예가 보고되었다¹⁾. 본 종양은 대개 임상적으로 두경부나 사지, 둔부에서 무통성의 결절로 나타나는데 Raaf¹⁷⁾이 보고한 80예는 두경부가 35예(44%), 하지가 22예(28%), 상완이 13예(16%) 그리고 두부가 7예(9%)의 순이었으며 이러한 분포는 사람에게 있어 Merkel 세포는 주로 촉각 소체나 모낭이 풍부한 표피에서 발견된다는 설¹⁸⁾에 비추어 볼 때 그러한 구조물이 많이 분포되어 있는 경부와 복부의 피부에 호발하는 것은 당연하다고 생각된다. 또한 그들의 조사에서 환자의 연령분포는 24세에서 92세까지로 평균 68세였고 환자들의 84%는 60세이상이었는

데 이는 다른 보고¹⁵⁾에서도 비슷하였다. 남녀비는 1:1.7정도로 약간 여성에서 호발하였다. 종양의 생물학적 습성을 보면 80예중 원발부위에서 재발이 29예(36%), 임파선을 포함한 국소 전이가 42예(53%) 그리고 원격 전이가 22예(28%)였으며, 광범위한 원격전이로 인한 사망도 20예(25%)가 보고 되었다. Sibley¹¹⁾의 결과도 이와 유사하여 34예중 임파선 전이가 23예(65%), 원격 전이가 17예(40%), 광범위 전이로 인한 사망도 15예(35%)로 보고한 바 있다. 저자들의 증례는 대체로 상기한 보고들의 예들과 부합된다고 할 수 있다.

광학 현미경상 종양은 작고 균일한 난형 또는 원형의 세포들이 판상 또는 분합된 소주상 배열로 표피하층을 미만성으로 침윤하는 것이 특징이다. 종양세포의 핵들은 대개 원형으로 정도 내지 중등도의 다형증을 보이며 특징적으로 분진성의 염색질과 작고 불분명한 핵소체들을 가지고 있다. 세포질은 보통 소량이며 잘 구분되지는 않지만 대개 Grimelius 염색에 양성을, Fontana-Masson 염색에 음성을 보인다고 한다. 본 증례는 은기호성 염색에서 양성을, 호은성 염색에서 음성을 보였다.

Merkel 세포 암종은 가끔 편평세포 암종¹⁷⁾이나 기저 세포암종¹⁷⁾과 관련되어 나타나며 한선 분화의 소견¹⁸⁾을 보이기도 한다. Gomez¹⁹⁾은 32예중 11예에서 대개는 동시에 발견되는 편평세포 암종을 보고한 바 있는데 이들의 예에서 서로 다른 두 종양은 각각의 조직학적 특성이 분리되어 있었으며, 이행되는 부위는 발견되지 않았다. 이러한 소견에 기초하여 그들은 두개의 완전히 다른 전구세포가 동일 발암물질의 자극에 의해 각각 서로 다른 두개의 종양으로 발생 될 가능성을 시사하였다. 비슷하게 Sibley¹¹⁾은 43예의 Merkel 세포암종중 2예에서 종양을 덮고 있는 표피에서 발생한 Bowen병을, 국내에서는 정등²⁰⁾이 좌측인지의 Merkel 세포 암종과 동측 모지의 편평세포 암종이 동반된 1예를 보고한 바 있다. 전술한 병발된 예들에서 Merkel 세포 암종은 표피와의 연결성이 대개 관찰되지 않았음을 미루어 볼 때 종양은 모낭의 외근막 또는 진피에 분포하는 Merkel 세포로부터 발생한다고 추정할 수 있다.

Merkel 세포 암종의 미세구조적 소견은 현재까지 보고된 대부분의 예들에서 상당히 일관성이 있다. 종양 세포의 세포질은 미만성으로, 세포질 돌기에서, 또

는 세포막 직하에서 80~200nm 직경의 신경분비 과립들을 가지는데 이들은 둥글고 막에 싸여 있으며 농염된 핵을 가진다¹⁰⁾. 세포간 연결은 단순 연결이나 교소체에 의해 이루어지나 간혹 반교소체와 기저막등도 나타날 수 있다¹⁰⁾. 중간형 사상체(intermediated filaments)들이 불규칙한 집단으로 핵근처 세포질에서 자주 관찰되는데 이는 neurofilament 또는 keratin에 대한 면역조직화학적 염색시 흔히 관찰되는 봉입체 양상으로 핵부근의 세포질에서 구형으로 염색되는 양상과 일치된다¹⁰⁾. 본 예에서도 종양세포들은 직경 100nm 정도의 신경분비 과립들이 미만성으로 세포질에서 나타났고 일부 세포들에서 과립들은 중간형 사상체들의 집단과 섞여서 관찰되었다. 또한 교소체에 의한 종양 세포간 연결도 역시 관찰되었다.

면역조직화학적으로 종양 세포들은 저분자량 keratin, neurofilament, 및 NSE에 흔히 양성을 보인다. Battifora와 Silva¹⁰⁾는 피부의 신경내분비 (Merkel 세포) 암종과 비신경내분비 암종의 감별에 있어 저분자량 keratin, LCA, neurofilament, NSE, S-100 단백질 및 chromogranin (CGN)에 대한 면역조직화학적 염색의 상대적 진단가치를 보고하였다. 여기서 Merkel 세포 암종과 폐의 소세포 암종은 neurofilament, NSE, 및 CGN에서 양성반응을 보였는데 특히 전자는 keratin염색에서 가장 높은 양성율(96%)을 보였다. 또한 Merkel 세포 암종에서 keratin염색양상은 폐의 소 세포 암종과는 달리 핵근처 세포질에서 봉입체와 유사하게 구형으로 염색되어 후자와의 감별에도 도움을 줄 수 있다고 하였다. 본 증례의 경우 저분자량 keratin, NSE, vimentin 및 S-100 단백질에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였으나 keratin에서만 양성 반응을 보였고 그 염색양상은 Battifora와 Silva¹⁰⁾의 보고와 부합되었다. Merkel 세포 암종은 상기한 면역항체들 외에도 vasoactive intestinal peptide, pancreatic polypeptide, calcitonin, substance P, somatostatin, ACTH 외에 기타 peptide hormones 등에 대한 면역항체들에 양성반응을 보이기도 한다²⁰⁾.

본 증례에 있어서도 keratin이 검출되고, 미세구조적으로 신경내분비 과립이 발견된 점을 고려하면 Merkel 세포 암종은 신경내분비세포와 미분화성 소상피세포의 혼합으로 구성되었다고 할 수 있을 것이다.

본 종양과 감별해야할 질환으로는 폐로부터 전이된 소 세포 암종, 악성 임파종, 연부조직 Ewing 육종, 신경아세포종 그리고 분화가 나쁜 피부 부속기 종양 등을 들 수 있다. 폐의 소 세포 암종을 제외한 나머지 종양들은 전자현미경적 및 면역조직화학적으로 전술한 Merkel 세포 암종의 특징적 소견에 의해, 그리고 폐의 소 세포 암종은 임상소견과 keratin염색에 의해 감별이 가능할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 75세 여자의 우측 둔부에서 표피의 편평세포 암종과 병발한 Merkel 세포 암종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Sibley RK, Dehner LP, Rosai J: *Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic study of 43 cases. Am J Surg Pathol 9:95-108, 1985*
- 2) Kroll MH, Toker C: *Trabecular carcinoma. Arch Pathol Lab Med 106:404-408, 1982*
- 3) Toker C: *Trabecular carcinoma. Arch Dermatol 105:107-110, 1972*
- 4) Gomez LG, DiMaio S, Silva EG, Mackay B: *Association between neuroendocrine(Merkel cell) carcinoma and squamous carcinoma of the skin. Am J Surg Pathol 7:171-177, 1983*
- 5) Wick MR, Goellner JR, Scheithauer BW, Thomas III JR, Nestor P, Sanchez NP, Schroeter AL: *Primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell tumor). A clinical, histologic and ultrastructural study of thirteen cases. Am J Clin Pathol 79:6-13, 1983*
- 6) Taxy JB, Ettinger DS, Wharam MD: *Primary small cell carcinoma of the skin. Cancer 46:2308-2311, 1980*
- 7) Mackay B, Luna MA, Butler JJ: *Adult neuroblastoma. Cancer 37:1334-1351, 1976*
- 8) Hashimoto K: *The ultrastructure of the skin of human embryos. X. Merkel tactile cells in the finger and nail. J Anat 11:99-120, 1972*
- 9) Ochiai T, Suzuki H: *Fine structural and morphometric studies of the Merkel cell during fetal and*

postnatal development. *J Invest Dermatol* 77:437-443, 1981

- 10) Warner TFCS, Uno H, Hafez GR, et al: *Merkel cells and Merkel cell tumors. Ultrastructure, immunocytochemistry and review of the literature. Cancer* 52:238-245, 1983
- 11) Ovalle WK Jr: *Neurite complexes with Merkel cells in larval tentacles of Xenopus laevis. Cell Tissue Res* 204:233-241, 1979
- 12) Gould VE, Roland M, Moll I, Lee I, Franke WW: *Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: Hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. Lab Invest* 52:334-353, 1985
- 13) Tang CK, Toker C: *Trabecular carcinoma of the skin: An ultrastructural study. Cancer* 42:2311-2321, 1978
- 14) Tachibana T, Nawa T: *Merkel cell differentiation in the labial mucous epithelium of the rabbit. J Anat* 131:145-155, 1980
- 15) Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, Shiu MH, Cheng EWK: *Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin. Treatment of primary, recurrent, and metastatic disease. Cancer* 57:178-182, 1986
- 16) Mihara M, Hashimoto K, Ueda K, Kumakiri M: *The specialized junctions between Merkel cell and neurite: An electron microscopic study. J Invest Dermatol* 73:325-334, 1979
- 17) Dardi LE, Memoli VA, Gould VE: *Immunohistochemical demonstration of neuroendocrine cells in basal cell carcinomas (Abstr): Lab Invest* 44:13, 1981
- 18) 정현주, 김호근, 최인준: *Merkel 세포종 - 편평상피 암과 병발한 1예 -*. 대한병리학회지 18(1):98-102, 1984
- 19) Battifora H, Silva EG: *The use of antikeratin antibodies in the immunohistochemical distinction between neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin, lymphoma, and oat cell carcinoma. Cancer* 58:1040-1046, 1986
- 20) Sibley RK, Dahl D: *Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. II. An immunocytochemical study of 21 cases. Am J Surg Pathol* 9:109-116, 1985

= Abstract =

Merkel Cell Carcinoma

- A case report associated with squamous cell carcinoma -

Chang Hun Lee, M.D., Gyeong Yeob Gong, M.D.
Kang Suek Suh, M.D. and Sun Kyung Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,
Pusan National University

Merkel cell carcinoma is a relatively uncommon, cutaneous, neuroendocrine neoplasm that was first recognized by Toker in 1972. Occasionally it is found concurrent with squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma and in them cases, the coexistence of them is suggestive of presenting the effect of a common carcinogenic influence on two distinct precursor cells. Now the authors report a case of Merkel cell carcinoma associated with squamous cell carcinoma arising in the overlying epidermis, and a brief review of literatures is introduced.

The patient was a 75-year-old female, who had noticed a reddish brown, ulcerated mass on the right buttock. It had progressively enlarged to become lemon-size during last 4 months. The right buttock mass excised measured 10×8×3cm and was gray white, solid, with an ill-defined margin. Histologically the tumor was located in the dermis and was lacking in connection with the epidermis in which invasive squamous cell carcinoma developed. The neoplastic cells were arranged in a diffuse, lymphoma-like pattern or trabecular arrangement and their cytologic details were reminiscent of small cell carcinoma of the lung. On electron microscopy the cells displayed many neurosecretory granules averaging about 100nm in diameter, intermediate filaments and desmosomes. Immunohistochemically a ball-like immunostaining for keratin, resembling an inclusion body, was seen, but other markers, including neuron-specific enolase, vimentin, S-100 protein and leukocyte common antigen, were unrewarded.

Key Words: Merkel cell carcinoma, Squamous cell carcinoma, Neuroendocrine granule, Keratin