

폐의 유상피세포성 혈관내피종

- 1 증례보고 -

서울대학교 의과대학 병리학교실, 내과학교실* 및
계명대학교 의과대학 병리학교실**

강경훈 · 김용일 · 한성구* · 심영수*
함 의 근 · 이 상 국 · 이 상 숙**

Epithelioid Hemangioendothelioma of the Lung

- Report of a case -

Gyeong Hoon Kang, M.D., Yong Il Kim, M.D., Sung Koo Han*, M.D., Young Soo Shim*, M.D.,
Eui Keun Ham, M.D., Sang Kook Lee, M.D. and Sang Sook Lee**, M.D.

*Department of Pathology and *Internal Medicine, Seoul National University College of
Medicine, and **Department of Pathology, Kyemyung University School of Medicine*

Intravascular bronchioloalveolar tumor is now recognized as a pulmonary form of epithelioid hemangioendothelioma, being manifested with bilateral multiple pulmonary nodules in young women. This 34-year-old woman received two occasions of open lung biopsies with interval of 1 year for diffuse nodular infiltrations in both lung fields. Repeated radiographic study 3 years later showed no significant progression of the pulmonary nodular lesions except for pleural effusion. Two occasions of open lung biopsies disclosed similar multiple discrete nodules which consisted of central acellular areas with lacuna-like ghosts and peripheral cellular zone. The tumor cells grew in micropolypoid fashion with preservation of background alveolar frameworks. Ultrastructure disclosed most of neoplastic cells presenting with the features suggestive of endothelial differentiation, and immunohistochemical study revealed the presence of cellular areas which gave positive reaction to factor VIII-related antigen. We support that this is an additional case of epithelioid hemangioendothelioma of the lung that is manifested with a multicentric intrapulmonary vascular endothelial cell growth featuring a vasoformative tendency and participation of topography-specific histologic modification.

Key Words: Epithelioid hemangioendothelioma, Lung, Intravascular bronchioloalveolar tumor

서 론

접 수: 1991년 4월 24일, 게재승인: 1991년 7월 24일
주 소: 서울특별시 종로구 연건동 28, 우편번호: 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 강경훈/김용일

폐의 유상피세포성 혈관내피종(epithelioid hemangioendothelioma; EH)은 주로 젊은 여자의 양쪽 폐에 다수의 결절로 나타나는 매우 드문 종양으로서, 그

동안 연골육종증(chondrosarcomatosis)¹⁾, 삭막증(deciduosis)²⁾, 혈관내 세기관지-폐소포종(intra-vascular bronchioloalveolar tumor)³⁾, 저악성 경화성 유상피세포성 맥관육종(low grade sclerosing epithelioid angiosarcoma)⁴⁾ 등의 다양한 이름으로 불려 왔듯이 그 기원이 불분명하여 많은 혼선을 초래 하였던 원발성 폐종양이다. 오늘날 이 종양의 기원 세포는 세기관지나 폐포 상피세포가 아니라 내피세포로 알려지고 있으나 추적관찰에 의하여 병변의 성장 양상이 어떻게 변하는지에 대한 검토가 거의 없다. 또한 이 종양은 국외에서는 산발적으로 보고되어 있는 반면 국내문헌에서는 단 1예가 초록으로만 약술되어 있다⁵⁾. 저자들은 3년간에 걸쳐 관찰해 온 결과와 이 종양에 대한 면역조직화학적 및 전자현미경적 검사를 통하여 종양세포들이 혈관내피세포 기원임을 지지할 수 있었던 1예를 보고한다.

증 례 보고

임상소견 요약

34세 여자가 좌측 흉통을 주소로 입원하였다. 환자는 3년 전에 처음으로 양쪽 하흉부 통증을 느꼈고, 그때 타 종합병원에서 찍은 단순 흉부 촬영상 양측 폐에 미만성 결절들이 관찰되어 일시 포도상 기태(hydatidiform mole)를 의심하였다고 한다. 그 이후 정기적으로 통원 관찰하던 중, 1년 전부터 좌측 흉부 동통 및 좌측 견부 통증이 생겨서 다시 흉부 X-선 사진을 촬영하였으나 양측 폐 결절들의 크기나 수에 별 차이가 없었다. 입원 4개월 전부터 흉부 동통이 보다 심해지고 좌측 흉막 삼출이 관찰되어 환자는 다른 병원으로 전원되어 개흉 폐기생검을 시행받았고, 폐의 간질성 섬유화증이라는 진단 하에 스테로이드 치료를 받았으나 별 효과가 없었다. 환자는 그 이후 항결핵 치료를 받아 왔으며, 추적 검사를 받던 중 결절의 크기가 다소 커지는 경향을 보여 본 병원으로 전원되었다. 입원 당시 환자는 기침과 흰 객담, 운동시 호흡곤란, 및 좌측 흉부 동통을 호소하였고, 청진상 왼쪽 하부 폐야에서 호흡음이 감소되어 있었다. 동맥혈 가스 검사 결과는 정상범위내에 있었고, 객담 결핵검사는 세차례 모두 음성이었으며 세포학적 검사에서도 악성세포는 발견되지 않았다. 입원 후 시행한 흉부 단순촬영 및

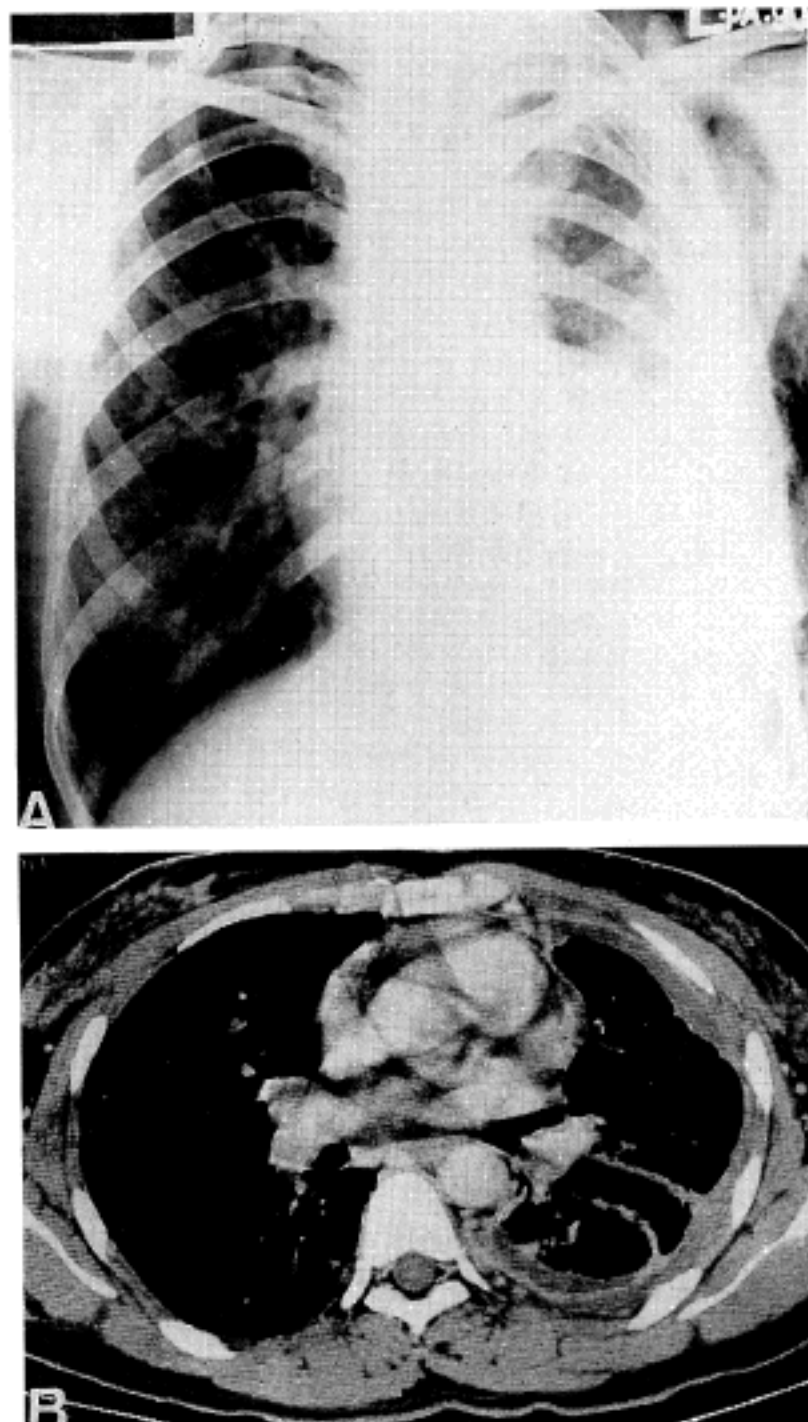


Fig. 1. Chest roentgenograph(a) and computed tomograph(b) of the patient, both showing multiple small nodular densities in both lung fields. Left pleural effusion and thickening with partial collapse of the left lung are noted.

CT촬영상 양측 폐야에 2 cm 미만의 다양한 크기의 결절들이 산재해 있었고(Fig. 1a, b), 좌측 흉막강 삼출액은 낭성화되어 있었으며, 흉막은 두꺼워져 있었다. 폐결절의 성상을 파악하기 위하여 재차 개흉 폐기생검을 시행하였다. 그 후 환자는 항암치료를 권유받았으나 환자의 개인적 사정으로 아무런 치료없이 퇴원하였다.

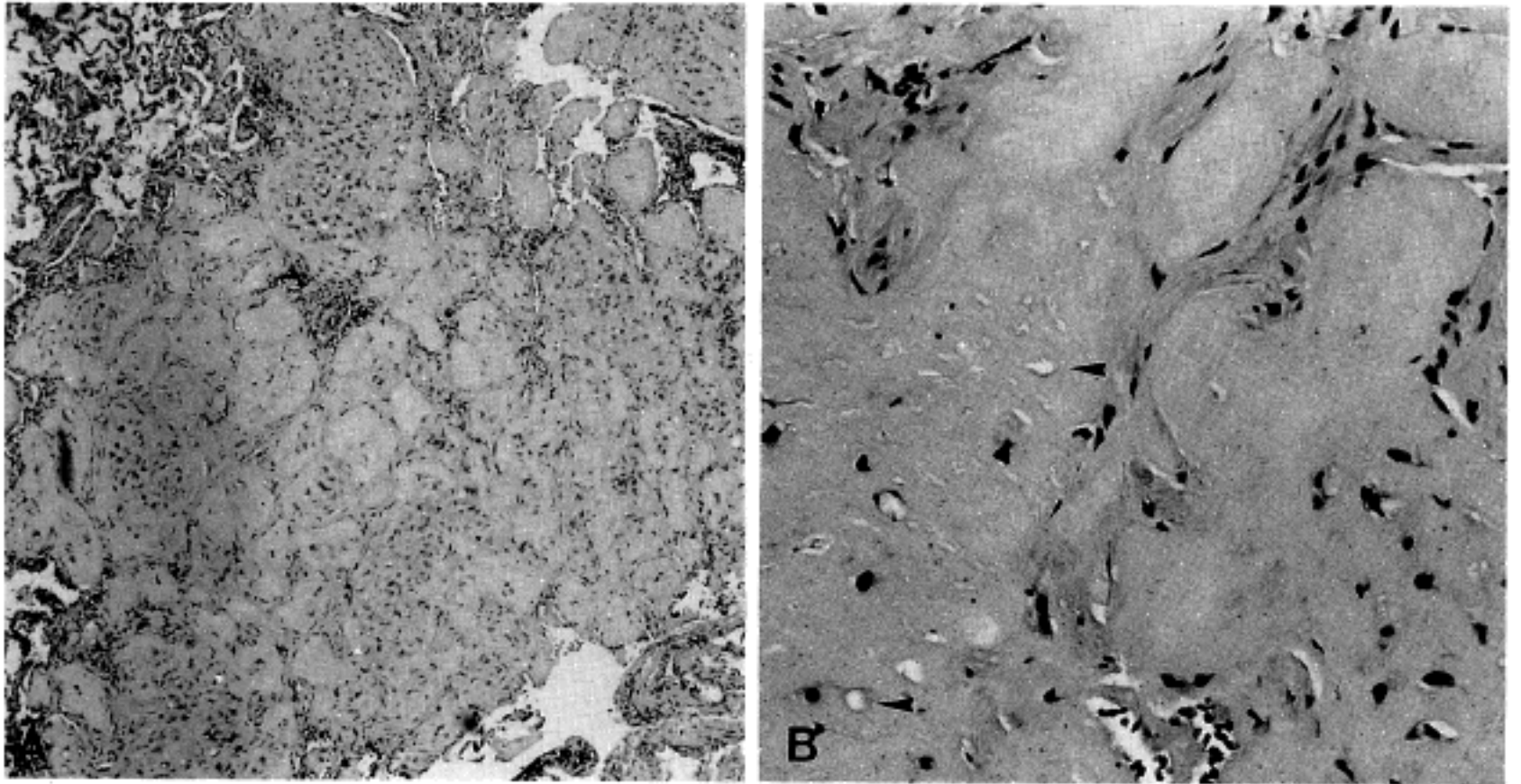


Fig. 2. a: Scanning photomicrograph of the lung, disclosing a relatively well circumscribed tumor nodule from the surrounding lung parenchyma. Border of the tumor reveals its extension into the surrounding lung parenchyma in a micropolypoid fashion. b: Central portion of the nodule is relatively acellular with scattered lacuna-like ghost (arrow head).

병리학적 소견

육안적 소견: 개흉 생검표본은 두조각의 율혈성 폐 조직으로서 여러개의 회백색의 단단한 원형 또는 난원형 소결절들을 포함하고 있었으며 그 크기는 최대 지름이 0.8 cm에 이르렀으나 그 이하의 작은 결절들도 여러개 만져졌다. 절단면상 결절들은 흉막하 및 폐실질 내에 산재해 있었고 주변조직과의 경계는 분명하였으며 흉막표면은 섬유화로 두꺼워져 있었다.

광학현미경적 소견: 18개 이상의 동질성 결절들이 관찰되었고 이 중 11개는 폐실질 내에 위치해 있었으며, 나머지 7개는 흉막 직하 또는 흉막에 연해 있었다. 흉막하 결절들은 폐실질에 있는 것들에 비하여 섬유성 조직이 더 많이 침착해 있었고, 뚜렷한 세포막을 가진 종양세포들이 군집해 있었다. 폐 실질내에 위치한 결절들은 주변조직과 경계가 분명하였고, 폐포내로의 특징적인 미소 폴립상(micropolypoid fashion)의 성장 양상을 보였다(Fig. 2a). 결절의 중심부는 거의 무세포성이었고, 무핵성의 비어 있는 작은 내강의 흔적(lacuna-like ghost)을 보이는 무형상 물질들로

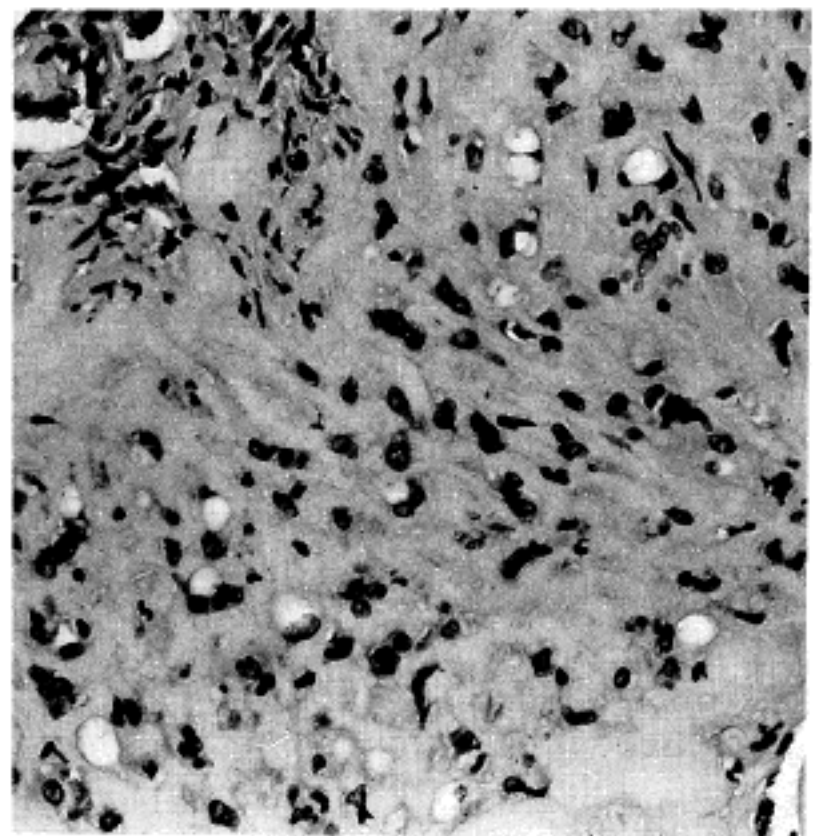


Fig. 3. Tumor nuclei are round to oval and bland-looking. Cytoplasmic borders are indistinct. Cytoplasmic vacuoles are frequently seen. Notice two to three cells bounding one vacuole.

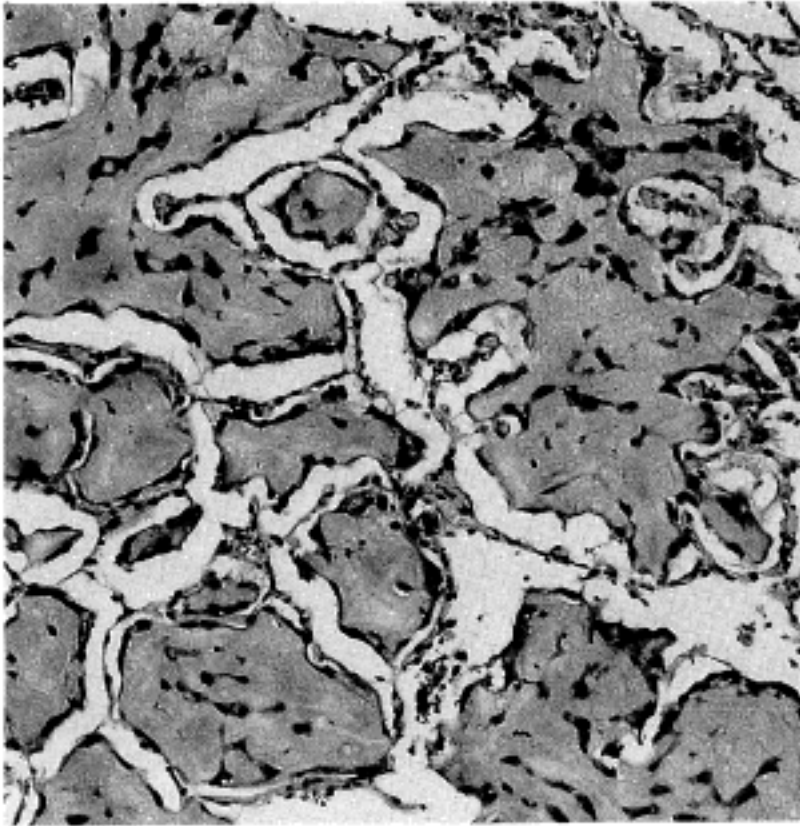


Fig. 4. The alveolar framework is relatively well preserved within the nodule, and tumor extends through the pore of Kohn.

이루어져 있었으며 주변부로 갈수록 종양세포 밀도는 높아졌다(Fig. 2b). 결절을 이루는 종양세포들의 경계는 대개 불명확하였으나 점액성 물질내에 흩어져 있는 세포의 세포막은 보다 뚜렷하였다. 세포의 모양은 동등하고 난원형이거나 방추세포상이었고, 세포핵은 과염색질성이고 양성 세포핵처럼 보였으며, 곳에 따라서는 세포질의 핵내 함입이 관찰되었다. 세포분열은 관찰되지 않았다. 세포질 내에서는 분명한 공포가 다수 관찰되었다. 또한 이들 공포를 중심으로 두세개의 세포가 모여 있는 곳도 보였다(Fig. 3). 세포막이 뚜렷치 않은 부위에서는 세포질과 세포 간질과의 뚜렷한 경계 없이 서로 연결되어 있는 듯한 느낌을 주었다. 종양은 풍부한 점액성 물질을 분비하여 미소 폴립상으로 주변의 폐포 내강으로 침입해 들어가되 Kohn 공을 통하여 종양이 주위 폐포내로 확산해 들어가는 양상이었다(Fig. 4). 결절 전체에 걸쳐서 관찰된 무형상의 물질은 PAS, alcian blue, mucicarmine 염색에 모두 양성이었다. Hematoxylin-eosin 염색 표본에서는 점액성 결절 중심부가 비교적 균질성으로 보였지만 탄력섬유 염색으로 폐포벽이 거물망처럼 보존되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 종양의 일부는 세기관지 내강으로 뻗쳐 들어가기도 하였지만 혈관내 침입은 관찰할 수

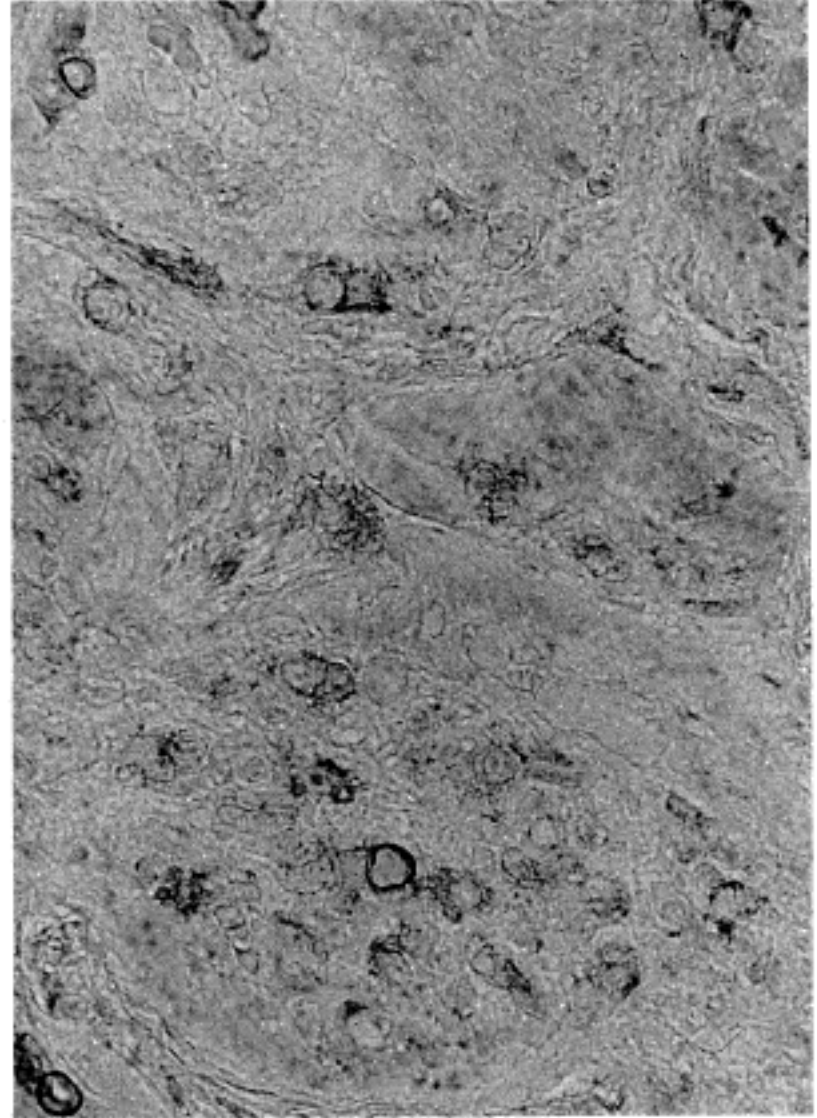


Fig. 5. Immunostaining for factor VIII-related antigen. Notice intense cytoplasmic positivity with accentuation around the circumference of the cytoplasmic vacuoles(PAP).

없었다.

면역조직화학적 소견: 결절의 주변부에 밀집해 있는 상당 부분의 종양세포의 세포질은 제 VIII 인자-관련 항원에 대한 peroxidase-antiperoxidase 염색에서 강양성 반응을 보였다. 특히 공포를 가진 세포의 경우, 공포의 경계가 뚜렷이 염색되는 경향이 있었다(Fig. 5).

전자현미경적 소견: 결절의 주변부에 주로 위치해 있던 종양세포들은 난형의 핵을 가졌고, 핵은 미세한 과립성 염색질을 보였으며, 핵막 부위로 염색질이 농축되어 있었다. 대부분의 세포들은 한개의 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 세포질은 풍부하였고 intermediate filament가 풍부한 반면, 과립소체들은 오히려 소수 관찰되었다. 즉 관상형의 조면 소포체와 유리 리보솜, Golgi 소체, 미토콘드리아 등이 핵근처에서 관찰되었다. 간혹 세포막간 접합구조 특히 중간형

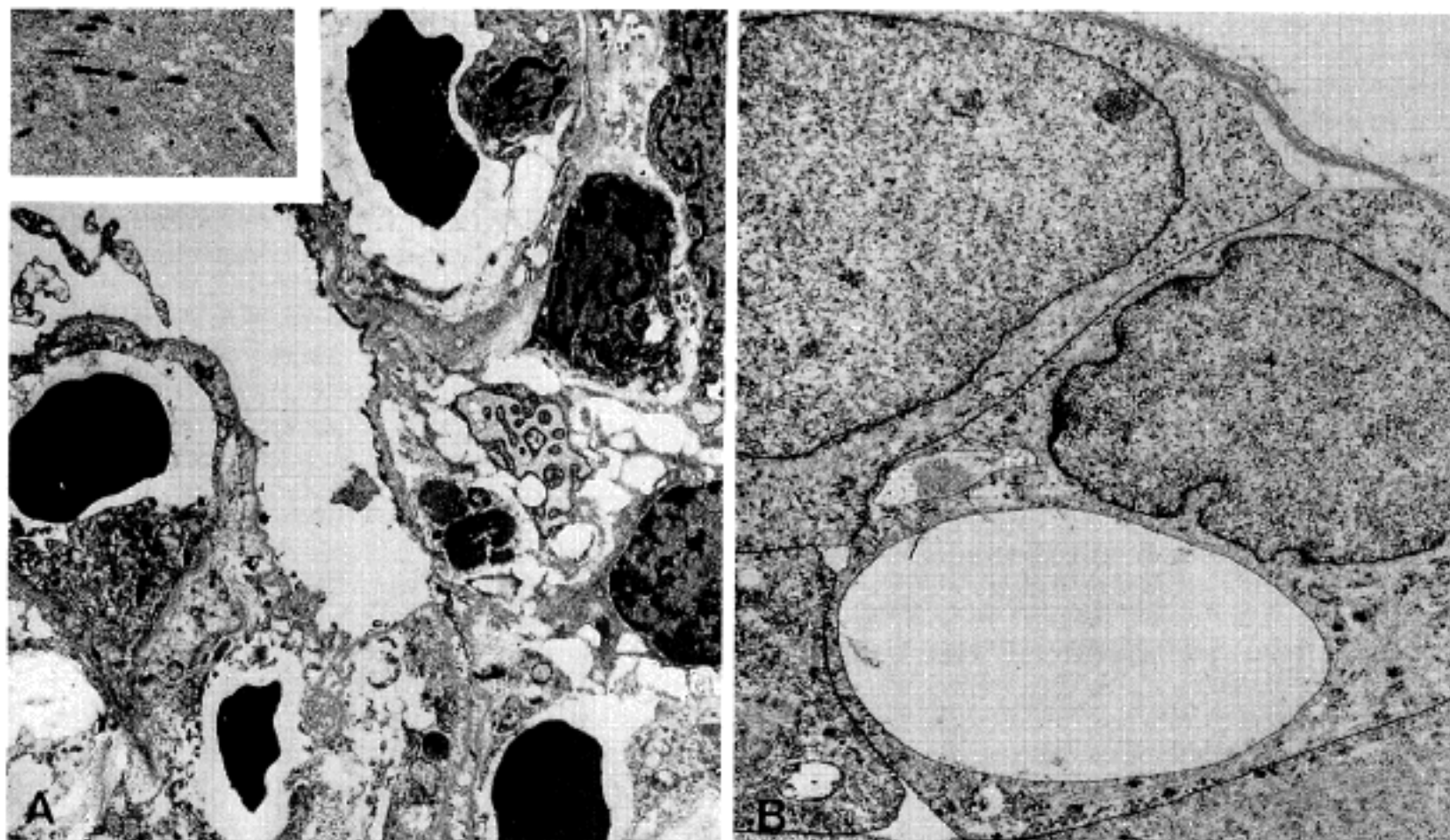


Fig. 6. Ultrastructures of the tumor. a: Tumor is vasoformative and the lumen contains erythrocytes. Inlet: Many elongated electron dense bodies, Weibel-Palade bodies. b: A large intracytoplasmic vacuole within a tumor cell.

세포간 구조를 볼 수 있었고, 부위에 따라서는 여러개의 세포가 기저막에 의하여 싸여 있었다. 세포 밖의 기질에는 교원섬유가 풍부하였다. 어떤 세포에서는 세포질내에 작은 내강(intracytoplasmic lumen)을 가지고 있었고 심지어 적혈구를 가지고 있는 것도 다수 보였다(Fig. 6a, b). 드물게 종양세포내에서 막에 의하여 싸여 있는 간상의 관상구조인 Weibel-Palade 소체를 하나 또는 그 이상 관찰할 수 있었다(Fig. 6 inlet).

고 찰

본 증례에서 제시된 임상적인 경과나 병리학적 특성, 즉 ① 젊은 여성의 양측 폐에 나타난 미만성 결절성 병변을 주된 소견으로 하며, ② 병변의 기본 성상에 변화 없이 3년 동안 완만한 경과를 취하면서 결절의 크기가 조금씩 증가하는 경향을 보이고, ③ 결절 중앙부의 lacuna-like ghost상을 동반한 무세포성 간질반응과 이를 둘러싼 내피세포 증식, 그리고 폐포내로의 미소 플립상의 확산양식 등 비-파괴성 국소 폐

조직 반응을 주 병변으로 하며, ④ 타 부위에서 EH의 발생 근거가 관찰되지 않았던 점 모두가 기왕에 보고된 폐의 EH와 잘 부합된다.

이 종양은 1975년 Dail과 Liebow³⁾가 intravascular bronchioloalveolar tumor(IVBAT)란 이름으로 처음 명명하고 그 조직학적 소견을 자세히 기술한 바 있다. 그러나 그들은 이 종양이 백관성 파종 경향이 높은 세기관지-폐포종의 한 유형으로 이해하여 IVBAT라고 명명하였던 것이다. 그 이후 Corrin 등⁶⁾과 Weldon-Linne 등⁷⁾은 전자현미경적 관찰을 통하여, 그리고 Bhagavan 등⁸⁾은 제 VIII 인자-관련 항원에 대한 면역조직화학적 방법을 이용하여 이 종양이 세기관지-폐포상피기원이 아니라 내피세포 기원의 혈관종임을 주장하였다. 1982년 Enzinger와 Weiss⁹⁾는 연부조직에서 IVBAT와 유사한 조직학적 특성을 보이는 종양 41예를 모아 발표하고 이를 유상피세포성 혈관내피종이라 재 명명하였고, 기왕에 보고된 IVBAT 증례를 재검색하여 연부조직의 EH와 근본적으로 동일한 종양임을 확인하였다. IVBAT는 세기관지-폐포종과는 전혀 무관한 별개의 종양으로서 폐

에만 국한된 종양이 아니라 다른 연부조직이나 경조직(사지, 체간, 두경부, 뼈)⁸⁻¹⁰등에도 생기는 종양이므로 오늘날 IVBAT를 EH의 폐형으로 이해하고 있으며, 이름조차 EH로 부르는 추세이다. 또한 간에 원발한 혈관내피종의 폐 전이성 결절의 조직학적 소견 역시 IVBAT와 전혀 구별되지 않으며¹¹, 역으로 IVBAT를 가진 환자의 추적 관찰에서 간에서 종괴를 발견하게 되는 경우 그 조직학적 진단이 EH인 점으로 미루어 IVBAT가 폐형 EH임을 짐작할 수 있다¹².

본 증례의 폐병변을 구성하는 종양세포의 상당수가 제 VIII 인자-관련항원에 대하여 양성을 보이고, 전자현미경적 검색에서 소수의 종양세포내에서 Weibel Palade 소체가 관찰되었으며, 세포질 내강(intracytoplasmic lumen)이 산재해 있고, 어떤 부위에서는 두 세개의 세포들이 내강을 형성하면서 배열해 있으며 이런 부위에서는 적혈구가 그 속에서 관찰되었다. 또한 vimentin에 양성을 보이는 intermediate filament가 세포질내에 풍부하였다는 점 등은 이 종양이 내피세포 기원임을 충분히 뒷받침하고 있다. 비록 본 증례에서는 관찰되지 않았지만 이 종양이 맥관성 파종을 잘한다는 점 역시 내피세포 기원을 강력히 시사하고 있다. 한편 본 증례를 포함하여 지금까지 문헌상에 보고된 폐의 EH에서 연부조직 EH처럼 큰 혈관과의 연관성에 대한 언급이 없는 점¹²⁻¹⁴은 이 종양의 시발부가 큰 혈관이 아닐 것이라는 추측도 가능하다. 그럼에도 불구하고 원발성 폐 EH나 전이성 EH등이 같은 조직학적 소견을 보인다는 점에서 폐 EH는 큰 혈관에서 시발하는 것이 아니라 아마도 소동맥이나 소정맥 또는 모세혈관 단위의 혈관 내피세포 또는 그 전단계 세포에서 기원한 종양으로 생각된다.

본 증례의 양측 폐야에 미만성으로 결절상 증식이 보인 점은 일차적으로 타부위 원발성 종양의 혈행성 폐 전이소를 의심케 하였지만 3년에 걸친 경과중에 폐 이외의 어느 곳에서도 큰 종괴를 발견하지 못하였으며 폐결절의 성장 속도가 매우 느리고 추가 결절 수가 많지 않은 점 등은 오히려 폐의 원발 병소를 시사하였다. 본 증례를 포함해서 문헌상에 기술된 폐 EH의 경우, 2 cm 미만의 다양한 크기의 종양 결절등이 폐에서 관찰되는 것을 특징으로 하며, 이들 결절의 크기가 유달리 큰 종괴를 만들지 않고 작은 결절들로만 되어 있다는 점, 그리고 본 증례에서와 같이 종양세포가 비

교적 양순해 보이고 주된 증식세포인 내피세포의 핵분열상을 관찰할 수 없었으며, 종양의 괴사나 출혈등을 보지 못하였고, 그리고 3년간에 걸친 추적 관찰에서 종양 결절등의 크기에 유의한 변화가 별로 없다는 점 등으로 미루어 이 종양이 활발하게 성장하고 전이하는 종양으로 보기는 어렵다. 또한 이상의 결과는 이 종양이 폐의 여러 곳에서 다원성으로 발생하였을 가능성을 시사해주고 있다. 즉 양측 폐에 산재한 다수의 결절형성은 이 종양이 한곳에서 발생하여 초기에 전이하여 다발성으로 자랄 가능성보다는 어떤 발암요인에 노출되었을 때 여러 곳에서 다원성으로 자라났을 가능성을 암시해 준다.

결 론

저자들은 34세 여자의 양측 폐야에 걸쳐 미만성으로 파종되어 있는 폐의 원발성 유상피세포성 혈관내피종 1예를 3년 동안 추적 관찰하였다. 1년 간격을 두고 반복 시행된 개흉 폐 생검조직에서 동일 성상의 결절성 폐 병변이 다수 관찰되었고, 이들은 결절 중앙부의 무핵성의 비어 있는 작은 내강의 흔적(lacuna-like ghost)을 동반한 무세포성 간질반응과 이를 둘러싼 내피세포 증식부, 그리고 폐포내로의 미소 폴립상의 확산 양식 등 비-파괴성 국소적 폐조직 반응을 특징으로 하였다. 이 종양의 주된 세포는 맥관 형성 경향과 Weibel-Palade 소체를 보였으며 제 8인자 관련항원에 양성반응을 보임으로써 내피세포 기원임을 지지하였다. 병변의 기본 성상에 변화 없이 3년 동안 완만한 경과를 취하면서 결절의 크기가 조금씩 증가하였으나 전이의 근거는 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Smith EAC, Cohen RV, Peale AR: Primary chondrosarcoma of the lung. *Ann Intern Med* 53: 838-846, 1960
- 2) Farinacci CJ, Blauw AS, Jennings EM: Multifocal pulmonary lesions of possible decidual origin (so-called pulmonary decidualosis). *Am J Clin Pathol* 59: 508-514, 1973
- 3) Dail DH, Liebow AA: Intravascular bronchioalveolar tumor (Abstract). *Am J Pathol* 78: 6a-7b,

- 1975
- 4) Bhagavan BS, Murthy MS, Dorfman HD, Eggleston JC: *Intravascular bronchioloalveolar tumor(IVBAT); A low grade sclerosing epithelioid angiosarcoma of lung. Am J Surg Pathol 6: 41-52, 1982*
 - 5) 홍은경, 박문향, 김종만, 이증달: 혈관내 기관지폐포종양 1예. 1989년도 대한병리학회 춘계학술대회 초록집 A-36
 - 6) Corrin B, Manners B, Millard M, et al: *Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioloalveolar tumor". J Pathol 128: 163-166, 1978*
 - 7) Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML: *Immunohistochemical identification of factor VIII related antigen in the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. Arch Pathol Lab Med 105: 628-629, 1981*
 - 8) Weiss SW, Enzinger FM: *Epithelioid hemangioendothelioma; A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. Cancer 50: 970-981, 1982*
 - 9) Ellis GL, Kratochvil FJ III: *Epithelioid hemangioendothelioma of the head and neck: a clinicopathologic and follow up study of twelve cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 61: 61-68, 1986*
 - 10) Tsuneyoshi M, Dorfman HD, Bauer TW: *Epithelioid hemangioendothelioma of bone; A clinicopathologic, ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 10: 754-764, 1986*
 - 11) Verbveken E, Beyls J, Moerman P, Knokaert D, Goddeeris P, Lauweryns JM: *Lung metastasis of malignant epithelioid hemangioendothelioma mimicking a primary intravascular bronchio-lalveolar tumor; A histologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. Cancer 1741-1746, 1985*
 - 12) Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, et al: *Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT); An analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. Cancer 51: 452-464, 1983*
 - 13) Azumi N, Churg A: *Intravascular and sclerosing bronchioloalveolar tumor; A pulmonary sarcoma of probable vascular origin. Am J Surg Pathol 5: 587-596, 1981*
 - 14) Ferrer-Roco O: *Intravascular and sclersing bronchioloalveolar tumor. Am J Surg Pathol 4: 375-381, 1980*
-