대한병리학회지 1992; 26: 40~52

췌장에 발생한 유두상 고형상피종의 종양세포 분화에 관한 연구

전남대학교 의과대학 병리학교실

이재혁 · 이민철 · 박창수 · 조규혁

Immunohistochemical and Ultrastructural Cellular Differentiation in Papillary and Solid Epithelial Neoplasm of the Pancreas

Jae Hyuck Lee, M.D., **Min Cheol Lee**, M.D., **Chang Soo Park**, M.D. and **Kyu Hyuk Cho**, M.D.

Department of Pathology, Chonnam University Medical School

Papillary and solid epithelial neoplasm of the pancreas from five patients were studied using immunohistochemistry and electron microscopy to define the cellular origin of this type of tumor.

The tumors ranged in diameter from 5.5 to 15 cm Grossly, these were well circumscribed by a firm, gray-white, fibrous capsule and their cut-surface showed mainly cystic area containing mucinous substance with necrotic and hemorrhagic material, with some solid portion. Microscopically, there was a solid and papillary pattern, with uniform cells typically having round to ovoid nuclei containing indistinct nucleoli and eosinophilic, granular cytoplasm. Within the cytoplasm of the tumor cells, numerous PAS-positive granules were found. Immunostaining was positive for neuron-specific enolase(three of five cases), α_1-antitrypsin and α_1-antichymotrypsin(three of five cases) in the solid and papillary portion of the tumor. But no polypeptide hormone immunoreactive cells were present in all cases except for gastrin which showed focally weak positivity in the papillary area.

Ultrastructurally, the papillary and solid epithelial neopasm of the pancreas showed evidence of acinar cell differentiation, because in the cell of one observed some zymogen-like granules and presence of annulate lamellae. But also, abundant typical neurosecretory granules were detected in the tumor cells ultrastructurally. Both facts suggested acinar and islet cell differentiation of the tumor.

From the these findings, it concluded that papillary and solid epithelial neoplasm of the pancreas may be originated from a primordial cell which will be able to render both endocrine and exocine component. **(Korean J Pathol 1992; 26: 40~52)**

Key Words: Papillary And solid Epithelial Neoplasm, Immunohistochemistry, Electron Mincroscopy, Histogenesis, Pancreas

접 수: 1991년 8월 21일, 게재승인: 1991년 10월 9일
주 소: 광주직할시 동구 학동 5번지, 우편번호 501-190
전남대학교 의과대학 병리학교실, 이 재 혁

서 론

췌장의 유두상 고형 상피종은 주위 조직과의 경계가

분명한 종괴를 형성하고 전이나 재발을 거의 하지 않는 임상적으로 악성도가 낮은 종양으로서 20~30대의 젊은 여성에서 호발하고, 췌장의 어느 부위에서나 출현할 수 있다.

본 종양은 원발성 췌장 종양중에서 비교적 드물게 발생하는데, Cubilla등[1]은 0.17%, Morohoshi등[2]은 2.7%의 발생빈도를 나타낸다고 하였다.

현재까지 문헌상으로 보고된 증례들은 Frantz[3]가 AFIP fascicles에서 74예를 모아 처음 보고한 이래 외국 문헌상으로는 약 110여 예가, 국내의 경우는 83년 부터 87년까지 모두 9여예[4~7]가 있을 뿐이다.

그후 점차 많은 증례들이 보고 분석됨에 따라 종양의 임상적 및 병리조직학적 소견은 잘 알려져 있지만 종양의 조직기원에 대해서는 논란이 많은데, 학자들에 따라 소관 상피기원[8~12], 선방 상피기원[13~15] 및 췌도세포기원설[16]등으로 차이가 있다.

이에 저자는 1986년 부터 1989년 사이에 전남대학교 병원에서 경험한 5예의 유두상 고형 상피종을 대상으로 하여 각종 면역조화학적 및 미세구조학적인 소견을 바탕으로 종양세포 기원을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1986년 3월 부터 1989년 12월에 걸쳐 4년 동안 췌장암, 특히 췌장 선방암, 췌아세포종 및 유두상 고형 상피종으로 진단된 예들을 다시 검토한 후 분명한 유두상 고형 상피종으로 확인된 5예를 중심으로 하여 조사를 실시하였다.

임상적 소견을 요약해 보면 증례 1은 13세의 여아로 우상복부에서 촉지되는 단단한 고형성 종괴를 주소로 내원하였다. 초음파 검사 및 전산화 단층 촬영에서 췌장의 체부에 7×8×9 cm크기의 종괴가 관찰되었으며 혈청학적 검사상 혈청 amylase치가 810 U/ml로 증가되어 있었다. 증례 2는 24세된 여자환자로 10개월전 부터 촉지되는 복부 종괴를 주소로 내원하였는데, 전산화 단층 촬영상 췌장의 두부에서 12~15 cm 크기의 불규칙한 낭성 고형 종괴가 정상 췌장조직과 분명한 경계를 이루고 있었으며 총담관의 확장 및 간비종대의 소견이 관찰되었다. 혈청학적 검사상 혈청 amylase 1106 U/ml, lipase 1668 U/ml로 상당히 증가되어 있었고 SGOT 75 U/ml, SGPT 92 U/ml, Alk-Phosphatase 220 IU/l으로 간기능 검사의 이상과 208 mg%의 공복기 혈당을 보였다. 증례 3은 16세 여자환자로 상복부 동통을 주소로 내원한 후 시행한 전산화 단층 촬영상 췌장의 미부에서 7.5×9.5 cm 크기의 고형성 종괴가 관찰되었으나 carcinoembryonic antigen과 α-fetoprotein을 비롯한 각종검사 성적은 비교적 정상치 범위내였다. 증례 4는 20세 여자환자로 상복부 팽만감을 주소로 내원하였다. 상복부 위장관 조형술에서 위대만부에 경한 압박결손을 볼 수 있었으며 초음파 검사 및 전산화 단층 촬영에서 췌장의 체부에서 직경 5.5 cm크기의 낭종성 종괴가 관찰되었다. 증례 5는 18세의 남자로 1년반 전부터 시작된 간헐적인 상복부 동통과 압통 및 동부위에서 촉지되는 종괴를 주소로 내원한 후 시행한 초음파 검사 및 전산화단층 촬영결과에서 체부에서 두부에 걸쳐있는 직경 10 cm크기의 종괴가 관찰되었으며, 혈청 amylase 560 U/ml, lipase 326 U/ml, SGOT 103 U/ml, SGPT 151 U/ml, Alk-phosphatase

Table 1. Summary of clinical findings

Case	Age/Sex	C/C	Location(pancreas)	Duration	Size(cm)	Abnormal Lab. data
1	13 F	abdominal mass	boby	6 ms	7× 8	amylase
2	24 F	abdominal mass	head	10 ms	15×12	amylase, lipase, FBS, LFT
3	16 F	epigastralgia	tail	10 ms	7.5×9.5	normal
4	20 F	epigastric fullness	body	24 ms	5.5×5.5	noraml
5	18 M	abdominal mass & pain	body & head	16 ms	10×10	amylase, lipase, LFT

FBS; fasting blood sugar
LFT; liver function test, including AST, ALT, and Alk-P

310 IU/l으로 간기능검사와 췌장 기능검사의 이상을 보였다. 이상의 5예 모두에서 종양절제술 및 부분적인 췌장절제술이 시행되었다(Table 1).

절제된 종괴를 10% formalin에 고정한 후 통상의 방법에서 따라 hematoxylineosin(H/E) 염색과 periodic acid-Schiff(PAS) 염색을 하여 광학현미경적으로 검색하였으며, 면역조직화학적 염색을 5예의 파라핀 절편에서 immunoperoxidase 염색법으로 insulin, glucagon, somatostatin, serotonin, pancreatic polypeptide, neuron-specific enolase, S-100 protein, α_1-antitrypsin, α_1-antichymotrypsin, cytokeratin, vimentin, carcinoembryoinc antigen에 대한 양성 반응여부를 관찰하였고, 2예에서는 전자현미경적 관찰을 시행하였다.

1. 면역조직화학적 검색

각 파라핀 포매괴에서 약 3 μm두께의 조직절편을 만들어 xylene과 alcohol을 거쳐서 증류수에 함수시켰고 1% periodic acid 수용액으로 15분간 처치하여 조직내의 내재성 peroxidase를 억제시켰으며 PBS (phosphate buffered saline, 10 mM, pH 7.6)로 수세하였다. 일차 및 이차항체의 비특이적 결합을 억제시키기 위하여 조직을 산양 혈청에 30분간 작용시킨 후 1차 항체를 각각 도포하였고 PBS로 수세하였다.

산양의 biotinylated anti-rabbit IgG 또는 anti-mouse IgG(Vector Co)를 연결항체로 하여 avidin DH-biotinylated horseradish peroxidase H complex(ABC Vector)를 작용시킨 후 peroxidase의 기질액인 hydrogen peroxide와 발색제인 DAB(diaminobenzidine, 4 HCl, Sigma)를 첨가하하였다. Hematoxylin 또는 methyl geen 대조 염색 후 통상의 방법대로 탈수과정을 거쳐 canada balsam으로 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다. 염색때마다 일차 항체에 대해 양성 및 음성대조군을 선택적으로 사용하였다(Table 2).

2. 전자현미경적 검색

초미세형태학적 검색을 위해 적출된 췌장의 종괴부위에서 3×3×1 mm크기의 조직편을 5개씩 임의적으로 채취하여 4°C Karnovsky용액에 약 8시간 동안 전고정한후 cacodylate 완충액으로 씻어내고 Millonig법에 따라 4°C Millonig-osmium산 (1%)에서 1시간 동안 후고정하였다. 이들 조직편은 술식에 따라 탈수하여 Luft법에 따라 propylene oxide 및 propylene oxide-epon 혼합액에 침윤하여 epon 혼합

Table 2. Primary antibodies; their incubation time, dilutions, and sources used in this study

Primary antibody	Incubation time	Dilution	Sources
Polyclonal rabbit antibody		Prediluted	
S-100 protein	30 min	〃	Biogenex
pancreatic polypeptide	30 min	〃	〃
alpha-1-antitrypsin	30 min	〃	〃
alpha-1-antichymotrypsin	30 min	〃	〃
carcinoembryonic antigen	30 min	〃	〃
cytokeratin	30 min	〃	〃
neuron specific enolase	30 min		〃
Monoclonal mouse antibody			
vimentin	2 hr	〃	〃
Monoclonal rabbit antibody			
insulin	2 hr	1 : 100	DAKO
glucagon	2 hr	1 : 100	DAKO
gastrin	16 hr	1 : 1500	DAKO
somatostatin	16 hr	1 : 1500	DAKO
serotonin	16 hr	1 : 1500	DAKO

액에 포매하였다. 포매된 조직은 35°C, 40°C, 60°C 오븐에 각각 24시간씩 방치하면서 중합시켰다. Epon 포매 절편은 1 μm두께로 박절하여 toluidine blue로 염색한후 광학현미경으로 관찰하였다. 이때 초미세형태학적으로 관찰하고자 하는 부위를 선택하여 80 nm의 초박절편을 제작한 후 copper grid에 부착시켜 Reynolds법에 따라 uranyl acetate와 lead citrate의 이중염색을 실시하여 JEOL 100 CX 전자 현미경으로 가속전압 80 kV에서 관찰하였다.

결 과

1. 병리학적 소견

육안소견: 전예에서 종괴의 크기는 5.5 cm에서 15 cm사이(평균직경 9 cm)였으며 무게는 90 g에서 230 g이었다. 모든 종괴는 두꺼운 회백색의 섬유성 피막으로 둘러 싸여 있었으며 표면은 매끈하였지만 부분적으로 결절상을 보이기도 하였다. 단면상 낭성부위에서 반짝이는 점액성 물질과 함께 많은 출혈소로 인해 붉은색을 띄었으며 중심부의 괴사 및 출혈, 주변부에서 내강으로 불규칙하게 돌출되어 있는 결절상의 고형성 부위를 관찰할 수 있었다(Fig. 1, 2).

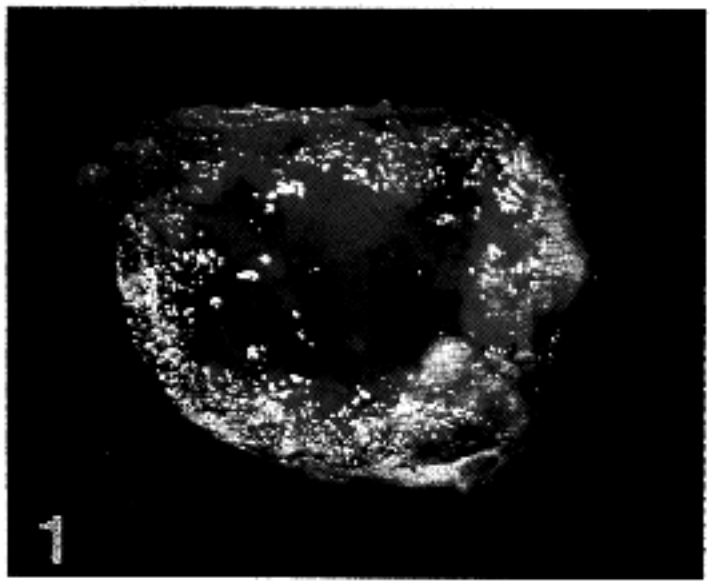
광학현미경적 소견: 광학현미경적으로 5예에서 모두 동일한 형태학적 소견을 보였다. 밀집된 세포가 집단을 이루는 고형성 부위와 함께 장액성 물질 또는 혈액을 함유하는 낭성병변내로 여러형태의 유두상 돌기의 관찰되었으며(Fig. 3 a, b, 4a) 중심에 모세혈관을 가지는 우두상 배열이 고형성 부위로 이행하는 곳도 보였다. 가끔은 유두상 배열이 미치 위국화 모양(pseudorosette)을 형성하기도 하였고, 다양한 크기의 낭성공간이 관찰되었다. 고형성 부위를 구성하는 세포들은 호산성의 비교적 풍부한 세포질을 가지고 있었으며 다각형의 세포들은 모세혈관을 포함한 가는 섬유성 간질에 의해 분리되어 있었다. 유두상 배열을 보이는 곳에서는 여러세포들이 층을 이루거나 단일층의 세포들로만 구성된 부위가 관찰되었지만 구성세포들은 고형성 병변에서와 큰 차이를 보이지 않았다. 핵의 크기나 모양은 원형또는 난원형으로 일정하였고 핵소체는 뚜렷하지 않았다. 세포의 이형증이나 세포분열상은 없었고, 드물게 세포사이에서 소낭포의 형성이 관찰되었다. 5예에서 시행한 PAS(periodic acid Schiff) 염색에서 1예에서만 양성반응이 관찰되었는데 세포질과 세포간에서 모두 양성반응을 보였다(Fig. 4b). 또한 여러 부위에서 출혈, 괴사 및 낭포형성등의 퇴행성 변화가 관찰되기도 하였다.

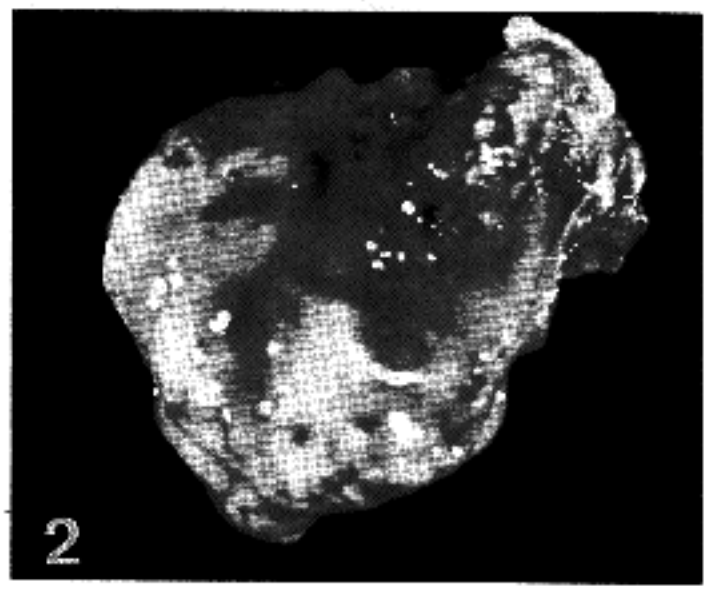
2. 면역조직화학적 소견

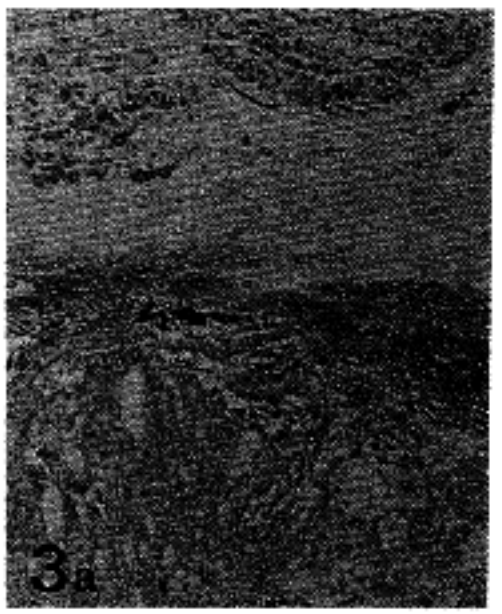
13 종류의 항체를 이용한 면역조직화학적 염색상 3예에서는 neuron-specific enolase, α_1-antitrypsin, 그리고 α_1-antichymotrypsin에 대하여 고형성 부위와 유두상 배열을 부위의 종양세포들 모두에서 강한 양성 반응을 보였는데(Fig. 5. a, b, 6. a, b), 특히 α_1-antitrypsin과 α_1-antichymotrypsin은 유두상 배열의 가장자리 부근의 종양세포들에서 강한 양성반응으로 관찰되었다(Fig. 5b, 6b). 나머지 2예에서는 일부 종양세포의 세포질내에서 α_1-antitrypsin에 대한 약한 양성반응이 관찰되었고 소낭포내의 분비물에서도 양성반응이었다. 또한 1예는 gastrin에 대해 종양세포들이 약한 양성반응을 보였다. 그러나 동시에 시행한 S-100 protein, pancreatic polypeptide, carcinoembryonic antigen, vimentin, serotonin, cytokeratin, somatostatin에 대해서는 5예에서 모두 음성반응이었다(Table 3).

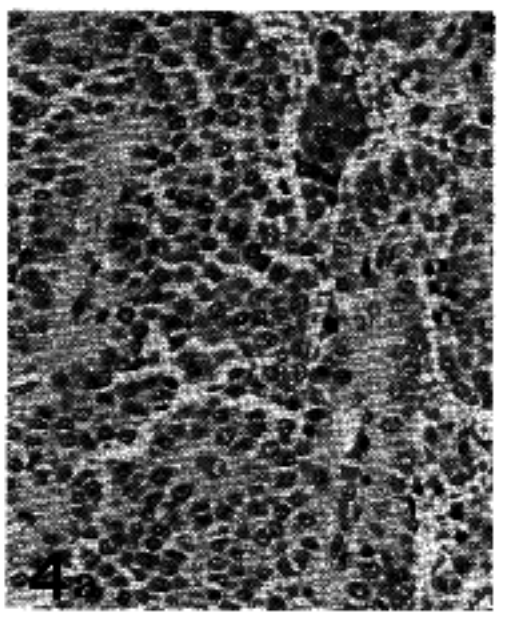
3. 전자현미경적 소견

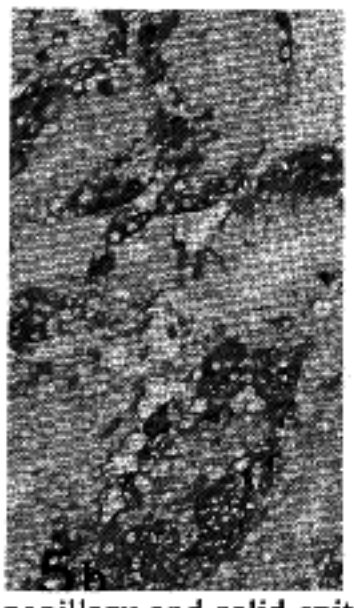
종양세포는 동일한 형태의 원형 또는 난원형의 세포들로 핵은 비교적 동근모양 이었고 핵막의 함몰등은 관찰되지 않았으며 핵소체도 뚜렷하지 않았다. 인접한 몇개의 종양세포들이 내는 세포질돌기, 즉 미세융모들이 소강내로 돌출되어 있었으며 이러한 세포들 사이에서는 교소체와 같은 세포간 연접구조물들도 쉽게 관찰할 수 있었다(Fig. 7, 8). 세포질내에서는 내형질망이나 Golgi체등이 소기관이 풍부하였으며 특히 광학현미경적으로 과립상의 세포질을 가지는 유과립 세포는 많은 사립체를 함유하고 있었고 annulate lamella와 같은 구조물도 일부 종양세포에서 볼 수 있었다(Fig. 9, 10). 바로 인접한 세포의 세포질내에서 다른 형태의 특징적인 분비과립들이 밀집되어 관찰되었다(Fig. 11, 12). 각각의 과립형태를 살펴보면. 막으로 둘러싸이고 높은 전자밀도를 가지는 과립은 효소원 과립으로 상피성 세포의 세포질내에서 다수 관찰되었고(Fig. 8) 더욱 작은 원형의 과립들은 신경내분비 과립들로 과립주











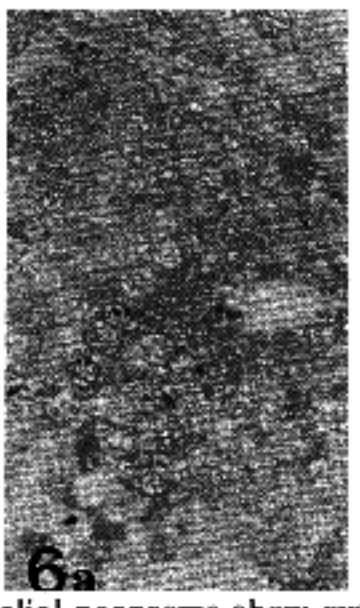


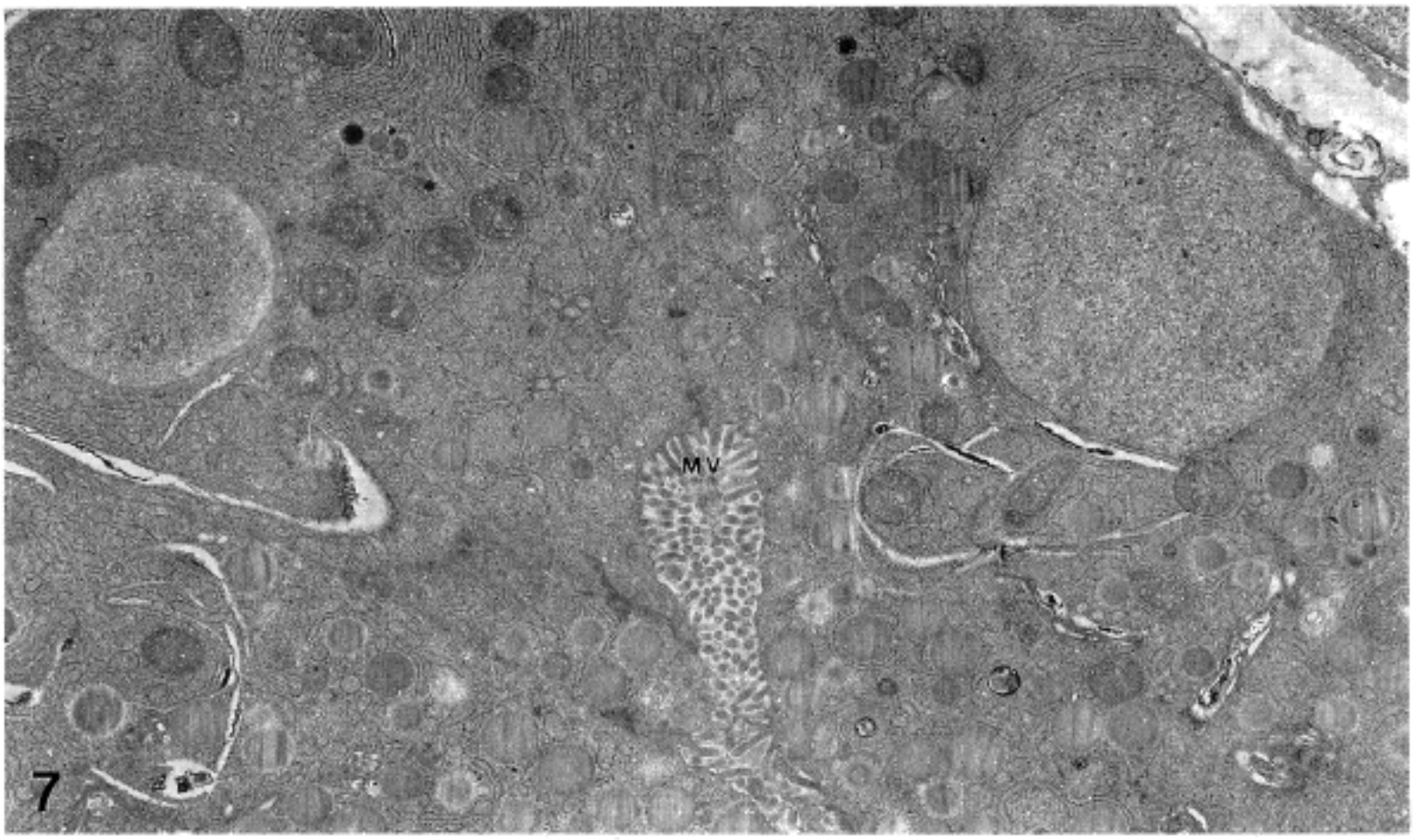
Fig. 1, 2. Gross specimens of papillary and solid epithelial neopasms show cystic areas containing glistening mucinous materials and focal hemorrhagic necrosis. **Fig.** 1(case 3), **Fig.** 2(case 4)

Fig. 3. peripherally, the tumor is limited by a thin fibrous tissue(3a). The area of solid pattern is composed of relatively uniform cells and thin-walled vessels(3b) 3a(H & E, ×70), 3b(H & E, ×150)

Fig. 4. Typical papillary structure with a fibrovascular stalk projects into cystic spaces, some of which contain red blood cells(4a). Tumor cells have PAS-positive granules variable in size, in and out of the cytoplasm(4b) 4a(H & E, ×150), 4b(PAS, ×200)

Fig. 5. Immunostaining for α-antitrypsin reveals positive reaction in both area(a & b). And strong, granular positivity in peripheral tumor cells of papillary structure are present(b) (ABC, ×200)

Fig. 6. Positive staining for α_1-antichymotrypsin is similar to Fig. 5 (ABC, ×200)



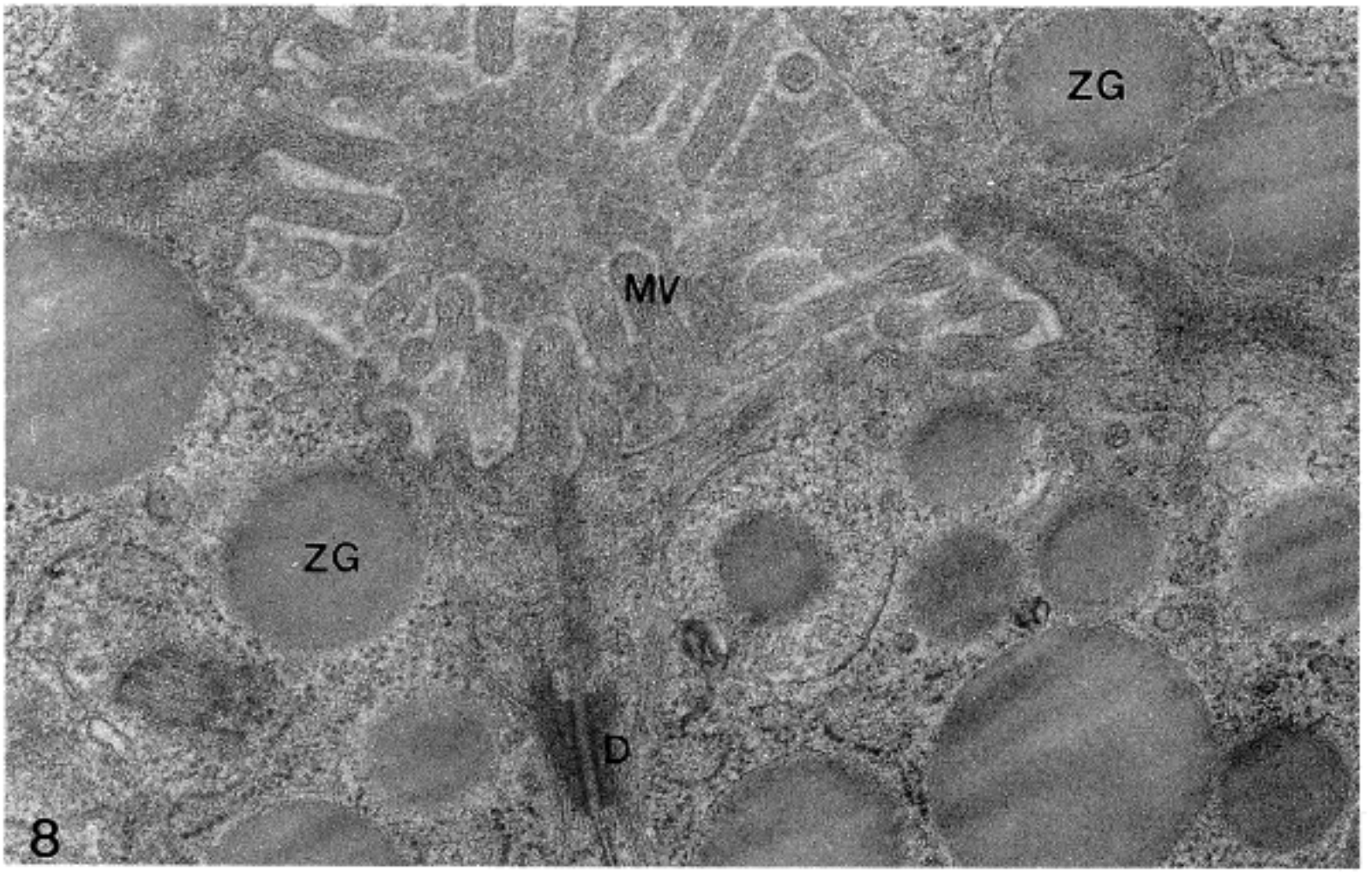
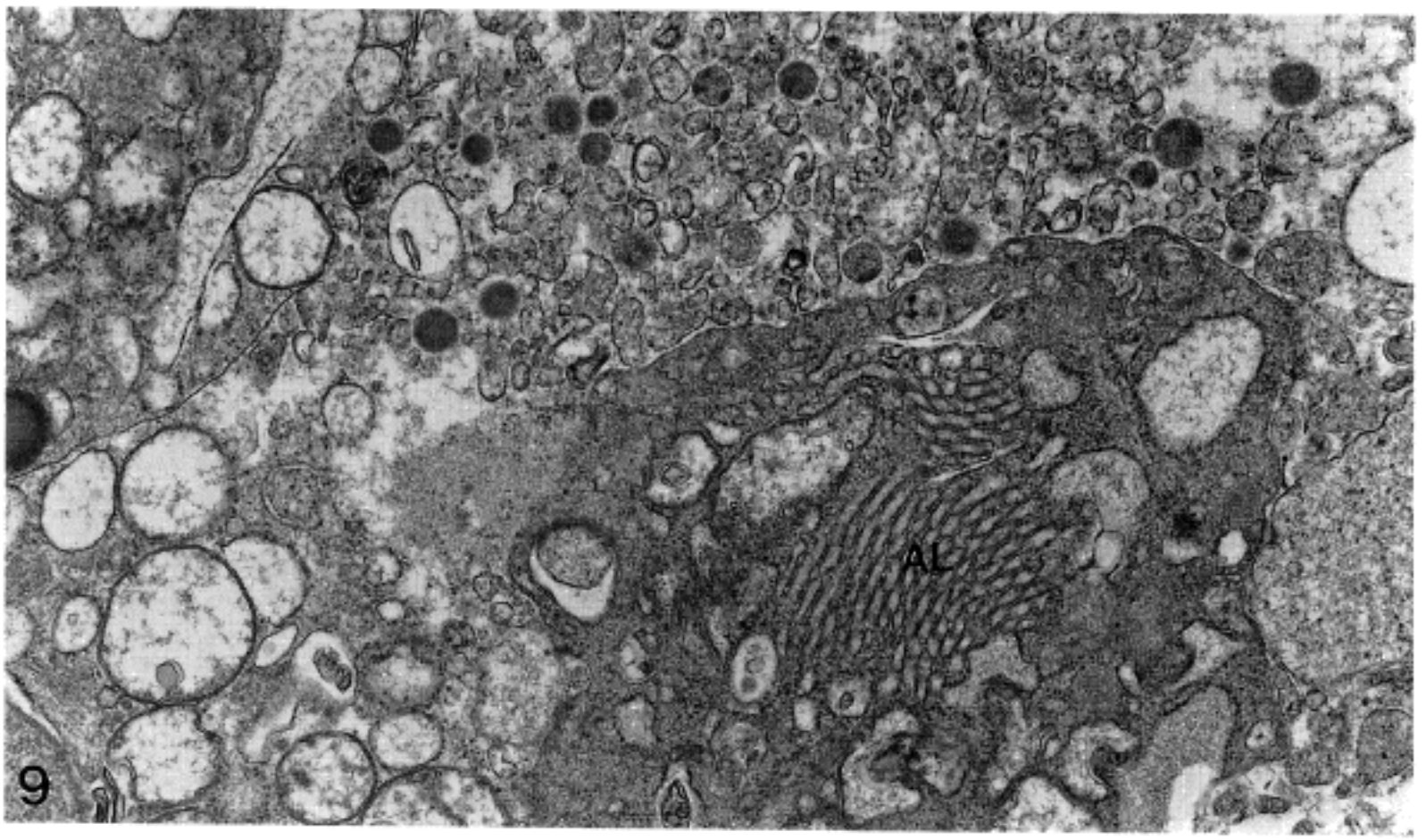


Fig. 7. Tumor cell have round nucleus and numerous intracytoplasmic granules with cytoplasmic process (microvilli, MV) projecting into luminal space(×2,900).

Fig. 8. The cytoplasm of the tumor cell contains conspicuous, membrane-bounded zymogen-like granules(ZG) of various size(600-500 nm). Intercellular desmosomes(D) are well visualized(×14,000).



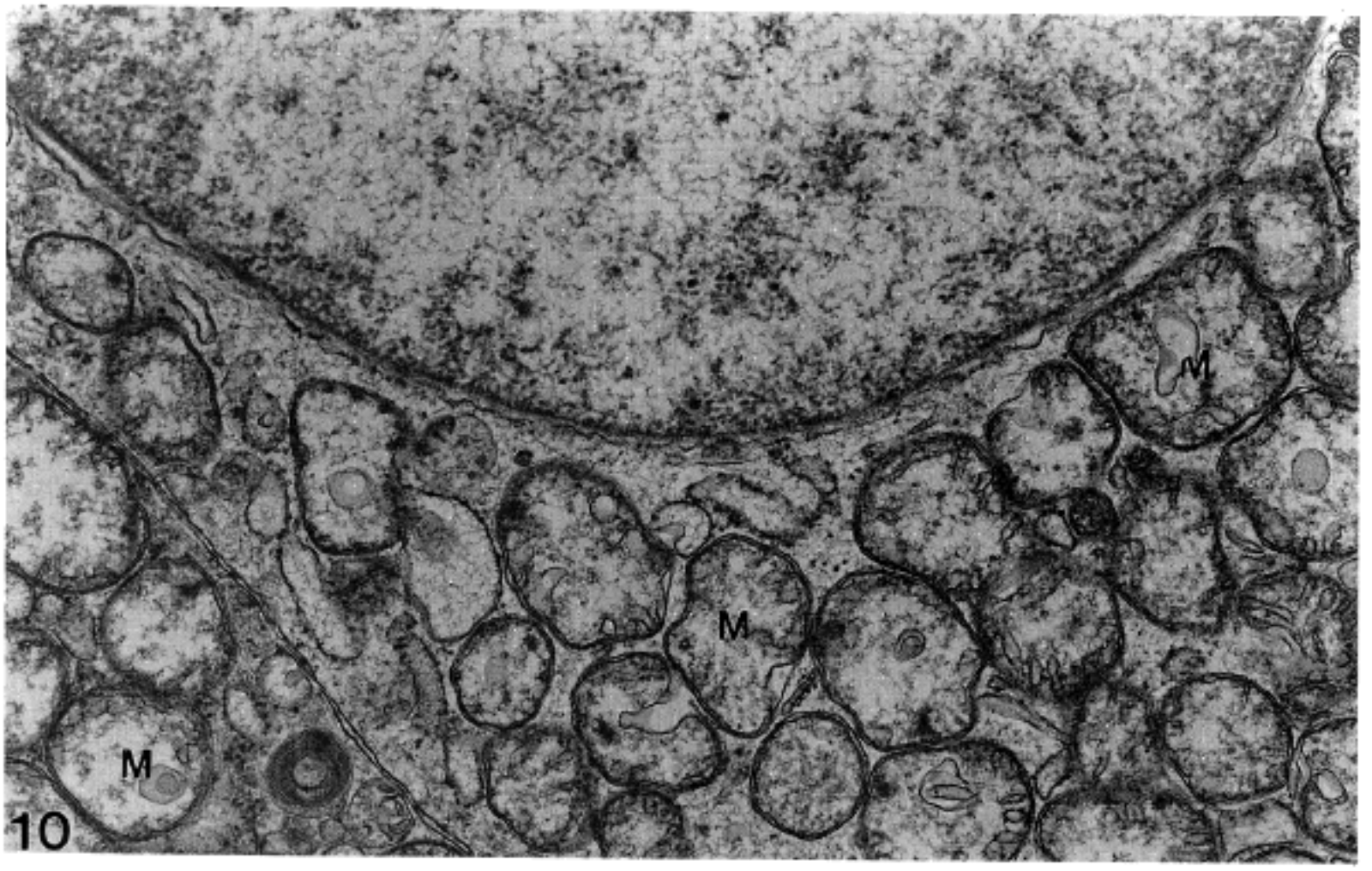
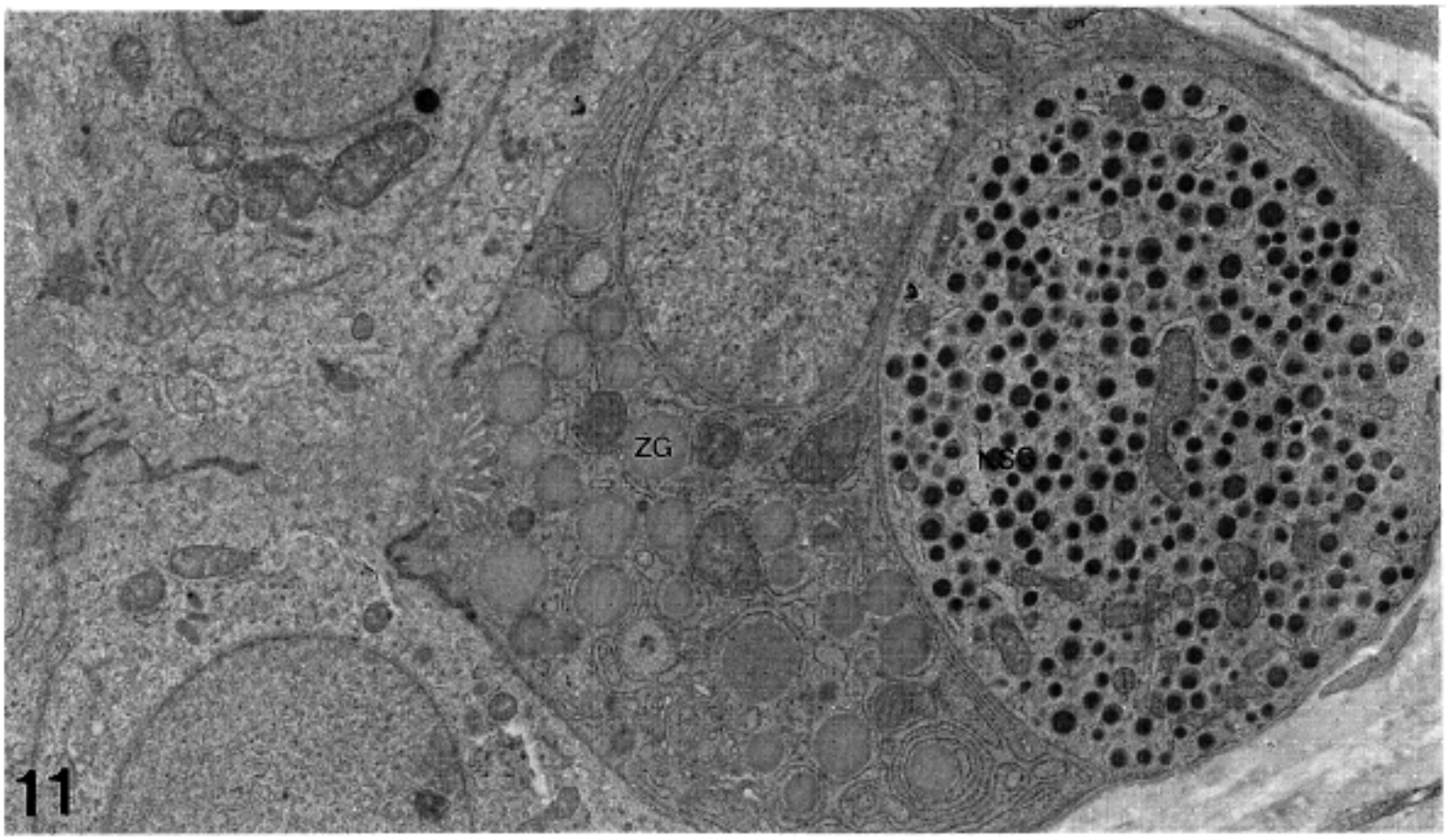


Fig. 9. A cell with characteristic annulate lamellae(AL), lysosomes and some neurosecretory granules are present(×8,100).

Fig. 10. The cells that show oncocytoid character by light microscopy have more abundant mitochondria(M) in their cytoplasm(×11,000).



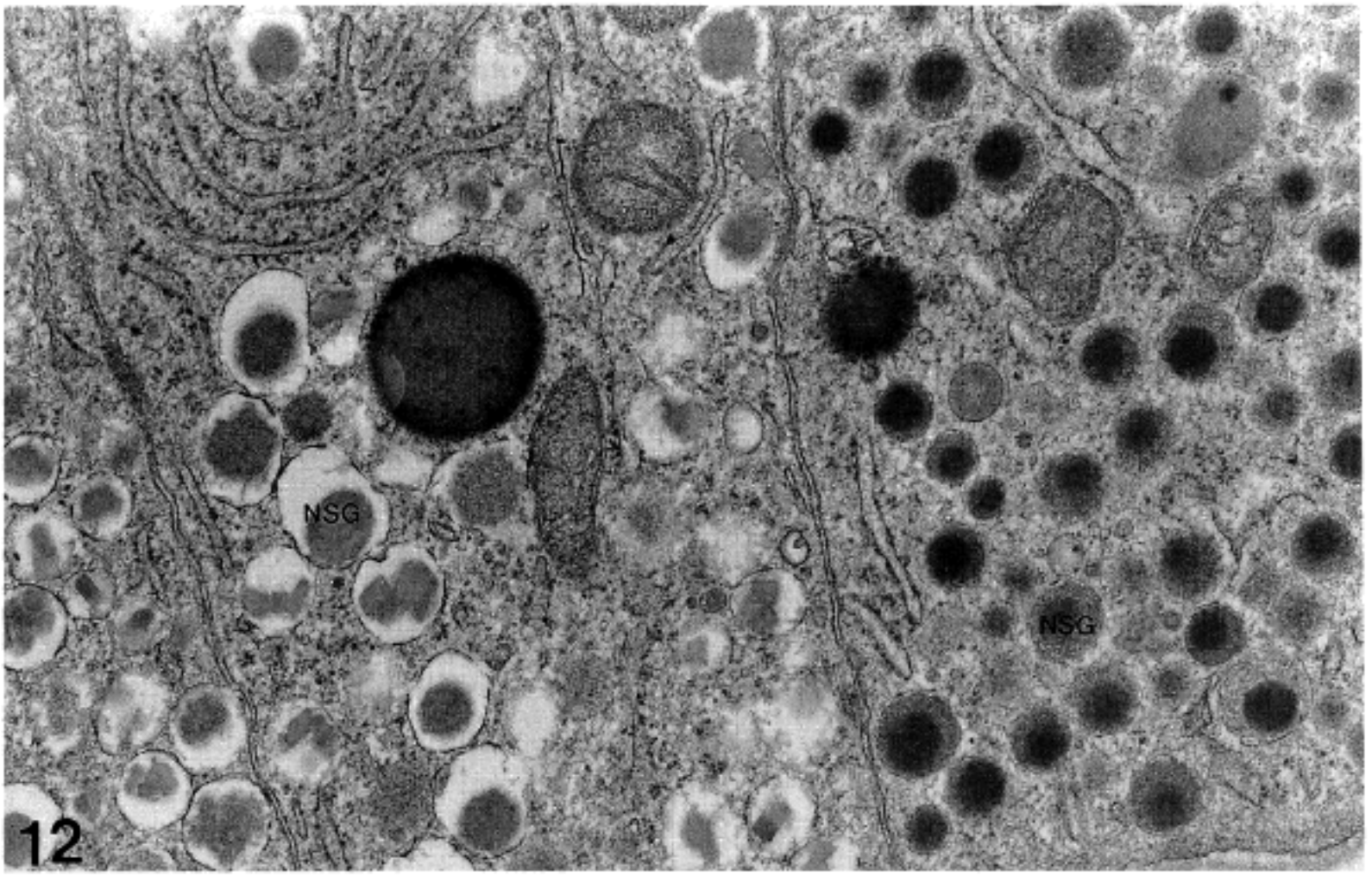


Fig. 11. A tumor cell showing larger zymogen-like granules(ZG) in its cytoplasm, but typical abundant neurosecretory granules which are different from the former in shape and size are also seen(×2,000).

Fig. 12. The granules(NSG) average 300 to 400 nm in diameter and each of them has a centrally located round, electron-dense core with a thin peripheral halo, that is A cell granule in islet cells(×11,000).

Table 3. Immunohistochemical findings related to histologic patterns in papillary and solid epithelial neoplasm of the pancreas

Primary antibody	Case No.	Positivity	Histologic pattern
NSE	1, 3, 4	Strong	Solid and papillary
AAT	1, 3, 4	Strong	Solid and papillary
	2, 5	Weak	Papillary
ACT	1, 3, 4	Strong	Solid and papillary
Gastrin	5	Weak	Papillary

NSE; Neuron-specific enolase
AAT; Alpha-1-antitrypsin
ACT; Alpha-1-antichymotrypsin

Table 4. Cellular differentiation by electron microscopy and immunohistochemistry in papillary and solid epithelial neoplasm of the pancreas

Case No.	Special findings		Type of cells
	IHC	EM	
1	NSE, AAT, ACT		Islet and acinar cells
2	AAT		Acinar cells
3	NSE, AAT, ACT	ZG, NSG	Islet and acinar cells
4	NSE, AAT, ACT		Islet and acinar cells
5	AAT, Gastrin	NSG	islet cells

NS; Neuron-specific enolase
AAT; Alpha-1-antitrypsin
ACT; Alpha-1-antichymotrypsin
AG; Zymogen or zymogen-like granule
NSG; Neurosecretosy granule

위에 연한 환을 가지거나 수포상의 crystalline과립 형태를 보였다(Fig. 12). 즉 쉐도에서 보이는 A 또는 B 세포의 분비 과립들과 그 크기나 형태가 유사하였다. 일부 종양세포의 세포질 내부에서는 지방적의 출현도 관찰되었으며, 종양의 간질 조직에서 적은 양의 교원 섬유의 다발과 함께적은 크기의 세포간 공간도 볼 수 있었다.

이상의 각 증례에 해당되는 면역조직화학적 및 전자현미경적 소견과 이에 따른 종양세포의 기원을 추정해 보면 Table 4와 같이 요약해 볼 수 있다.

고 찰

본 연구에서는 5예의 췌장의 유두상 고형 상피종에 대해 임상적 소견과 광학현 미경적 소견을 검토하였고, 또한 면역조직화학적 및 전자현미경적 검색을 시행함으로써 종양의 조직 기원을 규명하려고 하였다. 이러한 췌장의 유두상 고형상피종은 특징적인 임상상 및 형태학적 소견을 보이는 종양으로써 Frantz[3]가 AFIP fascicles에서 74예를 모아 "papillary tumors of the pancreas-benign or malignant"라는 제목으로 처음 발표한 이래 현재까지 국내외에서 약 120여예가 여러 문헌상에 보고되어 있다[4-7,9-12,14,15,17-27].

임상적 특징으로 대부분의 경우 젊은 여성에서 주로 발생하는 종양으로 알려져 있는데 저자들의 보고 역시 5예중 4예가 13세~24세 사이의 여성에서 발견되었다는 점에서 일치하며 이러한 특성들로 인해 환자의 성별과 나이가 종양과 어떤 관계가 있음을 추정해 볼 수 있다. Carbone등[28]은 2예의 유두상 고형성 상피종에

서 estrogen 수용체와 progesterone수용체 존재여부를 조사하였는데 정상 췌장조직에 비해 유의한 수준 이상으로 estrogen 및 progesterone 수용체의 종양내 존재를 증명함으로써 성별 및 연령에 대한 이 종양의 특징을 규정하였고 이러한 hormone에 대해서 상당한 감수성이 있다고 보고하였다. 그러나 Minettinen등[22]은 estrogen 수용체와 이러한 종양과는 상관성이 없는 것으로 보고하였기 때문에 아직도 논란이 많은 부분으로 남아있다. 이 종양의 예후도 아주 양호한 것으로 되어 있으며[17,19,26] 수술후 5예의 추적 검사상 재발이나 전이의 증거를 확인할 수 없었으며, 지금까지 보고된 경우중에서도 단지 3예에서만 간 전이를 볼 수 었었다고 한다[10,27]. 그러므로 췌장의 유두상 고형 상피종은 다른 악성 췌장종양들이 50~60대에 많고, 2년 생존율도 5% 미만이라는 점과는 차이를 보이고 있다. 그리고 췌장 선방암(acinic cell carcinoma)과 췌아세포종(pancreatoblastoma)으로 부터의 감별이 필요하기 때문에 Morohoshi등[23]은 발생 연령이나 조직학적 소견 이외에 면역세포화학적 표지자를 이용하여 췌장에서 발생하는 종양들을 감별하려고 하였다. 이들은 췌장선방암이나 췌아세포종에서 α-amylase를 제외한 췌장의 분비요소들이 유두상 고형 상피종과 감별할 수 있는 중요한 표지자가 된다고 설명하고 있으며, Horie등[30]도 또한 임상적 및 조직학적 소견을 중심으로 췌아세포종의 유두상 고형 상피종과 감별될 수 있는 여러가지 점들을 제시하였는데 첫째, 아주 어린 나이에서 발생한다는 점 둘째, 성별의 차이가 없고 셋째, 예후가 불량하며 넷째, 혈청내 α-fetoprotein의 농도가 높고 다섯째, 조직학적으로 유사분열상을 보이며 종양 주변부위로 침윤성 성장을 보인다는 점등을 지적하였다.

본 연구에서 시행한 면역조직화학적 검색에서 종양세포의 일부에서 gastrin에 국소적으로 양성반응을 보였는데. 이러한 사실로 유두상 고형성 상피종이 일부 췌도 세포성 분화를 하고 있다는 사실을 알 수 있었다. Morrison등[24]은 종양세포에서 약한 insulin 면역반응을 보였다고 보고하였으며, Oertel등[12]은 유두상 고형 상피종으로 진단된 경우중 몇몇 예에서 somatostatin에 대해 양성반응을 나타내는 것으로 보고하였지만 췌장에서 분비되는 여러 hormone등에 대해 면역조직화학적 반응을 나타내지 않는다는 보고[10,14,21~23,25]들도 많았다.

일반적으로 췌도세포종양들은 polypeptide hormone에 대해서 양성 반응을 보이며 어떤 경우는 여러 hormone들이 동시에 발현되기도 한다고 보고하고 있다[31,32]. 본 연구에서는 췌도세포종양을 포함한 신경내분비 종양에 대한 표지자로 알려진 neuron-specific enolase에 대해 3예에서 양성반응을 보였으며 미세구조 학적으로도 종양세포의 세포질내에서 신경내분비 과립들을 확인함으로써 유두상 고형 상피종이 췌도 세포성 분화를 보인다는 사실을 증명할 수 있었다. 하지만 지금까지 조사된 대부분의 유두상 고형 상피종에서 높은 전자밀도를 가지는 신경내분비 과립을 확인할 수 없었다는 보고[21,22,25]들도 많았지만, Schlosnagle과 Campbell[16]은 본 증례에서와 마찬가지로 2예의 종양중 1예에서 신경내분비과립을 관찰하였다고 보고하였다.

한편, 일부의 저자들[14,21,22,25]에 의하면 유두상 고형성 상피종이 선방세포의 특징을 가지고 있기 때문에 췌장의 외분비 조직에서 발생하는 선방세포종양의 특수한 형태일 것이라고 주장하였다. 이러한 주장들은 미세구조학적으로 효소원 과립등의 세포질 구조물의 존재를 근거로 하였다. 이 과립들은 직경의 크기가 3 μm까지로 보통 선방세포 종양에서 보는 효소원 과립의 크기보다 더 큰것들(평균직경 200~500 nm)이 많다고 하였다. 본 연구의 전자현미경적 소견에서 여러 종류의 과립들을 종양세포의 세포질내에서 확인할 수 있었는데 대부분이 효소원 과립과 유사하였고 일부는 지방적이나 lysosome이었다. 그러나 이러한 효소원 과립들의 증명은 면역전자현미경적 검색이 보다 더 분명한 방법일 것으로 사료된다. 그리고 유두상 고형상피종이 선방세포성 분화를 보인다는 사실을 췌장의 외분비기능에 속하는 여러 효소들, 특히 chymotrypsin, trypsin 및 amylase에 대한 면역조직화학적 검색을 통하여 확인할 수도 있지만[22] 이런 효소들에 대한 면역반응이 많은 선암들에서도 나타나므로 특이도가 낮다고 알려져 있다. 그러나 선방세포성 분화를 나타내는 표지자로써 알려진 α_1-antitrypsin[14,21,25]에 대해 강한 양성반응을 보이고 미세구조학적으로 종양세포의 세포질내에서 효소원과립이 관찰됨에 따라 선방세포성 분화를 보인다는 사실을 확인할 수 있었다.

Benjamin등[13]은 α_1-antitrypsin이 선방세포, 선

방이나 선관내강의 분비물 뿐아니라 췌도세포에서도 양성반응을 나태내지만 α_1-antitrypsin에 대한 강한 염색상은 선방세포성 분화의 표지자라고 보고하였다. 그러나 α_1-antitrypsin 역시 정상 선방세포나 췌도종양 및 위선암등에서도 양성 반응을 보인다는 보고[33,34]들이 있기 때문에 이러한 물질의 존재 자체가 선방세포성 분화를 의미한다고 말하기는 어렵다. Vimentin, cytokeratin 같은 물질에 대한 조사에서는 모두음성 반응을 보임으로써 Minettinen등[29]이 말한 완전한 상피성 분화를 나타내기 이전의 원시 세포들에 대한 표지자로 해석했던 양성반응과는 차이를 보였다. Neuron-specific enolase 역시 많은 신경내분비계들의 세포질내에서 관찰되는데 정상 췌도나 췌장의 내분비종양에서도 확인되며 비록 내부비계와 관련이 없는 여러 악성종양에서도 표현이 되지만 neuron-specific enolase에 대한 강한 염색반응은 췌장의 내분비 종양에 대한 강력한 표지자라고 한 Kámisawa등[35]의 보고와 본 연구결과가 일치하기 때문에 상당한 의마가 있다고 할 수 있다.

이상의 췌장의 유두상 고형상피종에 대한 면역조직화학적 및 미세구조학적인 검색 결과, 저자들은 이러한 종양이 neuron-specific enolase에 대한 양성반응과 초미세구조학적으로 신경내분비 과립등이 관찰됨으로써 췌도세포성, 즉 내분비세포성 분화를 보인다는 사실을 알 수 있었으며 동시에 α_1-antitrypsin에 대한 면역반응과 전자현미경적으로 관찰된 효소원 과립등으로 선방세포성 분화의 근거를 확인할 수 있었기 때문에 유두상 고형상피종은 외분비 및 내분비세포로 이중 분화할 수 있는, 그러나 완전한 분화성을 보이지 못하는 원시세포에서 기원하였을 것으로 사료된다.

결 론

췌장의 유두상 고형상피종에서 종양세포기원을 규명하고자 광학현미경적, 면역 조직화학적 및 전자현미경적 검색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 동일한 모양의 세포들이 밀집되어 나타나는 고형성 부위와 한층 또는 여러층의 세포들에 의해 둘러싸여 유두상 돌기 모양을 보이는 부위, 낭성병변과 함께 점액성 물질이 출현하는 부위가 관찰되었으며 종양세포들은 호산성의 비교적 풍부한 세포질과 일정한 모양의 핵 그리고 두드러지지 않은 핵소체를 가지고 있었다. 유두상 고형상피종 5예중 1예에서는 PSA염색상 세포질내부와 세포간 모두에서 양성반응을 보였다.

2) 면역조직화학적 염색상 5예중 3예에서, neuron-specific enolase, α_1-antitrypsin, α_1-antichymotrypsin에 대하여 고형성 및 유두상 배열을 보이는 부위 모두에서 양성반응을 보였고, 특히 α_1-antitrypsin과 α_1-antichymotrypsin은 유두상 배열을 보이는 부위의 가장자리에서 강한 양성반응이 관찰되었다. 또한 2예에서는 유두상 배열을 보이는 부위의 종양세포들에서 α_1-antitrypsin에 대해 약한 양성반응과 함께 소낭포내의 분비물에 대해서도 양성반응이 관찰되었다. 1예에서만 gastrin에 대해서 약한 양성반응을 보여주었을 뿐다른 면역 항체에 대해서는 모두 음성반응을 보였다.

3) 전자현미경적 소견상 동일한 형태의 원형 또는 난원형의 세포들이 세포질내구조물, 특히 사립체, 내형질망 및 Golgi체와 같은 소기관을 많이 함유하고 있었고 몇개의 종양세포들이 소강내 미세융모를 내고 있었다. 교소체도 볼 수 있었으며 특히 인접한 세포들의 세포질내에 각기 다른 형태의 분비과립들이 관찰되었는데, 그 대부분은 신경내분비과립과 효소원과립이었으며, 일부는 지방적이나 lysosome으로 확인되었다.

이상의 결과로 미루어 췌장의 유두상 고형상피종은 동일한 종양세포군에서 췌도세포성 분화와 선방세포의 형태의 다같이 관찰되었기 때문에 외분비 및 내분비세포로 동시에 분화할 수 있는 원시세포에서 기원하였을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. *Cancer(non-endocrine) of the pancreas. A suggested classification In: Fitzgerald PJ, Morrison AB, eds. The Pancreas. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980, pp 82-110.*

2) Morohoshi T, Held G. Klöppel G: *Exocrine pancreatic tumors and their histological classification; a study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. Histopathology 1983; 7: 645-61.*

3) Frantz VK. *Tumors of the pancresas(Atlas of tumor pathology, VII ser., fasc. 27 and 28) Washington, DC; Armed Forces Institute of Pathology.*

1959, 32-33

4) 심석주, 여향순, 박홍배. *2 cases of papillary low grade carcinoma of pancreas and ERCF finding.* 대한내과학회잡지 *1983; 26:1164.*

5) 배한익, 서인숙, 문세광, 손태중. 췌장의 유두상 낭성종 3예 보고. 대한병리 학회지 *1984; 18: 409-416.*

6) 정우회, 김규래, 박친일등. 췌장의 유두상 낭성종양(1예). 대한의학협회지 *1985; 28: 1135-1140.*

7) 김기황, 정우회, 이미경, 민진식. 췌장의 고형 유두상 상피종양(위의 1예를 포함한 3예). 대한방사선의학회지 *1987; 23: 263-267.*

8) Alm P, Jonsson P, Karp W, Lindberg L, Stenram U, Sundler F. *A case of papillary-cystic epithelial neoplasm of the pancreas. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1981; 89:125-132.*

9) Boor KJ Swanson MK. *Papillary cystic neoplasm of the pancreas. Am J Surg Pathol 1979; 3: 69-75.*

10) Compagno J, Oertel JE, kremzar M. *Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, probably of small duct origin: a clinicopathologic study of 52 cases. lab Invest 1979; 40: 248-249.*

11) Hamoudi AB, Misugi K, Grosfeld JL, Reiner CB. *Papillary epithelial neopasm of pancreas in a child. Report of a case with electron microscopy. Cancer 1970; 25: 1126-1134.*

12) Oertel JE, Mendelsohn G, Compagno J. *Solid and papillary epithlial neoplasm of the pancreas. In: Humphrey GB, Grindley GB, Dehner LP, Acton RT, Pysher TJ, eds. Pancreatic Tumors in Children. The hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1982, pp 167-171.*

13) Benjamin E, Wright D. *Adenocarcinoma of the pancreas of childhood: a report of two cases. Histopathology 1980; 1: 87-104.*

14) Klöppel G, Morohoshi T, John HD. *Solid and cystic acinar cell tumor of the pancreas; a tumor in young women with favourable prognosis. Virchows Arch [Pathol Anat] 1981; 392: 171-183.*

15) Taxy JB. *Adenocaricinoma of the pancreas in childhood. Report of case and a review of the English language literature. Cancer 1976; 37: 1508-1518.*

16) Schlosnagle DC, Campbell WG. *The papillary and solid neoplasm of the pancreas: a report of two cases with electron microscopy, one containing neurosecretory granules. Cancer 1981; 47: 2603-10.*

17) Bombi JA, Milla A, Badal JM, Piulachs J, Estape J, Cardesa A. *papillary cystic neoplasm of the pancreas. Report of two cases and review of the literature. Cancer 1984; 54: 780-84.*

18) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. *Papillary cystic tumor. In: Tumors of the exocrine pancreas(Atlas of tumor pathology, second ser., fasc. 19) Washington, DC; Armed Forces Institute of Pathology. 1984, pp 201-7.*

19) Kuo T-T, Su IJ, Chien C-H. *Solid and papillary neoplasm of the pancreas; report of three cases from taiwan. Cancer 1984; 54: 1469-74.*

20) Lack EE, Cassady R, levey R, Vawter GF. *Tumors of the exocrine pancreas in children and adolescents. Am J Pathol 1983; 7: 319-27.*

21) Learmonth GM, Price SK, Visser AE, Emms M. *Papillary and cystic neoplasm of the pancreas-an acinar cell tumor? Histopathology 1985; 9: 63-79.*

22) Lieber MR, Lack EE, Roberts JR. *Dolid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas; an ultrastructural and immunocytochemical study of six cases. Am J Surg Pathol 1987; 11: 85-93.*

23) Morohoshi T, Kanda M, Horie A. *Immunocytochemical markers of uncommon pancreatic tumors. Acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, and solid cystic(papillary-cystic) tumor. Cancer 1987; 59: 739-47.*

24) Morrison DM, Jewell LD, mcCaughey WIE. Danyluk J, Shnitka TK, Manickavel V. *Papillary cystic tumor of the pancreas. Arch Pathol Lab med 1984; 108: 723-27.*

25) Murao T, Toda K, Tomiyama Y. *Papillary and solid neoplasm of pancreas in a child. Report of a case in which acinar differentiation was demonstrated by immunohistochemistry and electron microscopy. Acta Pathol Jpn 1983; 33: 565-75.*

26) Sanfey H, Mendelsohn G, Cameron JL. *Solid and papillary neoplasm of the pancreas; a potentially curable surgical lesion. Ann Surg 1983; 197: 272-75.*

27) Wareen RB. *papillary cystic tumor of the pancreas. Arch Pathol lab med 1985; 109: 706-07.*

28) Carbone A, Ranelletti FO, Rinelli A. *Type II estrogen receptors in the papillary cystic tumor of the pancreas. Am J Clin Pathol 1989; 92: 572-76.*

29) Minettinen M, Partanen S, Fraki O, Kivilaakso E. *Papillary cystic tumor of the pancreas; an analysis of celluar differentiation by electron microscopy and immunohistochemistry. Am J Surg Pathol 1987; 11: 855-865.*

30) Horie-A, Haratake J, Jimi A, Matsumoto M, Ishii N, Tsutsumi Y. *Pancreatoblastoma in japan, with differential diagnosis from papillary cystic tumor (ductuloacinar adenom) of the pancreas. Acta Pathol Jpn 1987; 37: 47-63.*

31) mukai K. Grotting JC, Creider MH, Rosai J. *Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method. Am J Surg Pathol 1982; 6: 387-99.*

32) Gould VE, Wiedenmann B, Lee I. *Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunocytochemistry. Am j Pathol 1987; 126: 243-57.*

33) Ordonez NG, Manning JT, Hanssen G. *Alpha-1-antitrypsin in islet cell tumors of the pancreas. Am J Clin Pathol 1983; 80: 277-82.*

34) Tahara E, Ito H, Taniyama K, Yokozaki H, Hata J. *Alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antichymotrypsin, and alpha-2-macroglobulin in human gastric carcinomas. A retrospective immunohistochemical study. hum Pathol 1984; 15: 957-64.*

35) kamisawa T, Takayama M, koike M, Tabata I, Okamoto A. *So-called "papillary and cystic neoplasm of the pancreas". An immunohistochemical and ultrastructural study. Acta Pathol Jpn 1987; 37: 785-94.*