

신경섬유종증 환자에서의 시신경 교종

서울대학교 의과대학 병리학교실

명나혜 · 이승숙 · 서연림 · 지제근

Optic Nerve Glioma with Neurofibromatosis

Na Hye Myong, M.D., Seung Sook Lee, M.D., Yun Lim Suh, M.D. and Je G. Chi, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Optic nerve gliomas manifest either as a solitary form or a component of von Recklinghausen's neurofibromatosis. The reported incidence of coexistence with neurofibromatosis varies from 12% to 70%. Usually there are no significant cytological differences between the gliomas that accompany the disease and those that are deemed to be solitary manifestations. The only possible difference between them is the apparently more common association, with the former, of extensive arachnoid hyperplasia and of a more florid local gliomatous infiltration into the leptomeninges, altogether resulting in perineural thickening.

Our cases were 8 and 6 years old girls, respectively, presented with slowly progressive proptosis for 4 years and visual disturbance for 2.5 months. There were multiple cafe au lait spots on their trunks, and case 2 showed Lisch nodules in the iris. MRI of brain revealed unilateral optic nerve thickening with involvement of chiasm or multiple intracranial lesions. Resection of optic nerve tumor was performed. Microscopically, variable degree of tumorous change was seen. Most typically enlarged area was composed of intraneural and perineural portions surrounded by a layer of intact dura. Intraneural tumor revealed proliferation of elongated, spindle-shaped pilocytic astrocytes in intertrabecular spaces and distention of the pial septa with fibrovascular thickening. Another segment had areas with reactive gliosis. Perineural tissue was considerably thickened and, associated with proliferation of meningotheial cells and fibroblasts intermingled with astrocytes and Rosenthal fibers. There were increase of the optic nerve diameter and distention of the overlying dura. Foci of arachnoid cell hyperplasia were noted in both cases, although differed in degree. Immunohistochemically, the tumor cells expressed glial fibrillary acidic protein in intraneural and perineural portions particularly in case 2. (**Korean J Pathol 1993; 27: 524~530**)

Key Words: Optic nerve, Glioma, Neurofibromatosis, Perineural thickening

서 론

신경섬유종증 환자에서 뇌에 종양이 동반될 수 있음은 1822년 Wishart 등에 의해 기술된 이래¹⁾ 시신경

종양과의 관계도 잘 알려져 있다. 시신경 교종과 신경섬유종증과의 연관은 1873년 von Michel에 의해 처음 시사된 이래로 1940년 Davis 등에 의해 그 관계가 깊음이 인정되고 있다²⁾. 이들 두 종양 사이의 연관 빈도는 10~70% 정도이고 평균 25%³⁾이다. 이와같이 보고된 빈도의 범위가 넓은 이유들로는 신경섬유종증에 대한 관찰 정도가 의사마다 다를 수 있고 의뢰되는 과정중에 생길 수 있는 기관들에 의한 오차 때문이 아닌가 한다^{4,5)}. 현재까지 시신경 교종의 본질, 자연적인

접 수: 1993년 2월 25일, 게재승인: 1993년 4월 12일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근

병의 경과, 치료 효과, 시신경 교종이 연관되지 않았을 때와 되었을 때의 병리학적 그리고 임상적 차이점이 분명히 되어있지 않은 실정이다.

최근 저자들은 두 예의 전형적인 신경섬유종증을 가진 소아 환자에서 발생한 시신경 조양을 조직학적으로 관찰하였다. 병리학적으로 시신경교종의 육안 및 현미경적 소견이 신경섬유종증 환자에서 좀 더 진단적인 양상이 있는지와, 있다면 이것이 과오종인지 아니면 진성 종양인지를 밝히는 것이 환자의 임상적 경과 및 예후와 관계가 있기 때문에 이 증례들을 기술하는 바이다.

재료 및 방법

1987년에서 1992년까지 서울대 소아병원 신경외과에서 수술받은 소아중, 신경섬유종증의 7가지 진단 기준중 2가지를 만족시키며⁵⁾ 시신경교종이라고 진단받은 것으로 알려진 3명의 의무기록을 살펴보았다. 이들중 두명은 시신경교종의 cafe-au-lait 점이 5mm 이상의 것이 5개 이상인점 등으로 신경섬유종증을 확인하였으나 한명은 시신경교종이 시상하부 안상부위에 위치한 것 외에는 신경섬유종증 징후를 보이지 않아 제외하였다.

증례

증례 1.

제 1 환아는 8세된 여아로 입원하기 4년전인 1988년 8월부터 서서히 진행되어온 우안의 돌출과 그쪽 눈

에 7개월간 느껴온 시력장애를 주소로 병원을 방문하였다. 전산화단층촬영 결과 우측 안구 후방 부위에서 시작하여 시신경로를 따라 시각교차의 바로 앞까지 분엽상으로 커져있는 시신경의 종괴가 발견되었다. 안과 검사에서 구심성 동공장애가 있었고, 망막 검사에서 시신경유두가 창백하였으며 시야 검사상 우내측 부위만 남기고 시야 결손을 보였다. 환자는 등과 엉덩이, 그리고 발등에 5mm에서 5cm까지에 이르는 여러개의 cafe-au-lait 점을 보였으며, 가족력에서 특이한 사항은 없었다. 수술은 우측 시신경의 절제술을 시행하였는데 시각 교차에서 동결 절편 생검을 하여 일부에서 종양세포의 침윤을 확인하였다. 수술후 경과는 1세대 경련이 발생된 이후 경련 치료를 받으며, 지내고 있다.

병리학적 소견: 광학현미경 검사상, 절제된 종괴는 횡단면으로 잘랐을 때 둥근 모양으로 종양은 분절상으로 전장이 두꺼워진 시신경 종괴였고 최대 직경은 1.2cm이었다. 단면의 저배율 소견에서 크게 시신경 내부, 시신경주변부, 경막층의 세 부분으로 나누어 볼 수 있었다(Fig. 1). 주된 종괴는 시신경 내부에 위치하였으며 종양세포들은 조직학적으로 정상 성상교세포들의 숫자만 늘어난 듯한 세망형 부위와 가늘고 긴 모발성 세포와 Rosenthal섬유들이 우세한 부위가 혼재되어 있었다(Fig. 2). 세망형 부위에서는 기질이 약간 흐트러지면서 미세낭성 부위가 관찰되었으며 종양세포들과 함께 펩지교세포들도 간혹 관찰되었다. 종양은 전체적으로 섬유혈관성 격막으로 구조를 유지하고 있으면서 정상에 비해 격막이 두꺼워지고 구획의 크기도 커진 경향을 보였다. 두꺼워진 섬유혈관성 격막 주변으로

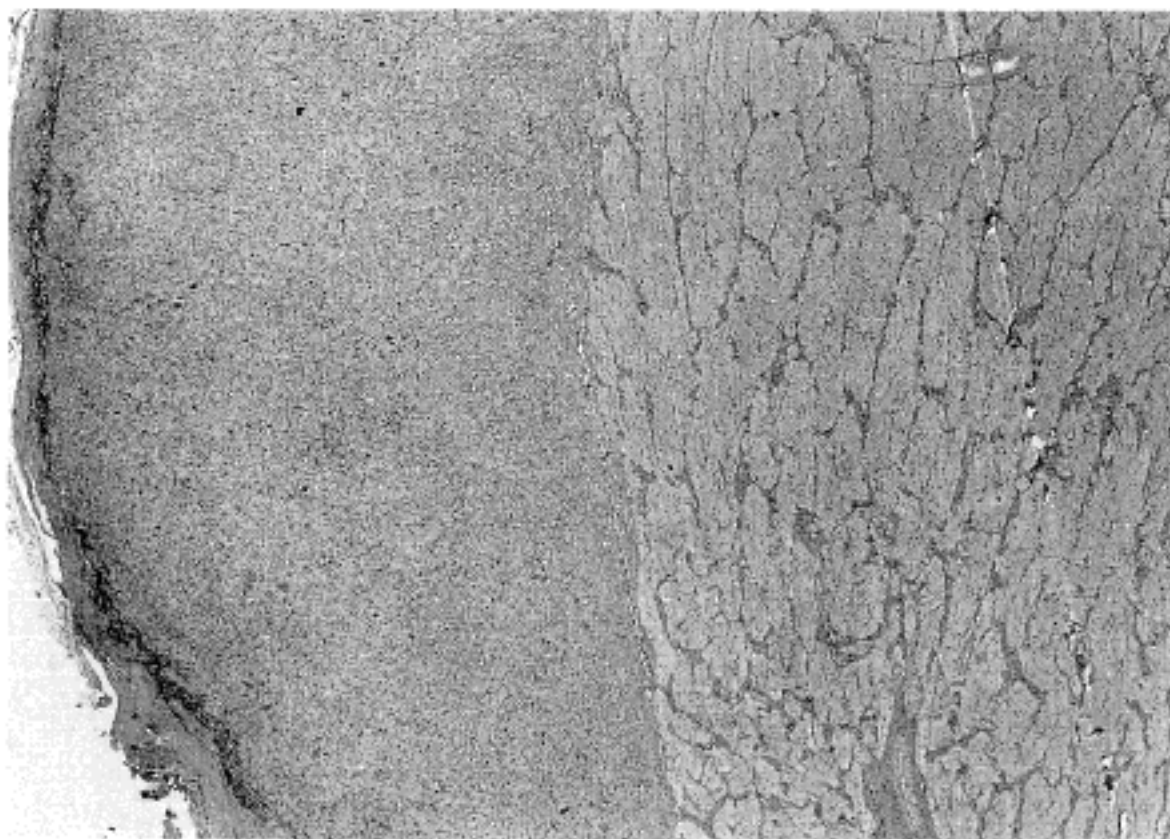


Fig. 1. Optic nerve glioma of case 1 showing intraoptic, perineural, and dural components.

종양성 성상교세포종의 모양세포들이 주로 위치하였고 이들은 시신경의 지주막으로 연결되는 부위와 연막하 및 지주막하 공간에서 매우 심한 증식을 보였다. 지주막과 지주막하 공간은 시신경 종양 자체와 두께가 같거나 오히려 더 두꺼워져 있었는데, 이것은 주로 심하게 증식된 종양성 성상교세포들로 구성되어 있었으며 이외에도 섬유모세포, 혈관, 지주막 세포들이 포함되어 있었다(Fig. 3). Rosenthal 섬유들이 그곳 성상교세

포의 변성의 결과로서 왕성하게 관찰되었다. 가장 바깥에 있는 경막은 조밀한 결체조직으로 종양세포의 침윤없이 균일한 두께로 종양과 두꺼운 지주막을 싸고 있었다. 면역 조직화학검사에서 종양성 성상교세포들에서는 Glial Fibrillary Acidic Protein(GFAP) 항원, 지주막하 공간내에서 증식한 수막세포들은 Epithelial Membrane Antigen(EMA) 항원에 양성 반응을 보여 주었다.



Fig. 2. Intraoptic portion composed of pilocytic astrocytoma with extensive infiltration into the thickened pial septa(case 1).

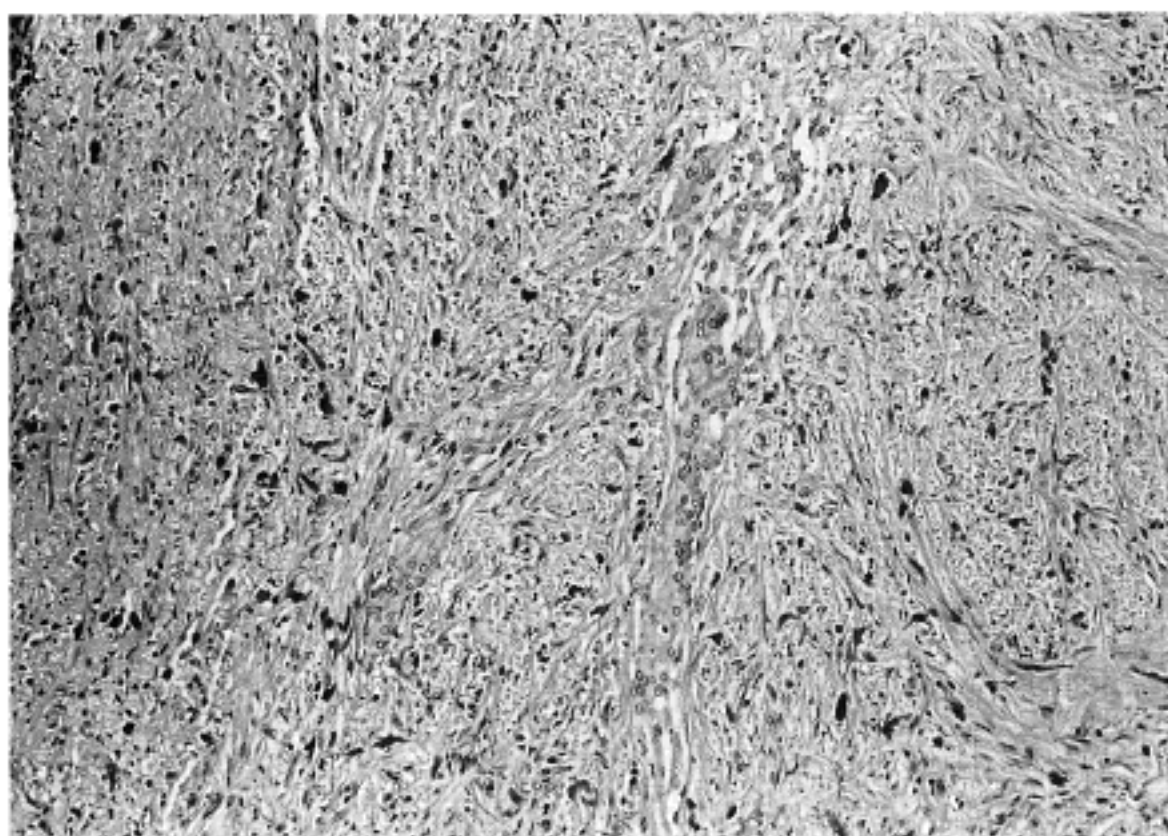


Fig. 3. Leptomeningeal thickening made of fibroblastic proliferation, meningotheelial hyperplasia, and tumor cell infiltration(case 1).

증례 2.

제2환아는 두달 반 가량 지속되어온 우안의 시력 장애를 호소하여 온 6세 여아였다. 입원 당시 우측 시력은 주변 부위를 제외하고는 상실된 상태였으며, 안과적 검사에서 구심성 동공 장애가 나타났고 망막 검사상 디스크가 창백하며 위축되어 있었다. 각막 검사에서 혼탁한 점이 발견되었고 홍채에도 Lisch 결절들이 다수 흩어져 있었다. 피부에 다발성으로 cafe-au-

lait 점들이 가슴, 배, 다리등에서 관찰되었는데 태어날 때부터 있었다고 하였다. 가족력상 환자의 어머니가 다리에 직경 3cm의 검은 점이 한 개 있는 것 외에는 신경섬유종증을 의심할 만한 사람은 없었다. Magnetic Resonance Imaging(MRI)를 촬영한 결과 우측 안구의 후방에서 방추상으로 시신경이 늘어나 있었고 시신경 교차전까지는 정상에 비해 시신경이 두꺼워져 있었다. 또한 뇌의 여러 부위에서 T2 영상에서 고음영으로 보이는 종괴들이 다수 관찰되었는데,

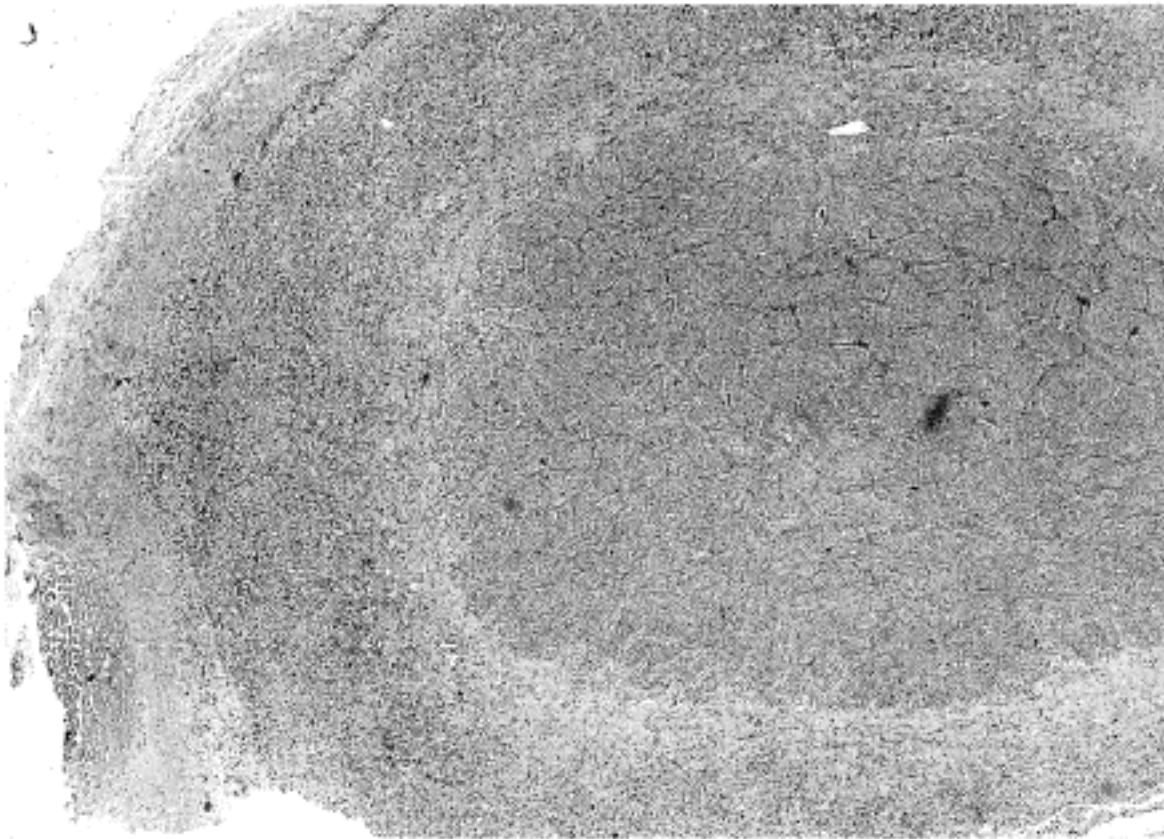


Fig. 4. Circumferential-perineural growth pattern in case 2.

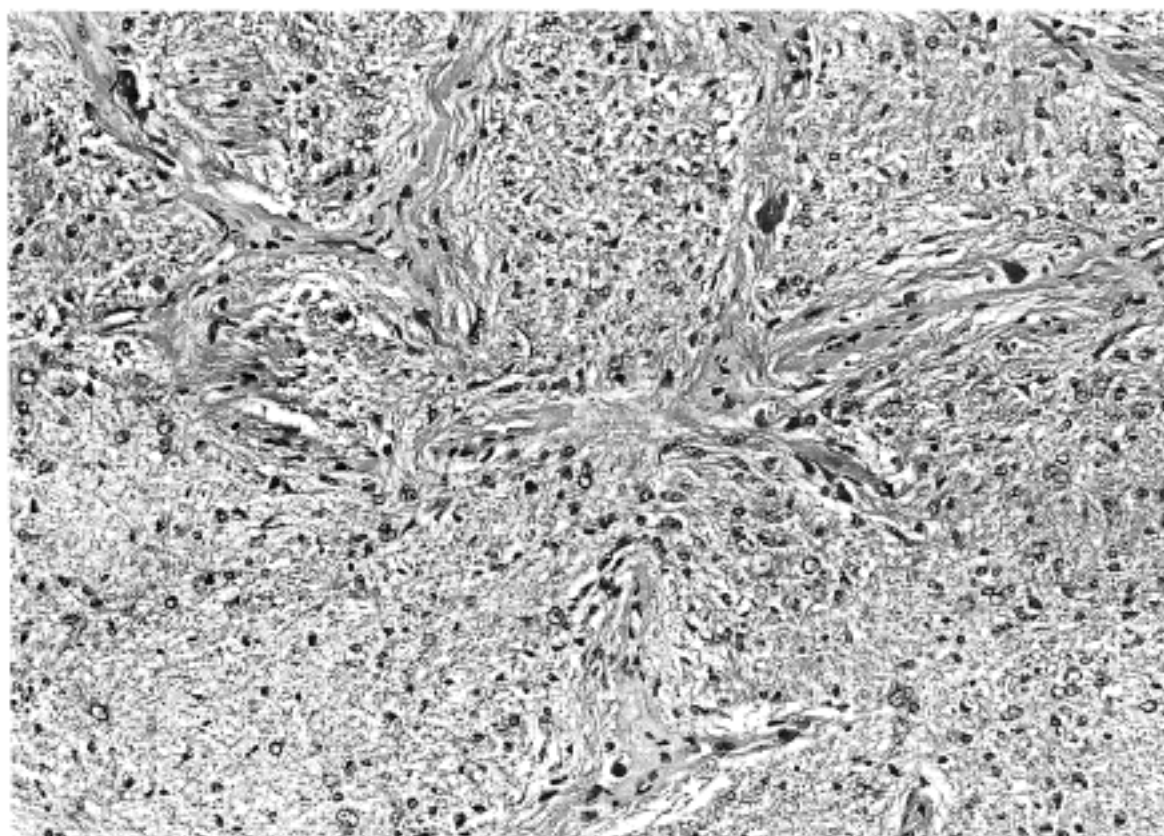


Fig. 5. Intraoptic glioma showing active Rosenthal fiber formation adjacent to the septal areas(case 2).

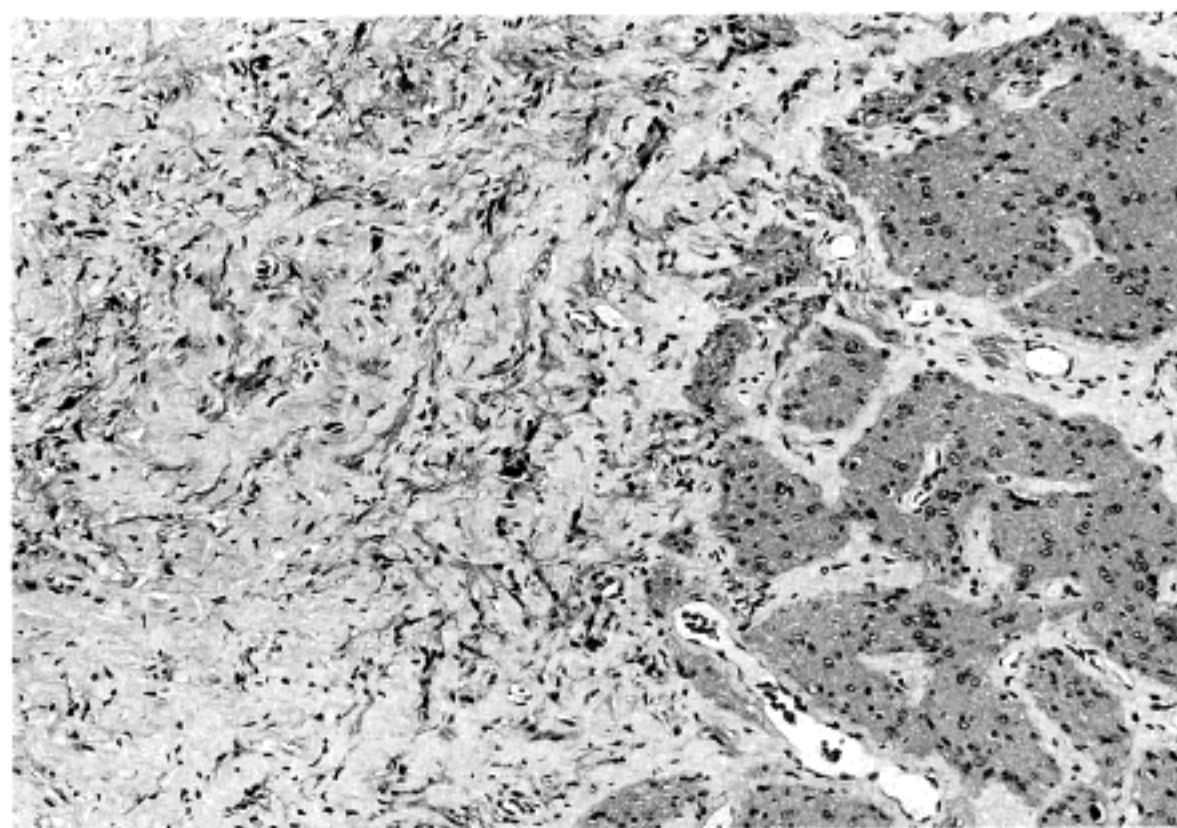


Fig. 6. Grossly normal-looking optic nerve shows mildly atypical astrocytic tumor cells, which definitely involve the pial and subpial connective tissue(case 2).

우측 중뇌, 뇌교, 소뇌등과 대뇌의 양측 기저핵에 산재되어 있었다. 우측 시신경을 완전히 절제하였고 시신경 교차부위에서 생검을 실시하였다. 수술후 경련이 발생되어 약을 복용하는 것 외에는 현재까지 재발의 증거없이 환자는 건강하게 지내고 있다.

병리학적 소견: 증례 1에 비해 종양이 방추상으로 두꺼워져 있어서 중간 부위에서 가장 직경이 커서 0.8 cm이었다. 저배율 시야에서 종양은 증례 1과 비슷하게 세 부분으로 관찰되었고 특히 두꺼워진 지주막층에 의해 소위 주변성-신경주위성 성장 양식을 하고 있었다(Fig. 4). 분절마다 약간씩 다른 시신경내 종양의 모습을 보였는데, 직경이 큰 곳에 갈수록 종양 세포들은 방추형 및 털모양 세포성 교세포들의 모습을 띠는 것들이 숫자가 늘어나 있었다. 또한 미세낭성 변화와 성글어지는 교질 조직의 양상도 더 현저해지는 경향을 보였다. 유막성 격막이 증례 1에 비해 부위에 따라 훨씬 더 두꺼우며 증식하는 세포들로 이루어져 있었는데 특히 Rosenthal 섬유로의 변성이 왕성한 성상교세포들의 침윤이 현저하였다(Fig. 5). 반면 분화가 좋은 성상교세포종 또는 과오종으로 생각되는 정도로 성상교세포들이 약간의 비정형성과 숫적 증가만을 보여주는 부위가 종양내에서, 핍지교세포들과 함께 관찰되었다. 지주막은 시신경종양의 직경보다는 약간 작지만 심하게 두꺼워져 있으면서 심한 성상교세포들의 증식과 Rosenthal 섬유, 섬유모세포와 결합조직의 띠처럼 증식된 지주막 세포들로 구성되어 있었다. 다른 분절에서는 시신경내 종양의 모습이 교종을 의심할 만큼 미약한 종양세포들의 증식도 있었지만, 핵의 비정형성은 뚜렷하였고 이 분절에서도 지주막하와 유막하로 종양 세포들이 침윤하는 양상을 보였다(Fig. 6). 그러나 경

막은 섬유종의 의심되었을 뿐 종양세포들은 관찰되지 않았다.

고 찰

시신경 교종은 크게 두 군으로 나누는데 젊은 사람에게 생기고 재발하지만 예후는 양호한 양성 교종군과 이른바 악성 교종군으로 나누는데 후자는 전자에 비하여 훨씬 드물며 대부분이 중년기 이후에 발생하여 악성의 경과를 밟는다⁶⁾. 전자에 속하는 시신경 교종과 신경섬유종증과의 연관성은 현재 잘 알려져 있지만 그 빈도나 발생부위, 치료방법, 예후 등에 관해서는 일치된 의견이 없다⁷⁾. 또한 병리학적인 측면에 있어서도 신경섬유종증에서의 특징적인 소견의 유무가 잘 알려져 있지 않다. 그러나 빈도에 관해서는 비교적 많은 사람들이 조사한 바가 있고 최근에는 시신경교종 환자 중에서는 25%에서 신경섬유종증이 수반되는 것이 보고되었고 한편 신경섬유종증의 약 15%에서 시신경 교종을 수반함도 보고되고 있다^{3,8)}. 시신경교종의 발생부위에 관해서도 보고자에 따라 빈도는 매우 다양하지만, 대체적으로는 한쪽 시신경 또는 한쪽 시신경 교차 혹은 한쪽 시신경과 시신경 교차에 모두 생기는 경우가 흔하며 양측성 및 다발성 시신경교종은 드물다. 그러나 보고자에 따라서 신경섬유종증 환자에서는 주로 한쪽 시신경을 침범하면서 다발성으로 침범하는 율도 높으며 양측성으로 관상 팽대형 성장을 보이거나 시신경 교차와 시신경이 미만성으로 커지는 특징이 있고 안상종괴로만 나오는 경우는 신경섬유종증이 없는 사람에게 좀 더 흔하다는 주장도 있다⁸⁾. 치료에 관해서는 수술 또는 방사선 치료를 한 경우와 하지 않은 경

우의 비교 결과, 병의 진행정도에 있어 별 차이가 없었으며 병의 경과를 추적하기 어렵다는 이유등으로 아직까지 논란이 되고 있다⁸⁾. 최근 한 보고에서는 신경섬유종증 환자의 안구내 교종을 완전 절제했을 때 재발율이 신경섬유종증이 없는 환자보다 2배이지만 시신경 교차에 생긴 교종의 방사선 치료후 결과는 두 군간에 차이가 없음을 보고하였다⁹⁾. 현재 시신경 경로에 생기는 교종은 병리학적으로는 대개 유년기 털모양세포성 성장교세포종의 모습을 띠는 점이 비슷하지만, 실제로는 성장속도나 양식이 다른 이질적인 종양군으로 이해되고 있다^{8, 10)}. 따라서 임상적으로 치료할 하지 않고도 저절로 성장이 멈춘다거나 매우 느리게 자라는 점등을 바탕으로 과오종이라고 주장되기도 하지만, 때로는 매우 빠르게 자라고 진행하여 두개강내로 과급하기도 한다는 점에서 진성 종양이라는 주장이 현재 더 인정되고 있다^{6, 8, 10)}. 병리학적으로도 이 종양이 Schwabe 초를 침윤하고 확장시킨다거나, 매우 드물지만 여기에서 악성종양이 발생할 수 있다는 사실은 시신경 교종이 진성 종양임을 시사한다^{6, 8, 9)}.

시신경 교종의 육안적 그리고 조직학적 특징들은 이미 잘 기술이 되어 있지만, 신경섬유종증 환자에서의 기술은 그리 많지 않다. 현재까지 알려져 있는 조직학적인 차이점은 신경섬유종증을 동반한 경우에 지주막세포의 증식이 더 심하며, 연수막으로의 교종성 침윤이 더 현저하다는 것등이다^{4, 6)}. 또한 Stein(1979) 등은 이러한 연막하 및 지주막하 공간에 시신경 자체에서 관찰되는 종양세포들이 시신경내에서 훨씬 더 많이 침윤되어서 육안적으로 시신경을 둘러싸는 모습을 띤다고 하면서 이 모습은 신경초 증식과 유사하다고 하였다. 반면 신경섬유종증이 동반되지 않은 시신경 교종에서는 대개 육안적으로 생선살같은 방추상 종괴로 관찰되며 현미경적으로 지주막하, 유막하 공간에의 침윤보다는 시신경내의 섬유성 육주 내에 주로 침윤하여서 소위 시신경내-팽창성 성장 양식을 띤다고 하였다^{4, 5)}.

저자들이 보고하는 두 예는 8세 및 6세의 여아들로서 안구의 돌출 또는 시력장애로 내원하였으며 피부에 다수의 cafe-au-lait 점 또는 Lisch 결절을 보이는 신경섬유종증 환자들이었다. 방사선학적 검사상 우측 시신경에 종괴가 발견되어 수술은 한쪽 시신경 절제 및 시각 교차 부위의 생검을 실시하였다. 2예 모두 수술 후 현재까지 재발의 증거가 없고 다만 경련에 대한 치료만을 받고 있는 상태이다. 병리학적으로 본 예들은 신경섬유종증에서 생긴 시신경교종에 부합되는 소견을 보였다. 즉 육안적인 모습은 신경섬유종증 환자에 특징적이라고 생각되는 주변성-신경주위성 증식의 양상이 확연하여서, 가장 안쪽은 시신경 자체의 종양으로 약간 점액양의 절단면을 보였으며 중간층이 지주막 부분으로 매우 두꺼워져 있어 그 두께가 시신경종양부위와 비슷하였고 가장 바깥층은 잘 보존된 얇은

경막으로 둘러싸여 있었다. 조직학적으로는 지금까지 시신경교종에서 기술되어 온 세가지 양상 즉 미세 망상형태, 성근 망상 형태, 섬유원성 털모양세포성 부위들이 혼재되어 있었다. 세가지 양상은 근본적으로 성장교세포종내에 종양세포의 형태와 수, 비정형성의 정도의 차이에 따라 그리고 변성의 정도에 따라 나타나는 것으로 생각되며 변성의 종류로는 점액성 변성과 Rosenthal 섬유 형성이 대표적이었다. 또한 세가지 양상은 시신경내 종양에서는 거의 정상적인 교세포 조직바탕에 세포 밀도만 증가되어 있는 미세 망상형태가 가장 흔한 형태였고, 점액성 변성에 의한 성근 망상형태와 Rosenthal 섬유들이 섬유성 격막 주위로 위치하거나 침윤함으로써 모양세포성 부위로 보이는 것이 비슷하게 섞여 있었다. 그러나 신경섬유종증 환자에서의 시신경 교종에서 보이는 소견으로서 매우 심한 성장교세포의 침윤이 지주막에서 Rosenthal 섬유들로 주로 관찰되었다. 또한 두 예 모두 지주막세포의 증식이 섬유모세포 및 혈관과 어우러져 현저한 경향을 보였으며 이것은 증례 2에서 더 잘 관찰되었다. 따라서, 본 예들의 병리학적 소견은 보고되어 있는 신경 섬유종증 환자에서의 시신경 교종의 특징을 확인시켜 주었다.

이러한 소견들은 그 동안 저자들이 경험한 단순 시신경 교종에서는 거의 볼 수 없었던 것으로서 병리의 사로서 알아두어야 할 병변이라고 생각되었으며, 이것이 과연 종양성 증식뿐인지 아니면 반응성 혹은 과오종성 증식인지에 대하여는 앞으로의 연구가 필요하다고 판단되었다.

참 고 문 헌

- 1) Wishart JH. Cases of tumors in the skull, dura mater, and brain. *Edin Med Surg J* 1822; 18: 393-7.
- 2) Davis FA. Primary tumors of the optic nerve(a phenomenon of Recklinghausen's disease); a clinical and pathologic study with a report of five cases and a review of the literature. *Arch Ophthalmol* 1940; 23: 735-821, 957-1022.
- 3) Lewis RA, Gerson LP, Aelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. von Recklinghausen neurofibromatosis II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmol* 1984; 91: 929-35.
- 4) Stern J, Jakobiec FA, Housepian E. The architecture of optic nerve gliomas with and without neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 505-11.
- 5) Riccardi VM, Mulvihill JJ. Neurofibromatosis. *Advances in neurology, Vol 29. New York: Raven Press, 1981: 23.*
- 6) Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of tumors of the nervous system. London: Edward Arnold, 1989:*

- 370-6.
- 7) Stern J, Di Giacinto GV, Housepian EM. *Neurofibromatosis and optic glioma: Clinical and morphological correlations. Neurosurgery* 1979; 4: 524-8.
 - 8) Dunn DW, Purvin V. *Annotations. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis. Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 820-31.
 - 9) Alvord EC, Lofton S. *Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patient's age, tumor site, and treatment. J Neurosurg* 1988; 68: 85-98.
 - 10) Spencer WH. *Ophthalmic pathology. An atlas and textbook. Vol 3. Philadelphia: Saunders, 1985: 2429-37.*
-