

간에 발생한 영아 혈관내피종

— 4예에 대한 조직학적 및 면역조직화학적 검색 —

연세대학교 원주의과대학 병리학교실 및 연세대학교 의과대학 병리학교실*

조미연 · 성순희* · 정순희 · 박찬일*

Infantile Hemangioendothelioma of the Liver

— A histological and immunohistochemical study of 4 cases —

Mee Yon Cho, M.D., Sun Hee Sung, M.D.*, Soon Hee Jung, M.D. and Chanil Park, M.D.*

Department of Pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine

*Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

A pathological study was performed on four cases of infantile hemangioendothelioma of the liver. All the patients were between the age of 1-5 months and the tumors were typical hemangio-endotheliomas, type 1. The tumors were composed basically of two components; the endothelial cell proliferation and the myxoid matrix. The endothelial cells were cytologically innocuous and formed vascular channels of varying sizes and shapes from capillary to sinusoidal and cavernous vessels. Fibrosis of the matrix, albeit not a major component of the tumor, was found particularly near the center. Immunohistochemically, CD31 was expressed strongly in almost all endothelial cells, in contrast to the stain for von Willebrand factor which was only focally and weakly positive. Alpha-fetoprotein was expressed in hepatocytes within the tumor or in hepatocytes around the tumor. Intratumoral bile duct structures were located mainly at peripheral portion. The results indicated that the type 1 infantile hemangioendothelioma is a tumor of endothelial cells and myxoid stroma, and that the endothelial cells undergo gradual maturation to form sinusoidal and cavernous vessels in accordance with gradual fibrosis of the myxoid stroma. (Korean J Pathol 1995; 29: 145~151)

Key Words: Liver, Infantile hemangioendothelioma, Endothelial cells, von Willebrand factor, CD31

서 론

영아의 간에 발생하는 혈관내피종은 비교적 드문 양성종양이다. 국내에서 보고된 예는 김 등¹⁾과 서 등²⁾의 각 1예씩과 하 등³⁾이 서 등이 보고한 1예를 포함하여 5예의 임상 및 병리학적 소견을 기술한 것 뿐이지만

지난 5년간 저자들이 경험한 것이 4예나 되는 것으로 미루어 보아 상당수의 보고되지 않은 예들이 있을 것으로 추정된다.

Dehner 및 Ishak⁴⁾은 조직학적 양상과 생물학적 성상에 따라 혈관내피종을 2가지 유형으로 나누었다. 제 1형은 점액성 기질조직에 한층의 전형적인 내피 세포로 피복된 해면모양, 동양구조 등 여러가지 형태로 불규칙하게 확장된 혈관으로 구성된 반면 제 2형은 불완전한 혈관들의 불규칙한 문합, 내피세포의 과다증식에 의한 중층형성 및 혈관내 유두상 돌출, 비정형 내피세포 등을 특징으로 한다⁴⁻⁶⁾. 특히 제 1형은 석회화,

접 수: 1994년 4월 20일, 게재승인: 1994년 6월 30일
주 소: 강원도 원주시 일산동 162번지, 우편번호 220-701
연세대학교 원주의과대학 병리학교실, 정순희

섬유화, 혈전, 혈관주위세포 출현⁷⁾과 같은 변화를 일으키는 점으로 보아 혈관들이 자연위축되거나^{4~6,8)} 성숙할 수 있다^{9,10)}고 알려져 있으나 자연위축과 성숙의 기전은 명확히 밝혀지지 않고 있다.

혈관의 성숙정도에 따라 von Willebrand factor (vWF), Ulex europaeus lectin 1(UEA 1), thrombomodulin과 같은 혈관내피세포 항원의 발현이 다르고 자연위축과 관련하여 actin이 점액성 기질조직에 미만성으로 발현한다고 기술된바 있다⁹⁾. 저자들은 혈관내피종 4예를 조직학적으로 검토하고 혈관내피세포 항원인 vWF 및 CD31(monoclonal mouse anti-human endothelial cell), 혈관주위세포에 발현하는 actin을 면역조직화학적으로 검색하여 혈관성숙도에 따른 내피세포항원의 발현양상과 혈관주위 세포의 출현정도를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

연세대학교 원주의과대학 원주기독병원과 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 수술적으로 절제된 간의 영아 혈관내피종 4예를 대상으로 하였다. 환자들의

병력기록으로 부터 연령, 성별, 주증상, 간기능검사 및 기타 혈청 생화학적 검사결과, 수술소견, 종괴의 발생 부위 등을 조사하였다.

절제된 종괴의 표면과 절단면에서 피막의 상태, 종괴의 수, 크기 및 색상, 그리고 종괴내 변성, 괴사, 석회화 여부 및 주변과의 경계에 관하여 조사하였다. 조직학적으로는 종괴를 구성하고 있는 조직의 성분, 혈관의 구조와 내피세포의 모양 및 배열상태를 검색하고, 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한 조직을 이용하여 혈관내피세포, 혈관주위세포 및 상피세포에 관한 면역조직화학검색을 시행하였다. 면역조직화학염색을 위한 일차항체로는 von Willebrand factor, CD31(monoclonal mouse anti-human endothelial cell), smooth muscle actin, α -fetoprotein(이상 Dako, Denmark)과 cytokeratin AE1/AE3 (BioGenex, CA, USA)을 사용하였고 peroxidase labelled streptavidin을 이용한 LSAB kit(Dako, CA, USA)로 염색한 후 peroxidase chromogen kit(Biomedex, CA, USA)로 발색하였다. 연구대상 4예 중 1예에 대하여는 3% glutaraldehyde에 고정된 조직을 이용하여 전자현미경검사를 시행하였다.

Table 1. Clinical data

Case	Age	Sex	Serum α -FP*(ng/ml)	Location	Size(cm)
1	5 months	M	21	Left	9×8×3
2	2 months	M	418	Left	7×5×4
3	1 month	F	30300	Right	6×6×4
4	2 months	M	ND*	Left	10×8×5

ND: not done

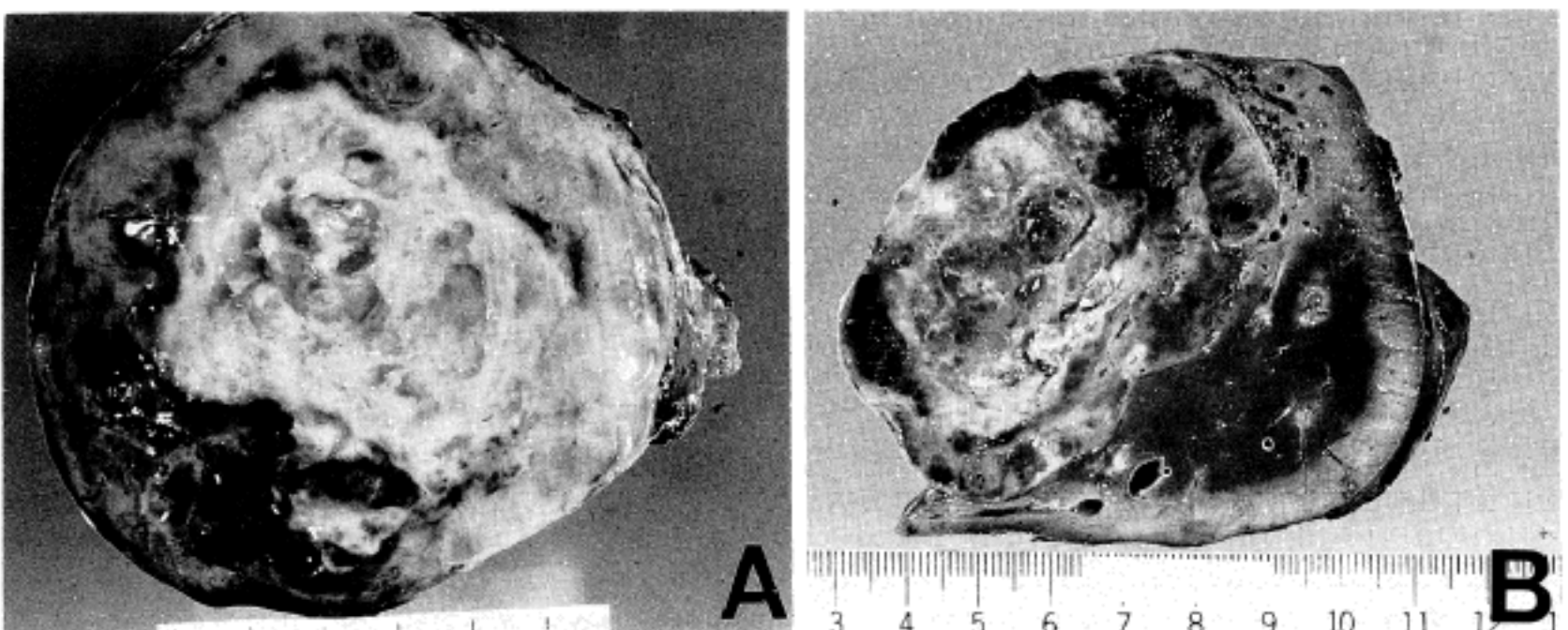


Fig. 1(A-B). Gross findings of the cut surfaces: The oval round well demarcated solid mass with central fibrosis and hemorrhage.

결 과

간에 발생한 영아 혈관내피종 4예를 대상으로 시행한 환자의 임상 및 혈청 검사결과와 병리학적 검색결과는 다음과 같다.

1. 임상소견

환아들의 연령분포는 1~5개월이었고, 4예 중 3예가 남아에 발생하였으며, 모두 우상복부 종괴를 주소로 내원하였다. 간기능검사 결과는 모두 정상범위였지

만 혈청 alpha-fetoprotein(α -FP) 검사를 시행한 3예 중 환아의 연령이 1개월인 예는 30, 300 ng/ml, 2개월인 예는 418 ng/ml로 높은 수치를 보였다(정상치: 출생당시에는 100,000 ng/ml 까지 정상이나 생후 급속히 감소하여 1세때는 30 ng/ml이하가 됨). 울혈성 심부전이나 혈액응고 장애를 보인 예는 없었으며, 피부 및 다른 조직이나 장기에서 혈관종양이 발견된 예도 없었다. 임상검사상 종괴는 모두 비균질성 음영을 보이는 고형성 단일 종괴로서 그 크기는 직경 6~10 cm 였고, 석회화를 동반하고 있으며, 3예는 좌엽에, 1예는 우엽에 위치하고 있었다(Table 1).

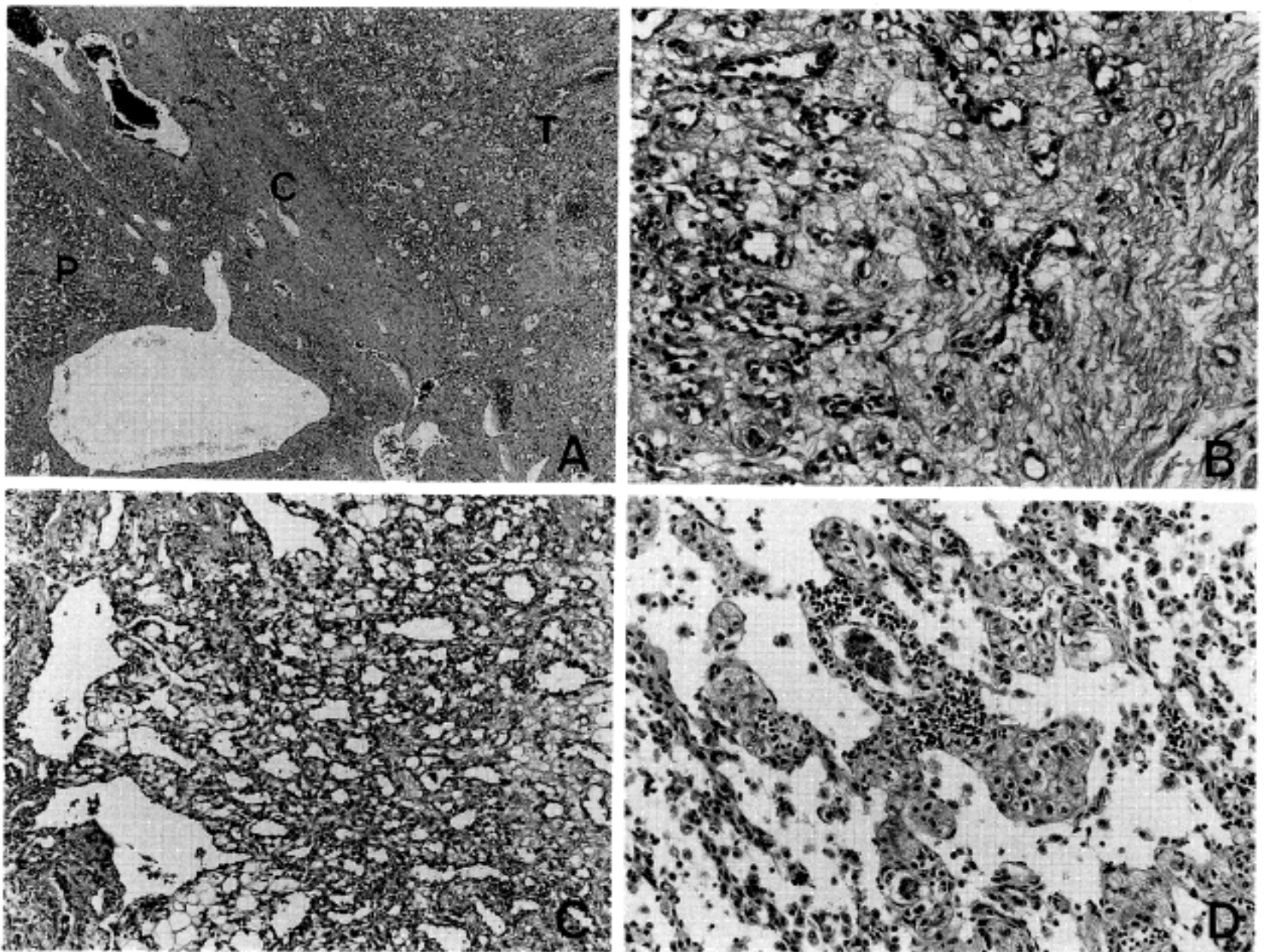


Fig. 2. Photomicrographs of the histologic features:

- A) Fibrous capsule(C) between tumor(T) and adjacent uninvolved liver. Note the irregularly dilated vessels in the capsule and the adjacent portal area(P).
- B) Simple endothelial lined vascular channels and prominent myxoid matrix comprising major components of the tumor.
- C) Varying sizes and shapes of vascular channels lined by a single layer of endothelial cells with little cytologic atypia.
- D) Extramedullary hematopoiesis that is frequently found in this tumor.

2. 병리학적 소견

1) 육안적 소견: 종괴는 둥글고 고형성이었으며, 크기는 장경 6~12 cm(평균 8 cm)이었다. 절단면상 종괴는 불완전한 섬유성 피막으로 둘러싸여 주변 간조직과 명확한 경계를 이루고 있고, 절단면의 대부분이 암적색의 연성 조직으로 구성되어 있었다(Fig. 1). 종괴의 중심부는 황회색을 띠는 변성된 듯한 소견을 보이고 곳곳에서 석회화를 볼 수 있었다. 주변 간조직은 정상소견을 보였다.

2) 일반 조직학적 소견: 종양은 불규칙한 두께의 섬유성 피막으로 둘러싸여 있고, 피막과 인접한 간조직의 문맥역에서 확장된 정맥들을 볼 수 있었다(Fig. 2-A). 종양의 구성 성분은 불규칙한 모양과 크기를 갖는 혈관들이었고 풍부한 점액성 기질조직이 간질을 이루고 있었으며(Fig. 2-B), 소수의 작은 담관 구조와 한두층의 간세포 코오드들이 불규칙하게 섞여 있었다. 혈관들은 모세혈관 같이 작은 것부터 해면이나 동양구조와 같이 불규칙하게 확장된 것 까지 다양할 뿐 아니라(Fig. 2-C) 혈관내피세포를 닮은 세포들이 내강을 형성하지 못하고 밀집되어 있는 부위도 발견되었다. 종괴내의 간질조직 곳곳에서 골수의 조혈이

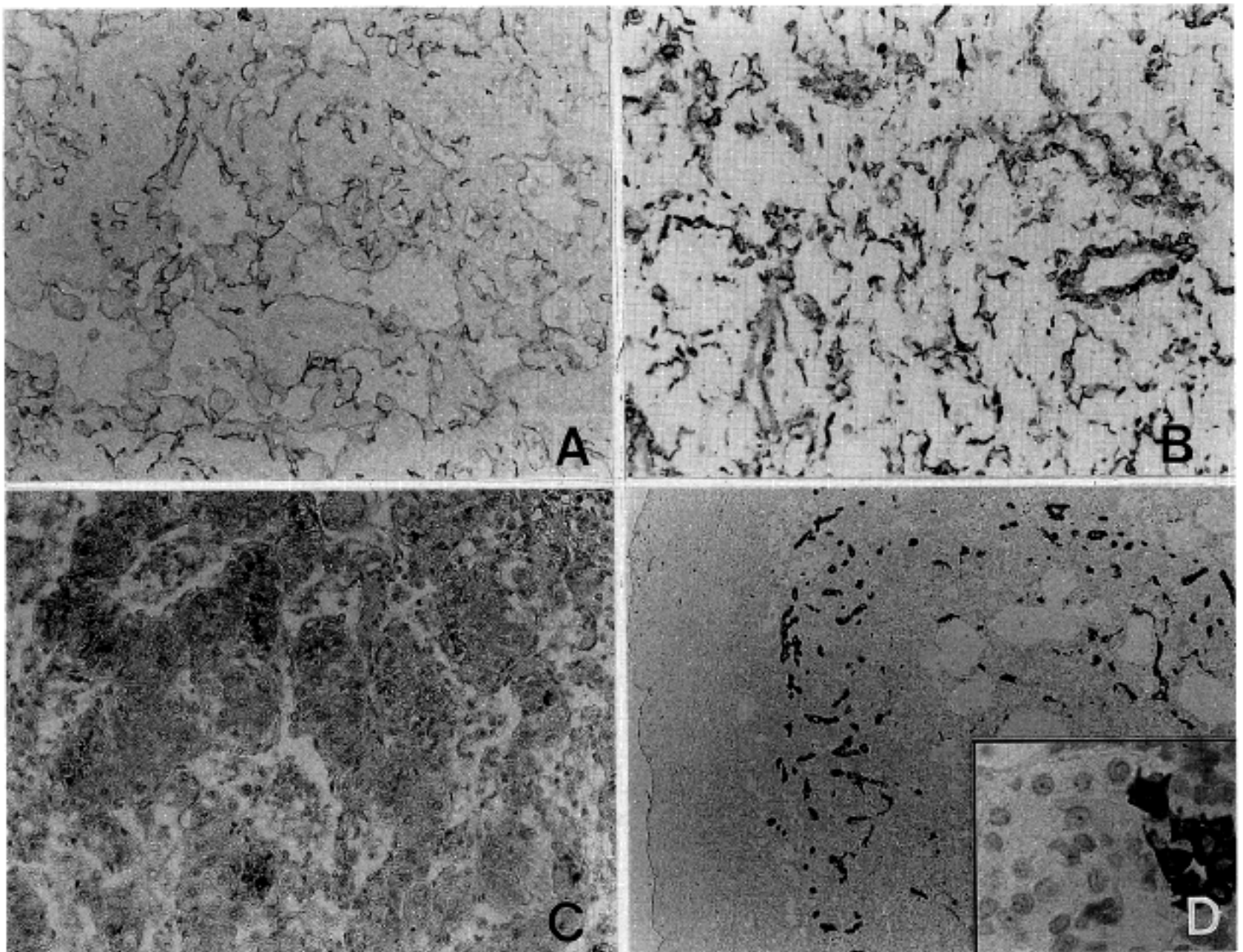


Fig. 3. Photomicrographs of the immunohistochemical findings:

- A) The immunohistochemical stain for CD 31 shows diffuse positive reaction for thin endothelial cells of the vessels.
- B) The smooth muscle actin expression is more frequently noted in the subendothelial cells of cavernous vessels and cells in myxoid tissue.
- C) α -FP was expressed in entrapped hepatocytes within the tumor.
- D) The immunohistochemical stain for cytokeratin reveals numerous entrapped bile ducts. Inset reveals hepatocytes within the tumor showing negative reaction.

발견되었는데 이들은 주로 적혈구모세포 집단으로 이루어져 있었다(Fig. 2-D). 이러한 소견들은 4예 모두 대동소이하였으며, 혈관구조의 내피세포들은 입방형이거나 납작하였고, 4예 모두 중층배열, 혈관강내로의 용기나 유두상 돌출, 핵의 과염색성이나 이형성을 보이지 않기 때문에 모두 제 1형으로 분류하였다. 종괴 중심부에는 섬유성 결합조직이 있었으나 전체적으로 볼 때 점액성 기질조직보다 많지 않았다. 종괴내에서 다소의 석회화와 혈전을 볼 수 있었다.

3) 면역조직화학염색 소견: 면역조직화학염색 소견은 Table 2와 같다. vWF는 모든 예에서 증식한 혈관의 내피세포에 발현되었으나 그 발현양상은 약하고 특정한 규칙이 없었으며 부분적이었다. 그러나 CD31은 4예 모두 거의 모든 내피세포에서 발현하였다(Fig. 3-A). Smooth muscle actin은 대다수의 혈관주위와 간질조직에 미만성으로 발현하였으며, 특히 해면모양 혈관과 점액성 간질조직에서 빈번하게 발현하였다

(Fig. 3-B). 혈청 α -FP치가 증가된 2예에서는 면역조직화학점사상 조직내 α -FP의 발현을 볼 수 있었다(Fig. 3-C). 그중 1예에서는 종괴내에 존재하는 간세포들이, 그리고 다른 1예에서는 종괴주변의 간세포들이 양성반응을 보였다. Cytokeratin을 발현하는 세포들은 주로 종괴의 가장자리에서 발견되었으며 대개 좁은 내강을 이루고 있고 강한 염색반응을 보여 종괴주변의 담관구조가 종괴내로 끼어들어간 것임을 알 수 있었다(Fig. 3-D).

4) 전자현미경적 소견: 종양을 구성하는 혈관의 내면을 피복하고 있는 세포들은 패쇄소대에 의해 서로 붙어 있는 내피세포로서 기저막으로 둘러싸여 있었다.

혈관의 기저막 외측에 있는 세포들은 세포소기관이 매우 적은 세포질과 다수의 긴 세포질 돌기, 그리고 크고 둥근 핵을 가지고 있었으며, 개개의 세포가 기저막에 의해 둘러싸여 있는 모습이 정상 혈관주위 세포와 동일하였다(Fig. 4).

Table 2. The results of immunohistochemical stains

	CD31	vWF	Actin
Capillary	+	$\pm \sim +$	-
Sinusoidal	+	\pm	\pm
Cavernous	+	+	+
Myxoid	-	-	++

vWF: von Willebrand factor

고 찰

소아의 원발성 간종양은 소아에 발생하는 종양 전체의 0.5~2.0%로 비교적 드물며, 1970년 부터 1989년까지 20년간 Armed Forces Institute of Pathology에 등록된 소아 원발성 간종양 465예중 혈관내피종이 21.9%를 차지하여 간모세포종(22.5%) 다음으로 많다⁵⁾. 영아 혈관내피종은 1919년 Foote에 의해 첫째가 보고된 이후 산발적으로 보고되고 있으며 출생 첫



Fig. 4. Ultrastructurally, the cells surrounding endothelium-lined vascular spaces have large round nucleus and pale staining cytoplasm with sparse organelle, elongated cytoplasmic processes and basal lamina surrounding the individual cells($\times 10,000$).

해에 발생하는 간종양중에서는 빈도가 가장 높다⁶⁾.

이 종양은 임상적으로 종양내 동정맥 선트에 의한 혈역동학적 이상으로 심부전, 그리고 드물게는 혈관종내 응고인자 소모에 의한 혈소판 결핍 및 출혈이 초래될 수 있고, 간종괴의 비대에 의한 황달 및 복수가 나타날 수 있으며, 피부를 비롯한 여러 장기에 혈관종이 동반될 수 있다^{5,6,12)}. 저자들이 경험한 4예에서는 복부 팽만만 있었을 뿐 심부전, 출혈성향, 황달, 다른 조직의 혈관종 등은 없었다. 다만 종괴와 인접한 간조직의 문맥역과 종괴 피막에서 확장된 정맥들이 발견되어 간내에 혈역동학적 변화가 있음을 추정할 수 있었다. 비정상적인 검사소견으로는 혈색소 감소, 백혈구 증가 및 빌리루빈치 증가가 기술되고 있으나⁶⁾ 본 증례들에서는 이러한 소견이 없었다. 특기할 사항은 본 증례들 중 2예에서 혈청 α -FP치가 30,300 ng/ml와 418 ng/ml로 높았던 사실이다. 간모세포종의 경우에는 75~96%에서 혈청 α -FP치가 1,000,000 ng/ml까지 증가한다고 알려져 있으며⁶⁾, 이는 종양실질세포인 비성숙 간세포들이 α -FP를 생성하기 때문이지만 혈관내피종의 경우는 α -FP를 생성할 만한 종양세포가 없다. 혈관내피종에서 α -FP의 증가가 있을수도 있을 것이라는 추측은 있으나¹³⁾ 보고된 예들에서 α -FP치의 기술 및 의의에 대한 언급을 찾을 수 없었다. 정상적으로 출생당시 α -FP치는 100,000 ng/ml까지 높게 측정될 수 있고 출생후 급속히 감소하여 생후 1년에는 30 ng/ml 이하 또는 측정되지 않는 정도가 된다. 본 증례들에서 α -FP의 수치가 1개월인 예가 30,300 ng/ml, 2개월인 예가 418 ng/ml이며 5개월인 예가 21 ng/ml로 연령이 증가할 수록 감소하는 것으로 보아 정상범주내의 변화로 이해할 수 있다. 저자들은 4예의 절제된 조직에 α -FP에 대한 면역조직화학염색을 시행하였는데 혈중 α -FP치가 높았던 2예에서 양성반응이 관찰되었다. 1예에서는 종양내에 존재하는 간세포의 세포질내에서 과립형의 양성반응을 보였고, 또 다른 예에서는 주변 간실질과 종괴가 직접 접하는 부위의 종괴내에 있는 간세포와 주변 간실질에 있는 소수의 간세포에서 양성반응을 보였다. 이는 종양의 주변 또는 내부에 있는 비성숙 간세포에서 α -FP를 분비하며, 간세포가 성숙하면서 α -FP의 분비가 없어지는 것으로 생각된다. 또한 α -FP에 양성반응을 보인 간세포가 피막이 부분적으로 소실된 부위의 종양내부와 종양주변의 간실질에서 관찰되므로, 이는 종괴내에 존재하는 간세포가 종양의 주변 간실질로부터 끼어들어온 것이라는 추측을 뒷받침하는 소견이라고 생각한다.

영아 혈관내피종은 단발성 또는 다발성으로 발생할 수 있다. 본 증례들과 마찬가지로 불완전한 섬유성 피막으로 둘러싸여 경계가 명확하기 때문에 단발성인 경우 외과적 절제가 가능하다. 종양실질을 구성하는 조직은 다양한 모양과 크기를 갖는 혈관과 점액성 기질 조직이며, 혈관내피세포의 과증식과 핵의 과 염색성

및 이형성 등의 유무에 따라 2가지 유형으로 분류된다⁴⁾. 제 2형은 혈관육종과 감별해야 할 정도로 내피세포의 이형성 변화를 보일 뿐 아니라 악성 전환을 할 수 있다^{5,15)}. 그러나 점액성 기질조직이 풍부한 점, 그리고 주변 간소엽의 동양구조를 따라 침습하지 않고 팽창형 성장을 하는 점이 혈관육종과 다르다. 이와 대조적으로 제 1형에서는 환자의 연령이 6~8개월가량 되면 자연성숙과 자연위축이 시작된다고 알려져 있다^{4~6,8-10)}.

Yasunaga 등⁹⁾은 영아 혈관내피종의 혈관구조 중 모세혈관과 동양구조는 주로 종괴의 변연부에 존재하는 반면 해면모양 혈관은 종괴의 중심부에 많고 종괴 중심부일 수록 기질조직이 점액성에서 섬유성으로 바뀐다고 기술하면서 그러한 중심부의 소견들이 종양의 성숙을 의미한다고 주장하였다. 면역조직화학적으로 vWF는 주로 해면모양 혈관에서 발현되는데 이러한 현상도 종양의 기능적 분화 및 자연성숙과 무관하지 않다는 주장이다. 그러나 본 증례들에서는 광범위한 출혈은 주로 중심부에 있었으나 종괴의 변연부에도 비슷한 정도의 점액성 기질조직이 산발적으로 분포하고 있었고 혈관구조들의 분포 및 배열상태도 혈관의 크기와 모양에 따른 특정한 방향성을 보이지 않았으며, 기질의 섬유화 및 혈전이 산발적으로 관찰되었고 또한 vWF의 발현도 부분적이고 약하였다. 이러한 결과는, 환자들의 연령이 모두 5개월이하였던 것을 고려할 때, 종양의 분화나 성숙과정이 아직 초기단계이기 때문이라고 해석할 수 있다. 한편 CD31에 대한 면역조직화학염색상 대부분의 혈관내피세포들이 비교적 강한 양성반응을 나타낸 것으로 보아 CD31은 vWF와 달리 분화 또는 성숙 여부와 무관하게 모든 내피세포에서 발현함을 알 수 있다.

Smooth muscle actin은 혈관주위, 특히 해면모양 혈관벽과 그 주위 그리고 점액성 기질조직에서 미만성으로 발현하였는데 이는 평활근세포 또는 혈관주위 세포의 존재를 시사하며, 전자현미경적으로도 혈관주위 세포의 존재를 확인할 수 있었다. Feldman 등¹⁵⁾은 영아 혈관내피종의 전자현미경검색에 대한 보고에서 혈관들의 사이에 교원질 및 섬유모세포와 유사한 세포가 존재하지만 혈관주위세포는 없는 것이 특징적인 소견이며 이로 인하여 종양내 혈역동학에 이상이 초래된다고 하였다. 그러나 그외에 전자현미경과 면역조직화학염색을 이용하여 검사한 여러 보고에서는 저자들이 기술한 바와 같이 혈관을 둘러 싸는 혈관주위 세포가 존재함을 기술하였다^{2,3,7)}. 또한 Balaz 등⁷⁾은 혈관주위 세포가 종양내에서 망상섬유를 형성하는 역할을 하고, 종양을 구성하는 조직이 성숙함에 따라 혈관 주위세포가 출현한다고 하였다. Smooth muscle actin을 발현하는 세포들이 혈관주변 뿐 아니라 점액성 기질조직에서도 나타난 것은 미분화 간엽조직이 혈관 주위세포의 모세포임을 시사하는 소견으로 보인다.

결 론

영아의 간에 발생한 혈관내피종 4예를 대상으로 병리학적 검색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 환자의 연령은 모두 생후 1~5개월이었으며, 4예 모두 전형적인 제 1형 혈관내피종으로 모세혈관모양으로 부터 해면모양혈관에 이르는 다양한 크기와 모양을 취하는 내피세포증식과 점액성 기질조직으로 구성되어 있었다. 종괴의 심부에서 기질의 섬유화가 관찰되었으나 섬유조직이 종괴의 주성분은 아니었다. 내피세포들에서는 CD31이 강하게 발현되었으나 vWF는 부분적이고 약하였다. 혈청 α -FP치가 높은 예에서는 종괴내외의 간세포들이 α -FP를 발현하였다. 종괴내 담관구조들은 대개 종괴의 변연부에서 발견되었다. 점액성 기질조직, 동양구조와 해면모양혈관의 주위에서 smooth muscle actin이 발현되었다. 이상의 결과를 보아 제 1형 영아 혈관내피종은 기본적으로 내피세포의 증식과 점액성 기질로 구성되고, 간세포나 담관구조는 종괴의 고유성분이 아니며, 내피세포들은 점차적으로 동양모양 또는 해면모양혈관을 형성하고 점액성 기질이 점차 섬유화하는 성숙과정을 밟는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 김기태, 이현경, 이순용, 박영식, 김길현, 김연순. 간과엽에 발생한 혈관내피종 1예. 소아과 1984; 27: 77-82.
- 2) Suh YL, Cho KJ, Chi JG, Park KW. Infantile hemangioendothelioma of the liver. J Kor Med Sci 1987; 2: 195-200.
- 3) Ha CW, Kim CJ, Chi JG. A clinicopathologic study of infantile hemangioendothelioma of the liver. Seoul J Med 1993; 34: 181-6.
- 4) Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of the liver in infants and children. Arch Pathol 1971; 92: 101-11.

- 5) Edmondson HA. Infantile hemangioendothelioma. In: Edmondson HA ed. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts: Atlas of tumor pathology. 2nd Series, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1989; 75-82.
- 6) Chandra RS, Stocker JT. The liver, gallbladder and biliary tract. In: Stocker JT, Dehner LP, eds. Pediatric pathology, Vol 2. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 753-62.
- 7) Balaz M, Denes J, Lukacs VF. Fine structure of multiple neonatal hemangioendothelioma of the liver. Virchows Arch [Pathol Anat] 1978; 379: 157-68.
- 8) McSweeney WJ, Bove KE, McAdams AJ. Spontaneous regression of a putative childhood hepatoma. Am J Dis Child 1973; 125: 596-8.
- 9) Yasunaga C, Sueishi K, Origami H, Suita S, Kawanami T. Heterogenous expression of endothelial cell markers in infantile hemangioendothelioma. Immunohistochemical study of two solitary cases and one multiple one. Am J Clin Pathol 1989; 91: 673-81.
- 10) Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. Hum Pathol 1983; 14: 512-37.
- 11) Foote J. Hemangioendothelioma of the liver. JAMA 1919; 73: 1942-2045.
- 12) Kasabach HH, Merrit KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. Am J Dis Child 1940; 1063-70.
- 13) Barwick KW, Rosai J. Liver. In: Rosai J ed. Ackerman's surgical pathology. 7th ed, Vol 1, St. Louis, Mosby, 1989; 718-9.
- 14) Kirchner SG, Heller RM, Kasselberg AG, Green HL. Infantile hepatic hemangioendothelioma with subsequent malignant degeneration. Pediatr Radiol 1981; 11: 42-5.
- 15) Feldman PS, Shneidman D, Kaplan C. Ultrastructure of infantile hemangioendothelioma of the liver. Cancer 1978; 42: 521-7.