대한병리학회지 1996; 30: 726~732

# 췌장의 관내 유두상 점액성 종양

## -1예 보고-

삼성서울병원 진단병리과, 일반외과*, 내과**

**김지은 · 고영혜 · 이회정 · 김용일* · 이풍렬****

## Intraductal Papillary-Mucinous Neoplasm of the Pancreas

### -A case report-

**Ji-Eun Kim**, M.D., **Young-Hyeh Ko**, M.D., **Howe-Jung Ree**, M.D.
**Yong-Il Kim**, M.D.* and **Poong-Ryul Lee**, M.D.**

Department of Diagnostic Pathology, Surgery* and Internal Medicine**
Samsung Medical Center

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) is a recently recognized clinicopathologic entity characterized by dilatation of pancreatic duct filled with copious mucin and papillary ductal epithelial proliferation ranging from simple hyperplasia to invasive carcinoma. The exact clinicopathologic identification of this tumor is important because of favorable prognosis contrast to that of conventional ductal adenocarcinoma. Herein we report a case of surgically resected typical IPMN. A 59-year-old man had a long history of diabetes mellitus with epigastric pain of 4 months' duration. Ultrasonography and computed tomographic examination revealed cystic dilatations of main pancreatic duct in the head. The patient underwent total pancreatectomy. The gross appearance showed diffuse dilatation of main pancreatic duct associated with cystic dilatation of subbranches in the uncinate process. Histologic examination revealed diffuse papillary proliferations lined by mucinous epithelium with mild atypism within ectatic ducts. No invasive carcinoma was noted. Histochemically, the papillary epithelium contained mostly neutral and acid sialomucin. **(Korean J Pathol 1996; 30: 726~732)**

**Key Words:** Intraductal, Papillary, Mucinous, Neoplasm, Pancreas

## 서 론

췌장에서 발생하는 관내 유두상 점액성 종양은 주췌장관(main panceatic duct)의 확장과 내강의 점액충만 및 관상피세포의 융모양 또는 유두상 증식으로 특징지워지는 독특한 임상적, 병리학적 질병이다[12,18]. 1995년 Santini[15] 및 Nagai[12]등이 이러한 종양을 관내 유두상 점액성 종양이라는 이름으로 보고하기 이전에는 본 종양과 유사한 형태를 보이는 질환들이 도관내 유두종[11], Wirsung관의 미만성 융모양 암종[11], 관내 점액 과분비성 종양[13] 및 관 확장형 점

접 수 : 1996년 1월 17일, 게재승인 : 1996년 3월 12일
주 소 : 서울 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-799
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김지은

액성 낭선종[3,9,20] 등으로 각각 보고되었으며 임상의들에게는 주로 점액성 관 확장증(mucinous duct ectasia)[3]이라는 명칭으로 통용되어 왔다. 1995년 개정된 세계보건기구의 췌장종양 분류에서는 관내 유두상 점액성 종양이라는 총칭하에 선종, 경계성 병변, 및 암종으로 구분되어 있다[7]. 현재까지 약 100여례가 문헌에 보고되어 있는 이 종양은 최근 발달된 내시경적 췌담관 조영술 및 전산화 단층 촬영법으로 조기 발견이 가능하여 진단율이 증가하고 있는 추세이며 우리나라에서도 김영환 등이 1예를 보고하였으나[1] 아직도 대부분의 병리의사에게는 잘 알려져 있지 않다. 병리학적으로 유두상 병변은 단순 과증식으로부터 침윤성 암종까지 다양한 악성도를 나타내며 통상의 췌장암종이 극히 불량한 예후를 보이는 것과는 달리 침윤성 암종을 동반한 경우라도 외과적 절제술로 거의 대부분 완치가 가능하다는 점에서 이 종양의 진단은 매우 큰 의의가 있다고 하겠다. 저자들은 최근에 경험한 전형적 한 증례를 보고하고자 한다.

## 증 례 보 고

59세 남자환자가 4개월동안 지속된 상복부 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 3년전 급성 췌장염으로 입원 치료를 받은 적이 있으며 당시 췌장 낭종이 발견되었으나 이후 1년 간의 추적검사에서 크기 변화가 없어 별다른 치료나 검사를 시행하지 않고 지내왔다. 20년 전에 진단받은 당뇨병으로 경구혈당강하제를 복용 중이었고, 음주나 흡연 등은 하지 않았다. 금번에 입원하여 시행한 복부초음파 검사 및 전산화 단층촬영에서 췌장 두부에 약 4 cm 크기의 낭성종괴가 발견되었고, 내시경적 췌담관조영술에서 주췌장관이 심하게 늘어나 있으면서 원위부의 낭성종괴와 연결이 있는 것이 확인되었다(Fig. 1). 임상적으로 가성낭종 혹은 점액성 관 확장증을 의심하고 전췌장절제술이 시행되었다.

주췌장관을 절개하였을 때 다량의 점액성 액체가 방출되었으며 뚜렷한 고형성 종괴는 관찰되지 않았다. 주췌장관은 원위부까지 심하게 확장되어 있었으며 가장 넓은 곳의 직경은 2 cm이었다. 췌장 두부의 부췌장관도 역시 확장되어 있었고, 분지를 따라 낭성으로 확장되어 국소적으로 낭성 병변을 형성하며 마치 게실처럼 돌출되어 있었다(Fig. 2). 이러한 육안소견은 Furukawa등의 육안분류의 제 1형+3형에 해당하였다[5]. 조직학적으로 부췌장관의 낭성 병변은 관의 낭성 확장과 관상피세포의 유두상 증식으로 이루어져 있었으며(Fig. 3) 주위 췌실질은 심한 위축과 섬유화를 보였다. 유두상 구조를 피복하는 세포는 키가 정상 관상피 세포의 2배 이상 크고 핵은 기저부에 위치하면서 점액을 많이 함유한 소위 "유문선 화생" 또는 "점액세포 비후" 의 특징을 보였고 간혹 배세포가 출현하기도 하였다. 일부에서는 세포의 가성 중층 배열과 핵 크기의 증가 및 뚜렷한 핵소체 등이 관찰되어 경계성 악성도를 나타내기도 하였으나(Fig. 4) 분명한 암종성 변화는 없었다. 이러한 병변들은 alcian blue (pH 2.5)와 periodic acid

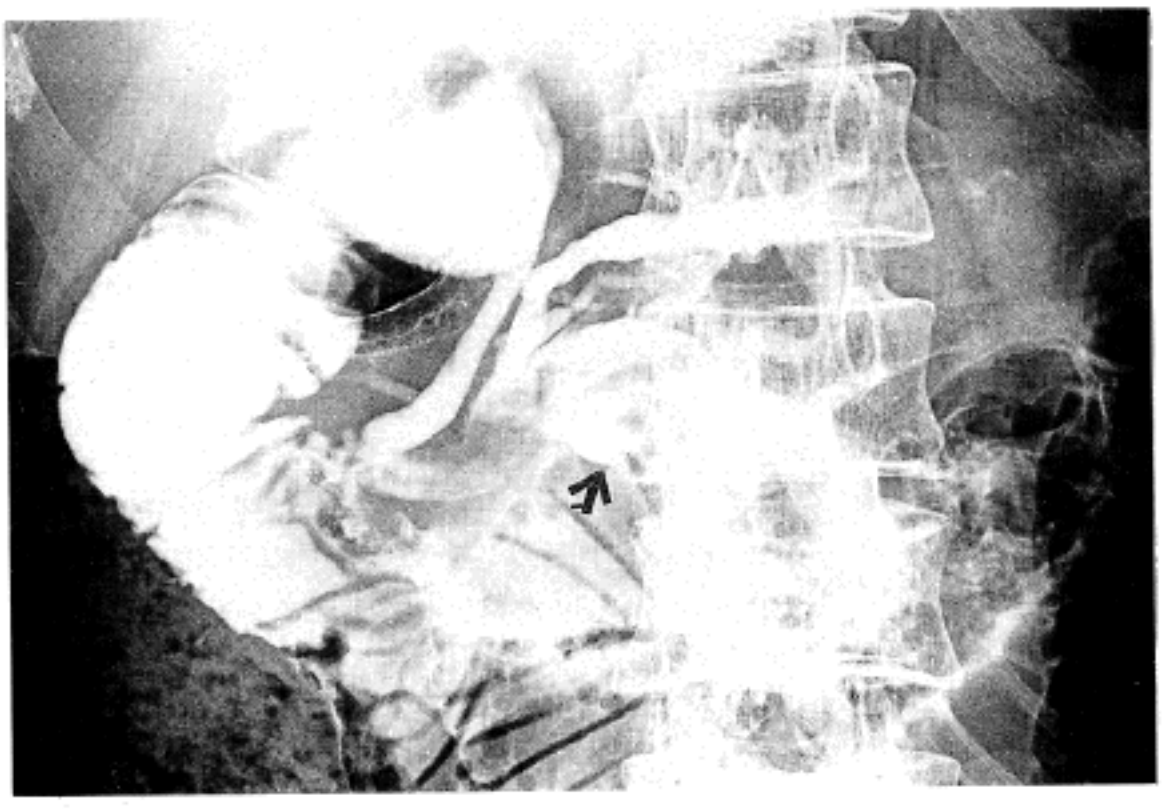

**Fig. 1.** ERCP shows dilated main pancreatic duct connected with distal cystic lesion(arrow).

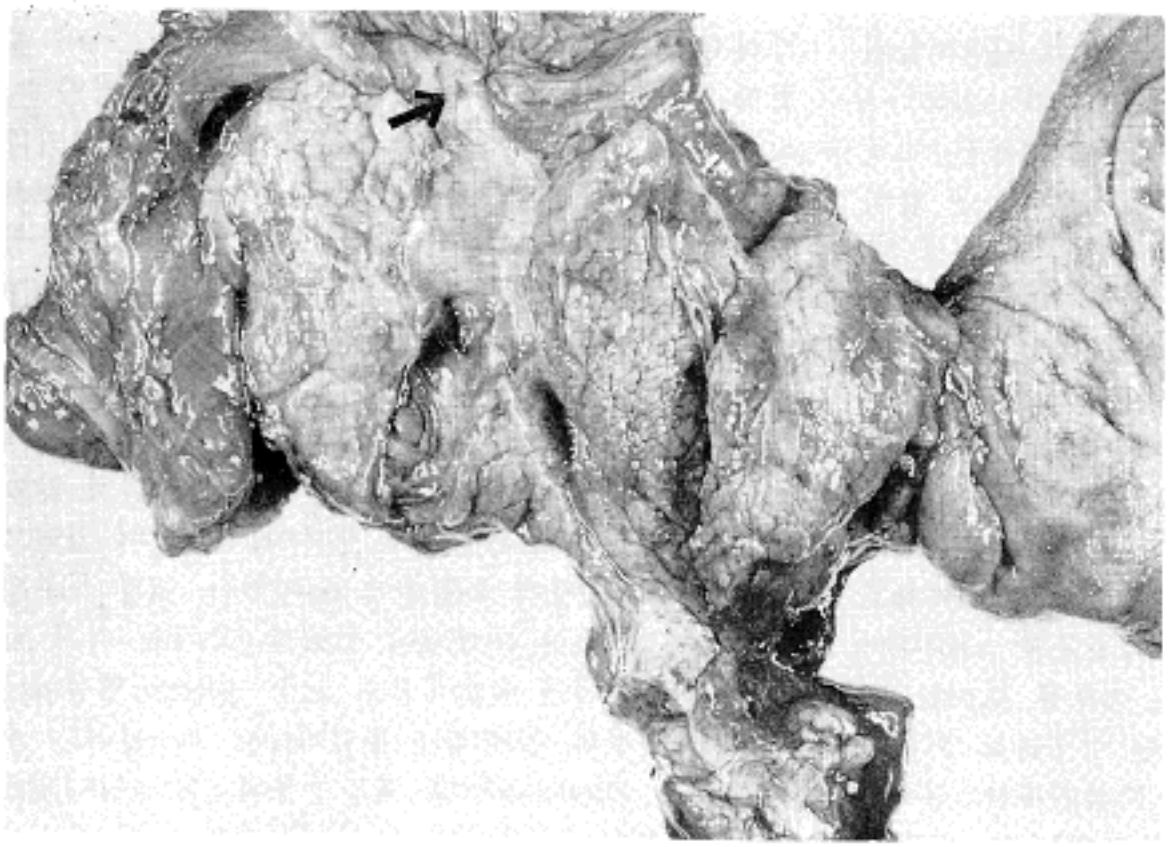

**Fig. 2.** Grossly, dilated pancreatic duct with focal diverticulum-like protrusion(arrow) is noted.

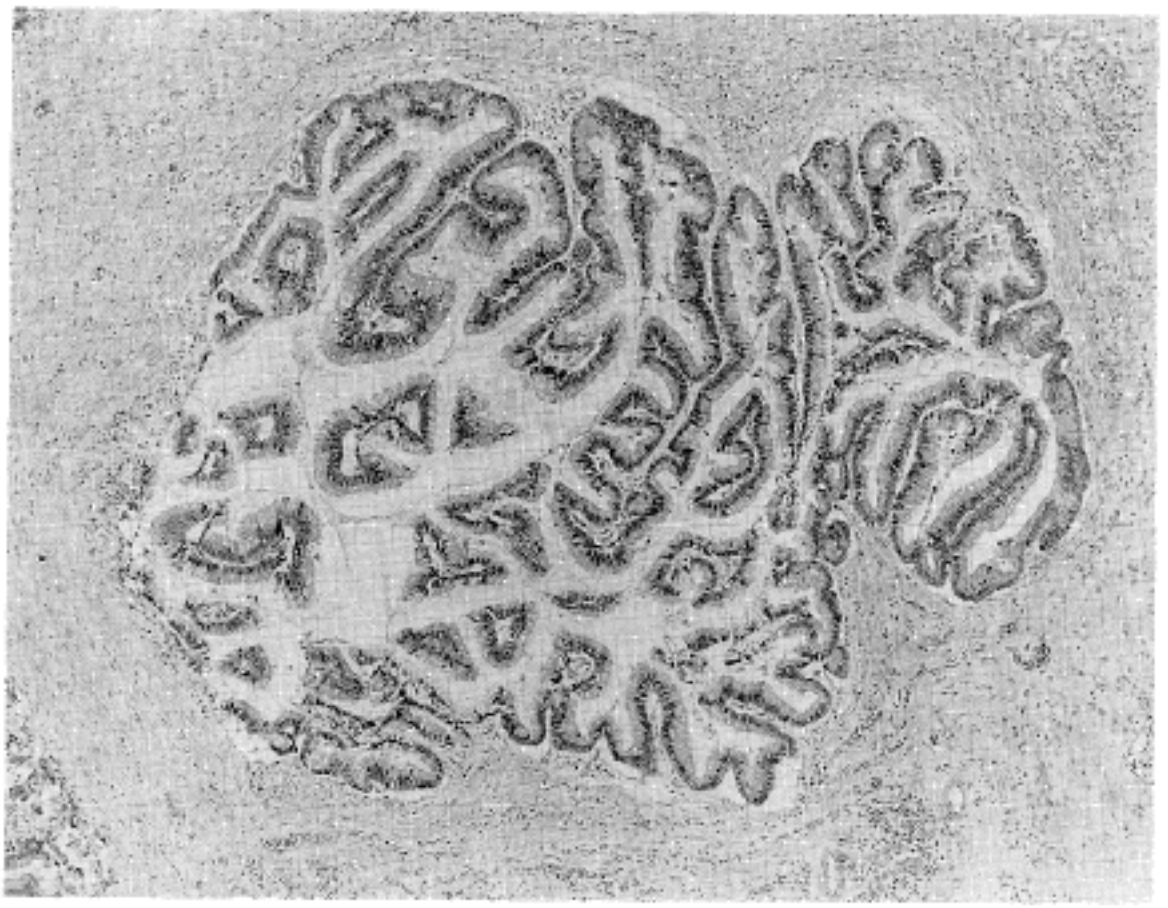

**Fig. 3.** Microscopic finding of intraductal papillary neoplasm

Schiff (PAS) 염색에 모두 양성이었으나(Fig. 5) high-iron diamine(HID)에는 음성이었고 CEA에는 세포 첨부에 양성 반응을 보였다. 이밖의 나머지 주췌관 및 소췌관에도 다초점성 유두상 상피세포 증식과 점액세포 비후가 관찰되었고, 주병변에서 상당히 떨어져 있는 췌장 체부의 소엽간관 및 소엽내관에도 점액세포 비후가 있었는데 이 병변은 PAS에 강양성, alcian blue (pH 2.5)에는 부분적 양성이면서 HID에는 음성이었다. 주변의 췌장 실질은 만성 췌장염의 소견을 보였다.

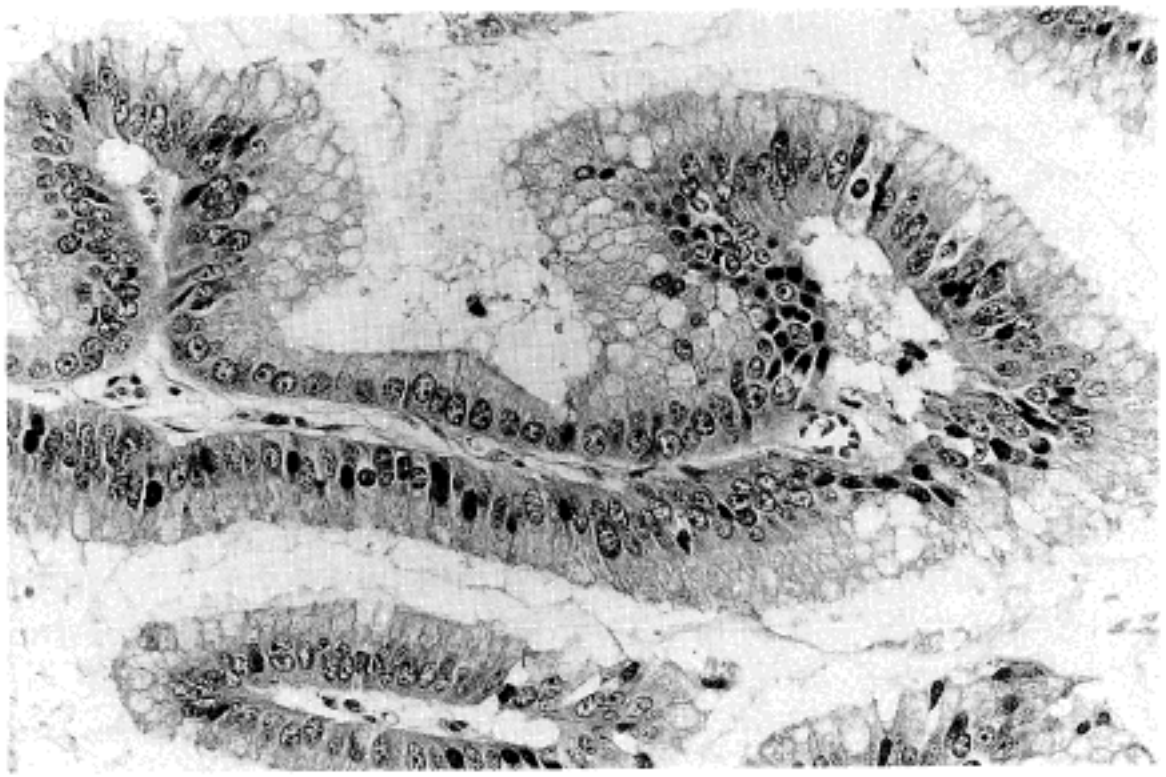

**Fig. 4.** A high power view. Note pseudostratification of nuclei and prominent nucleoli.

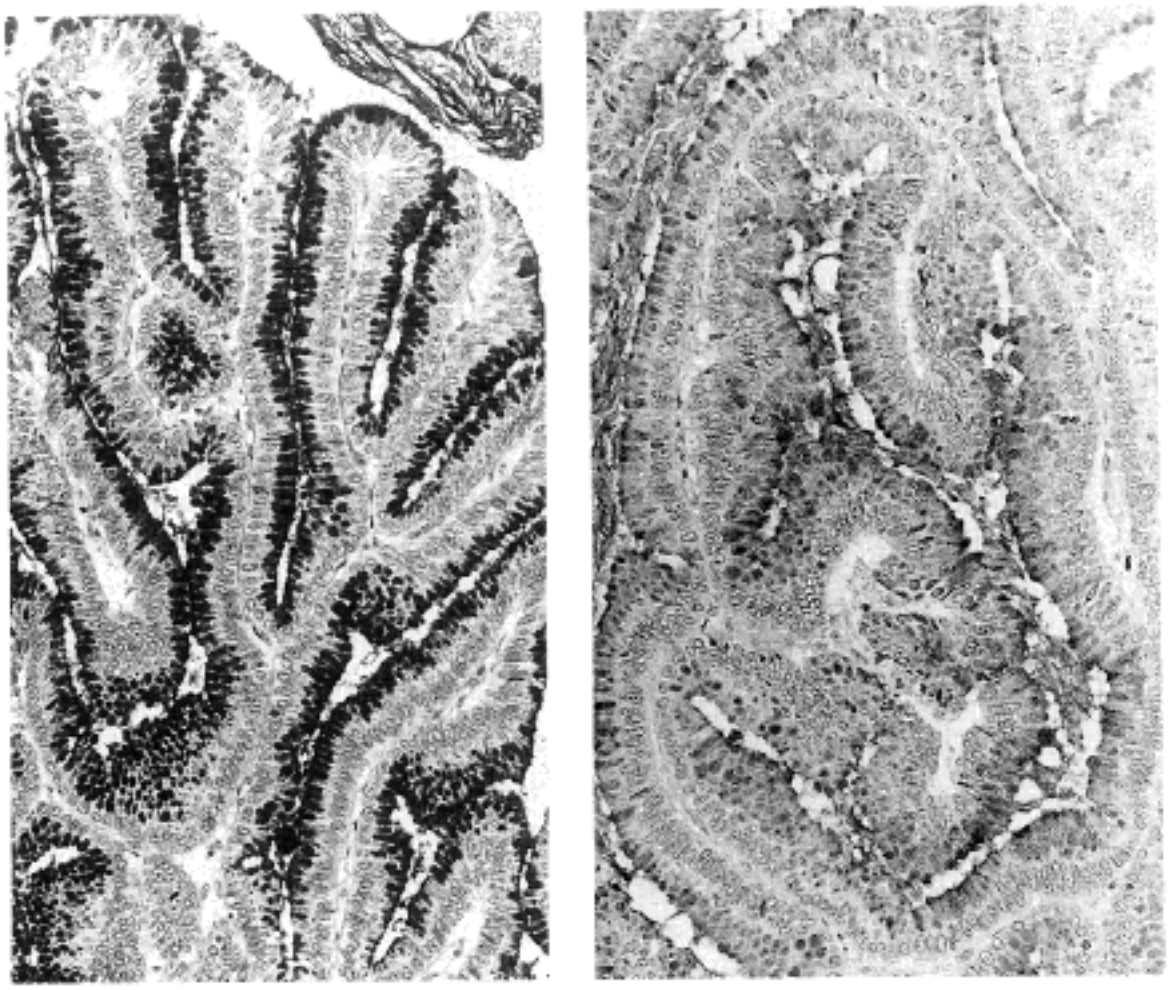

**Fig. 5.** Tumor cells contain PAS-positive(right) and alcian blue pH2.5- positive(left) mucin

## 고 찰

췌장의 도관내 유두종은 육안적 소견상 두 군으로 나눌 수 있는데 도관 내에 유두상으로 자라지만 점액생산이 매우 적어 도관 확장이 뚜렷하지 않은 경우[11]와 본 증례와 같이 점액 생산이 많아 내강내 점액 충만으로 인하여 도관이 심하게 늘어나는 경우이다[9,20]. 후자의 경우에는 확장된 팽대부에서 누출되는 점액을 내시경적으로 관찰할 수 있으며 내시경적 췌담관조영술상 늘어난 췌장관이 특징적이어서 방사선학 및 내시경 문헌에서 최초로 기술되었

고[3,9] 임상의들에 의해 점액성 관 확장증 등으로 불리워 왔다. 1995년에 개정된 WHO 분류에서는 이 두 병변을 모두 "관내 유두상 점액성 종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)"으로 부르며[6] Daniel등은 진행적인 방사선학적 및 육안적 소견을 보이는 경우 "점액 과분비형"이라는 기술을 덧붙일 것을 권장하고 있다[7]. 환자들은 대개 장기간의 만성 췌장염의 병력을 가지고 있으며 호발 연령은 중년 이후 특히 60대 후반이다[8]. 이미 잘 알려져 있는 질환인 점액성 낭선종과 달리 췌장 두부에 주로 생기고, 단일 종괴를 만들기보다는 도관의 확장 및 관내 종양으로 나타나며, 낭종이 도관계와 직접 연결되어 있고, 남자에서 더 잘 생기고 난소 기질 유사 조직이 없다는 점 및 예후가 좋다는 점 등에서 뚜렷하게 차이가 난다[8]. 앞서 언급한 바와 같이 이 질환은 단순 증식성 병변에서부터 유두상 증식, 비정형성 증식, 관내암종 및 침윤성 암종에 이르는 병변을 총칭하고 있는데, 이들은 시간 경과에 따라 전자에서 후자 쪽으로 점차 이행하기도 한다[12,15]. 또 침윤성 암종의 주변 조직에서 단순 또는 비정형성 증식성 병변이 흔히 발견되고 있다. 단순 증식은 세포 크기가 정상의 2배 이상 커지고 점액이 풍부해진 상태를 말하며[12] 점액세포 비후(mucus cell hypertrophy) 또는 유문선 화생(pyloric gland metaplasia)이라고도 불리어 왔다[6]. 이 병변 자체는 종양성 증식을 의미하지 않으며 심한 만성 염증이 있는 췌장의 비교적 큰 도관 벽에 분포하는 분비선에서 흔히 발견되는 변화이다[4]. 유두상 증식은 섬유혈관성 중심과 도관 내강을 꽉 채우는 큰 원주상 세포의 과도한 증식으로 특징지워지고, 주변에서 비정형성 증식이나 암종이 발견되는 경우가 있으나 아직 전암성 병변으로 인정되지는 않고 있다. 비정형성 증식은 핵 크기의 증가, 뚜렷한 핵소체 및 유사분열 등 세포학적 비정형성이 관찰될 때를 말하며[4] 이때 세포의 가성 중층배열, 극성 상실 및 섬유혈관성 중심이 없는 유두상 증식 등의 구조적 이상이 보이면 저등급과 고등급 중 후자로 분류하고 있다[12]. Nagai등은 비정형성 증식의 종양성 성격을 강조하기 위해 선종이라는 용어를 사용하였고 이를 각각 경도의 비정형성이 있는 선종, 중등도의 비정형성이 있는 선종 및 침윤성 암종의 세가지로 분류하였다[12]. 아직 공표되지 않은 세계보건기구(WHO) 분류는 선종, 경계성 악성도의 선종 및 암종의 세가지를 채택하였는데 이는 Nagai 등의 분류와 일맥 상통하고 있고, 각각을 구분하는 기준은 유방과 자궁 등 다른 장기에서의 기준과 유사하게 정의하였으나 약간의 논란이 있을 것으로 예상된다[7]. 그러나 Santini등[15]을 위시하여 이전의 여러 문헌들에는 선종이라는 표현이 없고 다만 과증식과 이에 수반된 국소적 비정형성 또는 상피내 암종 및 침습성 암종 등으로 기술되어 있어 마치 과증식성 병변 자체를 종양으로 간주한 듯한 인상을 주고 있다. 그러나 앞서 언급한 바와 같이 세포학적 비정형성이 없는 단순 과증식성 병변은 염증 또는 폐쇄성 질환에서 흔히 발견되고 대개 국소적이기 때문에 전암성 병변으로 보기에는 무리가 있다. 반면 미미하나마 비정형성이 있는 병변(선종)은 염증에서는 찾을 수 없으나 암종 주위에서는 쉽게 발견되고[8], 점액의 양 및 성상이 달라지며[13,14,18], 세포증식능 및 CEA에 대한 염색 양상이 암종에 가깝게 변화되는 점[12] 등의 전암성 병변임을 뒷받침하는 특성들이 있어 대장에서의 선종-암종 순서(adenoma-carcinoma sequence)와 비슷한 개념으로 이해되고 있다[8]. 따라서 단순 증식과는 구분되는 선종이라는 용어를 쓰는 것이 이 질환의 본질을 파악하는 데 도움이 될 것으로 생각된다. WHO 분류에 따르면 경계성 악성도의 선종은 국소적이나마 경도 또는 중등도의 비정형성이 있는 경우를 뜻하며, 암종은 비록 침습성이 없더라도 확연한 비정형성을 보일 때로 정의된다[7]. 본 증례의 경우 주병변은 일부에서 세포의 가성 중층배열과, 뚜렷한 핵소체와 핵 크기 증가 등의 세포학적 비정형성을 보였으므로 경계성 악성도의 선종으로 진단하고, 주변 췌장 조직에는 만성 염증에 수반된 단순 과증식성 병변이 존재하는 것으로 생각함이 타당하다. 또한 도관 확장과 점액 과생산이 특징적이고 유두상 증식은 상대적으로 덜 뚜렷하였으므로 육안적 분류는 "점액 과분비형"에 속한다. 일반적으로 점액 과분비형과 유두양 증식형의 두 군 사이에 예후 및 임상 양상 또는 발생기전에 따른 차이는 없으며 서로 혼재되어 나타나는 경우도 흔하나 모두 IPMN이라는 한가지 범주에 속한다. IPMN에서 세포학적 비정형성의 정도는 병변의 크기와 비례하며[12] 발생 연령은 암종으로 갈수록 선종에 비해 높은 경향을 보인다[10]. 대체적인 예후는 췌장의 도관상피암종에 비하여 양호한 편이나, 암종에 있어서는 침습성 병변의 유무가 예후에 결정적이다. 그러나 이러한 병변은 철저한 육안 검색과 많은 조직 절편을 취해야만 얻을 수 있는 경우가 대부분이고, 대개 육안으로는 발견되지 않기 때문에 병변만을 제거하는 국소적 수술로는 불충분하여 재발된 예들이 상당수 보고되어 있다[12,13].

본 종양의 발생기전은 크게 두가지의 가설이 있는데 임상적으로 거의 대부분 환자들이 오랜 기간

의 만성 췌장염 증상을 호소한다는 점과, 조직학적으로 단순 증식으로부터 침습성 암종에 이르기까지 다양한 범위의 병변이 나타난다는 점에 주안점을 두고 있다. 첫째로 지속된 염증이 도관 상피세포의 증식을 유발하고 이차적으로 종양성 변화를 일으킨다는 가설로서 IPMN 뿐 아니라 다른 유형의 췌장 상피세포 암종의 조직 발생기전을 설명하고 있다[2]. 그러나 이러한 비정형성 증식성 병변이 어떻게 도관을 미만성으로 침범할 수 있는지와, 선택적으로 도관을 따라서만 종양이 자라는 양상을 설명할 수가 없어서 이 가설은 설득력이 떨어진다[15]. 두번째는 국소적 관 상피세포의 증식이 도관의 폐쇄를 일으키고 이에 따라 만성 췌장염이 생겨 미만성으로 상피세포의 단순 증식을 유발한다는 가설[12,15]로서 전자보다 더 널리 인정되고 있다. 특히 IPMN은 췌장 두부에 호발하므로 주췌장관 등 주로 큰 도관을 막음으로써 폐색성 췌장염을 흔히 유발할 것으로 생각된다[12]. 이밖에 IPMN을 구성하는 각각의 병변에서 분비하는 점액의 성상이 병변의 종류 및 진행 정도에 따라 다른 경향을 보이는 것이 또한 흥미로운데, 이는 감별진단 및 발생기전의 연구에 중요한 단서를 제공하고 있다. 본 증례의 경우 주병변을 구성하고 있는 세포들은 alcian blue(pH 2.5)와 PAS에 양성이나 HID에는 음성으로서 중성 점액과 sialomucin을 분비하지만 sulphated mucin은 분비하지 않음을 알 수 있었다. 또한 주병변이 아닌 단순 과증식성 병변에서는 주로 PAS에 양성인 중성 점액이 대부분이고 일부 세포에서만 alcian blue(pH 2.5)에 양성인 sialomucin이 확인되었으며, 비교적 정상적인 부위의 도관 상피세포는 HID에만 미약하게 염색되는 소량의 점액을 함유하고 있었다. 이는 Nagai 등[12]의 결과와 부합되는데, 그의 문헌에는 다음과 같이 기술되어 있다. 즉 정상 췌장 세포는 sulphated mucin을 분비하나 단순 증식성 병변에서는 위 유문선과 동일한 중성 점액을 함유하게 되고, 선종 혹은 비정형성 병변과 같은 저등급의 병변에서는 sialomucin을 가지며, 고등급으로 갈수록 다시 sulphated mucin이 증가하는 특징을 보인다고 한다[12]. 이는 병변의 진행에 따라 계속적인 상피세포의 화생이 일어남을 의미하나 종양 발생기전에 어떻게 기여하는지에 대해서는 확실치 않고 다만 감별 진단에 도움이 되고 있다.

본 질환의 예후는 비록 침윤성 암종일 경우라도 통상적인 췌장의 관암종에 비해 현저히 좋아[6,7,9,11] 적절한 수술적 요법으로 대개 완치가 되고 있다. 그러나 이 병변의 특징이 대개 미만성 또는 다초점성 분포를 보이고 육안적으로는 확인할 수 없는 국소적 이형성이나 암종이 내재되어 있을 가능성 때문에 광범위한 근치적 제거술이 요구된다[11,12,13]. 근치적 수술 후에는 림프절 전이나 원격 전이 및 재발 등이 보고된 예가 거의 없으므로 비교적 저등급의 악성도를 보이는 질환으로 인정되고 있으나[11] 병소만 제거한 경우나 보존적 치료만 시행한 예에서는 복강내 파종성 종괴 형성 또는 재발성 종괴로 인해 생명을 잃는 경우도 있다[11,13]. 아울러 이 병변의 병리 검사 시 예후에 지대한 영향을 미치는 암종 부위를 찾기 위해 충분한 수의 조직 절편을 제작하여 면밀히 검토해야 한다.

앞서 언급한 바와 같이 이 질환의 임상상과 생물학적 행태 및 병리학적 소견은 통상적인 췌장의 관상피암종 또는 점액분비성 종양과는 뚜렷히 구별되므로, 본 질환에 관한 지식 또는 경험이 있다면 진단은 비교적 어렵지 않다. 최근에는 내시경적 역행성 췌담관 조영술을 통해 주췌관 또는 그 분지의 확장과 점액 분출이 확인되면 임상적으로 쉽게 진단되는 추세이므로 더욱 이 질환의 보고가 늘어날 것으로 보인다. 이전까지 수많은 다른 이름으로 불려왔기 때문에 야기되었던 혼선들, 예를 들어 과증식과 선종 간의 관계, 점액성 선(암)종과의 차별성, 유두상 증식형과 관확장형 점액세포 비후형의 관계 등의 문제들은 모두 관내 유두상 점액성 종양(IPMN)의 단일한 진단하에 포괄적으로 이해됨으로써 병리의와 임상의 사이에 원활한 의사 소통이 기대된다.

## 참 고 문 헌


1. 김명환, 이성구, 정영환 외. 췌장의 mucinous ductal ectasia 1예 보고. 대한소화기병학회지 1992; 24: 160-4.
2. Allen TG. What is the significance of pancreatic ductal mucinous hyperplasia? Gut 1985; 26: 825-33.
3. Bastid C, Bernard JP, Sarles H, Sahel J. Mucinous ductal eatasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis. Pancreas 1991; 6: 15-22.
4. Chen J, Baithun SI, Ramsay MA. Histogenesis of pancreatic carcinomas: a study based on 248 cases. J Pathol 1985; 146: 65-76.
5. Conley CR, Scheithaner BW, Weiland L, van Heerden JA. Diffuse intraductal papillary adenocarcinoma of the pancrea. Ann Surg 1987; 205: 246-9.
6. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. Cancer Res 1976; 36: 2690-8.

7. Daniel SL. Intraductal Papillary-mucinous tumors of the pancreas. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 197-8.
8. Furukawa T, Takayashi T, Kobari M, Matsuno S. The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Cancer 1992; 70: 1505-13.
9. Itai Y, Ohhashi K, Nagai H, et al. Ductectatic mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. Radiology 1986; 61:697-700.
10. Kozuka S, Sassa R, Taki T, et al. Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma. Cancer 1979; 43: 1418-28.
11. Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Kloeppel G. Intraductal papillary neoplasm of the pancreas: A clinicopathologic study of six patients. Cancer 1989; 64: 1329-35.
12. Nagai E, Ueki T, Chijiiwa K, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas associated with so-called mucinous ductal ectasia Am J Surg Pathol 1995; 19: 576-89.
13. Rickaert F, Cremer M, Jacques D, et al. Intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas: A clinopathologic study of eight patients. Gastroenterology 1991; 101: 512-9.
14. Santini D, Bazzocchi F, Ricci M, Mazzoleni G. Mucinous cystic tumour of the pancreas: a histological and histochemical study. Pathol Res Pract 1988; 183: 767-70.
15. Santini D, Campione O, Salerno A, Gullo L, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: A clinicopathologic entity. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 209-13.
16. Shimizu M, Itoh H, Okumura S, et al. Papillary hyperplasia of the pancreas. Hum Pathol 1989; 20: 806-7.
17. Walters MNI. Goblet cell metaplasia in ductules and acini of the pancreas. J Pathol Bacteriol 1965; 89: 569-72.
18. Yamada M, Kozuka S, Yamao K, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas. Cancer 1991; 68: 159-68.
19. Yanagisawa A, Katoh Y, Ohhashi K, Takekoshi T, Takagi K. Classification of the pancreatic cysts with an atypical epithelium(in Japanese). J Bil Panc 1984; 5: 1079-85.
20. Yanagisawa A, Ohashi K, Hori M, et al Ductectatic-type mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the human pancreas: a novel clinicopathological entity. Jpn J Cancer Res 1993; 84:474-9.