

췌장의 투명세포 도세포 종양 1예 보고 : 면역조직화학 및 전자현미경적 연구

한양대학교 의과대학 병리학교실

백승삼 · 오영하 · 홍은경 · 박문향 · 이종달

Clear Cell Islet Cell Tumor of the Pancreas : An Immunohistochemical and Ultrastructural study

Seung Sam Paik, M.D., Young Ha Oh, M.D., Eun Kyung Hong, M.D.
Moon Hyang Park, M.D. and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University

A clear cell islet cell tumor of the pancreas is extremely rare and characterized by extensive clear cell components. Electron microscopic and immunohistochemical findings are essential to prove that the mass with clear cells is an unusual manifestation of an islet cell tumor. Herein, we report a case of clear cell islet cell tumor of a 54-year-old woman with abdominal pain. The tumor was composed of polygonal clear cells arranged in nests, trabeculae, and ribbon pattern with the extensively fibrous stroma. These tumor cells showed strong reactivity for chromogranin and weak reactivity for somatostatin and glucagon. An electron microscope revealed that the important contributing factor of the clear cytoplasmic change was mainly due to an accumulation of lipid droplets, coupled with cytoplasmic swelling in some areas. Some tumor cells showed many endosecretory granules ranging from 111 to 297nm in diameter. In the clinical and immunohistochemical findings these granules were consistent with somatostatin granules in morphology and size. (Korean J Pathol 1997; 31: 162~166)

Key Words: Clear cell, Islet cell tumor, Lipid droplet, Pancreas

서 론

췌장의 도세포 종양은 매우 드물어 10만명당 1명보다 적은 빈도로 추정되고 있다^{1,2}. 그러나 적은 빈도에도 불구하고 도세포 종양들은 관심도가 높아지

고 활발한 연구가 진행되어 Langerhans 도(islet)에서 발견되는 여러 세포유형들의 생리에 대한 이해가 높아지고 있고, 이들에 의한 다양한 호르몬들의 과분비에 의한 임상 증상들의 이해와 치료가 어느정도 가능하게 되었다³. 일반적으로 도세포 종양의 종양세포들은 정상 도에서 발견되는 도세포들과 유사하고 이들은 혈관섬유 기질에 의해 구분되어지는 고형소(solid nest), 육주, 혹은 리본형태로 배열된다. 도세포 종양들 중 투명세포로 구성된 예는 매우 드물어 문헌고찰상 Guarda등⁴에 의해 보고된 1예 외에

접 수: 1996년 7월 16일, 게재승인: 1996년 10월 22일
주 소: 서울시 성동구 행당동 산 17, 우편번호 133-792
한양대학교 의과대학 병리학교실, 백승삼

아직 보고된 예가 없었다. 저자들은 최근 투명세포를 보이는 도세포종양 1예를 경위하여 보고된 예와 비교하고 본 증례의 조직학적, 면역조직화학적, 선

자현미경적 소견을 보고하고자 한다.

증례

환자는 54세 이자로 내원 3주전부터 시작된 두통과 허복부 통증을 주소로 내원하였다. 과거력상 환자는 26년전 전자공실제술을 받았고 6년전부터는 당뇨와 고혈압으로 약물 치료를 해오고 있었다. 내원시 시행한 검사상 혈당이 387 mg/dl, 혈압이 180/100으로 증가되어 있었다. 허복부 전산화 단층촬영상 췌장 두부에 불규칙한 저음영의 여러개의 작은 석회화를 동반하는 비교적 경계가 좋은 종괴가 발견되었다. 췌장관은 확장되어 있었고 췌장의 미부는 위축된 소견을 보였다. 악성 종양 의진하에 Whipple's procedure가 시행되었다.

절제된 췌장의 단면상 두부에 5×3.5 cm크기의 비교적 경계가 좋고 분위상인 짙은 황색의 고형성 종괴가 관찰되었다. 섬유성 간질을 보였으며 출혈이나 괴사는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 종괴는 십이지장벽에 유착되어 있었고 췌장관은 약간 확장되어 있었으나 총담도관은 이상소견을 보이지 않았다.

광학현미경상 종양은 다각형의 종양세포들로 구성되어었고 이들은 섬유성 기질 매체에 소(nest), 육주(trabecular), 혹은 리본형태로 배열되어 있었다. 종양 세포들은 특징적으로 투명한 코말상 세포질을 가졌고 이들은 작고 둥근 공포들로 구성되어 있었다(Fig. 2). 종양세포의 핵은 둥글거나 타원형이었고 대부분

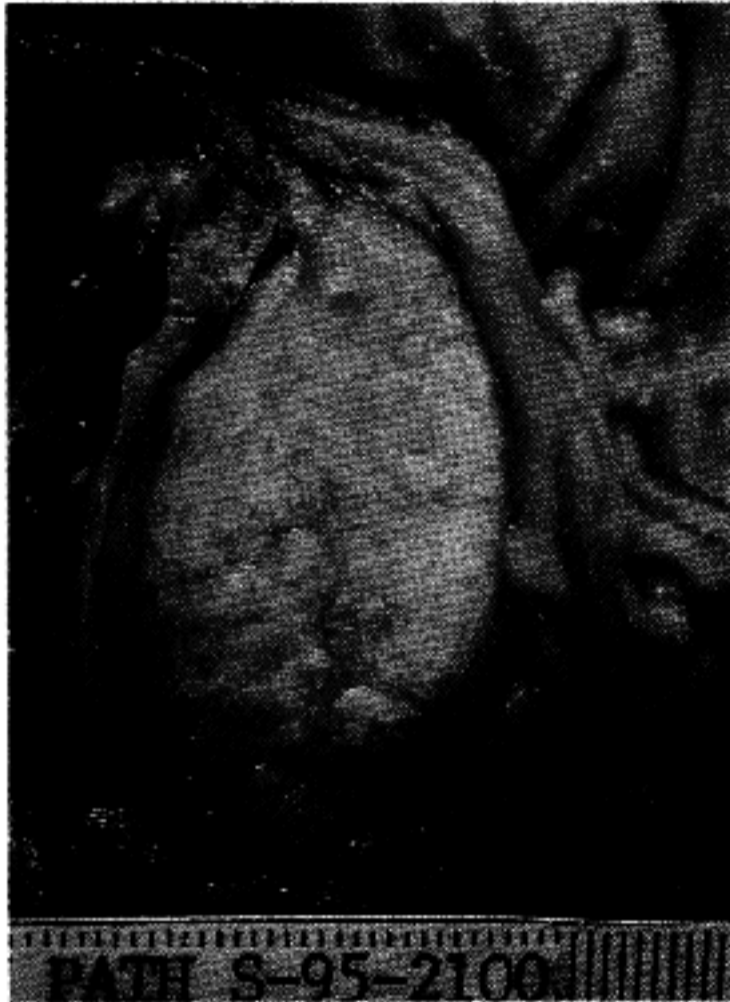


Fig. 1. The pancreatic mass showing variable sized tumor nests with golden-yellow color and thick fibrous stroma.

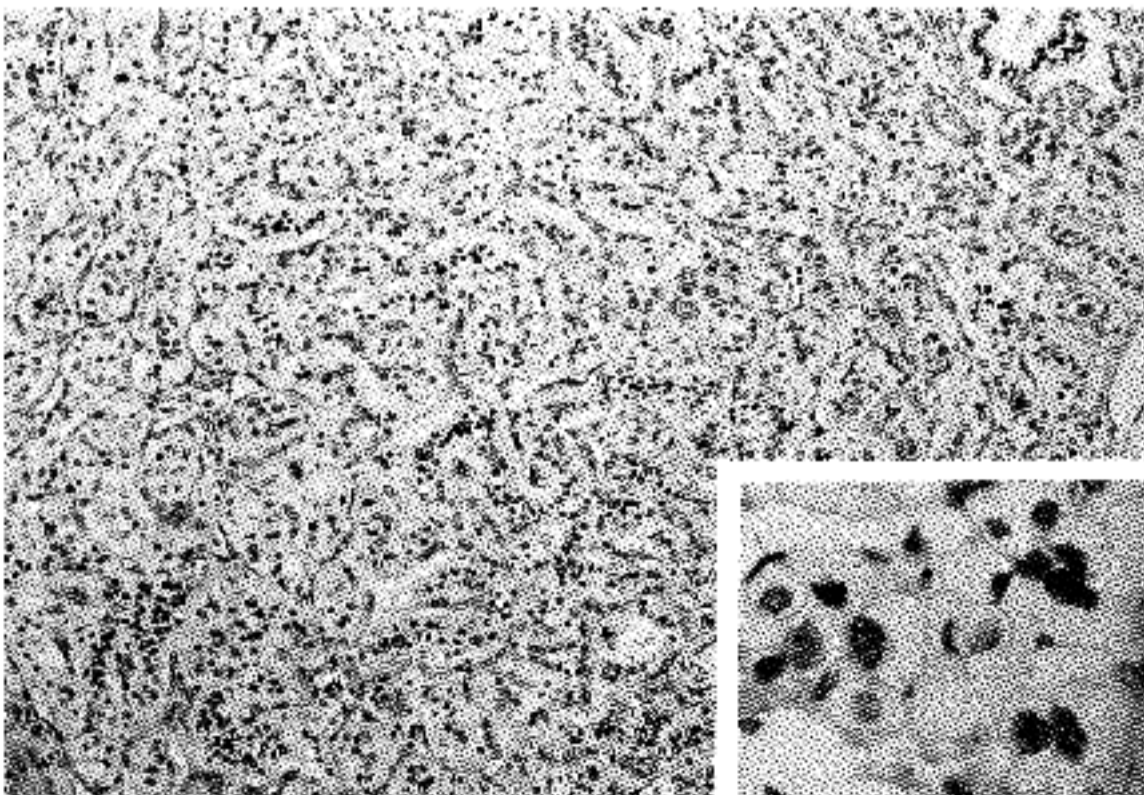


Fig. 2. Cords and trabeculae of tumor cells having clear cytoplasm and small round or oval nuclei. The clear cytoplasm contain numerous small round vacuoles(Inset).

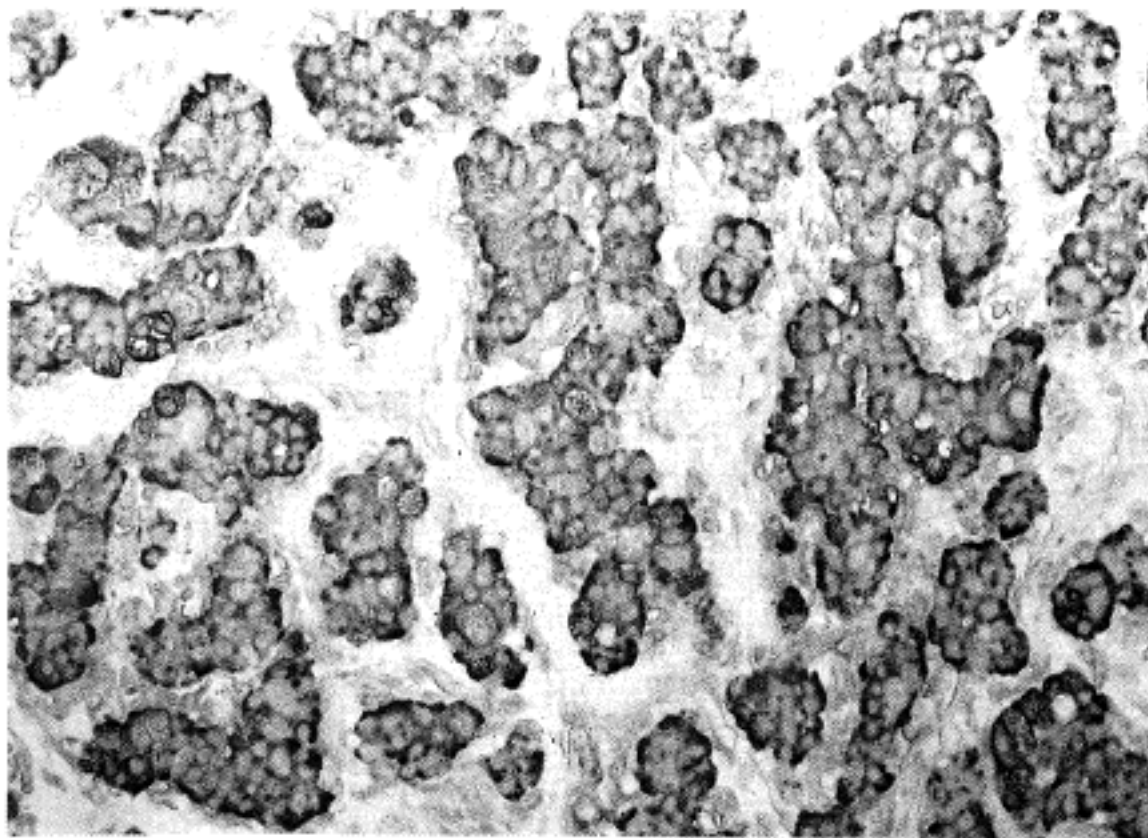


Fig. 3. Strong reactivity for chromogranin(PAP, $\times 200$).

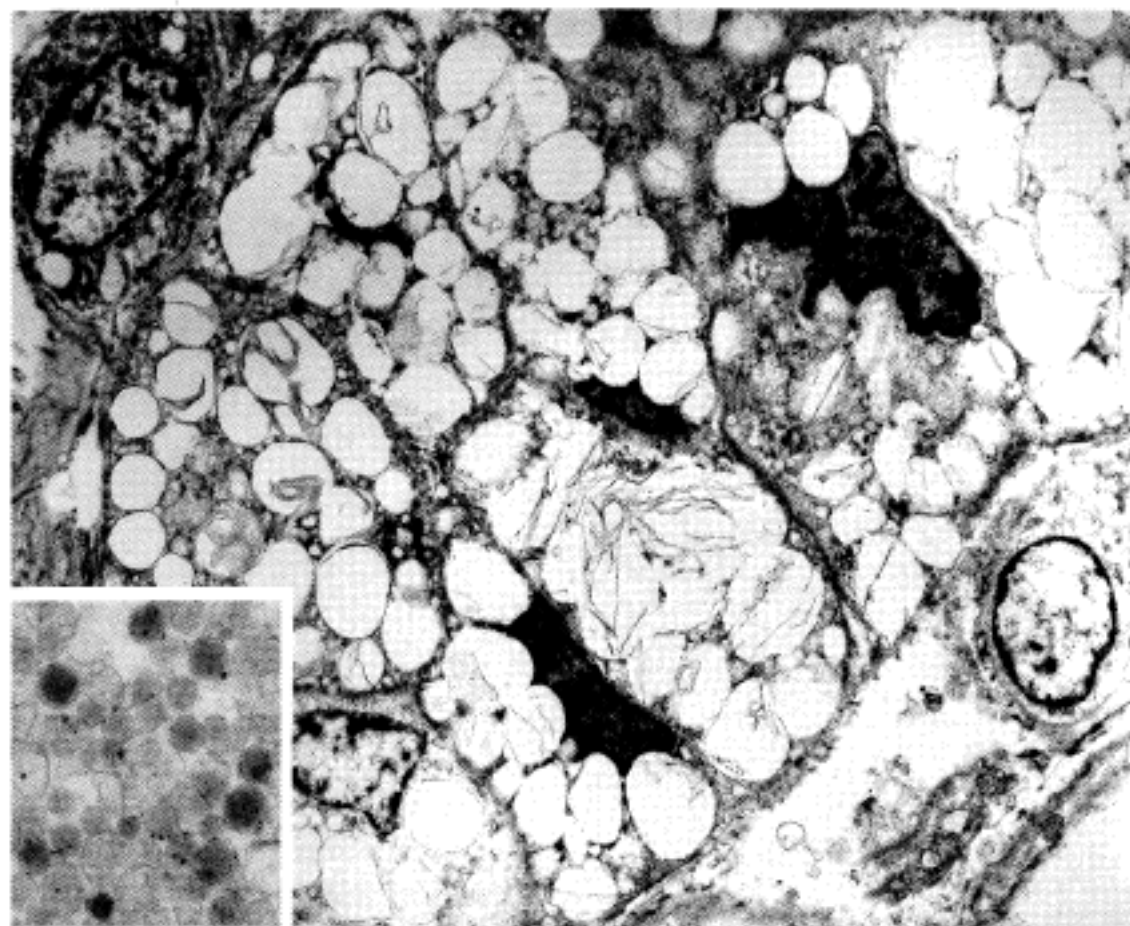


Fig. 4. The tumor cells contain numerous intracytoplasmic lipid vacuoles. Note intracytoplasmic endosecretory granules (Inset). ($\times 2,500$, inset: $\times 15,000$)

균일했으나 일부 세포소나 개개로 흩어진 세포들은 심한 다형성을 보이기도 했다. 다수의 핵들은 세포질내의 투명한 공포들에 의해 밀리거나 찌그러져 별처럼 보이기도 했다. 핵소체들은 거의 안보였으나 소수의 세포에서 작게 보이기도 했다. 세포분열은 거의 관찰되지 않았다. 종양내에서 작은 모세혈관들

의 풍부한 증식과 섬유성 기질내의 혈관, 림프관, 그리고 신경주위의 림프관내 종양세포들의 침윤을 관찰할 수 있었고, 일부에서 석회화와 골형성을 볼 수 있었다. 또한 종양은 십이지장의 근층을 침윤하고 있었다. 종양세포들은 chromogranin에 강양성이었고(Fig. 3), somatostatin과 glucagon에 약하게 양성인

었다. S-100 단백질과 insulin에는 음성이었다.

포르말린에 고정된 조직으로 시행한 전자현미경 소견상 종양세포들은 둥글거나 다각형으로 풍부한 세포질내에 다수의 지질 공포를 포함하고 있었기 때문에 핵이 밀려 있었다(Fig. 4). 막으로 둘러싸인 중심성 전자밀도가 높거나 중등도의 둥근 신경내분비성 과립들이 관찰되었고 이 과립들의 크기는 111~297 nm 사이였다. 세포질내 당원과립들은 부분적으로 산재해 있었으나 뚜렷하지 않았다. 다른 세포질내 소기관들은 수가 적었고 일부에선 중간체사들이 관찰되기도 했다. 종양세포의 핵들은 이형염색질을 가지며 일부에선 작고 뚜렷한 핵소체를 보이기도 했다. 세포간 접합부는 소수 있었으나 뚜렷하지 않았고, 얇은 모세혈관들이 종양소 주위에서 보였다. 효소원 과립을 포함하는 선방 분화는 관찰되지 않았다.

고 찰

췌장의 도세포 종양은 인구 10만명당 1명 이하의 유병율을 보이는 매우 드문 종양으로서, 특징적인 임상적, 조직학적 소견과 함께 수술적 제거로 완치가 가능하고 악성이라 하더라도 예후가 매우 좋기 때문에 임상적, 병리학적으로 관심의 대상이 되고 있다¹⁻³. 일반적으로 도세포 종양은 호르몬을 분비하여 임상증상을 유발하는 기능성 도세포 종양과 호르몬의 분비가 없어 이로 인한 임상증상없이 췌장의 종괴만으로 진단이 이루어지는 비기능성 도세포 종양으로 구분할 수 있다⁵. 기능성 도세포 종양은 분비하는 호르몬의 종류에 따라 insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, VIPoma 등으로 명명하며 이에 따라 각각의 특징적인 임상양상이 나타난다⁶. 조직학적으로는 도세포 종양을 고형성-수질성 형태(solid-medullary pattern), 육주형태(trabecular pattern), 그리고 선구조 형태(glandular pattern)로 나눌 수 있다⁴⁻⁶. 면역조직화학적으로 chromogranin, NSE, synaptophysin 등의 신경내분비성 표지자에 양성반응을 보이고, 전자현미경 소견상 세포질내에 막에 의해 둘러싸인 전자밀도가 높은 과립들이 다수 존재한다¹⁻⁶. 위에 열거한 임상적, 병리학적 소견으로 대부분 진단에 어려움이 없다. 그러나 이러한 특징적인 조직학적 소견 외에 여러가지 변형이 드물게 보고되고 있다. 도세포 종양 중에서 종양세포의 대부분이 특징적으로 투명한 세포질을 보이는 투명세포 도세포종의 경우는 매우 드문 현상으로 보고된 예가 극히 드물다. 문헌 고찰상 1983년 Guarda등⁴에 의해 보고된 1

예가 있었다.

투명세포는 도세포 종양외에 췌장의 전이성 신세포암종과 부신피질암종, 원발성 투명세포 암종, 선방세포 암종, 투명세포 육종이나 악성 흑색종 등 다수의 상피성 및 비상피성 종양에서 나타날 수 있기 때문에 투명세포 도세포 종양은 이들 여러 종양과의 감별이 필요하다⁷. 전이성 신세포암종이나 부신피질 암종은 대부분 진단 당시 신장이나 부신에 원발종양이 존재하거나 원발종양을 제거한 과거력이 있다. 또한 전자현미경 소견상 신세포암종의 경우 투명세포는 세포질내에 다량의 당원과립과 소량의 지방공포로 이루어져 있고 부신피질암종의 경우는 지방공포, 라이소솜, 미토콘드리아와 당원과립으로 이루어져 있으며 두 종양 모두 신경내분비성 과립은 없다^{4,7}. 따라서 이들 종양은 신경내분비성 표지자에 음성이며, 이러한 임상소견과 면역조직화학 및 전자현미경적 소견으로 투명세포암종과는 감별이 가능하다.

Guarda등⁴이 보고한 투명세포 도세포종양은 췌장 실질의 종괴와 함께 췌장실질 밖에 다수의 종괴가 따로 떨어져서 존재하였으며 이때 췌장실질의 종괴는 조직학적으로 통상의 도세포 종양과 유사하였으나 췌장외의 전이성 결절은 종양세포의 대부분이 투명세포로 구성되어 있어 이것이 췌장종괴의 전이인지 다른 부위의 원발종양이 전이한 결절인지 구별이 어려웠던 예였다. VIP 와 substance-P에 대한 면역조직화학적 검사에 양성하였고, 전자현미경 소견상 종양세포의 세포질내에 막에 둘러싸인 신경내분비성 과립이 특징적으로 관찰되었다. 또한 다량의 크고 작은 지방공포에 의해 핵이 눌러있고 세포는 부풀어 있었으며 소량의 당원성 과립도 관찰되어 주로 지방공포에 의해 투명세포화한 도세포 종양임을 확인할 수 있었다.

본 증례의 경우 췌장 두부의 실질에 국한된 단일 종괴로서 십이지장벽을 침윤한 것 외에 다른 전이성 결절은 없었다. 췌장 실질의 종괴는 대부분 충실성이었고 부분적으로 육주형 또는 리본형태를 보였으며 또한 특징적으로 종양세포의 대부분이 투명세포로 구성되어 있었다. 광학현미경 소견상 도세포 종양보다는 부신피질 암종이나 신세포 암종의 전이를 의심하였다. 그러나 신장이나 부신에 이상소견은 없었으며 이후 시행한 신경내분비 표지자인 chromogranin에 강양성이었고 glucagon과 somatostatin에 약하게 양성이었다. 전자현미경 소견에서 신경내분비성 과립이 관찰되어 도세포종양으로 확진하였다. 과립들은 신선조직에서 채취되지 않아 일부 변성을 나

타내었으나 insulinoma나 glucagonoma에서 보이는 특징적인 형태는 없었다. 전자 치밀도가 다양하고 크기가 111 nm에서 297 nm사이였으며 임상적으로 당뇨를 동반한 점으로보아 somatostatinoma라고 생각하였다. 본 예는 Guarda등⁴의 예와는 종괴의 임상적 및 조직학적, 면역조직화학적 표현양상이 약간 다르다. 그러나 두 예 모두 전자현미경소견상 종양세포가 주로 다량의 지방공포와 소량의 당원성 과립에 의해 투명하게 보인 점은 동일하였다.

결론적으로 췌장의 투명세포 도세포종양은 도세포종양의 매우 드문 유형으로서 세포질내 지방공포가 나타나는 원인은 일종의 세포변성으로 생각되나 이에 대해서는 앞으로 더많은 연구가 필요하고, 조직학적으로는 투명세포로 이루어진 다른 종양의 전이와 감별이 필요한데 이때 면역조직화학 염색과 전자현미경 검색이 꼭 필요하다.

참 고 문 헌

1. Higgins GA. Pancreatic islet cell tumors; Insulinoma,

gastrinoma, and glucagonoma. Surg Clin North Am 1979; 59: 131-41.

2. Moldow RE, Connelly RR. Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut. Gastroenterology 1968; 55: 677-86.

3. Kent III RB, van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. Ann Surg 1981; 193: 185-90.

4. Guarda LA, Silva EG, Ordonez NG, Mackay B, Ibanez ML. Clear cell islet cell tumor. Am J Clin Pathol 1983; 79: 512-7.

5. Kloppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. Path Res Pract 1988; 183: 155-68.

6. Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G. Pancreatic endocrine tumors: Immunocytochemical analysis of 125 tumors. Hum Pathol 1982; 13: 263-71.

7. Zamboni G, Pea M, Martigoni G, et al. Clear cell "Sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. Am J Surg Pathol 1996; 20: 722-30.