

□ 증 례 □

폐의 유상피성 혈관내피종 1예

경북대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실²,
경북대학교병원 호흡기센터³, 계명대학교 의과대학 병리학교실⁴

김관영¹, 김창호^{1,3}, 손지웅¹, 차승익¹, 채상철¹,
박재웅^{1,3}, 정태훈^{1,3}, 박태인², 권건영⁴

= Abstract =

A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma

Kwan Young Kim, M.D.¹, Chang Ho Kim, M.D.^{1,3}, Ji Wung Sohn, M.D.¹,
Seung Ick Cha, M.D.¹, Sang Chul Chae, M.D.¹, Jae Yong Park, M.D.^{1,3},
Tae Hoon Jung, M.D.^{1,3}, Tae-In Park, M.D.², Keun Yeung Kwon M.D.⁴

Department of ¹Internal Medicine, ²Pathology, College of Medicine, Kyungpook National University,

³Respiratory Center, Kyungpook National University Hospital

⁴Department of Pathology, College of Medicine, Kyemyung University, Taegu, Korea

Epithelioid hemangioendothelioma (EH) is a rare pulmonary vascular malignancy. Clinically, EH has been considered as an indolent, generally non-aggressive tumor. We report a case of EH which was confirmed by open lung biopsy.

A 34-year-old woman was admitted for further evaluation of multiple small (less than 2cm in size) nodules, incidentally detected on screening chest radiograph. The chest CT showed multiple, relatively well-margined, variable sized nodules at both whole lung. Transbronchial lung biopsy and transthoracic needle aspiration were nondiagnostic and open lung biopsy was performed from right middle lobe of lung. On light-microscopic examination, the nodules were composed of a poorly cellular hyaline core and a more cellular peripheral zone which extended into air space in a micropolypoid fashion and obliterated blood vessels. The tumor cells at the peripheral zone had intracytoplasmic vacuoles which suggested primitive, vascular differentiation. Immuno-histochemi-

Address for correspondence :

Chang Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital.

50 Samduk 2 Ga, Chung-ku, Taegu, 700-721, Korea.

Phone : 053-420-5537 Fax : 053-426-2046 E-mail : chkim@kyungpook.ac.kr

cal study revealed the cellular area which gave positive reaction to factor VIII-related antigen. She received no specific therapy after open lung biopsy and chest X-ray films had showed no change for about two years. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 691-696)

Key words : Epithelioid hemangioendothelioma, Lung.

서 론

폐의 유상피세포성 혈관내피종(epithelioid hemangioendothelioma, EH)은 내피세포에서 기원하는 악성도가 낮은 종양으로 주로 젊은 여자의 양쪽 폐에 다수의 결절로 나타난다¹. EH의 발생원인은 아직 밝혀져 있지 않으나 주로 40세 이하 여성에 호발하기 때문에 성호르몬이 관여할 것이라는 주장이 있다^{2,3}. EH는 매우 드문 원발성 폐종양으로 국내외적으로 보고가 드물다⁴. 저자들은 단순흉부사진상 다발성 결절로 내원하여 개흉술을 통한 조직검사로 확진된 EH 1

예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 강○표, 여자 34세.

주 소 : 단순흉부사진상의 다발성 결절

현병력 : 신체검사시 촬영한 단순흉부사진상 다발성 결절이 발견되어 본원을 방문하였다.

개인력 : 수년 전부터 요식업에 종사하고 있었고 흡연력이나 음주력은 없었다.

과거력 및 가족력 : 특이소견 없었음.

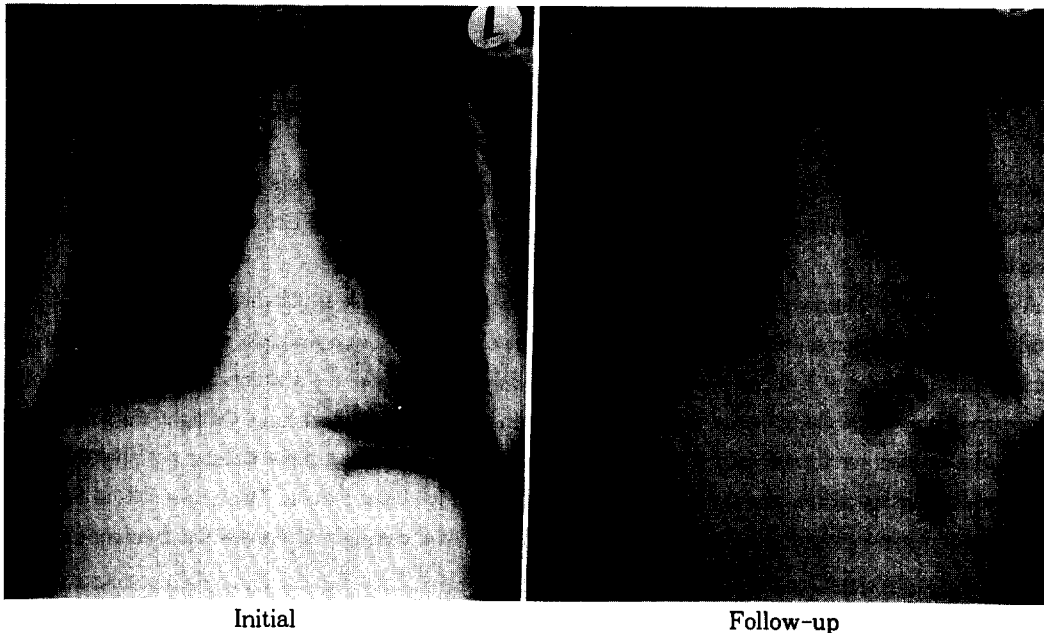


Fig. 1. Chest roentgenograms taken about 2 years apart. The chest films showed multiple, bilateral nodules at both whole lung and no change for about two years (A: initial film, B: follow-up film).

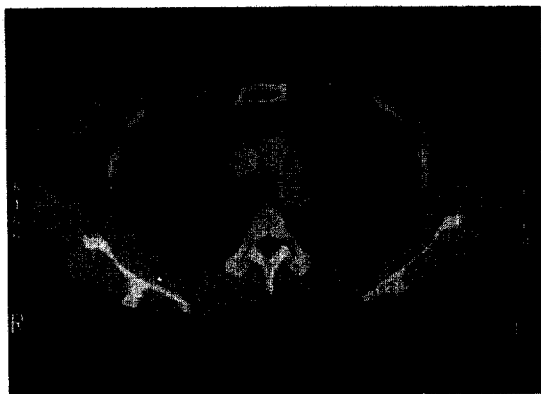


Fig. 2. The CT scan of the chest showing the presence of numerous small, well-defined pulmonary nodules.

이학적 소견 : 입원당시 활력징후는 혈압 112/70 mmHg, 맥박 65회/분, 체온 36.8℃, 호흡수는 22회/분이었고, 의식은 명료하였다. 흉부 시진 및 촉진상 이상소견은 없었고, 심장과 폐 청진상에도 특이소견은 없었다. 간종대는 없었고 유방, 사지에도 이상소견은 없었으며 촉진되는 림프절 종대도 없었다. 신경학적인 검사에도 특이소견은 없었다.

방사선 소견 : 단순흉부사진상 2cm 미만의 크기가 다양한 결절들이 양측 폐에 불규칙적으로 산재해 있었고 (Fig. 1), 흉부 전산화단층촬영 사진상 비교적 경계가 분명하고 크기가 다양한 결절들이 관찰되었다 (Fig. 2). 타장기 전이 또는 병발 부위 유무를 조사하기 위해 복부 및 골반 전산화단층촬영, 골스캔, 신장 및 갑상선의 초음파, 유방촬영을 시행하였으나 특이 소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 3,840/mm³ (중성구 65.1%, 임파구 23.4%, 단핵구 6%, 호산구 2.5%), 혈색소 14.3 g/dl, 혈소판 253,000/mm³였고 요검사, 간기능검사 및 기타 혈청 생화학 검사는 모두 정상범위였다. 동맥혈가스분석 검사상 (at room air) pH 7.391, PaO₂ 86 mmHg, PaCO₂ 41.5 mmHg, HCO₃⁻ 25.4 mmol, 산소포화도 95.2%로 정상범위였고 폐기능 검사상에도 환기장애 소견은 없

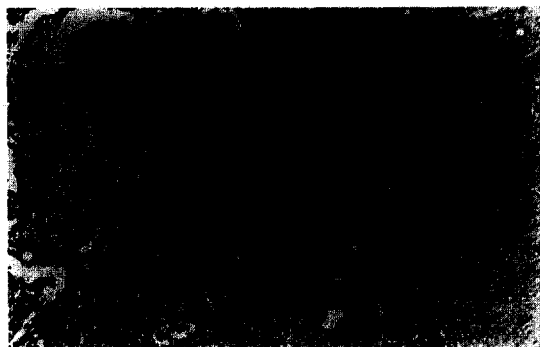


Fig. 3. The nodule shows central hyalinization and peripheral intra-alveolar buds. The peripheral intra-alveolar buds are more cellular and contain several cytoplasmic vacuoles (Hematoxylin & Eosin stain, × 100).

었다. 객담 항산균 도말 및 객담 세포진 검사는 각각 1회씩 실시하였으나 음성이었다. 기관지내시경 검사상 기관지내 병변은 없었고 경기관지폐생검과 경피적 폐침생검을 시행하였으나 진단적 단서가 없었다.

수술 및 병리조직학적 소견 : 조직학적 진단을 위해 개흉술을 시행하였다. 우중엽에서 폐기 절제술을 시행하였고 수술시 폐실질과 흉막하에 단단한 결절들이 촉진되었다. 육안적으로 생검표본은 4.5×3×1.5 cm 크기로 폐실질내에 직경 0.5 cm의 결절들이 3개가 있었으며 각각의 결절은 중심부가 황색을 띠고, 주변부는 연한 갈색이었다. 광학현미경검사상 폐실질과 흉막하에 다수의 결절들이 관찰되었는데, 결절의 중심부는 경화성(sclerotic) 또는 괴사성(necrotic) 변화를 보였고 석회화가 동반된 결절도 있었다. 결절의 경계부위는 주위의 폐포 내로 미소 용종상의 증식(micropolypoid growth)을 하면서 중심부에 비하여 세포충실도(cellularity)가 증가되어 있었다. 이와 같은 결절의 경계부위에 있는 증식성의 세포들은 세포질 내에 공포(vacuole)를 가지고 있었다 (Fig. 3). 면역조직화학검사상 종양세포들은 cytokeratin에 음성이었고, 제Ⅷ인자-관련 항원(factor Ⅷ-related antigen), CD34와 vimentin에 대해 양성반응을 보였다 (Fig.

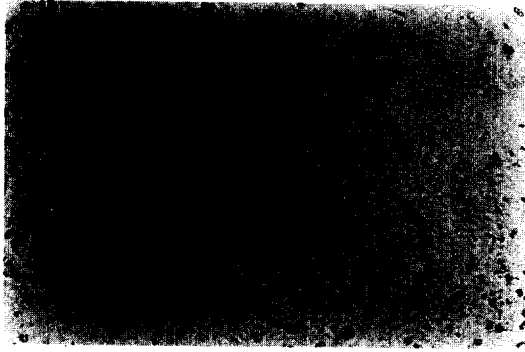


Fig. 4. Immunohistochemical staining for factor VIII-related antigen showed cytoplasmic positivity with accentuation around the circumference of the cytoplasmic vacuoles ($\times 100$).

4). 이와 같은 광학 현미경 소견을 근거로 EH로 진단하였다.

치료 및 경과 : 진단후 최근까지 약 2년간 특이치료 없이 외래에서 추적관찰 중이며 단순흉부사진상에도 결절의 크기의 변화가 없는 상태이다(Fig. 1).

고 찰

1975년 Dail과 Liebow⁵가 과거에 기술된 적이 없는 폐종양 20예를 보고하면서 이들 종양을 intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT)라고 명명하였는데 당시에는 IVBAT를 맥관성 파종 경향이 강한 세기관지-폐포종의 일종으로 생각하였다. 그러나 전자현미경검사와 제 VIII 인자-관련항원(factor VIII-related antigen)에 대한 면역조직화학적 방법이 진단에 이용된 이후 이 종양은 내피세포에서 기원하는 혈관종의 일종이라는 주장이 주류를 이루게 되었다^{6,7}. 1982년 Weiss와 Enzenger¹는 연부조직에서 IVBAT와 조직학적으로 유사한 종양 41예를 발표하고 이를 유상피세포성 혈관내피종이라고 명명하고 과거에 보고되었던 IVBAT 증례를 검토하여 EH와 동일한 종양임을 증명하였다.

EH는 약 80%가 여자에 생기고 발생연령은 7-76

세로 다양하며 약 50%는 40세 이하에서 발생한다⁸⁻¹⁰. 진단당시 대개 증상이 없으나 체중감소와 기침 등이 있을 수 있으며 이외에도 전신쇠약감, 호흡곤란, 흉통 등의 비특이적 호흡기 증상이 있는 경우도 있다^{2,10}. EH는 대부분 서서히 진행되지만 폐포 출혈과 같은 급성의 경과를 취하여 치명적인 경과를 보일 수도 있다⁸. 발생원인은 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나 EH가 여자에서 호발하는데 기인하여 성호르몬이 EH의 발생에 관여할 것이라는 주장이 있으나^{2,3}, Ohori 등¹¹은 5명의 EH 환자 가운데 1명에서만 17- β -estradiol 수용체가 확인할 수 있었다고 하며 따라서 EH와 성호르몬과의 연관성은 아직 규명되지 않았다.

방사선학적소견은 약 85%에서 양측성으로 다발성의 결절을 보이고 결절의 크기는 1-2cm이며 결절의 경계는 분명하거나 불분명하기도 하다^{9,12}. 다발성 결절은 흔히 전이성 폐암으로 오진될 수 있으나 추적 관찰시 결절의 크기의 변화가 미미하거나 없는 것이 특징이다. 본 증례도 진단 후 약 2년간의 추적 관찰기간 동안 결절 크기의 의미있는 변화가 없었다. 흉부전산화단층촬영상 단순흉부사진에서 보다 많은 결절들이 확인되는 경우가 흔하고, 종양의 석회화가 관찰될 수도 있는데 석회화는 세포 수가 적은 경화성의 결절 중심부에 위치한다¹². 흉막삼출과 폐문부 림프절 종대는 약 9%에서 관찰된다⁹. EH는 흉부 방사선사진상에 다발성의 소결절들이 발견되고 이들이 서서히 자라거나 크기가 변하지 않으며 석회화를 동반할 수 있는 육아종성 감염(granulomatous infection), 규폐증(silicosis), 석탄광부폐증(coal worker's pneumoconiosis), 다발성 폐 과오종(multiple pulmonary hamartoma), 연골종(chondroma), 평활근종(leiomyoma), 결절성 아밀로이드증(nodular amyloidosis), 초자양 육아종(hyalinizing granuloma) 등과의 감별진단이 필요하다¹².

검사실 소견 및 세포진 검사는 정상소견을 보이고, 경기관지폐생검 또는 경피적침흡인 등을 통해서 진단되는 경우는 극히 드물어^{2,9}, EH의 진단을 위해서는 개흉술이나 흉강경을 통한 조직검사가 필요하다. 병리

학적 소견은 육안적으로 비교적 경계가 분명한 소결절로 나타나고 석회화가 동반되기도 한다. 광학현미경검사상 유상피세포가 삭(cord), 주(column), 세포소(nest) 형태로 배열하면서 혼탁상태의 혈관통로를 보이거나, 간혹 적혈구를 포함하는 공포가 세포질 내에서 특징적으로 관찰되는데 이와 같은 공포는 원시적 혈관분화를 나타낸다¹³. 결절의 중심부는 세포수가 적은 초자양 형태이고 주변부는 세포수가 많으며 주위의 기도로 퍼져나가는 용종성 성장을 한다. 면역조직화학검사상 내피세포의 특이항원인 제Ⅷ 인자-관련 항원 및 CD34와 간엽조직 (mesenchyme)에 특이항원인 vimentin에 대한 양성반응을 관찰함으로써 EH의 진단이 가능하다^{1,2}. 특히 전자현미경검사상 관찰되는 Weibel-Palade body는 EH가 내피세포 기원임을 나타내는 확실한 증거가 되지만⁶ 본 증례에서는 전자현미경 검사를 실시하지 못하였다.

EH는 악성도가 낮은 종양으로 혈관종(hemangioma)과 맥관육종(angiosarcoma) 중간 정도의 예후를 가진다¹. 혈관종과 차이점은 EH는 성인에 잘 생기고, 피부나 표재성 연부조직에는 호발하지 않으며, 분화된 혈관형태를 취하지 않는 것이다. EH의 생존기간은 2-25년으로 다양하나 평균생존기간은 5-6년으로 임상증상, 말초 림프절 종대, 간 침범, 광범위한 혈관, 폐, 흉막의 침범 등은 불량한 예후를 암시한다^{9,14}.

1981년 Echevarria¹⁵는 EH의 전신적 발생을 처음 기술하였는데 이처럼 폐외에도 연부조직, 골, 간, 유방, 뇌, 뇌수막, 림프절 등에서 발생할 수 있고 진단 당시 대개는 한 개의 장기에 발생하나 여러 장기에 동시에 생길 수도 있다. 진단당시 다발성인 경우 전이에 의한 것인지 혹은 동시 다발성인지에 대해서는 논란이 많다. EH의 전이율은 원발병소에 따라 차이가 있으며 폐의 EH는 15%, 연부조직의 EH는 20%, 간의 EH는 25%이며, 전이되는 장기는 주로 림프절, 간, 폐 등이다^{1,8,13,14}. EH는 대부분 천천히 진행되지만 중국에는 침범한 장기를 파괴시켜 호흡부전²이나 간부전¹⁴으로 사망한다. 세포 분열지수 및 이형성(atypia) 또는 다형성(polymorphism)의 정도에 근

거한 조직학적인 악성도만으로 타 장기로의 전이를 예측할 수도 있으나² 악성도가 낮은 경우에도 전이여부에 대한 면밀한 조사가 필요하다¹³.

방사선요법 및 항암화학요법에 반응하지 않아 진행된 경우에는 효과가 있는 치료방법은 없으며¹. 본 증례도 종양에 대한 특이치료 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

요 약

건강검진시 촬영한 단순흉부사진에서 우연히 발견된 다발성 결절로 내원한 34세 여자 환자에서 개흉술을 통한 조직검사상 미분화 혈관분화를 보이고 면역조직화학염색상 제Ⅷ 인자-관련인자, CD34와 vimentin에 양성반응을 보여 EH로 확진 되었던 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982;50:970-81.
2. Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, Friedman PJ, Miyai K, Myer W, Patterson SD, Hammar SP. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer* 1983;51:452-64.
3. Sherman JL, Rykwaldner PJ, Tashkin DP. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:468-70.
4. 강경훈, 김용임, 한성구, 심영수, 함의근, 이상국, 이상숙. 폐의 유상피세포성 혈관내피종. *대한병리학회지* 1991;25:563-9.
5. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975;78:6a-7a.
6. Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML.

- Immunohistochemical identification of factor VIII-related antigen in the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105:628-9.
7. Bhagavan BS, Murthy MS, Dorfman HD, Eggleston JC. Intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT) : a low grade sclerosing epithelioid angiosarcoma of lung. *Am J Surg Pathol* 1982;6:41-52.
 8. Carter EJ, Bradburne RM, Jhung JW, Ettensohn DB. Alveolar hemorrhage with epithelioid hemangioendothelioma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:700-1.
 9. Ross GJ, Violi L, Friedman AC, Edmonds PR, Unger E. Intravascular bronchioloalveolar tumor : CT and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:240-3.
 10. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986;3: 259-87.
 11. Ohori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E, Colby TV. Estrogen and progesterone receptors in lymphangioleiomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the Lung. *Am J Clin Pathol* 1991;96:529-35.
 12. Luburich P, Ayuso MC, Picado C, Serra-Batlles J, Ramirez JF, Sole M. CT of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:562-5.
 13. Bollinger BK, Laskin WB, Knight CB. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple site involvement. *Cancer* 1994;73:610-5.
 14. Dietze O, Davies SE, Williams R, Portmann B. Malignant epithelioid haemangioendothelioma of the liver : a clinicopathological and histochemical study of 12 cases. *Histopathology* 1988;15:225-37.
 15. Echevarria RA. Angiogenic nature of 'intravascular bronchioloalveolar tumor.' *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:627-8.
-