

胎兒副腎의 소위 同所發生部位의 神經芽細胞腫(*In situ* Neuroblastoma)의 출현빈도 관찰

Incidence of so-called *in situ* Neuroblastoma in the Fetal Adrenals

서울大學校 醫科大學 病理學教室

池 堤 根·柳 材 馨

머 리 말

신경아세포종은 대부분 선천적인인에 의해 neural crest의 세포에서 유래하며 출생시 신생아에 있어서 이미 진행된 병으로 나타나 치명적인 결과를 초래할 수 있으며(Guin 등, 1969; Schneider 등, 1965), 또한 이 악성종양이 일정한 기간이 지나면 분화도가 더 좋은 종양(Cushing와 Wolbach, 1927; Fox 등, 1959; Guin 등, 1969; Haber 등, 1963; Hughes 등, 1974; Lanman, 1961; Makinnen, 1972; Kang, 1972) 심지어는 정상조직으로 성숙해 갈 뿐 아니라(Schwartz 등, 1967), 자율신경적 효과를 나타낼 수 있는 물질을 분비할 수 있는 흥미로운 종양이다(Guin 등, 1969). 특히 부신의 신경아세포종이 영아기 악성종양의 상당수를 차지한다는 것이 처음 Homer와 Wright(1910)에 의해 발표된 이래, 다른 저자들에 의해서 상당수의 예가 발표되었다(Evans 등, 1971; D'Angio 등, 1971; Hrabovsky 등, 1979; Wilson 등, 1974).

Beckwith와 Perrin(1963)은 이러한 신경아세포종의 조직발생학적면에 있어서 초기단계가 될 수 있는 incidental adrenal tumor를 관찰하였다. 이는 육안적으로 특별한 소견이 없으면서, 임상적인 증상을 가지는 신경아세포종의 세포와 구분이 되지 않는 신경아세포의 소결절이 부신에만 나타나는 것을 관찰하고 이를 "In situ neuroblastoma"라고 명명하여 처음 발표하였다.

In situ neuroblastoma가 악성신경아세포종보다 발생빈도가 높다는 것을 관찰하였고 이 in situ neuroblastoma의 대부분은 성숙되어 정상부신조직으로 되나 그렇지 못하면 악성신경아세포종으로 될 수 있다는 사실을 시사하였다.

저자들은 in situ neuroblastoma가 악성신경아세포종

으로 될 수 있다는 사실에 착안하여, 부검을 통하여 한국인 태아 및 신생아에서 이 in situ neuroblastoma의 빈도와 그 형태학적 특성을 관찰하였다.

재료 및 방법

저자들은 한국인 태아 및 신생아 부신의 in situ neuroblastoma의 발생빈도와 형태학적 관찰을 하고자 胎齡 12주에서 42주까지 정상 한국인 태아 100례와 생후 1주의 신생아 13례를 대상으로 검색하였다.

관찰방법은 부검으로 부신을 적출하고 그 증량을 측정 한 후 즉시 10% formalin에 24시간 고정 한 후 2mm의 두께로 연속절편(serial section)을 만들어 통상적인 표본제작 과정을 통하여 Hematoxylin & eosin염색을 하였다.

과우부신을 연속절편을 만들면 Fig. 1에서 보는 것 같이 되는데 이것으로 육안적 종양의 유무를 판정하였다.

In situ neuroblastoma의 존재유무의 판정은 대략 Beckwith와 Perrin의 진단기준(Table 1)을 따랐으며 현미경적으로 적어도 5개 이상의 신경아세포의 집합된 소결절이 3개 이상 나타나는 경우를 양성으로 하였다.

Table 1. Criteria of in situ neuroblastoma (after Beckwith & Perrin)

1. The lesions are distinct tumor nodules, composed of immature neural crest elements indistinguishable from those of typical malignant neuroblastoma.
2. Adequate sections demonstrating the lesions are available.
3. There is neither gross nor microscopic evidence of tumor elsewhere in the body.
4. The lesion is presumably detected only with the microscope.

본 논문의 요지는 1979年 10月 12日 제31차 대한병리학회 학술대회석상에서 발표되었음.

관찰성적

1. 육안적 소견

부신의 모양은 성인에 비해서 좌우에 따른 모양의 차이가 현저하지 않았으며 일반적으로 신장에 비해서 볼 때 그 비율이 성인보다 컸다.

절단면에서 보면 피질의 거의 대부분이 태아구역 (fetal zone)으로 되어 있으며 어두운 적색을 보였다. 태아수질조직은 대부분 인지할 수 없었다. 부신의 중앙부는 종종 심한 울혈내지 출혈을 나타내었다(Fig. 1).

2. 현미경적 소견

일반적으로 부신피질의 현미경소견은 상당히 일률적 이어서 그 두께의 2/3정도를 차지하는 태아구역 (fetal zone)이 있는데 이것을 구성하는 피질세포는 그 위에 있는 glomerulosa zone세포에 비해 크고 다각성일 뿐 아니라 세포질량이 풍부하고 호산성을 띄고있다 (Fig. 2).

또 태아피질 (fetal cortex)은 sinusoid의 확장과 울혈이 대부분 예에서 상당히 심했으며 경우에 따라 출혈 부위도 관찰되었다.

부신의 수질조직은 胎齡의 길고 짧음에 상관없이 대부분 예에서 인지되지 않으며 아주 드물게 국소적인 세포집단이 나타나는데 이것은 난원형의 세포로 구성되며 핵들은 둥글고 수포성이다.

부신피질의 여러부위에 약확대로보면 피막을 가지지 않는 임파구보다 큰 세포의 집단이 나타나는데 이것은 보통 10~20개의 세포로 구성되며 피질세포와 직접 접촉되어 있었다. 이와같은 미분화된 신경아세포소결절은 대부분 태아구역 (fetal zone)의 중앙부에서 나타나며 (Fig. 3 & 4) 소수에 있어서는 표재부 혹은 피막하에 모여 있음을 관찰하였다 (Fig. 5).

미분화 신경아세포는 전반적으로 난원형이며 그 크기가 작아 5 μ m 이내이며 세포질이 상당히 적고 핵은 농축된 염색질을 가지고 있다 (Fig. 6).

Beckwith와 Perrin(1963)에 의한 in situ neuroblastoma의 진단기준에 의해 관찰한 결과 胎齡별 발생빈도는 다음과 같다 (Table. 2).

胎齡 10주부터 15주사이의 태아 4례중 3례, 16주부터 20주 사이의 태아 26례중 14례, 21주부터 25주사이의 태아 24례중 11례, 26주부터 30주사이의 태아 21례중 10례, 31주부터 35주까지의 태아 14례중 3례, 胎齡 36주부터 42주 사이의 태아 11례중 1례에서 양성으로 나타났으며 생후 1주의 신생아 13례에서는 관찰되지

Table 2. Incidence of in situ neuroblastoma of the adrenal gland

Gestational age	Number of case	Number of in situ neuroblastoma
10 to 15 weeks	4	3(75%)
16 to 20 weeks	26	14(54%)
21 to 25 weeks	24	11(46%)
26 to 30 weeks	21	10(48%)
31 to 35 weeks	14	3(21%)
36 to 42 weeks	11	1(9%)
Postnatal 1 weeks	13	0(0%)
Total	113	42(37.2%)

않았다. 총 113례중 42례 즉 37.2%에서 in situ neuroblastoma를 관찰할 수 있었다.

胎齡별로 보면 16주에서 20주사이의 태아에서 54% (14/26), 가장 높은 빈도를 나타내고 생후 1주의 신생아에서는 관찰되지 않는 것을 미루어보아 태아에 있어서 in situ neuroblastoma의 상대발생빈도는 胎齡과 밀접한 관계가 있으며 胎齡이 증가할수록 감소되는 것을 볼 수 있었다.

고 안

Wells(1940)는 사산아의 부검에서 부신을 관찰하였을 때 육안적으로는 특기할 소견이 없었으나 현미경적 소견에서 부신피질에 비정상적으로 신경아세포가 많이 나타나는 것을 볼 수 있었고 이것은 대부분 정상조직으로 성숙하여 소실된다고 시사하였다.

Guin(1969)등은 이러한 신경아세포들이 그대로 계속 증식하여 출생시 치명적인 악성신경아세포종으로 나타날 수 있다고 보고하였다.

한편 Beckwith와 Perrin(1963)이 Wells(1940)가 관찰한 것과 동일한 신생아 혹은 영아의 부검에서 그 부신에 현미경적 크기의 신경아세포의 소결절을 관찰하고 "In situ neuroblastoma"라고 처음 명명하고 이것이 임상적증상을 가지는 신경아세포종으로 될 수 있음을 보고한 이래, in situ neuroblastoma의 발생빈도 및 의미에 대한 여러가지 논란이 있었다. 지금도 이러한 신경아세포의 소결절이 부신의 정상 태생학적 과정에서 나타난다는 견해도 있고 분명히 병적소견으로 임상적 증상을 가지는 신경아세포종의 발생과 밀접한 관계가 있다는 견해도 있다.

결론

저자들의 관찰기준은 Beckwith와 Perrin(1963)이 설정한 in situ neuroblastoma의 진단기준(Table 1)을 따랐으며 그 기준은 첫째, 악성신경아세포종의 세포와 구별이 되지 않는 미성숙한 neural crest의 세포로 구성된 종양 소결절이며, 둘째, 신경아세포의 소결절은 현미경적 크기라야 하고 셋째, 부신 이외의 어느 부위에 도 이와 관련된 병변이 없어야 되는 것으로 집약할 수 있다.

저자들이 검색한 총 113례 중 42례(37.2%)에서 in situ neuroblastoma를 관찰할 수 있었으며 胎齡 16주에서 20주까지의 태아에서 가장 높은 빈도를 나타내었으나 현재까지 in situ neuroblastoma의 상대발생빈도를 胎齡별로 관찰한 문헌이 없어 비교 검토할 수 없다.

신경아세포의 소결절이 성숙해가는 과정에 대한 기전은 아직도 알려지지 않은 점이 많으며 논쟁의 대상이 되고 있다.

Fox(1959) 등은 방사선조사에 의해 원시신경아세포가 성숙과정으로 유도되거나 또는 조성되는 것 같다고 말하고 있으며 이러한 사실을 근거로 Perez(1967) 등은 신경아세포종의 전이가 있더라도 적극적인 방사선치료를 할 것을 권장하고 있다. 반면 Wilkerman(1967)에 의하면 태생기 미분화세포의 발육과 분화는 그 주위조직에서 형성되는 세포외물질(extracellular substance) 즉 embryonal inducer의 영향을 받게 되는데 일단 분비되던 세포를 분화시켜 더욱 성숙한 세포로 유도할 능력이 있다고 하며 표적 세포(target cell)는 어느정도 성숙된 상태에서 더욱 더 감수성이 강하다고 한다.

Fox(1959), Haber(1963), Aterman(1970) 등 제학자들이 보고한 바와 같은 화학요법이나 방사선치료에 의한 종양세포의 성숙은 직접적인 영향이라고 하기보다는 간접적인 영향 즉 세포외물질(extracellular substance)의 분비를 자극하여 오는 결과라고 생각하는 견해가 많다.

또한 Chelmicka-schorr(1978) 등은 catecholaminergic neurons는 6-OH-Dopamine의 신경독성작용에 민감하며 이 6-OH-Dopamine이 catecholaminergic neuron에 흡수 축적되어 자가 독성화(autointoxication)에 의해 독성물질인 hydrogen peroxide, superoxide radical, hydroxyl radical 등에 의해 교감신경계에서 생기는 신경아세포종의 성장을 억제할 수 있다고 주장하였으며, Bodian(1963)은 비타민 B₁₂를 대량 투여하여 신경아세포종의 치료를 시도하였으나 비타민 B₁₂가 직접 관여하는 것 같지는 않다고 보았다. 그러나 무엇이 태생기의 신경아세포 결절을 성숙시키는 인자인지는 알려지지 않고 있으며 따라서 본검색에서 관찰된 소결절의 소장(消長)도 그 기전이 분명치 않다고 할 수 있다.

胎齡 12주부터 42주까지의 태아 100례와 생후 1주의 신생아 13례를 부검하여 얻은 부신을 10% formalin에 24시간 고정하여 2mm의 두께로 연속절편을 만들어 통상적인 표본제작법에 의해 Hematoxylin & eosin 염색을 하여 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 태아부신의 일반적 특징은 뚜렷한 태아구역(fetal zone)과 분명하지 않은 수질로 구성되어있으며 상당히 심한 출혈을 나타내었다.

2. In situ neuroblastoma에 나타나는 신경아세포의 소결절은 대부분 태아피질(fetal cortex)의 중앙부에서 관찰되었으나 소수에서는 표재부 혹은 피막하에서도 관찰되었다.

3. In situ neuroblastoma는 그 정도의 차이는 있으나 총 113례 중 42례(37.2%)에서 관찰되었고 그 상대발생 빈도는 胎齡과 밀접한 관계가 있으며 胎齡 16주에서 20주사이의 태아에서 가장 높은 출현빈도(54%)를 나타내다가 점차 감소하여 생후 1주의 신생아(13례)에서는 전혀 나타나지 않는 것을 보아 胎齡이 증가할수록 서서히 소멸되어 간다고 생각되었다.

4. 신경아세포소결절을 형성하는 세포는 원시적인 수질세포와 구별이 되었으며 부신수질의 성숙과정에 나타나는 정상 발생학적 현상은 아닌 것으로 생각되었다.

-ABSTRACT-

Incidence of so-called in situ Neuroblastoma in the Fetal Adrenals

Je G. Chi and Jae H. Yoo

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

Neuroblastic cell nests seen in infant adrenal gland are often called in situ neuroblastoma. The significance of these neuroblastic cell nests in adrenals of neonates is still in debate.

It has been the mainpoint of discussion whether these neuroblastic cell nests could develop into clinical neuroblastoma, and if so, what would be chance? It was our purpose to examine the fetal adrenal glands to determine the incidence of neuroblastic cell nests in varying gestational periods. A total 113 pairs of

adrenal from fetuses ranging from 10 to 42 weeks and 13 neonates within one week of age were removed at autopsy and serially sectioned.

The following results were obtained:

1. Neuroblastic cell nests were fairly commonly seen in fetal adrenal glands, being 37.2% in overall incidence.

2. The incidence of neuroblastic cell nests in fetal adrenals was remarkably different by different gestational periods. In general the earlier the gestational age, more often these cell nests were observed. Full term fetuses and neonates were almost completely devoid of neuroblastic cell nests in adrenal glands.

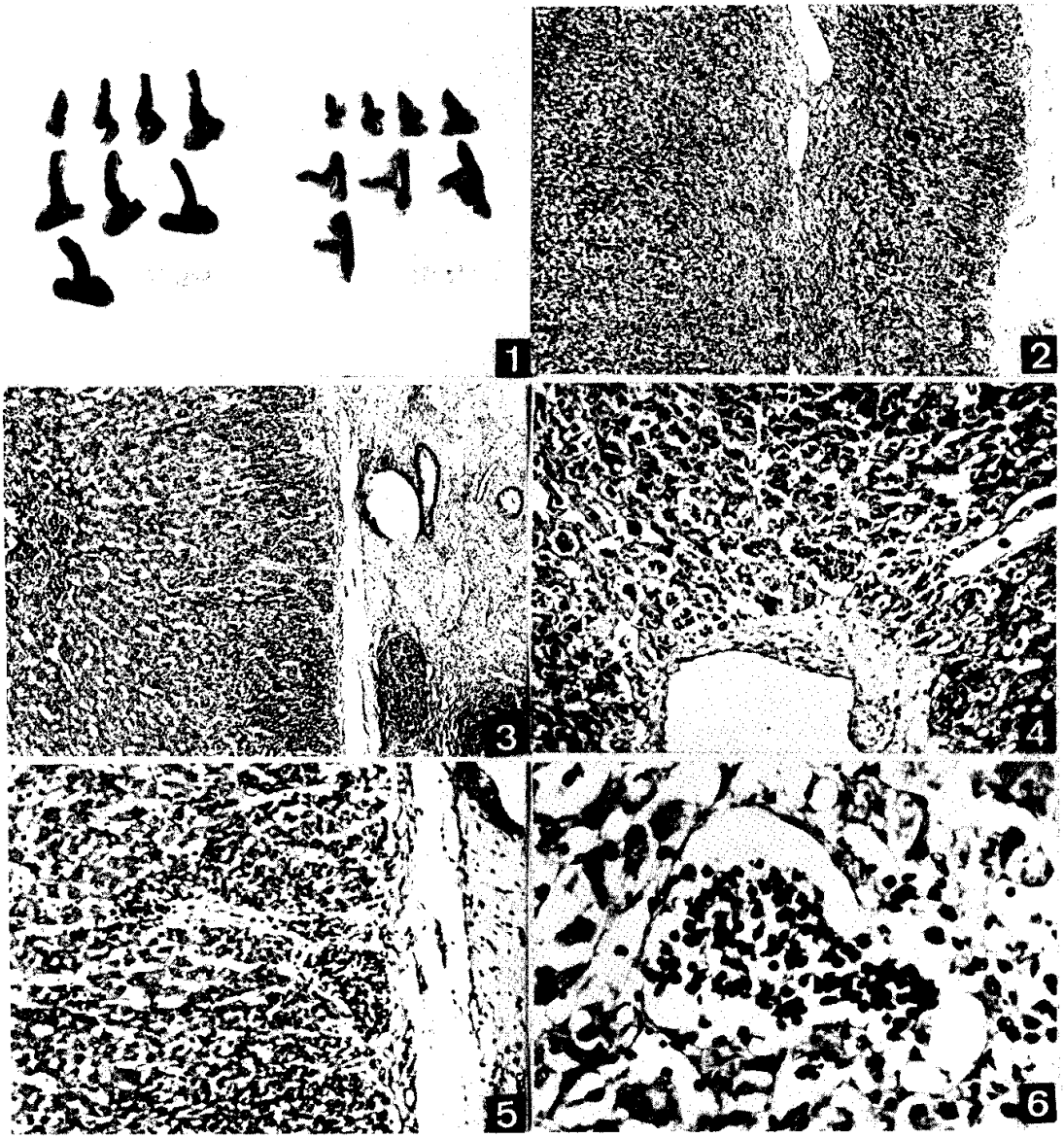
3. Although cytologically neuroblastic cell nests seen in this study are indistinguishable from clinical neuroblastoma, these cell nests showed a tendency of regression in terms of frequency of finding neuroblastic cell nests as fetal age advances.

4. Neuroblastic cell nests seen in fetal adrenal do not appear to be normal embryological phenomenon of adrenal medullary maturation.

REFERENCES

- Aterman, K. and Schedueller, E.F.: *Maturation of neuroblastoma to ganglioneuroma. Am. J. Dis. Child., 120:217, 1970.*
- Beckwith, J. B., and Perrin, E.V.: *In situ neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural crest tumors. Am. J. Path., 43:1089, 1963.*
- Bodian, M.: *An evaluation of its natural history and the effects of therapy, with particular reference to treatment by massive doses of vitamin B₁₂. Arch. Dis. Child., 38:606, 1963.*
- Chelmicka-Schorr, E., and Arnason B.G.: *Modulatory effect of the sympathetic nervous system on neuroblastoma tumor growth. Cancer Research, 38:1374, 1978.*
- Cushing, H., and Wolbach, S.B.: *The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma. Am. J. Path., 3:203, 1927.*
- D'Angio, G. J. Evans, A.E., et al.: *Special pattern of widespread neuroblastoma with favorable prognosis. Lancet, 1:1046, 1971.*
- Evans, A. E. D'Angio, G. F., et al.: *A proposed staging for children with neuroblastoma: Children's Cancer study group 1. Cancer, 374, 1971.*
- Fox, F., Jones, B., et al.: *Mature of sympathicoblastoma into ganglioneuroma. Cancer, 12:108, 1959.*
- Guin, G. H., Jones, B., et al.: *Incidental neuroblastoma in infants. Am. J. Path., 126, 1969.*
- Haber, S.L., and Bennington, J. L.: *Maturation of congenital extraadrenal neuroblastoma. Arch. Path., 76:121, 1963.*
- Hrabovsky, E. et al.: *Congenital intraspinal neuroblastoma. Am. J. Dis. Child., 133:173, 1979.*
- Hughes, M.B. Marsden, M.B., et al.: *Histologic pattern of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. Cancer, 34:1705, 1974.*
- Kang, S.K.: *Ganglioneuroma in the retroperitoneum. The official Journal of Research Institute of Medical Science of Korea, 4:39, 1972.*
- Lanman, J. T.: *The adrenal glands in the human fetus: An interpretation of its physiology and unusual Developmental pattern. Pediatrics, 140, 1961.*
- Mäkinen, J.: *Microscopic patterns as a guide to prognosis of neuroblastoma in childhood. Cancer, 29:1637, 1972.*
- Perez, C.A., Vietti, T., et al.: *Tumor of the sympathetic nervous system in children. Radiology, 88:730, 1967.*
- Schneider, K. M. Becker, J.M., et al.: *Neonatal neuroblastoma. Pediatrics, 359, 1965.*
- Schwartz, A. D., Lee, H., et al.: *Spontaneous regression of disseminated neuroblastoma. J. Pediatrics, 85:760, 1974.*
- Wells, H.G.: *Occurrence and significance of congenital malignant neoplasm. Arch. Path., 30:535, 1940.*
- Wilkerson, J.A.: *Role of embryonic induction in benign transformation of neuroblastomas, Cancer, 1335, 1967.*
- Wilson, K., Draper, G.J.: *Neuroblastoma, its natural history and prognosis: A study of 487 cases. British Medical J., 3:301, 1974.*

(Legend for figures are on page 44)



LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Serial sections of the adrenal. All the adrenals were examined grossly in this manner.
- Fig. 2.** Normal fetal adrenal gland showing prominent fetal zone beneath the glomerulosa zone. Note the medullary tissue is almost non-existent. ($\times 40$, H&E)
- Fig. 3.** Neuroblastic cell nests are located in deeper portion and subcapsular area. ($\times 40$, H&E)
- Fig. 4.** Neuroblastic cell nests in the deeper portion of fetal cortex are seen. ($\times 100$, H&E)
- Fig. 5.** Neuroblastic cell nest in the subcapsular area is present. ($\times 100$, H&E)
- Fig. 6.** The cell nest is composed of ovoid to spindle-shaped primitive neuroblastic cells which have plump hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm. The neuroblastic cell nest has no capsule and is surrounded by cortical cells. ($\times 450$, H&E)