

돼지의 과립막세포 종양

김형석¹ · 강상철² · 정지열¹ · 김현섭³ · 김대용⁴ · 김재훈^{1,*}

¹제주대학교 수의과대학, ²캠온 전임상 연구센터, ³행복한 농장, ⁴서울대학교 수의과대학
(게재승인: 2008년 6월 16일)

Granulosa cell tumor in a sow

Hyeong-Seok Kim¹, Sang-Chul Kang², Ji-Youl Jung¹, Hyun-Sup Kim³, Dae-Yong Kim⁴, Jae-Hoon Kim^{1,*}

¹College of Veterinary Medicine, Cheju National University, Jeju 690-756, Korea

²Preclinical Research Center, Chemon Inc., Yong-in 449-826, Korea

³Happy Farm, Gunsan 573-852, Korea

⁴College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Accepted: June 16, 2008)

Abstract : A two-year-old mixed breed sow was requested to the Veterinary Pathology Laboratory of Cheju National University with a clinical signs of severe abdominal pain and sudden death. Grossly, there was severe hemorrhage in abdominal cavity. Most of internal parenchymas and subcutaneous muscle showed severe pale discoloration. Both ovaries were enlarged with oval to round protruding multilobular masses and dark red in color. And they were firm and contained multiple small cysts in their cut surface. Histopathologically, numerous neoplastic granulosa cells had spherical-to-oval, hyperchromatic nuclei and scant eosinophilic cytoplasm were distributed with follicular pattern in ovarian masses. And the typical Call-Exner bodies, distinctive microcavities, were observed in the center of small neoplastic follicles. Based on the gross and histopathologic findings, this case was diagnosed as granulosa cell tumor. In our best knowledge, this is believed to be the first report of granulosa cell tumor in a sow in Korea.

Key words : Call-Exner bodies, granulosa cell tumor, ovary, sow

서 론

WHO의 분류 기준에 따르면 동물에 있어서 난소 원 발 종양은 상피 유래 종양, 성기삭간질종양(sex cord-stromal tumors), 배아세포종양(germ cell tumors) 및 간질종양(mesenchymal tumors)의 4가지로 구분된다 [7]. 성기삭간질종양은 난소를 구성하고 있는 과립막세포(granulosa cells), 난포막 세포(theca cells), 이들 세포의 황체화 산물 및 섬유세포에서 유래하는 종양으로서 위의 한가지 세포로 구성되거나 때로 여러 가지 세포들이 혼재되는 경우도 있다 [7, 8]. 병리조직학적으로 성기삭간질종양은 과립막세포종(granulosa cell tumors: GCT), 난포막세포종(theca cell tumors), 간질성세포종(interstitial

cell tumors) 또는 황체종(luteoma) 등의 3가지 형태로 세분되어 진다. 이 중 GCT가 가장 일반적인 성기삭간질종양이며 불규칙하게 증식된 과립막세포들을 방추형 세포의 지지기질에 의해 구획되는 형태로 구성되고, 수컷의 고환에서 발생하는 버팀세포 종양(Sertoli cell tumors)과 매우 유사하다 [8].

동물에서 GCT는 암말과 암소에서 주로 발생하고 개에서는 상피성 종양 다음으로 발생하지만 다른 동물에서는 흔하지 않은 것으로 알려져 있다 [7, 8]. 국내에서는 12세령 요크셔테리어 개에서 GCT가 보고된 바 있으나 [13], 다른 동물에서의 발생 보고는 없는 상황이다. 본 논문에서는 육안적, 병리조직학적 검사를 통하여 암돼지에서 과립막세포 종양이 확인되었기에 이를 보고하고자 한다.

*Corresponding author: Jae-Hoon Kim

College of Veterinary Medicine, Cheju National University, Jeju 690-756, Korea
[Tel: +82-64-754-3387, Fax: +82-64-702-9920, E-mail: kimjhoon@cheju.ac.kr]

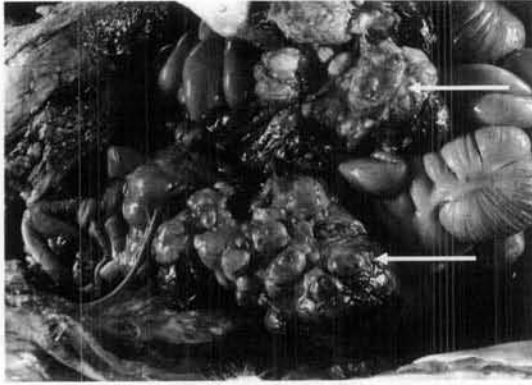


Fig. 1. Severe hemorrhages in abdominal cavity and bilateral multilobular ovarian masses (arrows).

증 례

2005년 2월 15일 충남 예산의 모돈 120두 규모의 돼지 농장에서 2산차 2년령의 암돼지(렌드레이스 × 요크셔)가 임신이 되어 있지 않은 상태에서 심한 복부통증을 나타내다 갑자기 폐사하여 지역동물병원에 의뢰되었다. 임상수의사에 의해 부검이 실시되었으며, 큰 종괴가 있던 양측 난소의 정확한 진단을 위하여 포르말린에 고정된 난소 및 난관이 제주대학교 수의과대학 병리학 교실에 의뢰되었다.

부검 당시 복부는 다소 팽만되어 있었으며, 복강 내에는 다량의 용혈피가 들어 있었다. 피하 근육 및 내부 실질장기는 담색조로 매우 창백하였다. 양측 난소에는 원형 또는 타원형의 외부로 돌출된 다엽성의 담적색 종괴들이 무수히 매몰되어 현저하게 종창되어 있었다(Fig. 1). 오른쪽의 난소 종괴는 21 × 19 × 14 cm 크기로 무게는 2,550 g에 달하였으며, 왼쪽의 난소 종괴는 10 × 12 × 11 cm 크기로 무게는 1,300 g이었다. 양측 난소 종괴 모두 피막에 의해 잘 둘러싸여 있었으며 경도는 단단하고, 원형 또는 타원형의 종류가 견고하게 매몰되어 있었다. 종괴의 단면 절개 시 중심부에는 암적색의 유약한 동공이 다수 형성되어 있고, 그 주위로 자적색의 띠를 두르고 있었다. 종괴의 변연부에는 유백색 또는 유황색의 원형 또는 타원형 종류들이 무수히 매몰되어 있었으며, 유백색의 결합조직에 의해 잘 구획되어 있었다(Fig. 2). 또한 단면상의 종괴 곳곳에는 직경 수 mm에 달하는 다량의 낭포들이 무수히 형성되어 있었다.

병리조직학적 검사를 위하여 양측의 난소와 난관을 10% 중성 완충 포르말린에 고정하였다. 일반적인 조직 처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매하고 2~3 μm 두께로 조직절편을 제작하여 hematoxylin-eosin(H&E) 염색을 하

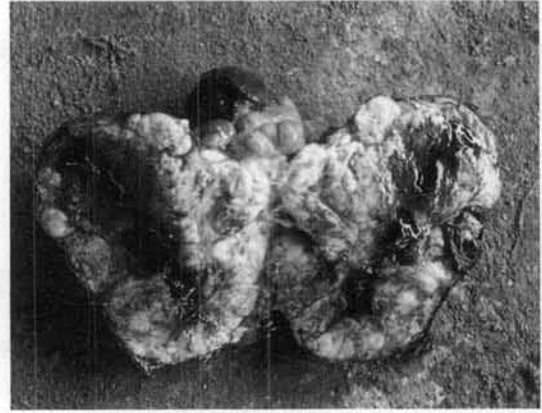


Fig. 2. Note multilobular yellowish white masses in the ovary of sow.

였다. 면역조직화학 염색을 위하여 난소와 난관 파라핀 조직을 4 μm 두께로 절편을 제작하여 silane 코팅 슬라이드에 부착시키고 탈파라핀 후 Streptavidin-biotin peroxidase 방법으로 면역염색을 수행하였다. 1차 항체로는 과립막세포에 염색이 되는 anti-human 단클론항체(CD99; Dako, Denmark)를 1 : 50 비율로 희석하여 사용하였고 발색제로 DAB를 사용하였다. 대조군으로서 정상적인 돼지의 난소 조직에 대한 염색도 병행하였다.

병리조직학적 소견으로 양측 난소는 중등도의 사후변화가 진행되어 있었으나 증식된 종양세포들로 인하여 정상적인 난소 구조물을 확인할 수 없었다. 종괴의 중심은 광범위한 괴사와 출혈이 진행되어 있었으며, 변연부에는 증식된 종양세포들이 집적되어 크고 작은 소포(follicular pattern)를 형성하고 이 들 소포는 결합조직에 의해 잘 구획되어 있었다(Fig. 3). 소포들은 기저부로부터 과립막 세포와 유사한 종양세포들이 여러 층으로 배열하고 있었으며 중심부에는 원형 또는 불규칙한 형태의 작은 빈 공간을 함유하고 있었다. 소포를 구성하고 있는 종양세포들은 원형 또는 난원형으로 뚜렷한 핵소체를 가지는 크로마틴에 농염된 핵과 빈약한 호산성의 세포질을 가지고 있었다. 종양세포들은 비교적 균일한 형태를 나타내고 있어 핵 또는 세포의 대소부동은 매우 미약하였다. 일부 작은 소포에서는 중심부가 비어 있거나 호산성의 균질 무구조한 물질을 함유하고 있는 작은 공동(microcavities)인 Call-Exner bodies를 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 일부 종양세포들로 구성된 소포 내에는 호염성에 농염되는 미네랄 침착 부위도 관찰되었다. 또한 종양세포들의 주변 조직으로의 침습성 성장이나 혈관 또는 림프관에서 종양세포의 색전(emboli)은 관찰할 수 없었다. 의뢰된 좌우 난관에서는 별다른 병리조직학적 병변을 확인할 수 없었다. CD99 단클론항체를 이용한

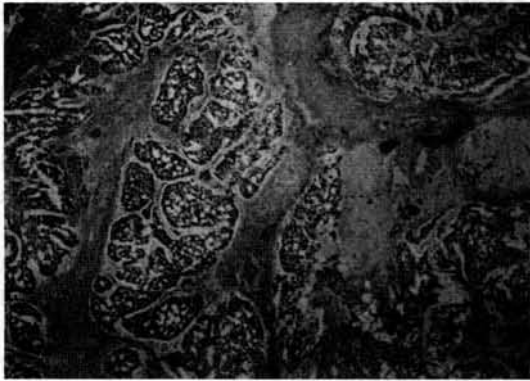


Fig. 3. Follicular patterns of neoplastic granulose cells surrounded by fibrous connective tissues. H&E, ×40.

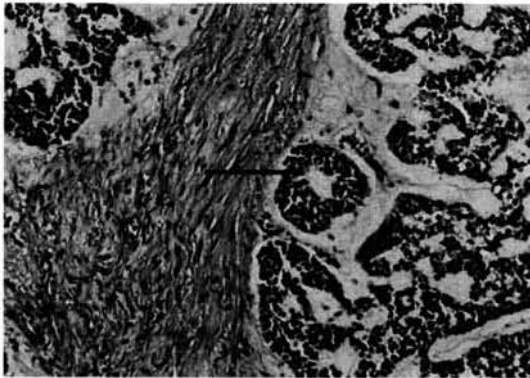


Fig. 4. Granulosa cell tumor with central Call-Exner body (arrow) in a packed tumor cells. H&E, ×200.

면역조직화학염색을 실시하였으나 정상 돼지 난소 및 종양 조직에서 뚜렷한 양성 반응은 관찰하지 못하였다.

고 찰

충남 예산에서 의뢰된 2년령 암돼지의 난소 및 난관에 대한 육안검사 및 병리조직학적검사 결과 본 예는 GCT로 최종진단 되었다.

사람의 경우 난소종양은 난소상피세포에서 유래하는 종양이 대부분을 차지하고, 성기삭간질종양은 전체 난소종양의 약 5%를 차지하는 드문 종양이다 [1, 2]. 그러나 동물에서는 상피 또는 배아세포 유래 종양에 비하여 성기삭간질종양이 월등히 많이 발생하고 있는 편이다 [7, 8]. 특히 말, 소 및 개에서 GCT가 성기삭간질종양 중에서 가장 많은 비율을 차지하고 있다. 그러나 고양이와 돼지에서는 극히 드물게 보고되고 있다. Akkermans와 van Beusekom [4]은 총 1,445두의 돼지 자성생식기를 검

사한 결과 11두의 자궁 및 1두의 질에서 종양이 검출되었으나, 56두의 난소에서는 종양 유사 병변 만이 관찰되었으며 결합조직, 혈관 및 과립막세포가 혼재되어 있어 정확한 조직학적 분류는 하지 못한 바 있다. 본 예의 경우 좌우측 난소에 종괴가 형성되어 있어 GCT뿐만 아니라 난포막세포종, 황체종, 혈종, 기형종, 농양 및 난소상피유래 종양 등을 감별진단에 포함시켰다. 난포막세포종은 방추형의 세포로 구성되고 황체종의 경우 지방을 많이 함유하는 풍부한 세포질은 가지는데 반하여, 본 종양 예는 대부분의 구성 세포가 구형 또는 난원형이며 세포질이 매우 빈약한 특징을 나타내었을 뿐만 아니라 작은 소포의 중심부에 GCT의 특징적인 Call-Exner Body도 확인되어 최종 GCT로 진단할 수 있었다. 병리조직학적으로 GCT는 과립막세포의 종양성 변화에 따른 과증식을 특징으로 하기 때문에 정상적인 과립막세포의 증식과 구분되어야 한다. 원시난포를 구성하는 단층의 과립막세포가 다층으로 변화하는 과립막세포의 증식은 발정전기에서 배란 전까지 주로 FSH에 의해 발생하지만 세포의 형태학적 변화는 동반되지 않는다 [6]. 그러나 GCT의 경우 과색소성의 핵과 호산성의 빈약한 세포질을 가지는 종양세포로 구성되며, 종양 소포의 중심부에 Call-Exner Bodies가 관찰되는 특징을 가진다 [2, 7, 8, 11]. 국내에서 사람의 경우 난소종괴를 수집하여 검사한 결과 종괴의 크기에 따라서 대체로 평균 직경이 7.2 cm 이하인 경우 비종양성, 9.4 cm의 경우 양성종양, 14.3 cm의 경우 악성종양으로 구분되어 짐을 보고한 바 있다 [1]. 본 돼지 증례의 경우 왼쪽 난소 종괴에 비하여 오른쪽 난소 종괴가 월등히 커서 21×19×14 cm에 달하였으나, 조직학적으로는 양성 종양으로 판명되었다.

GCT를 가지고 있는 동물에서 공통적인 임상증상으로 복부 팽만 및 통증, estrogen 과잉증, 남성화, 지속적인 무발정 등이 나타난다 [7, 8, 13]. 특히 암말에서는 수컷과 같은 행동을 하거나 폭력적인 성향을 보이기도 하고, 처녀우에서는 유선의 비대와 함께 초유와 같은 물질을 분비하기도 한다 [10, 12]. 동물에서 GCT는 대개의 경우 양성이지만, 말, 소 및 개에서 악성 GCT가 보고된 바 있다 [8, 11, 13]. 종양세포는 혈류를 통하여 주변 림프절로 전이되거나, 다른 복강 장기로 이식성 전이를 나타내기도 한다. 복강 내에 형성된 GCT가 파열되어 복강 출혈이 발생한 예는 흔하지 않지만 사람을 비롯하여 소와 말에서 보고되었다 [1, 9]. 본 돼지 예의 경우 복부 팽만 증상을 보이다가 갑자기 폐사하였으며, 부검 시 복강 내에 다량의 응혈괴가 존재하였고 내부장기의 대부분이 창백하였던 것으로 보아 GCT의 파열에 따른 복강 출혈이 직접적인 폐사 요인인 것으로 사료된다.

최근 인의 분야뿐만 아니라 동물에서도 GCT의 조직

학적 분류 및 내분비학적 특성을 파악하기 위하여 여러 가지 다양한 종양표지자(tumor marker)에 대한 항체를 이용한 면역조직화학염색 기법이 개 및 말의 GCT에 적용되고 있는 실정이다 [3, 5]. 본 증례의 경우 병리조직학적 검사를 통하여 GCT로 진단되었기 때문에 사람의 난소 과립막 세포에 특이성을 가지는 CD99 단클론항체를 이용하여 면역조직화학 염색 기법을 적용하여 보았으나, 본 종양을 구성하고 있는 과립막세포 뿐만 아니라 난소의 간질부분의 섬유세포들에도 갈색의 발색반응을 나타내었다. 따라서 CD99와 같은 anti-human 단클론항체는 돼지 조직에 적용되지 않음을 확인할 수 있었다.

말이나 소와 같이 고가의 경제동물에서 GCT가 발생한 경우에는 종양 발생 난소 부위, 개체의 연령 등을 고려하여 외과적인 종양 적출술을 실시하고 있으며 예후도 좋은 것으로 보고되고 있다 [10, 12]. 그러나 돼지와 같이 체지방이 발달한 동물에서는 외과적인 처치를 함에 있어 많은 제약이 따르고 또한 경제적인 측면에서도 큰 효용이 없는 실정이다. 다른 경제 동물이나 애완동물에 비하여 생존연령이 상대적으로 낮은 돼지에서는 자연 발생 종양의 빈도가 매우 낮은 편이다. 본 논문에서 모돈에서 발생한 난소의 GCT의 병리학적 소견을 국내 최초로 보고하는 바이다.

결 론

2산차 2년령의 암퇘지가 심한 복부통증을 호소하다 갑자기 폐사하여 부검 후 검사 의뢰되었다. 육안소견 및 병리조직학적검사 결과 양측 난소의 다낭포성 종괴 형성, 과립막세포의 현저한 증식, 소포내 Call-Exner bodies의 형성 등의 특징을 토대로 과립막세포 종양으로 진단되었다. 과립막세포 종양은 암말, 암소, 암개, 사람 등에서 보고된 바 있으나 암퇘지에서는 본 증례가 국내에서 최초인 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 바이오그린 21 사업(과제번호: 20070401034009)의 지원에 의해 이루어진 것이며, 지원에 감사 드립니다.

참고문헌

1. 김병선, 이치중, 성영미, 홍서유. 난소종양의 조직병리학적 및 임상 고찰. 대한산부인과학회지 1991, 34, 81-90.
2. 정해련, 고승권, 한지영, 송은섭, 박지현, 이건영, 황성욱, 임문환, 이병익, 이우영. 과립막세포종 5예. 대한산부인과학회지 2004, 47, 212-219.
3. Akihara Y, Shimoyama Y, Kawasaki K, Komine M, Hirayama K, Kagawa Y, Omachi T, Matsuda K, Okamoto M, Kadosawa T, Taniyama H. Immunohistochemical evaluation of canine ovarian tumors. J Vet Med Sci 2007, 69, 703-708.
4. Akkermans JP, van Beusekom WJ. Tumors and tumor-like lesions in the genitalia of sows. Vet Q 1984, 6, 90-96.
5. Ellenberger C, Bartmann CP, Hoppen HO, Kratzsch J, Aupperle H, Klug E, Schoon D, Schoon HA. Histomorphological and immunohistochemical characterization of equine granulosa cell tumours. J Comp Pathol 2007, 136, 167-176.
6. Fuller PJ, Chu S. Signalling pathways in the molecular pathogenesis of ovarian granulosa cell tumours. Trends Endocrinol Metab 2004, 15, 122-128.
7. Kennedy PC, Cullen JM, Edwards JF, Goldschmidt MH, Larsen S, Munson L, Nielsen S. Histological Classification of Tumors of the Genital System of Domestic Animals. 2nd series. Vol. IV. pp. 24-28, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1998.
8. MacLachlan NJ, Kennedy PC. Tumors of the genital systems. In: Meuten DJ (ed.). Tumors in Domestic Animals. 4th ed. pp. 550-553, Iowa State University Press, Ames, 2002.
9. Masseur I, Fecteau G, Desrochers A, Francoz D, Lanthier I, Vaillancourt D. Hemoperitoneum caused by the rupture of a granulosa cell tumor in a Holstein heifer. Can Vet J 2004, 45, 504-506.
10. Maurice KT. Diagnosis and surgical removal of a granulosa-theca cell tumor in a mare. Can Vet J 2005, 46, 644-646.
11. Patrick DJ, Kiupel M, Gerber V, Carr EA. Malignant granulosa-theca cell tumor in a two-year-old miniature horse. J Vet Diagn Invest 2003, 15, 60-63.
12. Plourde V, Martineau R, Harvey D. Surgical removal of a granulosa cell tumor from a heifer. Can Vet J 1984, 25, 12-13.
13. Sung JH, Yoo JH, Kang BT, Park C, Jung DI, Park JI, Park HM. Granulosa cell tumor of ovary in a Yorkshire terrier dog. J Vet Clin 2007, 24, 38-41.