

절치신경 기원의 신경 섬유종: 증례보고와 면역조직화학적 연구

전효상, 손대일, 김성곤, 박혜림**, 이동근*, 조병욱, 조남성***, 박영주***

한림대학교 성심병원 치과학교실 구강악안면외과

한림대학교 성심병원 치과학교실 교정과*

한림대학교 성심병원 병리과**

한림대학교 강남성심병원 구강악안면외과***

Solitary Neurofibroma of the incisive nerve: A case report and immunohistochemical study

Hyo-sang Jeon, Dai-il Son, Seong-Gon Kim, Hye-Rim Park**,
Dong-Geun Lee*, Byoung-Ouck Cho, Nam-Sung Cho***, Young-Joo
Park***

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Sacred heart hospital, Hallym
University

Dept. of Orthodontics, Sacred heart hospital, Hallym University*

Dept. of Pathology, Sacred heart hospital, Hallym University**

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Kangnam sacred heart hospital,
Hallym University***

Address correspondence and reprint requests to Dr. Cho BO:

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Sacred Heart Hospital, Hallym University

#896, Pyungchon-Dong, Dongan-Gu, Anyang-city, Kyungki-do,
431-070, Korea

Tel: 82-31-380-3873

Fax: 82-31-380-1900

Abstract

The neurofibroma in oral cavity is typically associated with neurofibromatosis. The solitary neurofibroma is commonly observed in skin. It is relatively rare in oral cavity and usually observed in the tongue, buccal mucosa, and vestibule. The rare types of solitary neurofibromas have been reported as a case report and they were in the inferior alveolar nerve, infratemporal fossa, maxilla, and palatal gingiva. In our hospital, the presented case was the first case as reported as solitary neurofibroma in the oral cavity. The prognosis after excision and the review of literatures were presented.

key words : neurofibroma, neurofibromatosis, oral cavity

I. 서론

구강 내에서 발생하는 신경섬유종(neurofibroma)은 전형적으로 신경섬유종증(neurofibromatosis)과 연관되어진다.¹ 독립된 병소로서의 신경섬유종(solitary neurofibroma)은 피부에서 흔히 발견되며² 구강 내에서는 비교적 드물게 발병하며 혀, 협점막, 구강전정등에서 발견된다.¹ 매우 드문형태의 구강 내 병소로 하치조신경,^{3,4} 하측두와,⁵ 상악골,⁶ 구개점막⁷에서 발생한 증례가 보고되었다. 본 논문에서 보여지는 병소는 구강내 신경섬유종으로 본 교실에서 처음 경험한 증례로서 solitary neurofibroma가 일본에서도 비교적 드문 것으로 보고되었다.⁸ 하지만 미국에서는 다소 높은 빈도로 발생하는 것으로 보고된 것을 감안하면(ref) 이환율은 인종에 따라 다른 것으로 생각되어진다. 따라서, 절치신경 기원의 본 증례와 그 면역조직화학적 검사의 결과를 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

II. 증례보고

2002년 1월 17일 55세의 여자환자가 구개점막의 종창을 주소로 본원에 전원되어 방문하였다(Fig.1). 발병 시기는 20년 전이었으며 개인치과의원에서 치근단 낭종으로 진단 받았었다. 그곳에서 병소의 흡인을 여러 번 시행했으며 환자는 흡인이 시행됐을 때 종창이 감소되었으나 완전히 가라앉지는 않았으며 여러 번 다시 종창이 발생하였다고 진술하였다. 건전한 구개점막으로 싸여진 종물은 구강 내에서 뭉뚱하게 튀어나온 양상을 보여줬다(Fig.1). 병소의 촉진시 동통은 호소하지 않았고, 어떤 부위에서는 과동성(fluctuation)이 감지되었다. 컴퓨터단층촬영을 시행한 결과 거대 연조직 종물이 구개에서 관찰되었고, 비구개관이 넓어져있는 것을 관찰하였다(Fig.2). 골 흡수나 변위는 관찰되지 않았다. 임상적으로는 치성기원의 낭종 또는 양성종양으로 잠정진단 내려졌다. 구내절개를 통해 수술을 시행하였는데, 이때 종물 내부로 함입되어있는 절치신경을 관찰할 수 있었고, 절치신경관 내에 있는 절치신경은 보존하였다. 하방의 구개골은 비교적 건전한 상태를 보였으며 술후 병소가 제거된 부위는 바셀린 거즈와 splint로 보호하였다. 술후 치료는 통상의 방법으로 시행하였으며, splint는 적출한 부위의 자극을 방지하기 위하여 술 후 4주 동안 장착 되었다. 병소의 정확한 진단을 위하여 조직병리학적 검사를 시행하여 신경섬유종으로 확진하였다. 술전 방사선 사진과 병소의 위치로 보아 절치신경 기원의 신경섬유종일 가능성이 높았으나

신경관 내에 위치하고 있는 절치신경의 절체가 기술적으로 어렵고 병소가 20년동안 서서히 자라왔으며 현재 환자의 나이가 55세임을 감안하여 추가적인 처치는 유보하고 계속 추적조사하기로 하였다.

현미경 사진 상에서 병소는 미세한 결합조직으로 둘러싸인 물결모양의 핵으로 이루어진 방추형 세포가 관찰되었다(Fig.3). 신경섬유종증에 대한 평가를 위해 전신적인 검사를 시행하였으나, 여타의 비정상적 사항이나 친족과의 연관성은 관찰되지 않았다.

다음의 방법으로 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 인체에서 기원한 S100, CD-34, CD-56의 단백질의 아미노기 말단을 mapping한 단백질을 쥐에 주입하여 얻은 단클론 항체를 실험에 이용하였는데, S100, CD-34는 Ventna사(Tuscon, AZ, USA)에서 CD-56은 ZYmed(Sanfrancisco, LA, USA)에서 구입하였다. 4 μ m 두께의 절편을 제작하여 면역조직화학적 염색을 Universal LSAB + kitds (DAKO, Glostrup, Denmark) 으로 시행하였고, 이후 과정은 제조자의 지침서를 따랐다. 면역조직화학적 염색이 끝난 시편은 Mayer hematoxylin으로 counterstaining 하였다. 본 병소는 S-100과 CD-34에 양성임을 보여주었다 (Fig.4a,b). 그러나 CD-56에 대하여는 음성임을 보여주었다 (Fig.4c).

본 환자의 23개월간의 추적조사 결과 비구개관은 여전히 넓어진 상태로 있었으나 특별한 재발 소견은 보이지 않았으며 구개점막은 잘 치유된 상태로 유지되었다.(Fig.5a.b)

Ⅲ. 고찰

신경섬유종은 대개 신경섬유종증으로 나타나며, 이 경우 유전적인 소인을 보이는 경우가 대부분이다. 인종적으로는 백인에서 많이 나타나고 황인종은 비교적 드문 편이다. 독립적인 신경섬유종은 서서히 성장하는 연조직종양으로 동통과 무관하게 성장하며 그 크기는 다양하다. 또한 그 유전적인 배경은 별로 알려진 바가 없으며 이는 신경섬유종증과는 다른 병발기전을 가지는 것으로 생각되고 있다. 이전 연구에 따르면 양성 신경초 종양의 대략 45%가량이 두경부 영역에 위치하며 이중 10% 미만에서 구강 내에 위치하였다.⁹ 신경섬유종의 증례에서 성비가 2:1로 여성이 좀더 많았으며, 대부분의 환자들은 20대와 30대였다.¹⁰ 신경섬유종증의 경우 다발성으로 발병하며, 호발부는 피부이다

임상적인 특징만으로 질환을 감별하는 것은 쉽지 않다. 특히 본 증례와 같

은 구개부 종창을 주소로하는 병변은 매우 많다. 따라서 주된 감별은 조직검사로 이루어져야 하며, 조직검사로도 애매한 경우에는 면역화학검사가 보조적으로 사용될 수 있다.

먼저 감별해야 하는 질환으로 구개부에 양성 종양 중에서 가장 흔히 관찰되는 타액선 기원의 종양에 대한 고려를 먼저 하여야 한다. 소타액선의 종양은 모든 타액선 종양의 25%를 차지하며 종종 단단하며 무증상적, 그리고 단독 병소의 성향을 나타내는 것을 보면¹¹ 본 증례와 유사한 성격을 띠었다. 가장 흔한 타액선 종양인 다형성 선종(pleomorphic adenoma)은 모든 소타액선 종양 중 50%를 차지하며 무통적이며, 느린 성장과 단단한 종물의 특성을 나타냄으로써 감별진단으로 고려되어야 한다.¹² 그리고 좀더 중요한 사실은 다형성 선종과 관련된 소타액선의 가장 흔한 병발 위치는 구개라는 점이다.¹³ 하지만, 다형성 선종의 경우 조직병리학적으로 본 병소와 쉽게 감별이 되고 20년 이상 장기적으로 자라는 경우는 드물다.

타액선 조직을 제외하고 구개부에서 점막하 종괴(submucosal lump)가 일어날 수 있는 조직의 종류에는 신경조직, 결합조직 그리고 림프조직 등이 있다. 구개부 종괴 중에서 외상성 섬유종(traumatic fibroma)도 보철물과 연관되어 발생할 수 있으나 본 증례의 경우 보철물은 존재하지 않았기에 이에 대한 가능성을 배제할 수 있었다. 과립세포종과와 지방종(lipoma)과 같은 다른 결합조직 병소들은 명확한 진단을 위해 거론될 수 있다. 이와같은 질환도 조직병리학적으로 감별이 가능한 데, 본 증례에서는 과립세포종의 현미경적 주 특징인 빈번한 위상피성 증식(pseudoepithelomatous hyperplasia)과 지방종의 임상특징인 황색의 점막하 종괴는 관찰되지 않았다.¹¹

고려할 만한 또 다른 병소로 임파종(lymphoma)을 생각할 수 있는데, 구강 내에서는 non-Hodgkin's lymphoma가 Hodgkin's lymphoma보다 발생에 있어서 더욱 빈번하고 전신에 걸쳐서 넓게 재발되며 구강 내에서는 구개가 두 번째로 흔한 병발 장소이다. 경구개의 임파성 증식 병소라면 bonafide lymphoma를 고려해 볼 수 있다.¹¹ 하지만 이러한 병변들도 조직병리학적으로 감별이 가능하고 20년 이상 장기적으로 존재하는 경우는 거의 없다.

또 다른 감별진단 가능한 병소로는 타액선의 악성종양이 있다. 선양 낭종성 암종은 비교적 드문 느린 성장을 하는 악성종양이고, 재발성 경향이 있으며 주로 타액선에서 발생하지만, 구개 또한 빈발하는 장소이다.¹⁴ 특히 본 병소의 임상적 특징은 어느 정도까지는 선양 낭종성 암종을 연상할 수 있다. 점액상피암종(mucoepidermoid carcinoma)는 소타액선에선 꽤 흔하고 등급에 따라 느린 성장과 궤양을 동반하지 않을 수도 있다. 또한 polymorphous

low-grade adenocarcinoma가 주로 노년층에서 소타액선에 가장 흔하게 나타난다.¹² 다형성 저급 선암은 단단하고, 거상된 양상으로 껍질이 없는 침윤성 종창으로 나타난다. 선 세포 암종은 꽤 드문 악성 타액선 신생물이며, 느리게 성장하는 종물로써 껍질은 거의 발생하지 않는다.¹⁵ 그런데 이들 타액선 기원의 악성종양의 경우 상기 기원의 암종이므로 본 증례와 같은 결합조직 기원의 암종과는 감별이 가능하다.

조직병리학적으로 감별이 어려운 질환으로는 단독 섬유성 종양(solitary fibrous tumor)이며, 이것은 *localized fibrous mesothelioma* 또는 *submesothelial fibroma* 라고 알려져 있다. 이는 늑막외에서나 복막외에서 기원할 수 있는 드문 방추 세포종양(spindle cell neoplasm)으로 두경부 영역에서는 드물게 발생한다.¹⁶ 부드럽고 물결치는 모양의 핵이 주로 보여지는 병소는 신경초종(schwannoma)나 신경섬유종(neurofibroma)과 같은 신경돌기와 비슷하다. 그러나 일반적으로는 조직 형태학적 특징에서 신경섬유종과는 다르므로 이것이 감별진단에 도움을 준다. 감별이 어려운 형태에서는 면역화학법을 이용하여야 한다.

면역조직화학적 염색은 신경성 종양의 특징에 대한 기준을 정하는 데에 유용하게 사용되어져 왔다.¹⁷ 예를 들자면, CD34 면역 반응은 단독 섬유성 종양에서 지속적으로 나타난다.¹⁸ 그러나 신경섬유종은 단독 섬유성 종양과는 달리 S-100에 대해 강한 양성을 보인다. 신경섬유종에서 CD34에 양성인 것은 어느 정도 범위 내에서 다양성을 보인다.¹⁹ 그리고 이러한 특징은 진단에 유용하게 도움을 준다. 신경세포의 부착분자(N-CAM)인 CD56은 악성 신경초종(malignant schwannoma)에서 강하고 지속적인 면역반응을 자아내는 또 다른 신경 항원 표시자(neural antigenic marker)이고 양성 신경초종(benign schwannoma)에서 유용한 염색이다.¹⁹ 모든 신경기원의 양성종양은 S-100에 대해서 면역양성 이고 이번 증례에서 S-100 단백질에 대해 중등도의 면역반응을 나타냈던 것은 조직학적 진단과 종양의 양성적 특성을 뒷받침 해준다. 본 증례에서는 S-100, CD-34에 양성을 보였고, CD-56에 음성을 보였다. 따라서 본 증례는 신경섬유종으로 진단되었다 (Fig. 4). 만약 S-100과 CD-56에 양성을 보이고 CD-34에 음성을 보였다면 양성 신경초종으로 진단이 되었을 것이고, S-100, CD-56에 음성을 보이고 CD-34에 양성을 보였다면 단독 섬유성 종양으로 진단되었을 것이다.

신경섬유종증의 경우 특별한 치료법이 없는 것과는 대조적으로 독립적인 신경섬유종증의 경우 국소적인 절제술이 주된 치료법이며 이 경우 재발은 거의 없는 것으로 보고되어 있다. 술후 예후에 있어서 신경초종과 신경섬유종

의 감별은 매우 중요하다. 왜냐하면 신경초종의 악성 변이는 극도로 드물고²⁰ 반면에 신경섬유종의 악성변위는 신경섬유종증 환자의 5-16%에서 발생한다고 보고 되었기 때문이다. 하지만, 악성변이는 신경섬유종증에 국한된 현상이고 독립된 신경섬유종의 악성변이는 아직 보고 되지 않았다.²¹ 본 증례의 경우 술후 추적조사가 중요하였는 데, 그 이유는 비대된 형태로 관찰된 절치신경관 내에 위치하고 있는 신경이 종양으로 변이될 가능성 때문이었다. 하지만 술후 23개월까지 재발이 관찰되지 않았으며 양호한 치유상태를 유지하였다. 추가적인 추적조사는 계속되어야겠으나 Ellis 등의 보고²²에 의하면 독립된 신경섬유종의 경우 재발이 관찰되지 않았다고 보고하고 있으므로 재발의 가능성은 매우 낮은 것으로 사료된다.

IV. 참고문헌

1. Regezi JA, Sciubba JJ: Oral pathology, Clinical pathologic correlations. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1999, p204
2. Enzinger FM, Weiss SW: Soft tissue tumors. St. Louis, MO, Mosby, 1995, p843
3. Apostolidis C, Anterriotis D, Rapidis AD, Angelopoulos AP: Solitary intraosseous neurofibroma of the inferior alveolar nerve: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:232-5.
4. Ueda M, Suzuki H, Kaneda T: Solitary intraosseous neurofibroma of the mandible: report of a case. Nagoya J Med Sci 1993;55:97-101
5. Papageorge MB, Doku HC, Lis R: Solitary neurofibroma of the mandible and infratemporal fossa in a young child. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:407-11.
6. Skouteris CA, Sotereanos GC: Solitary neurofibroma of the maxilla: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 1988;46:701-5.
7. Shimoyama T, Kato T, Nasu D, Kaneko T, Horie N, Ide F: Solitary neurofibroma of the oral mucosa: a previously undescribed variant of neurofibroma. J Oral Sci 2002;44:59-63
8. Nagahata S, Takagi S, Nishijima K. Neurofibroma of the tongue: a case report. Acta Med Okayama 1983;37:269-72
9. Das Gupta TK, Brasfield RD, Strong EW, et al: Benign solitary schwannomas (neurilemmomas). Cancer 1969;24:355-66
10. Leopoldo EL, Marc HH, Mia C N-P, et al: Recurrent myxoma of the zygoma: A case report. J Oral Maxillofac Surg, 2002;60:704-8
11. Albert MM, Michael JW, Louis KR: Rapidly enlarging lesion of the upper lip. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:883-7
12. Waldron CA: Mixed tumor (pleomorphic adenoma) and myoepithelioma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, editors. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1991, p 177
13. Steven M, Joseph D, Danielle S, et al: Slowly expanding palatal mass. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:655-9
14. Ellis GL, Auclair PL. Malignant epithelial tumors. In: Rosai J,

editor. Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology. 3rd series fascicle 17. Washington DC, WA, Armed Forces Institute of Pathology, 1996, p155

15. Waldron CA, El-Mofty SK, Gnepp DR: Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:323-33

16. Gangopadhyay K, Taibah K, Manohar MB, et al : Solitary fibrous tumor of the parapharyngeal space: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 1996;75:681-4

17. Evanthia C, Stavros IP, Nusi PD, et al: Benign neural tumors of the oral cavity: A comparative immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;84:381-90

18. Souichi I, Mitsuhiro N, Fumihiro Y, et al: Solitary fibrous tumor of the buccal mucosa: report of a case with immunohistochemical studies. *Osomopore*, 1999;88:461-5

19. Miettinen M, Cupo W: Neural cell adhesion molecule distribution in soft tissue tumors. *Hum Pathol* 1993;24:62-6

20. Carstens PH, Schrodtt GR: Malignant transformation of a benign encapsulated neurilemoma. *Am J Clin Pathol* 1969;51:144-9

21. Muraki Y, Tateishi A, Tominaga K, Fukuda J, Haneji T, Lwata Y: Malignant peripheral nerve sheath tumour in the maxilla associated with von Reclinghausen's disease. *Oral Dis* 1999;5:250-2

22. Foss RD, Ellis GL: Myofibromas and myofibromatosis of the oral region: A clinicopathologic analysis of 79 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 2000;89:57-65

Legend

- FIGURE 1. Intra oral view of the lesion. There was no ulceration in the overlying mucosa.
- FIGURE 2. Coronal CT showing soft tissue lesion on the palate and enlarged nasopalatine canal.
- FIGURE 3. Photomicrograph showing spindle-shaped cells with wavy nuclei in a delicate connective tissue matrix (hematoxylin-eosin stain, original magnification x200).
- FIGURE 4. Immunohistochemical results. A. The lesion showed moderate S-100 immunoreactivity. B. The lesion showed CD-34 positive immunoreactivity. C. The lesion showed negative CD-56 immunoreactivity (original magnification x200)
- FIGURE 5. Follow up Image 23 months later A. The soft tissue lesion showed well healing appearance. B. Coronal CT showing still enlarged nasopalatine canal