

## 크롬親和性細胞腫의 超微形態學的 觀察\*

啓明大學校 醫科大學 痘理學教室

權 建 榮 · 鄭 在 泓

### =Abstract=

## Ultrastructural Observation of Pheochromocytoma

Kun Young Kwon, Chai Hong Chung

*Department of Pathology, Keimyung University*

*School of Medicine, Teagu, Korea*

Experienced were two cases of functional pheochromocytoma of adrenal glands with pertinent clinical findings. An electron microscopic study was performed on one case (S83-3304) with particular reference to delineation of chromaffin granule specificity and that of type of catecholamine content. Also measurement was made for the dimension of the catecholamine granules, using a morphometric instrument, the graphic image analyzer, AIM 66 (Ladd, USA).

Results observed were summarized as follows:

1. Light microscopically, case 1 (S83-3304) showing clusters and cords of cells with abundant granular eosinophilic cytoplasm. These tumor cells were separated by thin bands of connective tissue with plentiful thin-walled blood vessels in close proximity to tumor cells. Their nuclei were ovoid and medium-sized. Occasional hyperchromatic and degenerating forms. Case 11 (S83-6514) was much more aggressive and atypical in that this tumor showing irregular and hyperchromatic nuclei with occasional tumor giant cells to the extent to be suggestive of anaplastic neoplasm.

2. Electron microscopically, the neoplastic chromaffin cells were polymorphic with numerous processes interdigitating with invagination into the adjacent cells. The large nuclei with prominent nucleoli revealed coarse heterochromatin clumps attached to the inner-aspect of nuclear membrane. In the cytoplasm, catecholamine granules with varying size were scattered and each was surrounded by limiting membrane. The electron dense portion of each epinephrine granule was composed of the finest subparticles which varied in diameter, from 50 to 100Å. Whereas norepinephrine granules were quite different from epinephrine granules, in that there noted a clear space or halo interposing between the limiting membrane of the granules and the electron-dense core. Also the core of norepinephrine granules was more electron-dense and no fine granularity as noted in the case of epinephrine granules. Also present in the cytoplasms were numerous mitochondria, well-developed Golgi apparatus and some free ribosomes.

3. Morphometrically, the catecholamine granules had variable sizes, mostly from 100 to 600 nm in dimension. Norepinephrine-containing granules were larger than epinephrine-containing granules. Mean diameter of norepinephrine granules was 325 nm and that of the epinephrine granules being 281nm. The largest granule was 764 nm and the smallest granule, 31nm, all of which belonged to the bracket of epinephrine-containing granules.

\* 본 논문은 1983년도 계명대학교 동산의료원 임상연구 보조비로 이루어 졌음.

## 서 론

크롬친화성세포종(pheochromocytoma)은 가장 위험하고도 발작적으로 일어나는 고혈압증을 비롯하여 심계항진 및 빨한등의 임상증상을 가지는 가능한적인 종양으로서 그 종양의 대부분은 부신수질 내에서 발생하나 드물게는 끝반에서 두개골 기저부에 이르기까지 척추의 축을 중심으로 대동맥 주변에 산재되어 있는 부신의 부교감 신경계의 chromaffin 조직이 분포하는 어느 부위에서도 발견될 수 있다.<sup>1,2)</sup>

이 종양의 임상증상들은 그 종양조직에서 분비하는 catecholamine의 약리작용에 기인하며<sup>3,4)</sup> epinephrine과 norepinephrine을 포함하는 catecholamines은 정상 부신수질과 거기서 발생하는 종양조직에서도 합성될 수도 있으나 정상 부신수질에서는 주로 epinephrine을 많이 함유하고 있으며 종양조직에서는 norepinephrine을 보다 많이 함유하고 있음이 상이한 점이다.<sup>5,6)</sup>

초미형태학적으로 관찰할 때 catecholamine은 osmium에 염색이 잘 되는 과립의 형태로 세포질 내에 저장되어 있으며 각 과립들은 적당량의 adenosine diphosphate와 divalent cation과 catecholamine의 다양한 성분들을 가지고 있지만<sup>7)</sup> 종양조직에서는 adenosine triphosphate의 함량이 적은 편이다.<sup>3)</sup> 정상 부신수질 또는 종양조직에서는 catecholamine을 포함하는 과립들이 한계막(limiting membrane)에 의해 둘러싸여 있다.<sup>3,8,9)</sup> 이러한 과립들은 광학현미경적 관찰로서는 그 해상력의 한계로 인하여 보다 상세한 관찰이 어려워져 이제 전자현미경적 방법을 통하여 그 과립들의 크기와 형태 그리고 과립들 주변의 미세한 구조들을 더욱 세밀하게 관찰할 수 있게 되었다.<sup>3,8,9)</sup> 즉 전자현미경으로 관찰하여 볼 때 정상 부신수질내에 주로 분포하는 epinephrine 과립들은 부신의 부교감 신경계의 chromaffin 조직 또는 부신수질내에서 발생하는 크롬친화성세포종에서 주로 분포되어 있는 norepinephrine을 포함하는 과립들과 그 성상이나 미세구조에서 상이함을 알 수 있다.<sup>3,8,9)</sup> 즉 epinephrine을 포함하는 과립들은 원형 또는 난원형의 형태를 가지며 한계막에 의해 둘러싸여져 있고 그 중심핵에는 보다 미세한 입자들로서 빽빽히 들어차 있으며 중심핵의 전자밀도는 낮은 편이고 osmium에 보다 연하게 염색되나 norepinephrine을 포함

하는 과립들은 그 형태는 epinephrine 과립들과 유사하나 중심핵을 이루는 미세파립들의 뭉쳐진 구조가 전자밀도가 높고 osmium에 보다 진하게 염색되는 특징을 가지면서 특히 중심핵과 한계막 사이에 공간을 가지는 점이 epinephrine 과립들과 상이하다.<sup>3,8,9,10)</sup>

이상의 문헌적 지견을 기반으로 하여 저자들은 본 교실에서 김 등<sup>11)</sup>이 먼저 보고한 크롬친화성세포종 2례에 이어 최근에도 전형적인 임상증상을 보인 크롬친화성세포종 2례를 경험하여 육안적, 광학현미경적 특징을 재검토하고 그 중 1례에서는 적출된 표본에서 얻어진 조직으로 전자현미경적 관찰을 시도하였으며 특히 종양세포내에 분포한 과립들의 크기를 정확히 알기 위하여, 형태계측학적 방법을 통하여 epinephrine과 norepinephrine을 포함하는 과립들의 크기를 측정하고 이미 보고된 측정치들<sup>3,8)</sup>과 비교하였으며, 그 결과를 보고하는 바이다.

## 증례

증례 I : 15세 여자로서 최근 3개월 동안 갑작스런 두통과 심계항진, 빨한 및 호흡곤란을 주소로 입원하였다. 입원중 측정한 혈압은 수축기가 130 mm Hg에서 220 mmHg 이었고 확장기가 90 mmHg에서 170 mmHg의 급격한 변화를 나타내었으며 고혈압증 발작시에는 EKG에서 심한 빈맥의 소견을 보였으나 소변내의 단백 및 당은 정상치의 수준이었다. 환자는 입원하기 3개월 전부터 기침과 빨한, 구토 및 두통의 증세를 간헐적으로 보였으며 특히 두통은 아침에 심한 편이었다. 환자의 가족력에는 특기할 사항이 없다. 이학적 검사에서 흥선이 커져 있으나 통통은 없으며 우측 복부를 촉진할 때 약간의 불편감을 가졌다. 혈관조형술을 시행하여 우측 부신에 위치한 혈류가 풍부하고 신장 상부를 약간 누르면서 유착이 되어 있는 종괴를 관찰할 수 있었다. 검사소견에서 24시간 urine 내에 VMA(vanillyl mandelic acid)는 7.8 mg이었고 SGOT, 60 units, SGPT, 107 units이며 cholesterol은 229 mg%였다. FBS, BUN, Alkaline phosphatase 등은 정상 범위에 들었다. 크롬친화성세포종이란 임상진단하에 종괴를 포함한 우측 부신 절제술을 시행하였고 수술소견상 우측 신장과 유착이 심하여 우측 신절제술도 함께 시행하였다. 수술후 경과는 대체로 양호하였으며 혈압은 수축기가 120 mmHg이며 확장기가 80 mmHg로 교정되었고 환자는 수술 후 7일

단에 완쾌하여 퇴원하였다.

증례 II: 33세 남자로서 입원 1일 전부터 갑자기 심계 항진과 호흡곤란을 주소로 응급실을 통하여 입원하였다. 환자는 2년 전 한국형 출혈열로 본 병원에 입원하여 치료를 받은 적이 있으며 그 당시 이학적 소견에서 심계 항진이 있었으나 환자의 의식이 불량하여 정확한 원인을 알아 낼 수 없었다. 그 후 매년 3~4회 심계 항진과 안면이 붉어지며 혈압이 평소에 비해 40 mmHg 가 상승하였고 두통과 현기증이 동반되었다. 가족력상 부친은 cerebral vascular disease로 사망하였다. 입원 당시 혈압은 수축기가 260 mmHg이고 확장기가 120 mmHg이었으며 구토와 빈맥증상을 동반하였다. 이학적 소견상 특기 할 사항은 없다. 신장 IVP에서 우측 신장이 아래로 밀려 내려와 있으며 대동맥 촬영과 computed tomogram에서 우측 신장의 상부에 혈류가 풍부한 크기  $6.0 \times 5.0$  cm 정도의 종괴가 발견되었다. 검사소견에서 Hb, 18.5 gm%; Hct, 55.3%; WBC, 25,800/cumm; BUN, 19 mg/dl; LDH, 104 units; SGOT, 30 units; Alkaline phosphatase, 103 units; cholesterol, 222 mg/dl이며 입원 중 FBS가 229 mg/dl에서 102 mg/dl 이었고 2 PPBS는 456 mg/dl에서 245 mg/dl를 나타내었다. Urine catecholamine과 VMA는 측정 기기의 이상으로 측정되지 않았다. 우측 부신 절제술을 시행하여 병리조직 검사에서 크롬친화성 세포종이 확진 되었고 환자는 건강이 비교적 양호하여 수술 후 12일 만에 퇴원하였다.

## 재료 및 방법

육안적 검색: 병리학적 검사를 위해서 의뢰된 외과적으로 적출한 2례(S83-3304 및 S83-6514)의 우측 부신종괴들 중 일부 조직을 10% formalin 용액에 고정하고 나머지 종양조직들은 Zenker 고정액에 각각 담고 종양조직과 고정액의 색깔의 변화를 관찰하였다.

광학현미경적 검색: 종양조직의 일부는 10% 중성 formalin에 고정하고 탈수한 후 침투과정을 거쳐 파라핀 포매를 한 후  $3\sim4\mu$ 의 박절절편을 만들어 HE 염색, reticulum 염색, trichrome 염색 및 toluidine blue 염색을 하여 관찰하였다. 광학현미경적 검색자료의 나머지 조직들은 Zenker 용액에 고정하여 충분히 수세를 한 다음 전자와 동일한 과정을 거쳐  $3\sim4\mu$ 의 박절절편을 만들어 mercuric chloride의 성분을 제거한 다음 HE 염색, trich-

rome 염색, reticulum 염색 및 toluidine 염색을 하여 관찰하였다.

전자현미경적 검색: 외과적으로 적출된 부신종괴들 중 증례 I(S83-3304)의 종양조직의 일부를 신속히 채취하여  $1\text{ mm}^3$  크기로 세절한 후 2.5% glutaraldehyde 용액(pH 7.4, 0.1 M cacodylate buffer, 0~4°C)으로 2시간 고정하고 같은 cacodylate buffer로 세척을 하였다. 다음에 1% OsO<sub>4</sub> 용액(pH 7.4, 0.1 M cacodylate buffer)에 2시간 고정을 하고 다시 같은 cacodylate buffer로 세척을 하여 계열 에칠 알콜로 탈수를 하고, propylene oxide로 침투를 시킨 후 Luft 방법<sup>12)</sup>에 의한 epon mixture로 포매하여 35°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 48시간 동안 냉치하여 열중합을 시켰다. 초박질은 Porter-Blum MT 2B 형 ultramicrotome에 DuPont diamond knife를 부착하여 회백색의 간접색을 나타내는 초박절편을 만들어 Reynold 법<sup>13)</sup>에 의한 uranyl acetate와 lead nitrate로 이중 전자염색을 하여 Hitachi H-600 형 전자현미경으로 가속전압 75 KV로 관찰하였다.

형태계측학적 검색: 전자현미경을 통하여 종양세포의 미세구조들을 관찰하고 종양세포질내에 산재되어 있는 과립들의 크기를 정확히 측정하기 위하여 형태계측기인 AIM 65 형 Graphic Data Image Analyzer (Ladd, USA)를 사용하여 15,000배 및 30,000배로 촬영한 전자현미경 사진들을 자료로 epinephrine과 norepinephrine 과립들 102개를 각각 측정하고 각 과립들의 크기 및 평균치를 얻어 이를 분석하고 도식화하였다.

## 성 적

### 1. 육안적 소견

외과적으로 적출된 부신 종괴들 중 증례 I(S83-3304)의 종괴는 외표면이 부분적으로 불규칙하며 암은 섬유성 피막으로 잘 싸여 있었고 한쪽을 부분에는 정상 부신조직의 일부가 종괴와 연결되어 있으며 종괴의 하단부는 우측 신장의 상부와 섬유성 조직으로 유착되어 있었다. 종괴의 크기는  $4.5 \times 4.0 \times 3.5$  cm이며 무게는 30 gm이었다. 할면에서는 피막하 또는 중심부에 부분적으로 출혈부위와 합물된 부위가 있었으며 그 할면의 색깔은 갈색 및 연한 적회색을 띠었다(Fig. 4).

증례 II(S83-6514)의 종괴는 모양이 비교적 등글며 크기가  $7.0 \times 5.0 \times 3.0$  cm이고 무게는 115 gm

이여 얇은 섬유성피막과 지방조직으로 잘 싸여져 있었고 외표면은 적회색으로 평활하며 그 할면은 연한 갈색 또는 적회색을 띠고 부분적으로 출혈이 있으며 중심부에는 섬유성변화와 함께 핵들된 부위가 관찰되었다(Fig. 7). 두종괴의 일부조직을 Zenker 고정액에 담구었을 때 중앙조직은 갈색으로, 고정액은 전한 갈색으로 변하였으며 10% 중성 formalin 용액에 넣었던 조직들은 황색으로 변하며 고정액도 황색 또는 연한 갈색으로 변하였다(Fig. 7).

## 2. 광학현미경적 소견

종례 I의 조직을 HE염색을 하여 관찰하니 종양세포들은 대체로 크기가 비슷하며 원형 또는 다각형의 세포로 풍부한 호흡기성의 과립 혹은 균질성의 세포질을 가지며 접락을 이루고 있고 그 세포들 사이를 충월된 많은 혈관을 포함하는 가는 결체조직으로 종양세포들이 구분되고 있다(Fig. 5).

종양세포들의 핵은 중등도 크기로서 뚜렷한 핵소체를 가지고 있고 대로는 핵의 과염색상을 보이고 있다(Fig. 6).

종례 II의 종양세포들은 종례 I과는 달리 그 경계가 불명확하며 접락 또는 sheets를 이루고 있으나 종양세포들의 핵은 상당히 불규칙하며 그 크기가 다양하고 핵의 과염색상과 거대세포상 및 퇴행성변화를 보이며 전반적으로 종양세포들의 분화도가 나쁘다. 또한 세포들 사이에 교질성 섬유화와 밭흔이 관찰되고 부분적으로 출혈을 볼 수 있었다(Fig. 8). 종양세포들의 핵을 자세히 관찰하였을 때 염색질이 과염색상을 띠는 퇴행성 핵들과 이염색질(heterochromatin)이 조밀하게 둉쳐져 핵막의 내면쪽으로 붙어 있으며 그 핵소체가 뚜렷한 중식성의 핵들로 구성되어 있고 종양세포들의 세포질은 과립상 또는 공포화의 형태를 보이고 있다(Fig. 9). Trichrome 염색에서 종양세포들의 접락 및 sheets의 경계가 혈관과 함께 뚜렷이 나타나고 있다.

Toluidine blue 염색에서는 종양세포질내에 많은 과립상을 관찰할 수 있었으나 그 염색 정도는 약하였다.

## 3. 전자현미경적 소견

광학현미경으로 관찰한 chromaffin 세포의 미세구조와 주위의 혈관 및 간질조직과의 상호관계를 보다 세밀히 관찰하기 위하여 전자현미경으로 3000배로 관찰하였을 때 종양조직은 주로 밝거나 약간 어두운 핵들을 가지는 chromaffin 세포들과 혈관주위세포, 그리고 혈관벽을 이루는 혈관 내피세포들

로 구성되어 있으며 이들 세포간의 공간에는 미세한 섬유다발과 무정형물질 및 교원섬유들로 이루어진 간질조직을 관찰할 수 있었다. 그리고 이들 세포들 사이에는 기저막으로 둘러싸여 있음을 알 수 있다. 중앙조직을 이루는 chromaffin 세포는 그 크기가 다양하여 세포질로부터 많은 돌기를 내어 인근 세포들의 세포질내로 함입하는 형태를 볼 수 있고 중앙세포들의 세포막은 대개 3층으로 이루어진 plasmalemma로 구성되어 있다.

Chromaffin 세포들의 핵들은 비교적 크고 둥글며 때로는 난원형이고 그 모양은 대체로 비슷하고 염색질은 전반적으로 전하게 놓축되진 않으나 작은 텅어리로 둉쳐져서 핵막의 내면쪽으로 붙어 있음을 볼 수 있고 그 핵막에는 핵막공이 를 규칙하게 배열되어 열려 있다. 그리고 핵소체는 매우 뚜렷한 편이고 핵의 변연부로 약간 치우쳐져 있다(Fig. 10).

세포질 내에는 다양한 전자밀도를 가지는 catecholamine 과립들이 많이 산재되어 있으며 이들은 세포의 변연부로 갈수록 성숙되어지는 경향이며 그 크기와 모양은 다양하고 종심핵을 이루는 입자들의 구조와 염색정도가 다르며 이들은 모두 한계막에 의해 잘 싸여져 있다(Fig. 11 및 12). 그 과립들은 대체로 osmium에 전하게 염색되면서 한계막과의 사이에 공간을 가지며 그 종심핵이 전하게 놓축되는 norepinephrine 과립들과 이와는 달리 osmium에 보다 연하게 염색되면서 그 종심핵의 입자들이 미세한 과립들로서 빽빽히 들어차 있는 epinephrine 과립들로 두가지의 과립들이 모두 관찰된다(Fig. 2, 11 및 12).

몇몇 큰 과립들은 그 한계막이 상당히 확장되어 과립의 종심핵은 소량의 입자들로만 차여져 있거나 심지어 종심핵이 완전히 제거된 공포와 같은 구조들도 함께 있음을 볼 수 있다(Fig. 11 및 13). 또한 어떤 과립들의 한계막은 일접한 endoplasmic reticulum의 탁일부와 연결되어 있으며 그들 막 표면에는 ribosome이 붙어 있음을 볼 수 있다(Fig. 3 및 12).

이터한 과립들과 함께 세포질 내에는 mitochondria가 빽빽하게 들어차 있고 이들 대부분은 그 내강이 증장되어 있으며 cristae는 부분적으로 혹은 완전히 소실되거나 파괴되어 있고(Fig. 14), 세포질 내에는 이 밖에도 free ribosomes(Fig. 13)과 glycogen 입자들이 더불어 관찰되면서(Fig. 11, 12 및 14) Golgi 장치가 세포의 변연부 혹은 핵 주변에 위치하고 있고 간혹 osmophilic multivesicular bodies도 관찰할 수 있다.

Table 1. Morphometric count of catecholamine granules of pheochromocytoma

| Type \ Dimension<br>No | 0-100 | 101-200 | 201-300 | 301-400 | 401-500 | 501-600 | 601-700 | 701-800 | Total |
|------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Norepinephrine         | 0     | 8       | 27      | 14      | 6       | 5       | 0       | 0       | 60    |
| Epinephrine            | 1     | 10      | 15      | 11      | 4       | 0       | 0       | 1       | 42    |
| Total                  | 1     | 18      | 42      | 25      | 10      | 5       | 0       | 1       | 102   |

#### 4. 形態計測학적 소견

Chromaffin 세포내에 산재된 catecholamine 파립들의 크기를 알기 위해 형태계측기인 AIM 65형 Graphic Data Image Analyzer(Ladd, USA)를 사용하여 chromaffin 세포의 세포질내에 산재되어 있는 catecholamine 파립들을 무작위로 102개를 헤아린 결과 epinephrine 파립수는 42개였고 norepinephrine 파립수는 60개로서 norepinephrine 파립수가 조금 더 많은 편이었고, 두 가지 파립들의 크기를 재어 각각 평균치를 산정하였을 때 norepinephrine 파립은 325 nm이며 epinephrine 파립은 281 nm로서 norepinephrine 파립들이 epinephrine 파립보다 전체적으로 약간 큰 것을 알 수 있었다. 또한 파립들은 대부분 100 nm에서 600 nm의 크기를 가지며 가장 큰 파립이 764 nm이며 가장 작은 파립이 31 nm로서 이들은 모두 epinephrine 을 포함하는 파립들이었다(Table 1 및 Fig. 1).

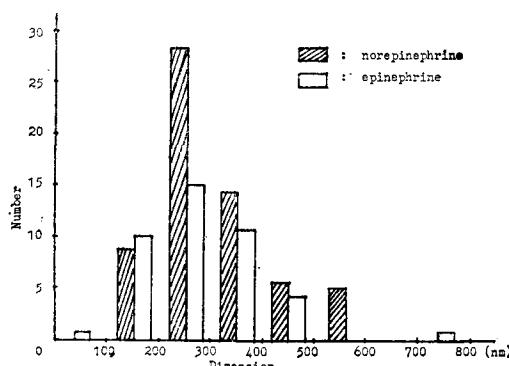


Fig. 1. Dimension and number of catecholamine granules of pheochromocytoma

#### 고 찰

크롬친화성세포종에서 특징적으로 관찰되는 catecholamine 파립들은 정상 부신수질에서 볼 수 있는 파립들과 모양이 유사하며 둥근모양, 장방형 또는 타원형으로 관찰된다. 그 중심핵은 직경 5 nm 내지 10 nm 크기의 입자들로 이루어져 있고 이를

한계막으로 둘러싸고 있으나 종양세포의 파립의 크기는 정상 catecholamine 파립과 비교할 때 그 크기가 전반적으로 큰 편이며 Johannessen 등<sup>3)</sup>은 epinephrine 파립들의 평균치가 270 nm라고 하였고 Shin 등<sup>8)</sup>의 보고에 의하면 이들 파립들은 100 nm 내지 600 nm의 크기를 가진다고 하였다. 저자들이 형태계측학적 방법을 통하여 파립들을 측정하였을 때 norepinephrine과 epinephrine 파립들의 크기가 대부분 100 nm에서 600 nm에 속하여 있었고(Table 1 및 Fig. 1) 이들 평균치로는 norepinephrine 파립이 325 nm이며 epinephrine 파립이 281 nm로 norepinephrine 파립의 크기가 대체로 좀 큰 편이었다. 또한 이들 파립의 크기는 Shin 등<sup>8)</sup>이 측정한 크기와는 비슷하였으나 Johannessen 등<sup>3)</sup>이 측정한 크기보다는 조금 큰 편이었다.

Catecholamine 파립들 중 몇몇은 그 크기가 상당히 커서 공포와 같은 구조물로 관찰되고 그 중심핵을 이루는 부분은 비어 있음을 볼 수 있다. 이들은 아마도 조직을 고정하는 과정에서 생기는 인공물(artifact)로 추정할 수도 있으며 또는 파립의 내용물이 빠져나가서 공간으로 보이는 경우도 있고<sup>9)</sup> 때로는 부분적으로만 입자들이 차여진 파립에서 한계막과 중심핵을 이루는 부분과의 사이에 있는 공간부분이 우연히 절단될 경우 그 절단된 구조가 공포로 나타날 수도 있다.<sup>8)</sup>

Catecholamine 파립들의 중심핵을 이루는 입자의 전자밀도나 osmium에 염색되는 정도는 파립들에 따라 매우 다양하다. 그러나 그 입자들의 전자밀도가 높고 osmium에 전하게 염색되면서 한계막과의 사이에 공간을 흔히 보이는 파립들은 norepinephrine 파립으로 해석되며 이들보다 연하게 염색되면서 보다 밝게 중심핵이 관찰되는 파립들은 epinephrine 파립들로 해석되나 그 중간에 해당하는 파립상들도 더러 있음을 볼 수 있다(Fig. 2 및 11). Shin 등<sup>8)</sup>은 epinephrine 파립들은 norepinephrine 파립들에서 enzymatic transformation(효소학적 변형)을 통하여 만들어진다는 개념 하에 두 가지 파립형태가 하나의 기원에서 출발한다는 견해

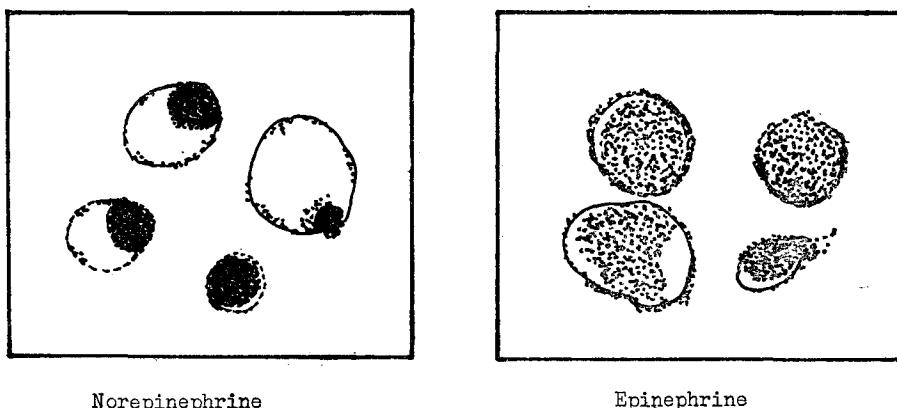


Fig. 2. Schematic drawing of norepinephrine and epinephrine-containing granules of pheochromocytoma

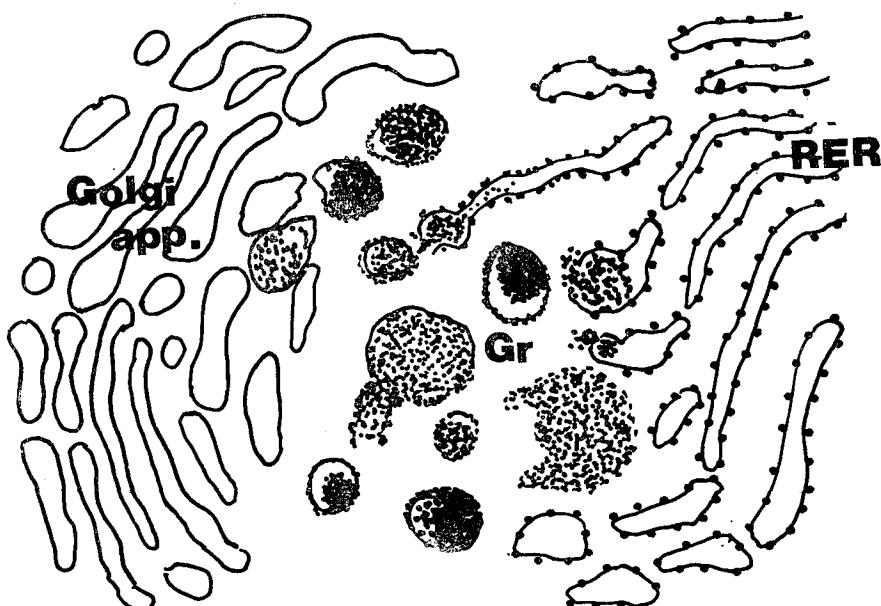


Fig. 3. Schematic representation of ultrastructural features of suggested catecholamine granule formation in pheochromocytoma.

를 표명했으나 아직 이것을 뒷받침할만한 연구가 많이 이루어지지 않고 있다.

Catecholamine 파립들의 생성은 endoplasmic reticulum에서 이루어지며 특히 Golgi 장치와 이행하는 부위에서 생산된다고 보고 있다.<sup>14)</sup> 또한 이들 파립들 중 그 한계 밖이 불분명하며 굽은 모양을 보이는 것은 대체로 생성 초기 단계의 파립들이며 이보다 더욱 선명한 윤곽을 가지면서 동근 형태를 나타내는 파립들은 보다 성숙된 것으로 이들은 Golgi 장치 내면쪽에 인접하여 위치하고 있음을 볼 수 있

다(Fig. 3 및 14).

그러나 Golgi 장치 자체는 파립을 만드는데 직접 관여하지는 않으며 단지 파립의 분비 물질이 일정한 형태를 가지도록 하는데 간접적으로 관여 하리라고 보고 있다.<sup>8)</sup> 한편 다른 종류의 파립들 즉 쥐의 흥선 상피세포에 있는 "B"파립들<sup>15)</sup>과 B-16 및 Harding-Passey mouse 흑색종에서 볼 수 있는 pre-melanosomes<sup>16)</sup> 그리고 human melanoma의 암세포에서 관찰되는 premelanosomes 등도 Golgi 장치로 이행하는 부분 즉 GERL(Golgi-Endoplasmic

reticulum-Lysosome)에서 형성된다고 보고 있다.<sup>8)</sup> 따라서 분비파립이 RER에서 또는 GERL에서 생성된다는 근거로서는 파립을 둘러싸는 막과 RER의 막사이에 연결되는 구조물을 찾는 것이다.

저자들이 chromaffin 세포들을 자세히 관찰하였을 때 RER의 내강이 그 끝부분에서 부풀어지며 소포체와 같은 구조로 변하고 그 안쪽에 osmium에 친하게 염색되는 중심핵을 가지는 파립들을 관찰할 수 있었는데, 이러한 부분에서 확장된 RER과 파립 사이에 연결이 이루어져 있음을 볼 수 있었다(Fig. 3 및 12).

크롬친화성세포종의 세포질에는 특징적인 catecholamine 파립들과 더불어 mitochondria 수가 정상 chromaffin 세포들에 비해 월등히 많아져 있음을 볼 수 있다. 그리고 mitochondria의 크기나 모양은 대체로 정상 chromaffin 세포와 유사하나 본 종례에서는 mitochondria의 내강이 전반적으로 증장되어 커져 있으며 cristae의 소실도 관찰되고 있다(Fig. 14). 이는 전자현미경적 시료제취가 외과적으로 종양조직을 적출한 후 열마간의 시간이 경과한 후 이루어졌으며 그동안 종양조직에서 어느 정도 자가용해가 일어난 결과로 해석된다.

한편 mitochondria와 더불어 chromaffin 세포의 세포질 내에는 잘 발달된 Golgi 장치와 RER 그리고 free ribosomes의 수가 증가되어 있는데 이는 이들 세포의 소기관들이 catecholamine 파립의 생성에 깊이 관여 할 것으로 추측되어지고 있다(Fig. 13).

크롬친화성세포종은 chromaffin 조직이 분포하는 신체 어느 부위에서도 발생하는 가능적인 종양으로 이들은 대부분 부신수질에서 발생하나 부신의 chromaffin 조직이 위치하는 복부, 방광, 흉부 및 종격동에서도 생길 수 있다.<sup>1,9,18)</sup> 또한 목 근처의 glomus jugulare와 carotid body에서 발생하는 크롬친화성방신경절종(chemodectoma)도 catecholamine을 생산하고 따라서 이를 기능적인 부신경절종(functioning paraganglioma)으로 부르기도 하며 형태학적으로는 크롬친화성세포종과 거의 유사하다.<sup>17,19)</sup>

크롬친화성세포종의 악성판정은 임파절, 간, 폐, 척수 등 chromaffin 조직이 없는 장기 또는 조직으로 종양조직이 전이했을 때 가능하다.<sup>11,20~23)</sup> 조직학적으로 비정상적인 핵분열, 거대종양세포 및 핵의 크기가 불규칙하고 염색질이 파열색상을 띠는 것 등은 악성을 판정하는데 도움을 주지 못하고 있

다.<sup>11,18,23)</sup> ReMine 등<sup>18)</sup>은 Mayo Clinic에서 138례의 크롬친화성세포종을 재검토하고 추적조사를 실시한 후 조직학적 소견만으로는 환자의 예후를 판정하는데 직접적인 연관성이 없음을 알 수 있었다.

## 요 약

저자들은 최근 전형적인 임상증상을 보이는 크롬친화성세포종 2례를 경험하여 육안적소견 및 광학현미경적 소견을 자세히 검토하고 이중 1례(S 83-3304)에서는 외과적으로 적출한 종괴로부터 전자현미경적 시료를 채취하여 1mm<sup>3</sup>로 세절한 다음 전자현미경 시료제작의 각 과정을 거쳐 uranyl acetate와 lead nitrate로 이중전자염색을 한 다음 Hitachi H-600형 전자현미경을 통하여 관찰하고 한편으로는 chromaffin 세포내에 존재하는 catecholamine 파립들의 크기를 자세히 알기 위해 형태계측기인 AIM 65형 Graphic Data Image Analyzer(Ladd, USA)를 사용하여 Catecholamine 파립들의 크기를 측정한 결과는 다음과 같다.

전자현미경적으로 chromaffin 세포들은 그 세포질에서 많은 돌기를 내어 인접 세포의 세포질 속으로 함입하는 양상을 흔히 볼 수 있으며, 핵은 비교적 크고 뚜렷한 핵소체를 가지며 이염색질(heterochromatin)의 덩어리가 핵막 내면쪽으로 붙어있는 양상을 볼 수 있었고, 한편 세포질 내에는 다양한 크기의 epinephrine 파립과 norepinephrine 파립들이 산재되어 있으며 이들은 모두 한계막에 의해 싸여져 있었는데 이들 두가지 형태의 파립들은 Johannesssen,<sup>3)</sup> Shin 등<sup>8)</sup>과 Brown 등<sup>9)</sup>이 기술한 파립들의 형태와 일치하였으며, 또한 몇몇 파립들은 중심핵이 없고 한계막은 늘어나 공포와 같은 구조를 볼 수 있으며 이 밖에 세포질 내에는 무수한 mitochondria와 잘 발달된 Golgi 장치 그리고 free ribosomes과 소량의 glycogen 입자들도 관찰할 수 있었다.

형태계측학적 소견으로 catecholamine 파립들은 그 크기가 다양하며 그 직경은 대부분 100 nm에서 600nm에 이르렀으며 숫자으로 또한 크기에 있어서 norepinephrine 파립들이 epinephrine 파립들보다 많고 컸으며 그 평균치를 산정하였을 때 norepinephrine 파립들이 325 nm였으나 epinephrine 파립들은 281 nm로 측정되었다. 한편 가장 큰 파립은 764 nm였으며 가장 작은 파립은 31nm로 이들은 모두 epinephrine을 포함하는 파립들이었다.

## 참 고 문 헌

1. Melicow, M.M.: One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1926—1976. A Clinicopathological analysis. *Cancer*, 40:1987—2004, 1977.
2. Scott, H.W. Jr., Oates, J.A., Nies, A.S., Burko, H., Page, D.L., and Rhamy, R. K.: Pheochromocytoma. Present diagnosis and management. *Ann. Surg.*, 183:587—593, 1976.
3. Johannessen, J.V.: Electron Microscopy in Human Medicine. Vol.10, Endocrine organs, McGraw-Hill International Book Co. pp.167—178, 1981.
4. Rosenthal, I.M., Greenberg, R., Goldstein, R., Kathan, R., Kathan, R., and Cadkin, L.: Catecholamine metabolism in a pheochromocytoma. Correlation with Electron Micrographs. *Am. J. Dis. Child.*, 112:389—395, 1966.
5. Spiro, D., and Lattimer, J.K.: "Norepinephrine and epinephrine secreting tumors of the adrenal medulla. An electron microscopic and biochemical study". *Am. J. Pathol.*, 48:48, 1966.
6. Wurtman, R.J.: "Catecholamines". *N. Engl. J. Med.*, 273:637, 1965.
7. Lishajko, F., and Stjarne, L: "Catecholamines and adenosine triphosphate in isolated adrenergic nerve granules". *Acta Physiol. Scand.*, 59:495, 1963.
8. Shin, W.Y., Groman, G.S., and Berkman, J.I.: Pheochromocytoma with angiomatic features. A case report and ultrastructural study. *Cancer*, 40:275—283, 1977.
9. Brown, W.J., Barajas, L., Waisman, J., and Quattro, V.: Ultrastructural and biochemical correlates of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma. *Cancer*, 29:744—759, 1972.
10. Coupland, R.E.: On morphology and adrenaline-noradrenaline content of chromaffin tissue. *J. Endocrinol.*, 9:194—203, 1953.
11. Kim, J.H., and Chang, E.S.: Pheochromocytoma. *Kor. J. Pathol.*, 16:790—795, 1982.
12. Luft, J.H.: Improvement in embedding method. *J. Biochem. Cytol.*, 9:409, 1961.
13. Reynolds, E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, 17:208, 1963.
14. Tannenbaum, J.: Ultrastructural pathology of adrenal medullary tumors, in S.C. Sommers(ed): *Pathology Annual*, Appleton-Century-Crofts, New York, pp.145—171, 1970.
15. Novikoff, A.B., Novikoff, P.M., Ma, M., Shin, W.Y., and Quintana, N.: Cytochemical studies of secretory and other granules associated with the endoplasmic reticulum in rat thyroid epithelial cells, in B. Cecarelli, F. Clementi, and J. Mendolesi(eds): *Cytopharmacology of Secretion*, Raven Press, New York, Vol.2, pp.349—368, 1974.
16. Novikoff, A.B., Albala, A., and Biempica, L.: Ultrastructural and Cytochemical Observations on B-16 and Harding-Passey mouse melanomas. The origin of premelanosomes and compound melanosomes. *J. Histochem. Cytochem.*, 16:299—319, 1968.
17. Glenner, G.G., and Grimley, P.M.: Tumors of the Extra-adrenal Paraganglion System. Second series, Fascicle 9, A.F.I.P., Washington, pp.39—84, 1974.
18. ReMine, W.H., Chong, G.C., Heerden J. A.V., Sheps, S.G., and Harrison, E.G.: Current management of Pheochromocytoma. *Ann. Surg.*, 179:740—748, 1974.
19. Levit, S.A., Sheps, S.G., Espinosa, R.E., ReMine, W.H., and Harrison, E.G.: Catecholamine-Secreting Paraganglioma of Glomus-Jugulare Region Resembling Pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.*, 281:805—811, 1969.
20. Minno, A.M., Bennett, W.A., and Kvale, W.F.: Pheochromocytoma-Study of 15 cases diagnosed at autopsy. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin. proc.*, 30:394—396, 1955.
21. Freier, D.T., Eckhauser, F.E., and Harri-

- son, T.S.: Pheochromocytoma, A persistently Problematic and still potential disease. *Arch. Surg.*, 115:388-391, 1980.
22. Anderson, W.A.D., and Kissane, J.M.: *Pathology*, 7th ed., St. Louis, Mosby Co., pp. 1675-1676, 1977.
23. Rosai, J.: *Ackerman's Surgical Pathology*, 6th ed., St. Louis, Mosby Co., Vol. 1, pp. 715-716, 1981.

## >권건영·정재홍 논문 사진부도 <

### Keys for abbreviations

|                           |                                  |
|---------------------------|----------------------------------|
| Ch: Heterochromatin       | N: Nucleus                       |
| EpGr: Epinephrine granule | Ni: Nucleolus                    |
| G: Golgi apparatus        | NorGr: Norepinephrine granule    |
| Gly: Glycogen particles   | RER: Rough endoplasmic reticulum |
| Gr: Granule               | Rf: Free ribosome                |
| M: Mitochondria           | V: Vacuole                       |

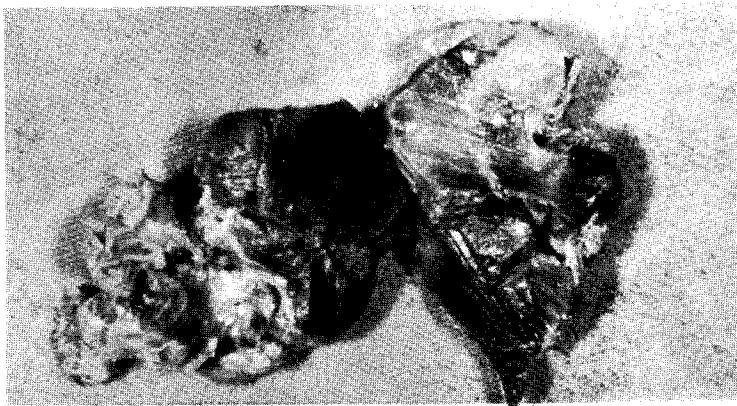
### Legends for Figures

Fig.4. Case I. The cut surface of an encapsulated solid tumor, showing brown to dusky-red tumor with hemorrhage and depressed areas. A part of adrenal tissue is noted in the left.

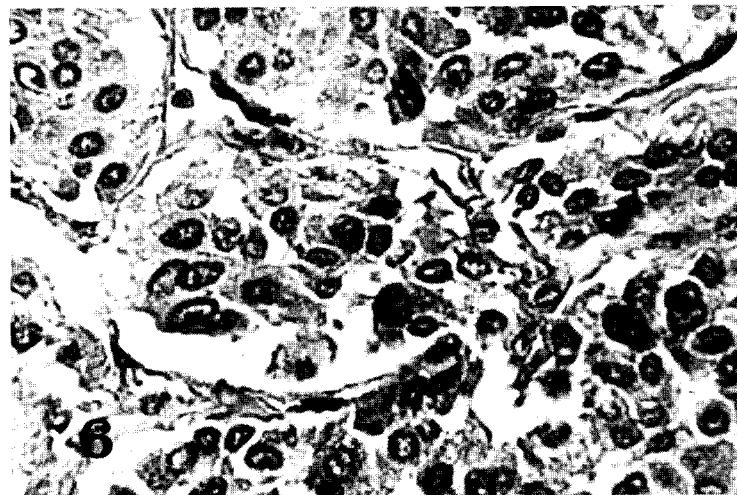
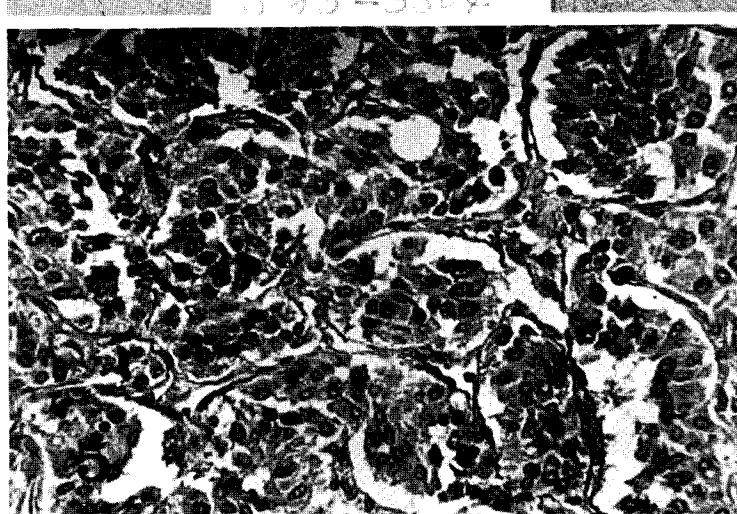
Fig.5. Case I. The section shows a uniform array of round to oval cells in cluster or cord-like patterns. Fine connective tissue septa bearing vascular spaces are seen. x100.

Fig.6. Case I. Higher magnification of Fig.5. The nuclei are ovoid with medium-sized nucleoli and occasionally hyperchromatic, degenerating forms. The cytoplasm is abundant, granular and eosinophilic. x200.

> 권건영·정재홍 논문 사진부도 I <



4



- Fig.7. Case II. An ovoid solid tumor with good delineation. The cut surface shows multiple foci of hemorrhage and slightly depressed white scar in the center.
- Fig.8. Case II. Clusters of pleomorphic cells are separated by vascular connective tissue. The tumor cells reveal variable size and shape. And have abundant irregular and hyperchromatic nuclei. x100.
- Fig.9. Case II. Higher magnification of Fig.8. Irregular hyperchromatic, degenerating nuclei are so frequent that a poorly differentiated neoplasm is suggested. x400.

> 권건영 · 정재홍 논문 사진부도 Ⅱ <

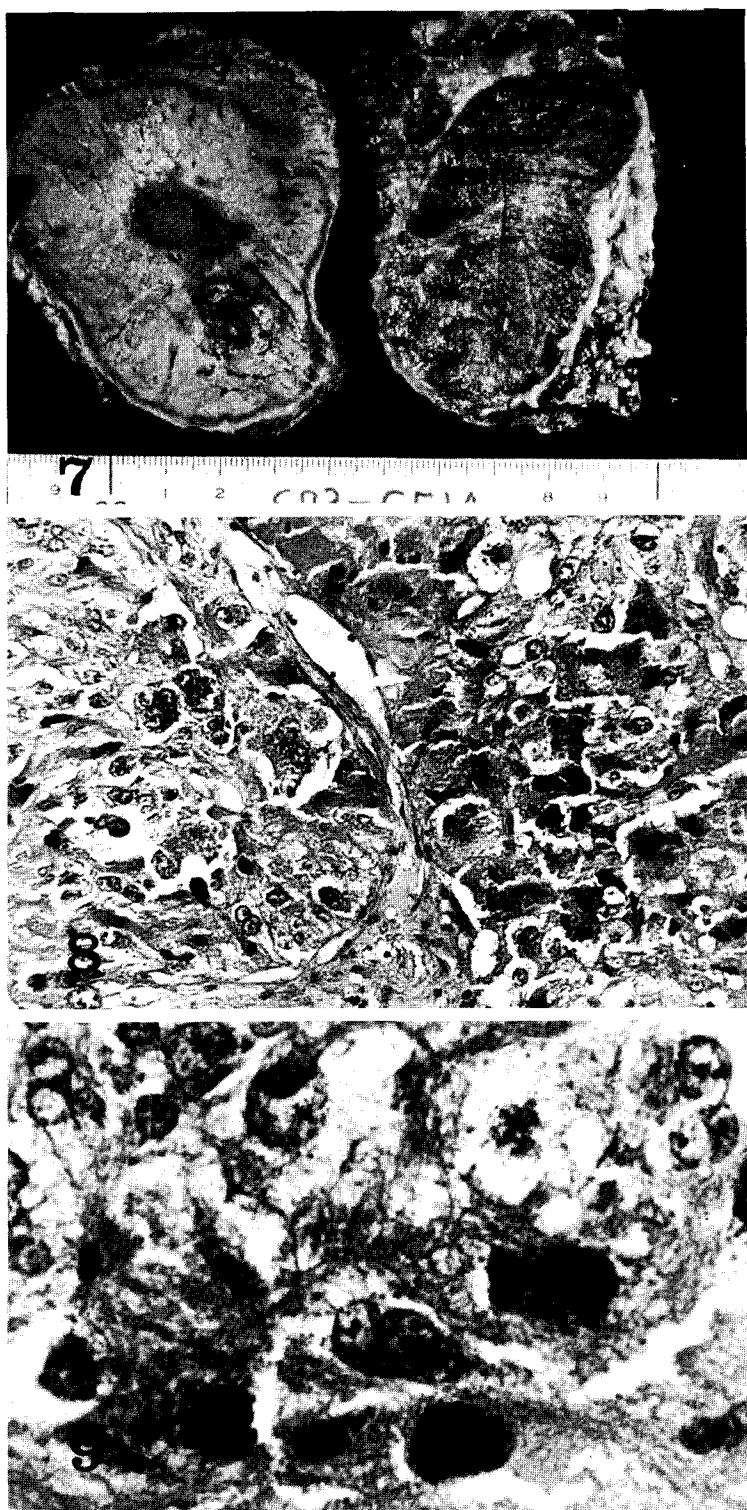


Fig.10. Case I. Electron micrograph of chromaffin cell of pheochromocytoma. The electron-dense granules, numerous mitochondria and well-developed Golgi apparatus are noted. The nucleus with prominent nucleolus and nuclear pores (arrow heads) is well defined. x10,000.

> 권건영 · 정재홍 논문 사진부도 Ⅲ <

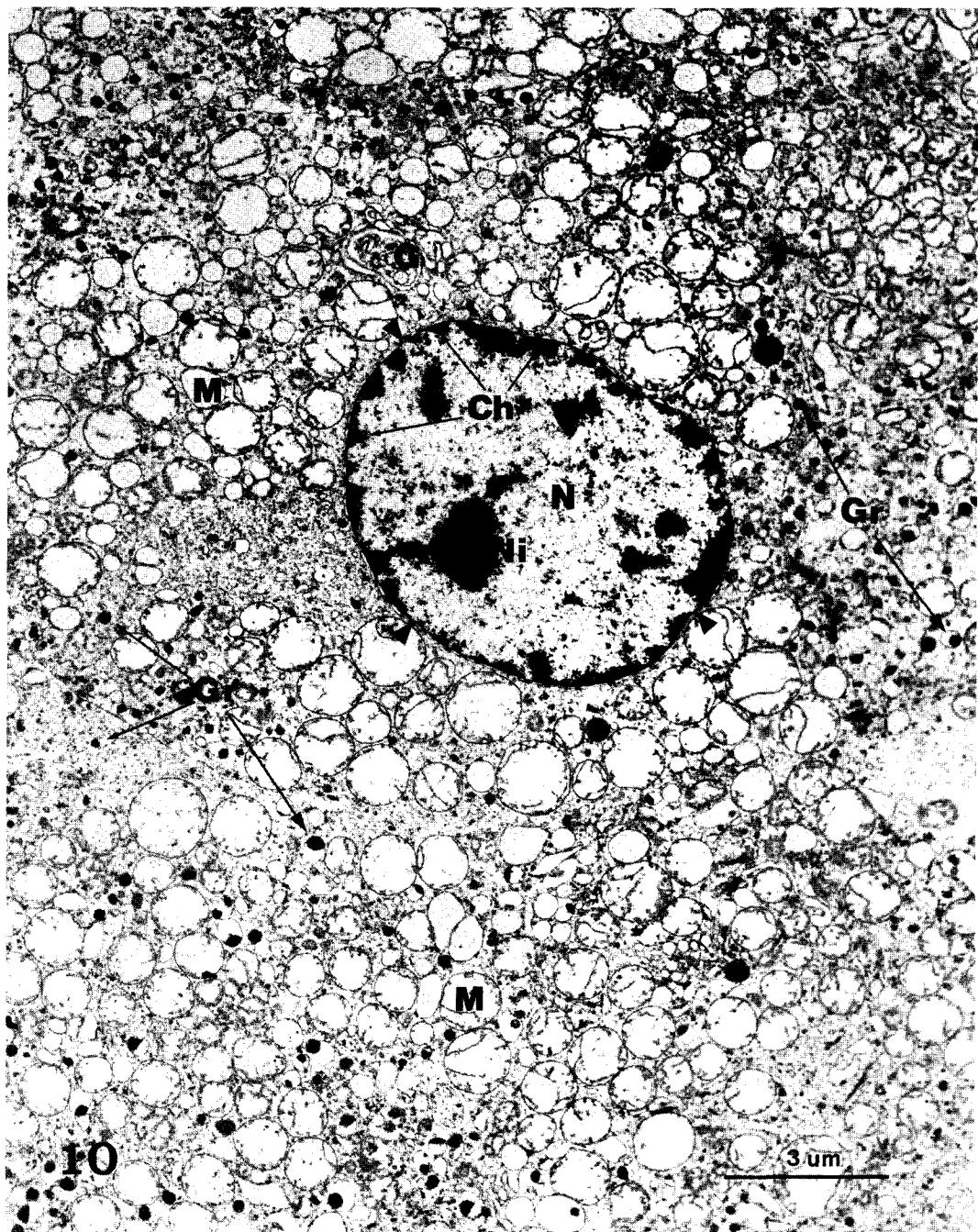


Fig.11. Case I . The catecholamine-containing granules have varying size and limiting membrane, surrounding the central electron-dense cores. The norepinephrine granules show more electron-dense core and a clear space between the limiting membrane and core granules. x50,000.

> 권건영 · 정재홍 논문 사진부도 IV <

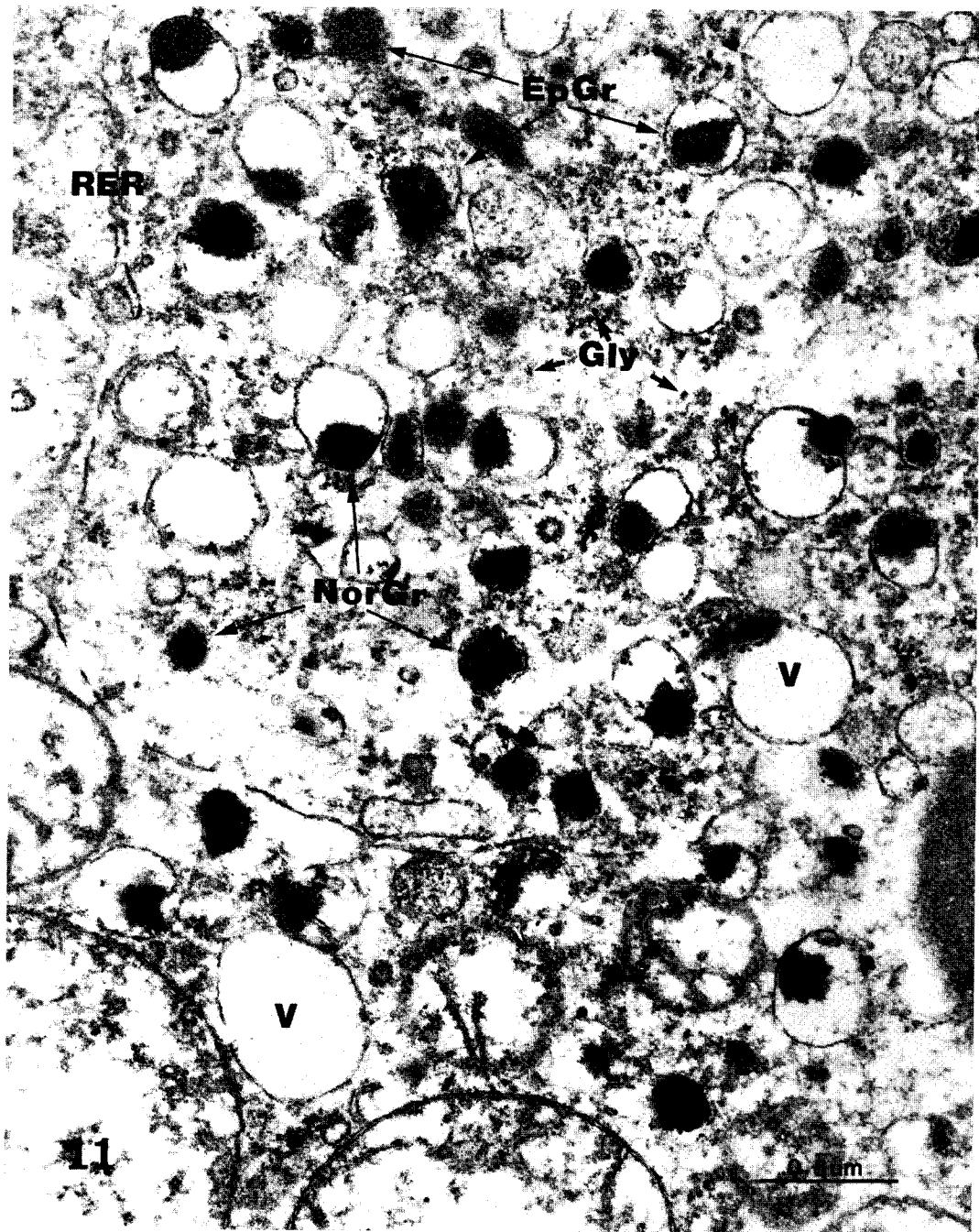
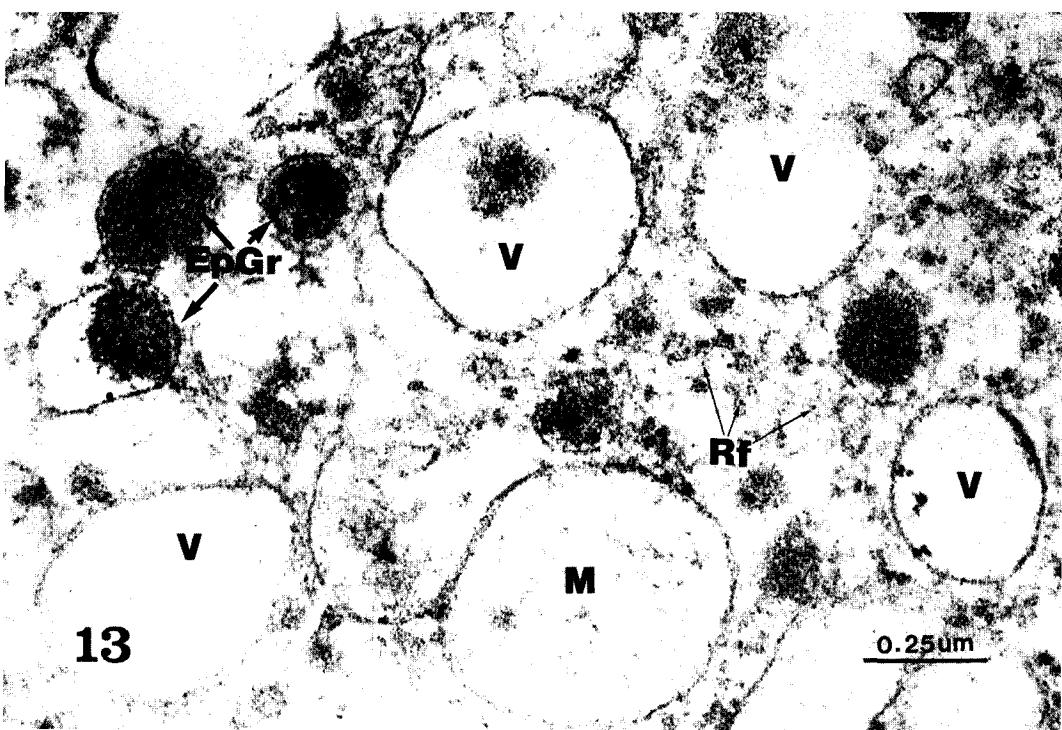
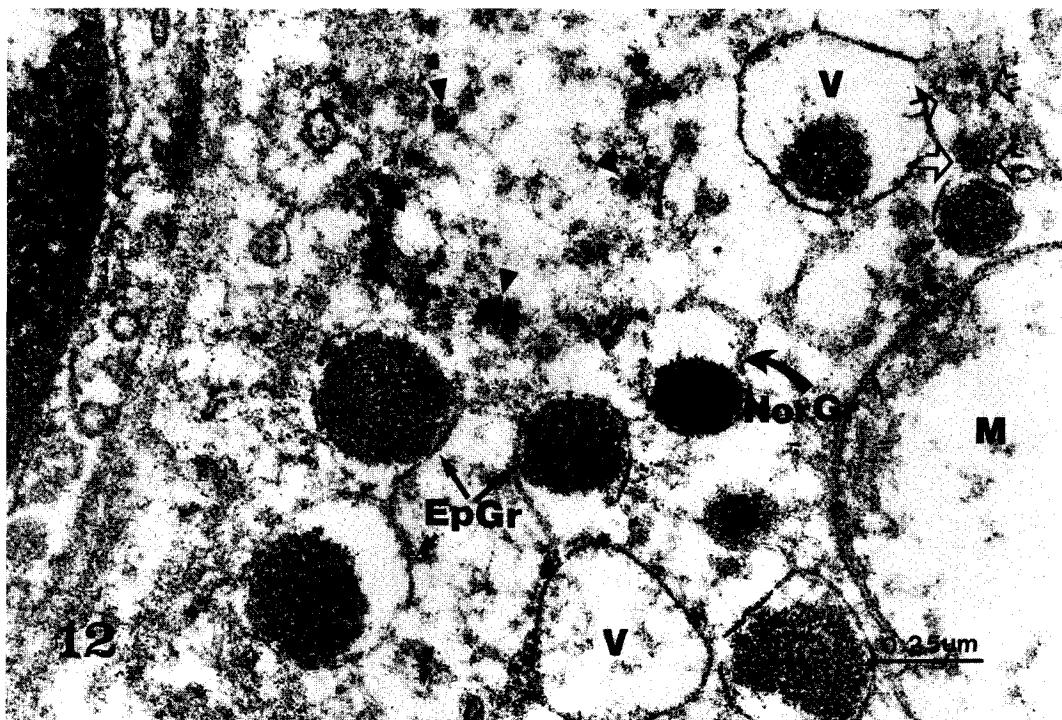


Fig.12. Case I. The substructure of the electron-dense core of the norepinephrine granules is distinctly different from the epinephrine granules. In these norepinephrine granules, here was a clear space or halo, or nonelectron-dense area that was interposed between the limiting membrane of the granule and the electron-dense material contained therein. Also, there was no fine granularity in the electron-dense portions of each of the norepinephrine granules as compared to those of the epinephrine granules. Some vacuolated granules and scattered glycogen particles (arrow heads) are noted. A mature granule with lighter density of the core shows continuity with an elongated structure which probably is a segment of RER (arrows). x79,800.

Fig. 13. Case I. Many vacuoles showing more empty space than granular materials. Also noted are some scattered free ribosomes. x82,600.

> 권건영 · 정재홍 논문 사진부도 V <



Flg.14. Case I. Many distended mitochondria with partial loss of cristae, glycogen particles, epinephrine and norepinephrine granules. And RER. A structure suggesting early granule formation (arrow) is also noted. x45,000.

>권건영·정재홍 논문 사진부도 VII <

