

유방 섬유선종의 미세구조에 의한 조직원에 관하여*

啓明大學校 醫科大學 外科學教室

宋 國 錸* · 朴 永 寛

慶北大學校 醫科大學 病理學教室

徐 仁壽

=Abstract=

On the Histogenesis of Fibroadenoma by Ultrastructural Approach

Kook Hyun Song, Young Kwan Park

Department of Surgery, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

In Soo Suh

Department of Pathology, Kyungpook National University
School of Medicine, Taegu, Korea

The author studied ultrastructural changes of 11 cases of fibroadenoma obtained from young female breast to clarify the origin of the tumor cells. Chief complaints were palpable mass in all cases.

Electron microscopic observations disclosed that the main proliferating cells were those showing intermediate morphology between secretory and myoepithelial cells. Occasionally classic myoepithelial cells were also noted on the base of epithelial nests. Columnar cells were also found frequently, which showed microvilli on the luminal surface and resembled to normal secretory cells in shape and distribution. But these cells had a lot of bundles of myofilaments with dense bodies on their cytoplasm accompanied with decreased number of various organelles. These cells were interpreted as intermediate form.

The origin of the cells in the fibroadenoma of female breast thought to be stem cells or reserve cells of ducts which did not fully differentiate to secretory or myoepithelial cells and showed all characteristics of both cell lines.

서 론

지금까지 유방질환에 관한 미세형태학적 연구는

어느정도의 보고가 있지만, 아직까지 어떤 진화에
서는 연구가 불충분하거나 미세형태학적 접근이 전
혀 없는 분야도 있는 실정이다^{1,2)}. 이와같은 사정은
미세형태학적 연구가 경제적 및 노력상의 제한성

*본 논문은 계명대학교 융종연구비 및 동반의료원 조사연구비로 이루어 졌음.
*본 논문은 송국현의 석사학위 논문임.

때문이기도 하지만, 일련 유방이 hormone의 영향을 강하게 받는 장기이기도 하기 때문이다²⁻⁴⁾. 실제 Ozello⁵⁾나 Tannenbaum 등⁶⁾은 경상유선조직을 정의한다는 것도 어렵다는 사실을 지적하고 있다.

유방의 섬유선종은 여성유방의 가장 흔한 양성종양으로 그 이름이 지적한 대로 섬유조직과 선조직으로 구성된 종양이다. 대체로 이 종양은 한계가 명확한 종양이지만 때로는 경계가 불명하고 주변에 섬유낭포강의 절환과 섞여 있기도 한다⁷⁾. 이 종양의 미세형태학적 연구는 비교적 적은 편이나, Barton⁸⁾은 정상유선과 섬유선종에서는 명확한 basal lamina를 볼 수 있었으나 암종에서는 볼 수 없었다고 하였고, Murad 등⁹⁾은 섬유선종의 발생에서는 주피세포에서 유래된 간질계 세포가 관여한다고 보았다. Archer 및 Omar¹⁰⁾는 일차적 병변은 섬유아세포의 증식과 교원섬유의 증가라고 생각하였고, Ozzello^{6, 13, 14)}는 ergatoplasm(이하 RER)이 풍부한 섬유아세포들이 전서없이 다수 나타나지만, 간질세포가 주피세포 유래라는 것을 뒷받침할 증거는 없다고 하였다. 한편 Castens¹²⁾는 상피 및 내피세포 주변에는 대종의 basal lamina가 상존한다고 하면서, 이 종이 두꺼워지면 혈액공급에 지장이 와서 상피세포가 위축, hyaline화 및 석회화하게 된다고 설명하고 있다. 하여튼 섬유선종의 상파성분은 분비세포와 근상피세포로 이루어져 있고 이를은 미세형태학적으로 정상세포의 그것과 유사하므로 전에는 별다른 논쟁이 없이 모두 동의하고 있다⁸⁻¹⁴⁾. 간질에는 무질서하게 분포하든지 혹은 혈관주변 친화력을 보이든지¹²⁾간에 수많은 섬유아세포가 많으며, 따라서 이 종양이 상피 및 간질 양자의 이상이라고 보는것이 타당하리라 생각된다.¹¹⁾ 그러나 상피 및 간질성분의 상호관계에 대해서는 아직까지 상세한 언급이 없었다.

섬유선종의 미세형태에 관한 이같은 저작들을 바탕으로 하여, 본 연구는 이 종양의 미세형태를 관찰하여 이 종양에서 상피세포와 간질성분의 강호친계와 나아가서 기원세포를 규명하고자 시도하였다.

재료 및 방법

재료: 1984년 1월 1일부터 1985년 3월 31일까지 경북대학교 의과대학 부속병원과 대구시내 일원의 개인병원에서 적출된 섬유선종 11례를 연구대상으로 하였다. 임상적으로 섬유선종으로 의심되어 적출된 조직을 일단 통경절편으로 섬유선종으로 확인된 나머지는 신선한 상태에서 일부는 전자현미경 재

료로 나머지는 광학현미경 재료로 제공하였다.

방법: 광학현미경 재료로 제공된 조직은 1mm³로 세면한 후 2.5% glutaraldehyde 용액(0.1M, phosphate buffer, pH7.4, 0~4°C)에서 2시간동안 신고장한 후 1% OsO₄ 용액(0.1M, phosphate buffer, pH7.4, 실온)에 2시간후 고정을 하였다. 고정된 조직은 phosphate buffer로 수세한 후 계열 ethanol로 탈수하고 propylene oxide로 침투시킨 후 Luft 방법에 의한 epoxyresin에 포매 하였으며 이를 Porter-Blum MT-2B형 Ultramicrotome으로 1μm 두께로 semithin section을 하여 methylene blue로 단연색하여 광학현미경으로 적절한 부위를 설정한 후 사전하여 Dupont diamond knife로 40nm로 초박질편을 만들어 Reynolds 방법에 의해 uranyl acetate와 lead citrate로 이을 전자현미경을 하여 Joel JEM 100 CX 전자현미경으로 관찰하였다.

성 적

Basal lamina: 전례에서 대부분의 상피세포는 두뇌의 basal lamina에 의해 하부의 간질조직과 격리되어 있었다. Basal lamina는 상피세포의 윤곽을 따라 배열되어 있었으나 두께는 부위에 따라 차이가 많은 편이었다. 이들은 세포윤곽이 평평한 부위에서는 주체가 비교적 얕고, 대체로 군일한 두께를 보이고 있었으나 세포윤곽이 거치상이거나 활물된 부위에서는 두께가 일정하지 않고 여러층으로 잘라지는 현상을 나타내었다. 특히 여러층으로 잘라지는 현상을 세포의 윤곽이 절이 활물된 부위에서 볼하였다. 대부분의 장소에서 basal lamina는 상부세포막과 밀착하여 있었으나, 어떤 장소에서는 부분적으로 일정치 않은 간격을 두고 멀어져 있었으며, 그 사이는 전자밀도가 낮은 비공간처럼 보였다.

이들 basal lamina의 주변에는 많은 양의 교원섬유층이 존재하였는데 이 종의 두께는 많은 차이가 있었다. 때로는 교원섬유층 사이로 basal lamina를 전이되어 들어 있기도 하였으며 어떤 곳에서는 교원섬유층 중에서 basal lamina와 떨어진 장소에까지 basal lamina와 같은 전자밀도를 가진 물질들이 들어있기도 하였다. 이와같이 basal lamina 물질이 교원섬유층에 끼여있는 부분에서는 교원섬유층과 basal lamina 사이의 경계가 불명하여 서로가 섞여 있는 형태를 정하였다. Basal lamina와 상피세포가 서로 밀착하는 장소에서는 많은 수의 hemidesmosome이 형성되어 있었다.

상피세포: 대부분의 세포들은 정상인 체유선판에 보이는 형에 따른 분류를 하기가 매우 힘든 세포들로 구성되어 있었다. 지금까지 기술된 바와 같은 두 가지 세포형, 즉 분비세포 및 근상피세포로 구별할 수 있는 세포형은 찾아보기가 힘들었다. 따라서 전상피세포를 함께 기술하기로 하겠다.

Basal lamina 근처 즉 기저부에 분포한 세포들은 원형이거나 불규칙한 성상을 한 길쭉한 세포들이 많았으며, 이들의 장축은 basal lamina 와 평행한 배열을 하였으며, 이들은 정상유선판에 보이는 근상피세포에 해당하는 것으로 해석되었다. 한편 basal lamina에 수직으로 배열되어 반대쪽 면은 선강내에 접하는 세포로 간혹 관찰되었는데 이들 세포는 정상유선판에서 보이는 분비세포에 가까운 세포로 해석할 수 있었다. 선강에 면한 쪽에 있는 세포들은 대체로 원추형 또는 cuboidal 이었으며 선강쪽 세포막에는 많은 microvilli 를 볼 수 있었다. 이들도 정상 유선판의 분비세포에 가까운 세포로 간주되었다. 이와같이 세포의 위치 및 세포의 모양으로 보아서는 분비세포와 근상피세포를 구별할 수도 있었으나, 위치나 모양에 관계없이 거의 모든 세포들은 세포질내에 근세섬유로 해석되는 많은 양의 세섬유상 물질들을 공히 가지고 있었으며 세포질 소기관의 발달은 매우 미약하였다. 따라서 위치나 모양에 따라 분비세포로 간주하여야 할 세포들은 지금까지 기술된 대로의 분비세포라고 지칭하기에는 곤란한 점이 있다는 것이다. 또한 기저층 및 중간층에는 근상피라고도 할 수 없고 분비세포라고도 할 수 없는 모양을 가지면서 세포질내에는 많은 양의 세섬유를 가지는 세포들이 가장 많은 세포였다.

이들 세포의 핵은 원형 혹은 난원형을 보이고 때로는 짙은 핵풀부를 보이기도 하였다. 핵막은 대체로 매끈하였으며, 핵질은 매우 균질하게 분포되어 있었고 핵의 변연부에 매우 얕은 농축이 있었다. 어떤 핵은 매우 발달한 핵소체를 가지기도 하였다.

세포질은 대체로 전자밀도가 높은 세포들이 많았으나 때로는 전자밀도가 높은 세포내에는 많은 양의 세섬유들을 볼 수 있었다. 그러나 전자밀도가 낮은 명세포종에서도 세섬유를 관찰할 수 있었다. 세포내 소기관은 mitochondria, RER, Golgi complex 들의 잘 발달해 있었으나 그 수는 적은 편이었다.

고 족

본 연구에서 관찰된 섭유선종을 이루는 주된 세

포는 상피세포였다. 이들 상피세포는 정상 유선판에서 보이는 전형적 분비세포나 근상피세포와는 달리 않은 중간형태의 것이 대부분을 차지하였다. 지금까지의 연구들⁸⁻¹¹⁾에서는 이 종양이 대체로 정상 분비세포와 근상피세포에 유사한 세포로 구성되어 있다고 기술하고 있다. Carstens¹²⁾는 인체유선판에서 정상적으로 발견되는 형의 “상피세포”와 기저부에 분포된 정상수의 근상피세포가 있다고 하면서 “상피세포”라고 표현한 세포내에 많은 양의 세섬유의 존재를 기술하고 있다. Fisher¹³⁾는 상피세포는 대부분 정상분비 성분에 닮았다고 하고 이 세포내의 세포질 소기관들은 비교적 적은 것으로 기술하고 세섬유에 대해서는 전혀 언급이 없다. 또 근상피형의 세포는 매우 드물다고 기술하고 있다. 그러나 그가 제시한 사진들을 보면 양형세포 모두에서 상당한 양의 세섬유가 함유된 것을 볼 수 있다. 이와같이 섭유선종에서의 상피세포는 어떤 형이든간에 세포질내에는 많은 양의 세섬유를 가지고 있다는 것은 일치된 소견이라고 볼 수 있다. Tannenbaum 등¹⁴⁾은 정상 유선판에는 상피세포내에 그가 tonofilament 로 해석한 세섬유가 있고 이들은 desmosome 에 연결되어 있다고 하였으며, microtubule 의 존재도 기술하고 있지만 근세섬유에 대해서는 언급이 없다. 본 연구, Fisher¹³⁾ 그리고 Carstens¹²⁾의 성적을 비교해 볼때 상피세포에 존재하는 세섬유들은 모두 근세섬유에 해당하는 것으로 보아야 할 것이다. 그렇다면 이들 상피세포는 Tannenbaum¹⁴⁾등이 기술한 정상상피세포의 전형적 형태라고 할 수는 없는 것이다.

Waugh 및 Van der Hoeven¹⁵⁾은 alveolus 와 종말분세판 사이의 차이는 없다고 했으며 Murad 및 Scarpellini¹⁶⁾ 그리고 Tannenbaum 등은 명세포와 암세포의 존재를 기술하고 Toker¹⁷⁾는 선강명세포, 선강암세포, 기저명세포, 근상피세포 및 기저암세포 등 5가지 종류의 세포를 기술하고 있다. 이와같은 보고들을 종합하여 볼때, 세포의 위치 및 세포질의 명암에 따른 분류는 지엽적 차이일 뿐 이들 세포간에 본질적인 차이는 없는 것으로 사료된다. 그러나 분비기능을 가진 세포와 근상피세포간에서 까지 차이가 없느냐 하는 문제는 검토할 필요가 있다고 생각한다.

최근 Murakami 등¹⁸⁾은 쥐의 유선을 주사현미경으로 관찰하고 근상피세포는 거미같은 모양을 한 세포로, 몸체에 해당하는 부분에 핵이 있고 사방으로 뻗은 다리는 이웃다리와 서로 유합하여 alveolus 전체를 싸고 있다고 제시하고 있다. 그러므로 분비원

주세포와 근상피세포는 형태 및 기능적으로 완전히 별개의 세포로 간주하는 것이 타당하다. 그러나 Murad 및 Von Haam^[19]은 임신한 쥐에서 근상피세포가 분비세포로 이행하는 것을 관찰하였고, Hibbs^[20]도 같은 이행상을 한선에서 관찰하였다. Tannenbaum 등^[6]도 양세포간에 본질적인 차이는 없다는 견해를 피력하고 있다.

본 연구에서 관찰된 섬유선종은 정상유선에서는 볼 수 없는 중간형태의 것이 압도적으로 많았다는 점은 이를 상호간에 이행이 가능하다는 것을 제시하는 소견으로 생각된다. 그러나 이들 세포들이 서로 전혀 다른 형태를 가지고, 위치도 다르며, 기능도 다른 점을 생각할 때 이들의 상호관계에 대해 앞으로 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. 근상피세포는 유선에서 경상 및 여타 병적조건하에서 나타난다^[21-25]. 특히 섬유낭포질환에서는 주된 증식세포는 근상피세포로 알려져 있다^[21, 24]. 섬유선종의 주변에는 섬유낭포질환이 혼히 있고 또 때에 따라서는 양자가 서로 섞여있기도 하는 점과 양질환은 근상피세포가 증식하는 것이 주된 병변임은 유관한 관계라 할 수 있다. 섬유선종에서 기저막의 생성과 경과 간질의 변화에 대해 Carstens 등^[12]은 이의 점진적 생성과 충상구조에 관해 설명하였지만 본 연구에서는 세포율락의 핵심부에 그와 유사한 소견은 발견하였을 뿐 그 정도는 크게 유의한 만한 것은 아니라고 생각된다. 이에 대해 Fisher는 간신의 성분이 기저막 유래라는 설에 반대의 입장을 취하면서 pierce 등^[26]은 이에 동의하고 있으나 조직화학적 방법으로 다른 오인에 의한 것이라고 하였다. 이때의 점액다당류의 간질내 점액은 담수의 배설^[28]이나 원장이의 성피부^[29]의 그것과 유사한 점이 있다. 따라서 이의 생성에는 과잉의 estrogen의 작용이 관여한다고 보는 것^[11]이 타당하리라 생각된다.

要 約

여성유방 섬유선종의 조직기원을 알아보기 위해 외과수술로 적출된 종양 11례를 광학 및 전자현미경으로 검색하였다. 환자는 모두 젊은 여성이었으며, 유방에 혹지되는 종괴를 호소하여 치료된 종양을 연구대상으로 하였다.

그 성적을 요약하면 전자현미경에서 섬유선종의 상피성분은 상피세포도 아니고 근상피세포도 아닌 중간형태의 세포가 주된 세포이었다. 정상 유선에서 보이는 근상피세포와 유사한 세포도 관찰되었으나 그 수는 적었다. 선강에 면한쪽에는 많은

microvilli를 가진 원주형 세포들은 대체로 정상유선에서 보이는 상피세포와 유사하였으나 이를 세포들은 많은 양의 근세포유를 함유한 부피도 궁유하여 이 부분은 근상피세포와 유사하였다.

따라서 여성유방의 섬유선종은 예비세포 혹은 기간세포에서 유래되며 상피세포나 근상피세포나 어느 쪽으로도 치우친 분화를 하지 않아서 중간형 세포는 양자의 특징을 모두 가진 중간형으로 된다고 생각된다.

參 考 文 獻

- Fisher, E.: Ultrastructure of the human breast and its disorder. Am. J. Clin. Pathol., 66: 291-375, 1975.
- Goldenberg, V.E., Wiegenstein, L., and Mottet, N.K.: Florid breast fibroadenomas in patients taking hormonal oral contraceptives. Am. J. Clin. Pathol., 49: 52-59, 1967.
- Gregg, W.L.: Galactorrhea after contraceptive hormones. N. Engl. J. Med., 274: 1432-1437, 1966.
- Shipmon, J.J.: Oral Contraceptives and breast cancer. Br. Med. J., 2: 629-638, 1964.
- Ozello, L.: Ultrastructure of the human mammary gland. Pathol. Ann., 6: 1-59, 1971.
- Tannenbaum, M., Weiss, M., and Marx, A. J.: Ultrastructure of the human mammary ductule. Cancer, 23: 958-973, 1969.
- Robbins, S.L., Cotran, R.S., and Kumar, V.: Pathologic basis of disease, 3rd ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia p.1175, 1984.
- Barton, A.A.: An electron microscope study of human breast cells in fibroadenosis and carcinoma. Br. J. Cancer, 18: 682-685, 1964.
- Murad, T.M., Greider, M.H., and Scarpelli D.G.: The ultrastructure of human mammary fibroadenoma. Am. J. Pathol., 51: 663-679, 1967.
- Archer, F., and Omar, M.: The fine structure of fibroadenoma of the human breast.

- J. Pathol., 99 : 113—117, 1969.
11. Carter, D., Yardley, J.H., and Shelley, W.M.: Lobular carcinoma of the breast; An ultrastructural comparison with certain duct carcinomas and benign lesions. Johns Hopkins Med. J., 125 : 25—43, 1969.
 12. Carstens, P.G.B.: Ultrastructure of human fibroadenoma. Arch. Pathol., 98 : 23—32, 1974.
 13. Ozello, L.: The epithelial-stromal junction of normal and dysplastic mammary glands. Cancer, 25 : 586—600, 1970.
 14. Ozello, L., and Sanpitak, D.: Epithelial-stromal junction of intraductal carcinoma of the breast. Cancer, 26 : 1186—1198, 1970.
 15. Waugh, D., and Van der Hoeven, E.: Fine structure of the human adult female breast. Lab. Invest., 11 : 220—228, 1962.
 16. Murad, J.M., and Scarpelli, D.G.: The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinoma. Am. J. Pathol., 50 : 335—360, 1967.
 17. Toker, C.: Observation on the ultrastructure of a mammary ductule. J. Ultrastruct. Res., 21 : 9—25, 1967.
 18. Murakami, M., Sugita, A., Abe, J., Hamasaki, M. and Shimada, T.: SEM observation of some exocrine glands, with special reference to configuration of the associated myoepithelial cells. In Scanning Electron Microscopy in Cell Biology and Medicine, K. Tanaka and, T. Fujita ed. Excepta Medica, Amsterdam, pp. 99—102, 1981.
 19. Murad, T.M., and von Haam, E.: Ultrastructure of myoepithelial cells in human mammary gland tumor. Cancer, 21 : 1137—1149, 1968.
 20. Hibbs, R.G.: The fine structure of human eccrine sweat glands. Am. J. Anat., 103 : 201—209, 1958.
 21. Jao, W., Recant, W., and Swerdlow, M. A.: Comparative ultrastructure of tubular carcinoma and sclerosing adenosis of the breast. Cancer, 38 : 180—186, 1976.
 22. Erlanson, R.A., and Carstens, P.H.B.: Ultrastructure of tubular carcinoma of the breast. Cancer, 29 : 987—995, 1972.
 23. Gould, V. E., Miller, J., and Jao, W.: Ultrastructure of medullary, intraductal, tubular, and adenoid cystic breast carcinoma. Comparative patterns of myoepithelial differentiation and basal lamina deposition. Am. J. Pathol., 78 : 401—416, 1975.
 24. Wellings, S.P., and Roberts, P.: Electron microscopy of sclerosing adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. J. Natl. Cancer Inst., 30 : 296—237, 1963.
 25. Koss, L.G., Brannan, C.D., and Ashikari, R.: Histologic and ultrastructural features of adenoid cystic carcinoma of the breast. Cancer, 26 : 1271—1279, 1970.
 26. Pierce, G.B. Jr., Midgley, A.R., and Ram S.J.: The histogenesis of basement membrane. R. Exp. Med., 117 : 339—348, 1963.
 27. Fisher, E.R., and Creed, D.L.: Nature of periectal stroma in gynecomastia. Lab. Invest., 5 : 267—275, 1956.
 28. Boas, N.F., and Ludwig, A.W.: The mechanism of estrogen inhibition of comb growth in the cockerel, with histologic observations. Endocrinology, 46 : 299—306, 1950.
 29. Duran-Reynals, F., Bunting, H., and van Wagenen, G.: Studies of the sex skin of Macaca mulatta. Ann. N.Y. Acad. Sci., 52 : 1006—1014, 1950.

Legend for Figures

Fig. 1. A part of duct, fibroadenoma. Columnar cells also disclose a lot of myofilaments(arrow). Basally oriented myoepithelial cells contain also myofilaments (Mf). Microvilli are noted on luminal surface.

Fig. 2. Luminal surface show many microvilli, while their cytoplasm is filled with a lot of myofilaments(Mf). Interdigitation between neighboring cells is also

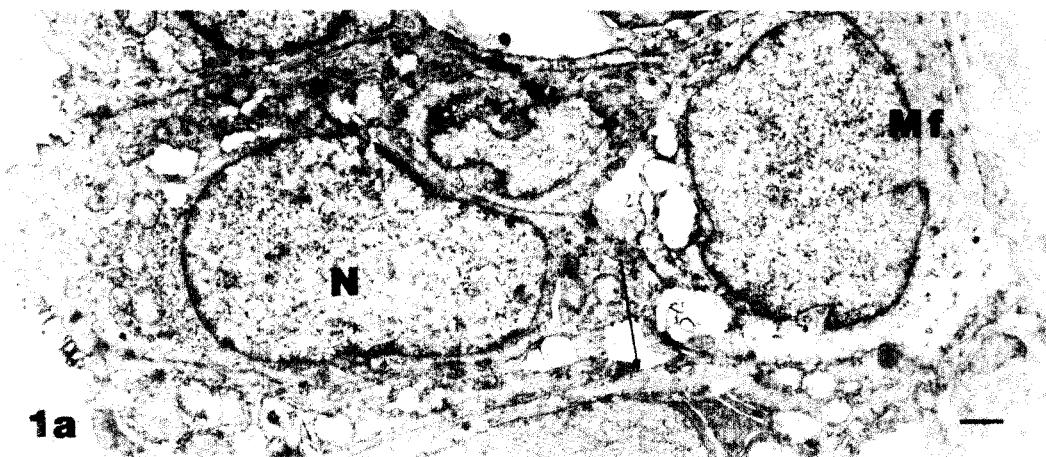
noted(long arrow). Small arrow indicates a small bundle of myofilament.

Fig. 3. All cellular elements contains plenty of myofilaments(Mf), while luminal surface show many microvilli. Thickening and lamellation of basal lamina(arrow) are noted. Inset: Fraying and lamella-

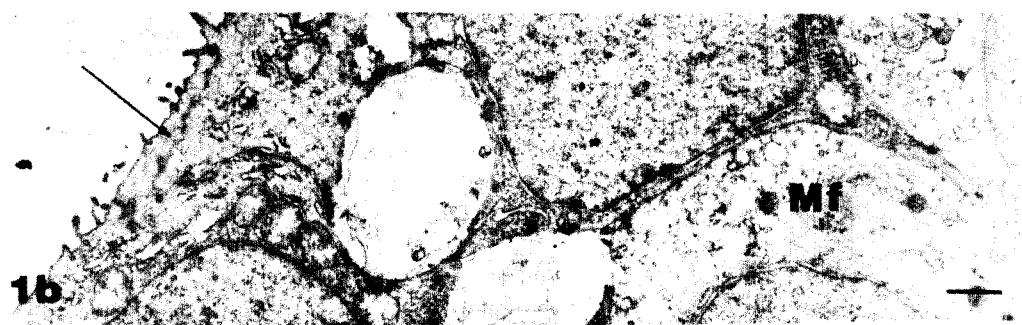
tion of basal lamina (arrow).

Fig. 4. Main proliferating cells in the tumor. Almost all cytoplasms are filled with myofilaments(Mf) with lack of other organelles. Inset: Lamellation and fraying of basal lamina.

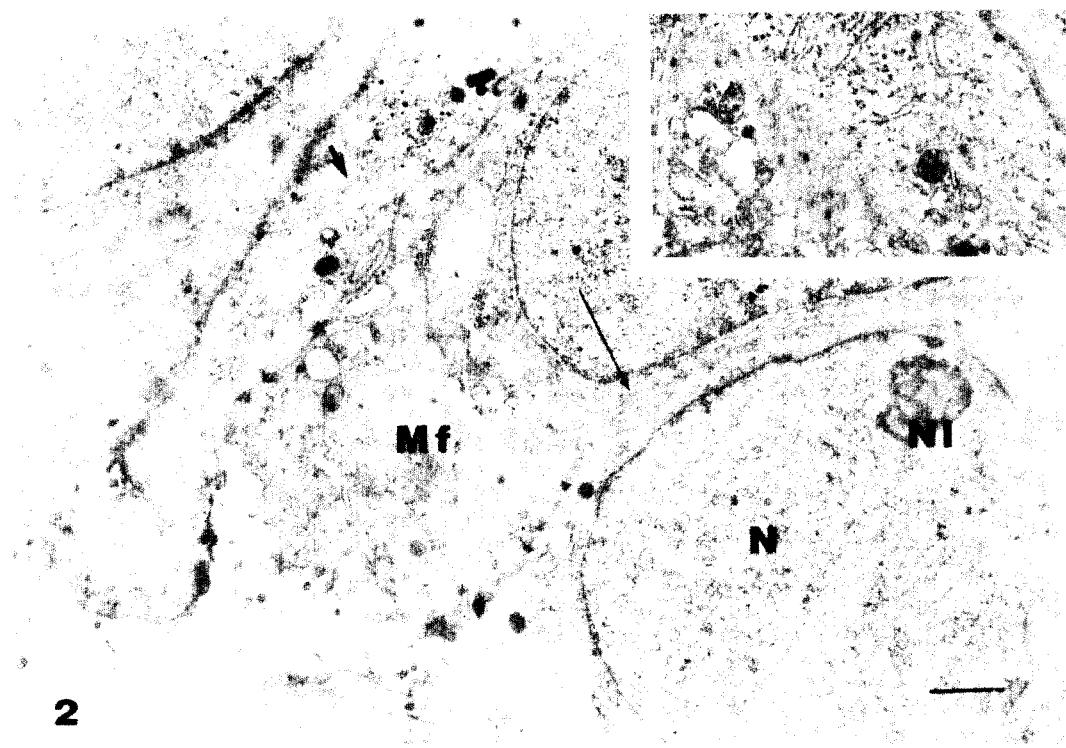
> 송국현 사진부도 I <



1a

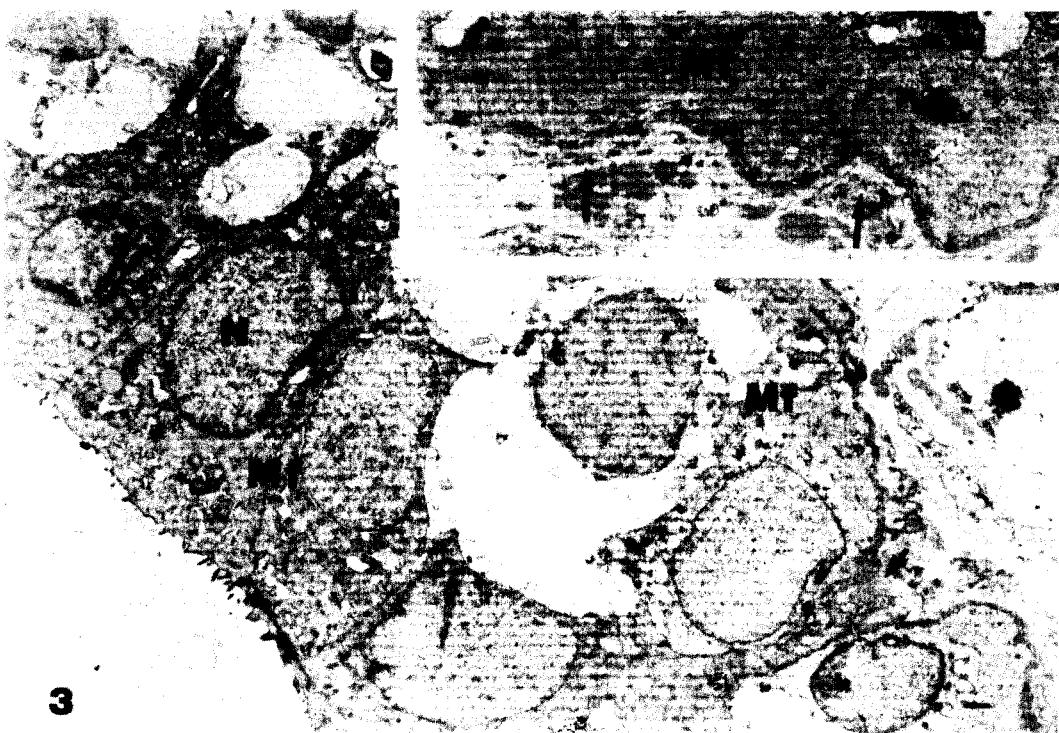


1b



2

> 송국현 사진부도 Ⅱ <



3

