

진단병리학 분야에서의 전자현미경의 이용

서울대학교 의과대학 병리학교실

지 제 근

=Abstract=

Application of Electron Microscope to Diagnostic Pathology

Je Geun. Chi, M. D.

*Department of Pathology
Seoul National University College of Medicine*

The electron microscope has become an established and indispensable tool in diagnostic pathology. There is an increasing demand of ultrastructural studies for the cases that pathologists in making definite diagnosis.

In this paper the author described representative cases that were experienced at the Seoul National University Hospital since 1985. Characteristic ultrastructural features of these diseases are presented along with electron micrographs.

Among diseases involving parenchymal cells, several examples of abnormalities of organelles, metabolic disturbance, hair and ciliary anomaly and red cell anomaly are described. Among infectious agents 4 viruses, 2 fungi, 2 protozoa and 2 metazoa are described.

Key Words: Electron microscope, Diagnostic pathology

머리말

역사적으로 보면 병든 장기나 조직이 정상과 어떻게 다른가를 알아내는 일은 병리학의 요체이다. 이러한 병적소견을 육안으로 관찰하였고 그후 광학현미경의 발달로 새로운 사실들이 세포의 수준에서 발견되었다. 진단병리학은 질병으로 고통받는 환자의 조직을 떼어 여기에서 나타나는 소견을 정확히 진단함으로서 환자의 치료에 기여하는 분야이다. 정확한 진단을 위하여는 광학현미경의 범위를 넘어야 할 일이 종종 있는데 이때 전자현미경은 대단히 큰 몫을 차지한다. 따라서 현대 진단병리에 있어서 전자현미경은 필수적이다. 그래서 우리나라에도 진단

전자현미경 연구회가 생겨서 활발한 학술활동을 하고 있다. 이런점에서 저자는 그동안 서울대학교병원에서 경험하였던 증례를 중심으로 실제로 전자현미경이 진단에 어떻게 기여하고 있는가를 발표하고자 한다.

1. 조직자체의 미세구조 이상

1-1. 세포소기관 자체의 변화

1-1-1 Mitochondrial Encephalomyopathies (MEs)는 모든 조직에서 구조적 혹은 기능적으로 비정상인 mitochondria로 인한 여러 종류의 임상적 질병을 의미한다. 이들은 특히 근육과 뇌조직을 침범하여 이와 관계된 질환을 일으킨다. 그중에 MELAS는 Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes의 약자로서 뇌졸증 증세를

나타내는 전신질환이다.¹⁾

이 질환을 확인하기 위하여 근생검에서 mitochondria 이상을 찾는 것인데 광학현미경으로는 거의 불가능하다. 동결절편을 만들어 효소조직 화학염색, 특히 modified Gomori 염색을 하여 red ragged fiber를 찾는 것이 중요하다. 그러나 이것도 결국 전자현미경적 확인이 필요하다. 전자현미경으로 보면 mitochondria의 이상이 1) 크기가 커지는 megacanial형, 2) 숫적으로 증가하는 pleoconial형, 그리고 3) 이들

두 가지가 서로 혼합되어 있는 혼합형이 있다. 비정상 mitochondria는 흔히 sarcolemma 바로 밑에 위치하고 있으나 fibril 사이사이에도 분포한다. Mitochondria가 커지는 경우는 정상에 수십 배 커질 수 있으며 그 안에 crystalline 구조를 가지기도 하는데 마치 큰 주차장에 주차해 놓은 자동차 같은 구조물로 보이기도 한다 (Fig 1 & Fig 2). 물론 어느 정도의 mitochondria 이상은 신경 근육 질환에서 나타나기 때문에 MEs의 진단을 위하여는 임상적 소견, 검사실 소견을 종합하여야 한다.



Fig 1. Mitochondrial myopathy. Muscle biopsy shows increased number of enlarged mitochondria. X 20,000

전자현미경적으로 근섬유에서 subsarcolemmal 및 intermyofibrillar 공간에 밀집한 mitochondria가 나타나는데 숫적인 증가뿐 아니라 크기가 커지고 그안에 paracrystalline inclusion이 나타나는 것이 특징이다.

1-1-2 Central Core and Multicore Disease²⁾ : Central core disease와 Multicore disease는 모두 근섬유내에서 mitochondria 효소가 결핍되는 것으로서 근섬유 전체가 아니라 부분적으로 반응이 없어지는 병이다. 따라서 전자현미경적으로는 비정상적 근섬유가 연필의 심(core)같이 근섬유의 중앙부를 혹은 여러부위에 걸쳐 나타나는 대단히 희귀한 질환이다. 물론 광학현미경으로도 어느정도 변화는 있고 또 효소화학염색으로도 어느정도 짐작할 수 있지만(Fig

3) 병명이 나타내는 “심(core)”이란 병변은 형태학적 구조이기 때문에 오직 전자현미경으로만 확인할 수 있다. 이런 환자는 어렸을 때부터 근육쇠약이 특징이고 심부건반사도 감소하거나 없어진다. 임상적으로는 진단할 수 없다. 이와 비슷한 선천성 근병증으로 Multicore disease가 있다³⁾. 이것은 근섬유내에 산화효소가 다발성으로 감소 혹은 결여되는 것인데 central core에 비하여 크기가 작고 그 깊이가 얕다. Z band streaming과 함께 근세섬유의 불규칙주행이 있으며 이러한 core내에는 mitochondria가 거의 없는 것이 특징이다(Fig 4).

1-1-3 네말린 근병증(Nemaline myopathy)^{4, 5)} : 이 질환은 신생아 및 소아에서 발병하는 근질환으



Fig 2. MELAS syndrome. Abnormally large mitochondria of whorled appearance are compact in subsarcolemmal portion of a myofiber. X 25,000

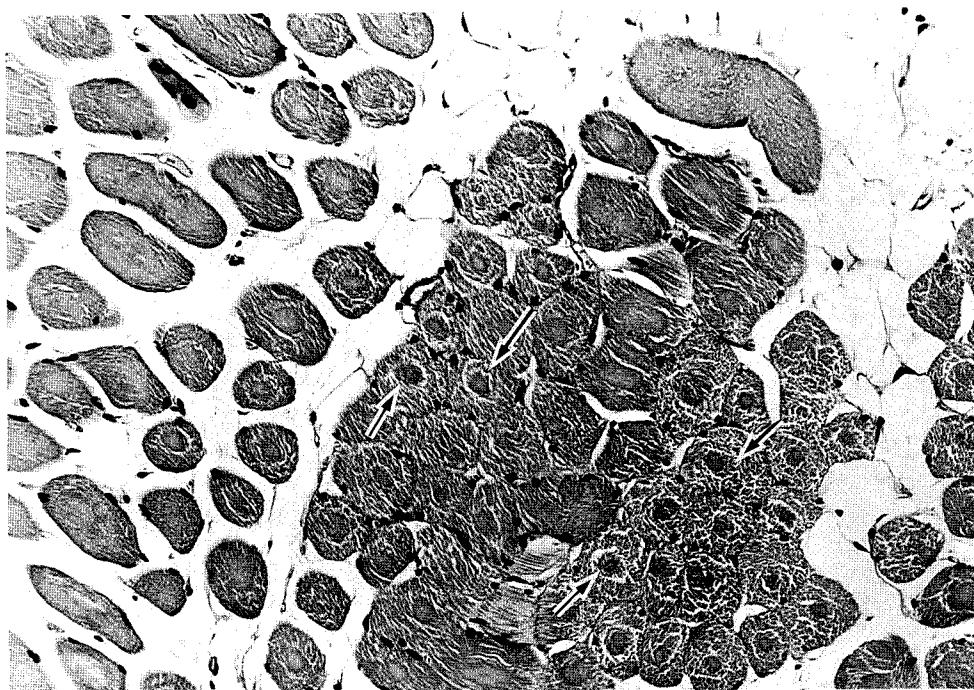


Fig 3. Central core disease. Round central density (arrows) is seen in most fibers in cross sections. H & E X 200

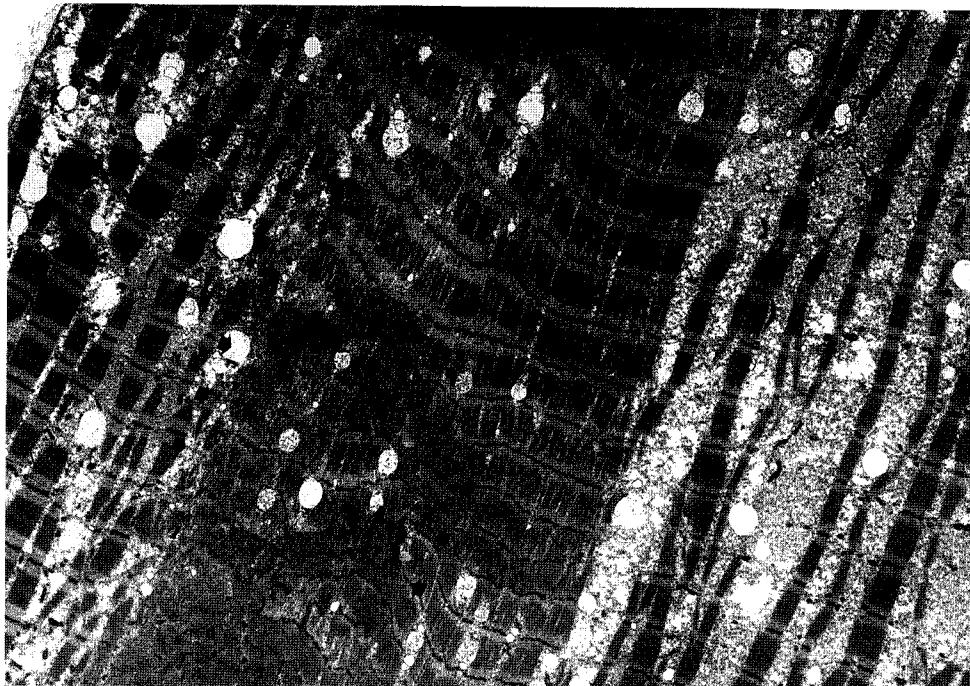


Fig 4. Central core disease. A column of abnormal muscle fiber having Z-band streaming and sparse mitochondria is seen. X 4,600.

로서 근력이 약하고 길고 좁은 얼굴, 높은 구개, 척추후측 만곡, 힘줄-흉부 등을 동반하며 서서히 진행하여 결국 사망에 이르는 선천성 근육 질환이다. 광학현미경적 소견의 특징으로는 이른바 네말린 소체로서 이는 횡단표본에서는 과립모양으로 종단표본에서는 짧은 막대기 모양으로 보이는 간체가 주로 제1형 근섬유의 세포질 및 핵내에서 검출된다. 전자현미경적 소견의 특징은 골격근 섬유의 안이나 근섬유 사이나 근초하부에 전자밀도가 조밀한 간체가 축적되고, Z disk의 비후와 유동이 있고, 횡단 표본에서는 이러한 간체가 Z disk처럼 사각형 사상체와 같이 배열되어 있다(Fig 5). 대부분의 간체는 근섬유의 세포질내에 존재하나 드물게 선천형에서는 핵내에도 존재한다.

1-2 대사장애에 의한 이상물질

1-2-1 부신백질이영양증(Adrenoleukodystrophy)

⁶⁾ : 이 질환은 진행성 중추신경 탈수초와 부신피질부전을 수반하는 유전병으로 Saturated unbranched very long chain fatty acids 특히 hexacosanoate의 혈중치가 증가한다. 임상적으로는 급격하게 진행하는 신경학적 결손이 특징이다. 이 경우 부신에서 보이는 특징적인 세포내 crystalloid inclusion이 중추신경계

에도 나타난다. Lamellae는 두개의 나란히 달리는 25nm의 전자밀도가 높은 가지가 전자밀도가 낮은 공간에 의하여 분리되어 있다.(Fig 6). 이와같은 소견은 이 질환의 확진에 필수적이며 앞으로 병인을 밝히는데도 기여할 것이다.

1-2-2 알렉산더 병(Alexander disease)⁷⁾ : 알렉산더병은 원인불명의 이상수초화 백질이영양증으로 거대뇌증, 정신운동성 지체, 강직, 경련 등의 증상을 가지는 어린이 뇌질환이다. 이 질환은 근래에 뇌영상진단기술의 발달로 방사선학적으로 의심할 수 있으나 가장 확실한 진단은 뇌조직에 대한 형태학적 검사로서 Rosenthal fiber가 뇌백질의 세포내외에 광범위하게 침착되는 것이 특징이다. 침착물은 전자밀도가 높고 불규칙한 변연을 가지는 등근 구조물로서 수많은 신경교필라멘트가 변연부로 이행하는 양상을 보인다(Fig 7). 주사현미경으로는 Rosenthal fiber가 막대기 혹은 방추형으로 외면에 불규칙한 작은 덩어리를 가진다.

1-2-3 만성육아종성 질환(Chronic granulomatous diseases)⁸⁾ : 이 질환은 유아시절부터 시작되는 반복되는 세균감염이 특징인 드문 질환으로서 백혈구의 비정상 탐식 산화대사에 의한 것이다. 광학현미경

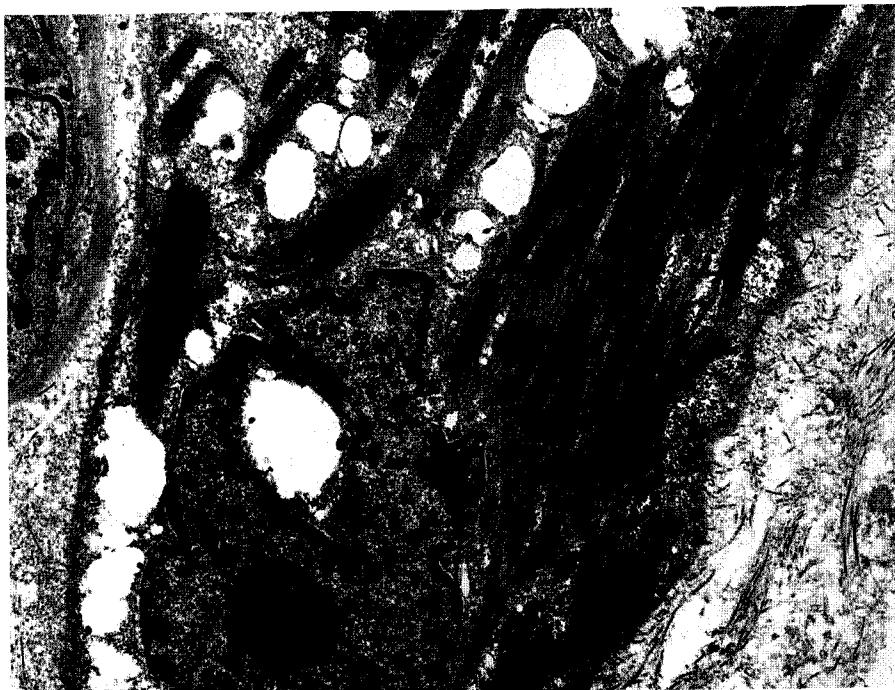


Fig 5. Nemalin myopathy. Numerous rod-shaped electron dense nemaline bodies are seen in a myofiber. X 13,000

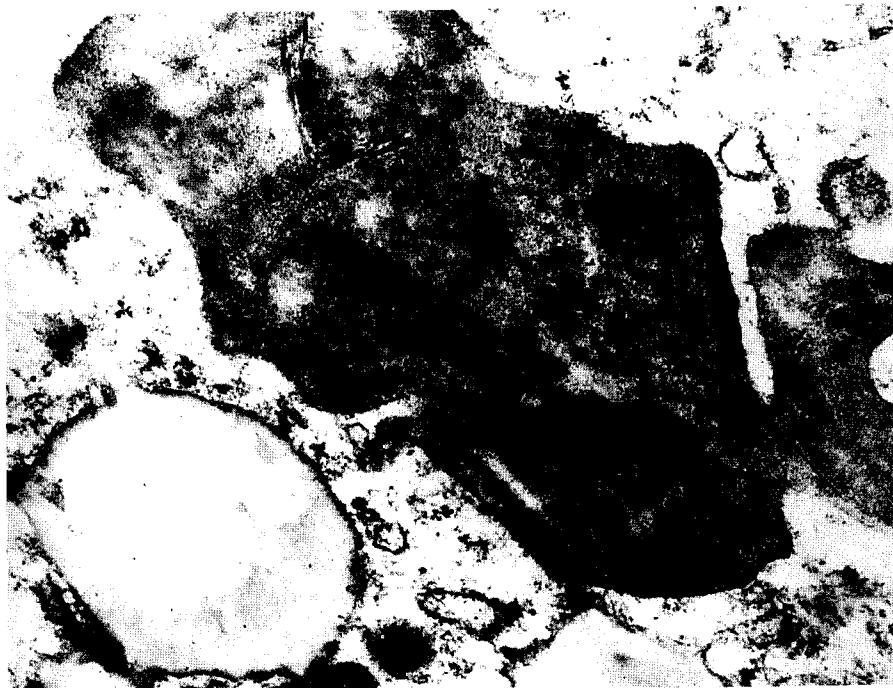


Fig 6. Adrenoleukodystrophy. Brain biopsy shows paracrystalline inclusions in the cytoplasm of a perivascular macrophage. X 30,000

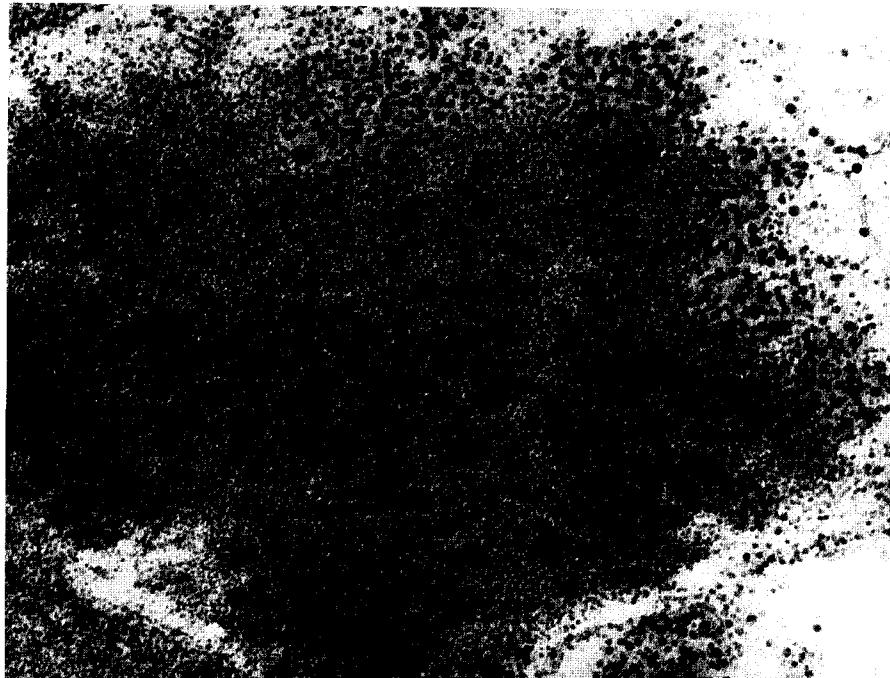


Fig 7. Alexander disease. A clump of glial filament is seen with irregular margin. X 80,000

적으로는 세균감염에 수반되는 화농성 육아종성 염증으로서 비특이성이지만, 종종 조직구에 색소가 나타나는 수가 있다. 이러한 색소는 lipofuscin으로서 어떤 장기에서든 이런 색소가 나타나면 진단에 도움을 받게 된다. 그러나 이 색소를 전자현미경으로 관찰하면 lysosome과 성숙 색소파립의 이행단계로 나타나기 때문에 진단적 가치를 지닌다. 따라서 임상적으로 의심되면서 nitroblue tetrazolium 검사가 확실하지 않을 때 진단의 확인에 필요하다.

1-2-4 가족성 과빌리루빈혈증 증후군(Familial Hyperbilirubinemia Syndrome)⁹⁾ : 이 질환은 빌리루빈 대사의 유전성 이상으로 unconjugated 혹은 conjugated bilirubin의 혈중농도가 증가하면서 조직 특히 간세포내에 색소 침착을 나타낸다. 이 색소의 내용에 따라 Gilbert 증후군, Crigler-Najjar 증후군, Dubin-Johnson 증후군, Rotor증후군 등으로 구분되는데 이 과정에서 전자현미경적 관찰이 진단에 많은 도움이 될 수 있다.

1-3 모발 및 섬모의 이상(Hair and Ciliary Abnormalities)

1-3-1 모발의 형태이상(Hair anomalies) : 인체의 피부를 덮고 있는 모발은 일반적으로 유전적인 요인이나 각종 내분비장애와 신진대사의 이상, 영양

장애, 정신적 상태 등으로 탈모증이나 모발의 성장장해 혹은 형태이상 등을 초래한다. 모발의 외형적 구조를 관찰하는데 있어서는 광학현미경으로 어느 정도 가능하지만 미세구조를 보기 위해서는 주사형 전자현미경이 필수적이다. 모발은 고정 및 털수 등 전처리 없이 간편하게 알루미늄 재료대 위에 부착시켜 금으로 피막을 입힌 후 관찰이 가능하다. 저자들은 1986년부터 1992년 6월까지 7년동안 서울대학교 어린이병원 병리과 전자현미경실에 검사의뢰된 검체중 두부의 모발 25예와 눈썹 2예를 대상으로 이에관한 육안적 및 주사형 전자현미경적 관찰을 시도하여 다음과 같은 이상을 발견하였다^{10, 11)}(Fig 8 and Fig 9).

1-3-2 비운동성 섬모증후군(Immotile Cilia Syndrome)¹²⁾ : 인체의 정상적인 섬모의 미세구조는 약 200nm 직경의 6μm 길이로 원주형의 구조로 내부는 중앙에 2개의 미세소관부터 radial spoke로 연결된 일정한 간격과 거리에 2개가 한쌍으로 이루어진 9개의 미세소관이 nexin link로 서로 연결되어 있고 그의 한쪽 방향의 미세소관이 ATPase가 주성분인 dynein arm이 외측에 갈고리 모양의 outer arm과 내측에 그보다 짧은 inner arm이 있다. 섬모의 운동성에



Fig 8. Hair anomaly. Pili torti. The hair is flattened and rotated 180° along its long axis.

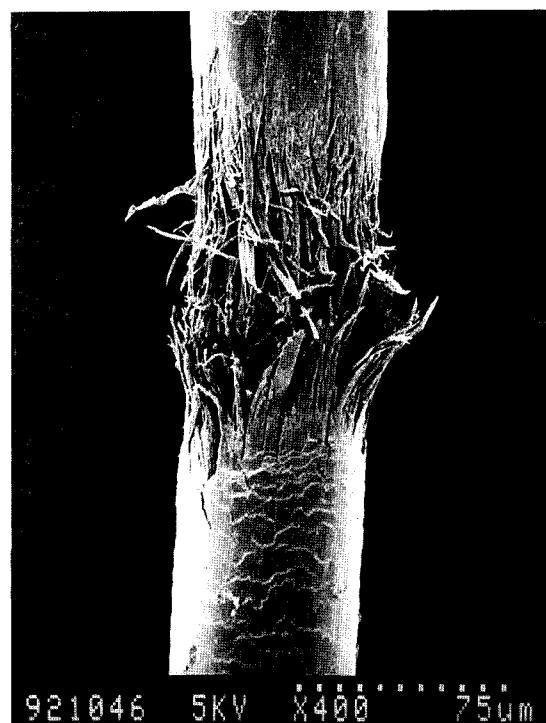


Fig 9. Trichorrhexis nodosa. Cuticular cells become disrupted allowing cortical cells to splay out to form nodes.

Classification and cases of hair anomalies and gross characteristics			
Type of anomaly	Characteristics of naked eye examination	No. of patient	
Solitary defect			
I.	Monilethrix	Thin, kinky, sparse, short(2-3cm)	1
II.	Hair casts	Yellowish-white accretions ensheathing	4
III.	Pili torti	Kinky, sparse, twisted(180°)	1
IV.	Uncomable hair syndrome	Unmanageable hair	1
V.	Trichorrhexis nodosa	Trichorrhexis-type fractures	5*(1)
VI.	Woolly hair	Thin, kinky, sparse, short(3-17cm)	3~(1)
VII.	Other anomaly	Specific anomaly	3*(1)
Mixed defect			
II+VI		1	
II+III+IV	Kinky, sparse, short(4-5cm)	1	
II+IV+V		1	
V+IV	Thin, kinky, sparse, short(3-5cm)	3~(1)	
Congenital alopecia	Hypotrichosis, non-specific anomaly	1	
Total		27	

^ : siblings(familial woolly hair), * : eyebrow, () : involved number

관여하고 있으며 운동할 때 채찍처럼 움직이며 칠 때는 빠르게 움직이며 원래대로 돌아올 때는 천천히 복귀하여 작은 물체를 이동시킨다. 이러한 점막섬모는 기도내의 먼지나 기타 유해물질을 체외로 배출하는데 중요한 기능을 하게 되는데 이런 운동이 장애를 나타내는 질환을 비운동성 섬모증후군이라고

한다. 투과형 전자현미경은 섬모의 내부구조의 결합을 관찰하는데 필수적이고 주사형 전자현미경은 전체적인 점막상피의 모습과 거대섬모(compound cilia)들을 발견하는데 이용된다(Fig 10, 11, 12, 13).

우리는 1984년부터 1991년까지 소아기에 만성 호

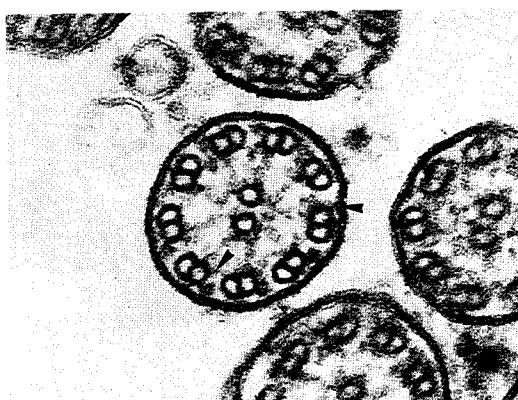


Fig 10. Immotile cilia syndrome. focally defective dynein arms (arrowheads) are shown. X 125,000



Fig 11. Immotile cilia syndrome. Two extracellular microtubules (arrowheads) are seen. X 83,000

흡기질환을 호소하는 환자에게 생검된 80여건중에서 17증례의 비운동성 섬모증후군을 찾아냈다. 섬모의 내부구조중 dynein arm의 결손은 모든 환자에서 발견되었다. Sturgess 분류법에 따라 17례를 나누었을 때

Ia형 단독이 3예, Ib형 단독이 3예, Id형 단독이 3예 그리고 복합형이 6예였으며 II형은 7예였으며 I에는 단독 그리고 6예는 Id형의 복합형이었고 5예에서는 III형과도 복합이었다. III형은 5예 모두 Id형과 II형이 복합형으로 나타났다. 그러나 만성호흡기 질환으로

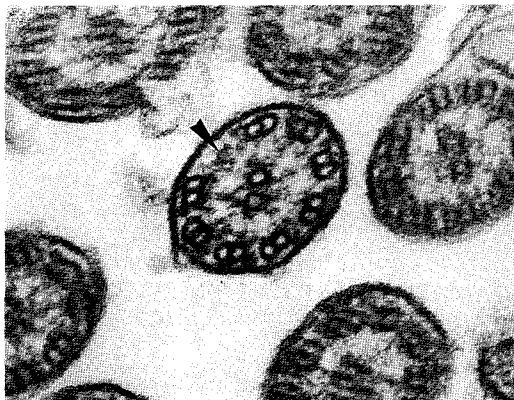


Fig 12. Immotile cilia syndrome. A pair of the outer doublet (arrowhead) is missing. X 83,000

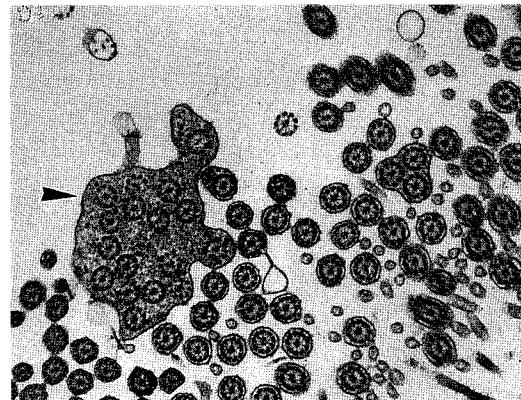


Fig 13. Immotile cilia syndrome. Cross sectioned compound cilia (arrowhead) are seen.

Classification of defects in immotile cilia syndrome by Sturgess et al and distribution of patients according to defects of cilia

	Classification	Number of patients
Solitary form		
Type I	Dynein defect	
Ia	Outer arm defect	3 (18%)
Ib	Inner arm defect	3 (18%)
Ic	Outer and inner arm defect (complete)	0 (0%)
Id	Outer and inner arm defect (incomplete)	3 (18%)
Type II	Radial spoke defect	
Type III	Microtubular transposition	1 (6%)
Type IV	Normal ultrastructural organization with functional impairment	0 (0%)
Combined form		
Type Id+II		2 (12%)
Type Id+II+III		5 (29%)
Total		17(100%)

생검된 조직의 대부분이 심한 염증으로 섬모를 관찰하기 어려웠다. 섬모의 구조적 결함에 따른 임상적 차이는 없었으나 가족적으로 발생한 3남매의 임상적 증세와 섬모의 결함은 같았고 radial spoke의 결함이 특징이었다.¹²⁾

1-4 적혈구 형태의 이상

1-4-1 선천성 구형적혈구증(Congenital spherocytosis) : 이 질환은 적혈구막의 구조적 이상으로 정상적인 biconcave disc 대신 적혈구의 대부분이 둥글게 된다. 이러한 현상은 적혈구가 비장을 순환할 때 특히

잘 나타나기 때문에 여기에서 세포막의 손상을 입게 되고 결국은 적혈구의 수명이 단축되어 빈혈, 황달 등으로 나타나게 된다. 이러한 적혈구 형태 이상은 전자현미경으로 관찰할 때 아주 특징적인 살찌고 동그란 적혈구를 볼 수 있다(Fig 14). 이것은 비장 조직에서 특히 현저하다. 투과형보다는 주사형 현미경이 더욱 도움이 된다.

1-4-2 Neuroacanthocytosis : 이 질환은 임상적으로 무도증, 경련, 이긴장증 등 신경증상과 함께 말초 혈액과 acanthocytosis가 나타나는 희귀한 질환이다.

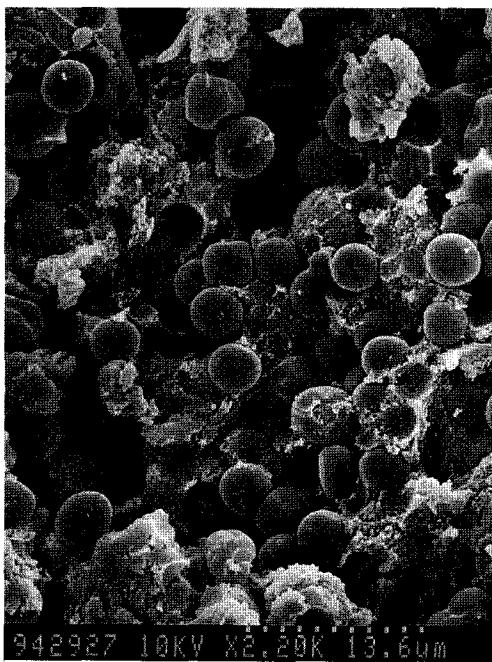


Fig 14. Congenital spherocytosis. Scanning EM of the spleen shows rounded red blood cells instead of biconcave discoid red blood cells.

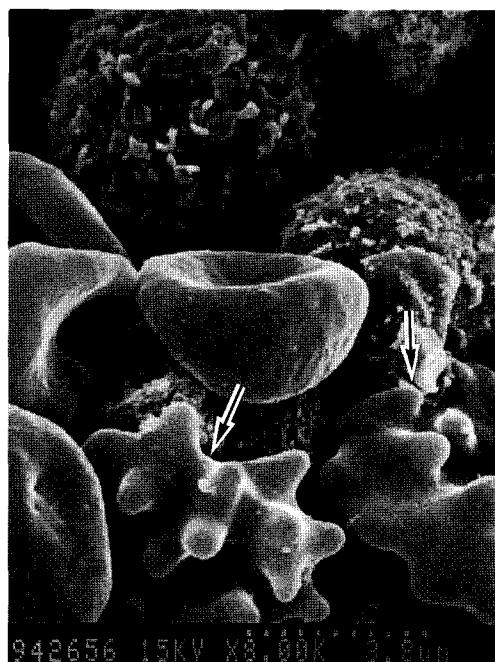


Fig 15. Neuroacanthocytosis. Acanthocytes (arrows) are characterized by blunt irregular projections on the surface which is different from thin and regular spiny projections seen in echinocytes. SEM

Acanthocytes는 적혈구의 형태이상으로 표면에 여러 개의 가시같은 돌출을 나타낸다. Echinocyte와 비해서 돌출된 부위가 불규칙하고 가시의 길이와 폭이 각각 다른것이 특징이다(Fig 15). 이러한 형태이상은 광학현미경이나 위상차현미경으로 어느정도 짐작은 할 수 있어도 확진을 위하여는 전자현미경 검사가 필수적이다.

2. 조직내에 나타나는 감염성 물체

2-1 바이러스 감염

2-1-1 세포비대성 봉입체병(Cytomegalic inclusion disease)¹³⁾: 본 질환의 원인은 cytomegalovirus이고 이때 나타나는 특징적 봉입체는 광학현미경으로도 관찰되지만 이러한 바이러스가 세포내에서 증식되는 과정을 알기위하여는 전자현미경이 크게 도움이 된다(Fig 16).

저자들은 인체에 감염된 cytomegalovirus(CMV)의 증식과 전파양식을 알아보기 위하여 4예의 부검과 1예의 생검조직을 전자현미경적으로 관찰한 결과 핵내의 CMV는 핵막을 통하여 세포질을 경유하여 세포질막을 통하여 세포밖으로 나가는 것이 일반적으로 관찰되었으나 많은 양의 CMV를 갖은 세포질은

급속히 팽창하여 세포질막을 파괴하여 유출되는 것도 관찰되었다. 그리고 세포질이 대부분 파괴되어 없어진 후에도 핵내에서는 CMV가 계속적으로 복제증식되고 있는 모습이 관찰되었다. 그러나 이경우 core가 없이 capsid만 있는 비정상적인 구조의 CMV가 대부분이었다. 한편 CMV가 복제증식할 때 조면소포체는 초기의 충장구조에서 팽창하여 점차 원형으로 변하여 세포질 전체가 부풀었으며 핵은 초기에는 팽창하다가 다량의 CMV유출후 염색질의 전자밀도가 약해지고 핵막과 함께 위축되었다(Fig 17).

2-1-2 Molluscum contagiosum 감염¹⁴⁾: 세포질내에 봉입체를 만드는 molluscum contagiosum virus(MCV)는 poxvirus과에 속하는 것으로 모든 척추동물의 바이러스중에서 가장 큰것으로 알려져 있다. MCV감염의 진단은 형태학적 접근방법으로 병적부위를 생검하여 광학현미경검사를 시행함으로서 대부분 가능하나, MCV의 세포내의 성숙과정 및 감염된 세포의 미세구조 변화는 MCV감염의 본질을 이해하는데 매우 중요하다. 따라서 저자들은 소아에서 피부병변을 생검한 결과 조직학적으로 특징적인 봉입체를 보였던예를 전자현미경적으로 관찰하였다.

MCV의 감염은 초기에 기저상피세포에서 시작하여

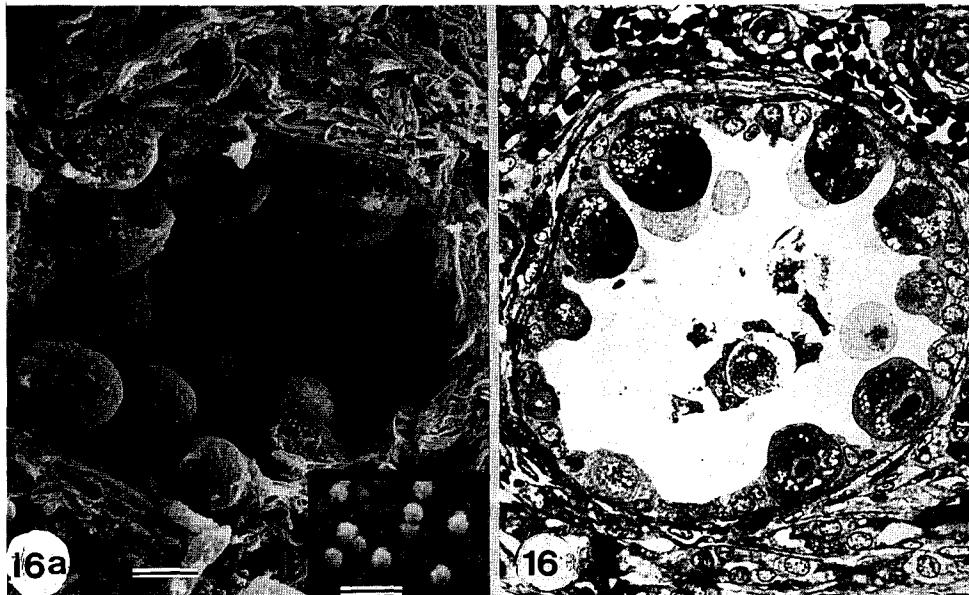


Fig 16. Cytomegalic inclusion disease. Distal convoluted tubule of the kidney reveals CMV infected cells. SEM(A): cytomegalic cells with CMV. X 1,000. Bar represents 10µ. Inset: EXocytosis process of CMV. X 25,00. Bar represents 400nm. LM(b): 1µm section & toluidine blue staining. X 1,000

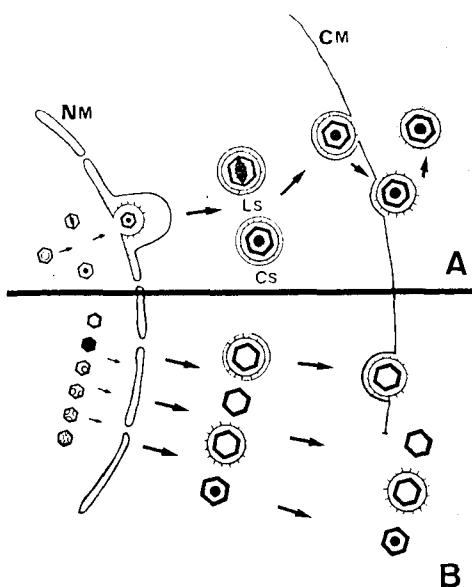


Fig 17. Schematic diagram of maturation process of cytomegalovirus(CMV). Normal process(A). Mutation process(B). LS: Longitudinal section, CS: Cross section. CM: Cytoplasmic membrane, NM: Nuclear membrane.

표피밖으로 진행됨에 따라 봉입체를 형성하고 그 안에서 MCV입자가 발견되었으며 이때 세포의 핵

에서 전자밀도가 높은 작은 점상의 여러개의 구조물이 관찰되었으며 핵은 점차 위축되었고 핵막이 불규칙하고 심한 만곡이 되었다. 한편 MCV가 증식이 많은 곳의 핵은 심하게 위축되었고 세포의 가장 자리로 밀리면서 결국은 소실되고 세포질의 공포속에 성숙한 MCV입자가 가득하였다(Fig 18, 19).

2-1-3 광견병 바이러스(Rabies virus)감염¹⁵⁾: 광견병의 형태학적 진단에서 가장 중요한 것은 네그리 소체(Negri body)이다. 그러나 경우에 따라서 이 소체가 나타나지 않을 수도 있고 또 세포질에의 소체가 정말 네그리 소체인지를 확인하기 위하여는 전자현미경적 검사가 필요하다. 네그리 소체는 전자현미경적으로 흔히 소뇌의 Purkinje세포의 세포질내에서 관찰되는데 균질성 기질내에 여러방향으로 절단되는 탄환모양의 입자로 나타나며 이들 바이러스 입자는 이중막을 가지면서 대부분 내부에 중심체를 가졌고 입자의 크기는 110~1120µm정도였다(Fig 20).

2-1-4 Adenovirus 감염¹⁶⁾: 이 바이러스는 자연계에서 광범하게 발견되며 이들 중 30%가 인체에 아데노바이러스질환을 야기시킨다. 최근 우리들은 신생아에서 급성 출혈성 폐렴을 일으켜 사망한 예를 부검하였다. 광학현미경으로는 급성폐렴 이상으로 진단할 수 없었으나 전자현미경으로 특징적인 Adenovirus입자가 많은 세포에서 나타났다. HEp-2세포에

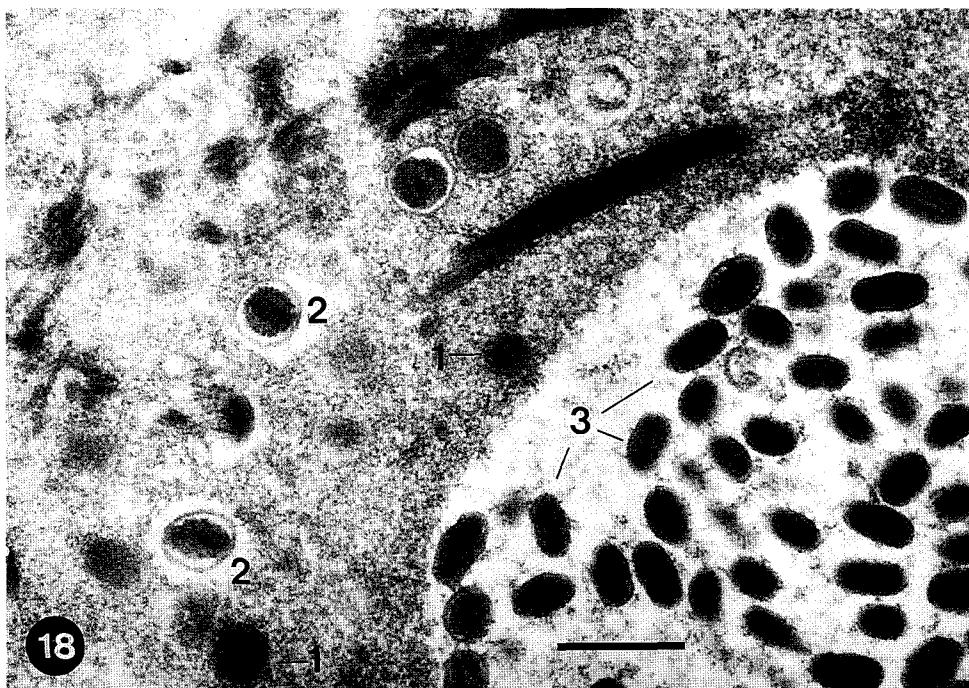


Fig 18. Molluscum contagiosum virus infection. Electron micrograph shows maturing processes [1][2][3] of MCV. 1: Electron dense body in cytoplasmic matrix. 2: Enveloped capsid with round core. 3: Mature MCV in the cleared cytoplasm. X38,000. Bar represents 1μm.

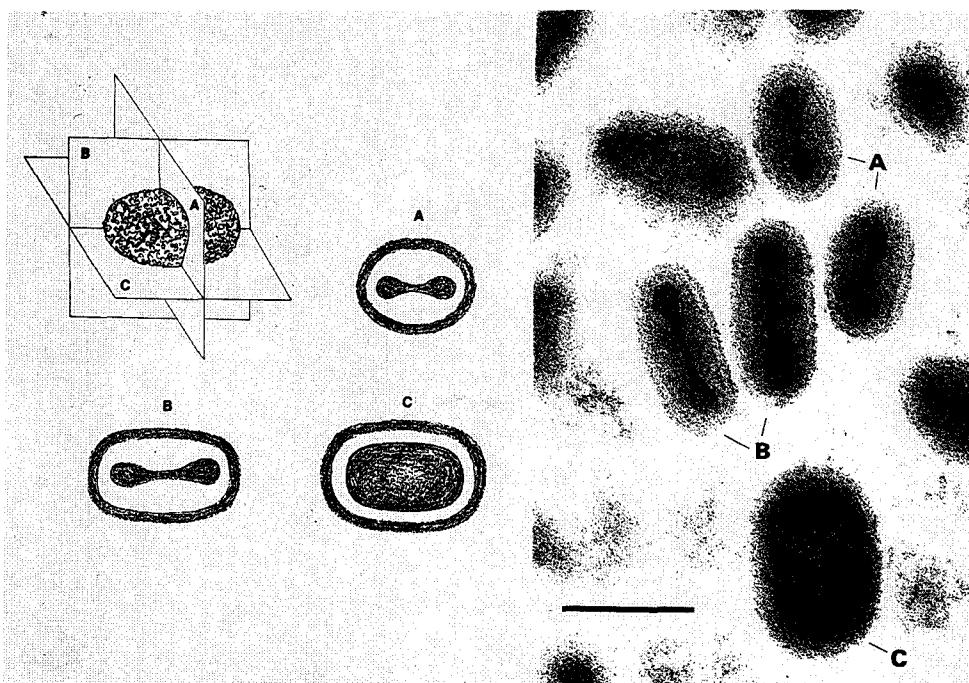


Fig 19. Molluscum contagiosum virus infection. Actual viral morphology and schematic drawings of MCV sectioned along horizontal plane(A), sagittal plane(B) and transverse plane(C). X126,000. Bar represents 250nm.

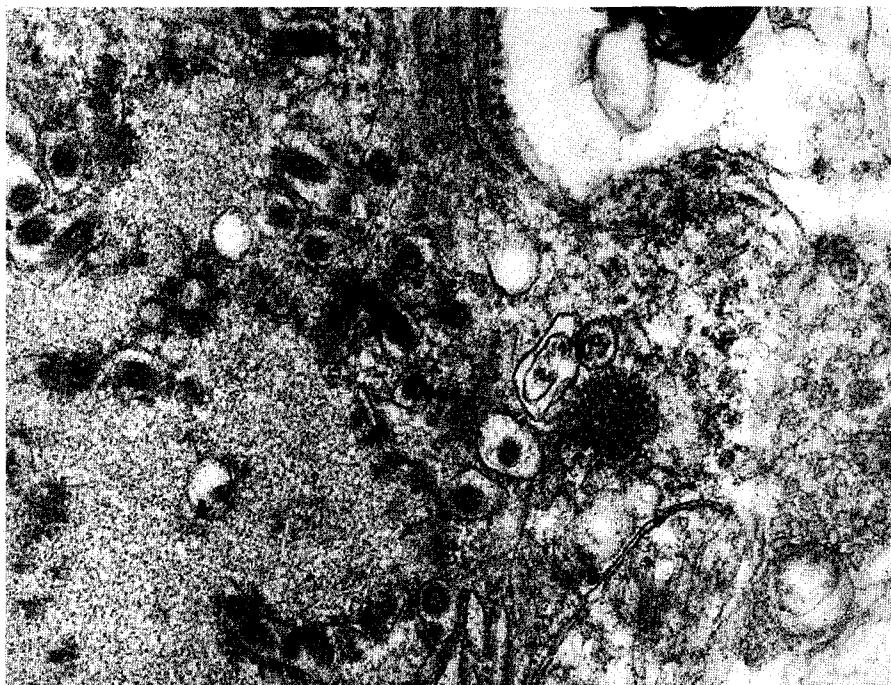


Fig 20. Rabies. The profiles of the elongated particles are reminiscent of bullet. Most particles show double structure with a central core (arrow). E: Endoplasmic reticulum. R: ribosome. X 56,000 Bar is 0.3μm.

Adenovirus를 감염시킨 실험에서 광학현미경적 소견상 감염된 세포에서 핵내의 농염된 염색질을 보였으나 봉입체는 관찰하기 어려웠다. 한편 Adenovirus를 HEp-2세포에 감염시킨 후 배양하여 경시적으로 관찰한 결과 감염초기의 세포변화는 세포질막의 표면에 바이러스입자가 부착된 후 부분적으로 세포질내로 침작용에 의한 함입(endocytosis) 되었다. 바이러스 입자들은 6각형으로 조밀하게 타일모양의 모자이크를 형성하며 이들은 미성숙 아데노바이러스 입자들이라고 생각되었다(Fig 21, 22). 시간의 경과에 따라 바이러스 입자들의 밀집된 양상은 핵막으로 분산되어 핵이 팽창하였고 6각형의 바이러스는 성숙된 구형으로 각각의 개체가 분리된 모습을 보였다. 이때 감염된 세포의 핵은 커져서 세포내에서 차지하는 비율이 높아지고 핵막이 불규칙한 유두상으로 세포질막쪽으로 확장되는 모습을 보였다. 최종적으로 세포는 핵막이 없어져 세포질과의 경계가 없어지고 핵의 염색질이 세포질로 바이러스 입자와 함께 유출되는 모습을 관찰할 수 있었다.

2-2 진균감염

2-2-1 Cryptococciosis and candidasis¹⁷⁾ : 진균의 동정은 광학현미경과 배양검사로 대부분 해결되지

만 경우에 따라서는 전자현미경 검사가 유일한 확진 방법일 수도 있다. 특히 *Candida*의 효모형과 *Cryptococcus*와의 감별이 어려울 때도 있다. 그래서 저자들은 이 두 가지를 배양균주에서 비교하여 본적이 있었다. 그 결과 *Candida*속과 *Cryptococcus neoformans*는 세포벽의 두께와 전자밀도가 달랐다. 그뿐 아니라 *Candida*는 난원형이고 벌아 혼적이 1~7개인데 비하여 *Cryptococcus*는 구형이면서 벌아 혼적이 1~2개이고 함몰형이었다(Fig 23). 이러한 진균의 미세구조에 관한 지견은 인체자료 특히 단락감염을 증명할 때에 도움이 된다.¹⁸⁾

2-3 원충감염

2-3-1 Kala-azar : 이 병은 우리나라에는 대단히 드문 원충성 질환으로 일명 visceral leishmaniasis라고도 한다. 우리는 26세 남자의 간생검에서 괴사를 동반, 섬유화와 함께 광학현미경으로는 감별이 잘 되지 않는 2~7μm의 작은 소체를 보았다. 따라서 이것의 내부구조를 알기 위하여 전자현미경 관찰을 한 결과 *Leishmania*의 amastigote임을 알게 되었다. 즉 subpellicular microtubules, karyosome flagellum, 그리고 kinetoplast 등이 확인되어 *Leishmania donovani*으로 확인할 수 있었다.¹⁹⁾

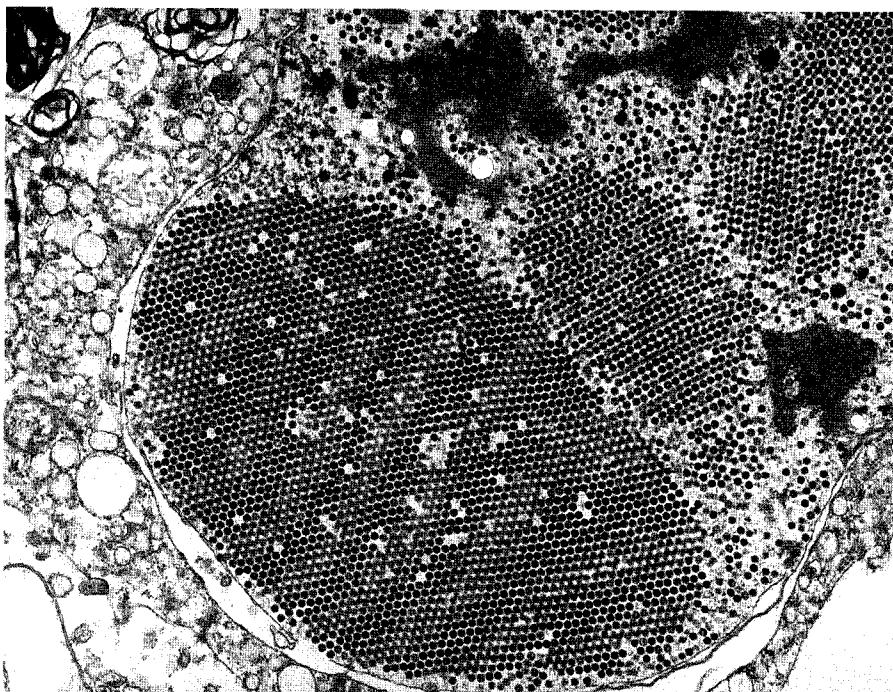


Fig 21. Adenovirus pneumonia. An epithelial cell shows packed viral particles in the nucleus. They are hexagonal and crystalline. X 15,500

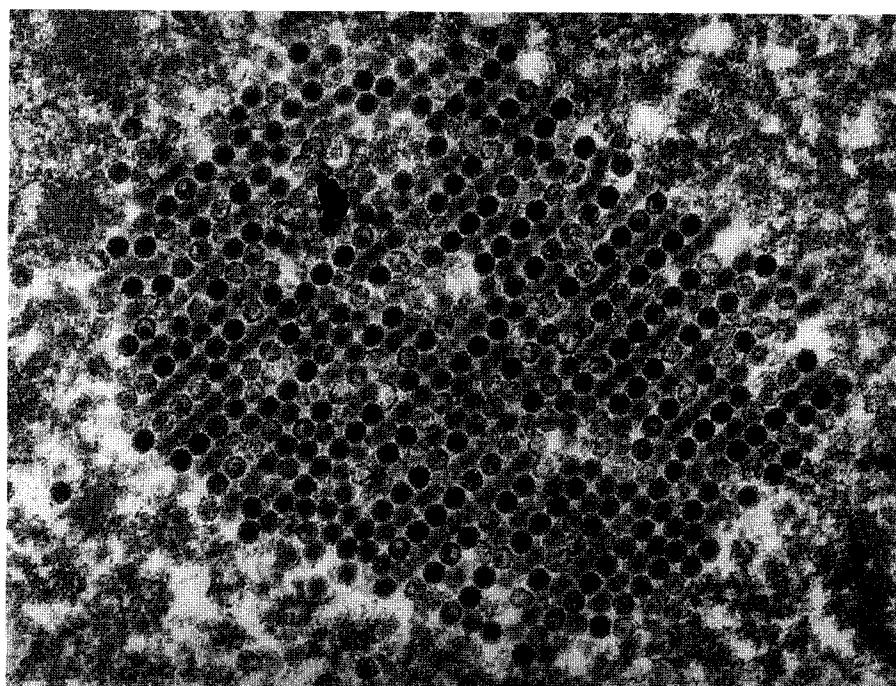


Fig 22. Adenovirus infection. The viral particles form mosaic tile-like pattern, and the individual particle is of hexagonal shape. X 40,000

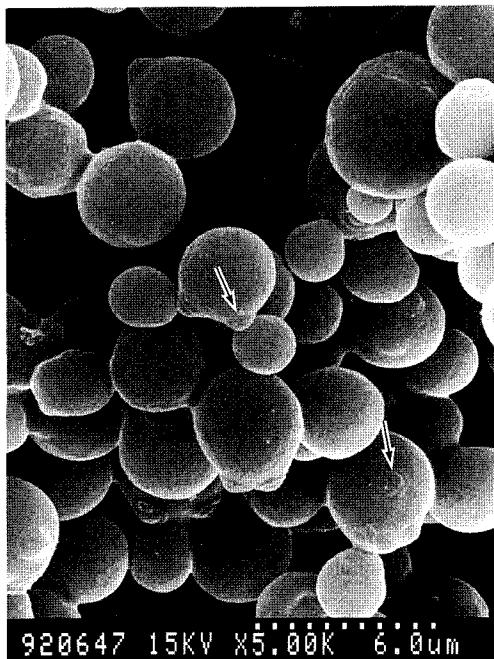


Fig 23. *Candida albicans* infections. Spheroid cells show buds (arrows) on the surface. SEM



Fig 24. Cryptosporidiosis. Many tiny spherical organisms of the cryptosporidium species(arrows) are noted along the apical surface of the luminal border of the crypt epithelial cells. The organisms show marked basophilia by the standard hematoxylin and eosin staining. H & E X1,000

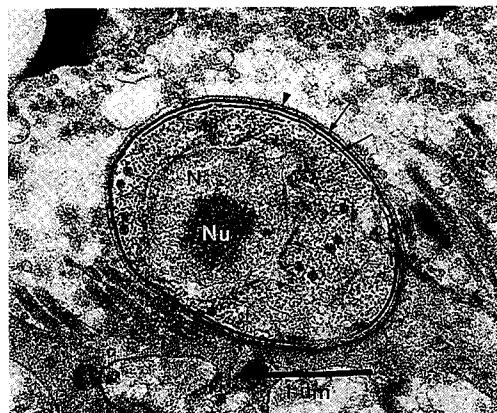


Fig 25. Transmission electron microscopy reveals a trophozoite found within the parasitophorous vacuole surrounded by host cell membrane(arrowhead). It has two electron-dense membranes(arrows), a nucleus(N) and a prominent nucleolus(Nu) (X40,000).



Fig 26. Capillariasis. *Capillaria hepatica* eggs in the liver show concave polar plugs and numerous pits of various size in the external surface. SEM

2-3-2 Cryptosporidiosis : 이 질환은 coccidian parasite로서 사람에게 설사병을 일으키는 것이다. 원인균은 *Cryptosporidium parvum*으로 장관상피를 침범하여 흡수장애를 일으키고 특히 면역학적으로 문제있는 환자는 이 감염으로 사망할 수 있다. 이것으로 크기가 위낙 작고 ($2\text{--}5\mu\text{m}$) 상피에 붙어있기 때

문에 확진은 전자현미경검사에 의존하게 된다. 우리나라에서도 최근 이 질환이 보고되었는데 이 경우도 전자현미경이 진단에 절대적 역할을 하였다. 투과형 전자현미경으로 숙주세포막에 둘러싸인 trophozoites외에도 meront와 oocyst를 찾을 수 있었다²⁰.

2-4 윤총감염

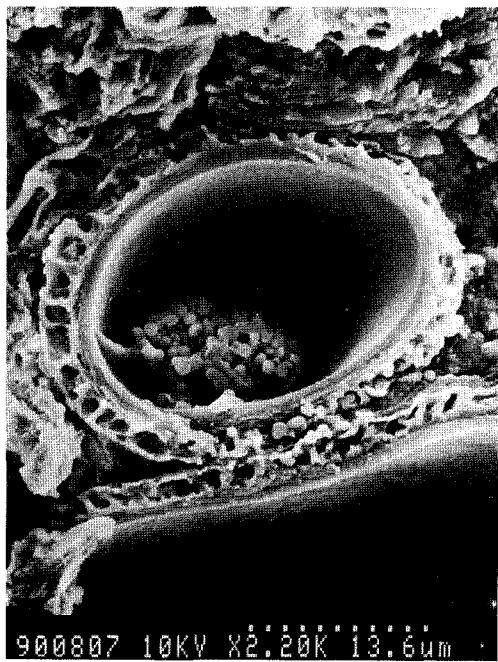


Fig 27. Capillariasis. Transverse fractured surfaces of the *Capillaria hepatica* eggs show double shells and the unembryonated egg contents within them. The Outer shell is composed of radially arranged pillars and a beam-like network, and the inner shell consists of concentrically arranged lamellae. SEM.



Fig 28. Metagonimiasis. The Surface of a worm is covered with fairly regular scales showing well developed spines that are toothed with 7 to 9. SEM

2-4-1 Capillariasis : 윤충자체의 전자현미경적 구조는 기생충학에 속하겠으나 조직내에서 감별이 잘 되지 않는 충체나 충란이 나오는 경우 진단을 오직 전자현미경에 의존할 수 밖에 없는 경우도 있다. 즉 충체나 충난의 미세구조가 특징적이어서 그 자체가 도움이 될 수 있다. 저자들은 hepatic capillariasis의 충난 등을 관찰하였던 바 *C. hepatica*의 충난에서 험몰된 polar plug와 충체구조의 외벽에 있는 무수한 pits를 볼 수 있었는데²¹⁾ 이것은 광학현미경적 형태를 이해하는데 도움이 되었다.

2-4-2 Metagonimiasis : *Metagonimus*의 경우는 충체의 주걱같은 모양이 주사현미경으로 잘 나타났고 흡판의 구조도 특징적으로 나타났다. 특히 충체의 표면에서 multi-teethed spines 등이 진단에 도움이 되었다. 저자들의 종례인 경우는 우연히 조직절편에서 충체구조가 나왔기 때문에 이러한 전자현미경 검사는 기생충학적 동정에 도움을 주었다²²⁾.

맺 음 말

우리가 일상 만날 수 있는 병리조직 피검물에서 정확한 진단을 위하여는 전자현미경 검사가 크게 요구되는 경우가 있다. 저자는 이러한 질환들을 몇 가지 예를 들어 기술하였다. 투과형이든 주사형이든 전자현미경검사가 제대로 되기 위하여는 미리 준비하는 것이 중요하다. 따라서 모든 피검물을 다룰 때 기본적으로 전자현미경 검사를 할 준비를 갖추는 것이 필요하며 이것만이 진단에 도움되는 검사를 하는 첨경이다.

현시점에서 모든 병원이 전자현미경을 가질 수는 없겠지만 병리의사들이 전자현미경의 유용성을 알고 필요에 따라 이를 적절한 과정을 통하여 수행할 수 있게 되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Myung HJ, Kim JS, Seo YL, Chi JG: MELAS Syndrome (A Case Report). *Seoul J Med* 1988; 29: 315-322.
2. Myong NH, Suh YL, Chi JG, Hwang YS: Central Core Disease-A Case Report. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 235-240.
3. Myong NH, Kang YK, Chi JG, Suk SI: Multicore Myopathy-A Case Report. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 312-317.

4. 서정규, 정종심, 이상도, 박영훈, 지제근 : 소아에
발병한 nemaline myopathy 1예. 대한의학회지
1989; 32 : 1126-1130.
5. Park SH, Chi JG, Hwang YS, Choi IH, Moon HR:
Nemaline Myopathy-Enzyme Histochemical and
Ultrastructural Study. *Seoul J Med* 1990; 31: 183
- 190.
6. Kim YH, Kim SK, Yang SW, Moon HR, Chi JG:
A Case of Adrenoleukodystrophy. *Seoul J Med* 1988;
29: 195-200
7. Kim CJ, Chi JG, Park IS, Cho BK, Kim IO, Chang
KH: Alexander's Disease: A Case Report with Ul-
trastructural, Immunohistochemical and MRI Fin-
dings. *Seoul J Med* 1989; 30: 47-57.
8. Park SH, Chi JG: Chronic granulomatous disease:
An Ultrastructural Study of the Pigment haden
Histiocytes. *Pediat Pathol* 1992; 12: 839-847.
9. Park SH, Chi JG: Hepatic Ultrastructural Findings
of Familial Hyperbilirubinemia Syndrome. *Seoul J
Med* 1994; 35; 239-253.
10. 윤철종, 지제근, 정해원 : 모발의 형태이상에 관한
주사형 전자현미경 관찰. 대한병리학회지 199
3 ; 35 ; 239-253.
11. Moon HR, Chi JG, Yeon KM, et al: Menkes Di-
sease-An Autopsy Case with Metal Analysis of Hair.
J Korean Med Sci 1987; 2: 75-83.
12. 지제근, 윤철종 : 비운동성 섬모증후군-섬모의
전자현미경적 미세구조 결합을 보인 17증례 분석.
대한병리학회지 1993 ; 27 : 99-107.
13. 윤철종, 지제근 : 사람에 감염된 Cytomegalovirus
의 세포내 성숙과정의 전자현미경적 관찰. 대한
병리학회지 1994 ; 28 : 321-326.
14. 윤철종, 지제근 : 소아피부에 감염된 *Molluscum
Contagiosum* 바이러스의 전자현미경적 관찰. 대
한병리학회지 1995 ; 29 : 321-326.
15. 박언섭, 박용숙, 유재형, 송계용, 지제근 : 광견의
소뇌에서 발견된 Negri 소체-광학 및 전자현미경
소견. 대한병리학회지 1992 ; 26 : 615-619.
16. Kim JS, Han HS, Park SH, Chun YK, Lee HJ, Chi
JG: Neonatal Adenoviral Pneumonia(Report of Th-
ree Autopsy Cases). (in publication)
17. 윤철종, 김성권, 김수성, 지제근 : *Candida species*
와 *Cryptococcus neoformans*의 전자현미경적 미
세구조에 관한 비교 연구. 한국전자현미경학회지
1993 ; 23 : 97-106.
18. 이지영, 왕규창, 이환종, 지제근, 조병규 : *Candida
albicans* 단락감염-증례보고- 대한신경외과학
회지 1993 ; 22 : 1153-1158.
19. Chi JG, Shong YK, Hong ST, Lee SH, Seo BS, Choe
KW: An Imported Case of Kala-azar in Korea. 7)
생충학잡지 1983 ; 21 : 87-94.
20. Kang YK, Lee HK, Kim SW, Chi JG: Cryptosporidiosis
in a Leukemia Child with Severe Diarrhea.
Seoul J Med 1995; 36: 29-34.
21. Choe GY, Lee HS, Seo JK, et al: Hepatic Capil-
lariasis: First Case Report in the Republic of Korea.
Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 610-625.
22. Chi JG, Kim CW, Kim JR, Hong ST, Lee SH: In-
testinal Pathology in Human Metagonimiasis with
Ultrastructural Observations of Parasites.
J Korean Med Sci 1988; 3: 177-179.