

## 갑상선의 Hürthle 세포선종

—전자현미경적 관찰—

경북대학교 의과대학 병리학교실

채 종 민 · 광 정 식 · 손 태 중

= Abstract =

### Hürthle Cell Adenoma of the Thyroid

—Ultrastructural Study—

Jong Min Chae, M.D., Jung Sik Kwak, M.D. and Tae Jung Sohn, M.D.

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

Hürthle cell adenoma of the thyroid gland is a morphologically peculiar tumor. The tumor cells have numerous mitochondria and scanty cell organelles and show strong eosinophilicity on hematoxylin and eosin stain.

A case of Hürthle cell adenoma of the thyroid gland was studied by light and electron microscopy. The most distinctive ultrastructural feature was also mitochondrial abundancy with occasional admixture of cystically dilated rough endoplasmic reticulums.

The authors discussed the ultrastructure of Hürthle cell adenoma with a review of literatures.

### 서 론

세포질의 강한 호산성을 특징으로 하는 세포들이 갑상선 타액선 혹은 부갑상선등 여러 장기에서 염증성 질환이나 종양시에 출현하는 경우가 있다. 이 세포들을 Askanazy 세포, Hürthle 세포, 호산성파립세포 (oncocyte), 호산성세포 (oxyphilic cell) 등 여러 이름으로 불리워지고 있는데, 이 세포의 형태적 특징은 광학현미경적으로는 강한 호산성을 띠는 파립상의 세포질을 풍부하게 가지며 전자현미경적으로는 이들 파립상의 구조가 무수한 mitochondria로 구성되어 있다는 것이다<sup>1-4)</sup>.

갑상선에서는 Hashimoto 갑상선염, 갑상선 증독증, 갑상선종등에서 나타날 수가 있으며 이들 세포만으로 구성된 Hürthle 세포선종과 암종이 생길 수가 있다<sup>5)</sup>. 그리고 이와 유사한 종양이 타액선이나 신장에서도 생

접 수 : 1981년 12월 11일

기는 경우가 있는데 이때는 호산성파립세포종 (oncocytoma)<sup>7)</sup>이라 흔히 부르는데 갑상선의 경우에는 Ewing<sup>8)</sup>이 처음 "Hürthle 세포종양"이라 기술한 이래 지금까지 그대로 통용되고 있다. 그리고 이 세포들이 무수한 mitochondria를 가지고 있기 때문에 "mitochondrioma"라 부르는 사람도 있다<sup>9)</sup>.

Hürthle 세포의 형태적 특성은 이미 잘 규명되어 있으나 이들 세포의 기원과 기능, mitochondria의 활성도, 그리고 mitochondria가 많아지는 이유등에 대해서는 아직도 규명된 바가 미흡하다고 할 수 있다. 저자들은 임상적으로 비교적 희귀한 갑상선의 Hürthle 세포선종을 1예 경험하였기에 전자현미경적 검색을 하여 문헌고찰과 아울러 증례를 보고하고자 한다.

### 재료 및 방법

동결절편 진단에 의해 절제된 갑상선의 Hürthle 세포선종 조직의 일부는 광학현미경적 검색을 위해 10%

중성 formalin 에 고정하고 parattin 포매한 후 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. 전자현미경적 검색을 위해서는 채취후 즉시 phosphate buffer 용액(0.1 M, pH 7.4)에 희석한 2.5% glutaraldehyde 용액으로 2 시간 동안 전고정을 한 후 phosphate buffer 용액을 사용한 1% OsO<sub>4</sub>로 2시간 동안 후고정을 하고 제일 ethanol 용액으로 탈수, propylene oxide 로 침투, Luft<sup>10</sup>방법에 의해 epon 혼합물로 포매하고 Porter-Blum MT-2B 초박절기로 박절, Reynolds<sup>11</sup>방법에 의해 uranyl acetate 와 lead nitrate 로 이중 전자염색 하여 Hitachi-HU-11C 전자현미경으로 검색하였다.

## 성 적

**육안적소견 :** 우엽에 있는 고립성 종양피는 얇은 섬유조직의 피낭으로 둘러 싸여 있으며 크기는 3×2×2 cm 이었다. 절단면은 연한 황갈색을 띠며 미세한 낭포와 국소적인 출혈이 일어나 있었고 괴사는 없었다.

**광학현미경적 소견 :** 종양은 섬유조직에 의해 잘 경계되어 있으며 종양세포들은 무구조의 집단을 형성하거나 선상배열 및 작은 여포를 형성해 있었다. 여포내에는 교질물질이 없었으며 세포핵은 여포의 내강쪽으로 배열된 경향을 보였다. 세포질은 풍부하며 강한 호산성의 미세한 과립상을 나타내었다. 간혹 세포들은 유두형 배열을 보여주었으나 피낭의 침투는 없었다. 그리고 세포의 다형성이나 분열도 보이지 않았다(Fig. 1).

**전자현미경적 소견 :** 세포의 기저부에는 두께가 일정한 기저막이 있고 기저막과 접한 세포막은 평탄하며 hemidesmosome 은 보이지 않았다. 세포핵은 대체로 세포의 중앙에 위치해 있고 핵소체가 간혹 저명하게 나타나 있었다. 염색질은 핵의 전반에 걸쳐 고르게 분포해 있으나 양은 적었다. 핵막은 둥근편이나 mitochondria 에 의해 밀려 들어간 곳이 있으며 간혹 핵주위공간(perinuclear space)이 저명한 곳도 있었다(Fig. 2). 세포막은 선단부 즉 여포강쪽으로 많은 미음모가 분포해 있으며 인접세포와는 밀착되어 있으나 경계가 뚜렷하고 tight junction 과 desmosome 도 볼 수 있었다(Fig. 3). 세포질에는 수많은 mitochondria 가 분포해 있는데 그 크기와 모양이 매우 다양하였다. 이들은 서로 밀착되어 있는 경우가 많고 이때의 모양은 다각형을 나타내었다. Mitochondria 의 주변부로는 cristae 가 분명하며 기질의 전자밀도는 비교적 균질하며 중등도였고 중심부에는 전자밀도가 낮고 cristae 가 없는 곳도 많았다(Fig. 4).

RER 은 종상 혹은 소포상을 정하며 mitochondria 사이에 약간 분포되어 있고, SER 은 거의 나타나지 않았으며 핵 주위 혹은 기저부에 위치한 Golgi 장치 가 보였다. 세포의 선단부에는 미세한 pinocytotic vesicle 들과 유사한 소포들이 집단적으로 분포된 곳을 볼 수 있으며 Golgi 장치 주위에 전자밀도가 균질하고 높은 과립들이 분포해 있었는데 이들은 크기가 다양하며 여러개가 융합되어 autophagolysosome 으로 보이는 것들도 있었다. 교질과립은 없었으나 간혹 전자밀도가 낮은 큰 공포가 출현한 곳도 있었다(Fig. 5). 이들 세포 중에 공포상으로 확장된 RER 들이 mitochondria 사이에 다수 분포되어 있는 곳도 있었다(Fig. 4). 세포의 내강이 세포질 깊숙히 함몰되어 세포내소관(intracellular canaliculus)을 형성하여 있는 곳도 보였다(Fig. 2).

## 고 찰

1894년 Hürthle<sup>12</sup>은 개의 갑상선에서 강한 호산성을 나타내며 작은 여포를 형성하는 세포를 발견하고 Hürthle 세포라 명명하였으나, 이 보다 앞서 1876년에 Barber<sup>13</sup>가 이와 유사한 세포를 강아지의 갑상선에서 관찰한 바가 있다. 인체의 경우는 1898년 Askanzky<sup>14</sup>가 타액선과 부갑상선에서 관찰하여 보고하였다. 그 이후 이와 동일한 형태적 특성을 가진 세포들이 갑상선을 위시하여 타액선, 부갑상선, 뇌하수체 및 신장등 여러 장기에서 나타날 수 있음을 알게 되었고 이들의 이름도 보고자 및 장기에 따라 Hürthle 세포<sup>12</sup>, Askanzky<sup>14</sup> 세포, 호산성과립세포<sup>15</sup>, 호산성세포<sup>16</sup>등으로 불리워지고 있다.

갑상선의 경우에는 Hashimoto 갑상선염, 갑상선 종독증, 결절성 갑상선종(nodular goiter)에서 국소적으로 이들 세포가 출현하기도 하며 비종양성 결절을 형성하기도 한다<sup>17</sup>. 그런데 드물게는 이들 세포만으로 된 종양을 형성하며 전이를 일으켜 암종이 되기도 한다. 이때의 이름도 Hürthle 세포선종<sup>18</sup> 호산성과립세포종<sup>19</sup> 호산성선종<sup>20</sup>등으로 불리오고 있다.

그런데, Hürthle 세포선종에 대한 미세형태학적 소견이 Feldman 등<sup>21</sup>과 Heimann<sup>22</sup>등에 의해 1970년대 초에 보고되었는데 이들에 의하면 Hürthle 세포는 세포질의 대부분이 mitochondria 로 충만되어 있고 여포강쪽의 선단부에 전자밀도가 높은 과립이 많이 나타나며 Golgi 장치나 ER 은 매우 빈약하게 분포되어 있다고 하였다. 또한 이들은 Hürthle 세포의 일부가 여포상피세

포의 특징인 확장된 ER을 많이 함유하고 있는 소견을 관찰하고 Hürthle 세포의 기원은 여포상피세포일 것이라 주장하였다. 본 증례에서도 mitochondria 사이에 확장된 공포상의 RER이 나타난 점은 이들의 주장을 뒷받침해 주고 있다. 그리고 세포의 선단부에는 다수의 electron dense body와 autophagolysosome들이 분포하고 있었다. 이러한 구조물들은 여포상피세포에서 흔히 나타나고 이들에서 acid phosphatase의 활성도가 양성을 보여주는 점<sup>15)</sup>으로 보아 electron dense body는 lysosome으로 생각되며 부여포세포(para-follicular cell)에서 나타나는 분비과립과는 크기와 모양이 일치되지 않았다. 따라서 이러한 소견들은 이들 세포가 여포상피세포에서 기원된 것이라는 점을 시사해 준다. 이들 세포의 기원에 대해서는 여포상피세포기원설, 부여포상피세포기원설, ultimobranchial body기원설, 이소성호산성세포기원설 및 실질세포의 변성변화에 의해 호산성 과립세포가 출현한다는 등의 여러학설이 제안되어 있다<sup>16)</sup>.

Heimann<sup>4)</sup>등은 생화학적인 방법에 의해 이들 세포가 thyroxine이나 thyroglobulin을 생합성하는 기능이 없음을 보고한 바 있다. 본 증례에서도 교질과립을 볼 수 없었고 ER이 빈약하고 Golgi장치가 위축되어 있는 점으로 보아 단백합성기능이 저하되어 있음을 간접적으로 나타낸다. 그러나 이들 세포에 있는 부수한 mitochondria는 cristae가 비교적 풍부하고 기질의 전자밀도가 높은 점으로 보아 효소의 활성도가 높은 상태라 생각된다. 이것은 부갑상선종 종양세포의 mitochondria가 산화효소를 풍부하게 함유하고 있다는 점<sup>17)</sup>을 감안할 때 Hürthle 세포의 기능은 알 수 없으나 매우 활동적인 세포임을 암시해 준다. 그리고 본 증례에서는 정상적인 여포상피세포에서는 볼 수 없는 여포강쪽의 깊은 세포막 함몰이 있었으며 이러한 구조는 위 점막의 벽세포에서 나타나는 세포내분비소관과 유사하였다. 이 구조는 다른 연구자들의 소견에서도 볼 수 없었으며 이에 대해서는 더욱 조사할 필요가 있다고 생각된다. 또한 mitochondria가 많이 생성되는 이유로서는 이들의 형성과 소멸의 불균형, mitochondria의 이상, 그리고 mitochondria수명의 연장등으로 설명되고 있으나<sup>3)</sup> 본 증례의 소견만으로는 이를 확실히 규명할 수는 없으며 앞으로 연구되어야 할 과제로 생각된다.

### 요 약

이 증례보고는 갑상선에서 발생한 Hürthle 세포선종

1예의 특이한 미세구조를 기술하였으며 아울러 그 전자현미경적 소견에 대해 문헌고찰을 하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Frazell EL, Benedict JD, Jr: *Hürthle-cell cancer of the thyroid. A review of forty cases. Cancer* 4:952, 1951
- 2) Hamperl H: *Oncocytes and the so-called Hürthle cell tumor. Arch Pathol* 49:563, 1950
- 3) Feldman PS, Horvath E, Kovacs K: *Ultrastructure of three Hürthle cell tumors of the thyroid. Cancer* 30:1279, 1972
- 4) Heimann P, Ljunggren JG, Lowhagen T, Hjern B: *Oxyphilic adenoma of the human thyroid. A morphological and biochemical study. Cancer* 31:246, 1973
- 5) Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH: *Hürthle cell lesions of the thyroid gland. Surg Gynecol Obst* 139:555, 1974
- 6) Thackray AC, Lucas RB: *Tumors of major salivary glands. Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 10, 2nd series AFIP Washington* 1974, p 56
- 7) Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology. 6th ed., The CV Mosby Co., St Louis* 1981, p 793
- 8) Ewing J: *Neoplastic diseases. a Treatise on Tumors, 3rd ed., WB Saunders Co., Philadelphia* 1928, p 952 cited by<sup>1)</sup>
- 9) Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology. 6th ed., The CV Mosby Co., St Louis* 1981, p 577
- 10) Luft JH: *Improvement of epoxyresin embedding method. J Biophys Biochem Cytol* 9:409, 1961
- 11) Reynolds ES: *The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol* 17:208, 1963
- 12) Hürthle K: *Beiträge zur kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. Arch fd ges Physiol* 56:1, 1894 cited by<sup>1)</sup>
- 13) Barder EC: *Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. Phil Tr London* 166:577, 1877 cited by<sup>1)</sup>
- 14) Askanazy M: *Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss des Morbus Sasedowii, insbeso-*

- niere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Deutsches Arch f klin Med 61:118, 1898 cited by 1)*
- 5) Lentz TL: *Cell Fine Structure. An atlas of drawing of whole-cell structure. 1st ed., WB Saunders, Co. Philadelphia 1971, p 324*
- 16) Gardner LW: *Hürthle-cell tumors of the thyroid. Arch Pathol 59:372, 1955*
- 17) Elliott RL, Arhelger RB: *Fine structure of parathyroid adenomas. Arch Pathol 81:200, 1966*

### Legends for Figures

- Fig. 1. Hürthle cell adenoma of thyroid gland. A, The tumor is encapsulated by dense fibrous tissue. Large and small follicular structure of tumor cells is seen. B, The tumor cells have abundant granular cytoplasm and large vesicular nuclei. These cells form distinct follicular structure without colloid. Stromal tissue is scanty(A; H & E stain,  $\times 100$ , B; H & E stain,  $\times 200$ ).
- Fig. 2. Hürthle cell adenoma of thyroid gland. The tumor cells have closely packed mitochondria(M) in basal area and numerous electron dense bodies(Db) in apical area. The nucleus(N) shows prominent nucleolus(Nc).  $\times 10,000$ .
- Fig. 3. Higher magnification of apical area of Fig. 2. Luminal surface shows microvilli(Mv). Tight junction(arrow) and desmosomes(arrow heads) are well demonstrated near the lumen. Large numbers of electron dense bodies(Db) and small vesicles are present. Deep invagination of luminal surface resembling intracellular secretory canaliculus is seen(large arrow).  $\times 20,000$ .
- Fig. 4. Basal area of tumor cell in Hürthle cell adenoma. Cystically distended RERs are scattered between mitochondria(M). The mitochondria show many cristae and increased electron density of matrix. Atrophic Golgi apparatus(G) is present near basement membrane(Bm).  $\times 20,000$ .
- Fig. 5. Hürthle cell adenoma of thyroid gland. Autophagolysosomes(Aly), autophagic vacuoles(Av), and electron dense bodies(Db) are well demonstrated in mitochondrion-scanty area. Two large electron dense bodies(arrows) show lamellar structure. In Golgi area(G) numerous small vesicles are distributed.  $\times 20,000$ .



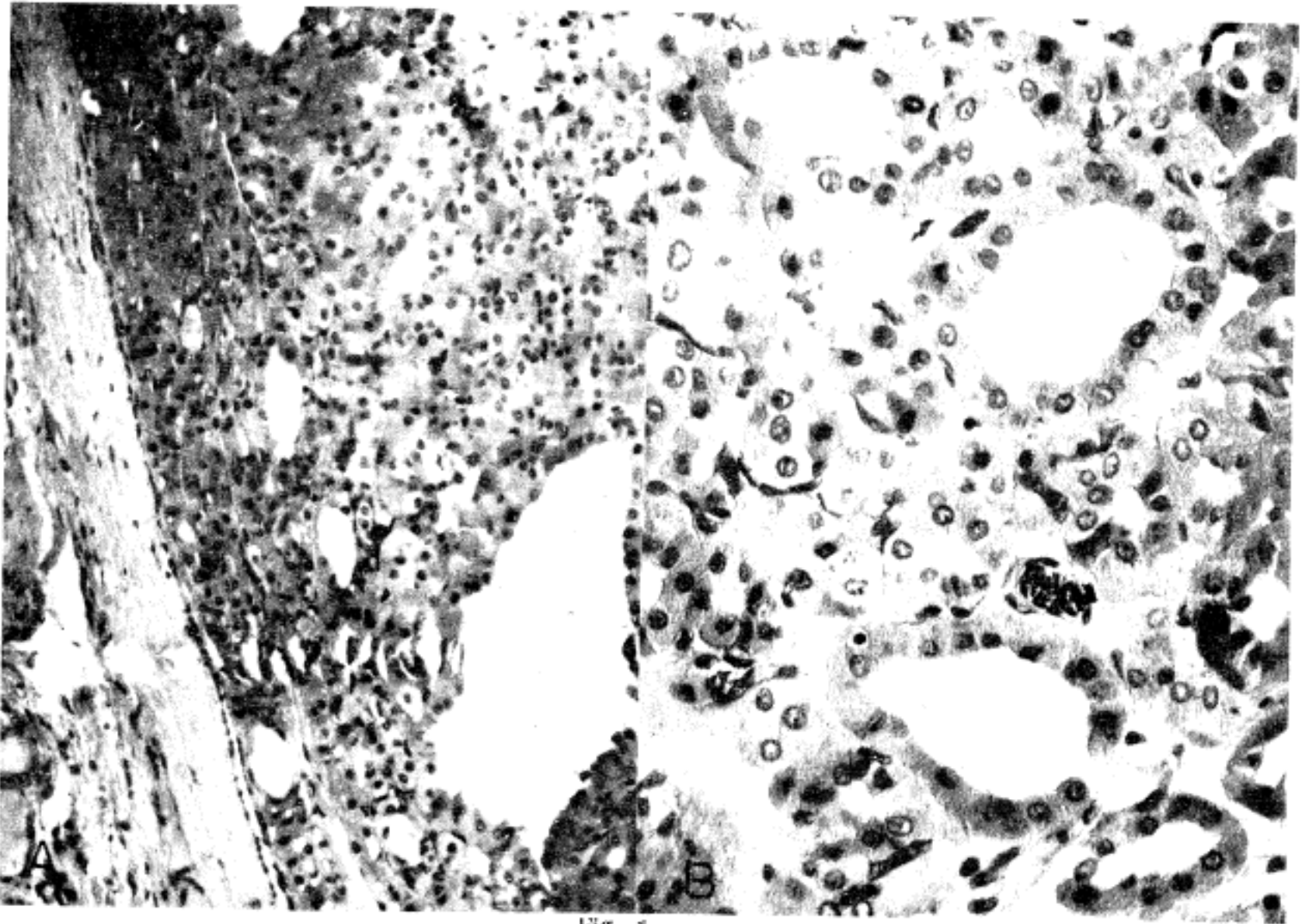


Fig. 1.

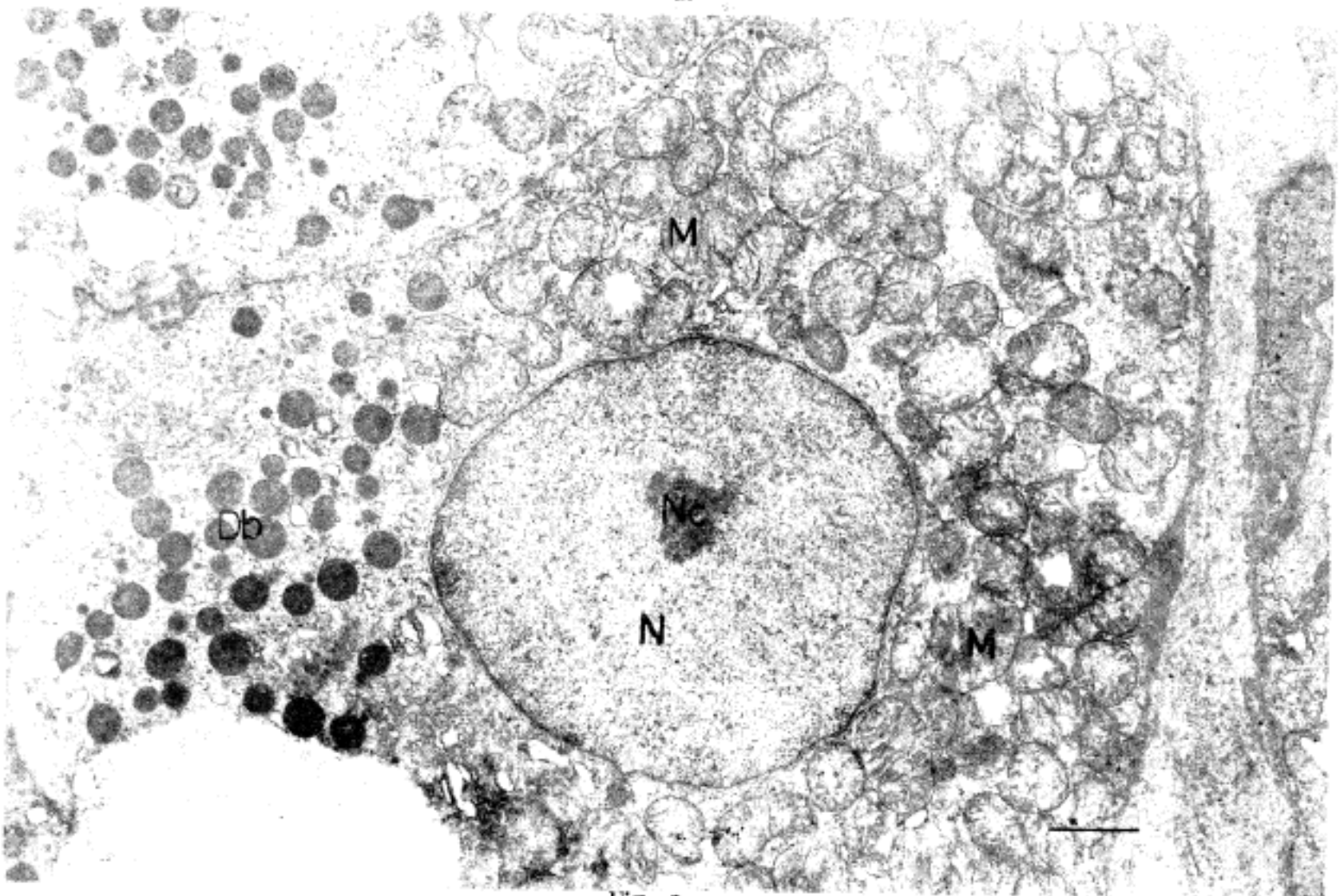


Fig. 2.

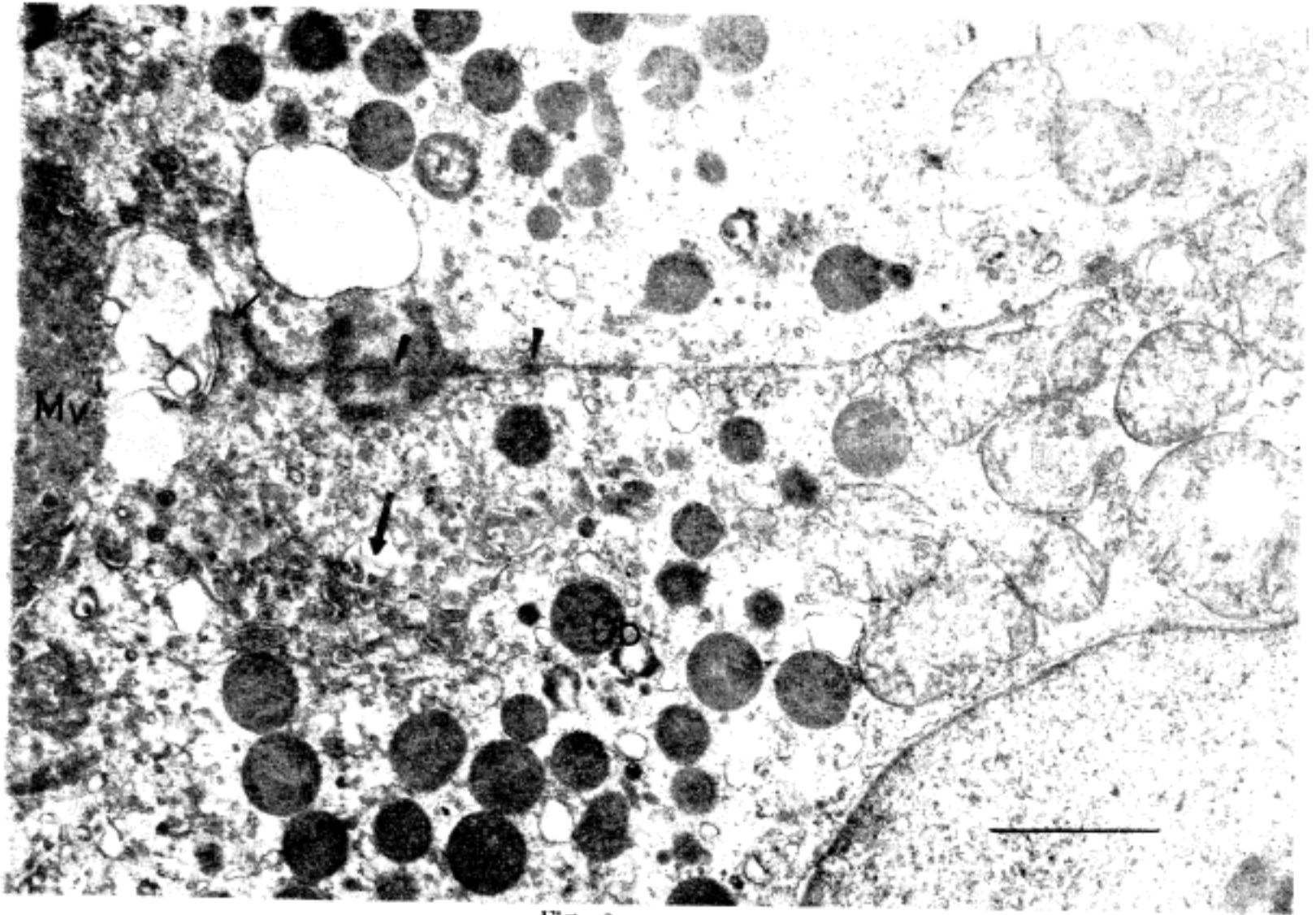


Fig. 3.

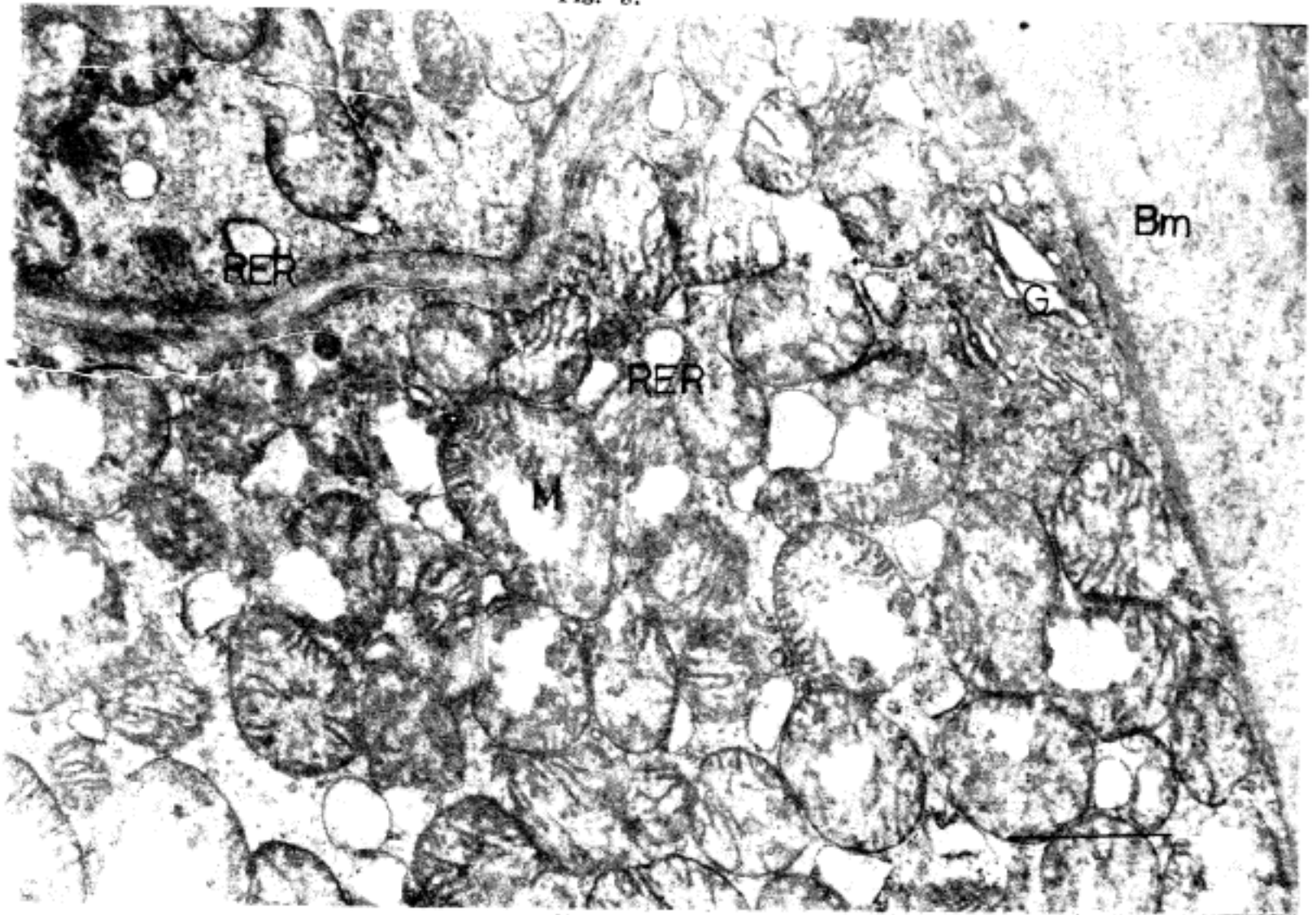


Fig. 4.



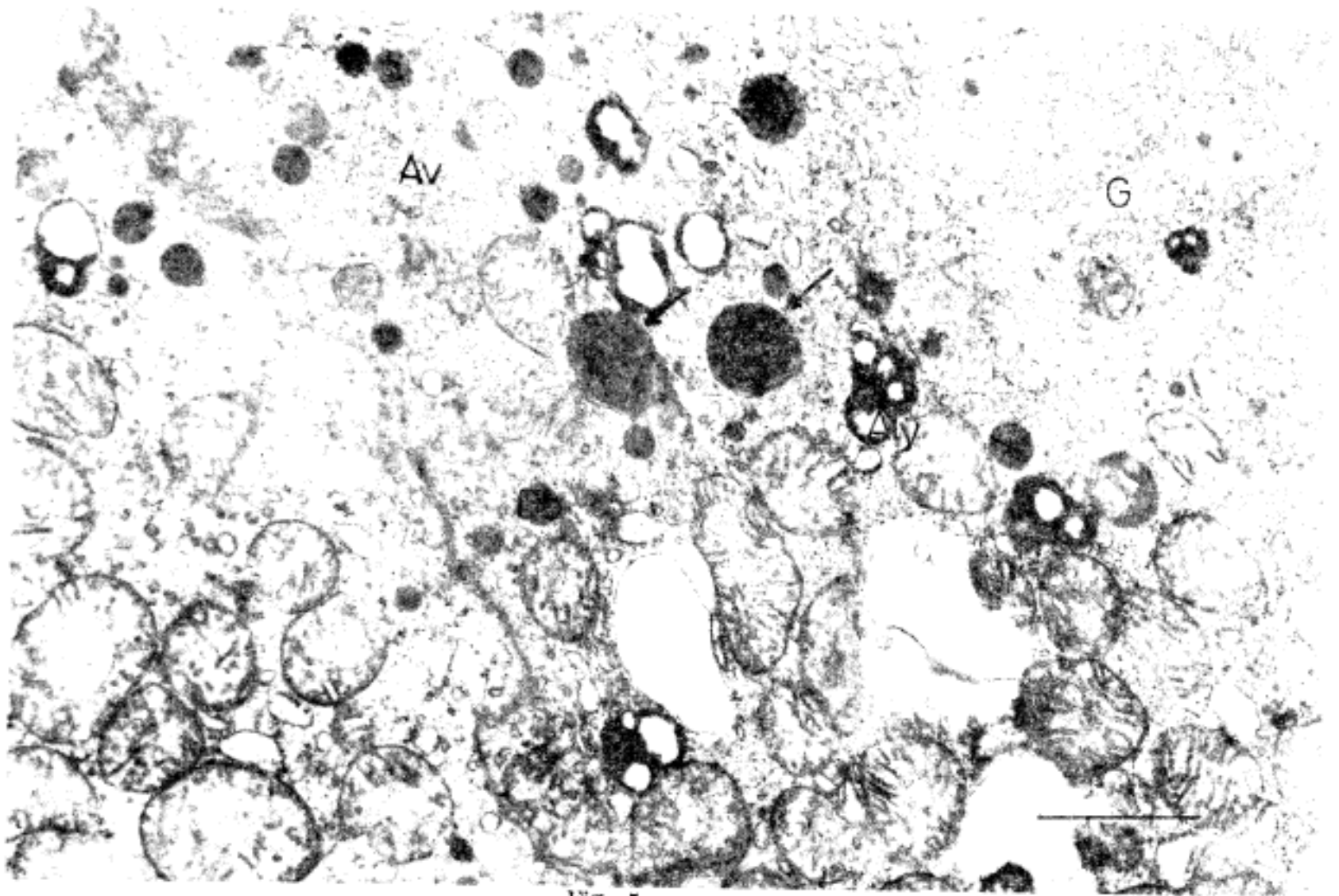


Fig. 5.