

대장 흑색소증의 전자현미경적 관찰

서울대학교 의과대학 병리학교실* 및 외과학교실**

이혜경* · 김용일* · 안금환* · 박재갑**

서 론

대장 흑색소증은 1858년 Virchow¹⁾가 처음으로 결장 점막에 흑갈색 변색을 보이는 점막성 병변에 대해 "melanosis coli"라고 명명한 이래 외과적으로는 결장암을 포함한 변비 환자에서 만성적으로 하제를 복용한 경우 드물지 않게 관찰되는 것으로 알려져 왔다²⁾. 그동안 이 병변의 원인 및 발생기전에 관한 연구가 산발적으로 보고되어 있으나³⁻⁵⁾, 침착되는 색소의 성상에 대해서는 분명히 밝혀진 바가 없고, 또한 아직 국내에서 대장 흑색소증의 보고에도 없다.

저자들은 최근 습관성 변비로 3년동안 하제를 복용한 기왕력이 있는 결장암 환자의 수술적출표본에서 진행된 대장 흑색소증 일례를 경험하고 이 병변의 성상을 이해하고자 조직화학적 검사와 더불어 전자현미경적 관찰을 시도하고 그 결과를 요약하였다.

증 례

1) 임상적 소견

환자는 71세 남자로서 5년전부터 시작된 만성 변비와 좌측하복부의 종괴를 주소로 입원하였다. 최근 3년간 9 kg의 체중 감소가 있었고, 종괴의 증대와 더불어 변비가 악화되어 2~3일마다 1~2정의 하제(laxenta[®] 및 dulcolax[®])를 습관적으로 복용한 기왕력을 가지고 있었다. 기타 과거력 및 가족력상 특기 사항은 없었다. 입원후 검사실 소견에서 중등도의 빈혈(Hgb: 9.9 gm/dl)이 있었고, 이학적 검사상 좌측 하복부에 달걀 크기의 단단한 종괴가 촉진되었다. 결장암을 의심하여

결장 내시경 검사를 시행한 바 하행결장과 S상결장과 의 경계부에 환상의 협착성 암종이 내강을 거의 막고 있었으며 불규칙한 결절성의 표면을 이루고 있었다. 주위의 결장점막은 미만성으로 흑갈색 변색을 보였으나 표면은 평활하였다. 암종에서 채취한 생검 조직에서 선암이 확인되어 좌반부 결장절제술을 시행하였다.

2) 병리학적 소견

육안적 소견(S 84-2963): 절제된 표본은 하행결장에 내프킨 고리 모양의 침윤성 선암이 있었고, 크기는 5×4 cm였으며 암종과 주위와의 경계는 비교적 명확하였다. 암종의 표면은 궤양으로 인하여 불규칙한 결절성의 피사성 물질로 덮여 있었고, 회백색의 단단한 암이 전벽을 미만성으로 침윤하여 장막 주위의 지방조직 및 임파절까지 침범하고 있었다. 나머지 점막 표면은 전반적으로 흑갈색 변색을 보였는데, 경미한 부종과 함께 점막 주름은 대부분 소실되어 있는 반면 미세한 그물 모양의 흑갈색 줄무늬를 보여 마치 두꺼비 등("toad's back")⁶⁾을 연상케 하였다. 절면상 색소는 표재성으로 점막층에만 국한되어 침착하고 있었다(Fig. 1).

광학현미경적 소견 및 조직화학적 특성: 흑갈색의 점막성 병변은 hematoxylin-eosin 중복염색에서 황갈색의 작은 과립성 물질을 함유한 세포들이 점막 고유층에만 국한되어 군집을 이루고 있었고, 점막 근층과 그 하부 조직에는 특별한 이상이 없었다. 색소 과립은 주로 탐식구의 세포질내에 분포되어 있었으며 주위에서 관찰된 형질 세포나 호산구 등에서는 관찰되지 않았다. 간혹 지방 소적과 같은 세포질 물질을 함유한 탐식구도 관찰되었다(Fig. 2A).

색소 과립의 특성을 알기 위하여 시행한 조직화학적 염색 결과를 요약하면 제 1표와 같다. 철철소 염색은 음성하였고, PAS(Fig. 2B)와 Sudan black B(Fig. 2C), oil red O 염색에 각각 양성 반응을 보였으며, Wright 염색에서 색소 과립은 짙은 청록색의 염색상을

접 수: 1984년 10월 24일

* 본 논문의 요지는 1984년 5월 25일(광주) 병리학회 춘계학술대회에서 구연으로 발표하였음.

Table 1. Histochemical nature of pigments in melanosis coli in comparison with lipofuscin and melanin pigments

Stain	Pigment		
	Lipofuscin	Melanin	Melanosis coli
Hematoxylin-eosin	Yellow brown, finely granular	Brown black, coarsely granular	Yellow brown, finely granular
Periodic acid-Schiff	+	-	+
Sudan black B	+	-	+
Oil red O	+	-	+
Ziehl-Neelsen	+	-	±
Wright	Blue green	Yellow green	Blue green
Fontana-Masson	-	+	+
Bleaching with potassium permanganate	-	+	±
Autofluorescence	+	-	+

보임으로써(Fig. 2D), lipofuscin과 동일한 염색 반응을 나타냈다. 또한 Fontana-Masson에 양성으로 염색되었고(Fig. 2E), 이를 potassium permanganate로 처리한 결과 일부분 표백이 되었다(Fig. 2F).

전자현미경적 소견(E84-59): 광학현미경적으로 탐식구로 생각되는 세포의 세포질내에는 많은 소공포들과 더불어 다수의 크고 작은 색소 과립(1~5 μm)을 함유하고 있었으며(Fig. 3), 이들의 대부분은 단일 또는 이중의 경계막(limiting membrane)으로 둘러 싸여 있었고 그안에 다양한 크기의 무형 또는 유형의 전자 고밀도성 물질(electron-dense material)을 함유하고 있었다(Fig. 4). 간혹 불분명하나 구조적 형태를 취하는 전자 고밀도성 물질 중에는 막성 구조도 관찰되었고, 고배율 사진에서는 지문(指紋)과 같은 다층성 망상구조(lamellated reticular structure)를 보였다(Fig. 5). 또한 세포질내에는 내부의 cristae가 소실되거나 팽창되어 일부 그 구조가 변형된 사립체들(mitochondria)을 관찰할 수 있었으며, 이들의 일부는 전자 고밀도성 물질을 함유하고 있었다. 이들 변성된 사립체 구조물의 일부를 주위의 색소 과립내에서도 관찰할 수 있었다(Fig. 6).

고 안

대장 흑색소증에서 관찰되는 색소의 성상 및 기원에 대해서는 그동안 여러 학자들 간에 논란의 대상이 되어 왔다³⁻⁶⁾. 즉 침착되는 색소 과립이 lipofuscin이나 melanin 중 어느 하나라고 보는 견해와 혹은 양자의 특성을 모두 포함하고 있다는 견해가 지배적이다.

본에에서 시행된 조직화학적 염색 결과도 이제까지 보고된 성적과 별다른 차이가 없었다. 즉 침착된 색소 과립은 대부분의 염색 반응에서 lipofuscin과 동일한 특성을 나타내었지만 일부 염색 반응에서는 melanin과 유사한 특성을 나타내어 양자 간의 감별에는 별로 도움이 되지 못하였다.

그러나 전자현미경 검사에서는 침착된 색소 과립의 성상 및 발생기전을 추정하는데 도움이 될 만한 몇가지 실마리를 얻을 수 있었다. 즉 색소 과립내의 전자 고밀도성 물질 중에는 내형질망(endoplasmic reticulum, ER)을 담은 막성 구조나 변형된 사립체(mitochondria)로 생각되는 구조적 형태를 인지할 수 있는 세포질 물질의 잔재를 여러 군데에서 관찰할 수 있었고, 이와 유사한 변화를 색소 과립 주위의 사립체내에서도 관찰할 수 있었다. 따라서 본에에서 침착된 색소는 Hruban 등⁷⁾이 세포의 손상으로 인한 세포질내 미세 변화에 대해 언급한 바와 같이 손상된 일부 세포질 물질의 격리(sequestration)와 분해(degradation)의 기전을 밟아 내형질망(ER)이나 사립체 등의 일부 세포질 물질의 변성에 의해 이들 색소 과립이 기원하였을 것으로 생각되고, 생성된 색소는 Duncan 등⁸⁾이 실험적으로 쥐의 배측 근신경절(dorsal root ganglia)에서, 또 Koobs 등¹⁰⁾, Malkoff 등¹¹⁾이 사람의 심근에서 관찰한 바 있는 노쇠 색소(aging pigment)로 불리는 lipofuscin과 형태학적으로 동일한 것으로 생각된다.

위의 전자현미경적 소견을 바탕으로 추정된 lipofuscin계 색소와 대장 흑색소증의 발생 원인과 관련짓기는 용이하지 않다. 그러나 본환자가 장기간 복용한 하제 즉 anthracene purgatives에 대한 화학적 특성

작용의 결과로 대장 흑색소증이 발생한다는 종래의 가설^{4,5,12,13)}을 바탕으로 할 때, 본예에서도 이 약물에 의해 ER이나 사립체 등의 지단백막(lipoprotein membrane)으로 구성된 일부 세포질내 미세구조의 변성을 초래하였을 것으로 생각되며, 이때 생긴 지방 성분의 산화·분해 산물이 lipofuscin^{14,15)}인 것으로 추측된다.

결 론

하행결장 선암으로 인한 폐쇄 증상으로 3년간 습관적으로 하제를 복용한 기왕력이 있는 71세 남자의 절제된 결장에서 대장 흑색소증 일부를 관찰하고 본 병변에서 침착되는 색소의 성상을 이해하고자 조직화학적 염색과 함께 전자현미경적 관찰을 시도하였다. 아울러 침착되는 색소의 기원에 대해서도 본병변의 원인과 관련하여 검토하였다.

대장 흑색소증에서 침착되는 색소 과립은 접막 고유층에 국한하여 주로 탐식구의 세포질내에 분포하였고, 조직화학적으로는 lipofuscin계 색소의 염색상을 주로 보였으나 melanin 색소와의 중복이 Fontana-Masson 염색에서 있었다. 전자현미경적으로 변성된 내형질망(ER)이나 사립체(mitochondria)등 일부 세포질내 미세구조가 색소과립내와 탐식세포내에서 동시에 증명되었다. 이상의 소견을 바탕으로 본예에서 침착된 색소 과립은 하제 투여로 인한 화학적 독성 작용으로 지단백막으로 구성된 세포질내 미세구조의 변성으로 초래된 lipofuscin인 것으로 사료되었다.

REFERENCES

- 1) Virchow R: *Die pathologischen Pigmente. Virch Arch* 1:379, 1847
- 2) Stewart MJ, Hickman EM: *Observations on melanosis coli. J Path* 34:61, 1931
- 3) Cruveilhier J: *Anatomie pathologique du corps humain. Paris 1829-1835, t.i. livraison 18, p. 6*
- 4) Ghadially FN, Parry EW: *An electronmicroscope and histochemical study of melanosis coli. J Path Bact* 92:313, 1966
- 5) Morson BC: *Histopathology of cathartic colon, abstracted. Gut* 12:867, 1971
- 6) Kermarec J, Duplay H, Daniel R: *Etude*

histochimique et ultrastructurale comparative des pigments de la melanose colique et du syndrome de Dubin-Johnson. Ann Biol Clin 30:567, 1972

- 7) Hruban Z, Spargo B, Swift H, Wissler RW, Kleinfeld RG: *Focal cytoplasmic degradation. Am J Path* 42:657, 1963
- 8) Duncan D, Nall D, Morales R: *Observations on the fine structure of old age pigment. J Geront* 15:366, 1960
- 9) Novikoff AB, Essner E: *Cytolysosomes and mitochondrial degeneration. J Cell Biol* 15:140, 1962
- 10) Koobs DH, Schultz RL, Jutzy RV: *The origin of lipofuscin and possible consequences to the myocardium. Arch Path Lab Med* 102:66, 1978
- 11) Malkoff DB, Strehler BL: *The ultrastructure of isolated and in situ human cardiac age pigment. J Cell Biol* 16:611, 1963
- 12) Clain J, Novis BH, Bank S: *Cathartic colon with unusual histological features. S Afr Med J* 48:216, 1974
- 13) Meisel JL, Bergman D, Graney D, Saunders DR, Rubin CE: *Human rectal mucosa: Proctoscopic and morphological changes caused by laxatives. Gastroenterology* 72:1274, 1977
- 14) Chio KS, Reiss U, Fletcher B et al: *Peroxidation of subcellular organelles: Formation of lipofuscinlike fluorescent pigments. Science* 166:1535, 1969
- 15) Tappel AL: *Lipid peroxidation damage to cell components. Fed Proc* 32:1870, 1973

=Abstract=

Ultrastructural Observation on Melanosis Coli

Hye Kyung Lee*, M.D., Yong Il Kim*, M.D.,
Geung Hwan Ahn*, M.D. and
Jae Gap Park**, M.D.

Departments of Pathology* and Surgery**
College of Medicine, Seoul National University

Histochemical and ultrastructural observations

were carried out on pigments in melanosis coli from a 71 years old male who has taken laxatives (laxenta® and dulcolax®) for 3 years and received a left hemicolectomy on adenocarcinoma of the descending colon. The pigments were confined within the lamina propria of entire non-neoplastic colonic mucosa and showed histochemical reactions similar predominantly to lipofuscin but with

partial overlapping with those in melanin pigments. Ultrastructurally, the denatured mitochondria and endoplasmic reticulum were demonstrated within the pigmented granules and in the macrophages to suggest that pigments are of lipofuscin derivatives which originate from the denatured lipoprotein membranes of cytoplasmic organelles of injured colonic epithelial cells.



Fig. 1 A. Left hemicolectomy specimen.
A well demarcated annular constricting adenocarcinoma is seen at left margin. Adjacent colonic mucosa shows diffuse brownish black discoloration, resembling "toad's back" appearance.



Fig. 1 B. Discoloration is totally confined to the superficial mucosa.

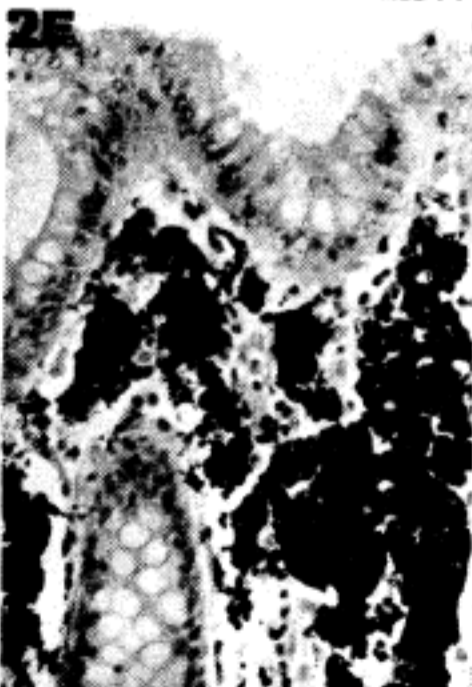
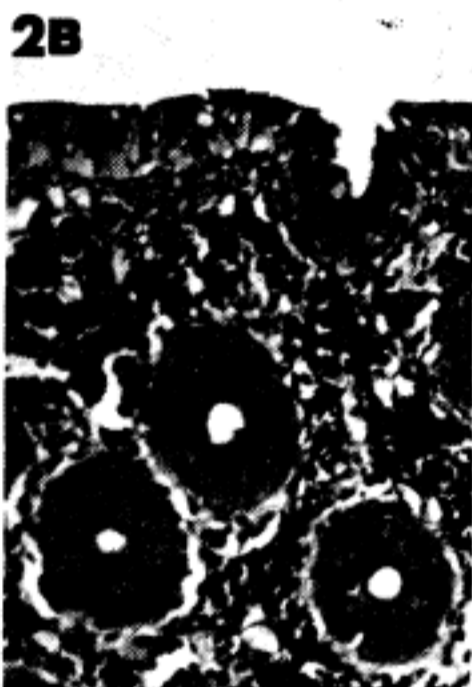
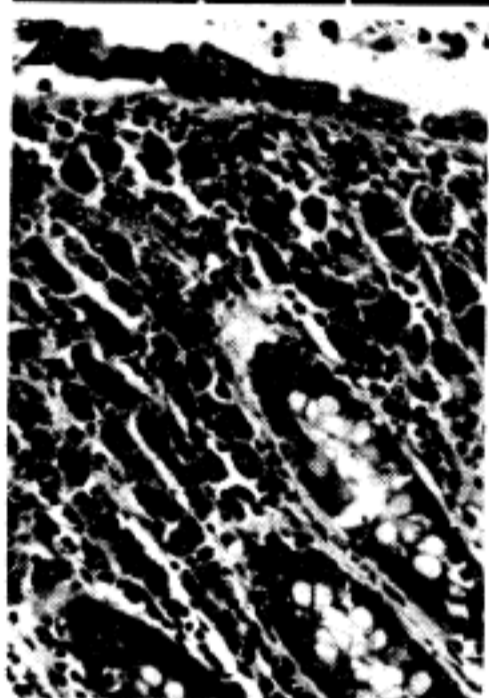


Fig. 2 A. Collections of pigmented macrophages in the lamina propria of the mucosa, revealing finely granular and yellowish brown pigments. (H&E, $\times 200$)
 Fig. 2 B. PAS positive granules. (Periodic acid-Schiff, $\times 200$)
 Fig. 2 C. Sudanophilic granules. (Sudan black B, $\times 200$)
 Fig. 2 D. Deeply stained, bluish green granules. (Wright, $\times 200$)
 Fig. 2 E. Silver positive granules. (Fontana-Masson, $\times 200$)
 Fig. 2 F. Partial bleaching of argentaffin positive granules with potassium permanganate. ($\times 200$)

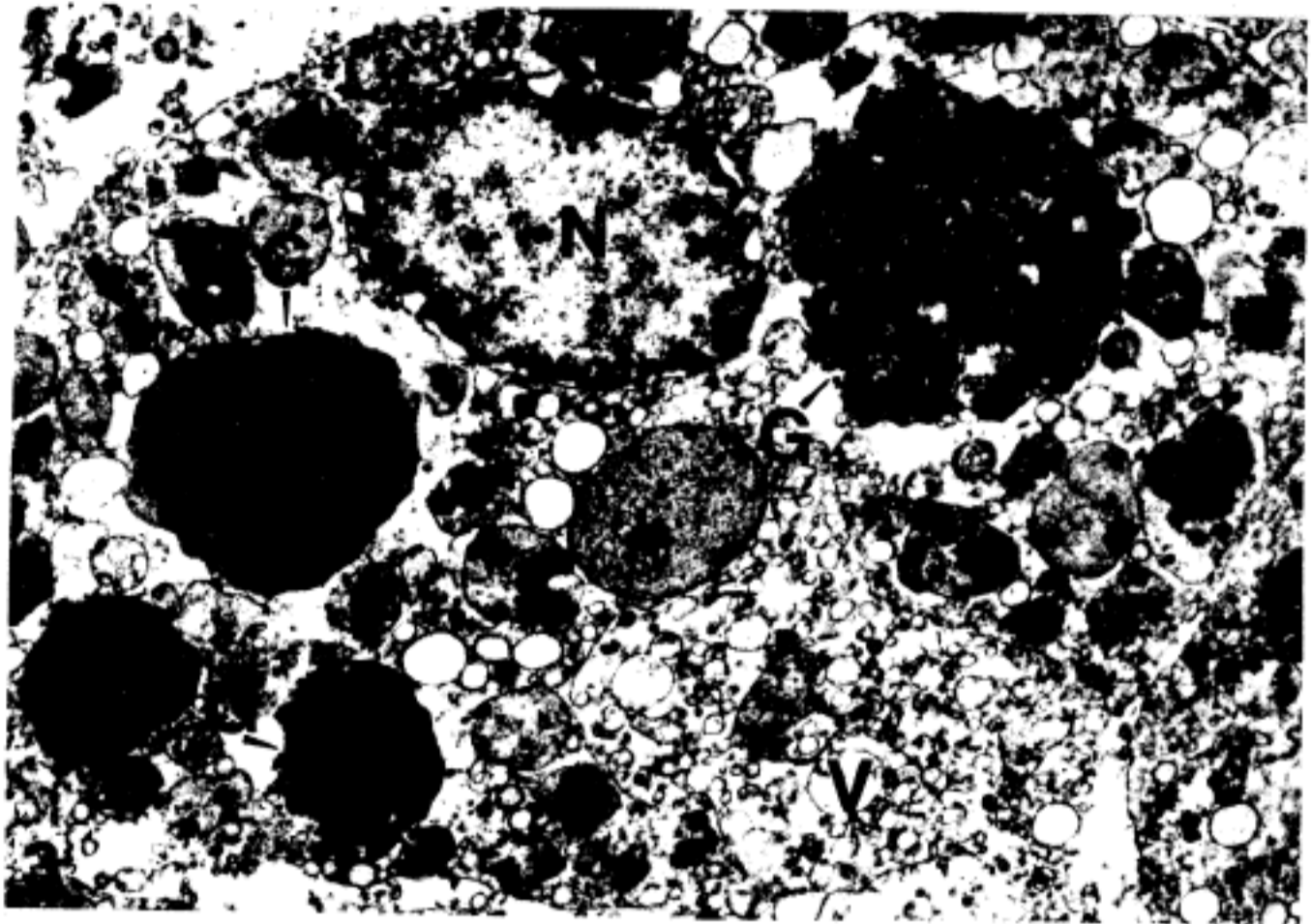
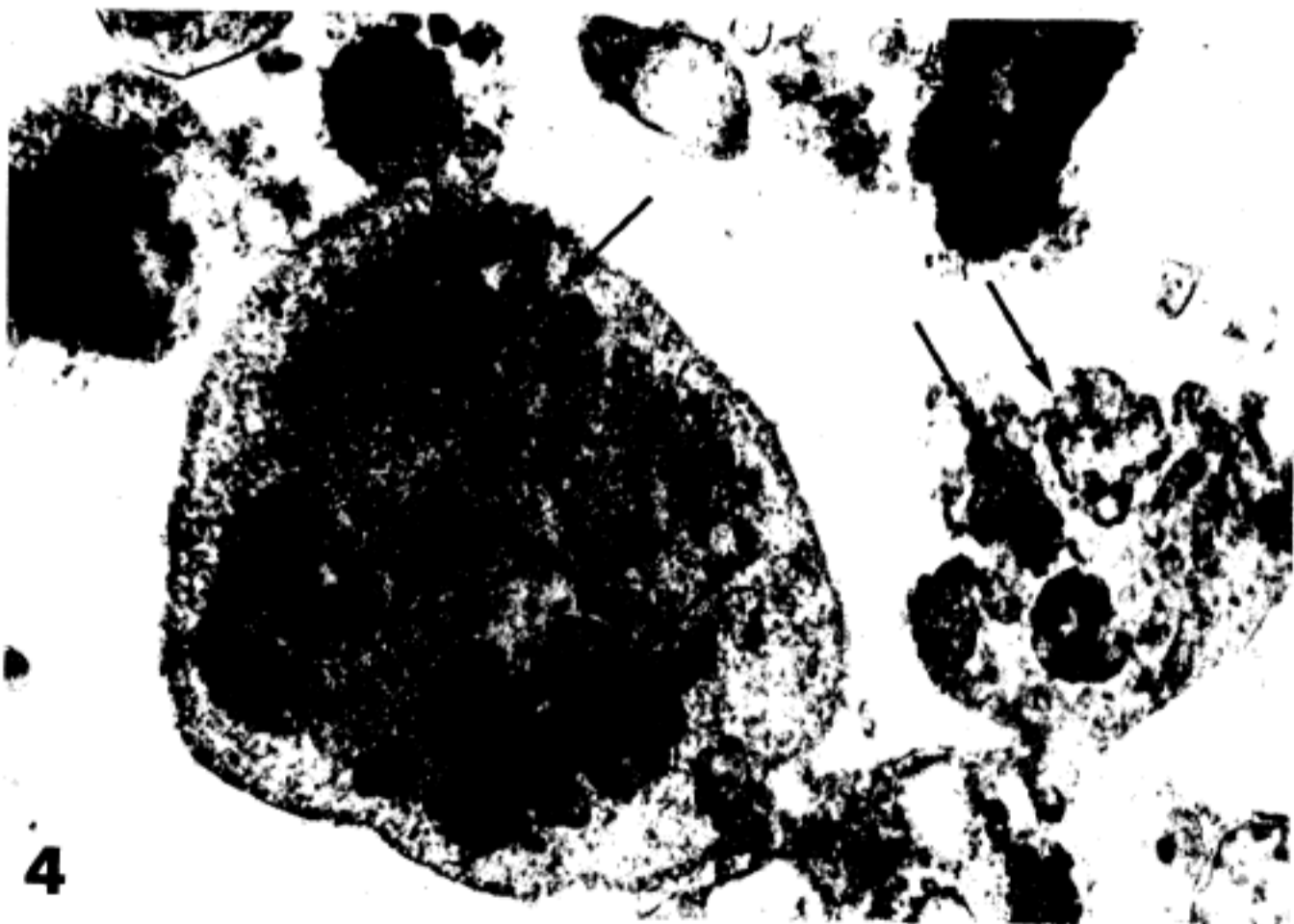


Fig. 3. Ultrastructure of a pigmented cell, containing varying size of numerous pigment granules(G) which are often bound to limiting membranes. N:nucleus, V:vesicle. ($\times 7,700$)



4

Fig. 4. Pigment granules contain variable amounts of electron-dense particles, some of which demonstrate organoid structures (arrow). ($\times 37,400$)

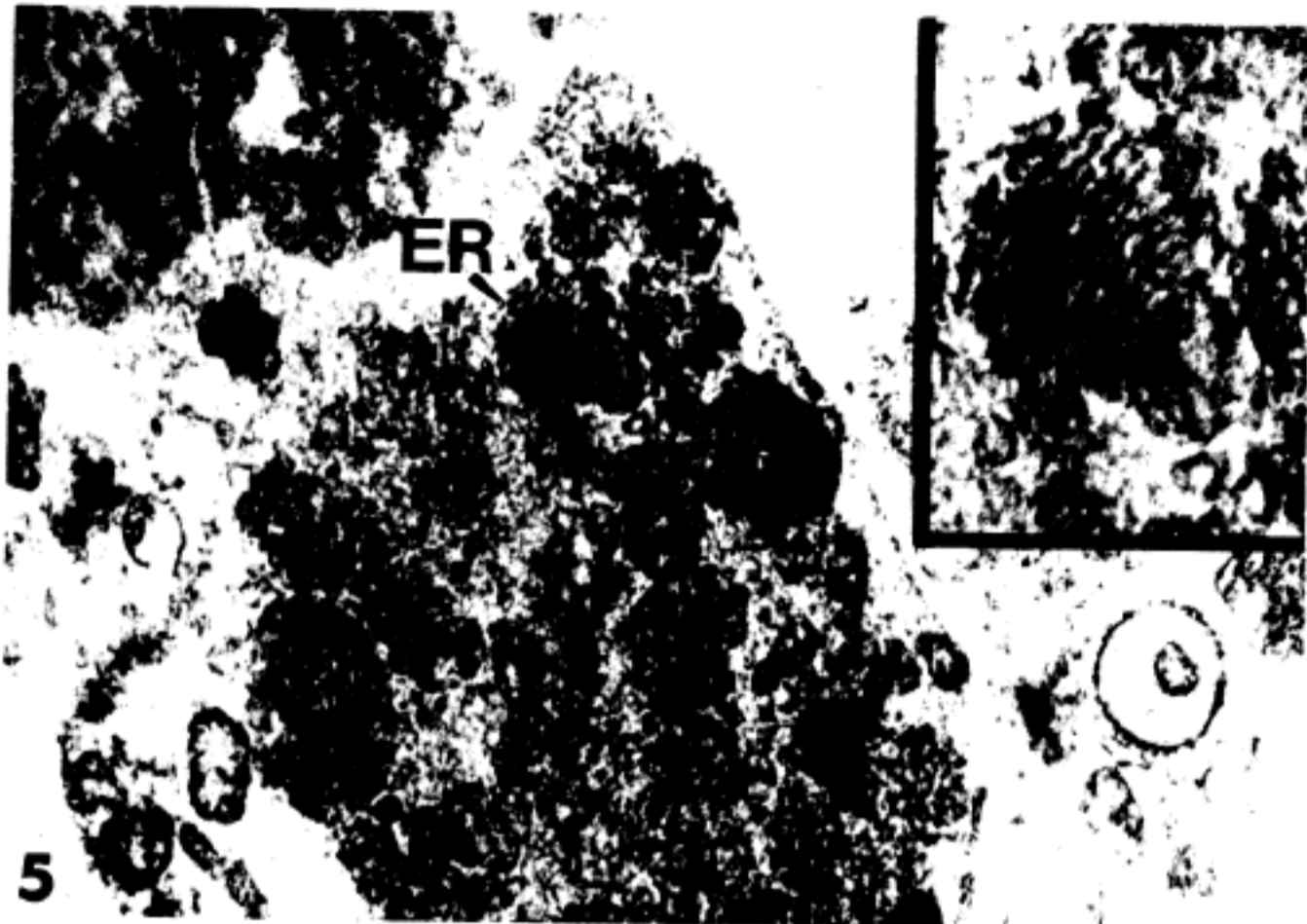


Fig. 5. Pigment granule showing reticular membranous material. ($\times 37,400$) Inset: High power view of lamellated, "finger print"-like reticular membranes resembling endoplasmic reticulum (ER). ($\times 77,000$)

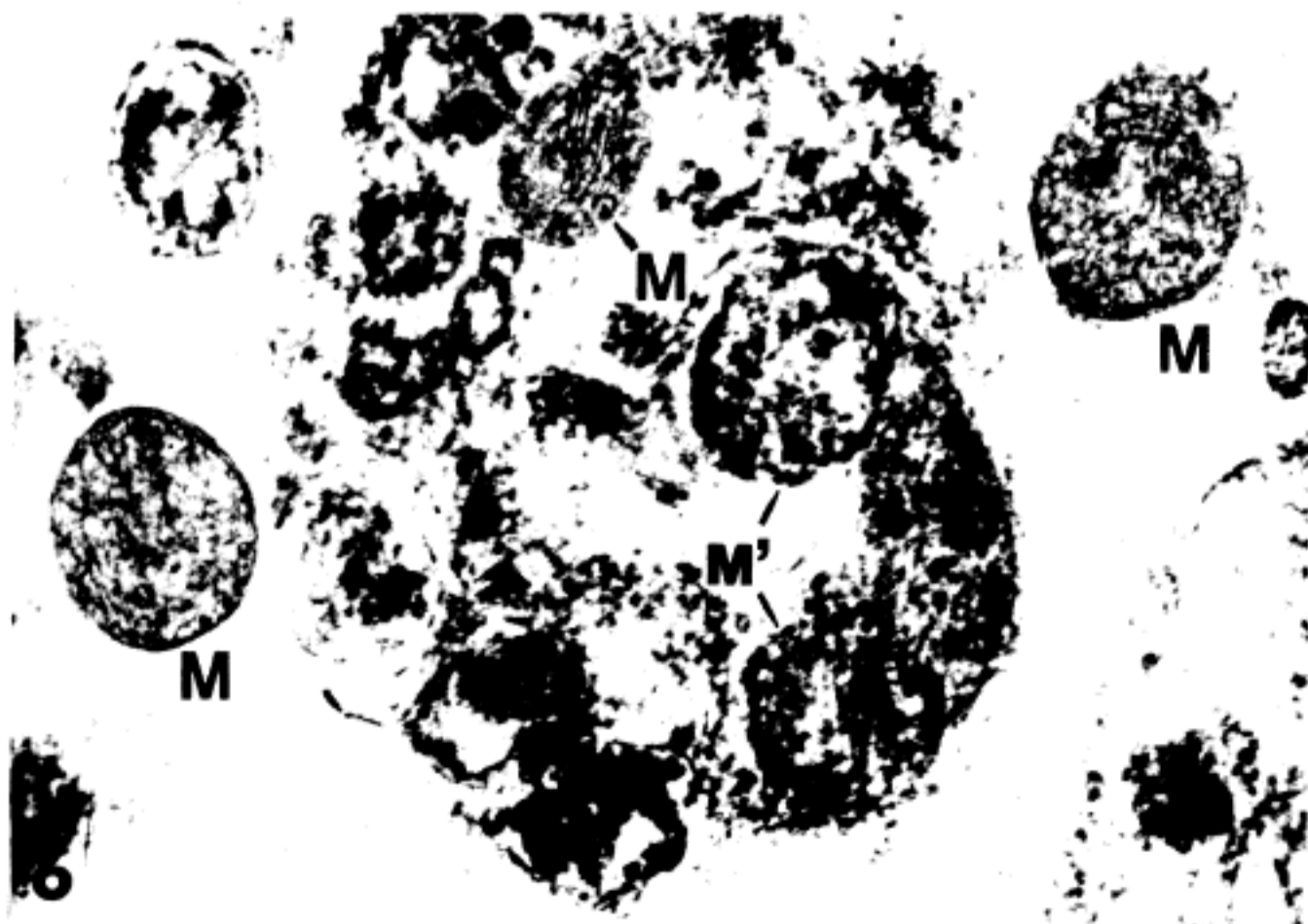


Fig. 6. Pigment granule containing a rather intact mitochondrion (M) and mitochondria-like structures (M'). The letters illustrate distorted and dilated cristae. ($\times 77,000$)