

에스트로젠 투여에 의한 흰쥐 유방 병변의 병리조직학적 연구

경상대학교 의과대학 병리학교실 및 경상대학교 암 연구소

고 경 혁 · 박 철 근 · 신 명 근
강 수 민 · 이 혜 정 · 이 정 희

A Histopathological Study on the Estrogen-induced Breast Lesions in Rats

Gyung Hyuck Ko, M.D., Cheol Keun Park, M.D., Myoung Keun Shin, M.D.
Soo Min Kang, M.D., Hye Jung Lee, M.D. and Jeong Hee Lee, M.D.

Department of Pathology, Gyeongsang National University College of Medicine,
and Gyeongsang Institute of Cancer Research

Forty eight female Sprague-Dawley rats received a subcutaneous implant containing 12.5 mg estradiol at the age of 3 weeks. Three rats were killed in 1, 2, 3, 4, 6 weeks and in every month during 2~12 months after implantation, and the breasts were examined by light microscope. In all rats, enlargement of terminal end buds was observed in 1~2 weeks, maximum development of hyperplastic alveolar nodules in 3 weeks, and marked dilatation and secretion of alveoli or ducts in 1~12 months after implantation. Ductal epithelial hyperplasia was observed in 27 rats and carcinomas developed in 23 rats in 2~12 months after implantation. It was thought that the changes induced by estradiol are more similar to the human breast lesions, compared with changes induced by chemical carcinogens such as dimethylbenzanthracene(DMBA), because breast carcinomas develop in close relationship with ductal epithelial hyperplasia in both estradiol-treated rats and humans, but not in DMBA-treated rats. (Korean J Pathol 1992, 26: 466~475)

Key Words: Estrogen, Rat, Breast carcinoma

서 론

유방조직의 성장은 호르몬의 영향을 받고 있으므로 오래전부터 유방암의 발생이나 성장도 똑같은 호르몬의 영향을 받을 것이라고 생각되어 왔다. 역학적 연구에서 얻은 결과에 의하면 초경의 연령이 낮거나 폐경

의 연령이 높거나 또는 임신의 경험이 없거나 첫아기를 늦게 출산한 여성에게 유방암의 발생율이 높았다¹⁾. 이러한 결과는 여성 호르몬 즉 에스트로젠에 노출된 시간이 길수록 유방암의 발생율이 높다는 것을 암시한다. 또한 에스트로젠을 장기간 투여한 흰쥐에서 유방암이 잘 생긴다는 사실이 알려짐으로써²⁻⁸⁾ 에스트로젠은 흰쥐와 사람에서 직접 또는 간접적인 유방암의 원인이라고 생각되었다^{9,10)}.

그런데 유방암의 원인을 규명하기 위하여 흰쥐에게 에스트로젠을 투여하는 경우에는 병변의 발생과정이 사람 유방암의 발생과정과 유사한 것인가를 확인할 필요가 있다. 그러나 지금까지의 흰쥐를 대상으로 한 연구들에서는 에스트로젠의 발암성 여부에만 관심이 집중되었고, 흰쥐 유방암의 조직학적 발생단계와 사람유

접 수: 1992년 4월 20일, 게재승인: 1992년 6월 4일
주 소: 경상남도 진주시 칠암동 92번지, 우편번호 660-280
경상대학교 의과대학 병리학교실, 고 경 혁

이 논문은 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모(지방대학육성)과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

방암의 발생단계가 얼마나 유사한가에 대해서는 연구가 미흡하다고 생각된다.

따라서 본 연구에서는 에스트로겐 투여에 의한 흰쥐 유방조직의 변화를 경시적으로 관찰한 후 그것을 사람 유방에 생기는 여러가지 병변과 비교하여 이들이 서로 얼마나 유사한가를 밝히고자 한다. 또한 다른 화학적 발암물질에 의한 흰쥐 유방암의 발생단계와도 비교함으로써 사람 유방암의 발생과 유사한 실험적 모델이 어떠한 것인지를 알아내고자 한다.

재료 및 방법

생후 3주일 된 Sprague-Dawley계 암컷 흰쥐 60마리(48+에비 12마리)에 각각 1, 3, 5[10]-estratriene-3,17 β -diol(estradiol)(Sigma, USA) 12.5 mg을 sesame oil 약 0.06 ml에 녹여 silastic tube (내경 1.575 mm, 외경 3.175 mm, 길이 약 3.5 cm; Dow Corning, USA)에 담아 양끝을 아교로 봉한 후 흰쥐 견갑골 사이의 피하조직에 삽입한 후 1, 2, 3, 4, 6주에 각각 3마리씩, 2개월부터 12개월까지는 매월 3마리씩 희생시켜 유방을 박리하고 자궁과 난소를 적출하였다.

흰쥐의 유방은 12개인데 처음 1개월간은 좌측 6개의 유방과 자궁 및 난소는 통상적인 hematoxylin-eosin염색으로 광학현미경용 표본을 만들고 우측 유방 6개는 입체현미경용 표본을 만들어 관찰하였다. 흰쥐 유방조직은 사람과는 달리 얇게 퍼져 있으므로 입체현미경으로 유관의 모양을 관찰할 수 있는데 이를 위해서는 피부와 근육을 제거한 유방조직을 포르말린

에 고정된 후 에탄올에 3일간 담구어 지방조직을 최대한 제거한 다음 박절과정을 거치지 않고 직접 hematoxylin으로 염색한 후 유리 슬라이드 위에 balsam 용액으로 봉입하였다. 그러나 estradiol투여 후 2개월째부터는 유방조직이 두꺼워져서 이러한 방법으로 관찰하기가 어렵기 때문에 모두 통상적인 광학현미경 표본을 만들어 관찰하였다.

대조군으로는 40마리(32+에비 8마리)의 흰쥐에 sesame oil만을 넣은 silastic tube를 삽입하고 실험군과 같은 날짜에 2마리씩 희생시켰다. Estradiol이 계속 스며나오는지 확인하기 위해서 매주 흰쥐의 체중을 측정하고 질 세포의 도말표본을 만들어 관찰하였다.

화학적 발암물질에 의한 흰쥐 유방 병변과 비교하기 위한 비교군으로는 저자들이 이미 보고한 바 있는 dimethylbenzanthracene(DMBA)에 의한 흰쥐 유방 병변을 사용하였으며¹¹⁾, 사람의 유방 병변과 비교하기 위한 비교군으로는 외과병리에서 흔히 접하는 병변들을 사용하였다.

결 과

Estradiol투여에 의한 흰쥐 유방의 조직학적 변화는 크게 4단계로 나눌 수 있었다(Table 1). 제 1 단계는 estradiol투여 후 1, 2주에 해당하는 시기로 대조군에 비해 말단아체(terminal end bud)의 크기가 커졌다(Fig. 1). 말단아체는 흰쥐 유방의 초기 정상 발달과정중 유관의 말단부에 생기는 물방울 모양의 구조물로서 특히 그 끝부분은 여러층의 세포로 피복되어

Table 1. Changes of rat breast after administration of estradiol

| | TEB* ¹ | HAN* ² | LS* ³ | AD* ⁴ | GC* ⁵ | DEH* ⁶ | CA* ⁷ |
|------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 1~2 week | ++ | + - ++ | + | + | | | |
| 3 week | + | + - +++ | + | + - +++ | | | |
| 4~6 week | 0 - + | 0 - ++ | 0 - + | ++ - +++ + | | 0 - + | |
| 2~12 month | 0 | 0 - + | 0 | ++ - +++ + | 0 - ++ | 0 - ++ | 0 - ++ |

*1 Number of terminal end buds

(0; not found, +; 1~10 per section, ++; 11 or more)

*2 Number of hyperplastic alveolar nodules

(0; not found, +; 1~5 per section, ++; 6~10, +++; 11 or more)

*3 Preservation of lobular structure

(+; lobular structure preserved, 0; not preserved)

*4 Degree of alveolar and ductal dilatation and secretion(+ - + + +)

*5 Number of gross cysts(0; not found, +; one, ++; two or more)

*6 Degree of ductal epithelial hyperplasia

(0; not found, +; mild and in a few foci, ++; severe or in many areas)

*7 Carcinoma(0; not found, +; solitary, ++; multiple: The percentages of the rats in which solitary or multiple carcinomas developed are described in the text.)



Fig. 1. Terminal end buds. One of them is very large. The others are normal in size.(Whole mount and Hematoxylin stain)

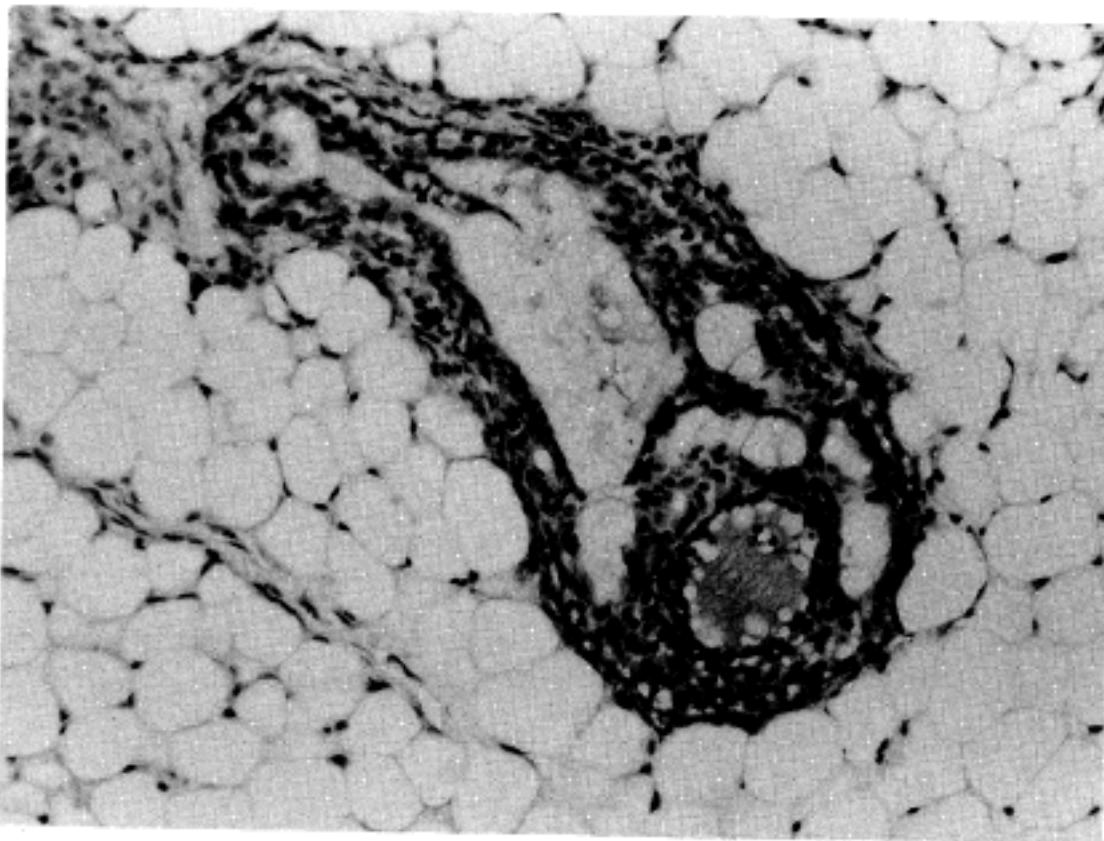


Fig. 2. An enlarged terminal end bud showing papillary projections of lining cells and secretion.

있고 세포분열이 활발하며 이 구조물로부터 결국 소포들이 생긴다¹²⁾. 대조군에서는 말단아체의 크기가 직경 100 μm 내외인데 비해 estradiol을 투여한 경우에는 200 μm 가량되는 말단아체가 많이 생겼다. 말단아체가 커진것은 이것을 이루는 세포의 수가 증가하고 분비물이 생겨 내강이 넓어졌기 때문이며, 어떤 말단아체에서는 피부세포가 내강내로 돌출하고 있었다(Fig. 2). 말단아체의 수는 대조군과 차이가 없었다.

말단아체로부터 생겨난 소포들도 대조군에 비해 크

기가 커지고 내강내에 분비물을 가지고 있었다. 이 시기에 생겨난 소포들은 비교적 소엽구조를 유지하고 있었다(Fig. 3). 정상적인 소엽에 비해 많은 소포들이 서로 등을 맞댄 구조물들인 증식성 포상결절(hyperplastic alveolar nodule)이 생기기 시작하였다(Fig. 4).

제 2 단계는 3주에 해당하는 시기로 이때는 육안적으로 흰쥐의 유방이 대조군에 비해 두꺼워져 있었다. 증식성 포상결절이 모든 흰쥐에서 현저하게 많이 생겼

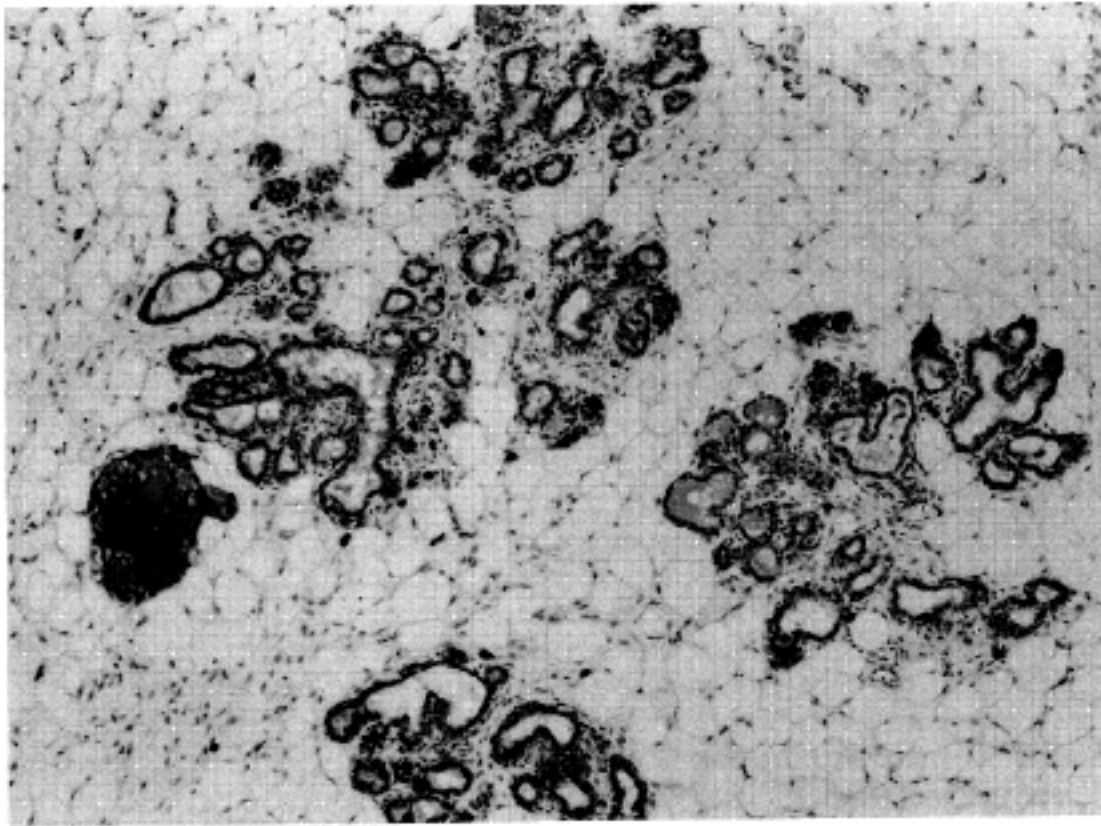


Fig. 3. Dilated alveoli. Lobular structure is preserved.

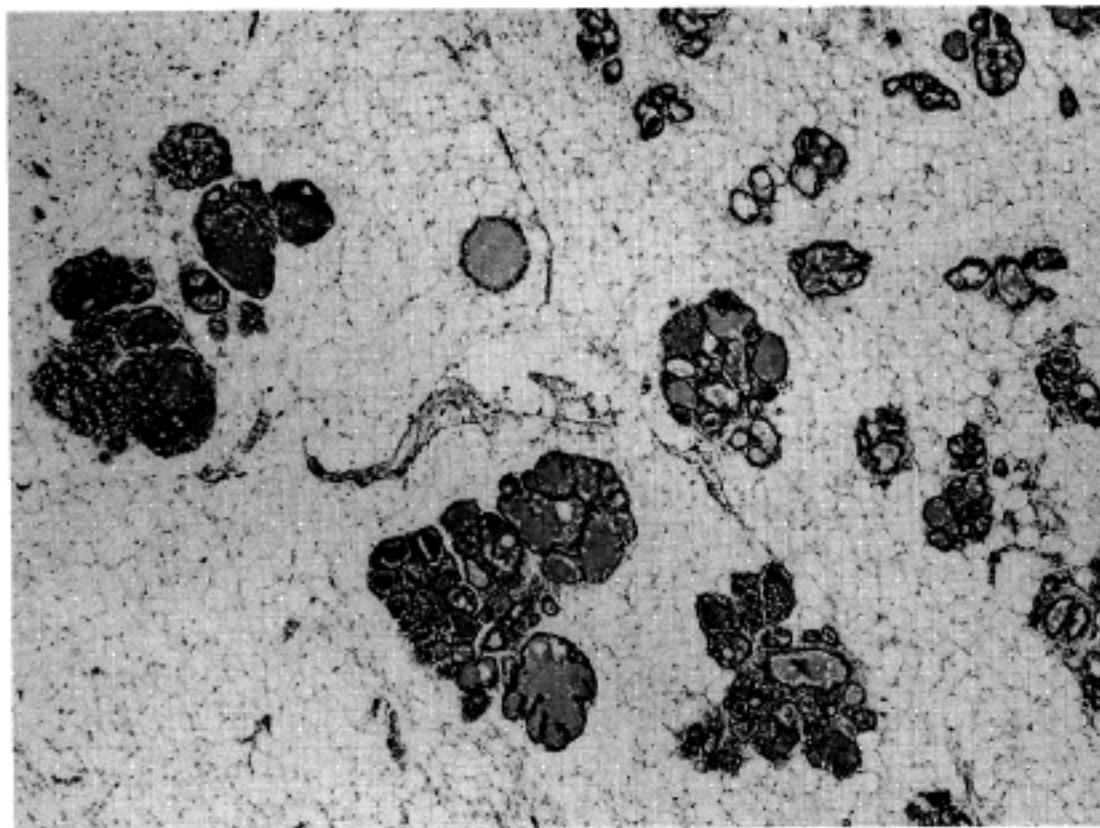


Fig. 4. Many hyperplastic alveolar nodules.

으며 소포들의 내강이 더욱 확장되고 분비물이 증가하였다. 유관도 확장되기 시작하였다. 소엽구조는 비교적 유지되고 있었다. 말단아체의 수는 점차 감소하였다.

제 3 단계는 4~6주에 해당하는 시기로 유방의 두께가 더욱 증가하였고 모든 흰쥐에서 소포 및 유관의 확장 및 분비가 더욱 증가되어 최대에 이르고 이후 12개월까지 비슷한 정도로 유지되었다(Fig. 5). 증식성 포상결절의 수는 감소하였는데 이는 이를 이루고 있는 소포들이 확장되면서 역시 확장된 유관에 합쳐졌기 때

문이었다. 따라서 소포들과 유관과의 구별이 힘들어졌으며 소엽구조가 소실되기 시작하였다. 이 시기부터 확장된 소포 또는 유관의 피복세포가 2층 이상으로 증식한 것이 관찰되기 시작하였다(Fig. 5). 말단아체는 거의 볼 수 없었다.

제 4 단계는 2~12개월에 해당하는 시기로 소포들과 유관의 확장 및 분비는 4주때와 비슷하였으나 여기에 더하여 직경 3mm 이상 되는 거대낭이 9마리에서 관찰되었다. 육안적으로 이러한 거대낭 안에는 우유빛

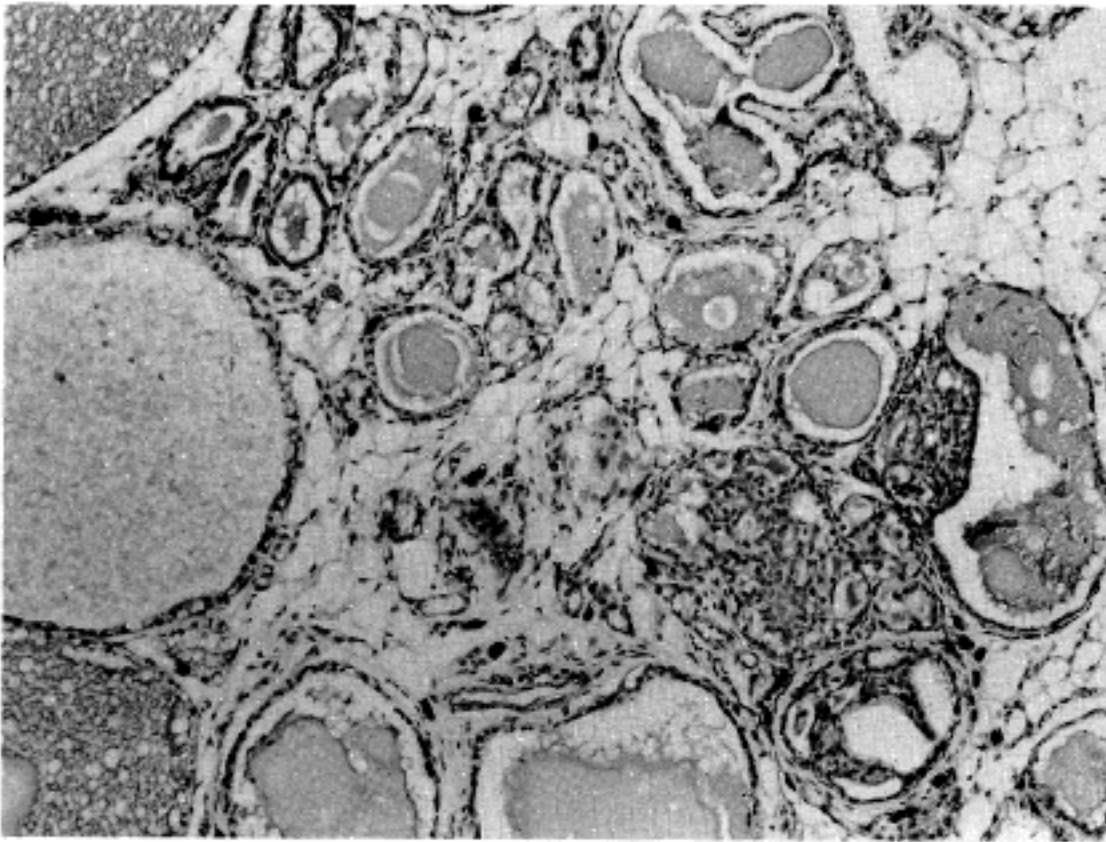


Fig. 5. Marked dilatation and secretion of alveoli and ducts. Lobular structure is lost. A portion of gross cyst is noted at the left upper corner. Ductal epithelial hyperplasia is noted at the right lower corner.

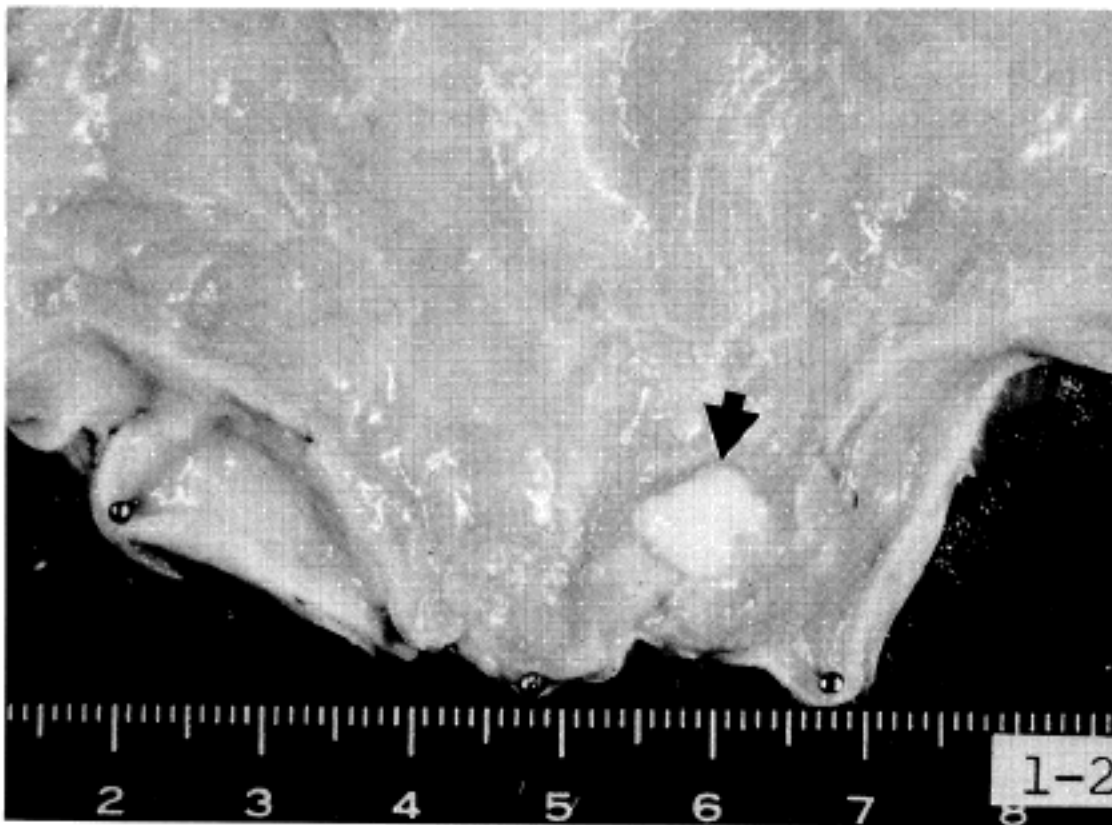


Fig. 6. A gross cyst containing milk-like fluid(arrow). The surrounding breast tissue is thickened.

액체가 들어 있었다(Fig. 6). 증식성 포상결절의 수는 더욱 감소하였고 소엽구조는 소실되어 정상적인 유방구조가 거의 남아있지 않았다. 섬유화가 흔히 관찰되었는데 이 경우 대개 소포 및 유관의 확장이 매우 심하였다. 유관상피증식이 2~12개월 사이에 희생시킨 33마리의 흰쥐중 27마리(82%)에서 관찰되었으며, 2개월째부터 유방암종이 생기기 시작하였다.

유방암종은 2, 3, 4개월에 각각 1마리 5, 6, 7, 8, 9개월에 각각 3마리, 10, 11개월에 각각 2마리, 12개월에

1마리로, 2개월 이후에 희생시킨 33마리중 23마리(70%)에서 생겼으며 대부분 관상피내암종이었고 육안적으로 경계가 불분명하였다(Fig. 7). 관상피내암종은 대개 사상형(cribriform)이었으나 중앙에 괴사를 흔히 동반하여 면포형(comedocarcinoma)과도 비슷하였다(Fig. 8). 모든 암종은 확장된 소포들과 밀접하게 이웃해 있었으며, 23마리중 16마리(70%)에서는 암종 주위의 확장된 소포들에서 피복세포의 증식을 볼 수 있었으나 나머지는 관찰할 수 없었다. 유방암종이

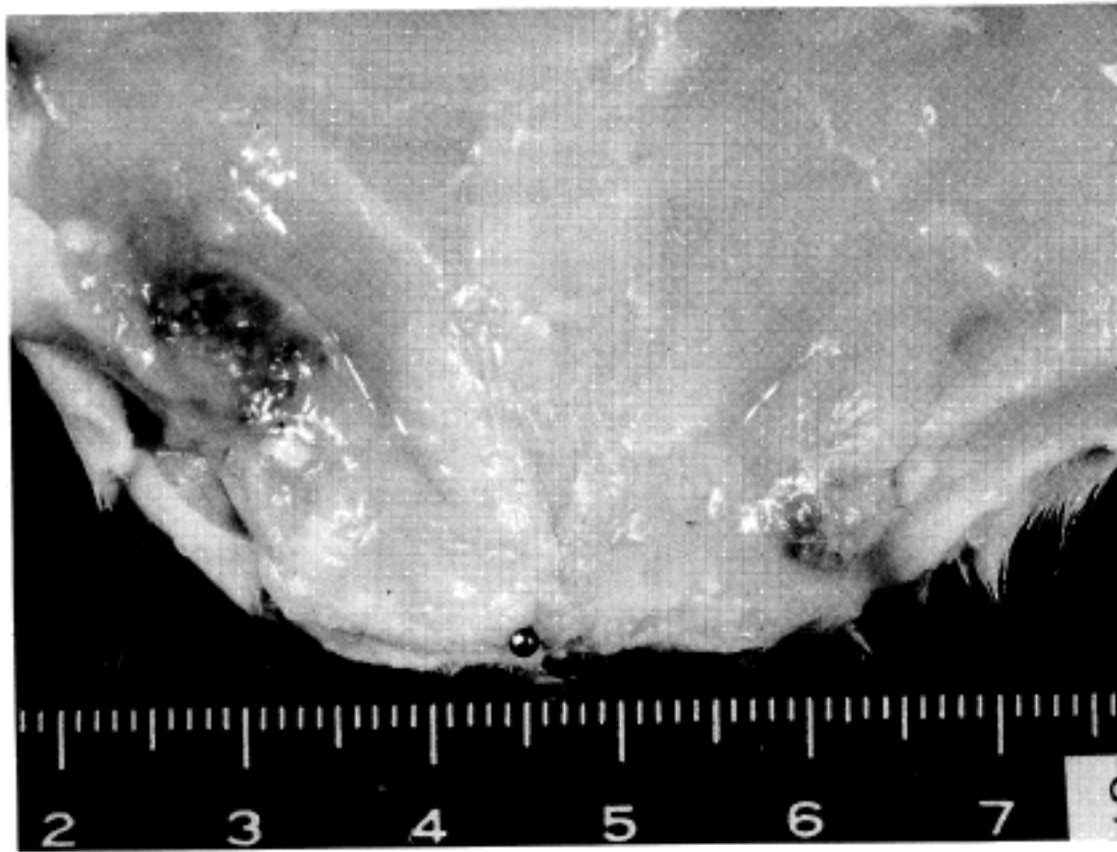


Fig. 7. Bilateral mammary carcinomas in the lower abdominal breasts of a rat. The carcinomas are poorly circumscribed and show hemorrhage and necrosis.

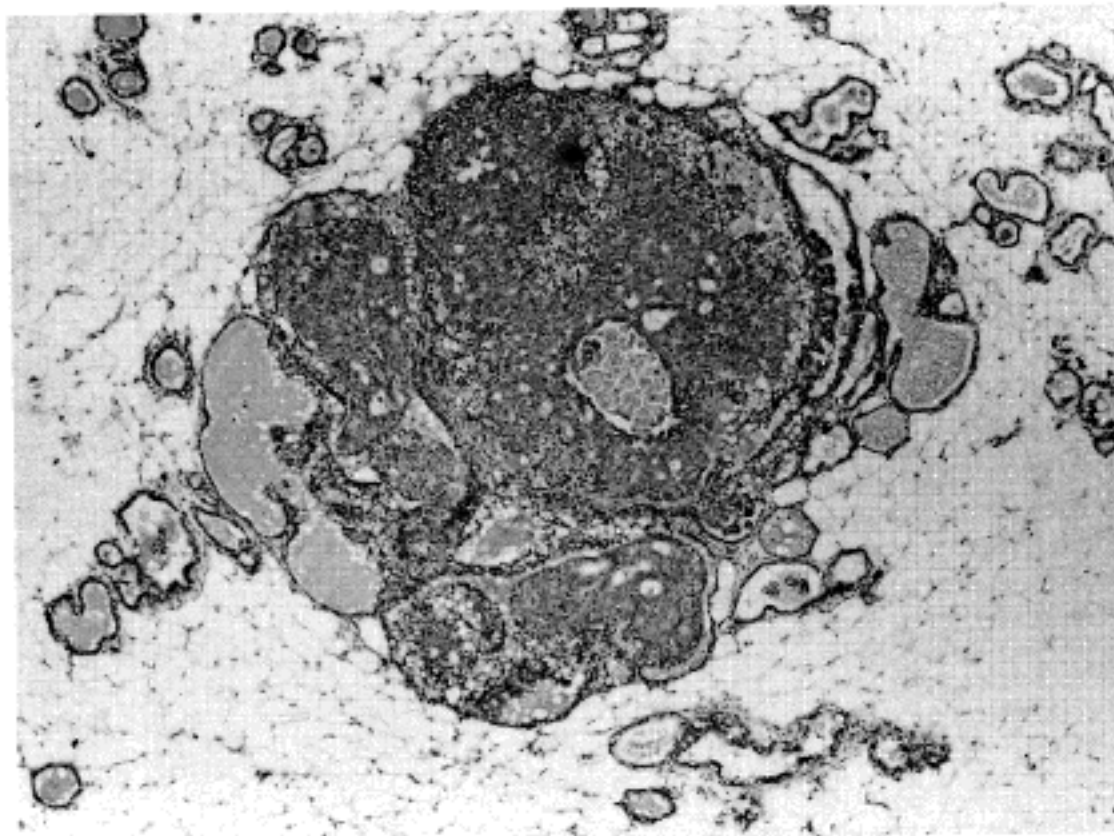


Fig. 8. Intraductal comedocarcinoma with central necrosis. Note the adjacent ductal or alveolar dilatation with epithelial hyperplasia.

생긴 23마리의 흰쥐중 17마리에서는 2군데 이상에서 유방암종이 생겼다(Fig. 7). 주위 조직내로 뚜렷한 침윤이 있는 경우는 3마리에서 있었는데 이 경우 모두에서 암종 주위에 섬유화가 있었다. 종양 주위의 섬유화는 그 외에도 7마리에서 관찰되었다. 다른 장기로의 전이는 관찰되지 않았다.

7개월에 생긴 유방암종중 1예는 근상피세포에서 기원한 것으로 생각되었으며 암종에 이르지 못하는 못하였지만 근상피세포의 증식이라고 생각되는 병변이 7, 8, 9

개월에 각각 1마리에서 발견되었다(Fig. 9). 이와같은 근상피세포의 증식이나 암종은 모두 주위에 섬유화를 동반하고 있었다. 그외에도 아포크린화생과 선종이 각각 1마리에서 발견되었다.

대조군에서는 estradiol투여후 3개월째부터 말단아체가 관찰되지 않았고, 그후 유방의 소엽구조가 유지된 채로 정상적인 소포의 발달을 보였으며 증식세포상 결절, 유관상피증식, 유방암종 등은 발생하지 않았다.

Estradiol 투여에 의한 자궁 및 난소의 변화는 2단

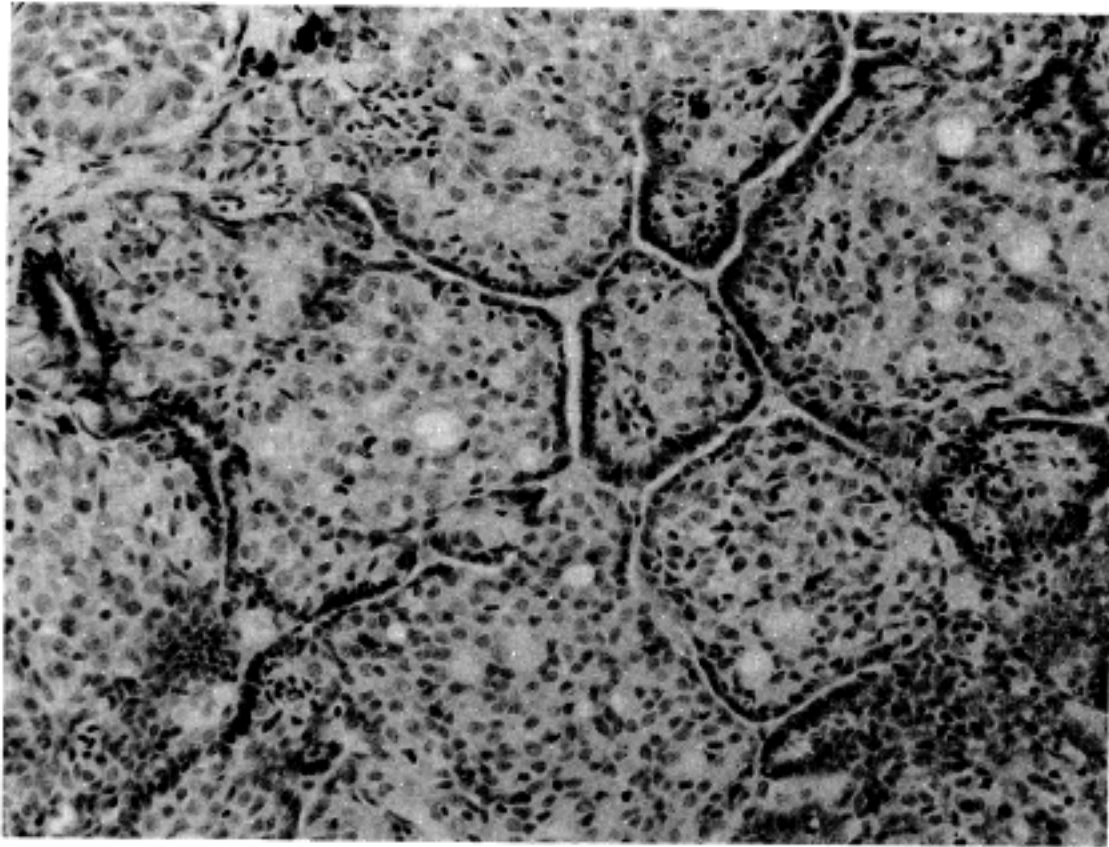


Fig. 9. Myoepithelial hyperplasia. Note the single row of epithelial cells overlying the proliferating myoepithelial cells.

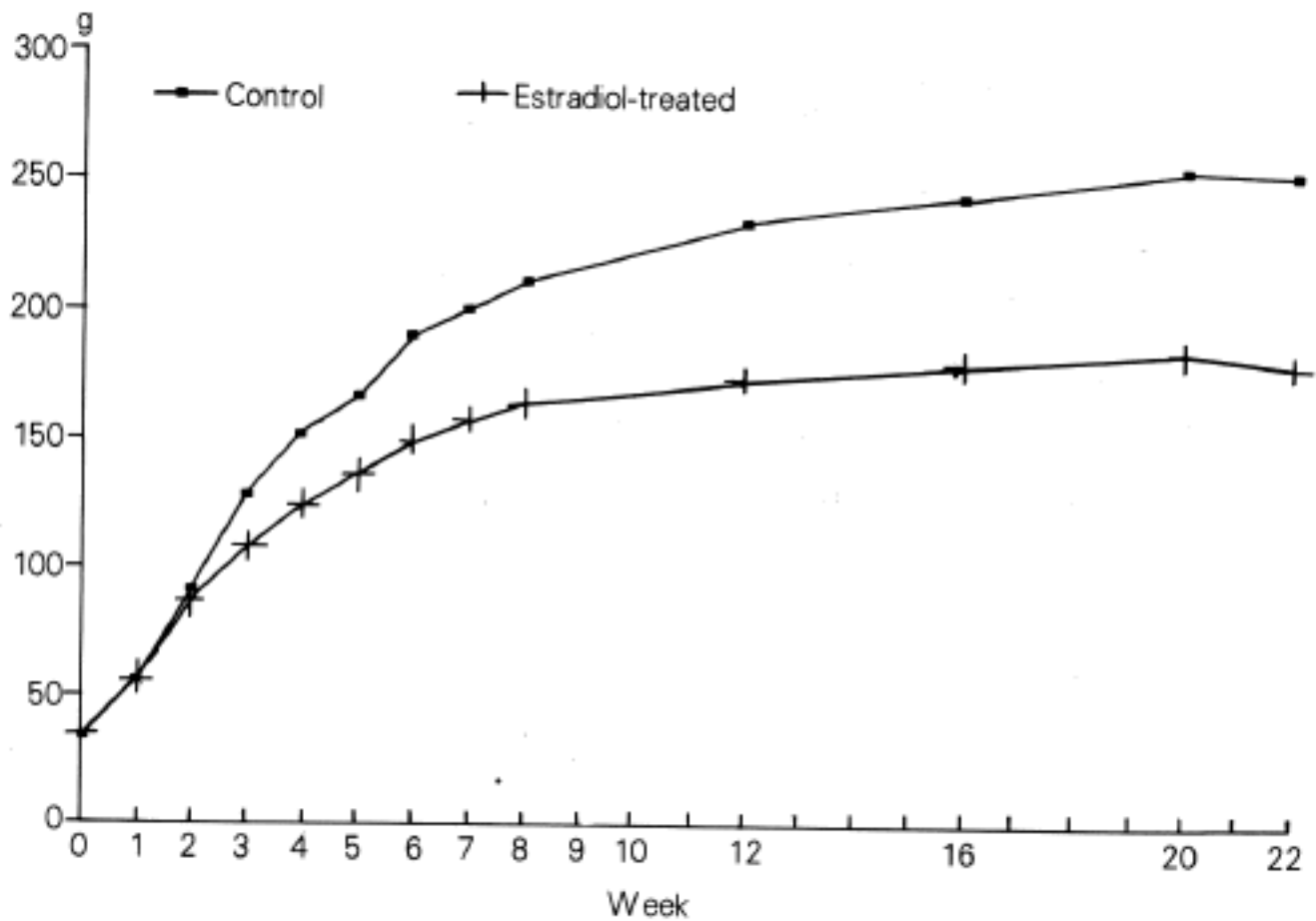


Fig. 10. Body weight change of rats in the control and estradiol-treated groups.

계로 나눌 수 있었다. 제 1 단계는 1~4주에 해당하는 시기로 자궁은 심히 확장되어 있었으며 근육층과 내강에 다수의 급성 염증세포가 침윤되어 있었다. 내강에는 염증세포 외에 질에서 유래한 것으로 생각되는 무핵 각화세포가 많이 관찰되었다. 난소에서는 여포가

많이 발달되어 있었으며 5마리에서는 한쪽 또는 양쪽 난소 주위에 농양이 형성되었다. 질 세포 도말표본에서는 모든 편위에서 무핵 각화세포가 주종을 이루고 있었다.

제 2 단계는 6주 이후에 해당하는 시기로, 자궁 내강

의 확장, 염증세포, 각화세포, 난소의 여포가 모두 감소하였다. 자궁내막 주위에 섬유화가 관찰되기 시작하였으며 3개월 이후부터는 거의 모든 흰쥐에서 관찰되었다. 자궁내막의 편평 세포화생이 6마리에서 발견되었다. 난소 주위의 농양도 감소하였으나 대신 난소주위에 낭이 형성된 것이 4마리에서 있었다. 질 세포도 말표본에서는 36마리 중 26마리(72%)에서 무핵 각화세포가 주종을 이루고 있었다.

실험기간중 흰쥐의 체중은 2주까지는 실험군과 대조군에서 비슷하였으나 2~8주 사이에 차이가 많이 나서 20주에 대조군은 약 250g, 실험군은 약 180g에 도달하였으며 그후로는 체중의 증가가 거의 없었다 (Fig. 10).

고 찰

Estradiol을 silastic tube에 넣어 흰쥐의 피하조직에 투여한 경우 장기간에 걸쳐 estradiol이 소량씩 스며나오는 것으로 생각되는데 이는 흰쥐의 estrus cycle에서 관찰되는 자궁 내강의 확장, 무핵 각화세포, 난소의 여포 형성이 꾸준히 관찰되기 때문이다. 또한 에스트로젠을 투여한 경우 흰쥐의 체중 증가율이 감소한다고 하는데⁷⁾ 본 실험에서도 체중 증가율의 감소가 실험기간 전반에 걸쳐 회복되지 못하였다. 에스트로젠을 투여한 경우 흰쥐의 체중 증가율이 감소하는 이유는 확실치 않으나 실험기간중 체중 증가율의 감소가 회복되면 에스트로젠의 투여가 제대로 되고 있지 않다는 것을 뜻한다고 한다⁷⁾.

Estradiol 투여후 흰쥐 유방의 변화는 처음 1~2주에 말단아체의 확장과 피복세포의 증식, 3주에는 증식성 포상결절, 4주 이후에는 소포와 유관의 확장 및 분비, 그리고 2개월 이후에는 유관상피증식 및 유방암종의 발생으로 요약할 수 있는데, 이는 이와 같은 순서로 유방암종이 발생한다고 생각될 수 있다. 즉, estradiol의 영향으로 말단아체의 피복세포가 대조군에 비해 과도한 증식을 하게되어 여기에서 더 많은 소포가 생기고 이들을 이루는 세포가 증식 및 분비를 계속하여 소포가 확장되며 유관과 합쳐져서 유관과 확장된 소포와의 구별이 없어지게 된다. 그중 어떤 소포 또는 유관은 분비가 심하여 거대낭이 된다. 이들의 피복세포가 더욱 증식하여 내강으로 돌출하게 되고 결국 이러한 세포중 일부가 암세포로 변하리라고 생각된다. Estradiol 투여후 3주째 말단아체의 수가 감소하고 대신 증식성 포상결절이 많이 생기는 것은 말단아체로부터 증식성 포상결절이 생기면서 말단아체 자체는 사라지기 때문이며, 4~6주에 증식성 포상결절이 감소하면서 확장된 소포 또는 유관이 많이 생기는 것도 증식성 포상결절을 이루는 소포들이 확장되고 유관에 합쳐지면서 증식성 포상결절 자체는 사라지기 때문으로 생각된다.

이러한 과정중 말단아체 크기의 증가, 증식성 포상결절과 소포 및 유관의 확장과 분비, 그리고 거대낭은 estradiol의 영향을 받아 생기는 것으로 생각되는데 이는 말단아체 크기의 증가와 증식성 포상결절은 1~3주 사이에 estradiol을 투여한 모든 흰쥐에서 볼 수 있고 소포 및 유관의 확장과 분비는 전 기간에 걸쳐 모든 흰쥐에서 볼 수 있으며 거대낭은 단순히 소포 및 유관의 확장과 분비가 심한 경우라고 볼 수 있기 때문이다.

유관상피증식과 유방암종도 estradiol의 영향을 받는 것으로 생각된다. 그 이유는 이들 병변은 모두 소포 및 유관의 확장과 밀접하게 연결되어 발생하기 때문이다. 그러나 유관상피증식과 유방암종의 발생은 모든 흰쥐에서 관찰되는 것이 아니므로 이러한 병변의 발생이 estradiol만에 의한 것인지는 확실치 않다. 더 오랫동안 estradiol을 투여하면 모든 흰쥐에서 이러한 병변이 생길 수도 있으나 다른 한편 유관상피증식과 유방암종의 발생에는 estradiol 이외에 또 다른 원인이 관여할 지도 모른다. 또한 유방암종의 30%에서는 중앙 주위에서 유관상피증식이 관찰되지 않으므로 유방암종이 생길때 반드시 유관상피세포증식의 단계를 거치는지는 확실치 않다.

Estradiol에 의한 흰쥐 유방의 병변은 사람 유방에 생기는 병변과 유사한 점이 많다. 증식성 포상결절, 소포와 유관의 확장은 사람의 선종에 해당한다고 볼 수 있으며, 거대낭, 유관상피증식, 유방암종도 사람 유방에서 볼 수 있는 병변이다. 따라서 사람에서도 선종 및 거대낭은 에스트로젠에 의한 병변일 가능성이 있으며 유관상피증식과 유방암종의 발생에는 에스트로젠 이외에 또다른 원인이 관여할 지 모른다. 유방이형성증이 발생한 여성중 선종 및 거대낭만 있었던 경우에는 그후 유방암의 발생율이 일반 여성에 비하여 증가하지 않았지만 유관상피증식이 있었던 경우에는 그 정도에 따라 유방암의 발생율이 증가한 것은^{13,14)} 이 두가지 병변들 사이에 유방암의 발생과 관련하여 적어도 한 단계의 차이가 있다는 것을 의미하는 지도 모른다.

Estradiol에 의한 흰쥐 유방 병변은 DMBA등의 화학물질에 의한 병변¹¹⁾과 차이가 있다. DMBA에 의한 경우에도 증식성 포상결절이 생기는 하지만 그 수가 적으며 이들이 발전하여 소포 및 유관의 확장에 이르는 경우가 적다. 더우기 DMBA에 의한 유방암종은 대부분 증식성 포상결절, 확장된 소포 또는 유관, 유관상피증식등과 연결이 없이 말단유관으로부터 직접 생기는 것으로 생각된다. 또한 DMBA에 의해 생긴 유방암종은 그 형태가 관상유두형으로서 이것은 사람의 유방암에서 흔히 보는 형태가 아니다. 반면 estradiol에 의한 유방암종은 사상형 또는 면포형으로서 사람의 관상피내암종에서 흔히 볼 수 있는 형태이다. 따라서 전반적으로 estradiol에 의한 것이 DMBA에 의한 것보다 더 사람의 유방 병변에 가깝다고 할 수

있다.

그런데 estradiol에 의한 흰쥐 유방의 변화는 estradiol 자체의 영향 때문이기도 하지만 뇌하수체에서 분비하는 prolactin에 의한 간접적인 영향도 있을 것으로 생각된다. 사실 흰쥐에게 에스트로젠을 투여하는 경우에는 뇌하수체의 prolactin 분비세포가 증가하고 혈중 prolactin 농도도 높아지며 뇌하수체에 종양이 생기기도 한다고 한다^{4,15)}. 본 실험에서는 prolactin의 농도를 측정하지는 않았지만 흰쥐에 생긴 거대낭 안에 들어있던 우유빛 액체는 prolactin의 영향으로 만들어진 milk라고 생각할 수 있다.

흰쥐에게 DMBA를 투여한 경우에도 estradiol을 투여한 경우와 비슷한 증식성 포상결절이 생기는데¹¹⁾ 이는 이들 경우에서 모두 prolactin이 관여하기 때문일지도 모른다. 그 이유는 DMBA를 투여한 경우에도 뇌하수체의 prolactin 분비세포와 혈중 prolactin 농도가 증가한다고 하기 때문이다^{16,17)}. 그러나 DMBA를 투여한 경우에는 에스트로젠을 투여한 경우보다 prolactin의 증가가 심하지 않기 때문에 또는 에스트로젠 자체의 영향이 없기 때문에 증식성 포상결절이 더이상 발전하지 못하며 유방암종은 증식성 포상결절과는 관계없이 DMBA 자체에 의해서만 생기는 것이라고 생각된다.

반면 estradiol을 투여한 경우에는 증식성 포상결절이 더욱 발전하여 암이 발생하기 쉬운 단계에까지 이르는 것이라고 생각된다. Estradiol을 투여하여 2~12개월 사이에 유방암종이 생긴 흰쥐의 74%에서 다발성으로 유방암종이 생긴 것은 estradiol에 의해 흰쥐 유방 전체에서 암이 발생하기 쉬운 상태가 되었기 때문에 estradiol 또는 다른 발암원인이 여러 군데에 쉽게 작용했기 때문이라고 생각된다.

결 론

생후 3주일 된 흰쥐 48마리에 17β-estradiol 12.5 mg을 silastic tube에 담아 피하조직에 삽입하여 투여한 후 1, 2, 3, 4, 6주에 각각 3마리씩, 2~12개월에는 매월 3마리씩 희생시켜 유방의 변화를 관찰한 결과, 모든 흰쥐에서 1~2주에 말단아체의 확장과 피복세포의 증식, 3주에는 증식성 포상결절, 4주 이후에는 소포와 유관의 확장 및 분비가 현저하였고, 2개월 이후에는 27마리에서 유관상피증식이 발생하였으며 23마리에서 유방암종이 발생하였다. 이와같은 병변은 사람의 유방에서 보는 병변과 유사하며 특히 유관상피증식과 유방암종과의 밀접한 관계로 미루어 볼때 DMBA등과 같은 화학물질에 의한 흰쥐 유방의 병변에 비하여 사람의 유방에 생기는 병변과 더 비슷하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) MacMahon B, Cole P, Brown J. *Etiology of human breast cancer: A review. J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 21-42.
- 2) Noble RL, McEuen CS, Collip JB. *Mammary tumours produced in rats by the action of oestrone tablets. Can Med Assoc J* 1940; 42: 413-7.
- 3) Geschickter CF, Byrnes EW. *Factors influencing the development and time of appearance of mammary cancer in the rat in response to estrogen. Arch Pathol* 1942; 33: 334-56.
- 4) Clifton KH. *Problems in experimental tumorigenesis of the pituitary gland, gonads, adrenal cortices, and mammary glands: A review. Cancer Res* 1959; 19: 2-22.
- 5) Noble RL, Cutts JH. *Mammary tumors of the rat: A review. Cancer Res* 1959; 19: 1125-39.
- 6) Cutts JH, Noble RL. *Estrone-induced mammary tumors in the rat. I. Introduction and behavior of tumors. Cancer Res* 1964; 24: 1116-23.
- 7) Noble RL, Hochachka BC, King D. *Spontaneous and estrogen-produced tumors in Nb rats and their behavior after transplantation. Cancer Res* 1975; 35: 766-80.
- 8) Nicholson RI, Gotting KE, Gee J, Walker KJ. *Actions of estrogens and antiestrogens on rat mammary gland development. J Steroid Biochem* 1988; 30: 95-103.
- 9) Henderson BE, Ross R, Bernstein L. *Estrogens as a cause of human cancer. Cancer Res* 1988; 48: 246-53.
- 10) Kirschner MA. *The role of hormones in the etiology of human breast cancer. Cancer* 1977; 39: 2716-26.
- 11) 최천식, 강수민, 이해정, 고경혁, 박철근. 9, 10-Dimethyl-1, 2-Benzanthracene 투여에 의한 흰쥐 유방암종의 전암성 병변에 대한 연구. *대한병리학회지* 1991; 25: 104-13.
- 12) Russo IH, Russo J. *Developmental stages of the rat mammary gland as determinant of its susceptibility to 7, 12-Dimethylbenzanthracene. J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 1439-49.
- 13) Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. *Atypical hyperplastic lesions of the female breast: A long-term follow-up study. Cancer* 1985; 55: 2698-708.
- 14) Page DL, VanderZwaag R, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann WH. *Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 1055-63.
- 15) Schechter J, Ahmad N, Elias K, Weiner R. *Estrogen-induced tumors: Changes in the vasculature in*

- two strains of rat. American J Anat* 1987; 179: 315-23.
- 16) 이상훈, 박철근, 고경혁. 9, 10-Dimethyl-1, 2-Benzanthracene 투여 후 백서 뇌하수체 prolactin 분비 세포의 변화. 경상대 논문집(의학계편) 1990; 29: 147-55.
- 17) Heuson-Stiennon JA, Danguy A, Heuson JC, Pasteels JL. *Development of prolactin-secreting pituitary microadenomas in the rat after DMBA administration. In: Faglia G, Giovanelli MA, MacLeod RM, eds. Pituitary microadenomas. London: Academic Press, 1980: 223-7.*
-