

대장흑피증

— 발병기전에 있어 고사(Apoptosis)와의 관련성 —

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

성 순 희 · 구 혜 수 · 한 운 섭

Melanosis Coli

— Relation to Apoptosis in Pathogenesis —

Sun Hee Sung, M.D., Heasoo Koo, M.D. and Woon Sup Han, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University

Melanosis coli is characterized by a dark brownish discoloration of the colonic mucosa. Its pathogenesis is still unknown. Recently it was proposed that the apoptosis of mucosal epithelium due to habitual use of laxatives play an important role for induction of melanosis coli. We studied clinicopathologic aspects of 12 cases of melanosis coli and analysed the histochemical and immunohistochemical characteristics of them. Results are as follows. : Mean patient's age was 53.5, and the male:female ratio was 4:8. Nine patients had a history of constipation, and all of these had administrated various kinds of laxatives. The severity of discoloration was correlated with the duration of constipation and age. There was no difference of anatomical distribution in colon. Other remarkable mucosal lesions were not accompanied. On pathologic examination, all cases showed frequent yellow-brown pigment laden cells in lamina propria. These pigments were positive for periodic acid Schiff stains, Fontana Masson stains, and Victoria blue stains, however they were negative for prussian blue stain. On immunohistochemical stainings pigmented cells were positive for CD68, and negative for S-100 protein and neuron specific enolase. These results indicate that they are macrophages. On ultrastructural examination pigmented cytoplasm were filled with variable sized electron dense granules including irregularly round deformed membranous structures, lipid vacuoles. Apoptosis of mucosal epithelium was noted in 5 cases. These findings suggest that apoptosis is the significant pathologic process in the progression of some cases of melanosis coli. (Korean J Pathol 1996; 30: 570~575)

Key Words : Melanosis coli, Apoptosis, Lipofuscin

서 론

대장흑피증은 대장점막의 흑갈색 변색을 특징으로 하는 일종의 양성 대장질환으로 1987년 Virchow에 의해 처음 명명되었다¹. 대장경검사에서 점막이 특징적으로 점상, 선상 또는 미만성의 흑갈색 변색을 관찰함으로써 쉽게 발견이 되나 생검을 통한 병리조직학적인 검사가 진단적이며 진단율도 높일수 있다²⁻⁴. 색소의 발생기전에 대해서는 아직 논란이 많은데 변비 및 Anthracene계의 하제의 복용과 깊이 관련되어 있다는 것은 공동적으로 인정되고 있으며 최근 동물실험을 통하여 제기된 바 하제등 어떤 자극으로 인한 점막상피세포의 고사(apoptosis)가 유발되고 고사된 상피세포내 소체들을 조직구가 탐식하여 생성된다는 가설이 일부 받아들여지고 있다^{5,6}. 색소의 성상에 대해서는 특수염색 및 전자현미경적 검색을 통한 규명해 보고자 하는 여러 연구가 있었는데 갈색지방소 (lipofuscin) 또는 가성 멜라닌으로 생각되고 있다^{4,5,7}. 그래서 흑자는 lipofuscinosis coli 또는 pseudomelanosis coli라고 명명해야 한다고 주장한다. 본 질환에 대해 국내에서는 4예 정도가 간헐적으로 증례보고되었을뿐 체계적인 연구는 아직 없다⁷⁻⁹. 이에 저자들은 최근 2년간 병리조직학적인 검사를 통하여 대장흑피증으로 진단된 12예에 대하여 임상적 특성을 검토하고 색소 및 색소과립 함유세포의 정체를 분석하고자 하였다. 아울러 고사와 관련된 본질환의 발병기전을 규명해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1993년 하반기부터 1995년 상반기까지 약 2년간 이화여자대학교 부속병원 해부병리과에서 대장흑피증으로 진단된 12예를 대상으로 하였다. 이 중 11예는 대장 내시경적 생검조직이었으며 1예는 전대장 절제술을 시행한 조직이었다. 이들의 임상기록에 의거하여 환자의 연령, 성, 증상 및 기간, 대장경적 소견을 검토하였고 하제의 복용여부, 기간 및 종류등 병력에 대해서는 환자로 부터 직접 얻었다. 병리조직학적 소견을 면밀히 재검토하였으며 특히 대장점막상피에서 고사의 소견의 유무를 검사하였다. 고사로 판정되는 형태학적 소견은 핵의 염색질이 농축(pyknosis)되어 덩어리지거나 부서지며 세포질이 진한 호산성으로 수축된 것을 고사의 기준으로 하였다. 대조군으로 정상 대장점막조직 3예, 비특이적 염증을 보이는 대장점막조직 3예를 이용하였다. 색

소과립의 성상을 알기위하여 12예 모두 periodic acid Schiff염색, Fontana Masson염색, prussian blue염색, Victoria blue염색, diastase처리후 periodic acid Schiff 염색을 시행하였으며 색소과립 함유세포의 종류를 알기위한 면역조직화학적 검사로 S-100단백, neuron specific enolase, CD68에 대한 1차항체를 이용하여 labeled strepavidin biotin 방법으로 시행하였다. 3예는 파라핀포매조직을 이용하여 탈파라핀과정을 거쳐 통상적인 투과전자현미경적 검사를 위한 조직제조과정을 거쳐 Hitachi 600을 이용하여 투과전자현미경적 검색을 시행하였다.

결 과

환자의 연령은 22세부터 78세 사이의 분포였으며 평균 53.5세였고 여자가 8예, 남자가 4예였다. 9예에서 8개월에서 10년 이상의 지속된 변비를 호소하였으며 변비가 있는 모든 예에서 2종류 이상의 다양한 하제를 간헐적 또는 지속적으로 복용하였다. 나머지 1예는 변비증상 없이 만성 설사가 있었으며 1예는 대변습관의 이상없이 복통만 있었으며 1예는 용종과 동반되어 우연히 발견되었다. 그외 증상으로는 만성 복통이 5예, 복부팽만감이 4예였다. 대장경 검사에서 대부분의 예에서 병변의 해부학적인 위치의 차이는 없었다. 3예는 미만성으로 심한 흑갈색 변색을 보여주었고 나머지 8예는 경미하게 점상 또는 망상으로 다갈색의 변색의 소견이었으며 점막주름 및 기타 점막의 변화는 동반되지 않았다. 변색의 심한 정도는 환자의 연령이나 변비의 기간과 비례하는 경향을 보였다. 병리조직학적 검색에서는 12예

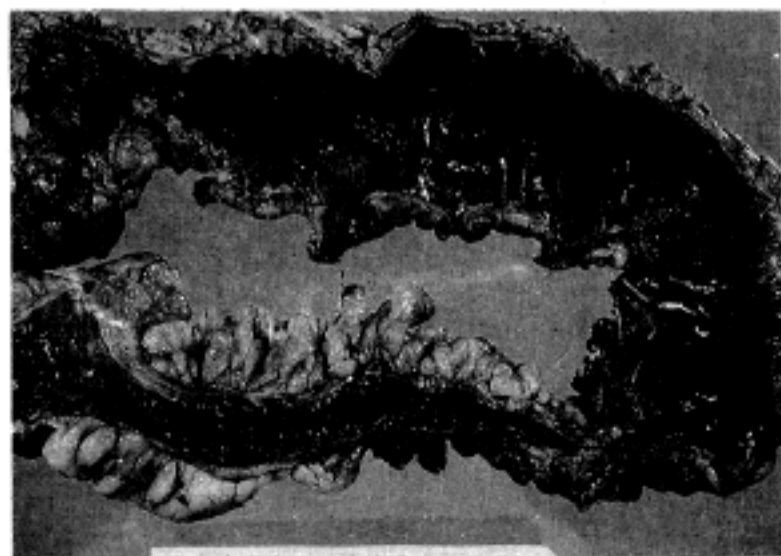


Fig. 1. A total colectomy case of melanosis coli. Grossly diffuse and severe dark brownish discoloration of the mucosa is seen.

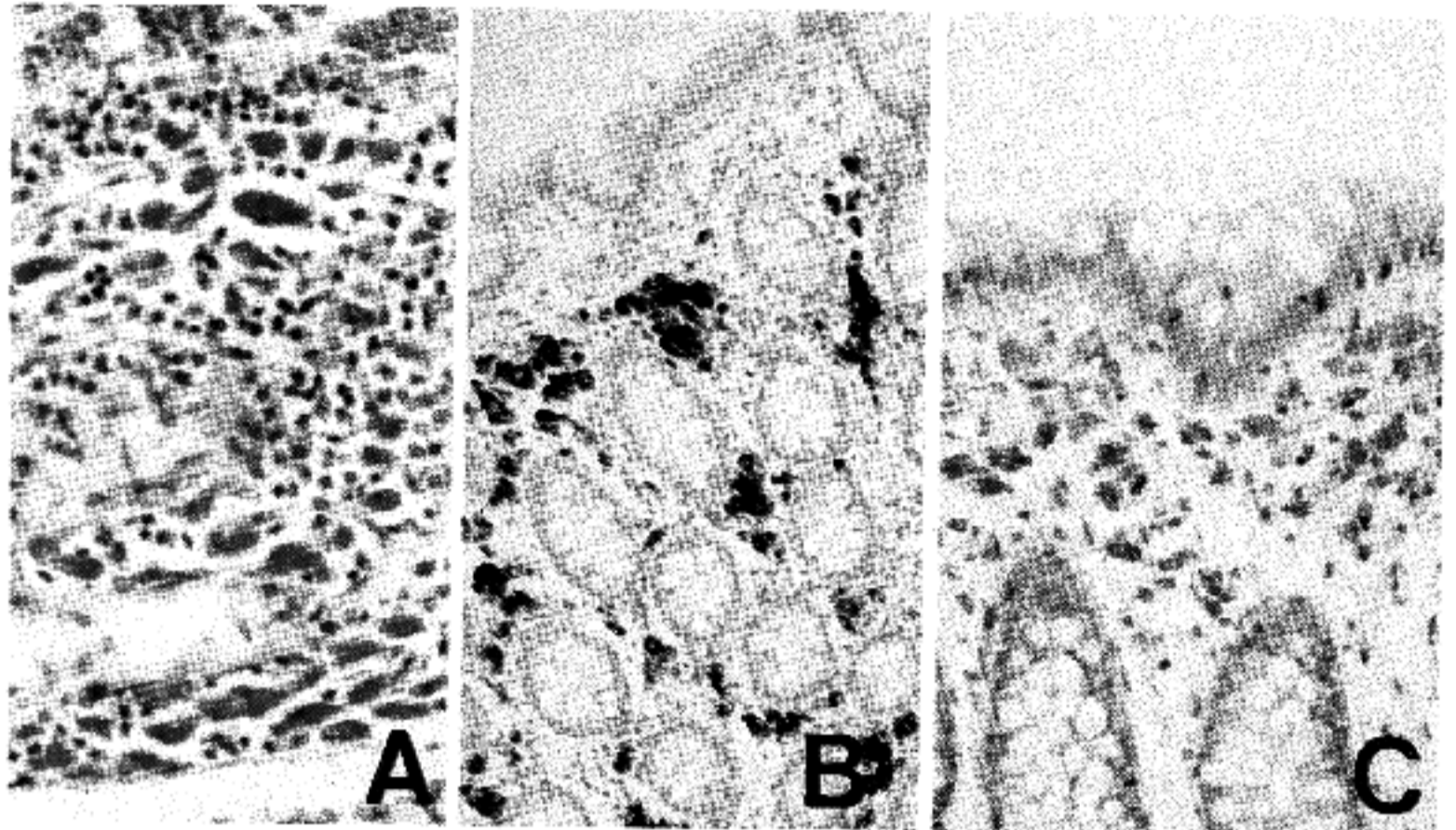


Fig. 2. Pigments laden cells are positive for periodic acid Schiff (A), Fontana Masson (B), and CD68, (C) stainings.

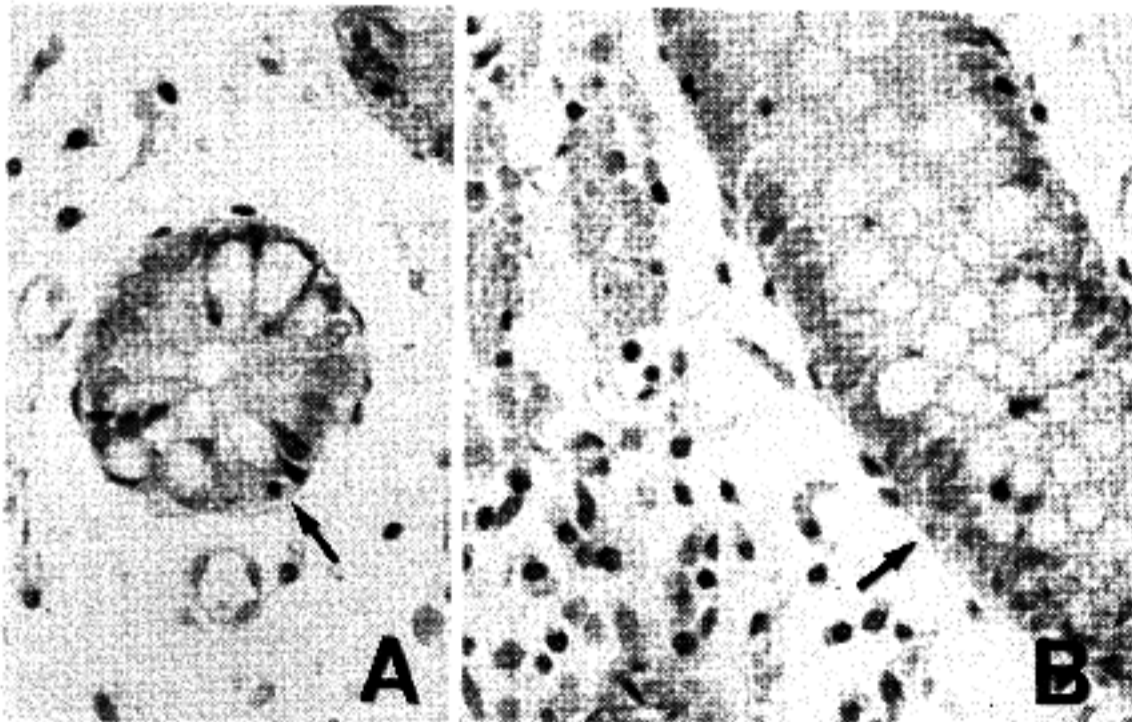


Fig. 3. Apoptosis is seen in mucosal epithelium (arrows, A & B). Note the coarse pigments laden cells adjacent the mucosal epithelium.

공히 H-E염색에서 황갈색의 다양한 크기의 과립을 함유한 등근세포들이 주로 점막고유층에 분포하였다. 그외 동반된 조직학적인 소견으로는 경미한 비특이성 만성염증이 6예, 점막고유층의 경미한 부종이 5예였다. 색소과립은 12예 모두 periodic acid Schiff염색과 Victoria blue염색, Fontana Masson염색

에 양성이었으며 diastase periodic acid Schiff염색에 부분적 약 양성이고 prussian blue 염색에 음성이었다. 면역조직화학적 검색에서는 색소과립함유세포가 CD68에 양성, S100단백에 음성, neuron specific enolase에 음성이어서 탐식구임을 확인하였다. 점막상피세포의 고사와 본 질환과의 관계를 알아보기

Table 1. Clinical features of melanosis coli

Clinical features	Number of patients	Number of years
Age		22-78(mean: 53.5)
Sex		
Female	8	
Male	4	
Symptoms		
Constipation	9	
Abdominal pain	6	
Abdominal distension	4	
Diarrhea	1	
Duration of obstipation		2/3-more than 10
History of laxatives	9	
Colonscopic findings		
Mild discoloration	8	
Severe discoloration	4	

Table 2. Histochemical & immunohistochemical results of melanosis coli

	Control 1*	Control2**	Melanosis coli
No. of cases	3	3	10
periodic acid Schiff	-	- to ±	+
Fontana Masson	-	-	+
Victoria blue	-	- to ±	+
prussian blue	-	-	-
diastase periodic acid Schiff	-	-	- to ±
CD68	-	- to ±	+
S100 protein	-	-	-
Neuron specific enolase	-	-	-

* Control 1 : Normal colonic mucosa

** Control 2 : Colonic mucosa with chronic nonspecific inflammation

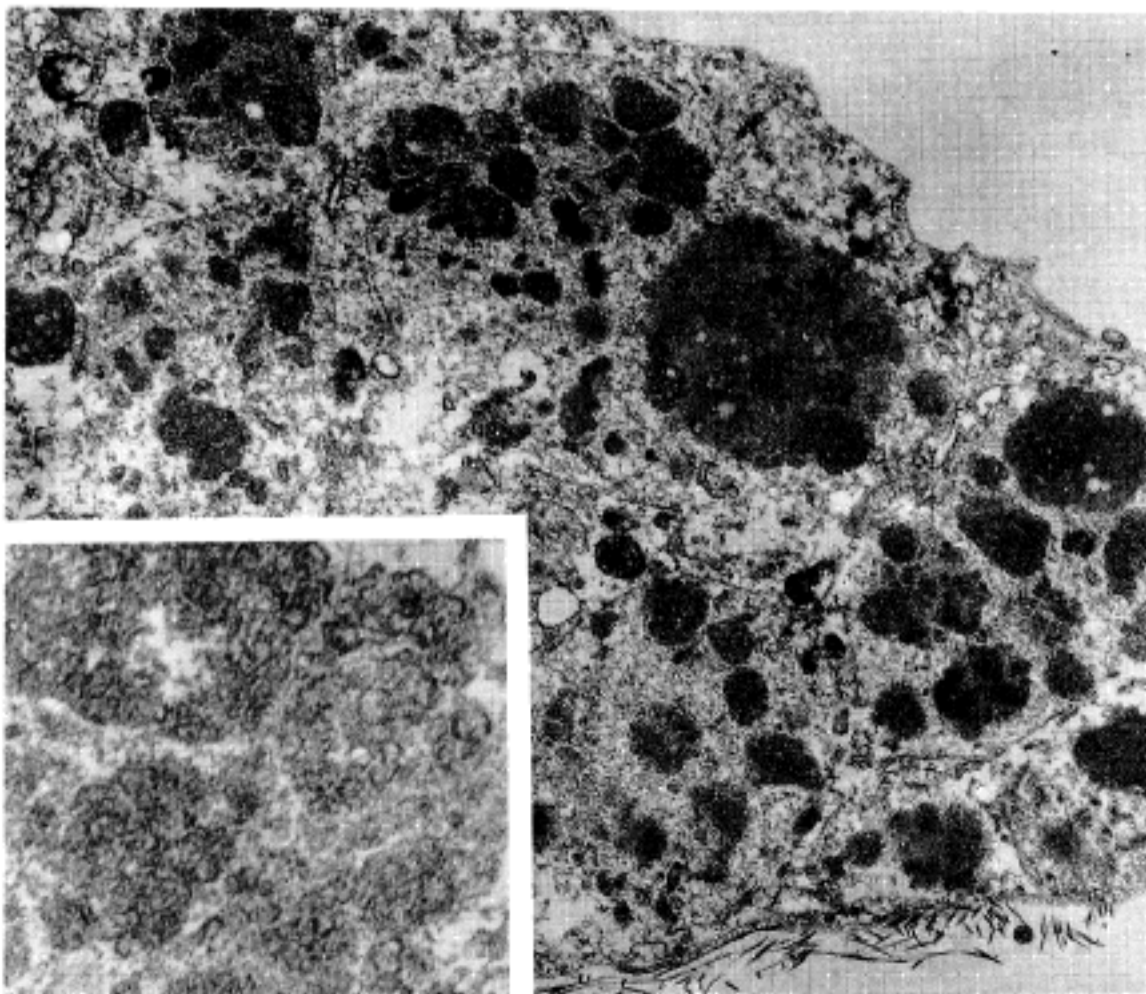


Fig. 4. The ultrastructure of the pigmented cell. The cytoplasm is filled with variable heterogenous electron dense granules, containing a few tiny lipid droplets and irregular round membranous structure (inlet) (Uranyl acetate & Lead citrate × 13600, inlet × 28900).

위해 점막상피의 고사의 유무를 관찰한 결과 대조군에서는 고사체(apoptotic body)가 관찰되지 않는 반면 본 질환은 5예에서 고사체가 관찰되었다. 투과전자현미경적 검색에서 색소는 세포질내에 다양한 크기의 불규칙한 전자고밀도의 과립이었으며 과립의 내부에 불규칙하게 일그러진 둥근 막성 구조물, 소수의 작은 지방과립들이 관찰되었다.

고 찰

대장흑피증은 특징적인 점막의 흑갈색 변색과 하제의 복용과 관계된다는 특이성 때문에 독특한 대장질환의 한 형태로 관심을 모아 왔는데 대부분의 경우 양성의 경과를 취하고 하제의 복용을 중단한 후 호전되는 것을 보고한 바도 있다^{2,4,10}. 드물게 대장암과 동반되어 발견된 경우도 있으나 색소자체는 암의 발생과 무관한 것으로 인정되고 있다⁹⁻¹¹. 본 연구에서도 악성 종양을 비롯한 주목할만한 대장병변의 동반은 관찰되지 않았다. 9예(75%)에서 변비 및 하제의 복용력이 있었지만 만성 설사가 1예, 단지 복통만을 호소한 경우가 2예씩 있었기 때문에 변비 및 하제의 복용이 아닌 다른 원인에 의해서도 발생할수 있는 것으로 여겨진다. 본 연구에서는 12예중 8예가 여자에게 발생하여 여성의 비율이 높았으며 대장의 해부학적 위치에 따른 차이는 뚜렷하지 않았는데 이는 남성에게 더 많고 근위부결장에 호발한다는 Koskela 등의 연구내용과 상반된다³.

본 질환의 특징인 색소의 성상을 규명하기 위해서도 여러 시도들이 있었는데 질환의 발견초기에 Virchow는 멜라닌¹, Vogel 등은 구리를 함유한 단백질이라 주장하였으나¹² 대부분의 학자들에 의해서는 갈색지방소 또는 갈색지방소와 멜라닌의 성질을 모두 가지는 가성 멜라닌인 것으로 밝혀졌다⁴⁻⁷. 전자현미경적 검색에서 변형된 내형질세망과 사립체의 잔재의 구조적 형태를 지닌 것이 기술되었으며⁴ Hruban 등은 세포의 손상이 선행하고 일부 세포내 소체가 격리 및 분해된 산물이 색소과립의 기원이라고 하였다¹³. 본 연구의 특수염색결과 멜라닌색소에 대한 염색인 Fontana Mason에 양성이나 멜라닌은 멜라닌 세포같은 신경외배엽에서 기원한 세포에서 만들어지며¹⁴ 또한 색소를 함유한 세포가 신경섬유 또는 신경원에 대한 표지자인 S100단백과 neuron specific enolase에 음성이고 탐식구에 대한 표지자인 CD68에 양성, 지방갈색소에 대해 양성을 보이는 염색인 Victoria blue, periodic acid Schiff염색에 공히 양성이므로 색소과립함유세포가 지방갈색소를 함유

한 탐식구입이 확인되었다. 또한 전자현미경적 검색에서 다양한 크기의 불규칙한 모양의 전자고밀도과립속에 일그러진 모양의 둥근 막성구조물, 작은 지방과립 등이 관찰되어 내형질세망, 지방소적, 사립체 등 여러종류의 세포질내소체의 잔재성분을 포함한 것으로 해석되었으며 Balazs 및 Hruban의 기술과 일치되는 소견이었다.

대장흑피증의 정확한 발생기전은 잘 알려져 있지 않다. 대변의 정체가 직접적인 영향을 주리라는 설, 하제의 화학적 특성으로 인하여 근층간 신경총의 Schwann 세포와 신경원에 손상을 주어 발생한다는 설이 있으나^{15,16} 그것보다는 하제가 아직 밝혀지지 않은 어떤 기전에 의하여 점막세포의 고사를 촉진시키고 고사된 세포를 점막고유층에 정상적으로 존재하는 조직구가 점막상피의 기저막을 뚫고 이동하여 고사체를 탐식한 다음 다시 점막고유층으로 이동하여 고사체의 잔재로부터 색소과립이 형성된다는 설이 유력하다^{3,6}. Walker등은 guinea pig에서 anthraquinone danthrone을 구강투여하여 대장흑피증을 실험적으로 유발시키는데 성공하였는데 이때 대장점막상피세포의 고사를 관찰하였고 점막상피의 기저막을 뚫고 이동하는 조직구를 주사전자현미경적 관찰을 통하여 확인하였다⁶. 본 연구에서도 12예중 5예에서 형태학적으로 고사의 존재를 확인하여 고사가 질환의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 추정되나 고사가 관찰되지 않는 경우도 있어 전적으로 단정짓기는 어려울 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 최근 2년간 이대부속병원 해부병리과에서 생검을 통하여 대장흑피증으로 진단된 12예를 임상 및 특수염색 및 면역조직화학적 검색을 통한 병리조직학적 소견을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 연령분포는 22세에서 78세 사이였으며 여자가 많았다.
- 2) 9예에서 변비를 호소하였고 하제의 복용력이 있었다.
- 3) 색소의 성분은 지방갈색소로 변형된 세포질내 소체를 함유하였으며 색소함유세포는 탐식구였다.
- 4) 5예에서 점막상피의 고사가 관찰되어 고사가 대장흑피증의 발생에 일부 관련이 있을 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

1. Virchow R. Die pathologischen pigmente. Arch Pathol Anat 1847; 1: 379-386.
 2. Badiali D, Marchegiano B, Pallone F, Paoluzi P, Bausano G, Iannoni C, Materia E, Anzini F, Corazziari. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation. Dis Colon Rectum 1985; 28: 241-245.
 3. Koskela F, Kulju T, Collan Y. Melanosis coli. Prevalence, distribution, and histologic features in 200 consecutive autopsies at Kuopio university central hospital. Dis Colon Rectum 1989; 32: 235-239.
 4. Balazs M. Melanosis coli. Ultrastructural study of 45 patients. Dis Colon Rectum 1986; 29: 839-844.
 5. Ghadially FN, Parry EW. An electron microscope and histochemical study of melanosis coli. J Pathol Bacteriol 1966; 92: 313-325.
 6. Walker NI, Bennett RE, Axelsen RA. Melanosis coli. A consequence of anthraquinone-induced apoptosis of colonic epithelial cells. Am J Pathol 1988; 131: 465-474.
 7. Park C, Cho NH, Jeong HJ. Melanosis coli. Histochemical and immunohistochemical comparison of the pigments of melanosis coli and Dubin-Johnson syndrome. Yonsei Med J 1990; 31: 27-32.
 8. 김효종, 김병호, 이정일, 장영운, 장린. 하제복용 중단후 호전된 대장흑피증 1예. 대한소화기병학회지 1991; 23(4): 1004-1008.
 9. 이해경, 김용일, 안금환, 박재갑. 대장흑색소증의 전자현미경적 관찰. 대한병리학회지 1984; 18(4): 425-428.
 10. Oster JR, Materson BJ, Rogers AI. Laxative abuse syndrome. Am J Gastroenterol 1980; 74(5) : 451-466.
 11. Clark JC, Collan Y, Eide TJ. Large bowel pathology in an autopsy series from areas with various incidences of large bowel cancer. Int J Cancer 1985; 36: 179-186.
 12. Vogel A, Fabricius W, Dulce HJ, Stolfman HJ. Zur Struktur und Herkunft des pigmentes bei der melanosis coli. Virchows Arch [A] 1969; 346 : 74-88.
 13. Hruban Z, Spargo B, Swift H, Wissler RW, Kleinfeld RG. Focal cytoplasmic degradation. Am J Pathol 1963; 42: 657-662.
 14. Cleland JB. Melanin production. Med J Aust 1969; 69: 876-887.
 15. Bockus HI, Willard JH, Bank J. Melanosis coli : The etiologic significance of the anthracene laxatives : A report of 41 cases. JAMA 1966; 101: 1-8.
 16. Speare GS. Melanosis coli. Experimental observations on its production and elimination in 23 cases. Am J Surg 1951; 82 : 631-645.
-