

전자현미경의 임상적 응용

김 정 숙

연세대학교 의과대학 병리학교실

Practical Application of Electron Microscopy in Clinical Medicine

Chung-Sook Kim, M.D.

Department of Pathology and E.M. Lab. College of Medicine
Yonsei University, Seoul, Korea

Introduction of electron microscope in biological and medical sciences change the concept of functional and morphologic unit of biological phenomena from the cell to subcellular unit, and it formulated the basis for molecular biology and pathology. Until recently, electron microscopy has mainly been applied to basic research works. However, practical clinical application of electron microscopy is being actively tried. The major clinical fields in which electron microscopy is helpful or even essential include viral diseases, metabolic diseases, glomerular diseases and in the identification of certain types of neoplasms. A brief introduction of characteristics of each conditions are made to encourage more active application of electron microscopy in clinical medicine.

현대 의학 발달 과정에서 광학현미경(light microscopy)의 발명은 생체(生體)를 구성하고 있는 모든 구조의 기본단위(unit)가 세포라는 사실을 증명하게 되므로써 모든 의학의 초점을 세포의학(cell biology or cell pathology)으로 발전케 하였다.

그러나 의학의 발전이 진행됨에 따라 생체구조의 정상 또는 병적현상이 세포이하에서 일어난다는 사실등이 암시 되므로써 광학 현미경의 성능으로는 세포이하의 현상이나 구조의 이해가 불가능하므로 분해능(分解能)이 더높은 현미경이 요구되어 드디어 전자현미경이 등장하게 되었다.

이때부터 의학 연구의 초점은 세포이하인 미세구조를 대상으로 하므로써 오늘날 의학의 수준을 분자의학(molecular biology or molecular pathology)으로 발전케 되었으며 드디어 세포를 구성하고 있는 각종 미세구조가 확인되었고 형태와 기능을 연결시키게 되므로써 질병의 발생기전을 규명하는데 크게 기여하게 되었다. 그동안 전자현미경은 대부분 기초의학의 연구분야에서 활발히 응용하고 있는데 비하여(Kim 1975) 임상분야에서는 많이 이용되지 못하고 있다. 그러나 근자에 와서 임상적 이용이 활발히 시도 되고 있으며 몇몇 질환에서는 진단목적에 응용하

고 있어 간단히 소개하고자 한다.

Clinical Application of the Electron Microscopy

1. Viral Diseases
2. Metabolic Diseases
3. Glomerular Diseases
4. Identification of Neoplasms

전자 현미경이 virus 분야에 기친 공헌은 매우 지대한 것으로 virus로 인한 여러 질환에서 virus의 형태와 종류를 확인하였고, 감염된 virus는 그 자체가 직접 세포질내로 들어가며 시간이 경과하면서 virus의 외축을 둘러싸고 있는 피막(皮膜)이 단열(斷烈)되거나 용해(融解)되면서 virus의 핵산이 노출되고 이들의 증식기로 들어가게 되는 것을 형태학적으로 이해하게 되었다.

Virus로 인하여 일어나는 여러 질환의 특징적인 형태를 보면 뇌염(encephalitis)을 일으키는 poliomyelitis virus는 감염후 세포막으로 둘러 싸이며 그 내부에는 결정체 물질(crystal)을 형성하면서 세포질(cytoplasmic matrix)내에서 증식한다고 Dales(1965a)와 Horne 및 Nagington(1959)등이 보고 하였다.

Viral Diseases

A. Viral inclusion diseases

- Encephalitis: Poliomyelitis virus
- Influenza, Tonsillitis: Influenza v.
- Rhinitis, Pharyngitis: Reovirus
- Measle : Measle v.
- Bronchopneumonia : Adenovirus
- Herpes simplex zoster: Herpes v.
- Variola : Vaccina v.

B. Oncogenic virus

- RNA virus: Murine Leukemic complex virus
Murine Mammary tumor virus
- DNA virus: Papova virus
Adenovirus
Simian v. 40
Herpes v.

Influenza virus는 그 내측은 RNA core (ribonucleoprotein)로, 외측은 lipoprotein이나 polysaccharide로 구성되며, reovirus나 measles virus는 그 내부에 RNA와 protein으로 구성된 spiral같은 모양을 가지고 있으면서 역시 세포질내에서 증식한다고 Dales와 Gomatos(1956b)가 보고한바있다. 또 Morgan등(1956, 1959)이 보고한 바에 의하면 기관지 폐렴 (branchopneumonia)을 일으키는 adenovirus나 herpes simplex virus는 주로 핵내로 들어가 핵막으로 둘러 싸이면서 핵내에서 증식하는 것으로 DNA type virus

Metabolic Diseases

A. Glycogen-Storage diseases

- Von-Gierke's disease
- Pompe's disease
- McArdle's disease

B. Mucopolysaccharide and lipid storage diseases

- Gargoylism
- Hurler's syndrome

C. Phospholipid storage disease

- Niemann-pick disease

D. Glyco-lipid storage diseases

- Tay-Sachs disease
- Fabry's disease
- Gaucher's disease
- Metachromatic leukodystrophy

로 확인되었다. 그 이외도 암(癌)을 유발하는 원인의 하나로써 virus설(說)도 매우 큰 관심이 되었는데 Bernhard(1958)는 암성(癌性) virus도 DNA type과 RNA type virus가 있으며 adenovirus, leukemic complex virus는 DNA type virus라고 형태학적으로 증명하였다(그림 1, 2, 3).

체내 물질 대사 장애로 인하여 일어나는 질환(metabolic diseases)에서 어떤 장기(organ)나 조직(tissue)내에 축적되는 물질의 형태를 확인하여 대사장애를 일으키는 원인을 규명하는데 큰 도움을 주고 있다. 즉 von Gierke's disease나 Pompe's disease, McArdle's disease 등은 당대사의 이상으로 인하여 일어나는 질환들로서 간장(liver), 신장(kidney) 및 근육(muscle)의 세포내에 약 300~500 Å의 당입자(glycogen)들을 다수 확인할 수 있었다고 Schotland(1963)은 보고하고 있으며 Gargoylism, Hurler's disease는 여러 장기 특히 간장(liver), 비장(spleen), 및 뇌(brain)등에 막성 공포성물질(membrano vesicular bodies)이나 lamellar형 물질이 다수 관찰되는데 이러한 물질은 mucopolysaccharide나 lipid복합체라고 Aleu등(1965)과 Terry와 Weiss(1963b)가 보고하였다. 또 Niemann-pick disease에서 세포내에 myeline같은 구조물질이 다수 나타나는데 이러한 물질은 phospholipid인 것으로 알려졌고 Tay-Sachs's disease, Fabry's, disease, Gaucher's disease 그리고 Metachromatic leukodystrophy 등은 neuron, fibroblast, spleen, bone marrow, heart 등에 lipid droplets나, 여러 가지 모양의 lysosome형태로 다수 관찰됨으로써 lysosomal enzyme의 이상으로 인하여 오는 lysosomal disease라고 Fish와 Reidbord(1962), Schotland등(1963), Rouser등(1965b), 이 보고하였다(그림 4, 5, 6, 7).

Glomerular Disease

A. Glomerulonephritis

- Acute glomerulonephritis
- Subacute and chronic glomerulonephritis

B. Idiopathic nephrotic syndrome

C. Diabetic glomerulosclerosis.

신 사구체질환(glomerular disease)에서의 전자현미경의 응용은 이미 오래전부터 그 진단 목적에까지 이용하고 있는데 그것은 신사구체가 복잡한 구조를 가지고 있으면서도 그 구조가 비교적 일정하여 미세구조 변화를 이해하는데 용이하기 때문이다. 그리하

여 오늘날 신사구체의 여과 현상을 형태학적으로 입증하는등 많은 업적을 이루고 있으며 따라서 형광항체법과 더불어 진단 목적에도 상당히 실용단계에 이르고 있으며 질환별로 간단히 소개하면 다음과 같다.

A. Glomerulonephritis(사구체 신염)

a. 급성 사구체 신염(Acute Glomerulonephritis): 신질환은 그 경과에 따라 급성, 아급성, 만성으로 나누며 급성 시기의 형태학적 특징은 내피세포(endothelial cell)의 부종(edema)과 mesangium 세포의 증식, 기저막(basement membrane)내부에 전자밀도가 낮은 물질(electron-dense deposit)이 나타나며 족돌기(foot process)가 서로 융합되고 질환이 진행됨에 따라 podocyte가 더욱 비대해지며 기저막은 부분적으로 분리되고 podocyte의 외부는 돌출 또는 함몰(subepithelial hump)되어 있는것 등은 비교적 특징적인 변화로 진단에 큰 도움이 된다고 Movat와 Seiner(1962), Trunk 등(1964)이 보고 하였다.

b. 아급성 및 만성 신사구체 질환(Subacute or Chronic Glomerulonephritis):

급성기에서 아급성 또는 만성으로 경과하게 되면 mesangium 세포내에 기질(matrix elements)이 더욱 증가하게 되며 따라서 섬유성 물질이 침착하면서 매우 두꺼워지게 된다. 그외에도 모세혈관의 벽이 매우 비후하여지고 족돌기의 융합등은 더욱 뚜렷한 것이 특징이라고 Benzamin 등(1977)이 보고 하였다.

B. 특발성 신증 증후군(Idiopathic Nephrotic Syndrome)

이 질환은 membranoproliferative nephritis 또는 lupus nephritis 등으로 불리우는 증후군으로 모세혈관 내피세포의 증창으로 관공(lumen)이 협소하여지고 기저막 내외측에 전자밀도가 낮은 물질이(ribbon-like deposit)리본과 같은 모양으로 침착되는 것이 특징이라고 Churg 등(1965)이 보고한 바 있다.

C. 당뇨병 사구체 경화증(Diabetic Glomerulosclerosis)

광학현미경에서 특징으로 관찰되는 kimmelstiel wilson 결절 부위를 전자현미경으로 관찰하면 mesangium 기질이 심히 증가되었고 이 부위에 기저막이 현저하게 비후 되어있는 것이 특징이라고 Berns 등(1962)이 보고 하였다(그림 8, 9, 10, 11).

전자현미경 발명 후 가장 기대되었던 종양학 분야에서 암(癌)세포의 본질과 원인이 규명될 것이라는 기대는 실망적인데 그것은 암세포 자체가 매우 다양

한 기능과 형태를 갖고 있기 때문에 일정한 본질을 규명하기가 어려운 상태이다.

그러나 지금까지 알려진 지식으로는 암세포의 미세구조 변화와 몇가지 특징이 확립되었고 따라서 암세포와 주위의 기능에 대하여 이해하게 되었으며 정상세포가 가지고 있는 특징적인 미세구조를 바탕으로 세포질내에 함유된 과립(granule)이나 미세구조 변화로 암세포의 종류와 본래의 장기를 규명하는데 큰 도움을 주고 있다.

Identification of Neoplasms

A. Cytoplasmic organelles

B. Cytoplasmic granules

C. Specific structure

D. Cell borders

A. Cytoplasmic Organelles

세포질내 미세구조 변화는 기능과 많은 관련이 있기 때문에 암세포의 특징적 변화라기 보다는 암세포의 기능상태의 표현이라고 할 수 있다.

Endoplasmic reticulum(소포체)은 미분화된 어떤 암세포(poorly differentiated neoplasm)에서도 매우 불규칙하게 다수 관찰되는 것이 특징이며 특히 상피성 암세포(epithelial neoplasm)나 ovarian carcinoma, hepatocellular carcinoma 때 집단적으로 나타나는 것이 특징이라고 Haguenu(1969), Kim과 Lee(1972)등이 보고 하였고 Gyorkery 등(1975) Sodayaki와 Dionne(1977)은 tonofibrils은 squamous epithelial에서 기원되는 것으로 주로 squamous cell carcinoma 때 다수 관찰되는 것이 특징이라고 보고 하였다.

Myofibrils의 출현은 actin-like 한 fibril로서 smooth muscle origin이라고 생각되며 다수의 desmosome의 관찰은 간혹 mesenchymal cell에서도 볼 수 있으나 대부분 상피세포(epithelial cell)에서 관찰할 수 있는 것이 특징이다.

B. Cytoplasmic Granules

Adenocarcinoma (poorly differentiated adenocarcinoma)에서는 0.5~1.5 μ 정도의 과립(granule)이 단일막으로 싸여 있고 내부에 dense한 물질이 있는 mucin granules을 관찰할 수 있고 acinic cell carcinoma 때는 1~2 μ 정도의 dense한 과립이 모이는데 이것은 정상 exocrine gland의 acinar cell에서 생성되는 zymogen granule과 같다고 Gould 등(1973)이 보고하였으며 크기가 상당히 큰(120~

320 μ). 과립들은 carcinoid granule로서 carcinoid tumor 진단에 큰 도움이 되고 있으며 그 이외도 melanin granule (0.3~0.7 μ) birberk granules 등은 malignant melanoma 나 Histiocytosis X를 진단하는데 중요한 점이 되고 있다고 Luse 와 Lacy(1960), Gianotti 등 (1968), Clark 와 Bretton(1971)등이 보고 하였다.

이상과 같이 암세포의 다양한 형태와 기능은 암세포 본질을 규명하기는 어려우나 암세포의 특징들은 많이 규명되었고 암세포를 이해하게 되었으며 계속 많은 계통적인 증세의 검색과 이들의 체제화가 이루어지면 암세포의 원인과 진단에 더욱 많은 발전이 있을 것이라 기대된다(그림 12, 13, 14, 15).

REFERENCES

Aleu, F.P., Terry, R.D. and Zellweger H. 1965: Electron microscopy of two cerebral biopsis in gargoyism. J. Neuropath., 24:304, 19.
 Benzamin H., Spargo, Nelson G., Ordonez and Julius, C.R. 1977: The differential diagnosis of crescentic glomerulonephritis Human Path., 8, 187-204.
 Bernhard W. 1958: Electron microscopy of tumor cells and tumor viruses. Cancer Res., 18:491.
 Berns, A.W., Owens C.T., Hirata Y. and Blumenthal H.L. 1962:The Pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis. II. A demonstration of insulin-binding capacity of the various histopathological components of the disease by fluorescence microscopy. Dibetes. 11:308.
 Chung J. Grishman, E. Galdstein, M.H. Yunis S.L. and Porush J.G. 1965: Idiopathic nephrotic syndrome in adults: A study and classification based on renal biopsies. New Eng. J. Med., 272: 165.
 Clark W.H. and Bretton 1971 : Comparative fine structural study of melanogenesis in normal human epidermal melanocytes and humen malignant melanoma The skin, 197-214.
 Dales S. 1963: The uptake and development of vaccina virus in strain L cell
 Dales S. Eggers H.J., Tamm I, and Palade G.E. 1965a: Electron microscopic study of the formation of poliovirus. Viology, 267:39.
 Dales S., Gomatos P.J. and Hsu, K.C. 1965: The

uptake and development of reovirus in strain L cell followed with labeled viral ribonucleic acid and ferritin antibody conjugates, Viology, 25: 193.
 Fish, E.R. and Reidbord, H. 1962: Gaucher's disease: Pathogenetic considerations based on electron microscopic and histochemical observation. Amer. J. Path., 41:679.
 Gianotti, F., Caputo R. and Ranzi, T. 1968: Ultrastructural study of giant cell and Langerhans cell granules in cutaneous lesions and lymph node and liver biopsies from 4 cases of subacute disseminate disseminated Histiocytosis of Letter-Siewe, Arch. Klin Exp. Dermat., 223-28-252.
 Gould V.E. and Benditt E.P. 1973: Ultrastructural and functional relationship of some human endocrine tumors. Path. Ann. New York, 8:205-230.
 Gyorkery F., Min K.W., Krisko I. and Gyorkey, P. 1975: The usefulness of electron microscopy in the diagnosis of human tumors. Human Path., 6, 421-441.
 Hagenau, F. 1969: Ultrastructure of the cancer cell. Cancer Res.
 Kim, C.S. 1975: Electron microscopy in Medical Science J. of Res. Inst. of Med. Scie., 7:259-269.
 Kim, C.S' and Lee Y.B. 1974: Ultrastruuctre of tumor cell borders and its value in differentiation of anapalstic tumors. Yonsei Med. J., 15:27-41.
 Luse S.A. and Lacy P.E. 1960: Electron microscopy of malignant argentaffin tumor. Cancer, 13:335-346.
 Morgan, C., Rose H.M. and Moore, D.H. 1956: Structure and development of viruses observed in influenza virus J. Exp. Med., 104:171.
 Morgan C., Rose H.M., Holden M. and Jones E.P. 1959: Electron microscopic observation on the development of herpes simplex virus, J. Exp. Med., 110:643.
 Morgan, Godman, G.C., Breitenfeld, P.M. and Rose H.M.A. 1960: A correlative study by electron and light microscopy of the development of type 5 adenovirus. J. Exp. Med., 112:373.
 Movat, H.Z., Seiner J.W. 1962: The fine structure of the glomerulus in acute glomerulonephritis

- Lab. Invest., 11:117-135.
- Rouser, G., Gall C. and Kritchevsky G. 1965: Lipid class composition of normal human brain and variation in metachromatic leucodystrophy, Tay Sachs, Niemann-Pick, chronic Gaucher's disease, J. Am. Oil Chem. Soc., 42:404.
- Sadayaki, I. and Dionne P. 1977: Tonofilaments in normal human bronchial epithelium and squamous cell carcinoma. Am. J. of Path., 345-354.
- Schotland, D.L., Spiro D., Rowland, C.P. and Carmel, P. 1963: Ultrastructural studies of muscle in McArdle's disease. J. Neuropath. Exp., 24, 629.
- Terry, R.D. and Weiss, M. 1963 b: Studies in Tay-Sachs disease. J. Neuropath. Exp. Neural 22*85.
- Trunk, S.W., Hammand, W.S. and Benditt, E.P. 1964: The resolution of acute glomerulonephritis; An electron microscopic study of four sequential biopsies, Lab. Inst., 13:401.

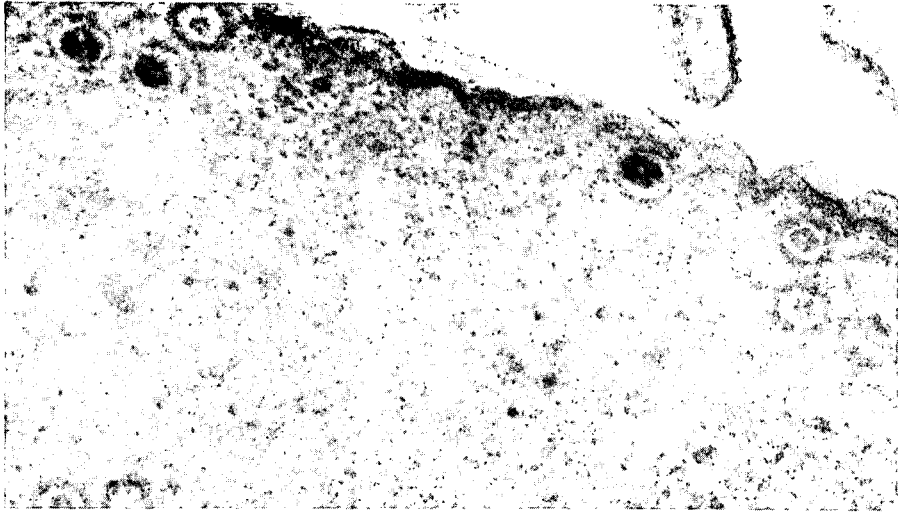


Fig 1. Herpes Simplex Virus, a virus particles lies adjacent to the nuclear membrane. X 40,000

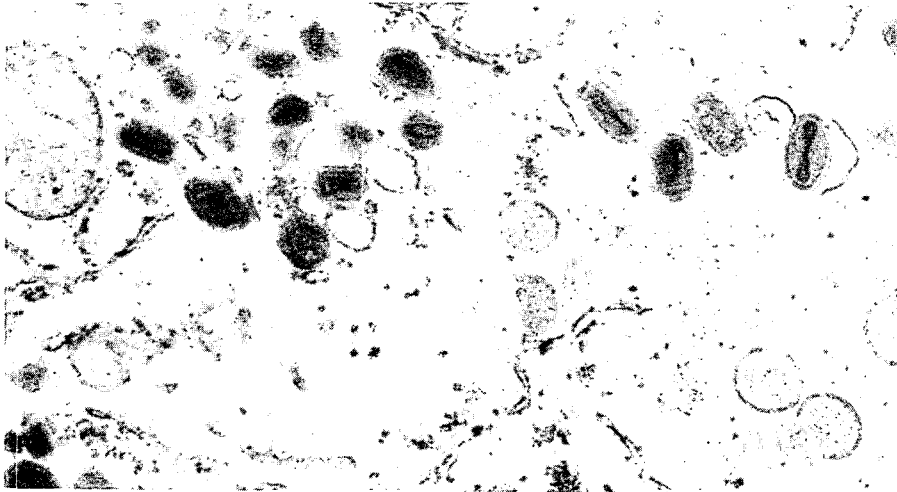


Fig 2. Vaccinia Virus, mature vaccinia virus particles shown to the dense dumbbell-shaped core is surrounded by an area of lower density. X 16,000

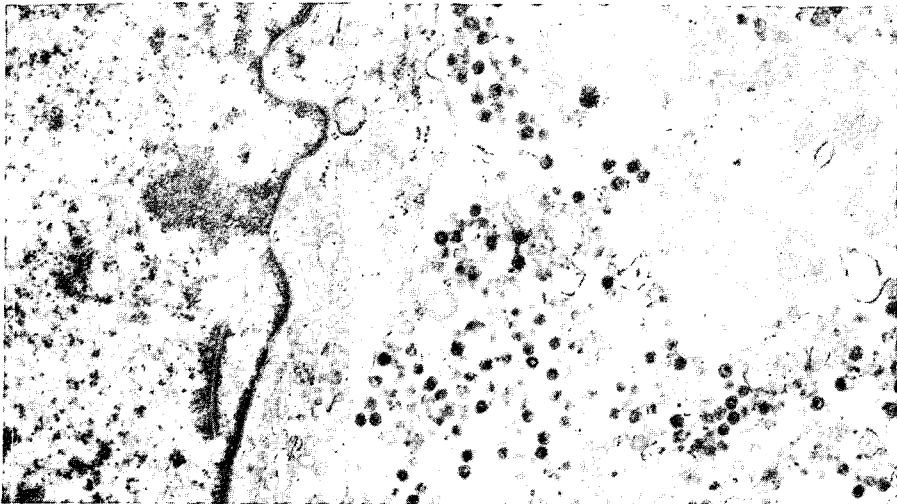


Fig 3. Murine Leukemic Virus infection of a mouse fibroblast, single particles with hexagonal outline at the cell surface. X 10,700



Fig 4. McArdle's disease, a cross-section shows distension of the intermyofibrillar spaces by large glycogen deposits. X 25,000



Fig 5. Hurler's disease, many lysosome-like bodies and membranovesicular bodies in the cytoplasm. X 22,500

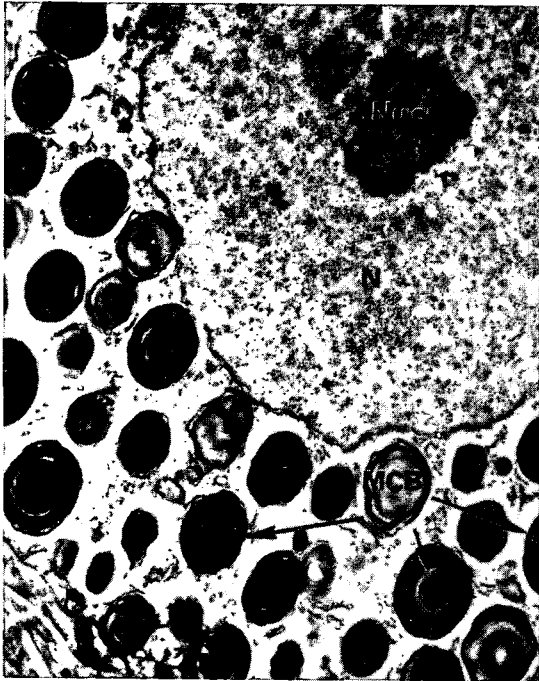


Fig 6. Niemann-pick disease, a reticulo endothelial cell in a bone marrow biopsy, vacuoles filled with tubular, lamellar and crystalline structures in the cytoplasm. X 9,900



Fig 7. Tay-Sach's disease, many membranous cytoplasmic bodies are present in the cytoplasm at a neuron. X 9,800



Fig 8. Acute glomerulonephritis, portion of a glomerulus showing subepithelial hump. X 22,500



Fig 9. Chronic glomerulonephritis, portion of a glomerulus showing prominent mesangial cell with separation of reticulated basement membrane. X 22,500

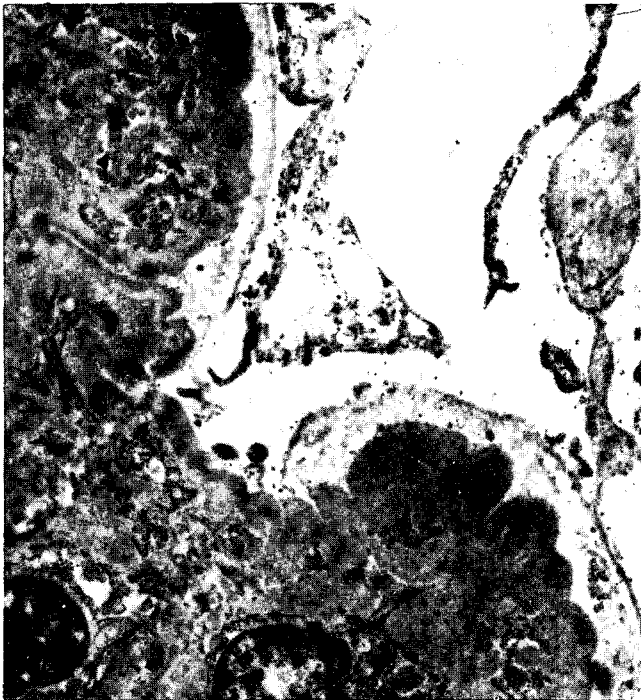


Fig 10. Membranoproliferative glomerulonephritis, portion of a glomerulus showing intramembranous dense deposit and proliferation of mesangial matrix. X 22,500

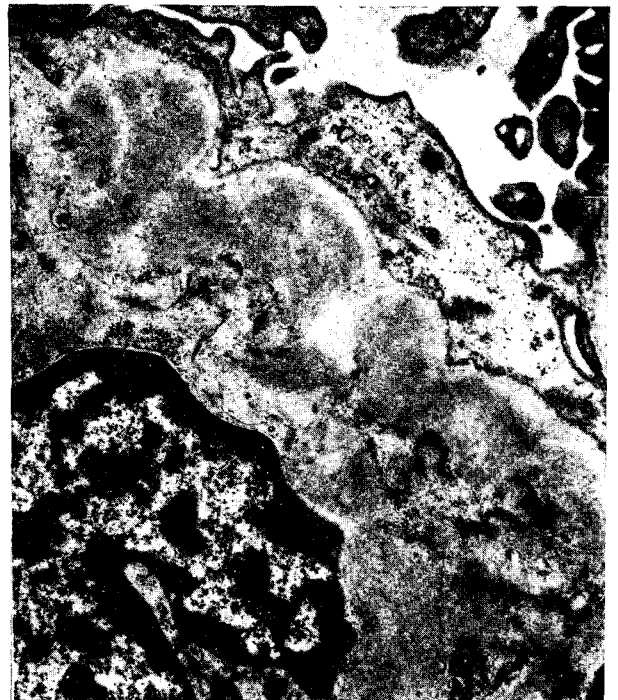


Fig 11. Membranoproliferative glomerulonephritis, showing ribbon-like dense deposit in to the basement membrane. X 30,000

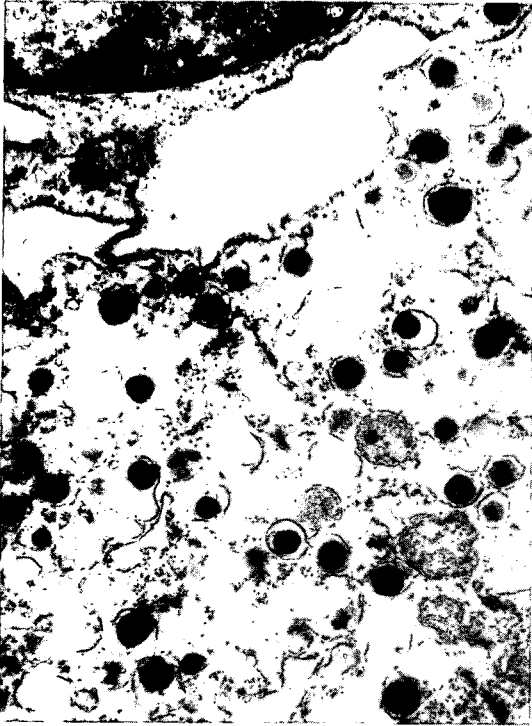


Fig 12. A cell from an islet cell tumor shows membrane bound secretory granules. X 22,500

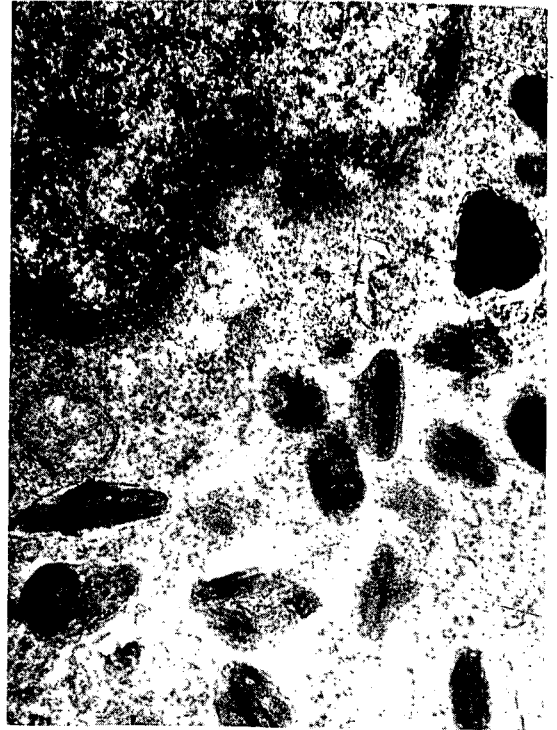


Fig 13. A melanocyte from malignant melanoma showing pigment granules of melanosome. X 22,500

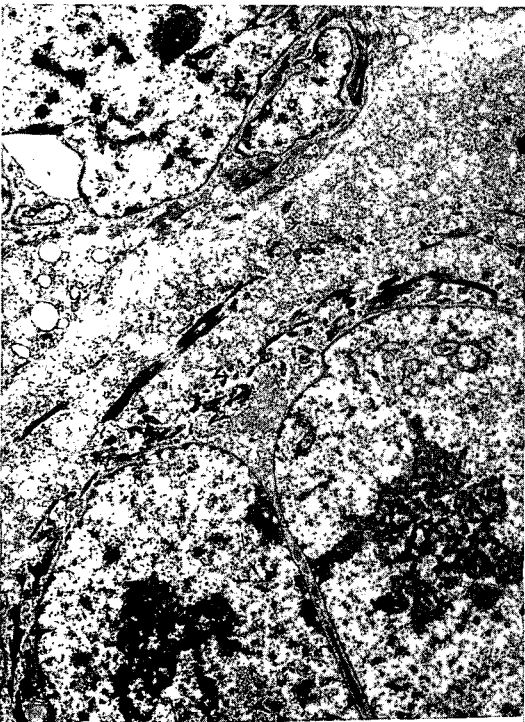


Fig 14. A neoplastic cell from a moderately well differentiated squamous cell carcinoma showing numerous tonofilaments. X 22,500

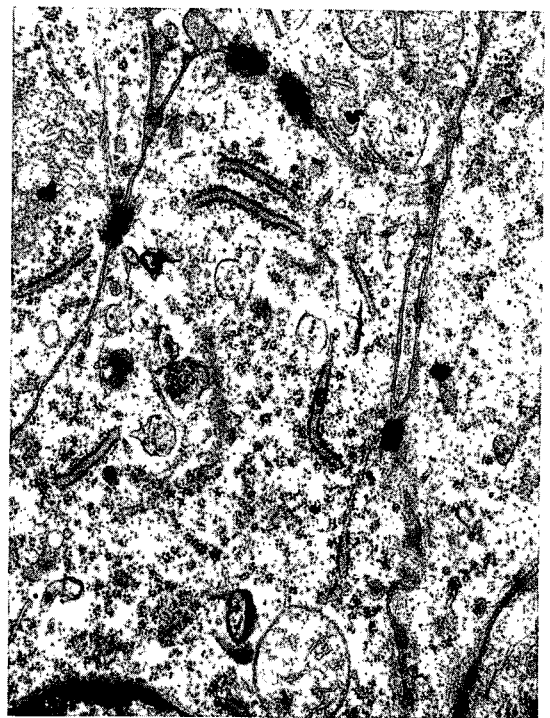


Fig 15. A neoplastic cell from a well differentiated squamous cell carcinoma showing definite desmosome. X 22,500