

잠복고환 (Cryptorchid) 의 정세관 (Seminiferous Tubule) 내 세포에 관한 광학 및 전자현미경적 연구

이화여자대학교 의과대학 비뇨기과교실

이 호 선

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

한 운 섭

=ABSTRACT=

The Study of Light and Electron Microscopic Changes in the Cells of the Seminiferous Tubules of the Cryptorchid

Ho Sun Lee, M.D.

Department of Urology, College of Medicine, Ewha Womans University

Woon Sup Han, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University

Abnormal germ cells in the lumens of the seminiferous tubules are present in the testis of the cryptorchism. Three cases among the eight cases of testicular biopsies in the cryptorchism showed abnormal germ cells. However, the patterns of carcinoma in situ (CIS) were not found. The characteristics of the abnormal germ cells are enlarged nuclei with prominent nucleoli and pale cytoplasm in the light microscopic examinations. The ultrastructural features of these abnormal cells were different from the normal germ cells. The abnormal germ cells could be recognized with the light and electron microscopic examinations.

서 론

잠복고환(cryptorchism)에서 생식세포 종양(germ cell tumor)의 발생빈도가 높다는 것은 일반적으로 알려져 있는 사실이며¹⁾²⁾ 이때 잠복고환내 비정형(atypical)생식세포나 생식세포 영기암(carcinoma in

situ)을 관찰하는 것은 매우 중요하다. 비정형 생식세포가 잠복고환에서 발견된다면 이는 생식암으로 진전될 수 있는 형태학적인 가능성을 암시 한다고 할 수 있다. 실제적으로 증례보고상 Miiller 등³⁾은 잠복고환에서 비정형 생식세포가 관찰되었고 이를 추후 관찰한 결과 생식세포 영기암으로 진전되었으며 그후 침습 생식세포암으로 나타난 예를 보고 하면서 이들 비정형

생식세포는 타보코⁴⁾⁵⁾와 마찬가지로 그 모양이 성인에서 발견되는 생식세포 영기암의 형태와 유사하며 DNA 측정상 일반적인 악성병변 및 생식세포암의 특징인 비배체 (aneuploid) 양상을 관찰 할 수 있어 비정상 생식세포가 전암병변 (pre malignant lesion) 이라고 주장하였다. 일반적으로 잠복고환에서 고환중양의 증상이 나타나기까지는 오랜기간이 걸리며⁶⁾ 이런 비정상적인 생식세포는 잠복고환에서 뿐 아니라 불임증 환자의 고환에서도 나타난다고 하였다⁴⁾⁷⁾. 그러나 일부 연구자들은⁸⁾ 많은예의 성인 이전의 잠복고환을 관찰한바 다른이들⁴⁾⁷⁾이 보고한 비정상적인 생식세포를 발견할 수 없었다고 보고 하면서 이들 환자들을 추후 더 관찰할 필요가 있다고 하였다. 이런 관점에서 본 저자들은 잠복기 고환에서 생식세포 영기암의 소견이 발견되는지 혹은 영기암은 없더라도 비정상세포가 발견되는지를 관찰하고 이들 세포를 전자현미경적 관찰을 통해 그 형태학적 특성을 이해하고자 본 연구를 시행하였다.

연구재료 및 방법

연구재료로는 이화대학 부속병원 비뇨기과에 내원 수술로 확인된 잠복고환 (cryptorchism) 생검조직 8례를 대상으로 하였다. 생검조직은 즉시 1mm³으로 세절한후 3% glutaraldehyde (phosphate buffer pH 7.4) 용액으로 고정후 다시 1% OsO₄ (phosphate buffer pH 7.4) 용액에 고정하여 배수 알콜로 탈수하고 Epon 812에 포매 유리칼 (glass knife)로 박절 toluidine blue 염색후 광학현미경적 관찰을 시행하였다. 광학현미경적 검색후 같은 Epon포매조직을 다시 유리칼로 400~500A° 두께로 세편한다음 uranyl acetate 와 lead citrate 로 복염색하여 Hitachi H-600 전자현미경으로 관찰하였다.

연구 성적

1) 광학현미경적 소견

잠복고환 8례중 1례만 복강내에 고환이 있었고 나머지 7례는 사혜부 (inguinal) 에 있었으며 연령은 3세부터 20세까지 분포되었다 (Table 1). Epon 포매조직을 1μ 절편을 만들어 toluidine blue 염색을 시행하여 광학현미경적 관찰을 한 결과 8례 모두 정세관 (seminiferous tubule) 내에서 생식세포의 영기암 소견이 발견되지 않았다. 잠복고환 8례중 3례에서만 정세관내 비정상 생식세포를 관찰할 수 있었으며 이중 1례가 6세의 환자였고 나머지 2례는 19세 및

Table 1. The findings of atypical and carcinoma in situ germ cells in the testis of cryptorchism

Case No.	Testis	Age (yr)	Atypical germ cells	CIS * germ cells
1	Intraperitoneal	19	+	-
2	Bilateral	20	+	-
3	Right	3	-	-
4	Right	6	-	-
5	Right	9	-	-
6	Right	4	-	-
7	Left	3	-	-
8	Right	6	+	-

* CIS : Carcinoma in situ, +: Presence, -: Absence

20세의 나이로 비교적 사춘기를 지난 연령에서 관찰되었다 (Table 1). 비정상 생식세포는 정세관 기저막 부근 혹은 정세관내에서 팽대되는 소견을 보였고 넓게 염색되는 세포질을 지니고 있었다 (Fig. 1). 핵은 증대 되었고 원형내지 타원형의 모양을 취하였으며 핵 내 뚜렷한 핵인을 가지고 있었다 (Fig. 2).

2) 전자현미경적 소견

비정상적인 생식세포의 크기 및 모양은 다양하여 일부는 타원형이고 일부는 정세관 기저막에 연해 가까히 있어 변형되어 있었다. 핵은 편재되어 있었고 핵의 위치 반대쪽의 세포질내 미세구조들이 있었다. 핵질 핵인 및 핵막은 섬세하게 나타났으며 사립체 (mitochondria) 역시 섬세한 구조를 지녔다. 비정상 생식세포간에도 핵인의 크기 및 세포질내 미세구조의 양에 다소 차이가 있었다.

어떤 세포는 핵인도 정상크기고 세포질내 미세구조의 양도 빈약하였으나 다른 세포는 핵인도 두개고 커다란 핵인을 지니며 세포질내 ribosome, 파립성 내형 질망상체, 소포 (vesicle) 등이 풍부하였다. 핵의 모양은 원형 및 타원형으로 핵의 윤곽이 평활하였으며 일부 주름진 부위도 있었고 이형염색질 (heterochromatin) 은 없었다 (Fig. 4, 5).

핵인은 핵의 중앙부위에 뚜렷하게 나타났으며 세포질내 사립체는 타원 및 간상체 (rod) 형태로 보였다. 대형 생식세포는 세포질내 파립성 내형질 망상체가 적었으나 유리된 ribosome 및 polysome 등은 많았다. 정상적 생식세포는 정세관 기저막에 인접하여 있고 핵

은 원형내지 타원형이며 섬세한 과립성 핵염색질을 갖고 보통 한개의 작은 핵인을 지녔다. 핵인의 무정형(amorphous) 부위와 nucleolonema의 구분이 뚜렷하였다(Fig. 3). 세포질내 미세구조가 적으며 사립체는 원형내지 타선형이었다. 세포질내 유리된 ribosome은 소수이었다. 고환 간질내 비정상적인 생식세포의 출현 및 간질세포의 이상소견은 관찰되지 않았다.

고찰

고환에서 발생하는 악성종양의 대부분이 생식세포에서 유래되는 암이며 잠복고환에서는 그 발생 빈도가 높다는 것은 잘 알려져 있다. 근래 정세관내에서만 국한된 생식세포 영기암상태가 보고되고 있으나 정세관내에서만 존재하는 암상태를 발견하기란 매우 어려운 것이다⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾. 정상피종(seminoma)중 24% 정도에서 암세포가 정세관내로 자라나는 소견을 관찰할 수 있다고 하며⁹⁾ Mostofi 및 Price¹⁰⁾는 정세관내 태생암(embryonal carcinoma)와 합포체성 영양막세포(syncytial trophoblast)가 발견되는 예들을 기술하였다. 이는 정세관내 미분화된 생식세포가 여러가지 종류의 암으로 분화될 수 있다는 가능성을 제시한다고 할 수 있다. 따라서 이러한 정세관내에 암이 존재하는 영기암 상태를 발견할 수만 있다면 단지 고환절제술같은 간단한 방법으로도 암을 근치시킬 수 있다고 할 수 있다. 고환암의 보다 더 바람직한것은 정세관내 암세포가 발생되기전 자궁암의 이형증(dysplasia)의 경우와 같은 정세관내 비정상적인 생식세포를 발견하고 이들 세포들의 공통적인 특징을 찾아낼수 있다면 고환암의 예방적인 측면에서도 중요한 일이 되리라고 여겨진다. Müller 등³⁾은 사춘기전의 잠복고환내 비정형 생식세포를 발견 계속 관찰한 바 10여년 후에 정세관내 영기암과 침습암으로 진전되는 예를 관찰보고 하였다. 이것은 비정형 생식세포가 생식암으로 진전될 수 있다는 중요한 전암병변이라고 할수 있다. 또한 그는 이러한 비정형 생식세포의 형태학적 소견이 정세관내 영기암의 생식세포의 소견과 동일한 소견을 갖고 있다고 하였다⁴⁾¹¹⁾.

본 연구에서도 8례의 잠복고환중 3례에서 생식세포 영기암의 소견은 없었으나 정세관내 일부의 세포가 비정상적인 소견을 나타냈고 이는 추후 생식암으로 진전될 수 있는 가능성을 나타낸다고 할수 있다. 비정상세포가 나타난 3례중 2례가 사춘기후의 연령에서 나타났다는 것은 흥미로우며 잠복고환에서도 상당한 기간이 지난후에 이러한 비정상적인 세포가 나타나지 않는다는 사실을 암시한다. 그러나 중요한 것은 이러한

비정상적인 생식세포의 정확한 형태학적인 기준이 필요하며 이는 공통적인 특징을 지녀야 할 것이다. Nielsen 등⁷⁾은 불임증 환자들의 고환에서 관찰한 바 비정상적 세포는 세포의 크기 핵의 편재성 섬세한 사립체 핵막 및 핵인이 서로 공통된 특징을 지닌다고 하였다. 또한 이세포들은 형태학적으로 정상적인 생식세포(gonocyte)나 정원세포(spermatogonia)와 유사한 점을 지니 비정상세포가 생식세포에서 유래한다는 것을 뒷받침 해준다고 하였다⁴⁾.

비정상세포는 정상정원세포와 달리 세포의 크기가 크고 커다란 핵과 핵인을 갖고 있으며 핵이 세포 한쪽으로 치우쳐 있고 세포질내 사립체가 다소 팽대되었으며 유리 ribosome이 많아 정상생식세포에 비해 그 활성도가 증가된 형태학적소견을 지닌다고 하였다⁷⁾¹³⁾. 본 연구에서도 전자현미경 소견상세포의 핵이 증대되고 뚜렷한 핵인을 관찰하였으며 핵의 편재 일부 핵막의 불규칙성 및 세포질내 사립체와 유리 ribosome의 증대를 보았다. 따라서 정세관내 비정상적인 생식세포가 광학 및 미세구조상 특징이 있다고 생각되며 정상세포와 구별될 수 있다. 잠복고환에서 이러한 비정상적인 생식세포를 관찰할 수 있다는 것은 잠복고환에서 생식암의 발생빈도가 높다는 가능성을 암시할 수 있으며 비정상적인 생식세포가 상당기간후 영기암 및 침습암으로 진전된다는 보고³⁾가 있으므로 이들 세포의 중요성을 인식할 수 있다. 따라서 잠복고환내 비정상세포의 유무를 검색하는 것은 잠복고환 환자의 수술후 생검을 통한 조직학적 관찰의 필요성을 논한 기준이 되며 임상증상이 나타나기전의 상태에서 수술적 치료로 근치시킬수 있는 영기암 발견에 큰 도움이 될 것이다. 앞으로 비정상 생식세포의 특징과 형태학적 기준을 보다 더 뚜렷하게 연구하고 이들 세포의 진전과정을 확실히 하는 연구를 시행하여 고환암의 조기진단 및 치료에 큰 도움이 되었으면 한다.

결론

잠복고환 8례의 생검조직을 광학현미경 및 전자현미경적 관찰을 하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 즉 잠복고환내 생식세포 영기암은 발견할수 없었으나 8례중 3례에서 비정상적인 생식세포를 관찰할 수 있었고 이는 주로 사춘기 이후의 잠복고환에서 나타났다. 이들 비정상 생식세포가 전암병변의 가능성을 고려할 때 잠복고환내 이들 세포의 존재유무를 검색하는 것이 가능하고 앞으로 이들 비정상 생식세포의 추후 관찰이 필요할 것으로 생각되었다.

- 1) Batata MA, Chu FCH, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB: Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer* 1982, 49 : 1023.
- 2) Whitaker RH: The undescended testis : The risk of malignant degeneration. *Monogr Paediatr* 1981, 12 : 104 (cited by Müller et al).
- 3) Müller J, Skakkebaek NE, Nielsen OH, Graem N: Cryptorchism and testis cancer: Atypical infantile germ cells followed by carcinoma in situ and invasive carcinoma in adulthood. *Cancer* 1984, 54 : 629.
- 4) Skakkebaek NE: Abnormal morphology of germ cells in two infertile men. *Acta Pathol. Microbiol. Scand(A)* 1972, 80 : 374.
- 5) Atkin NB: High chromosome numbers of seminomata and malignant teratomata of the testis. A review of data on 103 tumors. *Br J Cancer* 1973, 28 : 275.
- 6) Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT: Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res.* 1982, 42 : 3232.
- 7) Nielsen H, Nielsen M, Skakkebaek NE : The fine structure of possible carcinoma in situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men. *Acta Path. Microbiol. Scand(A)* 1974, 82 : 235.
- 8) Muffly KE, McWhorter CA, Bartone FF, Gardner PJ . The absence of premalignant changes in the cryptorchid tests before adulthood. *J Urol.* 1984, 131 : 523.
- 9) Dixon FJ, Moore RA : Tumors of the male sex organs. In *Atlas of Tumor Pathology, Section VIII, Fascicles 31b and 32.* Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1952.
- 10) Mostofi FK, Price Jr EB: Tumors of the male genital system. In *Atlas of Tumor Pathology, Second series, Fascicles 8,* Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1973.
- 11) Skakkebaek NE : Possible carcinoma - in-situ of the testis. *Lancet* 1972, 2 : 516.
- 12) Gondos B, Conner AL : Ultrastructure of developing germ cells in the fetal rabbit testis. *Am J Anat* 1973, 136 : 23.
- 13) Kessel RG : Annulate lamellae. *J Ultrastruct Reser.* 1968, Suppl. 10.



Fig. 1. The light microscopic findings of seminiferous tubule show abnormal cells with enlarged nuclei and pale cytoplasm (toluidine blue stain, 430 \times).

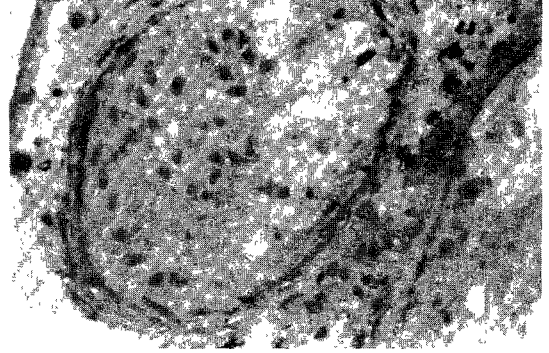


Fig. 2. There are a few cells in the seminiferous tubule which reveal prominent nucleoli (toluidine blue stain, 430 \times).

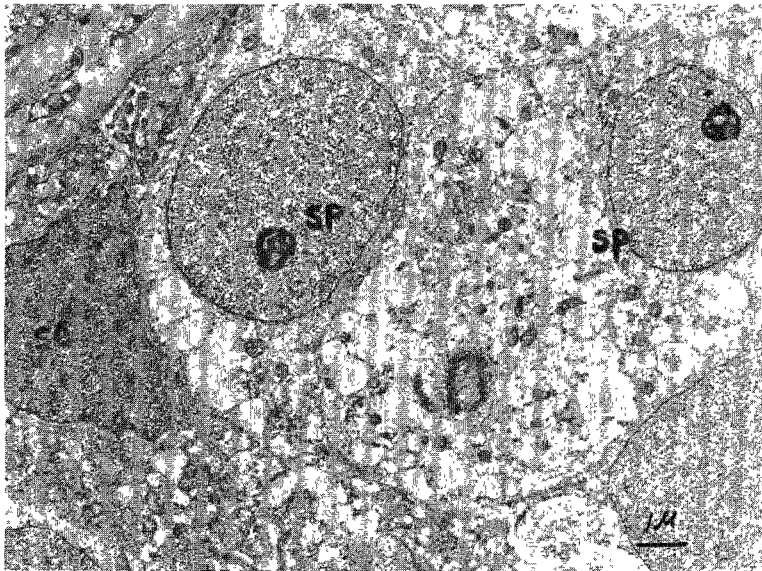


Fig. 3. The ultrastructural findings of normal spermatogonia (SP) show abundant cytoplasm with smooth nuclear membrane and fine chromatin pattern of nuclei. A sertoli cell (SC) is noted (8,000).

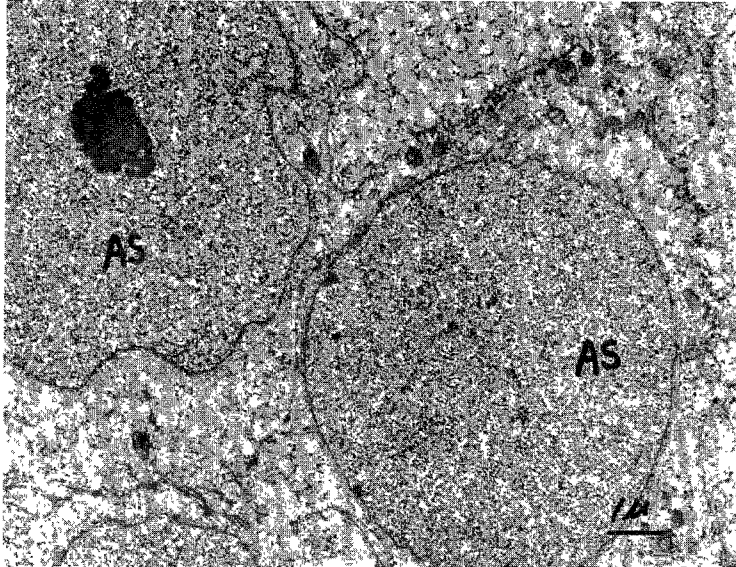


Fig. 4. The findings of abnormal germ cells (AS) have enlarged nuclei with partly irregular nuclear membrane and prominent homogeneous nucleolus. There are many free ribosomes and mitochondria in the cytoplasm (10,000 ×).

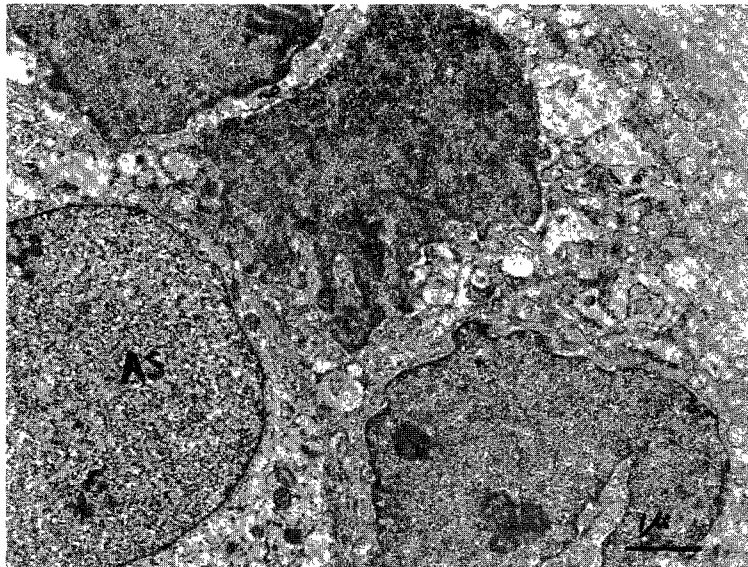


Fig. 5. The abnormal germ cell (AS) shows enlarged nucleus and double nucleoli with slight irregularity of nuclear membrane. The three abnormal unknown dark cells attached to basement membrane are present (13,000 ×).