

수중 구강점막질환에 관한 전자현미경적 연구

II. 구강백반증

정 성 창* 이 승 우* 고 재 승** 김 영 구* 한 수 부***

*서울대학교 치과대학 구강진단학교실

**서울대학교 치과대학 구강해부학교실

***서울대학교 치과대학 치주 학교실

ULTRASTRUCTURAL OBSERVATIONS OF SOME ORAL MUCOSAL LESIONS

II. Oral Leukoplakia

Sung Chang Chung*, D.D.S., Sung Woo Lee*, D.D.S., Jea Seung Ko**, D.D.S.,
Young Ku Kim*, D.D.S. and Soo Boo Han***, D.D.S.

*Dept. of Oral Diagnosis, College of Dentistry, SNU.

**Dept. of Oral Anatomy, College of Dentistry, SNU.

***Dept. of Periodontology, College of Dentistry, SNU.

◀ Abstract ▶

The authors observed the ultrastructure of oral leukoplakia simplex of gingiva, buccal mucosa, tongue and alveolar ridge. For the purpose of clearly defining the lesions under investigation in this study, leukoplakias were considered to be any white patches on the oral mucous membranes that could not be removed by rubbing and could not be classified clinically or microscopically as another diagnosable disease.

The tissues to be examined were embedded in paraffin for light microscopic study.

The tissues to be examined under the electron microscope were fixed in 2.5% glutaraldehyde in 0.1M cacodylate buffer and 1% osmic acid in 0.1M cacodylate buffer, dehydrated with graded alcohol, and treated with propylene oxide, and embedded in Epon. Ultrathin sections were obtained by LKB III ultratome, stained with uranyl acetate/lead citrate, and examined with Corinth 500EM.

본 연구는 1981~1982년도 서울대학교병원 연구비(대단위) 보조로 이루어진 것임.

The results were as follows:

1. Epithelium of leukoplakia consisted of stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum and stratum corneum.
2. There was hyperorthokerotosis or hyperparakeratosis.
3. Granular cells contained a lot number of membrane coating granule showing lamellar structure, clearing or condensation, and a lot of keratohyaline granule varied in size.
4. An increased concentration of tonofilaments and an increased number of desmosomes were found in the stratum spinosum.
5. Basal lamina generally showed its continuity, but in some locatoins, its interreption and multiplication appeared.

- 목 차 -

- I. 서 론
- II. 연구재료 및 방법
- III. 연구결과
- IV. 고 안
- V. 결 론
- 참고문헌
- 사진설명

I. 서 론

백반증(leukoplakia)은 40대~70대에 허, 구강저, 하순, 구각부, 구개 은협이행부, 치조용기, 후구치 부위 및 협점막에서 주로 발생하는 백색병소로써, Pindborg등(1968) 및 WHO(1978)는 이형성(dysplasia)의 유무에 상관없이 임상적으로나 병리조직학적으로 다른 질환으로 분류할 수 없는 백색 반점을 백반증이라고 정의하고 있다. 즉 임상적으로 백반 증이란 절대적인 조직학적 의미를 내포하지 않는다고 하였다. 백반증은 임상적으로 단순백반증, 우체 상백반증 및 미란성 백반증으로 분류하고 있다 (Sugar & Bănöczy 1959, Klein-Szanto등 1976, Bănöczy & Csiba 1972, Bănöczy등 1980). 백반증의 임상적 분류에 따른 조직학적인 소견을보면, 단순백반증에서는 과각화증 또는 각화부전증을 보이고, 과립층이 나타나며 상피가 극세포증 또는 위축을 보이며, 결합조직에 약간의 염증세포침윤이 관찰된다 (Pindborg 1971, Bănöczy & Csiba 1972, Bănöczy등 1980). 또한 우체상백반증은 상피증식, 극세포증, 과각화증 및 과부전각화증, 과립층의 존재, 소수의 염증세포침윤을 보이며 미란성백반증은 각화부전증, 과각화부전증, 표면의 궤양, 각화이상,

상피증식, 고유층에 중등도 내지 심한 염증세포침윤을 보인다 (Bănöczy & Csiba 1972, Bănöczy등 1980). 백반증에 관한 전자현미경적연구는 Fasseke 등(1958)과 Themann(1958)이 처음 시작한이래 Frithiof등(1963), Haim(1965), Hashimoto등(1968), Silverman(1967), Klein-Szanto등(1976, 1982), Bănöczy(1980) 등이 보고 하였는데 학자에 따라 약간의 차이는 있으나 대체로 상피각화의 변이, 장세사의 증가, 유극층상부에서 membrane-coating granule의 출현, 기저막의 변화를 보고하고 있다 (Fejerskov등. 1982).

이에 저자들은 단순백반증의 미세구조를 전자현미경적으로 관찰한 바 있어 이에 보고하는 바이다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

1980년 5월부터 1983년 2월까지 서울대학교 치과대학 구강진단과에 래원한 환자중에서, 구강내에 발생한 백색병소가 주위조직 보다는 약간 융기되어 있고 외형은 직선상이거나 약간 불규칙한 형태를 가지면서 굵어도 박리되지 않으며, 병소주위에 염증성윤윤이 없이 정상적인 색조를 띠는 점막으로 둘러싸여 있는 부위를 단순백반증으로 간주하였으며, 이부위의 병리조직 검사에서는 과각화증 또는 과부전각화증을 보이며 약간의 염증세포침윤을 보였다. 구강백반증의 조직은 치은(2예), 협점막(2예), 혀(1예), 악제(1예)에서 절취하였다.

2. 연구방법

생검용으로 절취한 조직을 통법에 따라 paraffin 포매하고, hematoxylin eosin염색하여 검경하고,

아울러 전자현미경 표본용으로 Epon포매한 조직을 LKBIII ultratome으로 1 μ m절편을 만들어 toluidine-blue 염색하여 검경하였다.

전자현미경표본은 절취한 조직을 2.5% glutaraldehyde in 0.1M cacodylate buffer로 전고정하고, 1% osmic acid in 0.1M cacodylate buffer로 후고정한 다음, 통법에 따라 Epon포매하였다. LKBIII ultratome으로 초박절편을 만들어 uranyl acetate/lead citrate로 중염색하여 AEI Corinth 500EM으로 관찰하였다.

III. 연구결과

1. 광학현미경소견

상피는 기저층, 유극층, 과립층 및 각화층으로 구성되어 있었고, 상피결합조직 경계는 결합조직성 유두가 없이 거의 직선상인 경우가 많았다. 백반증 병소의 상피는 과각화층을 보이고 있었으며, 대체로 위축된 소견을 보이고 있었다. 고유층의 결합조직에는 약간의 염증세포가 침윤되어 있었다.

2. 전자현미경소견

기저막은 대체로 연속성이 유지되고 있으며, 고정된섬유도 있었으며, 부위에 따라 기저판이 단절되어 있었고, 중첩되어 있는 부분도 관찰되었다. 기저세포의 장세사는 증가되어 있었으며, 부위에 따라 기저판에 인접하여 세포질에 다수의 소포가 관찰되었다.

유극층의 극세포에서 장세사가 증가되는 경향이었고, 리보솜이 균질성으로 존재하고 있었으며, 인접하고 있는 세포사이에 다수의 부착반이 발달되어 있었다.

과립층에는 반점형태의 크기가 다양한 자질성 초자양 과립을 가지고 있는 세포가 많았으며, 또한 자질성초자양 과립을 함유하지 않는 세포도 관찰되었다. 자질성초자양 과립에는 리보솜이 부착되어 있는 것이 많았고, 장세사가 부착된 것도 관찰되었다. 과립층에서는 장세사가 비교적 많이 함유되어 있어서 어둡게 보이는 세포가 관찰되며, 아울러 장세사가 소량 함유되어 있어서 밝게 보이는 세포도 존재하고 있었다. 과립세포의 세포질에는 다수의 지방소적이 산재하고 있었다. 과립층에는 다수의 membrane-coating granule이 함유되어 있는 세포가 관찰되는데, membrane-coating granule에는 충관 또는

황문 구조를 갖는것, 내용물이 비어있어 투명하게 보이는 것, 또한 내용물이 농축되어 전자밀도가 높은 과립들이 관찰되었다.

일반적으로 과립층과 각질층사이에서 세포의 변화가 급격히 이루어지고 있으나, 간혹 이행세포가 나타난다. 각질층의 세포질은 전자밀도가 높으면서 균질성으로 보여 새사를 인정키 어려운 세포가 있고, 또한 전자밀도가 높은 기질에 전자밀도가 낮은 세사가 매식되어 있는 상을 보이기도 하였다. 부위에 따라서 각질층의 하부에서 다수의 장세사 다발이 세포 장축 방향으로 평행하게 배열되어 밀집되어 있는 세포가 관찰되며, 또한 각화된 세포안에 핵이 상존하고 있는 이행세포도 관찰되었다. 각질층의 세포질에는 다수의 지방소적이 산재하여 있었다. 각질층표면에서는 각화된 세포가 탈락되는 박리층이 관찰되었다.

IV. 고안

백반증은 만성적인 자극원을 제거할때 병소가 자연소실되는 가역성백반증과 계속 잔존하여 있는 비가역성백반증으로 나눌수 있는데, Pindberg등(1968)은 약60%정도가 완전 혹은 부분적 비가역성 병소로서, 4.4%가 악성이라고 하였으며, Weisberger(1957)는 구강백반증의 36.4%가 악성으로 된다고 하였고, 또한 Kramer등(1978)은 구강백반증의 3~6%가 악성으로 된다고 하였으며 Waldron & Saffer(1975)는 구강백반증의 3.1%가 침윤성 편평상피암이라고 하였다. 백반증은 대체로 만성적으로 진행되는 병소이지만, 일단 악성화되면 진행이 빨라지게 된다.

백반증의 병인을 보면, 흡연, 기계적인 자극, Galvani 전류, 유전소인에 의하여 발생될수 있는 것으로 믿고 있다 (Cooke 1956 Inovay & Bánöczy 1961, Pindborg 1971, Pindborg 등 1972, Bánöczy and Sugar 1972). 백반증은 외부자극에 의하여 일어나거나 우연히 생길수 있는 상피세포의 돌연변이에 의하여 국소적으로 기저세포의 분화에 clonal alteration이 생기고, 또한 상피의 조직학적 특징과 분화를 결정하는 것으로 알려져 있는 결합조직에서 유래한 분자전령에 대한 상피세포 반응의 clonal change에 의하여 상피의 화생과 유두의 위축이 동반된다는 보고가 있다 (Billigham & Silver 1967,

Karring등 1975).

구강백반증에 관한 전자현미경적 연구를 보면 Frithiof등(1963)은 정상적인 구강점막의 각화와 백반증의 각화를 비교하면서, 백반증의 상피는 기저층, 유극층, 과립층, 중간층, 각질층으로 구성되어 있으며, 기저세포에서 사립체, 리보솜, 장세사가 증가되어 있었고, 유극층 상부에서 황문을 갖는 membrane coating granule이 관찰되며, 중간층에는 keratin섬유가 나타나면서 동시에 각질성초자양 과립도 나타난다고 하였다. 아울러 부전각화가 일어나는 상피에서는 각질성 초자양과립이 없으며, membrane-coating granule이 관찰된다고 하였다. Ham(1965)은 백반증의 각화때는 정상적인 각화와 달리 기저세포의 돌기가 짧아지고 장세사의 크기와 수가 증가되며 각질성 초자양과립이 변한다고 하였으며, Silverman(1967)은 기저막의 불연속성과 증첩, 세포소기관의 증가, 유극층상부에서 황문을 갖는 membrane-coating granule의 존재, 각질성초자양과립의 출현, 장세사 및 부착반의 증가를 보고하였다. Hashimoto등(1968)은 기저세포에서 장세사와 리보솜의 증가, 유극층에서 장세사의 두께가 증가되고, 망울이루며, 각화층에서 부전각화세포가 자주 보인다고 하였다. Klein-Szanto등(1976), 및 Schroeder(1981)는 백반증의 입체적 연구에서 백반증의 각화상피가 정상피부나 경구개의 각화상피와 매우 유사하다고 하였다. 한편 Bánóczy등(1980)은 임상적 분류에 따른 비교연구에서 단순백반증과 우체상 백반증은 장세사, 각질성 초자양과립, membrane-coating granule의 증가 dyskeratosis를 보이며, 이에 대하여 미란성 백반증에서는 기저막의 소실, 반부착반의 감소, 병적인 세포돌기의 존재, 세포간 결합의 감소, 핵 및 핵소체의 변이, 시립체의 퇴행성 변화, 리보솜의 특징적인 분포를 보고한바 있다.

본연구에서도 다른 학자들의 보고와 유사하여, 상피에서 장세사의 증가, 부착반의 증가, 다양한 크기를 갖는 각질성초자양과립의 존재, 각질층에 인접하고 있는 세포에서 membrane-coating granule의 존재를 확인할 수 있었다. Silverman(1967)은 기저막의 단절과 증첩을 보고한 반면에, Bánóczy등(1980)은 단순백반증에서 기저막의 증첩 및 비추화가 보이나 연속성이 유지된다고 하였는데, 본연구에 의하면 대체로 연속성 이지만, 간혹 단절된 부분이 관찰되고 있었다.

본 연구에서 membrane coating granule의 구조를 보면 황문이 있는것, 내용이 투명한것, 내용물이 농축되어 있는것 등 다양한 형태를 하고 있었는데, 일반적으로 각화상피에 나타나는 membrane-coating granule은 황문 구조 및 투명한 구조를 하는것이 보통이며, 비각화상피에서는 황문구조가 결코 보이지 않는다. Silverman(1967)은 membrane-coating granule의 세포내 존재위치로 보아 여러 형태의 과립들은 동일한 과립의 상이한 발육단계를 의미할런지도 모른다고 하였다. membrane-coating granule의 기능에 관하여 Moltoltsy & Parakkal(1965)은 표피 및 구강점막의 연구에서 그 내용물이 세포간극으로 이동되어 세포각화전에 보호기능을 갖는 세포막형성에 관여할것이라고 가정하였고, Farbman(1964)도 어린 백서의 혀에서 총관구조의 과립이 내용물을 세포간극으로 배출한다고 하였다. 또한 membrane-coating granule에서 세포간질로 분비되는 물질은 tight junction이 없거나, 흔적적으로 존재하는 인체표피에서 물에대한 장벽을 형성하고, 수용성 tracer의 소실을 막는 장벽역할을 할것이라고 하며 (Schroeder 1981), 그외에도 용해소체요소가 함유되어 있다 (Gonzales등 1976).

본연구에서 과립층 및 각질층에 다수의 지방소체가 관찰되고 있었는데, Anneroth & Lindström (1982)도 구강백반증 상피의 최외층에서 고도로 각화된 부위가 조직학적으로 지방염색에 농염됨을 보고하고, 이것은 아마도 각화가 진행되는 동안 기저세포와 표층세포 사이에서 지방의 집합형태의 이행을 뜻하는 것이라고 하였다. 상피조직에서 지방성분을 단백질에 결합되어 존재하고 또한 다양한 형태로 분산되어 존재하는데 기저층과 유극층에서는 지방이 사립체 및 용해소체막에 결합되어 있으나, 각질층에서는 대부분의 지방이 keratin섬유의 표면에 부착되며 (Swanbeck 1959), 아울러 세포질의 변연부에서 membrane-coating granule에 부착되어 있다고 한다.

본연구에서 기저세포의 기저관측 세포질에서 부위에 따라 다수 소포가 관찰되었는데 이들은 항진되어 있는 기저세포의 대사과 관계가 있을 것으로 사료되나 그 의의에 대하여 보다많은 연구가 필요할것으로 본다.

V. 결 론

저자들은 단순구강백반증 병소를 절취하여 2.5

%glutaraldehyde in 0.1M cacodylate buffer로 전고 정하고 1% osmic acid in 0.1M cacodylate buffer로 후고정 한다음 통법에 따라 Epon포매하였다. LKBIII Ultratome으로 초박절편을 만들고 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한 다음 corinth 500 EM으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 단순 백반증병소의 상피는 기저층, 유극층, 과립층 및 각질층으로 구성되어 있었다.

2. 각질층은 과각화증이나 과부전각화증을 보였다.

3. 과립세포에는 다수의 membrane-coating granule이나 각질성초자양과립을 함유하고 있었다.

4. 유극층의 극세포에 장세사가 증가되어 있었고, 세포사이에 부착반이 증가되어 있었다.

5. 기저관은 대체로 연속성을 보였으며, 부위에 따라 단절되거나, 중첩되고 있었다.

REFERENCES

1. Anneroth, G., and Lindström, B.: Oral leukoplakia; a microradiographic and lipid-histochemical study, *Acta Odontol. Scand.*, 40:397-402, 1982.
2. Bänöczy, J., and Sugar, L.: Longitudinal studies in oral leukoplakias, *J. Oral Pathol.*, 1:265-272, 1972.
3. Bänöczy, J., and Csiba, A.: Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia, *Cancer*, 29:1230-1234, 1972.
4. Bänöczy, J., Juhasz, J., and Albrecht, M.: Ultrastructure of different clinical forms of oral leukoplakia, *J. Oral Pathol.*, 9:41-53, 1980.
5. Billingham, R.E., and Silvers, W.K.: Studies of the conservation of epidermal specificities of skin and certain mucosas in adult mammals, *J. Exp. Med.*, 125:429-446, 1967.
6. Cooke, B.E.D.: Leukoplakia buccalis and oral epithelial nevi. A Clinical and histological study, *Br. J. Dermatol.* 68:151-174, 1956.

7. Farbman, A.I.: Electron microscope study of a small cytoplasmic structure in rat oral epithelium, *J. Cell Biol.*, 21:491-95, 1964.
8. Fasske, E., Hahn, E., Morgenroth, E. and Themann, H.: Die Leukoplakia der menschlichen Mundschleimhaut, *Mitteilungs-dienst*, 2:7-24, 1958.
9. Fejerskov, O., Andersen, L., and Philipsen, H.P.: Non infectious white lesions, in "Electron microscopy in human medicine" Ed., by Johannessen, J.V., McGraw-Hill, p.37-38, 1980.
10. Frithiof, L., Lagerlöf, B., and Wersäll, J.: Electron microscopical observations on hyperkeratinization in oral mucosa, *Acta Oto-largng. Suppl.*, 188:423-429, 1963.
11. Gonzales, L. F., Krawczyk, W.S., and Wilgram, G.F.: Ultrastructural observations on the enzymatic activity of keratinosomes, *J. Ultrastruct. Res.*, 55:203-211, 1976.
12. Haim, G.: Elektronmikroskopische Untersuchungen pathologischer Verhornungsvorgänge in Epithel der Mundschleimhaut, *Stoma*, 17:292-308, 1965.
13. Hashimoto, K., DiBella, R.J., Tarnowski, W.M., and Shklar, G.: Electron microscopic studies of oral benign leukoplakia, *Oral Surg.* 25:901-913, 1968.
14. Inovay, J., and Banoczy, J.: The role of electrical potential differences in the etiology of chronic diseases of the oral mucosa, *J. Dent. Res.*, 40:884-890, 1961.
15. Karring, T., Lang, N.P., and Loe H.: The role of gingival connective tissue in determining epithelial differentiation, *J. Periodont. Res.*, 10:1-11, 1975.
16. Klein-Szanto, A.J.P., Banoczy, J., and Schroeder, H.E.: Metaplastic conversion of the differentiation pattern in oral epithelia affected by leukoplakia simplex, *Path. Europ.*, 11:189-210, 1976.
17. Klein-Szanto, A.J.P., Sega, M., Banoczy,

- J. and Albrecht, M.: Dark cells in human oral leukoplakias, *J. Oral Path.*, 11:228-235, 1982.
18. Kramer, I.R.H., El-Labban, N., and Lee, K.W.: The clinical features and risk of malignant transformations in sublingual keratosis, *Br. Dent. J.*, 144:171-180, 1978.
19. Moltotzsy, A.G., and Parakkal, P.F.: Membrane coating granules of keratinizing epithelia., *J. Cell, Biol.*, 24:297-307, 1965.
20. Pindborg, J.J., Restrup, G., Jølst, O., and Roed-peterson, B.: Studies in oral leukoplakia, A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a followed-up study of 248 patients, *JADA*, 76:767-771, 1968.
21. Pindborg, J.J.: Oral leukoplakia, *Austral. Dent. J.*, 16:83-93, 1971.
22. Pindborg, J.J., Roed-petersen, B., and Renstrup, G.: Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias, *J. Oral Pathol.*, 1:22-29, 1972.
23. Schroeder, H.E.: Pathologically induced changes of differentiation, in "Differentiation of human oral stratified epithelia," S. Karger, Basel. 1981.
24. Silverman, J.: Ultrastructure studies of oral mucosa. I. Comparison of normal and hyperkeratotic human buccal epithelium, *J. Dent. Res.*, 46:1433-1443, 1967.
25. Sugar, L., and Banoczy, J.: Untersuchungen bei praekancerose der Mundschleimhaut, *Deutsch Zahn Mund Kieferheilk*, 30:132, 1959.
26. Swanbeck, G.: On the keratin fibrils of the skin, An x-ray small angle scattering study of the horny layer, *J. Ultrastruct. Res.*, 3:51-54, 1959.
27. Themann, H.: Elektronmikroskopische untersuchungen der normalen und pathologisch veränderten Mundschleimhaut, *Fortschritte der Kiefer-und Gesichtschirurgie*, 4:390-394, 1958.
28. Waldron, C.A., and Shafer, W.G.: Leukoplakia revisited, *Cancer*, 36:1386-1392, 1975.
29. Weisberger, D.: Precancerous lesions, *JADA*, 54:507, 1957.
30. WHO.: Definition of leukoplakia and related lesions; An aid to studies on oral precancer, *Oral Surg.*, 46:518-539, 1978.

EXPLANATION OF FIGURES

Fig. 1) In leukoplakia lesion, epithelium shows hyperorthokeratosis and atrophy. Some degree of diffuse chronic inflammatory infiltration appears in lamina propria, Toluidine blue. 100X

Fig. 2) Epithelium showing hyperkeratosis (SC) and disntinct granular layer (GR) containing keratohyaline granules, Toluidine blue. 400X.

Fig. 3) Basal lamina shows continuity, but in some location their are interruption (arrow) and elongation. (arrow head). X 24000

Fig. 4) Basal cells showing a lot of small vesicles (arrow head). X 36000.

Fig. 5) Stratum spinosum showing increased tonofilaments (T) and desmosomes (D). Nucleus (N) X 9,000

Fig. 6) Stratum granulosum showing a lot of keratohyaline granules (K) varied in size and lipid droplets (L). Tonofilaments (T), Desmosome (D). X 9000

Fig. 7) In the stratum granulosum just adjacent to stratum corneum, some cell showing a lot of membrane-coating granules with striation (1) clearing (2) or condensation (3). X 24000

Fig. 8) Stratum corneum showing homogenous electron density. Some cells exfoliat from surface. X 15000





