

SPF Ktc:ICR 마우스의 자연발생 종양에 대한 병리학적 연구

손화영·강부현*·한상섭*·전무형·조성환
충남대학교 수의과대학
한국화학연구소 안전성연구센터*
(1992년 7월 27일 접수)

A pathological study of spontaneous tumors in SPF Ktc:ICR mice

Hwa-young Son, Boo-hyon Kang*, Sang-seop Han*, Moo-hyung Jun, Sung-whan Cho

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University

Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology*

(Received July 27, 1992)

Abstract : The study was carried out to obtain the basic data for types, incidence and histopathological features of the spontaneous tumors of the specific pathogen free(SPF) Ktc:ICR mice bred in a barrier system in Technology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology. One hundred of the mice consisted of 50 males and 50 females were examined for 18 months.

1. The overall incidence rate of spontaneous tumors was 51(51%) of 100 heads tested. The male mice showed slightly higher incidence(28%) than the female(23%), and the incidence rate and the number of affected organs were increased with the increasing age of mice.

2. The incidence rate of primary tumor was 59(59%) of 100 heads tested, consisted of 30 cases (50.8%) of benign tumors and 29 cases(49.2%) of malignant tumors.

Among the malignant tumors twenty cases were metastasized to various organs.

3. In tumor incidence rates by systems and organs, the male mice showed the high incidence rate in the liver(18%), hematopoietic system(16%) and lung(14%), while the female mice, in the hematopoietic system(18%), lung(12%), liver(8%) and uterus(8%).

4. The tumors showing the particularly low incidence rates(<1.0%) were rhabdomyosarcoma in the skeletal muscle, malignant schwannoma in the peripheral nerve, cortical adenoma in the adrenal gland, transitional cell carcinoma in the urinary bladder, tubular cell adenoma in the kidney and adenoma in the pituitary gland and harderian gland.

Key words : spontaneous tumor, SPF Ktc:ICR mice, histopathology.

서 론

생명과학분야에서 널리 이용되고 있는 마우스는 수명이 짧고 크기가 작으며 사육이 비교적 용이할 뿐만 아니라 계통에 따라 여러 화학물질에 대한 감응성이 다양하기 때문에 오래전부터 발암성 연구에 이용되어 왔다.³¹

마우스를 이용한 발암성 및 발암기전에 대한 연구는 1918년 Tsutsui가 coal tar를 마우스 피부에 반복도포하여 피부암을 최초로 유발하여 보고한 것이 효시가 되어 ^{31, 40}. 그후 여러 학자들에 의해 광범위하게 수행되어 왔다.^{1, 2, 8, 19, 28}

마우스의 자연발생종양은 Livingood의 폐장종양(alv-

eologenic carcinoma)에 대한 보고를 시초로 해서⁴⁰ 아생마우스에 대해서는 Dunn과 Andervont⁵가 조사하였으며 근교계(inbred strain)에 대해서는 Smith와 Pilgrim³²이 BALB/cPi 마우스, Ranadive et al²⁴이 ICRC 마우스, Prejean et al²¹이 Swiss 마우스, Rabstein et al²²이 SW-R/J 마우스, Rowlatt et al²⁶이 C₅₇BL 마우스를 조사하였고, 교잡계(hybrid strain)에 대해서는 Ward et al⁴²과 Tarone et al³⁹이 B₆C₃F₁ 마우스, Wolf et al⁴³이 (Af × C₅₇BL/6)F₁ 마우스를 조사하였으며, 폐쇄군(closed colony)에 대해서는 Suzuki et al³⁶이 ddy 마우스를 조사하였고, Smith et al³³, Squire et al³⁴ 및 Turusov et al⁴⁰은 여러 계통의 마우스에 대하여 종합적인 보고를 하였다. 또한 마우스의 계통에 따른 자연발생종양의 특이성도 여러 학자들에 의해 구명되었다. 즉, PBA 마우스, C₅₈ 마우스 및 AKR 마우스는 백혈병의 발생율이 높으며 SJL/J 마우스는 세망세포종양, A 마우스는 폐장종양, CE 마우스는 부신종양, C₅₇W^W 마우스는 난소종양, C₃H/He 마우스는 유선종양, C₃HfB 마우스는 간장종양, RFM 마우스는 림프세포종양의 발생율이 높으나^{34, 35, 44, 50}, C₅₇BL 마우스는 유선종양의 발생율이 낮은 것으로 보고되었다.²⁶ 또한 같은 계통의 마우스라도 자연발생종양은 사료중의 열량, 단백질 및 지방과 연령, 성별, 사육기간, 사육환경, 생리적 상태, 호르몬, 감염 등 여러 요인에 따라 발생율에 차이가 있다고 알려졌다.^{3, 7, 11, 12, 14, 15, 17, 20, 27, 39, 40, 44}

현재 국내에서 많이 이용되고 있는 ICR 마우스는 Swiss 마우스 유래의 폐쇄군으로 오래전부터 발암성 연구에 사용되어 왔으며^{15~17, 25, 29} 종에 비교적 높은 빈도로 자연발생된 여러 종류의 종양이 Eaton et al⁶, Homburger et al¹⁵, Kanazawa와 Schroeder¹⁶, Maita et al¹⁷, Percy와 Jonas²⁰, Sher³⁰ 및 김 등⁴⁶ 여러 연구자들에 의해 보고된 바 있다.

국내의 생명과학 분야에서 실험동물을 이용한 연구가 해마다 증가되고 있으며 이들 연구과정에서 자연발생종양은 실험의 결과 해석에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 그런데도 아직까지 국내에서 실험동물의 자연발생종양에 대한 연구는 마우스에서 갑상선 암종⁵¹, 골수성백혈병(myelogenous leukemia)⁵³, 형질세포종양(plasma cell tumor)⁴⁷, 유선종양⁵² 및 폐종양⁴⁹, 랫드에서 정소종양⁴⁸ 그리고 토끼에서 신아세포종(nephroblastoma) 등⁴⁵의 보고가 있을 뿐 희소한 상태이다. 또한 최근에 많은 실험들이 GLP(Good Laboratory Practices) 적격시설에서 시행되고 있어 실험동물의 사육환경이 예전과 많이 달라지고 있다. 따라서 GLP규격에 따른 barrier system에서 사육된 실험동물에 자연발생한 종양의 발생빈도,

종류 및 병리조직학적 특성에 대한 기초연구가 요망되고 있는 실정이다.

본 연구는 barrier system에서 사육되었던 Ktc : ICR 마우스군에 자연발생한 종양의 발생빈도, 종류 및 병리조직학적 특성을 구명함으로써 국내에서 사육되고 있는 SPF(specific pathogen free) Ktc : ICR 마우스에 대한 병리학적 기초자료를 얻고자 시험을 수행하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 한국화학연구소 안전성연구센터의 barrier system에서 사육중인 Charles River Japan 회사 유래의 SPF Ktc : ICR 마우스 암·수 각 50마리씩 총 100마리를 4주령에 입수하여 2주간의 순화기간을 거친후 18개월동안 실험하였다.

사육환경 : 공시동물은 철망사육상자(200mm×270mm×150mm)에 5마리씩 배치하여 온도는 23±1°C, 상대습도는 55±5%, 환기횟수는 시간당 16회, 조도는 150~300Lux에서 12시간 조명하는 조건에서 사육하였다.

사료와 음수 : 마우스, 랫드용 고형사료(제일사료주식회사)를 방사선 멸균(2.5Mrad)하여 자유섭취하게 하였으며, 수도물을 cartridge wind-filter(호원상사)로 여과한후 자외선 유수멸균기(Dynamics, M600, USA)를 통하여 멸균시켜 자유섭취하게 하였다.

병리학적 검사 : 마우스를 부검 전 1일간 절식시킨 후 에테르 마취하여 방혈한 다음 부검하고 간장, 심장, 신장, 폐장, 비장, 흉선, 기관, 갑상선, 부갑상선, 식도, 위장, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 직장, 뇌, 뇌하수체, 척수, 좌골신경, 골격근, 악하림프절, 장간막 림프절, 체장, 대동맥, 난소, 자궁, 질, 방광, 타액선, 정낭선, 전립선 및 육안적 병변부위를 10% 중성완충포르말린 용액에 고정하였으며 고환, 흉골, 유선, 피부, 인구, 비강, 대퇴골(골수포함) 및 늑연골은 Bouin용액에 고정하였다. 고정된 장기는 Maita et al¹⁷의 방법에 준하여 조직절편을 취하고, 일반적 조직처리 순서에 따라 파라핀 포매하여 조직표본을 만들었으며, hematoxylin-eosin(H-E) 염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다. 시험도중 폐사 또는 빈사 마우스에 대하여도 상기와 같은 방법으로 실시하였다.

종양발생빈도 산정 : 동일한 개체에 같은 종류의 종양이 여러 부위에 발생한 양성 및 악성종양의 경우 그 수에 관계없이 1례로 산정하였다. 그러나 동일한 개체에 2종류 이상의 종양이 발생했을 경우에는 각각 1례로 산정하였다.

결 과

총 종양발생 빈도 : 100마리의 마우스중 51마리(수컷 28, 암컷 23)에서 종양이 발생하였으며, 원발성 종양은 수컷 30종(60%) 그리고 암컷은 29종(58%)이었다. 이 중 양성종양은 수컷 17종(56.7%), 암컷 13종(44.8%)으로 전 종양의 50.8%였으며, 악성종양은 수컷 13종(43.3%), 암컷 16종(55.2%)이 발생하여 전 종양의 49.2%를 차지하였다. 악성종양중 전이를 나타낸 것은 수컷에서 11종(37.94%), 암컷에서 9종(31%)이 있었다. 또한 두 종류 이상의 종양이 발생한 경우는 수컷에서 2마리(4%), 암컷에서 6마리(12%)로 나타났다(Table 1).

Table 1. Summary of spontaneous tumor incidence in SPF Ktc:ICR mice

Items	Male(%)	Female(%)	Total(%)
Animals tested	50	50	100
Animals with tumors	28 (56)	23 (46)	51
Animals with multiple tumors	2 (4)	6 (12)	8
Primary tumors	30 (60)	29 (58)	59
Benign tumors *	17(56.7)	13(44.8)	30(50.8)
Malignant tumors *	13(43.3)	16(55.2)	29(49.2)
Malignant tumors with metastasis **	11(37.9)	9 (31)	20 (69)

* Percentage for No. of primary tumors.

** Percentage for No. of malignant tumors.

폐사율, 연령별 및 성별 종양발생 빈도 : 자연폐사율은 19개월령까지 수컷 21마리, 암컷 14마리가 폐사하여 각각 42%, 28%로 수컷에서 높게 나타났다(Table 2).

연령별 및 성별 종양발생 빈도는 Table 2에 요약된 바와 같다. 즉, 종양발생 빈도는 14~16개월에서 폐사한 10마리중 5마리, 17~19개월에는 14마리중 9마리에서 종양이 발생하여 연령이 높아질수록 증가하는 경향을 보였으며, 장기별 종양발생 분포도 연령이 높아질수록 다양하게 나타났다. 성별로는 수컷 28마리, 암컷 23마리에서 종양이 발생하여 암컷보다 수컷에서 종양발생이

많았다.

장기별 종양발생 빈도 : 장기별로 가장 높은 발생율을 보인 종양은 수컷에서는 간장종양으로 18%, 암컷에서는 혈액림프계종양으로 18%의 발생율을 나타내었다. 다음으로 높은 발생율을 보인 종양은 수컷에서는 혈액림프계종양(16%) 및 폐장종양(14%)이며 암컷에서는 폐장종양(12%), 간장종양(8%), 자궁종양(8%) 순으로 나타났다(Table 3).

병리 조직학적 소견

1) 소화기계(alimentary system) : 간장에서 양성종양인 간세포선종(hepatocellular adenoma)이 54%로 가장 높게 나타났으며 혈관종(hemangioma)은 39%였다. 악성종양으로 간세포암종(hepatocellular carcinoma)이 1예 발생하였으나 전이는 관찰되지 않았다(Table 3).

부검시 간세포선종은 간장의 표면에 다양한 크기(0.2~2×0.3~2.5cm)의 결절이 관찰되었으며 경도는 단단하거나 정상조직과 유사하였다. 이 결절은 회백색 또는 암적색을 띠었고 형태는 다양하게 나타났으며, 주변 장기와 유착된 경우도 있었다. 간세포 암종은 미상엽에 0.3×0.6cm의 회백색 결절이 관찰되었으며 경도는 단단하였다. 혈관종은 적갈색 또는 암적색으로 경도가 유약하였고, 크기와 형태는 일정치 않았다. 할당시 할단면으로부터 혈액성 물질이 유출되었으며 할단면은 작은 궁포양의 구조들로 구성되어 있었고 내강에는 혈액성 액체가 차 있었다.

병리조직학적 관찰에서 간세포선종은 비교적 경계가 명확하게 나타났으며 종양조직에 의해 정상 실질조직이 압박되었으며(Fig 1), 간세포식(hepatic cord)은 불규칙하게 나열되어 있었고, 동양혈관의 공포변화도 일부 관찰되었다. 종양세포는 핵의 형태와 염색상이 정상세포와 유사하였으며, 세포질은 정상보다 옅거나 짙은 호산성 염색상을 띠었고 부분적으로 공포변화가 관찰되었다(Fig 2).

Table 2. Distribution of spontaneous tumor incidence in SPF Ktc:ICR mice by age and sex

Age in months	No. of dead mice	No. of mice with tumors	Location of tumors												Oth
			* Hem		Ali		Res		Gen		Int		Uri		End
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
5~7	1	1	1	1					1						
8~10	2	3	2	1	2	1									
11~13	2	2	1												
14~16	7	3	3	2	2	1			1	1					
17~19	9	5	4	5	2	3			1	1	1	1	1	1	
Necropsy	29	36	17	14	1	4	9	2	5	5	3	1	1	1	1
Total	50	50	28	23	8	9	9	4	7	6	4	3	2	1	2

* Hem : hematopoietic/lymphoid, Ali : alimentary, Res : respiratory.

Gen : genital, Int : integumentary, Uri : urinary, End : endocrine, Oth : others.

Table 3. Incidence of spontaneous tumors of SPF Ktc : ICR mice by systems and organs

Systems & Organs		Male		Female		Total	
	Tumor types	No.	% *	No.	% *	No.	%
Alimentary system		9	18	4	8	13	13
Liver	Hepatocellular adenoma	(7)					
	Hepatocellular carcinoma	(1)					
	Hemangioma	(1)		(4)			
Respiratory system		7	14	6	12	13	13
Lung	Bronchiolar-alveolar adenoma	(5)		(2)			
	Bronchiolar-alveolar carcinoma	(2)		(4)			
Hematopoietic/Lymphoid system		8	16	9	18	17	17
Lymph node				(2)			
	Hemangioma						
Lymphoreticular							
	Lymphosarcoma	(3)		(3)			
	Mononuclear cell leukemia			(2)			
	Histiocytic sarcoma	(2)		(2)			
Bone marrow							
	Granulocytic leukemia	(3)					
Genital system				4	8	4	4
Uterus	Leiomyoma			(2)			
	Adenocarcinoma			(1)			
	Endometrial stromal sarcoma			(1)			
Urinary system		1	2	1	2	2	2
Kidney	tubular cell adenoma	(1)					
Urinary bladder							
	Transitional cell carcinoma			(1)			
Endocrine system		1	2	1	2	2	2
Pituitary gland							
	Adenoma			(1)			
Adrenal gland							
	Cortical adenoma	(1)					
Integumentary system		3	6	2	4	5	5
Skin	Papilloma			(1)			
	Fibroma	(1)					
	Hemangioma	(1)					
Subcutis							
	Malignant fibrous histiocytoma			(1)			
	Histiocytic sarcoma	(1)					
Others		1	2	2	4	3	3
Skeletal muscle							
	Rhabdomyosarcoma	(1)					
Peripheral nerve							
	Malignant schwannoma			(1)			
Harderian gland							
	Adenoma			(1)			
Total		30	30	29	58	59	59

* Percentage for 50 heads of the tested male or female.

() Subpopulation.

간세포암종은 종양조직의 변연부 경계가 불명확하였고, 간세포삭은 변형이 심하여 세포가 3~4층으로 두꺼워져 있었으며, 부분적으로 관상구조가 형성되어 있었다(Fig 3). 종양세포의 핵은 원형으로 크기가 다양하였고 절은 염색상을 나타내었으며 세포질은 절은 염색상을 나타내었고 경계가 불명하였다(Fig 4). 그리고 거액세포가 많이 나타났으며 동양혈관은 심하게 확장되었

고 부분적으로 파사 및 충혈소견도 관찰되었다.

혈관종은 불규칙한 혈관의 발달과 적혈구 침윤으로 불규칙한 구조를 형성하였으며(Fig 5), 확장된 혈관주위에 증식된 혈관내피세포를 다수 관찰할 수 있었다(Fig 6).

2) 호흡기계(respiratory system) : 폐장에서 양성종양으로 기관지-폐포선종(bronchiolar-alveolar adenoma)이

54%, 악성종양으로 기관지-폐포선종(bronchiolar-alveolar carcinoma)이 46%였으며(Table 3), 악성종양 중 1례가 간장과 부신에 전이하였다.

부검시 기관지-폐포선종과 암종 공히 폐장의 각엽에 다양한 크기($0.1\sim2.5\times0.2\sim3.0\text{cm}$)로 회백색의 견고하고 경계가 명확한 결절을 형성하였으며, 기관지-폐포암종에서는 심한 경우 흉강의 인접조직과 유착을 일으키기도 하였다.

병리조직학적 관찰에서 기관지-폐포선종은 전례가 형태적으로 유두형(papillary type)이었으며, 경계가 명료한 종양조직에 의해 주위 정상실질조직이 압박되었고 정상 폐포구조는 소실되었다(Fig 7). 종양세포의 핵은 원형 또는 난원형이었고, 세포질은 풍부하였으며 폐포벽을 따라 일정하게 증식하여 유두상의 구조를 형성하였고, 간질에는 혈관이 풍부하게 분포되어 있었다(Fig 8).

기관지-폐포암종은 유두형과 충실형(solid type)의 혼합형이 2례, 유두형이 4례였으며 비교적 경계가 명확한 종양조직에 의해 주위의 실질조직은 압박되었고, 정상 폐포구조는 소실되었다. 종양세포는 실질조직내로 침습하여 증식하였으며(Fig 9), 기도, 흉막, 혈관 등에도 나타났다. 종양세포의 핵은 원형 또는 난원형이었고 세포질은 풍부하였으며 세포의 이형성이 일부 관찰되었다(Fig 10). 부분적으로 충혈 및 괴사의 소견도 나타났다. 심장에 전이한 기관지-폐포암종은 종양세포가 심근사이에 치밀하게 침윤되어 매우 불규칙한 구조를 보였으며, 이것으로 인해 심근의 정상구조는 소실되었다. 부신에 전이한 기관지-폐포암종은 속상대에 경계가 명확한 원형으로 나타났으며 주위의 실질조직은 종양조직에 의해 압박되었다(Fig 11).

3) 혈액림프계(hematopoietic/lymphoid system) : 양성종양으로 림프절에 혈관종이 12% 발생하였고 악성종양으로 골수에 과립구성 백혈병(granulocytic leukemia)이 18%, 림프세망계에 림프육종(lymphosarcoma), 조직구육종(histiocytic sarcoma), 단핵구성 백혈병(mononuclear cell leukemia)이 각각 35%, 24% 및 12% 발생하였다(Table 3). 악성종양의 경우는 전례에서 거의 대부분의 실질장기에서 종양세포가 관찰되었다.

부검시 림프절에 혈관종이 형성된 경우에는 림프절이 $1\times0.5\text{cm}$ 크기로 종대되었으며 암적색을 띠었다. 과립구성 백혈병은 비장이 종대($1\times3\sim4\text{cm}$)되고 암적색을 띠었으며, 간장은 약간 종대되고 연녹색의 반점이 산재해 있었으며 국소림프절의 종대도 관찰되었다.

림프육종은 체표림프절이 직경 3~5mm 크기로 종대되고 옅은 적갈색을 띠며 견고하였다. 비장은 암적색을

띠고 $1\sim2\times3\sim7\text{cm}$ 크기로 종대되었으며 흉선, 간장 및 신장도 종대되었고 신장은 연주황색을 나타내었다.

조직구육종은 림프절이 유백색을 띠고 종대되었으며 간장은 창백한 갈색을 띠고 표면에 암적색 반점이 산재해 있었다. 비장은 $1\times3\text{cm}$ 크기로 종대되고 표면은 불규칙하였으며 직경 5mm 정도의 회백색 물질이 부착되어 있는 경우도 있었다.

단핵구성 백혈병은 비장이 $1\sim1.5\times1.5\sim4\text{cm}$ 크기로 종대되었으며 절은 암적색을 띠었다. 림프절은 직경 3mm 정도의 크기로 옅은 적갈색을 띠었으며 흉선은 $1.5\times1.5\text{cm}$ 크기로 종대되고 적갈색을 띠었으며 경도는 유약하였다. 간장은 암적색을 띠고 표면은 불규칙한 망상무늬를 형성하였으며 광택을 나타내었고 정상조직경도보다 견고하였다.

병리조직학적 관찰에서 림프절의 혈관종은 다량의 혈관증식 및 적혈구 침윤으로 정상구조를 알아보기 어려웠으며(Fig 25, 26), 림프절내의 림프구는 소실되었고 혈관내피세포의 증식을 관찰할 수 있었다.

골수의 과립구성 백혈병은 미성숙과립구계(granulocytic series)세포가 골수내에서 많이 관찰되었으며 성숙과립구는 드물게 나타났다. 종양세포는 핵이 크고 다수의 분엽을 형성하였으며 세포질은 호산성으로 풍부하였다. 거핵세포(megakaryocyte)도 다수 관찰되었다(Fig 27, 28).

림프육종은 림프절에서 종양세포들이 치밀하게 증식하여 정상 림프구조가 소실되었다(Fig 29). 종양세포의 핵은 원형 또는 난원형으로 크고 세포질은 풍부하였으며 세포의 경계는 불명확하였다(Fig 30). 유사분열상도 가끔 관찰되었으며, 대식구도 종양세포들 사이에서 관찰되었다. 신장에서도 종양세포들이 정상조직 주위에 치밀하게 침윤되어 정상조직이 소실되고 종양조직으로 대치되어 있었다(Fig 31).

조직구육종은 림프절에서 종양세포들이 치밀하게 증식하여 정상 림프구조가 소실되었다. 종양세포의 핵은 원형 또는 난원형으로 크고 옅은 염색상을 나타내었으며, 세포질은 옅은 호산성으로 적었고 경계가 불명확하였다. 종양세포는 매우 다양한 형태와 크기를 나타내었으며 유사분열상은 한 시야(400배)에서 7~8개 정도 관찰되었다. 비장에서는 종양세포의 침윤으로 정상구조는 완전히 소실되었다. 간장에서는 종양세포들이 혈관을 중심으로 소결절양 구조를 형성하거나 심한 경우 동양혈관내에 치밀하게 침윤되어 정상구조를 파괴하였다. 신장에서는 혈관주위에 밀집되어 침윤되었으며 세뇨관 사이에서도 관찰되었다.

단핵구성 백혈병은 비장에서는 종양세포가 혈관을 중

심으로 치밀하게 종식되어 정상비장구조를 파괴하였으며(Fig 32), PALS(periarteriolar lymphoid sheaths)에는 림프구가 고갈되었고, 적수의 혈관주위에 종양세포와 함께 교원섬유성 간질이 풍부하게 관찰되었다. 종양세포의 핵은 짙은 호염기성으로 크고 세포질은 호산성으로 과립상을 나타내었다. 간장에서는 혈관주위로 종양세포의 침윤이 나타났으며, 동양혈관도 다량의 종양세포 침윤으로 확장되어 매우 불규칙한 구조를 나타내었다(Fig 33). 폐장에서는 주로 혈관주위에 치밀하게 침윤되었으며 폐포와 혈관내부에서도 종양세포들이 일부 관찰되었다.

4) 외피계(integumentary system) : 양성종양으로 유두종(papilloma), 섬유종(fibroma) 및 혈관종(hemangioma)이 각각 1례씩 발생하였으며 악성종양으로 조직구육종, 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma)이 각각 1례씩 발생하였다(Table 3).

부검시 유두종은 항문주위 피부에 외부로 돌출한 직경 0.5cm의 단단하고 표면이 불규칙한 원형 결절로 나타났고 색조는 적갈색이었으며, 흑색 가피가 부분적으로 형성되었다. 섬유종은 요배측 피부에 직경 0.3cm의 단단한 회백색의 원형 돌기로 그리고 혈관종은 꼬리에 암적색의 소결절로 나타났다.

조직구육종은 하복부에 0.6×1cm 크기의 연녹색 결절이 관찰되었으며, 하악림프절(0.8×0.8cm)과 액와임파절(0.3×0.3cm)이 종대되고 표면에 암적색 반점이 산재해 있었다. 악성 섬유성 조직구종은 비장이 1×3cm 크기로 종대되고 암적색을 띠었으며, 체표림프절은 직경 2~6mm정도 종대되었다.

병리조직학적 관찰에서 유두종은 의장성 성장(exophytic growth)의 소견을 보였으며 편평상피가 수층으로 종식하였고 표면은 각화질로 덮여 있었으며 부분적으로 상피세포가 피사되기도 하였다(Fig 45). 간질조직은 주로 교원섬유로 구성되어 있었으며 혈관이 풍부하게 분포하였다(Fig 44).

섬유종은 방추형 종양세포가 종식하고 간질조직에 교원섬유가 풍부하게 존재하여 interlacing bundle을 형성하였다. 종양세포의 핵은 뾰족하고 납작한 방추형이며 세포질은 풍부하고 호산성이며 경계는 불명하였고 유사분열상 및 세포의 이형성은 관찰되지 않았다. 혈관종에서는 적혈구가 피하조직에 다량 침착되어 정상구조가 소실되었으며 매우 불규칙한 구조를 형성하였다(Fig 46).

조직구육종은 피하에 종양세포들이 밀집되어 있었다(Fig 36). 종양세포는 난원형 또는 원형의 큰 핵을 가지며 세포질이 적고 얇은 호염기성을 띠었으며 경계가 불

명하였다(Fig 37). 또한 비장에서도 치밀하게 종식된 종양세포에 의해 정상구조가 소실되었으며 신장에서는 세뇨관 사이에 침윤된 종양세포들이 관찰되었다. 간장에서는 종양세포들이 혈관을 중심으로 치밀하게 종식되었으며 동양혈관 사이에도 나타났다. 시신경 주위의 결합조직에서도 다량 침윤된 종양세포를 관찰할 수 있었다(Fig 38).

악성 섬유성 조직구종은 종양조직이 불규칙한 배열상을 보였으며 일부에서 피사와 염증소견도 나타났다(Fig 34). 종양조직에서는 방추형 세포들과 함께 핵이 원형 또는 난원형으로 크고 세포질이 적은 경계가 불명한 조직구양 세포들이 나타났으며 다핵거세포(multinucleated giant cell)도 관찰되었다(Fig 35). 림프절은 종양조직으로 내치되어 정상구조를 소실하였으며 폐장과 혀장에는 종양세포들이 혈관주위로 밀집되어 침윤되어 있었다.

5) 생식기계(reproductive system) : 생식기계 종양은 암컷에서만 발생하였다. 자궁에 양성종양으로 평활근종(leiomyoma)이 2례, 악성종양인 선암종(adenocarcinoma)과 자궁내막 간질육종(endometrial stromal sarcoma)이 각각 1례씩 관찰되었다(Table 3).

부검시 선암종을 가진 자궁은 6×1×1cm 크기로 종대되었으며 내부는 회백색 연질의 물질로 채워져 있었다. 자궁내막 간질육종은 자궁경에서 좌우 자궁각에 걸쳐 2.5×2.5cm 크기로 종대되었으며 내부는 암적색의 유연한 물질로 채워져 있었다. 평활근종에서는 육안적 소견이 관찰되지 않았다.

병리조직학적 관찰에서 평활근종은 자궁의 근총에 경계가 비교적 명확하게 나타났으며 간질조직은 교원섬유가 풍부하게 분포되어 있었고 불규칙한 배열상을 나타내었다(Fig 19). 종양세포의 핵은 끝이 둥근 길쭉한 난원형이고 세포질은 얇은 호산성으로 경계가 불명하였으며 잘 분화된 평활근세포와 유사하였다(Fig 20).

선암종은 상피조직이 수층으로 배열된 다양한 크기와 형태의 선구조가 형성되어 있었으며 근총과 장막총까지 침입하였다(Fig 21). 선의 내강은 불규칙하였으며 염증세포들이 관찰되었다. 종양세포는 얇은 염색상을 나타내는 원형 또는 난원형의 커다란 핵과 호산성의 풍부한 세포질을 가진 원주형 세포들로 구성되어 있었으며, 세포의 다형태성과 이형성 변화가 관찰되었고 유사분열상도 일부 나타났다(Fig 22).

자궁내막 간질육종은 종양조직이 돌출하여 대부분의 자궁내강을 폐쇄하였으며 종양조직의 내강에 접한 변연은 입방상피로 덮혀 있었다. 일부에서는 피사가 관찰되었고 혈관과 교원섬유는 아주 드물게 분포하였다(Fig 23). 종양세포는 짙은 염색성을 띠는 난원형 또는 길쭉

한 형태의 핵과 호산성의 풍부한 세포질을 가진 방추형 세포로 불규칙한 배열상을 나타내었다(Fig 24).

6) 비뇨기계(urinary system) : 신장에 세뇨관 세포 선종(tubular cell adenoma)이 1례 그리고 방광에 이행상피암종(transitional cell carcinoma)이 1례 발생하였다(Table 3).

부검시 특이한 육안적 소견은 관찰되지 않았다.

병리조직학적 관찰에서 신장의 세뇨관 세포 선종은 피질부에 작고 명확한 경계를 보였으며 정상실질조직은 암박되어 있었다(Fig 12). 세뇨관의 정상구조는 소실되었으며 종양조직은 부분적으로 선구조를 형성하기도 하였으나 명확하지 않았고 전체적으로 치밀한 구조를 형성하였다. 종양세포는 원형 또는 난원형의 커다란 핵과 얇은 호산성 세포질을 가졌고 형태는 균일하게 나타났다.

방광의 이행상피암종은 상피세포가 여러층으로 증식하였으며 근육층에 침입하여 종양세포집락을 형성하였다(Fig 13). 종양세포의 핵은 원형 또는 난원형으로 질은 염색성을 띠었으며 크기는 다양하였고 세포질은 빈약하고 질은 호산성을 띠었으며 경계는 불명하였다(Fig 14). 유사분열상은 한 시야(200배)에서 10~20개 정도 관찰되었다.

7) 내분비계(endocrine system) : 뇌하수체에 선종이 1례 그리고 부신에 피질선종(cortical adenoma)이 1례 발생하였다. 부검시 우측 부신의 종대($0.8 \times 0.8\text{cm}$)가 관찰되었으며 뇌하수체에는 특이 소견이 없었다.

병리조직학적 관찰에서 부신의 피질선종은 피질부에 형성되었고 경계가 명확하였으며 주위의 실질조직은 종양조직에 의해 암박되었다. 종양조직내의 속상대삭(fasciculata cord)은 정상구조가 소실되었고 종양세포가 불규칙하게 나열되어 있었다(Fig 15). 종양세포의 핵은 원형 또는 난원형으로 세포의 중앙에 위치하고 있었으며 세포질은 호산성으로 풍부하였다(Fig 16).

뇌하수체의 선종은 전엽에 형성되었으며 형태는 원형으로 경계가 명료하였고, 주위의 정상조직은 종양조직에 의해 암박되어 조금 밀리거나 변형되어 나타났다(Fig 17). 종양세포의 핵은 정상세포와 크기, 형태 및 염색상이 유사하였고, 세포질은 질은 호산성으로 정상세포보다 풍부하였으며, 균질하게 배열되어 있었다(Fig 18). 국소적으로 충혈소견도 관찰되었다.

8) 기타 : 골격근에 횡문근육종(rhabdomyosarcoma)이 1례 발생하여 피부에 전이하였다. 그리고 말초신경에는 악성신경초종(malignant schwannoma)이 1례 발생하여 폐장과 간장에 전이하였으며 하더리안선에는 선종이 1례 관찰되었다.

부검시 골격근의 횡문근육종은 좌측 전지를 포함하는 큰 결절($3 \times 4\text{cm}$)이 관찰되었고 결절 표면 피부에는 암홍색의 가폐가 형성되어 있었으며 경도는 단단하였으며 할단면은 유백색으로 균질하고 평활하였다.

말초신경의 악성신경초종은 좌측 하복부 피하에서 후지에 이르는 큰 결절($3 \times 3\text{cm}$)로 경도는 단단하였으며 할단면은 군데 군데 회갈색조를 띠었고 평활하였다. 또한 악성신경초종이 관찰된 마우스의 간장에서는 회백색 결절($0.8 \times 0.8 \times 0.8\text{cm}$)이 산재해 있었고, 폐장에서도 회백색의 결절($0.2 \times 0.2\text{cm}$)이 관찰되었다. 하더리안선의 선종에서는 직경 0.6cm 크기의 유백색 결절이 관찰되었으며 경도는 단단하였다.

병리조직학적 관찰에서 골격근의 횡문근육종은 매우 불규칙한 배열상을 보였다(Fig 39). 종양세포는 길쭉하고 끝이 둥근 핵과 빈약한 세포질을 가진 방추형세포들로 세포의 이형성이 심하였고 유사분열상이 많은 종양세포에서 관찰되었다(Fig 40). 괴사부위도 부분적으로 나타났으며 주변부에는 염증세포침윤이 인정되었다.

말초신경의 악성신경초종은 골격근 사이에 크기가 다양하고 원형으로 경계가 명확하게 나타났으며(Fig 41), 대부분 분화정도가 낮아 정상 신경조직구조를 찾아보기 어려웠으나 부분적으로 정상 신경구조의 다발모양을 닮은 구조가 관찰되었다. 종양조직의 성장양상은 Antoni type A pattern을 나타내었으며, 종양조직은 길쭉한 핵과 세포질이 거의 없는 방추형 세포들로 구성되어 있고 세포의 경계는 불명하였으며 크기는 다양하였다(Fig 42). 간장으로 전이한 종양조직은 간장의 정상 조직구조를 파괴하였으며 주위의 실질조직을 암박하였고 이와 대비한 경계를 이루었다(Fig 43). 폐장에서도 전이한 종양조직이 정상 폐포구조를 파괴하였으며 주위의 실질조직을 암박하였고 이와 명백한 경계를 이루었다.

하더리안선의 선종은 유두상 종식상을 나타내고 불규칙한 선구조를 형성하였으며 선구조내에는 유두상 구조의 일부가 관찰되었다(Fig 47). 종양조직의 선구조는 단층 또는 중층의 입방상피세포로 구성되어 있었으며, 세포의 핵은 원형으로 크고, 세포질은 풍부하였으며 호산성 염색상을 띠었다(Fig 48).

고 찰

ICR 마우스의 자연발생종양은 Kanasawa와 Schroeder¹⁶가 마우스의 전 생애를 통하여 비소, 게르마늄, 주석 등 중금속이 종양발생에 미치는 영향에 대해 연구하면서 그중 대조군에서의 종양발생율이 16.3%~26.8%임을 보고한 바 있고, Percy와 Jonas²⁰는 수컷 436마리, 암컷 564마리의 마우스를 6개군으로 나누어 20개월동안

연령에 따른 자연발생종양을 연구하여 수컷 10.6%와 암컷 19.9%의 발생율을 보고하였으며, 그후 Sher³⁰는 수컷 1,076마리와 암컷 1,404마리의 마우스에서 종양발생율이 시험군에 따라 7.6%~64%로 다양하다고 보고한 바 있으며 본 시험성적은 이러한 성적과 비교할 때 발생율이 높은 편에 속하였다. 또한 Homburger et al¹⁵은 수컷 99마리와 암컷 102마리의 마우스를 이용한 24개 월간의 시험에서 수컷 54%와 암컷 75%의 종양발생율을 보고하였으며 그중 2종이상의 종양발생을 보인 동물은 수컷이 14%, 암컷이 21%로서 본 시험성적과 비교할 때 다소 높은 발생율을 보였다. 반면 Maita et al¹⁷은 5년 간 11회에 걸쳐 24개월 만성 발암성시험에 이용된 대조군의 마우스 수컷 890마리에서 978종(109.8%)과 암컷 891마리에서 922종(103.6%)의 자연발생종양을 보고한 바 있어 본 시험결과와 현저한 차이를 보였다. 한편 국내에서 김 등⁴⁶이 일반사육환경에서 사육된 3~15개월령 ICR 마우스 640마리에서 7.1%의 종양발생율을 보고한 바 있는데 본 시험결과와 비교할 때 현저하게 낮은 발생율이었다. 이것은 김 등⁴⁶이 사용한 마우스의 연령이 비교적 낮고 연령분포가 넓은데 그 원인이 있는 것으로 사료된다.

마우스에서 자연발생종양 연구에 공시된 동물수를 보면 Hestone et al³¹은 100마리의 C₃H 마우스를, Tarone et al³⁹은 54마리의 B₆C₃Fl 마우스를 그리고 Smith et al³³은 계통별로 17~95마리를 공시하여 연구한 바 있으며, 이외에도 적게는 몇십마리에서 많게는 수천마리까지 다양한 수의 마우스를 이용한 연구보고가 있었다.⁴⁴ 본 시험에 공시한 실험동물의 수는 다소 적으나 모집단의 종양발생경향을 제시하기에는 부족하지 않다고 생각된다.

폐사율에 관해서 Homburger et al¹⁵는 50%의 폐사율을 나타낸 연령이 수컷 16개월, 암컷 18개월이라고 하였으며, Maita et al¹⁷는 18개월령의 폐사율이 수컷 32.6%, 암컷 28.6%라고 하여 공통적으로 수컷의 폐사율이 암컷보다 높았으며 본 시험결과도 이와 유사하였다. 공시동물의 폐사원인은 명확히 밝히기 어려우며 이를 위해서는 좀더 연구가 필요하다고 생각된다. 연령별 종양발생빈도는 연령이 높을 수록 증가하는 경향을 보여 Eaton et al⁶, Homburger et al¹⁵, Maita et al¹⁷ 및 Percy 와 Jonas²⁰의 보고와 유사하였으며 특히 Eaton et al⁶은 암컷이 수컷보다 낮은 연령에서 종양발생이 많이 나타난다고 보고한 바 있으나 본 시험과는 다소 차이가 있었다.

성별 종양발생 빈도는 수컷이 28마리(56%) 그리고 암컷이 23마리(46%)에서 종양이 발생하여 수컷의 발생

율이 높았다. 그러나 종양발생 부위별로 보면 혈액림프계 및 생식기계에서는 암컷이 높게 나타났다. 성별 종양발생율은 Percy와 Jonas²⁰, Homburger et al¹⁵ 및 Eaton et al⁶은 암컷의 종양발생율이 높음을 보고하였으며, Maita et al¹⁷은 수컷의 종양발생이 다소 높게 나타난다고 보고한 바 있으나 ICR마우스에서 성이 종양발생에 미치는 요인이나 기전에 관해서는 확실히 구명된 바 없다. 그러나 Percy와 Jonas²⁰는 림프세망계의 자연발생종양은 수컷보다 암컷에서 많이 발생하여 성의 차이가 있다고 하였으며, Dunn⁴도 대부분의 마우스에서 림프세망계종양은 수컷보다 암컷의 발생율이 높다고 보고한 바 있다. 또한 Gardner et al¹⁰은 마우스에서 림프세망계종양 발생이 estrogenic hormones투여로 증가하며 반대로 testosterone propionate에 의해 감소한다고 하여 호르몬에 의한 종양발생율의 차이를 언급한 바 있다. 그러나 본 시험에서 암컷의 혈액림프계종양이 높게 발생한 결과에 대한 요인분석은 어려우며 이와 관련된 자료를 얻기 위해서는 추가시험이 요망된다.

장기별 종양발생빈도는 Homburger et al¹⁵이 수컷의 경우 폐장에서 24%, 혈액림프계에서 17%, 암컷의 경우 혈액림프계에서 31%, 폐장에서 31%가 관찰되었다고 하였고, Maita et al¹⁷은 수컷의 경우 간장에서 35.5%, 폐장에서 33.4%, 암컷의 경우 혈액림프계에서 28.5%, 폐장에서 26.6%라고 하였다. 또한 Eaton et al⁶은 폐장에서 23.1%, 혈액림프계에서 20%, 유선에서 14%라고 보고하였고, Percy와 Jonas²⁰는 혈액림프계에서 7.6%, 유선에서 4.2%였다고 보고한 바 있다. 이들 선인들의 보고와 본 시험의 결과를 비교해 볼 때 다발종양의 종류에서 서로 유사성을 나타내었으며, ICR 마우스는 공통적으로 혈액림프계 및 폐장에서 자연발생종양이 높게 나타남을 알 수 있었다. 한편 국내에서는 김 등⁴⁶이 폐장종양(2.5%), 유선종양(2.0%), 골수성백혈병(1.9%) 및 형질세포종양(0.6%)의 자연발생종양을 보고한 바 있으며, 본 시험결과와는 많은 차이가 있었다.

소화기계의 자연발생종양에 대해 Homburger et al¹⁵은 수컷이 7%, 암컷이 1% 그리고 Maita 등¹⁷은 수컷이 35.5%, 암컷이 6.1%로 수컷에서 발생빈도가 높았고, 장기별로는 간장에서 높았으며, 다른 소화기계는 종양발생율이 낮다고 보고한 바 있어 본 시험성적(Table 3)과 일치하였다. 호흡기계의 자연발생종양에 대해서는 Homburger et al¹⁵은 수컷이 24%, 암컷이 31% 그리고 Maita 등¹⁷은 수컷이 33.4%, 암컷이 26.6%의 발생율을 보고하였으며, Eatone et al⁶과 Percy와 Jonas²⁰는 암수 합하여 각각 23.1%와 1.9%의 발생율을 보고한 바 있다. 호흡기계의 종양은 본 시험에서 얻어진 결과(Ta-

ble 3)와 선인들의 결과는 발생율에 다소 차이가 있었으나 전체 종양중 호흡기계종양이 차지하는 비율은 유사하였다. 국내에서는 이 등⁴⁹이 일반적 사육환경에서 사육된 434마리의 ICR 마우스에서 3.7%, 김 등⁴⁶은 640마리의 마우스에서 2.5%의 발생율을 보고한 바 있으며, 본 시험결과(Table 3)와 비교할 때 현저히 낮은 발생율이었다.

혈액림프계의 자연발생종양은 Homburger et al¹⁵은 수컷이 17%, 암컷이 31% 그리고 Maita et al¹⁷은 수컷이 8.8%, 암컷이 22%라고 보고하여 본 결과(Table 3)와 발생율은 유사하였으나 림프종(20%), 혈관육종(hemangiosarcoma), 악성비만세포종(malignant mastocytoma), 흉선종(thymoma), 골종(osteoma) 등 다양한 유형의 종양을 관찰한 Maita et al¹⁷의 보고와 발생종양의 종류에서 차이가 있었다. 또한 Percy와 Jonas²⁰는 7.4%의 낮은 발생율을 보고한 바 있으나 전체 종양중 림프세망계종양이 차지하는 비율은 본 결과와 유사하였다. 그러나 국내에서 김 등⁴⁶은 골수성백혈병 1.9%와 형질세포종양 0.6%를 보고하여 본 시험의 결과(Table 3)와 비교할 때 현저히 낮은 발생율이었으며 종양의 종류에서도 차이가 인정되었다.

외괴계의 자연발생종양은 수컷이 6%, 암컷이 4%로 비교적 낮은 발생율을 보였다(Table 3). 이는 Maita et al¹⁶이 수컷에서 4%, 암컷에서 5.6%의 발생율을 보고한 성적과 유사하며, 마우스의 외괴계 자연발생종양은 비교적 발생율이 낮다고 한 선인들의 견해와 같았다.³⁴
40 생식기계의 자연발생종양은 4%로 Maita et al¹⁷이 보고한 4.5%와 유사하였으나 Homburger et al¹⁵이 보고한 0.9%보다는 다소 높았다. 장기별로 고려해 볼 때 본 시험에서는 전 예가 자궁종양이었고, Maita et al¹⁷은 78%, Homburger et al¹⁵은 67%가 자궁종양이었다고 보고한 바 있어 생식기계에서 자궁종양의 발생율이 높게 나타남을 알 수 있었다.

마우스의 비뇨기계 및 내분비계의 자연발생종양은 발생율이 낮은 것으로 알려져 있으며^{34, 40}, 비뇨기계에서 Homburger et al¹⁵은 0.2% 그리고 Maita et al¹⁷은 수컷이 0.7%, 암컷이 0.2%였다고 보고한 바 있고, 내분비계에서는 Maita et al¹⁷이 5.1%, Homburger et al¹⁵은 0.4%의 종양발생율을 보고한 바 있어 본 시험에서 얻어진 결과(Table 3)와 유사하였다. 하더리안선의 종양발생율은 Homburger et al¹⁵이 8.9%와 Maita et al¹⁷이 수컷에서 10.7%, 암컷에서 7.1%라고 보고하였으나 본 시험에서는 1례만 관찰되어 현저한 차이가 인정되었다. 또한 암컷의 유선종양발생율이 Homburger et al¹⁵은

7%, Maita et al¹⁷은 7.3%, Eaton et al⁶은 14%, Percy와 Jonas²⁰은 4.2%였다고 보고하였으며 또한 국내에서 김 등⁴⁶이 2.0%의 발생율을 보고한 바 있으나 본 시험에서는 1례도 관찰되지 않아 많은 차이를 보였다. 이외에도 Maita et al¹⁷은 본 시험에서 관찰되지 않은 수컷의 생식기계(2.1%), 간장이외의 소화기계(2%)의 종양발생을 보고한 바 있어 다소 차이가 있었다.

종양의 발생율에 영향을 미치는 요인으로 Tannenbaum^{37, 38}이 사료중의 열량과 단백질의 영향을, Chan et al³이 지방의 영향을, Vesselinovitch et al⁴¹은 연령, 성별, 계통에 따른 발암성의 차이를 보고한 바 있으며 이외에도 생리적 상태, 사료, 사육환경, 유전적 요인, 시험기간, 호르몬, 감염상태 등 여러 요인에 따라 발생율이 다르게 나타난다고 알려져 있기 때문에^{7, 11, 12, 14-16, 20, 27, 39, 40, 44} 시험요건에 따라 연구자들간의 자연발생종양의 발생율 차이는 있을 수 있다고 사료되나 본 시험조건에서 사육된 Ktc:ICR마우스의 자연발생종양의 발생율을 더욱 명확히 구명하기 위해서는 보다 많은 동물을 대상으로 한 추가적인 시험이 요구된다.

결 론

Barrier system에서 사육중인 SPF Ktc:ICR 마우스 100마리(암수 각 50마리)에 대해 18개월간 자연발생종양의 발생율, 종류 및 병리조직학적 특성에 대해 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 100마리중 51마리(51%)에서 자연발생종양이 관찰되었다. 성별로는 수컷이 28마리(28%), 암컷이 23마리(23%)로서 수컷이 다소 높은 발생율을 보였으며 연령별로는 연령이 높아질수록 종양발생 빈도가 높고 장기별 분포도 넓게 나타났다.
2. 원발성종양은 모두 59례(59%)가 관찰되었고 그 중 양성종양이 30례(50.8%) 악성종양이 29례(49.2%)였으며, 속발성종양은 20례였다.
3. 장기별 종양발생 빈도는 수컷에서는 간장(18%), 혈액림프계(16%) 및 폐장(14%)이 높았으며 암컷에서는 혈액림프계(18%), 폐장(12%), 간장(8%) 및 자궁(8%)이 높게 나타났다.
4. 골격근의 횡문근육종, 말초신경의 악성신경초종, 하더리안선의 선종, 뇌하수체의 선종, 부신의 피질선종, 신장의 세뇨관세포선종 및 방광의 이행상피암종은 각각 1례(1.0% 이하)씩 관찰되어 낮은 발생율을 보았다.

Legends for figures

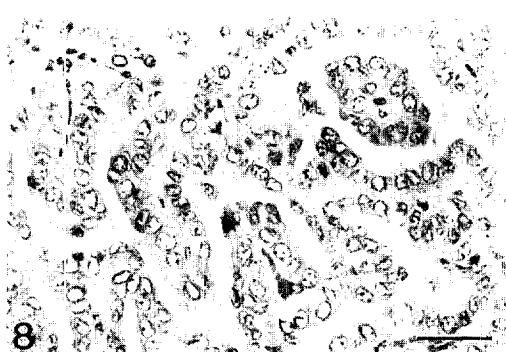
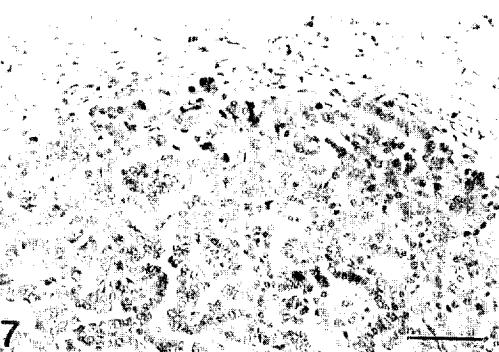
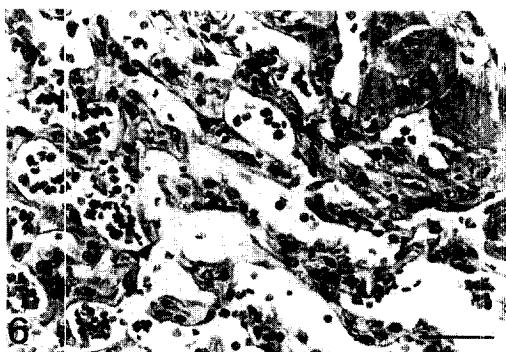
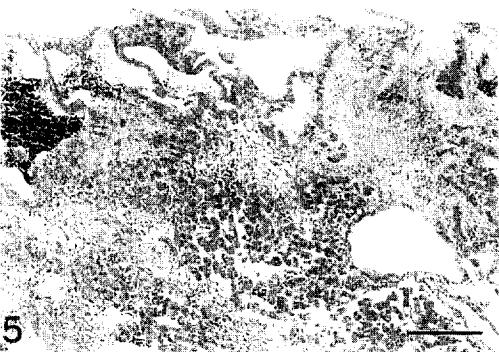
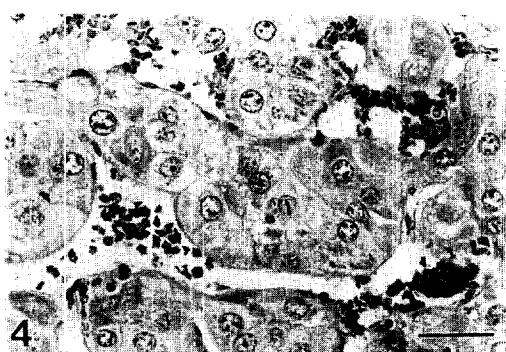
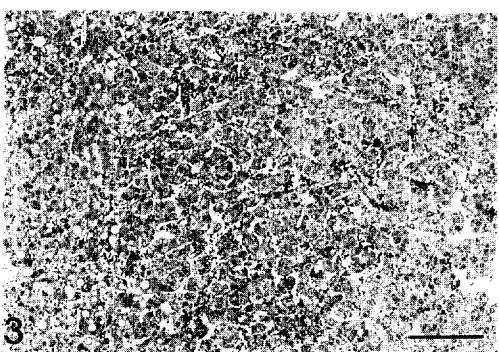
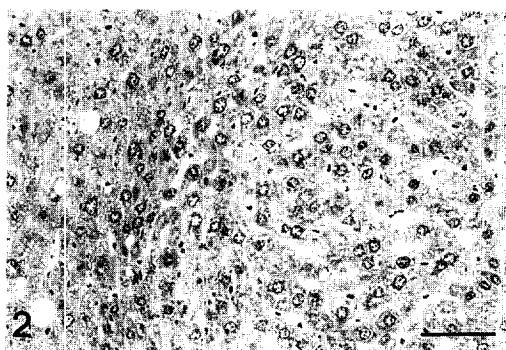
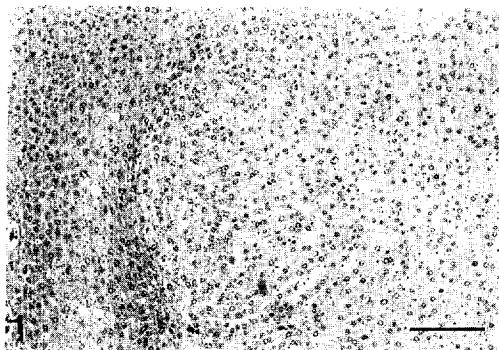
- Fig 1.** Liver, 19 months old ; Hepatocellular adenoma compressing the surrounding parenchyma. H-E, Bar=190 μ m.
- Fig 2.** Liver, 19 months old ; Hepatocellular adenoma. Note irregular hepatic cords. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 3.** Liver, 19 months old ; Hepatocellular carcinoma with trabecular structures. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 4.** Liver, 19 months old ; Hepatocellular carcinoma composed of thick irregular cords separated by sinusoids. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 5.** Liver, 19 months old ; Hemangioma consisting of vascular spaces. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 6.** Liver, 19 months old ; Hemangioma composed of numerous spaces lined by thin neoplastic epithelial cells and filled mainly with red blood cells. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 7.** Lung, 19 months old ; Bronchiolar-alveolar adenoma compressing the surrounding parenchyma. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 8.** Lung, 19 months old ; Bronchiolar-alveolar adenoma with papillary structures. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 9.** Lung, 19 months old ; Bronchiolar-alveolar carcinoma with papillary structures. Some neoplastic cells invade the surrounding parenchyma(arrow). H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 10.** Lung, 19 months old ; Bronchiolar-alveolar carcinoma. Note cellular pleomorphism and anaplastic cells (arrow). H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 11.** Adrenal gland, 19 months old ; Bronchiolar-alveolar carcinoma metastasized to the adrenal gland. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 12.** Kidney, 14 months old ; Tubular cell adenoma consisting of solid sheet of neoplastic cells. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 13.** Urinary bladder, 14 months old ; Transitional cell carcinoma invading the muscle layer. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 14.** Urinary bladder, 14 months old ; Transitional cell carcinoma. Note cellular pleomorphism and mitotic figures. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 15.** Adrenal gland, 19 months old ; Cortical adenoma compressing the surrounding parenchyma. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 16.** Adrenal gland, 19 months old ; Cortical adenoma composed of small uniform cells. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 17.** Pituitary gland 19 months old ; Adenoma of the pars distalis. Note the well-demarcated solid neoplastic tissue. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 18.** Pituitary gland, 19 months old ; Adenoma. Note uniform cells with abundant cytoplasm. H-E, Bar=35 μ m.
- Fig 19.** Uterus, 19 months old ; Leiomyoma arising from the myometrium. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 20.** Uterus, 19 months old ; Leiomyoma showing well differentiated smooth muscle cells arranged in interweaving bundles. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 21.** Uterus, 19 months old ; Adenocarcinoma with a glandular pattern of growth. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 22.** Uterus, 19 months old ; Adenocarcinoma. Epithelial cells appear pleiomorphic and show marked atypia. H-E, Bar=70 μ m.
- Fig 23.** Uterus, 17 months old ; Endometrial stromal sarcoma. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 24.** Uterus, 17 months old ; Endometrial stromal sarcoma composed of spindle cells with elongated nuclei. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 25.** Lymph node, 19 months old ; Hemangioma. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 26.** Lymph node, 19 months old ; Hemangioma composed of numerous spaces mainly filled with red blood cells. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 27.** Bone marrow, 19 months old ; Granulocytic leukemia. H-E, Bar=155 μ m.
- Fig 28.** Bone marrow, 19 months old ; Granulocytic leukemia. Note large numbers of immature granulocytes. H-E, Bar=60 μ m.
- Fig 29.** Lymph node, 19 months old ; Lymphosarcoma. Note uniform proliferation of lymphoblastic cells. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 30.** Lymph node, 19 months old ; Lymphosarcoma showing neoplastic cells with abundant cytoplasm. H-E, Bar=35 μ m.
- Fig 31.** Kidney, 19 months old ; Lymphosarcoma. Neoplastic cells compress and invade the normal structure. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 32.** Spleen, 17 months old ; Mononuclear cell leukemia showing infiltration of the red pulp with neoplastic cells and atrophy of the PALS. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 33.** Liver, 17 months old ; Mononuclear cell leukemia showing the sinusoid and blood vessels filled with neo-

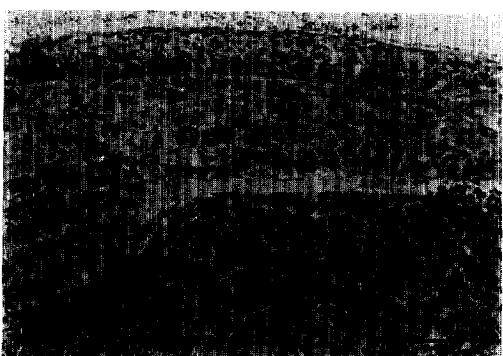
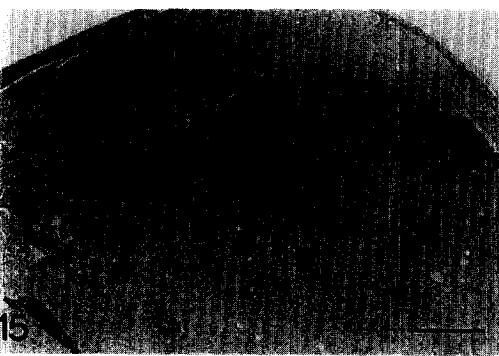
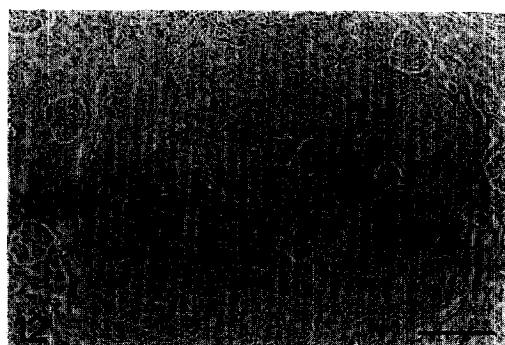
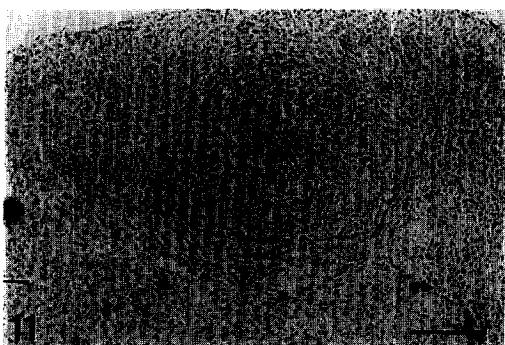
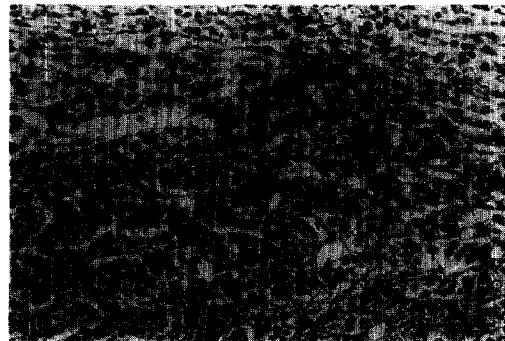
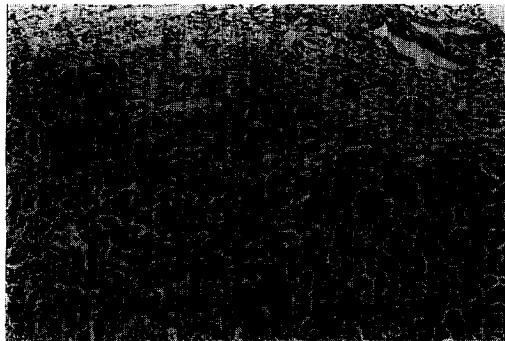
plastic cells. H-E, Bar=155 μ m.

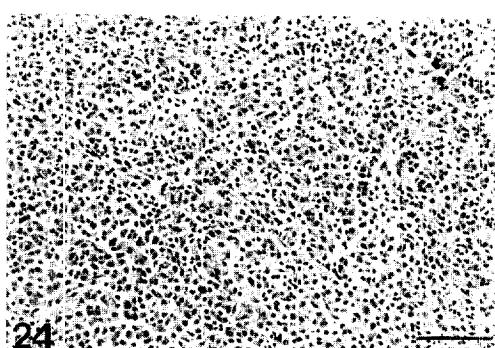
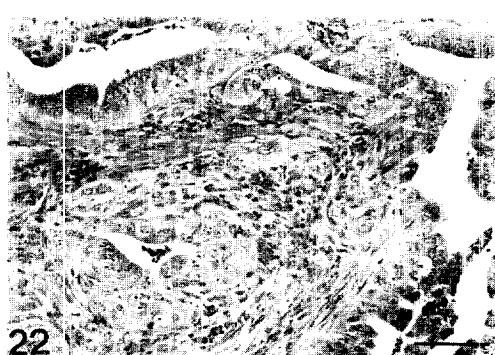
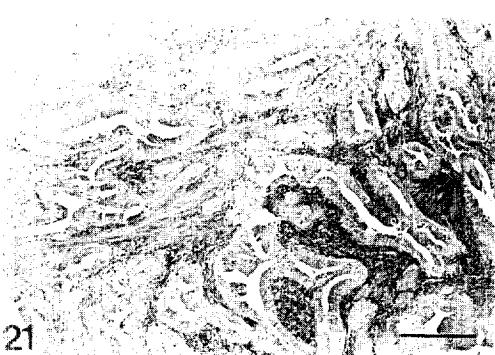
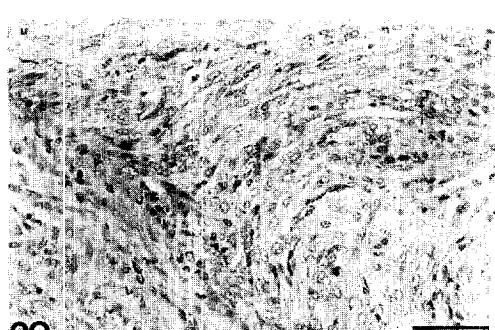
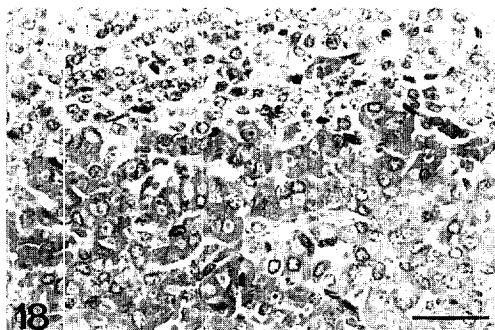
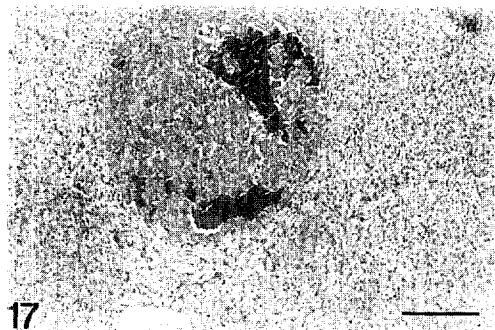
- Fig 34.** Subcutis, 19 months old ; Malignant fibrous histiocytoma showing scattered bundles of spindle cells. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 35.** Subcutis, 19 months old ; Malignant fibrous histiocytoma showing histiocytes and multinucleated giant cells(arrow). H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 36.** Subcutis, 12 months old ; Histiocytic sarcoma. Neoplastic cells compress and invade the normal structures. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 37.** Subcutis, 17 months old ; Histiocytic sarcoma showing pleomorphic histiocytic cells with abundant cytoplasm. H-E, Bar=35 μ m.
- Fig 38.** Optic nerve, 17 months old ; Histiocytic sarcoma. Neoplastic cells invade the connective tissue around the nerve(N). H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 39.** Skeletal muscle, 17 months old ; Rhabdomyosarcoma. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 40.** Skeletal muscle, 17 months old ; Rhabdomyosarcoma showing pleomorphic neoplastic muscle cells. H-E, Bar=35 μ m.
- Fig 41.** Peripheral nerve, 14 months old ; Malignant schwannoma. Note neoplastic nodules between muscle bundles (M). H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 42.** Peripheral nerve, 14 months old ; Malignant schwannoma. Note the poorly formed bundles of spindle cells with elongated nuclei. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 43.** Liver, 14 months old ; Malignant schwannoma. Neoplastic nodules compressing the surrounding parenchyma. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 44.** Skin, 19 months old ; Papilloma. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 45.** Skin, 19 months old ; Papilloma showing acanthosis and hyperkeratosis. K=Keratin. H-E, Bar=180 μ m.
- Fig 46.** Tail, 17 months old ; Hemangioma of tail consisting of vascular spaces mainly filled with red blood cells. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 47.** Harderian gland, 19 months old ; Adenoma showing a papillary growth pattern. The glands are filled with the papillary neoplastic tissues. H-E, Bar=350 μ m.
- Fig 48.** Harderian gland, 19 months old ; Adenoma shows papillary projections lined by prominent columnar epithelial cells. H-E, Bar=180 μ m.

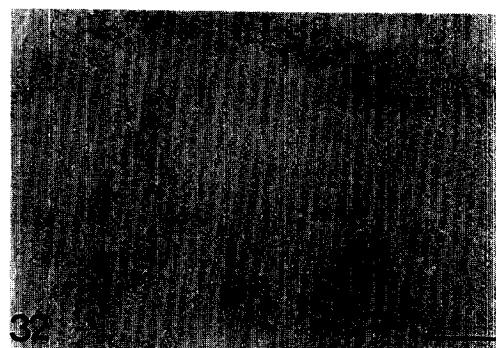
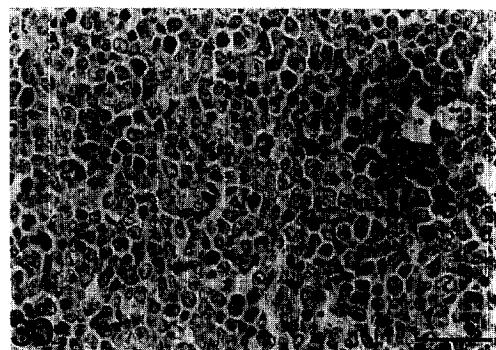
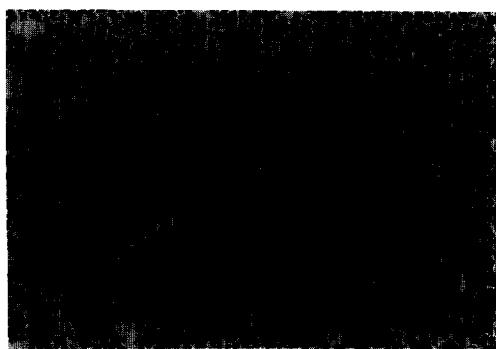
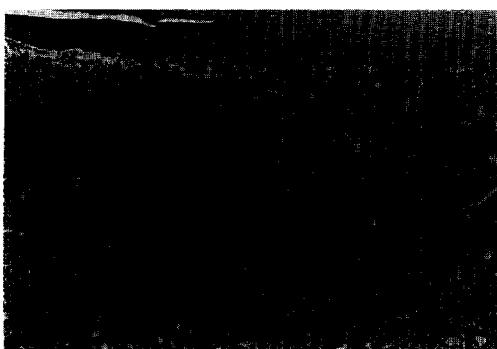
참 고 문 헌

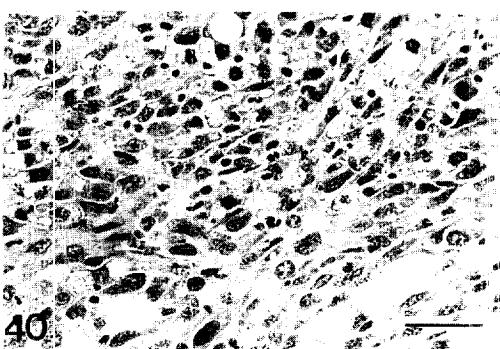
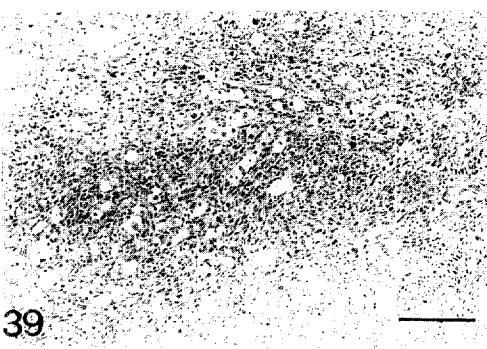
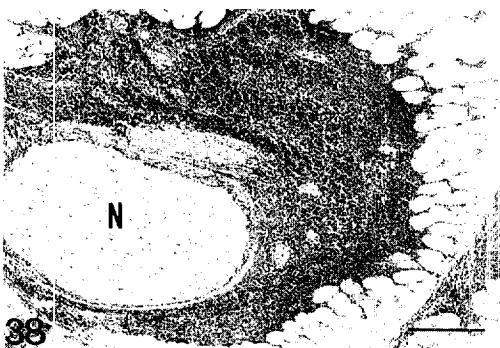
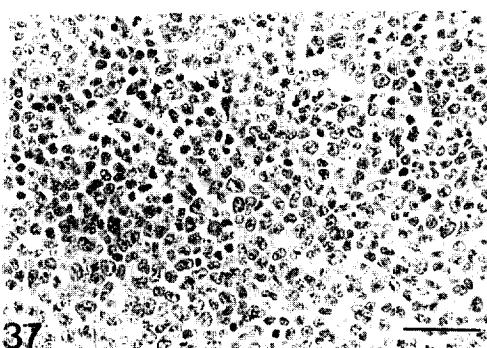
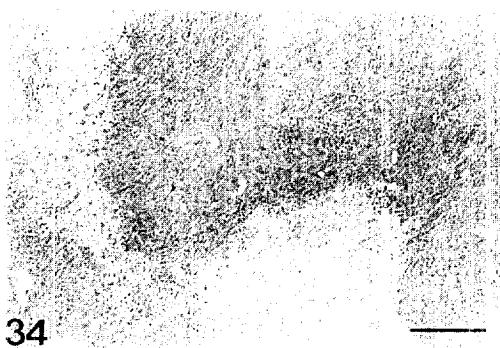
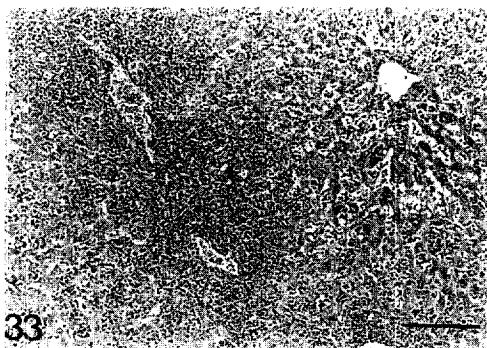
1. Brenblum I, Shubik P. The role of croton oil applications. associated with a single painting of a carcinogen, in tumor incidence of the mouse's skin. *Br J Cancer* 1974a ; 1 : 379~381.
2. Brenblum I, Shubik P. A new, quantitative approach to the study of stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin. *Br J Cancer* 1974b ; 1 : 383~391.
3. Chan P, Ead JF, Cohen LA, et al. Influence of mammary tumors by N-nitrosomethylurea : Associated hormone changes and between Sprague-Dawley and F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1977 ; 59(4) : 1279~1283.
4. Dunn TB. Normal and pathological anatomy of the reticular tissue in laboratory mice, with a classification and discussion of neoplasms. *J Nat Cancer Inst* 1954 ; 14 : 1231~1233.
5. Dunn TB, Andervont HB. Histology of some neoplasms and non-neoplastic lesions found in wild mice maintained under laboratory conditions. *J Nat Cancer Inst* 1963 ; 31 : 873~901.
6. Eaton GJ, Jonson FN, Custer RP, et al. The Icr : Ha (ICR) mouse : Accurrent account of breeding, mutations, diseases, and mortality. *Lab Ani* 1980 ; 14 : 17~24.
7. Everett R. Factors affecting spontaneous tumor in incidence rates in mice. A literature review. *CRG Rev* 1984 ; 13 : 235~251.
8. Farber E. The multistep nature of cancer development. *Cancer Res* 1984 ; 44 : 4219~4223.
9. Friedewald WF, Rous P. The initiating and promoting elements in tumor production. An analysis of the effects of tar, benzopylene and methylcholanthrene on rabbit skin. *J Exp Med* 1944 ; 80 : 101~125.
10. Gardner WU, Dougherty TF, Williams WL. Lymphoid tumors in mice receiving steroid hormones. *Cancer*

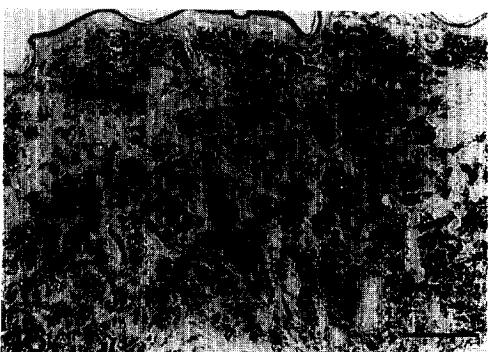
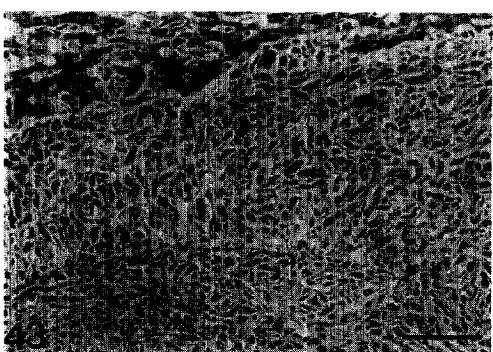
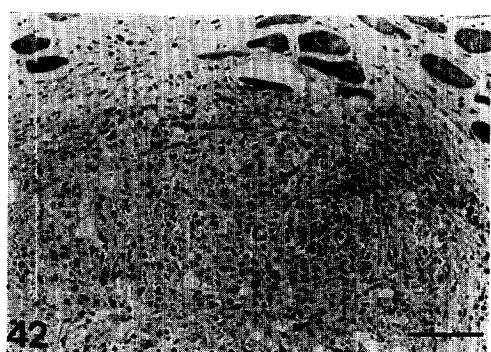












- cer Res 1944 ; 4 : 73~87.
11. Glaister JR. The aging mouse. In : *Principles of toxicological pathology*. Taylor & Francis, London and Philadelphia. 1986 ; 182~203.
 12. Haseman JK, Huff J, Boorman GA. Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents. *Toxicol Pathol* 1984 ; 12 : 125~135.
 13. Heston WE, Vlahakis G, Deringer MK. High incidence of spontaneous hepatomas and the increase of this incidence with urethan in C₃H, C₃Hf and C₃He male mice. *J Natl Cancer Inst* 1960 ; 24 : 425~435.
 14. Hoag WG. Spontaneous cancer in mice. *Ann N Y Acad Sci* 1963 ; 108 : 805~831.
 15. Homburger F, Russfield AB, Weisburger JH, et al. Aging changes in CD-1 HaM/ICR mice reared under standard laboratory conditions. *J Natl Cancer Inst* 1975 ; 55 : 37~45.
 16. Kanasawa M, Schroeder HA. Life term studies on the effects of arsenic, germanium, tin and vanadium on spontaneous tumor in mice. *Cancer Res* 1967 ; 27 : 1192~1195.
 17. Maita K, Hirano M, Harada T, et al. Mortality, major cause of moribundity, and spontaneous tumors in CD-1 mice. *Toxicol Pathol* 1988 ; 16(3) : 340~349.
 18. Murphy ED. SJL/J, a new inbred strains of mouse with a high, early incidence of reticular cell neoplasm. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 1963 ; 4 : 46.
 19. Murphy JB, Strum E. Primary lung tumors in mice following the cutaneous application of coal tar. *J Expt Med* 1925 ; 42 : 693~699.
 20. Percy DH, Jonas AM. Incidence of spontaneous tumors in CD(R)-1 HaM/ICR mice. *J Natl Cancer Inst* 1971 ; 46 : 1045~1065.
 21. Prejean JD, Peckham JC, Casey AE, et al. Spontaneous tumors in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Cancer Res* 1973 ; 33 : 2768~2733.
 22. Rabstein LS, Peters RL, Spahn GJ. Spontaneous tumors and pathologic lesions in SWR/J mice. *J Natl Cancer Inst* 1973 ; 50 : 751~758.
 23. Radl J, Hollander CF, van den Berg P, et al. Idiopathic paraproteinemia. I. Studies in an animal model the aging C57BL/KaLwRij mouse. *Clin Expt Immunol* 1978 ; 33 : 395~402.
 24. Ranadive KJ, Karande KA, D'costa V. Spontaneous lesions in the new inbred 'ICRC' mouse and its F1 cross with C₃H. *The Indian J of Cancer* 1972 ; 9 : 14 ~22.
 25. Rice MC, O'Brien SJ. Genetic variance of laboratory outbred Swiss mice. *Nature* 1980 ; 283 : 157~161.
 26. Rowlett C, Chesterman FC, Sheriff MU. Lifespan age changes and tumor incidence in an aging C₅₇BL mouse colony. *Lab Ani* 1976 ; 10 : 419~442.
 27. Sabine JR, Horton BJ, Wicks MB. Spontaneous tumors in C3H-A^{VY} and C3H-A^{VY}fB mice : High incidence in the united states and low incidence in Australia. *J Natl Cancer Inst* 1973 ; 50 : 1237~1242.
 28. Sasaki T, Yioshida T. Experimentelle erzeugung des leberkarzinoms durch futterung mit o-aminoazotoluol. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 1935 ; 295 : 175~200.
 29. Schroeder H, Mitchener M. Scandium, Chromium (VI), Gallium, Yttrium, Rhodium, Palladium, Indium in mice. Effects on growth and life span. *J Nutr* 1971 ; 101 : 1431~1437.
 30. Sher SP. Tumors in control mice : Literature tabulation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974 ; 30 : 337~359.
 31. Sivak A. 19. chemical carcinogenesis In : Foster HL, Small JD, Fox GJ, ed. *The mouse in biomedical research*. Academic press. Vol. 4, 1982 ; 341~347.
 32. Smith CS, Pilgrim HI. Spontaneous neoplasms in germfree BALB/cPi mice (35935). *Proc Soc Exp Biol Med* 1971 ; 138 : 542~544.
 33. Smith GS, Walford RL, Mickey MR. Lifespan and incidence of cancer and other diseases in selected long-lived inbred mice and their F1 hybrids. *J Natl Cancer Inst* 1973 ; 50 : 1195~1213.
 34. Squire RA, Goodman DG, Velerio MG, et al. 12. Tumors. In : Benirschke K, Garner FM, Jones TC, ed. *Pathology of laboratory animals*. Vol 2. Springer-Verlag, Berlin and New York. 1978 ; 1052~1262.
 35. Staats J. Standardized nomenclature for inbred strains of mice : Sixth listing. *Cancer Res* 1976 ; 36 : 4333~4377.
 36. Suzuki S, Matsuoka A, Niki R, et al. Pathological studies on tumors in mice. *Expt Ani* 1981 ; 30(4) : 407~420.
 37. Tannenbaum A. Initiation and growth of tumors. I. Effects of under-feeding, *Am J Cancer* 1940 ; 38 :

- 335~350.
38. Tannenbaum A. The genesis and growth of tumors. II. Effects of caloric restriction per se. *Cancer Res* 1942 ; 2 : 460~467.
 39. Tarone RE, Chu KC, Ward JM, Variability in the rates of some common naturally occurring tumors in Fisher 344 rats and (C₅₇BL/6N × C₃H/HeN) F1 (B₆C₃F1) mice. *J Natl Cancer Inst* 1981 ; 66 : 1175 ~1181.
 40. Turusov VS, Porta GD, Hollander CF, ed. *Pathology of tumors in laboratory animals*. vol. II. *Tumor of the mouse*. International agency for research on cancer, Lyon. 1979.
 41. Vesselinovich SD, Rao KVN, Mihailovich N, et al. Development of broad spectrum of tumors by ethylnitrosourea in mice and the modifying role of age, sex and strain. *Cancer Res* 1974 ; 34 : 2530~2010.
 42. Ward JM, Goodman DG, Squire RA, et al. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C₅₇BL/6N × C₃H/HeN)F1(B₆C₃F1) mice. *J Natl Cancer Inst* 1979 ; 63 : 849~854.
 43. Wolf NS, Giddens WE, Martin GM. Life table analysis and pathologic observations in male mice of a long-lived hybrid strain (Af × C₅₇BL/6N)F1. *J Gerontol* 1988 ; 43(3) : 71~78.
 44. Zurcher C, VanZwieten MJ, Solleveld HA, et al. 2. Aging research. In : Foster HL, Small JD, Fox GJ, ed. *The mouse in biomedical research*. Vol. 4, Academic press. 1982 ; 11~33.
 45. 강부현, 하창수. New Zealand White 토끼의 신아 세포종(nephroblastoma) 자연발생례. *대한수의학회지* 1992 ; 32(1) : 111~115.
 46. 김대용, 임창형, 이영순. 마우스의 자연발생 형질세포종양에 관한 병리학적 관찰. *한국실험동물학회지* 1987 ; 3(1) : 9~20.
 47. 신재호, 임창형. 랫드에서 자연발생한 정소종양의 병리학적 관찰. *한국실험동물학회지* 1991 ; 7(2) : 97~105.
 48. 이범섭, 임창형. 마우스에서 자연발생한 폐장종양에 관한 병리학적 관찰. *한국실험동물학회지* 1991 ; 5(1) : 47~57.
 49. 이영순. 실험동물학. 서울대학교 출판부 1983 ; 173 ~183.
 50. 윤쾌병, 임창형. 마우스의 갑상선에 발생한 선암례. *수의계* 1961 ; 5(1) : 8~9.
 51. 정성대, 임창형, 이영순. 마우스에서 자연발생한 유선종양에 관한 병리학적 관찰. *한국실험동물학회지* 1987 ; 3(1) : 21~32.
 52. 한정희, 임창형, 박옹복 등. 마우스에 자연발생한 골수성 백혈병에 관한 병리학적 관찰. *한국실험동물학회지* 1986 ; 2(1) : 167~179.